

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 503 621**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2007** **E 12179717 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2557180**

54 Título: **Métodos para detectar trastornos autoinmunitarios**

30 Prioridad:

24.04.2006 US 794393 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.10.2014

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)

1 DNA Way

South San Francisco CA 94080-4990, US

72 Inventor/es:

ABBAS, ALEXANDER;

MODREK, BARMAK y

TOWNSEND, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 503 621 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para detectar trastornos autoinmunitarios

5 Campo técnico

La presente invención se refiere en general a los campos de la determinación molecular de enfermedades autoinmunitarias. Más específicamente, la invención se refiere a métodos y composiciones basados en identificaciones moleculares asociadas con diversos aspectos de trastornos autoinmunitarios.

10 Antecedentes

Se cree ahora que varios trastornos autoinmunitarios se caracterizan por la introducción de autoanticuerpos contra diversos autoantígenos. Por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico (SLE) es una enfermedad autoinmunitaria en la que autoanticuerpos provocan daño orgánico uniéndose a células y tejidos hospedadores y formando complejos inmunitarios que se depositan en tejidos vasculares y activan células inmunitarias. El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por inflamación en las glándulas del cuerpo. También se encuentran habitualmente otros trastornos autoinmunitarios, incluyendo pero sin limitación nefropatía de IgA, psoriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, etc.

El interferón alfa (IFN- α) es un interferón de Tipo I fuertemente implicado en la etiología de varios trastornos inmunitarios, tales como SLE. Se cree que los enfoques de tratamiento que implican alteración de la señalización de IFN- α pueden ser un tratamiento eficaz para dichos trastornos. Se sabe que los niveles de IFN- α están elevados en SLE, y se ha observado que el tratamiento de pacientes con IFN- α provoca de forma reversible síntomas similares al SLE en receptores. Otras numerosas líneas de pruebas han ligado IFN- α y SLE.

Los mecanismos por los que el IFN- α ejerce sus efectos sobre la transcripción de genes en células diana se han investigado exhaustivamente. Se ha determinado la cascada del segundo mensajero, se han definido los sitios de unión reguladores en cis para factores de transcripción activados, y varios estudios han explorado la expresión de qué genes se modula. Los más exhaustivos de estos estudios se han realizado con micromatrices de oligonucleótidos, pero las definiciones de los perfiles de expresión génica de respuesta a interferón aún no están completas, al menos en parte debido a que hasta recientemente las micromatrices no contenían un conjunto muy completo de indicadores para los genes del genoma humano, y también debido a que diversas dificultades técnicas evitaban la identificación de conjuntos de genes marcadores ampliamente aplicables pero sencillos que se correlacionaran de forma fiable con las afecciones patológicas de interés. Los documentos WO 2005/051988 y WO 2006/020899 describen genes que se expresan diferencialmente en SLE.

Uno de los retos más difíciles en el tratamiento clínico de enfermedades autoinmunitarias es la identificación precisa y temprana de las enfermedades en un paciente. Para este fin, sería altamente ventajoso tener métodos de diagnóstico de base molecular que puedan usarse para identificar de forma objetiva la presencia y/o alcance de la enfermedad en un paciente. La invención descrita en el presente documento proporciona estos métodos y otros beneficios.

45 Divulgación de la invención

La invención proporciona métodos como se definen en las reivindicaciones adjuntas. La divulgación proporciona métodos y composiciones para identificar trastornos autoinmunitarios basándose al menos en parte en la identificación del gen o los genes cuya expresión se asocia con la presencia y/o alcance del lupus eritematoso sistémico (SLE), en el que el SLE es a su vez una enfermedad autoinmunitaria prototípica cuyas identificaciones de genes asociados con la enfermedad también son aplicables en otras enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, en una realización, se identificaron genes modulados en respuesta a señalización por IFN- α . Después se ensayó la información generada por este enfoque y se modificó para desarrollar una medida concisa y cuantitativa del grado en el que las muestras celulares o tisulares muestran respuestas características de trastornos autoinmunitarios. Como se muestra en el presente documento, la detección de uno o más genes específicos desvelados en el presente documento puede ser un indicador útil e informativo de la presencia y/o alcance de trastornos autoinmunitarios en un paciente. Además, la métrica o cocientes equivalentes que son indicativos de presencia y/o gravedad de enfermedad asociada a interferón pueden generarse por transformación apropiada de información de la expresión génica de biomarcadores. Se desvelan en el presente documento transformaciones ejemplares y la métrica resultante, generados basándose en los datos de expresión génica que también se desvelan en el presente documento.

Se desvela en el presente documento un método que comprende determinar si un sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la presencia de dicha célula indica que el

sujeto tiene un trastorno autoinmunitario.

Se desvela en el presente documento un método para predecir la sensibilidad de un sujeto a terapia de enfermedad autoinmunitaria, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la presencia de dicha célula indica que el sujeto sería sensible a la terapia de enfermedad autoinmunitaria.

Se desvela en el presente documento un método para controlar la enfermedad residual mínima en un sujeto tratado para una enfermedad autoinmunitaria, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la detección de dicha célula es indicativa de la presencia de enfermedad autoinmunitaria residual mínima.

Se desvela en el presente documento un método para detectar una patología autoinmunitaria en un sujeto, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la detección de dicha célula es indicativa de la presencia de una patología autoinmunitaria en el sujeto.

Se desvela en el presente documento un método para evaluar la predisposición de un sujeto a desarrollar un trastorno autoinmunitario, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la detección de dicha célula es indicativa de una predisposición del sujeto a desarrollar el trastorno autoinmunitario.

Se desvela en el presente documento un método para diagnosticar un trastorno autoinmunitario en un sujeto, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la detección de dicha célula indica que el sujeto tiene un trastorno autoinmunitario.

Se desvela en el presente documento un método para distinguir entre patologías activas e inactivas (por ejemplo, SLE activo e inactivo) en un sujeto, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la detección de dicha célula indica que el sujeto tiene el trastorno autoinmunitario en un estado activo.

Se desvela en el presente documento un método para determinar la presencia y/o elevación de anticuerpos anti ADNbc en un sujeto, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en el que la detección de dicha célula indica la presencia y/o elevación de anticuerpos anti ADNbc en el sujeto.

Los métodos de la divulgación proporcionan información útil para determinar las etapas de intervención clínica apropiadas, si son y cuando sean apropiadas. Por lo tanto, en una realización de un método de la divulgación el método comprende además una etapa de intervención clínica basada en resultados de la evaluación de la expresión de uno o más de los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 (incluyendo, por ejemplo, cualquier combinación de genes (por ejemplo, los enumerados en la Tabla 4)). Por ejemplo, la intervención apropiada puede implicar etapas profilácticas y de tratamiento, o ajuste o ajustes de cualquier etapa profiláctica o de tratamiento actual basándose en información de expresión génica obtenida por un método de la invención.

Como resultará evidente para un experto en la materia, en cualquier método de la divulgación, aunque la detección de la expresión aumentada de un gen indicaría de forma concluyente una característica de una enfermedad (por ejemplo, presencia, estadio o alcance de una enfermedad), la no detección de expresión aumentada de un gen también sería informativa proporcionando la caracterización recíproca de la enfermedad.

Se desvela en el presente documento una composición que comprende polinucleótidos capaces de hibridar específicamente con al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3, o complementos de dichos

genes. Los polinucleótidos pueden proporcionarse como una matriz, microplaca génica o conjunto génico (por ejemplo, un conjunto de genes o fragmentos de los mismos, proporcionados por separado o como una mezcla).

Se desvela en el presente documento un kit que comprende una composición de la invención, e instrucciones para usar la composición para detectar un trastorno autoinmunitario determinando si la expresión de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 está a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal. La composición puede comprender una matriz/microplaca génica/conjunto de genes capaz de hibridar específicamente con al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o cualquier número hasta todos los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3. La composición puede comprender moléculas de ácido nucleico que codifican al menos una parte de un polipéptido codificado por un gen enumerado en la Tabla 1, 2 y/o 3. La composición puede comprender cebadores de ácido nucleico capaces de unirse con y efectuar la polimerización (por ejemplo, amplificación) de al menos una parte de un gen enumerado en la Tabla 1, 2 y/o 3. La composición puede comprender un agente de unión (por ejemplo, cebador, sonda) que detecta específicamente un gen (o complemento del mismo) (o producto génico correspondiente) enumerado en la Tabla 1, 2 y/o 3. La composición puede comprender un agente de unión que se une específicamente con al menos una parte de un polipéptido codificado por un gen enumerado en la Tabla 1, 2 y/o 3.

Los métodos y composiciones desvelados en el presente documento pueden comprender uno o más de los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3. Si se utiliza o se incluye más de un gen en un método o composición desvelado en el presente documento, los más de un gen pueden ser cualquier combinación de cualquier número de los genes enumerados (sin ningún orden particular) en la Tabla 1, 2 y/o 3. Por ejemplo, una combinación de genes puede comprender solamente dos genes que están enumerados, concretamente OAS3 y HERC5. Una combinación de genes puede comprender solamente tres, solamente cuatro, solamente cinco o solamente seis genes que están enumerados. Una combinación de genes puede comprender al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis genes que están enumerados. Una combinación de genes puede comprender OAS3, HERC5 y uno o más de los otros genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3. Una combinación de genes puede comprender, consistir o consistir esencialmente en una combinación de 3 genes (genes 1, 2 y 3) como se indica en la Tabla 4B. Puede indicarse que dicha combinación de 3 genes tiene un valor de correlación de Pearson de al menos aproximadamente 0,7, al menos aproximadamente 0,75, al menos aproximadamente 0,8, al menos aproximadamente 0,85, al menos aproximadamente 0,9, al menos aproximadamente 0,95, al menos aproximadamente 0,97, al menos aproximadamente 0,98 o al menos aproximadamente 0,99. Dicha combinación de 3 genes puede comprender (1) IFIT4, OAS1, y MX1; o (2) OASL, CHMP5, y ZBP1; o (3) IFI44L, OASL, y CIG5; o (4) IFI44L, CIG5, y ZBP1; o (5) EPSTI1, TYKI, y MX1; o (6) IFIT4, HERC5, y TYKI; o (7) IFIT4, TYKI, y XIAP; o (8) IFI44L, OASL, y ZBP1; o (9) IFI44L, IFIT4, y OASL; o (10) IFI4, OAS1, y IFIT1; o (11) EPSTI1, HERC5, y TYKI; o (12) IFI44L, EPSTI1, y OASL; o (13) IFI44L, EPSTI1, y OAS3; o (14) EPSTI1, TYKI, y IFIT1; o (15) G1P2, SAMD9L, y SP110. Una combinación de genes puede comprender uno o más de los genes enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3, combinados además con uno o más genes adicionales que no están enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3 (por ejemplo, un gen que se sabe que está asociado con una enfermedad autoinmunitaria pero no asociado con la inducción por interferones específicamente).

Como se desvela en el presente documento, pueden incluirse uno o más genes de referencia (es decir, genes que, cuando se evalúan por sí solos, no se sabe que sean indicativos de la enfermedad y/o afección de interés). Dichos genes de referencia pueden incluir genes constitutivos. Por ejemplo, los genes de referencia adecuados pueden ser genes constitutivos que pueden actuar como genes de referencia/control indicativos de los niveles de expresión génica de línea basal en una muestra. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden usar uno o más genes enumerados en las Tablas 1, 2, 3 y/o 4 en combinación con uno o más genes constitutivos tales como proteína ribosómica L19 (RPL19; NP_000972), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), actinas (por ejemplo, β -actina), tubulinas, hipoxantina fosforribosiltransferasa (HRPT) y otras proteínas/genes ribosómicos (por ejemplo, 28S, 18S).

Se desvela en el presente documento un método para identificar un valor métrico correlacionado con la presencia y/o alcance de un trastorno autoinmunitario en un sujeto o muestra, comprendiendo dicho método:

- (a) estimar un grupo de conjuntos de sondas que se asocie colectivamente con un patrón en el que la expresión de genes representados por los conjuntos de sondas se asocie con una característica de enfermedad;
- (b) generar un factor de ponderación que pondere los conjuntos de sondas de acuerdo con una escala que refleje el alcance de la coincidencia de cada conjunto de sondas individual con la tendencia del grupo de los conjuntos de sondas, y calcular el coeficiente de correlación de cada perfil de conjunto de sondas con el perfil medio calculado;
- (c) determinar un factor de escala, en el que el factor de escala es el valor requerido para cambiar la escala de los conjuntos de sonda individuales a 1;
- (d) multiplicar el factor de escala por el factor de ponderación para generar un factor compuesto;
- (e) multiplicar las identificaciones de una muestra de sangre normal con el factor compuesto, y promediar los valores resultantes tanto entre conjuntos de sondas como entre muestras para generar un valor medio, e invertir el valor medio para producir un factor de escala global;
- (f) multiplicar cada factor de ponderación por el factor de escala global para obtener un vector de valores

escalares, y multiplicar los valores escalares por una identificación de expresión de una muestra de interés, y promediar los valores resultantes para producir una única métrica que sea indicativa del grado de expresión génica asociada con interferones de Tipo I en la muestra.

5 En el método del párrafo anterior, en la etapa (a), el grupo de conjuntos de sondas puede comprender conjuntos de sondas que incluyen, o se agrupan en torno al par de conjuntos de sondas más estrechamente correlacionado central en el subgrupo asociado con una característica de enfermedad.

10 En el método de los párrafos anteriores, en la etapa (b), el factor puede generarse transformando los datos de expresión del grupo de conjuntos de sondas en puntuaciones z que comprenden cambios de escala medio a 1, transformación logarítmica en base 2, después cambio de escala a una desviación típica de la media de 1.

15 En el método de los párrafos anteriores, en la etapa (e), el factor de escala global puede ser útil para transformar el resultado de la media de los conjuntos de sondas de una muestra de interés en una métrica, en el que la métrica es 1 si la muestra es de un sujeto normal, sano.

20 En el método de cualquiera de los párrafos anteriores, el grupo de conjuntos de sondas puede comprender al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o cualquier número hasta todos los enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3. El grupo de conjuntos de sondas comprende todos los enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3.

25 Se desvela en el presente documento un método que comprende comparar una primera métrica obtenida por un método descrito en el presente documento para una muestra obtenida de un sujeto de interés con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia indica la presencia de un trastorno autoinmunitario en el sujeto de interés.

30 Se desvela en el presente documento un método para predecir la sensibilidad de un sujeto a la terapia de enfermedad autoinmunitaria, comprendiendo dicho método comparar una primera métrica obtenida por un método descrito en el presente documento para una muestra obtenida del sujeto con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia indica que el sujeto sería sensible a la terapia de enfermedad autoinmunitaria.

35 Se desvela en el presente documento un método para controlar la enfermedad residual mínima en un sujeto tratado para una enfermedad autoinmunitaria, comprendiendo dicho método comparar una primera métrica obtenida por un método descrito en el presente documento para una muestra obtenida del sujeto con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma y/o no tratada), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia es indicativa de la presencia de enfermedad autoinmunitaria residual mínima.

40 Se desvela en el presente documento un método para detectar una patología autoinmunitaria, comprendiendo dicho método comparar una primera métrica obtenida por un método descrito en el presente documento para una muestra de un sujeto que se sospecha que tiene la patología autoinmunitaria con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia es indicativa de la presencia de la patología autoinmunitaria en el sujeto.

50 Se desvela en el presente documento un método para evaluar la predisposición de un sujeto a desarrollar un trastorno autoinmunitario, comprendiendo dicho método comparar una primera métrica obtenida por un método descrito en el presente documento para una muestra obtenida del sujeto con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia es indicativa de una predisposición del sujeto a desarrollar el trastorno autoinmunitario.

55 Se desvela en el presente documento un método para diagnosticar un trastorno autoinmunitario en un sujeto, comprendiendo dicho método comparar una primera métrica obtenida por un método descrito en el presente documento para una muestra obtenida del sujeto con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia indica que el sujeto tiene dicho trastorno autoinmunitario.

60 Se desvela en el presente documento un método para distinguir entre las patologías activas e inactivas (por ejemplo, SLE activo e inactivo) en un sujeto, comprendiendo dicho método comparar una primera métrica obtenida por un método descrito en el presente documento para una muestra obtenida del sujeto con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia indica que el sujeto tiene el trastorno autoinmunitario en un estado activo.

65 Se desvela en el presente documento un método para determinar la presencia y/o elevación de anticuerpos anti ADNbc en un sujeto, comprendiendo dicho método comparar una primera métrica obtenida por un método descrito

en el presente documento para una muestra obtenida del sujeto con una métrica de referencia obtenida de una muestra de referencia (por ejemplo, normal, sana, no enferma), en el que una primera métrica que es superior a una métrica de referencia indica la presencia y/o elevación de anticuerpos anti ADNbc en el sujeto.

- 5 Puede obtenerse una métrica de referencia usando un método descrito en el presente documento para una muestra de una muestra de control (por ejemplo, como se obtiene de un tejido, célula y/o sujeto sano, no enfermo y/o no tratado).

10 Las etapas en los métodos para examinar la expresión de uno o más biomarcadores pueden realizarse en diversos formatos de ensayo, incluyendo ensayos que detectan la expresión de ARNm (incluyendo pero sin limitación convertir ARNm a ADNc, opcionalmente seguido de amplificación de ácidos nucleicos), ensayos enzimáticos que detectan la presencia de actividad enzimática, y ensayos inmunohistoquímicos. Opcionalmente, la muestra tisular o celular comprende tejido o células enfermas.

15 Se desvelan en el presente documento métodos para tratar un trastorno en un mamífero, tal como un trastorno relacionado con el sistema inmunitario, que comprenden las etapas de obtener una muestra tisular o celular del mamífero, examinar el tejido o las células con respecto a expresión (por ejemplo, cantidad de expresión) de uno o más biomarcadores, y después de determinar que dicha muestra tisular o celular expresa dicho o dichos biomarcadores (por ejemplo, en los que los biomarcadores se expresan en cantidades superiores a una muestra de referencia (control)), administrar una cantidad eficaz de un agente terapéutico a dicho mamífero. Las etapas en los métodos para examinar la expresión de uno o más biomarcadores pueden realizarse en diversos formatos de ensayo, incluyendo ensayos que detectan la expresión de ARNm, ensayos enzimáticos que detectan la presencia de actividad enzimática, y ensayos inmunohistoquímicos. Opcionalmente, los métodos comprenden tratar un trastorno autoinmunitario en un mamífero. Opcionalmente, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de un agente terapéutico dirigido (por ejemplo, un anticuerpo que se une con y/o bloquea la actividad de interferones de Tipo 1 y/o su receptor o sus receptores correspondientes), y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico (por ejemplo, esteroides, etc.) a dicho mamífero.

25 Los biomarcadores pueden seleccionarse de los enumerados en las Tablas 1, 2 y/o 3.

30 **Breve descripción de los dibujos**

Figura 1A-F. El alineamiento de una representación de densidad de genes inducidos por interferón con un mapa de calor de grupos jerárquicos bidimensional de las muestras de pacientes de control y con SLE muestra una

35 única región altamente enriquecida en genes inducidos por interferón.

Figura 2. Las puntuaciones de IRGM de pacientes con SLE Activo son significativamente superiores a los controles normales.

Figura 3. Ejemplos de pacientes con SLE cuyos niveles de IRGM y anti ADNbc están bien correlacionados.

40 Figura 4. Los valores de Rho de la correlación de Spearman de sondas con la identificación de IRG revelan el alcance de la región que contiene señal de IRG.

Figura 5. Correlación de Pearson de la combinación de tres genes frente a la combinación de 24 genes ilustrada como un histograma.

45 **Modos para llevar a cabo la invención**

Técnicas generales

La práctica de la presente invención empleará, a no ser que se indique de otro modo, técnicas convencionales de biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro de la experiencia de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía, tal como "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", segunda edición (Sambrook *et al.*, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M. J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R. I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Current Protocols in Molecular Biology" (F. M. Ausubel *et al.*, eds., 1987, y actualizaciones periódicas); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis *et al.*, eds., 1994).

55 Los cebadores, oligonucleótidos y polinucleótidos empleados en la presente invención pueden generarse usando técnicas convencionales conocidas en este campo.

A no ser que se definan de otro modo, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Singleton *et al.*, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2ª ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, N. Y. 1994), y March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4ª ed., John Wiley & Sons (Nueva York, N. Y. 1992), proporcionan a un experto en la materia una guía general para muchos de los términos usados en la presente solicitud.

Definiciones

El término “matriz” o “micromatriz”, como se usa en el presente documento se refiere a una disposición ordenada de elementos de matriz hibridables, preferentemente sondas polinucleotídicas (por ejemplo, oligonucleótidos), en un sustrato. El sustrato puede ser un sustrato sólido, tal como un portaobjetos de vidrio, o un sustrato semisólido, tal como membrana de nitrocelulosa. Las secuencias de nucleótidos pueden ser de ADN, ARN o cualquier permutación de los mismos.

Una “secuencia diana”, “ácido nucleico diana” o “proteína diana”, como se usa en el presente documento, es una secuencia polinucleotídica de interés, en la que se sabe o se sospecha que reside una mutación de la invención, cuya detección se desea. Generalmente, un “molde”, como se usa en el presente documento, es un polinucleótido que contiene la secuencia de nucleótidos diana. En algunos casos, las expresiones “secuencia diana”, “ADN molde”, “polinucleótido molde”, “ácido nucleico diana”, “polinucleótido diana” y variaciones de los mismos, se usan de forma intercambiable.

“Amplificación”, como se usa en el presente documento, generalmente se refiere al proceso de producir múltiples copias de una secuencia deseada. “Múltiples copias” significa al menos 2 copias. Una “copia” no significa necesariamente complementariedad o identidad de secuencia perfecta con la secuencia molde. Por ejemplo, las copias pueden incluir análogos de nucleótidos tales como desoxiinosina, alteraciones de secuencia intencionadas (tales como alteraciones de secuencia introducidas mediante un cebador que comprende una secuencia que es hibridable, pero no complementaria, con el molde) y/o errores de secuencia que aparecen durante la amplificación.

La expresión/cantidad de un gen o biomarcador en una primera muestra está a un nivel “superior al” nivel en una segunda muestra si el nivel/cantidad de expresión del gen o biomarcador en la primera muestra es de al menos aproximadamente 1,5X, 1,75X, 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X o 10X el nivel/cantidad de expresión del gen o biomarcador en la segunda muestra. Los niveles/cantidades de expresión pueden determinarse basándose en cualquier criterio adecuado conocido en la técnica, incluyendo pero sin limitación ARNm, ADNc, proteínas, fragmentos de proteína y/o copias génicas. Los niveles/cantidades de expresión pueden determinarse de forma cualitativa y/o cuantitativa.

“Polinucleótido,” o “ácido nucleico”, como se usan de forma intercambiable en el presente documento, se refieren a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud, e incluyen ADN y ARN. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, nucleótidos o bases modificados, y/o sus análogos, o cualquier sustrato que pueda incorporarse en un polímero por ADN o ARN polimerasa. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y sus análogos. Si está presente, la modificación de la estructura de nucleótidos puede transmitirse antes o después del ensamblaje del polímero. La secuencia de nucleótidos puede interrumpirse por componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, tal como por conjugación con un componente marcador. Otros tipos de modificaciones incluyen, por ejemplo, “recubrimientos de los extremos”, sustitución de uno o más de los nucleótidos de origen natural con un análogo, modificaciones internucleotídicas tales como, por ejemplo, los que tienen enlaces no cargados (por ejemplo, metil fosfonatos, fosfotriésteres, fosfoamidatos, carbamatos, etc.) y los que tienen enlaces cargados (por ejemplo fosforotioatos, fosforoditioatos, etc.), los que contienen restos colgantes, tales como, por ejemplo, proteínas (por ejemplo, nucleasas, toxinas, anticuerpos, péptidos señal, pli-L-lisina, etc.), los que tienen intercaladores (por ejemplo, acridina, psoraleno, etc.), los que contienen quelantes (por ejemplo, metales, metales radiactivos, boro, metales oxidativos, etc.), los que contienen alquilantes, los que tienen enlaces modificados (por ejemplo, ácidos nucleicos alfa anoméricos, etc.), así como formas no modificadas del polinucleótido o los polinucleótidos. Además, cualquiera de los grupos hidroxilo habitualmente presentes en los azúcares puede reemplazarse, por ejemplo, por grupos fosfonato, grupos fosfato, protegerse por grupos protectores convencionales, o activarse para preparar enlaces adicionales a nucleótidos adicionales, o pueden conjugarse con soportes sólidos. El OH 5' y 3' terminal puede fosforilarse o sustituirse con aminas o restos de grupos de recubrimiento terminal orgánicos de 1 a 20 átomos de carbono. Otros hidroxilos también pueden derivatizarse a grupos protectores convencionales. Los polinucleótidos también pueden contener formas análogas de azúcares ribosa o desoxirribosa que generalmente se conocen en la técnica, incluyendo, por ejemplo, 2'-O-metil-2'-O-alilo, 2'-fluoro- o 2'-azido-ribosa, análogos de azúcares carbocíclicos, azúcares α -anoméricos, azúcares epiméricos tales como arabinosa, xilasas o lixosas, azúcares de piranosa, azúcares de furanosa, sedoheptulosas, análogos acíclicos y análogos nucleosídicos abásicos tales como metil ribósido. Uno más enlaces fosfodiéster pueden reemplazarse por grupos de enlace alternativos. Estos grupos de enlace alternativos incluyen, pero sin limitación, realizaciones en las que el fosfato se reemplaza por P(O)S (“tioato”), P(S)S (“ditiato”), “(O)NR 2 (“amidato”), P(O)R, P(O)OR', CO o CH 2 (“formacetal”), en los que cada R o R' es de forma independiente H o alquilo sustituido o no sustituido (1-20 C) que contiene opcionalmente un enlace éter (--O--), arilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o araldilo. No es necesario que todos los enlaces en un polinucleótido sean idénticos. La descripción anterior se aplica a todos los polinucleótidos a los que se hace referencia en el presente documento, incluyendo ARN y ADN.

“Oligonucleótido”, como se usa en el presente documento, generalmente se refiere a polinucleótidos cortos, generalmente monocatenarios, generalmente sintéticos que son, generalmente, pero no necesariamente, de menos de aproximadamente 200 nucleótidos de longitud. Los términos “oligonucleótido” y “polinucleótido” no son

mutuamente excluyentes. La descripción anterior para polinucleótidos es igual y completamente aplicable a oligonucleótidos.

5 Un “cebador” es generalmente un polinucleótido monocatenario corto, generalmente con un grupo 3'-OH libre, que se une con una diana potencialmente presente en una muestra de interés hibridando con una secuencia diana, y a continuación promueve la polimerización de un polinucleótido complementario de la diana.

10 La frase “amplificación génica” se refiere a un proceso por el que se forman múltiples copias de un gen o fragmento génico en una célula o línea celular particular. La región duplicada (un tramo de ADN amplificado) se denomina con frecuencia “amplicón”. Habitualmente, la cantidad del ARN mensajero (ARNm) producida, es decir, el nivel de expresión génica, también aumenta en proporción del número de copias realizadas del gen particular expresado.

15 El término “mutación”, como se usa en el presente documento, significa una diferencia en la secuencia de aminoácidos o ácido nucleico de una proteína o ácido nucleico particular (gen, ARN) en relación con la proteína o ácido nucleico de tipo silvestre, respectivamente. Una proteína o ácido nucleico mutado puede expresarse a partir de o hallarse en un alelo (heterocigoto) o ambos alelos (homocigoto) de un gen, y puede ser somático o de línea germinal.

20 “Inhibir” es disminuir o reducir una actividad, función y/o cantidad en comparación con una referencia.

El término “3'” generalmente se refiere a una región o posición en un polinucleótido u oligonucleótido 3' (cadena abajo) de otra región o posición en el mismo polinucleótido u oligonucleótido. El término “5'” se refiere en general a una región o posición en un polinucleótido u oligonucleótido 5' (cadena arriba) de otra región o posición en el mismo polinucleótido u oligonucleótido.

25 “Detección” incluye cualquier medio para detectar, incluyendo detección directa e indirecta.

30 El término “diagnóstico” se usa en el presente documento para referirse a la identificación de un estado molecular o patológico, enfermedad o afección, tal como la identificación de un trastorno autoinmunitario. El término “pronóstico” se usa en el presente documento para hacer referencia a la predicción de la probabilidad de síntomas de enfermedad atribuibles a trastorno autoinmunitario, incluyendo, por ejemplo, reaparición, brote y resistencia farmacológica, de una enfermedad autoinmunitaria. El término “predicción” se usa en el presente documento para referirse a la probabilidad de que un paciente responda favorable o desfavorablemente a un fármaco o conjunto de fármacos. En una realización, la predicción se refiere al alcance de esas respuestas. En una realización, la predicción se refiere a si y/o a la probabilidad de que un paciente sobreviva o mejore después del tratamiento, por ejemplo tratamiento con un agente terapéutico particular y durante un cierto período de tiempo sin reaparición de la enfermedad. Los métodos predictivos de la invención pueden usarse clínicamente para tomar decisiones de tratamiento seleccionando las modalidades de tratamiento más apropiadas para cualquier paciente particular. Los métodos predictivos de la presente invención son herramientas valiosas en la predicción de si un paciente probablemente responde favorablemente a un régimen de tratamiento, tal como un régimen terapéutico dado, incluyendo, por ejemplo, la administración de un agente terapéutico dado o combinación, intervención quirúrgica, tratamiento con esteroides, etc., o si es probable la supervivencia a largo plazo del paciente, después de un régimen terapéutico.

45 La expresión supervivencia “a largo plazo” se usa en el presente documento para referirse a la supervivencia durante al menos 1 año, 5 años, 8 años o 10 años después del tratamiento terapéutico.

50 La expresión “resistencia aumentada” a un agente terapéutico u opción de tratamiento particular, cuando se usa de acuerdo con la invención, significa respuesta reducida a una dosis convencional del fármaco o a un protocolo de tratamiento convencional.

55 La expresión “sensibilidad reducida” a un agente terapéutico u opción de tratamiento particular, cuando se usa de acuerdo con la invención, significa respuesta reducida a una dosis convencional del agente o a un protocolo de tratamiento convencional, cuando la respuesta reducida pueda compensarse (al menos parcialmente) aumentando la dosis de agente, o la intensidad del tratamiento.

60 La “respuesta del paciente” puede evaluarse usando cualquier criterio de valoración que indique un beneficio para el paciente, incluyendo, sin limitación, (1) inhibición, en algún grado, de la progresión de enfermedad, incluyendo ralentización y detención completa; (2) reducción del número de episodios y/o síntomas de enfermedad, (3) reducción del tamaño de la lesión; (4) inhibición (es decir, reducción, ralentización o detención completa) de la infiltración de células de la enfermedad en órganos y/o tejidos periféricos adyacentes, (5) inhibición (es decir, reducción, ralentización o detención completa) de la propagación de la enfermedad; (6) reducción de la respuesta autoinmunitaria, que puede, aunque no es necesario, dar como resultado la regresión o anulación de la lesión de enfermedad; (7) alivio, en algún grado, de uno o más síntomas asociados con el del trastorno; (8) aumento de la longitud de presentación sin enfermedad después de tratamiento; y/o (9) mortalidad reducida en un punto temporal dado después del tratamiento.

La expresión “inhibidor de interferón” como se usa en el presente documento se refiere a una molécula que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de tipo silvestre o interferón de Tipo 1 mutado. En consecuencia, el término “inhibidor” se define en el contexto del papel biológico del interferón de Tipo 1. En una realización, un inhibidor de interferón al que se hace referencia en el presente documento inhibe específicamente la señalización celular mediante la ruta del receptor de interferón/interferón de Tipo 1. Por ejemplo, un inhibidor de interferón puede interaccionar con (por ejemplo unirse con) el receptor de interferón alfa o con un interferón de Tipo 1 que normalmente se une con el receptor de interferón. En una realización, un inhibidor de interferón se une con el dominio extracelular del receptor de interferón alfa. En una realización, un inhibidor de interferón se une con el dominio intracelular del receptor de interferón alfa. En una realización, un inhibidor de interferón se une con el interferón de Tipo 1. En una realización, el interferón de Tipo 1 es un subtipo de interferón alfa. En una realización, el interferón de Tipo 1 no es interferón beta. En una realización, el interferón de Tipo 1 no es interferón omega. En una realización, la actividad biológica del interferón inhibida por un inhibidor de interferón se asocia con un trastorno inmunitario, tal como un trastorno autoinmunitario. Un inhibidor de interferón puede estar en cualquier forma, siempre que sea capaz de inhibir la actividad del interferón/receptor; los inhibidores incluyen anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales como se definen posteriormente en el presente documento), moléculas inorgánicas/orgánicas pequeñas, oligonucleótidos antisentido, aptámeros, péptidos/polipéptidos inhibidores, ARN inhibidores (por ejemplo, ARN de interferencia pequeños), combinaciones de los mismos, etc.

Los “anticuerpos” (Ab) e “inmunoglobulinas” (Ig) son glucoproteínas que tienen las mismas características estructurales. Aunque los anticuerpos muestran especificidad de unión por un antígeno específico, las inmunoglobulinas incluyen tanto anticuerpos como otras moléculas de tipo anticuerpo que generalmente carecen de especificidad antigénica. Los polipéptidos de este último tipo se producen, por ejemplo, a niveles bajos por el sistema linfático y a niveles aumentados por mielomas.

Los términos “anticuerpo” e “inmunoglobulina” se usan de forma intercambiable en el sentido más amplio e incluyen anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos o de longitud completa), anticuerpos policlonales, anticuerpos monovalentes, multivalentes, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos siempre que muestren la actividad biológica deseada) y también pueden incluir ciertos fragmentos de anticuerpo (como se describen en mayor detalle en el presente documento). Un anticuerpo puede ser quimérico, humano, humanizado y/o madurado por afinidad.

Los “fragmentos de anticuerpo” comprenden solamente una parte de un anticuerpo intacto, en el que la parte conserva preferentemente al menos una, preferentemente la mayoría o todas, de las funciones normalmente asociadas con esa parte cuando está presente en un anticuerpo intacto. En una realización, un fragmento de anticuerpo comprende un sitio de unión a antígeno del anticuerpo intacto y por lo tanto conserva la capacidad para unirse a antígeno. En otra realización, un fragmento de anticuerpo, por ejemplo uno que comprende la región Fc, conserva al menos una de las funciones biológicas normalmente asociadas con la región Fc cuando está presente en un anticuerpo intacto; tal como unión con FcRn, modulación de semivida de anticuerpos, función ADCC y unión con el complemento. En una realización, un fragmento de anticuerpo es un anticuerpo monovalente que tiene una semivida *in vivo* sustancialmente similar a un anticuerpo intacto. Por ejemplo, dicho fragmento de anticuerpo puede comprender una rama de unión a antígeno unida con una secuencia Fc capaz de conferir estabilidad *in vivo* al fragmento.

La expresión “anticuerpo monoclonal” como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, dirigiéndose contra un único antígeno. Además, a diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales que normalmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante en el antígeno.

Los anticuerpos monoclonales en el presente documento incluyen específicamente anticuerpos “quiméricos” en los que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica a u homóloga de secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la cadena o las cadenas es idéntico a u homólogo de secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada (Patente de Estados Unidos N° 4.816.567; y Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855 (1984)).

Las formas “humanizadas” de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que contienen secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En su mayoría, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los restos de una región hipervariable del receptor se reemplazan por restos de una región hipervariable de una especie no humana (anticuerpo donante) tal como ratón, rata, conejo o primate no humano que tiene la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, los restos de región marco conservada (FR) de la inmunoglobulina humana se reemplazan por restos no humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender restos que no se

encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donante. Estas modificaciones se realizan para refinar adicionalmente el rendimiento del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado opcionalmente comprenderá también al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina (Fc), normalmente la de una inmunoglobulina humana. Para detalles adicionales, véase Jones *et al.*, Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, Nature 332: 323-329 (1988); y Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593-596 (1992). Véase también los siguientes artículos de revisión y referencias citadas en los mismos: Vaswani y Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1: 105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23: 1035-1038 (1995); Hurler y Gross, Curr. Op. Biotech. 5: 428-433 (1994).

