



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0130408
(43) 공개일자 2015년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/532 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6893 (2013.01)
C12Q 1/6883 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7027988
(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년10월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/029392
(87) 국제공개번호 WO 2014/144821
국제공개일자 2014년09월18일
(30) 우선권주장
61/801,290 2013년03월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
인터뮨, 인크.
미합중국 캘리포니아 브리스베인, 베이쇼어 블러
바드 3280 (우 :94005)
(72) 발명자
코센 칼
미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 라 메사 드라
이브 1533
친 샤오리
미국 94402 캘리포니아주 산 마테오 소노라 드라
이브 426
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

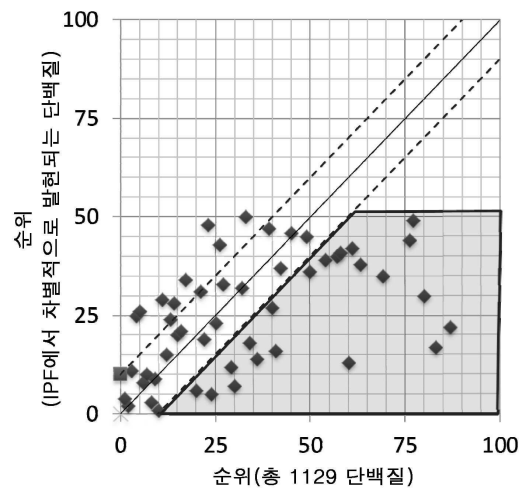
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 프로테오믹 IPF 마커

(57) 요약

섬유성 폐 질환(예, 특발성 폐 섬유증(IPF))의 확인, 예측 또는 모니터링을 위한 신규한 바이오마커가 본원에 제공된다. 본원에 제공되는 바이오마커는 IPF의 치료적 처치를 위해 추가 이용될 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

G01N 33/532 (2013.01)
C12Q 2525/205 (2013.01)
G01N 2800/12 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/801,476 2013년03월15일 미국(US)
61/874,947 2013년09월06일 미국(US)

(72) 발명자

림 살린 알.

미국 94403 캘리포니아주 산 마테오 쿠파티노 웨이
221

시워트 스콧 디.

미국 94019 캘리포니아주 하프 문 베이 시모어 스트리트 419

루허먼드 도날드

미국 94116 캘리포니아주 샌 프란시스코 40쓰 에비뉴 2178

명세서

청구범위

청구항 1

섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이

- (i) 상기 대상체에서 생물학적 표본을 수득하는 단계; 및
- (ii) 상기 생물학적 표본에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 진행성 특발성 폐 섬유증인 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조절제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 조절제가 길항제인 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 상승하는 방법.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 감소하는 방법.

청구항 20

청구항 11 또는 청구항 16에 있어서, 상기 대상체에 유효량의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물인 방법.

청구항 22

청구항 20에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.

청구항 23

대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이

(i) 대상체에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계;

(ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및

(iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.

청구항 26

청구항 23에 있어서, 상기 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 진행성 특발성 폐 섬유증인 방법.

청구항 29

청구항 23에 있어서, 표 2A 또는 표 2B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 대상체의 생물학적 표본에서 검출되는 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.

청구항 32

청구항 29에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.

청구항 33

청구항 23에 있어서, 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

청구항 36

청구항 23에 있어서, 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

청구항 39

청구항 33 또는 청구항 36에 있어서, 상기 대상체에 유효량의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물인 방법.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.

청구항 42

섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이

- (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계;
- (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계;
- (iii) 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하며,

표 2A에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 2A에 나타난 단백질의 상기 제1 수준보다 큰 경우

또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 수준보다 작은 경우, 상기 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 방법.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 44

청구항 42에 있어서, 상기 비교에 기반하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환의 진행률을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 45

청구항 42에 있어서, 상기 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 상기 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 결정하는 단계가 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 상기 환자에서 표준 유전자로부터 발현되는 단백질에 대해 정상화하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 표준 유전자가 GAPDH 또는 베타-액틴인 방법.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 제1 발현 수준이 상기 대상체의 제1 생물학적 표본에서 검출되고 상기 제2 발현 수준이 상기 대상체의 제2 생물학적 표본에서 검출되는 방법.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 상기 제1 생물학적 표본이 제1 체액 표본이고 상기 제2 생물학적 표본이 제2 체액 표본인 방법.

청구항 49

환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이

- (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계;

- (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계;
- (iii) 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 51

필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 표 2A 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하여 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

청구항 55

청구항 51에 있어서, 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

청구항 58

필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이

- (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및
- (ii) 상기 표준 대조군에 비해 표 2A의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 2B의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준이 나타나는 경우, 섬유성 폐 질환 치료, 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작동제를 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 치료가 점액용해 약물인 방법.

청구항 60

섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이

- (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 2A 또는 2B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을

검출하는 단계;

(ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계

(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 2A 또는 2B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2013. 3. 15.에 출원된 US 가출원 번호 61/801,290, 2013. 3. 15.에 출원된 US 가출원 번호 61/801,476, 및 2013. 9. 6.에 출원된 US 가출원 번호 61/874,947에 대해 우선권을 청구하며, 그 개시는 본원에 이들의 전문이 도입된다.

배경 기술

[0003] 특발성 간질 폐렴(IIP)은 중증 호흡곤란, 저산소혈증, 및 사망으로 이어지는 폐포 간질의 진행성 흉터 형성을 특징으로 하는 만성 폐 섬유증 장애 클래스를 나타낸다. 간질 폐질환 가운데 특발성 폐 섬유증(IPF)은 2.5-3년의 중앙값 생존을 갖는 가장 진행성이 높은 질환이다(ATS/ERS.Am J Respir Crit Care Med 2002: 165(2): 277-304). IPF로 진단받은 환자는 전형적으로 진행성 폐 부전을 겪으며, 대부분 호흡 곤란으로 사망한다. 미국에서 IPF의 추정 유병률(90,000명) 및 발생률(30,000명)의 비는 그 불량한 예후를 반영한다(Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006: 174(7): 810-816). IPF의 임상 경과는 매우 가변적이며, 상대적으로 안정한 기간, 만성 감쇠 기간, 또는 급속 감쇠 기간(급성 악화로 알려져 있음)을 특징으로 할 수 있다.

[0004] 임상적 및 생리적 파라미터(예, 강제 폐활량, 일산화탄소 확산 능력 DLco, 6분 보행 평가 거리)가 현재 질환 상태 및 진행을 모니터링하기 위해 이용된다. 이러한 성분(또는 내부에서의 변화)을 포함하는 IPF의 이러한 임상적 평가 및 위험 예측 모델은 환자 등급 평가와 사망률 위험의 예측에 있어 비교적 성공적이다. 그러나 분자 정보(예컨대 단백질 마커에서 유래된 정보)에 기반한 관리 접근은 질환 진행 및 IPF 환자에서의 진행 위험을 더 잘 모니터링하도록 할 수 있다.

[0005] 환자에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하고, 질환 진행을 시사하고, 및/또는 치료법에 대한 반응성 평가를 촉진하기 위해 널리 정의된 바이오마커에 대한 필요성이 당분야에 존재한다. 본원에서 제공되는 발명은 특히 섬유성 폐 질환(예, IPF)의 신규한 단백질 바이오마커를 제공함으로써 이들 및 다른 필요성을 해결한다.

발명의 내용

[0006] 발명의 간략한 요약

[0007] 하나의 측면에서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 상기 대상체로부터 생물학적 표본을 수득하는 단계 및 (ii) 생물학적 표본 중 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계가 포함된다.

[0008] 다른 측면에서, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을

검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다.

[0009] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계 (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 1A 또는 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함), 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다.

[0010] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하는 단계가 포함되며, 여기서 표 1A에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 1A에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 큰 경우; 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 작은 경우, 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있다.

[0011] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다.

[0012] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다.

[0013] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계가 포함된다.

[0014] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계가 포함된다.

[0015] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받은 환자에서 섬유성 폐 질환의 치료 효과를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 결정하는 단계가 포함된다.

[0016] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받은 환자에서 섬유성 폐 질환의 치료 효과를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조

군에 비해 조정되는지를 결정하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계가 포함된다.

[0017] 다른 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 대상체에 투여함으로써, 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계가 포함된다.

[0018] 하나의 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계, 및 (ii) 표준 대조군에 비해 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작동제를 투여하여 대상체를 치료하는 단계가 포함된다.

[0019] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 생물학적 표본을 수득하는 단계, 및 (ii) 생물학적 표본 중 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계가 포함된다.

[0020] 다른 측면에서, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계, (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 3A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함), 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다.

[0021] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 섬유성 폐 질환 환자에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계, (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 3A 또는 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함), 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다.

[0022] 하나의 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계, (ii) 제2 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계, (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하는 단계가 포함되며, 여기서 표 3A에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 3A에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 큰 경우, 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 작은 경우, 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있다.

[0023] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다.

[0024] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계, (ii) 제2 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계, (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다.

- [0025] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계가 포함된다.
- [0026] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계가 포함된다.
- [0027] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받은 환자에서 섬유성 폐 질환의 치료 효과를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계가 포함된다.
- [0028] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받은 환자에서 섬유성 폐 질환의 치료 효과를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계가 포함된다.
- [0029] 다른 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 대상체에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조절제의 유효량을 투여하여 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계가 포함된다.
- [0030] 다른 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계, 및 (ii) 표준 대조군에 비해 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작용제를 투여하여 대상체를 치료하는 단계가 포함된다.
- [0031] 하나의 측면에서, 키트가 제공된다. 키트에는 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 인간 대상체로부터의 생물학적 표본 내에서 물질에 결합할 수 있는 마커 단백질 결합제; 및 물질에 대한 마커 단백질 결합제의 결합을 시사할 수 있는 검출 시약 또는 검출 기구가 포함되며, 여기서 상기 물질은 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편이다.
- [0032] 하나의 측면에서, 키트가 제공된다. 상기 키트에는 섬유성 폐 질환이 있는 인간 대상체로부터의 생물학적 표본 내에서 물질에 결합할 수 있는 마커 단백질 결합제; 및 물질에 대한 마커 단백질 결합제의 결합을 시사할 수 있는 검출 시약 또는 검출 기구가 포함되며, 여기서 상기 물질은 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편이다.
- [0033] 다른 측면에서, 시험관내 복합체가 제공된다. 상기 복합체에는 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 결합된 마커 단백질 결합제가 포함되며, 여기서 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 인간 대상체로부터 추출된다.
- [0034] 다른 측면에서, 시험관내 복합체가 제공된다. 상기 복합체에는 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 결합된 마커 단백질 결합제가 포함되며, 여기서 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 섬유성 폐 질환이 있는 인간 대상체로부터 추출된다.

도면의 간단한 설명

[0035]

도면의 간단한 설명

도 1. 프로테오믹스 분석의 개요. (단계 1) 측정될 특정 단백질(P_i)이 그 인지체 SOMAmer 결합 분자(S)에 단단히 결합하며, 여기에는 5' 말단에 광-절단 가능한 바이오틴(PCB) 및 형광 표지(L)가 포함된다. (**단계 2**) 결합 단백질-SOMAmer 복합체가 SOMAmer 상의 광-절단 가능한 바이오틴에 의해 스트렙타비딘 코팅 비드(SA) 상에 포획된다. 미결합 단백질이 세척 제거된다. 결합 단백질이 바이오틴(B)으로 태그화된다. (**단계 3**) 광-절단 가능한 바이오틴이 UV광(hν)에 의해 절단되고 단백질-SOMAmer 복합체가 용액 내로 방출된다. (**단계 4**) 단백질-SOMAmer 복합체가 SA 상에 포획되고 SOMAmer가 용액 내로 용출되고(**단계 5**) **단계 6**, 맞춤 DNA 마이크로어레이에 대한 혼성화에서의 정량을 위해 회수된다. 각각의 탐침 스팟은 특정 SOMAmer에 상보적인 서열을 갖는 DNA를 함유하며, 각각의 탐침 스팟의 형광 강도는 원래 표본에 존재하는 단백질의 양과 비례하는 회수된 SOMAmer의 양과 비례한다. PCB: 광-절단 가능한 바이오틴; SOMAmer: 느린 오프율의 개질된 앵타머. (참고문헌: High-content affinity-based proteomics: unlocking protein biomarker discovery, Edward N Brody¹, Larry Gold^{†1,2}, Richard M Lawn¹, Jeffrey J Walker¹ and Dom Zich¹ Expert Review of Molecular Diagnostics, November 2010, Vol. 10, No. 8, Pages 1013-1022, DOI 10.1586/erm.10.89).

도 2: 전체로서의 패널 상 단백질에 의해 정의된 상이하게 발현된 단백질에 의해 정의되는 경로의 상대 순위 비교.

도 3: IPF 환자의 계층 클러스터링.

도 4: IPF 환자의 계층 클러스터링.

도 5 - 도 47: 단백질 수준 결정을 위한 앵타머 기반 프로테오믹 플랫폼을 이용하여 환자 코호트 #1에서 질환 진행을 예측하는 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질. 하기 설명이 도 5-도 47에 나타난 히스토그램에 적용된다:

(상부 좌측 히스토그램) 비진행 생존(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존 백분율을 나타낸다. 대상체는 CART 분석에 의해 제시되는 단백질 수준 컷오프에 기반하여 그룹화된다. 컷오프 초과 및 미만 대상체의 수를 나타낸다(즉 "고 N" 및 "저 N"). 유의성에 대한 미조정 p-값을 나타낸다

(상부 우측 히스토그램) 비진행 생존(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존 백분율을 나타낸다. 대상체는 단백질 수준의 사분위에 기반하여 그룹화된다(즉 Q1은 최저 사분위를 나타낸다). Q1 대비 유의성에 대한 미조정 p-값을 나타낸다.

(하부 좌측 히스토그램) 모든 원인의 사망률에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존 백분율을 나타낸다. 대상체는 CART 분석에 의해 제시되는 단백질 수준 컷오프에 기반하여 그룹화된다. 컷오프 초과 및 미만 대상체의 수를 나타낸다(즉 "고 N" 및 "저 N"). 유의성에 대한 미조정 p-값을 나타낸다.

(하부 우측 히스토그램) 모든 원인의 사망률에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존 백분율을 나타낸다. 대상체는 단백질 수준의 사분위에 기반하여 그룹화된다(즉, Q1은 최저 사분위를 나타냄). Q1 대비 유의성에 대한 미조정 p-값을 나타낸다.

도 48 - 도 57: 두 독립적 환자 코호트에서 질환 진행을 예측하는 선택된 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질. 혈장 단백질 수준을 ELISA로 정량하였다. 하기 설명이 도 48 도 57에 나타난 그래프에 적용된다:

(상부 좌측 그래프) 비진행 생존(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존율을 나타낸다. 대상체는 단백질 수준의 중앙값(도 48-도 53 및 도 56-57) 또는 삼분위(도 54 및 55)에 기반하여 그룹화된다. 로그-순위 평가에 대한 p-값을 나타낸다.

(상부 우측 그래프) 비진행 생존(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존율을 나타낸다. 대상체는 CART 분석에 의해 결정된 단백질 수준 컷오프에 기반하여 그룹화된다. 컷오프 초과 및 미만 대상체의 수를 나타낸다(즉 "고 N" 및 "저 N"). 로그-순위 평가에 대한 p-값을 나타낸다.

