






## CLINICAL SCIENCE

### Mechanism of action of baricitinib and identification of biomarkers and key immune pathways in patients with active systemic lupus erythematosus

Thomas Dörner <sup>1</sup>, Yoshiya Tanaka <sup>2</sup>, Ernst R Dow,<sup>3</sup> Alisa E Koch,<sup>3</sup> Maria Silk,<sup>3</sup> Jorge A Ross Terres,<sup>3</sup> Jonathan T Sims,<sup>3</sup> Zhe Sun,<sup>3</sup> Inmaculada de la Torre,<sup>3</sup> Michelle Petri <sup>4</sup>

Dörner T, et al. Ann Rheum Dis 2022;0:1–6. doi:10.1136

今回はこの論文をもとに、SLEにおけるサイトカイン、ケモカインの勉強をいたします

# まずはもともになったBaricitinibのP2試験

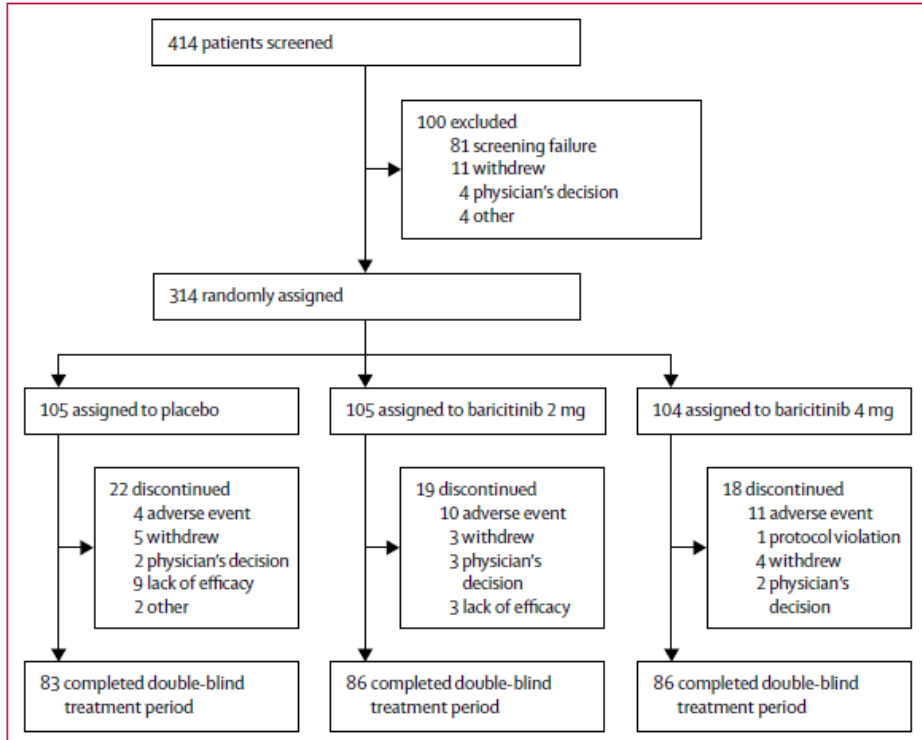
## Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Daniel J Wallace, Richard A Furie, Yoshiyo Tanaka, Kenneth C Kalunian, Marta Mosca, Michelle A Petri, Thomas Dörner, Mario H Cardiel, Ian N Bruce, Elisa Gomez, Tara Carmack, Amy M DeLozier, Jonathan M Jones, Matthew D Linnik, Stephanie de Bono, Mario E Sisk, Robert W Hoffman

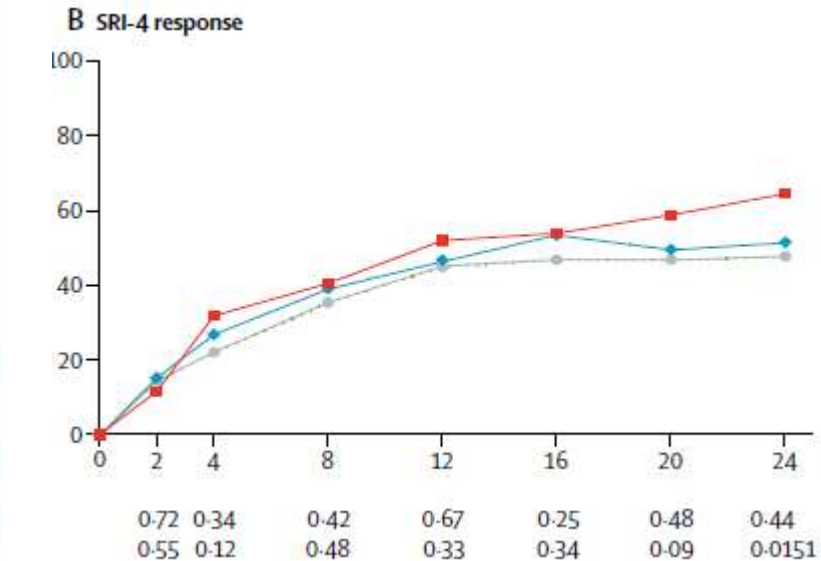
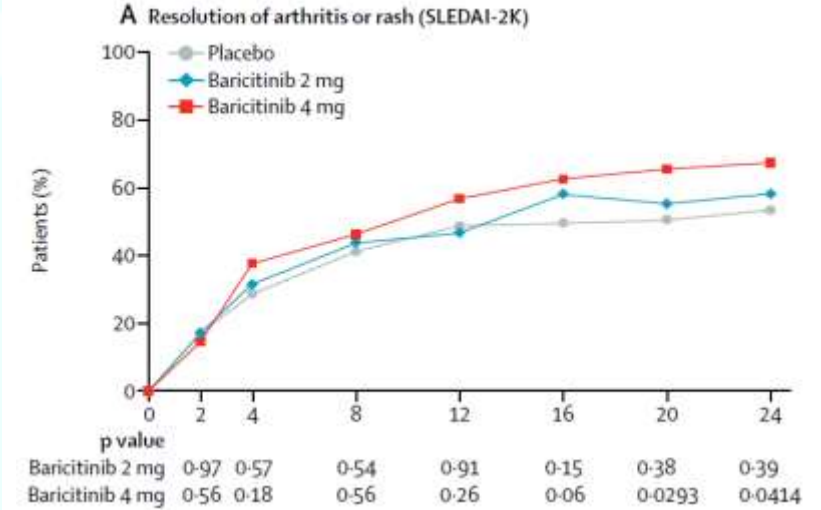
**Lancet 2018; 392: 222–31**

皮疹もしくは関節炎のあるSLEを対象にBari 4mg/2mg/placebo.  
 Primary Endpointは皮疹もしくは関節炎の回復率 (SLEDAI).  
 Primary Endpointは満たしたがギリギリ。