Un "anticuerpo humano" es uno que posee una secuencia de aminoácidos que se corresponde con la de un anticuerpo producido por un ser humano y/o se ha realizado usando cualquiera de las técnicas para realizar anticuerpos humanos como se desvelan en el presente documento. Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que comprende restos de unión a antígeno no humanos.

Un anticuerpo "madurado por afinidad" es uno con una o más alteraciones en una o más CDR/HVR del mismo que da como resultado una mejora de la afinidad del anticuerpo por antígeno, en comparación con un anticuerpo parental que no posee esa alteración o esas alteraciones. Los anticuerpos madurados por afinidad preferidos tendrán afinidades nanomolares o incluso picomolares por el antígeno diana. Se producen anticuerpos madurados por afinidad por procedimientos conocidos en la técnica. Marks *et al.* Bio/Technology 10: 779-783 (1992) describe la maduración de afinidad por redistribución de dominio VH y VL. Se describe mutagénesis aleatoria de restos de CDR/HVR y/o marco conservado en: Barbas *et al.* Proc Nat. Acad. Sci, USA 91: 3809-3813 (1994); Schier *et al.* Gene 169: 147-155 (1995); Yelton *et al.* J. Immunol. 155: 1994-2004 (1995); Jackson *et al.*, J. Immunol. 154(7): 3310-9 (1995); and Hawkins *et al.*, J. Mol. Biol. 226: 889-896 (1992).

La expresión "región Fc" se usa para definir la región C terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que puede generarse por digestión con papaína de un anticuerpo intacto. La región Fc puede ser una región Fc de secuencia nativa o una región Fc variante. Aunque los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina podrían variar, habitualmente se define que la región Fc de cadena pesada de IgG humana se extiende desde **un resto de aminoácido aproximadamente en la posición Cys226, o de aproximadamente la posición Pro230**, hasta el extremo carboxilo terminal de la región Fc. La región Fc de una inmunoglobulina generalmente comprende dos dominios constantes, un dominio CH2 y un dominio CH3, y opcionalmente comprende un dominio CH4. Por "cadena de región Fc" en el presente documento se entiende una de las dos cadenas polipeptídicas de una región Fc.

La expresión "agente citotóxico" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que inhibe o evita la función de células y/o provoca destrucción de células. Se pretende que la expresión incluya isótopos radiactivos (por ejemplo At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} e isótopos radiactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos y toxinas tales como toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluyendo fragmentos y/o variantes de las mismas.

Un anticuerpo "de bloqueo" o un anticuerpo "antagonista" es uno que inhibe o reduce la actividad biológica del antígeno con el que se une. Dicho bloqueo puede producirse por cualquier medio, por ejemplo, interfiriendo con la interacción proteína-proteína tal como unión de ligando con un receptor. En una realización, los anticuerpos de bloqueo o anticuerpos antagonistas inhiben sustancial o completamente la actividad biológica del antígeno.

Una "enfermedad autoinmunitaria" en el presente documento es una enfermedad o trastorno no maligno que surge de y se dirige contra los propios tejidos de un individuo. Las enfermedades autoinmunitarias en el presente documento excluyen específicamente enfermedades o afecciones malignas o cancerosas, especialmente excluyendo linfoma de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de tricoleucitos y leucemia mieloblástica crónica. Los ejemplos de enfermedades o trastornos autoinmunitarios incluyen, pero sin limitación, respuestas inflamatorias tales como enfermedades cutáneas inflamatorias incluyendo psoriasis y dermatitis (por ejemplo dermatitis atópica); esclerodermia sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); síndrome de dificultad respiratoria (incluyendo síndrome de dificultad respiratoria del adulto; SDRA); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; colitis; glomerulonefritis; afecciones alérgicas tales como eczema y asma y otras afecciones que implican la infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas; aterosclerosis; deficiencia de adhesión de leucocitos; artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico (SLE) (incluyendo pero sin limitación nefritis lúpica, lupus cutáneo), diabetes mellitus (por ejemplo diabetes mellitus de Tipo I o diabetes mellitus insulino dependiente); esclerosis múltiple; síndrome de Reynaud; tiroiditis autoinmunitaria; tiroiditis de Hashimoto; encefalomiелitis alérgica; síndrome de Sjogren; diabetes de aparición juvenil; y respuestas inmunitarias asociadas con la hipersensibilidad aguda y retardada mediada por citocinas y linfocitos T normalmente hallados en tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa (enfermedad de Addison); enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC); síndrome de lesión orgánica

múltiple; anemia hemolítica (incluyendo, pero sin limitación crioglobulinemia o anemia positiva de Coombs); miastenia grave; enfermedades mediadas por complejo antígeno-anticuerpo; enfermedad de membrana basal antiglomerular; síndrome antifosfolipídico; neuritis alérgica; enfermedad de Graves; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; penfigoide ampolloso; pénfigo; poliendocrinopatías autoinmunitarias; enfermedad de Reiter; síndrome de la persona rígida; enfermedad de Behcet; arteritis de células gigantes; nefritis de complejo inmunitario; nefropatía de IgA; polineuropatías de IgM; púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP) o trombocitopenia autoinmunitaria; etc.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" se refiere a intervención clínica en un intento de alterar la evolución natural del individuo o célula que se trata, y puede realizarse bien para profilaxis o durante el transcurso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen evitar la aparición o reaparición de enfermedad, alivio de los síntomas, reducción de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, reducir la tasa de progresión de la enfermedad, alivio o paliación de la patología, y remisión o pronóstico mejorado. En algunas realizaciones, los métodos y composiciones de la invención son útiles en intentos de retardar el desarrollo de una enfermedad o trastorno.

Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico o profiláctico deseado. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo para inducir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del agente terapéutico se compensa por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Normalmente, pero no necesariamente, ya que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en un estadio más temprano de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será inferior a la cantidad terapéuticamente eficaz.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "interferón de tipo I" e "interferón de tipo I humano" se definen como todas las especies de interferón nativo humano y sintético que quedan dentro de las clases de interferón α , interferón ω e interferón β humanas y sintéticas y que se unen con un receptor celular común. El interferón α natural humano comprende 23 o más proteínas estrechamente relacionadas codificadas por distintos genes con un alto grado de homología estructural (Weissmann y Weber, *Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.*, 33: 251 (1986); *J. Interferon Res.*, 13: 443-444 (1993)). El locus de IFN- α humano comprende dos subfamilias. La primera subfamilia consiste en al menos 14 genes no alélicos, funcionales, incluyendo genes que codifican IFN- α A (IFN- α 2), IFN- α B (IFN- α 8), IFN- α C (IFN- α 10), IFN- α D (IFN- α 1), IFN- α E (IFN- α 22), IFN- α F (IFN- α 21), IFN- α G (IFN- α 5), IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 4, IFN- α 6, IFN- α 7 y IFN- α H (IFN- α 14), y pseudogenes que tienen al menos 80 % de homología. La segunda subfamilia, α_{II} u ω , contiene al menos 5 pseudogenes y 1 gen funcional (indicado en el presente documento como "IFN- α_{II} " o "IFN- ω ") que muestra 70 % de homología con los genes de IFN- α (Weissmann y Weber (1986)). Se cree en general que el IFN- β humano está codificado por un gen de única copia. Como se usa en el presente documento, las expresiones "primer receptor de interferón α humano (hIFN- α)", "IFNaR", "hIFNAR1", "IFNAR1" y "cadena Uze" se definen como la proteína receptora de 557 aminoácidos clonada por Uze *et al.*, *Cell*, 60: 225-234 (1990), que incluye un dominio extracelular de 409 restos, un dominio transmembrana de 21 restos, y un dominio intracelular de 100 restos, como se muestra en la Figura 5 en la página 229 de Uze *et al.* En una realización, los términos anteriores incluyen fragmentos de IFNAR1 que contienen el dominio extracelular (ECD) (o fragmentos del ECD) de IFNAR1.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "segundo receptor de interferón α humano (hIFN- α)", "IFN- α β R", "hIFNAR2", "IFNAR2" y "cadena Novick" se definen como la proteína receptora de 515 aminoácidos clonada por Domanski *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 37: 21606-21611 (1995), que incluye un dominio extracelular de 217 restos, un dominio transmembrana de 21 restos y un dominio intracelular de 250 restos, como se muestra en la Figura 1 en la página 21608 de Domanski *et al.* En una realización, las expresiones anteriores incluyen fragmentos de IFNAR2 que contienen el dominio extracelular (ECD) (o fragmentos del ECD) de IFNAR2, y formas solubles de IFNAR2, tales como ECD de IFNAR2 fusionado con al menos una parte de una secuencia de inmunoglobulina.

La expresión "gen constitutivo" se refiere a un grupo de genes que codifican proteínas cuyas actividades son esenciales para el mantenimiento de la función celular. Estos genes se expresan normalmente de forma similar en todos los tipos celulares. Los genes constitutivos incluyen, sin limitación, la proteína ribosómica L19 (NP_000972), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), Cypl, albúmina, actinas (por ejemplo, β -actina), tubulinas, ciclofilina, hipoxantina fosforribosiltransferasa (HRPT), proteína ribosómica L32 (NP_001007075) y proteína/genes ribosómicos 28S (por ejemplo, Q9Y399) y 18S.

El término "biomarcador" como se usa en el presente documento se refiere generalmente a una molécula, incluyendo un gen, proteína, estructura de carbohidrato o glucolípido, cuya expresión en o sobre un tejido o célula de mamífero puede detectarse por métodos convencionales (o métodos desvelados en el presente documento) y es predictiva, diagnóstico y/o pronóstico de la sensibilidad de una célula o un tejido de mamífero a regímenes de

tratamiento basados en la inhibición de interferones, por ejemplo, interferones de Tipo 1. Opcionalmente, se determina que la expresión de dicho biomarcador es mayor que la observada para una muestra celular o tisular de control/referencia. Opcionalmente, por ejemplo, la expresión de dicho biomarcador se determinará en un ensayo de PCR o FACS que es al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 30 veces, al menos aproximadamente 40 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o preferentemente al menos aproximadamente 100 veces mayor en la muestra tisular o celular de ensayo que la observada para una muestra tisular o celular de control. Opcionalmente, la expresión de dicho biomarcador se determinará en un ensayo de IHC que puntúa al menos 2 o más para intensidad de tinción. Opcionalmente, la expresión de dicho biomarcador se determinará usando un ensayo basado en microplaca génica.

Un "IRG" o "gen de respuesta a interferón" o "gen sensible a interferón", como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de los genes, y productos génicos correspondientes, enumerados en la Tabla 1, 2, 3 y/o 4. Como se muestra en el presente documento, los niveles/cantidades de expresión aberrante de uno o más de estos genes se correlacionan con diversos trastornos autoinmunitarios. Como resultaría evidente para un experto en la materia, dependiendo del contexto, el término IRG puede referirse a ácido nucleico (por ejemplo, genes) o polipéptidos (por ejemplo, proteínas) que tienen la designación o el identificador único enumerado en la Tabla 1, 2, 3 y/o 4.

El término "muestra", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que se obtiene o deriva de un sujeto de interés que contiene una entidad celular y/u otra molecular que se va a caracterizar y/o identificar, por ejemplo basándose en las características físicas, bioquímicas, químicas y/o fisiológicas. Por ejemplo, la frase "muestra de enfermedad" y variaciones de la misma se refiere a cualquier muestra obtenida de un sujeto de interés que se esperaba o se sabe que contiene la entidad celular y/o molecular que va a caracterizarse.

Por "muestra tisular o celular" se entiende una colección de células similares obtenidas de un tejido de un sujeto o paciente. La fuente de la muestra tisular o celular puede ser tejido sólido como de una muestra de órgano o tejido fresca, congelada y/o conservada o biopsia o aspirado; sangre o cualquier constituyente de la sangre; fluidos corporales tales como líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal o líquido intersticial; células de cualquier momento en la gestación o el desarrollo del sujeto. La muestra tisular puede también ser células o líneas celulares primarias o cultivadas. Opcionalmente, la muestra tisular o celular se obtiene de un tejido/órgano con enfermedad. La muestra tisular puede contener compuestos que no se entremezclan de forma natural con el tejido en la naturaleza tales como conservantes, anticoagulantes, tampones, fijadores, nutrientes, antibióticos o similares. Una "muestra de referencia", "células de referencia" o "tejido de referencia", como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra, célula o tejido obtenido de una fuente que se sabe, o se cree, que no está aquejado de la enfermedad o afección para cuya identificación se usa un método o composición de la invención. En una realización, se obtiene una muestra de referencia, célula de referencia o tejido de referencia de una parte sana del cuerpo del mismo sujeto o paciente en el que se identifica una enfermedad o afección usando una composición o método de la invención. En una realización, se obtiene una muestra de referencia, célula de referencia o tejido de referencia de una parte sana del cuerpo de un individuo que no es el sujeto o paciente en el que se identifica una enfermedad o afección usando una composición o método de la invención.

Para los fines del presente documento una "sección" de una muestra tisular significa una parte o trozo individual de una muestra tisular, por ejemplo, un corte fino de tejido o células cortadas de una muestra tisular. Se entiende que pueden tomarse múltiples secciones de muestras tisulares y someterse a análisis de acuerdo con la presente invención, siempre que se entienda que la presente invención comprende un método por el que la misma sección de muestra tisular se analiza a niveles tanto morfológico como molecular, o se analiza con respecto tanto a proteína como a ácido nucleico.

Por "correlacionar" o "correlacionando" se entiende comparar, de cualquier manera, el rendimiento y/o resultados de un primer análisis o protocolo con el rendimiento y/o resultados de un segundo análisis o protocolo. Por ejemplo, se pueden usar los resultados de un primer análisis o protocolo al llevar a cabo un segundo protocolo y/o se pueden usar los resultados de un primer análisis o protocolo para determinar si debería realizarse un segundo análisis o protocolo. Con respecto a la realización del análisis o protocolo de expresión génica, se pueden usar los resultados del análisis o protocolo de expresión génica para determinar si debería realizarse un régimen terapéutico específico.

La palabra "marcador" cuando se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o composición que se conjuga o se fusiona directa o indirectamente con un reactivo tal como una sonda de ácido nucleico o un anticuerpo y facilita la detección del reactivo con el que se conjuga o fusiona. El marcador puede en sí mismo ser detectable (por ejemplo, marcadores radioisotópicos o marcadores fluorescentes) o, en el caso de un marcador enzimático, puede catalizar la alteración química de un compuesto o composición sustrato que es detectable.

Técnicas ilustrativas generales

Puede obtenerse una muestra que comprende una molécula diana por métodos bien conocidos en la técnica, y que son apropiados para el tipo y localización particular de la enfermedad de interés. Con frecuencia se usa biopsia tisular para obtener un trozo representativo de tejido enfermo. Como alternativa, las células pueden obtenerse

indirectamente en forma de tejidos/fluidos que se sabe o se piensa que contienen las células de enfermedad de interés. Por ejemplo, pueden obtenerse muestras de lesiones de enfermedad por resección, broncoscopia, aspiración de aguja fina, cepillados bronquiales o de esputo, líquido pleural o sangre. Pueden detectarse genes o productos génicos de tejido enfermo o de otras muestras corporales tales como orina, esputo o suero. Las mismas técnicas analizadas anteriormente para detección de genes o productos génicos diana en muestras de enfermedad pueden aplicarse a otras muestras corporales. Las células de enfermedad se desprenden de lesiones de enfermedad y aparecen en dichas muestras corporales. Explorando dichas muestras corporales, se puede conseguir un diagnóstico temprano sencillo para estas enfermedades. Además, el progreso de la terapia puede controlarse más fácilmente ensayando dichas muestras corporales con respecto a genes o productos génicos diana.

En una realización, son útiles los métodos de la invención para detectar cualquier trastorno autoinmunitario con el que se asocia la activación anómala (por ejemplo, sobreexpresión), de interferones, en particular interferones de Tipo 1 y/o su ruta de señalización asociada. Los métodos de diagnóstico de la presente invención son útiles para especialistas clínicos de modo que puedan decidir acerca de un ciclo de tratamiento apropiado. Por ejemplo, una muestra de un sujeto que presente un alto nivel de expresión de los genes o productos génicos desvelados en el presente documento podría sugerir un régimen terapéutico más agresivo que una muestra que muestre un nivel de expresión comparativamente menor. Los métodos de la invención pueden utilizarse en diversas situaciones, incluyendo por ejemplo al ayudar en la selección de pacientes durante el transcurso del desarrollo de fármacos, la predicción de la probabilidad de éxito cuando se trata un paciente individual con un régimen de tratamiento particular, al evaluar la progresión de enfermedad, al controlar la eficacia del tratamiento, al determinar el pronóstico para pacientes individuales, al evaluar la predisposición de un individuo a desarrollar un trastorno autoinmunitario particular (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren), al diferenciar el estadio de enfermedad, etc.

Se conocen en la técnica medios para enriquecer una preparación tisular con respecto a células de enfermedad. Por ejemplo, el tejido puede aislarse de secciones de parafina o criostato. Las células de enfermedad también pueden separarse de células normales por citometría de flujo o microdissección de captura con láser. Estas, así como otras técnicas para separar células enfermas de normales, se conocen bien en este campo. Si el tejido enfermo está altamente contaminado con células normales, la detección del perfil de expresión génica distintivo puede ser más difícil, aunque se conocen técnicas para minimizar la contaminación y/o resultados de falso positivo/negativo, algunas de las cuales se describen posteriormente en el presente documento. Por ejemplo, también puede evaluarse una muestra con respecto a la presencia de un biomarcador (incluyendo una mutación) que se sabe que está asociado con una célula enferma de interés pero no una célula normal correspondiente, o viceversa.

Se desvelan en el presente documento diversas composiciones adecuadas para su uso en la realización de métodos de la invención. Por ejemplo, se desvelan en el presente documento matrices que pueden usarse en dichos métodos. Una matriz puede comprender moléculas de ácido nucleico individuales o en colecciones útiles para detectar mutaciones de la invención. Por ejemplo, una matriz puede comprender una serie de oligonucleótidos de ácido nucleico individuales situados de forma discreta o conjuntos de combinaciones de oligonucleótidos de ácido nucleico que pueden hibridar con una muestra que comprende ácidos nucleicos diana, por lo que dicha hibridación es indicativa de la presencia o ausencia de una mutación de la invención.

Se conocen bien en este campo varias técnicas para unir ácidos nucleicos con un sustrato sólido tal como un portaobjetos de vidrio. Un método es incorporar bases o análogos modificados que contienen un resto que es capaz de hundirse con un sustrato sólido, tal como un grupo amina, un derivado de un grupo amina u otro grupo con una carga positiva, en moléculas de ácido nucleico que se sintetizan. El producto sintetizado se pone en contacto después con un sustrato sólido, tal como un portaobjetos de vidrio, que se recubre con un aldehído u otro grupo reactivo que formarán un enlace covalente con el grupo reactivo que está en el producto amplificado y se unirá covalentemente con el portaobjetos de vidrio. También se conocen en la técnica otros métodos, tales como los que usan química de superficie de aminopropilsilicano, como se desvela en <http://www.cmt.corning.com> y <http://cmgm.stanford.edu/pbrown1>.

La unión de grupos con oligonucleótidos que posteriormente se convertirían en grupos reactivos también es posible usando métodos conocidos en la técnica. Cualquier unión con nucleótidos de oligonucleótidos se convertirá en parte del oligonucleótido, que podría después unirse con la superficie sólida de la micromatriz.

Los ácidos nucleicos amplificados pueden modificarse adicionalmente, tal como mediante escisión en fragmentos o mediante unión de marcadores detectables, antes de o después de la unión con el sustrato sólido, según se requiera y/o se permita por las técnicas usadas.

MÉTODOS Y MATERIALES TÍPICOS

Los métodos y ensayos desvelados en el presente documento se dirigen a la examinación de la expresión de uno o más biomarcadores en una muestra tisular o celular de mamífero, en la que la determinación de esa expresión de uno o más de dichos biomarcadores es predictiva o indicativa de si la muestra tisular o celular será sensible al tratamiento basándose en el uso de inhibidores de interferón. Los métodos y ensayos incluyen los que examinan la

expresión de biomarcadores tales como uno o más de los enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3.

Como se ha analizado anteriormente, hay algunas poblaciones de tipos celulares humanos enfermos que se asocian con la expresión anómala de interferones tales como los interferones de Tipo 1 que se asocia con diversos trastornos autoinmunitarios. Se cree por lo tanto que los métodos y ensayos desvelados pueden proporcionar medios convenientes, eficaces y potencialmente rentables para obtener datos e información útiles en la evaluación de terapias apropiadas o eficaces para tratar pacientes. Por ejemplo, podría realizarse una biopsia a un paciente al que se le haya diagnosticado una afección relacionada con el sistema inmunitario para obtener una muestra tisular o celular, y la muestra podría examinarse por medio de diversos ensayos *in vitro* para determinar si las células del paciente serían sensibles a un agente terapéutico tal como un inhibidor de interferón (por ejemplo, un anticuerpo anti interferón alfa o un anticuerpo para el receptor de interferón alfa).

La divulgación proporciona métodos para predecir la sensibilidad de una muestra de tejido o células de mamífero (tal como una célula asociada con un trastorno autoinmunitario) a un inhibidor de interferón. En los métodos, una muestra tisular o celular de mamífero se obtiene y se examina con respecto a la expresión de uno o más biomarcadores. Los métodos pueden realizarse en diversos formatos de ensayo, incluyendo ensayos que detectan la expresión de ARNm, ensayos enzimáticos que detectan la presencia de actividad enzimática y ensayos inmunohistoquímicos. La determinación de la expresión de dichos biomarcadores en dichos tejidos o células será predictiva de que dichos tejidos o células sean sensibles a la terapia con inhibidor de interferón. Los solicitantes descubrieron sorprendentemente que la expresión de dichos biomarcadores particulares se correlaciona estrechamente con la presencia y/o alcance de diversos trastornos autoinmunitarios.

Como se analiza posteriormente, la expresión de diversos biomarcadores en una muestra puede analizarse por varias metodologías, muchas de las cuales se conocen en la técnica y se entienden por el experto en la materia, incluyendo pero sin limitación, análisis inmunohistoquímico y/o de Western, ensayos basados en sangre cualitativos (como por ejemplo ELISA de Suero) (para examinar, por ejemplo, los niveles de expresión proteica), ensayos de actividad enzimática bioquímica, hibridación *in situ*, análisis de Northern y/o análisis por PCR de ARNm, así como uno cualquiera de la amplia diversidad de ensayos que pueden realizarse por análisis de matriz génica y/o tisular. Se encuentran protocolos típicos para evaluar el estado de genes y productos génicos, por ejemplo, en Ausubel *et al.* eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, Unidades 2 (Transferencia de Northern), 4 (Transferencia de Southern), 15 (Inmunotransferencia) y 18 (Análisis de PCR).

Los protocolos posteriores relacionados con la detección de biomarcadores particulares, tales como los enumerados en la Tabla 1, 2 y/o 3, en una muestra se proporcionan para fines ilustrativos.

Los métodos opcionales desvelados en el presente documento incluyen protocolos que examinan o ensayan con respecto a la presencia de IRG en una muestra tisular o celular de mamífero. Pueden emplearse diversos métodos para detectar IRG e incluyen, por ejemplo, análisis inmunohistoquímico, inmunoprecipitación, análisis de transferencia de Western, ensayos de unión molecular, ELISA, ELIFA, separación de células activadas por fluorescencia (FACS) y similares. Por ejemplo, un método opcional para detectar la expresión de IRG en un tejido o muestra comprende poner en contacto la muestra con un anticuerpo de IRG, un fragmento sensible a IRG del mismo, o una proteína recombinante que contiene una región de unión a antígeno de un anticuerpo de IRG; y después detectar la unión de la proteína IRG en la muestra.

En realizaciones particulares de la invención, la expresión de proteínas IRG en una muestra se examina usando protocolos de inmunohistoquímica y tinción. Se ha mostrado que la tinción inmunohistoquímica de secciones tisulares es un método fiable para evaluar o detectar la presencia de proteínas en una muestra. Las técnicas de inmunohistoquímica ("IHC") utilizan un anticuerpo para explorar y visualizar antígenos celulares *in situ*, generalmente por métodos cromogénicos o fluorescentes.

Para la preparación de muestras, puede usarse una muestra tisular o celular de un mamífero (normalmente un paciente humano). Los ejemplos de muestras incluyen, pero sin limitación, biopsia tisular, sangre, aspirado pulmonar, esputo, líquido linfático, etc. La muestra puede obtenerse por diversos procedimientos conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitación, escisión quirúrgica, aspiración o biopsia. El tejido puede ser fresco o congelado. En una realización, la muestra se fija y se incluye en parafina o similares.

La muestra tisular puede fijarse (es decir conservarse) por metodología convencional (véase por ejemplo, "Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology", 3ª edición (1960) Lee G. Luna, HT (ASCP) Editor, The Blakston Division McGraw-Hill Book Company, Nueva York; The Armed Forces Institute of Pathology Advanced Laboratory Methods in Histology and Pathology (1994) Ulreka V. Mikel, Editor, Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, D. C.). Un experto en la materia apreciará que la elección de un fijador se determina por el fin para el que la muestra va a teñirse histológicamente o analizarse de otro modo. Un experto en la materia también apreciará que la duración de la fijación depende del tamaño de la muestra tisular y el fijador usado. Como ejemplo, puede usarse formalina tamponada neutra, Bouin o paraformaldehído, para fijar una muestra.

Generalmente, la muestra se fija en primer lugar y después se deshidrata mediante una serie ascendente de alcoholes, infiltrados e incluidos con parafina u otro medio de seccionamiento de modo que pueda seccionarse la muestra tisular. Como alternativa, se puede seccionar el tejido y fijar las secciones obtenidas. Como ejemplo, la muestra tisular puede incluirse y procesarse en parafina por metodología convencional (véase por ejemplo "Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology", mencionado anteriormente). Los ejemplos de parafina que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, Paraplast, Broloid y Tissuemay. Una vez que la muestra tisular está incluida, la muestra puede seccionarse por un microtomo o similares (véase, por ejemplo, "Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology", mencionado anteriormente). Como ejemplo para este procedimiento, las secciones pueden variar de aproximadamente tres micrómetros a aproximadamente cinco micrómetros de grosor. Una vez seccionadas, las secciones pueden unirse a portaobjetos por varios métodos convencionales. Los ejemplos de adhesivos de portaobjetos incluyen, pero sin limitación, silano, gelatina, poli-L-lisina y similares. Como ejemplo, las secciones incluidas en parafina pueden unirse con portaobjetos con carga positiva y/o portaobjetos recubiertos con poli-L-lisina.

Si se ha usado parafina como el material de inclusión, las secciones tisulares generalmente se desparafinan y se rehidratan con agua. Las secciones tisulares pueden desparafinarse por varias metodologías convencionales. Por ejemplo, pueden usarse xilenos y una serie gradualmente descendiente de alcoholes (véase, por ejemplo, "Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology", mencionado anteriormente). Como alternativa, pueden usarse agentes no orgánicos desparafinantes disponibles en el mercado tales como Hemo-De7 (CMS, Houston, Texas).

Opcionalmente, después de la preparación de muestra, puede analizarse una sección tisular usando IHC. Puede realizarse IHC en combinación con técnicas adicionales tales como tinción morfológica y/o hibridación *in situ* de fluorescencia. Están disponibles dos métodos generales de IHC; ensayos directos e indirectos. De acuerdo con el primer ensayo, la unión del anticuerpo con el antígeno diana (por ejemplo, un IRG) se determina directamente. Este ensayo directo usa un reactivo marcado, tal como un marcador fluorescente o un anticuerpo primario marcado con enzima, que puede visualizarse sin interacción de anticuerpos adicional. En un ensayo indirecto típico, el anticuerpo primario no conjugado se une con el antígeno y después un anticuerpo secundario marcado se une con el anticuerpo primario. Cuando el anticuerpo secundario está conjugado con un marcador enzimático, se añade un sustrato cromogénico o fluorogénico para proporcionar visualización del antígeno. La amplificación de señal sucede debido a que varios anticuerpos secundarios pueden reaccionar con diferentes epítomos en el anticuerpo primario.

El anticuerpo primario y/o secundario usado para inmunohistoquímica normalmente se marcará con un resto detectable. Están disponibles numerosos marcadores que pueden generalmente agruparse en las siguientes categorías:

(a) Radioisótopos, tales como ^{35}S , ^{14}C , ^{125}I , ^3H y ^{131}I . El anticuerpo puede marcarse con el radioisótopo usando las técnicas descritas en *Current Protocols in Immunology*, Volúmenes 1 y 2, Coligen *et al.*, Ed. Wiley-Interscience, Nueva York, Nueva York, Pubs. (1991) por ejemplo y la radioactividad puede medirse usando recuento de centelleo.

(b) Partículas de oro coloidales.

(c) Marcadores fluorescentes incluyendo, pero sin limitación, quelantes de tierras raras (quelantes de europio), Texas Red, rodamina, fluoresceína, dansilo, Lisamina, umbeliferona, ficoeritrina, ficocianina o fluoróforos disponibles en el mercado tales como SPECTRUM ORANGE7 y SPECTRUM GREEN7 y/o derivados de uno cualquiera o más de los anteriores. Los marcadores fluorescentes pueden conjugarse con el anticuerpo usando las técnicas desveladas en *Current Protocols in Immunology*, mencionado anteriormente, por ejemplo. La fluorescencia puede cuantificarse usando un fluorímetro.

(d) Están disponibles diversos marcadores de sustrato de enzima y la Patente de Estados Unidos N° 4.275.149 proporciona una revisión de algunos de estos. La enzima generalmente canaliza una alteración química del sustrato cromogénico que puede medirse usando diversas técnicas. Por ejemplo, la enzima puede catalizar un cambio de color en un sustrato, que puede medirse de forma espectrofotométrica. Como alternativa, la enzima puede alterar la fluorescencia o quimioluminiscencia del sustrato. Se han descrito anteriormente técnicas para cuantificar un cambio en la fluorescencia. El sustrato quimioluminiscente se excita electrónicamente mediante una reacción química y puede después emitir luz que puede medirse (usando un quimioluminómetro, por ejemplo) o dona energía a un aceptor fluorescente. Los ejemplos de marcadores enzimáticos incluyen luciferasas (por ejemplo, luciferasa de luciérnaga y luciferasa bacteriana; Patente de Estados Unidos N° 4.737.456), luciferina, 2,3-dihidroftalazinedionas, malato deshidrogenasa, ureasa, peroxidasa tal como peroxidasa de rábano rústicano (HRPO), fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, glucoamilasa, lisozima, sacárido oxidasas (por ejemplo, glucosa oxidasas, galactosa oxidasas y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), oxidasas heterocíclicas (tales como uricasa y xantina oxidasas), lactoperoxidasa, microperoxidasa y similares. Se describen técnicas para conjugar enzimas con anticuerpos en O'Sullivan *et al.*, *Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay*, en *Methods in Enzym.* (ed. J. Langone & H. Van Vunakis), Academic press, Nueva York, 73: 147-166 (1981).

Los ejemplos de combinaciones de enzima-sustrato incluyen, por ejemplo:

(i) peroxidasa de rábano rústicano (HRPO) con peroxidasa de hidrógeno como un sustrato, en el que la peroxidasa de hidrógeno oxida un precursor de colorante (por ejemplo, ortofenilén diamina (OPD) o clorhidrato de 3,3',5,5'-tetrametil bencidina (TMB));

(ii) fosfatasa alcalina (AP) con para-nitrofenil fosfato como sustrato cromogénico; y

(iii) β -D-galactosidasa (β -D-Gal) con un sustrato cromogénico (por ejemplo, p-nitrofenil- β -D-galactosidasa) o sustrato fluorogénico (por ejemplo, 4-metilumbeliferil- β -D-galactosidasa).

Están disponibles numerosas otras combinaciones de enzima-sustrato para los expertos en la materia. Para una revisión general de estos, véase Patentes de Estados Unidos N° 4.275.149 y 4.318.980. En ocasiones, el marcador se conjuga indirectamente con el anticuerpo. El experto en la materia será consciente de diversas técnicas para conseguir esto. Por ejemplo, el anticuerpo puede conjugarse con biotina y cualquiera de las cuatro categorías generales de marcadores mencionadas anteriormente puede conjugarse con avidina, o viceversa. La biotina se une selectivamente con avidina y, por lo tanto, el marcador puede conjugarse con el anticuerpo de esta manera indirecta. Como alternativa, para conseguir conjugación indirecta del marcador con el anticuerpo, el anticuerpo se conjuga con un hapteno pequeño y uno de los diferentes tipos de marcadores mencionados anteriormente se conjuga con un anticuerpo anti hapteno. Por lo tanto, puede conseguirse conjugación indirecta del marcador con el anticuerpo.

Aparte de los procedimientos de preparación de muestras analizados anteriormente, puede desearse el tratamiento adicional de la sección tisular antes de, durante o después de IHC. Por ejemplo, pueden llevarse a cabo métodos de recuperación de epítomos, tales como calentar la muestra tisular en tampón de citrato (véase, por ejemplo, Leong *et al.* Appl. Immunohistochem. 4(3): 201 (1996)).

Después de una etapa de bloqueo opcional, la sección tisular se expone a anticuerpo primario durante un periodo de tiempo suficiente y en condiciones adecuadas de modo que el anticuerpo primario se una con el antígeno proteico diana en la muestra tisular. Las condiciones apropiadas para conseguir esto pueden determinarse por experimentación rutinaria. El alcance de la unión del anticuerpo con la muestra se determina usando uno cualquiera de los marcadores detectables analizados anteriormente. Preferentemente, el marcador es un marcador enzimático (por ejemplo HRPO) que cataliza una alteración química del sustrato cromogénico tal como cromógeno de 3,3'-diaminobencidina. Preferentemente el marcador enzimático se conjuga con anticuerpo que se une específicamente con el anticuerpo primario (por ejemplo, el anticuerpo primario es anticuerpo policlonal de conejo y el anticuerpo secundario es anticuerpo anti conejo de cabra).

Opcionalmente, los anticuerpos empleados en el análisis de IHC para detectar la expresión de un IRG son anticuerpos generados para unirse principalmente al IRG de interés. Opcionalmente, el anticuerpo anti IRG es un anticuerpo monoclonal. Están disponibles en la técnica anticuerpos anti IRG, incluyendo de diversas fuentes comerciales, y también pueden generarse usando habilidades rutinarias conocidas en la técnica.

Las muestras de ensayo preparadas de este modo pueden montarse y taparse con cubreobjetos. La evaluación de portaobjetos se determina después, por ejemplo, usando un microscopio, y pueden emplearse criterios de intensidad de tinción, usados habitualmente en la técnica. Como ejemplo, pueden evaluarse los criterios de intensidad de tinción de la siguiente manera:

TABLA A

Patrón de Tinción	Puntuación
No se observa tinción en las células.	0
Se detecta tinción leve/apenas perceptible en más del 10 % de las células.	1+
Se observa tinción de débil a moderada en más del 10 % de las células.	2+
Se observa tinción de moderada a fuerte en más del 10 % de las células.	3+

En métodos alternativos, la muestra puede ponerse en contacto con un anticuerpo específico para dicho biomarcador en condiciones suficientes para que se forme un complejo anticuerpo-biomarcador, y después detectar dicho complejo. La presencia del biomarcador puede detectarse de varias maneras, tal como por transferencia de Western y procedimientos de ELISA para ensayar una amplia diversidad de tejidos y muestras, incluyendo plasma o suero. Está disponible una amplia serie de técnicas de inmunoensayo usando dicho formato de ensayo, véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 4.016.043, 4.424.279 y 4.018.653. Estas incluyen ensayos tanto de un único sitio como de dos sitios o "de tipo sándwich" de los tipos no competitivos, así como en los ensayos de unión competitiva tradicionales. Estos ensayos también incluyen unión directa de un anticuerpo marcado con un biomarcador diana.