(하부 좌측 그래프) 모든 원인의 사망률에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존율을 나타낸다. 대상체는 단백질 수준의 중앙값(도 48-도 53 및 도 56-57) 또는 삼분위(도 54 및 55)에 기반하여 그룹화된다. 로그-순위 평가에 대한 p-값을 나타낸다.

(하부 우측 그래프) 모든 원인의 사망률에 대한 카플란-마이어 곡선. X-축은 일을 나타내고, y-축은 생존율을 나타낸다.

나타낸다. 대상체는 CART 분석에 의해 결정된 단백질 수준 컷오프에 기반하여 그룹화된다. 컷오프 초과 및 미만 대상체의 수를 나타낸다(즉 "고 N" 및 "저 N"). 로그-순위 평가에 대한 p-값을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

I. 정의들

용어 "질환"은 포유류의 정상 건강으로부터의 임의의 이탈을 나타내며, 질환 증상이 존재하는 경우의 상태뿐만 아니라 일탈(예, 감염, 유전자 돌연변이, 유전적 결함 등)이 일어났지만 증상이 아직 발현되지 않은 상태가 포함된다. 본 발명에 따르면, 본원에 개시된 방법은 비제한적으로 영장류, 가축 및 가내 애완동물(예, 반려 동물)을 포함하는 척추동물 클래스, 포유류의 구성원인 환자에서의 이용에 적합하다. 전형적으로, 환자는 인간 환자일 것이다.

용어 "폐 질환", "폐 장애", "폐질환" 등은 본원에서 상호 교환적으로 이용된다. 상기 용어는 호흡 곤란, 기침, 기도 불편감 및 염증, 점액 증가 및/또는 폐 섬유화를 특징으로 하는 폐 장애를 광범위하게 나타내기 위해 이용된다.

"기도 점액 표본"은 당분야에 공지된 방법, 예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 기관지 상피 브러시를 이용하여 취득될 수 있다. 추가적인 방법에는 기관지삽관 생검, 기관지 세척, 기관지폐포 세척액, 전체 폐 세척액, 경내 시경 생검, 및 경기관 세척이 포함된다.

본원에서 이용되는 용어 "대상체", "환자", "개인" 등은 비제한적으로 의도되며, 일반적으로 상호 교환될 수 있다. 즉, "환자"로 기재된 개인이 반드시 주어진 질환을 갖지는 않으며, 단순히 의학적 조언을 구할 수도 있다.

본원에서 이용되는 용어 "대상체"에는 나타난 장애를 겪기 쉬운 동물계의 모든 구성원이 포함된다. 일부 측면에서 대상체는 포유류이며, 일부 측면에서 대상체는 인간이다.

"대조군" 표본 또는 값은 평가 표본과 비교하기 위한 참조로, 보통 알고 있는 참조로 작용하는 표본을 나타낸다. 예를 들어, 평가 표본은 주어진 폐 질환을 갖는 것으로 추정되는 환자로부터 채취되고 알고 있는 폐 질환 환자 또는 알고 있는 정상(비질환) 개인으로부터의 표본과 비교될 수 있다. 대조군은 또한 유사한 개인, 예를 들면 폐 질환 환자 또는 유사한 의학적 배경, 동일한 연령, 체중 등을 갖는 건강한 개인의 모집단에서 모은 평균 값을 나타낼 수 있다. 대조값은 또한 동일 개인으로부터, 예를 들면 이전에 취득한 표본으로부터, 질환 전에, 또는 치료 전에 취득될 수 있다. 당분야 숙련가는 대조군이 임의의 수의 파라미터 평가를 위해 설계될 수 있음을 인지할 것이다.

당분야 숙련가는 대조군이 주어진 상황에서 가치가 있고 대조값에 대한 비교에 기반하여 데이터를 분석할 수 있음을 이해할 것이다. 대조군은 또한 데이터의 유의성 결정을 위해 가치가 있다. 예를 들어, 주어진 파라미터에 대한 값이 대조군에서 폭넓게 변하는 경우, 평가 표본에서의 변동은 유의미한 것으로 간주되지 않을 것이다.

본원에서 이용되는 용어 "약학적으로" 허용 가능한이란 생리적으로 허용 가능하고 약물학적으로 허용 가능한 것과 동의어로 이용된다. 약학 조성물은 일반적으로 완충 및 저장 중 보존을 위한 제제를 포함할 것이며, 투여 경로에 따라 적절한 전달을 위한 완충제 및 담체가 포함될 수 있다.

용어 "용량" 및 "투여량"은 본원에서 상호 교환적으로 이용된다. 용량은 각 투여 시 개인에게 주어지는 활성 성분의 양을 나타낸다. 본 발명에 있어서, 용량은 일반적으로 폐 질환 치료, 소염제, 작동제 또는 길항제의 양을 나타낼 것이다. 용량은 주어진 치료법에 대한 일반 용량 범위, 투여 빈도; 개인의 체격 및 관용성; 상태의 중증도; 부작용 위험; 및 투여 경로를 포함하는 여러 요인에 따라 변할 것이다. 당분야 숙련가는 상기 요인에 따라 또는 치료 진행에 기반하여 용량이 변경될 수 있음을 인지할 것이다. 용어 "투여형"은 특정 포맷의 약학제를 나타내며, 투여 경로에 의존한다. 예를 들어, 투여형은, 예를 들면 흡입제에 있어서 분무를 위한 액체형, 예를 들면 경구 전달을 위한 정제 또는 액체, 또는 예를 들면 주사를 위한 식염수 용액일 수 있다.

본원에서 이용되는 용어 "치료하다" 및 "예방하다"가 절대적인 용어를 의도하는 것은 아니다. 치료는 임의의 개시 지연, 증상의 빈도 또는 중증도 감소, 증상 완화, 환자 편안함 및/또는 호흡 기능의 개선 등을 나타낼 수 있다. 치료 효과는 주어진 치료를 받지 않은 개인 또는 개인 풀과, 또는 치료 이전 또는 중단 이후 동일한 환자와 비교될 수 있다.

본원에서 이용되는 (그리고 당분야에서 널리 이해되는 바와 같은) "치료함" 또는 "치료"에는 임상 결과를 포함

하는 대상체 상태에서의 유익하거나 원하는 결과를 수득하기 위한 임의의 접근이 광의적으로 포함된다. 유익하거나 원하는 임상 결과에는 비제한적으로 하나 이상의 증상 또는 상태의 경감 또는 완화, 질환 정도의 감소, 질환 상태의 안정화(즉 악화되지 않음), 질환 전과 또는 확산의 예방, 질환 진행의 지연 또는 완화, 질환 상태의 경감 또는 억제, 질환 재발의 감소, 및 진정이 부분적이건 전체적이건 그리고 검출 가능하건 검출 불가능하건 간에 포함될 수 있다. 다시 말하면, 본원에서 이용되는 "치료"에는 질환의 임의 치유, 완화 또는 예방이 포함된다. 치료는 질환 생성을 예방하거나; 질환 전파를 저해하거나; 질환 증상(예, 눈 통증, 빛 주변의 무리 보임, 눈 충혈, 매우 높은 안내압)을 경감하거나, 질환의 기저 원인을 전체적으로 또는 부분적으로 제거하거나, 질환 기간을 단축하거나, 이들을 조합 수행할 수 있다.

[0049]

본원에서 이용되는 "치료함" 및 "치료"에는 예방적 치료가 포함된다. 치료 방법에는 대상체에 치료적 유효량의 활성제를 투여하는 단계가 포함된다. 투여 단계는 단회 투여로 구성될 수도 있고, 일련의 투여가 포함될 수도 있다. 치료 기간의 길이는 여러 요인, 예컨대 상태의 중증도, 환자의 연령, 활성제의 농도, 치료에 이용되는 조성물의 활성, 또는 이들의 조합에 근거한다. 또한 치료 또는 예방을 위해 이용되는 제제의 유효 투여량은 특정한 치료 또는 예방 방식의 경과에 걸쳐 증가하거나 감소할 수 있음이 이해될 것이다. 투여량 변화가 수행될 수 있고 당분야에 공지된 표준 진단 분석에 의해 자명해진다. 일부 경우에, 만성 투여가 요구될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하기 충분한 양으로 그러한 기간 동안 대상체에 투여된다.

[0050]

용어 "예방하다"는 환자에서 폐 질환 증상의 발생 감소를 나타낸다. 상기 나타낸 바와 같이, 예방은 전체적이거나(증상을 검출할 수 없음) 치료가 없으면 일어날 수 있는 것보다 더 적은 증상이 관찰되는 것처럼 부분적일 수 있다.

[0051]

본원에서 이용되는 용어 "치료적 유효량"은 상술된 바와 같이 장애를 완화시키기 충분한 치료제의 양을 나타낸다. 예를 들어, 주어진 파라미터에 대해 치료적 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100% 증가 또는 감소를 나타낼 것이다. 치료 유효성은 "-배" 증가 또는 감소로도 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량은 대조군에 비해 적어도 1.2-배, 1.5-배, 2-배, 5-배 이상의 효과를 가질 수 있다.

[0052]

용어 "진단"은 폐 질환이 대상체에 존재할 상대적 개연성을 나타낸다. 유사하게 용어 "예후"는 특정한 미래 결과가 대상체에서 일어날 수 있는 상대적 개연성을 나타낸다. 예를 들어 본 발명의 맥락에서, 예후는 개인에서 폐 질환이 발생할 가능성 또는 질환의 가능한 중증도(예를 들면, 증상의 중증도, 기능적 감소 비율, 생존 등)를 나타낼 수 있다. 상기 용어는 의학 진단 분야의 임의 숙련가가 인지할 바와 같이, 절대적인 것으로 의도되지는 않는다.

[0053]

폐 질환 위험 요인의 결정에 관한 용어 "관련된" 및 "상관관계를 갖는"은 개인에서 위험 요인(예를 들면, IPF 바이오마커 단백질의 감소하거나 증가한 발현)의 존재 또는 양을 폐 질환을 겪는 것을 알려져 있거나 그러한 위험이 있는 것이 알려져 있는 개인에서 또는 폐 질환이 없는 것으로 알려져 있는 개인에서의 그 존재 또는 양과 비교하고, 분석 결과(들)에 기반하여 개인에 폐 질환을 가질/발생할 증가하거나 감소한 개연성을 할당하는 것을 나타낸다.

[0054]

본원에서 이용되는 "핵산" 또는 "올리고뉴클레오타이드" 또는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 문법적 균등물은 함께 공유 연결된 적어도 두 뉴클레오타이드를 의미한다. 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50 이상의 뉴클레오타이드 길이, 최대 약 100 뉴클레오타이드 길이이다. 핵산 및 폴리뉴클레오타이드는 더 긴 길이, 예를 들면 200, 300, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000, 10,000 등을 포함하는 임의 길이의 중합체이다. 본 발명의 핵산은 일반적으로 포스포디에스테르 결합을 함유할 것이지만, 일부 경우에는 대안적 골격을 가질 수 있는, 예를 들면 포스포르아미데이트, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 또는 0-메틸포스포로아미다이트 결합(Eckstein, *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, Oxford University Press 참고); 및 펩티드 핵산 골격 및 결합을 포함하는 핵산 유사체가 포함된다. 다른 유사체 핵산에는 양성 골격; 비이온성 골격, 및 비-리보오스 골격(U.S. 특허 번호 5,235,033 및 5,034,506, 및 Chapters 6 and 7, ASC Symposium Series 580, *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*, Sanghui & Cook, eds.)에 기재된 것들을 포함하는 것들이 포함된다. 하나 이상의 카르보시클릭 당을 함유하는 핵산도 핵산의 한정 내에 포함된다. 리보오스-포스페이트 골격의 개질은 다양한 이유를 위해, 예를 들면 생리적 환경에서 또는 바이오칩 상의 탐침으로서 이러한 분자의 안정성 및 반감기를 증가시키기 위해 수행될 수 있다. 천연 생성 핵산 및 유사체의 혼합물이 제조될 수 있다; 대안적으로, 상이한 핵산 유사체의 혼합물 및 천연 생성 핵산 및 유사체의 혼합물이 제조될 수 있다.

- [0055] 둘 이상의 핵산(예를 들면, 게놈 서열 또는 하위서열 또는 코딩 서열) 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율은 하기 서열 비교 알고리즘 중 하나를 이용해서 또는 수동 정렬 및 시각적 검사에 의해 측정되는 비교 윈도우 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응을 위해 비교되고 정렬되는 경우, 동일하거나 명시된 백분율의 동일한(즉 특정된 영역에 걸쳐 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일성의) 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 갖는 둘 이상의 서열 또는 하위서열을 나타낸다. 이어서 이러한 서열을 "실질적으로 동일하다"고 말한다. 상기 정의는 평가 서열의 상보체도 나타낸다. 선택적으로, 동일성은 적어도 약 10 내지 약 100, 약 20 내지 약 75, 약 30 내지 약 50 아미노산 또는 뉴클레오티드 길이인 영역에 걸쳐 존재한다.
- [0056] 서열 동일성 및 서열 유사성 백분율을 결정하기 적합한 알고리즘의 예는 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이며, 이는 [Altschul 등, *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402 (1977) 및 Altschul 등, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)]에 각각 기재되어 있다. 당분야 숙련가에 의해 인지될 바와 같이, BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 National Center for Biotechnology Information의 웹사이트(ncbi.nlm.nih.gov)를 통해 공개적으로 이용할 수 있다.
- [0057] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 나타내기 위해 본원에서 상호 교환적으로 이용된다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 대응하는 천연 생성 아미노산의 인공적인 화학적 모사체인 아미노산 중합체뿐만 아니라 개질된 잔기를 함유하는 천연 생성 아미노산 중합체, 및 비-천연 생성 아미노산 중합체에 적용된다.
- [0058] 용어 "아미노산"은 천연 생성 및 합성 아미노산뿐만 아니라 천연 생성 아미노산과 유사하게 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모사체를 나타낸다. 천연 생성 아미노산은 유전적 코드에 의해 인코딩되는 것들뿐만 아니라 이후 개질되는 아미노산, 예를 들면 히드록시프롤린, γ -카르복시글루타메이트, 및 O-포스포세린과 같은 것들이다. 아미노산 유사체는 천연 생성 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 예를 들면 수소에 결합된 α 탄소, 카르복실기, 아미노기, 및 R기를 갖는 화합물, 예를 들면 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭시드, 메티오닌 메틸 설포늄을 나타낸다. 이러한 유사체는 개질된 R기(예, 노르류신) 또는 개질된 펩티드 골격을 가질 수 있지만, 천연 생성 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모사체는 아미노산의 일반 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만 천연 생성 아미노산과 유사하게 기능하는 화학적 화합물을 나타낸다.
- [0059] 아미노산은 이들의 일반적으로 알려져 있는 3문자 기호로 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회에서 권장되는 1문자 기호로 본원에서 나타낼 수 있다. 뉴클레오티드는 유사하게, 그들의 통상적으로 인정되는 1-문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.
- [0060] "보존적으로 개질된 변이체"는 아미노산 및 핵산 서열에 모두 적용된다. 특정 핵산 서열에 대해, 보존적으로 개질된 변이체는 동일하거나 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을, 또는 핵산이 아미노산 서열을 인코딩하지 않는 경우, 본질적으로 동일하거나 연관된, 예를 들면 천연 인접한 서열을 나타낸다. 유전적 코드의 축퇴로 인해, 다수의 기능적으로 동일한 핵산이 대부분의 단백질을 인코딩한다. 가령, 코돈 GCA, GCC, GCG 와 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 인코딩한다. 따라서 알라닌이 코돈에 의해 특정되는 모든 위치에서, 코돈은 인코딩되는 폴리펩티드를 변경하지 않고 기재된 또 다른 대응 코돈으로 변경될 수 있다. 이러한 핵산 변이는 "침묵 변이"이며, 이는 보존적으로 개질된 변이의 한 종류이다. 폴리펩티드를 인코딩하는 본원의 모든 핵산 서열은 또한 핵산의 침묵 변이를 설명한다. 당분야 숙련가는 특정 맥락에서 핵산의 각 코돈이(보통 메티오닌에 대한 유일한 코돈인 AUG 및 보통 트립토판에 대한 유일한 코돈인 TGG 제외) 기능적으로 동일한 분자를 생성하기 위해 개질될 수 있음을 인지할 것이다. 따라서 종종 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산의 침묵 변이가 발현 산물에 대해 기재된 서열에서 암시되지만 실제 탐침 서열에 대해서는 그렇지 않다.
- [0061] 아미노산 서열에 있어서, 당분야 숙련가는 인코딩된 서열에서 단일 아미노산 또는 작은 백분율의 아미노산을 변경하거나 부가하거나 결실하는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 서열에 대한 개별 치환, 결실 또는 부가가 아미노산을 변경하여 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환하는 "보존적으로 개질된 변이체"임을 인지할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환표는 당분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 보존적으로 개질된 변이체는 본 발명의 다형성 변이체, 중간 상동체 및 대립유전자에 부가되며 이를 배제하지 않는다. 전형적으로 서로 보존적인 치환: 1) 알라닌(A), 글리신(G); 2) 아스파르트산(D), 글루탐산(E); 3) 아스파라긴(N), 글루타민(Q); 4) 아르기닌(R), 라이신(K); 5) 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V); 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W); 7) 세린(S), 트레오닌(T); 및 8) 시스테인(C), 메티오닌(M)(예, Creighton, *Proteins* (1984) 참고).

