



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108310375 A

(43)申请公布日 2018.07.24

(21)申请号 201810164604.8

A61P 37/02(2006.01)

(22)申请日 2013.06.12

C12Q 1/6883(2018.01)

(30)优先权数据

G01N 33/53(2006.01)

61/659,138 2012.06.13 US

G06N 7/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201380043349.7 2013.06.12

(71)申请人 米迪缪尼有限公司

地址 美国马里兰州

(72)发明人 B·希格斯 Y·姚 B·王

L·罗斯科斯 L·常

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 余颖

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

权利要求书12页 说明书53页

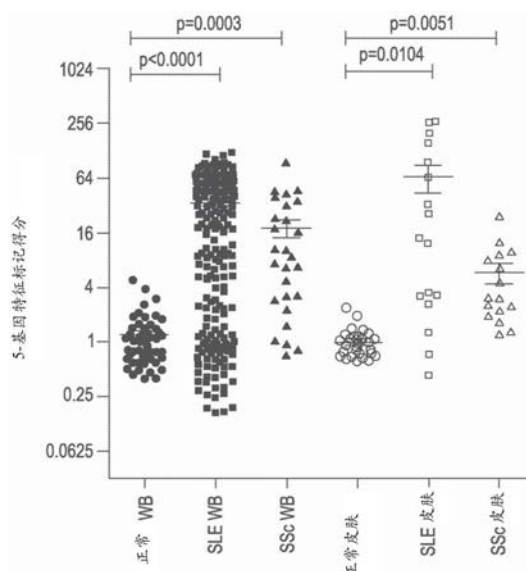
序列表38页 附图23页

(54)发明名称

针对抗I型干扰素受体(IFNAR)抗体的固定剂量方案

(57)摘要

本披露提供了用于治疗患有一种I型IFN介导的疾病或失调的受试者方法,该方法包括给予一种固定剂量的抗干扰素α受体抗体。本披露还提供了用于抑制受试者体内的一种I型干扰素(IFN)基因特征标记(GS)的方法。此外,本披露提供了对患有一种I型IFN介导的疾病或失调的受试者体内的疾病进展进行预后或监测的方法、预测一种给药方案的方法、鉴别一种候选治疗剂的方法、针对一种治疗剂鉴别一位患者作为一名候选者的方法、以及设计一种个体化治疗的方法。



1. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段,其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

2. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 相对于基线I型干扰素基因特征标记(IFN GS)得分,测量从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的I型IFN GS得分;并且,

(b) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

3. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 相对于基线I型IFN GS得分,测量该患者的I型IFN GS得分;并且,

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

4. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;

(b) 从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

5. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;

(c) 从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,

(d) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

6. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且,

(b) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

7. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗

体或其抗原结合片段；

(b) 提供一个从该患者取得的样品，以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较；并且，

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高，增加后续固定剂量的量或频率；  
其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

8. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法，该方法包括：

(a) 测量来自从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的I型IFN GS得分；

(b) 确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线IFN GS得分升高；并且，

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高，向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

9. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法，该方法包括：

(a) 从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者获得一个样品，其中该患者已经接受一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

(b) 测量来自该样品的I型IFN GS得分；

(c) 确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高；并且，

(d) 如果该患者的I型IFN GS得分升高，向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率；

其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

10. 一种抑制患者中的I型IFN GS的方法，该方法包括：

(a) 相对于基线I型IFN GS得分，测量从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的I型IFN GS得分；并且，

(b) 如果该患者的I型IFN GS得分升高，向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

11. 一种抑制患者中的I型IFN GS的方法，该方法包括：

(a) 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

(b) 相对于基线型IFN GS得分，测量该患者的I型IFN GS得分；并且，

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高，增加后续固定剂量的量或频率；

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的型IFN GS。

12. 一种抑制患者中的IFN GS的方法，该方法包括：

(a) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于IFN GS得分的测量；

(b) 从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高；并且，

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高，向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

13. 一种抑制患者中的IFN GS的方法,该方法包括:

(a) 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;

(c) 从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,

(d) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

14. 一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括:

(a) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且

(b) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

15. 一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括:

(a) 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且,

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

16. 一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括:

(a) 测量来自从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的I型IFN GS得分;

(b) 确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,

(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

17. 一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括:

(a) 从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 测量来自该样品的I型IFN GS得分;

(c) 确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,

(d) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

18. 一种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括:

(a) 测量一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一I型IFN GS得分;

(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

(c) 在抗体给予之后，测量一个从该患者取得的样品中的一个第二I型IFN GS得分；并且，

(d) 将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较；

其中在该第一与第二I型IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

19. 一种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法，该方法包括：

(a) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第一I型IFN GS得分的测量；

(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

(c) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第二I型IFN GS得分的测量；并且，

(d) 将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较；

其中在该第一与第二IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

20. 一种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法，该方法包括：

(a) 测量来自从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的一个第一I型IFN GS得分；

(b) 向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；

(c) 在抗体给予之后，测量一个从该患者取得的样品中的一个第二I型IFN GS得分；并且，

(d) 将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较；

其中在该第一与第二I型IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

21. 如权利要求1、7、9、或16所述的方法，进一步包括在该固定剂量的给予之后，相对于基线I型IFN GS得分，相对于该患者的更早的I型IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分。

22. 如权利要求2、8、10、或17所述的方法，进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后，相对于基线I型IFN GS得分，相对于该患者的更早的I型IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分。

23. 如权利要求3、5、11、或14所述的方法，进一步包括在该固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线I型IFN GS得分，相对于该患者的更早的I型IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分。

24. 如权利要求4、6、12、或15所述的方法，进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线I型IFN GS得分，相对于该患者的更早的I型IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分。

25. 如权利要求21所述的方法，进一步包括如果该患者的I型IFN GS得分保持升高，增加后续固定剂量的量或频率。

26. 如权利要求23所述的方法，进一步包括如果该患者的I型IFN GS得分保持升高，向

医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率。

27. 如权利要求23所述的方法,进一步包括如果该患者的I型IFN GS得分保持升高,增加后续固定剂量的量或频率。

28. 一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:  
给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;  
其中该固定剂量可有效地治疗该失调。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的方法,其中该I型IFN活性是IFN- $\alpha$ 活性。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的方法,其中该I型IFN GS包括选自下组的至少4个药效动力学(PD)标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。

31. 如权利要求30所述的方法,其中该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。

32. 如权利要求31所述的方法,其中该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。

33. 如权利要求1至32中任一项所述的方法,其中这种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种IFN受体。

34. 如权利要求33所述的方法,其中该IFN受体是一种IFN $\alpha$ 受体。

35. 如权利要求34所述的方法,其中该IFN $\alpha$ 受体是IFNAR1。

36. 如权利要求35所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFNAR1的亚基1。

37. 如权利要求1至36中任一项所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

38. 如权利要求37所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白IgG Fc区。

39. 如权利要求1至38中任一项所述的方法,其中该抗体是MEDI-546或其抗原结合片段。

40. 如权利要求1至39中任一项所述的方法,其中该固定剂量的范围是从大约300mg至大约1000mg。

41. 如权利要求1至39中任一项所述的方法,其中该固定剂量低于大约300mg。

42. 如权利要求1至39中任一项所述的方法,其中该固定剂量是大约100mg。

43. 如权利要求1至39中任一项所述的方法,其中该固定剂量选自下组,该组由以下各项组成:大约300mg、大约400mg、大约500mg、大约600mg、大约700mg、大约800、大约900mg以及大约1000mg。

44. 如权利要求1到43中任一项所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段抑制疾病组织中的I型IFN GS。

45. 如权利要求44所述的方法,其中该疾病组织是皮肤。

46. 如权利要求1至44中任一项所述的方法,其中在此该抗体或其抗原结合片段抑制外周血中的I型IFN GS。

47. 如权利要求1至46中任一项所述的方法,其中该抑制是完全抑制。
48. 如权利要求1至46中任一项所述的方法,其中该抑制是部分抑制。
49. 如权利要求1至48中任一项所述的方法,其中以两个或更多个剂量给予该抗体或其抗原结合片段。
50. 如权利要求1至49中任一项所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段是按月给予。
51. 如权利要求1至50中任一项所述的方法,其中经静脉内、肌肉内、皮下、或其组合给予该抗体或其抗原结合片段。
52. 如权利要求1至51中任一项所述的方法,其中该疾病是一种自身免疫性疾病。
53. 如权利要求52所述的方法,其中该自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病(SSc)、肌炎、或狼疮肾炎。
54. 如权利要求1至53中任一项所述的方法,其中与给予该固定剂量的抗体或其抗原结合片段之前的该受试者的I型IFN GS相比,该抗体或其抗原结合片段以至少10%、至少20%、至少30%或至少40%抑制该I型IFN GS。
55. 如权利要求1至54中任一项所述的方法,其中与一个群体中的平均I型IFN GS特征标记相比,该抗体或其抗原结合片段以至少10%、至少20%、至少30%或至少40%抑制该I型IFN GS。
56. 一种用于检测一种I型IFN基因特征标记(IFN GS)的试剂盒,该IFN GS针对其发病机理是由I型IFN介导的两种疾病是共同的,该试剂盒包括一组诊断测定,这些诊断测定能够测量一个患者样品中的受到不同调节的药效动力学(PD)标记基因,其中该I型IFN GS被一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的给予所抑制。
57. 如权利要求56所述的试剂盒,其中该I型IFN GS包括选自下组的至少四个PD标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。
58. 如权利要求57所述的试剂盒,其中该I型IFN GS包括这些PD标记基因的至少五个的上调的表达或活性。
59. 如权利要求56至58中任一项所述的试剂盒,其中该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。
60. 如权利要求59所述的试剂盒,其中该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。
61. 如权利要求56至60中任一项所述的试剂盒,其中该患者样品是血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合。
62. 如权利要求56至61中任一项所述的试剂盒,其中这些诊断测定包括与该患者样品中的mRNA杂交的核酸探针。
63. 一种计算机实施的方法,用于预测使用调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案,该方法包括:
- (a) 将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的药物代谢动

力学-药效动力学 (PK/PD) 随机模型, 其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据用于调整该PK/PD随机模型;

(b) 将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据; 并且,

(c) 从该调整的PK/PD随机模型的输出鉴别该调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段针对该第二I型IFN介导的疾病或失调的一个最优剂量。

64. 一种计算机实施的方法, 该方法鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂, 该方法包括:

(a) 将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据输入一个计算机系统中, 该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD值的PK/PD随机模型, 其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据用于调整该PK/PD随机模型;

(b) 将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的数据; 并且,

(c) 从该调整的PK/PD随机模型的输出鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂。

65. 一种计算机实施的方法, 该方法鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者, 该方法包括:

(a) 将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据输入一个计算机系统中, 该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的PK/PD随机模型, 其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病的PD/PK数据用于调整该PK/PD随机模型;

(b) 将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据; 并且,

(c) 从该调整的PK/PD随机模型的输出, 鉴别一位患有该第二疾病的患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段针对该第二I型IFN介导的疾病来进行治疗的候选者。

66. 一种计算机实施的方法, 该方法设计用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗, 该方法包括:

(a) 将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据输入一个计算机系统中, 该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的PK/PD随机模型, 其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的数据用于调整该PK/PD随机模型;

(b) 将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据; 并且,

(c) 从该调整的PK/PD随机模型的输出, 针对该第二I型IFN介导的疾病或失调, 鉴别采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗。

67. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该I型IFN活性是IFN- $\alpha$

活性。

68. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该第一和第二I型IFN介导的疾病或失调具有共同的I型IFN GS。

69. 如权利要求68所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS被不同地调节。

70. 如权利要求68或69中任一项所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS包括选自下组的至少4个药效动力学(PD)标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。

71. 如权利要求68或69中任一项所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS包括选自下组的至少5个PD标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。

72. 如权利要求70或71中任一项所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。

73. 如权利要求72所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。

74. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种IFN受体。

75. 如权利要求74所述的计算机实施的方法,其中该IFN受体是一种IFN $\alpha$ 受体。

76. 如权利要求75所述的计算机实施的方法,其中该IFN $\alpha$ 受体是IFNAR1。

77. 如权利要求76所述的计算机实施的方法,其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFNAR1的亚基1。

78. 如权利要求73-77中任一项所述的计算机实施的方法,其中该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

79. 如权利要求78所述的计算机实施的方法,其中该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白IgG Fc区。

80. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该抗体是MEDI-546。

81. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该第一和该第二I型IFN介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。

82. 如权利要求81所述的计算机实施的方法,其中这些自身免疫性疾病是风湿性疾病。

83. 如权利要求82所述的计算机实施的方法,其中这些风湿性疾病选自下组,该组由以下各项组成:系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病(SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。

84. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是SLE。

85. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是肌炎。

86. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

87. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中对应于该第一或第二I

型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括结合亲和力数据。

88. 如权利要求87所述的计算机实施的方法,其中该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种IFN受体的结合。

89. 如权利要求88所述的计算机实施的方法,其中该抗体或其抗原结合片段是MEDI-546。

90. 如权利要求88所述的计算机实施的方法,其中该IFN受体是IFNAR1。

91. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括动力学数据。

92. 如权利要求91所述的计算机实施的方法,其中该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合物进行的内化动力学。

93. 如权利要求92所述的计算机实施的方法,其中该抗原是IFNAR1。

94. 如权利要求92所述的计算机实施的方法,其中该抗体是MEDI-546。

95. 如权利要求92所述的计算机实施的方法,其中这些细胞是THP-1细胞。

96. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括I型IFN GS抑制数据。

97. 如权利要求96所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS抑制是完全抑制。

98. 如权利要求96所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS抑制是部分抑制。

99. 如权利要求96-98中任一项所述的计算机实施的方法,其中该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及IFI6的上调的表达或活性。

100. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该PK/PD随机模型包括两个隔区。

101. 如权利要求100所述的计算机实施的方法,其中这两个隔区是一个中心隔区和一个外周隔区。

102. 如权利要求100所述的计算机实施的方法,进一步包括一个皮肤隔区。

103. 如权利要求63-66中任一项所述的计算机实施的方法,其中该PK/PD随机模型包括两个消除途径。

104. 如权利要求103所述的计算机实施的方法,其中这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。

105. 如权利要求104所述的计算机实施的方法,其中该清除途径是一种网状内皮系统途径。

106. 一种计算机可读介质,包含程序指令,这些程序指令用于预测采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的一种最优给药方案,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据,采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据,对一个PK/PD随机模型进行调整;并且,

(c) 执行一种随机模拟,该随机模拟将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据;

其中该模拟的输出鉴别在该第二I型IFN介导的疾病或失调中该调节I型IFN活性的抗

体或其抗原结合片段的一个最优剂量。

107. 一种计算机可读介质, 包含程序指令, 这些程序指令用于鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂, 其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据, 采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据, 对一个PK/PD随机模型进行调整; 并且,

(c) 执行一种随机模拟, 该随机模拟将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据;

其中该模拟的输出鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂。

108. 一种计算机可读介质, 包含程序指令, 这些程序指令用于鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者, 其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据, 采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据, 对一个PK/PD随机模型进行调整; 并且,

(c) 执行一种随机模拟, 该随机模拟将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据;

其中该模拟的输出鉴别一位患有该第二I型IFN介导的疾病的患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者。

109. 一种计算机可读介质, 包含程序指令, 这些程序指令用于设计用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗, 其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据, 采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据, 对一个PK/PD随机模型进行调整; 并且,

(c) 执行一种随机模拟, 该随机模拟将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据;

其中该模拟的输出鉴别用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗。

110. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质, 其中该I型IFN活性是IFN- $\alpha$ 活性。

111. 如权利要求106-110中任一项所述的计算机可读介质, 其中该第一和第二I型IFN介导的疾病或失调具有共同的I型IFN GS。

112. 如权利要求111所述的计算机可读介质, 其中该I型IFN GS被不同地调节。

113. 如权利要求111或112中任一项所述的计算机可读介质,其中该I型IFN GS包括选自下组的至少4个药效动力学(PD)标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPT6。

114. 如权利要求111或112所述的计算机可读介质,其中该I型IFN GS包括选自下组的至少5个PD标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPT6。

115. 如权利要求113或114中任一项所述的计算机可读介质,其中该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。

116. 如权利要求115所述的计算机可读介质,其中该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。

117. 如权利要求106-116中任一项所述的计算机可读介质,其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种IFN受体。

118. 如权利要求117所述的计算机可读介质,其中该IFN受体是一种IFN $\alpha$ 受体。

119. 如权利要求118所述的计算机可读介质,其中该IFN $\alpha$ 受体是IFNAR1。

120. 如权利要求119所述的计算机可读介质,其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFNAR1的亚基1。

121. 如权利要求106-120中任一项所述的计算机可读介质,其中该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

122. 如权利要求121所述的计算机可读介质,其中该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白IgG Fc区。

123. 如权利要求106-119中任一项所述的计算机可读介质,其中该抗体是MEDI-546。

124. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中该第一和该第二I型IFN介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。

125. 如权利要求124所述的计算机可读介质,其中这些自身免疫性疾病是风湿性疾病。

126. 如权利要求125所述的计算机可读介质,其中这些风湿性疾病选自下组,该组由以下各项组成:系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病(SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。

127. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是SLE。

128. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是肌炎。

129. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

130. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括结合亲和力数据。

131. 如权利要求130所述的计算机可读介质,其中该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种IFN受体的结合。

132. 如权利要求131所述的计算机可读介质,其中该抗体或其抗原结合片段是MEDI-

546。

133. 如权利要求131所述的计算机可读介质,其中该IFN受体是IFNAR1。

134. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括动力学数据。

135. 如权利要求134所述的计算机可读介质,其中该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合体进行的内化动力学。

136. 如权利要求135所述的计算机可读介质,其中该抗原是IFNAR1。

137. 如权利要求135所述的计算机可读介质,其中该抗体是MEDI-546。

138. 如权利要求135所述的计算机可读介质,其中这些细胞是THP-1细胞。

139. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括I型IFN GS抑制数据。

140. 如权利要求139所述的计算机可读介质,其中该I型IFN GS抑制是完全抑制。

141. 如权利要求139所述的计算机可读介质,其中该I型IFN GS抑制是部分抑制。

142. 如权利要求139-141中任一项所述的计算机可读介质,其中该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及IFI6的上调的表达或活性。

143. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中该PK/PD随机模型包括两个隔区。

144. 如权利要求143所述的计算机可读介质,其中这两个隔区是一个中心隔区和一个外周隔区。

145. 如权利要求144所述的计算机可读介质,进一步包括一个皮肤隔区。

146. 如权利要求106-109中任一项所述的计算机可读介质,其中该PK/PD随机模型包括两个消除途径。

147. 如权利要求146所述的计算机可读介质,其中这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。

148. 如权利要求147所述的计算机可读介质,其中该清除途径是一种网状内皮系统途径。

## 针对抗I型干扰素受体(IFNAR)抗体的固定剂量方案

### 披露背景

### 披露领域

[0001] 本披露提供了用于采用固定剂量的抗干扰素受体抗体治疗自身免疫性疾病诸如系统性红斑狼疮、硬皮病、狼疮肾炎、以及肌炎的方法。

### 背景技术

[0002] I型干扰素(IFN)是细胞因子的一个家族,包括14个IFN- $\alpha$ 亚型、IFN- $\beta$ 、 $\omega$ 、以及 $\kappa$ ,它们全部涉及抗病毒或抗肿瘤功能。I型IFN在若干自身免疫性失调(包括系统性硬化病(SSc,硬皮病)、系统性红斑狼疮(SLE)、原发性斯耶格伦氏病(primary Sjögren's)、类风湿关节炎、以及肌炎)的疾病发病机理中的潜在作用。

[0003] SLE是一种慢性风湿性疾病,表征为靶标于多种自身的抗原的自体反应性抗体,导致炎症、组织和器官损伤。I型IFN的作用已经涉及SLE的发展。SSc是一种结缔组织的风湿性疾病,影响多种系统,包括皮肤、肌肉、以及内部器官。像SLE,增加的I型IFN活性在SSc的发病机理发挥着作用,如通过在SSc患者的皮肤和/或血液中I型IFN诱导的基因的过表达以及浆细胞样树突状细胞的富集所确证的(佛莱明(Fleming)等人,PLoS One 3:e1452(2008);科埃略(Coelho)等人,皮肤病症相关档案研究(Arch.Dermatol.Res.) 299:259-262(2007);坦(Tan)等人,风湿病学(Rheumatology)(牛津) 45:694-702(2006);段(Duan)等人,关节炎与风湿病(Arthritis Rheum.) 58:1465-1474(2008))。伴随包括动物模型研究的其他数据一起的这些观察已经表明作为SLE和SSc两者中的可行治疗靶标的I型IFN信号传导(坦(Tan)等人,风湿病学(Rheumatology)(牛津) 45:694-702(2006);28.克劳(Crow),北美风湿性疾病临床(Rheum.Dis.Clin.North Am.) 36:173-186(2010);约克(York)等人,关节炎与风湿病(Arthritis Rheum.) 56:1010-1020(2007))。

[0004] 在血清或血浆中的I型IFN不易于测量。在另一方面,I型IFN诱导基因可以便利地以改进的灵敏度和特异性来测量(本特松(Bengtsson)等人,狼疮(Lupus) 9:664-671(2000);Dall'era等人,风湿病年鉴(Ann.Rheum.Dis.) 64:1692-1697(2005);基鲁(Kirou)等人,关节炎与风湿病(Arthritis Rheum.) 50:3958-3967(2004))。已经使用若干良好定义的I型IFN特征标记来使I型IFN活性与SLE或SSc疾病发病机理(埃洛兰塔(Eloranta)等人,风湿病年鉴69:1396-1402(2010))、疾病活性(Bilgic等人,关节炎与风湿病60:3436-3446(2009))相关联,并且用以评估SLE中的抗IFN- $\alpha$ 治疗的药物-靶标相互作用(即,药效动力学,PD)(姚(Yao)等人,关节炎与风湿病60:1785-1796(2009);姚(Yao)等人,人类基因组学与蛋白质组学(Hum.Genomics Proteomics) 2009:374312(2009);姚(Yao)等人,关节炎研究与治疗(Arthritis Res.Ther.) 12(增刊1):S6(2010))。开发I型IFN特征标记以鉴别显示出SLE和SSc两者中的外周血与疾病影响的组织之间的I型IFN途径的激活和调和的亚群(希格斯(Higgs)等人,风湿病年鉴(Ann.Rheum.Dis.) 70:2029-2036(2011))已经证实了在两种疾病中使用I型IFN特征标志作为PD标记的潜在效用。

[0005] 新药的临床开发是漫长的且昂贵的但是成功率低的过程,并且与通常印象不同,

生物治疗剂尤其是单克隆抗体的临床开发不比小分子药物更快或更便宜(迪马西(DiMasi)等人,临床药理学与治疗(Clin.Pharmacol.Ther.) 87:272-277(2010))。生物治疗剂的早期临床开发,特别是I期,比针对小分子的更长。在患者中的早期研究中不存在限定的效力信号,灵敏的、疾病相关且稳健的生物标记能大大辅助临床结果的解释。

[0006] I型IFN介导的疾病例如SLE呈现不同的疾病表现以及高度可变的疾病进展、爆发以及缓解。由于这种异质性,关键的是用类似的途径激活参数鉴别患者,以指定用于不同患者子集的最适当的治疗。为了加速临床开发和改进成功几率,相关的灵敏的且稳健的一组可以在患者中易于追踪或监测的PD标记对于在早期临床开发阶段发现剂量具有很大的价值。应用这组PD标记的方法将是解释不同疾病中靶标表达和途径激活中的区别的、并且可协助将不同的适应症中的临床试验之间进行关联的高度有价值的工具。

#### 本披露的简要概述

[0007] 本披露提供了用于治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的方法,该方法包括给予一种固定剂量的抗干扰素 $\alpha$ 受体抗体。本披露还提供了用于抑制受试者体内的一种I型干扰素(IFN)基因特征标记(GS)的方法。此外,本披露提供了对患有I型IFN介导的疾病或失调的受试者体内的疾病进展进行预后以及监测的方法、预测一种给药方案的方法、鉴别一种候选治疗剂的方法、针对一种治疗剂鉴别一位患者作为一名候选者的方法、以及设计一种个体化治疗的方法。还披露了根据这些方法选择的给药方案以及个体化治疗。

[0008] 在一些方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括(a)相对于基线I型干扰素基因特征标记(IFN GS)得分,测量从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的I型IFN GS得分;并且(b)如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0009] 在其他方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括(a)向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b)相对于基线I型IFN GS得分,测量该患者的I型IFN GS得分;并且,(c)如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0010] 在某些方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的方法,该方法包括(a)提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;(b)从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,(c)如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0011] 在一些方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括(a)向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b)提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;(c)从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,(d)如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0012] 在其他方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括(a)提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且(b)如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0013] 在某些方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括(a)向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b)提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且,(c)如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0014] 在一些方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括(a)测量来自从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的I型IFN GS得分;(b)确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;(c)如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0015] 在其他方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括(a)从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b)测量来自该样品的I型IFN GS得分;(c)确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;(d)如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0016] 在某些方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a)相对于基线I型IFN GS得分,测量从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的I型IFN GS得分;并且,(b)如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0017] 在一些方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a)向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b)相对于基线I型IFN GS得分,测量该患者的I型IFN GS得分;并且(c)如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0018] 在其他方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a)提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;(b)从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且(c)如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0019] 在某些方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a)向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b)提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;(c)从该

测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,(d) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0020] 在一些方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且(b) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0021] 在其他方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a) 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且,(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0022] 在某些方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a) 测量来自从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的I型IFN GS得分;(b) 确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,(c) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0023] 在一些方面,本披露提供了一种抑制患者中的I型IFN GS的方法,该方法包括(a) 从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(b) 测量来自该样品的I型IFN GS得分;(c) 确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;(d) 如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0024] 在其他方面,本披露提供了一种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括(a) 测量一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一I型IFN GS得分;(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(c) 在抗体给予之后,测量一个从该患者取得的样品中的一个第二I型IFN GS得分;并且(d) 将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较;其中在该第一与第二I型IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0025] 在某些方面,本披露提供了一种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括(a) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于一个第一I型IFN GS得分的测量;(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(c) 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于一个第二I型IFN GS得分的测量;并且,(d) 将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较;其中在该第一与第二I型IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0026] 在一些方面,本披露提供了一种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一

种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括(a)测量来自患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的一个第一I型IFN GS得分;(b)向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;(c)在抗体给予之后,测量一个从该患者取得的样品中的一个第二I型IFN GS得分;并且(d)将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较;其中在该第一与第二I型IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0027] 在其他方面,治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中I型IFN GS的方法进一步包括在该固定剂量的给予之后,相对于基线I型IFN GS得分,相对于该患者的更早的I型IFN GS得分,或相对于两者,测量该患者的I型IFN GS得分。在一些方面,治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中I型IFN GS的方法进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后,相对于基线I型IFN GS得分,相对于该患者的更早的I型IFN GS得分,或相对于两者,测量该患者的I型IFN GS得分。

[0028] 在某些方面,治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中I型IFN GS的方法进一步包括在该固定剂量的给予之后,提供一个来自该患者的样品,以用于相对于基线I型IFN GS得分,相对于该患者的更早的I型IFN GS得分,或相对于两者,测量该患者的I型IFN GS得分。在一些方面,治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中I型IFN GS的方法进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后,提供一个来自该患者的样品,以用于相对于基线I型IFN GS得分,相对于该患者的更早的I型IFN GS得分,或相对于两者,测量该患者的I型IFN GS得分。

[0029] 在一些方面,治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法、以及抑制患者中的I型IFN GS的方法进一步包括如果该患者的I型IFN GS得分保持升高,增加后续固定剂量的量或频率。在其他方面,治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法、以及抑制患者中的I型IFN GS的方法进一步包括如果该患者的I型IFN GS得分保持升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率。在又其他方面,治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法、以及抑制患者中的I型IFN GS的方法进一步包括如果该患者的I型IFN GS得分保持升高,增加后续固定剂量的量或频率。

[0030] 本披露还提供了一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段,其中该固定剂量可有效地治疗该失调。

[0031] 在一些方面,该I型IFN活性是IFN- $\alpha$ 活性。在一些方面,该I型IFN GS包括选自下组的至少4个药效动力学(PD)标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。在其他方面,该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。在一些方面,该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。

[0032] 在一些方面,这种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种IFN受体。在其他方面,该IFN受体是一种IFN $\alpha$ 受体。在一些方面,该IFN $\alpha$ 受体是IFNAR1。在其他方面,该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFNAR1的亚基1。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。在其他方面,该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白

IgG Fc区。在特定方面中,该抗体是MEDI-546或其抗原结合片段。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段抑制疾病组织中的I型IFN GS。

[0033] 在一些方面,该固定剂量的范围是从大约300mg至大约1000mg。在其他方面,该固定剂量低于大约300mg。在其他方面,该固定剂量是大约100mg。在某些方面,该固定剂量选自下组,该组由以下各项组成:大约300mg、大约400mg、大约500mg、大约600mg、大约700mg、大约800、大约900mg以及大约1000mg。

[0034] 在一些方面,该疾病组织是皮肤。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段抑制外周血中的I型IFN GS。在其他方面,该抑制是完全抑制。在某些方面,该抑制是部分抑制。

[0035] 在一些方面,该抗体或其抗原结合片段是以两个或更多个剂量给予。在一些方面,该治疗剂是按月给予。在一些方面,该治疗剂是经静脉内、肌肉内、皮下或其组合来给予。在一些方面,该疾病是一种自身免疫性疾病。在一些方面,该自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病(SSc)、肌炎、或狼疮肾炎。

[0036] 在一些方面,与给予该固定剂量的抗体或其抗原结合片段之前该受试者的I型IFN GS相比,该抗体或其抗原结合片段以至少10%、至少20%、至少30%或至少40%抑制该I型IFN GS。在一些方面,与一个群体中的平均I型IFN GS特征标记相比,该治疗剂以至少10%、至少20%、至少30%或至少40%抑制该I型IFN GS。

[0037] 本披露还提供了一种用于检测共同针对其发病机理是由I型IFN介导的两种疾病的I型IFN基因特征标记(IFN GS)的试剂盒,包括一组诊断测定,这些诊断测定能够测量一个患者样品中的受到不同调节的药效动力学(PD)标记基因,其中该I型IFN GS被一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的给予所抑制。在一些方面,该I型IFN GS包括选自下组的至少四个PD标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。在其他方面,该I型IFN GS包括这些PD标记基因的至少五个的上调的表达或活性。在一些方面,该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。在一些方面,该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。在一些方面,该患者样品是血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合。在其他方面,这些诊断测定包括与患者样品中的mRNA杂交的核酸探针。

[0038] 本披露还提供了一种计算机实施的方法,用于预测使用调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案。该方法包括(a)将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的药物代谢动力学-药效动力学(PK/PD)随机模型,其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据用于调整该PK/PD随机模型;(b)将该调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据;并且(c)从该调整的PK/PD随机模型的输出鉴别该调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段针对该第二I型IFN介导的疾病或失调的一个最优剂量。

[0039] 本披露还提供了一种计算机实施的方法,该方法鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂。该方法包括(a)将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD值的PK/PD随机模型,其

中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据用于调整该PK/PD随机模型；(b)将这种调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的数据；并且，(c)从这种调整的PK/PD随机模型的输出鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂。

[0040] 本披露还提供了一种计算机实施的方法，该方法鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者。该方法包括(a)将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据输入一个计算机系统中，该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的PK/PD随机模型，其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病的PD/PK数据用于调整该PK/PD随机模型；将这种调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据；并且，从这种调整的PK/PD随机模型的输出，鉴别一位患有该第二疾病的患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段针对该第二I型IFN介导的疾病来进行治疗的候选者。

[0041] 本披露还提供了一种计算机实施的方法，该方法设计用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗。该方法包括(a)将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据输入一个计算机系统中，该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的PK/PD随机模型，其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的数据用于调整该PK/PD随机模型；(b)将这种调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PD/PK数据；并且，(c)从这种调整的PK/PD随机模型的输出，针对该第二I型IFN介导的疾病或失调，鉴别采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗。

[0042] 在一些方面，在该计算机实施的方法中的该I型IFN活性是IFN- $\alpha$ 活性。在一些方面，在该计算机实施的方法中的该第一和第二I型IFN介导的疾病或失调具有共同的I型IFN GS。在一些方面，在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS是被不同地调节。

[0043] 在一些方面，在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS包括选自下组的至少4个PD标记基因的上调的表达或活性，该组由以下各项组成：IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。在一些方面，在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS包括选自下组的至少5个PD标记基因的上调的表达或活性，该组由以下各项组成：IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。在一些方面，在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。在一些方面，在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。

[0044] 在一些方面，在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFN受体。在其他方面，在该计算机实施的方法中的该IFN受体是一种IFN $\alpha$ 受体。在其他方面，在该计算机实施的方法中的该IFN $\alpha$ 受体是IFNAR1。在其他方面，在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFNAR1的亚基1。在其他方面，在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

[0045] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白IgG Fc区。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体是MEDI-546。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一和该第二I型IFN介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。在一些其他方面,在该计算机实施的方法中的这些自身免疫性疾病是风湿性疾病。在一些方面,在该计算机实施的方法中的这些风湿性疾病选自下组,该组由以下各项组成:系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病(SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。

[0046] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是SLE。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是肌炎。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

[0047] 在其他方面,在该计算机实施的方法中的对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括结合亲和力数据。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种IFN受体的结合。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段是MEDI-546。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该IFN受体是IFNAR1。

[0048] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括动力学数据。在其他方面,该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合体进行的内化动力学。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该抗原是IFNAR1。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体是MEDI-546。在一些方面,在该计算机实施的方法中的这些细胞是THP-1细胞。

[0049] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括I型IFN GS抑制数据。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS抑制是完全抑制。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS抑制是部分抑制。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及IFI6的上调的表达或活性。

[0050] 在一些方面,该PK/PD随机模型包括两个隔区(compartment)。在一些方面,在该PK/PD随机模型中的这两个隔区是一个中心隔区以及一个外周隔区。在一些方面,该PK/PD随机模型进一步包括一个皮肤隔区。在一些方面,该PK/PD随机模型包括两个消除途径。在一些方面,这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。在一个特定方面,在该PK/PD随机模型中的该清除途径是一种网状内皮系统途径。

[0051] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程序指令用于预测采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的一种最优给药方案,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a)对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;(b)基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据,采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据,对一个PK/PD随机模型进行调整;并且,(c)执行将这种调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别在该第二I型IFN介导的疾病或失调中这种

调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的一个最优剂量。

[0052] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程序指令用于鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a)对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;(b)基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据,采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据,对一个PK/PD随机模型进行调整;并且,(c)执行将这种调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂。

[0053] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程序指令用于鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a)对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;(b)基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据,采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据,对一个PK/PD随机模型进行调整;并且,(c)执行将这种调整的PK/PD随机模型应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别一位患有该第二I型IFN介导的疾病或失调的患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者。

[0054] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程序指令用于设计用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a)对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;(b)基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据,采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据,对一个PK/PD随机模型进行调整;并且,(c)执行将这种调整的PK/PD随机模型应用于这个输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗。在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN活性是IFN- $\alpha$ 活性。在该计算机可读介质的其他方面,该第一和第二I型IFN介导的疾病或失调具有共同的IFN GS。在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN GS被不同地调节。

[0055] 在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN GS包括选自下组的至少四个PD标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN GS包括选自下组的至少5个PD标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、

SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。

[0056] 在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFN受体。在该计算机可读介质的一些方面,该IFN受体是一种IFN $\alpha$ 受体。在该计算机可读介质的一些方面,该IFN $\alpha$ 受体是IFNAR1。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFNAR1的亚基1。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白IgG Fc区。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体是MEDI-546。

[0057] 在该计算机可读介质的一些方面,该第一和第二I型IFN介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。在该计算机可读介质的一些方面,该自身免疫性疾病是风湿性疾病。在该计算机可读介质的一些方面,这些风湿性疾病选自下组,该组由以下各项组成:系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病(SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。在该计算机可读介质的一些方面,该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是SLE。在该计算机可读介质的一些方面,该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是肌炎。在该计算机可读介质的一些方面,该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

[0058] 在该计算机可读介质的一些方面,对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括结合亲和力数据。在该计算机可读介质的一些方面,该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种IFN受体的结合。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段是MEDI-546。在该计算机可读介质的一些方面,该IFN受体是IFNAR1。

[0059] 在该计算机可读介质的一些方面,对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括动力学数据。在该计算机可读介质的一些方面,该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合体进行的内化动力学。在该计算机可读介质的一些方面,该抗原是IFNAR1。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体是MEDI-546。在该计算机可读介质的一些方面,这些细胞是THP-1细胞。

[0060] 在该计算机可读介质的一些方面,对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括I型IFN GS抑制数据。在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN GS抑制是完全抑制。在该计算机可读介质的一些方面,该I型IFN GS抑制是部分抑制。在该计算机可读介质的一些方面,该IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及IFI6的上调的表达或活性。

[0061] 在该计算机可读介质的一些方面,该PK/PD随机模型包括两个隔区。在该计算机可读介质的一些方面,在该PK/PD随机模型中的这两个隔区是一个中心隔区以及一个外周隔区。在该计算机可读介质的一些方面,该PK/PD随机模型进一步包括一个皮肤隔区。在该计算机可读介质的一些方面,该PK/PD随机模型包括两个消除途径。在该计算机可读介质的一些方面,在该PK/PD随机模型中的这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。在该计算机可读介质的一些方面,在该PK/PD随机模型中的该清除途径是一种网状内皮系统途径。

## 附图简述

[0062] 图1示出了基线I型IFN基因特征标记(I型IFN GS)得分,分别针对血液和皮肤样本两者中的SLE(全血, WB:262, 皮肤:17)、SSc(全血, WB:28, 皮肤:16)、以及健康对照患者(全血, WB:54, 皮肤:30)。水平概括线指示针对I型IFN GS得分的每个分布的平均值和标准误差。

[0063] 图2A至2D示出了在经过单或多IV给予MEDI-546的弥漫性SSc患者中在来自MI-CP180试验的全血样本(图A和图2C)或皮肤样本(图2B和图2D)中的I型IFN GS中值曲线(图2A和图2B)以及剩余的I型IFN GS百分比(图2C和图2D)。对于每对图,单和多剂量治疗同类组已经分为他们对应的图。X轴表示按天计的从研究开始计的时间,其中0天是治疗前。针对每个剂量同类组的靶标调节被报道为从起始值100%的百分比,所以针对每个同类组的每个治疗后的点指示剩余GS的中值百分比。只有基线正的GS<sub>0</sub>得分SSc患者被绘图。在正常健康对照的库中的最小和平均GS得分分别显示为黑色虚线和灰色虚线(图2A和图2B)。

[0064] 图3示出了通过共聚焦荧光成像研究对于THP-1细胞中的MEDI-546内化率的测量。将细胞用CFSE(细胞溶质)和MEDI-546-亚历克萨(Alexa)647染色。内化是通过将细胞从冰转移至37°C来起始。示出了在内化开始之前(图3A)和开始之后40min(图3B)的CFSE和MEDI-546-亚历克萨647荧光图像的叠加。对细胞质中的MEDI-546-亚历克萨647荧光信号针对总的荧光进行归一化,并且对时间作图(图3C)。每个数据点表示一个实验中的三次重复的平均值。图标结合了获得自四个独立实验的数据。

[0065] 图4示出了MEDI-546PK-PD模型结构。Ab、Ab<sub>p</sub>和Ab<sub>皮肤</sub>分别是在中心、外周和皮肤隔区中的MEDI-546。Q是隔区间清除。从血液(血清)至皮肤的MEDI-546的分配由k<sub>bs</sub>和k<sub>sb</sub>表示。CL<sub>RES</sub>表示通过网状内皮系统的清除。MEDI-546(Ab)结合至IFNAR1(R)和复合体(Ab.R)随后被内化在细胞内部并且降解。GS<sub>IFN,wb</sub>和GS<sub>IFN,皮肤</sub>分别表示全血和皮肤中的I型IFN GS。I<sub>max</sub>是由MEDI-546对I型IFN GS产生的抑制程度的最大分数,并且IC<sub>50</sub>是效价(MEDI-546浓度对应于I型IFN GS产生的最大抑制的一半)。k<sub>in</sub>和k<sub>out</sub>是IFN基因的产生速率和消除速率常数。皮肤隔区的包含仅是用于模拟目的。由于向皮肤组织的分配,没有来自中心隔区的MEDI-546质量损失。

[0066] 图5A至5D示出了在来自MI-CP180临床试验的弥漫性SSc患者中的代表性的个体的MEDI-546PK和I型IFN GS曲线。图5A和5B分别对应于单一剂量阶段的PK和PD。图5C和5D分别对应于多重剂量阶段的PK和PD。针对每个剂量阶段,选择两名患者,一个来自较低剂量组,而另一个来自高剂量组。在多重剂量同类组中的患者按周计接受四次MEDI-546的静脉内给药,最后的剂量在第28天给予。空心圆表示在外周血中观察到的MEDI-546或I型GS的血清浓度。利用群体PK-PD模型,灰色线是群体预测,而黑色线是个体预测。SD:单剂量方案,MD:多剂量方案,SID:受试者ID。