Los ensayos de tipo sándwich están entre los ensayos más útiles y más habitualmente usados. Existen varias variaciones de la técnica de ensayo de tipo sándwich, y se pretende que todas estén abarcadas por la presente invención. Brevemente, en un ensayo directo típico, se inmoviliza un anticuerpo no marcado en un sustrato sólido, y

la muestra para ensayar se pone en contacto con la molécula unida. Después de un periodo adecuado de incubación, durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la formación de un complejo anticuerpo-antígeno, se añade después un segundo anticuerpo específico para el antígeno, marcado con una molécula indicadora capaz de producir una señal detectable y se incuba, permitiendo un tiempo suficiente para la formación de otro complejo de anticuerpo-antígeno-anticuerpo marcado. Se retira por lavado cualquier material que no ha reaccionado, y la presencia del antígeno se determina mediante observación de una señal producida por la molécula indicadora. Los resultados pueden ser cualitativos, mediante observación sencilla de la señal visible, o pueden amplificarse comparando con una muestra de control que contiene cantidades conocidas de biomarcador.

Las variaciones del ensayo directo incluyen un ensayo simultáneo, en el que se añaden tanto muestra como anticuerpo marcados simultáneamente al anticuerpo unido. Estas técnicas se conocen bien por los expertos en la materia, incluyendo cualquier variación menor como resultará fácilmente evidente. En un ensayo de tipo sándwich directo típico, un primer anticuerpo que tiene especificidad por el biomarcador se une de forma covalente o pasiva a una superficie sólida. La superficie sólida es normalmente vidrio o un polímero, siendo los polímeros más habitualmente usados celulosa, poliácridamida, nylon, poliestireno, polivinil cloruro o polipropileno. Los soportes sólidos pueden estar en forma de tubos, perlas, discos de microplacas, o cualquier otra superficie adecuada para realizar un inmunoensayo. Los procesos de unión se conocen bien en la técnica y generalmente consisten en entrecruzar, unir covalentemente o adsorber físicamente, el complejo de polímero-anticuerpo se lava en preparación para la muestra de ensayo. Después se añade una alícuota de la muestra para ensayar al complejo de fase sólida y se incuba durante un periodo de tiempo suficiente (por ejemplo 2-40 minutos o durante una noche si es más conveniente) y en condiciones adecuadas (por ejemplo de temperatura ambiente a 40 °C tal como entre 25 °C y 32 °C inclusive) para permitir la unión de cualquier subunidad presente en el anticuerpo. Después del periodo de incubación, la fase sólida de subunidad de anticuerpo se lava y se seca y se incuba con un segundo anticuerpo específico para una parte del biomarcador. El segundo anticuerpo se une con una molécula indicadora que se usa para indicar la unión del segundo anticuerpo con el marcador molecular.

Un método alternativo implica inmovilizar los biomarcadores diana en la muestra y después exponer la diana inmovilizada a anticuerpo específico que puede marcarse o no con una molécula indicadora. Dependiendo de la cantidad de diana y la fuerza de la señal de molécula indicadora, una diana unida puede ser detectable por marcaje directo con el anticuerpo. Como alternativa, se expone un segundo anticuerpo marcado, específico para el primer anticuerpo, al complejo de primer anticuerpo-diana para formar un complejo de diana-primero anticuerpo-segundo anticuerpo terciario. El complejo se detecta por la señal emitida por la molécula indicadora. Por "molécula indicadora", como se usa en la presente memoria descriptiva, se entiende una molécula que, por su naturaleza química, proporciona una señal identificable de forma analítica que permite la detección de anticuerpo unido a antígeno. Las moléculas indicadoras más habitualmente usadas en este tipo de ensayos son enzimas, fluoróforos o moléculas que contienen radionúclidos (es decir radioisótopos) y moléculas quimioluminiscentes.

En el caso de un inmunoensayo enzimático, se conjuga una enzima con el segundo anticuerpo, generalmente por medio de glutaraldehído o peryodato. Como se reconocerá fácilmente, sin embargo, existe una amplia diversidad de técnicas de conjugación diferentes, que están fácilmente disponibles para el experto en la materia. Las enzimas habitualmente usadas incluyen peroxidasa de rábano rústico, glucosa oxidasa, galactosidasa y fosfatasa alcalina, entre otras. Los sustratos para usar con las enzimas específicas generalmente se seleccionan para la producción, tras hidrólisis por la enzima correspondiente, de un cambio de color detectable. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen fosfatasa alcalina y peroxidasa. También es posible emplear sustratos fluorogénicos, que producen un producto fluorescente en lugar de los sustratos cromogénicos observados anteriormente. En todos los casos, el anticuerpo marcado con enzima se añade al complejo de primer anticuerpo-marcador molecular, se permite que se una, y después se retira por lavado el reactivo en exceso. Después se añade una solución que contiene el sustrato apropiado al complejo de anticuerpo-antígeno-anticuerpo. El sustrato reaccionará con la enzima unida con el segundo anticuerpo, proporcionando una señal visual cualitativa, que puede cuantificarse adicionalmente, habitualmente de forma espectrofotométrica, para proporcionar un indicio de la cantidad de biomarcador que estaba presente en la muestra. Como alternativa, pueden acoplarse químicamente compuestos fluorescentes, tales como fluoresceína y rodamina, con anticuerpos sin alterar su capacidad de unión. Cuando se activa por iluminación con luz de una longitud de onda particular, el anticuerpo marcado con fluorocromo adsorbe la energía lumínica, induciendo un estado de excitabilidad en la molécula, seguido de emisión de la luz en un color característico visualmente detectable con un microscopio óptico. Como en el EIA, se permite que el anticuerpo marcado con fluorescencia se una con el complejo de primer anticuerpo-marcador molecular. Después de retirar por lavado el reactivo no unido, se expone entonces el complejo terciario restante a la luz de la longitud de onda apropiada, la fluorescencia observada indica la presencia del marcador molecular de interés. Las técnicas de inmunofluorescencia y EIA están ambas muy bien establecidas en este campo. Sin embargo, también pueden emplearse otras moléculas indicadoras, tales como moléculas de radioisótopo, quimioluminiscentes o bioluminiscentes.

Se contempla que las técnicas anteriormente descritas también pueden emplearse para detectar la expresión de IRG.

Los métodos desvelados en el presente documento incluyen además protocolos que examinan la presencia y/o expresión de ARNm, tales como ARNm de IRG, en una muestra tisular o celular. Se conocen bien métodos para la

evaluación de ARNm en células e incluyen, por ejemplo, ensayos de hibridación usando sondas de ADN complementarias (tales como hibridación *in situ* usando ribosondas de IRG marcadas, técnicas de transferencia de Northern y relacionadas) y diversos ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (tales como RT-PCR usando cebadores complementarios específicos para IRG, y otros métodos de detección de tipo amplificación, tales como, por ejemplo, ADN ramificado, SISBA, TMA y similares).

Pueden ensayarse muestras tisulares o celulares de mamíferos con respecto a, por ejemplo, ARNm de IRG usando análisis de Northern, transferencia puntual o PCR. Por ejemplo, se conocen bien en la técnica ensayos de RT-PCR tales como ensayos de PCR cuantitativos. En una realización ilustrativa de la invención, un método para detectar un ARNm de IRG en una muestra biológica comprende producir ADNc de la muestra por transcripción inversa usando al menos un cebador; amplificar el ADNc producido de este modo usando un polinucleótido de IRG como cebadores con sentido y antisentido para amplificar ADNc de IRG en el mismo; y detectar la presencia del ADNc de IRG amplificado. Además, dichos métodos pueden incluir una o más etapas que permiten determinar los niveles de ARNm de IRG en una muestra biológica (por ejemplo examinando simultáneamente los niveles de una secuencia de ARNm de control comparativa de un gen "constitutivo" tal como un miembro de la familia de actina). Opcionalmente, puede determinarse la secuencia del ADNc de IRG amplificado.

Se desvelan en el presente documento cebadores y pares de cebadores de IRG, que permiten la amplificación específica de los polinucleótidos de la invención o de cualquier parte específica de los mismos, y sondas que hibridan selectiva o específicamente con moléculas de ácido nucleico o con cualquier parte de las mismas. Las sondas pueden marcarse con un marcador detectable, tal como, por ejemplo, un radioisótopo, compuesto fluorescente, compuesto bioluminiscente, un compuesto quimioluminiscente, quelante metálico o enzima. Dichas sondas y cebadores pueden usarse para detectar la presencia de polinucleótidos de IRG en una muestra y como un medio para detectar una célula que expresa proteínas de IRG. Como se entenderá por el experto en la materia, pueden prepararse muchos cebadores y sondas diferentes basándose en las secuencias proporcionadas en el presente documento y usarse eficazmente para amplificar, clonar y/o determinar la presencia y/o niveles de ARNm de IRG.

Se desvelan en el presente documento protocolos que examinan o detectan ARNm, tales como ARNm de IRG, en una muestra tisular o celular por tecnologías de micromatriz. Usando micromatrices de ácido nucleico, se transcriben de forma inversa muestras de ARNm de ensayo y control de muestras tisulares de ensayo y control y se marcan para generar sondas de ADNc. Las sondas se hibridan después con una matriz de ácidos nucleicos inmovilizados en un soporte sólido. La matriz se configura de modo que se conozca la secuencia y posición de cada miembro de la matriz. Por ejemplo, puede disponerse una selección de genes que tienen potencial para expresarse en ciertas patologías en un soporte sólido. La hibridación de una sonda marcada con un miembro de la matriz particular indica que la muestra de la que derivó la sonda expresa ese gen. El análisis de expresión génica diferencial de tejido enfermo puede proporcionar información valiosa. La tecnología de micromatriz utiliza técnicas de hibridación de ácido nucleico y tecnología computacional para evaluar el perfil de expresión de ARNm de miles de genes dentro de un único experimento (véase, por ejemplo, documento WO 01/75166 publicado el 11 de octubre de 2001; véase, por ejemplo, documento U.S. 5.700.637, Patente de Estados Unidos 5.445.934 y Patente de Estados Unidos 5.807.522, Lockart, Nature Biotechnology, 14: 1675-1680 (1996); Cheung, V. G. *et al.*, Nature Genetics 21(Supl):15-19 (1999) para un análisis de la fabricación de matrices). Las micromatrices de ADN son matrices en miniatura que contienen fragmentos génicos que se sintetizan directamente en o se aplican puntualmente a vidrio u otros sustratos. Se representan habitualmente miles de genes en una única matriz. Un experimento de micromatriz típico implica las siguientes etapas: 1) preparación de diana marcada con fluorescencia de ARN aislado de la muestra, 2) hibridación de la diana marcada con la micromatriz, 3) lavado, tinción y exploración de la matriz, 4) análisis de la imagen explorada y 5) generación de perfiles de expresión génica. Actualmente se usan dos tipos principales de micromatrices de ADN: matrices de oligonucleótidos (habitualmente de 25 a 70 unidades) y matrices de expresión génica que contienen productos de PCR preparados a partir de ADNc. Al forma una matriz, los oligonucleótidos pueden prefabricarse y aplicarse puntualmente a la superficie o sintetizarse directamente en la superficie (*in situ*).

El sistema Affymetrix GeneChip® es un sistema de micromatriz disponible en el mercado que comprende matrices fabricadas por síntesis directa de oligonucleótidos en una superficie de vidrio. Matrices de Genes/Sondas: se sintetizan directamente oligonucleótidos, habitualmente de 25 unidades, en una oblea de vidrio por una combinación de fotolitografía basada en semiconductores y tecnologías de síntesis química de fase sólida. Cada matriz contiene hasta 400.000 oligonucleótidos diferentes y cada oligonucleótido está presente en millones de copias. Puesto que las sondas oligonucleotídicas se sintetizan en localizaciones conocidas de la matriz, los patrones de hibridación y las intensidades de señal pueden interpretarse con respecto a identidad génica y niveles de expresión relativos por el software Microarray Suite Affymetrix. Cada gen se representa en la matriz por una serie de sondas oligonucleotídicas diferentes. Cada par de sondas consiste en un oligonucleótido de coincidencia perfecta y un oligonucleótido con falta de coincidencia. La sonda de coincidencia perfecta tiene una secuencia exactamente complementaria del gen particular y de este modo mide la expresión del gen. La sonda con falta de coincidencia difiere de la sonda de coincidencia perfecta en una sustitución de una única base en la posición de base central, alterando la unión del transcrito génico diana. Esto ayuda a determinar la hibridación de fondo y no específica que contribuye a la señal medida para el oligonucleótido de coincidencia perfecta. El software Microarray Suite resta las intensidades de hibridación de las sondas con falta de coincidencia de las sondas de coincidencia perfecta para

determinar el valor de intensidad absoluto o específico para cada conjunto de sondas. Las sondas se eligen basándose en la información actual de Genbank y otros depósitos de nucleótidos. Se cree que las secuencias reconocen regiones únicas del extremo 3' del gen. Se usa un Horno de Hibridación GeneChip (horno "asador") para llevar a cabo la hibridación de hasta 64 matrices a la vez. La estación de fluidos realiza lavado y tinción de las matrices de sondas. Está completamente automatizada y contiene cuatro módulos, manteniendo cada módulo una matriz de sonda. Cada módulo se controla independientemente mediante el software Microarray Suite usando protocolos de fluidos preprogramados. El explorador es un explorador de fluorescencia de láser confocal que mide la intensidad de fluorescencia emitida por el ARNc marcado unido a las matrices de sonda. La estación de trabajo informática con software Microarray Suite controla la estación de fluido y el explorador. El software Microarray Suite puede controlar hasta ocho estaciones de fluido usando protocolos de hibridación, lavado y tinción preprogramados para la matriz de sondas. El software también adquiere y convierte datos de intensidad de hibridación en una elección de presencia/ausencia para cada gen usando algoritmos apropiados. Finalmente, el software detecta cambios en la expresión génica entre experimento por análisis de comparación y cambia el formato del resultado en archivos.txt, que pueden usarse con otros programas informáticos para análisis de datos adicionales.

La expresión de un biomarcador seleccionado también puede evaluarse examinando la delección génica o amplificación génica. La delección o amplificación génica pueden medirse por uno cualquiera de una amplia diversidad de protocolos conocidos en la técnica, por ejemplo, por transferencia de Southern, transferencia de Northern para cuantificar la transcripción de ARNm (Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 5201-5205 (1980)), transferencia puntual (análisis de ADN) o hibridación *in situ* (por ejemplo FISH), usando una sonda marcada de forma apropiada, métodos citogenéticos o hibridación genómica comparativa (CGH) usando una sonda marcada de forma apropiada. Como ejemplo, estos métodos pueden emplearse para detectar la delección o amplificación de genes de IRG.

La expresión de un biomarcador seleccionado en una muestra tisular o celular también puede examinarse por medio de ensayos funcionales o basados en actividad. Por ejemplo, si el biomarcador es una enzima, se pueden realizar ensayos conocidos en la técnica para determinar o detectar la presencia de la actividad enzimática dada en la muestra tisular o celular.

En los métodos de la presente invención, se contempla que la muestra tisular o celular también puede examinarse con respecto a la expresión de interferones tales como interferones de Tipo 1 y/o activación de la ruta de señalización de interferón de Tipo 1, en la muestra. La examinación de la muestra tisular o celular con respecto a la expresión de interferones de Tipo 1 y/o el receptor o los receptores correspondientes, y/o la activación de la ruta de señalización del interferón de Tipo 1, pueden proporcionar información adicional con respecto a si la muestra tisular o celular será sensible a un inhibidor de interferón. Por ejemplo, las técnicas IHC descritas anteriormente pueden emplearse para detectar la presencia de una de más de dichas moléculas en la muestra. Se contempla que en métodos en los que se examina un tejido o muestra no solamente con respecto a la presencia de IRG, sino también con respecto a la presencia de, por ejemplo, interferón de Tipo 1, receptor o receptores de interferón, pueden prepararse portaobjetos separados del mismo tejido o la misma muestra, y ensayarse cada portaobjetos con un reactivo específico para cada biomarcador o receptor específico. Como alternativa, puede prepararse un único portaobjetos de la muestra tisular o celular, y pueden usarse anticuerpos dirigidos a cada biomarcador o receptor en relación con un protocolo de tinción de color múltiple para permitir la visualización y detección de los biomarcadores o receptores respectivos.

Después de la determinación de que la muestra tisular o celular expresa uno o más de los biomarcadores que indican que la muestra tisular o celular será sensible al tratamiento con inhibidores de interferón, se contempla que puede administrarse una cantidad eficaz del inhibidor de interferón al mamífero para tratar un trastorno, tal como trastorno autoinmunitario que aqueja al mamífero. Puede realizarse diagnóstico en mamíferos de las diversas afecciones patológicas descritas en el presente documento por el facultativo experto. Están disponibles en la materia técnicas de diagnóstico que permiten, por ejemplo, el diagnóstico o detección de enfermedad relacionada con autoinmunidad en un mamífero.

Puede administrarse un inhibidor de interferón de acuerdo con métodos conocidos, tal como administración intravenosa como una embolada o por infusión continua durante un periodo de tiempo, por vías intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal, oral, tópica o de inhalación. Opcionalmente, la administración puede realizarse mediante infusión por minibomba usando diversos dispositivos disponibles en el mercado.

Las dosificaciones y programas eficaces para administrar inhibidores de interferón pueden determinarse de forma empírica, y realizar dichas determinaciones está dentro de la experiencia de la técnica. Pueden emplearse dosificaciones individuales o múltiples. Por ejemplo, una dosificación o cantidad eficaz de inhibidor de interferón usado en solitario puede variar de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o más por día. Puede realizarse cambio de escala entre especies de las dosificaciones de una manera conocida en la técnica, por ejemplo, como se desvela en Mordenti *et al.*, Pharmaceut. Res., 8: 1351 (1991).

Cuando se emplea administración *in vivo* de inhibidor de interferón, las cantidades de dosificación normales pueden

variar de aproximadamente 10 ng/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal de mamífero o más por día, preferentemente de aproximadamente 1 µg/kg/día a 10 mg/kg/día, dependiendo de la vía de administración. Se proporciona orientación con respecto a dosificaciones y métodos particulares de suministro en la bibliografía; véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 4.657.760; 5.206.344; o 5.225.212. Se anticipa que diferentes formulaciones serán eficaces para diferentes compuestos de tratamiento y diferentes trastornos, que la administración que se dirige a un órgano o tejido, por ejemplo, puede necesitar suministro de una manera diferente a la de otro órgano o tejido.

Se contempla que pueden emplearse más terapias adicionales en los métodos. La o las terapias adicionales pueden incluir pero sin limitación la administración de esteroides y otros regímenes de las normas asistenciales para el trastorno autoinmunitario particular en cuestión. Se contempla que dichas otras terapias pueden emplearse como un agente separado del inhibidor de interferón.

Para su uso en las aplicaciones descritas o sugeridas anteriormente, también se desvelan en el presente documento kits o artículos de fabricación. Dichos kits pueden comprender un medio vehículo que se compartimentaliza para recibir en confinamiento estrecho uno o más medios recipientes tales como frascos, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los medios recipientes uno de los elementos separados para usar en el método. Por ejemplo, uno de los medios recipientes puede comprender una sonda que se marca o puede marcarse de forma detectable. Dicha sonda puede ser un anticuerpo o polinucleótido específico para gen o mensaje de IRG, respectivamente. Cuando el kit utiliza hibridación de ácidos nucleicos para detectar el ácido nucleico diana, el kit también puede contener recipientes que contienen un nucleótido o nucleótidos para amplificación de la secuencia de ácido nucleico diana y/o un recipiente que comprende un medio indicador, tal como una proteína de unión a biotina, tal como avidina o estreptavidina, unida con una molécula indicadora, tal como un marcador enzimático, fluorescente o radioisótopo.

El kit comprenderá normalmente el recipiente descrito anteriormente y uno o más recipientes adicionales que comprenden materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones para su uso. Un marcador puede estar presente en el recipiente para indicar que la composición se usa para una terapia específica o aplicación no terapéutica, y también puede indicar instrucciones para su uso *in vivo* o *in vitro*, tal como los descritos anteriormente.

Una realización típica es un kit que comprende un recipiente, una etiqueta en dicho recipiente y una composición contenida dentro de dicho recipiente, en el que la composición incluye un anticuerpo primario que se une con una secuencia polipeptídica de IRG, la etiqueta en dicho recipiente indica que la composición puede usarse para evaluar la presencia de proteínas de IRG en al menos un tipo de célula de mamífero, e instrucciones para usar el anticuerpo de IRG para evaluar la presencia de proteínas IRG en el al menos un tipo de célula de mamífero. El kit puede comprender además un conjunto de instrucciones y materiales para preparar una muestra tisular y aplicar anticuerpo y sonda a la misma sección de una muestra tisular. El kit puede incluir un anticuerpo tanto primario como secundario, en el que el anticuerpo secundario está conjugado con un marcador, por ejemplo, un marcador enzimático.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende un recipiente, una etiqueta en dicho recipiente, y una composición contenida dentro de dicho recipiente; en el que la composición incluye un polinucleótido que hibrida con un complemento del polinucleótido de IRG en condiciones rigurosas, la etiqueta en dicho recipiente indica que la composición puede usarse para evaluar la presencia de IRG en al menos un tipo de célula de mamífero, e instrucciones para usar el polinucleótido de IRG para evaluar la presencia de ARN o ADN de IRG en al menos un tipo de célula de mamífero.

Otros componentes opcionales en el kit incluyen uno o más tampones (por ejemplo, tampón de bloqueo, tampón de lavado, tampón de sustrato, etc.), otros reactivos tales como sustrato (por ejemplo, cromógeno) que se altera químicamente por un marcador enzimático, solución de recuperación de epítomos, muestras de control (controles positivos y/o negativos), uno o varios portaobjetos de control, etc.

Los siguientes son ejemplos de los métodos y composiciones de la invención. Se entiende que pueden practicarse diversas otras realizaciones, dada la descripción general proporcionada anteriormente.

Ejemplos

EJEMPLO 1

Materiales y métodos

Se analizó la expresión de genes sensibles a IFN-alfa (IRG) de sangre-células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con SLE (con enfermedad activa o inactiva) y donantes normales de la Universidad de Minnesota (Minneapolis, MN).

Se produjeron datos de la siguiente manera: se recogieron 92 muestras de sangre en diferentes fechas de 18

pacientes con SLE activo, se recogieron 19 muestras de sangre en diferentes fechas de 5 pacientes con SLE inactivo, y se recogieron 4 muestras de sangre de 4 donantes sanos. Se aislaron PBMC de sangre completa por centrifugación de gradiente de Ficoll convencional. Se preparó ARN a partir de muestras de PBMC usando el Kit de Aislamiento de ARN de Qiagen (Valencia, CA) y se hibridó con microplacas de micromatrices de oligonucleótidos WHG de Agilent (Palo Alto, CA). Se procesaron los datos en bruto por Extracción de Elementos Agilent Convencional para producir datos de relación logarítmica de Agilent. Se examinó la expresión normal de genes en respuesta a IFN-alfa aislando PBMC de donantes sanos e incubándolas en cultivo durante cuatro horas con IFN-alfa recombinante 100 U/ml, tomando después muestras del cultivo celular a las 4, 12, 28 y 52 horas después de la adición de IFN-alfa.

Los datos de micromatrices se agruparon jerárquicamente en dos dimensiones (muestras y sondas) usando el programa de software xcluster (pearson en señal log2) en sondas tanto con señal media en el percentil 70 superior y coeficiente de variabilidad en el percentil 70 superior. Los datos de grupos se visualizaron con el programa de software Java Treeview. Se realizó análisis numérico con R ([http://www \[insertar punto\] r-project \[insertar punto\]org/](http://www.r-project.org/)), JMP (SAS Institute, Cary, NC) y Excel (Microsoft, Redmond, WA).

Resultados y análisis

El agrupamiento de micromatrices de todas las muestras mostró agrupamiento significativo tanto de muestras como de genes. El agrupamiento de muestras mostró agrupamiento de una gran fracción de pacientes con SLE con enfermedad activa. El agrupamiento de genes mostró varios subgrupos de genes estrechamente agrupados diferentes con patrones biológicos evidentes. Por ejemplo, un subgrupo estaba altamente enriquecido con respecto a genes que se sabía que eran específicos para linfocitos B, otro para neutrófilos, otro para anticuerpos y otro para IRG. El subgrupo de IRG mostró un patrón interesante con respecto a muestras: las muestras normales mostraron todas expresión baja de IRG, mientras que las muestras de SLE mostraron un amplio intervalo de expresión que varió de tipo normal a extremadamente alto.

Los perfiles de expresión de sondas dentro de un subgrupo estrecho son muy similares pero no idénticos, y la variación entre perfiles muy similares puede deberse en una parte significativa al ruido de las fuentes biológicas o tecnológicas. Por ejemplo, algunos genes se representan en la micromatriz por más de una sonda, y hay varios pares de sondas en el área del subgrupo de IRG que representan la expresión del mismo gen. En estos casos, las sondas se agruparon cerca unas de otras, en ocasiones inmediatamente adyacentes. Por lo tanto parecía que estaba presente un patrón claro y reflejado en muchas sondas, y que la utilización de los datos de varias sondas para mitigar la interferencia de ruido en los datos podría identificar más claramente el patrón. No obstante, los genes que se identificaron podrían usarse individualmente como identificadores genéticos que se correlacionan con la presencia de enfermedad.

Identificación de genes altamente inducidos por interferón alfa

Para identificar genes cuya expresión está altamente inducida por la presencia de interferón alfa, se trataron muestras de PBMC de donantes sanos con interferón alfa recombinante y se sometieron muestras de los cultivos celulares a análisis de expresión de WHG Agilent como se ha descrito anteriormente. Se analizaron los datos de relación logarítmica de estas hibridaciones por ANOVA de dos vías (tiempo y tratamiento), y se identificaron 142 sondas por filtración del p valor de tratamiento $< 5 \times 10^{-7}$. Este conjunto de genes es un subconjunto de genes cuya expresión se induce por interferón alfa, y constituye una herramienta eficaz para identificar grupos de genes en otros experimentos cuya base común para el agrupamiento conjunto es la inducción por interferón alfa.

Desarrollo de una métrica que se correlaciona con enfermedad, e identificación de genes individuales que pueden constituir dicha métrica

El patrón de activación transcripcional en IRG se midió calculando una única métrica proporcional a los niveles de relación de Agilent del subgrupo específico de sondas. Por ejemplo, los inventores describen este enfoque posteriormente con las sondas de IRG. El patrón (el perfil de agregados de IRG) se definió en primer lugar alineando una representación de densidad de sondas inducidas por interferón alfa en muestras de PBMC con el mapa de calor de grupos de muestras con SLE y de control (Figura 1). Las sondas se definieron como IRG comenzando a partir de las dos sondas más altamente correlacionadas y expandiendo el conjunto añadiendo la siguiente sonda o rama de sondas más altamente correlacionadas hasta que el conjunto de sondas parecía contener la mayor parte de la identificación de expresión evidente en su centro pero no tanto que contuviera una contribución significativa de una identificación diferente. El conjunto está comprendido por las treinta y cinco sondas enumeradas en la Tabla 1.

Los datos de expresión de este grupo se transformaron después en puntuaciones z (media cambiada de escala a 1, transformada en base logarítmica 2, después cambiada de escala a una desviación típica de la media de 1), y se calculó el coeficiente de correlación del perfil de cada sonda con el perfil medio. Estos coeficientes de correlación se usaron como factores de ponderación para ponderar de forma relativamente pesada las sondas que mostraron la coincidencia más fuerte con la tendencia del grupo, y para pesar de forma relativamente ligera las que aparentemente estaban más afectadas por otras aportaciones o ruido.

Los factores requeridos para cambiar la escala de las sondas a 1 se multiplicaron por el factor de ponderación, para producir un factor compuesto que podría producir una métrica ponderada normalizada para una única hibridación. Las identificaciones de las muestras de sangre normales se multiplicaron por ese factor, se promediaron tanto entre sondas como entre muestras, y este número se invirtió para producir un factor de escala global que transformaría la producción de la media de sondas de una muestra en una métrica que se esperaría que fuera 1 para muestras de donantes sanos. Cada factor de normalización/ponderación se multiplicó por este factor. El resultado fue un vector de valores escalares que se multiplicaron por una identificación de expresión de la muestra y se promedió para producir la Métrica de Gen Respuesta a Interferón de Tipo I (IRGM), una única métrica que mide el nivel de respuesta transcripcional a IFN-alfa en una muestra.

Se calcularon las puntuaciones de IRGM y se evaluaron para el conjunto de muestras clínicas usadas para selección de los genes de IRGM. Las puntuaciones de IRGM fueron significativamente superiores para pacientes que padecían SLE activo que para pacientes sanos (Figura 2).

Las medidas clínicas de la actividad y gravedad de enfermedad SLE tales como SLEDAI cuantifican los síntomas de enfermedad del paciente y pueden correlacionarse con la expresión de genes que subyacen en la etiología de la enfermedad. Para investigar esta hipótesis, se compararon los datos de IRGM en pacientes individuales con las puntuaciones clínicas de esos pacientes y los resultados de ensayo de laboratorio. No se observó ninguna correlación significativa entre IRGM y SLEDAI, pero el título de anticuerpos anti ADNbc en el suero se correlacionó bien con IRGM en muchos pacientes con SLE activo (Figura 3). Esta correlación podría ser la base de que un ensayo sea un sustituto del otro. También ilustra una relación biológica que podría actuar como una base para un diseño racional de terapia para SLE.

El ensayo de IRGM, y la expresión de los genes que componen dicho ensayo (como se expone en la Tabla 1), podría ser útil para seleccionar pacientes que se beneficiarían del tratamiento basado en IFN- α para trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, SLE) identificando pacientes que tienen una puntuación de IRGM relativamente alta y por lo tanto tienen señalización de IFN- α que podría bloquearse. De forma equivalente, se podría usar para predecir que ciertos pacientes no se beneficiarían del tratamiento basado en IFN- α debido a que no muestran una alta puntuación de IRGM y por lo tanto no experimentan simultáneamente señalización de IFN- α activa que podría interrumpirse.

El ensayo de IRGM, y la expresión de los genes que componen dicho ensayo (como se expone en la Tabla 1), son indicadores útiles en diversas situaciones de desarrollo de fármacos, diagnóstico, pronóstico y terapéuticas como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, esta información podría usarse para comprobar si los pacientes que han respondido bien al tratamiento anti IFN- α tenían altos niveles de expresión de las dianas de señalización de IFN- α antes del tratamiento y posteriormente si el tratamiento anuló esa expresión. Sería un indicador útil del grado en el que un tratamiento particular afecta a la ruta de señalización de IFN- α . Sería un marcador fármaco dinámico o biológico útil, que midiera el perfil de los efectos del tratamiento a lo largo del tiempo.

Otros interferones

El enfoque basado en métrica descrito anteriormente podría utilizarse de diversas maneras en la caracterización de rutas de enfermedad, mecanismo de acción y farmacodinámica del fármaco. Por ejemplo, diferentes moléculas de interferón probablemente tengan diferentes propiedades que la IRGM y/o un ensayo realizado de la misma manera basado en datos de micromatrices diferentes y/o análisis podría ayudar a medir y dilucidar. Por ejemplo:

- 1) Los interferones de Tipo I señalizan todos a través del mismo receptor heterodimérico pero pueden diferir en su semivida, afinidad por el receptor, o capacidad de iniciar la señalización en una célula diana. Estas diferencias en las magnitudes podrían medirse fácilmente y de forma precisa por IRGM. Este tipo de medición podría llevarse a cabo bien en un experimento de cultivo celular o bien en una situación clínica. De forma similar, el efecto de fármacos candidatos o fármacos usados en situaciones clínicas puede evaluarse usando este enfoque.
- 2) Podrían construirse diferentes ensayos de tipo IRGM por ensayos de micromatrices de muestras de sangre cultivadas tratadas con diferentes interferones. En la medida en que los ensayos difieren entre sí, podrían aplicarse a muestras clínicas para determinar las actividades relativas de diferentes interferones y/o fármacos.

Otras identificaciones

El método usado para generar el ensayo de IRGM también podría aplicarse a cualquier tipo de identificación de expresión, bien de un estado o una actividad de células o bien de un tipo de célula o células. Por ejemplo, algunos pacientes con SLE muestran modulación positiva notable de la expresión génica de inmunoglobulina, un indicador de la producción de anticuerpos por células plasmáticas. Las sondas de micromatrices que indican expresión de estos genes podrían apoyar colectivamente el cálculo de una medición del nivel global de la actividad de células plasmáticas y producción de anticuerpos. En otro ejemplo, hay cambios transcripcionales particulares asociados con la replicación de células mitóticas activas. Estos cambios transcripcionales podrían consolidarse en un ensayo que

se aplicaría a diversas muestras biológicas para medir lo activamente que se dividen. O, en otro ejemplo más, los genes cuya expresión es específica de tipos particulares de células inmunitarias podrían clasificarse según el tipo celular que los exprese y después podría realizarse un ensayo para cada tipo celular. Esta colección de ensayos podría después aplicarse a cualquiera de diversas muestras clínicas (sangre de pacientes de SLE, biopsias intestinales de pacientes con Enfermedad de Crohn, etc.) para determinar el equilibrio de tipos celulares inmunitarios.

Tabla 1. Sondas de WHG Agilent que constituyen un conjunto de IRG para análisis de WHG. Se enumeran treinta y cinco sondas, que representan veintinueve genes únicos. También se indican los números de referencia de Genbank o Refseq, símbolos y nombres de genes.

id de sonda	referencia	símbolo del gen	descripción del gen
A_24_P343929	NM_001032731	OAS2	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2
A_24_P395966	NM_030776	ZBP1	proteína de unión Z-D 1
A_23_P259141	NM_030776	ZBP1	proteína de unión Z-D 1
A_23_P139786	NM_003733	OASL	tipo 2'-5'-oligoadenilato sintetasa
A_24_P316965	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	que contiene dominio de radical S-adenosil metionina 2
A_23_P17663	NM_002462	MX1	resistencia a mixovirus 1
A_24_P378019	NM_001572	IRF7	factor regulador de interferón 7
A_23_P64828	NM_001032409	OAS1	2',5'-oligoadenilato sintetasa 1
A_24_P943205	NM_001002264	EPSTI1	interacción de estroma epitelial 1
A_23_P23074	NM_006417	IFI44	proteína inducida por interferón 44
A_23_P45871	NM_006820	IFI44L	tipo proteína inducida por interferón 44
A_23_P819	NM_005101	G1P2	proteína inducible por interferón alfa IFI-15K
A_24_P28722	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	que contiene dominio de radical S-adenosil metionina 2
A_24_P917810	NM_000059	BRCA2	cáncer de mama 2, aparición temprana
A_23_P52266	NM_001001887	IFIT1	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 1
A_23_P110196	NM_016323	HERC5	dominio hect y RLD 5
A_23_P47955	NM_006187	OAS3	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 3
A_23_P35412	NM_001031683	IFIT3	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 3
A_24_P557479	NM_017523	HSXIAPAF1	factor asociado con XIAP 1
A_23_P4283	NM_017523	HSXIAPAF1	factor asociado con XIAP 1
A_32_P132206	NM_017414	USP 18	peptidasa específica de ubiquitina 18
A_24_P317762	NM_002346	RIG-E	complejo de antígeno de linfocitos 6, locus E
A_24_P316257	NM_145270	FLJ36208	proteína hipotética FLJ36208
A_23_P105794	NM_001002264	EPSTI1	interacción con estroma epitelial 1
A_23_P166797	NM_022147	TMEM7	proteína sensible a interferón de 28kD
A_23_P111804	NM_022750	PARP12	familia de poli (ADP-ribosa) polimerasa, miembro 12
A_23_P250353	NM_001013000	HERC6	dominio hect y RLD 6, variante de transcrito 3
A_24_P334361	NM_017631	SGRA12061	proteína hipotética FLJ20035
A_23_P384355	NM_207315	TYKI	familia de timidilato quinasa inducible por LPS
A_24_P30194	NM_012420	IFIT5	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 5
A_23_P4286	NM_017523	HSXIAPAF1	factor asociado a XIAP 1, variante de transcrito 1
A_32_P227059	AA977193	(sin símbolo)	(sin gen conocido)
A_23_P142750	NM_002759	EIF2AK2	factor de inicio de la traducción eucariota 2-alfa quinasa 2
A_24_P161018	NM_017554	PARP14	familia de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, miembro 14
A_24_P335305	NM_006187	OAS3	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 3

EJEMPLO 2

Materiales y métodos

- 5 Se analizó la expresión de genes sensibles a IFN-alfa (IRG) en datos de glóbulos blancos (WBC) de pacientes con SLE y donantes sanos obtenidos por Gene Logic Inc. (Gaithersburg, MD).