- [0062] "표지" 또는 "검출 가능한 모이어티"는 분광측정, 광화학, 생화학, 면역화학, 화학, 또는 다른 물리적 수단에 의해 검출 가능한 조성물이다. 예를 들어, 유용한 표지에는 ^{32}P , 형광 염료, 전자 밀집 시약, 효소(예, ELISA에서 일반적으로 이용되는 것), 바이오틴, 디곡시제닌, 또는 합텐 및 단백질, 또는 예를 들면 표적 펩티드와 특이적으로 반응성인 항체 또는 펩티드 내로 방사선표지를 도입하여 검출 가능해질 수 있는 다른 대상체가 포함된다. 표지에 항체를 콘주게이트하기 위해 당분야에 공지된 임의의 방법이, 예를 들면 [Hermanson, *Bioconjugate Techniques* 1996, Academic Press, Inc., San Diego.]에 기재된 방법을 이용하여 채용될 수 있다.
- [0063] "표지된 단백질 또는 폴리펩티드"는 표지된 단백질 또는 폴리펩티드의 존재가 표지된 단백질 또는 폴리펩티드에 결합된 표지의 존재를 검출함으로써 검출될 수 있도록 표지에 링커 또는 화학적 결합을 통해 공유적으로, 또는 이온, 반 데르 발스, 정전기적, 또는 수소 결합을 통해 비공유적으로 결합되는 것이다. 대안적으로 고친화도 상호작용을 이용하는 방법은 결합 파트너쌍 중 하나가 다른 하나, 예를 들면 바이오틴, 스트렙타비딘에 결합하는 경우 동일한 결과를 달성할 수 있다.
- [0064] "항체"는 항원, 예를 들면 특정한 박테리아 항원에 특이적으로 결합하고 인식하는 면역글로불린 유전자 또는 이들의 단편으로부터의 틀 영역을 포함하는 폴리펩티드를 나타낸다. 전형적으로, "가변 영역"은 항체의 항원-결합 영역(또는 그 기능적 균등체)을 함유하며, 결합의 특이성 및 친화도에 가장 중요하다. [Paul, *Fundamental Immunology* (2003)]을 참고하라.
- [0065] 예시적인 면역글로불린(항체) 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 두 동일한 폴리펩티드 사슬쌍으로 이루어지며, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄"(약 25kD) 및 하나의 "중쇄"(약 50-70kD)를 갖는다. 각 사슬의 N-말단은 주로 항원 인식에 관여되는 약 100 내지 110 이상 아미노산의 가변 영역을 정의한다. 용어 가변 경쇄(V_L) 및 가변 중쇄(V_H)는 각각 이들의 경쇄 및 중쇄를 나타낸다.
- [0066] 항체는 온전한 면역글로불린으로 또는 특이적 항원-결합 활성을 포함하는 임의의 여러 널리 분석된 단편으로 존재할 수 있다. 이러한 단편은 다양한 펩티다아제를 이용한 소화에 의해 생성될 수 있다. 펩신은 항체를 힌지 영역에서 디설피드 결합 아래를 소화시켜서 그 자체가 디설피드 결합에 의해 V_H-C_H1 에 연결된 경쇄인 Fab의 이량체 $F(ab)'_2$ 를 생성한다. $F(ab)'_2$ 는 온화한 조건 하에 환원되어 힌지 영역에서 디설피드 결합을 절단함으로써 $F(ab)'_2$ 이량체를 Fab' 단량체로 전환할 수 있다. Fab' 단량체는 일부 힌지 영역을 갖는 본질적으로 Fab이다 (*Fundamental Immunology* (Paul ed., 3d ed. 1993) 참고). 다양한 항체 단편이 온전한 항체 소화의 관점에서 정의되지만, 당분야 숙련가는 이러한 단편이 화학적으로 또는 재조합 DNA 방법론을 이용해서 새로 합성될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서 본원에서 이용되는 용어 항체에는 또한 전체 항체의 개질에 의해 생성되는 항체 단편 또는 재조합 DNA 방법론을 이용해서 새로 합성된 것들(예, 단일쇄 Fv) 또는 파지 디스플레이 라이브러리를 이용해서 확인된 것들(예로 McCafferty 등, *Nature* 348:552-554 (1990) 참고)도 포함된다.
- [0067] 본원에서 제공되는 용어 "애포타머"는 비-왓슨 크릭 방식으로 단백질, 펩티드, 및 소분자에 고친화도 및 특이성으로 결합하는 다양하고 복잡한 분자 구조로 접히는 짧은 올리고뉴클레오타이드(예, 데옥시리보뉴클레오타이드)를 나타낸다. 따라서 애포타머는 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 포함하는 거의 모든 관심 분자를 검출하거나 달리 표적화하기 위해 이용될 수 있다. 애포타머의 결합 특징을 구축하고 결정하는 방법은 당분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 이러한 기법은 U.S. 특허 번호 5,582,981, 5,595,877 및 5,637,459에 기재되어 있다. 애포타머는 전형적으로 적어도 5 뉴클레오타이드, 10, 20, 30 또는 40 뉴클레오타이드 길이이며, 안정성을 개선하기 위해 개질된 핵산으로 이루어질 수 있다. 인접 서열이 구조적 안정성을 위해, 예를 들면 애포타머에서 3차원 구조를 형성하기 위해 첨가될 수 있다. 애포타머는 지수적 농축에 의한 리간드의 체계적 진화 공정에 의해(Ellington AD, Szostak JW (1990) In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 346:818-822; Tuerk C, Gold L (1990) Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 249:505-510에 기재된 바와 같은 SELEX) 또는 SOMAmer(느린 오프율의 개질된 애포타머)를 개발함으로써(Gold L 등 (2010) Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PLoS ONE* 5(12):e15004) 무작위화 서열의 매우 큰 라이브러리로부터 시험관내 선택될 수 있다. SELEX 및 SOMAmer 기술의 적용에는, 예를 들어 애포타머의 화학적 다양성을 확장시키기 위해 아미노산 측쇄를 모사하는 관능기의 첨가가 포함된다. 그 결과, 거의 모든 단백질 표적에 대한 고친화도 애포타머가 농축되고 확인된다.

- [0068] 본원에서 제공되는 "바이오마커", "마커 단백질" 또는 "바이오마커 단백질"은 대상체 또는 표본에서 상태(예, 섬유성 폐 질환 또는 이들의 부재) 또는 상기 상태에 대한 치료법을 확인하거나, 예측하거나, 모니터링하기 위해 이용되는 임의의 분석 가능한 특징 또는 구성물을 나타낸다. 바이오마커는, 예를 들어 그 존재, 부재, 또는 상대량이 대상체 또는 표본에서 상태(예, IPF) 또는 상태(예로 IPF)의 상황을 확인하기 위해 이용되는 단백질 또는 단백질의 조합이다. 본원에서 확인되는 바이오마커는 상기 바이오마커의 수준, 발현, 활성을 결정하거나 단편, 변이체 또는 상동체를 검출하기 위해 측정된다. 변이체에는 아미노산 또는 핵산 변이체 또는 번역 후 개질된 변이체가 포함된다. 구현예에서, 마커 단백질은 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B에 나타난 단백질 또는 이들의 단편이다. 구현예에서, 마커 단백질은 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B에 기재된 단백질의 상동체이다. 본원에 제공되는 마커 단백질은 개별 마커 단백질의 대응하는 아미노산 및/또는 핵산 서열을 나타내는 접근 번호에 의해 확인된다. 따라서 당업자는 본원에 제공되는 마커 단백질의 서열을 즉시 인식할 것이다.
- [0069] 개시된 방법의 일부 예에서, 바이오마커(들)의 발현 수준이 평가되는 경우, 이 수준은 바이오마커(들)의 대조 발현 수준과 비교된다. 대조 수준이란 질환(예, IPF)이 없는 표본 또는 대상체로부터, 질환 또는 질환 상태의 선택된 단계에서, 또는 치료제와 같은 특정 변수의 부재 하에, 특정 바이오마커(들)의 발현 수준을 의미한다. 대안적으로, 대조 수준은 기지량의 바이오마커를 포함한다. 이러한 기지량은 질환이 없는, 질환 또는 질환 상태의 선택된 단계에서, 또는 치료제와 같은 특정 변수의 부재 하에, 대상체의 평균 수준과 관련된다. 대조 수준에는 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 선택된 표본 또는 대상체로부터 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준이 포함된다. 예를 들어, 대조 수준에는 질환(예, IPF)을 갖지 않는, 질환(예, IPF) 진행의 선택된 단계에 있는, 또는 질환에 대한 치료를 받지 않은 대상체로부터의 표본 중 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준 평가가 포함된다. 또 다른 예시적인 대조 수준에는 질환을 갖지 않는, 질환 진행의 선택된 단계에 있는, 또는 질환에 대한 치료를 받지 않은 여러 대상체로부터 채취한 표본 중 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준 평가가 포함된다.
- [0070] 대조 수준에 치료제의 부재 하 표본 또는 대상체 중 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준이 포함되는 경우, 대조 표본 또는 대상체는 선택적으로 치료제를 이용한 치료 이전 또는 이후 평가될 동일한 표본 또는 대상체이거나 또는 치료제의 부재 하에 선택된 표본 또는 대상체이다. 대안적으로, 대조 수준은 특정 질환이 없는 여러 대상체로부터 계산된 평균 발현 수준이다. 대조 수준에는 또한 공지된 대조 수준 또는 당분야에 공지된 값이 포함된다.
- [0071] 하나의 특정 예에서, 바이오마커는 그 대상체 또는 표본 중 발현 수준이 섬유성 폐 질환 또는 섬유성 폐 질환 활성을 시사하는 단백질 또는 단백질의 조합이다. 바이오마커 또는 복수의 바이오마커 조합의 발현 수준은 대조 수준에 비해 증가하거나 감소할 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 바이오마커 또는 복수의 바이오마커 조합의 발현 수준은 이전 시점에서의 동일한 대상체의 발현 수준에 비해 대상체에서 증가하거나 감소할 수 있다. 따라서 본원에 제공된 바와 같은 바이오마커의 발현 수준은 특정한 질환 단계를 시사할 수 있다. 대안적으로, 바이오마커는 치료의 유효성을 시사할 수 있다. 다시 말하면, 바이오마커의 발현 수준은 환자가 치료에 반응하는지를 시사할 수 있다. 바이오마커는 또한 질환 활성을 시사할 수 있고, 여기서 질환 활성은 질환 경과에 걸친 하나 이상의 바이오마커 발현 수준의 변화를 나타낸다.
- [0072] 용어 "작동제", "활성화제", "상향조정제" 등은 주어진 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 검출 가능하게 증가시킬 수 있는 물질을 나타낸다. 작동제는 작동제의 부재 하에 대조군에 비해 발현 또는 활성을 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 증가시킬 수 있다. 특정 경우에서, 발현 또는 활성은 작동제의 부재 시 발현 또는 활성에 비해 1.5-배, 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 10-배 이상이다.
- [0073] 용어 "저해제", "억제제" 또는 "길항제" 또는 "하향조정제"는 상호 교환적으로 주어진 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 검출 가능하게 감소시킬 수 있는 물질을 나타낸다. 길항제는 길항제의 부재 하에 대조군에 비해 발현 또는 활성을 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소시킬 수 있다. 특정 경우에서, 발현 또는 활성은 길항제 부재 하의 발현 또는 활성에 비해 1.5-배, 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 10-배 이하이다.
- [0074] 본원에서 고려되는 폐 질환에는 임의의 폐 장애, 폐 섬유증 질환, 간질 폐질환, 특발성 간질 폐렴(IIP), 특발성 폐 섬유증, 선천성 간질 폐렴(FIP), 비특이 간질 폐렴(NSIP), 과민성 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 피부경화증 연관 간질 폐질환(SSc-ILD), 사르코이드증, 베릴륨 질환, 류마티스성 관절염 연관 폐 장애, 콜라겐 혈관 연관 폐 장애, 흡연 연관 폐 장애, 쇼그렌 증후군, 혼합 결합 조직 질환 등이 포함될 수 있다.
- [0075] 폐 섬유증 상태, 예를 들면 간질 폐질환(ILD)은 호흡 곤란, 만성 기침, 피로 및 쇠약, 식욕 상실 및 급격한 체중 감소를 특징으로 한다. 폐 섬유증은 일반적으로 간질 폐질환(예, 자가면역 장애, 바이러스 감염 또는 다른

미시적 부상)에 연관되지만 특발성일 수 있다. 섬유증에는 감소한 산소 이용능으로 이어지는 정상 조직의 섬유성 조직(흉터 조직)으로의 교환이 관여된다.