なお、P3試験では有効性を示せず (論文未)



	Placebo (n=105)	Baricitinib 2 mg (n=105)	Baricitinib 4 mg (n=104)
Mean age, years	44.9 (12.8)	43.2 (11.0)	45.0 (12.4)
Mean time since onset of systemic lupus erythematosus, years	9.7 (7.7)	11.8 (9.1)	11.5 (10.3)
Concomitant medications			
Corticosteroids	77 (73%)	79 (75%)	74 (71%)
Mean prednisone dose (or equivalent), mg/day	7.9 (4.6)	8.7 (5.8)	10.5 (17.4)
Prednisone dose (or equivalent), ≥7.5 mg/day	36/77 (47%)	40/79 (51%)	41/74 (55%)
Antimalarials	75 (71%)	71 (68%)	76 (73%)
Immunosuppressants	45 (43%)	47 (45%)	50 (48%)
Methotrexate	13 (12%)	17 (16%)	13 (13%)
Azathioprine	15 (14%)	10 (10%)	11 (11%)
Mycophenolate mofetil	11 (10%)	10 (10%)	16 (15%)
Non-steroidal anti-inflammatory drug	27 (26%)	29 (28%)	32 (31%)
Mean SLEDAI-2K score*	8.9 (2.9)	8.8 (3.4)	9.0 (3.3)
SLEDAI-2K score ≥10	43 (41%)	35 (33%)	44 (42%)
SLEDAI-2K organ system involvement			
CNS	3 (3%)	1 (1%)	2 (2%)
Vascular	1 (1%)	4 (4%)	3 (3%)
Musculoskeletal	93 (89%)	93 (89%)	96 (92%)
Renal	9 (9%)	9 (9%)	7 (7%)
Mucocutaneous	90 (86%)	82 (78%)	92 (88%)
Cardiovascular and respiratory	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
Immunological	62 (59%)	63 (60%)	64 (62%)
Constitutional	2 (2%)	2 (2%)	0
Haematological	13 (12%)	9 (9%)	5 (5%)
≥1 A or ≥2 B BILAG scores†	62 (59%)	56 (53%)	69 (66%)
Mean Physician's Global Assessment score‡	49.5 (16.9)	48.8 (15.8)	51.7 (16.0)
Mean CLASI activity score§	4.9 (5.7)	3.8 (5.4)	4.0 (3.4)
Mean tender joint count	7.7 (5.8)	8.7 (6.6)	8.5 (6.2)
Mean swollen joint count	5.3 (4.7)	5.2 (4.7)	5.5 (4.2)
Mean SLICC/ACR Damage Index score¶	0.59 (0.97)	0.44 (0.68)	0.40 (0.88)



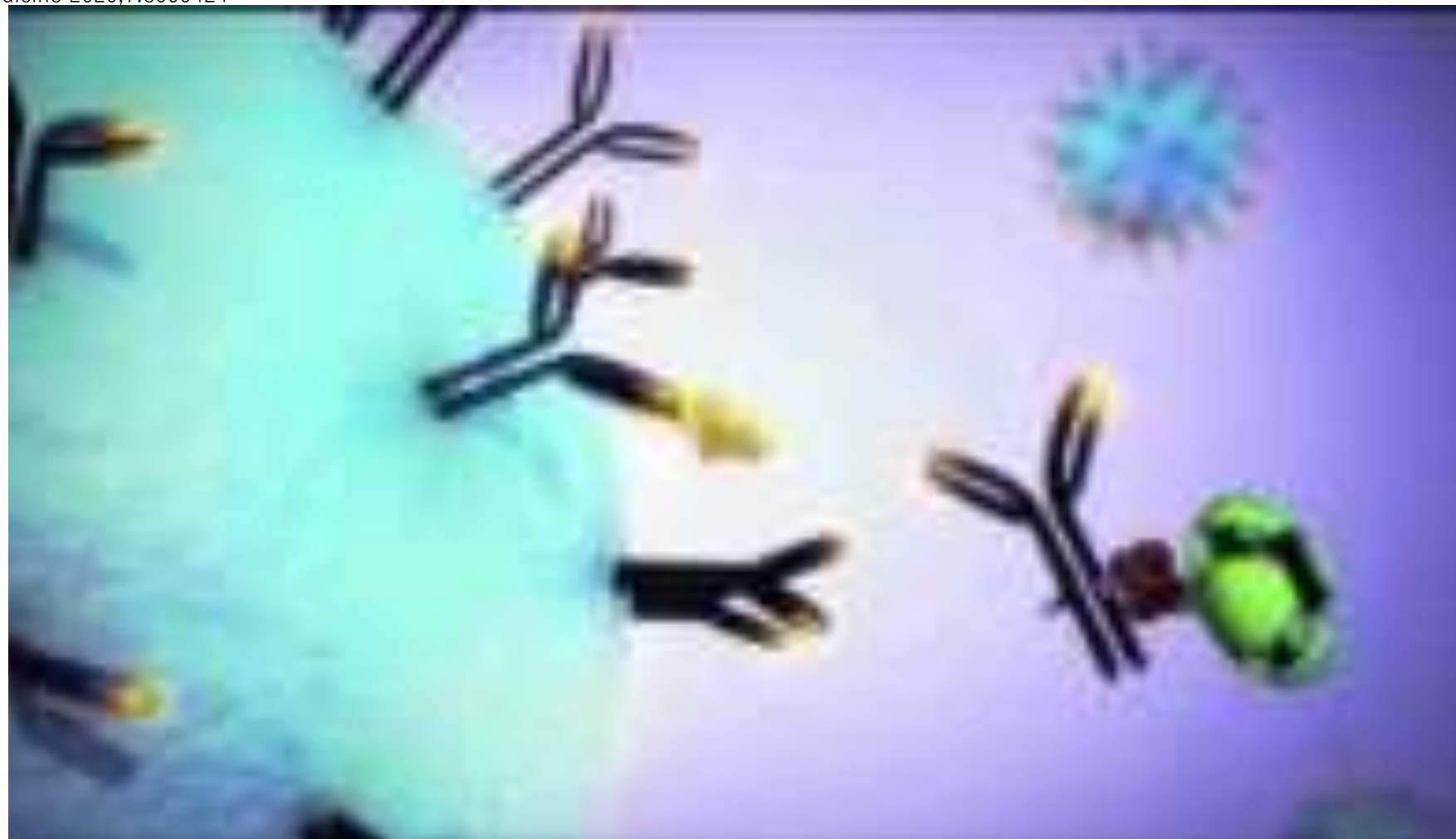
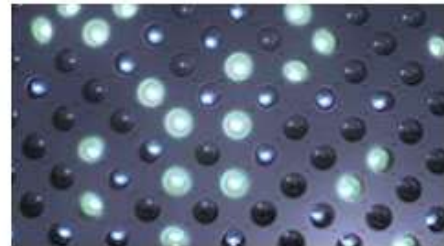
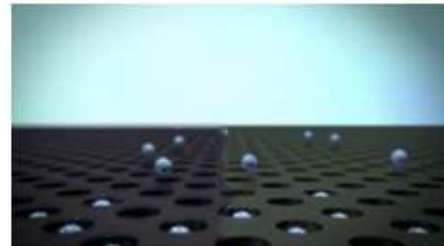
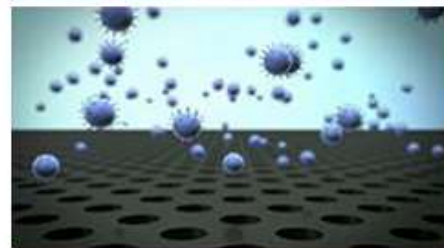
## Baricitinib-associated changes in global gene expression during a 24-week phase II clinical systemic lupus erythematosus trial implicates a mechanism of action through multiple immune-related pathways