[0067] 图6A和6B示出了在每四周一次给予MEDI-546(固定剂量)的多IV给予时,SLE患者的外周血(图6A)和皮肤组织(图6B)中的模拟的I型IFN GS曲线。实线表示1,000模拟曲线的中值,而虚线表示更低或更高的四分位数。在健康供体的血液和皮肤中观察到的I型IFN GS的上边界(平均值+2个标准差)分别是2.9和1.8。

[0068] 图7示出了来自MI-CP180临床试验的七位SSc患者的血液中的靶标调节曲线,其中基线GS<sub>0</sub>>13。黑色和灰色线分别表示单剂量(0.3、1、10或20mg/kg)或多剂量(1mg/kg)方案;

灰色虚线表示正常健康对照的池的I型IFN GS得分的平均值(1.1)。Mpk=mg/kg。

[0069] 图8示出了MEDI-546与THP-1细胞的特异性结合。将细胞用CFSE(细胞溶质)以及IgG-亚历克萨647(A)或MEDI-546-亚历克萨647(B)进行染色。示出了来自代表性实验的CFSE和亚历克萨647荧光图像的叠加。

[0070] 图9A和9B示出了在弥漫性SSc患者中观察到且模型预测的MEDI-546PK曲线。被招募进多剂量同类组的患者接受四次按周计的MEDI-546的IV给予。符号表示观察到的值。灰色实线是群体预测,并且黑色实线是个体预测。SD:单剂量,MD:多剂量,SID:受试者ID。X轴表示天。Y轴表示MEDI-546浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

[0071] 图10A和10B示出了在弥漫性SSc患者中观察到且模型预测的血液I型IFN GS曲线。被招募进多剂量同类组的患者接受四次按周计的MEDI-546的IV给予。符号表示观察到的值。灰色实线是群体预测,并且黑色实线是个体预测。SD:单剂量,MD:多剂量,SID:受试者ID。X轴表示天。Y轴表示I型IFN GS得分。

[0072] 图11A和11B示出了在来自弥漫性SSc患者的外周血中观察到且模型预测的靶标调节。被招募进多剂量同类组的患者接受四次按周计的MEDI-546的IV给予。符号表示观察到的值。灰色实线是群体预测,并且黑色实线是个体预测。SD:单剂量,MD:多剂量,SID:受试者ID。X轴表示天。Y轴表示(100%-靶标调节)(%)。

[0073] 图12示出了在成人SSc患者中MEDI-546PK曲线的可视化预测检验。符号表示观察到的MEDI-546的血清浓度。实线是1,000个模拟重复的中值。虚线表示使用群体PK-PD模型来自1,000个模拟的第5/第95或第10/第90百分位数。

[0074] 图13示出了在经历MEDI-546给药之后的成人SSc患者中的I型IFN GS反应的可视化预测检验。符号表示观察到的在外周血中的I型IFN GS。实线是1,000个模拟重复的中值。虚线表示使用群体PK-PD模型来自1,000个模拟的第5/第95或第10/第90百分位数。

[0075] 图14示出了在针对MEDI-546的FTIH研究中来自被招募的SSc患者的皮肤组织中观察到且模拟的I型IFN GS得分。示出了基线(图14A)和给药后得分(图14B)。未对皮肤I型IFN GS数据进行模型化(没有进行曲线拟合)。

#### 发明详细说明

[0076] 本披露提供了鉴别、诊断、治疗和监测患者中的疾病进展的方法。MEDI-546(参见U.S.2011-0059078,通过引用以其全文结合于此),是针对IFNAR1的亚基1的完全人类IgG<sub>1k</sub>单克隆抗体,该IFNAR1的亚基1阻断全部的I型IFN,在弥漫性系统性硬化病(SSc)中在首次人类试验(first-time-in-human trial,FTIH)中对MEDI-546进行测试。开发由系统性红斑狼疮(SLE)和SSc共享的I型IFN基因特征标记(I型IFN GS)以评估药效动力学,并且潜在地预测MEDI-546的临床益处。

#### 定义

[0077] 必须注意的是,除非上下文中清楚地指出,如在本说明书及所附权利要求中所使用的单数形式“一种/一位”、“一个”和“该”包括复数指示物。术语“一个”(或“一种”),以及术语“一个或多个/一种或多种”和“至少一个”在此可以互换地使用。

[0078] 另外,在此使用时,“和/或”旨在为在有或没有另一者的情况下,两个指定的特征或组分中的每一个的特定披露。因此,如在此在措词如“A和/或B”中所使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、以及“B”(单独)。同样,如在措词如“A、B、和/或C”中所

使用的术语“和/或”旨在包括以下实施例的每一个：A、B、和C；A、B、或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（单独）；B（单独）；以及C（单独）。

[0079] 应当理解，当用语言“包含”来说明实施例时，还提供了就“由……组成”和/或“主要由……组成”而言所说明的其他类似实施例。

[0080] 除非另外定义，在此所使用的所有技术和科学术语具有与本披露涉及的领域所属的技术人员通常所理解的相同的意义。例如，《生物医学与分子生物学简明词典》(the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology), Juo, Pei-Show, 第二版, 2002, CRC出版社；《细胞与分子生物学词典》(The Dictionary of Cell and Molecular Biology), 第三版, 1999, 学术出版社 (Academic Press)；以及《生物化学与分子生物学牛津词典》(the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology), 修订版, 2000, 牛津大学出版社 (Oxford University Press) 为技术人员提供了在本披露中使用的许多术语的常用词典。

[0081] 单位、前缀和符号均以它们的国际单位系统 (SI) 接受形式表示。数值范围包括定义该范围的数字。除非另外指明，否则氨基酸序列以氨基到羧基的方向从左到右书写。在此提供的标题不是对本披露的不同方面或实施例进行限制，这些标题可以通过参考整个说明书来得出。因此，紧接着在下文中定义的术语通过参考整个说明书来更全面地定义。在此的氨基酸是通过它们的通常已知的三字母符号或通过由IUPAC-IUB生物化学命名委员会 (IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission) 推荐的单字母符号而指代。同样地，核苷酸是通过它们的普遍公认的单字母代码而指代。

[0082] 如在此使用的，术语“自身免疫性疾病”是指与自身抗体的形成相关联的一种失调、疾病状态或病症，这些自身抗体与患者自身细胞反应而形成抗原-抗体复合物。术语“自身免疫性疾病”包括例如像系统性红斑性狼疮的病症，连同由特异性外部抗原如急性风湿热触发的那些失调。自身免疫失调的实例包括但不限于自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、贝格尔氏病、慢性疲乏综合征、克罗恩病、皮炎、纤维肌痛、格雷夫斯氏病、桥本氏甲状腺炎、特发性血小板减少性紫癜、扁平苔癣、多发性硬化症、重症肌无力、银屑病、风湿热、类风湿关节炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征、系统性红斑性狼疮、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、以及白癜风。在特定的方面，该自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、或狼疮肾炎。

[0083] 术语“干扰素 $\alpha$ 受体-1”、“IFNAR1”、以及“IFNAR”可互换使用，并且包括人类IFNAR1的变体、同工型、物种同源物、以及与IFNAR1具有至少一个共同表位的类似物。参见例如德维尔德 (de Weerd) 等人，生物化学杂志 (J. Biol. Chem.) 282:20053-20057 (2007)。因此，在某些情况下，特异性针对人类IFNAR1的人类抗体与来自非人类的物种的IFNAR1或结构上与人类IFNAR1相关的其他蛋白质 (例如，人类IFNAR1同源物) 交叉反应。在其他情况下，这些抗体针对人类IFNAR1可以是完全特异性的，并且不展现物种或其他类型的交叉反应性。人类IFNAR1的完全cDNA序列具有Genbank登录号NM\_000629。

[0084] 如在此使用的术语“I型干扰素”或“I型IFN”是指I型干扰素家族的分子的成员，是对于IFNAR1的配体 (即，能够结合IFNAR1的I型干扰素家族分子的成员)。I型干扰素配体的实例是干扰素 $\alpha$ 1、2a、2b、4、5、6、7、S、10、14、16、17、21，干扰素 $\beta$ 以及干扰素 $\omega$ 。

[0085] 术语“I型IFN介导的疾病或失调”是指任何I型IFN或IFN $\alpha$ 可诱导的疾病、失调或病

症,展现出I型IFN PD标记表达谱或基因特征标记(I型IFN GS)。PD标记表达谱和基因特征标记将被理解为等同的。这些疾病、失调或病症病况包括自身免疫成分的那些,例如系统性红斑性狼疮(SLE)、硬皮病、狼疮肾炎或肌炎。I型IFN介导的疾病或失调可以通过给予小分子或生物剂例如抗体或其抗原结合片段来治疗。如果治疗剂是一种生物剂,它可以是特异性地针对I型IFN或IFN $\alpha$ 的一种或多种任何亚型的抗体。例如,该抗体可以是特异性地针对IFN $\alpha$ 1、IFN $\alpha$ 2、IFN $\alpha$ 4、IFN $\alpha$ 5、IFN $\alpha$ 6、IFN $\alpha$ 7、IFN $\alpha$ 8、IFN $\alpha$ 10、IFN $\alpha$ 14、IFN $\alpha$ 17、IFN $\alpha$ 21、IFN $\beta$ 、或IFN $\omega$ 中的任一个。可替代地,该抗体可以是特异性地针对IFN $\alpha$ 亚型的任两个、任三个、任四个、任五个、任六个、任七个、任八个、任九个、任十个、任十一个、任十二个I型IFN。如果该抗体是特异性地针对多于一种的I型IFN亚型,该抗体可以是特异性地针对IFN $\alpha$ 1、IFN $\alpha$ 2、IFN $\alpha$ 4、IFN $\alpha$ 5、IFN $\alpha$ 8、IFN $\alpha$ 10、以及IFN $\alpha$ 21;或它可以是特异性地针对IFN $\alpha$ 1、IFN $\alpha$ 2、IFN $\alpha$ 4、IFN $\alpha$ 5、IFN $\alpha$ 8、以及IFN $\alpha$ 10;或它可以是特异性地针对IFN $\alpha$ 1、IFN $\alpha$ 2、IFN $\alpha$ 4、IFN $\alpha$ 5、IFN $\alpha$ 8、以及IFN $\alpha$ 21;或它可以是特异性地针对IFN $\alpha$ 1、IFN $\alpha$ 2、IFN $\alpha$ 4、IFN $\alpha$ 5、IFN $\alpha$ 10、以及IFN $\alpha$ 21。调节IFN $\alpha$ 活性的治疗剂可以中和IFN $\alpha$ 活性。I型IFN介导的疾病或失调还可以用特异性针对I型IFN受体例如IFNAR1的抗体来治疗。在一些方面,抗-IFNAR1抗体可以与来自非人类的物种的IFNAR1交叉反应。在其他方面,这些抗-IFNAR1抗体可以仅针对IFNAR1是特异性的,并且不展现物种或其他类型的交叉反应性。在一些方面,在与未修饰的抗体比较时,抗-IFNAR1抗体展现针对Fc配体的降低的结合亲和力,并且具有降低的或消除的效应子功能(ADCC和/或CDC)、降低的或消除的与Fc配体的结合、或降低的或消除的毒性。

[0086] 术语“MEDI-546”是指在美国专利号7,662,381中描述的抗-IFNAR 9D4抗体的Fc-修饰型式。MEDI-546的序列描述于U.S.2011-0059078中。MEDI-546包括三个突变的组合:L234F、L235E、以及P331S,其中该编号是根据如在卡巴特(Kabat)中列出的EU索引,所述组合被引入人类IgG1的下部铰链和CH2结构域中,这导致它们与人类Fc $\gamma$ RI(CD64)、Fc $\gamma$ RIIA(CD32A)、Fc $\gamma$ RIII(CD16)和C1q的结合的降低。参见,例如US2011/0059078和奥加涅相(Oganesyan)等人,结晶学报D(Acta Crystallographica D)64:700-704(2008),将其通过引用以其全文特此结合。MEDI-546的VH和Vk序列示出于表1中。

表1

MEDI-546 VH (SEQ ID NO:1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAW VRQMPGKCLESMGHIYPGDSDIRYSPSFQGGQVTISADK SITTAYLQWSSLKASDTAMYCCARHDIEGFDYWGRG TLVTVSS
MEDI-546 V (SEQ ID NO:2)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSFFAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLTI TRLEPEDFAVYYCQQYDSSAITFGQGRLEIK

[0087] 术语“调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段”在其最广意义上是指能够调节患者中的I型IFN活性的抗体(参见下文)。如在此使用的术语“调节”包括I型IFN活性的阻抑或抑制连同I型IFN活性的诱导或增强。在特定方面,该I型IFN活性是IFN $\alpha$ 活性。在一些方面,一类型IFN GS的抑制是I型IFN活性的抑制。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。在特定方面,这种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种I型IFN受体,例如IFNAR1。在一些特定方面,该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至IFNAR1的亚基1。

[0088] 术语“抗体”以其最广意义在此被使用,并且包括例如单克隆抗体、多克隆抗体、多价抗体、多特异性抗体、嵌合抗体、以及人源化抗体。术语“抗体”包括完整的抗体。术语“抗体”还指代包含至少两个免疫球蛋白重(H)链和两个免疫球蛋白轻(L)链的一种蛋白质,重链与轻链之间通过二硫键连接,或指代其抗原结合部分。每个重链包括重链可变区(在此缩写为VH)和重链恒定区。重链恒定区包括三个结构域CH1、CH2和CH3。每个轻链包括轻链可变区(在此缩写为VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包括一个结构域,CL。VH和VL区可以进一步再分为超变区,称为互补决定区(CDR),超变区之间夹有更保守的区域,称为框架区(FR)。每个VH和VL包括三个CDR和四个FR,从氨基端至羧基端按以下顺序排列为:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区包括与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞,如效应细胞)以及经典补体系统的第一组分(C1q)的结合。

[0089] 术语“抗原结合片段”是指保留特异性结合至抗原(例如IFNAR)的能力的抗体的一个或多个片段。已经显示抗体的抗原结合功能可以由全长抗体的片段完成。包含在术语抗体的“抗原结合片段”之内的结合片段的实例包括(i) Fab片段,由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段,通过包含在铰链区由二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;(iii) Fd片段,由VH和CH1结构域组成;(iv) Fv片段,由抗体的单臂的VL和VH结构域组成,(v) dAb片段(沃德(Ward)等人,(1989)自然(Nature) 341:544-546),由VH结构域组成;以及(vi) 分离的互补决定区(CDR)。另外,虽然Fv片段的两个结构域VL和VH由分离的基因编码,可以使用重组方法通过使它们能够被制造为单一蛋白质链的合成接头而将它们结合,该单一蛋白质链中的VL和VH区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv));参见例如伯德(Bird)等人(1988)科学(Science) 242:423-426;以及休斯顿(Huston)等人(1988)美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA) 85:5879-5883)。此类单链抗体还旨在被包含在术语抗体的“抗原结合片段”中。这些抗体片段是使用对于本领域技术人员已知的常规技术获得的,并且对这些片段以与完整抗体一样的方式针对效用进行筛选。

[0090] 如在此使用的“分离的抗体”旨在指代基本上没有具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性地结合IFNAR的分离的抗体是基本上没有特异性地结合不同于IFNAR的抗原的抗体)。然而,特异性地结合IFNAR的分离的抗体可以具有对其他抗原如来自其他物种的IFNAR分子的交叉反应性。并且,分离的抗体可以基本上没有其他分子材料和/或化学物质。

[0091] 如在此使用的术语“单克隆抗体”指代单一分子组合物的抗体分子的制剂。单克隆抗体展示出对于特定表位的单一结合特异性和亲和力。

[0092] 如在此使用的术语“人类抗体”旨在包括具有可变区的抗体,在这些可变区中框架区和CDR区两者均衍生自人类种系免疫球蛋白序列。并且,如果该抗体包含恒定区,则恒定区也是衍生自人类种系免疫球蛋白序列。本披露的人类抗体可以包括不是由人类种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或定点诱变或者通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如在此使用的术语“人类抗体”不是旨在包括其中衍生自另一个哺乳动物物种如小鼠的CDR序列已经转移至人类框架序列上的抗体。

[0093] 术语“人类单克隆抗体”是指展现出单一结合特异性的抗体,该抗体具有其中框架区和CDR区两者均衍生自人类种系免疫球蛋白序列的可变区。在一个实施例中,人类单克隆

抗体是通过杂交瘤产生的,该杂交瘤包括与永生化细胞融合的B细胞,该B细胞获得自具有含人类重链转基因和轻链转基因的基因组的转基因非人类动物(例如,转基因小鼠)。

[0094] 如在此使用的术语“重组人类抗体”包括通过重组方式制备、表达、创造或分离的所有的人类抗体,例如(a)从针对人类免疫球蛋白基因为转基因或转染色体的动物(例如,小鼠)或从其制备的杂交瘤(下文进一步描述)分离的抗体,(b)从经转化以表达人类抗体的宿主细胞,例如从转染瘤分离的抗体,(c)从重组子、重组人类抗体文库分离的抗体,以及(d)通过任何涉及将人类免疫球蛋白基因序列剪接为其他DNA序列的其他方式制备、表达、创造或分离的抗体。此类重组人类抗体具有其中框架区和CDR区均衍生自人类种系免疫球蛋白序列的可变区。然而,在某些实施例中,此类重组人类抗体可以经受体外诱变(或,当使用针对人类Ig序列转基因的动物时,体内体细胞诱变),并且因此重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列是这样的序列:当衍生自人类种系VH和VL序列并且与其相关时,所述序列可以不是天然地存在于体内人类抗体种系组库中。

[0095] 如在此使用的术语“抗体”还包括“嵌合”抗体,在此类抗体中重链和/或轻链的一部分与衍生自一种特定物种或属于特定抗体类型或亚类的抗体所对应的序列相同或同源,而这种或这些链的其余部分与衍生自另一物种或属于另一个抗体类型或亚类的抗体、以及这些抗体的片段所对应的序列相同或同源,只要它们展示出希望的生物活性(美国专利号4,816,567;以及莫里森(Morrison)等人,美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)81:6851-6855(1984))。

[0096] 脊椎动物系统中的基本抗体结构已得到相对充分地认识。参见例如哈洛(Harlow)等人(1988)抗体:实验室手册(Antibodies:A Laboratory Manual)(第2版;冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press))。

[0097] 在本领域内使用和/或接受的术语存在两个或更多个定义的情况下,如在此使用的术语的定义旨在包括所有这类含义,除非明确地说明相反情形。具体实例是使用术语“互补决定区”(“CDR”)来描述在重链与轻链多肽两者的可变区中所发现的非连续抗原组合位点。这一具体区已经由卡巴特等人美国卫生和公众服务部“免疫学上关注的蛋白质序列”(1983)、以及乔西亚和莱斯克,分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)196:901-917(1987)来描述,这些文献是通过引用结合在此,其中这些定义包括在彼此相比较时的重叠氨基酸残基或氨基酸残基的子集。然而,应用任一定义来指抗体或其变体的CDR旨在处于如在此所定义并且使用的术语的范围内。构成由以上所引用的每一参考文献所定义的CDR的适当氨基酸残基在下表2中予以阐明以便进行比较。构成具体CDR的精确残基编号将取决于CDR的序列和大小而变化。在给定抗体的可变区氨基酸序列的情况下,本领域技术人员可常规地确定哪些残基构成了具体CDR。

表2  
CDR定义<sup>1</sup>

	卡巴特(Kabat)	乔西亚(Chothia)
VH CDR1	31-35	26-32
VH CDR2	50-65	52-58
VH CDR3	95-102	95-102
VL CDR1	24-34	26-32

VL CDR2	50-56	50-52
VL CDR3	89-97	91-96

<sup>1</sup>表1中所有CDR定义的编号是根据卡巴特 (Kabat) 等人提出的编号规定 (参见下文)。

[0098] 卡巴特等人还定义了可变结构域序列的可适用于任何抗体的编号系统。本领域普通技术人员可明确地将此“卡巴特编号”系统指派给任何可变域序列,而不需依赖超出序列本身的任何实验数据。如在此所使用,“卡巴特编号”是指由卡巴特 (Kabat) 等人美国卫生和公众服务部,“免疫学上关注的蛋白序列” (1983) 所阐明的编号系统。除非另外规定,否则提及在本披露的抗-IFNAR抗体或其抗原结合片段、变体、或衍生物中的具体氨基酸残基位置的编号是根据卡巴特编号系统。

[0100] 如在此使用的,术语“处理 (treat)”或“治疗 (treatment)”是指治疗性处理和预防 (prophylactic) 或预防性 (preventative) 措施,其中目标是预防或减缓 (减轻) 不希望的生理变化、或失调,例如自身免疫病症如风湿性病症的发展。有益的或希望的临床结果包括但不限于缓解症状、减小疾病程度、疾病状态稳定化 (即不恶化)、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态、以及减轻 (不论部分或完全),不论可检测到或不可检测到。“治疗”还可意指如与未接受治疗时的预期存活相比,延长存活。需要治疗的那些包括已经患有病症或失调的那些,连同倾向于患有病症或失调的那些,或病症或失调有待预防的那些。

[0101] 术语“有效量”或“有效的以...的量”或“治疗有效量”包括足以产生希望的结果的治疗剂的剂量的提及。

[0102] “受试者”或“患者”是指希望诊断、预后或治疗的任何受试者,特别是哺乳动物受试者。如在此使用的,术语“受试者”或“患者”包括任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括所有的脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,例如非人类灵长类、绵羊、狗、猫、马、牛、熊、鸡、两栖动物、爬行动物等。如在此使用的,短语例如“患有I型IFN介导的疾病或失调的患者”包括将受益于给予一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段以便用于检测、成像或其他诊断程序的,和/或将受益于利用这种抗体或其抗原结合进行的治疗即减轻或预防疾病的受试者,例如哺乳动物受试者。

[0103] 术语例如“处理”或“治疗”或“以治疗”是指以下两者:(1) 治愈、减慢、减轻经诊断的病理性病症或失调的症状和/或停止其进展的治疗性措施,以及(2) 预防和/或减慢靶病理病症或失调的发展的预防或预防性措施。因此,需要治疗的那些包括已经患有失调的那些;倾向于患有失调的那些;以及失调有待预防的那些。

#### 药物代谢动力学模型和转化应用

[0104] 在1期试验 (MI-CP180; 临床试验政府标识号 (ClinicalTrials.gov Identifier): NCT00930683) 中,用MEDI-546进行的治疗导致在来自SSc患者的外周血和皮肤生物活检中的I型IFN GS以一种剂量依赖性方式的完全中和。据我们所知,这是证实了在其中I型IFN涉及疾病发病机理的外周血和疾病组织中的I型IFN GS的正常化的首例研究。

[0105] 为了快速地将临床适应症与SLE关联以用于2期试验,开发了一个转化模型 (translational model),该模型结合了(1) SSc患者中的MEDI-546的药物代谢动力学 (PK) 和药效动力学 (PD), (2) MEDI-546/IFNAR复合体的内化动力学,如从共聚焦成像研究确定的,以及(3) 在SSc与SLE患者之间的血液和皮肤中的I型IFN GS方面的差别的大小。该模型首次用于表征SSc患者中的MEDI-546的处置特性和I型IFN特征标记的抑制,用于此的临床

数据是可获得的。之后,调整PK/PD模型以解释在SSc与SLE患者之间的I型IFN GS方面的差别的大小,并且进行随机PK-PD模拟以预测血液和皮肤样本中在给予虚拟SLE患者多MEDI-546时的I型IFN GS反应。该方法促进MEDI-546临床开发的快速进展以及在SLE中2期研究的最优设计。随机模拟预测每四周一次以100mg、300mg或1000mg固定剂量静脉内给予MEDI-546可以将SLE患者的血液中的I型IFN GS抑制至健康正常受试者的水平(平均值±2标准)。

[0106] 因此,本披露提供了针对I型IFN介导的疾病或失调的药物代谢动力学/药效动力学(PK/PD)随机模型。在一些方面,该PK/PD随机模型包括两个隔区。这两个隔区可以是一个中心隔区和一个外周隔区。在某些方面,该PK/PD随机模型可以包括另外的隔区,例如皮肤隔区。该PK/PD随机模型还可以包括至少一个消除途径。在一些方面,该PK/PD随机模型包括两个消除途径。在一些方面,这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。在一些方面,在该PK/PD随机模型中的该清除途径是一种网状内皮系统途径。

[0107] 该PK/PD随机模型可以例如用于转化(translational)目的。在此方面,对应于第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据可以用于生成PK/PD随机模型,并且然后可以使用输入的来自第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据来调整该PK/PD随机模型。这个经调整的模型可以转而用于进行模拟和推断对应于第二I型IFN介导的疾病或失调的信息,例如确定最优给药方案,确定候选治疗剂是否应被选择来治疗患者,选择候选患者用于治疗,或设计个体化治疗。在一些方面,经调整的模型可以用于例如选择候选受试者用于临床研究。

[0108] 针对该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据可以包括结合亲和力数据。例如,该结合亲和力数据可以对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种IFN受体的结合。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段是MEDI-546。在一些方面,该I型IFN受体是IFNAR1。

[0109] 在一些方面,该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是SLE。在一些其他方面,该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是肌炎。在一些方面,该第一I型IFN介导的疾病或失调是SSc,并且该第二I型IFN介导的疾病或失调是狼疮肾炎。大体上,该第一和第二I型IFN介导的疾病或失调可以是风湿性疾病。本领域的技术人员将理解可以使用I型IFN介导的疾病或失调的其他对。

[0110] 在一些方面,对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括动力学数据,例如由细胞对抗原-抗体复合体进行的内化动力学。在一些方面,该抗原是IFNAR1。在其他方面,该抗体是MEDI-546。在一些方面,这些细胞是THP-1细胞。本领域的技术人员将理解可以使用不同的抗体、抗原、和细胞系。

[0111] 在一些方面,对应于该第一或第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据包括I型IFN GS抑制数据(例如,完全抑制或部分抑制)。在一些方面,该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。在一些方面,该I型IFN GS进一步包括IFI6。本领域的技术人员将理解可以使用其他I型IFN GS,如下文所讨论。

#### 固定剂量给药

[0112] 本披露提供了一种对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段,其中该剂量可有效地治疗该失调。在一些方面,该抗体是一种抗IFNAR抗体。在一些特定方面,该抗体是一种抗-

IFNAR1抗体,例如MEDI-546。

[0113] 如在此使用的“固定剂量”是指被给予至患者而不考虑该患者的体重(WT)或体表面积(BSA)的剂量。因此,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段(例如MEDI-546)的固定剂量不以mg/kg剂量或mg/m<sup>2</sup>剂量提供,而以治疗剂的绝对量提供。

[0114] 在一些方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是作为从大约100mg至大约1000mg的固定剂量给予的。在其他方面,该固定剂量是从大约300mg至大约1000mg。在一些方面,该固定剂量低于大约300mg。在一些特定方面,这种调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是MEDI-546。

[0115] 在一些方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是以大约10mg、或大约20mg、或大约30mg、或大约40mg、或大约50mg、或大约60mg、或大约70mg、或大约80mg、或大约90mg、或大约100mg的固定剂量给予的。在其他方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是以大约100mg、或大约150mg、或大约200mg、或大约300mg、或大约400mg、或大约500mg、或大约600mg、或大约700mg、或大约800mg、或大约900mg、或大约1000mg、或大约1100mg、或大约1200mg、或大约1300mg、或大约1400mg、或大约1500mg、或大约1600mg、或大约1700mg、或大约1800mg、或大约1900mg、或大约2000mg的固定剂量给予的。在某些方面,该固定剂量是大约100mg。在其他特定方面,该固定剂量是大约300mg。在又一个方面,该固定剂量是大约1000mg。

[0116] 在一些方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段可以经静脉内、肌肉内、皮下、或其组合给予。调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段还可以通过本领域中已知的任何方式来给予。在特定方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是经静脉内以大约100mg、或大约300mg、或大约1000mg的固定剂量给予。在特定方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是经皮下以大约100mg、或大约300mg、或大约1000mg的固定剂量给予。

[0117] 在一些方面,给予这种调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段的负荷剂量。在特定方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是经静脉内以大约100mg、或大约300mg、或大约1000mg的固定剂量每月一次给予。在一些方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段可以经皮下给予。

[0118] 当给予一系列固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段时,这些剂量可以例如大约每周、大约每2周、大约每3周或大约每4周给予。在一些方面,固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是以大约每天、大约每两天、大约每三天、大约每4天、大约每5天、大约每6天、或大约每七天给予。

[0119] 在特定方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月给予的100mg剂量。在另一特定方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月给予的300mg剂量。在特定方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月给予的1000mg剂量。在特定方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月的MEDI-546的100mg、300mg、或1000mg剂量。

[0120] 在特定方面,固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段可以每月给予。连续剂量可以在连续数月中给予。可以给予这些固定剂量,例如持续大约1个月、或大约2个月、或大约3个月、或大约4个月、或大约5个月、或大约6个月。此类固定剂量可以例如持续给予直至疾病进展、不良事件、或其他参数发生,如由医疗提供者确定的,例如I型IFN GS的抑制或缺乏抑制。

[0121] 在一些实施例中,可以给予患者调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段的至少一个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14或至少15个固定剂量。在一些方面,固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是以相等的时间间隔给予的。在其他实施例中,固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段是以不等的间隔给予的。在一些方面,所有给予的固定剂量基本上一致。在其他方面,至少一个固定剂量相对于其他剂量是不同的,例如,在体积、浓度、给药途径、配方等方面。

[0122] 对于自身免疫性疾病例如SLE、SSc、肌炎、或狼疮肾炎的预防或治疗,调节I型IFN活性的抗体或其抗体片段例如MEDI-546的固定剂量将取决于例如有待治疗的如上定义的疾病类型、疾病的严重性和进程、抗体被给予是用于预防还是治疗目的、先前的治疗、患者的临床病史以及对抗体的反应、以及主治医师的判断。

[0123] 在特定实施例中,本披露提供了一种在患者中治疗I型IFN介导的疾病或失调(例如,自身免疫失调,如SLE、SSc、狼疮肾炎、肌炎)的方法,该方法包括向该患者给予至少一个静脉内或皮下固定剂量的抗-IFNAR抗体,例如MEDI-546,其中该固定剂量是大约100mg、大约300mg、或大约1000mg。

#### I型干扰素基因特征标记(IFN GS)

[0124] 本披露还提供了当用固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗遭受I型IFN介导的疾病或失调的患者时可以特异性地被抑制的I型干扰素基因特征标记(I型IFN GS)。

[0125] 在一个方面,可以用固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段抑制的I型IFN GS是21个用作针对西法木单抗(sifalimumab)的药效动力学(PD)标记的基因的子集,所述西法木单抗是先前描述的SLE中的抗-IFN- $\alpha$ 单克隆疗法(姚(Yao)等人,关节炎与风湿病(Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009);姚(Yao)等人,人类基因组学与蛋白质组学(Hum.Genomics Proteomics) 2009:374312 (2009);姚(Yao)等人,关节炎研究与治疗(Arthritis Res.Ther.) 12(增刊1):S6 (2010))。

[0126] 在一些方面,这21个基因(参见表3)是:IFI27(干扰素 $\alpha$ 诱导蛋白27)(SEQ ID NO:3),IFI44(干扰素诱导蛋白44)(SEQ ID NO:4),IFI44L(干扰素诱导蛋白44,等)(SEQ ID NO:5),RSAD2(包含基因S-腺苷甲硫氨酸结构域的2)(SEQ ID NO:6),IFI6(干扰素, $\alpha$ 诱导蛋白6)(SEQ ID NO:7),MX1(粘液病毒(流感病毒)抗性1,干扰素诱导蛋白p78)(SEQ ID NO:8),IFIT1(具有三十四肽(tetratricopeptide)重复的干扰素诱导蛋白1)(SEQ ID NO:9),HERC5(hect结构域和RLD5)(SEQ ID NO:10),ISG15(ISG15泛素样修饰子)(SEQ ID NO:11),LAMP3(溶酶体相关膜蛋白3)(SEQ ID NO:12),OAS3(2'-5'-寡腺苷酸合成酶3,100kDa)(SEQ ID NO:13),OAS1(2'-5'-寡腺苷酸合成酶1,40/60kDa)(SEQ ID NO:14),EPST1(上皮间质相互作用1(乳腺))(SEQ ID NO:15),IFIT3(具有三十四肽重复的干扰素诱导蛋白3)(SEQ ID NO:16),LY6E(淋巴细胞抗原6复合体,基因座E)(SEQ ID NO:17),OAS2(2'-5'-寡腺苷酸合成酶2,69/71kDa)(SEQ ID NO:18),PLSCR1(磷脂促翻转酶1)(SEQ ID NO:19),SIGLEC1(结合唾液酸的Ig样凝集素1,唾液酸粘附素)(SEQ ID NO:20),USP18(泛素特异性肽酶18)(SEQ ID NO:21),RTP4(受体(化学感应)运输蛋白4)(SEQ ID NO:22),以及DNAPT6(DNA聚合酶-反式激活蛋白6)(SEQ ID NO:23)。参见PCT公开号WO 2008/070137,将其通过引用以其全文

结合于此。

表3

IFI27 (SEQ ID NO:3)	sp P40305 IFI2 7_人类干扰素 $\alpha$ -诱导蛋白 27	MEASALTSSAVTSVAKVVRVASGSAVVLP LARIATVVIGGVVAVPMVLSAMGFTAAGIA SSSIAAKMMSAAAIANGGGVVASGSLVATL QSLGATGLSGLTKFILGSIGSAIAAVIARFY
IFI44 (SEQ ID NO:4)	sp Q8TCB0 IFI 44_人类干扰 素诱导蛋白 44	MAVTTRLTWLHEKILQNHFGGKRLSLLYK GSVHGFRNGVLLDRCCNQGPTLTVIYSEDH IIGAYAEESYQEGKYASIILFALQDTKISEW KLGLCTPETLFCDDVTKYNSPTNFQIDGRN RKVIMDLKTMENLGLAQNCTISIQDYEVFR CEDSLDERKIKGVIELRKSLLSALRTYEPYG SLVQQIRILLGPIGAGKSSFFNSVRSVFQG HVTHQALVGTNTTGISEKYRTYSIRDGKDG KYLPFILCDSLGLSEKEGGLCRDDIFYILNG NIRDRYQFNPMESIKLNHHDYIDSPSLKDRI HCVAFVFDASSIQYFSSQMIVKIKRIRREL NAGVVHVALLTHVDSMDLITKGDLEIERC EPVRSKLEEVQRKLGFAISDISVVSNYSS WELDPVKDVLILSALRRMLWAADDFLEDL PFEQIGNLREEIINCAQGKK
IFI44L (SEQ ID NO:5)	sp Q53G44 IF4 4L_人类干扰 素诱导蛋白	MEVTTRLTWN DENHLRKL LGNVSL SLLYK SSVHGGSIEDMVERCSRQGCTITMAYIDYN MIVAFMLGNYINLHESSTEPNDLWFSLQK KNDTTEIETLLLNTAPKIIDEQLVCRLSKTDI

	44-样蛋白	FIICRDNKIYLDKMITRNLKLRFYGHRQYLE CEVFRVEGIKDNLDDIKRIIKAREHRNLLA DIRDYRPYADLVSEIRILLVGPVGSFKSSFF NSVKSIFHGHVTGQAVVGS DITSITERYRIY SVKDGKNGKSLPFMLCDTMGLDGAEGAG LCMDDIPHILKGCMPDRYQFNSRKPITPEHS TFITSPSLKDRIHCVAYVLDINSIDNLYSKM LAKVKQVHKEVLNCGIAYVALLTKVDDCS EVLQDNFLNMSRSMTSQSRVMNVHKMLGI PISNILMVGNYASDLELDPMKDILILSALRQ MLRAADDLEDLPLEETGAIERALQPCI
RSAD2 (SEQ ID NO:6)	sp Q8WXG1 R SAD2_人类包 含基团 S-腺苷 甲硫氨酸结构 域的蛋白 2	MWVLTAAAFAGKLLSVFRQPLSSLWRSLV PLFCWLRAFLLATKRRKQQLVLRGPDE TKEEEDPPLPTTPTSVNYHFTRQCNYKCG FCFHTAKTSFVLPLEEAKRGLLLLKEAGME KINFSGGEPFLQDRGEYLGKLVRFCKVELR LPSVSIVSNGSLIRERWFQNYGEYLDILAISC DSFDEEVNVLIGRGQGKKNHVENLQKLRR WCRDYRVAFKINSVINRFNVEEDMTEQIKA LNPVRWKVFQCLLIEGENCGEDALREAERF VIGDEEFERFLERHKEVSCLVPESNQMKD SYLILDEYMRFLNCRKGRKDPKSKILDVGV EEAIKFSGFDEKMFLKRGGKYIWSKADLKL DW
IFI6 (SEQ ID NO:7)	sp P09912 IFI6 _人类干扰素 $\alpha$ -诱导蛋白 6	MRQKAVSLFLCYLLLFTCSGVEAGKKKCS ESSDSGSGFWKALTFMAVGGGLAVAGLPA LGFTGAGIAANSVAASLMSWSAILNGGGVP AGGLVATLQSLGAGGSSVVIGNIGALMGY ATHKYLDSEEDDEE
MX1 (SEQ ID NO:8)	gi 295842578 r ef NP_001171 517.1 干扰素 诱导的 GTP- 结合蛋白 Mx1 [智人]	MVVSEVDIAKADPAAASHPLLLNGDATVA QKNPGSVAENNLCSQYEEKVRPCIDLIDSL RALGVEQDLAL PAIAVIGDQSSGKSSVLEALSGVALPRGSGI VTRCPLVLKLLKLVNEDKWRGKVSQDYE IEISDASEVE KEINKAQNAIAGEGMGISHLITLEISSRDVP DLTLIDLPGITRVAVGNQPADIGYKIKTLIK KYIQRQE TISLVVPSNVDIATTEALSMAQEVDPEGD RTIGILTKPDLVDKGTEDKVVDVVRNLVFH LKKGYMIVKC RGQQEIQDQLSLSEALQREKIFFENHPYFRD LLEEGKATVPCLAEKLTSELITHICKSLPLLE NQIKETH QRITEELQKYGVDIPEDENEKMFLLIDKVN AFNQDITALMQGEETVGEEDIRLFTLRHEF

		<p>HKWSTIEN                  NFQEGHKILSRKIQKFENQYRGRELPGFVN                  YRTFETIVKQQIKALEEPAVDMLHTVTDMMV                  RLAFDVSIIK                  NFEEFFNLHRTAKSKIEDIRAEQEREKEKLI                  RLHFQMEQIVYQCQDQVYRGALQKVREKEL                  EEEKKKKSWD                  FGAFQSSSATDSSMEEIFQHLMAYHQEASK                  RISSHIPLIIQFFMLQTYGQQLQKAMLQLLQ                  DKDTYSWLL                  KERSDTSDKRKFLKERLARLTQARRRLAQF                  PG</p>
<p>IFIT1                  (SEQ ID                  NO:9)</p>	<p>gi 116534937 r                  ef NP_001539.                  3 具有三十四                  肽重复的干扰                  素诱导蛋白 1                  [智人]</p>	<p>MSTNGDDHQVKDSLEQLRCHFTWELSIDD                  DEMPDLNRVLDQIEFLDTKYSGIHNLLA                  YVKHLKGQNEE                  ALKSLKEAENLMQEEHDNQNANVRSVLTW                  GNFAWMYHYHMGRLEAEQTYLDKVENICK                  KLSNPFYRMECPE                  IDCEEGWALLKCGGKNYERAKACFEKMLE                  VDPENPESSAGYASAYRLDGFKLATKNHK                  PFSLLPLRQAV                  RLNPDNGYIKVLLALKLQDEGQEAEGEKYI                  EEALANMSSQTYVFRYAAKFYRRKGSVDK                  ALELLKKALQE                  TPTSVLLHHQIGLCYKAQMIQIKEATKGQP                  RGQNREKLDKMIRSAIFHFESA VEKKPTFE                  VAHLDLARMY                  IEAGNHRKAEENFQKLLCMKPVVEETMQDI                  HFHYGRFQEFQKKSDVNIIHYLKAIKIEQA                  SLTRDKSIN                  SLKKLVLRKLRRKALDLESLSLLGFVYKLE                  GNMNEALEYYERALRLAADFENSVRQGP</p>
<p>HERC5                  (SEQ ID                  NO:10)</p>	<p>gi 110825982 r                  ef NP_057407.                  2 E3 ISG15--                  蛋白连接酶                  HERC5 [智人]</p>	<p>MERRSRRKSRRNGRSTAGKAAATQPAKSP                  GAQLWLFPSAAGLHRALLRRVEVTRQLCC                  SPGR LAVLERGG                  AGVQVHQLLAGSGGARTPKCIKLGKNMKI                  HSVDQGAEHMLILSSDGKPFYDNYSMKH                  LRFESILQEKKI                  IQITCGDYHSLALSKGGELFAWGQNLHGQL                  GVGRKFPSTTTPQIVEHLAGVPLAQISAGEA                  HSMALSMG                  NIYSWGKNECGQLGLGHTEKDDPSLIEGL                  DNQKVEFVACGGSHSALLTQDGLLFTFGA                  GKHGQLGHNST                  QNELRPLVAELVGYRVTQIACGRWHTLA                  YVSDLGKVFSFGSGKDGQLGNGGTRDQLM</p>