- [0076] 특발성 간질 폐렴(IIP)은 미지 병인의 확산성 간질 폐질환의 하위세트이다(용어 "특발성"은 미지 기원임을 시사함). IIP는 염증 세포의 침윤물을 포함하는 간질 구획(즉, 상피 및 내피 기저막 사이에 끼인 폐 실질 부분)의 확장을 특징으로 한다. 염증성 침윤물에는 때때로 비정상적인 콜라겐 침적 또는 콜라겐을 합성할 수 있는 섬유아세포 증식의 형태인 섬유증이 수반된다.
- [0077] 특발성 폐 섬유증(IPF)은 지난 10년 간 유병률이 2배가 되며 세계적으로 수천 명에서 발생하였다. IPF의 개시는 50 내지 70세에 일어나며, 진행성 호흡 곤란 및 저산소혈증으로 시작된다. IPF 중앙값 생존은 3-5년 근처이며 현재까지 치료가 불가능하다. 이 상태의 병인 및 발병기전은 잘 이해되어 있지 않다. IPF 전체 케이스의 약 5-20%는 가족력을 가지며, 유전은 상염색체 우성으로 나타난다. IPF의 임상 경과는 매우 가변적이다. IPF로 진단 받은 개인은 느리고 완만한 감소를 경험할 수 있는 반면, 다른 개인은 보다 급격하게 감소하여 진행성 형태의 특발성 폐 섬유증을 나타낼 수 있다. 환자가 급격한 감소 기간(급성 악화로 알려져 있음)으로 중단되는 상대적으로 안정한 기간을 경험할 수도 있다. 진행성 형태의 특발성 폐 섬유증은 임상적 및 물리적 마커(예, 아래 정의된 바와 같은 FEV1, VC, FVC, DL_{CO})의 급격한 감소를 특징으로 한다.
- [0078] 추가적인 섬유성 폐 질환에는 급성 간질 폐렴(AIP), 호흡 기관지염 연관 간질 폐질환(RBILD), 박리성 간질 폐렴(DIP), 비특이 간질 폐렴(NSIP), 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴(BOOP)이 포함된다.
- [0079] AIP는 급격히 진행되며 조직학적으로 구별되는 형태의 간질 폐렴이다. 병리적 패턴은 또한 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및 기지의 원인을 갖는 다른 급성 간질 폐렴에서 나타나는 기질화 형태의 확산성 폐 손상(DAD)이다(Clinical Atlas of Interstitial Lung Disease (2006 ed.) pp61-63 참고).
- [0080] RBILD는 흡연자에서 호흡 세기관지의 염증성 병소를 특징으로 한다. RBILD의 조직학적 외관은 호흡 세기관지 및 주변 기도 내 색소침착된 대식구의 축적, 가변적으로 기관지 주위 폐포 증격의 비후화, 및 최소 연관된 벽 염증을 특징으로 한다(Wells 등 (2003) *Sem Respir. Crit. Care Med.* vol. 24 참고).
- [0081] DIP는 간질 염증 및/또는 섬유증과 연관된 폐포 공간 내 다수의 대식구 축적을 특징으로 하는 드문 간질 폐질환이다. 대식구는 빈번하게 담갈색 색소를 함유한다. 림프 소절은 희박하지만 뚜렷한 호산구 침윤물이 있는 것이 일반적이다. DIP는 흡연자에서 가장 일반적이다(Tazelaar 등 (Sep. 21, 2010) *Histopathology* 참고).
- [0082] NSIP는 병리적으로 단기간에 걸쳐 나타나는 균일한 간질 염증 및 섬유증을 특징으로 한다. NSIP는 일반적으로 우수한 예후를 갖는다는 점에서 다른 간질 폐질환과 다르다. 또한, NSIP에서 나타나는 간질 변화의 시간적 균일성은 일반 간질 폐렴의 시간적 이질성과 크게 대비된다(Coche 등 (2001) *Brit J Radiol* 74:189 참고).
- [0083] NSIP와 달리 BOOP은 최초 급성 증상일 내에 치명적일 수 있다. 이는 급성 호흡 곤란 증후군의 급격한 개시를 특징으로 한다; 따라서 임상적으로, 급격한 진행성 BOOP이 급성 간질 폐렴과 구별될 수 없다. 조직학적 특성에는 과립 조직을 형성하고 기도 및 폐포 공간을 막는 염증성 단핵구 클러스터가 포함된다. 이들 과립 조직 마개는 폐포관 내에서 이동하는 폴립을 형성할 수도 있고 벽에 모여 부착될 수도 있다. (White & Ruth-Saad (2007) *Crit. Care Nurse* 27:53 참고).
- [0084] 이들 질환에 대한 특징 및 이용 가능한 치료법에 대한 추가 상세내용은, 예를 들면 미국 폐 학회의 웹사이트 lungusa.org/lung-disease/pulmonary-fibrosis 에서 찾아볼 수 있다.
- [0085] 폐 장애의 진단 지표에는 생검(예를 들면, VATS 또는 수술 폐 생검), 고해상도 컴퓨터 단층촬영(HRCT) 또는 호흡 계측, 예컨대 강제 날숨량(FEV1), 폐활량(VC), 강제 폐활량(FVC), 및 FEV1/FVC가 포함된다.
- [0086] II. 방법
- [0087] 특히, 섬유성 폐 질환의 진단뿐만 아니라 섬유성 폐 질환의 진행, 활성 및 치료 평가를 위한 바이오마커(예, 단백질 바이오마커)가 본원에 제공된다. 섬유성 폐 질환을 완화시키기 위한 치료 표적이 본원에 추가로 제공된다.
- [0088] 하나의 측면에서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 생물학적 표본을 수득하는 단계 및 (ii) 생물학적 표본 중 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는

대상체를 선택하는 단계가 포함된다. 선택된 대상체는 섬유성 폐 질환에 대해 치료받을 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 섬유성 폐 질환에 대해 치료받지 않는다. 대상체는 임상 시험에 참여하는 복수 대상체의 일부일 수 있다. 대상체가 임상 시험의 일부인 경우, 선택 단계는 적어도 부분적으로 본원에 제공된 바와 같은 발현 수준을 결정하는 것에 기반한다.

[0089] 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 대상체 또는 표본에서 섬유성 폐 질환 또는 이들의 부재 또는 섬유성 폐 질환에 대한 치료법을 확인하거나 예측하거나 모니터링하기 유용한 바이오마커 단백질이다. 당업자는 본원에 기재된 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계에 표본(예, 환자의 생물학적 표본, 예컨대 혈액 유래 생물학적 표본) 중 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 수준을 결정하는 단계가 포함됨을 즉시 인지할 것이다. 따라서 일부 구현예에서, 복수의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 여기서 복수의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되고, 적어도 2(예, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 등) 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 수준이 결정되고, 적어도 2 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 독립적으로 상이하다.

[0090] 일부 구현예에서, 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환은 진행성 형태의 특발성 폐 섬유증이다. 다른 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다. 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 섬유성 폐 질환 환자에 진행성 섬유성 폐 질환(예, 진행성 형태의 섬유성 폐 질환)이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사하는 바이오마커 단백질이다. 따라서 일부 구현예에서, 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있다. 다른 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증이다. 진행성 섬유성 폐 질환은 특정한 임상적 또는 생리적 파라미터가 질환 경과에 걸쳐 감소하는 질환이다. 섬유성 폐 질환의 진행을 결정하기 위해 일반적으로 이용되는 파라미터에는, 예를 들어 호흡 계측, 예컨대 강제 날숨량(FEV1), 폐활량(VC), 강제 폐활량(FVC), FEV1/FVC 및 일산화탄소 확산 능력(DL_{CO})이 포함된다. 예를 들어, 대조 수준에 비해 FVC에서 5% 감소를 나타내는 섬유성 폐 질환 환자는 진행성 섬유성 폐 질환 환자로 간주될 수 있다. 대조 수준은 섬유성 폐 질환의 초기 단계에 측정된 동일 환자의 FVC 또는 섬유성 폐 질환이 없는 여러 대상체로부터 계산된 FVC일 수 있다. 따라서 일부 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환 환자의 FVC는 대조 수준의 적어도 5% 미만이다.

[0091] 다른 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환 환자의 FVC는 대조 수준의 약 5% 미만이다. 일부 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환 환자의 FVC는 대조 수준의 적어도 10% 미만이다. 다른 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환 환자의 FVC는 대조 수준의 약 10% 미만이다.

[0092] 진행성 섬유성 폐 질환의 다른 파라미터는 6-분 보행 평가 거리(6MWD)의 감소이다. 예를 들어, 대조 거리에 비해 6MWD에서 50미터를 초과하는 감소를 나타내는 섬유성 폐 질환 환자가 진행성 섬유성 폐 질환 환자로 간주될 수 있다. 대조 거리는 섬유성 폐 질환의 초기 단계에 측정된 동일 환자의 6MWD 또는 섬유성 폐 질환이 없는 여러 대상체에서 계산된 6MWD를 나타낸다. 일부 구현예에서, 6MWD의 감소는 적어도 30미터이다. 다른 구현예에서, 6MWD의 감소는 약 50미터이다.

[0093] 다시 진행성 섬유성 폐 질환의 다른 파라미터는 일산화탄소 확산 능력(DL_{CO})의 감소이다. 예를 들어, 대조 수준에 비해 DL_{CO}에서 15% 초과 감소를 나타내는 섬유성 폐 질환 환자가 진행성 섬유성 폐 질환 환자로 간주될 수 있다. 대조 수준은 섬유성 폐 질환의 초기 단계에 측정된 동일 환자의 DL_{CO} 또는 섬유성 폐 질환이 없는 여러 대상체에서 계산된 DL_{CO}를 나타낸다. 따라서 일부 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환 환자의 DL_{CO}는 대조 수준의 적어도 10% 미만이다. 다른 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환 환자의 DL_{CO}는 대조 수준의 약 15% 미만이다.

[0094] 다른 구현예에서, 생물학적 표본은 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본이다. 일부 추가 구현예에서, 혈액 유래 생물학적 표본은 전혈, 혈청 또는 혈장이다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물이다.

[0095] 그 구현예를 포함하여 본원에 제공되는 방법에는 섬유성 폐 질환에 대해 대상체를 치료하는 단계가 추가로 포함된다. 상술된 바와 같이, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 일부 구현예에서, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 다른 구현예에서, 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 일부 구현예에서, 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 다른 구현예에서, 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 일부 구현예에서, 표 4A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 다른 구현예에서, 표 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다.

- [0096] 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 섬유성 폐 질환 환자에서 증가하거나 감소할 수 있다. 표 2A 또는 표 2B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 섬유성 폐 질환 환자에서 증가하거나 감소할 수 있다. 표 4A 또는 표 4B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 섬유성 폐 질환 환자에서 증가하거나 감소할 수 있다.
- [0097] 일부 구현예에서, 표 1A, 2A 또는 4A에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 증가한다. 다른 구현예에서, 표 1A, 2A 또는 4A에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 감소한다. 일부 구현예에서, 표 1B, 2B 또는 4B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 증가한다. 다른 구현예에서, 표 1B, 2B 또는 4B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 감소한다.
- [0098] 일부 구현예에서, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 표준 대조군에 비해 상승한다. 다른 구현예에서, 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 표준 대조군에 비해 감소한다. 일부 구현예에서, 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 표준 대조군에 비해 상승한다. 다른 구현예에서, 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 표준 대조군에 비해 감소한다. 일부 구현예에서, 표 4A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 표준 대조군에 비해 상승한다. 다른 구현예에서, 표 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 표준 대조군에 비해 감소한다.
- [0099] 본원에(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 4A 또는 4B에) 개시된 바와 같은 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준을 갖는 섬유성 폐 질환 환자에 대한 치료 방식은 하나 이상의 증가하거나 감소한 바이오마커 단백질 발현 수준에 영향을 미치는 조정제의 유효량을 환자에게 투여하는 것일 수 있다. 따라서 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1A 또는 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 2A 또는 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 4A 또는 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다.
- [0100] 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 4A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 조정제는 길항제이다. 다른 구현예에서, 길항제는 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타미이다. 다른 구현예에서, 조정제는 작동제이다. 다른 구현예에서, 작동제는 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타미이다. 구현예에서, 작동제는 표 1A 또는 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다. 구현예에서, 작동제는 표 2A 또는 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다. 구현예에서, 작동제는 표 4A 또는 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다.
- [0101] 본원에 제공된 방법에는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정제 및 섬유성 폐 질환 치료를 이용한 섬유성 폐 질환 환자의 조합 치료가 포함될 수 있다. 따라서 상기 방법에는 대상체에 유효량의 추가 치료제를 투여하는 단계가 포함된다. 예시적인 치료제에는 비제한적으로 스테로이드(비제한적으로 프레드니솔론 포함), 세포독성제(비제한적으로 아자티오프린 및 스클로포스파미드 포함), 바르독솔론, LPA 작동제(비제한적으로 AM152 포함); Torisel(템시롤리무스); PI3K 저해제; 펜트락신 또는 혈청 아밀로이드 P(비제한적으로 Pentraxin-2(PTX-2 또는 PRM-151) 포함); MEK 저해제(비제한적으로 ARRY-162 및 ARRY-300 포함); p38 저해제; PAI-1 저해제(비제한적으로 Tiplaxtinin 포함); 하나 이상의 TGF- β 이소형을 표적으로 하는 항체, TGF- β 수용체 키나아제 TGFBR1(ALK5) 및 TGFBR2의 저해제 및 수용체 이후 신호전달 경로 조정제를 포함하는, 형질전환 성장 인자-베타(TGF- β)의 활성을 감소시키는 제제(비제한적으로 GC-1008(Genzyme/MedImmune); 레텔리무맵(CAT-152; Trabio, Cambridge Antibody); 메텔리무맵(CAT-192, Cambridge Antibody); LY-2157299(Eli Lilly); ACU-HTR-028(Opko Health) 포함); 케모카인 수용체 신호전달; 엔도텔린 수용체 A 및 B를 모두 표적으로 하는 저해제 및 엔도텔린 수용체 A를 선택적으로 표적으로 하는 것을 포함하는 엔도텔린 수용체 길항제(비제한적으로 암브리센탄; 아보센탄; 보센탄; 클라조센탄; 다루센탄; BQ-153; FR-139317, L-744453; 마시텐탄; PD-145065; PD-156252; PD163610; PS-433540; S-0139; 시탁센탄 나트륨; TBC-3711; 지보텐탄 포함); 결합 조직 성장 인자(CTGF)의 활성을 감소시키는 제제(비제한적으로 FG-3019, FibroGen 포함), 및 다른 CTGF-중화 항체 포함; 기질 메탈로프로티나아제(MMP) 저해제(비제한적으로 MMPi-12, PUP-1 및 티가포티드 트리플루테이트 포함); 표피 성장