Los datos se produjeron de la siguiente manera: se recogieron 72 muestras de sangre de pacientes con SLE activo, se recogieron 46 muestras de sangre de donantes sanos. Se preparó ARN de muestras de WBC usando el Kit de Aislamiento de ARN de Qiagen (Valencia, CA) y se hibridó con microplacas de micromatrices de oligonucleótidos HGU133 de Affymetrix, Inc. (Santa Clara, CA). Se procesaron los datos en bruto por extracción de elementos MAS5.0 Affymetrix para producir datos de Señal.

Los datos de micromatrices se agruparon jerárquicamente en dos dimensiones (muestras y sondas) usando el programa de software xcluster (pearson en señal log2) en sondas tanto con señal media en el percentil 70 superior como coeficiente de variabilidad en el percentil 70 superior. Los datos de grupos se visualizaron con el programa de software Java Treeview. Se realizó análisis numérico con R ([http://www \[insertar punto\] r-project \[insertar punto\] org/](http://www.r-project.org/)), JMP (SAS Institute, Cary, NC).

Resultados y análisis

El agrupamiento de micromatrices de todas las muestras mostró agrupamiento significativo tanto de muestras como de genes. El agrupamiento de muestras mostró agrupamiento de una gran fracción de pacientes con SLE con enfermedad activa. El agrupamiento de genes mostró varios subgrupos de genes agrupados estrechamente diferentes con patrones biológicos evidentes. Por ejemplo, un subgrupo estaba altamente enriquecido con respecto a genes que se sabe que son específicos para linfocitos B, otro con neutrófilos, otro para anticuerpos, y otro para IRG. El subgrupo de IRG mostró un patrón interesante con respecto a las muestras: todas las muestras normales mostraron expresión baja de IRG, mientras que las muestras con SLE mostraron un amplio intervalo de expresión que varió de tipo normal a extremadamente alto.

Los perfiles de expresión de sondas dentro de un subgrupo estrecho fueron muy similares pero no idénticos, y la variación entre perfiles muy similares pudo deberse en una parte significativa al ruido de las fuentes biológicas o tecnológicas. Por ejemplo, algunos genes se representaron en la micromatriz por más de una sonda, y hubo varios pares de sondas en el área del subgrupo de IRG que representan la expresión del mismo gen. En estos casos, las sondas se agruparon cerca unas de otras, en ocasiones inmediatamente adyacentes. Por lo tanto parecía que estaba presente un patrón claro y se reflejó en muchas sondas, y que la utilización de los datos de varias sondas para mitigar la interferencia de ruido en los datos podría identificar más claramente el patrón. No obstante, los genes que se identificaron podrían usarse individualmente como identificadores genéticos que se correlacionan con la presencia de enfermedad.

Se identificó un conjunto relativamente completo de genes cuya expresión es indicativa de una respuesta a interferones de tipo 1 (IRG). La región de IRG, identificada como una región estrechamente agrupada de los datos agrupados que contienen 80 sondas de micromatrices altamente enriquecidas en IRG conocidos, se usó como la definición de un perfil de respuesta a interferón promediando los datos agrupados en este corte de 80 sondas. El promedio se realizó tomando la media aritmética entre las 80 sondas para producir un vector de longitud 118 que describía la respuesta a interferón relativa media en las 118 muestras analizadas. La similitud de cada sonda en los datos del grupo se comparó después con este vector de identificación calculando el valor rho de correlación de Spearman de cada comparación por pares. La inspección visual de estos valores de rho con respecto a sondas en su orden agrupado mostró un máximo evidente en el centro del grupo de IRG (Figura 4), y también reveló límites claros entre la región de correlación localmente elevada y las regiones adyacentes que estaban menos correlacionadas y se veían influidas mucho más intensamente por otras señales y ruido. Las sondas en esta región del IRG completa se enumeran en la Tabla 2. La Tabla 3 muestra sondas (en algunos casos, sondas múltiples) correspondientes a un subconjunto de genes nuevos de la Tabla 2.

Todas las sondas en este conjunto y sus genes correspondientes son marcadores útiles con respecto al nivel de respuesta de células sanguíneas a interferones de tipo I. Son informativas de la respuesta individualmente o cuando se combinan en cualquier número y combinación como se ha descrito previamente para crear una métrica de identificación de interferón (ISM). La medición de su nivel de expresión para este fin podría conseguirse eficazmente usando cualquiera de diversas técnicas convencionales, por ejemplo, micromatrices de expresión (por ejemplo, matrices disponibles en el mercado tales como HGU133 de Affymetrix), o PCR en tiempo real (por ejemplo Taqman).

Tabla 2. 201 sondas de micromatrices que constituyen un conjunto de genes sensibles a interferón de tipo I, su correlación de Spearman (rho) con la identificación de interferón, número de referencia de Genbank o Refseq, símbolo y nombre.

Sonda	Rho	Referencia	Símbolo	Nombre
226603_at	0,9760	NM_152703	SAMD9L	tipo que contiene dominio de motivo alfa estéril 9
230036_at	0,9754	NM_152703	SAMD9L	tipo que contiene dominio de motivo alfa estéril 9
226702_at	0,9747	NM_207315	TYKI	familia de timidilato quinasa
242625_at	0,9733	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	que contiene dominio de radical S-adenosil metionina 2
223220_s_at	0,9725	NM_031458	PARP9	poli ADP-ribosa polimerasa, miembro 9
213797_at	0,9679	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	que contiene dominio de radical S-adenosil metionina 2
204747_at	0,9664	NM_001031683	IFIT3	proteína inducida por interferón con repeticiones 3
203153_at	0,9586	NM_001001887	IFIT1	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 1
226757_at	0,9582	NM_001547	IFIT2	proteína inducida por interferón con repeticiones 2
229450_at	0,9572	NM_001031683	IFIT3	proteína inducida por interferón con repeticiones 3
208436_s_at	0,9568	NM_001572	IRF7	factor regulador de interferón 7
219062_s_at	0,9544	NM_017742	ZCCHC2	dedo de cinc, que contiene dominio CCHC 2
224701_at	0,9531	NM_017554	PARP14	poli ADP-ribosa polimerasa, miembro 14
205483_s_at	0,9511	NM_005101	G1P2	clon de proteína inducible por interferón alfa IFI-15K
218943_s_at	0,9495	NM_014314	DDX58 (RIG1)	polipéptido de caja DEAD Asp-Glu-Ala-Asp 58
219863_at	0,9462	NM_016323	HERC5	dominio hect y RLD 5
227609_at	0,9458	NM_001002264	EPSTI1	interacción de estroma epitelial 1
219356_s_at	0,9456	NM_016410	CHMP5	proteína modificadora de cromatina 5
203596_s_at	0,9456	NM_012420	IFIT5	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 5
228152_s_at	0,9422	XM_037817	LCGE2279 9	FLJ31033
228531_at	0,9417	NM_017654	SAMD9	que contiene dominio de motivo alfa estéril 9
203595_s_at	0,9406	NM_012420	IFIT5	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 5
202446_s_at	0,9383	NM_021105	PLSCR2	fosfolípido escramblasa 2
228617_at	0,9379	NM_017523	HSXIAPAF 1	factor asociado a XIAP 1
232222_at	0,9374	NM_017742	ZCCHC2	dedo de cinc, que contiene dominio CCHC 2
204439_at	0,9356	NM_006820	IFI44L	tipo proteína inducida por interferón 44
212657_s_at	0,9346	NM_000577	IL1RN	antagonista del receptor de interleucina 1
210797_s_at	0,9341	NM_003733	OASL	tipo 2'-5'-oligoadenilato sintetasa
213294_at	0,9334	P_ADB12769	PRKR	proteína quinasa dependiente de ARNbc
211012_s_at	0,9311	NM_002675	PML	leucemia promielocítica
202086_at	0,9302	NM_002462	MX1	resistencia a virus de la gripe mixovirus 1
223502_s_at	0,9300	NM_006573	TNFSF13B	superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, miembro 13b
227807_at	0,9295	NM_031458	PARP9	familia de poli ADP-ribosa polimerasa, miembro 9
214453_s_at	0,9278	NM_006417	IFI44	proteína inducida por interferón 44
205660_at	0,9275	NM_003733	OASL	tipo 2'-5'-oligoadenilato sintetasa
228230_at	0,9273	NM_033405	PRIC285	receptor activado por proliferador peroxisómico A
218400_at	0,9253	NM_006187	OAS3	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 3
223501_at	0,9227	NM_006573	TNFSF13B	superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, miembro 13b
214059_at	0,9186	NM_006417	IFI44	proteína inducida por interferón 44
202687_s_at	0,9178	NM_003810	Apo-2L	ligando Apo-2
202863_at	0,9176	NM_003113	SP140	proteína de cuerpo nuclear SP 140
217502_at	0,9158	NM_001547	IFIT2	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 2
218085_at	0,9130	NM_016410	CHMP5	proteína modificadora de cromatina 5
228439_at	0,9123	NM_138456	BATF2	factor de transcripción de cremallera de leucina básica, tipo ATF 2
209593_s_at	0,9089	NM_014506	TOR1B	familia de torsina 1, miembro B torsina B
222793_at	0,9079	NM_014314	DDX58 (RIG1)	polipéptido de caja DEAD Asp-Glu-Ala-Asp 58
204994_at	0,9061	NM_002463	MX2	resistencia a virus de la gripe mixovirus 2 de ratón

ES 2 503 621 T3

219691_at	0,9029	NM_017654	SAMD9	que contiene dominio de motivo alfa estéril 9
208087_s_at	0,9027	NM_030776	ZBP1	proteína de unión Z-D 1
202270_at	0,9008	NM_002053	GBP1	proteína de unión a guanilato 1, inducible por interferón, 67 kDa
231577_s_at	0,9007	NM_002053	GBP1	proteína de unión a guanilato 1, inducible por interferón, 67 kDa
219209_at	0,9004	NM_022168	IFIH1	inducida por interferón con dominio de helicasa C 1
200986_at	0,8978	NM_000062	SERPING1	inhibidor de serina/cisteína proteinasa, inhibidor de clado G C1, 1
204972_at	0,8964	NM_001032731	OAS2	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2, 69/71 kDa
242020_s_at	0,8948	NM_030776	ZBP1	proteína de unión Z-D 1
209498_at	0,8933	NM_001024912	CEACAM1	molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario 1
235276_at	0,8931	NM_001002264	EPSTI1	interacción con el estroma epitelial 1 de mama
219211_at	0,8925	NM_017414	USP18	proteasa específica de ubiquitina 41
239277_at	0,8897	NM_001033583	ACOT9	acil-CoA tioesterasa 9
243271_at	0,8892	NM_152703	SAMD9L	de tipo que contiene dominio de motivo alfa estéril 9
203098_at	0,8887	NM_001295	CCR1	receptor de motivo C-C de quimiocina
202430_s_at	0,8859	NM_021105	PLSCR2	fosfolípido escramblasa 2
209417_s_at	0,8837	NM_005533	IFI35	proteína inducida por interferón 35
205552_s_at	0,8789	NM_001032409	OAS1	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 1, 40/46kDa
231769_at	0,8783	NM_018438	FBXO6	proteína de caja F 6
241916_at	0,8782	NM_021105	PLSCR2	fosfolípido escramblasa 2
233425_at	0,8778	NM_017742	ZCCHC2	dedo de cinc, que contiene dominio CCHC 2
218543_s_at	0,8762	NM_022750	PARP12	familia de poli ADP-ribosa polimerasa, miembro 12
202307_s_at	0,8742	NM_000593	TAP1	transportador 1, casete de unión a ATP, subfamilia B
204698_at	0,8735	NM_002201	ISG20	gen estimulado por interferón 20 kDa
202269_x_at	0,8730	NM_002053	GBP1	proteína de unión a guanilato 1, inducible por interferón, 67 kDa
232666_at	0,8711	NM_006187	OAS3	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 3, 100 kDa
218986_s_at	0,8703	NM_017631	SGRA1206	proteína hipotética FLJ20035
205569_at	0,8675	NM_014398	LAMP3	proteína de membrana asociada a lisosoma 3
202145_at	0,8672	NM_002346	LY6E (RIGE)	complejo de antígeno de linfocitos 6, locus E
219352_at	0,8671	NM_001013000	HERC6	dominio hect y RLD 6
239979_at	0,8665	NM_001002264	EPSTI1	interacción con el estroma epitelial 1 de mama
223599_at	0,8664	NM_001003818	TRIMP1	pseudogén que contiene motivo tripartito 1
230866_at	0,8656	NM_006639	CYSLTR1	receptor de cisteinil leucotrieno 1
216565_x_at	0,8650	XM_497663	LOC391020	similar a proteína transmembrana inducida por interferón 3
212659_s_at	0,8635	NM_000577	IL1RN	antagonista del receptor de interleucina 1
202869_at	0,8634	NM_001032409	OAS1	2'-5'-oligoadenilato sintetasa
223952_x_at	0,8623	NM_005771	DHRS9	deshidrogenasa/reductasa SDR, miembro 9
205241_at	0,8614	NM_001953	SCO2	homólogo de SCO citocromo oxidasa 2 de levadura
227458_at	0,8601	NM_014143	PDL1/B7-H1	ligando 1 de muerte celular programada 1
231747_at	0,8600	NM_006639	CYSLTR1	receptor de cisteinil leucotrieno 1
209969_s_at	0,8576	NM_007315	STAT1	transductor de señal y activador de la transcripción 1, 91 kDa
218999_at	0,8561	NM_018295	AGPR4538	proteína hipotética MGC5242
224009_x_at	0,8535	NM_005771	DHRS9	deshidrogenasa/reductasa SDR, miembro 9
228607_at	0,8529	NM_001032731	OAS2	2'-5'-oligoadenilato sintetasa
205099_s_at	0,8516	NM_001295	CCR1	receptor de motivo C-C de quimiocina 1
219799_s_at	0,8479	NM_005771	DHRS9	deshidrogenasa/reductasa SDR, miembro 9
206133_at	0,8420	NM_017523	HSXIAPAF 1	factor asociado con XIAP 1
211889_x_at	0,8386	NM_001024912	CEACAM1	molécula de adhesión celular relacionado con antígeno carcinoembrionario 1
222154_s_at	0,8365	NM_015535	DNAPTP6	proteína transactivada por ADN polimerasa 6
225291_at	0,8350	NM_033109	PNPT1	polirribonucleótido nucleotidiltransferasa 1
202864_s_at	0,8347	NM_003113	SP140	proteína de cuerpo nuclear SP 140

210705_s_at	0,8341	NM_033034	TRIM5	que contiene motivo tripartito 5
223167_s_at	0,8334	NM_013396	USP25	proteasa específica de ubiquitina 25
229625_at	0,8324	NM_004120	GBP5	proteína de unión a guanilato 5
202837_at	0,8278	NM_006700	TRAFD1	que contiene dominio de dedo de cinc de tipo TRAF 1
216243_s_at	0,8185	NM_000577	IL1RN	antagonista del receptor de interleucina 1
223849_s_at	0,8180	NM_020963	MOV10	Mov10, virus de leucemia de Moloney 10, homólogo de ratón
222498_at	0,8175	NM_022461	AZI2	inducido por 5-azacitidina 2
238581_at	0,8173	NM_004120	GBP5	proteína de unión a guanilato 5
217933_s_at	0,8138	NM_015907	LAP3	leucina aminopeptidasa 3
219519_s_at	0,8108	NM_023068	SIGLEC1	sialoadhesina
208392_x_at	0,8084	NM_004509	SP110	proteína de cuerpo nuclear SP 110
239988_at	0,8079	NM_017912	SKKS30637	dominio Hect y RLD 6
230314_at	0,8074	P_ADH28842	CMLM110	marcador de gen de leucemia mielógena crónica (CML) N° 110
206576_s_at	0,8072	NM_001024912	CEACAM1	molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario 1
227347_x_at	0,8047	NM_021170	HES4	hairy and enhancer of split 4 de <i>Drosophila</i>
202411_at	0,8038	NM_005532	IFI27	proteína inducible por interferón alfa 27
219684_at	0,7998	NM_022147	TMEM7	proteína transmembrana 7
205003_at	0,7974	NM_014705	DOCK4	dedicador de citocinesis 4
212185_x_at	0,7969	NM_005953	MT2A	metalotioneína 2A
235256_s_at	0,7957	NM_138801	GALM	galactosa mutarotasa aldosa 1-epimerasa
242234_at	0,7948	NM_017523	HSXIAPAF 1	factor asociado con XIAP 1
211883_x_at	0,7916	NM_001024912	CEACAM1	molécula de adhesión celular relacionado con antígeno carcinoembrionario 1
206513_at	0,7891	NM_004833	AIM2	ausente en melanoma 2
44673_at	0,7884	NM_023068	SIGLEC1	sialoadhesina
209546_s_at	0,7869	NM_003661	APOL1	apolipoproteína L, 1
204415_at	0,7838	NM_002038	G1P3	clon de proteína inducible por interferón alfa IFI-6-16
206553_at	0,7821	NM_001032731	OAS2	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2, 69/71 kDa
206461_x_at	0,7758	NM_005946	MT2A	metalotioneína 2A
226169_at	0,7746	NM_030962	SBF2	factor de unión a SET 2
244398_x_at	0,7742	NM_152373	ZNF684	proteína de dedo de cinc 684
238439_at	0,7659	NM_144590	ANKRD22	dominio de repetición de anquirina 22
227649_s_at	0,7646	NM_015326	SRGAP2	proteína activadora de SLIT-ROBO Rho GTPasa 2
220998_s_at	0,7644	NM_030930	UNC93B1	homólogo de unc-93 B1 de <i>C. elegans</i>
204211_x_at	0,7628	NM_002759	EIF2AK2	factor de inicio de la traducción eucariota 2-alfa quinasa 2
224973_at	0,7612	NM_017633	FAM46A	familia con similitud de secuencia 46, miembro A
234974_at	0,7601	NM_138801	GALM	galactosa mutarotasa aldosa 1-epimerasa
242898_at	0,7588	NM_002759	EIF2AK2	factor de inicio de la traducción eucariota 2-alfa quinasa 2
232034_at	0,7581	BC080605	LOC203274	proteína hipotética LOC203274
231455_at	0,7560	NM_001001695	FLJ42418	FLJ42418
208581_x_at	0,7546	NM_005952	MT1X	metalotioneína 1X
224225_s_at	0,7545	NM_016135	ETV7	gen variante de ets 7 (oncogén TEL2)
205875_s_at	0,7543	NM_016381	TREX1	exonucleasa de reparación tres prima 1
209286_at	0,7522	NM_006449	CDC42EP3	proteína efectora de CDC42 que se une a Rho 3
205715_at	0,7472	NM_004334	BST1	antígeno de célula del estroma de la médula ósea 1
223834_at	0,7465	NM_014143	PDL1/B7-H1	ligando 1 de muerte celular programada 1
212285_s_at	0,7414	NM_198576	AGRN	agrina
230695_s_at	0,7381	NM_152732	C6orf206	fase abierta de lectura del cromosoma 6 206
219364_at	0,7381	NM_024119	LGP2	ortólogo probable del D11lgp2 de ratón
238455_at	0,7371	NM_032812	PLXDC2	que contiene dominio de plexina 2
201641_at	0,7343	NM_004335	BST2	antígeno del estroma de la médula ósea 2
219439_at	0,7273	NM_020156	C1GALT1	sintasa de núcleo 1, glic-N-acetilgal 3-beta-galtransferasa, 1
224503_s_at	0,7231	NM_017742	ZCCHC2	dedo de cinc, que contiene dominio CCHC 2
234942_s_at	0,7226	NM_052951	DNTTIP1	proteína que interacciona con desoxinucleotidiltransferasa, terminal, 1
214933_at	0,7212	NM_000068	CAC1A	canal de calcio, dependiente de tensión, tipo P/Q, alfa 1A
219055_at	0,7189	NM_018079	SRBD1	dominio de unión a ARN S1 1
225447_at	0,7179	NM_000408	GPD2	glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 2 mitocondrial

236285_at	0,7173	P_AAF17573	SYN22A2	Secuencia codificante de SYN22A2 asociado con cáncer de mama
217165_x_at	0,7168	NM_005946	MT2A	metalotioneína 2A
200923_at	0,7164	NM_005567	LGALS3BP	proteína de unión a lectina, de unión a galactósido, soluble, 3
220104_at	0,7159	NM_020119	ZC3HAV1	dedo de cinc de tipo CCCH, antiviral 1
216950_s_at	0,7133	NM_000566	FCGR1A	fragmento Fc de IgG, la de alta afinidad, receptor CD64
227905_s_at	0,7115	NM_022461	AZI2	inducido por 5-azacitidina 2
230997_at	0,7109	NM_145755	TTC21A	dominio de repetición de tetratricopéptido
210889_s_at	0,7099	NM_001002273	FCGR2B	Receptor Fc gamma de inmunoglobulina de baja afinidad ii-b
214511_x_at	0,7050	NM_000566	FCGR1A	fragmento Fc de IgG, la de alta afinidad, receptor (CD64)
211456_x_at	0,7045	NM_001039954	MT1P2	pseudogén 2 de metalotioneína 1
232563_at	0,7017	NM_152373	ZNF684	proteína de dedo de cinc 684
235456_at	0,6926	NM_021063	HIST1H2B D	histona 1, H2bd
229194_at	0,6917	NM_032373	PCGF5	dedo anular de grupo polycomb 5
235157_at	0,6859	NM_017554	PARP14	familia de poli ADP-ribosa polimerasa, miembro 14
230333_at	0,6851	NM_002970	SAT	Espermidina/espermina N1-acetiltransferasa
231956_at	0,6813	NM_020954	KIAA1618	KIAA1618
235175_at	0,6803	NM_052941	GBP4	proteína de unión a guanilato 4
232149_s_at	0,6777	NM_003580	NSMAF	factor asociado con la activación de esfingomielinasa N-SMasa neutra
235331_x_at	0,6769	NM_032373	PCGF5	dedo anular de grupo polycomb 5
221653_x_at	0,6762	NM_030882	APOL2	apolipoproteína L, 2
219716_at	0,6689	NM_030641	APOL6	apolipoproteína L, 6
214909_s_at	0,6669	NM_013974	DDAH2	dimetilarginina dimetilaminohidrolasa 2
207500_at	0,6654	NM_004347	CASP5	caspa 5, cisteína proteasa relacionada con la apoptosis
232081_at	0,6648	NM_004915	ABCG1	casete de unión a ATP, sub-G WHITE, miembro 1
241812_at	0,6584	NM_015535	DNAPTP6	proteína transactivada por ADN polimerasa 6
230166_at	0,6571	NM_133465	KIAA1958	KIAA1958
239143_x_at	0,6554	NM_016271	RNF138	proteína de dedo anular 138
217823_s_at	0,6543	NM_016021	UBE2J1	enzima que se conjuga con ubiquitina E2, homólogo de J1 UBC6, levadura
242109_at	0,6501	NM_006519	TCTEL1	tipo 1 expresado en testículo asociado con complejo t 1
206175_x_at	0,6420	NM_013360	ZNF230	proteína de dedo de cinc 230
215537_x_at	0,6366	NM_013974	DDAH2	dimetilarginina dimetilaminohidrolasa 2
220252_x_at	0,6318	NM_025159	CXorf21	fase abierta de lectura del cromosoma X 21
227268_at	0,6213	NM_016125	PLFL4625	proteína PTD016
216336_x_at	0,6153	NM_153341	IBRDC3	que contiene dominio IBR 3
229804_x_at	0,6077	NM_018491	CBWD1	que contiene dominio COBW 1
236013_at	0,6011	NM_000721	CAC1E	canal de calcio, dependiente de tensión, subunidad alfa 1E
227004_at	0,5968	NM_003159	CDKL5	tipo quinasa dependiente de ciclina 5
226099_at	0,5788	NM_012081	ELL2	factor de elongación, R polimerasa II, 2
227947_at	0,5761	NM_014721	PHACTR2	fosfatasa y regulador de actina 2
210985_s_at	0,5722	NM_003113	SP140	proteína de cuerpo nuclear SP140
204326_x_at	0,5699	NM_005952	MT1X	Metalotioneína 1X
233264_at	0,5515	AK022088	FLJ12026	HEMBB1001816
212859_x_at	0,5285	NM_005953	MT1X	metalotioneína 1X
235348_at	0,5251	NM_032859	C13orf6	fase abierta de lectura del cromosoma 13 6
225872_at	0,5053	NM_025181	SLC35F5	familia transportadora de solutos 35, miembro F5
235681_at	0,4913	NM_021063	HIST1H2B D	histona 1, H2bd
207291_at	0,4851	NM_024081	PRRG4	ácido Gla G-carboxiglutámico rico en prolina 4
234997_x_at	0,4617	CD684982	EST1502	transmembrana espermidina/espermina N1 acetil transferasa humana

Tabla 3. Subconjunto seleccionado de nuevos conjuntos de sondas/genes de la Tabla 2. Cuando sea apropiado, se enumeran múltiples conjuntos de sondas (con sus valores rho respectivos) con su gen correspondiente respectivo.

Sonda	Rho	Referencia	Símbolo	Nombre
228152_s_at	0,9422	XM_037817	LCGE22799	FLJ31033
202446_s_at;	0,9383;	NM_021105	PLSCR2	fosfolípido escramblasa 2
202430_s_at;	0,8859;			
241916_at	0,8782			
213294_at	0,9334	P_ADB12769	PRKR	proteína quinasa dependiente de ARNbc
211012_s_at	0,9311	NM_002675	PML	leucemia promielocítica
228230_at	0,9273	NM_033405	PRIC285	receptor activado por proliferador peroxisómico A
202687_s_at	0,9178	NM_003810	Apo-2L	ligando de Apo-2
202863_at;	0,9176;	NM_003113	SP140	proteína de cuerpo nuclear SP140
202864_s_at;	0,8347;			
210985_s_at	0,5722			
209498_at;	0,8933;	NM_001024912	CEACAM1	Molécula de adhesión a células relacionadas con antígeno carcinoembrionario 1
211889_x_at;	0,8386;			
206576_s_at;	0,8072;			
211883_x_at	0,7916			
239277_at	0,8897	NM_001033583	ACOT9	acil-CoA tioesterasa 9
231769_at	0,8783	NM_018438	FBXO6	proteína de caja F 6
202307_s_at	0,8742	NM_000593	TAP1	transportador 1, casete de unión a ATP, subfamilia B
204698_at	0,8735	NM_002201	ISG20	gen estimulado por interferón de 20 kDa
218986_s_at	0,8703	NM_017631	SGRA12061	proteína hipotética FLJ20035
205569_at	0,8675	NM_014398	LAMP3	proteína de membrana asociada al lisosoma 3
223599_at	0,8664	NM_001003818	TRIMP1	pseudogén que contiene motivo tripartito 1
230866_at;	0,8656;	NM_006639	CYSLTR1	receptor de cisteinil leucotrieno 1
231747_at	0,8600			
216565_x_at	0,8650	XM_497663	LOC391020	similar a proteína transmembrana inducida por interferón 3
223952_x_at;	0,8623;	NM_005771	DHRS9	familia de deshidrogenasa/reductasa SDR miembro 9
224009_x_at;	0,8535;			
219799_s_at	0,8479			
205241_at	0,8614	NM_001953	SCO2	homólogo de SCO citocromo oxidasa 2 de levadura
227458_at;	0,8601;	NM_014143	PDL1/B7-H1	ligando 1 de muerte celular programada 1
223834_at	0,7465			
209969_s_at	0,8576	NM_007315	STAT1	Transductor de señal y activador de la transcripción 1, 91 kDa
218999_at	0,8561	NM_018295	AGPR4538	proteína hipotética
210705_s_at	0,8341	NM_033034	TRIM5	que contiene motivo tripartito 5
223167_s_at	0,8334	NM_013396	USP25	proteasa específica de ubiquitina
229625_at;	0,8324;	NM_004120	GBP5	proteína de unión a guanilato 5
238581_at	0,8173			
202837_at	0,8278	NM_006700	TRAFD1	que contiene dedo de cinc de tipo TRAF 1
223849_s_at	0,8180	NM_020963	MOV10	Mov10, virus de leucemia de Moloney 10, homólogo de ratón
222498_at;	0,8175;	NM_022461	AZI2	inducido por 5-azacitidina 2
227905_s_at	0,7115			
217933_s_at	0,8138	NM_015907	LAP3	leucina aminopeptidasa 3
219519_s_at;	0,8108;	NM_023068	SIGLEC1	sialoadhesina
44673_at	0,7884			
208392_x_at	0,8084	NM_004509	SP110	proteína del cuerpo nuclear SP110
239988_at	0,8079	NM_017912	SKKS30637	dominio Hect y RLD 6
230314_at	0,8074	P_ADH28842	CMLM110	marcador génico mielógeno crónico (CML) N° 110
227347_x_at	0,8047	NM_021170	HES4	hairy and enhancer of split 4 de <i>Drosophila</i>
202411_at	0,8038	NM_005532	IFI27	proteína inducible por interferón alfa 27
205003_at	0,7974	NM_014705	DOCK4	dedicador de citocinesis 4
212185_x_at;	0,7969;	NM_005953	MT2A	metalotioneína 2A
206461_x_at;	0,7758;			
217165_x_at	0,7168			

235256_s_at; 0,7957; 234974_at 0,7601	NM_138801	GALM	galactosa mutarotasa aldosa 1-epimerasa
206513_at 0,7891	NM_004833	AIM2	ausente en melanoma 2
209546_s_at 0,7869	NM_003661	APOL1	apolipoproteína L, 1
204415_at 0,7838	NM_002038	G1P3	clon de proteína inducible por interferón alfa IFI-6-16
206553_at 0,7821	NM_001032731	OAS2	2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2, 69/71 kDa
226169_at 0,7746	NM_030962	SBF2	factor de unión a SET 2
244398_x_at; 0,7742; 232563_at 0,7017	NM_152373	ZNF684	proteína de dedo de cinc 684
238439_at 0,7659	NM_144590	ANKRD22	dominio de repetición de anquirina 22
227649_s_at 0,7646	NM_015326	SRGAP2	proteína activadora de GTPasa Rho SLIT-ROBO 2
220998_s_at 0,7644	NM_030930	UNC93B1	homólogo de unc-93 B1 de <i>C. elegans</i>
224973_at 0,7612	NM_017633	FAM46A	familia con similitud de secuencia 46, miembro A
232034_at 0,7581		LOC203274	
231455_at 0,7560	NM_001001695	FLJ42418	FLJ42418
208581_x_at; 0,7546; 204326_x_at; 0,5699; 212859_x_at 0,5285	NM_005952	MT1X	metalotioneína 1X
224225_s_at 0,7545	NM_016135	ETV7	gen variante de ets 7 (oncogén TEL2)
205875_s_at 0,7543	NM_016381	TREX1	exonucleasa de reparación tres prima 1
209286_at 0,7522	NM_006449	CDC42EP3	unión a proteína Rho GTPasa efectora CDC42 3
205715_at 0,7472	NM_004334	BST1	antígeno de célula del estroma de la médula ósea 1
212285_s_at 0,7414	NM_198576	AGRN	agrina
230695_s_at 0,7381	NM_152732	C6orf206	lectura abierta del cromosoma 6 206
219364_at 0,7381	NM_024119	LGP2	ortólogo probable de ratón D11lpg2
238455_at 0,7371	NM_032812	PLXDC2	que contiene dominio de plexina 2
201641_at 0,7343	NM_004335	BST2	antígeno del estroma de la médula ósea 2
219439_at 0,7273	NM_020156	C1GALT1	sintasa 1 del núcleo, glic-N-acetilgal 3-beta-galtransferasa, 1
234942_s_at 0,7226	NM_052951	DNTTIP1	proteína que interacciona con desoxinucleotidiltransferasa, terminal, 1
214933_at 0,7212	NM_000068	ACAC1A	canal de calcio, dependiente de tensión, tipo P/Q, alfa 1A
219055_at 0,7189	NM_018079	SRBD1	dominio de unión a S1 ARN 1
225447_at 0,7179	NM_000408	GPD2	glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 2 mitocondrial
236285_at 0,7173	P_AAF17573	SYN22A2	Secuencia codificante de SYN22A2 asociado a cáncer de mama
200923_at 0,7164	NM_005567	LGALS3BP	proteína que se une a lectina, que se une a galactósido, soluble 3
220104_at 0,7159	NM_020119	ZC3HAV1	dedo de cinc de tipo CCCH, antiviral 1
216950_s_at; 0,7133; 214511_x_at 0,7050	NM_000566	FCGR1A	fragmento Fc de IgG, la de alta afinidad, receptor CD64
230997_at 0,7109	NM_145755	TTC21A	dominio de repetición de tetratricopéptido 21A
210889_s_at 0,7099	NM_001002273	FCGR2B	Receptor fc gamma de inmunoglobulina de baja afinidad ii-b
211456_x_at 0,7045	NM_001039954	MT1P2	pseudogén 2 de metalotioneína 1
235456_at; 0,6926; 235681_at 0,4913	NM_021063	HIST1H2BD	histona 1, H2bd
229194_at; 0,6917; 235331_x_at 0,6769	NM_032373	PCGF5	dedo anular de grupo polycomb 5
230333_at 0,6851	NM_002970	SAT	Espermidina/espermina N1-acetiltransferasa
231956_at 0,6813	NM_020954	KIAA1618	KIAA 1618
235175_at 0,6803	NM_052941	GBP4	proteína de unión a guanilato 4
232149_s_at 0,6777	NM_003580	NSMAF	factor asociado a activación de esfingomielinasa N-SMasa neutra
221653_x_at 0,6762	NM_030882	APOL2	apolipoproteína L, 2

219716_at	0,6689	NM_030641	APOL6	apolipoproteína L, 6
214909_s_at	0,6669;	NM_013974	DDAH2	dimetillarginina dimetilaminohidrolasa 2
215537_x_at	0,6366			
207500_at	0,6654	NM_004347	CASP5	caspara 5, cisteína proteasa relacionada con la apoptosis
232081_at	0,6648	NM_004915	ABCG1	casete de unión a ATP, subfamilia G WHITE, miembro 1
230166_at	0,6571	NM_133465	KIAA1958	KIAA1958
239143_x_at	0,6554	NM_016271	RNF138	proteína de dedo anular 138
217823_s_at	0,6543	NM_016021	UBE2J1	enzima que se conjuga con ubiquitina E2, homólogo de J1 UBC6, levadura
242109_at	0,6501	NM_006519	TCTEL1	tipo 1 expresado en testículo asociado con complejo t 1
206175_x_at	0,6420	NM_013360	ZNF230	proteína de dedo de cinc 230
220252_x_at	0,6318	NM_025159	CXorf21	fase abierta de lectura 21 del cromosoma X
227268_at	0,6213	NM_016125	PLFL4625	proteína PTD016
216336_x_at	0,6153	NM_153341	IBRDC3	que contiene dominio IBR 3
229804_x_at	0,6077	NM_018491	CBWD1	que contiene dominio COBW 1
236013_at	0,6011	NM_000721	CAC1E	canal de calcio, dependiente de tensión, subunidad alfa 1E
227004_at	0,5968	NM_003159	CDKL5	tipo quinasa dependiente de ciclina 5
226099_at	0,5788	NM_012081	ELL2	factor de elongación, R polimerasa II, 2
227947_at	0,5761	NM_014721	PHACTR2	fosfatasa y regulador de actina 2
233264_at	0,5515	AK022088	FLJ12026	HEMBB1001816
235348_at	0,5251	NM_032859	C13orf6	fase abierta de lectura 6 del cromosoma 13
225872_at	0,5053	NM_025181	SLC35F5	familia de vehículos de soluto 35, miembro F5
207291_at	0,4851	NM_024081	PRRG4	ácido G-carboxiglutámico Gla rico en prolina 4
				transmembrana
234997_x_at	0,4617	CD684982	N1	espermidina/espermina N1 acetil transferasa humana
			EST1502	

EJEMPLO 3

5 Para evaluar adicionalmente el grado en que dichas combinaciones génicas que comprenden uno o más de los genes que se han identificado en el presente documento se correlacionan con una identificación del gen de respuesta a interferón, se evaluó la correlación de Pearson de todas las posibles combinaciones de tres genes de 24 genes seleccionados (Tabla 4A). Los datos se muestran en la Tabla AB.