		<p>PLPVKVSSEEL                  KLESHTSEKELIMIAGGNQSILLWIKKENSY                  VNLKRTIPTLNEGTVKRWIADVETKRWQST                  KREIQEIFS                  SPACLTGSFLRKRRRTTEMMPVYLDLNKAR                  NIFKELTQKDWITNMITTCLKDNLLKRLPFH                  SPPQEALEIF                  FLLPECPMMHISNNWESLVVPFAKVVCKM                  SDQSSLVLEEYWATLQESTFSKLVQMFKTA                  VICQLDYWDES                  AEENGNVQALLEMLKKLHRVNQVKCQLPE                  SIFQVDELLHRLNFFVEVCRRYLWKMTVD                  ASENVQCCVIFS                  HFPFIFNNLSKIKLLHTDTLLKIESKKHKAY                  LRSAAIEEERESEFALRPTFDLTVRRNHLIE                  DVLNQLSQ                  FENEDLRKELWVSFSGEIGYDLGGVKKEFF                  YCLFAEMIQPEYGMFMYPEGASCMWFPVK                  PKFEKKRYFFF                  GVLCGLSLFNCNVANLPFPLALFKKLLDQM                  PSLEDLKELSPDLGKNLQTLLDDEGDNFEE                  VFYIHFNVHW                  DRNDTNLIPNGSSITVNQTNKRDYVSKYIN                  YIFNDSVKA VYEEFRRGFYKMCDEDIKLF                  HPEELKDVI V                  GNTDYDWKTFEKNARYEPGYNSSHTPTIVM                  FWKAFHKL TLEEKKKFLVFLTGTDR LQMK                  DLNNMKITFCCP                  ESWNERDPIRALTCFSVLFLPKYSTMETVEE                  ALQEAINNNRGFG</p>
<p>ISG15                  (SEQ ID                  NO:11)</p>	<p>gi 4826774 ref                   NP_005092.1                   泛素样蛋白                  ISG15 前体                  [智人]</p>	<p>MGWDLTVKMLAGNEFQVSLSSSMSVSELK                  AQITQKIGVHAFQQRLAVHPSGVALQDRVP                  LASQGLGPGST                  VLLVVDKCDEPLSILVRNNKGRSSTYEVRL                  TQTV AHLKQQVSGLEGVQDDLFWLTFEGK                  PLEDQLPLGEY                  GLKPLSTVFMNLRRLRGGGTEPGGRS</p>
<p>LAMP3                  (SEQ ID                  NO:12)</p>	<p>gi 38455385 re                  f NP_055213.2                   溶酶体相关的                  膜糖蛋白 3 前                  体 [智人]</p>	<p>MPRQLSAAAALFASLAVILHDGSQMRAKA                  FPETRDYSQPTAAATVQDIKKPVQQPAKQA                  PHQTLAARFMD                  GHITFQTAATVKIPTTTTPATTKNTATTSPITY                  TLVTTQATPNNSH TAPPVTEVTVGPSLAPY                  SLPPTITP                  PAHTTGTSSSTVSHTTGNTTQPSNQTTLPAT                  LSIALHKSTTGQKPVQPTHAPGT TAAA HNT                  TRTAAPAST</p>

		<p>VPGPTLAPQPSSVKTGIYQVLNGSRLCIKAE                  MGIQLIVQDKESVFSPRRYFNIDPNATQASG                  NCGTRKSN                  LLLNFQGGFVNLTFTKDEESYYISEVGAYL                  TVSDPETIYQGIKHAVVMFQTAVGHSFKCV                  SEQSLQLSAH                  LQVKT TDVQLQAFDFEDDHFGNVDECSSD                  YTIVLPVIGAIVVGLCLMGMGVYKIRLRQC                  SSGYQRI</p>
<p>OAS3                  (SEQ ID                  NO:13)</p>	<p>gi 45007007 re                  f NP_006178.2                   2'-5'-寡腺苷酸                  合酶 3 [智人]</p>	<p>MDLYSTPAAALDRFVARRLQPRKEFVEKA                  RRALGALAAALRERGGRLGAAAPRVLKTV                  KGGSSGRGTALK                  GGCDSELVIFLDCFKSYVDQRARRAEILSE                  MRASLESWWQNPVPLRLTFPEQSVPGAL                  QFRLTSVDLED                  WMDVSLVPAFNVLGQAGSGVKPKPQVYST                  LLNSGCQGGEHAACFTELRRNFVNIRPAKL                  KNLILLVKHWY                  HQVCLQGLWKETLPPVYALELLTIFAWEQ                  GCKKDAFSLAEGLR TVLGLIQHQHL CVF                  WTVNYGFEDPAV                  GQFLQRQLKRPRPVILDPADPTWDLGNGA                  AWHWDLAQEAASCYDHPCFLRGMGDPV                  QSWKGPGLPRAGC                  SGLGHPHPIQLDPNQKTPENSKSLNAVYPRAG                  SKPPSCPAPGPTGAASIVPSVPGMALDLSQI                  PTKELDRFI                  QDHLKPSPPQFQEQVKK AIDIILRCLHENCVH                  KASRVSKGGSFGRGTDLRDGDVELIIFLN                  CFTDYKDQG                  PRRAEILDEMRAQLESWWQDQVPSLSLQFP                  EQNVPEALQFQLVSTALKSWTDVSLLPADF                  AVGQLSSGTK                  PNPQVYSRLLTSGCQEGEHKACFAELRRNF                  MNIRPVKLKNLILLVKHWYRQVAAQNKGK                  GPAPASLPPAY                  ALELLTIFAWEQGCRQDCFNMAQGFRTVL                  GLVQQHQQLCVYWTVNYSTEDPAMRMHL                  LGQLRKPRPLVLD                  PADPTWNVGHGSWELLAQEAAALGMQAC                  FLSRDGTSVQPWDVMPALLYQTPAGDLDK                  FISEFLQPNRQFL                  AQVNKA VDTICSFLKENCFRNSPIKVIKVV                  KGGSSAKGTALRGRSDADLVVFLSCFSQFT                  EQGNKRAEII                  SEIRAQLEACQQRQFEVKFEVSKWENPRV</p>

		LSFSLTSQTMLDQSVDFDVLPAFDALGQLV SGSRPSSQVY VDLIHSYSNAGEYSTCFTTELQRDFIISRPTKL KSLIRLVKHWYQQCTKISKGRGSLPPQHGL ELLTVYAW EQGGKDSQFNMAEGFRTVLELVTQYRQLC IYWTINYNAKDKTVGDFLKQQLQKPRPIIL DPADPTGNLGH NARWDLAKEAAACTSALCCMGRNGIPIQ PWPVKAAY
OAS1 (SEQ ID NO:14)	gi 74229013 re f NP_058132.2  2'-5'-寡腺苷酸 合酶 1 同工型 1 [智人]	MMDLRNTPAKSLDKFIEDYLLPDTCFRMQI NHAIDIICGFLKERCFRGSSYPVCVSKVVKG GSSGKGTTL RGRSDADLVVFLSPLTTFQDQLNRRGEFIQ EIRRQLEACQRERAFSVKFEVQAPRWGNPR ALSFVLSSLQ LGEGVEFDVLPAPFDALGQLTGGYKPNPQIY VKLIEECTDLQKEGEFSTCFTTELQRDFLKQR PTKLKSLIR LVKHWYQNCKKLGKLPQYALELLTVYA WERGSMKTHFNATAQGFRTVLELVINYQQL CIYWTKYYDFKN PIIEKYLRRQLTKPRPVILDPADPTGNLGGG DPKGWRQLAQEAEAWLNYPCKFNWDGSP VSSWILLAESN SADDETDPRRYQKYGYIGTHEYPHFSHRP STLQAASTPQAEEDWTCTIL
EPSTI1 (SEQ ID NO:15)	gi 50428917 re f NP_0010022 64.1 上皮-间 质相互作用蛋 白 1 同工型 1 [智人]	MNTRNRVVNSGLGASPARPTRDPQDPSG RQGELSPVEDQREGLEAAPKGPSRESVVHA GQRRTSAYTLI APNINRRNEIQRIAEQELANLEKWKEQNRA KPVHLVPRRLGGSQSETEVRQKQQLQLMQ SKYKQKLRREE SVRIKKEAEEAELQKMKAIQREKSNKLEEK KRLQENLRREAFREHQYKTAEFSLKLNTE SPDRSACQSA VCGPQSSTWKLPIPRDHSWARSWAYRDS LKAENRKLQKMKDEQHQSLELLELKRQQ QEQERAKIHQTE HRRVNNAFLDRLQGKSQPGGLEQSGGCWN MNSGNSWGSLLVFSRHLRVYEKILTPIWPS STDLEKPEHML FLNVILFSLTVFTLISTAHTLDRAVRSDWLL LVLIIYACLEELIPELIFNLYCQGNATLFF
IFIT3	gi 31542980 re f NP_001540.2	MSEVTKNSLEKILPQLKCHFTWNLFKEDSV SRDLEDRVCNQIEFLNTEFKATMYNLLAYI

(SEQ ID NO:16)	具有三十四肽重复的干扰素诱导蛋白 3 [智人]	KHL DGNNEAA LECLRQAEELIQQEHADQAEIRSLVTWGN AWVYYHLGRLSDAQIYVDKVKQTCKKFSN PYSIEYSELDC EEGWTQLKCGRNERAKVCFEKALEEKPN PEFSSGLAIAMYHLDNHPEKQFSTDVLKQA IELSPDNQYVK VLLGLKLQKMNKEAEGEQFVEEAELEKSPC QTDVLRSAAKFYRRKGDLDKAIELFQRVLE STPNNGYLYHQ IGCCYKAKVRQMONTGESEASGNKEMIEA LKQYAMDYSNKALEKGLNPLNAYSDLAEF LETECYQTPFNK EVPDAEKQQSHQRYCNLQKYNGKSEDTAV QHGLEGLSISKKSTDKEEIKDQPQNVSENLL PQNAPNYWYL QGLIHKQNGDLLQAAKCYEKELGRLLRDA PSGIGSIFLSASELEDGSEEMGQGAVSSSPRE LLSNSEQLN
LY6E (SEQ ID NO:17)	gi 119602691 gb EAW82285.1 淋巴细胞抗原 6 复合体, 基因座 E, 同工型 CRA_a [智人]	MKIFLPVLLAALLGVERASSLMCFSCLNQK SNLYCLKPTICSDQDNYCVTVSASAGIGNL VTFGHSLSKT CSPACPIPEGVNVAAS
OAS2 (SEQ ID NO:18)	gi 74229021 ref NP_001027903.1 2'-5'-寡腺苷酸合酶 2 同工型 3 [智人]	MGN GESQLSSVPAQKLGWFIQEYLKPYEEC QTLIDEMVNTICDVLQEPEQFPLVQGVAIG GSYGRKTVLR GNSDGTLVLFSDLKQFQDQKRSQRDILDK TGDCLKFCLFTKWLKNNFEIQKSLDGFTIQ VFTKNQRISF EVLAAFNALSKHCWVSGEKSQRSGCQTAL CNL
PLSCR1 (SEQ ID NO:19)	gi 10863877 ref NP_066928.1 磷脂促翻转酶 1 [智人]	MDKQNSQMNASHPETNLPVGYPPQYPPTA FQGPPGYSGYPGPQVSYPPPPAGHSGPGA GFPVNPQPVYN QPVYNQPVGAAGVPWMPAPQPPLNCPGL EYLSQIDQILIHQQIELLEVLTFGFTNNKYEI KNSFGQRVY FAAEDTDCCTRNC CGPSRPFTLR IIDNMGQ EVITLERPLRCSSCCCPCLQEIEIQAPPGVPI GYVIQTW HPCLPKFTIQNEKREDVLKISGPCVVCSCCG

		DVDFEIKSLDEQCVVGKISKHWTGILREAF DADNFGIQ FPLDLVKMKAVMIGACFLIDFMFFESTGS QEQLSGVW
SIGLEC1 (SEQ ID NO:20)	gi 146424342 g b AAI41885.1  SIGLEC1 蛋白 [智人]	MGFLPKLLLLASFFPAGQASWGVSSPQDVQ GVKGSCLLIPCIFSFPADVEVPDGITAIWYY DYSGQRQVV SHSADPKLVEARFRGRTEFMGNPEHRVCN LLKDLQPEDSGSYNFRFEISEVNRWSDVK GTLVTVTEEPR VPTIASPVELLEGTEVDFNCSTPYVCLQEQQV RLQWQGQDPARSVTFNSQKFEPTGVGHLE TLHMAMSWQD HGRILRCQLSMANHRAQSEIHLQVKYAPRG VKILLSPSGRNILPGELVTLTCQVNSSYPVAV SSIKWLKDG VRLQTKTGVLHLPQAAWSDAGVYTCQAE NGVGSLVSPISLHIFMAEVQVSPAGPILEN QTVTLVCNTPN EAPSDLRYSWYKNHVLLLEDAHSHTLRLHL ATRADTGFYFCEVQNVHGSESRGPVSVVV NHPPLTPVLTA LETQAGLVGILHCSVVSEPLATLVLSHGGHI LASTSGDSDHSPRFSGTSGPNLRLLEIRDLE ETDSGEYK CSATNSLGNATSTLDFHANAARLLISPAE VVEGQAVTLSCRGLSPTPDARFSWYLN ALLHEGPGSSL LLPAASSTDAGSYHCRARDGHSASGPSSPA VLTVLYPPRQPTFTTRLDLDAAGAGARR GLLLCRVSDP PARLQLLHKDRVVATSLPSGGGCSTCGGCS PRMKVTKAPNLLRVEIHNPLLEEEGLYLCE ASNALGNAST SATFNGQATVLAIAPSHTLQEGTEANLTCN VSREAAGSPANFSWFRNGVLWAQGPLETV TLLPVARTDAA LYACRILTEAGAQLSTPVLLSVLYPPDRPKL SALLDMGQGHMALFICTVDSRPLALLALFH GEHLLATSL GPQVPSHGRFQAKAEANSLKLEVRELGLG DSGSYRCEATNVLGSSNTSLFFQVRGAWV QVSPPELQEGQ AVVLSQVPTGVPEGTSYRWYRDGQPLQE STSATLRFAAITLTQAGAYHCQAQAPGSAT TSLAVPISLHV

		<p>SYAPRHVTLTTLMDTGPGRLGLLLCRVDS PPAQLRLLHGDRVLASTLQGVGGPEGSSPR LHVAVAPNTL RLEIHGAMLEDEGVYICEASNTLGQASASA DFDAQAVNVQVWPGATVREGQLVNLTC VWTTHPAQLTYT WYQDGGQRLDAHSIPLPNVTVRDATSYRC GVGPPGRAPRLSRPITLDVLYAPRNLRLTYL LESHGGQLAL VLCTVDSRPPAQLALSHAGRLLASSTAASV PNTLRLELRGPQRDEGFYSCSARSPLGQA NTSLELRLEG VRVILAPEAAVPEGAPITVTCADPAAHAPT LYTWYHNGRWLQEGPAASLSFLVATRAHA GAYSCQAQDAQ GTRSSRPAALQVLYAPQDAVLSSFRDSRAR SMAVIQCTVDSEPPAELALSHDGKVLATSS GVHSLASGTG HVQVARNALRLQVQDVPAGDDTYVCTAQ NLLGSISTIGRLQVEGARVVAEPGLDVPEG AALNLSCRLGG PGPVGNSTFAFWNDRRLHAEPVPTLAFT HVARAQAGMYHCLAELPTGAAASAPVML RVLYPPKTPTMMV FVEPEGGLRGILDCRVDSEPLASLTLHLGSR LVASSQPQGAPAEPHIHVLA SPNALRVDIEA LRPSDQGE YICSASNVLGSASTSTYFGVRLHRLHQFQ QLLWVLGLLVGLLLLLLGLGACYTWSSLIL MQPHVRPQPV PHPWAEVI</p>
<p>USP18 (SEQ ID NO:21)</p>	<p>gi 48146549 e mb CAG33497 .1 USP18 [智 人]</p>	<p>MSKAFGLLRQICQSILAESSQSPADLEEKKE EDSNMKREQPRERPRAWDYPHGLVGLHNI GQTCCNLNLI QVFVMNVDFTRILKRITVPRGADEQRRSVP FQMLLLEKMQDSRQKAVRPLELAYCLQK CNVPLFVQHDA AQLYLKLNLIKDQITDVHLVERLQALYMI RVKDSLICVDCAMESSRNSSMLTLPLSLFD VDSKPLKTLE DALHCFQPRELSSKSKFCENC GKTRGK QVLKLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKICH SLYFPQSLD FSQILPMKRESCDAEEQSGGQYELFAVIAH VGMADSGHYCVYIRNAVDGKWFCFNDSNI CLVSWEDIQCT</p>

		YGNPNYHWQETAYLLVYMKMEC
RTP4 (SEQ ID NO:22)	gi 54607029 ref NP_071430.2 受体-运输蛋白 4 [智人]	MVVDFWTWEQTFQELIQEAKPRATWTLKL DGNLQLDCLAQGQWKQYQQRAFGWFRCSS CQRSWASAQVQIL CHTYWEHWTSQGQVRMRLFGQRCQKCSW SQYEMPEFSSDSTMRLSNLVQHILKKYYG NGTRKSPEMPVI LEVSLEGSHDTANCEACTLGICGQGLKSCM TKPSKSLPHLKTGNSSPGIGAVYLANQAK NQSAEAKEAK GSGYEKLGPSRDPDPLNICVFILLVFIIVK CFTSE
DNAPTP 6 (SEQ ID NO:23)	gi 154426310 ref NP_056350.2 SPATS2- 样蛋白同工型 a [智人]	MAELNTHVNVKEKIYAVRSVVPNKSNNEI VLVLQQDFDNVDKAVQAFVDGSAIQVLKE WNMTGKKKNNKR KRSKSKQHQNKDAKDKVERPEAGPLQPQ PPQIQNGPMNGCEKDSSSTDSANEKPALIPR EKKISILEEP SKALRGVTEGNRLLQQKLSLDGNPKPIHGT TERSDGLQWSAEQPCNPSKPKAKTSPVKS NTPAAHLEIKP DELAKKRGPNIEKSVKDLQRCTVSLTRYRV MIKEEVDSSVKKIKAFAELHNCIIDKEVSL MAEMDKVKE EAMEILTARQKKAELKRLTDLASQMAEM QLAELRAEIKHFVSEKRYDEELGKAARFSC DIEQLKAQIML CGEITHPKNNYSSRTPCSSLLPLLNAHAATS GKQSNFSRKSSTHNKPSEGKAANPKMVSSL PSTADPSHQ TMPANKQNGSSNQRRRFNPQYHNNRLNGP AKSQSGSNEAEPLGKGNSRHEHRRQPHNG FRPKNKGGAQNQ EASLGMKTPEAPAHSEKPRRRQHAADTSE ARPFGRSVGRVSCNLCPTRIEVSTDAAVL SVPVAVTLVA

[0127] 在一些方面,可以用一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段抑制的I型IFN GS包括至少4个PD标记的上调的表达或活性。在一些方面,该I型IFN GS包括至少五个PD标记的上调的表达或活性。在一些方面,该I型IFN GS包括基因IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的上调的表达或活性。在一些方面,该I型IFN GS进一步包括基因IFI6的上调的表达或活性。

[0128] 在一些方面,可以用一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段抑制的I型IFN GS是基于以下三个主要标准来选择的:(i)与健康对照比较,在患者中的过表达的普及率和大小;(ii)离体情况下,在来自健康供体的全血中由I型IFN诱导的能力;以及(iii)离体情况下,由调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段(例如,在被SLE血清刺激后在健康供体外周血单核细胞中的MEDI-546)实质性地抑制的能力(参见,例如,姚(Yao)等

人,人类基因组学与蛋白质组学(Hum.Genomics Proteomics)2009:374312(2009))。

[0129] 在一些方面,对应于在患者的血液和病灶皮肤中的I型IFN GS的上调表达的I型IFN GS得分可以从I型IFN GS中的基因的表达水平来计算。可以在来自患者的全血(例如,在外周血中)或皮肤样品中测量治疗之后的I型IFN GS得分和其抑制。

[0130] 一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段可以抑制或中和(neutralize)本披露的I型IFN GS。该抑制可以是I型IFN GS中的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个或至少二十一个上调基因的表达水平的降低。在一些特定方面,该抑制是I型IFN GS中的4个上调基因的表达水平的降低。在一些特定方面,该抑制是I型IFN GS中的5个上调基因的表达水平的降低。抑制可以是I型IFN GS中的基因的表达的部分抑制或完全抑制。

[0131] I型IFN GS的上调表达的抑制可以是I型IFN GS中至少一个、至少两个、至少三个、至少五个、至少七个、至少八个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个或至少二十一个上调基因的任一者的至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少7%、至少8%、至少10%、至少15%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、或至少90%的降低。

[0132] 可替代地,I型IFN GS的上调表达的抑制是指至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个或至少二十一个基因的表达水平相对于在对照或参照中的那些基因的表达水平降低至多50%、至多45%、至多40%、至多35%、至多30%、至多25%、至多20%、至多15%、至多10%、至多5%、至多4%、至多3%、至多2%、或至多1%。在一些方面,调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段,例如抗-IFNAR抗体,如MEDI-546,能以大约100mg、大约300mg、或大约1000mg的固定剂量中和I型IFN GS。

[0133] 多个对照或参照样品种可以用于确定在用固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗之前或治疗之后对I型IFN GS的抑制程度。例如,可以将用固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗之后的I型IFN GS与在给予该固定剂量之前该受试者的I型IFN GS进行比较。在其他方面,在一系列治疗给予期间,可以将用固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗之后的I型IFN GS与在给予该固定剂量之前分析的该患者的I型IFN GS进行比较。在其他方面,其他参照,诸如在一个群体中的平均I型IFN GS,在一个无反应患者中的I型IFN GS,或在复发患者中的I型IFN GS可以用作对比。

[0134] 在I型IFN GS中的PD标记的基因表达或活性的上调或下调可以通过本领域中已知的任何方式来确定。例如,可以通过确定mRNA水平来检测基因表达的上调或下调。可以例如通过RNA印迹法、狭线印迹法、定量性逆转录酶聚合酶链式反应、或基因芯片杂交技术来确定mRNA表达。参见例如,如制造用于基因芯片杂交技术的核酸阵列的美国专利号5,744,305和5,143,854。还参见赫罗瓦特(Hrovat)等人,细胞分子生物学快报(Cell.Mol.Biol.Lett.)1:55-69(2010),斯韦克(Svec)等人,国际实验病理学杂志

(Int.J.Exp.Pathol.) 1:44-53 (2010), 以及黑川(Kurokawa) 等人, 癌症化疗药理学 (Cancer Chemother.Pharmacol.) 3:427-436 (2010), 例如关于如何使用TAQMAN® 方法以便测量基因表达。

[0135] 选择性地结合至聚合酶链式反应(PCR)中的靶标的引物可以基于经验上确定在PCR反应中杂交并产生足够信号以在背景上检测靶标的引物来选择, 或者可以使用引物:靶标双链体的解链温度来预测, 如在马尼亚蒂斯(Maniatis) 等人, 分子克隆(Molecular Cloning), 第二版, 章节11.46 (1989)中所述的。类似地, 在TAQMAN®或相关方法中用于检测PCR产物的核酸探针可以依据经验选择或预测。此类核酸引物和探针(统称为“寡核苷酸”)的长度可以是在10和30个核苷酸之间或更大。

[0136] 在I型IFN GS中的PD标记的基因表达或活性的上调或下调还可以通过检测蛋白质水平来确定。用于检测蛋白质表达水平的方法包括例如, 基于免疫学的方法, 例如酶联免疫吸附测定、蛋白质印迹法、蛋白质阵列、以及银染色。在I型IFN GS中的PD标记的基因表达或活性的上调或下调还可以通过检测蛋白质的包括但不限于可检测的磷酸化活性、去磷酸化活性、或裂解活性的活性来确定。另外, 在I型IFN GS中的PD标记的基因表达或活性的上调或下调可以通过检测这些基因表达水平或活性的任何组合来确定。在I型IFN GS中的PD标记的降低的数目和降低的水平任何组合可以指示效力。

[0137] 本披露提供了抑制患者中I型IFN GS的特定方法。例如, I型IFN GS可以通过以下方式抑制: 相对于基线I型IFN GS得分, 测量从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的I型IFN GS得分; 并且, 随后如果该患者的I型IFN GS得分升高, 向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的IFN GS。

[0138] I型IFN GS还可以通过以下方式抑制: 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段; 相对于基线IFN GS得分, 测量该患者的I型IFN GS得分; 并且, 然后, 如果该患者的I型IFN GS得分升高, 增加后续固定剂量的量或频率; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的IFN GS。

[0139] 在一些方面, 可以通过以下方式抑制I型IFN GS: 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品, 以用于I型IFN GS得分的测量; 从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高; 并且如果该患者的IFN GS得分升高, 向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的IFN GS。

[0140] 抑制患者中的I型IFN GS的另一种方式包括: 向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段; 提供一个从该患者取得的样品, 以用于I型IFN GS得分的测量; 从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高; 并且, 如果该患者的I型IFN GS得分升高, 增加后续固定剂量的量或频率; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0141] 在其他方面, I型IFN GS可以通过以下方式抑制: 提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品, 以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较; 并且如果该患者的I型IFN GS得分升高, 向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0142] 在某些方面,I型IFN GS可以通过以下方式来抑制:向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且,如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0143] 在另一方面,抑制患者中的I型IFN GS的方法包括:测量来自从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的I型IFN GS得分;确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。在某些方面,抑制患者中的I型IFN GS的方法包括:从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;测量来自该样品的I型IFN GS得分;确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的I型IFN GS。

[0144] 本领域的技术人员将理解,例如,可以通过本领域中已知的不同方法获得样品,可以从不同组织获得样品,可以在不同时间获得样品,并且不同的个体和实体可以进行上文披露的方法中的不同的步骤,如在以下章节中讨论的。

#### 治疗、监测、以及预后的方法

[0145] 本披露还提供了一种方法,该方法是用一种以固定剂量调节I型IFN活性且抑制I型IFN GS的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的,由此导致I型IFN介导的疾病或失调的一个或多个症状的减少。

[0146] 用调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗可以导致与I型IFN介导的疾病或失调相关的较少的发作,改进患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的预后,为患者提供更高的生活质量,缓和共给予第二治疗剂(例如,类固醇)的需要,减轻给予至患者的第二剂的剂量,或减少与I型IFN介导的疾病或失调相关的患者的住院治疗的数目。

[0147] 为了治疗患者,来自该患者的样品可以在给予调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之前或之后来获得。在一些情况下,连续样品可以从已经开始治疗之后的或已经停止治疗之后的患者获得。样品可以例如由医疗提供者(例如,医生)或医疗福利提供者要求,由相同或不同的医疗提供者(例如,护士、医院)或临床实验室获得和/或处理,并且在处理之后,结果可以提交给又另一名医疗提供者、医疗福利提供者或患者。类似地,I型IFN GS得分的测量/确定、在IFN GS得分之间的比较可以是I型IFN GS得分的评估,治疗决策可以由一个或多个医疗提供者、医疗福利提供者、和/或临床实验室来进行。

[0148] 如在此使用的,术语“医疗提供者”是指直接地与有生命的受试者例如人类患者相互作用并且向他们给药的个体或机构。医疗提供者的非限制性实例包括:医生、护士、技术人员、临床医学家、药剂师、顾问、替代医学从业者、医疗场所、医生办公室、医院、急诊室、诊所、急诊中心、替代医疗诊所/场所,以及提供一般和/或特化治疗、评估、保养、疗法、药物治疗的任何其他实体,和/或与患者的健康状态的全部或任何部分相关的装置,包括但不限于一般医疗、特化医疗、外科和/或任何其他类型的治疗、评估、保养、疗法、药物治疗和/或装

置。

[0149] 如在此使用的,术语“临床实验室”是指用于检验或处理衍生自有生命的受试者例如人类的材料的场所。处理的非限制性实例包括对衍生自人体的材料进行的生物的、生化的、血清学的、化学的、免疫血液学的、血液学的、生物物理学的、细胞学的、病理学的、遗传学的、或其他的检验,以用于提供例如用于对有生命的受试者例如人类的任何疾病或者损害进行诊断、预防、或治疗或者对其健康进行评估的信息。这些检验还可以包括以下程序:收集或以另外方式获得一个样品,制备、确定、测量、或以其他方式描述有生命的受试者(例如,人类)的体内的或者获得自有生命受试者(例如,人类)的体内的样品中的各种物质的存在或不存在。

[0150] 如在此使用的,术语“医疗福利提供者”包括提供、呈现、供予、支付全部或部分的或者以其他方式与给予患者一种或多种医疗福利、福利计划、医疗保险、和/或医疗报销账户方案的获得方式相关联的个人机构、组织、或团队。

[0151] 在一些方面,医疗提供者可以给予或指示另一名医疗提供者给予调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段。医疗提供者可以实施或指示另一名医疗提供者或患者进行以下行动:获得样品,处理样品,提供样品,接收样品,转移样品,分析或测量样品,对样品进行定量,提供在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,接收在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,将对一个或多个样品进行分析/测量/定量之后获得的结果进行比较/评分,提供来自一个或多个样品的比较/得分,获得来自一个或多个样品的比较/得分,给予治疗剂(例如,调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段),开始治疗剂的给予,停止治疗剂的给予,继续治疗剂的给予,暂时中断治疗剂的给予,增加给予的治疗剂的量,减少给予的治疗剂的量,继续一个量的治疗剂的给予,增加治疗剂的给予频率,降低治疗剂的给予频率,维持针对一种治疗剂的相同的给药频率,用至少另外一种治疗剂替换治疗剂,将治疗剂与至少另一种治疗或另外的治疗剂组合。

[0152] 在一些方面,医疗福利提供者可以批准或否决例如:样品的收集,样品的处理,样品的提供,样品的接收,样品的转移,样品的分析或测量,样品的定量,在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果的提供,在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果的转移,将在对一个或多个样品进行分析/测量/定量之后获得的结果进行比较/评分,来自一个或多个样品的比较/得分的转移,治疗剂的给予,治疗剂给予的开始,治疗剂给予的停止,继续给予治疗剂,临时中断给予治疗剂,增加所给予的治疗剂的量,减少所给予的治疗剂的量,继续给予一个量的治疗剂,增加治疗剂的给予频率,降低治疗剂的给予频率,针对一种治疗剂维持相同的给药频率,用至少另一种治疗剂替换治疗剂,或将治疗剂与至少另一种治疗或另外的治疗剂组合。此外,医疗提供者可以例如批准或否决一种疗法的处方,批准或否决针对疗法的覆盖范围,批准或否决针对治疗费用的报销,确定或否决针对疗法的资格,等。

[0153] 在一些方面,临床实验室可以例如收集或获得样品,处理样品,提供样品,接收样品,转移样品,分析或测量样品,对样品进行定量,提供在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,接收在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,将对一个或多个样品进行分析/测量/定量之后获得的结果进行比较/评分,提供来自一个或多个样品的比较/得分,获得来自一个或多个样品的对比/得分。

[0154] 以上枚举的行动可以由医疗提供者、医疗福利提供者、或患者自动地使用计算机

实施的方法(例如,经由网络服务或单机计算机系统)进行。

[0155] 患者样品包括任何生物流体或组织,例如,全血、血清、肌肉、唾液,样品包括任何生物流体或组织,例如,全血、血清、肌肉、唾液、尿液、关节滑液、骨髓、脑脊液、鼻分泌物、痰、羊水、支气管肺泡灌洗液、外周血单核细胞、全白血细胞、淋巴结细胞、脾细胞、扁桃体细胞、或皮肤。在一些特定方面,该患者样品是血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合。患者样品可以通过本领域中已知的任何方式获得。

[0156] 因此,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括:相对于基线IFN GS得分,测量从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的I型IFN GS得分;并且如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。还提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括:向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;相对于基线IFN GS得分,测量该患者的I型IFN GS得分;并且如果该患者的IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0157] 在一些方面,本披露提供了一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括:提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量;从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0158] 在其他方面,一种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法包括:向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;提供一个从该患者取得的样品,以用于IFN GS得分的测量;从该测量的结果确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;并且,如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0159] 在一些方面,这种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法包括:提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线IFN GS得分的比较;并且如果该患者的I型IFN GS得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。在其他方面,这种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法包括:向患有I型IFN介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;提供一个从该患者取得的样品,以用于I型IFN GS得分的测量以及与基线I型IFN GS得分的比较;并且,如果该患者的I型IFN GS得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0160] 在一些方面,这种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法包括:测量来自从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品的I型IFN GS得分;确定该患者的IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量

的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。在一些方面,这种治疗患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的方法包括:从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;测量来自该样品的I型IFN GS得分;确定该患者的I型IFN GS得分是否相对于基线I型IFN GS得分升高;如果该患者的I型IFN GS得分升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的I型IFN GS的抑制指示治疗效力。

[0161] 在对患有I型IFN介导的疾病或失调的患者的疾病进展进行监测或预后的方法中,来自该患者的样品可以在治疗剂的给予之前或之后获得。在一些情况下,该治疗剂可以是不同的抗体或其他生物剂(例如,融合蛋白或轭合物)或小分子。在此方面,在本披露中提供的方法可以应用于正经历第一疗法的患者,以确定I型IFN GS得分,并且根据该I型IFN GS得分确定是否继续或中止该第一疗法。在本披露中提供的方法可以应用于正经历第一疗法的患者,以确定I型IFN GS得分,并且根据该I型IFN GS得分确定是否将该第一疗法用一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段或小分子的给予来替换或与其组合。

[0162] 获得自该患者的样品可以在治疗剂的给予之前获得,该治疗剂例如调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段或小分子。在此情形下,该患者对于这种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段而言是初试的。可替代地,获得自该患者的样品可以在治疗过程中在固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的给予之后出现。例如,可以在监测方案的启动之前给予该治疗剂。在给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之后,可以从该患者获得另外的样品并且比较I型IFN GS测量。这些样品可以是相同类型或不同类型。例如,获得的每个样品可以是血液样品,或获得的每个样品可以是皮肤或肌肉样品。在每个样品中检测的I型IFN GS可以是相同的,可以基本上重叠,或可以类似。

[0163] 可以在给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之前或之后的任何时间获得样品。在给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之后获得的样品可以是在给予之后至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少12天、或至少14天时获得。

[0164] 在给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之后获得的样品可以是在给予之后至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、或至少8周时获得。在给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之后获得的样品可以是在给予之后至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、或至少6个月时获得。

[0165] 可以从给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之后的患者获得另外的样品。至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少15个、至少20个、至少25个样品可以从该患者获得,以监测I型IFN介导的疾病或失调随着时间的进展或消退。可以经至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少10年的时期或者经该患者的一生对I型IFN介导的疾病或失调的进展进行监测。

[0166] 可以按规律的间隔例如按月、按两月地、一季度一次、一年两次、或按年间隔从该患者获得另外的样品。可以按规律的间隔,从给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之后的患者获得样品。例如,可以在每次给予固定剂量的调节I型IFN活性的

抗体或其抗原结合片段之后,在一周、或在两周、或在三周、或在一个月、或在两个月时从该患者获得样品。可替代地,可以在每次给予之后从该患者获得多种样品。

[0167] 可以在不存在固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的给予的情况下,类似地对患者中的疾病进展进行监测。可以周期性地从患有该疾病或失调的患者获得样品。如果在后期获得的样品中的I型IFN GS得分相对于早期获得的样品有所增加,则可以鉴别为疾病进展。I型IFN GS得分可以增加至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、或至少10。如果型IFN GS得分增加至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、或至少95%,则可以鉴别为疾病进展。如果I型IFN GS中的任何给定PD标记的水平增加至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、或至少95%,则可以鉴别为疾病进展。具有增加水平的I型IFN GS中的上调PD标记的数目可以是至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少15、或至少20个。在I型IFN GS中的上调的增加的数目和增加的水平任何组合可以指示疾病进展。

[0168] 还可以在患有疾病或失调的且未用治疗剂治疗的患者中鉴别疾病消退(disease regression)。在这种情况下,如果在后期获得的样品中的I型IFN GS得分相对于早期获得的样品有所降低,则可以鉴别为疾病消退。如果I型IFN GS中的任何给定的上调的PD标记的水平降低至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、或至少95%,则可以鉴别为疾病消退。具有降低水平的I型IFN GS中的上调PD标记的数目可以是至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少15、或至少20个。疾病进展或疾病消退可以经任何时期和以任何间隔获得样品来监测。

[0169] 可以通过经至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少10年的时期或者经该患者的一生获得样品来对疾病进展或疾病消退进行监测。可以通过至少按月、按两月地、一季度一次、一年两次、或按年获得样品来对疾病进展或疾病消退进行监测。这些样品不需要以严格的间隔获得。

[0170] 在给予固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段之后,在样品中的I型IFN GS得分方面的方差可以指导I型IFN介导的疾病或失调的治疗策略。治疗策略可以是例如具体治疗剂的剂量的增加或减少,具体治疗剂的给予频率的增加或减少,给予至患者的具体治疗剂的去除或添加,开始或暂停或治疗,等。因此,本披露提供了在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的特定方法。在一些方面,这种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法包括:测量一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一I型IFN GS得分;向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段;在抗体给予之后,测量一个从该患者取得的样品中的一个第二I型IFN GS得分;并且将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较;其中在该第一与第二I型IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0171] 在一方面,这种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调

节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法包括：提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第一I型IFN GS得分的测量；向该患者给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；提供一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第二I型IFN GS得分的测量；并且，将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较；其中在该第一与第二IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。在另一方面，这种在患有I型IFN介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法包括：测量一个从患有I型IFN介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一I型IFN GS得分；向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段；在抗体给予之后，测量一个从该患者取得的样品中的一个第二I型IFN GS得分；并且将该第二I型IFN GS得分与该第一I型IFN GS得分进行比较；其中在该第一与第二I型IFN GS得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0172] 在一些特定方面，监测疗效的方法进一步包括例如：

(a) 在该固定剂量的给予之后，相对于基线IFN GS得分，相对于该患者的更早的IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分；

(b) 在后续固定剂量的给予之后，相对于基线IFN GS得分，相对于该患者的更早的I型IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分；

(c) 在该固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线I型IFN GS得分，相对于该患者的更早的I型IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分；

(d) 在后续固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线I型IFN GS得分，相对于该患者的更早的I型IFN GS得分，或相对于两者，测量该患者的I型IFN GS得分；

(e) 以上两个或更多个步骤的组合。

[0173] 在其他方面，监测疗效的方法进一步包括例如：

(a) 如果该患者的IFN GS得分保持升高，增加/降低后续固定剂量的量或频率；

(b) 如果该患者的IFN GS得分保持升高，增加/降低后续固定剂量的量或频率；

(c) 如果该患者的IFN GS得分保持升高，增加/降低后续固定剂量的量或频率；

(d) 以上两个或更多个步骤的组合。

#### 试剂盒

[0174] 本披露中还提供了用于检测共同针对两种疾病的I型IFN基因特征标记(IFN GS)的试剂盒，这两种疾病的发病机理是由I型IFN介导的。该试剂盒可以包括填充有核酸探针(例如，寡核苷酸)的容器，这些核酸探针能够与编码在此披露的PD标记的核酸(例如mRNA)或其片段杂交。确切地，本披露提供了一种用于检测共同针对其发病机理是由I型IFN介导的两种疾病如SSc和SLE的I型IFN基因特征标记(I型IFN GS)的试剂盒，包括一组诊断测定，这些诊断测定能够测量一个患者样品中的受到不同调节的药效动力学(PD)标记基因，其中该I型IFN GS被一种固定剂量的调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的给予所抑制。

[0175] 在一些方面，该试剂盒包括用于选自下组的至少一个PD标记基因的寡核苷酸探针，该组由以下各项组成：IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、

LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及DNAPTP6。在其他方面,该试剂盒可以包括能够检测以上所述的PD标记基因的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21种寡核苷酸探针。在一些方面,PD标记基因可以通过两种或更多种寡核苷酸探针来检测。寡核苷酸探针可以通过本领域中已知的任何方法来标记,例如使用荧光或放射性标记。在该试剂盒中的寡核苷酸探针可以不标记。在一些方面,该试剂盒还包含对照和/或校准标准品。

[0176] 在其他方面,该试剂盒包括针对至少五个PD标记基因例如IFI27、IFI44、IFI44L、以及RSAD2的寡核苷酸探针。在一些方面,该试剂盒还包括针对IFI6的寡核苷酸探针。