인자 수용체(EGFR)의 활성을 감소시키는 제제(비제한적으로 에를로티닙, 게피티닙, BMS-690514, 세툽시맵, EGF 수용체를 표적으로 하는 항체, EGF 수용체 키나아제의 저해제, 및 수용체 이후 신호전달 경로의 조정제 포함); 혈소판 유래 성장 인자(PDGF)의 활성을 감소시키는 제제(비제한적으로 이마티닙 메실레이트(Novartis) 포함) 및 또한 PDGF 중화 항체, PDGF 수용체(PDGFR)를 표적화하는 항체, PDGFR 키나아제 활성 및 수용체 이후 신호전달 경로 저해제 포함; 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 활성을 감소시키는 제제(비제한적으로 악시티닙, 베바시주맵, BIBF-1120, CDP-791, CT-322, IMC-18F1, PTC-299, 및 라무시루맵 포함) 및 또한 VEGF-중화 항체, VEGF 수용체 1(VEGFR1, Flt-1) 및 VEGF 수용체 2(VEGFR2, KDR)를 표적으로 하는 저해제, VEGF를 중화시키는 VEGFR1의 가용성 형태(sFlt) 및 이들의 유도체, 및 VEGF 수용체 키나아제 활성 저해제 포함; 여러 수용체 키나아제에 대한 저해제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자, 섬유아세포 성장 인자 및 혈소판 유래 성장 인자에 대한 수용체 키나아제를 저해하는 BIBF-1120; 인테그린 기능을 방해하는 제제(비제한적으로 STX-100 및 IMGN-388 포함) 및 또한 인테그린 표적화 항체 포함; IL-4의 친-섬유성 활성을 방해하는 제제(비제한적으로 AER-001, AMG-317, APG-201, 및 sIL-4R α 포함) 및 IL-13의 친-섬유성 활성을 방해하는 제제(비제한적으로 AER-001, AMG-317, 안루킨주맵, CAT-354, 신트레데킨 베수도톡스, MK-6105, QAX-576, SB-313, SL-102, 및 TNX-650) 및 또한 둘 중 한 시토카인에 대한 중화 항체, IL-4 수용체 또는 IL-13 수용체를 표적으로 하는 항체, IL-4 및 IL-13 둘 다에 결합하고 이를 중화시키는 것으로 보고된 IL-4 수용체의 가용성 형태 또는 이의 유도체, IL-13의 전부 또는 일부 및 독소, 특히 JAK-STAT 키나아제 경로를 통해 신호전달하는 슈도모나스 내독소를 포함하는 키메라 단백질 포함; mTor 저해제를 포함하는 상피 중간엽 전이를 방해하는 제제(비제한적으로 AP-23573 또는 라파마이신 포함); 구리 수준을 감소시키는 제제, 예컨대 테트라티오몰리브데이트; N-아세틸 시스테인 및 테트라티오몰리브데이트를 포함하는, 산화적 스트레스를 감소시키는 제제; 및 인터페론 감마, 포스포디에스테라아제 4(PDE 4)의 저해제(비제한적으로 로플루밀라스트 포함); 포스포디에스테라아제 5(PDE5)의 저해제(비제한적으로 미로데나필, PF-4480682, 실데나필 시트레이트, SLx-2101, 타달라필, 우데나필, UK-369003, 바르데나필 및 자프리나스트 포함); 또는 시클로옥시게나아제 및 5-리폭세게나아제 저해제를 포함하는 아라키돈산 경로 개질제(비제한적으로 질류톤 포함), 프로틴 히드롤라아제 저해제를 포함하는 조직 리모델링 또는 섬유화를 감소시키는 화합물(비제한적으로 1016548, CG-0089, FG-2216, FG-4497, FG-5615, FG-6513, 피브로스타틴 A(Takeda), 루피로닐, P-1894B, 및 사피로닐 포함) 및 폐록시좀 증식인자 활성화 수용체(PPAR)-감마 작동제(비제한적으로 피옥글리타존 및 로지글리타존 포함) 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 제제가 포함된다. 일부 구현예에서, 치료제는 항-섬유 약물이다. 일부 구현예에서, 치료제는 특발성 폐 섬유증 약물이다. 다른 구현예에서, 특발성 폐 섬유증 약물은 점액용해 약물이다.

[0102] 다른 측면에서, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다.

[0103] 일부 구현예에서, 상기 방법에는 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계가 포함된다. 다른 구현예에서, 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다. 다른 구현예에서, 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있다. 일부 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증이다.

[0104] 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 대상체의 생물학적 표본에서 검출된다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본이다. 다른 구현예에서, 혈액 유래 생물학적 표본은 전혈, 혈청 또는 혈장이다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물이다.

[0105] 상술된 바와 같이, 본원에 제공된 방법에는 섬유성 폐 질환에 대한 치료 단계가 포함된다. 따라서 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1A 또는 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에

표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 4A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 조정제는 길항제이다. 다른 구현예에서, 길항제는 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머이다. 하나의 구현예에서, 조정제는 작동제이다. 하나의 구현예에서, 작동제는 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머이다.

[0106]

상술된 바와 같이 본원에 제공된 방법에는 대상체에 유효량의 추가 치료제(예, 상술된 바와 같은 것)를 투여하는 단계가 추가로 포함될 수 있다. 일부 추가 구현예에서, 치료제는 특발성 폐 섬유증 약물이다. 일부 다른 추가 구현예에서, 특발성 폐 섬유증 약물은 점액용해 약물이다.

[0107]

다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계 (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 1A 또는 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함), 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계에는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에서 동일한 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계가 포함된다. 구현예에서, 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계에는 발현 수준이 환자에서 상이한 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴이다. 다른 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다.

[0108]

구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 증가한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 증가한 위험을 시사한다. 구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 감소한 위험을 시사한다. 구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 증가한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 증가한 위험을 시사한다. 구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 감소한 위험을 시사한다.

[0109]

일부 구현예에서, 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있다. 다른 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증이다. 다른 구현예에서, 생물학적 표본은 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본이다. 일부 추가 구현예에서, 혈액 유래 생물학적 표본은 전혈, 혈청 또는 혈장이다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물이다.

[0110]

다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하는 단계가 포함되며, 여기서 표 1A에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 1A에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 큰 경우; 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 작은 경우, 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있다. 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자는 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받았을 수 있다. 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자가 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받은 경우, 치료는 결정 단계 (i) 이후 및 결정 단계 (ii) 이전에 변경될 수 있다. 대안적으로, 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자는 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받지 않았을 수 있다. 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자가 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받지 않은 경우, 환자는 결정 단계 (i) 이후에 치료를 받을 수 있다. 따라서 일부 구현예에서, 상기 방법에는 결정 단계 (i) 이후에 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 비교에 기반하여 환자에서 섬유성 폐 질환의 진행 속도를 결정하는 단계가 추가로 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 비교에 기반하여 환자에서 섬유성 폐 질환의 진행 속도를 예측하는 단계가 추

가로 포함된다.

- [0111] 다른 구현예에서, 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준 및 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계에는 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준 및 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 환자에서 표준 유전자로부터 발현되는 단백질에 대해 정상화하는 단계가 포함된다. 일부 추가 구현예에서, 표준 유전자는 당분야에서 일반적으로 알려진 바와 같은 소위 하우스키핑 유전자, 예컨대 GAPDH 또는 베타-액틴이다. 구현예에서, 표준 유전자는 차별적으로 발현되지 않는다. 표준 유전자가 차별적으로 발현되지 않는 경우, 표준 유전자의 발현 수준은 질환의 시간 경과에 걸쳐 변하지 않고 유지된다. 일부 구현예에서, 제1 발현 수준은 대상체의 제1 생물학적 표본에서 검출되고 제2 발현 수준은 대상체의 제2 생물학적 표본에서 검출된다. 일부 구현예에서, 제1 생물학적 표본은 제1 체액 표본이고 제2 생물학적 표본은 제2 체액 표본이다.
- [0112] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다. 구현예에서, 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 표준 대조군에 비해 증가한다. 구현예에서, 표 1B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 표준 대조군에 비해 감소한다.
- [0113] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 결정 단계 (i) 이후에 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계가 포함된다.
- [0114] 다른 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 대상체에 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하여 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 4A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 다른 구현예에서, 조정제는 길항제이다. 일부 추가 구현예에서, 길항제는 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 애프타머이다. 일부 구현예에서, 조정제는 작동제이다. 일부 다른 추가 구현예에서, 작동제는 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 애프타머이다.
- [0115] 하나의 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 표준 대조군에 비해 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작동제를 투여하여 대상체를 치료하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 섬유성 폐 질환 치료는 점액용해 약물이다.
- [0116] 구현예를 포함하여 본원에 제공된 측면은 본원에 제공된 표에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 나타낸다. 일부 측면에서, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 표 1A 또는 표 1B에 나타낸다. 구현예에서, 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질이다. 구현예에서, 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 표 4A 또는 표 4B에 나타난 단백질이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 표 2A에 나타낸다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 표 2B에 나타낸다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 섬유

성 폐 질환 마커 단백질을 표 4A에 나타낸다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 표 4B에 나타낸다.

- [0117] 일부 구현예에서, 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있다. 다른 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증이다. 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 진행성 형태의 특발성 폐 섬유증이다. 다른 구현예에서, 생물학적 표본은 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본이다. 일부 추가 구현예에서, 혈액 유래 생물학적 표본은 전혈, 혈청 또는 혈장이다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물이다.
- [0118] 일부 구현예에서, 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 다른 구현예에서, 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다. 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환의 발생 위험이 표준 대조군에 비해 증가한다. 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환의 발생 위험이 표준 대조군에 비해 감소한다.
- [0119] 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 섬유성 폐 질환 환자에서 증가하거나 감소할 수 있다. 일부 구현예에서, 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 표준 대조군에 비해 상승한다. 다른 구현예에서, 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 표준 대조군에 비해 감소한다.
- [0120] 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 따라서 상기 방법에는 대상체에 유효량의 추가 치료제를 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 치료제는 특발성 폐 섬유증 약물이다. 다른 구현예에서, 특발성 폐 섬유증 약물은 점액용해 약물이다.
- [0121] 다른 측면에서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 생물학적 표본을 획득하는 단계, 및 (ii) 생물학적 표본 중 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계가 포함된다.
- [0122] 일부 구현예에서, 상기 방법에는 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계가 포함된다. 다른 구현예에서, 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다. 다른 구현예에서, 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있다. 일부 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증이다. 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 진행성 형태의 특발성 폐 섬유증이다.
- [0123] 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 대상체의 생물학적 표본에서 검출된다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본이다. 다른 구현예에서, 혈액 유래 생물학적 표본은 전혈, 혈청 또는 혈장이다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물이다.
- [0124] 상술된 바와 같이, 본원에 제공된 방법에는 섬유성 폐 질환에 대한 치료 단계가 포함된다. 따라서 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 방법에는 대상체에 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다.
- [0125] 상술된 바와 같이 본원에 제공된 방법에는 대상체에 유효량의 추가 치료제를 투여하는 단계가 추가로 포함될 수 있다. 일부 추가 구현예에서, 치료제는 특발성 폐 섬유증 약물이다. 일부 다른 추가 구현예에서, 특발성 폐 섬유증 약물은 점액용해 약물이다.
- [0126] 다른 측면에서, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계, (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 3A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함), 및

(iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다.

[0127]

다른 구현예에서, 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준 및 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계에는 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준 및 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 환자에서 표준 유전자로부터 발현되는 단백질에 대해 정상화하는 단계가 포함된다. 일부 추가 구현예에서, 표준 유전자는 당분야에서 일반적으로 알려진 바와 같은 소위 하우스키핑 유전자, 예컨대 GAPDH 또는 베타-액틴이다. 구현예에서, 표준 유전자는 차별적으로 발현되지 않는다. 표준 유전자가 차별적으로 발현되지 않는 경우, 표준 유전자의 발현 수준은 질환의 시간 경과에 걸쳐 변하지 않고 유지된다. 일부 구현예에서, 제1 발현 수준은 대상체의 제1 생물학적 표본에서 검출되고 제2 발현 수준은 대상체의 제2 생물학적 표본에서 검출된다. 일부 구현예에서, 제1 생물학적 표본은 제1 체액 표본이고 제2 생물학적 표본은 제2 체액 표본이다.

[0128]

다른 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계, (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서 표준 대조군에 비해 표 3A 또는 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함), 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계에는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에서 동일한 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계가 포함된다. 구현예에서, 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계에는 발현 수준이 환자에서 상이한 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴이다. 다른 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질이다.

[0129]

구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 3A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 증가한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 증가한 위험을 시사한다. 구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 3A의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 감소한 위험을 시사한다. 구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 증가한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 증가한 위험을 시사한다. 구현예에서, 표준 대조군에 비해 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 섬유성 폐 질환의 진행에 대해 감소한 위험을 시사한다.

[0130]

일부 구현예에서, 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있다. 다른 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증이다. 구현예에서, 진행성 섬유성 폐 질환은 진행성 형태의 특발성 폐 섬유증이다. 다른 구현예에서, 생물학적 표본은 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본이다. 일부 추가 구현예에서, 혈액 유래 생물학적 표본은 전혈, 혈청 또는 혈장이다. 일부 구현예에서, 생물학적 표본은 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물이다.

[0131]

하나의 측면에서, 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계, (ii) 제2 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계, (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하는 단계가 포함되며, 여기서 표 3A에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 3A에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 큰 경우, 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준이 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준보다 작은 경우, 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있다. 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자는 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받았을 수 있다. 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자가 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받은 경우, 치료는 결정 단계 (i) 이후 및 결정 단계 (ii) 이전에 변경될 수 있다. 대안적으로, 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자는 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받지 않았을 수 있다. 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 환자가 결정 단계 (i) 이전에 섬유성 폐 질환에 대한 치료를 받지 않은 경우, 환자는 결정 단계 (i) 이후에 치료를 받을 수 있다. 따라서 일부 구현예에서, 상기 방법에는 결정 단계 (i) 이후에 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서,

상기 방법에는 비교에 기반하여 환자에서 섬유성 폐 질환의 진행률을 결정하는 단계가 추가로 포함된다.

[0132] 다른 구현예에서, 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준 및 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계에는 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준 및 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 환자에서 표준 유전자로부터 발현되는 단백질에 대해 정상화하는 단계가 포함된다. 일부 추가 구현예에서, 표준 유전자는 당분야에서 일반적으로 알려진 바와 같은 소위 하우스키핑 유전자, 예컨대 GAPDH 또는 베타-액틴이다. 구현예에서, 표준 유전자는 차별적으로 발현되지 않는다. 표준 유전자가 차별적으로 발현되지 않는 경우, 표준 유전자의 발현 수준은 질환의 시간 경과에 걸쳐 변하지 않고 유지된다. 일부 구현예에서, 제1 발현 수준은 대상체의 제1 생물학적 표본에서 검출되고 제2 발현 수준은 대상체의 제2 생물학적 표본에서 검출된다. 일부 구현예에서, 제1 생물학적 표본은 제1 체액 표본이고 제2 생물학적 표본은 제2 체액 표본이다.

[0133] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다. 구현예에서, 표 3A의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 표준 대조군에 비해 증가한다. 구현예에서, 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 표준 대조군에 비해 감소한다.

[0134] 다른 측면에서, 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계, (ii) 제2 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계, (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계가 포함된다. 구현예에서, 상기 방법에는 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계가 포함된다.

[0135] 다른 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 대상체에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하여 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계가 포함된다.

[0136] 다른 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에는 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계, 및 (ii) 표준 대조군에 비해 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작동제를 투여하여 대상체를 치료하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계에는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계가 포함된다. 따라서 본원에서 나타내는 표준 대조군에는 폐 질환 환자군에서 수집된 평균 값이 포함될 수도 있고 평균 값일 수도 있다. 다른 구현예에서, 표준 대조군은 정상 환자군에서 수집된 평균 값이다.

[0137] III. 키트 및 조성물

[0138] 본 발명은 대상체에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편의 검출을 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 개인적 이용을 위한 것이거나 의료 전문가에게 제공될 수 있다. 상기 키트는 섬유성 폐 질환을 진단하거나 예진하기 위한 또는 질환 진행이나 치료 유효성을 모니터링하기 위한 키트일 수 있다.