Thomas Dörner<sup>1</sup>, Yoshiya Tanaka<sup>2</sup>, Michelle A Petri<sup>3</sup>, Josef S Smolen<sup>4</sup>, Daniel J Wallace<sup>5</sup>, Ernst R Dow<sup>6</sup>, Richard E Higgs<sup>6</sup>, Guilherme Rocha<sup>6</sup>, Brenda Crowe<sup>6</sup>, Robert J Benschop<sup>6</sup>, Nicole L Byers<sup>6</sup>, Maria E Silk<sup>6</sup>, Stephanie de Bono<sup>6</sup>, Damiano Fantini<sup>6</sup>, Robert W Hoffman<sup>6</sup>

Dörner T, et al. Lupus Science & Medicine 2020;7:e000424

## 同P2試験をもとにサイトカインをAssayした論文がもうひとつありました

まずはサイトカインを測定するMethodから。  
IFN $\alpha$ など微量のサイトカインはELISA等では感度が低い。  
このSimoa (single molecule array)法ではELISAの1000倍の感度とされる



1) 表面に目的分子を測定する抗体が、固定された大きなマイクロビーズに、標的分子及びビオチン化抗体を反応させ、免疫複合体が形成されます。標的分子に対してビーズの結合を高く (約10<sup>1</sup>) することで、各ビーズは単一の免疫複合体が形成、もしくはフリーのままとなります。さらに、増幅剤を用いたストリプトアビジンを反応させることで、標的分子を増幅したビーズを、増幅複合体します。

2) 増幅剤をビーズに導入します。スリットには、116,000個のアムトミックサイズのウェルが存在します。ビーズはウェルによってスリット表面に固定し、その一部はマイクロウェルに落ちます。マイクロウェルは、幅25µm、深さ25µmであり、1ウェルにつきビーズ1つを正確に配置されています。

3) ナイロをコートすることにより、抗体複合体の増幅したビーズを固定し、ウェルを密封します。

4) 固定されたウェルを画像化します。標的分子が増幅されている (すなわち免疫複合体が形成されている) 場合は、増幅剤の増幅によって、増幅剤が蛍光を放射して検出されます。

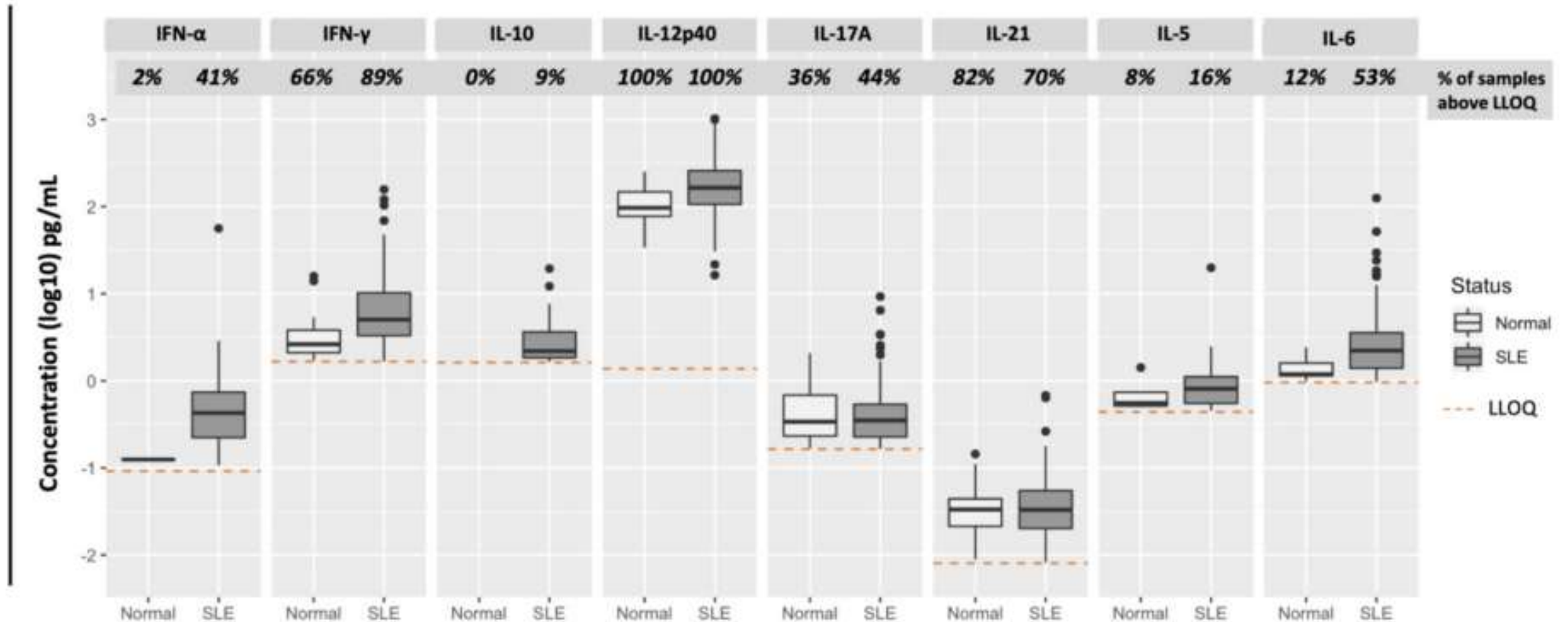


Baricitinib P2試験の血清・血漿ストックを用いて、超高感度測定法（SiMoA法）にてサイトカインを測定した。  
 血清 IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-12p40, IL-12p70, GM-CSF, IFN $\gamma$   
 血漿 IL-21, IFN $\alpha$