[0177] 在一些方面,该试剂盒可以用于对患者样品例如血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合进行诊断或研究的目的。该试剂盒可以包括能够与DNA和/或RNA杂交的寡核苷酸。这种DNA和/或RNA可以是全基因核酸,或者对应于一个片段或降解产物。在一些方面,该试剂盒可以用于在此披露的PD标记或其片段,优选是以纯化形式。

[0178] 可任选地,与这样一个或多个试剂盒容器相关联的可以由管理药物或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,所述公告反映该机构针对人类给予对制造、使用或销售的许可。

#### 计算机实施的方法以及计算机可读介质

[0179] 本披露还提供了计算机实施的方法,即:用于预测使用调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案的方法,鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂的方法,鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者的方法,以及设计用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗的方法。

[0180] 在这些方法中,将来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的药物代谢动力学-药效动力学(PK/PD)随机模型,其中将该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据用于调整该PK/PD随机模型。这种调整的PK/PD随机模型可以应用于该输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据。基于经调整的PK/PD随机模型应用于输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD,可以鉴别最优的给药方案、候选治疗剂、用于治疗的患者、或个体化治疗。

[0181] 本披露还提供了计算机可读介质,包含用于预测使用调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案的程序指令,用于鉴别一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂的程序指令,用于鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者的指令,以及用于设计用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗的指令。由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a)对输入的来自一个第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据进行处理;(b)基于对应于一个第一I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据,采用来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的经处理PK/PD数据,对一个PK/PD随机模型进行调整;并且,(c)执行将这种调整的PK/PD随机模型应用于这

个输入的来自该第二I型IFN介导的疾病或失调的PK/PD数据的随机模拟。该模拟的输出鉴别：例如，在该第二I型IFN介导的疾病或失调中这种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段的一个最优剂量，一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的候选治疗剂，一位患有该第二I型IFN介导的疾病或失调的患者作为一名用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者，或者用于采用一种调节I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段治疗该第二I型IFN介导的疾病或失调的一种个体化治疗。

[0182] 在此披露的计算机实施的方法和计算机可读介质可以作为有待由医疗提供者使用的工具来实施，或作为单机工具或经由服务器。该工具可以包括计算机可读部件，输入/输出系统，以及一个或多个处理单元。该输入/输出系统可以是用于数据和其他信息输入和输出的、以及用于采用一个或多个处理单元进行可操作互动的在用户与计算机系统之间的任何适合的界面。在一方面，有待输入该工具中的数据可以衍生自体外或体内来源。在一些方面，该用户可以通过改变该系统的一个或多个参数和常数来评估可选方案。在运行的正向模式中，该用户可以从相对少的输入变量预测吸收、吸收的个人参数、以及化合物的一个或多个其他生物利用度参数。另外，该用户可以通过改变该系统的参数和常数中的任一个来评估可选方案，并且观察在一个或多个参数方面的变化对所有其他参数的连锁效应。例如，该用户可以采用该系统的任何参数使用“如果...会怎么样”分析来评估可选的吸收曲线。

[0183] 在运行的反向模式中，该用户可以明确感兴趣的配制品的一个或多个目标参数，并且本披露的工具和方法将产生可选方案以满足目标。该用户还可以改变输入剂量和配制参数，以用于“如果...会怎么样”分析。可以然后利用模拟的吸收曲线以便准备适合的配制品和/或给药方案。还可以在操作的反向模式中评估溶解度、渗透性、生物利用度、剂量等。

[0184] 在一些方面，该输入/输出系统可以提供直接的输入形式测量设备。该输入/输出系统优选提供用于单机计算机或具有数据处理器、存储器和显示器的集成式多部件计算机系统的界面。可以用数字形式，以代表生理学或药物代谢动力学参数的数学表达或图表输入数据。

[0185] 本文提到的所有专利和公开都通过引用以其全部内容明确结合在此。

#### 实例

##### 材料与方法

##### 患者群体与研究设计

[0186] 依据赫尔辛基宣言(1996)，关于用于药品临床试验管理规范的协调准则的国际会议(International Conference on Harmonisation Guidelines for Good Clinical Practice) (题目E6)，制度性审核委员会(Institutional Review Boards) (21CFR部分56) 以及试验用新药申请(Investigational New Drug Application) (21CFR部分312)，在患有弥漫性硬皮病(SSc)的成人患者中进行非盲同类组剂量递增1期研究(临床试验政府标识号NCT00930683)，以评估单和多静脉内剂量的MEDI-546(针对I型干扰素受体的亚基1的完全人类单克隆抗体)的安全性、耐受性、药物代谢动力学(PK)、免疫原性、以及药效动力学(PD)。由每个参与中心的制度性审核委员会或独立伦理委员会在研究启动之前审核并批准该方案。在进入任何方案明确的行动或研究的实施之前，从每个参与者获得书面的知情同

意书。

[0187] 将总计34名适合于重复活检的患有在一个区域内皮肤增厚的弥漫性SSc成人患者招募进来以接受单(0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、或20.0mg/kg)或多(0.3、1.0、或5.0mg/kg每周×4)剂量的MEDI-546,将其以静脉内(IV)输注经至少30分钟来给予。0.1mg/kg的起始剂量是基于灵长类药理学上有活性的剂量(PAD)的人类等效剂量(HED)以及从转化模拟(translational simulation)预测的在人类中由MEDI-546占据IFNAR的短持续时间。同类组指定、患者人口统计学、以及基线I型IFN GS状态总结于表4中。

表4.针对MEDI-546首次于人类中(First Time in Human,FTIH)研究的在患有SSc的成人患者中的患者人口统计学的概述。数值显示为中值(范围)或计数(百分比)。

	N	年龄, 年	体重, kg	性别, 女	种族, 白种人	GS <sub>IFN</sub> 血液, 正	GS <sub>IFN</sub> 皮肤, 正
单剂量 (mg/kg)							
0.1	1	41 (41-41)	64 (64-64)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
0.3	4	59.5 (45-69)	60 (50-61)	3 (75%)	3 (75%)	4 (100%)	2 (50%)
1	4	44 (38-54)	71 (42-103)	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)
3	4	34.5 (19-44)	66 (48-112)	3 (75%)	2 (50%)	3 (75%)	1 (25%)

10	4	46 (35-65)	65 (50-114)	4 (100%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)
20	4	46.5 (35-54)	70 (54-81)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)	1 (25%)
多剂量 (mg/kg, QWx4)							
0.3	4	46 (27-51)	86 (78-102)	2 (50%)	4 (100%)	1 (25%)	0 (0%)
1.0	4	46.5 (42-62)	65 (50-124)	3 (75%)	4 (100%)	3 (75%)	2 (50%)
5.0	4	55 (43-77)	66 (48-107)	4 (80%)	4 (80%)	3 (60%)	1 (20%)
<b>总计</b>	<b>34</b>	<b>46 (19-77)</b>	<b>65 (42-124)</b>	<b>27 (79%)</b>	<b>25 (74%)</b>	<b>22 (65%)</b>	<b>11 (32%)</b>

PK样品收集和生物分析测定。

[0188] 血清PK样品是在给药前以及在预先指定的高达第84天(单剂量同类组)或第105天(多剂量同类组)的时间点处从所有患者获得,以用于使用经验证的电化学发光(ECL)测定在Meso Scale Discovery (MSD) 平台上测量MEDI-546浓度。简单地,由结合至链霉亲和素包被的MSD板上的生物素酰化的可溶的干扰素 $\alpha$ 受体(sIFNAR1)捕获MEDI-546。将捕获的MEDI-546用特异性靶标于MEDI-546Fc区内的独特氨基酸的一种磺基-TAG标记的单克隆抗体检测,所述Fc区是突变的以消除抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和补体依赖的细胞毒作用(CDC)。添加MSD读取缓冲液,并且将板放在MSD Sector™成像仪型号6000读取器上以用于ECL信号的产生和测量。该测定针对人类血清中的MEDI-546具有20至1,280ng/mL的测量范围。

总RNA提取和微阵列处理。

[0189] 在筛选和预先指定的PK访视时从所有患者收集全血样品,以确定针对I型IFN诱导基因的mRNA的水平。还在给药前(第0天)和在第7天(单剂量)或第28天(多剂量)收集皮肤活检品。使用人类基因组U133 Plus 2.0平台(昂飞公司(Affymetrix),圣克拉拉(Santa Clara),加利福尼亚州(CA))评估在来自匹配的SSc患者样本(从其收集皮肤活检样品)的全血和病灶皮肤中的MEDI-546的效果。用于样品处理的一般程序和用于微阵列研究的数据分析已经于先前描述(姚(Yao)等人,人类基因组学与蛋白质组学(Hum.Genomics

Proteomics) 2009:374312 (2009);姚(Yao)等人, PLoS One 3:e2737 (2008))。

I型干扰素 (IFN) 基因特征标记 (GS) 的计算。

[0190] 在全血或皮肤中对I型IFN GS得分,即用于表达存在于个体中的I型IFN活性的量的数量,进行测量。针对每一个受试者,使用一组五个基因 (IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及IFI6) 计算I型IFN GS得分。基于log2标度,针对一组24个正常对照样品中的每个基因计算算术平均值,并且针对每个基因计算每个单独疾病受试者与正常对照样品的平均向量之间的差别。

[0191] 五个I型IFN诱导基因用于生成以上计算的倍数变化 (FC) 数据矩阵的子集 (大小 =  $X \times n$ , 其中n是全部受试者样品的数目)。针对每个受试者的五个基因间的中值被计算为FC得分。然后使用公式 $2^{FC}$ 将FC值移项至一个线性标度,并且表示为I型IFN GS得分。对于每个受试者,在基线和给药后的每个时间点处计算I型IFN GS得分。然后,随着时间绘制针对每个剂量同类组的I型IFN GS得分中值,以指示在不同的剂量水平下I型IFN活性的抑制程度。

[0192] 然后将靶标调节计算为给药后I型IFN GS得分与给药前I型IFN GS得分 ( $GS_0$ ) 的比率。这个数量表示为百分比,并且对每个剂量同类组针对 $GS_0$ 值来换算。然后用100%减去这个数量,以指示I型IFN GS的剩余百分比,所以在第0天 (给药前) 所有患者以100%靶标调节开始。

[0193] 仅在基线处具有正的I型IFN GS得分的患者具有使用上述两种方法计算的PD数据。在基线处I型IFN GS得分的分布针对不同的疾病适应症和样本来源有所不同。例如,针对SLE患者血液样本的基线I型IFN GS得分中值高于SSc患者的那些 (图1)。该相同模式在这两种疾病的皮肤样本中得以加强。在SLE患者中,在皮肤中的基线I型IFN GS得分中值比血液样本中的略高。在SSc患者中,在血液中的I型IFN GS得分中值高于血液样本中的那些。在与正常健康对照相比时,I型IFN GS得分在疾病和样本来源分布两者中均更高。

受体内化动力学。

[0194] 使用活细胞共聚焦荧光成像技术来评估MEDI-546在结合至IFNAR1时的内化。使用来自英杰公司 (生命技术公司 (Life Technologies Corp), 卡尔斯巴德, 加利福尼亚州 (CA)) 的染料-轭合试剂盒 (A-20186) 用亚历克萨 (Alexa) 647对MEDI-546和同种型对照IgG进行荧光标记。使用试剂盒中提供的尺寸排阻小型柱将反应混合物从未结合的荧光分子进行纯化。使用包含10%FBS的RPMI生长培养基将表达IFNAR1的THP-1细胞维持在悬浮液中,并且以 $2 \times 10^5$ 个细胞/mL接种在新鲜生长培养基中过夜,之后进行实验。在实验当天,将THP-1细胞进行洗涤,并且重悬浮至 $3 \times 10^6$ 个细胞/mL的浓度。

[0195] 在CO<sub>2</sub>保温箱中在37°C,用来自英杰公司 (生命技术公司, 卡尔斯巴德, 加利福尼亚州 (CA)) 的细胞溶质染料CFSE将细胞悬浮液进行初染持续10-20min。通过用1xPBS两次洗涤去除过量的CFSE。然后将细胞进行预冷,用FcR封闭剂进行封闭,以预防FcR介导的结合,并且在冰上用1 $\mu$ g/mL的MEDI-546-亚历克萨647或IgG-亚历克萨647染色1-2小时。在通过离心去除未结合的抗体之后,将细胞重悬浮至起始体积,并且分配入384孔成像板的孔中。

[0196] 然后将细胞转移至奥佩拉 (珀金埃尔默 (Perkin Elmer), 沃尔瑟姆 (Waltham), 马塞诸塞州 (MA)) 共聚焦荧光成像仪的环境控制室 (37°C, 5%CO<sub>2</sub>和70%湿度), 在此处使用具有0.9数值孔径的40x物镜在指定的时间点采集荧光图像,以监测MEDI-546-亚历克萨647内化的动力学。使用内部开发的算法对采集的动力学图像进行分析,该算法对细胞的膜和细

胞质隔区中的荧光强度进行定量。利用总荧光度(膜的加上细胞质的),将在细胞质区中的MEDI-546-亚历克萨647荧光随着时间的累积量进行归一化,并且使用归一化的数据用于评估内化率。

#### PK-PD模型结构

[0197] 开发了具有平行的第一级和IFNAR-介导的消除途径的2-隔区PK模型,用以描述SSc患者中观察到的MEDI-546的血清浓度曲线(图4)。该第一级消除途径以与针对内源性IgG相同的方式表示MEDI-546由网状内皮系统的清除(CLres)。推测非线性消除途径与IFNAR-介导的清除(抗原-下沉效应(antigen-sink effect))相关。R表示靶标受体(IFNAR1),并且AbR是抗体-受体复合体。

[0198] 结合至受体( $k_{on}, k_{off}$ )和抗体-受体复合体的MEDI-546随后被内化并且在细胞内部降解( $k_{int}$ )。参数 $k_{syn}$ 和 $k_{deg}$ 分别表示IFNAR1的内源性产生和降解。

[0199] 这种以准稳态近似方式具有第一级消除和靶标介导的药物处置的2隔区PK模型是通过下组微分方程来描述:

$$k_{on}C \cdot R - (k_{off} + k_{int})RC = 0 \quad (\text{方程1})$$

$$\frac{C \cdot R}{RC} = \frac{k_{off} + k_{int}}{k_{on}} = K_D + \frac{k_{int}}{k_{on}} = K_s \quad (\text{方程2})$$

$$C = \frac{1}{2} [(C_{tot} - R_{tot} - K_s) + \sqrt{(C_{tot} - R_{tot} - K_s)^2 + 4K_s C_{tot}}] \quad (\text{方程3})$$

$$RC = \frac{R_{tot}C}{K_s + C}; C_{tot} = \frac{R_{tot}C}{K_s + C} + C \quad (\text{方程4})$$

$$\frac{dC_{tot}}{dt} = \frac{\text{输入}}{V} - k_{el}C - k_{int}RC - k_{血清组织}C + \frac{k_{组织血清}A_{组织}}{V} \quad (\text{方程5})$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\frac{\text{输入}}{V} + k_{el}C - k_{int}\frac{R_{tot}C}{K_s + C} - k_{血清组织}C + \frac{k_{组织血清}A_{组织}}{V}}{1 + R_{tot}\frac{K_s}{(C + K_s)^2}} \quad (\text{方程6})$$

$$\frac{dA_{组织}}{dt} = k_{血清组织}C \cdot V - k_{组织血清}A_{组织} \quad (\text{方程7})$$

$$\frac{dR_{tot}}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R_{tot} - (k_{int} - k_{deg})\left(\frac{R_{tot}C}{K_s + C}\right) \quad (\text{方程8})$$

而,

$A_{组织}$  = 在外周组织隔区中MEDI-546的量;

$C$  = 在中心隔区中游离的(未结合的MEDI-546)浓度;

$C_{tot}$  = 在中心隔区中总的(游离的和结合的)MEDI-546;

$RC$  = 药物-受体复合体( $Ab \cdot R$ )的浓度;

$R_{tot}$  = 总的(游离的和结合的)受体, $R + Ab \cdot R$ 的浓度;

$k_{el}$  = 第一级消除常数;

$k_{int}$  = 内化(复合体的消除)速率常数;

$k_{deg}$  = 降解(游离受体的消除)速率常数;

$k_{syn}$  = 受体产生速率;

$k_{on}$  = 结合速率常数;

$k_{off}$  = 解离速率常数;

$K_s$  = 稳态速率常数;

$k_{血清组织}, k_{组织血清}$  = 在中心血清隔区与外周组织隔区之间的隔区间转移的速率常数;

输入 = 静脉内输注速率; 以及,

$V$  = MEDI-546的中心分布体积。

[0200] 在中心和外周隔区中游离药物浓度随着时间的变化由方程6和7表示。方程8表示总受体浓度在游离药物和 $R_{tot}$ 方面随着时间的变化。

[0201] 为了避免模型过度参数化,假设速率常数 $k_{deg}$ 和 $k_{int}$ 是相同的,并且固定至由共聚焦成像研究经实验确定的一个值。

[0202] 对于每个隔区的初始条件如下:

$$C(0) = D/V;$$

$$A_{组织}(0) = 0;$$

$$RC(0) = 0;$$

$$R(0) = k_{syn}/k_{deg}; \text{ 并且,}$$

$$GS(0) = k_{in}/k_{out}$$

[0203] 出于转化模拟目的,将另外的代表皮肤组织的隔区包括进PK-PD模型中(图4)。通过以下方程描述MEDI-546到皮肤隔区的分配:

$$\frac{dC_{皮肤}}{dt} = k_{bs} \cdot C - k_{sb} \cdot C_{皮肤} \quad (\text{方程 9})$$

[0204] MEDI-546从中心隔区到皮肤的分配表征为皮肤-到-血液速率常数( $k_{sb}$ )  $0.27 d^{-1}$  (它对应于健康志愿者中评估的CAT-354(是针对IL-13的单克隆抗体)的吸收速率)(俄(Oh)等人,英国临床药理学杂志(Br. J. Clin. Pharmacol.) 69:645-655(2010)),以及分配速率常数(血液到皮肤, $k_{bs}$ )  $0.25 \cdot k_{sb}$ 。换算 $k_{bs}$ 速率常数以反映处于平衡的0.25皮肤:血清MEDI-546浓度比率。在此模型中,假设在中心隔区没有因为MEDI-546分配到皮肤而造成的质量损失。

[0205] MEDI-546阻断干扰素与IFNAR1的相互作用,并且根据下式抑制I型IFN基因的产生( $k_{in}$ ):

$$\frac{dGS}{dt} = k_{in} * \left( 1 - \frac{I_{max} * C_1}{IC50 + C_1} \right) - k_{out} * GS$$

其中:

$GS$  = I型IFN基因特征标记得分;

$I_{max}$  = 抑制程度的最大分数;

$IC50$  = 效价,与GS产生的最大抑制的一半对应的MEDI-546浓度;

$k_{in}$  = 内源性GS产生速率; 以及,

$k_{out}$  = GS消除速率常数。

[0206] 针对PD隔区在零时间时的起始条件(外周血中的GS)是 $GS(0) = k_{in}/k_{out}$ 。

[0207] 为了模拟皮肤组织中的I型IFN GS反应,假定I型IFN GS基因局部地产生,并且以

类似方式由MEDI-546抑制。调整皮肤IFN基因特征标记的产生速率( $k_{in,皮肤}$ )以反映低于或等于全血中的I型IFN GS的基线值。

在SSc患者中MEDI-546的群体PK-PD建模。

[0208] 使用药理统计学软件包NONMEM (版本7.1, ICON开发方案 (ICON Development Solutions), 艾略特市, 马里兰州) 进行数据分析。该模型开发是基于NONMEM目标函数值(可能性的log值的-2次方)和加权残值的随机性。使用具有交互的第一级条件评估(FOCEI)方法进行模型开发。

[0209] 根据基于重量的剂量(mg/kg)以及记录的该受试者的体重计算每个受试者接受的总剂量(mg)。将个体间可变性模型化为乘法随机效应: $\theta \cdot \exp(\eta)$ , 其中 $\theta$ 表示结构参数的典型值, 并且 $\eta$ 是个体特异性的正态分布的随机效应。残余可变性被模型化为:

$$Y = F + F * \epsilon_{比例} + \epsilon_{附加},$$

其中Y是PK或PD观测值, 并且F是对应的模型预测值。

[0210] 残差 $\epsilon$ 被假定为呈具有平均值0和有待评估的未知方差的正态分布。进行探索性协变量分析以评估体重对 $CL_{res}$ 和 $V_c$ 的作用。两个参数均针对典型的体重70kg,  $(\text{体重}/70)^0$ 被换算, 其中 $\theta$ 表示功效系数。

[0211] 通过可视化预测检验程序(霍尔福德(Holford), 在欧洲群体方法组织的第14次会议(meeting of the Population Approach Group in Europe.)中(潘普洛纳(Pamplona), 西班牙, 2005)以及自引重取样技术(埃特(Ette), 临床药理学杂志(J.Clin.Pharmacol.) 37:486-495 (1997))使用PsN-Toolkit(林德布姆(Lindbom)等人, 生物医学计算机方法与程序(Comput Methods Programs Biomed.) 79:241-257 (2005))来评定模型稳定性和性能。对于VPC, 使用最终的固定-以及随机-效应模型参数、连同原始数据集作为模拟模板, 以生成1,000个模拟曲线的90%区间。对每个时间点处的模拟浓度的中值、第5、第10、第90以及第95百分位数进行计算和绘图。

[0212] 在观测数据与源自模拟曲线的预测区间之间作出图示比较。使用自引重取样技术(bootstrap resampling technique)以验证参数估计值。该模型评估是由以下组成: 重复地将模型拟合至数据集的1,000个自引重复。通过在原始数据集中以高达患者总数的替换, 随机地对患者数据取样来复制数据集。将1,000个参数估计值的中值与用原始数据集获得的估计值进行比较。每个参数的95%置信区间(CI)计算为自引参数估计值的2.5至97.5百分位数范围。

对于SLE患者中的MEDI-546的随机模拟

[0213] 随后使用针对SSc开发的PK-PD模型来模拟SLE患者中的在给予多MEDI-546时的I型IFN GS和靶标调节曲线。将另外的代表皮肤组织的隔区添加至PK-PD模型。假定患有SLE的患者中MEDI-546的PK与SSc患者中的相同。对于SLE患者而言, IFN相关的GS得分的产生速率( $k_{in}$ )得以增加, 反映出比SSc患者中的更高的基线值。使用重取样的真实观察到的基线GS得分和在先前针对抗-IFN $\alpha$ mAb的临床研究(希格斯(Higgs)等人, 年度风湿病(Ann.Rheum.Dis.) 70:2029-2036 (2011); 姚(Yao)等人, 关节炎与风湿病(Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009); 姚(Yao)等人, PLoS One 3:e2737 (2008); 姚(Yao)等人, 人类基因组学与蛋白质组学(Hum.Genomics Proteomics) 2009:374312 (2009); 姚(Yao)等人, 关节炎研究与治疗(Arthritis Res.Ther.) 12(增刊1):S6 (2010); 梅里尔(Merrill)等人, 年

度风湿病 (Ann.Rheum.Dis.) 70:1905-1913 (2011)) 中招募进的患有SLE患者的体重进行随机模拟。为了模拟皮肤组织GS得分, MEDI-546从血清到组织的分配假定为25% (Paquet等人, 实验皮肤学 (Exp.Dermatol.) 15:381-386 (2006))。

#### 实例1

##### 作为PD标记的I型IFN特征标记

[0214] 在血液中和疾病组织 (皮肤) 中两者, 使用由SLE和SSc共享的五个基因I型IFN GS开发复合的PD生物标记。这五个基因I型IFN GS是血液中的I型IFN活性的可靠代表, 并且与SLE和SSc中的基线疾病活性相关。在该GS得分方面在来自SLE或SSc患者的血液与皮肤样本之间还存在强烈的一致性 (希格斯 (Higgs) 等人, 年度风湿病 (Ann.Rheum.Dis.) 70:2029-2036 (2011)), 这允许这种I型IFN特征标记在血液中用作PD生物标记以测量MEDI-546的药理作用。

[0215] 这五个用于测量MEDI-546的PD的I型IFN诱导基因 (IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及IFI6) 是21个用作针对西法木单抗 (sifalimumab) 的PD标记的基因的子集, 所述西法木单抗是先前描述的SLE中的抗-IFN- $\alpha$ Ab疗法 (姚 (Yao) 等人, 关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009); 姚 (Yao) 等人, 人类基因组学与蛋白质组学 (Hum.Genomics Proteomics) 2009:374312 (2009); 姚 (Yao) 等人, 关节炎研究与治疗 (Arthritis Res.Ther.) 12 (增刊1):S6 (2010))。这21个基因是: IFI6 (干扰素,  $\alpha$ 诱导蛋白6), RSAD2 (包含基团S-腺苷甲硫氨酸结构域的2), IFI44 (干扰素诱导蛋白44), IFI44L (干扰素诱导蛋白44, 等), IFI27 (干扰素 $\alpha$ 诱导蛋白27), MX1 (粘液病毒 (流感病毒) 抗性1, 干扰素诱导蛋白p78), IFIT1 (具有三十四肽 (tetra-tricopeptide) 重复的干扰素诱导蛋白1), HERC5 (hect结构域和RLD 5), ISG15 (ISG15泛素样修饰子), LAMP3 (溶酶体相关膜蛋白3), OAS3 (2' -5' -寡腺苷酸合成酶3, 100kDa), OAS1 (2' -5' -寡腺苷酸合成酶1, 40/60kDa), EPST1 (上皮间质相互作用1 (乳腺)), IFIT3 (具有三十四肽重复的干扰素诱导蛋白3), LY6E (淋巴细胞抗原6复合体, 基因座E), OAS2 (2' -5' -寡腺苷酸合成酶2, 69/71kDa), PLSCR1 (磷脂促翻转酶1), SIGLEC1 (结合唾液酸的Ig样凝集素1, 唾液酸粘附素), USP18 (泛素特异性肽酶18), RTP4 (受体 (化学感应) 运输蛋白4), 以及DNAPTP6 (DNA聚合酶-反式激活蛋白6) (参见PCT公开号WO 2008/070137, 将其通过引用以其全文结合于此)。

[0216] 在1a期临床试验中, 在轻微-到-中等的SLE患者中, 这21个I型IFN基因特征标记 (GS) 显示为用西伐木单抗治疗之后以剂量依赖性方式被中和 (姚 (Yao) 等人, 关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009); 梅里尔 (Merrill) 等人, 年度风湿病 (Ann.Rheum.Dis.) 70:1905-1913 (2011))。在SLE中在五个与21个基因I型IFN基因特征标记之间存在强烈的相关 (希格斯 (Higgs) 等人, 年度风湿病 (Ann.Rheum.Dis.) 70:2029-2036 (2011))。尽管两种I型IFN基因特征标记均是SLE中针对MEDI-546的适合的PD标记, 在SSc中在MEDI-546试验中使用这五个基因PD标记。

[0217] 简单地, 基于三个主要标准选择I型IFN GS中的这五个基因:

- (1) 与健康对照比较, 在SSc和SLE患者中的过表达的普及率和大小;
- (2) 离体情况下, 在来自健康供体的全血中由I型IFN诱导的能力; 以及,
- (3) 离体情况下, 由被SLE血清刺激后在健康供体外周血单核细胞中的MEDI-546实质性地抑制的能力 (姚 (Yao) 等人, 人类基因组学与蛋白质组学 (Hum.Genomics Proteomics))

2009:374312 (2009))。

[0218] 通过所述五个基因的表达水平来计算在SLE和SSc患者的血液和病灶皮肤中的I型IFN GS得分的过表达的大小(在所有情况下均具有统计学显著性)(图1)。在SSc和SLE两种患者中在血液与病灶皮肤之间I型IFN GS得分的基线水平是一致的(参见例如希格斯(Higgs)等人,年度风湿病(Ann.Rheum.Dis.) 70:2029-2036 (2011))。

#### 实例2

MEDI-546以一种剂量依赖性方式完全抑制SSc患者中的I型IFN特征标记。

[0219] 将以上所述的I型IFN GS用于SSc中针对MEDI-546的FTIH研究。除了观察到剂量依赖性PD效应,该研究还首次显示出靶标于I型IFN信号传导途径的抗体具有使一种其中I型IFN可能在疾病发病机理中发挥作用的疾病中的血液和疾病组织中的I型IFN特征标记正常化的能力。另外,对于与SLE中的相比具有可比水平的I型IFN特征标记的若干SSc患者,在MEDI-546治疗之后观察到了I型IFN特征标记的近乎完全的抑制(抑制持续时间响应于给药的区别而不同)。

[0220] 上文表4示出了基线人口统计学以及针对被招募进FTIH研究(MI-CP180)的SSc患者在他们接受MEDI-546治疗之前如由I型IFN GS得分( $GS_0$ ;基线;治疗前)确定的I型IFN GS状态的概述。在SSc患者的血液和皮肤中针对I型IFN GS阳性的截断值分别是 $GS_0 > 2.9$ 和 $GS_0 > 1.8$ 。这些I型IFN GS阈值代表54和30个健康供体的血液和皮肤中的I型IFN GS的分布的平均值 $\pm 2$ 个标准差的上边界(血液中 $1.2 \pm 1.7$ ,皮肤中 $1.0 \pm 0.8$ ;图1)。针对所有对于在血液和皮肤中的基线处的I型IFN GS得分是正数的SSc患者,在时间上对每个单-或多-剂量同类组观察到的I型IFN GS得分中值进行计算和绘图(图2)。在研究期间,那些具有调节至或低于健康供体中的血液和皮肤平均值的I型IFN GS的剂量同类组实现了I型IFN GS的完全抑制。

[0221] 在以下三个高暴露同类组中在血液中观察到在SSc患者中I型IFN GS的可持久的和接近完全的调节:20.0mg/kg单剂量;1.0mg/kg和5.0mg/kg多剂量。在皮肤中I型IFN GS的完全抑制在以下两个同类组中观察到:20.0mg/kg单剂量和1.0mg/kg多剂量。该5.0mg/kg多剂量同类组包含仅单一正 $GS_0$ 患者。在该同类组中小的样品大小好像不能提供对PD效应的准确评估,但在图2D中表示的该患者的I型IFN GS抑制的百分比与总体趋势一致。

[0222] 在如虚线所示(图2A和2B)的该健康对照的库中最低的I型IFN GS得分指示在健康对照群体中的I型IFN GS值的下边界,在MEDI-546治疗的同类组中的正的I型IFN GS患者没有进入该下边界的下面。总体上,在SSc患者中,在全血与皮肤两者中均观察到了用MEDI-546对I型IFN GS的剂量依赖性靶标调节(即,PD效应)(参见方法,上文)。

[0223] 除了0.3mg/kg同类组(单剂量和多剂量两者)之外,在全部其他同类组中在血液中观察到了高达两周的I型IFN GS的正常化。如上所述,这三个最高暴露剂量同类组提供更多的可持久的PD效应。应指出在试验中若干SSc患者具有与SLE患者的相比可比的高基线I型IFN GS。在MEDI-546治疗后,在初始给药后在这些患者中观察到了近乎完全的靶标调节,并且反应持续时间基于给药时间安排而不同(图7)。

#### 实例3

##### 受体内化动力学

[0224] 使用活细胞共聚焦荧光成像技术定量地对MEDI-546内化于表达IFNAR1的THP-1细

胞中的动力学进行评估(图3)。荧光标记的MEDI-546 (MEDI-546-亚历克萨647) 结合至THP-1细胞,同时观察到IgG-亚历克萨647 (即MEDI-546的同种型对照) 的未结合。该结果证实MEDI-546特异性地结合至THP-1细胞(图8)。使用共聚焦荧光成像仪,随着时间对MEDI-546-亚历克萨647从细胞表面到细胞质的移位进行监测。针对MEDI-546-亚历克萨647的内化之前和之后细胞质(CFSE)和抗体(亚历克萨647)信号的荧光图像的叠加分别示于图3A和3B中。

[0225] 尽管起初MEDI-546关联的荧光主要定位于细胞表面上(图3A),但在40min处,在位于细胞质中的亮点中观察到了MEDI-546-亚历克萨647信号(图3B)。使用定量算法对随着时间历程记录的动力学图像进行分析。从获得自四个独立实验的数据构建MEDI-546-亚历克萨647内化入细胞质的时间历程(图3C)。内化半衰期被评估为 $12.9 \pm 1.2$  (标准差)分钟。

#### 实例4

在SSc患者中MEDI-546的群体PK-PD建模

[0226] 将PD生物标记和如从共聚焦成像研究确定的靶标受体内化动力学连同来自先前用于评估SLE中抗-IFN- $\alpha$ mAb的临床研究的现有知识(姚(Yao)等人,关节炎与风湿病(Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009);梅里尔(Merrill)等人,年度风湿病(Ann.Rheum.Dis.) 70:1905-1913 (2011))结合入PK-PD模型,以用于MEDI-546SSc数据的群体分析和针对SLE的随机模拟。

[0227] 生成了针对MEDI-546的机械的PK-PD模型(参见图4)。根据该模型,在静脉内(IV)给予之后,MEDI-546 (Ab) 结合至IFNAR1 (R),并且该抗体-受体复合物随后被内化并且在细胞内部降解( $k_{int}$ )。MEDI-546 (I型IFN GS得分)的PD由间接反应模型最佳描述,该模型中该I型IFN-诱导基因的产生( $k_{in}$ )被MEDI-546抑制。将来自全部34名接受MEDI-546的患者的总计202个可定量的PK观察值以及来自22个正的I型IFN GS患者的外周血中的147个I型IFN GS得分观察值包括进建模数据集中。将在模型开发期间以夸大的加权残值(绝对值大于5)鉴别出的、来自不同患者的四个离群PD观察值排除在最终分析之外。

[0228] 评估的PK-PD结构和方差参数概述于表5中。

表5. 在SSc患者中单IV给予之后,对评估的群体PK-PD参数、MEDI-546的个体间和残差方差的概述。

参数	原始估计值 (RSE, %) <sup>a</sup>	自引 (n = 1,000)	
		中值	95% CI

固定效应			
CL <sub>RES</sub> (L/d)	0.198 (14)	0.192	0.141-0.234
V <sub>c</sub> (L)	3.46 (8.3)	3.46	3.19-3.83
Q (L/d)	0.926 (16)	0.919	0.327-1.18
V <sub>p</sub> (L)	2.52 (18)	2.54	2.18-3.24
K <sub>ss</sub> (nM)	1.17 (16)	1.30	0.555-3.08
R <sub>0</sub> (nM)	0.0882 (10)	0.0907	0.0758-0.107
k <sub>int</sub> (d <sup>-1</sup> )	77.4 固定 (NA)	N.E.	N.E.
I <sub>max</sub>	0.939 (1.3)	0.938	0.920-0.966
IC <sub>50</sub> (nM)	0.978 (52)	0.772	0.248-1.96
GS <sub>0</sub>	7.30 (21)	7.66	5.96-10.1
k <sub>GS</sub> (d <sup>-1</sup> )	1.92 (9.4)	2.00	1.65-2.57
GS <sub>基底</sub>	0.764 (4.4)	0.746	0.521-0.874
个体间可变性 <sup>b</sup>			
η <sub>CLRES</sub>	29.1 (23)	27.8	12.6-64.0
η <sub>Vc</sub>	19.6 (16)	18.7	12.6-24.4
η <sub>R0</sub>	18.9 (28)	17.6	7.21-39.5
η <sub>IC50</sub>	93.8 (48)	98.6	85.5-270
η <sub>GS0</sub>	55.8 (3.6)	51.2	29.8-58.6
残余可变性			
PK 比例误差 (% CV)	15.6 (12)	15.2	11.4-18.3
PK 附加误差 (SD, μg/mL)	0.0263 SD (10)	0.0257	0.0023-0.0305
PD 比例误差 (% CV)	40.5 (4.5)	39.0	32.7-46.8

<sup>a</sup>参数估计值的相对标准误差<sup>b</sup>表达为变异系数的百分比(CV%)。NA=不可获得;并且 N.E.=未评估。

[0229] 包括在表中的参数是:CL<sub>RES</sub>=MEDI-546清除,对应于第一级消除途径;V<sub>c</sub>=中心分布体积;Q=隔区间清除,对应于马瑞利木单抗(mavrilimumab)在中心血清隔区与外周组织隔区之间的转移;V<sub>p</sub>=外周分布体积;K<sub>ss</sub>=稳态常数,表观平衡解离常数;R<sub>0</sub>=基线IFNAR1水平;k<sub>int</sub>=内化速率常数;I<sub>max</sub>=抑制程度的最大分数;IC<sub>50</sub>=效价,与GS产生的最大抑制的一半对应的MEDI-546浓度;GS<sub>0</sub>=基线I型IFN GS;k<sub>GS</sub>=GS消除(降解)速率常数;以及GS<sub>基底</sub>=GS测量值的理论下限。

[0230] 该第一级清除 ( $CL_{RES}$ , 0.198L/d) 与未经受抗原-下沉效应的内源性IgG的相接近。中心分布体积 ( $V_c$ , 3.46L) 略微大于人类中的血清体积, 但更小的外周分布体积 ( $V_p$ , 2.52L) 表明了MEDI-546的受限制的血管外分布, 如对于单克隆抗体所期望的。MEDI-546/IFNAR1复合体的内化速率 ( $k_{int}$ ) 固定为从体外共聚焦成像实验确定的一个值。在外周血中的群体基线I型IFN GS  $GS_0$ 是7.30, 其 $IC_{50}$ (效价)为0.978nM。I型IFN GS得分的消除常数 ( $k_{out}$ ) 是 $1.92d^{-1}$ , 对应于全血中IFNAR-相关mRNA的8.7小时的半衰期。基底参数 $f_{GS}$  (0.764) 表示PD测定的理论分析下边界。

[0231] 在IV给予之后在SSc患者中个体间PK可变性是中等的。 $CL_{RES}$ 和 $V_c$ 两者均随着体重增加。根据药理统计学评定, 体重对PK的协变效应不是显著不同于针对IgG的典型值, 由此在最终的PK模型中, 对应于体重效应的指数固定至默认值0.75 ( $CL_{RES}$ ) 和1.0 ( $V_c$ )。当结合体重效应时, 对于 $CL_{RES}$ , 个体间可变性从54.1%降低至29.1%, 而对于 $V_c$ , 则从35.1%降低至19.6%。对于MEDI-546浓度评估的比例误差的方差为0.0242, 对应于15.6%CV的测定精确度。评估的附加残余分量的标准误差为 $0.0263\mu g/mL$ , 与定量的测定下限 ( $0.02\mu g/mL$ ) 相接近。

[0232] 与MEDI-546PK相比, I型IFN GS数据是更多变的。对于 $IC_{50}$ , 个体间可变性(%CV)是93.8%, 而对于基线GS得分, 则是55.8%。对于PD测定评估的比例残差是40.5%CV。

[0233] 来自四个代表性患者(两个来自单剂量同类组, 而两个来自多剂量同类组)的PK和PD曲线呈现于图5中。实心圆代表在外周血中观察到的PK或I型IFN GS得分, 而实线分别代表群体(灰线)和个体(黑线)模型预测。所有观察到的和模型预测的个体PK和PD曲线示于图9A、9B、10A和10B中。靶标调节是从模型预测的I型IFN GS得分来计算, 并且与观察到的值进行比较(图11A和11B)。大于或等于1.0mg/kg的剂量在SSc患者中实现完全的靶标调节。靶标调节反应的持续时间是剂量依赖性的: 更高的剂量延长完全靶标调节的持续时间。

[0234] PK-PD模型的性能是通过可视化预测检验来评估的, 其中观察值被从1,000个重复中模拟的曲线覆盖(图12和13)。大多数观察值集中于模拟曲线的中值附近并且被封闭在第5和第95百分位数之内, 证实了药理统计学模型充分地捕获了MEDI-546的PK和PD特性和个体间可变性。

[0235] 在MI-CP180临床试验中, 仅在给药前以及在给药后的一个时间点处(对于单剂量同类组为7天, 而对于多剂量同类组为28天)收集皮肤活检品。在给定皮肤中I型IFN特征标记的受限信息的情况下, 不对其GS得分进行模型化用于SSc患者中的该1期研究。这些数据用于评定PK-PD模型在预测MEDI-546治疗后的皮肤组织中的GS反应中的效用。皮肤GS预测是通过假定IgG的25%组织: 血清比率分布(帕克特(Paquet)等人, 实验皮肤学(Exp.Dermatol.) 15:381-386 (2006))以及皮肤对血液比率常数为 $0.27d^{-1}$ (该值对于皮下给予的IgG从给药部位的吸收而言是典型的, 俄(Oh)等人, 英国临床药理学杂志(Br.J.Clin.Pharmacol.) 69:645-655 (2010))而作出的。