Materiales y métodos

10 Se usaron tubos PAXgene de Qiagen/PreAnalytix (Valencia, CA) para recoger sangre completa de 35 muestras de SLE y 10 donantes sanos. Se preparó ARN usando un kit de aislamiento de ARN de sangre de Qiagen/PreAnalytix (Valencia, CA) y se ensayó la expresión de veinticuatro genes sensibles a interferón alfa (IFN α) usando métodos rutinarios, por ejemplo, usando cebadores/sondas con reactivos TaqMan de ABI (Foster City, CA). La abundancia
15 relativa se determinó normalizando la expresión a RPL19. Se retiró una muestra de donante "sano" del análisis debido a expresión anormalmente alta de genes sensibles a IFN probablemente debido a una infección viral reciente. Una puntuación de Métrica de Identificación de Interferón (ISM) se definió de la siguiente manera:

- 20 1. La expresión media para cada gen se calculó en las muestras normales ("expresión media normal").
2. Se presentó en tablas la relación de expresión en relación con la expresión normal media (etapa nº 1).
3. La puntuación de ISM se define para cada muestra usando un conjunto de genes.

La puntuación de ISM fue la media de las relaciones de expresión (etapa Nº 2) para el conjunto de genes en la muestra dada.

25 De los 24 genes sensibles a IFN α , fue posible generar 2024 subconjuntos de tres genes únicos. Para cada una de las 2024 posibles combinaciones de tres genes, se calcularon correlaciones de Pearson entre la puntuación de ISM de tres genes y la puntuación de ISM de veinticuatro genes. Todos los análisis numéricos se realizaron usando R ([http://www \[insertar punto\] r-project \[insertar punto\] org/](http://www[insertar punto] r-project [insertar punto] org/)).

Resultado y análisis

35 Aunque la mayoría de las muestras de donantes sanos tuvieron una puntuación de ISM cercana a uno, una fracción significativa de pacientes con SLE tuvieron puntuaciones de ISM considerablemente superiores. Además, todas las puntuaciones de ISM de combinación de tres genes actuaron como sustitutos de alta calidad para la puntuación de ISM de veinticuatro genes. El histograma para la correlación de puntuación de ISM de tres genes con la puntuación de ISM de veinticuatro genes se muestra en la Figura 5. La correlación de Pearson más baja fue de 0,73 y el 70 %

de las correlaciones fue superior a 0,95.

Como resulta evidente a partir de la Tabla 4B, todas las combinaciones mostraron valores de correlación significativos, siendo el valor más bajo aproximadamente 0,73. Esto demostró la utilidad y flexibilidad de los genes desvelados anteriormente en el presente documento como marcadores de la enfermedad. La mayoría, pero no todos, de los 24 genes seleccionados son de las Tablas 1, 2 y/o 3. La alta correlación observada, incluso para combinaciones que comprenden un gen o genes que no están enumerados en las Tablas 1, 2 y/o 3, confirmó adicionalmente la utilidad y amplia aplicabilidad de los genes desvelados anteriormente en el presente documento como marcadores de enfermedad.

Tabla 4A. Lista de 24 genes seleccionados con RefSeq ID correspondiente.

EPSTI1	NM_001002264
RIG1 (DDX58)	NM_014314
OAS3	NM_006187
HERC5	NM_016323
PARP9	NM_031458
SAMD9L	NM_152703
TYKI	NM_207315
CHMP5	NM_016410
ZBP1	NM_030776
CIG5 (RSAD2)	NM_080657
IFI44	NM_006417
IFI44L	NM_006820
IFIT1	NM_001548
IFIT4 (IFIT3)	NM_001549
IFIT5	NM_012420
IRF7	NM_004029
G1P2	NM_005101
MX1	NM_002462
OAS1	NM_002534
OAS2	NM_002535
OASL	NM_003733
SP110	NM_004509
RIGE (LY6E)	NM_002346
XIAP	NM_001167

Tabla 4B. Todas las posibles combinaciones de 3 genes de un grupo seleccionado de 24 genes, indicados con sus valores de correlación de Pearson respectivos.

Gen1	Gen2	Gen3	Correlación de Pearson
IFIT4	OAS1	MX1	0,996514
OASL	CHMP5	ZBP1	0,996478
IFI44L	OASL	CIG5	0,996391
IFI44L	CIG5	ZBP1	0,995869
EPSTI1	TYKI	MX1	0,995702
IFIT4	HERC5	TYKI	0,995611
IFIT4	TYKI	XIAP	0,995609
IFI44L	OASL	ZBP1	0,995602
IFI44L	IFIT4	OASL	0,995504
IFIT4	OAS1	IFIT1	0,995422
EPSTI1	HERC5	TYKI	0,995392
IFI44L	EPSTI1	OASL	0,995385
IFI44L	EPSTI1	OAS3	0,995345
EPSTI1	TYKI	IFIT1	0,99515
G1P2	SAMD9L	SP110	0,99489
IRF7	HERC5	TYKI	0,994867
IFIT5	CIG5	ZBP1	0,994863
IFI44L	EPSTI1	ZBP1	0,994776
IFI44L	SP110	ZBP1	0,994649
RIG1	IRF7	HERC5	0,994588
TYKI	IFIT	XIAP	0,994564
IFIT4	TYKI	MX1	0,994522
OASL	IFI44	ZBP1	0,994503
EPSTI1	G1P2	SAMD9L	0,994402

ES 2 503 621 T3

IRF7	SAMD9L	MX1	0,99428
IFI44L	OAS2	OASL	0,994232
IFI44L	CIG5	SP110	0,994183
TYKI	MX1	XIAP	0,994176
IFI44L	OASL	IRF7	0,994168
IFIT5	IFIT4	OAS3	0,994107
IRF7	HERC5	SAMD9L	0,994056
OASL	CIG5	CHMP5	0,994043
IRF7	TYKI	IFIT1	0,993998
TYKI	IFIT1	SP110	0,993932
IFIT4	TYKI	IFIT1	0,993875
CIG5	HERC5	TYKI	0,993865
IFIT5	IFIT4	ZBP1	0,993786
OAS2	OASL	CHMP5	0,993676
IFI44L	IFIT4	RIGE	0,993594
EPSTI1	OAS3	CHMP5	0,993546
IFI44L	IFIT4	OAS3	0,993513
EPSTI1	G1P2	TYKI	0,993511
EPSTI1	G1P2	HERC5	0,99349
OAS1	IRF7	IFIT1	0,99348
IRF7	TYKI	MX1	0,993472
IFIT5	OAS2	ZBP1	0,993459
IRF7	HERC5	IFIT1	0,99345
IFI44L	OASL	XIAP	0,993443
OAS1	CIG5	IFIT1	0,993431
IFIT4	IRF7	TYKI	0,993429
HERC5	TYKI		0,993356
IFIT4	RIG1	TYKI	0,993297
OAS1	IRF7	MX1	0,993259
IFIT5	IRF7	ZBP1	0,993164
IFIT4	G1P2	OAS1	0,993068
G1P2	IRF7	HERC5	0,992975
IFI44L	OAS2	CIG5	0,992931
CIG5	SAMD9L	TYKI	0,992894
IRF7	HERC5	MX1	0,99289
OAS2	OASL	IFI44	0,992876
HERC5	TYKI	XIAP	0,992863
OASL	CIG5	IFI44	0,992852
CIG5	IFI44	ZBP1	0,992827
IFIT5	OAS2	IRF7	0,992666
IFI44L	IRF7	CIG5	0,992636
TYKI	MX1	SP110	0,992558
IFI44L	OASL	MX1	0,992556
OAS1	CIG5	MX1	0,992546
EPSTI1	IFI44	OAS3	0,992546
G1P2	CIG5	SAMD9L	0,992522
EPSTI1	RIG1	TYKI	0,99252
OASL	SAMD9L	IFIT1	0,992509
IFIT5	EPSTI1	ZBP1	0,992466
IFI44L	HERC5	RIGE	0,992413
CIG5	TYKI	IFIT1	0,992392
IFI44L	IRF7	ZBP1	0,992374
G1P2	IRF7	SAMD9L	0,992327
IFIT4	SAMD9L	TYKI	0,992311
IFI44L	OASL	SP110	0,992307
IFIT5	OAS2	CIG5	0,992229
IFI44L	IFIT1	RIGE	0,992209
IFI44L	IFIT4	ZBP1	0,992195
IFI44L	CIG5	XIAP	0,992193
IFIT5	EPSTI1	OAS3	0,99217

ES 2 503 621 T3

IFI44L	OAS2	EPSTI1	0,992154
IFI44L	EPSTI1	CIG5	0,992137
IFI44L	OAS2	SP110	0,99207
EPSTI1	SAMD9L	TYKI	0,99207
IFI44L	MX1	RIGE	0,992058
OASL	CHMP5	XIAP	0,992049
G1P2	HERC5	XIAP	0,992014
IFI44L	OASL	IFIT1	0,992005
G1P2	SAMD9L	ZBP1	0,991994
IFI44L	EPSTI1	RIGE	0,991991
IFIT5	OAS2	MX1	0,991941
IRF7	SAMD9L	IFIT1	0,991891
IFI44L	IRF7	OAS3	0,991715
IFIT4	EPSTI1	TYKI	0,991674
EPSTI1	G1P2	OAS1	0,991603
IFI44L	OAS2	ZBP1	0,991594
EPSTI1	OAS1	MX1	0,991562
CIG5	HERC5	SAMD9L	0,99156
IFIT5	OAS3	IFIT1	0,991555
IFIT5	OASL	MX1	0,991528
OAS1	IFIT1	MX1	0,991486
IFIT4	G1P2	SAMD9L	0,991439
IFIT5	CIG5	XIAP	0,991397
OAS2	IFI44	ZBP1	0,991331
EPSTI1	OASL	CHMP5	0,991303
HERC5	IFIT 1	XIAP	0,991268
G1P2	HERC5	SP110	0,99125
CIG5	TYKI	MX1	0,991247
OASL	SAMD9L	MX1	0,991199
IFIT5	IFIT4	OAS2	0,991186
IFIT5	IRF7	OAS3	0,991178
IFI44L	OAS2	IRF7	0,991172
IFIT5	IFIT4	OASL	0,991098
IFIT5	IRF7	CIG5	0,991095
IFI44LI	OASL	HERC5	0,991094
FI44L	RIGE	XIAP	0,99101
OASL	IRF7	CHMP5	0,990968
IFIT4	SAMD9L	MX1	0,990947
IFIT5	OAS3	MX1	0,990942
IFIT4	G1P2	HERC5	0,990937
G1P2	OAS1	CIG5	0,990933
G1P2	IFIT 1	XIAP	0,990886
SAMD9L	MX1	XIAP	0,990878
OAS3	CHMP5	SP110	0,990877
G1P2	TYKI	SP110	0,990867
EPSTI1	OAS1	IFIT1	0,990838
G1P2	OASL	SAMD9L	0,990826
IFI44L	CIG5	RIGE	0,990812
SAMD9L	TYKI	SP110	0,990776
IFIT5	CIG5	MX1	0,990775
CHMP5	RIGE	XIAP	0,990758
OASL	TYKI	IFIT1	0,990748
HERC5	MX1	XIAP	0,990729
EPSTI1	G1P2	IFIT1	0,9907
IRF7	OAS3	CHMP5	0,990687
EPSTI1	OASL	IFI44	0,990632
G1P2	OAS1	IFIT1	0,990614
IFIT5	XIAP	ZBP1	0,990611

ES 2 503 621 T3

IFIT4	OAS1	HERC5	0,990512
IFIT4	HERC5	SAMD9L	0,990506
EPSTI1	IFI44	ZBP1	0,990464
OASL	CHMP5	SP110	0,990463
IFIT5	OASL	IFIT1	0,990412
EPSTI1	TYKI	XIAP	0,990325
EPSTI1	IRF7	TYKI	0,990315
G1P2	SAMD9L	XIAP	0,990306
IFI44L	CIG5	OAS3	0,990281
IFIT5	OAS2	EPSTI1	0,990115
CIG5	SAMD9L	MX1	0,990079
SAMD9L	TYKI	ZBP1	0,989993
OAS2	TYKI	IFIT1	0,989986
EPSTI1	SAMD9L	MX1	0,989945
IFI44	RIGE	ZBP1	0,989942
IFIT5	MX1	RIGE	0,989937
IFI44L	OAS3	SP110	0,989929
IFIT5	MX1	ZBP1	0,98985
IFI44L	SAMD9L	RIGE	0,989814
CIG5	IFI44	RIGE	0,989794
OAS2	CIG5	IFI44	0,989763
OASL	HERC5	SAMD9L	0,989717
IFIT4	IRF7	SAMD9L	0,989667
IFIT5	IFIT1	RIGE	0,989587
IFIT4	IRF7	HERC5	0,989574
IFIT5	OASL	ZBP1	0,989563
TYKI	IFIT1	ZBP1	0,989561
G1P2	CIG5	HERC5	0,989534
HERC5	TYKI	MX1	0,9895
EPSTI1	IFI44	RIGE	0,989498
G1P2	OAS1	MX1	0,989491
IRF7	SAMD9L	TYKI	0,989455
CIG5	IFI44	OAS3	0,989384
IFIT5	OASL	CIG5	0,989345
IFIT4	G1P2	TYKI	0,989323
IFI44L	OAS3	HERC5	0,989322
IFIT4	TYKI	ZBP1	0,989292
IFIT5	SP110	ZBP1	0,98929
IFI44	SP110	ZBP1	0,989289
IFI44L	XIAP	ZBP1	0,989258
HERC5	TYKI	IFIT1	0,989244
IFIT5	OAS2	IFIT1	0,989239
EPSTI1	G1P2	MX1	0,98921
G1P2	IRF7	IFIT1	0,989159
IFI44L	IFIT4	OAS2	0,989146
OAS3	CHMP5	XIAP	0,989141
OASL	OAS3	CHMP5	0,989136
OASL	IFI44	XIAP	0,989112
IFI44L	EPSTI1	SP110	0,989091
IFI44L	IRF7	SP110	0,989077
IFI44L	IFIT4	CIG5	0,989073
CIG5	OAS3	CHMP5	0,989057
IFI44	RIGE	XIAP	0,989037
CIG5	SAMD9L	IFIT1	0,989029
IFI44L	CIG5	HERC5	0,989011
IFIT5	OAS3	HERC5	0,988963
IFIT4	HERC5	XIAP	0,988945
IFIT4	HERC5	MX1	0,988925

ES 2 503 621 T3

IFIT5	OAS3	XIAP	0,988891
IFI44L	IFIT4	SP110	0,988869
IFI44L	OAS3	XIAP	0,988845
CHMP5	RIGE	ZBP1	0,988767
CIG5	CHMP5	RIGE	0,988756
IFI44L	OAS3	IFIT1	0,988746
RIG1	IRF7	SAMD9L	0,988717
IFI44	MX1	RIGE	0,988705
SAMD9L	IFIT1	XIAP	0,988634
EPSTI1	CHMP5	RIGE	0,988543
IFI44L	CIG5	MX1	0,988509
IFIT5	MX1	SP110	0,988438
HERC5	TYKI	ZBP1	0,988437
OAS1	IFIT1	ZBP1	0,988433
IFIT4	HERC5	IFIT1	0,988422
IRF7	TYKI	XIAP	0,988382
IFIT5	IFIT1	ZBP1	0,988359
IFIT5	OAS2	OASL	0,988341
IFIT5	IFIT4	CIG5	0,988316
SAMD9L	IFIT1	ZBP1	0,988312
G1P2	IFIT1	SP110	0,988303
OAS1	IFIT1	XIAP	0,9883
OASL	SAMD9L	TYKI	0,988278
HERC5	CHMP5	RIGE	0,988269
IFIT4	OAS1	TYKI	0,988268
OAS2	OAS1	IFIT1	0,988248
G1P2	MX1	XIAP	0,988232
OAS1	HERC5	MX1	0,988215
OAS1	CIG5	HERC5	0,988211
HERC5	SAMD9L	ZBP1	0,988167
OAS2	HERC5	TYKI	0,988163
IFI44	OAS3	ZBP1	0,988139
CIG5	CHMP5	ZBP1	0,988136
IFI44L	IRF7	RIGE	0,988106
IFIT4	IFI44	OAS3	0,988101
OAS2	SAMD9L	TYKI	0,988081
IFIT5	CIG5	IFIT1	0,988073
IFIT5	EPSTI1	CIG5	0,988072
IFIT4	OASL	IFI44	0,98801
IFI44	HERC5	RIGE	0,987984
IFIT4	G1P2	XIAP	0,987951
IFI44L	MX1	SP110	0,98795
OAS1	MX1	XIAP	0,987945
RIG1	IRF7	IFIT1	0,987936
IFIT4	RIG1	HERC5	0,987933
IFIT4	SAMD9L	IFIT1	0,987928
IFI44L	EPSTI1	IRF7	0,987927
IFIT4	OAS1	IRF7	0,987914
IFIT5	OASL	XIAP	0,987913
IFIT4	IFI44	RIGE	0,987912
IFIT5	CIG5	OAS3	0,987904
IFIT4	SAMD9L	XIAP	0,987896
OAS2	G1P2	SAMD9L	0,987775
OASL	HERC5	IFIT1	0,987735
IRF7	IFI44	OAS3	0,987734
IFIT5	CIG5	HERC5	0,98773
EPSTI1	HERC5	MX1	0,987723
G1P2	CIG5	TYKI	0,98772
IFIT5	IFIT4	RIGE	0,987715
IFI44L	RIGE	ZBP1	0,987715

ES 2 503 621 T3

IFIT5	OASL	IRF7	0,987699
OAS1	HERC5	IFIT1	0,987696
EPSTI1	HERC5	SAMD9L	0,987685
OASL	IRF7	IFI44	0,98768
IFI44L	RIG1	OASL	0,987635
EPSTI1	RIG1	G1P2	0,987607
IFIT4	CIG5	TYKI	0,987605
OAS2	EPSTI1	IFI44	0,987589
IFIT5	OAS2	XIAP	0,987588
OAS2	TYKI	MX1	0,987555
OASL	IFI44	MX1	0,987554
CHMP5	MX1	RIGE	0,987534
IFI44L	OAS3	MX1	0,987521
IFI44	OAS3	SP110	0,987441
EPSTI1	HERC5	IFIT1	0,987435
G1P2	HERC5	IFIT1	0,987431
IFIT4	TYKI	SP110	0,9874
OAS2	IFI44	RIGE	0,987335
IRF7	HERC5	XIAP	0,987327
OAS3	CHMP5	ZBP1	0,987314
HERC5	SAMD9L	XIAP	0,987305
G1P2	HERC5	SAMD9L	0,987303
OASL	HERC5	TYKI	0,987292
RIG1	IRF7	TYKI	0,987272
IFI44	OAS3	XIAP	0,987263
OASL	TYKI	MX1	0,987226
SAMD9L	MX1	ZBP1	0,987216
G1P2	TYKI	XIAP	0,987186
RIG1	IFIT1	XIAP	0,987143
CIG5	HERC5	IFIT1	0,987143
OASL	CHMP5	MX1	0,987113
IFIT5	CIG5	SP110	0,987103
HERC5	SAMD9L	MX1	0,987078
EPSTI1	SAMD9L	IFIT1	0,987021
IFI44L	EPSTI1	XIAP	0,986996
IFIT4	G1P2	IFIT1	0,986962
IFIT5	OAS2	SP110	0,986961
TYKI	IFIT1	MX1	0,986955
IFI44	IFIT1	RIGE	0,98694
G1P2	OAS1	IRF7	0,986929
RIG1	TYKI	XIAP	0,986927
IFI44L	SP110	XIAP	0,986913
IFIT5	EPSTI1	OASL	0,986895
OASL	IFI44	SP110	0,986847
SAMD9L	MX1	SP110	0,986839
IFIT4	IFIT1	XIAP	0,986801
G1P2	SAMD9L	MX1	0,986792
SAMD9L	TYKI	MX1	0,986776
IFIT1	MX1	XIAP	0,986772
RIG1	HERC5	XIAP	0,986653
IFIT4	SAMD9L	ZBP1	0,986638
CIG5	IFI44	SP110	0,986615
RIG1	TYKI	MX1	0,986584
IFI44L	CIG5	IFIT1	0,986574
CIG5	TYKI	XIAP	0,986567
SAMD9L	TYKI	XIAP	0,986554
IFI44L	RIG1	RIGE	0,986514
IFIT4	OASL	CHMP5	0,986483
IFI44L	OAS2	MX1	0,986478

CIG5	IFI44	XIAP	0,98647
IFI44L	G1P2	RIGE	0,986469
IRF7	IFI44	ZBP1	0,986437
EPSTI1	CIG5	IFI44	0,986418
RIG1	CIG5	TYKI	0,986387
RIG1	TYKI	IFIT1	0,986336
IFIT5	EPSTI1	MX1	0,986313
IRF7	IFIT1	XIAP	0,986307
IFIT4	MX1	XIAP	0,98627
IFIT4	OAS3	CHMP5	0,986258
G1P2	IRF7	MX1	0,986258
OAS2	IFI44	SP110	0,986255
IFIT5	G1P2	CIG5	0,986247
IFI44L	HERC5	SP110	0,986229
G1P2	OASL	IFIT1	0,986183
G1P2	SAMD9L	IFIT1	0,986168
TYKI	MX1	ZBP1	0,986151
CHMP5	IFIT1	RIGE	0,986136
OAS1	IRF7	HERC5	0,986057
IRF7	IFIT1	MX1	0,986039
IFIT5	HERC5	RIGE	0,985983
IFIT5	OAS2	HERC5	0,985946
RIG1	IRF7	MX1	0,985944
IFI44	XIAP	ZBP1	0,985944
IFI44L	G1P2	OASL	0,985941
IFIT5	OASL	HERC5	0,98592
G1P2	HERC5	MX1	0,985913
OAS2	OAS1	MX1	0,98591
IFIT5	G1P2	ZBP1	0,985875
OAS1	CIG5	TYKI	0,985852
RIG1	G1P2	HERC5	0,985831
OAS1	OASL	IFIT1	0,985827
G1P2	CIG5	IFIT1	0,985799
IFI44L	OAS3	ZBP1	0,985763
IFI44L	OAS2	XIAP	0,985746
IFIT5	HERC5	ZBP1	0,985738
RIG1	HERC5	MX1	0,985734
IRF7	CIG5	TYKI	0,985724
CIG5	HERC5	MX1	0,985709
IFIT4	RIG1	SAMD9L	0,985702
OAS2	SAMD9L	MX1	0,985696
OAS3	HERC5	CHMP5	0,985677
OASL	HERC5	CHMP5	0,985675
EPSTI1	G1P2	XIAP	0,985614
IFIT4	G1P2	MX1	0,985575
OAS2	SAMD9L	IFIT1	0,985558
IFI44	OAS3	HERC5	0,985493
IFIT4	OASL	TYKI	0,985491
IFIT5	OAS2	G1P2	0,985467
CHMP5	SP110	ZBP1	0,985431
RIG1	MX1	XIAP	0,985418
IFI44L	HERC5	ZBP1	0,985411
G1P2	HERC5	ZBP1	0,985399
IFI44L	MX1	ZBP1	0,985399
RIG1	HERC5	IFIT1	0,985388
OASL	IFI44	IFIT1	0,985349
RIG1	OAS1	MX1	0,985314
IFIT4	IFI44	ZBP1	0,985306
IFIT4	OASL	SAMD9L	0,985271
OASL	IFI44	HERC5	0,985262
IFIT4	OAS2	TYKI	0,985259

ES 2 503 621 T3

IRF7	CHMP5	RIGE	0,985241
G1P2	IRF7	TYKI	0,98524
RIG1	SAMD9L	MX1	0,985203
G1P2	OASL	HERC5	0,985184
IFI44L	IFIT4	EPSTI1	0,985167
SAMD9L	IFIT1	SP110	0,985161
HERC5	SAMD9L	SP110	0,985136
IFI44L	EPSTI1	MX1	0,985133
IFIT4	CHMP5	RIGE	0,985089
IFI44L	IFIT1	SP110	0,985074
OASL	CHMP5	IFIT1	0,985052
IFI44L	OAS2	RIGE	0,985038
OAS1	MX1	ZBP1	0,985036
IFIT5	G1P2	SP110	0,985035
RIG1	HERC5	TYKI	0,98502
IFI44L	OAS2	HERC5	0,985013
OASL	IFI44	OAS3	0,984994
IFIT5	OAS3	ZBP1	0,984992
IRF7	CIG5	IFI44	0,984947
EPSTI1	CHMP5	ZBP1	0,984947
IFI44L	G1P2	SP110	0,984929
IFIT5	IFIT4	SP110	0,984889
IFI44	OAS3	MX1	0,984882
IFIT5	IFIT4	XIAP	0,984858
G1P2	OAS1	ZBP1	0,984857
IFI44L	OAS2	IFIT1	0,984833
IFIT5	EPSTI1	IRF7	0,984785
IFI44L	IFIT1	ZBP1	0,984771
G1P2	OAS1	HERC5	0,984751
IFI44L	OAS3	SAMD9L	0,984637
IFIT5	EPSTI1	XIAP	0,984622
OAS2	IRF7	IFI44	0,984619
IFIT4	IRF7	IFIT1	0,984565
IFIT5	IFIT1	SP110	0,984547
SAMD9L	TYKI	IFIT1	0,984535
HERC5	SAMD9L	IFIT1	0,984528
IFI44L	CIG5	TYKI	0,984518
RIG1	OAS1	IFIT1	0,984505
IFI44L	OASL	SAMD9L	0,984455
IRF7	IFI44	RIGE	0,984421
IFI44L	G1P2	CIG5	0,98441
OAS2	CHMP5	RIGE	0,98438
G1P2	TYKI	IFIT1	0,984362
IFIT5	G1P2	OASL	0,98435
SAMD9L	CHMP5	RIGE	0,98435
IFIT4	OAS1	CIG5	0,984347
OAS2	HERC5	SAMD9L	0,98434
IFIT4	G1P2	IRF7	0,984323
G1P2	HERC5	TYKI	0,984302
IRF7	CIG5	SAMD9L	0,984261
EPSTI1	G1P2	IRF7	0,984258
OAS1	TYKI	MX1	0,984212
IFI44L	RIG1	CIG5	0,984189
IFI44	OAS3	IFIT1	0,984148
OAS1	CIG5	SAMD9L	0,984088
IRF7	SAMD9L	XIAP	0,984046
IFIT4	OAS1	XIAP	0,983986
G1P2	MX1	SP110	0,983965

ES 2 503 621 T3

OAS1	TYKI	IFIT1	0,983952
IFIT4	OAS1	SAMD9L	0,983939
IRF7	MX1	XIAP	0,983917
G1P2	IFI44	RIGE	0,983911
EPSTI1	OAS1	TYKI	0,983904
IFI44L	OASL	TYKI	0,983891
IFIT5	OAS2	PARP9	0,983888
RIG1	G1P2	XIAP	0,983881
IFIT5	G1P2	RIGE	0,983874
OAS2	CHMP5	ZBP1	0,983861
IFIT4	RIG1	OAS1	0,983828
G1P2	IFIT1	ZBP1	0,983828
IFIT4	IRF7	MX1	0,983803
OASL	HERC5	MX1	0,983775
RIG1	CIG5	SAMD9L	0,983728
IFIT5	RIGE	XIAP	0,983696
HERC5	IFIT1	SP110	0,983625
IFIT5	CIG5	PARP9	0,983607
OASL	CHMP5	RIGE	0,983598
IFI44L	IFIT4	XIAP	0,983588
IRF7	SAMD9L	ZBP1	0,983584
IFIT5	OAS3	SAMD9L	0,983578
G1P2	TYKI	ZBP1	0,983567
EPSTI1	OAS1	HERC5	0,983564
HERC5	IFIT1	MX1	0,983432
IFIT4	EPSTI1	G1P2	0,98341
IFIT5	MX1	XIAP	0,983401
SAMD9L	IFIT1	MX1	0,983359
OAS3	CHMP5	MX1	0,983261
OAS2	IFI44	OAS3	0,983253
IFIT4	OAS1	ZBP1	0,983249
G1P2	IRF7	XIAP	0,983205
OAS3	CHMP5	IFIT1	0,983177
HERC5	IFIT1	ZBP1	0,983163
IFIT5	IFIT4	EPSTI1	0,983135
IFIT5	OAS3	SP110	0,983121
OAS1	IFIT1	SP110	0,983118
OAS2	CIG5	CHMP5	0,983111
IFI44L	OASL	OAS3	0,983103
G1P2	OAS1	SP110	0,983094
G1P2	OAS1	XIAP	0,983073
EPSTI1	IRF7	HERC5	0,983059
IFIT5	EPSTI1	G1P2	0,983057
IFIT5	IFIT4	IRF7	0,983047
IFI44L	EPSTI1	HERC5	0,982974
OAS2	G1P2	OAS1	0,982973
IFIT4	RIG1	G1P2	0,98284
EPSTI1	IRF7	SAMD9L	0,982832
OAS3	SAMD9L	IFIT1	0,98283
G1P2	TYKI	MX1	0,982823
IFIT5	IRF7	MX1	0,982823
CIG5	IFI44	MX1	0,982815
IFIT5	IRF7	SP110	0,982806
EPSTI1	IFIT1	MX1	0,982804
OAS2	G1P2	HERC5	0,982779
HERC5	SAMD9L	TYKI	0,982773
OASL	TYKI	CHMP5	0,98276
OAS1	SAMD9L	MX1	0,982709
IFI44L	TYKI	RIGE	0,982691

ES 2 503 621 T3

IFI44L	RIG1	OAS3	0,982688
IFIT4	IFIT1	MX1	0,982616
EPSTI1	CIG5	TYKI	0,982605
G1P2	CIG5	MX1	0,982585
TYKI	CHMP5	RIGE	0,982585
IFI44L	IFIT4	IRF7	0,982564
IFIT5	CIG5	TYKI	0,982489
G1P2	CHMP5	RIGE	0,98248
IFIT5	OAS3	PARP9	0,982456
IFIT4	EPSTI1	OAS1	0,98245
CIG5	CHMP5	XIAP	0,982444
IRF7	CHMP5	ZBP1	0,982443
IFIT5	SAMD9L	RIGE	0,982442
CIG5	CHMP5	SP110	0,982432
IFIT5	EPSTI1	IFIT1	0,982364
IFIT5	G1P2	OAS3	0,982346
OAS2	IFI44	XIAP	0,982312
CIG5	IFI44	HERC5	0,982284
OAS2	G1P2	TYKI	0,982279
RIG1	G1P2	IFIT1	0,982209
IFI44L	EPSTI1	G1P2	0,982198
OASL	IFIT1	MX1	0,982165
OAS1	OASL	MX1	0,982158
IFIT4	RIG1	MX1	0,982123
IFI44L	TYKI	SP110	0,982105
IFIT5	RIG1	ZBP1	0,982033
IFI44L	SP110	RIGE	0,982032
IFI44L	EPSTI1	IFIT1	0,982017
IFIT4	CIG5	SAMD9L	0,981999
IFIT5	IFIT4	MX1	0,981994
IFIT5	RIG1	OAS3	0,981987
OAS2	IFI44	MX1	0,981967
OAS2	G1P2	IFIT1	0,981944
IFIT4	OAS2	IFI44	0,981942
IFIT5	CIG5	RIGE	0,981929
RIG1	G1P2	SAMD9L	0,981924
EPSTI1	TYKI	ZBP1	0,981909
IFIT5	RIG1	CIG5	0,9819
IFI44L	G1P2	ZBP1	0,981887
OAS2	HERC5	IFIT1	0,981886
G1P2	OASL	IFI44	0,981878
IFI44	SAMD9L	RIGE	0,981874
IFIT5	SP110	XIAP	0,981729
CIG5	PARP9	SAMD9L	0,981712
OAS3	HERC5	SAMD9L	0,981703
EPSTI1	RIG1	HERC5	0,981663
IFIT5	EPSTI1	RIGE	0,981653
RIG1	SAMD9L	ZBP1	0,981639
HERC5	MX1	SP110	0,981627
IFIT5	IRF7	XIAP	0,981625
IFIT4	RIG1	IFIT1	0,981605
IFI44	MX1	ZBP1	0,9816
RIG1	G1P2	IRF7	0,98159
IFI44L	CIG5	PARP9	0,981588
IRF7	TYKI	ZBP1	0,981572
IFI44L	OAS1	CIG5	0,981535
OAS1	MX1	SP110	0,981522
IRF7	CIG5	HERC5	0,981504
OASL	IFI44	RIGE	0,98145

IFIT5	HERC5	SP110	0,981389
IFIT4	CIG5	IFI44	0,981344
EPSTI1	PARP9	TYKI	0,981338
IFI44L	IRF7	XIAP	0,981327
G1P2	IFIT1	MX1	0,981177
SAMD9L	IFIT1	RIGE	0,981164
CHMP5	XIAP	ZBP1	0,981034
IRF7	CIG5	CHMP5	0,98102
IFI44L	CIG5	SAMD9L	0,980991
G1P2	OASL	TYKI	0,980952
IFIT4	EPSTI1	SAMD9L	0,980931
CIG5	SAMD9L	XIAP	0,98087
IFI44L	RIG1	ZBP1	0,980847
G1P2	OASL	CHMP5	0,98084
RIG1	CIG5	HERC5	0,980836
IFI44L	OAS2	G1P2	0,980731
IFI44L	OAS2	TYKI	0,980703
IFIT5	OAS2	RIG1	0,980656
IFI44L	EPSTI1	TYKI	0,980647
RIG1	TYKI	SP110	0,980579
EPSTI1	IFIT1	XIAP	0,980575
IFI44	SP110	RIGE	0,980565
IFI44	HERC5	ZBP1	0,980564
EPSTI1	CIG5	CHMP5	0,980544
EPSTI1	IFI44	XIAP	0,980516
IFIT5	OAS2	TYKI	0,980487
EPSTI1	IRF7	IFIT1	0,980474
IFI44L	TYKI	ZBP1	0,98047
IFI44L	OAS2	OAS3	0,980469
EPSTI1	IFI44	SP110	0,980453
OAS1	OAS3	IFIT1	0,980399
G1P2	OASL	MX1	0,980398
OAS1	CHMP5	RIGE	0,980281
IFIT5	EPSTI1	HERC5	0,98028
OAS1	SAMD9L	IFIT1	0,980165
OAS3	TYKI	CHMP5	0,980145
IFIT4	EPSTI1	HERC5	0,980116
OAS2	EPSTI1	CHMP5	0,980093
IFI44L	OAS3	TYKI	0,980031
EPSTI1	HERC5	XIAP	0,980031
RIG1	SAMD9L	IFIT1	0,98002
IFI44L	OAS1	RIGE	0,980003
G1P2	SAMD9L	RIGE	0,979981
IFIT5	IFIT1	XIAP	0,979977
IFI44L	OASL	PARP9	0,979964
CHMP5	SP110	RIGE	0,979922
OAS2	OAS3	CHMP5	0,979909
IFIT5	EPSTI1	SP110	0,97989
RIG1	HERC5	SAMD9L	0,97989
OAS2	CHMP5	SP110	0,979884
G1P2	SAMD9L	TYKI	0,979881
IFIT5	OAS2	OAS3	0,979865
CIG5	IFIT1	MX1	0,97981
IFI44L	G1P2	OAS3	0,979733
IFIT5	TYKI	ZBP1	0,97972
CIG5	IFI44	IFIT1	0,979594
OAS2	IFI44	HERC5	0,979577
IFIT4	PARP9	TYKI	0,979539
OAS1	OAS3	CHMP5	0,979509