結果：IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-12p40がSLEで高値で。

皮疹or関節炎はactiveだけれど、多くはPSL治療前でないことは念頭においておく

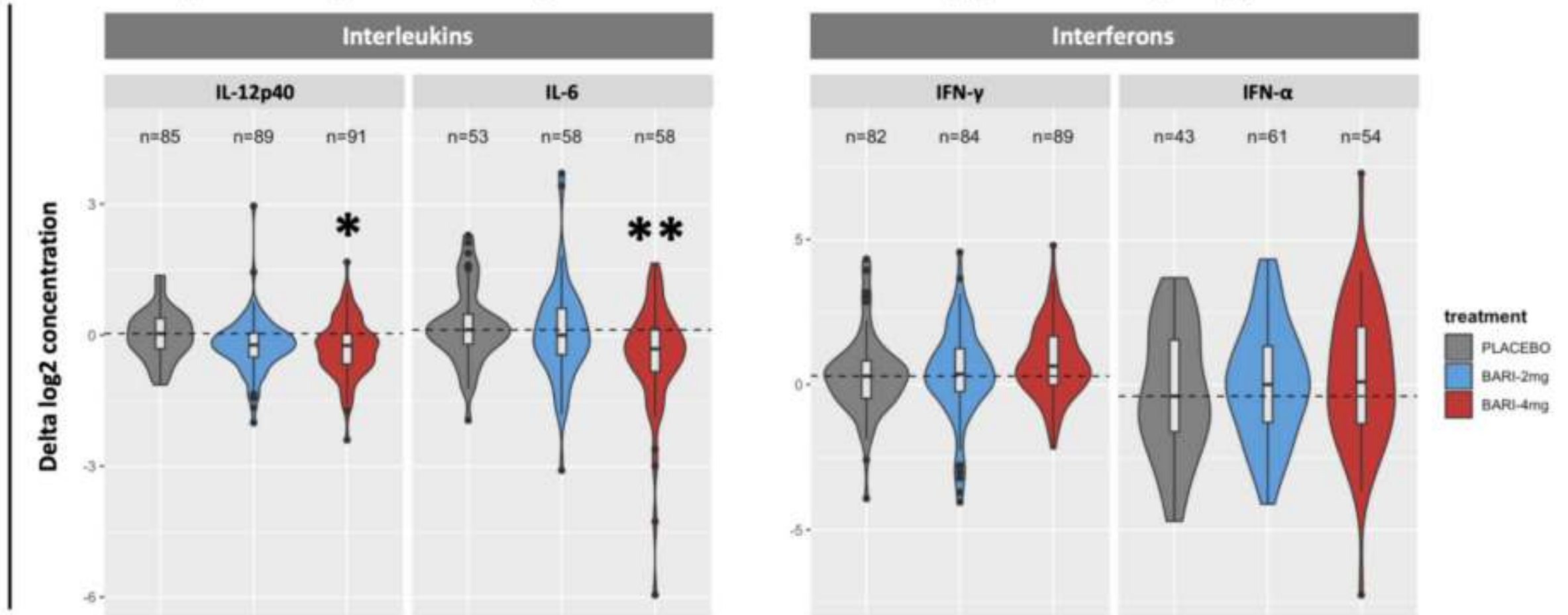
## A Cytokine Expression at Baseline (SLE vs. healthy controls)



# 続き Bariによる治療で変化するサイトカイン

BariによりIL-6とIL-12p40が低下するが、IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ は低下しない




**B** Cytokine Expression Changes at 12-week vs. Baseline (by treatment group)



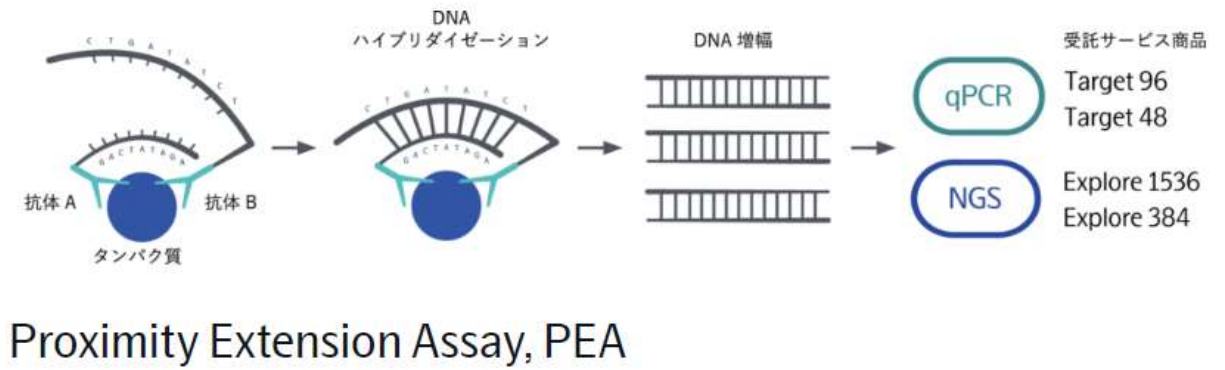


CLINICAL SCIENCE

## Mechanism of action of baricitinib and identification of biomarkers and key immune pathways in patients with active systemic lupus erythematosus

Thomas Dörner <sup>1</sup>, Yoshiya Tanaka <sup>2</sup>, Ernst R Dow,<sup>3</sup> Alisa E Koch,<sup>3</sup> Maria Silk,<sup>3</sup> Jorge A Ross Terres,<sup>3</sup> Jonathan T Sims,<sup>3</sup> Zhe Sun,<sup>3</sup> Inmaculada de la Torre,<sup>3</sup> Michelle Petri <sup>4</sup>

Dörner T, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;**0**:1–6. doi:10.1136



まずはサイトカイン、ケモカインを測定するMethodから。PEA法も高感度でかつ複数の種類を同時に測定可能（本研究では92サンプル同時測定）



<イントロ>

- SLEのkey cytokineはtype I IFN, IL-6, IL-12/23, IL-17, BAFF/BlyS
- chemokineはCXCL10, CCL19で疾患活動性と相関
- BaricitinibのP2試験で4mgはplaceboと比較して有効
- P2のmicroarray解析ではBariはJAK/STAT-IFN pathway genesを抑制
- P3試験でmoderate-severe SLEに対するBariの効果はinconclusive
- 今回の目的はBariのSLE病態におけるmechanism of actionを明らかにすること

<結果>

ベースラインと健常人を比較

92のサイトカイン・ケモカインのうち、  
17で有意に上昇  
9で有意に減少



Supplemental material Table S1.