[0236] 在患有毒性表皮坏死溶离的患者中, 在皮肤水疱液中的IgG浓度中值近似为在血清中的24%(帕克特(Paquet)等人, 实验皮肤学(Exp.Dermatol.) 15:381-386 (2006))。IgG的皮下吸收速率被良好地表征于具有密集的PK取样时间安排的健康志愿者的1期研究中(俄(Oh)等人, 英国临床药理学杂志(Br.J.Clin.Pharmacol.) 69:645-655 (2010))。当将两种假定结合于机械模型中时, 在MEDI-546给予后的SSc患者中观察到的皮肤GS反应的趋势

和大小被该模型充分地捕获。

[0237] 没有进行回归或曲线拟合,而主要兴趣是评估PK-PD模型是否充分地捕获皮肤组织中的I型GS反应的趋势和范围(图14)。

[0238] 对于SSc患者,尽管基线皮肤GS数据是高度可变的,在MEDI-546治疗之后,皮肤中模拟的I型GS接近于真实的观察值,尤其是对于剂量 $\geq 1\text{mg/kg}$ 。在同类组2(0.3mg/kg, SID=2)中的一个受试者在外周血中具有相对较高的基线I型IFN GS,导致在此受试者中产生更高的预计的皮肤I型IFN GS得分。在给予MEDI-546后的SSc患者中,皮肤I型IFN GS反应的趋势和程度被PK-PD模型充分预计,尤其是对于剂量 $\geq 1\text{mg/kg}$ (SID $\geq 6$ )。这提供了可应用PK-PD模型来模拟并预测在给予多MEDI-546的SLE患者中的皮肤IFN GS反应的另外证据。相应地,随后使用药理统计模型来模拟SLE中的MEDI-546的PK和PD曲线。在健康供体(n=30)中,在皮肤中观察到的I型IFN GS的上边界(平均值+2个标准差)是1.8。

[0239] MEDI-546的抗原是细胞膜相关联受体(IFNAR1),它广泛地表达于大多数有核细胞上。根据体外共聚焦成像研究,在MEDI-546结合至IFNAR1时,抗体-受体复合体迅速地以12.9分钟的典型半衰期被内化(图3)。因此,MEDI-546的PK经受靶标-受体介导的清除、或抗原-下沉效应(在更低的浓度水平下更迅速的清除)。评估的分布体积和由网状内皮系统进行的第一级清除对于未经受抗原下沉效应的IgG是典型的(俄(Oh)等人,英国临床药理学杂志(Br.J.Clin.Pharmacol.) 69:645-655(2010);大不里士(Tabrizi)等人,炎症过敏药物靶标(Inflamm.Allergy Drug Targets) 9:229-237(2010))。

[0240] 尽管该1期研究的样品大小较小,发现 $CL_{RES}$ 和 $V_c$ 两者均随体重增加,如用其他IgG观察到的。在SSc患者中的IFNAR1的系统性表达水平是88pM。在整个模型中,显现出稳健性,因为PK参数估计值接近于表5中所示的自引重复的中值。

#### 实例5

对于SLE患者的随机模拟

[0241] 为了支持从SSc患者中的FTIH研究到SLE中的大的概念证明(Proof-of-Concept, PoC)研究的程序转换,我们使用转化模拟来在两个患者群体间搭桥替代关于SLE的另外的1期试验。将从西伐木单抗的临床研究记录的SLE患者体重和基线I型IFN GS用作在给予多MEDI-546后虚拟SLE患者中I型IFN GS反应的模拟基础。

[0242] 为了易于进行剂量制备并减少理论给药误差以用于在SLE患者的PoC研究中,基于转化模拟将MEDI-546给药从基于体重的(mg/kg)转变为固定剂量(mg)。虽然根据随机模拟,在典型的SLE受试者中,300mg按月的固定剂量可以维持将外周血GS抑制到正常水平( $\leq 2.9$ ) (图6A,中值),更高的剂量(1000mg)也被推荐用于皮肤中的PoC试验,以确保充足的药物暴露和GS抑制,尤其对于在基线处具有实质性地升高的I型IFN GS的SLE患者更是如此。

[0243] 此外,1000mg剂量将确保对抗SLE模拟假设的潜在分歧(例如,在SLE中MEDI-546的效价和效力可以与SSc中的不同)。不推荐低于300mg的次优剂量用于PoC试验,因为:假定实质性的靶标调节对于观察临床益处是至关重要的,则SLE患者不可能接受许多的MEDI-546治疗益处。在另一方面,在效力方面的改进被预测为在大于1000mg的剂量下是增加的。基于以上考虑,推荐300和1000mg按月剂量用于SLE中的PoC试验。

[0244] 因此,对重复地每四周以300-或1,000-mg固定剂量水平IV给予MEDI-546之后的虚拟SLE患者(对于每个剂量,n=1,200)中的全血(图6A)和皮肤组织(图6B)中的I型IFN GS的

调节进行模拟。

[0245] 通过从先前被招募进西伐木单抗(一种抗-IFN $\alpha$ mAb)研究中的SLE患者的基线处的记录的I型IFN GS以及体重重复地取样,而生成虚拟SLE患者。在SLE患者中,基线全血GS得分中值是37(GS<sub>0</sub>范围:3至86;图1)。SLE患者的体重中值是74kg,具有39.4至141kg的范围。图6A和6B示出了在这些患者中模拟的I型IFN GS反应的中值(实线)、低的和高的四分位数(虚线)。

[0246] 根据模拟,在按月给予MEDI-546的情况下,在SLE患者中的全血I型IFN GS得分可以被中和至1至5的范围(中值2至3)。这表示I型IFN特征标记从MEDI-546治疗的稳态时的基线水平的近似94%的抑制。更高的剂量(1,000mg)会允许增加的MEDI-546组织暴露,导致在皮肤组织中与更低的剂量相比(300mg)产生更实质性的I型IFN GS抑制。此外,在以300mg按月给药的情况下,模拟的全血和皮肤组织两者中的I型IFN GS反应有所波动,而对于1000mg剂量在治疗期间则维持相对平稳。

[0247] 对更多的SLE患者进行模拟(对于每个剂量水平,n=12,000)以对6个月的MEDI-546治疗之后的总体靶标调节进行计算。在外周血中,在以1000mg给药的68%(在300mg水平则为53%)的模拟的SLE患者中,I型IFN GS被抑制至健康正常患者中的水平( $\leq 2.9$ ,如上所述的来自54名正常对照的平均值 $\pm 2$ 个标准差的上边界)。在皮肤组织中,针对300和1000mg剂量水平,具有超过90%的IFN GS抑制的SLE患者的预计百分比分别为20%和30%。

#### 实例6

采用使用转化模拟确定的固定剂量方案对SLE、肌炎、以及狼疮肾炎患者的治疗

[0248] 基于SSc临床数据,使用转化模拟来鉴别有效剂量并且设计剂量方案,以治疗SLE、肌炎或狼疮肾炎患者。对于SSc和SLE、SSc和肌炎、或SSc和狼疮肾炎是共有的I型IFN GS特征标记被鉴别。如上所述地生成基于SSc数据的PK/PD模型,并且将所述模型基于对应于SLE、肌炎或狼疮肾炎的PK/PD数据进行调整。对虚拟患者的随机模拟是在经调整的SSc/SLE、SSc/肌炎、或SSc/狼疮肾炎PK/PD模型上进行的。

[0249] 通过模拟来鉴别在虚拟患者中被预测抑制I型IFN GS的固定剂量。将在模拟中鉴别的固定剂量的治疗剂给予至真实的SLE、肌炎或狼疮肾炎患者。固定剂量的治疗剂的给予有效地抑制了在真实患者中的I型IFN GS,并且有效地治疗SLE、肌炎或狼疮肾炎。

[0250] 特定方面的前述说明将因此完全揭露本披露的总体性质,以至于其他人不用过度实验即可在不偏离提供的大体概念的情况下,通过应用本领域技术之内的知识而容易地针对不同应用对此类特定方面改变和/或调整。因此,基于在此呈现的传授和指导,此类调整和改变旨在处于所披露的方面的等效物的意义和范围之内。应理解的是,在此的措辞或术语是出于说明而非限制的目的,从而使本说明书的术语或措辞由技术人员根据传授和指导而得以理解。

[0251] 本披露的幅度和范围不应由任何上述示例性方面所限制,而应仅依据以下权利要求书和其等效物来限定。



<223> 人工序列的说明:合成多肽

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
                   20                   25                   30  
 Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
           35                   40                   45  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser  
           50                   55                   60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu  
 65                   70                   75                   80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala  
                   85                   90                   95  
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
                   100                   105

<210> 3

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Met Glu Ala Ser Ala Leu Thr Ser Ser Ala Val Thr Ser Val Ala Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Val Val Arg Val Ala Ser Gly Ser Ala Val Val Leu Pro Leu Ala Arg  
                   20                   25                   30  
 Ile Ala Thr Val Val Ile Gly Gly Val Val Ala Val Pro Met Val Leu  
           35                   40                   45  
 Ser Ala Met Gly Phe Thr Ala Ala Gly Ile Ala Ser Ser Ser Ile Ala  
           50                   55                   60  
 Ala Lys Met Met Ser Ala Ala Ala Ile Ala Asn Gly Gly Gly Val Ala  
 65                   70                   75                   80  
 Ser Gly Ser Leu Val Ala Thr Leu Gln Ser Leu Gly Ala Thr Gly Leu  
                   85                   90                   95  
 Ser Gly Leu Thr Lys Phe Ile Leu Gly Ser Ile Gly Ser Ala Ile Ala  
                   100                   105                   110  
 Ala Val Ile Ala Arg Phe Tyr  
                   115

<210> 4

<211> 444

<212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 4  
 Met Ala Val Thr Thr Arg Leu Thr Trp Leu His Glu Lys Ile Leu Gln  
 1                   5                   10                   15  
 Asn His Phe Gly Gly Lys Arg Leu Ser Leu Leu Tyr Lys Gly Ser Val  
                   20                   25                   30  
 His Gly Phe Arg Asn Gly Val Leu Leu Asp Arg Cys Cys Asn Gln Gly  
                   35                   40                   45  
 Pro Thr Leu Thr Val Ile Tyr Ser Glu Asp His Ile Ile Gly Ala Tyr  
                   50                   55                   60  
 Ala Glu Glu Ser Tyr Gln Glu Gly Lys Tyr Ala Ser Ile Ile Leu Phe  
 65                   70                   75                   80  
 Ala Leu Gln Asp Thr Lys Ile Ser Glu Trp Lys Leu Gly Leu Cys Thr  
                   85                   90                   95  
 Pro Glu Thr Leu Phe Cys Cys Asp Val Thr Lys Tyr Asn Ser Pro Thr  
                   100                   105                   110  
 Asn Phe Gln Ile Asp Gly Arg Asn Arg Lys Val Ile Met Asp Leu Lys  
                   115                   120                   125  
 Thr Met Glu Asn Leu Gly Leu Ala Gln Asn Cys Thr Ile Ser Ile Gln  
                   130                   135                   140  
 Asp Tyr Glu Val Phe Arg Cys Glu Asp Ser Leu Asp Glu Arg Lys Ile  
 145                   150                   155                   160  
 Lys Gly Val Ile Glu Leu Arg Lys Ser Leu Leu Ser Ala Leu Arg Thr  
                   165                   170                   175  
 Tyr Glu Pro Tyr Gly Ser Leu Val Gln Gln Ile Arg Ile Leu Leu Leu  
                   180                   185                   190  
 Gly Pro Ile Gly Ala Gly Lys Ser Ser Phe Phe Asn Ser Val Arg Ser  
                   195                   200                   205  
 Val Phe Gln Gly His Val Thr His Gln Ala Leu Val Gly Thr Asn Thr  
                   210                   215                   220  
 Thr Gly Ile Ser Glu Lys Tyr Arg Thr Tyr Ser Ile Arg Asp Gly Lys  
 225                   230                   235                   240  
 Asp Gly Lys Tyr Leu Pro Phe Ile Leu Cys Asp Ser Leu Gly Leu Ser  
                   245                   250                   255  
 Glu Lys Glu Gly Gly Leu Cys Arg Asp Asp Ile Phe Tyr Ile Leu Asn  
                   260                   265                   270  
 Gly Asn Ile Arg Asp Arg Tyr Gln Phe Asn Pro Met Glu Ser Ile Lys  
                   275                   280                   285

Leu Asn His His Asp Tyr Ile Asp Ser Pro Ser Leu Lys Asp Arg Ile  
 290 295 300  
 His Cys Val Ala Phe Val Phe Asp Ala Ser Ser Ile Gln Tyr Phe Ser  
 305 310 315 320  
 Ser Gln Met Ile Val Lys Ile Lys Arg Ile Arg Arg Glu Leu Val Asn  
 325 330 335  
 Ala Gly Val Val His Val Ala Leu Leu Thr His Val Asp Ser Met Asp  
 340 345 350  
 Leu Ile Thr Lys Gly Asp Leu Ile Glu Ile Glu Arg Cys Glu Pro Val  
 355 360 365  
 Arg Ser Lys Leu Glu Glu Val Gln Arg Lys Leu Gly Phe Ala Leu Ser  
 370 375 380  
 Asp Ile Ser Val Val Ser Asn Tyr Ser Ser Glu Trp Glu Leu Asp Pro  
 385 390 395 400  
 Val Lys Asp Val Leu Ile Leu Ser Ala Leu Arg Arg Met Leu Trp Ala  
 405 410 415  
 Ala Asp Asp Phe Leu Glu Asp Leu Pro Phe Glu Gln Ile Gly Asn Leu  
 420 425 430  
 Arg Glu Glu Ile Ile Asn Cys Ala Gln Gly Lys Lys  
 435 440  
 <210> 5  
 <211> 452  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 5  
 Met Glu Val Thr Thr Arg Leu Thr Trp Asn Asp Glu Asn His Leu Arg  
 1 5 10 15  
 Lys Leu Leu Gly Asn Val Ser Leu Ser Leu Leu Tyr Lys Ser Ser Val  
 20 25 30  
 His Gly Gly Ser Ile Glu Asp Met Val Glu Arg Cys Ser Arg Gln Gly  
 35 40 45  
 Cys Thr Ile Thr Met Ala Tyr Ile Asp Tyr Asn Met Ile Val Ala Phe  
 50 55 60  
 Met Leu Gly Asn Tyr Ile Asn Leu His Glu Ser Ser Thr Glu Pro Asn  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Leu Trp Phe Ser Leu Gln Lys Lys Asn Asp Thr Thr Glu Ile  
 85 90 95  
 Glu Thr Leu Leu Leu Asn Thr Ala Pro Lys Ile Ile Asp Glu Gln Leu  
 100 105 110

Val Cys Arg Leu Ser Lys Thr Asp Ile Phe Ile Ile Cys Arg Asp Asn		
115	120	125
Lys Ile Tyr Leu Asp Lys Met Ile Thr Arg Asn Leu Lys Leu Arg Phe		
130	135	140
Tyr Gly His Arg Gln Tyr Leu Glu Cys Glu Val Phe Arg Val Glu Gly		
145	150	155
Ile Lys Asp Asn Leu Asp Asp Ile Lys Arg Ile Ile Lys Ala Arg Glu		
	165	170
		175
His Arg Asn Arg Leu Leu Ala Asp Ile Arg Asp Tyr Arg Pro Tyr Ala		
	180	185
		190
Asp Leu Val Ser Glu Ile Arg Ile Leu Leu Val Gly Pro Val Gly Ser		
	195	200
		205
Gly Lys Ser Ser Phe Phe Asn Ser Val Lys Ser Ile Phe His Gly His		
	210	215
		220
Val Thr Gly Gln Ala Val Val Gly Ser Asp Ile Thr Ser Ile Thr Glu		
225	230	235
Arg Tyr Arg Ile Tyr Ser Val Lys Asp Gly Lys Asn Gly Lys Ser Leu		
	245	250
		255
Pro Phe Met Leu Cys Asp Thr Met Gly Leu Asp Gly Ala Glu Gly Ala		
	260	265
		270
Gly Leu Cys Met Asp Asp Ile Pro His Ile Leu Lys Gly Cys Met Pro		
	275	280
		285
Asp Arg Tyr Gln Phe Asn Ser Arg Lys Pro Ile Thr Pro Glu His Ser		
	290	295
		300
Thr Phe Ile Thr Ser Pro Ser Leu Lys Asp Arg Ile His Cys Val Ala		
305	310	315
		320
Tyr Val Leu Asp Ile Asn Ser Ile Asp Asn Leu Tyr Ser Lys Met Leu		
	325	330
		335
Ala Lys Val Lys Gln Val His Lys Glu Val Leu Asn Cys Gly Ile Ala		
	340	345
		350
Tyr Val Ala Leu Leu Thr Lys Val Asp Asp Cys Ser Glu Val Leu Gln		
	355	360
		365
Asp Asn Phe Leu Asn Met Ser Arg Ser Met Thr Ser Gln Ser Arg Val		
	370	375
		380
Met Asn Val His Lys Met Leu Gly Ile Pro Ile Ser Asn Ile Leu Met		
385	390	395
		400
Val Gly Asn Tyr Ala Ser Asp Leu Glu Leu Asp Pro Met Lys Asp Ile		
	405	410
		415
Leu Ile Leu Ser Ala Leu Arg Gln Met Leu Arg Ala Ala Asp Asp Phe		

	420		425		430			
Leu	Glu Asp	Leu Pro	Leu Glu	Glu Thr	Gly Ala	Ile Glu	Arg Ala	Leu
	435		440		445			
Gln	Pro Cys	Ile						
	450							
<210>	6							
<211>	361							
<212>	PRT							
<213>	智人							
<400>	6							
Met	Trp Val	Leu Thr	Pro Ala	Ala Phe	Ala Gly	Lys Leu	Leu Ser	Val
1		5			10		15	
Phe	Arg Gln	Pro Leu	Ser Ser	Leu Trp	Arg Ser	Leu Val	Pro Leu	Phe
		20			25		30	
Cys	Trp Leu	Arg Ala	Thr Phe	Trp Leu	Leu Ala	Thr Lys	Arg Arg	Lys
	35				40		45	
Gln	Gln Leu	Val Leu	Arg Gly	Pro Asp	Glu Thr	Lys Glu	Glu Glu	Glu
	50				55		60	
Asp	Pro Pro	Leu Pro	Thr Thr	Pro Thr	Ser Val	Asn Tyr	His Phe	Thr
65			70			75		80
Arg	Gln Cys	Asn Tyr	Lys Cys	Gly Phe	Cys Phe	His Thr	Ala Lys	Thr
		85			90		95	
Ser	Phe Val	Leu Pro	Leu Glu	Glu Ala	Lys Arg	Gly Leu	Leu Leu	Leu
		100			105		110	
Lys	Glu Ala	Gly Met	Glu Lys	Ile Asn	Phe Ser	Gly Gly	Glu Pro	Phe
	115				120		125	
Leu	Gln Asp	Arg Gly	Glu Tyr	Leu Gly	Lys Leu	Val Arg	Phe Cys	Lys
	130				135		140	
Val	Glu Leu	Arg Leu	Pro Ser	Val Ser	Ile Val	Ser Asn	Gly Ser	Leu
145			150			155		160
Ile	Arg Glu	Arg Trp	Phe Gln	Asn Tyr	Gly Glu	Tyr Leu	Asp Ile	Leu
		165			170		175	
Ala	Ile Ser	Cys Asp	Ser Phe	Asp Glu	Glu Val	Asn Val	Leu Ile	Gly
		180			185		190	
Arg	Gly Gln	Gly Lys	Lys Asn	His Val	Glu Asn	Leu Gln	Lys Leu	Arg
		195			200		205	
Arg	Trp Cys	Arg Asp	Tyr Arg	Val Ala	Phe Lys	Ile Asn	Ser Val	Ile
	210				215		220	
Asn	Arg Phe	Asn Val	Glu Glu	Asp Met	Thr Glu	Gln Ile	Lys Ala	Leu

225	230	235	240
Asn Pro Val Arg Trp Lys Val Phe Gln Cys Leu Leu Ile Glu Gly Glu			
	245	250	255
Asn Cys Gly Glu Asp Ala Leu Arg Glu Ala Glu Arg Phe Val Ile Gly			
	260	265	270
Asp Glu Glu Phe Glu Arg Phe Leu Glu Arg His Lys Glu Val Ser Cys			
	275	280	285
Leu Val Pro Glu Ser Asn Gln Lys Met Lys Asp Ser Tyr Leu Ile Leu			
	290	295	300
Asp Glu Tyr Met Arg Phe Leu Asn Cys Arg Lys Gly Arg Lys Asp Pro			
305	310	315	320
Ser Lys Ser Ile Leu Asp Val Gly Val Glu Glu Ala Ile Lys Phe Ser			
	325	330	335
Gly Phe Asp Glu Lys Met Phe Leu Lys Arg Gly Gly Lys Tyr Ile Trp			
	340	345	350
Ser Lys Ala Asp Leu Lys Leu Asp Trp			
	355	360	
<210> 7			
<211> 130			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 7			
Met Arg Gln Lys Ala Val Ser Leu Phe Leu Cys Tyr Leu Leu Leu Phe			
1	5	10	15
Thr Cys Ser Gly Val Glu Ala Gly Lys Lys Lys Cys Ser Glu Ser Ser			
	20	25	30
Asp Ser Gly Ser Gly Phe Trp Lys Ala Leu Thr Phe Met Ala Val Gly			
	35	40	45
Gly Gly Leu Ala Val Ala Gly Leu Pro Ala Leu Gly Phe Thr Gly Ala			
	50	55	60
Gly Ile Ala Ala Asn Ser Val Ala Ala Ser Leu Met Ser Trp Ser Ala			
65	70	75	80
Ile Leu Asn Gly Gly Gly Val Pro Ala Gly Gly Leu Val Ala Thr Leu			
	85	90	95
Gln Ser Leu Gly Ala Gly Gly Ser Ser Val Val Ile Gly Asn Ile Gly			
	100	105	110
Ala Leu Met Gly Tyr Ala Thr His Lys Tyr Leu Asp Ser Glu Glu Asp			
	115	120	125
Glu Glu			

130  
 <210> 8  
 <211> 662  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 8  
 Met Val Val Ser Glu Val Asp Ile Ala Lys Ala Asp Pro Ala Ala Ala  
 1                   5                   10                   15  
 Ser His Pro Leu Leu Leu Asn Gly Asp Ala Thr Val Ala Gln Lys Asn  
                   20                   25                   30  
 Pro Gly Ser Val Ala Glu Asn Asn Leu Cys Ser Gln Tyr Glu Glu Lys  
                   35                   40                   45  
 Val Arg Pro Cys Ile Asp Leu Ile Asp Ser Leu Arg Ala Leu Gly Val  
                   50                   55                   60  
 Glu Gln Asp Leu Ala Leu Pro Ala Ile Ala Val Ile Gly Asp Gln Ser  
 65                   70                   75                   80  
 Ser Gly Lys Ser Ser Val Leu Glu Ala Leu Ser Gly Val Ala Leu Pro  
                   85                   90                   95  
 Arg Gly Ser Gly Ile Val Thr Arg Cys Pro Leu Val Leu Lys Leu Lys  
                   100                   105                   110  
 Lys Leu Val Asn Glu Asp Lys Trp Arg Gly Lys Val Ser Tyr Gln Asp  
                   115                   120                   125  
 Tyr Glu Ile Glu Ile Ser Asp Ala Ser Glu Val Glu Lys Glu Ile Asn  
                   130                   135                   140  
 Lys Ala Gln Asn Ala Ile Ala Gly Glu Gly Met Gly Ile Ser His Glu  
 145                   150                   155                   160  
 Leu Ile Thr Leu Glu Ile Ser Ser Arg Asp Val Pro Asp Leu Thr Leu  
                   165                   170                   175  
 Ile Asp Leu Pro Gly Ile Thr Arg Val Ala Val Gly Asn Gln Pro Ala  
                   180                   185                   190  
 Asp Ile Gly Tyr Lys Ile Lys Thr Leu Ile Lys Lys Tyr Ile Gln Arg  
                   195                   200                   205  
 Gln Glu Thr Ile Ser Leu Val Val Val Pro Ser Asn Val Asp Ile Ala  
                   210                   215                   220  
 Thr Thr Glu Ala Leu Ser Met Ala Gln Glu Val Asp Pro Glu Gly Asp  
 225                   230                   235                   240  
 Arg Thr Ile Gly Ile Leu Thr Lys Pro Asp Leu Val Asp Lys Gly Thr  
                   245                   250                   255  
 Glu Asp Lys Val Val Asp Val Val Arg Asn Leu Val Phe His Leu Lys

	260		265		270
Lys Gly Tyr Met Ile Val Lys Cys Arg Gly Gln Gln Glu Ile Gln Asp					
	275		280		285
Gln Leu Ser Leu Ser Glu Ala Leu Gln Arg Glu Lys Ile Phe Phe Glu					
	290		295		300
Asn His Pro Tyr Phe Arg Asp Leu Leu Glu Glu Gly Lys Ala Thr Val					
305		310		315	320
Pro Cys Leu Ala Glu Lys Leu Thr Ser Glu Leu Ile Thr His Ile Cys					
	325		330		335
Lys Ser Leu Pro Leu Leu Glu Asn Gln Ile Lys Glu Thr His Gln Arg					
	340		345		350
Ile Thr Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Gly Val Asp Ile Pro Glu Asp Glu					
	355		360		365
Asn Glu Lys Met Phe Phe Leu Ile Asp Lys Val Asn Ala Phe Asn Gln					
370		375		380	
Asp Ile Thr Ala Leu Met Gln Gly Glu Glu Thr Val Gly Glu Glu Asp					
385		390		395	400
Ile Arg Leu Phe Thr Arg Leu Arg His Glu Phe His Lys Trp Ser Thr					
	405		410		415
Ile Ile Glu Asn Asn Phe Gln Glu Gly His Lys Ile Leu Ser Arg Lys					
	420		425		430
Ile Gln Lys Phe Glu Asn Gln Tyr Arg Gly Arg Glu Leu Pro Gly Phe					
	435		440		445
Val Asn Tyr Arg Thr Phe Glu Thr Ile Val Lys Gln Gln Ile Lys Ala					
450		455		460	
Leu Glu Glu Pro Ala Val Asp Met Leu His Thr Val Thr Asp Met Val					
465		470		475	480
Arg Leu Ala Phe Thr Asp Val Ser Ile Lys Asn Phe Glu Glu Phe Phe					
	485		490		495
Asn Leu His Arg Thr Ala Lys Ser Lys Ile Glu Asp Ile Arg Ala Glu					
	500		505		510
Gln Glu Arg Glu Gly Glu Lys Leu Ile Arg Leu His Phe Gln Met Glu					
	515		520		525
Gln Ile Val Tyr Cys Gln Asp Gln Val Tyr Arg Gly Ala Leu Gln Lys					
	530		535		540
Val Arg Glu Lys Glu Leu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Lys Ser Trp Asp					
545		550		555	560
Phe Gly Ala Phe Gln Ser Ser Ser Ala Thr Asp Ser Ser Met Glu Glu					
	565		570		575

Ile Phe Gln His Leu Met Ala Tyr His Gln Glu Ala Ser Lys Arg Ile  
 580 585 590  
 Ser Ser His Ile Pro Leu Ile Ile Gln Phe Phe Met Leu Gln Thr Tyr  
 595 600 605  
 Gly Gln Gln Leu Gln Lys Ala Met Leu Gln Leu Leu Gln Asp Lys Asp  
 610 615 620  
 Thr Tyr Ser Trp Leu Leu Lys Glu Arg Ser Asp Thr Ser Asp Lys Arg  
 625 630 635 640  
 Lys Phe Leu Lys Glu Arg Leu Ala Arg Leu Thr Gln Ala Arg Arg Arg  
 645 650 655  
 Leu Ala Gln Phe Pro Gly  
 660  
 <210> 9  
 <211> 478  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 9  
 Met Ser Thr Asn Gly Asp Asp His Gln Val Lys Asp Ser Leu Glu Gln  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Cys His Phe Thr Trp Glu Leu Ser Ile Asp Asp Asp Glu Met  
 20 25 30  
 Pro Asp Leu Glu Asn Arg Val Leu Asp Gln Ile Glu Phe Leu Asp Thr  
 35 40 45  
 Lys Tyr Ser Val Gly Ile His Asn Leu Leu Ala Tyr Val Lys His Leu  
 50 55 60  
 Lys Gly Gln Asn Glu Glu Ala Leu Lys Ser Leu Lys Glu Ala Glu Asn  
 65 70 75 80  
 Leu Met Gln Glu Glu His Asp Asn Gln Ala Asn Val Arg Ser Leu Val  
 85 90 95  
 Thr Trp Gly Asn Phe Ala Trp Met Tyr Tyr His Met Gly Arg Leu Ala  
 100 105 110  
 Glu Ala Gln Thr Tyr Leu Asp Lys Val Glu Asn Ile Cys Lys Lys Leu  
 115 120 125  
 Ser Asn Pro Phe Arg Tyr Arg Met Glu Cys Pro Glu Ile Asp Cys Glu  
 130 135 140  
 Glu Gly Trp Ala Leu Leu Lys Cys Gly Gly Lys Asn Tyr Glu Arg Ala  
 145 150 155 160  
 Lys Ala Cys Phe Glu Lys Val Leu Glu Val Asp Pro Glu Asn Pro Glu  
 165 170 175

Ser Ser Ala Gly Tyr Ala Ile Ser Ala Tyr Arg Leu Asp Gly Phe Lys  
 180 185 190  
 Leu Ala Thr Lys Asn His Lys Pro Phe Ser Leu Leu Pro Leu Arg Gln  
 195 200 205  
 Ala Val Arg Leu Asn Pro Asp Asn Gly Tyr Ile Lys Val Leu Leu Ala  
 210 215 220  
 Leu Lys Leu Gln Asp Glu Gly Gln Glu Ala Glu Gly Glu Lys Tyr Ile  
 225 230 235 240  
 Glu Glu Ala Leu Ala Asn Met Ser Ser Gln Thr Tyr Val Phe Arg Tyr  
 245 250 255  
 Ala Ala Lys Phe Tyr Arg Arg Lys Gly Ser Val Asp Lys Ala Leu Glu  
 260 265 270  
 Leu Leu Lys Lys Ala Leu Gln Glu Thr Pro Thr Ser Val Leu Leu His  
 275 280 285  
 His Gln Ile Gly Leu Cys Tyr Lys Ala Gln Met Ile Gln Ile Lys Glu  
 290 295 300  
 Ala Thr Lys Gly Gln Pro Arg Gly Gln Asn Arg Glu Lys Leu Asp Lys  
 305 310 315 320  
 Met Ile Arg Ser Ala Ile Phe His Phe Glu Ser Ala Val Glu Lys Lys  
 325 330 335  
 Pro Thr Phe Glu Val Ala His Leu Asp Leu Ala Arg Met Tyr Ile Glu  
 340 345 350  
 Ala Gly Asn His Arg Lys Ala Glu Glu Asn Phe Gln Lys Leu Leu Cys  
 355 360 365  
 Met Lys Pro Val Val Glu Glu Thr Met Gln Asp Ile His Phe His Tyr  
 370 375 380  
 Gly Arg Phe Gln Glu Phe Gln Lys Lys Ser Asp Val Asn Ala Ile Ile  
 385 390 395 400  
 His Tyr Leu Lys Ala Ile Lys Ile Glu Gln Ala Ser Leu Thr Arg Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Ile Asn Ser Leu Lys Lys Leu Val Leu Arg Lys Leu Arg Arg  
 420 425 430  
 Lys Ala Leu Asp Leu Glu Ser Leu Ser Leu Leu Gly Phe Val Tyr Lys  
 435 440 445  
 Leu Glu Gly Asn Met Asn Glu Ala Leu Glu Tyr Tyr Glu Arg Ala Leu  
 450 455 460  
 Arg Leu Ala Ala Asp Phe Glu Asn Ser Val Arg Gln Gly Pro  
 465 470 475  
 <210> 10

<211> 1024  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 10  
 Met Glu Arg Arg Ser Arg Arg Lys Ser Arg Arg Asn Gly Arg Ser Thr  
 1                   5                   10                   15  
 Ala Gly Lys Ala Ala Ala Thr Gln Pro Ala Lys Ser Pro Gly Ala Gln  
                   20                   25                   30  
 Leu Trp Leu Phe Pro Ser Ala Ala Gly Leu His Arg Ala Leu Leu Arg  
                   35                   40                   45  
 Arg Val Glu Val Thr Arg Gln Leu Cys Cys Ser Pro Gly Arg Leu Ala  
                   50                   55                   60  
 Val Leu Glu Arg Gly Gly Ala Gly Val Gln Val His Gln Leu Leu Ala  
 65                   70                   75                   80  
 Gly Ser Gly Gly Ala Arg Thr Pro Lys Cys Ile Lys Leu Gly Lys Asn  
                   85                   90                   95  
 Met Lys Ile His Ser Val Asp Gln Gly Ala Glu His Met Leu Ile Leu  
                   100                   105                   110  
 Ser Ser Asp Gly Lys Pro Phe Glu Tyr Asp Asn Tyr Ser Met Lys His  
                   115                   120                   125  
 Leu Arg Phe Glu Ser Ile Leu Gln Glu Lys Lys Ile Ile Gln Ile Thr  
                   130                   135                   140  
 Cys Gly Asp Tyr His Ser Leu Ala Leu Ser Lys Gly Gly Glu Leu Phe  
 145                   150                   155                   160  
 Ala Trp Gly Gln Asn Leu His Gly Gln Leu Gly Val Gly Arg Lys Phe  
                   165                   170                   175  
 Pro Ser Thr Thr Thr Pro Gln Ile Val Glu His Leu Ala Gly Val Pro  
                   180                   185                   190  
 Leu Ala Gln Ile Ser Ala Gly Glu Ala His Ser Met Ala Leu Ser Met  
                   195                   200                   205  
 Ser Gly Asn Ile Tyr Ser Trp Gly Lys Asn Glu Cys Gly Gln Leu Gly  
                   210                   215                   220  
 Leu Gly His Thr Glu Ser Lys Asp Asp Pro Ser Leu Ile Glu Gly Leu  
 225                   230                   235                   240  
 Asp Asn Gln Lys Val Glu Phe Val Ala Cys Gly Gly Ser His Ser Ala  
                   245                   250                   255  
 Leu Leu Thr Gln Asp Gly Leu Leu Phe Thr Phe Gly Ala Gly Lys His  
                   260                   265                   270  
 Gly Gln Leu Gly His Asn Ser Thr Gln Asn Glu Leu Arg Pro Cys Leu

275	280	285
Val Ala Glu Leu	Val Gly Tyr Arg	Val Thr Gln Ile Ala Cys Gly Arg
290	295	300
Trp His Thr Leu	Ala Tyr Val Ser Asp	Leu Gly Lys Val Phe Ser Phe
305	310	315
Gly Ser Gly Lys	Asp Gly Gln Leu Gly	Asn Gly Gly Thr Arg Asp Gln
325	330	335
Leu Met Pro Leu	Pro Val Lys Val Ser	Ser Ser Glu Glu Leu Lys Leu
340	345	350
Glu Ser His Thr	Ser Glu Lys Glu Leu	Ile Met Ile Ala Gly Gly Asn
355	360	365
Gln Ser Ile Leu	Leu Trp Ile Lys Lys	Glu Asn Ser Tyr Val Asn Leu
370	375	380
Lys Arg Thr Ile	Pro Thr Leu Asn Glu	Gly Thr Val Lys Arg Trp Ile
385	390	395
Ala Asp Val Glu	Thr Lys Arg Trp Gln	Ser Thr Lys Arg Glu Ile Gln
405	410	415
Glu Ile Phe Ser	Ser Pro Ala Cys Leu	Thr Gly Ser Phe Leu Arg Lys
420	425	430
Arg Arg Thr Thr	Glu Met Met Pro Val	Tyr Leu Asp Leu Asn Lys Ala
435	440	445
Arg Asn Ile Phe	Lys Glu Leu Thr Gln	Lys Asp Trp Ile Thr Asn Met
450	455	460
Ile Thr Thr Cys	Leu Lys Asp Asn Leu	Leu Lys Arg Leu Pro Phe His
465	470	475
Ser Pro Pro Gln	Glu Ala Leu Glu Ile	Phe Phe Leu Leu Pro Glu Cys
485	490	495
Pro Met Met His	Ile Ser Asn Asn Trp	Glu Ser Leu Val Val Pro Phe
500	505	510
Ala Lys Val Val	Cys Lys Met Ser Asp	Gln Ser Ser Leu Val Leu Glu
515	520	525
Glu Tyr Trp Ala	Thr Leu Gln Glu Ser	Thr Phe Ser Lys Leu Val Gln
530	535	540
Met Phe Lys Thr	Ala Val Ile Cys Gln	Leu Asp Tyr Trp Asp Glu Ser
545	550	555
Ala Glu Glu Asn	Gly Asn Val Gln Ala	Leu Leu Glu Met Leu Lys Lys
565	570	575
Leu His Arg Val	Asn Gln Val Lys Cys	Gln Leu Pro Glu Ser Ile Phe
580	585	590

Gln Val Asp Glu Leu Leu His Arg Leu Asn Phe Phe Val Glu Val Cys  
 595 600 605  
 Arg Arg Tyr Leu Trp Lys Met Thr Val Asp Ala Ser Glu Asn Val Gln  
 610 615 620  
 Cys Cys Val Ile Phe Ser His Phe Pro Phe Ile Phe Asn Asn Leu Ser  
 625 630 635 640  
 Lys Ile Lys Leu Leu His Thr Asp Thr Leu Leu Lys Ile Glu Ser Lys  
 645 650 655  
 Lys His Lys Ala Tyr Leu Arg Ser Ala Ala Ile Glu Glu Glu Arg Glu  
 660 665 670  
 Ser Glu Phe Ala Leu Arg Pro Thr Phe Asp Leu Thr Val Arg Arg Asn  
 675 680 685  
 His Leu Ile Glu Asp Val Leu Asn Gln Leu Ser Gln Phe Glu Asn Glu  
 690 695 700  
 Asp Leu Arg Lys Glu Leu Trp Val Ser Phe Ser Gly Glu Ile Gly Tyr  
 705 710 715 720  
 Asp Leu Gly Gly Val Lys Lys Glu Phe Phe Tyr Cys Leu Phe Ala Glu  
 725 730 735  
 Met Ile Gln Pro Glu Tyr Gly Met Phe Met Tyr Pro Glu Gly Ala Ser  
 740 745 750  
 Cys Met Trp Phe Pro Val Lys Pro Lys Phe Glu Lys Lys Arg Tyr Phe  
 755 760 765  
 Phe Phe Gly Val Leu Cys Gly Leu Ser Leu Phe Asn Cys Asn Val Ala  
 770 775 780  
 Asn Leu Pro Phe Pro Leu Ala Leu Phe Lys Lys Leu Leu Asp Gln Met  
 785 790 795 800  
 Pro Ser Leu Glu Asp Leu Lys Glu Leu Ser Pro Asp Leu Gly Lys Asn  
 805 810 815  
 Leu Gln Thr Leu Leu Asp Asp Glu Gly Asp Asn Phe Glu Glu Val Phe  
 820 825 830  
 Tyr Ile His Phe Asn Val His Trp Asp Arg Asn Asp Thr Asn Leu Ile  
 835 840 845  
 Pro Asn Gly Ser Ser Ile Thr Val Asn Gln Thr Asn Lys Arg Asp Tyr  
 850 855 860  
 Val Ser Lys Tyr Ile Asn Tyr Ile Phe Asn Asp Ser Val Lys Ala Val  
 865 870 875 880  
 Tyr Glu Glu Phe Arg Arg Gly Phe Tyr Lys Met Cys Asp Glu Asp Ile  
 885 890 895  
 Ile Lys Leu Phe His Pro Glu Glu Leu Lys Asp Val Ile Val Gly Asn