IFIT5	IRF7	RIGE	0,979509
TYKI	XIAP	ZBP1	0,979497
EPSTI1	MX1	XIAP	0,979484
CIG5	HERC5	XIAP	0,979467
IFIT5	RIGE	ZBP1	0,979447
OAS3	SAMD9L	CHMP5	0,979429
IFIT5	IRF7	IFIT1	0,979416
EPSTI1	IRF7	IFI44	0,979334
G1P2	CIG5	IFI44	0,979329
IFIT4	G1P2	ZBP1	0,979297
IFIT4	OASL	IFIT1	0,979261
EPSTI1	IRF7	MX1	0,979237
IFI44	IFIT1	ZBP1	0,979214
IFI44L	MX1	XIAP	0,979195
HERC5	MX1	ZBP1	0,979186
IFI44L	IRF7	MX1	0,979186
OAS1	PARP9	IFIT1	0,979168
OAS2	IRF7	TYKI	0,979158
EPSTI1	RIG1	IFIT1	0,979136
EPSTI1	RIG1	MX1	0,979132
IFI44L	OAS3	PARP9	0,979131
IFI44	MX1	SP110	0,979127
OAS1	IRF7	CIG5	0,979073
IFIT4	PARP9	SAMD9L	0,979062
IFIT4	HERC5	ZBP1	0,979058
RIG1	CHMP5	RIGE	0,979057
G1P2	CIG5	XIAP	0,979049
OAS1	HERC5	ZBP1	0,979026
IFI44L	OASL	RIGE	0,979004
OAS2	IRF7	CHMP5	0,978997
EPSTI1	RIG1	SAMD9L	0,978996
OASL	IRF7	SAMD9L	0,978946
OAS2	HERC5	MX1	0,978889
HERC5	SAMD9L	RIGE	0,978849
IFIT4	CIG5	HERC5	0,978822
IFIT4	OASL	HERC5	0,978804
RIG1	G1P2	MX1	0,978789
IFIT5	CIG5	SAMD9L	0,978769
IFI44L	OAS1	OAS3	0,978759
OAS3	SAMD9L	MX1	0,978718
RIG1	TYKI	ZBP1	0,978668
G1P2	IFI44	ZBP1	0,978638
EPSTI1	IFI44	MX1	0,97863
OAS2	IFI44	IFIT1	0,978619
CIG5	PARP9	TYKI	0,978512
EPSTI1	PARP9	SAMD9L	0,978467
EPSTI1	SAMD9L	XIAP	0,978424
IFIT5	OAS3	TYKI	0,978409
IFIT5	OASL	SP110	0,978403
IFI44	SP110	XIAP	0,978398
IFI44L	IFIT4	MX1	0,978348
IFI44L	OAS2	RIG1	0,978343
CIG5	IFIT1	XIAP	0,978337
RIG1	OASL	CHMP5	0,978325
IFI44L	SAMD9L	ZBP1	0,978297
IFIT5	IFIT4	IFIT1	0,978296

ES 2 503 621 T3

OAS1	IRF7	TYKI	0,97822
IFIT5	OASL	SAMD9L	0,978202
IRF7	TYKI	SP110	0,978191
SAMD9L	MX1	RIGE	0,978177
IFIT5	OASL	TYKI	0,978163
PARP9	SAMD9L	XIAP	0,978139
G1P2	IFI44	OAS3	0,978119
OAS1	HERC5	XIAP	0,97802
IFIT4	OAS2	SAMD9L	0,978019
IFI44L	IRF7	HERC5	0,978014
RIG1	OASL	SAMD9L	0,97801
G1P2	MX1	ZBP1	0,977958
IFI44L	OAS2	PARP9	0,977945
OAS3	SAMD9L	TYKI	0,977935
PARP9	IFIT1	XIAP	0,977901
G1P2	OAS1	OASL	0,977848
IFIT4	OAS2	OAS1	0,977813
IFI44	OAS3	SAMD9L	0,977801
IFI44	TYKI	RIGE	0,97779
IFIT5	SAMD9L	ZBP1	0,977734
OAS2	EPSTI1	TYKI	0,977724
PARP9	SAMD9L	IFIT1	0,977718
RIG1	SAMD9L	XIAP	0,977704
OAS3	TYKI	IFIT1	0,977699
IFIT5	RIG1	OASL	0,977613
TYKI	SP110	XIAP	0,977603
PARP9	TYKI	IFIT1	0,977602
G1P2	OAS1	SAMD9L	0,977585
PARP9	TYKI	XIAP	0,977542
OASL	IFI44	TYKI	0,977504
IFIT5	IRF7	HERC5	0,977473
IRF7	IFI44	SP110	0,977459
IFIT5	EPSTI1	TYKI	0,977454
IRF7	CIG5	IFIT1	0,977446
OAS2	OAS1	HERC5	0,977433
CIG5	TYKI	CHMP5	0,977361
IFIT5	IFIT4	HERC5	0,977353
IFIT4	EPSTI1	MX1	0,977281
IFI44L	RIG1	SP110	0,977267
IFIT5	OASL	PARP9	0,977265
IFIT4	EPSTI1	IFIT1	0,977256
RIG1	IFIT1	MX1	0,977255
IFI44L	IFIT4	HERC5	0,977207
IFIT4	G1P2	CIG5	0,977176
CIG5	IFI44	TYKI	0,9771
OAS1	TYKI	ZBP1	0,977098
OAS2	G1P2	IFI44	0,977092
OASL	SAMD9L	CHMP5	0,977068
IFIT4	IFI44	SP110	0,977067
G1P2	PARP9	SAMD9L	0,977067
IFIT4	CHMP5	ZBP1	0,977042
CIG5	HERC5	CHMP5	0,976966
IFIT4	G1P2	OASL	0,976916
OAS2	G1P2	MX1	0,976841
G1P2	IRF7	CIG5	0,97684

IFIT4	OAS1	PARP9	0,976808
OAS1	SAMD9L	ZBP1	0,976794
IFIT4	OAS3	SAMD9L	0,976791
IFI44L	IFIT1	XIAP	0,97677
IFI44L	IRF7	IFIT1	0,976769
IFIT4	IFIT1	ZBP1	0,976725
G1P2	IFI44	SP110	0,976722
OAS2	OAS1	TYKI	0,976711
IFIT5	OAS2	RIGE	0,976711
EPSTI1	G1P2	PARP9	0,97671
IFIT5	TYKI	SP110	0,976687
G1P2	OAS3	SAMD9L	0,976675
RIG1	IFI44	RIGE	0,976614
IFIT4	EPSTI1	IFI44	0,976597
RIG1	OAS3	CHMP5	0,976452
EPSTI1	OAS1	SAMD9L	0,976439
RIG1	G1P2	CIG5	0,976418
CIG5	CHMP5	MX1	0,976409
OAS1	IRF7	SAMD9L	0,976378
OAS3	HERC5	IFIT1	0,976367
OAS2	IRF7	SAMD9L	0,976358
IFIT5	IFIT4	G1P2	0,976294
EPSTI1	OAS 1	IRF7	0,976291
IFI44	HERC5	SP110	0,976272
IFI44	OAS3	RIGE	0,976262
IFIT4	G1P2	SP110	0,976253
EPSTI1	G1P2	IFI44	0,976186
OASL	IFIT1	XIAP	0,976181
IRF7	PARP9	SAMD9L	0,976177
IRF7	HERC5	ZBP1	0,976154
OAS3	CHMP5	RIGE	0,976111
OASL	TYKI	X1AP	0,976092
IFI44L	OAS2	SAMD9L	0,976088
IFI44L	OAS1	OASL	0,976054
IFIT1	MX1	SP110	0,976025
IFI44L	HERC5	XIAP	0,975972
IFIT5	G1P2	XIAP	0,975971
IFIT5	OAS2	SAMD9L	0,975959
IFIT5	HERC5	XIAP	0,975949
OASL	IFI44	SAMD9L	0,975842
IFIT5	EPSTI1	PARP9	0,975824
EPSTI1	IFI44	HERC5	0,975738
SAMD9L	TYKI	RIGE	0,975714
IFI44	OAS3	TYKI	0,975702
IFIT5	TYKI	RIGE	0,97567
RIG1	CIG5	IFIT1	0,975658
HERC5	PARP9	SAMD9L	0,975637
G1P2	OAS3	CHMP5	0,975579
OAS1	HERC5	TYKI	0,975575
IFIT5	OASL	OAS3	0,975559
IFI44L	IFIT4	IFIT1	0,975549
SAMD9L	XIAP	ZBP1	0,975489
EPSTI1	OASL	TYKI	0,975407
IFI44L	EPSTI1	PARP9	0,975398
OASL	IRF7	IFIT1	0,975396
RIG1	OAS 1	CIG5	0,975346

ES 2 503 621 T3

RIG1	OASL	IFIT1	0,975344
IFIT4	OAS1	OASL	0,975331
OAS3	HERC5	TYKI	0,975303
OAS1	IFI44	RIGE	0,975295
OAS2	IFIT1	MX1	0,97529
IFIT1	MX1	ZBP1	0,975252
CIG5	MX1	XIAP	0,975204
OAS1	CIG5	PARP9	0,97518
IFIT5	PARP9	ZBP1	0,975163
IFI44L	OAS1	ZBP1	0,97516
IFI44L	EPSTI1	RIG1	0,975122
IFIT4	OASL	MX1	0,975118
OASL	IRF7	TYKI	0,975116
OAS2	RIG1	TYKI	0,97509
OAS2	CHMP5	XIAP	0,975079
OASL	SAMD9L	XIAP	0,975079
HERC5	PARP9	IFIT1	0,975059
RIG1	G1P2	OAS1	0,975034
RIG1	OASL	IFI44	0,974999
IFI44	OAS3	PARP9	0,974929
IFIT4	IFI44	XIAP	0,974925
IRF7	IFIT1	ZBP1	0,974912
PARP9	SAMD9L	MX1	0,97489
OAS1	IFIT1	RIGE	0,974859
EPSTI1	SAMD9L	ZBP1	0,974825
HERC5	PARP9	XIAP	0,974823
EPSTI1	TYKI	SP110	0,974822
IFIT4	CIG5	IFIT1	0,974778
G1P2	OAS1	TYKI	0,974713
IFI44	IFIT1	SP110	0,974708
HERC5	PARP9	TYKI	0,9747
EPSTI1	G1P2	ZBP1	0,974674
IFI44L	OAS2	OAS1	0,974667
IFI44	TYKI	ZBP1	0,974642
EPSTI1	CHMP5	XIAP	0,974537
IFIT4	SAMD9L	SP110	0,974501
TYKI	CHMP5	ZBP1	0,974475
EPSTI1	G1P2	CIG5	0,974468
OAS1	IFI44	OAS3	0,974458
EPSTI1	IFI44	IFIT1	0,974387
OAS1	OAS3	MX1	0,974382
OAS2	TYKI	XIAP	0,974363
OAS1	OASL	HERC5	0,974357
IFIT5	G1P2	IRF7	0,974308
OAS1	OASL	CHMP5	0,974297
TYKI	IFIT1	RIGE	0,974282
OAS1	PARP9	MX1	0,974256
OAS2	IFI44	TYKI	0,974177
OAS1	CIG5	IFI44	0,974175
RIG1	IFI44	OAS3	0,974125
IFI44L	IFIT4	TYKI	0,974105
OAS1	CIG5	CHMP5	0,974105
OAS2	PARP9	SAMD9L	0,974104
IRF7	CIG5	MX1	0,974084
CHMP5	SP110	XIAP	0,974042
EPSTI1	CHMP5	SP110	0,973988
OAS1	TYKI	XIAP	0,973951
HERC5	CHMP5	ZBP1	0,973937
CIG5	TYKI	ZBP1	0,973936
IFI44L	SAMD9L	SP110	0,973933

IFIT4	HERC5	PARP9	0,973933
IFIT5	OAS1	CIG5	0,97391
G1P2	PARP9	XIAP	0,973887
OAS1	CIG5	XIAP	0,973886
CHMP5	MX1	ZBP1	0,973864
TYKI	CHMP5	SP110	0,973768
EPSTI1	PARP9	IFIT1	0,97373
IRF7	CHMP5	SP110	0,973693
CIG5	IFI44	PARP9	0,973655
G1P2	PARP9	IFIT1	0,973599
EPSTI1	CIG5	SAMD9L	0,973586
G1P2	IRF7	ZBP1	0,97357
EPSTI1	IRF7	CHMP5	0,973555
OASL	IFI44	PARP9	0,973554
OAS2	TYKI	CHMP5	0,973542
RIG1	G1P2	TYKI	0,973532
IRF7	IFI44	XIAP	0,973462
IFIT5	RIG1	RIGE	0,973451
IFIT5	IFIT4	TYKI	0,973442
G1P2	HERC5	PARP9	0,97344
OAS2	CHMP5	MX1	0,973422
PARP9	SAMD9L	TYKI	0,973386
IFI44	MX1	XIAP	0,973355
RIG1	SAMD9L	TYKI	0,973328
CIG5	CHMP5	IFIT1	0,973246
CIG5	HERC5	PARP9	0,973244
IFI44L	IFIT4	G1P2	0,973197
OASL	IRF7	HERC5	0,973112
IFIT4	CIG5	CHMP5	0,973104
OAS2	OAS1	SAMD9L	0,973103
G1P2	CIG5	CHMP5	0,973073
RIG1	G1P2	SP110	0,973048
IFIT4	CIG5	MX1	0,973006
IFI44L	EPSTI1	OAS1	0,973006
IFIT4	OAS3	TYKI	0,973003
G1P2	XIAP	ZBP1	0,97295
OASL	PARP9	SAMD9L	0,972938
EPSTI1	HERC5	PARP9	0,972841
IFIT1	XIAP	ZBP1	0,972814
IFIT4	PARP9	IFIT1	0,972796
CHMP5	MX1	SP110	0,972719
PARP9	TYKI	MX1	0,972707
IFIT4	MX1	ZBP1	0,972638
IFI44L	EPSTI1	SAMD9L	0,972539
IFIT5	IFIT1	MX1	0,972533
IFI44L	G1P2	XIAP	0,972515
EPSTI1	IFI44	TYKI	0,972495
IFIT4	OAS2	HERC5	0,97249
IFIT4	RIG1	XIAP	0,97246
IFIT5	HERC5	MX1	0,972458
OAS1	TYKI	SP110	0,972445
EPSTI1	OAS1	CIG5	0,972368
CIG5	PARP9	IFIT1	0,972329
IFIT4	OAS2	G1P2	0,972297
IFIT4	IRF7	IFI44	0,972137
HERC5	IFIT1	RIGE	0,97204
IFI44L	PARP9	RIGE	0,971994
RIG1	CIG5	MX1	0,971955
CIG5	IFI44	SAMD9L	0,971908
CHMP5	IFIT1	ZBP1	0,971907

ES 2 503 621 T3

CIG5	SAMD9L	ZBP1	0,971889
G1P2	OAS1	PARP9	0,971807
IRF7	PARP9	IFIT1	0,97179
OAS3	TYKI	MX1	0,971782
OAS2	HERC5	CHMP5	0,97176
IRF7	HERC5	PARP9	0,971671
IFIT4	G1P2	PARP9	0,971625
EPSTI1	TYKI	CHMP5	0,971602
IRF7	IFI44	MX1	0,971595
OAS1	OASL	SAMD9L	0,971575
IFIT4	OAS2	CHMP5	0,971528
IFI44L	G1P2	IRF7	0,971506
OAS1	HERC5	SP110	0,971466
RIG1	OASL	TYKI	0,971392
IRF7	PARP9	TYKI	0,971348
IFIT4	OAS1	OAS3	0,971335
G1P2	CHMP5	ZBP1	0,971335
IFIT4	HERC5	SP110	0,971301
IFI44	TYKI	SP110	0,971298
OAS2	IRF7	HERC5	0,97127
IFIT4	OAS2	IFIT1	0,971233
IFI44L	PARP9	SP110	0,971191
IFIT5	OAS1	OAS3	0,971185
OAS2	IRF7	IFIT1	0,971184
OAS2	IFI44	PARP9	0,971174
IFI44L	PARP9	ZBP1	0,971145
G1P2	CHMP5	SP110	0,971088
OAS1	HERC5	SAMD9L	0,971083
G1P2	CIG5	PARP9	0,971042
IFIT5	PARP9	XIAP	0,971027
EPSTI1	CHMP5	MX1	0,970954
G1P2	SP110	XIAP	0,970897
OASL	HERC5	XIAP	0,970881
RIG1	IFIT1	ZBP1	0,97081
G1P2	OASL	XIAP	0,970803
OAS2	PARP9	TYKI	0,970766
IFI44L	IFIT4	OAS1	0,970742
IFIT5	G1P2	MX1	0,970738
EPSTI1	CIG5	HERC5	0,970734
EPSTI1	OAS1	PARP9	0,970723
HERC5	TYKI	RIGE	0,970716
OAS1	OAS3	HERC5	0,970715
G1P2	IFIT1	RIGE	0,970712
IFIT4	IRF7	XIAP	0,970712
HERC5	CHMP5	SP110	0,970697
IFI44L	OAS3	RIGE	0,970693
RIG1	CIG5	IFI44	0,970657
EPSTI1	OASL	SAMD9L	0,970657
RIG1	G1P2	ZBP1	0,970629
RIG1	HERC5	ZBP1	0,970593
IFI44	SAMD9L	ZBP1	0,970587
OAS1	IRF7	XIAP	0,970567
IFIT4	IFI44	MX1	0,970564
OAS1	OASL	TYKI	0,970536
OAS1	OASL	IFI44	0,970435
OAS1	OAS3	SAMD9L	0,970395
OAS1	IRF7	ZBP1	0,970393
IFI44L	TYKI	XIAP	0,970382
HERC5	XIAP	ZBP1	0,970322
OAS2	CHMP5	IFIT1	0,970286

ES 2 503 621 T3

EPSTI1	OAS1	XIAP	0,970174
IFI44L	IRF7	TYKI	0,970096
IFI44L	HERC5	MX1	0,970092
PARP9	MX1	XIAP	0,970089
IFIT5	EPSTI1	RIG1	0,970015
IFIT5	IFIT4	PARP9	0,97001
G1P2	OAS3	IFIT1	0,96993
OAS3	HERC5	MX1	0,969845
OASL	MX1	XIAP	0,969812
OAS1	IFI44	ZBP1	0,969803
G1P2	HERC5	RIGE	0,969762
IFIT5	PARP9	SP110	0,969753
G1P2	OAS3	HERC5	0,969712
OAS1	MX1	RIGE	0,969615
HERC5	PARP9	MX1	0,969607
IFI44	IFIT1	XIAP	0,969589
RIG1	OASL	HERC5	0,969589
CIG5	TYKI	SP110	0,969581
G1P2	IRF7	SP110	0,969568
IFIT5	IFI44L	RIGE	0,969542
IFI44	HERC5	XIAP	0,96949
RIG1	IFI44	ZBP1	0,969468
IFIT5	HERC5	IFIT1	0,969441
IRF7	IFI44	HERC5	0,96943
RIG1	OAS1	HERC5	0,969339
IFIT5	TYKI	XIAP	0,969273
EPSTI1	G1P2	OASL	0,969257
IFIT5	G1P2	IFIT1	0,969226
TYKI	MX1	RIGE	0,969116
OAS3	PARP9	CHMP5	0,969112
EPSTI1	G1P2	CHMP5	0,96899
IFIT4	SAMD9L	RIGE	0,968926
IFIT4	OAS1	SP110	0,968908
OAS2	CIG5	TYKI	0,968886
EPSTI1	CIG5	IFIT1	0,968832
IFIT4	RIG1	IRF7	0,968749
OASL	IRF7	MX1	0,968693
IFIT4	IFIT1	SP110	0,968688
OAS2	OAS1	IFI44	0,968687
OAS2	RIG1	SAMD9L	0,968678
IFIT5	EPSTI1	SAMD9L	0,968673
OAS1	CHMP5	ZBP1	0,968667
IFI44L	OAS1	SP110	0,968637
EPSTI1	RIG1	OAS1	0,968633
G1P2	OAS1	OAS3	0,968589
IFIT4	IFI44	HERC5	0,968562
IFI44	PARP9	RIGE	0,96854
IRF7	SAMD9L	SP110	0,96853
OASL	CIG5	TYKI	0,968523
EPSTI1	HERC5	CHMP5	0,96846
OAS2	G1P2	CHMP5	0,968446
IRF7	OAS3	SAMD9L	0,968439
G1P2	OASL	IRF7	0,968413
EPSTI1	OASL	IFIT1	0,968391
IFIT4	OAS3	HERC5	0,968353
IFIT5	IRF7	TYKI	0,968333
RIG1	OAS1	IRF7	0,968329
EPSTI1	IFIT1	ZBP1	0,968297
OASL	CIG5	SAMD9L	0,968278
IRF7	MX1	ZBP1	0,968177
OAS1	HERC5	PARP9	0,968172
G1P2	PARP9	TYKI	0,968154

ES 2 503 621 T3

CHMP5	IFIT1	SP110	0,968058
IFIT4	CHMP5	SP110	0,968014
IFI44L	IFIT1	MX1	0,967969
IFIT4	OAS2	MX1	0,967961
IRF7	CHMP5	XIAP	0,967909
IFIT5	OAS1	ZBP1	0,967889
IRF7	IFI44	IFIT1	0,967883
IFI44L	HERC5	IFIT1	0,967852
OAS2	IFI44	SAMD9L	0,967841
OAS2	G1P2	IRF7	0,967815
EPSTI1	PARP9	MX1	0,967795
EPSTI1	HERC5	ZBP1	0,967772
OASL	PARP9	CHMP5	0,967676
G1P2	IFI44	XIAP	0,967671
PARP9	SAMD9L	ZBP1	0,967633
IFIT5	TYKI	MX1	0,967584
OAS2	EPSTI1	G1P2	0,967581
IFIT4	OAS3	IFIT1	0,967551
IFIT5	OAS2	OAS1	0,967489
IFIT5	IFI44L	OAS3	0,967466
OAS3	IFIT1	MX1	0,967409
IFIT5	SAMD9L	SP110	0,967392
IFIT4	PARP9	MX1	0,967359
EPSTI1	OAS1	ZBP1	0,967286
IFIT5	PARP9	RIGE	0,967265
OAS1	SAMD9L	XIAP	0,967252
PARP9	IFIT1	MX1	0,967202
OASL	PARP9	IFIT1	0,967188
IFIT4	PARP9	XIAP	0,967184
G1P2	OAS1	RIGE	0,967087
IFI44L	PARP9	XIAP	0,967006
IRF7	HERC5	SP110	0,966994
IFIT5	G1P2	HERC5	0,96692
IFI44L	IFIT4	SAMD9L	0,966918
EPSTI1	G1P2	SP110	0,966913
IFIT4	EPSTI1	CHMP5	0,966844
OAS2	OAS1	CHMP5	0,966812
EPSTI1	IFI44	PARP9	0,966774
IFIT4	IFI44	IFIT1	0,966763
CIG5	SAMD9L	CHMP5	0,966661
IFI44L	IFIT4	PARP9	0,966617
IFIT5	RIG1	SP110	0,966575
EPSTI1	CIG5	MX1	0,966555
EPSTI1	CHMP5	IFIT1	0,966528
OAS2	IFIT1	XIAP	0,966404
MX1	XIAP	ZBP1	0,966334
HERC5	MX1	RIGE	0,966315
IFIT5	OAS1	RIGE	0,966293
G1P2	PARP9	MX1	0,966277
IFI44L	TYKI	MX1	0,96627
IFI44	PARP9	ZBP1	0,966234
OAS1	CIG5	ZBP1	0,966217
IFIT4	G1P2	IFI44	0,966203
IFIT4	MX1	SP110	0,966196
OAS2	OAS1	IRF7	0,966139
IFIT4	CHMP5	XIAP	0,966104
IFIT5	IFIT4	SAMD9L	0,966044
RIG1	OASL	MX1	0,966034
IFIT5	IRF7	PARP9	0,96594

ES 2 503 621 T3

G1P2	IRF7	PARP9	0,965876
OAS2	RIG1	IFI44	0,965818
IFI44L	G1P2	MX1	0,96579
IRF7	IFIT1	SP110	0,965745
OAS2	EPSTI1	SAMD9L	0,965666
CHMP5	MX1	XIAP	0,965604
OAS2	PARP9	IFIT1	0,965491
EPSTI1	OAS1	IFI44	0,96548
OAS2	IRF7	MX1	0,965404
OAS1	SAMD9L	RIGE	0,965336
IFIT1	SP110	XIAP	0,965321
RIG1	G1P2	OASL	0,965315
IFI44L	OAS1	MX1	0,965307
G1P2	IRF7	IFI44	0,965102
IFIT5	TYKI	IFIT1	0,965094
IFI44L	G1P2	HERC5	0,965057
IFI44L	G1P2	IFIT1	0,965022
IFIT5	SP110	RIGE	0,965009
EPSTI1	OASL	HERC5	0,964998
OAS2	RIG1	IFIT1	0,964968
IFI44L	IRF7	SAMD9L	0,964937
OAS3	PARP9	SAMD9L	0,964908
IFIT4	IFI44	TYKI	0,964883
PARP9	TYKI	SP110	0,964876
IFIT5	IFIT4	RIG1	0,964868
EPSTI1	OAS3	TYKI	0,964834
IFI44L	IFIT4	RIG1	0,964794
IFIT1	MX1	RIGE	0,96478
OAS2	SAMD9L	XIAP	0,964778
IFIT5	IFIT4	OAS1	0,964745
OASL	PARP9	TYKI	0,96474
OAS1	SAMD9L	TYKI	0,964718
EPSTI1	OAS3	SAMD9L	0,964666
CIG5	PARP9	MX1	0,96462
OAS2	G1P2	XIAP	0,964584
G1P2	TYKI	RIGE	0,964575
OAS1	OAS3	TYKI	0,964457
SAMD9L	CHMP5	ZBP1	0,964434
IFI44L	TYKI	IFIT1	0,964427
G1P2	OAS3	TYKI	0,964415
IFIT4	TYKI	RIGE	0,964415
IFIT5	PARP9	IFIT1	0,964404
IFI44	HERC5	MX1	0,964284
IFI44L	OAS1	IRF7	0,964253
OAS1	IRF7	PARP9	0,964194
IFIT5	OASL	RIGE	0,964094
IFIT5	PARP9	MX1	0,963954
G1P2	CIG5	ZBP1	0,963938
IFIT5	OAS1	OASL	0,963852
IRF7	CHMP5	MX1	0,963787
IFIT5	EPSTI1	OAS1	0,963774
OAS1	PARP9	XIAP	0,963475
OAS1	HERC5	RIGE	0,963465
EPSTI1	MX1	ZBP1	0,963452
EPSTI1	OASL	MX1	0,963447
IRF7	PARP9	MX1	0,963413
IFI44	TYKI	XIAP	0,963301
G1P2	MX1	RIGE	0,96322

ES 2 503 621 T3

EPSTI1	IFI44	SAMD9L	0,963203
OAS1	PARP9	SAMD9L	0,963196
IFI44L	OAS1	IFIT1	0,963135
IFI44L	IRF7	PARP9	0,963058
OAS1	SAMD9L	SP110	0,963012
IFIT5	IRF7	SAMD9L	0,963
EPSTI1	OAS1	CHMP5	0,962935
IFIT4	IRF7	CHMP5	0,962925
IFIT4	EPSTI1	XIAP	0,96284
CIG5	HERC5	ZBP1	0,962817
PARP9	TYKI	ZBP1	0,96278
OASL	CIG5	IFIT1	0,962747
OAS1	PARP9	TYKI	0,962615
IFI44L	HERC5	TYKI	0,962603
OAS2	EPSTI1	IFIT1	0,962552
CIG5	PARP9	CHMP5	0,962508
IFI44L	RIG1	IRF7	0,962495
IFI44L	SAMD9L	XIAP	0,962462
IFI44L	IFI44	RIGE	0,9624
IRF7	HERC5	CHMP5	0,962383
OASL	SAMD9L	ZBP1	0,962363
OAS2	CIG5	SAMD9L	0,962348
OAS2	RIG1	HERC5	0,962318
OAS2	HERC5	XIAP	0,962291
IFIT5	SAMD9L	MX1	0,962201
CIG5	IFIT1	ZBP1	0,962115
HERC5	SP110	XIAP	0,962086
RIG	IFIT1	SP110	0,962019
OAS2	OAS1	PARP9	0,962018
RIG1	CIG5	CHMP5	0,961991
IFI44	IFIT1	MX1	0,961953
IFIT5	OAS1	MX1	0,961952
HERC5	CHMP5	XIAP	0,961934
RIG1	HERC5	SP110	0,961903
OAS3	SAMD9L	XIAP	0,961841
RIG1	SAMD9L	SP110	0,961804
CHMP5	IFIT1	XIAP	0,961773
G1P2	OAS3	MX1	0,961665
TYKI	CHMP5	XIAP	0,961658
TYKI	SP110	ZBP1	0,961568
OAS2	HERC5	PARP9	0,961517
G1P2	IFI44	MX1	0,961483
IFIT4	OAS1	IFI44	0,961474
IRF7	IFI44	TYKI	0,961401
IFI44L	RIG1	XIAP	0,961392
SAMD9L	SP110	XIAP	0,961343
PARP9	SAMD9L	SP110	0,961334
IFIT5	IFI44L	OASL	0,961265
OAS2	G1P2	PARP9	0,961245
OASL	HERC5	PARP9	0,961238
RIG1	MX1	ZBP1	0,96122
OAS2	RIG1	G1P2	0,961201
IRF7	OAS3	IFIT1	0,961186
OAS2	EPSTI1	OAS1	0,96115
IFI44	SAMD9L	SP110	0,961138
OAS1	XIAP	ZBP1	0,961114

ES 2 503 621 T3

IFIT4	G1P2	OAS3	0,961085
IFIT5	RIG1	XIAP	0,961054
IFIT5	SAMD9L	XIAP	0,961053
IFI44	HERC5	IFIT1	0,960963
IFIT5	RIG1	IRF7	0,96093
IFI44L	CHMP5	RIGE	0,960881
IFIT4	OAS3	MX1	0,960838
IFIT5	OAS3	RIGE	0,960806
OAS2	EPSTI1	HERC5	0,960756
OAS2	MX1	XIAP	0,960748
IFIT4	TYKI	CHMP5	0,960741
EPSTI1	RIG1	IFI44	0,960722
IFIT5	HERC5	TYKI	0,960702
OASL	CIG5	HERC5	0,960689
IFI44L	SAMD9L	MX1	0,960664
IFIT5	IFI44L	CIG5	0,960571
IFIT4	EPSTI1	IRF7	0,960461
IRF7	MX1	SP110	0,96046
IFI44L	OAS1	XIAP	0,960455
IFIT5	CHMP5	RIGE	0,960416
IFIT5	IFI44	RIGE	0,960385
IFIT5	RIG1	MX1	0,960368
MX1	SP110	XIAP	0,960338
IRF7	OAS3	HERC5	0,960332
IRF7	OAS3	TYKI	0,960205
IFI44	PARP9	SP110	0,960125
OASL	TYKI	ZBP1	0,960125
IRF7	CHMP5	IFIT1	0,960021
OAS2	SAMD9L	CHMP5	0,959993
G1P2	IFI44	HERC5	0,959978
IFIT4	CHMP5	MX1	0,959927
IFI44	TYKI	MX1	0,959842
G1P2	OASL	CIG5	0,959832
IFIT4	CIG5	XIAP	0,959816
IFIT4	OAS1	RIGE	0,959814
OAS2	TYKI	ZBP1	0,959811
IRF7	TYKI	CHMP5	0,959787
OAS3	IFIT1	XIAP	0,959775
OAS2	OAS1	CIG5	0,959672
G1P2	CHMP5	XIAP	0,959471
G1P2	IFI44	IFIT1	0,959467
IFI44L	PARP9	IFIT1	0,959464
G1P2	OASL	PARP9	0,959415
IFIT5	HERC5	PARP9	0,959387
OAS1	OASL	IRF7	0,959375
OAS1	IFI44	SP110	0,959304
IFI44	PARP9	XIAP	0,959285
IFIT5	OAS1	IFIT1	0,959283
PARP9	CHMP5	RIGE	0,959251
OAS3	TYKI	XIAP	0,959059
IFIT5	IFI44	OAS3	0,959005
IFIT5	OAS3	CHMP5	0,959002
RIG1	CHMP5	ZBP1	0,958994
IFIT4	IFIT1	RIGE	0,958926
EPSTI1	PARP9	XIAP	0,958805
RIG1	OAS1	ZBP1	0,958689
OAS1	IFI44	MX1	0,958663
EPSTI1	OAS3	IFIT1	0,958634
IFIT5	G1P2	PARP9	0,95861
OAS2	EPSTI1	MX1	0,958508
PARP9	IFIT1	ZBP1	0,958503
IFIT4	HERC5	CHMP5	0,958451
G1P2	CIG5	SP110	0,958403

IFI44L	PARP9	MX1	0,958264
OAS1	CHMP5	SP110	0,95826
G1P2	PARP9	SP110	0,958153
OAS1	TYKI	RIGE	0,958151
IFIT4	HERC5	RIGE	0,958132
RIG1	OAS1	TYKI	0,958104
IFIT4	IRF7	PARP9	0,958024
IFIT4	EPSTI1	PARP9	0,957986
IFIT5	SAMD9L	IFIT1	0,957766
RIG1	IRF7	XIAP	0,957764
CIG5	SAMD9L	SP110	0,957721
IFI44L	IFI44	OAS3	0,957601
IFIT5	G1P2	TYKI	0,9576
IFI44L	HERC5	PARP9	0,957553
RIG1	OAS3	SAMD9L	0,957356
EPSTI1	OAS1	OASL	0,957294
IFIT4	XIAP	ZBP1	0,95721
IFI44L	SAMD9L	IFIT1	0,957107
IFI44L	G1P2	TYKI	0,957049
OAS2	RIG1	MX1	0,957032
IFI44	TYKI	IFIT1	0,957022
CIG5	PARP9	XIAP	0,957014
IFIT4	IRF7	ZBP1	0,956993
IFI44L	G1P2	OAS1	0,956925
OAS1	OASL	CIG5	0,956894
IFIT4	IFI44	PARP9	0,95679
EPSTI1	OAS3	HERC5	0,956754
IFIT4	G1P2	RIGE	0,956716
IFIT4	IRF7	CIG5	0,956703
IFIT4	OAS1	CHMP5	0,956662
IFI44L	OAS1	HERC5	0,956626
G1P2	IRF7	CHMP5	0,956597
IFIT4	IFI44	SAMD9L	0,956274
IFIT5	IFI44L	ZBP1	0,956233
IFI44L	RIG1	MX1	0,956172
IFIT4	CHMP5	IFIT1	0,95615
IFIT5	OAS1	IRF7	0,956078
OASL	CIG5	MX1	0,956076
OASL	IFIT1	ZBP1	0,956072
OAS2	G1P2	CIG5	0,956019
OAS2	PARP9	CHMP5	0,956009
G1P2	PARP9	ZBP1	0,955951
OAS2	OASL	TYKI	0,955901
OAS1	IRF7	IFI44	0,955882
IFI44	HERC5	TYKI	0,955752
OAS3	HERC5	XIAP	0,955729
RIG1	PARP9	IFIT1	0,955722
OAS2	CIG5	IFIT1	0,955705
IFIT4	OASL	XIAP	0,955698
IFIT4	CIG5	PARP9	0,955687
OASL	PARP9	MX1	0,955668
PARP9	IFIT1	SP110	0,955597
IFIT4	EPSTI1	RIG1	0,95557
EPSTI1	OAS1	OAS3	0,955534
OAS2	TYKI	SP110	0,955523
IFIT4	G1P2	CHMP5	0,955509
OAS1	IFI44	IFIT1	0,955489
IFIT5	IFI44L	OAS2	0,955474
RIG1	IFI44	SP110	0,955462
IFIT5	G1P2	SAMD9L	0,955415
RIG1	MX1	SP110	0,955384