[0139] 하나의 측면에서, 키트가 제공된다. 상기 키트에는 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 인간 대상체로부터의 생물학적 표본(예, 전혈, 혈청 또는 혈장) 내에서 물질에 결합할 수 있는 마커 단백질 결합제(예, 선택적으로 표지된 앵타머); 및 물질에 대한 마커 단백질 결합제의 결합을 시사할 수 있는 검출 시약 또는 검출 기구가 포함되고, 여기서 상기 물질은 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편이다. 상기 키트에는 검출 분석을 수행하기 위해 필요한 분석 용기(튜브), 완충액, 또는 효소가 추가로 포함될 수 있다. 구현예에서, 상기 키트에는 대상체로부터 표본을 수집하기 위한 표본 수집 장치가 추가로 포함된다. 구현예에서, 인간 대상체에는 섬유성 폐 질환이 있다.

[0140] 다른 측면에서, 키트가 제공된다. 상기 키트에는 섬유성 폐 질환이 있는 인간 대상체로부터의 생물학적 표본 내

에서 물질에 결합할 수 있는 마커 단백질 결합제; 및 물질에 대한 마커 단백질 결합제의 결합을 시사할 수 있는 검출 시약 또는 검출 기구가 포함되며, 여기서 상기 물질은 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편이다.

[0141] 일부 구현예에서, 상기 키트에는 둘 이상을 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편을 조사하기 위한 성분이 포함된다. 예를 들어, 상기 키트에는 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 결합할 수 있는 둘 이상의 마커 단백질 결합제가 포함될 수 있다. 구현예에서, 상기 키트에는 복수의 마커 단백질 결합제가 포함된다. 키트에 복수의 마커 단백질 결합제가 포함되는 경우, 복수의 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B에 나타냄)이 검출된다.

[0142] 상기 키트에는 일반적으로 적어도 하나의 바이알, 시험관, 플라스크, 병, 주사기 또는 다른 용기 수단이 포함될 것이며, 이 내로 평가 재제가 적합하게 반응되거나 분취될 수 있다. 키트에는 또한 적합한 대조 표본, 예를 들어 양성 및/또는 음성 대조군과 같이 결과를 비교하기 위한 성분이 포함될 수 있다. 키트에는 또한 대상체로부터 표본을 수집하고/하거나 보유하기 위한 수집 장치가 포함될 수 있다. 수집 장치에는 멸균 면봉 또는 바늘(채혈용) 및/또는 멸균 튜브(예를 들면, 면봉 또는 체액 표본 보유용)가 포함될 수 있다.

[0143] 다른 측면에서, 시험관내 복합체가 제공된다. 상기 복합체에는 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 결합된 마커 단백질 결합제가 포함되며, 여기서 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 인간 대상체로부터 추출된다. 구현예에서, 대상체에 섬유성 폐 질환이 있다.

[0144] 다른 측면에서, 시험관내 복합체가 제공된다. 상기 복합체에는 본원에 제공된 표(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B)에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 결합된 마커 단백질 결합제가 포함되며, 여기서 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 섬유성 폐 질환이 있는 인간 대상체로부터 추출된다.

[0145] IV. 검출 방법

[0146] 본원에 제공된 방법에는 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편의 발현 수준을 결정하는(검출하는) 단계가 포함된다. 단백질 및 다른 단백질이나 핵산 분자와 이들의 상호작용을 검출하고 확인하기 위한 방법에는 당분야 기술 내의 통상적 분자 생물학, 미생물학 및 재조합 DNA 기법이 관여된다. 이러한 기법은 문헌에 자세히 설명된다(예를 들면, Sambrook, Fritsch & Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Animal Cell Culture, R. I. Freshney, ed., 1986 참고).

[0147] 본원에서 제공되는 "단백질의 발현 수준 결정" 또는 "단백질의 발현 수준 결정"에는 당분야에 널리 공지된 방법 및 기법이 포함된다. 예를 들어, 발현 프로파일 분석을 위한 포획 어레이가 단백질의 발현 수준을 결정하기 위해 이용될 수 있다. 포획 어레이는 고처리량 방식으로 특정 표적 리간드에 결합하고 이를 검출하기 위해, 고친화도 포획 시약, 예컨대 통상적 항체, 단일 도메인, 조각된 골격, 펩티드 또는 핵산 앵타머를 채용한다. 항체 어레이는 요구되는 특이성 및 허용 가능한 배경 특성을 가지며, 일부는 시판된다(BD Biosciences, San Jose, CA; Clontech, Mountain View, CA; BioRad; Sigma, St. Louis, MO). 포획 어레이에 대한 항체는 통상적 면역화(폴리클로날 혈청 및 하이브리도마)에 의해 또는 보통 대장균에서 발현되는 재조합 단편으로서, 파지 또는 리보솜 디스플레이 라이브러리로부터의 선택 후 제조된다(Cambridge Antibody Technology, Cambridge, UK; BioInvent, Lund, Sweden; Affitech, Walnut Creek, CA; Biosite, San Diego, CA). 통상적 항체에 부가하여, 카멜리드 또는 조각된 인간 균등체로부터의 Fab 및 scFv 단편, 단일 V-도메인(Domantis, Waltham, MA)이 어레이에서 선택적으로 유용하다.

[0148] 용어 골격이란 특이성 및 친화도의 항체-유사 특성을 갖는 다양한 표적 분자에 결합할 수 있는 여러 변이체로 조작되는 단백질의 리간드-결합 도메인을 나타낸다. 변이체는 유전적 라이브러리 형식으로 생성되고 파지, 박테리아 또는 리보솜 디스플레이에 의해 개별 표적에 대해 선택된다. 이러한 리간드 결합 골격 또는 틀에는 에스. 아우레우스 단백질 A 기반 항체(Affibody, Bromma, Sweden), 피브로넥틴 기반 트리넥틴(Phylos, Lexington, MA) 및 리포칼린 구조 기반 안티칼린(Pieris Proteolab, Freising-Weihenstephan, Germany)이 포함된다. 이들은 항체에 대해 유사한 방식으로 포획 어레이 상에서 이용되며, 강성 및 생산 용이성의 장점을 갖는다.

[0149] 비단백질 포획 분자, 현저하게는 높은 특이성 및 친화도를 갖는 단백질 리간드에 결합하는 핵산 앵타머도 어레이에서 이용된다(SomaLogic, Boulder, CO). 앵타머는 Selex™ 절차(SomaLogic, Boulder, CO)에 의해 올리고뉴

클레오티드 라이브러리로부터 선택되며, 단백질과 이들의 상호작용은 브롬화 데옥시유리딘 및 UV-활성화 가교 (광애타머)의 도입을 통해 공유 부착에 의해 증강된다. 리간드에 대한 광가교는 특이적 입체 요건으로 인해 애타머의 교차 반응성을 감소시킨다. 애타머는 자동화된 올리고뉴클레오티드 합성에 의한 생산 용이성 및 DNA의 안정성 및 강성의 장점을 갖는다; 광애타머 어레이 상에서, 보편 형광 단백질 염색을 이용하여 결합을 검출한다.

[0150] 항체 어레이에 대한 단백질 분석물질의 결합은 직접적으로 또는 간접적으로, 예를 들어 이차 항체를 통해 검출된다. 직접적 검출이 상이한 색상을 갖는 상이한 표본의 비교를 위해 이용된다. 동일한 단백질 리간드에 대한 항체 페어를 이용 가능한 경우, 샌드위치 면역분석은 높은 특이성 및 감수성을 제공하며, 이에 따라 낮은 풍부도의 단백질, 예컨대 시토카인에 대한 선택 방법이다; 이들은 또한 단백질 개질의 검출 가능성을 제공한다. 질량 분광측정, 표면 플라즈몬 공명 및 원자력 현미경 측정을 포함하는 비-표지 검출 방법은 리간드의 변형을 배제한다. 모든 방법에서 요구되는 것은 높은 신호 대 노이즈를 제공하는 낮은 배경을 갖는 최적 감수성 및 특이성이다. 분석물질 농도는 넓은 범위를 커버하므로, 감수성이 적절히 맞추어져야 한다. 상이한 친화도의 항체 이용 또는 표본의 연속 희석이 상기 문제에 대한 해결책이다. 관심 단백질은 종종 채액 및 추출물 중 낮은 농도의 것으로, 세포에서 시토카인 또는 저발현 산물과 같은 pg 범위 이하의 검출을 필요로 한다.

[0151] 포획 분자 어레이에 대한 대안은 분자 각인 기술을 통해 제조되는 것이며; 여기서 펩티드(예, 단백질의 C-말단 영역의 것)는 중합 가능한 기질에서 구조적으로 상보적인 서열 특이적 내강을 생성하기 위한 주형으로 이용된다; 이어서 상기 내강은 적절한 일차 아미노산을 갖는 특이적으로 포획된(변성된) 단백질(ProteinPrint™, Aspira Biosystems, Burlingame, CA)일 수 있다.

[0152] 진단적으로 그리고 발현 프로파일 분석에서 유용한 또 다른 방법론은 ProteinChip®어레이(Ciphergen, Fremont, CA)로, 여기서 고상 크로마토그래피 표면이 혈장 또는 중앙 추출물과 같은 혼합물로부터 유사한 전하 또는 소수성 특징을 갖는 단백질에 결합하며, SELDI-TOF 질량 분광측정이 보유된 단백질을 검출하기 위해 이용된다.

[0153] 다수의 정제된 단백질을 고정하여 대규모 기능성 칩이 구축되었고, 광범위한 생화학적 기능, 예컨대 다른 단백질과의 단백질 상호작용, 약물-표적 상호작용, 효소-기질 등을 분석하기 위해 이용된다. 일반적으로 이들은 대장균, 효모 또는 단백질을 발현하는 유사한 것으로 클로닝되는 발현 라이브러리를 필요로 하며, 그 뒤 예를 들면 His 태그를 통해 정제되고 고정된다. 무세포 단백질 전사/번역은 박테리아 또는 다른 생체내 시스템에서 잘 발현되지 않는 단백질의 합성을 위해 가능한 대안이다.

[0154] 구현예에서, 본원에서 제공되는 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편의 발현 수준 결정(검출) 단계에는 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 마커 단백질 결합제와 접촉시키는 단계가 포함된다. 본원에서 제공되는 "마커 단백질 결합제"는 섬유성 폐 질환 마커 단백질에 결합할 수 있는 물질을 나타낸다. 마커 단백질 결합제는 핵산 또는 단백질일 수 있다. 구현예에서, 마커 단백질 결합제는 애타머이다. 구현예에서, 마커 단백질 결합제는 펩티드이다. 구현예에서, 마커 단백질 결합제는 소분자이다. 구현예에서, 마커 단백질 결합제는 항체이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편은 생물학적 표본(예, 전혈, 혈청 또는 혈장) 중 마커 단백질 결합제와 접촉된다. 구현예에서, 마커 단백질 결합제에는 검출 가능한 모이어티가 포함된다. 구현예에서, 검출 가능한 모이어티는 형광 모이어티이다. 구현예에서, 마커 단백질 결합제에는 포획 모이어티가 포함된다. "포획 모이어티"는 링커 또는 화학 결합을 통해 공유적으로 또는 비공유적으로 마커 단백질 결합제에 부착된 단백질 또는 핵산을 나타내며, 포획제와 상호작용할 수 있다. 본원에 제공된 방법을 위해 유용한 포획 모이어티의 예는 바이오틴이다. 구현예에서, 포획 모이어티는 바이오틴이다. 구현예에서, 포획 모이어티는 절단 가능한 포획 모이어티이다. 구현예에서, 포획 모이어티는 광-절단 가능한 바이오틴이다.

[0155] 본원에서 제공되는 "포획제"는 포획 모이어티에 결합할 수 있는 제제를 나타낸다. 포획 모이어티 및 포획제 간의 상호작용은 고친화도 상호작용일 수 있고, 여기서 포획 모이어티 및 포획제는 서로 결합한다(예, 바이오틴, 스트렙타비딘). 본원에 제공된 방법을 위해 유용한 포획제의 예는 스트렙타비딘 코팅 비드이다. 구현예에서, 포획제는 스트렙타비딘 코팅 비드이다 비제한적으로 당분야에 공지된 임의의 적합한 친화도 결합 페어가 본원에 제공된 방법에서 포획 모이어티 및 포획제로 이용될 수 있다. 예를 들어, 포획 모이어티는 항체일 수 있고, 포획제는 항원 코팅 비드일 수 있다. 구현예에서, 포획 모이어티는 바이오틴이고 포획제는 스트렙타비딘 코팅 비드이다.

[0156] 마커 단백질 결합제는 이온, 반 데르 발스, 정전기적 또는 수소 결합을 통해 섬유성 폐 질환 마커 단백질에 비공유적으로 결합할 수 있다. 섬유성 폐 질환 마커 단백질에 대한 마커 단백질 결합제의 결합 시, 질환 마커-단백질 결합제 복합체가 형성된다. 이의 구현예를 포함하여 본원에 제공되는 방법에는 마커-단백질 결합제 복합체

를 검출하여 생물학적 표본 중 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편의 발현 수준을 결정하는 단계가 포함된다. 따라서 구현예에서, 결정 단계에는 (a) 생물학적 표본 중 섬유성 폐 질환 마커 단백질을 마커 단백질 결합제와 접촉시켜 질환 마커 단백질-결합제 복합체를 형성하는 단계; 및 (b) 질환 마커 단백질-결합제 복합체를 검출하는 단계가 포함된다. 질환 마커 단백질-결합제 복합체는 질환 마커 단백질-결합제 복합체를 상술된 포획제(예, 스트렙타비딘-코팅 비드)와 접촉시켜 표본 및 내부에 함유된 미결합 성분과 분리될 수 있다. 따라서 구현예에서, 검출 단계에는 질환 마커 단백질-결합제 복합체와 포획제를 접촉시켜 포획된 질환 마커 단백질-결합제 복합체를 형성하는 단계가 포함된다. 포획된 질환 마커 단백질-결합제 복합체는 임의의 미결합 성분을 제거하기 위해 세척될 수 있다.

[0157] 본원에 제공된 방법에 있어서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편은 태그화 모이어티와 접촉될 수 있다. 본원에서 이용되는 "태그화 모이어티"는 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 비공유적으로 결합할 수 있는 조성물이다. 구현예에서, 태그화 모이어티는 바이오틴이다. 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편의 결합 시, 태그화 모이어티는 태그화제(예, 스트렙타비딘)와의 고친화도 상호작용을 통해 결합할 수 있다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편은 포획된 질환 마커 단백질-결합제 복합체의 형성 후 태그화 모이어티와 접촉된다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편은 포획된 질환 마커 단백질-결합제 복합체의 형성 전에 태그화 모이어티와 접촉된다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편은 포획된 질환 마커 단백질-결합제 복합체의 형성과 동시에 태그화 모이어티와 접촉된다. 구현예에서, 검출 단계에는 (1) 포획된 질환 마커 단백질-결합제 복합체와 태그화 모이어티를 접촉시켜 태그화된 질환 마커 단백질-결합제 복합체를 형성하는 단계; 및 (2) 생물학적 표본으로부터 태그화된 질환 마커 단백질-결합제 복합체를 분리하는 단계가 추가로 포함된다.

[0158] 태그화된 질환 마커 단백질-결합제 복합체가 생물학적 표본으로부터 분리되면, 포획 모이어티(예, 광-절단 가능한 바이오틴) 및 포획제(예, 스트렙타비딘-코팅 비드) 간 상호작용이 역전되고(예로 광-절단 가능한 바이오틴의 절단을 통해) 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체가 형성된다. 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체에는 마커 단백질 결합제에 결합된 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편 및 태그화 모이어티가 포함된다. 따라서 구현예에서, 검출 단계에는 분리 단계 (2) 후 태그화된 질환 마커 단백질-결합제 복합체로부터 포획 결합제를 분리하여 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체를 형성하는 단계가 추가로 포함된다.