Ile Leu Ser Glu Met Arg Ala Ser Leu Glu Ser Trp Trp Gln Asn Pro		
100	105	110
Val Pro Gly Leu Arg Leu Thr Phe Pro Glu Gln Ser Val Pro Gly Ala		
115	120	125
Leu Gln Phe Arg Leu Thr Ser Val Asp Leu Glu Asp Trp Met Asp Val		
130	135	140
Ser Leu Val Pro Ala Phe Asn Val Leu Gly Gln Ala Gly Ser Gly Val		
145	150	155
Lys Pro Lys Pro Gln Val Tyr Ser Thr Leu Leu Asn Ser Gly Cys Gln		
165	170	175
Gly Gly Glu His Ala Ala Cys Phe Thr Glu Leu Arg Arg Asn Phe Val		
180	185	190
Asn Ile Arg Pro Ala Lys Leu Lys Asn Leu Ile Leu Leu Val Lys His		
195	200	205
Trp Tyr His Gln Val Cys Leu Gln Gly Leu Trp Lys Glu Thr Leu Pro		
210	215	220
Pro Val Tyr Ala Leu Glu Leu Leu Thr Ile Phe Ala Trp Glu Gln Gly		
225	230	235
Cys Lys Lys Asp Ala Phe Ser Leu Ala Glu Gly Leu Arg Thr Val Leu		
245	250	255
Gly Leu Ile Gln Gln His Gln His Leu Cys Val Phe Trp Thr Val Asn		
260	265	270
Tyr Gly Phe Glu Asp Pro Ala Val Gly Gln Phe Leu Gln Arg Gln Leu		
275	280	285
Lys Arg Pro Arg Pro Val Ile Leu Asp Pro Ala Asp Pro Thr Trp Asp		
290	295	300
Leu Gly Asn Gly Ala Ala Trp His Trp Asp Leu Leu Ala Gln Glu Ala		
305	310	315
Ala Ser Cys Tyr Asp His Pro Cys Phe Leu Arg Gly Met Gly Asp Pro		
325	330	335
Val Gln Ser Trp Lys Gly Pro Gly Leu Pro Arg Ala Gly Cys Ser Gly		
340	345	350
Leu Gly His Pro Ile Gln Leu Asp Pro Asn Gln Lys Thr Pro Glu Asn		
355	360	365
Ser Lys Ser Leu Asn Ala Val Tyr Pro Arg Ala Gly Ser Lys Pro Pro		
370	375	380
Ser Cys Pro Ala Pro Gly Pro Thr Gly Ala Ala Ser Ile Val Pro Ser		
385	390	395
Val Pro Gly Met Ala Leu Asp Leu Ser Gln Ile Pro Thr Lys Glu Leu		

	405	410	415
Asp Arg Phe Ile Gln Asp His Leu Lys Pro Ser Pro Gln Phe Gln Glu			
	420	425	430
Gln Val Lys Lys Ala Ile Asp Ile Ile Leu Arg Cys Leu His Glu Asn			
	435	440	445
Cys Val His Lys Ala Ser Arg Val Ser Lys Gly Gly Ser Phe Gly Arg			
	450	455	460
Gly Thr Asp Leu Arg Asp Gly Cys Asp Val Glu Leu Ile Ile Phe Leu			
465	470	475	480
Asn Cys Phe Thr Asp Tyr Lys Asp Gln Gly Pro Arg Arg Ala Glu Ile			
	485	490	495
Leu Asp Glu Met Arg Ala Gln Leu Glu Ser Trp Trp Gln Asp Gln Val			
	500	505	510
Pro Ser Leu Ser Leu Gln Phe Pro Glu Gln Asn Val Pro Glu Ala Leu			
	515	520	525
Gln Phe Gln Leu Val Ser Thr Ala Leu Lys Ser Trp Thr Asp Val Ser			
	530	535	540
Leu Leu Pro Ala Phe Asp Ala Val Gly Gln Leu Ser Ser Gly Thr Lys			
545	550	555	560
Pro Asn Pro Gln Val Tyr Ser Arg Leu Leu Thr Ser Gly Cys Gln Glu			
	565	570	575
Gly Glu His Lys Ala Cys Phe Ala Glu Leu Arg Arg Asn Phe Met Asn			
	580	585	590
Ile Arg Pro Val Lys Leu Lys Asn Leu Ile Leu Leu Val Lys His Trp			
	595	600	605
Tyr Arg Gln Val Ala Ala Gln Asn Lys Gly Lys Gly Pro Ala Pro Ala			
	610	615	620
Ser Leu Pro Pro Ala Tyr Ala Leu Glu Leu Leu Thr Ile Phe Ala Trp			
625	630	635	640
Glu Gln Gly Cys Arg Gln Asp Cys Phe Asn Met Ala Gln Gly Phe Arg			
	645	650	655
Thr Val Leu Gly Leu Val Gln Gln His Gln Gln Leu Cys Val Tyr Trp			
	660	665	670
Thr Val Asn Tyr Ser Thr Glu Asp Pro Ala Met Arg Met His Leu Leu			
	675	680	685
Gly Gln Leu Arg Lys Pro Arg Pro Leu Val Leu Asp Pro Ala Asp Pro			
	690	695	700
Thr Trp Asn Val Gly His Gly Ser Trp Glu Leu Leu Ala Gln Glu Ala			
705	710	715	720

Ala Ala Leu Gly Met Gln Ala Cys Phe Leu Ser Arg Asp Gly Thr Ser  
725 730 735

Val Gln Pro Trp Asp Val Met Pro Ala Leu Leu Tyr Gln Thr Pro Ala  
740 745 750

Gly Asp Leu Asp Lys Phe Ile Ser Glu Phe Leu Gln Pro Asn Arg Gln  
755 760 765

Phe Leu Ala Gln Val Asn Lys Ala Val Asp Thr Ile Cys Ser Phe Leu  
770 775 780

Lys Glu Asn Cys Phe Arg Asn Ser Pro Ile Lys Val Ile Lys Val Val  
785 790 795 800

Lys Gly Gly Ser Ser Ala Lys Gly Thr Ala Leu Arg Gly Arg Ser Asp  
805 810 815

Ala Asp Leu Val Val Phe Leu Ser Cys Phe Ser Gln Phe Thr Glu Gln  
820 825 830

Gly Asn Lys Arg Ala Glu Ile Ile Ser Glu Ile Arg Ala Gln Leu Glu  
835 840 845

Ala Cys Gln Gln Glu Arg Gln Phe Glu Val Lys Phe Glu Val Ser Lys  
850 855 860

Trp Glu Asn Pro Arg Val Leu Ser Phe Ser Leu Thr Ser Gln Thr Met  
865 870 875 880

Leu Asp Gln Ser Val Asp Phe Asp Val Leu Pro Ala Phe Asp Ala Leu  
885 890 895

Gly Gln Leu Val Ser Gly Ser Arg Pro Ser Ser Gln Val Tyr Val Asp  
900 905 910

Leu Ile His Ser Tyr Ser Asn Ala Gly Glu Tyr Ser Thr Cys Phe Thr  
915 920 925

Glu Leu Gln Arg Asp Phe Ile Ile Ser Arg Pro Thr Lys Leu Lys Ser  
930 935 940

Leu Ile Arg Leu Val Lys His Trp Tyr Gln Gln Cys Thr Lys Ile Ser  
945 950 955 960

Lys Gly Arg Gly Ser Leu Pro Pro Gln His Gly Leu Glu Leu Leu Thr  
965 970 975

Val Tyr Ala Trp Glu Gln Gly Gly Lys Asp Ser Gln Phe Asn Met Ala  
980 985 990

Glu Gly Phe Arg Thr Val Leu Glu Leu Val Thr Gln Tyr Arg Gln Leu  
995 1000 1005

Cys Ile Tyr Trp Thr Ile Asn Tyr Asn Ala Lys Asp Lys Thr Val  
1010 1015 1020

Gly Asp Phe Leu Lys Gln Gln Leu Gln Lys Pro Arg Pro Ile Ile

1025                      1030                      1035  
 Leu Asp Pro Ala Asp Pro Thr Gly Asn Leu Gly His Asn Ala Arg  
 1040                      1045                      1050  
 Trp Asp Leu Leu Ala Lys Glu Ala Ala Ala Cys Thr Ser Ala Leu  
 1055                      1060                      1065  
 Cys Cys Met Gly Arg Asn Gly Ile Pro Ile Gln Pro Trp Pro Val  
 1070                      1075                      1080  
 Lys Ala Ala Val  
 1085  
 <210> 14  
 <211> 400  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 14  
 Met Met Asp Leu Arg Asn Thr Pro Ala Lys Ser Leu Asp Lys Phe Ile  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Glu Asp Tyr Leu Leu Pro Asp Thr Cys Phe Arg Met Gln Ile Asn His  
                                     20                                      25                                      30  
 Ala Ile Asp Ile Ile Cys Gly Phe Leu Lys Glu Arg Cys Phe Arg Gly  
                                     35                                      40                                      45  
 Ser Ser Tyr Pro Val Cys Val Ser Lys Val Val Lys Gly Gly Ser Ser  
                                     50                                      55                                      60  
 Gly Lys Gly Thr Thr Leu Arg Gly Arg Ser Asp Ala Asp Leu Val Val  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Phe Leu Ser Pro Leu Thr Thr Phe Gln Asp Gln Leu Asn Arg Arg Gly  
                                     85                                      90                                      95  
 Glu Phe Ile Gln Glu Ile Arg Arg Gln Leu Glu Ala Cys Gln Arg Glu  
                                     100                                      105                                      110  
 Arg Ala Phe Ser Val Lys Phe Glu Val Gln Ala Pro Arg Trp Gly Asn  
                                     115                                      120                                      125  
 Pro Arg Ala Leu Ser Phe Val Leu Ser Ser Leu Gln Leu Gly Glu Gly  
                                     130                                      135                                      140  
 Val Glu Phe Asp Val Leu Pro Ala Phe Asp Ala Leu Gly Gln Leu Thr  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Gly Gly Tyr Lys Pro Asn Pro Gln Ile Tyr Val Lys Leu Ile Glu Glu  
                                     165                                      170                                      175  
 Cys Thr Asp Leu Gln Lys Glu Gly Glu Phe Ser Thr Cys Phe Thr Glu  
                                     180                                      185                                      190  
 Leu Gln Arg Asp Phe Leu Lys Gln Arg Pro Thr Lys Leu Lys Ser Leu

195	200	205
Ile Arg Leu Val Lys His Trp Tyr Gln Asn Cys Lys Lys Lys Leu Gly		
210	215	220
Lys Leu Pro Pro Gln Tyr Ala Leu Glu Leu Leu Thr Val Tyr Ala Trp		
225	230	235
240		240
Glu Arg Gly Ser Met Lys Thr His Phe Asn Thr Ala Gln Gly Phe Arg		
245	250	255
Thr Val Leu Glu Leu Val Ile Asn Tyr Gln Gln Leu Cys Ile Tyr Trp		
260	265	270
Thr Lys Tyr Tyr Asp Phe Lys Asn Pro Ile Ile Glu Lys Tyr Leu Arg		
275	280	285
Arg Gln Leu Thr Lys Pro Arg Pro Val Ile Leu Asp Pro Ala Asp Pro		
290	295	300
Thr Gly Asn Leu Gly Gly Gly Asp Pro Lys Gly Trp Arg Gln Leu Ala		
305	310	315
320		320
Gln Glu Ala Glu Ala Trp Leu Asn Tyr Pro Cys Phe Lys Asn Trp Asp		
325	330	335
Gly Ser Pro Val Ser Ser Trp Ile Leu Leu Ala Glu Ser Asn Ser Ala		
340	345	350
Asp Asp Glu Thr Asp Asp Pro Arg Arg Tyr Gln Lys Tyr Gly Tyr Ile		
355	360	365
Gly Thr His Glu Tyr Pro His Phe Ser His Arg Pro Ser Thr Leu Gln		
370	375	380
385		385
Ala Ala Ser Thr Pro Gln Ala Glu Glu Asp Trp Thr Cys Thr Ile Leu		
390	395	400
<210> 15		
<211> 410		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 15		
Met Asn Thr Arg Asn Arg Val Val Asn Ser Gly Leu Gly Ala Ser Pro		
1	5	10
15		15
Ala Ser Arg Pro Thr Arg Asp Pro Gln Asp Pro Ser Gly Arg Gln Gly		
20	25	30
Glu Leu Ser Pro Val Glu Asp Gln Arg Glu Gly Leu Glu Ala Ala Pro		
35	40	45
Lys Gly Pro Ser Arg Glu Ser Val Val His Ala Gly Gln Arg Arg Thr		
50	55	60
Ser Ala Tyr Thr Leu Ile Ala Pro Asn Ile Asn Arg Arg Asn Glu Ile		

65	70	75	80
Gln Arg Ile Ala Glu	Gln Glu Leu Ala Asn	Leu Glu Lys Trp Lys	Glu
	85	90	95
Gln Asn Arg Ala Lys	Pro Val His Leu Val	Pro Arg Arg Leu Gly	Gly
	100	105	110
Ser Gln Ser Glu Thr	Glu Val Arg Gln Lys	Gln Gln Leu Gln	Leu Met
	115	120	125
Gln Ser Lys Tyr Lys	Gln Lys Leu Lys Arg	Glu Glu Ser Val Arg	Ile
	130	135	140
Lys Lys Glu Ala Glu	Glu Ala Glu Leu Gln	Lys Met Lys Ala Ile	Gln
145	150	155	160
Arg Glu Lys Ser Asn	Lys Leu Glu Glu Lys	Lys Arg Leu Gln Glu	Asn
	165	170	175
Leu Arg Arg Glu Ala	Phe Arg Glu His Gln	Gln Tyr Lys Thr Ala	Glu
	180	185	190
Phe Leu Ser Lys Leu	Asn Thr Glu Ser Pro	Asp Arg Ser Ala Cys	Gln
	195	200	205
Ser Ala Val Cys Gly	Pro Gln Ser Ser Thr	Trp Lys Leu Pro Ile	Leu
	210	215	220
Pro Arg Asp His Ser	Trp Ala Arg Ser Trp	Ala Tyr Arg Asp Ser	Leu
225	230	235	240
Lys Ala Glu Glu Asn	Arg Lys Leu Gln Lys	Met Lys Asp Glu Gln	His
	245	250	255
Gln Lys Ser Glu Leu	Leu Glu Leu Lys Arg	Gln Gln Gln Glu Gln	Glu
	260	265	270
Arg Ala Lys Ile His	Gln Thr Glu His Arg	Arg Val Asn Asn Ala	Phe
	275	280	285
Leu Asp Arg Leu Gln	Gly Lys Ser Gln Pro	Gly Gly Leu Glu Gln	Ser
	290	295	300
Gly Gly Cys Trp Asn	Met Asn Ser Gly Asn	Ser Trp Gly Ser Leu	Leu
305	310	315	320
Val Phe Ser Arg His	Leu Arg Val Tyr Glu	Lys Ile Leu Thr Pro	Ile
	325	330	335
Trp Pro Ser Ser Thr	Asp Leu Glu Lys Pro	His Glu Met Leu Phe	Leu
	340	345	350
Asn Val Ile Leu Phe	Ser Leu Thr Val Phe	Thr Leu Ile Ser Thr	Ala
	355	360	365
His Thr Leu Asp Arg	Ala Val Arg Ser Asp	Trp Leu Leu Leu Val	Leu
	370	375	380

Ile Tyr Ala Cys Leu Glu Glu Leu Ile Pro Glu Leu Ile Phe Asn Leu  
 385 390 395 400  
 Tyr Cys Gln Gly Asn Ala Thr Leu Phe Phe  
 405 410  
 <210> 16  
 <211> 490  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 16  
 Met Ser Glu Val Thr Lys Asn Ser Leu Glu Lys Ile Leu Pro Gln Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys His Phe Thr Trp Asn Leu Phe Lys Glu Asp Ser Val Ser Arg  
 20 25 30  
 Asp Leu Glu Asp Arg Val Cys Asn Gln Ile Glu Phe Leu Asn Thr Glu  
 35 40 45  
 Phe Lys Ala Thr Met Tyr Asn Leu Leu Ala Tyr Ile Lys His Leu Asp  
 50 55 60  
 Gly Asn Asn Glu Ala Ala Leu Glu Cys Leu Arg Gln Ala Glu Glu Leu  
 65 70 75 80  
 Ile Gln Gln Glu His Ala Asp Gln Ala Glu Ile Arg Ser Leu Val Thr  
 85 90 95  
 Trp Gly Asn Tyr Ala Trp Val Tyr Tyr His Leu Gly Arg Leu Ser Asp  
 100 105 110  
 Ala Gln Ile Tyr Val Asp Lys Val Lys Gln Thr Cys Lys Lys Phe Ser  
 115 120 125  
 Asn Pro Tyr Ser Ile Glu Tyr Ser Glu Leu Asp Cys Glu Glu Gly Trp  
 130 135 140  
 Thr Gln Leu Lys Cys Gly Arg Asn Glu Arg Ala Lys Val Cys Phe Glu  
 145 150 155 160  
 Lys Ala Leu Glu Glu Lys Pro Asn Asn Pro Glu Phe Ser Ser Gly Leu  
 165 170 175  
 Ala Ile Ala Met Tyr His Leu Asp Asn His Pro Glu Lys Gln Phe Ser  
 180 185 190  
 Thr Asp Val Leu Lys Gln Ala Ile Glu Leu Ser Pro Asp Asn Gln Tyr  
 195 200 205  
 Val Lys Val Leu Leu Gly Leu Lys Leu Gln Lys Met Asn Lys Glu Ala  
 210 215 220  
 Glu Gly Glu Gln Phe Val Glu Glu Ala Leu Glu Lys Ser Pro Cys Gln  
 225 230 235 240

Thr Asp Val Leu Arg Ser Ala Ala Lys Phe Tyr Arg Arg Lys Gly Asp  
 245 250 255  
 Leu Asp Lys Ala Ile Glu Leu Phe Gln Arg Val Leu Glu Ser Thr Pro  
 260 265 270  
 Asn Asn Gly Tyr Leu Tyr His Gln Ile Gly Cys Cys Tyr Lys Ala Lys  
 275 280 285  
 Val Arg Gln Met Gln Asn Thr Gly Glu Ser Glu Ala Ser Gly Asn Lys  
 290 295 300  
 Glu Met Ile Glu Ala Leu Lys Gln Tyr Ala Met Asp Tyr Ser Asn Lys  
 305 310 315 320  
 Ala Leu Glu Lys Gly Leu Asn Pro Leu Asn Ala Tyr Ser Asp Leu Ala  
 325 330 335  
 Glu Phe Leu Glu Thr Glu Cys Tyr Gln Thr Pro Phe Asn Lys Glu Val  
 340 345 350  
 Pro Asp Ala Glu Lys Gln Gln Ser His Gln Arg Tyr Cys Asn Leu Gln  
 355 360 365  
 Lys Tyr Asn Gly Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Gln His Gly Leu Glu  
 370 375 380  
 Gly Leu Ser Ile Ser Lys Lys Ser Thr Asp Lys Glu Glu Ile Lys Asp  
 385 390 395 400  
 Gln Pro Gln Asn Val Ser Glu Asn Leu Leu Pro Gln Asn Ala Pro Asn  
 405 410 415  
 Tyr Trp Tyr Leu Gln Gly Leu Ile His Lys Gln Asn Gly Asp Leu Leu  
 420 425 430  
 Gln Ala Ala Lys Cys Tyr Glu Lys Glu Leu Gly Arg Leu Leu Arg Asp  
 435 440 445  
 Ala Pro Ser Gly Ile Gly Ser Ile Phe Leu Ser Ala Ser Glu Leu Glu  
 450 455 460  
 Asp Gly Ser Glu Glu Met Gly Gln Gly Ala Val Ser Ser Ser Pro Arg  
 465 470 475 480  
 Glu Leu Leu Ser Asn Ser Glu Gln Leu Asn  
 485 490  
 <210> 17  
 <211> 86  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 17  
 Met Lys Ile Phe Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Leu Leu Gly Val Glu  
 1 5 10 15

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

<210> 18

<211> 172

<212> PRT

<213> 智人

<400> 18

Met Gly Asn Gly Glu Ser Gln Leu Ser Ser Val Pro Ala Gln Lys Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Trp Phe Ile Gln Glu Tyr Leu Lys Pro Tyr Glu Glu Cys Gln Thr  
 20 25 30  
 Leu Ile Asp Glu Met Val Asn Thr Ile Cys Asp Val Leu Gln Glu Pro  
 35 40 45  
 Glu Gln Phe Pro Leu Val Gln Gly Val Ala Ile Gly Gly Ser Tyr Gly  
 50 55 60  
 Arg Lys Thr Val Leu Arg Gly Asn Ser Asp Gly Thr Leu Val Leu Phe  
 65 70 75 80  
 Phe Ser Asp Leu Lys Gln Phe Gln Asp Gln Lys Arg Ser Gln Arg Asp  
 85 90 95  
 Ile Leu Asp Lys Thr Gly Asp Lys Leu Lys Phe Cys Leu Phe Thr Lys  
 100 105 110  
 Trp Leu Lys Asn Asn Phe Glu Ile Gln Lys Ser Leu Asp Gly Phe Thr  
 115 120 125  
 Ile Gln Val Phe Thr Lys Asn Gln Arg Ile Ser Phe Glu Val Leu Ala  
 130 135 140  
 Ala Phe Asn Ala Leu Ser Lys His Cys Trp Val Ser Gly Glu Lys Ser  
 145 150 155 160  
 Gln Arg Ser Gly Cys Gln Thr Ala Leu Cys Asn Leu  
 165 170

<210> 19

<211> 318

<212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 19  
 Met Asp Lys Gln Asn Ser Gln Met Asn Ala Ser His Pro Glu Thr Asn  
 1                   5                   10                   15  
 Leu Pro Val Gly Tyr Pro Pro Gln Tyr Pro Pro Thr Ala Phe Gln Gly  
                   20                   25                   30  
 Pro Pro Gly Tyr Ser Gly Tyr Pro Gly Pro Gln Val Ser Tyr Pro Pro  
                   35                   40                   45  
 Pro Pro Ala Gly His Ser Gly Pro Gly Pro Ala Gly Phe Pro Val Pro  
                   50                   55                   60  
 Asn Gln Pro Val Tyr Asn Gln Pro Val Tyr Asn Gln Pro Val Gly Ala  
 65                   70                   75                   80  
 Ala Gly Val Pro Trp Met Pro Ala Pro Gln Pro Pro Leu Asn Cys Pro  
                   85                   90                   95  
 Pro Gly Leu Glu Tyr Leu Ser Gln Ile Asp Gln Ile Leu Ile His Gln  
                   100                   105                   110  
 Gln Ile Glu Leu Leu Glu Val Leu Thr Gly Phe Glu Thr Asn Asn Lys  
                   115                   120                   125  
 Tyr Glu Ile Lys Asn Ser Phe Gly Gln Arg Val Tyr Phe Ala Ala Glu  
                   130                   135                   140  
 Asp Thr Asp Cys Cys Thr Arg Asn Cys Cys Gly Pro Ser Arg Pro Phe  
 145                   150                   155                   160  
 Thr Leu Arg Ile Ile Asp Asn Met Gly Gln Glu Val Ile Thr Leu Glu  
                   165                   170                   175  
 Arg Pro Leu Arg Cys Ser Ser Cys Cys Cys Pro Cys Cys Leu Gln Glu  
                   180                   185                   190  
 Ile Glu Ile Gln Ala Pro Pro Gly Val Pro Ile Gly Tyr Val Ile Gln  
                   195                   200                   205  
 Thr Trp His Pro Cys Leu Pro Lys Phe Thr Ile Gln Asn Glu Lys Arg  
                   210                   215                   220  
 Glu Asp Val Leu Lys Ile Ser Gly Pro Cys Val Val Cys Ser Cys Cys  
 225                   230                   235                   240  
 Gly Asp Val Asp Phe Glu Ile Lys Ser Leu Asp Glu Gln Cys Val Val  
                   245                   250                   255  
 Gly Lys Ile Ser Lys His Trp Thr Gly Ile Leu Arg Glu Ala Phe Thr  
                   260                   265                   270  
 Asp Ala Asp Asn Phe Gly Ile Gln Phe Pro Leu Asp Leu Asp Val Lys  
                   275                   280                   285

Met Lys Ala Val Met Ile Gly Ala Cys Phe Leu Ile Asp Phe Met Phe  
 290 295 300  
 Phe Glu Ser Thr Gly Ser Gln Glu Gln Lys Ser Gly Val Trp  
 305 310 315  
 <210> 20  
 <211> 1688  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 20  
 Met Gly Phe Leu Pro Lys Leu Leu Leu Leu Ala Ser Phe Phe Pro Ala  
 1 5 10 15  
 Gly Gln Ala Ser Trp Gly Val Ser Ser Pro Gln Asp Val Gln Gly Val  
 20 25 30  
 Lys Gly Ser Cys Leu Leu Ile Pro Cys Ile Phe Ser Phe Pro Ala Asp  
 35 40 45  
 Val Glu Val Pro Asp Gly Ile Thr Ala Ile Trp Tyr Tyr Asp Tyr Ser  
 50 55 60  
 Gly Gln Arg Gln Val Val Ser His Ser Ala Asp Pro Lys Leu Val Glu  
 65 70 75 80  
 Ala Arg Phe Arg Gly Arg Thr Glu Phe Met Gly Asn Pro Glu His Arg  
 85 90 95  
 Val Cys Asn Leu Leu Leu Lys Asp Leu Gln Pro Glu Asp Ser Gly Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asn Phe Arg Phe Glu Ile Ser Glu Val Asn Arg Trp Ser Asp Val  
 115 120 125  
 Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Glu Glu Pro Arg Val Pro Thr Ile  
 130 135 140  
 Ala Ser Pro Val Glu Leu Leu Glu Gly Thr Glu Val Asp Phe Asn Cys  
 145 150 155 160  
 Ser Thr Pro Tyr Val Cys Leu Gln Glu Gln Val Arg Leu Gln Trp Gln  
 165 170 175  
 Gly Gln Asp Pro Ala Arg Ser Val Thr Phe Asn Ser Gln Lys Phe Glu  
 180 185 190  
 Pro Thr Gly Val Gly His Leu Glu Thr Leu His Met Ala Met Ser Trp  
 195 200 205  
 Gln Asp His Gly Arg Ile Leu Arg Cys Gln Leu Ser Met Ala Asn His  
 210 215 220  
 Arg Ala Gln Ser Glu Ile His Leu Gln Val Lys Tyr Ala Pro Arg Gly  
 225 230 235 240

Val Lys Ile Leu Leu Ser Pro Ser Gly Arg Asn Ile Leu Pro Gly Glu  
 245 250 255  
 Leu Val Thr Leu Thr Cys Gln Val Asn Ser Ser Tyr Pro Ala Val Ser  
 260 265 270  
 Ser Ile Lys Trp Leu Lys Asp Gly Val Arg Leu Gln Thr Lys Thr Gly  
 275 280 285  
 Val Leu His Leu Pro Gln Ala Ala Trp Ser Asp Ala Gly Val Tyr Thr  
 290 295 300  
 Cys Gln Ala Glu Asn Gly Val Gly Ser Leu Val Ser Pro Pro Ile Ser  
 305 310 315 320  
 Leu His Ile Phe Met Ala Glu Val Gln Val Ser Pro Ala Gly Pro Ile  
 325 330 335  
 Leu Glu Asn Gln Thr Val Thr Leu Val Cys Asn Thr Pro Asn Glu Ala  
 340 345 350  
 Pro Ser Asp Leu Arg Tyr Ser Trp Tyr Lys Asn His Val Leu Leu Glu  
 355 360 365  
 Asp Ala His Ser His Thr Leu Arg Leu His Leu Ala Thr Arg Ala Asp  
 370 375 380  
 Thr Gly Phe Tyr Phe Cys Glu Val Gln Asn Val His Gly Ser Glu Arg  
 385 390 395 400  
 Ser Gly Pro Val Ser Val Val Val Asn His Pro Pro Leu Thr Pro Val  
 405 410 415  
 Leu Thr Ala Phe Leu Glu Thr Gln Ala Gly Leu Val Gly Ile Leu His  
 420 425 430  
 Cys Ser Val Val Ser Glu Pro Leu Ala Thr Leu Val Leu Ser His Gly  
 435 440 445  
 Gly His Ile Leu Ala Ser Thr Ser Gly Asp Ser Asp His Ser Pro Arg  
 450 455 460  
 Phe Ser Gly Thr Ser Gly Pro Asn Ser Leu Arg Leu Glu Ile Arg Asp  
 465 470 475 480  
 Leu Glu Glu Thr Asp Ser Gly Glu Tyr Lys Cys Ser Ala Thr Asn Ser  
 485 490 495  
 Leu Gly Asn Ala Thr Ser Thr Leu Asp Phe His Ala Asn Ala Ala Arg  
 500 505 510  
 Leu Leu Ile Ser Pro Ala Ala Glu Val Val Glu Gly Gln Ala Val Thr  
 515 520 525  
 Leu Ser Cys Arg Ser Gly Leu Ser Pro Thr Pro Asp Ala Arg Phe Ser  
 530 535 540  
 Trp Tyr Leu Asn Gly Ala Leu Leu His Glu Gly Pro Gly Ser Ser Leu

545	550	555	560
Leu Leu Pro Ala Ala Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Tyr His Cys Arg			
	565	570	575
Ala Arg Asp Gly His Ser Ala Ser Gly Pro Ser Ser Pro Ala Val Leu			
	580	585	590
Thr Val Leu Tyr Pro Pro Arg Gln Pro Thr Phe Thr Thr Arg Leu Asp			
	595	600	605
Leu Asp Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Arg Arg Gly Leu Leu Leu Cys			
	610	615	620
Arg Val Asp Ser Asp Pro Pro Ala Arg Leu Gln Leu Leu His Lys Asp			
625	630	635	640
Arg Val Val Ala Thr Ser Leu Pro Ser Gly Gly Gly Cys Ser Thr Cys			
	645	650	655
Gly Gly Cys Ser Pro Arg Met Lys Val Thr Lys Ala Pro Asn Leu Leu			
	660	665	670
Arg Val Glu Ile His Asn Pro Leu Leu Glu Glu Glu Gly Leu Tyr Leu			
	675	680	685
Cys Glu Ala Ser Asn Ala Leu Gly Asn Ala Ser Thr Ser Ala Thr Phe			
	690	695	700
Asn Gly Gln Ala Thr Val Leu Ala Ile Ala Pro Ser His Thr Leu Gln			
705	710	715	720
Glu Gly Thr Glu Ala Asn Leu Thr Cys Asn Val Ser Arg Glu Ala Ala			
	725	730	735
Gly Ser Pro Ala Asn Phe Ser Trp Phe Arg Asn Gly Val Leu Trp Ala			
	740	745	750
Gln Gly Pro Leu Glu Thr Val Thr Leu Leu Pro Val Ala Arg Thr Asp			
	755	760	765
Ala Ala Leu Tyr Ala Cys Arg Ile Leu Thr Glu Ala Gly Ala Gln Leu			
	770	775	780
Ser Thr Pro Val Leu Leu Ser Val Leu Tyr Pro Pro Asp Arg Pro Lys			
785	790	795	800
Leu Ser Ala Leu Leu Asp Met Gly Gln Gly His Met Ala Leu Phe Ile			
	805	810	815
Cys Thr Val Asp Ser Arg Pro Leu Ala Leu Leu Ala Leu Phe His Gly			
	820	825	830
Glu His Leu Leu Ala Thr Ser Leu Gly Pro Gln Val Pro Ser His Gly			
	835	840	845
Arg Phe Gln Ala Lys Ala Glu Ala Asn Ser Leu Lys Leu Glu Val Arg			
	850	855	860



1160	1165	1170
Asn Leu Arg Leu Thr Tyr	Leu Leu Glu Ser His	Gly Gly Gln Leu
1175	1180	1185
Ala Leu Val Leu Cys Thr	Val Asp Ser Arg Pro	Pro Ala Gln Leu
1190	1195	1200
Ala Leu Ser His Ala Gly	Arg Leu Leu Ala Ser	Ser Thr Ala Ala
1205	1210	1215
Ser Val Pro Asn Thr Leu	Arg Leu Glu Leu Arg	Gly Pro Gln Pro
1220	1225	1230
Arg Asp Glu Gly Phe Tyr	Ser Cys Ser Ala Arg	Ser Pro Leu Gly
1235	1240	1245
Gln Ala Asn Thr Ser Leu	Glu Leu Arg Leu Glu	Gly Val Arg Val
1250	1255	1260
Ile Leu Ala Pro Glu Ala	Ala Val Pro Glu Gly	Ala Pro Ile Thr
1265	1270	1275
Val Thr Cys Ala Asp Pro	Ala Ala His Ala Pro	Thr Leu Tyr Thr
1280	1285	1290
Trp Tyr His Asn Gly Arg	Trp Leu Gln Glu Gly	Pro Ala Ala Ser
1295	1300	1305
Leu Ser Phe Leu Val Ala	Thr Arg Ala His Ala	Gly Ala Tyr Ser
1310	1315	1320
Cys Gln Ala Gln Asp Ala	Gln Gly Thr Arg Ser	Ser Arg Pro Ala
1325	1330	1335
Ala Leu Gln Val Leu Tyr	Ala Pro Gln Asp Ala	Val Leu Ser Ser
1340	1345	1350
Phe Arg Asp Ser Arg Ala	Arg Ser Met Ala Val	Ile Gln Cys Thr
1355	1360	1365
Val Asp Ser Glu Pro Pro	Ala Glu Leu Ala Leu	Ser His Asp Gly
1370	1375	1380
Lys Val Leu Ala Thr Ser	Ser Gly Val His Ser	Leu Ala Ser Gly
1385	1390	1395
Thr Gly His Val Gln Val	Ala Arg Asn Ala Leu	Arg Leu Gln Val
1400	1405	1410
Gln Asp Val Pro Ala Gly	Asp Asp Thr Tyr Val	Cys Thr Ala Gln
1415	1420	1425
Asn Leu Leu Gly Ser Ile	Ser Thr Ile Gly Arg	Leu Gln Val Glu
1430	1435	1440
Gly Ala Arg Val Val Ala	Glu Pro Gly Leu Asp	Val Pro Glu Gly
1445	1450	1455

Ala Ala Leu Asn Leu Ser Cys Arg Leu Leu Gly Gly Pro Gly Pro			
1460	1465	1470	
Val Gly Asn Ser Thr Phe Ala Trp Phe Trp Asn Asp Arg Arg Leu			
1475	1480	1485	
His Ala Glu Pro Val Pro Thr Leu Ala Phe Thr His Val Ala Arg			
1490	1495	1500	
Ala Gln Ala Gly Met Tyr His Cys Leu Ala Glu Leu Pro Thr Gly			
1505	1510	1515	
Ala Ala Ala Ser Ala Pro Val Met Leu Arg Val Leu Tyr Pro Pro			
1520	1525	1530	
Lys Thr Pro Thr Met Met Val Phe Val Glu Pro Glu Gly Gly Leu			
1535	1540	1545	
Arg Gly Ile Leu Asp Cys Arg Val Asp Ser Glu Pro Leu Ala Ser			
1550	1555	1560	
Leu Thr Leu His Leu Gly Ser Arg Leu Val Ala Ser Ser Gln Pro			
1565	1570	1575	
Gln Gly Ala Pro Ala Glu Pro His Ile His Val Leu Ala Ser Pro			
1580	1585	1590	
Asn Ala Leu Arg Val Asp Ile Glu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Gln			
1595	1600	1605	
Gly Glu Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Asn Val Leu Gly Ser Ala Ser			
1610	1615	1620	
Thr Ser Thr Tyr Phe Gly Val Arg Ala Leu His Arg Leu His Gln			
1625	1630	1635	
Phe Gln Gln Leu Leu Trp Val Leu Gly Leu Leu Val Gly Leu Leu			
1640	1645	1650	
Leu Leu Leu Leu Gly Leu Gly Ala Cys Tyr Thr Trp Ser Ser Leu			
1655	1660	1665	
Ile Leu Met Gln Pro His Val Arg Pro Gln Pro Val Pro His Pro			
1670	1675	1680	
Trp Ala Glu Val Ile			
1685			
<210> 21			
<211> 372			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 21			
Met Ser Lys Ala Phe Gly Leu Leu Arg Gln Ile Cys Gln Ser Ile Leu			
1	5	10	15

Ala Glu Ser Ser Gln Ser Pro Ala Asp Leu Glu Glu Lys Lys Glu Glu  
 20 25 30  
 Asp Ser Asn Met Lys Arg Glu Gln Pro Arg Glu Arg Pro Arg Ala Trp  
 35 40 45  
 Asp Tyr Pro His Gly Leu Val Gly Leu His Asn Ile Gly Gln Thr Cys  
 50 55 60  
 Cys Leu Asn Ser Leu Ile Gln Val Phe Val Met Asn Val Asp Phe Thr  
 65 70 75 80  
 Arg Ile Leu Lys Arg Ile Thr Val Pro Arg Gly Ala Asp Glu Gln Arg  
 85 90 95  
 Arg Ser Val Pro Phe Gln Met Leu Leu Leu Leu Glu Lys Met Gln Asp  
 100 105 110  
 Ser Arg Gln Lys Ala Val Arg Pro Leu Glu Leu Ala Tyr Cys Leu Gln  
 115 120 125  
 Lys Cys Asn Val Pro Leu Phe Val Gln His Asp Ala Ala Gln Leu Tyr  
 130 135 140  
 Leu Lys Leu Trp Asn Leu Ile Lys Asp Gln Ile Thr Asp Val His Leu  
 145 150 155 160  
 Val Glu Arg Leu Gln Ala Leu Tyr Met Ile Arg Val Lys Asp Ser Leu  
 165 170 175  
 Ile Cys Val Asp Cys Ala Met Glu Ser Ser Arg Asn Ser Ser Met Leu  
 180 185 190  
 Thr Leu Pro Leu Ser Leu Phe Asp Val Asp Ser Lys Pro Leu Lys Thr  
 195 200 205  
 Leu Glu Asp Ala Leu His Cys Phe Phe Gln Pro Arg Glu Leu Ser Ser  
 210 215 220  
 Lys Ser Lys Cys Phe Cys Glu Asn Cys Gly Lys Lys Thr Arg Gly Lys  
 225 230 235 240  
 Gln Val Leu Lys Leu Thr His Leu Pro Gln Thr Leu Thr Ile His Leu  
 245 250 255  
 Met Arg Phe Ser Ile Arg Asn Ser Gln Thr Arg Lys Ile Cys His Ser  
 260 265 270  
 Leu Tyr Phe Pro Gln Ser Leu Asp Phe Ser Gln Ile Leu Pro Met Lys  
 275 280 285  
 Arg Glu Ser Cys Asp Ala Glu Glu Gln Ser Gly Gly Gln Tyr Glu Leu  
 290 295 300  
 Phe Ala Val Ile Ala His Val Gly Met Ala Asp Ser Gly His Tyr Cys  
 305 310 315 320  
 Val Tyr Ile Arg Asn Ala Val Asp Gly Lys Trp Phe Cys Phe Asn Asp

	325		330		335
Ser Asn Ile Cys Leu Val Ser Trp Glu Asp Ile Gln Cys Thr Tyr Gly					
	340		345		350
Asn Pro Asn Tyr His Trp Gln Glu Thr Ala Tyr Leu Leu Val Tyr Met					
	355		360		365
Lys Met Glu Cys					
	370				
<210> 22					
<211> 246					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 22					
Met Val Val Asp Phe Trp Thr Trp Glu Gln Thr Phe Gln Glu Leu Ile					
1	5		10		15
Gln Glu Ala Lys Pro Arg Ala Thr Trp Thr Leu Lys Leu Asp Gly Asn					
	20		25		30
Leu Gln Leu Asp Cys Leu Ala Gln Gly Trp Lys Gln Tyr Gln Gln Arg					
	35		40		45
Ala Phe Gly Trp Phe Arg Cys Ser Ser Cys Gln Arg Ser Trp Ala Ser					
	50		55		60
Ala Gln Val Gln Ile Leu Cys His Thr Tyr Trp Glu His Trp Thr Ser					
65	70		75		80
Gln Gly Gln Val Arg Met Arg Leu Phe Gly Gln Arg Cys Gln Lys Cys					
	85		90		95
Ser Trp Ser Gln Tyr Glu Met Pro Glu Phe Ser Ser Asp Ser Thr Met					
	100		105		110
Arg Ile Leu Ser Asn Leu Val Gln His Ile Leu Lys Lys Tyr Tyr Gly					
	115		120		125
Asn Gly Thr Arg Lys Ser Pro Glu Met Pro Val Ile Leu Glu Val Ser					
	130		135		140
Leu Glu Gly Ser His Asp Thr Ala Asn Cys Glu Ala Cys Thr Leu Gly					
145	150		155		160
Ile Cys Gly Gln Gly Leu Lys Ser Cys Met Thr Lys Pro Ser Lys Ser					
	165		170		175
Leu Leu Pro His Leu Lys Thr Gly Asn Ser Ser Pro Gly Ile Gly Ala					
	180		185		190
Val Tyr Leu Ala Asn Gln Ala Lys Asn Gln Ser Ala Glu Ala Lys Glu					
	195		200		205
Ala Lys Gly Ser Gly Tyr Glu Lys Leu Gly Pro Ser Arg Asp Pro Asp					