ES 2 503 621 T3

CIG5	MX1	ZBP1	0,955366
IFI44L	HERC5	SAMD9L	0,955348
EPSTI1	SAMD9L	CHMP5	0,955332
RIG1	OAS1	XIAP	0,955331
EPSTI1	IRF7	XIAP	0,95532
IFIT5	RIG1	IFIT1	0,955282
EPSTI1	SAMD9L	SP110	0,955279
EPSTI1	G1P2	OAS3	0,955231
OAS2	CIG5	HERC5	0,955226
TYKI	CHMP5	MX1	0,955217
IFI44L	OAS3	CHMP5	0,955174
SAMD9L	RIGE	XIAP	0,955126
OAS3	PARP9	IFIT1	0,955055
RIG1	PARP9	SAMD9L	0,955049
HERC5	PARP9	ZBP1	0,954901
OAS2	SAMD9L	ZBP1	0,954865
EPSTI1	IFIT1	SP110	0,954814
IFIT5	OAS1	SP110	0,954676
OAS1	PARP9	ZBP1	0,954667
SAMD9L	CHMP5	SP110	0,954657
IFI44L	G1P2	SAMD9L	0,954471
IRF7	PARP9	XIAP	0,954463
CIG5	OAS3	SAMD9L	0,95446
OAS1	IRF7	OAS3	0,954415
HERC5	CHMP5	MX1	0,954364
OAS1	IFI44	XIAP	0,954344
IRF7	IFI44	SAMD9L	0,954318
OAS1	OASL	XIAP	0,954263
IFI44L	OASL	IFI44	0,954204
IFI44	SAMD9L	XIAP	0,954127
OAS2	PARP9	MX1	0,9541
OAS1	CHMP5	MX1	0,95402
OAS2	OASL	SAMD9L	0,953851
IRF7	IFI44	PARP9	0,953769
OAS2	OAS1	XIAP	0,953577
IFI44L	G1P2	PARP9	0,953542
EPSTI1	HERC5	SP110	0,953434
IRF7	SAMD9L	RIGE	0,953308
EPSTI1	PARP9	CHMP5	0,953256
OAS1	IRF7	CHMP5	0,953118
IFIT5	HERC5	SAMD9L	0,95311
IFIT5	G1P2	OAS1	0,953008
IFI44	SAMD9L	MX1	0,952969
IFIT5	OAS1	XIAP	0,952878
IFIT4	MX1	RIGE	0,952876
IFI44L	RIG1	IFIT1	0,952657
CIG5	HERC5	SP110	0,95255
IFIT4	OASL	IRF7	0,952437
IFIT5	PARP9	TYKI	0,952387
OAS1	OASL	PARP9	0,952351
IFIT5	OASL	IFI44	0,952334
TYKI	CHMP5	IFIT1	0,952291

ES 2 503 621 T3

EPSTI1	IRF7	PARP9	0,95219
IRF7	CIG5	XIAP	0,952171
IFIT1	RIGE	XIAP	0,952097
CIG5	IFIT1	SP110	0,952015
G1P2	OASL	ZBP1	0,951985
EPSTI1	RIG1	IRF7	0,951946
IFI44L	PARP9	TYKI	0,951921
IFI44	PARP9	MX1	0,951919
OAS3	PARP9	TYKI	0,951916
CIG5	OAS3	TYKI	0,951891
G1P2	IFI44	TYKI	0,951838
OAS2	RIG1	CHMP5	0,951825
EPSTI1	TYKI	RIGE	0,951667
RIG1	PARP9	TYKI	0,951655
HERC5	PARP9	SP110	0,951639
IFIT4	RIG1	ZBP1	0,951613
RIG1	HERC5	PARP9	0,951503
G1P2	OAS1	IFI44	0,951439
IRF7	OAS3	MX1	0,951423
IFI44	PARP9	IFIT1	0,95141
CHMP5	IFIT1	MX1	0,951388
EPSTI1	MX1	SP110	0,951254
OAS2	RIG1	OAS1	0,951245
IFI44L	RIG1	HERC5	0,951245
IFIT5	CIG5	IFI44	0,951244
TYKI	RIGE	XIAP	0,951171
EPSTI1	SAMD9L	RIGE	0,951147
HERC5	TYKI	CHMP5	0,951145
EPSTI1	OAS3	MX1	0,951138
HERC5	CHMP5	IFIT1	0,951107
IFI44L	CIG5	IFI44	0,951044
IFI44L	OASL	CHMP5	0,951043
G1P2	SP110	ZBP1	0,951027
SAMD9L	SP110	ZBP1	0,95089
G1P2	CHMP5	MX1	0,950868
OAS2	OASL	IFIT1	0,950862
PARP9	CHMP5	ZBP1	0,950852
OAS3	HERC5	PARP9	0,95078
EPSTI1	RIG1	XIAP	0,950771
OASL	TYKI	SP110	0,950742
IFIT4	RIG1	CIG5	0,950667
OAS1	IRF7	SP110	0,950651
OAS1	CHMP5	IFIT1	0,950645
IFIT5	IFI44L	EPSTI1	0,950585
IFIT5	OASL	CHMP5	0,950564
OAS1	CHMP5	XIAP	0,950413
OAS3	MX1	XIAP	0,950368
OASL	HERC5	ZBP1	0,950235
IFI44	HERC5	PARP9	0,950187
OAS1	IFI44	HERC5	0,95016
RIG1	OAS1	SAMD9L	0,950071
G1P2	HERC5	CHMP5	0,949965
RIG1	OAS3	IFIT1	0,9499
IRF7	CIG5	PARP9	0,949776
IFI44L	SAMD9L	TYKI	0,949773
IFI44	CHMP5	RIGE	0,949687
G1P2	OAS3	XIAP	0,949642
OAS1	CIG5	SP110	0,949578
OAS2	CIG5	MX1	0,949555
IFIT5	OAS1	HERC5	0,949513
OAS1	OAS3	PARP9	0,94951
G1P2	IRF7	OAS3	0,949402
G1P2	CHMP5	IFIT1	0,949251
IFIT5	RIG1	HERC5	0,948959

ES 2 503 621 T3

IFIT4	RIG1	IFI44	0,948886
IFI44L	OAS1	TYKI	0,948871
RIG1	IFI44	XIAP	0,94863
IFIT5	PARP9	SAMD9L	0,948596
IFI44	SAMD9L	IFIT1	0,948585
IFIT4	OASL	PARP9	0,948562
IFIT4	EPSTI1	ZBP1	0,948539
IFIT5	RIG1	G1P2	0,948086
OAS1	CIG5	OAS3	0,947983
G1P2	IFI44	PARP9	0,947968
IFIT5	IFI44L	SP110	0,947938
EPSTI1	CIG5	PARP9	0,947921
EPSTI1	RIG1	CHMP5	0,947831
IFIT5	IFI44	ZBP1	0,947787
IFI44L	PARP9	SAMD9L	0,947734
G1P2	IFI44	SAMD9L	0,947721
IFI44L	OAS1	PARP9	0,947446
IFI44	HERC5	SAMD9L	0,947347
OAS2	IFIT1	ZBP1	0,947303
IFIT4	EPSTI1	CIG5	0,947143
RIG1	G1P2	PARP9	0,947042
IFIT4	RIG1	OASL	0,946997
OAS2	G1P2	ZBP1	0,946916
CIG5	OAS3	IFIT1	0,946822
G1P2	RIGE	XIAP	0,946802
OAS1	OAS3	XIAP	0,946769
IFIT5	SAMD9L	TYKI	0,946742
RIG1	CIG5	XIAP	0,946738
CIG5	SAMD9L	RIGE	0,946558
IRF7	IFIT1	RIGE	0,946462
IFI44L	IFI44	ZBP1	0,946452
PARP9	MX1	ZBP1	0,946362
IFIT5	OAS2	IFI44	0,946333
EPSTI1	G1P2	RIGE	0,946322
HERC5	RIGE	XIAP	0,946188
CIG5	MX1	SP110	0,946153
RIG1	SAMD9L	RIGE	0,946083
RIG1	IRF7	IFI44	0,946068
IRF7	SAMD9L	CHMP5	0,946026
G1P2	TYKI	CHMP5	0,945962
RIG1	OAS3	HERC5	0,945918
RIG1	IRF7	CIG5	0,945803
OASL	MX1	ZBP1	0,945774
G1P2	OAS1	CHMP5	0,945734
IFIT4	OAS2	IRF7	0,945691
CIG5	OAS3	HERC5	0,945585
IFIT4	SAMD9L	CHMP5	0,945499
IFIT5	CIG5	CHMP5	0,945489
EPSTI1	OAS1	SP110	0,945479
IRF7	TYKI	RIGE	0,945447
RIG1	IFI44	MX1	0,945413
EPSTI1	IFIT1	RIGE	0,945395
IFIT4	OAS2	PARP9	0,945338
IFI44L	RIG1	G1P2	0,945334
IFI44	OAS3	CHMP5	0,945317
OAS2	OAS1	ZBP1	0,945291

RIG1	OAS3	TYKI	0,945221
SAMD9L	CHMP5	XIAP	0,945205
PARP9	SAMD9L	RIGE	0,945185
OAS2	G1P2	OASL	0,944851
PARP9	CHMP5	XIAP	0,944816
IFIT4	EPSTI1	OASL	0,944671
IFI44L	OAS2	IFI44	0,944632
IFIT4	PARP9	ZBP1	0,944622
EPSTI1	CIG5	XIAP	0,944456
RIG1	OAS1	OASL	0,944438
OAS1	HERC5	CHMP5	0,94431
IFI44	PARP9	TYKI	0,944208
PARP9	CHMP5	SP110	0,944124
IFIT1	SP110	ZBP1	0,944046
IFI44L	CIG5	CHMP5	0,943778
IFIT5	IFI44L	IFIT4	0,943771
PARP9	MX1	SP110	0,943665
RIG1	CHMP5	SP110	0,943533
OAS2	OASL	HERC5	0,9435
OAS1	OASL	ZBP1	0,9435
IFIT4	OAS2	XIAP	0,943449
MX1	RIGE	XIAP	0,943426
CIG5	TYKI	RIGE	0,943328
EPSTI1	IRF7	CIG5	0,943287
IRF7	HERC5	RIGE	0,943132
RIG1	PARP9	MX1	0,942814
OAS2	HERC5	ZBP1	0,942715
IFIT4	RIG1	PARP9	0,942684
SAMD9L	CHMP5	MX1	0,942597
OASL	SAMD9L	SP110	0,942585
G1P2	OAS3	PARP9	0,942554
OAS1	IFI44	TYKI	0,942437
OASL	IFIT1	SP110	0,942318
IFI44L	EPSTI1	IFI44	0,942267
OAS3	SAMD9L	ZBP1	0,942149
OAS1	PARP9	SP110	0,942068
OAS1	SP110	XIAP	0,942012
IFI44L	RIG1	TYKI	0,94201
IFIT5	OAS1	PARP9	0,94199
G1P2	OASL	SP110	0,941717
IFI44	SAMD9L	TYKI	0,941631
IFIT4	CIG5	ZBP1	0,941466
EPSTI1	HERC5	RIGE	0,941431
IFIT5	OAS1	TYKI	0,941419
IFIT5	EPSTI1	IFI44	0,941395
IFI44L	OAS1	SAMD9L	0,941117
OAS2	OASL	MX1	0,941065
IFIT5	CHMP5	ZBP1	0,940941
OAS2	G1P2	SP110	0,940753
OAS3	PARP9	MX1	0,940695
OASL	IFI44	CHMP5	0,940462
RIG1	IFI44	IFIT1	0,940444
IRF7	XIAP	ZBP1	0,940387
IFIT4	OAS3	XIAP	0,940303
OAS1	TYKI	CHMP5	0,940259
HERC5	SP110	ZBP1	0,940142
G1P2	CIG5	OAS3	0,939919
OAS1	IFI44	PARP9	0,939836
IFIT4	PARP9	CHMP5	0,9396
RIG1	IFI44	HERC5	0,939599
IFIT4	IRF7	OAS3	0,939488

G1P2	IRF7	RIGE	0,939474
IFIT5	IFI44L	XIAP	0,939166
EPSTI1	OAS1	RIGE	0,938921
RIG1	PARP9	XIAP	0,938797
EPSTI1	IRF7	ZBP1	0,938775
IFIT5	OAS2	CHMP5	0,938637
IFIT4	OASL	CIG5	0,938552
EPSTI1	MX1	RIGE	0,938432
IFIT5	IFI44L	IRF7	0,938421
OASL	PARP9	XIAP	0,938359
IFIT5	IFI44L	MX1	0,93825
CIG5	IFIT1	RIGE	0,938229
EPSTI1	RIG1	PARP9	0,938162
IFIT5	RIG1	TYKI	0,938067
IFI44	PARP9	SAMD9L	0,937964
IRF7	PARP9	CHMP5	0,937956
SAMD9L	CHMP5	IFIT1	0,937945
IFI44L	IFI44	SP110	0,937911
OAS3	TYKI	ZBP1	0,937748
IFIT4	OAS3	PARP9	0,937712
CIG5	OAS3	MX1	0,937685
IFI44L	CHMP5	ZBP1	0,937606
RIG1	OAS1	PARP9	0,937438
OAS2	SAMD9L	SP110	0,937426
IRF7	MX1	RIGE	0,937279
OAS2	OAS1	OASL	0,937248
RIG1	IFIT1	RIGE	0,93718
OAS2	MX1	ZBP1	0,937132
G1P2	SAMD9L	CHMP5	0,936982
EPSTI1	XIAP	ZBP1	0,936697
RIG1	G1P2	IFI44	0,936637
OAS1	CIG5	RIGE	0,936614
OASL	IRF7	XIAP	0,936603
PARP9	IFIT1	RIGE	0,936593
HERC5	SAMD9L	CHMP5	0,93654
IFIT4	SP110	XIAP	0,936501
IFIT4	OAS2	EPSTI1	0,936231
RIG1	CIG5	PARP9	0,936225
IFIT4	EPSTI1	OAS3	0,936192
IFIT5	IFI44	SP110	0,936081
PARP9	CHMP5	IFIT1	0,935858
SAMD9L	TYKI	CHMP5	0,935842
OAS2	IFIT1	SP110	0,935741
OAS1	IRF7	RIGE	0,935686
OASL	OAS3	SAMD9L	0,935639
CIG5	HERC5	RIGE	0,935444
OAS1	RIGE	XIAP	0,935361
G1P2	CIG5	RIGE	0,935304
IFIT5	IFI44L	IFIT1	0,935275
PARP9	CHMP5	MX1	0,935232
RIG1	OAS3	MX1	0,935175
IFI44L	OAS2	CHMP5	0,934781
RIG1	OAS1	OAS3	0,934681
OASL	HERC5	SP110	0,934566
PARP9	TYKI	CHMP5	0,934504
OAS3	IFIT	ZBP1	0,934375
SAMD9L	RIGE	ZBP1	0,934283
HERC5	PARP9	CHMP5	0,93411
IFIT5	IFIT4	IFI44	0,934012
EPSTI1	OASL	PARP9	0,933922
OAS3	TYKI	SP110	0,933864
CIG5	IFI44	CHMP5	0,933838

ES 2 503 621 T3

MX1	SP110	ZBP1	0,933692
RIG1	CHMP5	XIAP	0,933629
OAS1	IFI44	SAMD9L	0,933607
IFI44L	IFIT4	IFI44	0,933553
PARP9	TYKI	RIGE	0,933515
IFIT4	IRF7	SP110	0,933498
OAS2	EPSTI1	PARP9	0,933446
OAS1	SP110	ZBP1	0,933405
OAS2	PARP9	XIAP	0,933338
IFIT5	EPSTI1	CHMP5	0,933165
EPSTI1	OASL	XIAP	0,933115
IFIT4	OASL	ZBP1	0,933099
EPSTI1	PARP9	ZBP1	0,932945
IFI44L	EPSTI1	CHMP5	0,932873
OASL	OAS3	IFIT1	0,932774
PARP9	XIAP	ZBP1	0,932749
EPSTI1	RIG1	CIG5	0,93261
IFIT5	OAS1	SAMD9L	0,932602
OASL	MX1	SP110	0,932194
IFIT4	OAS2	RIG1	0,932084
RIG1	TYKI	RIGE	0,932067
RIG1	IRF7	ZBP1	0,931911
EPSTI1	OASL	IRF7	0,931811
RIG1	G1P2	OAS3	0,931711
OAS2	IRF7	PARP9	0,931653
IFI44L	RIG1	OAS1	0,931497
G1P2	PARP9	CHMP5	0,931468
IFIT5	RIG1	PARP9	0,931134
IFIT5	IFI44L	HERC5	0,931073
RIG1	IRF7	CHMP5	0,930931
IFIT5	IFI44	XIAP	0,930929
OAS3	SAMD9L	SP110	0,930851
OASL	OAS3	TYKI	0,930816
IFIT5	IFI44	MX1	0,930811
IRF7	CIG5	ZBP1	0,930782
RIG1	IFI44	TYKI	0,930705
IFI44L	IFI44	XIAP	0,930504
OASL	IRF7	PARP9	0,930323
CIG5	XIAP	ZBP1	0,930024
IFIT5	IFI44L	G1P2	0,929939
OAS1	OAS3	ZBP1	0,92992
IFIT4	RIG1	CHMP5	0,929849
OAS2	HERC5	SP110	0,929752
CIG5	MX1	RIGE	0,929631
RIG1	HERC5	RIGE	0,929627
HERC5	PARP9	RIGE	0,929502
IFI44L	RIG1	SAMD9L	0,929277
OAS3	HERC5	ZBP1	0,929262
IFIT4	PARP9	SP110	0,929202
IFI44L	IFI44	MX1	0,929036
OAS1	PARP9	CHMP5	0,928969
IFI44L	IRF7	IFI44	0,928905
TYKI	RIGE	ZBP1	0,928873
IFIT5	IRF7	IFI44	0,928864
IFIT4	OAS2	CIG5	0,928862
G1P2	PARP9	RIGE	0,928789
IFI44L	RIG1	PARP9	0,928757
IFI44 OAS2	CHMP5 OAS3	ZBP1 TYKI	0,928586 0,928574
OASL	CIG5	PARP9	0,928457
IFI44L	CHMP5	SP110	0,928425
IFIT5	CHMP5	SP110	0,92804
OAS2	OAS3	SAMD9L	0,928004

ES 2 503 621 T3

RIG1	OAS1	SP110	0,927916
IRF7	PARP9	ZBP1	0,927757
RIG1	CHMP5	MX1	0,927685
OASL	CIG5	XIAP	0,927452
IFIT5	IFI44	IFIT1	0,927301
RIG1	G1P2	RIGE	0,927147
OAS1	PARP9	RIGE	0,926871
CIG5	PARP9	ZBP1	0,926818
OAS2	EPSTI1	IRF7	0,926537
OAS3	IFIT1	SP110	0,926516
OAS2	IRF7	XIAP	0,926247
OAS2	MX1	SP110	0,926135
IFI44L	IFI44	IFIT 1	0,926123
OAS1	SAMD9L	CHMP5	0,925906
OAS2	CIG5	PARP9	0,925828
EPSTI1	OAS3	PARP9	0,925671
G1P2	OAS3	ZBP1	0,925573
IFIT1	RIGE	ZBP1	0,925539
IFIT4	RIGE	XIAP	0,925317
OAS2	IFI44	CHMP5	0,925256
RIG1	XIAP	ZBP1	0,925255
OASL	IRF7	CIG5	0,925231
OASL	OAS3	HERC5	0,92508
IFIT5	IFI44L	TYKI	0,924932
EPSTI1	RIG1	ZBP1	0,924695
IFIT5	RIG1	SAMD9L	0,924337
OAS2	OAS3	IFIT1	0,924255
IFI44L	IFI44	HERC5	0,924174
RIG1	IRF7	PARP9	0,923945
EPSTI1	CIG5	ZBP1	0,923914
OAS2	OAS1	SP110	0,923858
IFIT5	IFI44	HERC5	0,923703
IFIT5	G1P2	IFI44	0,923603
RIG1	MX1	RIGE	0,923568
IFIT4	CIG5	OAS3	0,92356
IFIT5	IFIT4	CHMP5	0,923303
EPSTI1	IFI44	CHMP5	0,923176
IFIT4	RIG1	OAS3	0,923081
RIG1	OASL	XIAP	0,922837
RIG1	CHMP5	IFIT1	0,922695
PARP9	MX1	RIGE	0,922687
OAS2	SAMD9L	RIGE	0,922634
IFIT5	IFI44L	PARP9	0,92262
IFIT4	EPSTI1	SP110	0,922466
IFI44L	G1P2	IFI44	0,922343
OAS3	PARP9	XIAP	0,921953
OAS2	EPSTI1	XIAP	0,921908
OAS2	TYKI	RIGE	0,921747
IFIT4	OAS2	ZBP1	0,921651
RIG1	HERC5	CHMP5	0,92161
IFI44L	IFIT4	CHMP5	0,921594
EPSTI1	IRF7	OAS3	0,921499
RIG1	OASL	IRF7	0,921365
G1P2	RIGE	ZBP1	0,921333
PARP9	SAMD9L	CHMP5	0,92129
IFIT5	CHMP5	XIAP	0,921284
OAS3	MX1	ZBP1	0,921266
RIG1	TYKI	CHMP5	0,92113
IFIT4	OAS2	OASL	0,921102
RIG1	OAS1	IFI44	0,921011
OASL	SAMD9L	RIGE	0,92072

OAS3	HERC5	SP110	0,920417
EPST11	OAS3	XIAP	0,920342
IFIT5	CHMP5	MX1	0,920248
OASL	OAS3	MX1	0,920206
G1P2	OAS3	SP110	0,920122
G1P2	OASL	OAS3	0,920062
IFIT4	CIG5	SP110	0,919544
IFI44L	CHMP5	XIAP	0,919301
EPST11	OASL	CIG5	0,91928
OAS1	OASL	SP110	0,919179
IFIT5	IRF7	CHMP5	0,919067
OAS2	OAS1	OAS3	0,918994
IFI44L	IFI44	TYKI	0,918961
OAS1	OASL	OAS3	0,918852
HERC5	RIGE	ZBP1	0,918551
OASL	IFIT1	RIGE	0,91841
IFIT5	RIG1	OAS1	0,91814
OAS2	IRF7	CIG5	0,918041
IRF7	OAS3	XIAP	0,918037
IFIT5	IFI44	TYKI	0,917786
OAS1	RIGE	ZBP1	0,917732
RIG1	G1P2	CHMP5	0,917667
IFI44L	IRF7	CHMP5	0,917628
OAS2	IFIT1	RIGE	0,917465
OAS2	OAS3	HERC5	0,91737
IRF7	OAS3	PARP9	0,917026
IFI44L	CHMP5	MX1	0,916997
IFIT4	IRF7	RIGE	0,916887
IFIT4	RIG1	SP110	0,916864
IFIT5	CHMP5	IFIT1	0,916571
OASL	TYKI	RIGE	0,916429
IFIT4	EPST11	RIGE	0,916258
EPST11	RIG1	OASL	0,916184
RIG1	IFI44	PARP9	0,916107
IFIT5	IFI44L	OAS1	0,915943
RIG1	IFI44	SAMD9L	0,915918
IFI44	CHMP5	SP110	0,915791
PARP9	SP110	XIAP	0,915523
RIG1	OAS1	RIGE	0,915317
OAS2	CIG5	XIAP	0,915027
IFIT5	IFI44L	SAMD9L	0,914239
IFI44L	CHMP5	IFIT1	0,914106
IFIT5	IFI44	PARP9	0,913922
OAS1	OAS3	SP110	0,913805
IFI44L	OAS1	IFI44	0,913685
OAS2	G1P2	OAS3	0,913341
OAS3	MX1	SP110	0,913024
MX1	RIGE	ZBP1	0,91295
IFI44L	IFI44	PARP9	0,912714
RIG1	CIG5	ZBP1	0,912402
IFIT5	HERC5	CHMP5	0,912293
IFIT4	SP110	ZBP1	0,912203
CIG5	OAS3	PARP9	0,912168
IFIT5	G1P2	CHMP5	0,912138
IFIT4	OAS3	ZBP1	0,912117
IFIT4	IFI44	CHMP5	0,912012
OAS2	RIG1	IRF7	0,911984
IRF7	SP110	XIAP	0,911965
TYKI	SP110	RIGE	0,9118
IFI44L	HERC5	CHMP5	0,911777
OAS2	OAS3	MX1	0,91137
OAS2	G1P2	RIGE	0,911317
IFIT4	PARP9	RIGE	0,911158
IFI44	CHMP5	XIAP	0,910766

ES 2 503 621 T3

OAS2	EPSTI1	CIG5	0,910517
OASL	IRF7	ZBP1	0,910488
OASL	XIAP	ZBP1	0,909994
IFI44L	TYKI	CHMP5	0,909904
EPSTI1	PARP9	SP110	0,909711
IFI44	CHMP5	MX1	0,909689
IFIT5	TYKI	CHMP5	0,90968
G1P2	OASL	RIGE	0,90961
IFI44L	G1P2	CHMP5	0,909576
IFIT5	OAS1	IFI44	0,909388
IFIT4	CIG5	RIGE	0,908925
OAS2	OAS1	RIGE	0,908806
OAS2	HERC5	RIGE	0,908751
OASL	HERC5	RIGE	0,908541
CIG5	PARP9	SP110	0,908525
EPSTI1	OASL	ZBP1	0,908429
RIG1	OAS1	CHMP5	0,90836
IFI44L	IFI44	SAMD9L	0,907964
IRF7	IFI44	CHMP5	0,907863
CIG5	OAS3	XIAP	0,907513
IRF7	CIG5	OAS3	0,907333
IFIT4	OASL	OAS3	0,906832
RIG1	OASL	CIG5	0,90659
SAMD9L	SP110	RIGE	0,906569
EPSTI1	SP110	XIAP	0,906534
IFIT5	IFI44	SAMD9L	0,90643
EPSTI1	CIG5	OAS3	0,906354
IFI44	CHMP5	IFIT1	0,906304
OASL	MX1	RIGE	0,906245
IRF7	PARP9	SP110	0,906101
EPSTI1	IRF7	SP110	0,906008
IFIT4	OASL	SP110	0,905978
OAS2	MX1	RIGE	0,90518
CIG5	SP110	XIAP	0,90499
IFIT1	SP110	RIGE	0,904324
IFI44	HERC5	CHMP5	0,904282
RIG1	OASL	PARP9	0,904259
OAS3	SAMD9L	RIGE	0,904065
IFI44L	OAS1	CHMP5	0,903581
IRF7	CIG5	SP110	0,903302
G1P2	IFI44	CHMP5	0,903298
G1P2	SP110	RIGE	0,903287
OAS2	EPSTI1	RIG1	0,903249
OASL	PARP9	ZBP1	0,902995
OAS2	OASL	PARP9	0,902848
IFI44	TYKI	CHMP5	0,902228
OAS1	OASL	RIGE	0,901099
OAS2	IRF7	ZBP1	0,900596
OAS2	RIG1	PARP9	0,900166
OAS3	IFIT1	RIGE	0,900065
OASL	CIG5	ZBP1	0,899594
EPSTI1	RIGE	XIAP	0,899556
IFIT5	OAS1	CHMP5	0,89953
OAS2	RIG1	XIAP	0,899013
IFIT5	PARP9	CHMP5	0,898064
OAS2	OASL	IRF7	0,898064
OAS3	TYKI	RIGE	0,897749
OAS2	EPSTI1	ZBP1	0,897534
IFIT4	RIG1	RIGE	0,897168
EPSTI1	RIG1	OAS3	0,896978
OAS2	PARP9	ZBP1	0,896335
IFIT4	RIGE	ZBP1	0,896273
OAS1	IFI44	CHMP5	0,896108

ES 2 503 621 T3

IFIT5	IFI44L	RIG1	0,895894
IFI44L	PARP9	CHMP5	0,895497
IFIT4	OAS2	OAS3	0,895401
OAS2	EPSTI1	OASL	0,895303
OAS2	OASL	XIAP	0,895129
HERC5	SP110	RIGE	0,894807
EPSTI1	CIG5	SP110	0,894768
IFIT4	OAS2	SP110	0,894337
IRF7	RIGE	XIAP	0,8943
RIG1	SAMD9L	CHMP5	0,89381
IFI44L	SAMD9L	CHMP5	0,893745
PARP9	RIGE	XIAP	0,89358
OAS2	XIAP	ZBP1	0,893376
EPSTI1	IRF7	RIGE	0,893012
EPSTI1	PARP9	RIGE	0,892978
IFIT5	SAMD9L	CHMP5	0,892943
RIG1	PARP9	ZBP1	0,892935
CIG5	RIGE	XIAP	0,892719
IFIT4	OAS3	SP110	0,891861
MX1	SP110	RIGE	0,891301
OAS3	HERC5	RIGE	0,891101
RIG1	IRF7	OAS3	0,890525
OAS2	RIG1	CIG5	0,890495
EPSTI1	OAS3	ZBP1	0,890069
OAS1	OAS3	RIGE	0,89006
IFI44L	RIG1	IFI44	0,88778
IFIT5	IFI44L	IFI44	0,88776
RIG1	OAS3	XIAP	0,887549
IFI44	PARP9	CHMP5	0,887524
G1P2	OAS3	RIGE	0,887416
EPSTI1	CIG5	RIGE	0,887118
OAS2	CIG5	ZBP1	0,886902
OAS1	SP110	RIGE	0,88684
CIG5	PARP9	RIGE	0,886773
OAS2	OASL	CIG5	0,886112
IFI44	SAMD9L	CHMP5	0,885956
IFIT4	OASL	RIGE	0,885918
IFIT5	RIG1	IFI44	0,885817
IRF7	CIG5	RIGE	0,885643
IRF7	OAS3	ZBP1	0,885583
OAS3	MX1	RIGE	0,885561
EPSTI1	OASL	OAS3	0,883489
IRF7	SP110	ZBP1	0,883248
OAS3	XIAP	ZBP1	0,883087
RIG1	PARP9	CHMP5	0,882158
IFIT4	OAS2	RIGE	0,881223
SP110	XIAP	ZBP1	0,881076
OASL	OAS3	PARP9	0,880696
OAS3	PARP9	ZBP1	0,880421
RIG1	IRF7	SP110	0,880086
EPSTI1	SP110	ZBP1	0,879636
RIG1	OASL	ZBP1	0,879626
IRF7	PARP9	RIGE	0,87949
OASL	OAS3	XIAP	0,879447
RIG1	SP110	XIAP	0,879006
OASL	IRF7	OAS3	0,878692
RIG1	OAS3	PARP9	0,878538
OASL	SP110	XIAP	0,876723
OASL	PARP9	SP110	0,875724
RIG1	CIG5	OAS3	0,875511
CIG5	OAS3	ZBP1	0,875241
OASL	IRF7	SP110	0,874351

PARP9	SP110	ZBP1	0,873999
OAS2	OAS3	PARP9	0,873713
CIG5	SP110	ZBP1	0,873581
IFIT5	IFI44L	CHMP5	0,873435
EPSTI1	OASL	SP110	0,872477
OAS2	EPSTI1	OAS3	0,872405
OAS2	PARP9	SP110	0,87155
EPSTI1	RIG1	SP110	0,871342
OASL	CIG5	OAS3	0,870785
RIG1	CIG5	SP110	0,869263
EPSTI1	RIGE	ZBP1	0,868804
IFIT4	OAS3	RIGE	0,868713
OASL	CIG5	SP110	0,867945
IFI44L	IFI44	CHMP5	0,867675
OAS2	IRF7	OAS3	0,867456
IFIT5	IFI44	CHMP5	0,867157
RIGE	XIAP	ZBP1	0,866861
IFI44L	RIG1	CHMP5	0,864815
OAS2	IRF7	SP110	0,863904
IFIT5	RIG1	CHMP5	0,863765
OAS2	OAS3	XIAP	0,862892
OAS2	OASL	ZBP1	0,862277
EPSTI1	OAS3	SP110	0,861466
IRF7	RIGE	ZBP1	0,861372
OAS3	PARP9	SP110	0,861136
EPSTI1	RIG1	RIGE	0,860936
IFIT4	SP110	RIGE	0,860801
RIG1	RIGE	XIAP	0,860302
OAS2	EPSTI1	SP110	0,860174
CIG5	RIGE	ZBP1	0,859596
OAS2	SP110	XIAP	0,858564
EPSTI1	OASL	RIGE	0,857914
OAS2	RIG1	OASL	0,857565
OASL	RIGE	XIAP	0,857553
OAS2	CIG5	OAS3	0,857493
IRF7	OAS3	SP110	0,857288
OAS3	SP110	XIAP	0,856743
RIG1	IFI44	CHMP5	0,855689
OAS2	RIG1	ZBP1	0,85545
RIG1	PARP9	SP110	0,855367
OAS2	CIG5	SP110	0,854157
OAS2	EPSTI1	RIGE	0,852592
PARP9	RIGE	ZBP1	0,852095
OASL	CIG5	RIGE	0,850683
RIG1	CIG5	RIGE	0,850622
OASL	IRF7	RIGE	0,849649
CIG5	OAS3	SP110	0,849016
OAS2	RIGE	XIAP	0,848472
OASL	PARP9	RIGE	0,847797
RIG1	IRF7	RIGE	0,847049
OAS2	PARP9	RIGE	0,84672
OAS2	IRF7	RIGE	0,844908
OASL	OAS3	ZBP1	0,843861
OAS2	CIG5	RIGE	0,84326
EPSTI1	OAS3	RIGE	0,843087
OASL	SP110	ZBP1	0,840384
OAS3	RIGE	XIAP	0,835809
RIG1	OAS3	ZBP1	0,835232
CIG5	OAS3	RIGE	0,830689
IRF7	OAS3	RIGE	0,830055
RIG1	OASL	OAS3	0,829875
OAS3	PARP9	RIGE	0,829849
RIG1	PARP9	RIGE	0,827293
RIG1	SP110	ZBP1	0,827103
OAS2	OAS3	ZBP1	0,825923
OAS2	OASL	OAS3	0,825647

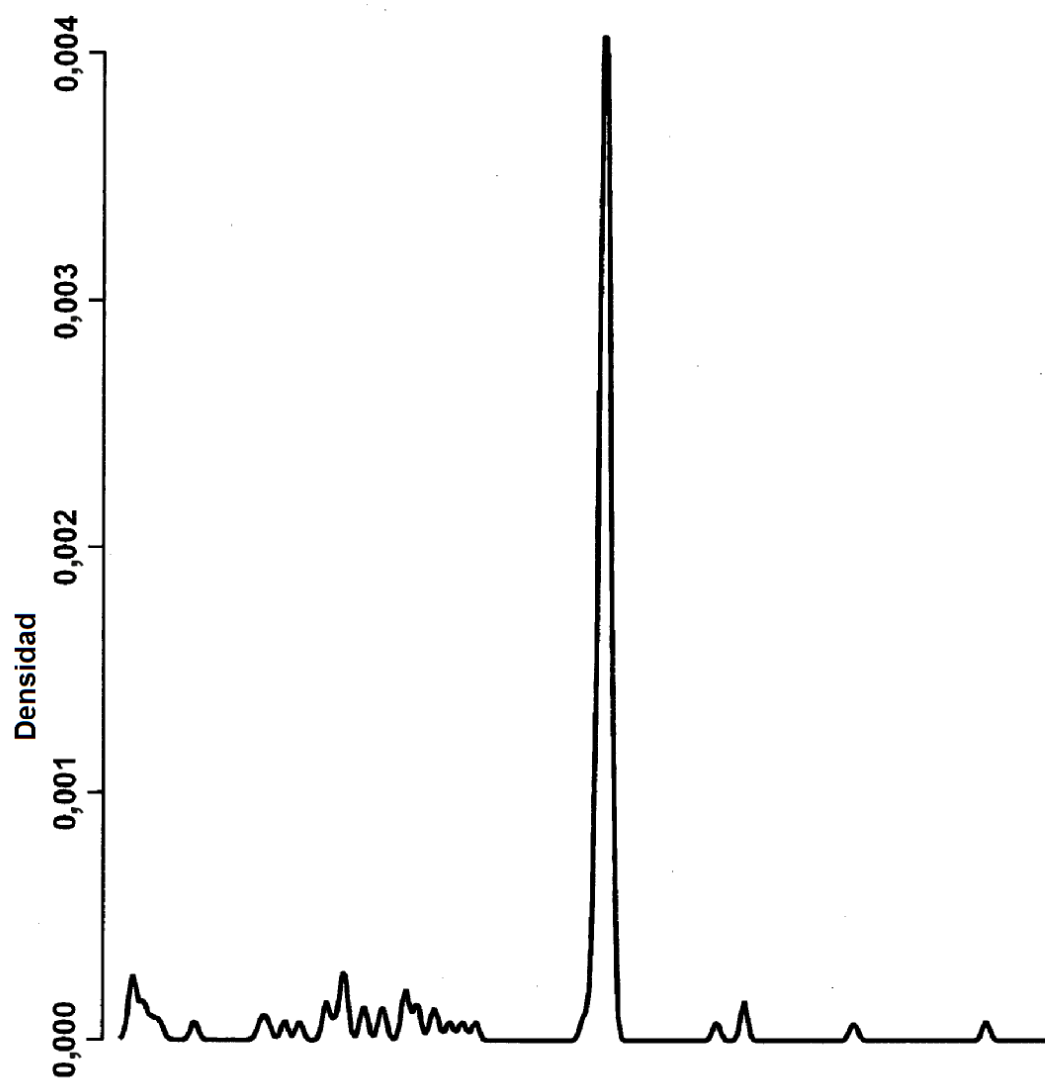
ES 2 503 621 T3

EPSTI1	SP110	RIGE	0,824627
SP110	RIGE	XIAP	0,823548
OASL	RIGE	ZBP1	0,821675
OAS2	SP110	ZBP1	0,821066
OAS2	OASL	SP110	0,820454
CIG5	SP110	RIGE	0,819918
RIG1	OASL	SP110	0,818533
OAS3	SP110	ZBP1	0,814438
IRF7	SP110	RIGE	0,814248
PARP9	SP110	RIGE	0,812561
OAS2	RIGE	ZBP1	0,810229
OASL	OAS3	SP110	0,809037
RIG1	RIGE	ZBP1	0,806619
OAS2	OASL	RIGE	0,804693
OAS2	RIG1	OAS3	0,803515
OAS3	RIGE	ZBP1	0,79653
RIG1	OASL	RIGE	0,79316
OASL	OAS3	RIGE	0,789533
OAS2	OAS3	SP110	0,789077
OAS2	RIG1	SP110	0,78802
RIG1	OAS3	SP110	0,785883
SP110	RIGE	ZBP1	0,781728
OAS2	RIG1	RIGE	0,777652
OAS2	OAS3	RIGE	0,7757
OASL	SP110	RIGE	0,772656
RIG1	OAS3	RIGE	0,761256
OAS2	SP110	RIGE	0,75784
OAS3	SP110	RIGE	0,7529
RIG1	SP110	RIGE	0,725531

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para diagnosticar lupus eritematoso sistémico en un sujeto, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa una combinación de genes a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en donde la combinación de genes incluye IFI44L, CIG5 e IFI44, y en el que la presencia de expresión aumentada de IFI44L, CIG5 e IFI44 en dicha célula indica que el sujeto tiene lupus eritematoso sistémico.
- 10 2. Un método para predecir la sensibilidad de un sujeto a una terapia de lupus eritematoso sistémico, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa una combinación de genes a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en donde la combinación de genes incluye IFI44L, CIG5 e IFI44, y en donde la presencia de expresión aumentada de IFI44L, CIG5 e IFI44 en dicha célula indica que el sujeto respondería a la terapia de lupus eritematoso sistémico.
- 15 3. Un método para evaluar la predisposición de un sujeto a desarrollar lupus eritematoso sistémico, comprendiendo dicho método determinar si el sujeto comprende una célula que expresa una combinación de genes a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en donde la combinación de genes incluye IFI44L, CIG5 e IFI44, y en donde la presencia de expresión aumentada de IFI44L, CIG5 e IFI44 en dicha célula indica una predisposición del sujeto a desarrollar lupus eritematoso sistémico.
- 20 4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el método además el uso de un gen constitutivo.
- 25 5. Un inhibidor de interferón de Tipo I para uso en un método para tratar lupus eritematoso sistémico en un mamífero que lo necesite, comprendiendo el método la etapa de determinar si el mamífero comprende una célula o tejido que expresa una combinación de genes a un nivel superior al nivel de expresión de los genes respectivos en una muestra de referencia normal, en donde dicha combinación de genes incluye IFI44L, CIG5 e IFI44, y en donde la presencia de expresión aumentada de IFI44L, CIG5 e IFI44 en dicha célula o tejido indica que el mamífero tiene lupus eritematoso sistémico y necesita tratamiento con un inhibidor de interferón de Tipo I, y comprendiendo además
- 30 el método la etapa de administrar el inhibidor de interferón de Tipo I a dicho mamífero.
- 35 6. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con la reivindicación 5, siendo el inhibidor un anticuerpo, una molécula inorgánica u orgánica pequeña, un oligonucleótido antisentido, un aptámero, un péptido/polipéptido inhibidor o un ARN inhibidor, tal como ARNip.
7. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, uniéndose el inhibidor a un interferón de Tipo I o a un receptor de interferón alfa.
- 40 8. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, siendo el inhibidor un anticuerpo que se une con y/o bloquea la actividad de un interferón de Tipo I y/o su receptor o receptores correspondientes.
- 45 9. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el interferón de Tipo I es un interferón de subtipo alfa.
10. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con la reivindicación 9, uniéndose el interferón de Tipo I al dominio extracelular de un receptor de interferón alfa.
- 50 11. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que el mamífero es un ser humano.
- 55 12. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde el método comprende administrar el inhibidor de interferón de Tipo I a dicho mamífero en combinación con un segundo agente terapéutico.
13. El inhibidor de interferón de Tipo I para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el segundo agente terapéutico es un esteroide.