Analytes with negative FC	FC	P-value	Adj. p-value
LAP-TGF-β1	-1.2	<0.001	<0.001
TGF-α	-1.5	<0.001	<0.001
AXIN1	-1.7	<0.001	<0.001
OSM	-1.7	<0.001	<0.001
TNFSF14/LIGHT	-1.8	<0.001	<0.001
sST2/IL1-RL1	-2.0	<0.001	<0.001
GCP2/CXCL6	-1.4	0.001	0.002
SCF	-1.2	0.002	0.007
SIRT2	-1.4	0.002	0.008

**Table 1** Upregulated analytes in patients with SLE versus HCs at baseline

Analytes	Patients with SLE vs HCs at baseline		
	FC	P value	Adjusted p value
CCL19	2.4	<0.001	<0.001
CXCL10	2.1	<0.001	<0.001
CXCL9	1.8	<0.001	<0.001
CCL20	1.7	<0.001	0.001
IL-10	1.7	<0.001	<0.001
TNF-α	1.6	<0.001	<0.001
CXCL11	1.6	0.001	0.003
IL-6	1.5	0.003	0.011
CDCP1	1.4	<0.001	<0.001
CCL3	1.4	0.005	0.016
IL-12β	1.4	0.005	0.018
TNFRSF9	1.3	<0.001	0.001
CCL2	1.3	0.005	0.019
IL-17A	1.3	0.001	0.004
CCL28	1.2	0.001	0.003
PD-L1	1.2	<0.001	0.001
GDNF	1.2	0.002	0.008

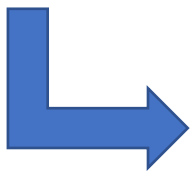
An adjusted p value of 0.0237 was used as the cut-off for within-protein significance (see Statistical analyses section in Methods). FC: fold change



<結果>

Bari vs Placeboで治療前後(12w)の変化を比較

17の上昇していたサイトカイン・ケモカインのうち、  
7で有意に低下



**Table 2 Analytes upregulated in patients with SLE and downregulated by treatment with baricitinib 4 mg relative to placebo plus SOC at week 12**

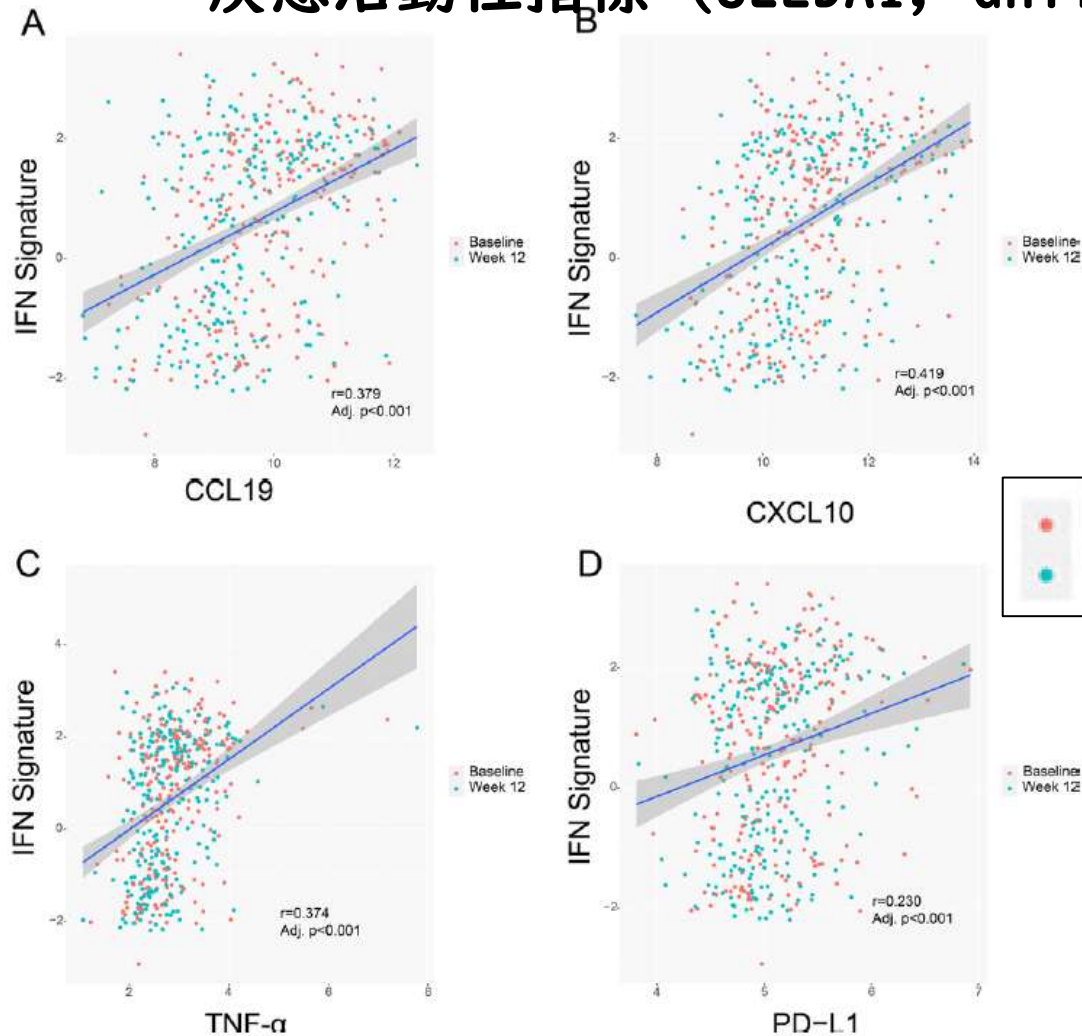
Analytes	Baricitinib 4 mg vs placebo plus SOC at week 12		
	FC	P value	Adjusted p value
CCL19	-1.8	<0.001	<0.001
IL-6	-1.5	<0.001	0.002
TNFRSF9	-1.4	<0.001	<0.001
CXCL10	-1.3	0.003	0.011
IL-12β	-1.3	<0.001	<0.001
TNF-α	-1.2	<0.001	<0.001
PD-L1	-1.2	<0.001	<0.001

An adjusted p value of 0.0237 was used as the cut-off for within-protein significance (see Statistical analyses section in Methods).