210	215	220
Pro Leu Asn Ile Cys Val Phe Ile Leu Leu Leu Val Phe Ile Val Val		
225	230	235
Lys Cys Phe Thr Ser Glu		240
	245	
<210> 23		
<211> 558		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 23		
Met Ala Glu Leu Asn Thr His Val Asn Val Lys Glu Lys Ile Tyr Ala		
1	5	10
Val Arg Ser Val Val Pro Asn Lys Ser Asn Asn Glu Ile Val Leu Val		
	20	25
Leu Gln Gln Phe Asp Phe Asn Val Asp Lys Ala Val Gln Ala Phe Val		
	35	40
Asp Gly Ser Ala Ile Gln Val Leu Lys Glu Trp Asn Met Thr Gly Lys		
	50	55
Lys Lys Asn Asn Lys Arg Lys Arg Ser Lys Ser Lys Gln His Gln Gly		
65	70	75
Asn Lys Asp Ala Lys Asp Lys Val Glu Arg Pro Glu Ala Gly Pro Leu		
	85	90
Gln Pro Gln Pro Pro Gln Ile Gln Asn Gly Pro Met Asn Gly Cys Glu		
	100	105
Lys Asp Ser Ser Ser Thr Asp Ser Ala Asn Glu Lys Pro Ala Leu Ile		
	115	120
Pro Arg Glu Lys Lys Ile Ser Ile Leu Glu Glu Pro Ser Lys Ala Leu		
	130	135
Arg Gly Val Thr Glu Gly Asn Arg Leu Leu Gln Gln Lys Leu Ser Leu		
145	150	155
Asp Gly Asn Pro Lys Pro Ile His Gly Thr Thr Glu Arg Ser Asp Gly		
	165	170
Leu Gln Trp Ser Ala Glu Gln Pro Cys Asn Pro Ser Lys Pro Lys Ala		
	180	185
Lys Thr Ser Pro Val Lys Ser Asn Thr Pro Ala Ala His Leu Glu Ile		
	195	200
Lys Pro Asp Glu Leu Ala Lys Lys Arg Gly Pro Asn Ile Glu Lys Ser		
	210	215
Val Lys Asp Leu Gln Arg Cys Thr Val Ser Leu Thr Arg Tyr Arg Val		

225	230	235	240
Met Ile Lys Glu Glu Val Asp Ser Ser Val Lys Lys Ile Lys Ala Ala			
	245	250	255
Phe Ala Glu Leu His Asn Cys Ile Ile Asp Lys Glu Val Ser Leu Met			
	260	265	270
Ala Glu Met Asp Lys Val Lys Glu Glu Ala Met Glu Ile Leu Thr Ala			
	275	280	285
Arg Gln Lys Lys Ala Glu Glu Leu Lys Arg Leu Thr Asp Leu Ala Ser			
	290	295	300
Gln Met Ala Glu Met Gln Leu Ala Glu Leu Arg Ala Glu Ile Lys His			
305	310	315	320
Phe Val Ser Glu Arg Lys Tyr Asp Glu Glu Leu Gly Lys Ala Ala Arg			
	325	330	335
Phe Ser Cys Asp Ile Glu Gln Leu Lys Ala Gln Ile Met Leu Cys Gly			
	340	345	350
Glu Ile Thr His Pro Lys Asn Asn Tyr Ser Ser Arg Thr Pro Cys Ser			
	355	360	365
Ser Leu Leu Pro Leu Leu Asn Ala His Ala Ala Thr Ser Gly Lys Gln			
	370	375	380
Ser Asn Phe Ser Arg Lys Ser Ser Thr His Asn Lys Pro Ser Glu Gly			
385	390	395	400
Lys Ala Ala Asn Pro Lys Met Val Ser Ser Leu Pro Ser Thr Ala Asp			
	405	410	415
Pro Ser His Gln Thr Met Pro Ala Asn Lys Gln Asn Gly Ser Ser Asn			
	420	425	430
Gln Arg Arg Arg Phe Asn Pro Gln Tyr His Asn Asn Arg Leu Asn Gly			
	435	440	445
Pro Ala Lys Ser Gln Gly Ser Gly Asn Glu Ala Glu Pro Leu Gly Lys			
	450	455	460
Gly Asn Ser Arg His Glu His Arg Arg Gln Pro His Asn Gly Phe Arg			
465	470	475	480
Pro Lys Asn Lys Gly Gly Ala Lys Asn Gln Glu Ala Ser Leu Gly Met			
	485	490	495
Lys Thr Pro Glu Ala Pro Ala His Ser Glu Lys Pro Arg Arg Arg Gln			
	500	505	510
His Ala Ala Asp Thr Ser Glu Ala Arg Pro Phe Arg Gly Ser Val Gly			
	515	520	525
Arg Val Ser Gln Cys Asn Leu Cys Pro Thr Arg Ile Glu Val Ser Thr			
	530	535	540



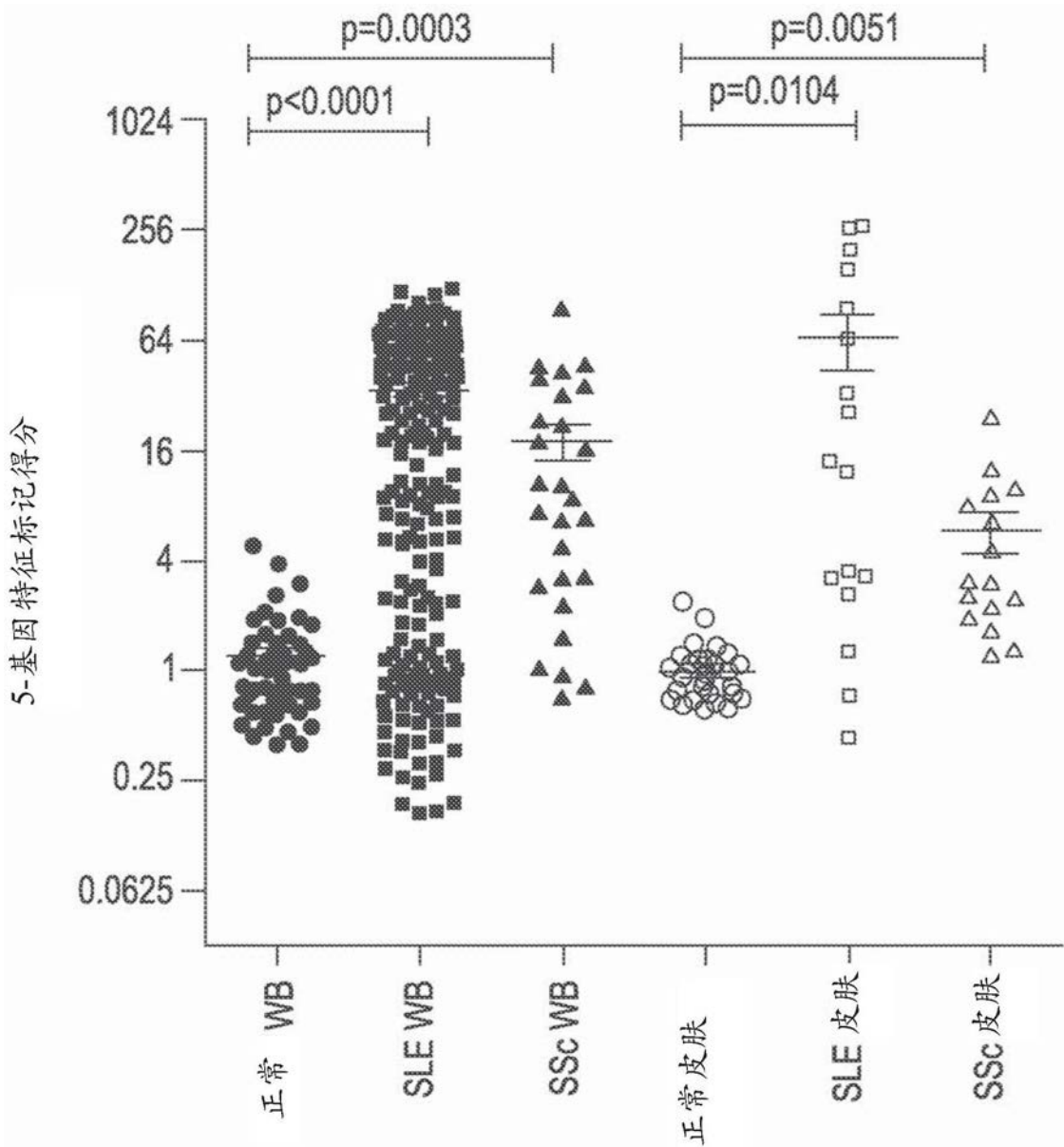


图1

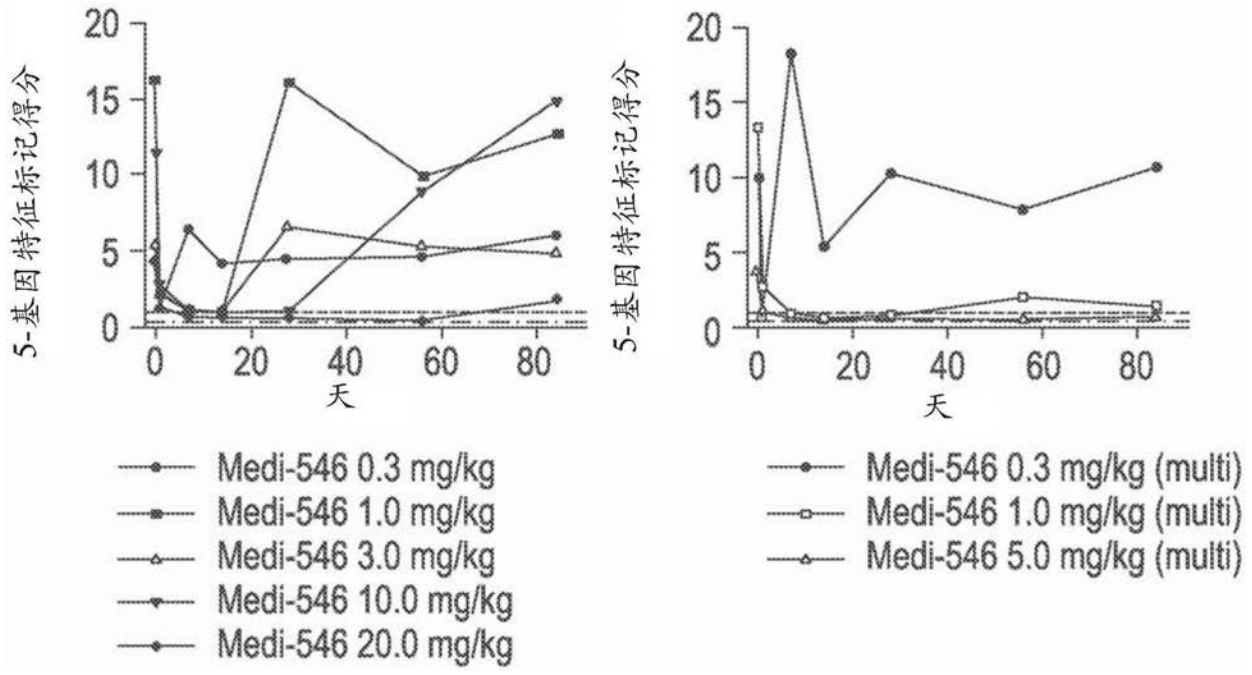


图2A

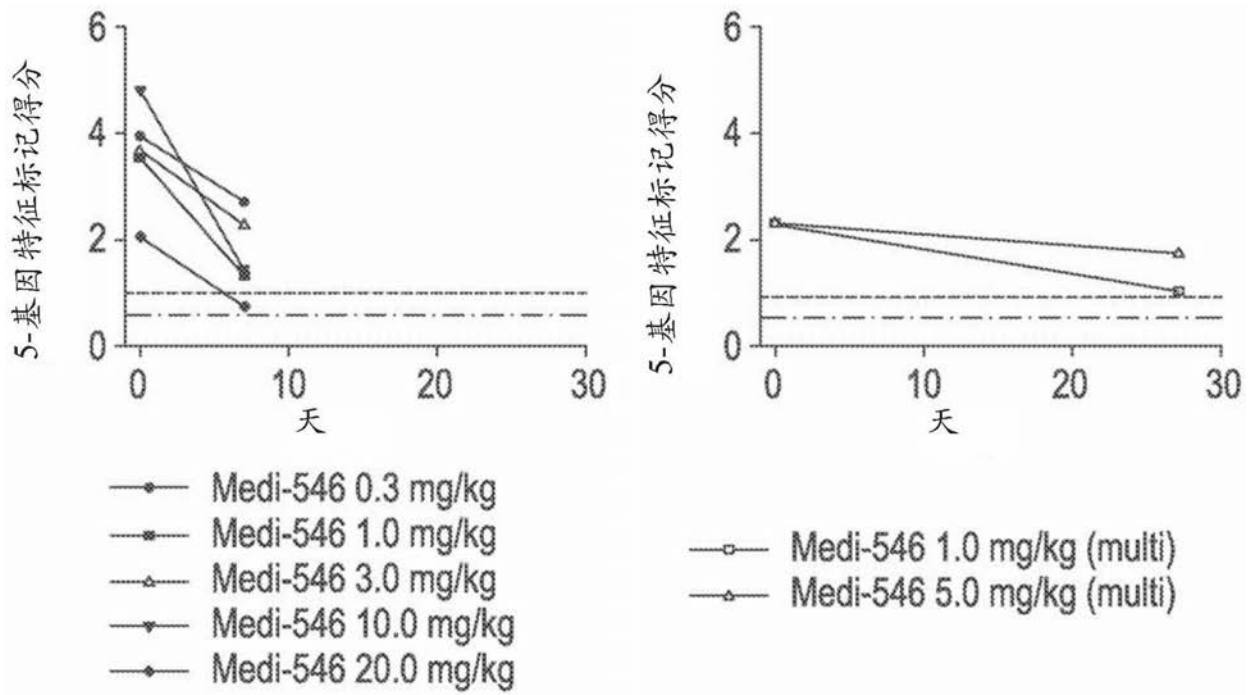


图2B

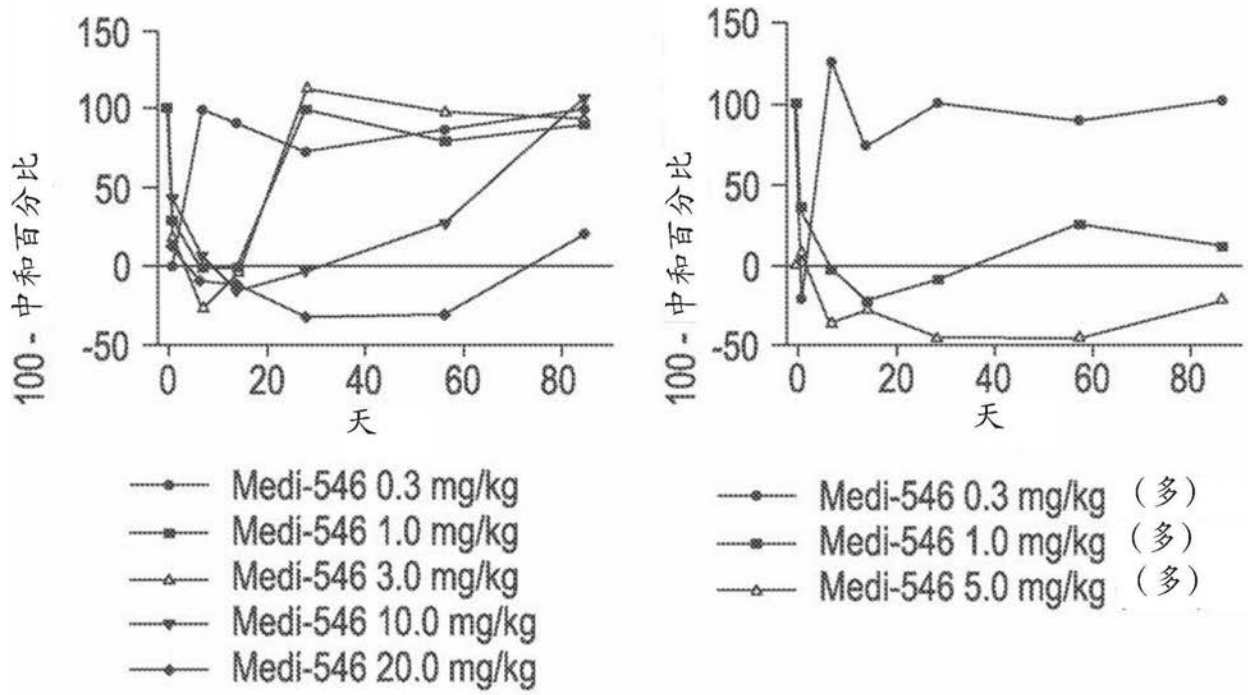


图2C

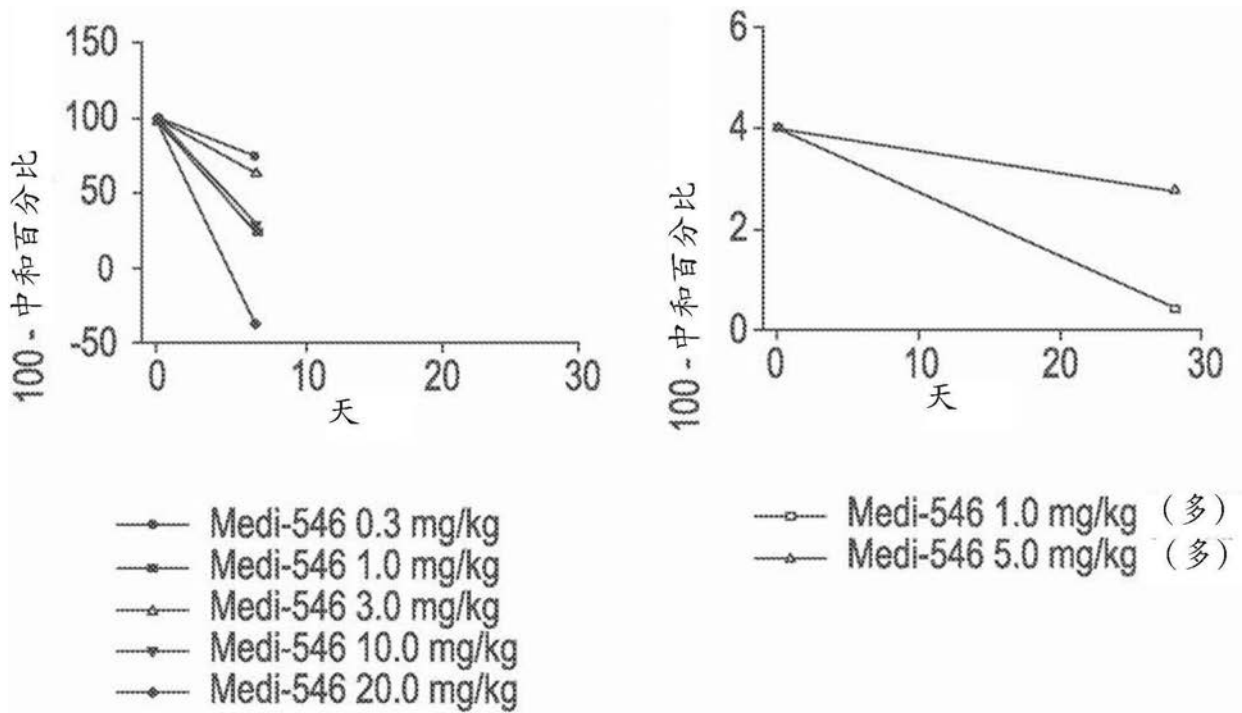


图2D

(t=0 min)

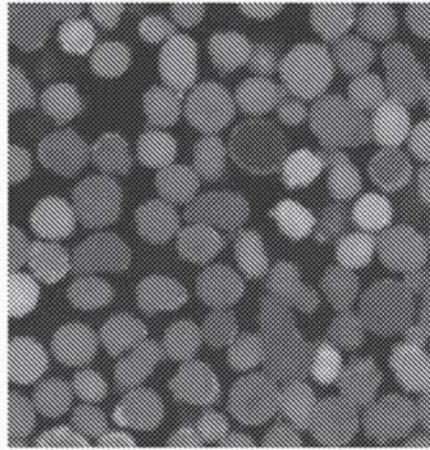


图3A

(t=40 min)