FIG. 1A



30/10/2012

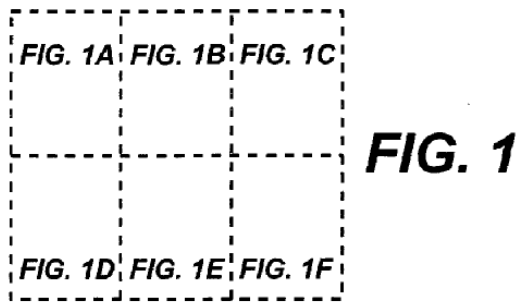
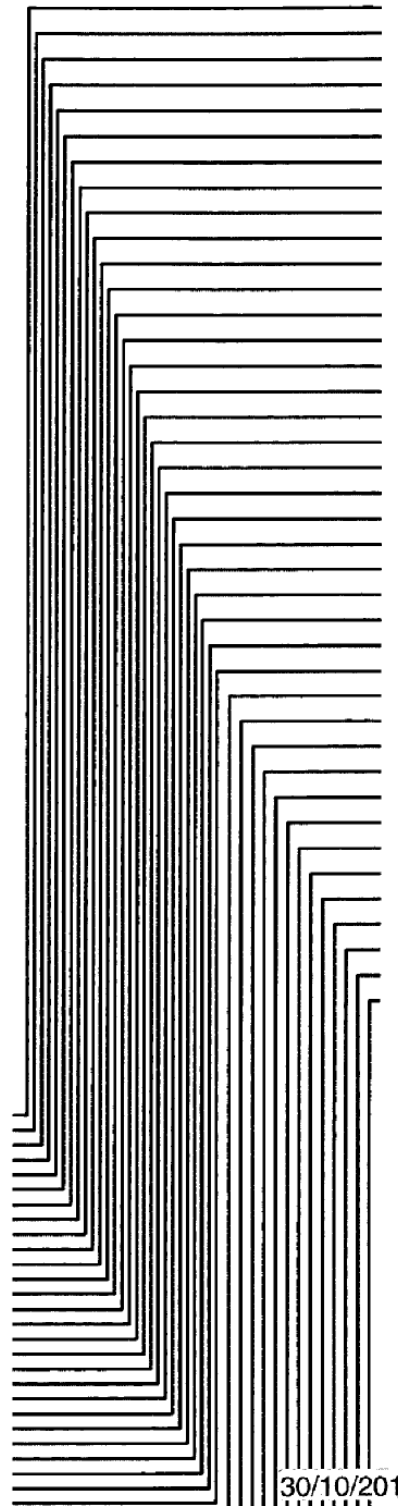
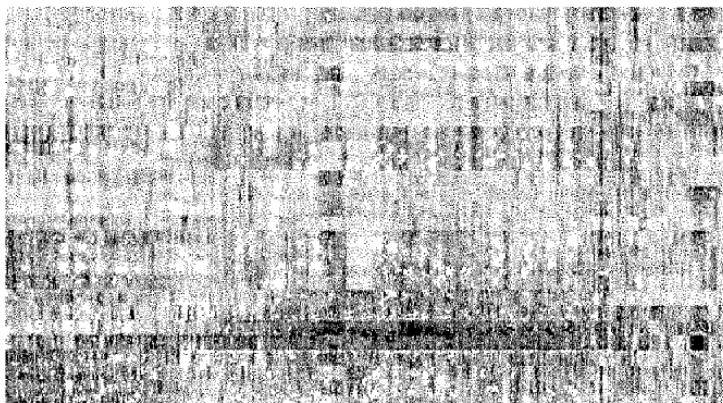
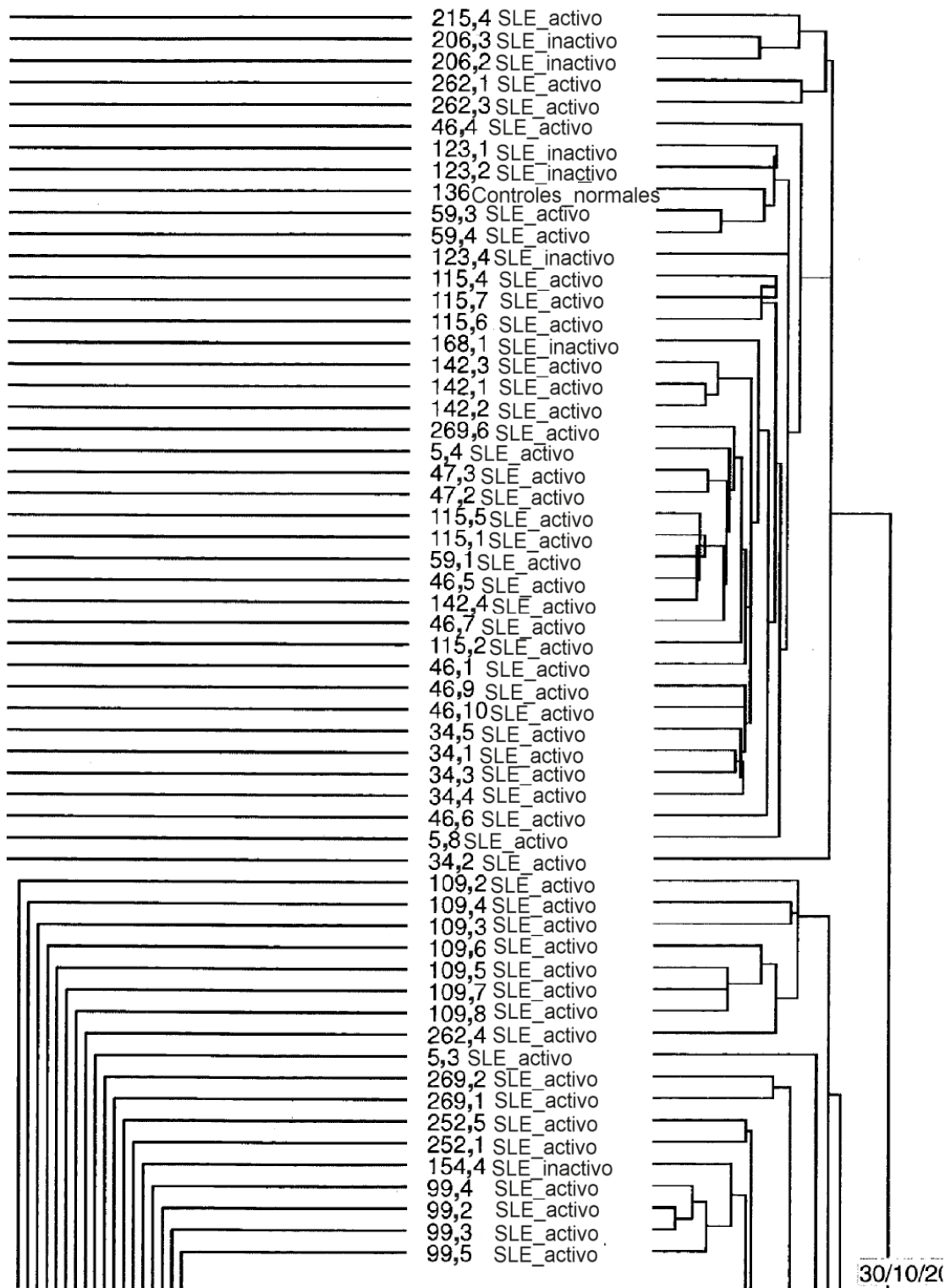


FIG. 1B



30/10/201

FIG. 1C



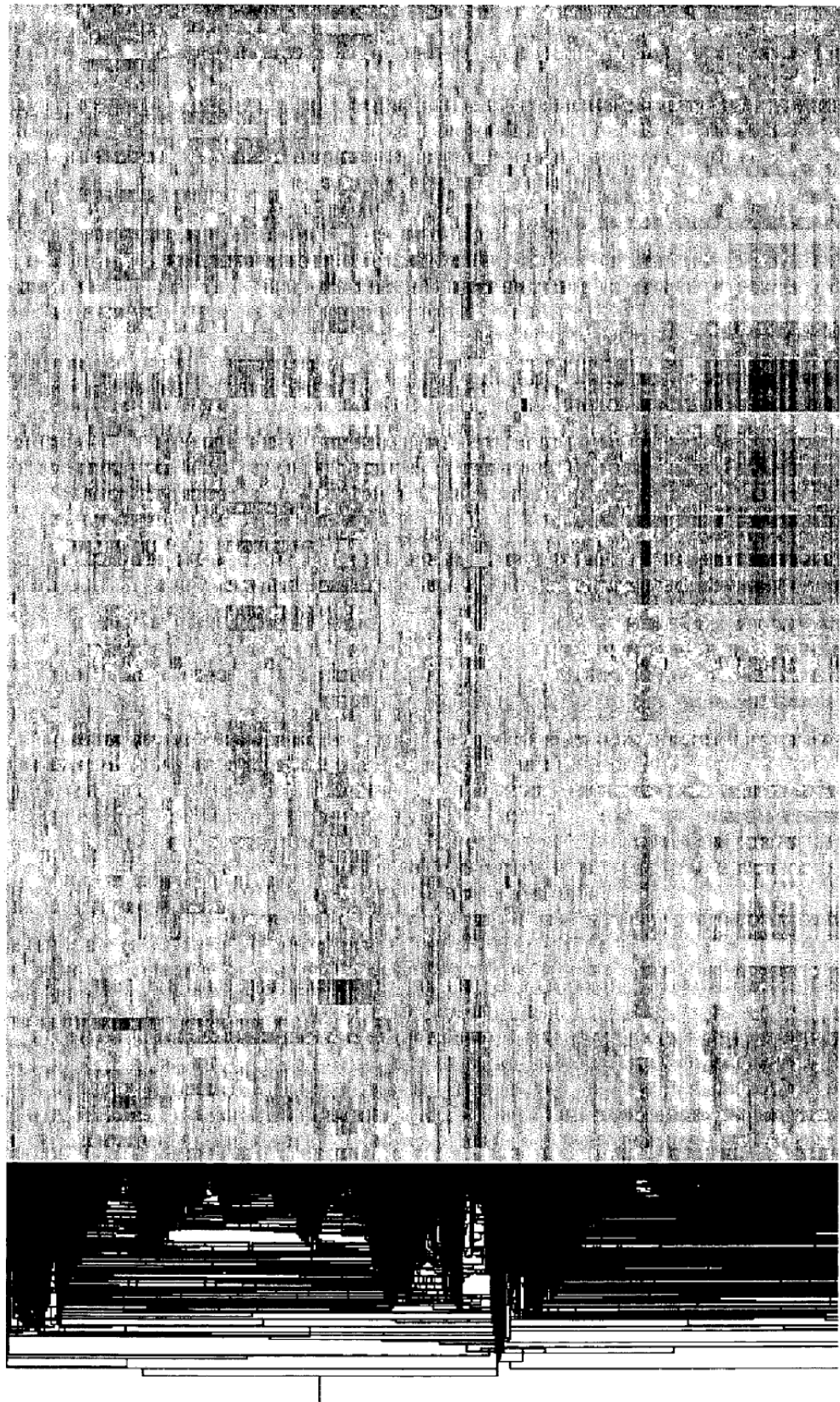


FIG. 1D

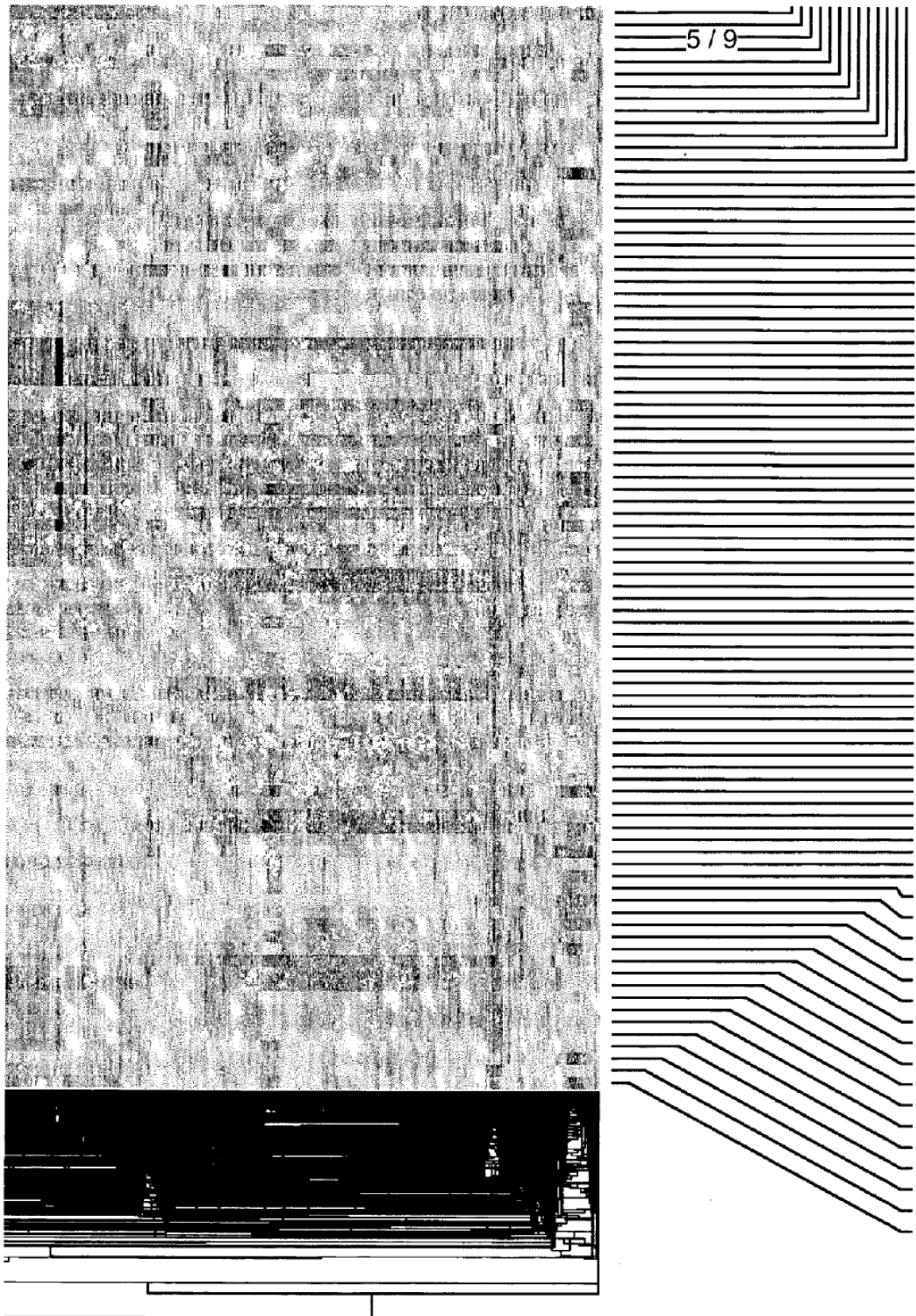


FIG. 1E

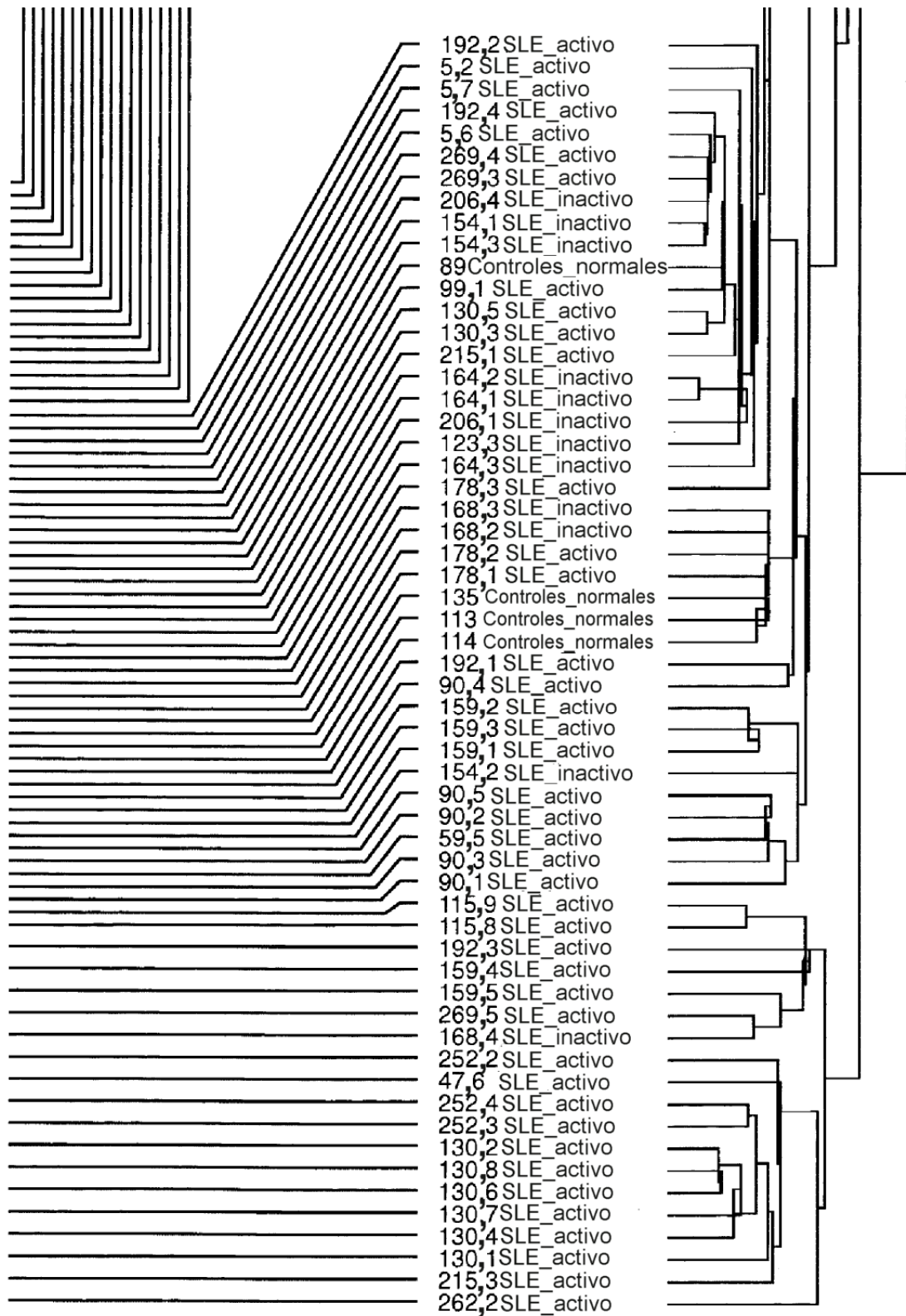


FIG. 1F

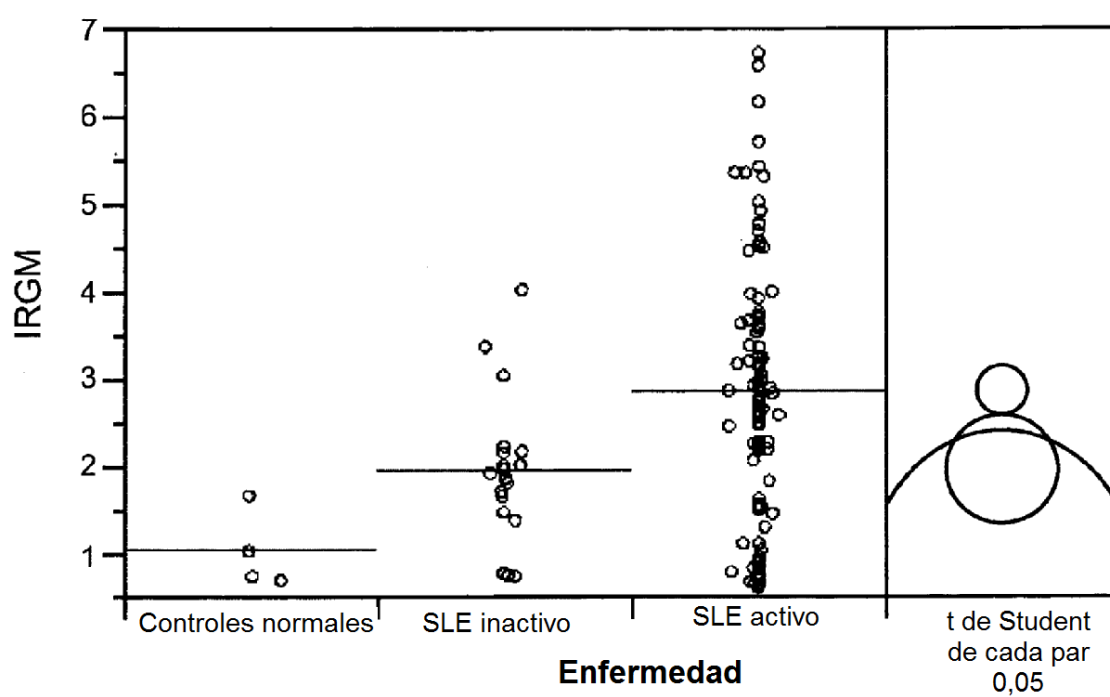
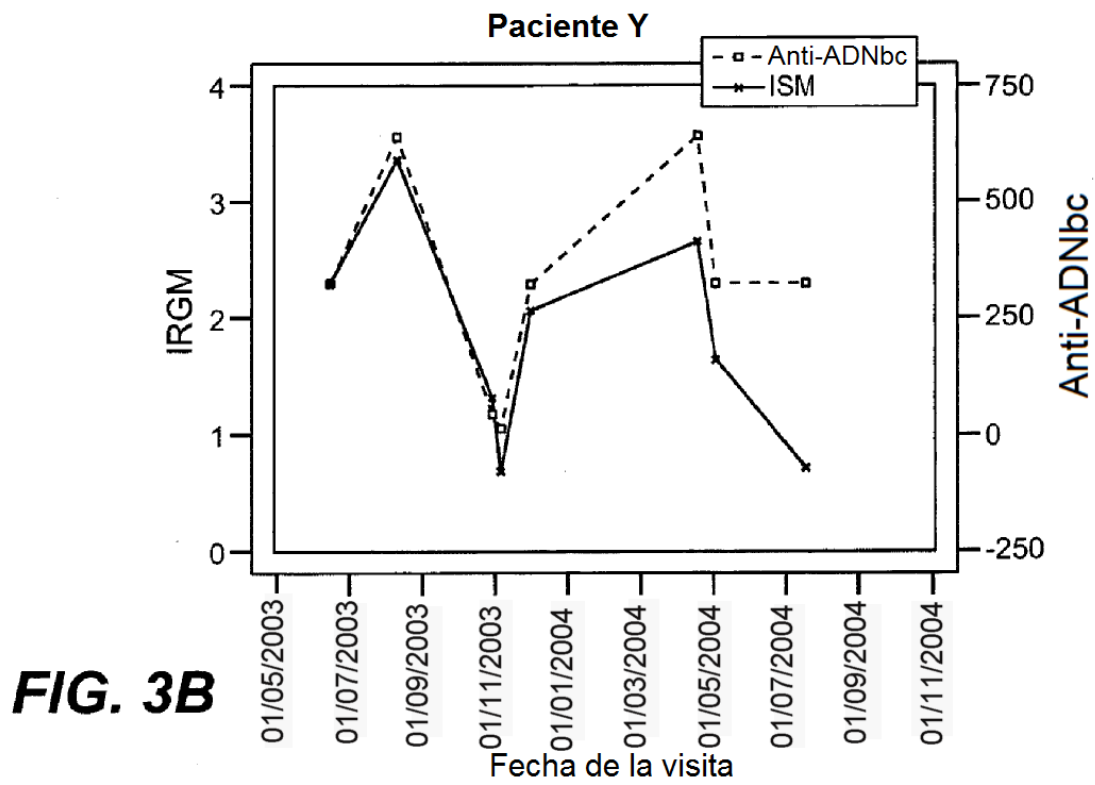
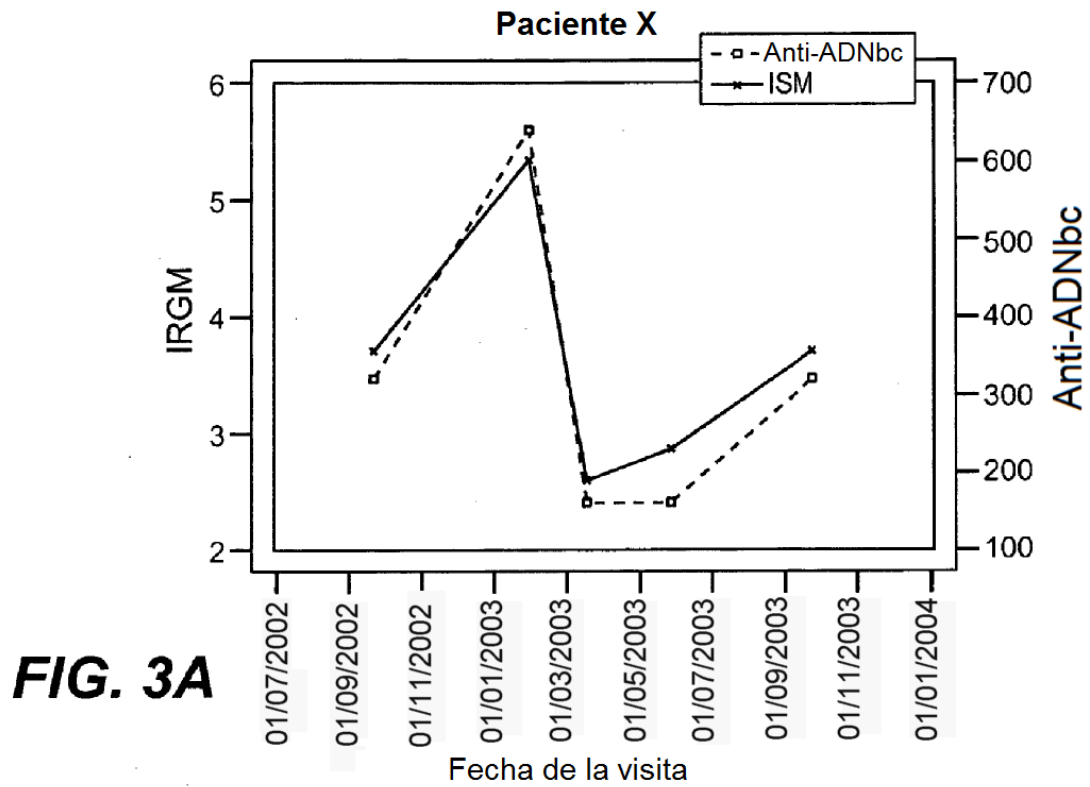


FIG. 2



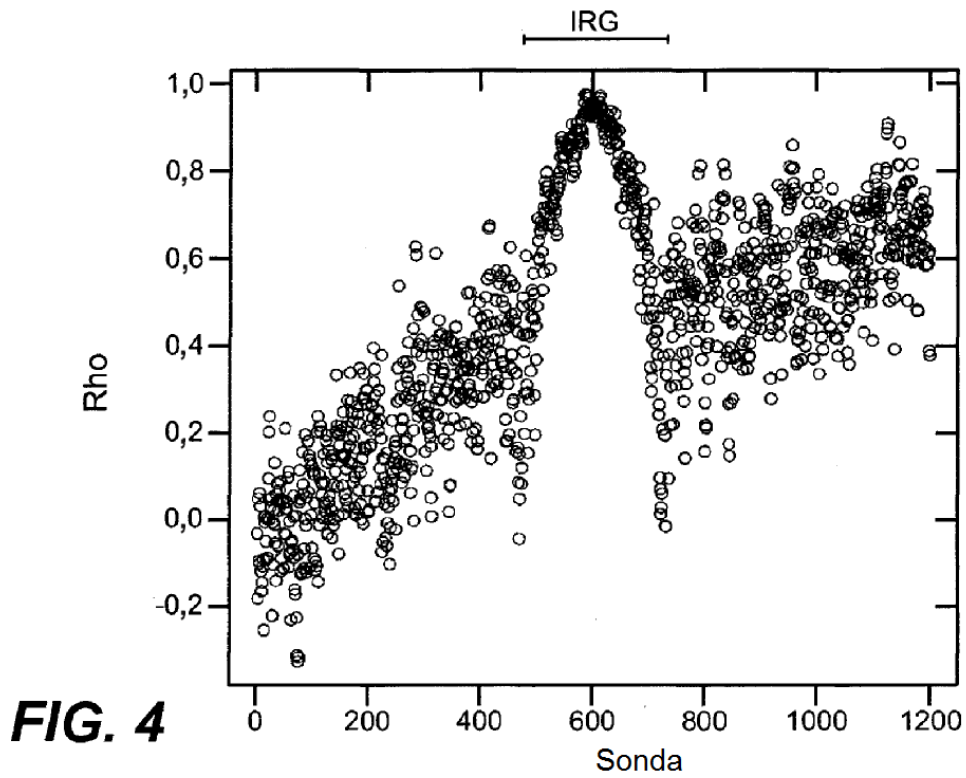


FIG. 4

Los valores Rho de la correlación de Spearman de sondas con la identificación de IRG revelan el alcance de la región que contiene señal de IRG

Correlación de Pearson de ISM de 3 genes frente a ISM de 24 genes

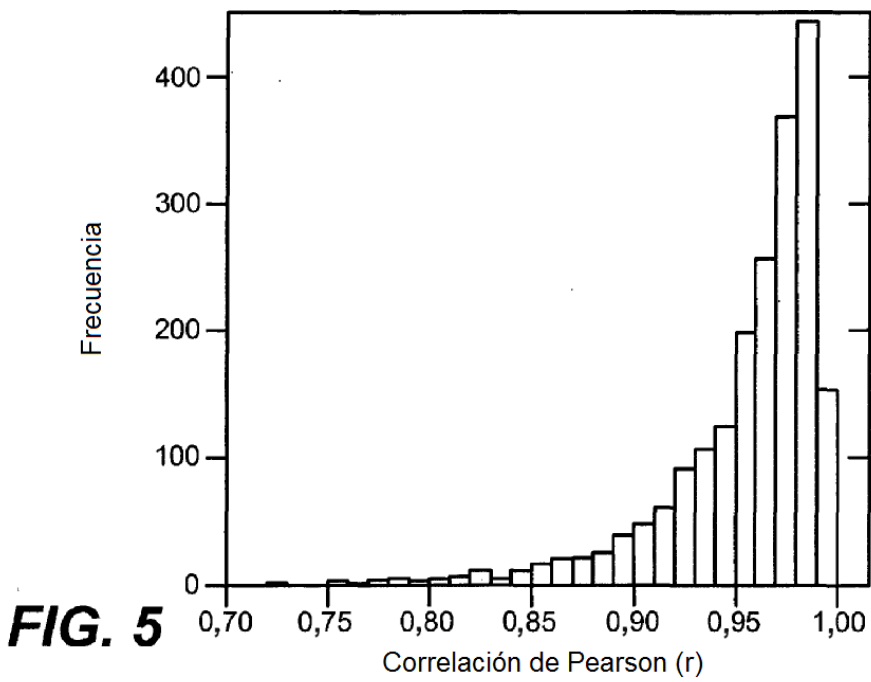


FIG. 5