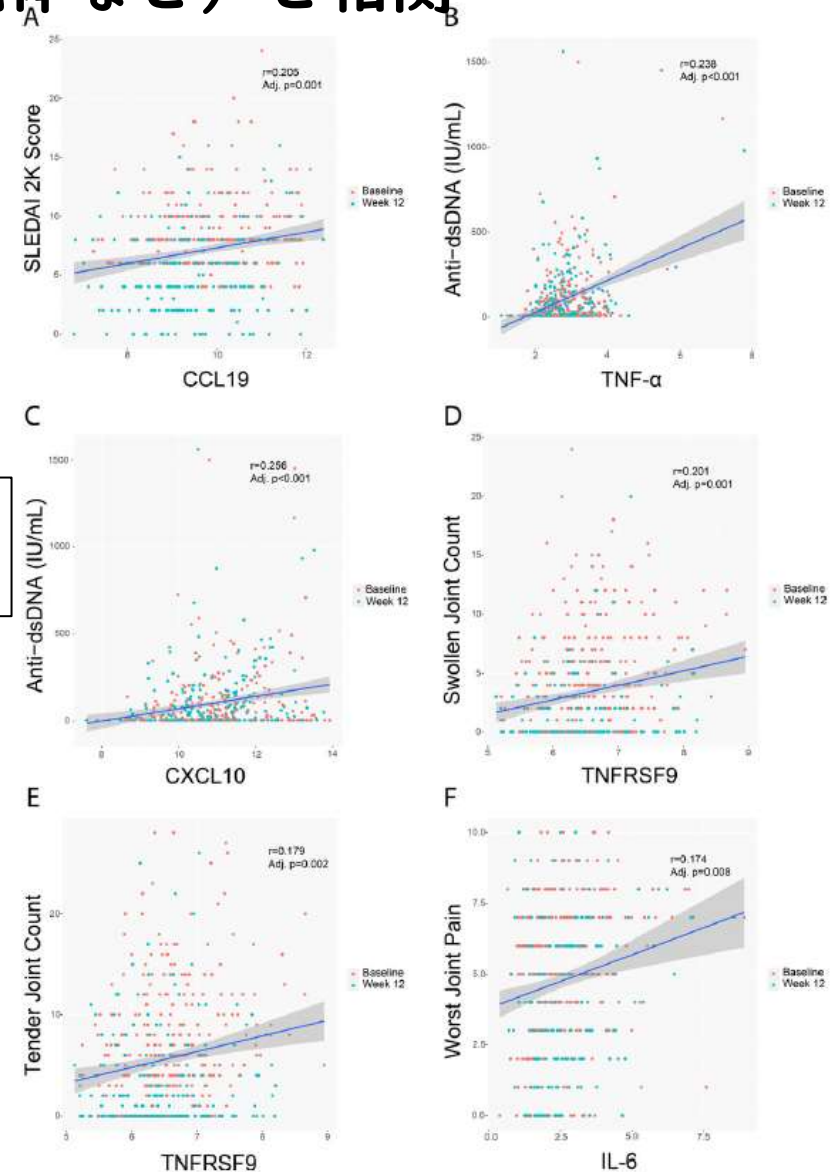
CD137は、**TNFRSF9 (TNF receptor superfamily member 9)** または4-1BBとしても知られ、腫瘍壊死因子受容体 (TNF受容体: tumor necrosis factor receptor) スーパーファミリーに属する、誘導性T細胞表面受容体です。CD137 (TNFRSF9) は、活性化T細胞の表面に発現する膜貫通タンパク質です。さらに、CD137 活性化依存的な発現は、Bリンパ球、単球、および多様な非リンパ系細胞型でも認められています。CD137は、細胞の生存および分化を増強する共刺激シグナルを提供し、CD8細胞傷害性T細胞 (CD8 cytotoxic T cell) の発生や抗腫瘍免疫において決定的な役割を有します。可溶性CD137 (sCD137) は、異なるスプライシングによって生成され、活性化されたリンパ球によって放出されます。血清中の可溶性CD137 (sCD137) 濃度の上昇は、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性リンパ性白血病、および急性冠症候群を含むいくつかの疾患と関連することが報告されています。



# Bariで低下するサイトカイン・ケモカインはIFN signatureや疾患活動性指標（SLEDAI, anti-DNA抗体など）と相関



**Figure 1** Correlation between key analytes and the IFN signature. Line of regression and confidence intervals are shown for CCL19 (A), CXCL10 (B), TNF- $\alpha$  (C), and PD-L1 (D) and the IFN signature. CCL19, C-C motif chemokine ligand 19; CXCL10, C-X-C motif chemokine ligand 10; IFN, interferon; PD-L1, PDCD1 ligand 1; TNF- $\alpha$ , tumour necrosis factor alpha.



**Figure 2** Correlation between key analytes and clinical measurements at baseline and week 12. Line of regression and CIs are shown for CCL19 and SLEDAI-2K (A), TNF- $\alpha$  (B) and CXCL10 (C) and anti-dsDNA

< Discussion >

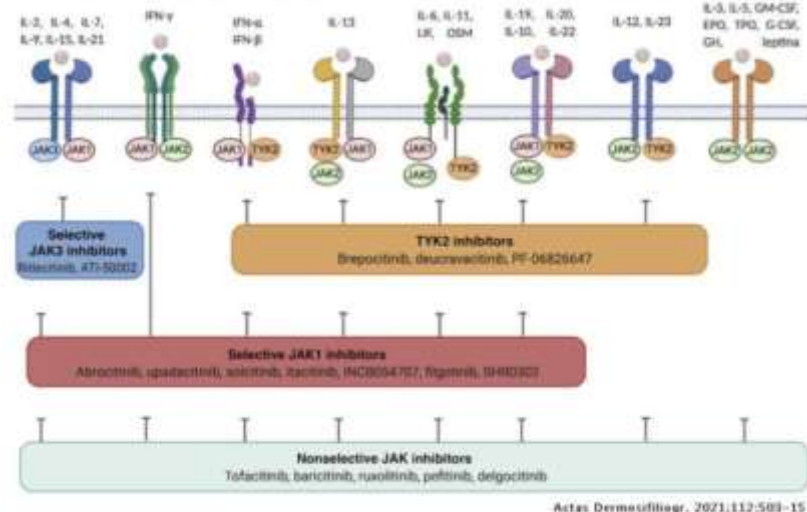
- 以前のBari P2 studyのサブ解析でmRNAレベルではSTAT1, STAT2, STAT-4関連遺伝子およびIFN関連遺伝子を抑制することが示されていた
- BariはIL-6, IL-12p40などJAK-STAT関連だけでなく、JAK-STATとあまり関連のない分子 (CXCL10, CCL19, TNFRSF9, TNFα, PD-L1など)も低下させた。
- CXCL10, CCL19は過去にSLEの重症度や再燃との関連が指摘されており、IFN関連ケモカインとされている

• SLEの関節炎は腱鞘滑膜炎が中心でRAとは異なるが、今回IL-17 (IL-12/23 axis) は関連しなかった。IL-6とは関連があった。疼痛におけるIL-6との関連も示唆されている。