[0159] 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체는 태그화제(예, 스트렙타비딘-코팅 비드)와 접촉될 수 있고, 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 결합된 태그화 모이어티(예, 바이오틴)는 태그화제와 고친화도 상호작용을 형성할 수 있다. 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체는 태그화제(예, 스트렙타비딘-코팅 비드)에 의해 포획될 수 있고, 이후 마커 단백질 결합제가 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체로부터 분리(예로 친화도 크로마토그래피에 의해 용출)될 수 있다. 마커 단백질 결합제(예, 앵타머)가 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체로부터 방출(분리)되면, 이는 표지된 핵산 분자를 정량하기 위해 당분야에 공지된 표준 기법(예, 맞춤형 DNA 마이크로어레이에 대한 혼성)을 이용해서 정량될 수 있다. 따라서 구현예에서, 검출 단계에는 (3) 절단된 질환 마커 단백질-결합제 복합체로부터 마커 단백질 결합제를 분리하여 방출된 마커 단백질 결합제를 형성하는 단계; 및 (4) 방출된 마커 단백질 결합제의 양을 결정하는 단계가 추가로 포함된다.

[0160] V. 마커 단백질

[0161] 본원에 제공되는 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B에 나타냄)은 본원에 기재된 모든 방법, 키트 및 조성물에 적용 가능하다. 본원에 기재된 방법, 키트 및 조성물에 있어서, 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정(검출)될 수 있다. 구현예에서, 적어도 하나의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 복수의(예, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20) 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 복수의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는(검출되는) 경우, 본원에 제공된 임의의 한 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조합의 발현 수준이 결정된다(검출된다).

[0162] 예를 들어, 표 4A 및/또는 표 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조합의 발현 수준은 본원에 제공된 방법, 키트 또는 조성물에서 결정(검출)될 수 있다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 a2-매크로글로불린, PUR8, iC3B, C4B, CAPG, PARC, 카텝신 H, 디스코이딘 도메인 수용체 2, sICAM-5, LKHA4, MMP-7, MMP-9, NXPH1, OLR1, PTK6, 또는 칼그래놀린 B이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 a2-매크로글로불린, PUR8, iC3B, C4B, CAPG, PARC, 카텝신 H, 디스코이딘 도메인 수용체 2, sICAM-5, LKHA4, MMP-7, MMP-9, NXPH1, OLR1, PTK6, 및 칼그래놀린 B이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 a2-매크로글로불린이다. 구현예

에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PUR8이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 iC3B이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 C4B이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CAPG이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PARC이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 카텡신 H이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 디스코이딘 도메인 수용체 2이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 sICAM-5이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 LKHA4이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 MMP-7이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 MMP-9이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 NXPH1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 OLR1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PTK6이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 칼그레눌린 B이다. 구현예에서, a2-매크로글로불린, PUR8, iC3B, C4B, CAPG, PARC, 카텡신 H, 디스코이딘 도메인 수용체 2, sICAM-5, LKHA4, MMP-7, MMP-9, NXPH1, OLR1, PTK6, 또는 칼그레눌린 B의 발현 수준이 결정된다. 구현예에서, a2-매크로글로불린, PUR8, iC3B, C4B, CAPG, PARC, 카텡신 H, 디스코이딘 도메인 수용체 2, sICAM-5, LKHA4, MMP-7, MMP-9, NXPH1, OLR1, PTK6, 및 칼그레눌린 B의 발현 수준이 결정된다.

[0163]

구현예에서, a2-매크로글로불린 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, PUR8 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, iC3B 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, C4B 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, CAPG 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, PARC 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 카텡신 H 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 디스코이딘 도메인 수용체 2 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, sICAM-5 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, LKHA4 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, MMP-7 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, MMP-9 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, NXPH1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, OLR1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, PTK6 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 칼그레눌린 B 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다).

[0164]

구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 AMPK a2B2g1, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, COMMD7, FER, FYN, 인테그린 a1B1, LYNB, METAP1, MMP-3, PDPK1, 포스포글리세레이트 키나아제 1, SHC1, 또는 SRCN1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 AMPK a2B2g1, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, COMMD7, FER, FYN, 인테그린 a1B1, LYNB, METAP1, MMP-3, PDPK1, 포스포글리세레이트 키나아제 1, SHC1, 및 SRCN1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 AMPK a2B2g1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CAMK2A이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CAMK2B이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CAMK2D이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 COMMD7이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 FER이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 FYN이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 인테그린 a1B1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 LYNB이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 METAP1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 MMP-3이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PDPK1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 포스포글리세레이트 키나아제 1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 SHC1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 SRCN1이다. 구현예에서, AMPK a2B2g1, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, COMMD7, FER, FYN, 인테그린 a1B1, LYNB, METAP1, MMP-3, PDPK1, 포스포글리세레이트 키나아제 1, SHC1, 또는 SRCN1의 발현 수준이 결정된다. 구현예에서, AMPK a2B2g1, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, COMMD7, FER, FYN, 인테그린 a1B1, LYNB, METAP1, MMP-3, PDPK1, 포스포글리세레이트 키나아제 1, SHC1, 및 SRCN1의 발현 수준이 결정된다.

[0165]

구현예에서, AMPK a2B2g1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, CAMK2A 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, CAMK2B 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, CAMK2D 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, COMMD7 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, FER 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, FYN 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 인테그린 a1B1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, LYNB 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, METAP1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, MMP-3 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, PDPK1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 포스포글리세레이트 키나아제 1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, SHC1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, SRCN1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 4A 또는 4B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다).

[0166]

본원에 나타낸 바와 같이, 방법, 키트 및 조성물에는 표 3A 또는 표 3B에 나타낸 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정(검출)하는 단계가 포함될 수 있다. 따라서 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 TIMP-1, MMP-4, PTN, 액티빈 A, HGF, 미드카인, VEGF121, PDE3A, SBDS, Dkk-4, sICAM-5, SREC-I, ERK-1, DKK1, a2-매크로글로불린, NAGK, UFC1, 또는 SGTA이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 TIMP-1, MMP-7, PTN, 액티빈 A, HGF, 미드카인, VEGF121, PDE3A, SBDS, Dkk-4, sICAM-5, SREC-I, ERK-1, DKK1, a2-매크로글로불린, NAGK, UFC1, 및 SGTA이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 TIMP-1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 MMP-7이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PTN이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 액티빈 A이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 HGF이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 미드카인이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 VEGF121이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PDE3A이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 SBDS이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 Dkk-4이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 sICAM-5이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 SREC-I이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 ERK-1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 DKK1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 a2-매크로글로불린이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 NAGK이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 UFC1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 SGTA이다. 구현예에서, TIMP-1, MMP-7, PTN, 액티빈 A, HGF, 미드카인, VEGF121, PDE3A, SBDS, Dkk-4, sICAM-5, SREC-I, ERK-1, DKK1, a2-매크로글로불린, NAGK, UFC1, 또는 SGTA의 발현 수준이 결정된다. 구현예에서, TIMP-1, MMP-7, PTN, 액티빈 A, HGF, 미드카인, VEGF121, PDE3A, SBDS, Dkk-4, sICAM-5, SREC-I, ERK-1, DKK1, a2-매크로글로불린, NAGK, UFC1, 및 SGTA의 발현 수준이 결정된다.

[0167]

구현예에서, CCL18 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, YKL40 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, TIMP-1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, MMP-7 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, PTN 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 액티빈 A 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, HGF 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 미드카인 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커

단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, VEGF121 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, PDE3A 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, SBDS 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, Dkk-4 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, sICAM-5 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, SREC-I 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, ERK-1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, DKK1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, a2-매크로글로불린 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, NAGK 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, UFC1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, SGTA 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다).

[0168]

구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PGRP-S, sFRP-3, P-카드헤린, SSRP1, a2-HS-당단백질, 퍼세핀, ABL2, SCF sR, EMR2, MSP, 마랍신, NXPH1, ZAP70, CHL1, Rb, CAD15, CK-MB, IL-1 sR9, 림포톡신 a2/b1, PH, 서비빈, IL-6 sRa, CLC7A, 17-베타-HSD 1, 또는 NCAM-120이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PGRP-S, sFRP-3, P-카드헤린, SSRP1, a2-HS-당단백질, 퍼세핀, ABL2, SCF sR, EMR2, MSP, 마랍신, NXPH1, ZAP70, CHL1, Rb, CAD15, CK-MB, IL-1 sR9, 림포톡신 a2/b1, PH, 서비빈, IL-6 sRa, CLC7A, 17-베타-HSD 1, 및 NCAM-120이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PGRP-S이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 sFRP-3이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 P-카드헤린이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 SSRP1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 a2-HS-당단백질이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 퍼세핀이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 ABL2이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 SCF sR이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 EMR2이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 MSP이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 마랍신이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 NXPH1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 ZAP70이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CHL1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 Rb이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CAD15이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CK-MB이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 IL-1 sR9이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 림포톡신 a2/b1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 PH이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 서비빈이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 IL-6 sRa이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 CLC7A이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 17-베타-HSD 1이다. 구현예에서, 섬유성 폐 질환 마커 단백질은 NCAM-120이다. 구현예에서, PGRP-S, sFRP-3, P-카드헤린, SSRP1, a2-HS-당단백질, 퍼세핀, ABL2, SCF sR, EMR2, MSP, 마랍신, NXPH1, ZAP70, CHL1, Rb, CAD15, CK-MB, IL-1 sR9, 림포톡신 a2/b1, PH, 서비빈, IL-6 sRa, CLC7A, 17-베타-HSD 1, 또는 NCAM-120의 발현 수준이 결정된다. 구현예에서, PGRP-S, sFRP-3, P-카드헤린, SSRP1, a2-HS-당단백질, 퍼세핀, ABL2, SCF sR, EMR2, MSP, 마랍신, NXPH1, ZAP70, CHL1, Rb, CAD15, CK-MB, IL-1 sR9, 림포톡신 a2/b1, PH, 서비빈, IL-6 sRa, CLC7A, 17-베타-HSD 1, 및 NCAM-120의 발현 수준이 결정된다.

[0169]

구현예에서, PGRP-S 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다)(검출된다). 구현예에서, sFRP-3 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, P-카드헤린 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, SSRP1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, a2-HS-당단백질 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 퍼세핀 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, ABL2 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질

질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, SCF sR 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, EMR2 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, MSP 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 마립신 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, NXPH1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, ZAP70 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, CHL1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, Rb 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서 CAD15 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, CK-MB 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, IL-1 sR9 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 림포톡신 a2/b1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, PH 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 서비빈 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, IL-6 sRa 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, CLC7A 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, 17-베타-HSD 1 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다). 구현예에서, NCAM-120 및 본원에 제공되는 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질(예, 표 3A 또는 3B에 나타냄)의 발현 수준이 결정된다(검출된다).

[0170]

본원에 제공된 방법, 키트 또는 조성물에 있어서, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 및/또는 표 4B에 나타낸 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 섬유성 폐 질환에 연관된 공지 마커의 발현 수준과 조합되어 결정(검출)될 수 있다. 구현예에서, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 표 4B에 나타낸 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 MMP7, PARC/CCL18, YKL-40(키티나아제-유사-3), MMP3, SP-D, KL-6/Muc1, 또는 오스테오폰틴(OPN)의 발현 수준과 조합되어 결정된다. 구현예에서, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 표 4B에 나타낸 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 MMP7, PARC/CCL18, YKL-40(키티나아제-유사-3), MMP3, SP-D, KL-6/Muc1, 및 오스테오폰틴(OPN)의 발현 수준과 조합되어 결정된다. 구현예에서, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 표 4B에 나타낸 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 MMP1, SP-A, S100a12(enrage), 페리오스틴, ICAM1, VCAM, IL8, VEGF, CD28, Hsp47, IL6, LDH, PAI-1, 단백질 C, 트롬보모듈린, 폰빌레브란트 인자(vWF), MMP8, IL2R알파, IL2R감마, TGFB1, TGFB2, TGFB3, 또는 TNF알파의 발현 수준과 조합되어 결정된다. 구현예에서, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 표 4B에 나타낸 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 MMP1, SP-A, S100a12(enrage), 페리오스틴, ICAM1, VCAM, IL8, VEGF, CD28, Hsp47, IL6, LDH, PAI-1, 단백질 C, 트롬보모듈린, 폰빌레브란트 인자(vWF), MMP8, IL2R알파, IL2R감마, TGFB1, TGFB2, TGFB3, 및 TNF알파의 발현 수준과 조합되어 결정된다. 구현예에서, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 표 4B에 나타낸 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 BNP, 알부민, COMP, CCL11, CCL13, CCL17, 혈청 아밀로이드 A, 또는 CXCL13의 발현 수준과 조합되어 결정된다. 구현예에서, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 표 4B에 나타낸 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준은 BNP, 알부민, COMP, CCL11, CCL13, CCL17, 혈청 아밀로이드 A, 및 CXCL13의 발현 수준과 조합되어 결정된다.

[0171]

본 발명의 하기 논의는 예시 및 설명 목적을 위한 것이며, 본 발명을 본원에 개시된 형태 또는 형태들에 제한하려는 것이 아니다. 비록 본 발명의 설명에 하나 이상의 구현예 및 특정 변형 그리고 개질의 설명이 포함되었지만, 예를 들면 본 개시의 이해 후 당업자의 기술 및 지식에 속할 수 있는, 다른 변형 및 개질이 본 발명의 범위 내에 속한다. 본원에서 언급된 모든 공보, 특허, 특허 출원, Genbank 번호, UniProt 번호 및 웹사이트는 이들의 전문이 모든 목적을 위해 참조로 도입된다.

[0172]

VI. 구체적 구현예

[0173] 표본 및 표본 선택

[0174] 혈장 표본은 IPF 환자에서 획득하였다. 건강 상태의 요약 및 약제 이용에 대한 정보를 포함하여 인구학적으로 매칭된 건강한 대조군 대상체의 혈장 표본을 별도의 수집 프로토콜로부터 획득하였다. 모든 표본은 적절한 서면 동의서 하에 획득하였다. IPF 및 대조군의 최대 가능 매치를 제공하기 위해 이력을 검토하였다. 이는 건강한 대조군으로부터 유의미한 폐 질환 및 IPF 코호트로부터 IPF의 치료에서 오프 라벨로 이용되는 프레드니솔론 또는 다른 약물(프로톤 펌프 저해제 이외)의 최근 이용을 배제하였다.

[0175] IPF 환자 표본은 사망한 모든 환자를 포함하도록 선택하였다. 또한, IPF 환자 표본은 광범위한 후속 FVC 변화를 경험한 환자를 포함하도록 선택하였다. 남성 및 여성 IPF 환자의 비(2.5:1)는 IPF 모집단에서 유사하다. 대조군 표본은 군 간 균형잡힌 설계를 위해 선택하였다. 건강한 정상 대조군 대상체를 임상 시험 모집단과의 일관성(연령/성별)을 위해 IPF 환자 표본과 인구학적으로 일치하게 선택하였다. 건강한 정상 대조 표본을 필적하는(즉, 매치되는 보존제를 함유하는) 바이알 내로 수집하였다. IPF 및 대조 표본을 여러 부위에서 수집하였다.