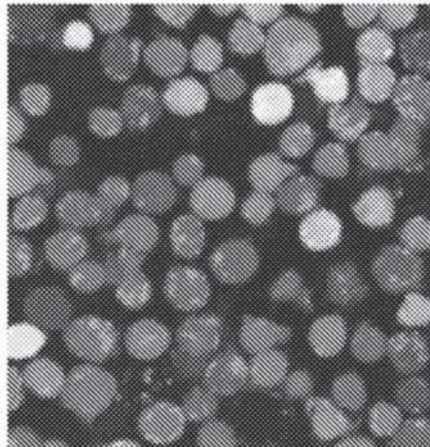


图3B

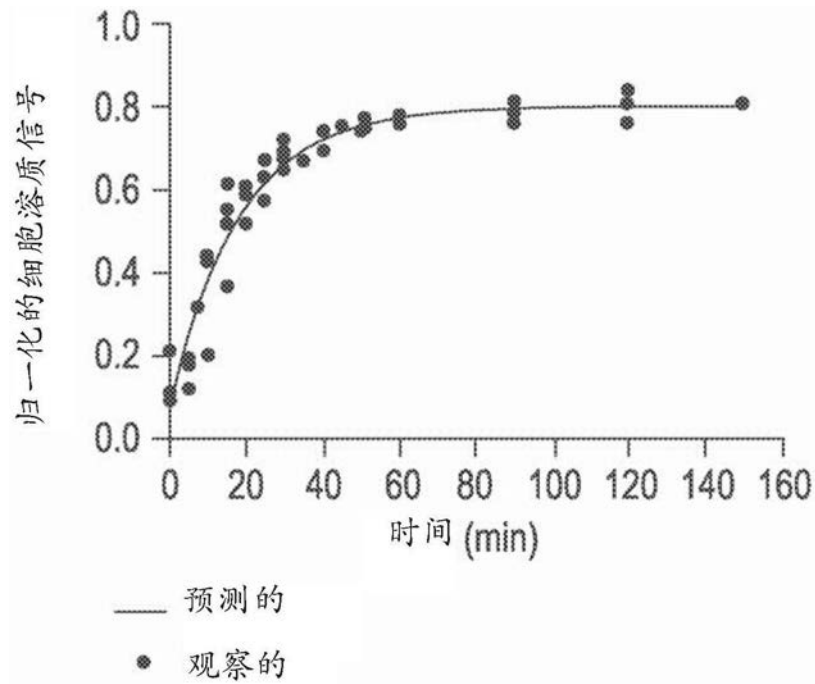


图3C



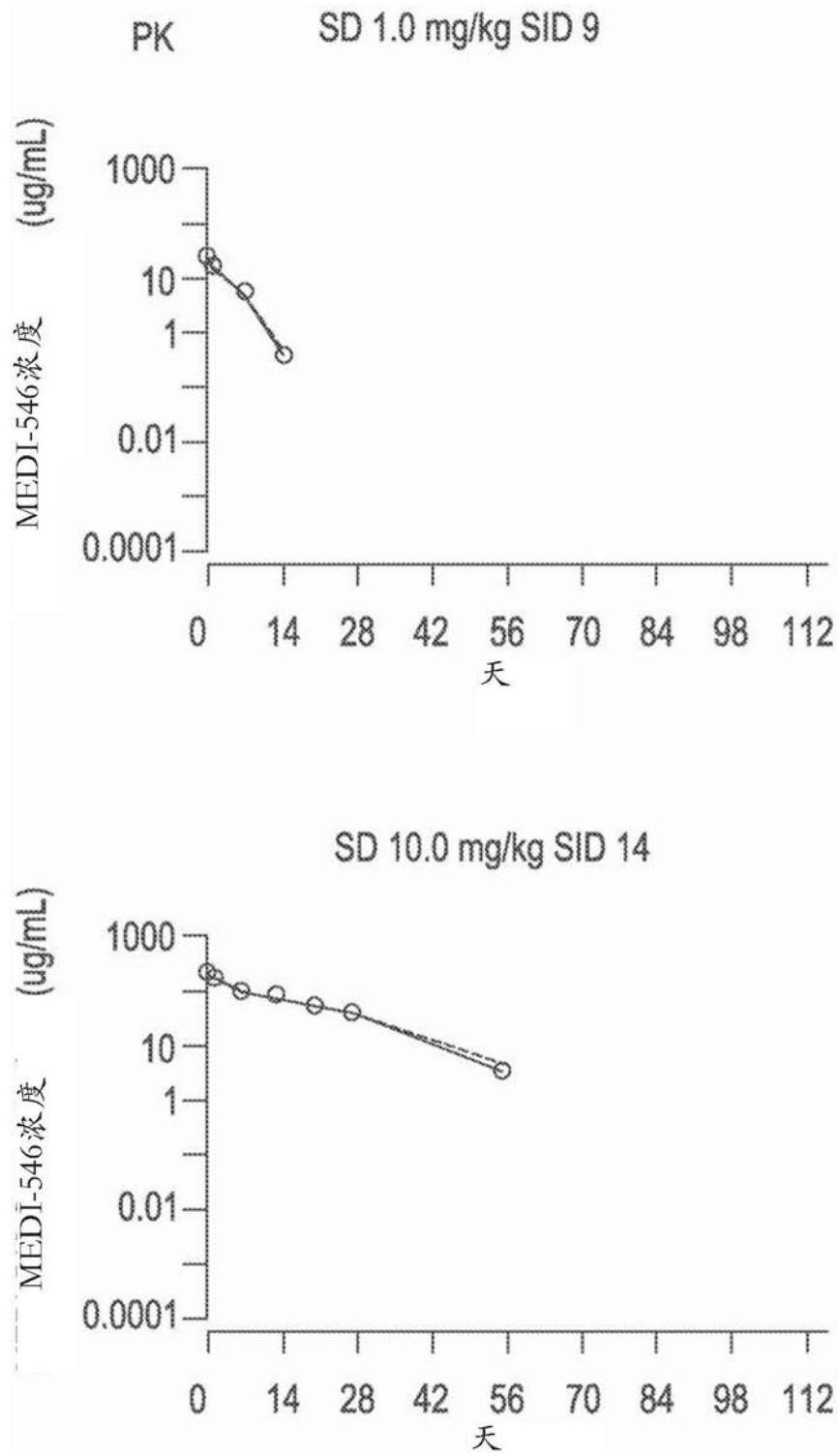


图5A

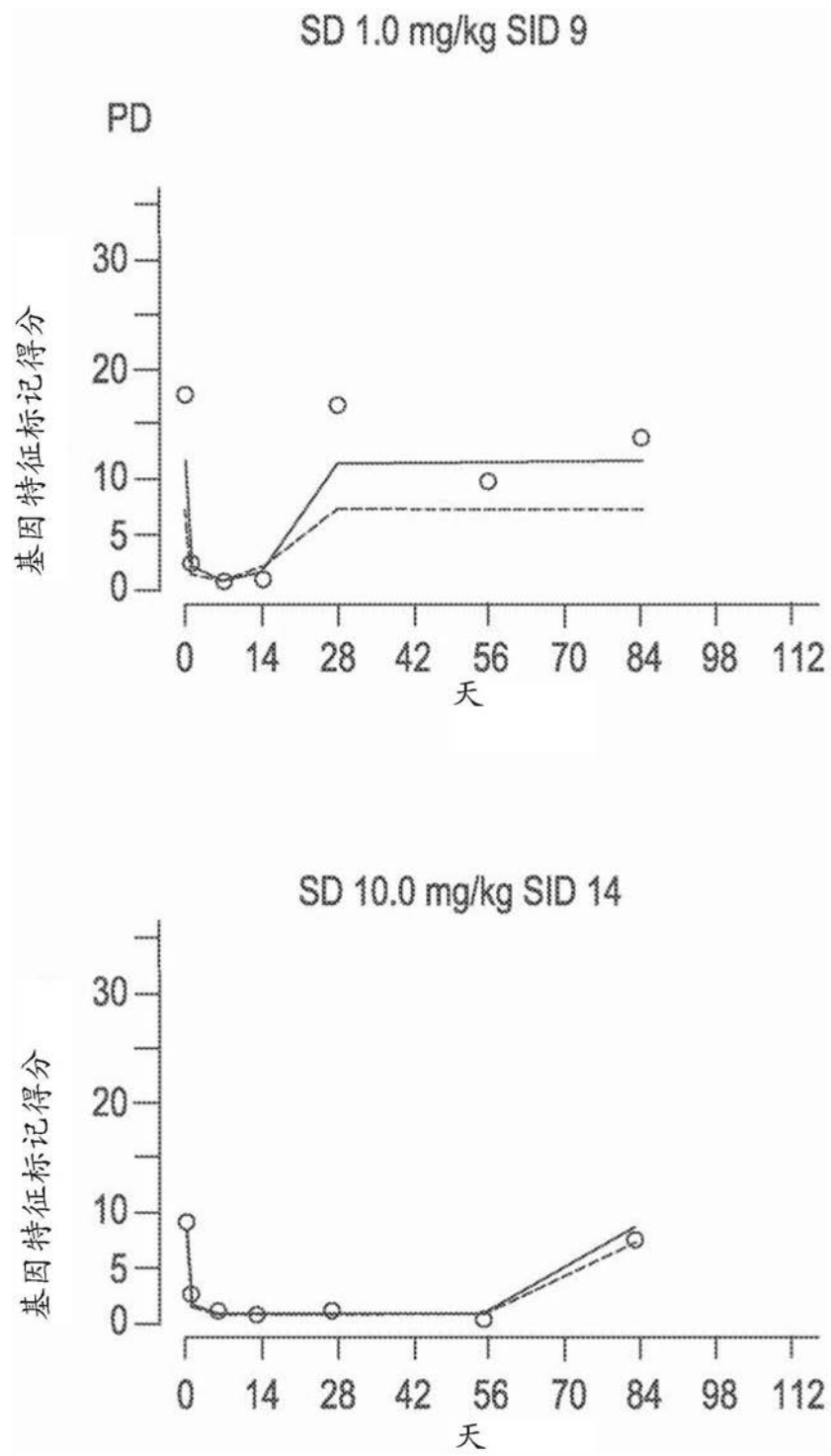


图5B

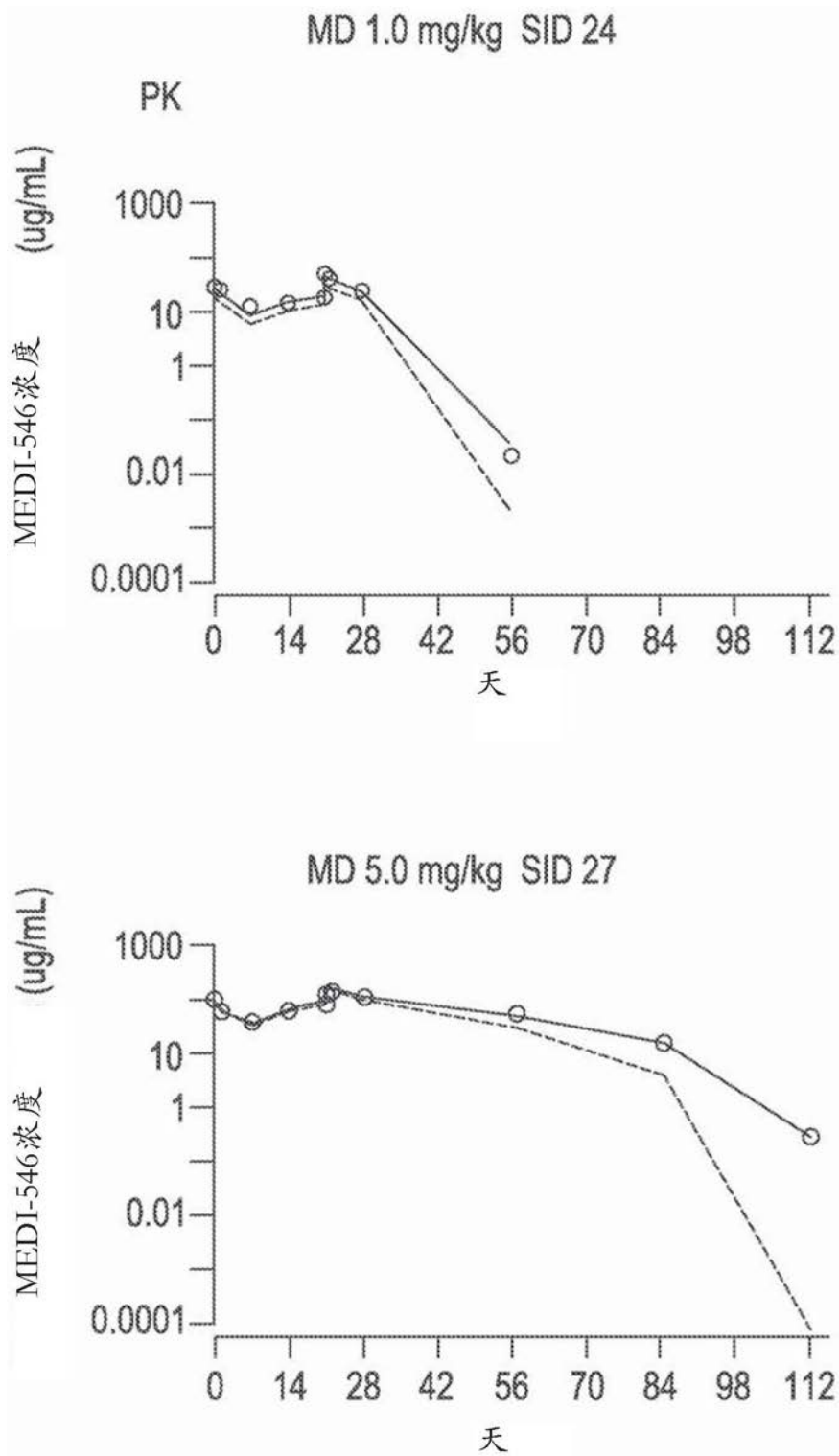


图5C

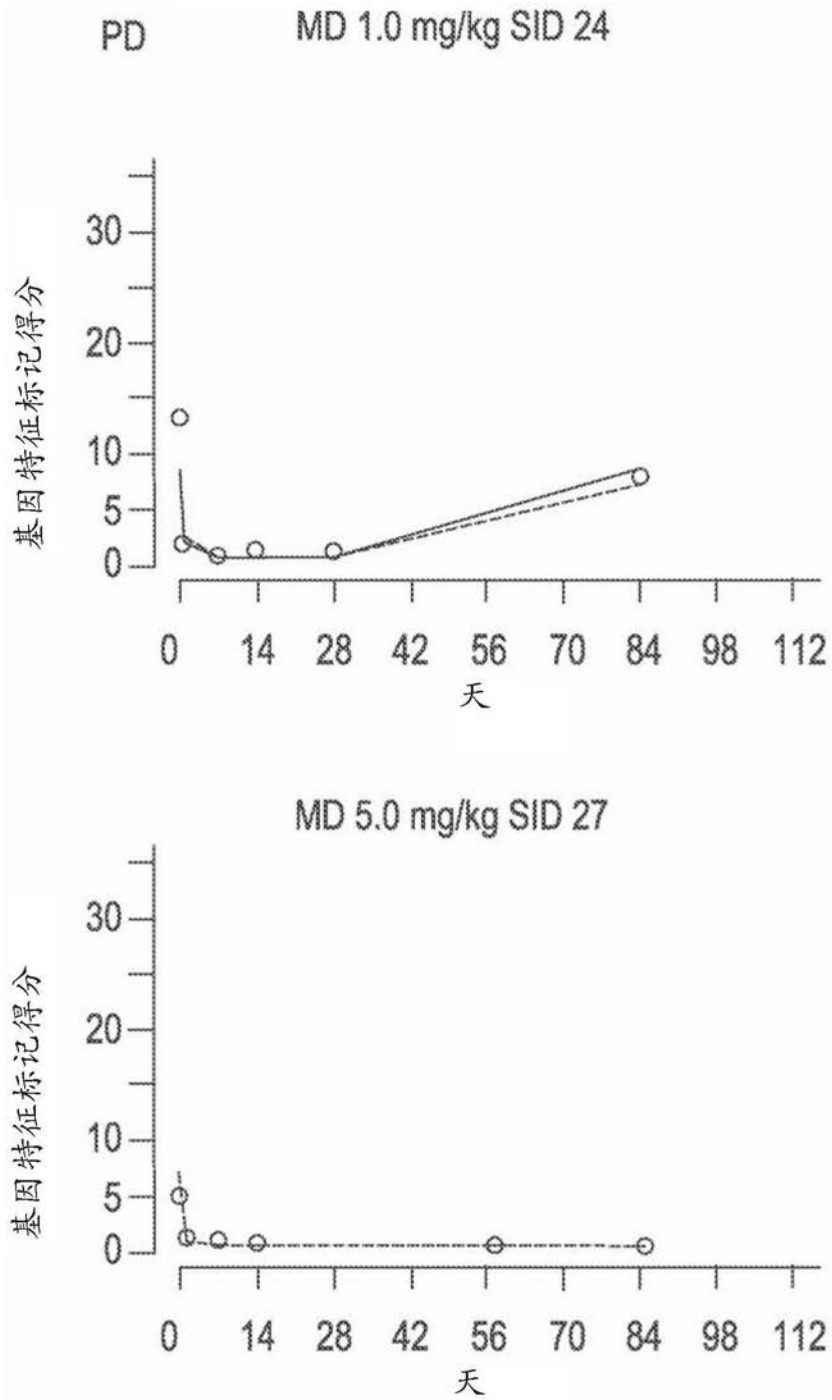


图5D

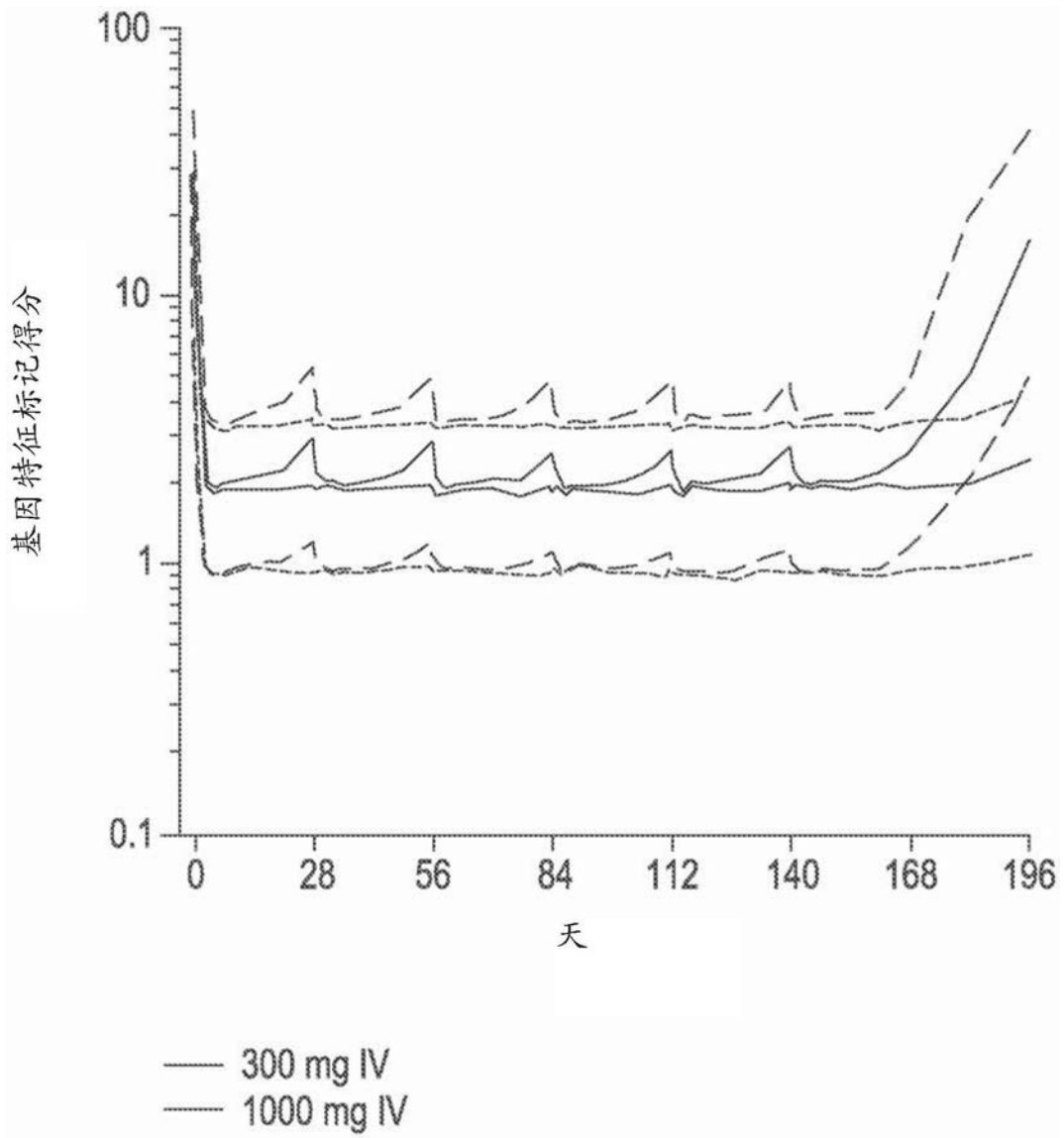


图6A

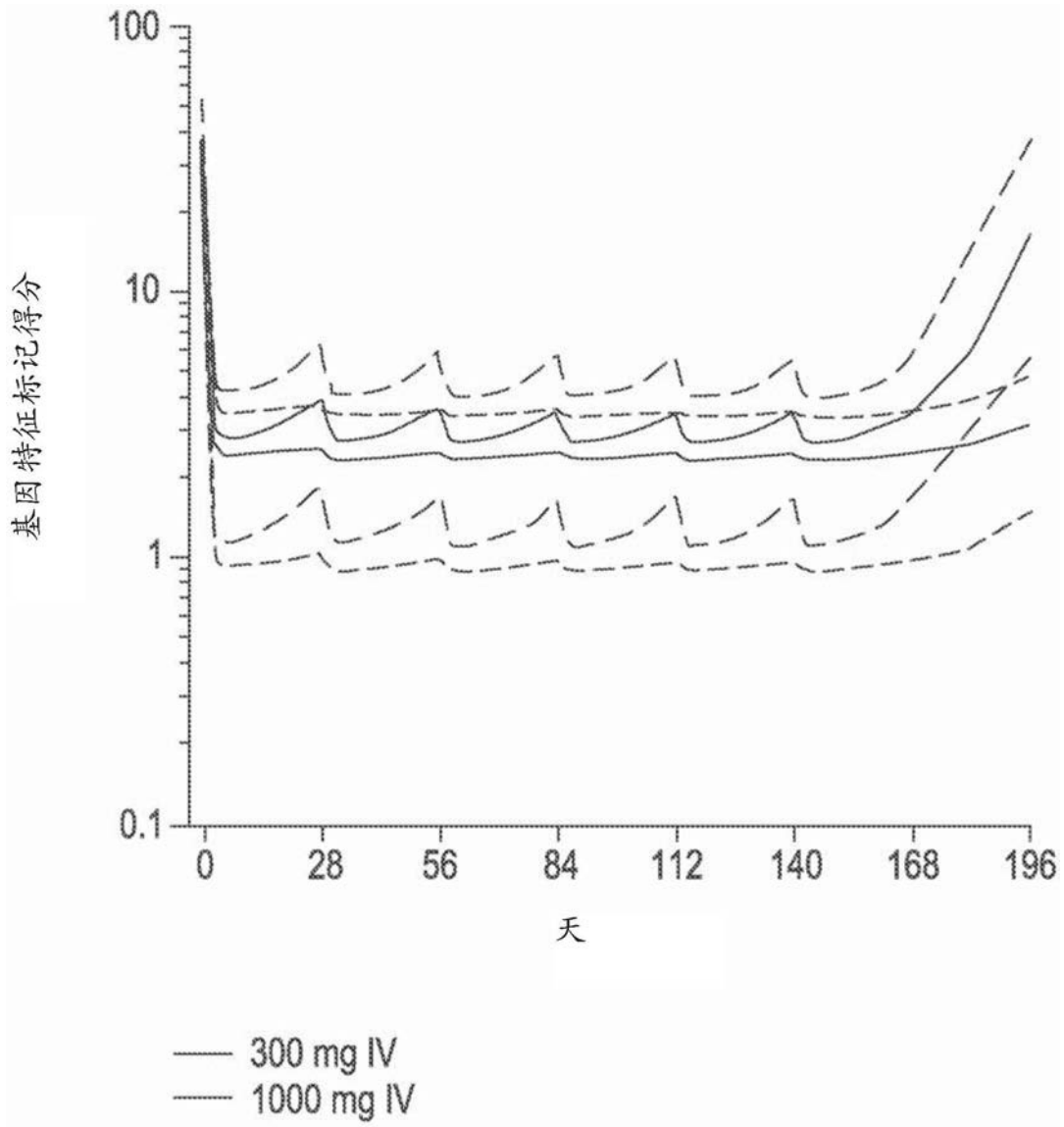


图6B

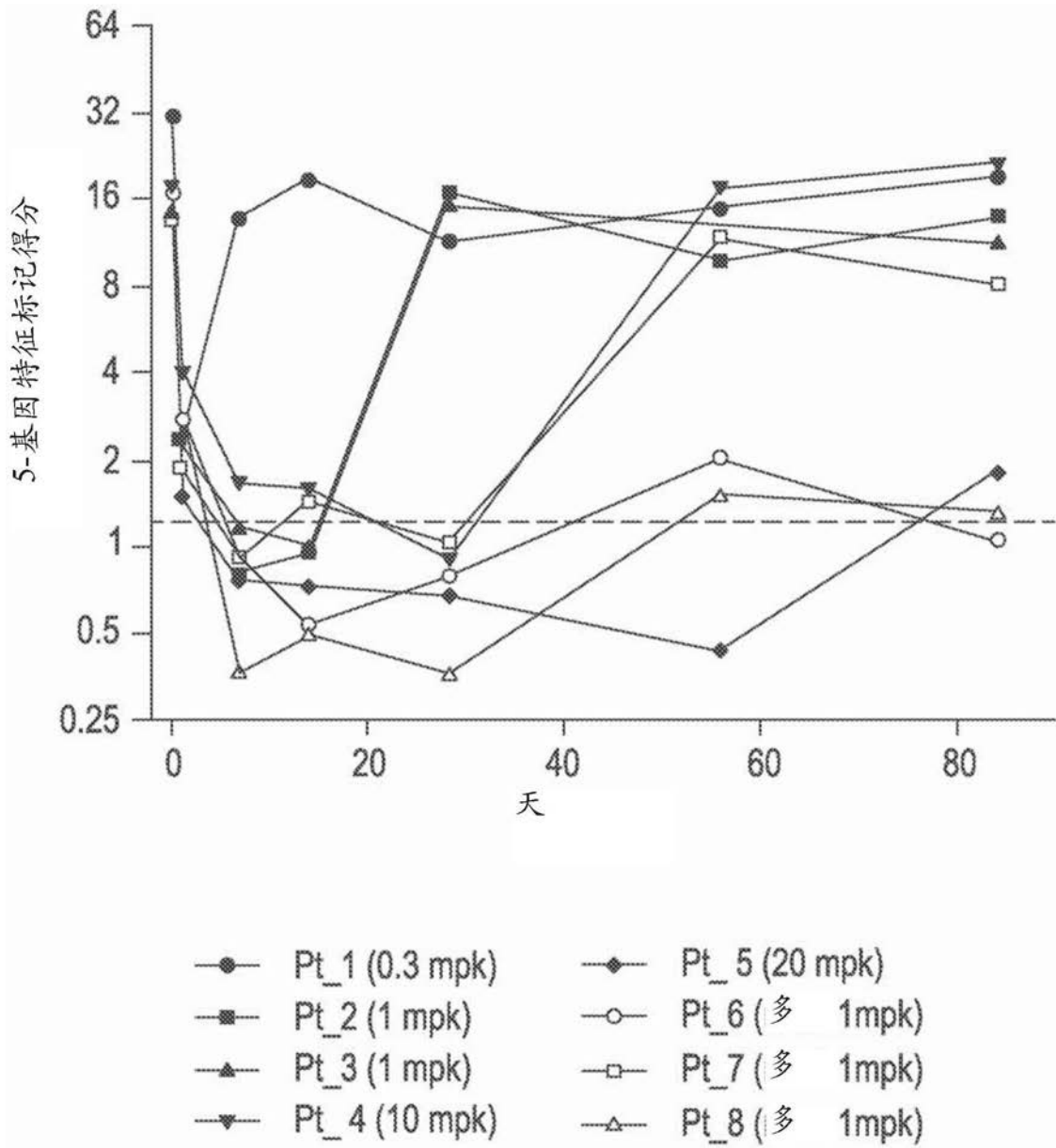


图7

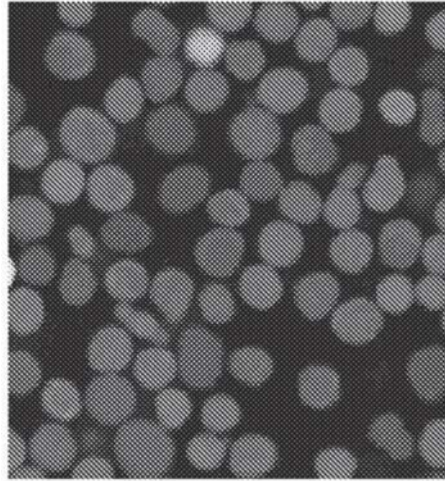


图8A

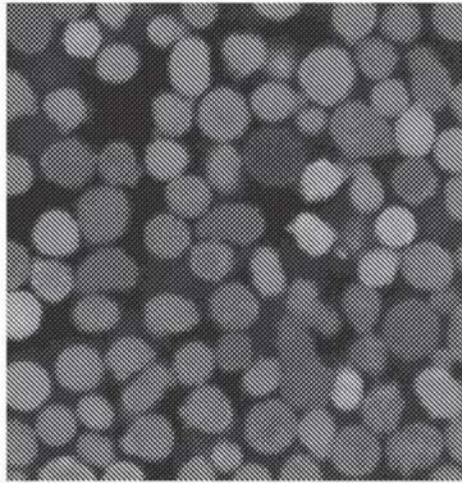


图8B

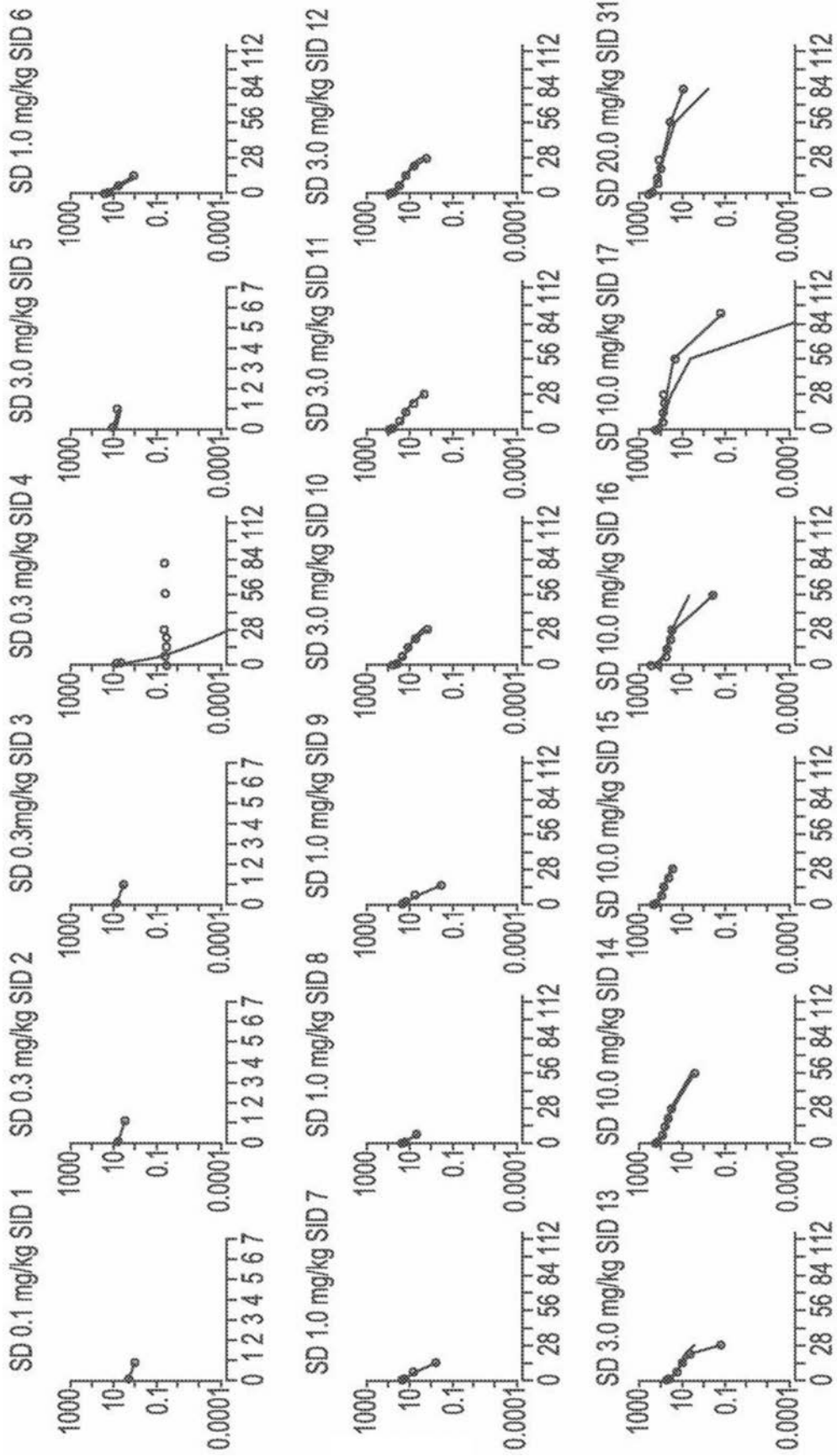


图9A

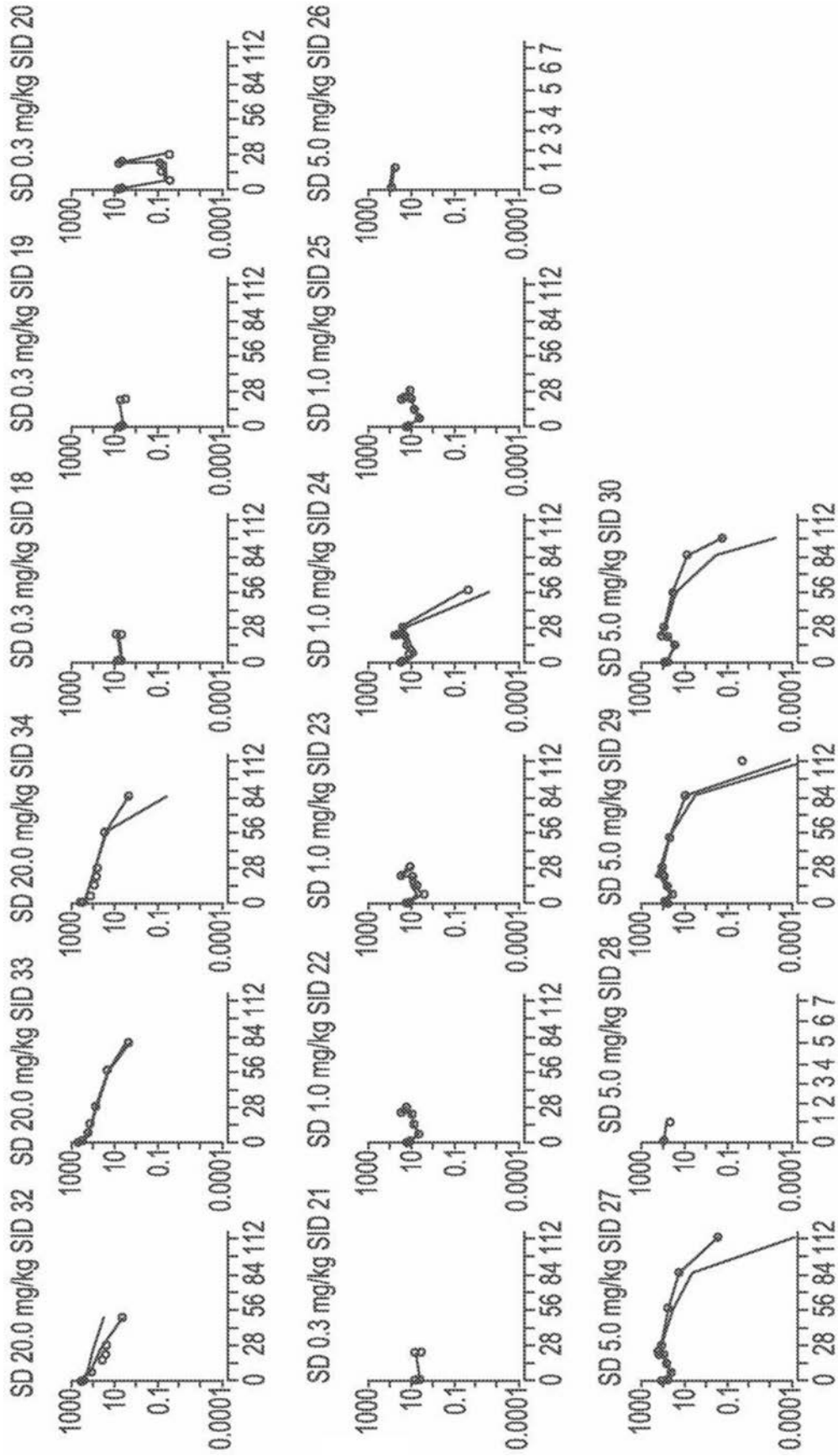


图9B

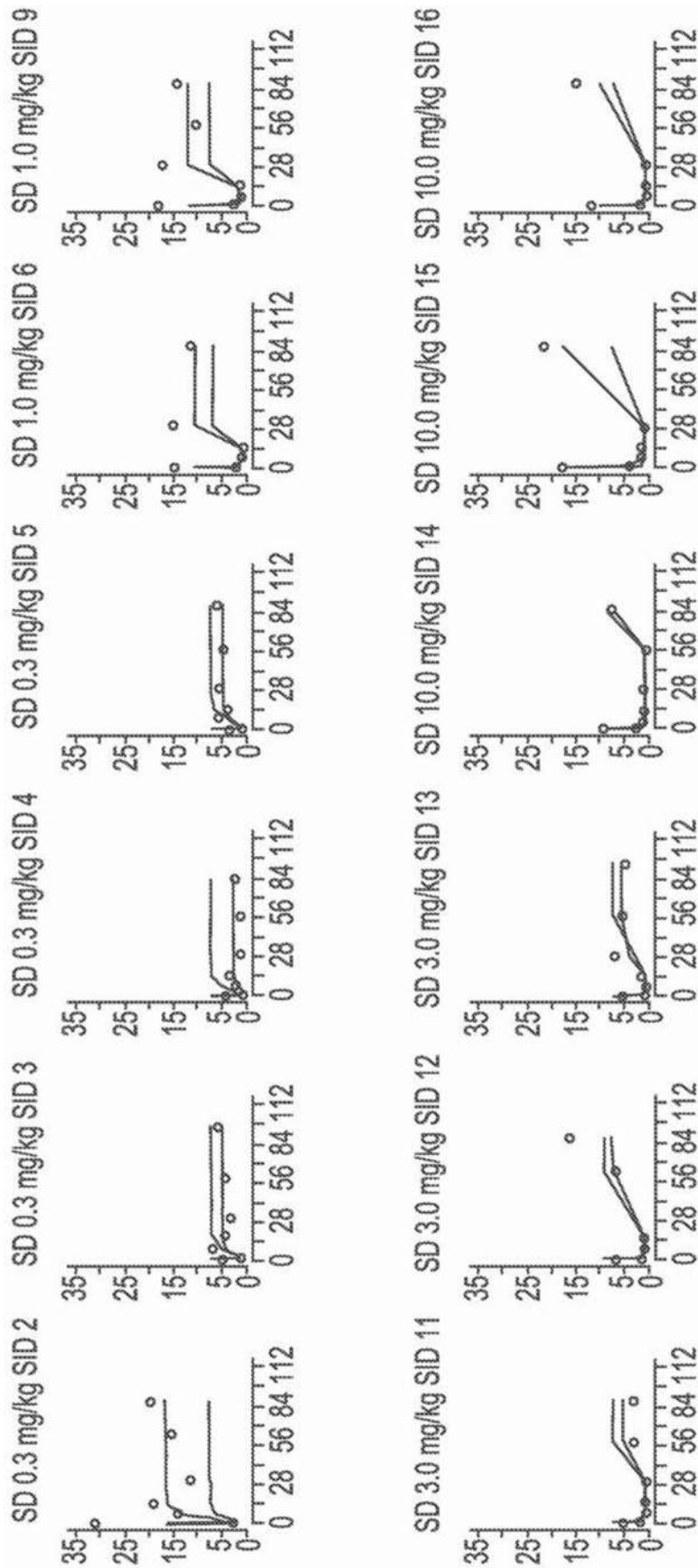


图10A

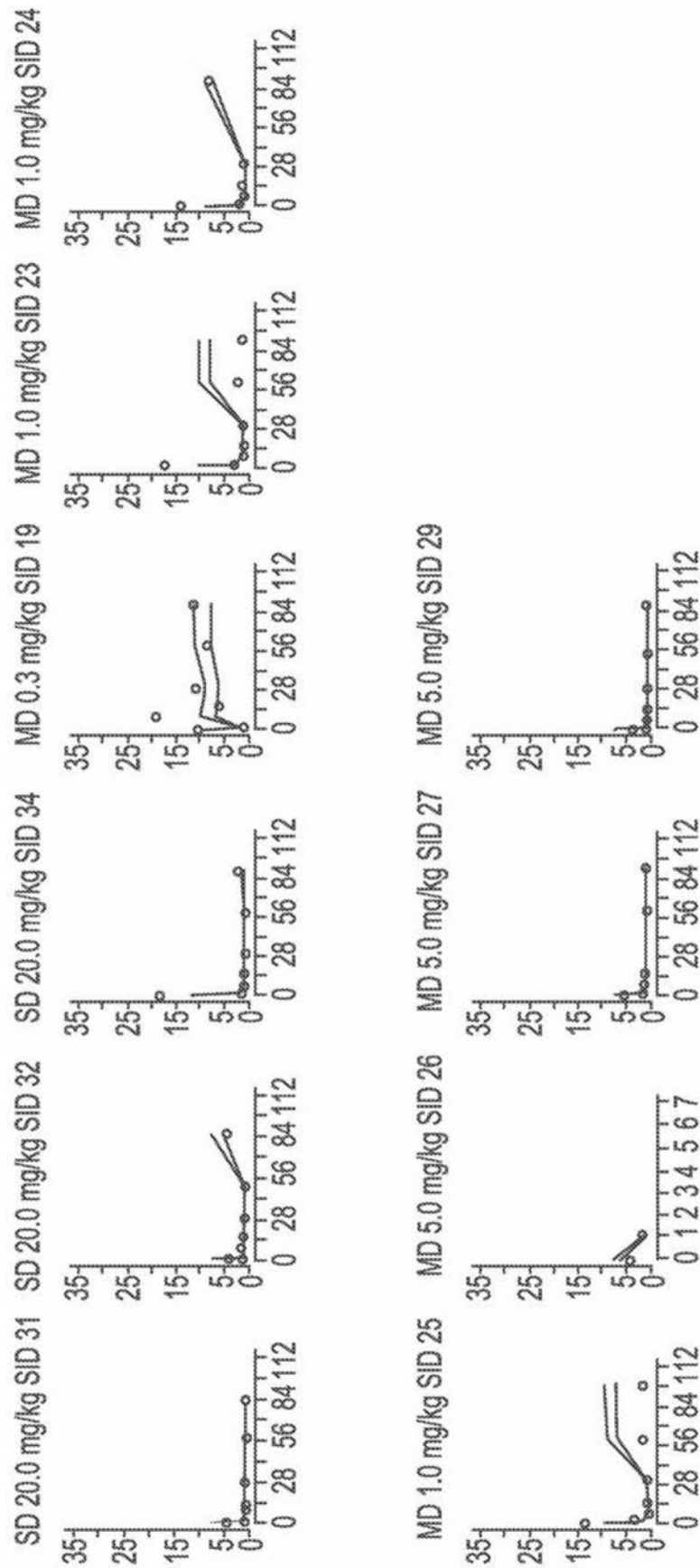


图10B

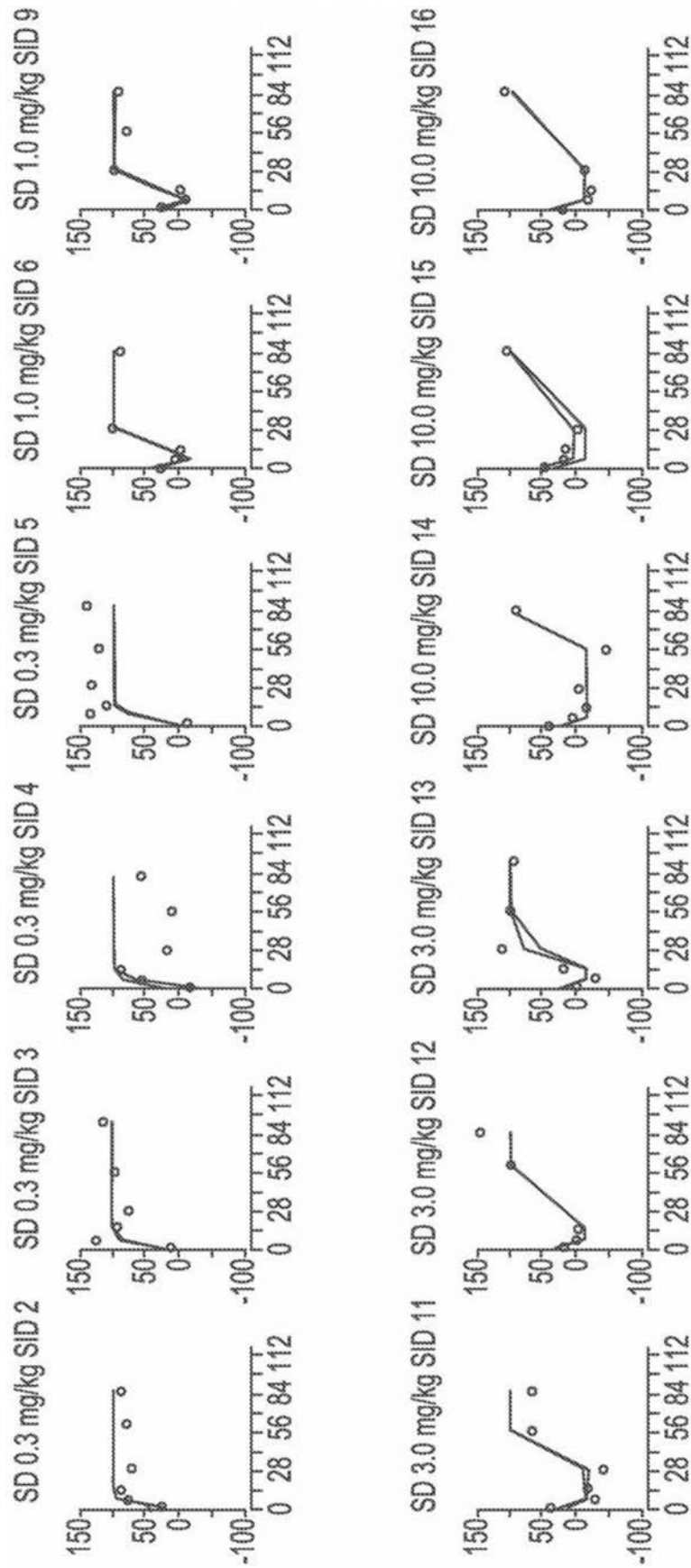


图11A



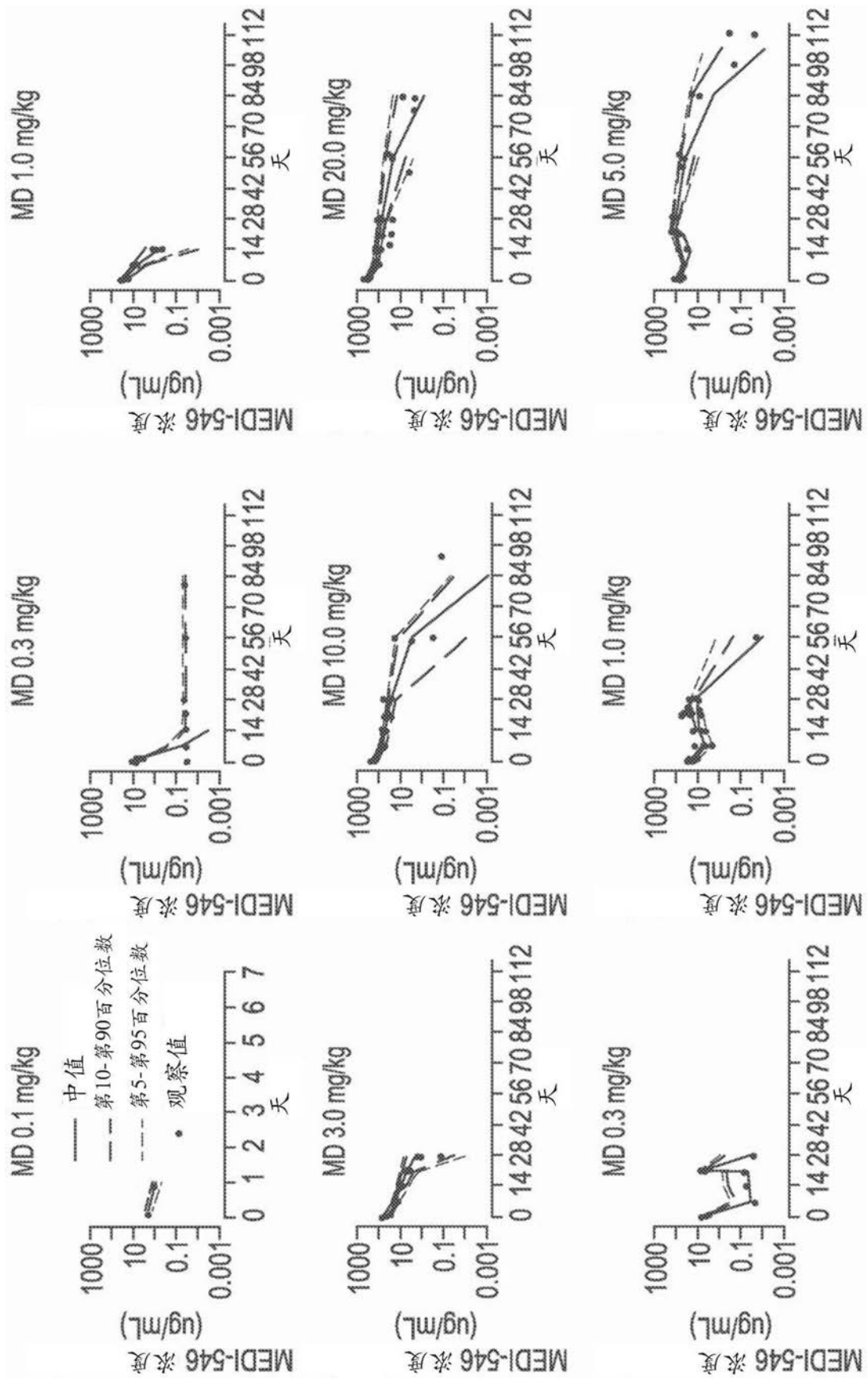


图12

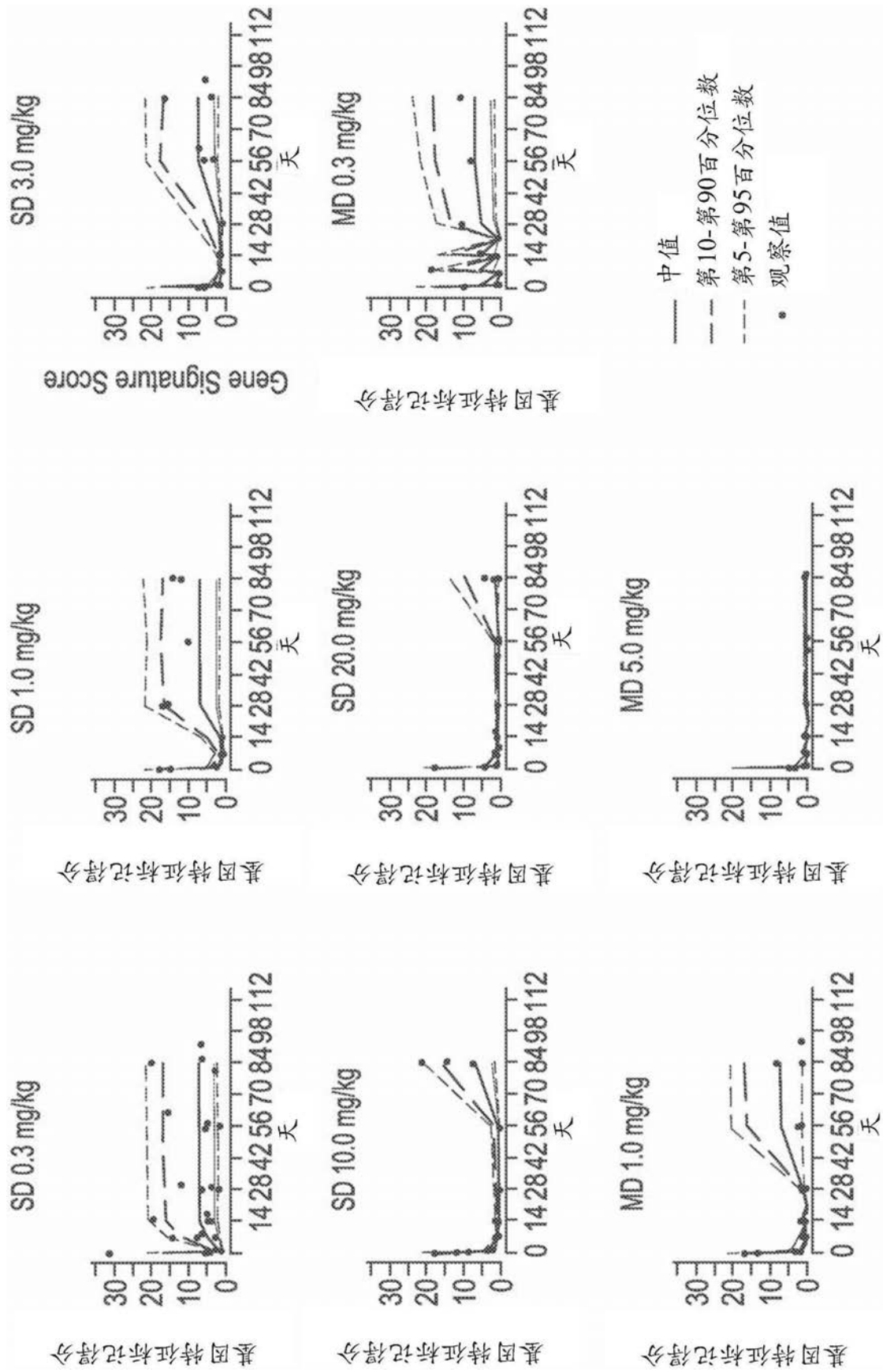


图13

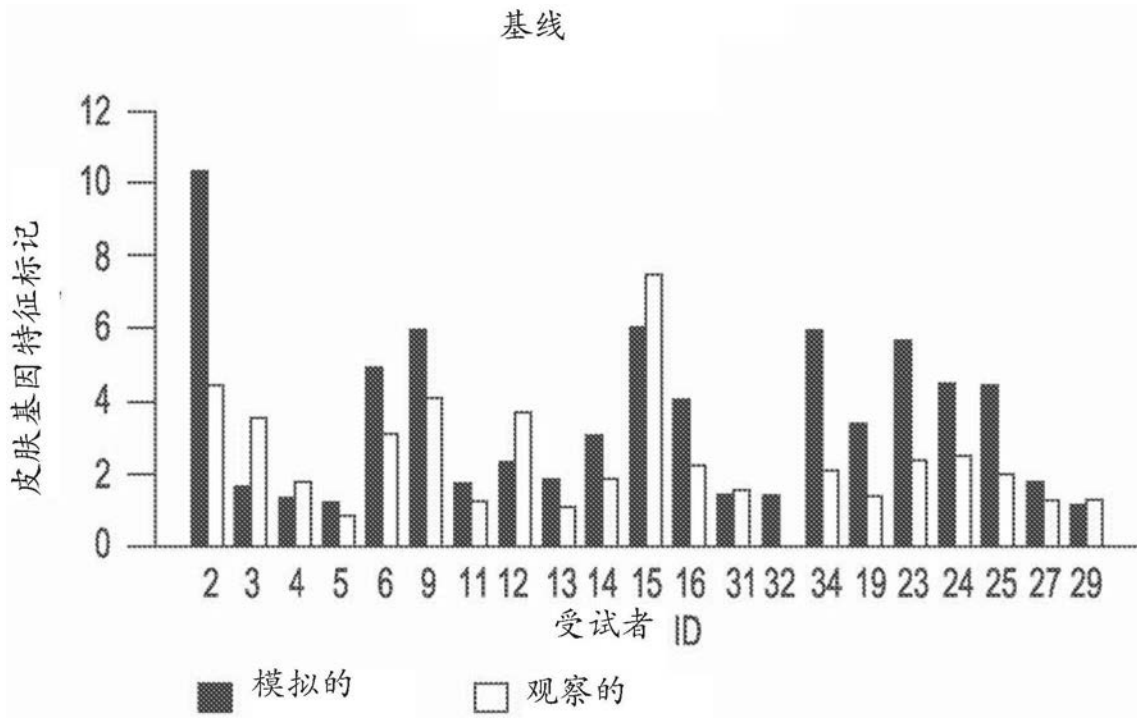


图14A

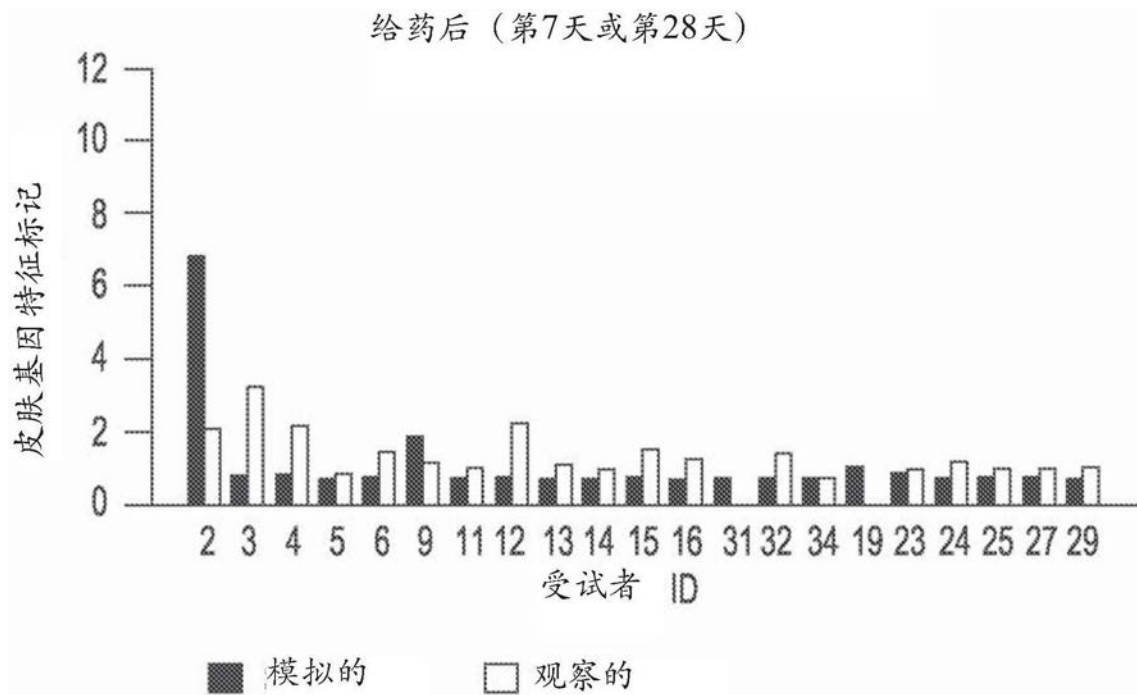


图14B

专利名称(译)	针对抗I型干扰素受体 ( IFNAR ) 抗体的固定剂量方案		
公开(公告)号	<a href="#">CN108310375A</a>	公开(公告)日	2018-07-24
申请号	CN201810164604.8	申请日	2013-06-12
[标]申请(专利权)人(译)	免疫医疗公司		
申请(专利权)人(译)	米迪缪尼有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	米迪缪尼有限公司		
[标]发明人	B希格斯 Y姚 B王 L罗斯科斯 L常		
发明人	B·希格斯 Y·姚 B·王 L·罗斯科斯 L·常		
IPC分类号	A61K39/395 A61P37/02 C12Q1/6883 G01N33/53 G06N7/00		
CPC分类号	A61K38/00 A61K2039/505 A61K2039/54 A61K2039/545 A61P29/00 A61P37/02 C07K16/2866 C07K2317/21 C07K2317/76 C07K2317/77 C07K2317/94 G16H50/20 A61K39/395 C07K16/24 A61K39/00 C07K2317/90 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/158 C12Q2600/16 G06N7/005		
代理人(译)	余颖		
优先权	61/659138 2012-06-13 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本披露提供了用于治疗患有的一种I型IFN介导的疾病或失调的受试者方法，该方法包括给予一种固定剂量的抗干扰素α受体抗体。本披露还提供了用于抑制受试者体内的一种I型干扰素(IFN)基因特征标记(GS)的方法。此外，本披露提供了对患有的一种I型IFN介导的疾病或失调的受试者体内的疾病进展进行预后或监测的方法、预测一种给药方案的方法、鉴别一种候选治疗剂的方法、针对一种治疗剂鉴别一位患者作为一名候选者的方法、以及设计一种个体化治疗的方法。