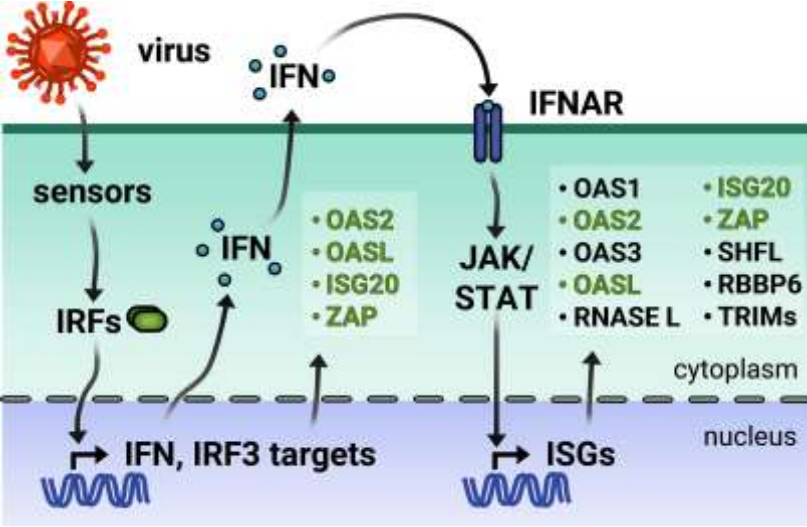
• Limitationとして症例数が少なく、そのせいか相関係数が小さい (0.15-0.4)。

< まとめ >

- 関節炎・皮膚を中心のSLEでBaricitinib 4mg投与して有意に低下するサイトカイン、ケモカインはCCL19, IL-6, TNFRSF9, CXCL10など
- CCL19, CXCL10はIFN Signatureと相関し、疾患活動性とも相関 (既報どおり)



BaricitinibはJAK1/JAK2阻害薬



<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605024>



Table S1. Analyte FCs in patients with SLE compared to HCs at baseline.

Analyte with positive FC	Patients with SLE compared to HCs at baseline		
	FC	P-value	Adj. p-value
<i>CCL19</i>	2.4	<0.001	<0.001
<i>IP-10/CXCL10</i>	2.1	<0.001	<0.001
<i>MIG/CXCL9</i>	1.8	<0.001	<0.001
<i>IL-10</i>	1.7	<0.001	<0.001
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	1.6	<0.001	<0.001
<i>CDCP1</i>	1.4	<0.001	<0.001
<i>CCL20</i>	1.7	<0.001	0.001
<i>TNFRSF9</i>	1.3	<0.001	0.001
<i>PD-L1</i>	1.2	<0.001	0.001
<i>CXCL11</i>	1.6	0.001	0.003
<i>CCL28</i>	1.2	0.001	0.003
<i>IL-17A</i>	1.3	0.001	0.004
<i>GDNF</i>	1.2	0.002	0.008
<i>IL-6</i>	1.5	0.003	0.011
<i>MIP-1<math>\alpha</math>/CCL3</i>	1.4	0.005	0.016
<i>IL-12<math>\beta</math></i>	1.4	0.005	0.018
<i>MCP-1/CCL2</i>	1.3	0.005	0.019
<i>MCP-3/CCL7</i>	1.5	0.007	0.024
<i>TRANCE/CD254</i>	1.3	0.007	0.026
<i>IL-15R<math>\alpha</math></i>	1.1	0.010	0.035
<i>MIP-1<math>\beta</math>/CCL4</i>	1.4	0.011	0.040
<i>IFN-<math>\gamma</math></i>	1.5	0.013	0.044
<i>IL-18R1</i>	1.1	0.022	0.076
<i>Fractalkine/CX3CL1</i>	1.2	0.022	0.077
<i>LIFR</i>	1.1	0.024	0.081
<i>SLAMF1</i>	1.1	0.025	0.085
<i>CCL25</i>	1.2	0.026	0.087
<i>MMP-10</i>	1.2	0.034	0.114
<i>CD5</i>	1.1	0.042	0.140
<i>MCP-2/CCL8</i>	1.2	0.057	0.183

<i>LIF</i>	1.1	0.066	0.209
<i>IL-20</i>	1.1	0.084	0.259
<i>IL-18</i>	1.2	0.087	0.267
<i>ARTN</i>	1.1	0.112	0.331
<i>Eotaxin-1/CCL11</i>	1.1	0.116	0.342
<i>IL-7</i>	1.1	0.121	0.355
<i>Fit3L</i>	1.1	0.132	0.380
<i>NT-3</i>	1.1	0.136	0.390
<i>FGF-21</i>	1.3	0.150	0.419
<i>4E-BP1</i>	1.2	0.158	0.439
<i>IL-8</i>	1.2	0.175	0.474
<i>IL-24</i>	1.1	0.191	0.505
<i>IL-10R<math>\beta</math></i>	1.0	0.300	0.686
<i>IL-22R<math>\alpha</math>1</i>	1.1	0.306	0.695
<i>IL-4</i>	1.1	0.308	0.697
<i>CSF-1</i>	1.0	0.363	0.766
<i>TNF-<math>\beta</math></i>	1.1	0.364	0.768
<i>CCL23</i>	1.1	0.402	0.807
<i>CASP-8</i>	1.1	0.439	0.842
<i>IL-33</i>	1.0	0.495	0.886
<i>CD6</i>	1.1	0.525	0.905
<i>uPA</i>	1.0	0.576	0.933
<i>IL-10R<math>\alpha</math></i>	1.1	0.580	0.935
<i>IL-2R<math>\beta</math></i>	1.0	0.637	0.958
<i>TRAIL/CD253</i>	1.0	0.699	0.976
<i>ADA</i>	1.0	0.705	0.978
<i>FGF-23</i>	1.0	0.745	0.985
<i>TSLP</i>	1.0	0.845	0.997
<i>DNER</i>	1.0	0.870	0.998
<i>IL-20R<math>\alpha</math></i>	1.0	0.884	0.999
<i>IL-5</i>	1.0	0.973	1.000
<i>IL-2</i>	1.0	0.963	1.000

Analytes with negative FC	FC	P-value	Adj. p-value
<i>LAP-TGF-<math>\beta</math>1</i>	-1.2	<0.001	<0.001
<i>TGF-<math>\alpha</math></i>	-1.5	<0.001	<0.001
<i>AXIN1</i>	-1.7	<0.001	<0.001
<i>OSM</i>	-1.7	<0.001	<0.001
<i>TNFSF14/LIGHT</i>	-1.8	<0.001	<0.001
<i>sST2/IL1-RL1</i>	-2.0	<0.001	<0.001
<i>GCP2/CXCL6</i>	-1.4	0.001	0.002
<i>SCF</i>	-1.2	0.002	0.007
<i>SIRT2</i>	-1.4	0.002	0.008
<i>NGF<math>\beta</math></i>	-1.0	0.009	0.030
<i>EN-RAGE/S100A12</i>	-1.5	0.011	0.040
<i>HGF</i>	-1.2	0.027	0.093
<i>STAMBP</i>	-1.2	0.034	0.116
<i>CD244</i>	-1.1	0.053	0.173
<i>ENA-78/CXCL5</i>	-1.2	0.130	0.374
<i>TWEAK</i>	-1.1	0.144	0.407
<i>IL-13</i>	-1.1	0.158	0.438
<i>FGF-19</i>	-1.2	0.215	0.551
<i>CST5</i>	-1.1	0.219	0.557
<i>GRO-1/CXCL1</i>	-1.1	0.450	0.851
<i>OPG</i>	-1.0	0.638	0.958
<i>NRTN</i>	-1.0	0.677	0.970
<i>CD8<math>\alpha</math></i>	-1.0	0.699	0.976
<i>IL-1<math>\alpha</math></i>	-1.0	0.741	0.985
<i>VEGF-A</i>	-1.0	0.878	0.998
<i>IL-17C</i>	-1.0	0.859	0.998
<i>MCP-4/CCL13</i>	-1.0	0.880	0.999
<i>MMP-1</i>	-1.0	0.984	1.000
<i>FGF-5</i>	-1.0	0.939	1.000
<i>CD40</i>	-1.0	0.934	1.000

An adjusted p-value of 0.0237 was used as the cut-off for significance (see statistical methods section). FC, fold change; HC, healthy control.



**Table S2. Analyte FCs in patients treated with baricitinib 4 mg vs placebo plus SOC at Week 12 compared to baseline.**

Analyte with positive FC	Baricitinib 4 mg vs placebo		
	FC	P-value	Adj. p-value
SCF	1.1	<0.001	<0.001
ENA-78/CXCL5	1.2	0.003	0.012
NT-3	1.1	0.005	0.018
DNER	1.1	0.010	0.036
Eotaxin-1/CCL11	1.1	0.015	0.050
TWEAK	1.1	0.018	0.063
MMP-1	1.1	0.020	0.069
Fit3L	1.1	0.032	0.109
Fractalkine/CX3CL1	1.1	0.034	0.115
CCL25	1.1	0.067	0.211
IL-1A	1.1	0.098	0.295
FGF-19	1.2	0.106	0.316
CCL28	1.0	0.225	0.568
IFN- $\gamma$	1.2	0.256	0.620
GRO-1/CXCL1	1.0	0.351	0.752
FGF-5	1.0	0.391	0.796
ADA	1.0	0.418	0.823
GCP2/CXCL6	1.0	0.421	0.825
IL-2	1.0	0.645	0.961
IL-17A	1.0	0.662	0.966
sST2/IL1-RL1	1.0	0.830	0.996
IL-13	1.0	0.958	1.000
IL-17C	1.0	0.969	1.000

Analytes with negative FC	FC	P-value	Adj. p-value
CCL19	-1.8	<0.001	<0.001
TNFRSF9/CD137	-1.4	<0.001	<0.001
TRANCE/CD254	-1.4	<0.001	<0.001
TNF- $\beta$	-1.2	<0.001	<0.001
CSF-1	-1.1	<0.001	<0.001
CD5	-1.2	<0.001	<0.001
SLAMF1	-1.2	<0.001	<0.001
IL-15Ra	-1.1	<0.001	<0.001
IL-12 $\beta$	-1.3	<0.001	<0.001
PD-L1/CD274	-1.2	<0.001	<0.001
TNF- $\alpha$	-1.2	<0.001	<0.001
IL-18R1	-1.1	<0.001	<0.001
CD8a	-1.2	<0.001	<0.001
MCP-4/CCL13	-1.2	<0.001	0.001
IL-6	-1.5	<0.001	0.002
IL-18	-1.1	0.001	0.004
IL-10R $\beta$	-1.1	0.001	0.004
4E-BP1	-1.4	0.002	0.006
EN-RAGE/S100A12	-1.4	0.002	0.007
IL-5	-1.2	0.003	0.010
IP-10/CXCL10	-1.3	0.003	0.011
TRAIL/CD253	-1.1	0.004	0.015
CCL23	-1.1	0.006	0.021
CD6	-1.1	0.009	0.032
LIF	-1.1	0.016	0.056
MCP-2/CCL8	-1.1	0.017	0.059
CD244	-1.1	0.023	0.079
IL-10	-1.2	0.024	0.081
IL-20Ra	-1.1	0.024	0.082
MIG/CXCL9	-1.2	0.029	0.099
GDNF	-1.1	0.032	0.106
CDCP1	-1.1	0.047	0.154
MCP-3/CCL7	-1.2	0.055	0.178
CASP-8	-1.1	0.056	0.181

CST5	-1.1	0.056	0.181
MIP-1 $\alpha$ /CCL3	-1.1	0.065	0.206
MCP-1/CCL2	-1.1	0.068	0.216
CXCL11	-1.2	0.079	0.245
IL-20	-1.1	0.101	0.304
OSM	-1.1	0.102	0.305
IL-2R $\beta$	-1.1	0.131	0.375
ARTN	-1.1	0.134	0.384
IL-10Ra	-1.1	0.143	0.405
FGF-23	-1.1	0.157	0.435
TSLP	-1.1	0.160	0.440
MIP-1b/CCL4	-1.1	0.200	0.523
TNFSF14/LIGHT	-1.1	0.240	0.593
VEGF-A	-1.0	0.276	0.651
TGF- $\alpha$	-1.1	0.292	0.675
STAMBP	-1.1	0.295	0.679
IL-24	-1.1	0.305	0.693
AXIN1	-1.1	0.312	0.702
NRTN	-1.0	0.316	0.707
FGF-21	-1.1	0.333	0.730
IL-7	-1.0	0.396	0.801
OPG	-1.0	0.400	0.805
CD40	-1.0	0.407	0.812
IL-4	-1.0	0.457	0.857
LIFR	-1.0	0.469	0.866
SIRT2	-1.1	0.550	0.919
IL-8	-1.1	0.564	0.927
HGF	-1.0	0.587	0.938
NGF $\beta$	-1.0	0.637	0.958
LAP-TGF- $\beta$ 1	-1.0	0.677	0.971
uPA	-1.0	0.743	0.985
CCL20	-1.0	0.766	0.989
IL-33	-1.0	0.806	0.994
IL-22Ra1	-1.0	0.864	0.998
MMP-10	-1.0	0.945	1.000

An adjusted p-value of 0.0237 was used as the cut-off for significant