[0176] 표 I. IPF 환자 및 건강한 대조군의 요약 인구통계를 아래에 나타낸다.

	환자들 (n)	전체		남성		여성	
		IPF	대조군	IPF	대조군	IPF	대조군
성별		140	70	100	50	40	20
남성		100 (71.4%)	50 (71.4%)	100%	100%		
여성		40 (28.6%)	20 (28.6%)			100%	100%
민족적 기원	백인	100%	100%	100%	100%	100%	100%
흡연 여부	전혀없음	45 (32.1%)	22 (31.4)	31 (31%)	16 (32%)	14 (35%)	6 (30%)
	과거	92 (65.7%)	46 (65.7)	67 (67%)	33 (66%)	25 (62.5%)	13 (65%)
	현재	3 (2.1%)	2 (2.9%)	2 (2%)	1 (2%)	1 (2.5%)	1 (5%)
지역	미국	98 (70.0%)	100%				
	캐나다	10 (7.1%)					
	유럽	32 (22.9%)					
나이(년)		66.9 (7.2)	66.9 (7.3)	66.9 (7.2)	66.9 (7.7)	67.0 (7.3)	67.0 (6.5)
체중 (kg)		87.4 (18.2)	84.8 (17.1)	91.1 (17.7)	88.0 (15.7)	78.4 (16.4)	77.0 (18.2)
BMI		30.1 (5.2)		30.1 (5.0)		30.1 (5.8)	
기준선	FVC (% 예측)	72.4 (13.2)		72.4 (12.5)		72.3 (14.9)	
	Dico (% 예측, 고-연관)	45.9 (8.5)		45.4 (8.3)		46.8 (9.1)	
	6MWT (m)	395.2 (95.1)		408.7 (90.4)		362.4 (99.3)	
결과	사망	25 (17.9%)		16 (16%)		9 (22.5%)	
사망한 모든 환자가 선별됨							
	ΔFVC 24 주 (% 예측)	-6.9		-6.7		-7.2	
	ΔFVC 48 주 (% 예측)	-13.7		-12.7		-16.0	

[0177]

[0178] IPF 환자 및 건강한 대조군의 혈장으로부터, 광범위 앵타머-기반 프로테오믹 플랫폼(SomaLogic, Colorado, US)을 이용하여 1129개 단백질을 프로파일 분석하였다. 간략하게, 이 기술은 각각의 표적화된 단백질량을 대응하는 양의 앵타머로 변환하는 멀티플렉스 분석에서 고도로 특이적인 단백질 결합 시약으로서 화학적으로 개질된 뉴클레오타이드를 함유하는 DNA 앵타머를 이용한다(도 1). 이어서 단백질 양이 마이크로어레이 플랫폼에서 검출되고 상대 형광 단위(RFU)로 기록된다. 품질 제어 기준에 부합하는 데이터가 130/140 IPF 환자 및 69/70 대조군에서 획득되었다.

[0179] IPF 환자 및 대조군의 혈장에서, 단백질을 다양한 회사(R&D Systems Inc., Minneapolis, MN; Abcam Inc., Cambridge, UK)에서 시판되는 샌드위치 면역분석(ELISA)에서 프로파일 분석하였다. 간략하게, 분석에는 특이적 항체 상 포획 기질에 대한 관심 단백질의 결합 및 효소적으로, 보통 홀스 래디쉬 페록시다아제에 콘주게이트된 이차 항체를 이용한 검출이 관여된다. HRP는 마이크로플레이트 측정기에서 판독되고 OD로 표현되는 비색측정 판독을 생성하여 발색 기질과 반응한다. 표준 곡선을 이용하여 이를 정의된 단백질 농도로 전환한다. 품질 제어 기준에 부합하는 데이터는 환자 코호트 #1에서의 191 내지 213부터 환자 코호트 #2에서의 466 내지 613 환자 범위였다. 생존 및 비진행 생존(PFS) 카플란 마이어 그래프를 중앙값 및 Rpart 분석을 이용해서 생성하였다.

[0180] 통계 분석: 상대 단백질 농도(상대 형광 단위; RFU로 측정됨)를 모든 군에 걸쳐 정상화된(검정된) 혼성화 대조군 및 중앙값에 대해 정상화하였다. 정상화된 단백질 농도를 통계 모델에서 가우시안 가정에 더 적합하도록 log

변환하였다. 차별적 단백질 조절을 단변수 평가(단백질 별)에 기반하여 평가하였다. 차별적으로 발현된 단백질을 다중 비교에 대한 교정과 함께 ANOVA로 확인하였다(FDR <0.01 및 배율 변화 $\geq 1.2x$). 이는 건강한 대조군에 비해 IPF에서 174개가 상향 조절되고(표 1A) 88개가 하향 조절되는(표 1B) 262개의 차별적으로 발현되는 단백질의 확인으로 이어졌다. 상기 분석은 기질 메탈로프로티나아제 7(MMP7), 케모카인(C-C motif) 리간드(CCL18) 및 계면활성제 단백질 D(SFTPD)를 포함하여 IPF에서 차별적으로 발현되는 몇몇 이전에 공지된 단백질을 확인시켜주었다.

[0181]

IPF에서 증가한 생물학적 절차를 확인하기 위해, IPF에서 차별적으로 발현되는 단백질과 연관된 경로를 전체로서 1129개 단백질 패널 상의 단백질에서 이들과 연관된 경로와 비교하였다. 각각의 경우, 관련 절차는 MetaCore(Thomson Reuters, New York, NY)를 이용하여 확인하였다. 단백질 패널에 비해 IPF에서 차별적으로 발현되는 단백질로 과다제시되는 절차를 확인하기 위해, 각 경우와 연관된 절차의 랭크 순위를 비교하였다. 도 2는 전체로서 패널 상의 단백질과 연관된 절차에 비해(X축) IPF에서 차별적으로 발현된 단백질과 연관된 최고 순위 절차(Y축)의 그래프를 나타낸다. 빨간 상자(하부 우측 섹션)에서 강조된 절차가 IPF에서 증가한다. 표 2는 IPF 및 전체로서의 패널 간에 적어도 10 위치의 이동을 나타내는 연관된 절차를 기재한다(위쪽이 가장 큰 순위 변화에 연관된 절차를 나타냄). 이들 절차 중에는 TGF- β 신호전달, 세포 접착 및 상피 중간엽 전이(EMT)에 관여되는 것들이 있다. 이들 절차는 IPF 및 섬유성 상태에 연관된 것으로 알려져 있고 수득된 혈장 프로테오믹 특징이 질환 상태와 일치함을 제시한다.

[0182]

표 2. IPF 혈장 단백질 프로파일은 TGF- β 신호전달, 세포 접착 및 EMT에 관여된 경로의 활성화를 나타낸다.

순위 증가 (X-Y)	IPF에서의 순위 (Y-축)	프로세스 네트워크
66	17	심장 발달 BMP TGF 베타 신호전달
65	22	세포 부착 시냅스 접촉
50	30	세포골격 대응세포작용 및 이의 조절
47	13	에스트로겐에 의한 외부 신호에 의해 중재되는 아포토시스 안티-아포토시스
34	35	생식 정자형성, 활동성 및 교접
32	44	생식 GnRH 신호전달 경로
28	49	생식 성선자극호르몬 조절
25	16	생식 남성 성 분화
25	38	신호 전달 TGF-베타, GDF 및 맥티빈 신호전달
23	7	세포 주기 G1-S 성장 인자 조절
22	14	발달 신경형성 축삭 유도
19	5	상피-간엽 이행의 발달 EMT 조절
19	42	염증 MIF 신호전달
17	12	세포 부착 유도 및 반발 수용체
17	40	발달 시냅스형성
17	41	세포 부착 카데린
16	18	염증 암포테린 신호전달
15	39	항원 표출에서의 면역 반응 파괴
14	6	MAPK 및 JAK/STAT를 통해 외부 신호에 의해 중재되는 아포토시스 안티-아포토시스
14	36	세포 부착 세포-매트릭스 상호작용
13	27	신호 전달 WNT 신호전달

[0183]

[0184]

질환 진행을 예측하는 단백질의 확인: 단백질 농도 및 환자 결과(특히 사망 또는 질환 진행까지의 시간)를 R을 이용해서 분석하였다. 상기 분석을 위해, 질환 진행을 사망 또는 예측 FVC%의 10% 이상 절대 감소로 또는 적어도 6주 떨어져서 수행된 2 연속 평가에서 보고되는 기준선에 비해 임의 시점에서의 예측 DLCO%(Hb에 대해 교정됨)의 15% 이상 절대 감소로 정의하였다. 환자는 기준선으로부터 마지막으로 알려진 생존일 또는 연구 종료까지 중 더 짧은 것을 따랐다. 폐 이식을 겪고 있는 환자는 이식 시 검열하였다.

[0185]

각각의 1129개 단백질에 있어서, 방법 트리 기반 모델(CART, R 패키지)을 이용한 초기 분석으로 환자를 사망률 또는 비진행 생존에 대한 위험비(HR) 차이를 최대화할 단백질 농도의 고위험 및 저위험 범위로 분할하였다. 상기 분석 결과는 추가 평가를 위한 단백질 농도 역치(RFU)였다. 추가 분석에서, 상기 역치와 연관된 HR 및 p값을 결정하고 Cox 비례 위험(PH) 모델을 이용하여 보고하였다(R의 생존 패키지). 추가 분석으로 환자를 단백질 발현 별로(사분위로) 계층화하고 최저 사분위 환자에 비해 생존 또는 PFS에 연관된 차이로 보고하였다. 생성 카플란-마이어 곡선을 수동 평가하여 사망률, 비진행 생존 또는 둘 다를 예측하는 43개 단백질을 확인하였다(표 3; 도 5 - 도 47). 상기 목록에는 IPF에서 이전에 보고된 질환 진행 마커인 MMP-7이 포함된다.

[0186]

비감독 계통 클러스터링: 비감독 계통 클러스터링을 보다 엄격한 포함 기준(FDR<0.001 및 FC>1.25)에 부합한

150개의 차별적으로 발현된 단백질 서브세트에 기반하여 수행하였다. Partek Genomics Suite를 상기 분석을 위해 이용하였다(Partek, St. Louis, MO). 상기 분석에서, 대부분의 IPF 환자는 함께 클러스터된다(도 3, 가지 .3-5). 이차 클러스터로부터의 대부분의 나머지 환자는 건강한 대조군에 대해 증가한 유사성을 갖는다(도 3; 가지 .3). 상향조절된 단백질의 한 클러스터 및 하향조절된 단백질의 한 클러스터가 대부분의 IPF 환자에 걸쳐 일치한다. 일관되게 상향조절된 단백질(도 4)에는 이전에 보고된 IPF 혈장 단백질 마커 MMP-7 및 CCL-18이 포함된다. 상기 클러스터 내 17개 단백질 중 7개는 IPF 폐 조직 내 mRNA 수준이 차별적으로 상향조절된다(GEO 데이터베이스의 InterMune 데이터 분석).

또한, 몇몇 차별적으로 발현된 단백질은 이전에 IPF 폐 조직에서 차별적으로 발현된 것으로 나타난 mRNA에 대응한다.

p-값(FDR) 역치	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
배율 변화 역치	없음	1.15	1.2	1.5	2
역치를 초과하는 단백질의 수	351	311	262	94	20

표 3A 및 3B. Cox 비례 위험 회귀 모델에 의한 사망률 및 혈장 단백질 수준(즉 MMP-7, CCL-18, YKL-40, 액티빈 A 및 A2M) 간 연합의 2변수 분석. 단백질 수준을 두 독립적 환자 코호트에서 ELISA로 정량하였다(즉, 표 3A의 코호트 1 및 표 3B의 코호트 2).

표 3A:

집단 1						
	N	사망	N 고함량	HR	95% CI	p-수치
MMP-7	221	25	74	2.3	1.0-5.0	0.041
CCL-18	213	24	140	2.8	1.0-8.1	0.062
YKL-40	191	20	105	2.0	0.8-5.1	0.165
액티빈 A	213	24	102	2.4	1.0-5.6	0.043
A2-마크로글로불린	211	23	33	2.1	0.8-5.2	0.126

표 3B.

집단 2						
청색의 이전 보고된 혈장 마커, 검은색 의 신규물	N	사망	N 고함량	HR	95% CI	p-수치
MMP-7	613	97	205	1.8	1.2-2.6	0.006
CCL-18	480	77	223	1.9	1.2-3.0	0.005
YKL-40	466	75	203	2.0	1.3-3.2	0.003
액티빈 A	468	76	176	2.6	1.7-4.2	3.23e-05
A2-마크로글로불린	478	77	258	1.7	1.1-2.8	0.02

표 4. CCL18 및 YKL40의 사망률 위험을 2 별도 환자 코호트로 ELISA로 결정하였다.

EntrezGene ID	EntrezGene 기호	UniProt	표적	위험과의 상관관계
6362	CCL18	P55774	PARC	양성
1116	CHI3L1	P36222	YKL40	양성

VII. 표

표 1A. 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(상향조절됨). 마커 단백질은 p(FDR)<0.01, FC>1.2x, n=262로 확인되었다; 대조군 대비 IPF에서 상향조절된 174개 단백질을 나타낸다.

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
sICAM-5	7087	ICAM5	Q9UMF0	5.36E-16	1.6161	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PUR8	158	ADSL	P30566	3.05E-14	2.87734	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
카텝신 H	1512	CTSH	P09668	5.68E-13	1.30088	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
스트라티펜	2810	SFN	P31947	1.15E-12	1.62451	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
iC3b	718	C3	P01024	6.55E-10	1.73599	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MMP-7	4316	MMP7	P09237	2.06E-09	1.5265	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
LKHA4	4048	LTA4H	P09960	3.44E-09	8.53381	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
Soggy-1	27120	DKKL1	Q9UK85	9.10E-09	1.50067	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
C3b	718	C3	P01024	2.16E-08	2.31267	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CLC7A	64581	CLEC7A	Q9BXN2	3.87E-08	1.48678	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
BASI	682	BSG	P35613	4.77E-08	1.76885	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
ER	2099	ESR1	P03372	4.82E-08	1.48871	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
칼그라놀린 B	6280	S100A9	P06702	6.55E-08	1.83576	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
SOD	6647	SOD1	P00441	7.89E-08	1.45524	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
카텝신 A	5476	CTSA	P10619	1.34E-07	1.3084	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
cGMP-자극 PDE	5138	PDE2A	O00408	1.54E-07	1.42056	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PARC	6362	CCL18	P55774	1.84E-07	1.40298	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
NID2	22795	NID2	Q14112	2.97E-07	1.44597	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
카테린-6	1004	CDH6	P55285	3.74E-07	1.6071	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
LGMIN	5641	LGMIN	Q99538	4.82E-07	1.28215	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
WISP-1	8840	WISP1	O95388	5.92E-07	1.39604	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
타우	4137	MAPT	P10636	6.96E-07	1.83756	대조군 대비 IPF- 기준선 상승

[0198]

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
41	2035	EPB41	P11171	8.08E-07	1.53461	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
RANTES	6352	CCL5	P13501	9.62E-07	1.55401	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
히스톤 H1.2	3006	HIST1H1C	P16403	9.96E-07	3.83001	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
Bcl-2	596	BCL2	P10415	1.08E-06	1.60709	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PRL	5617	PRL	P01236	1.25E-06	1.42039	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
카드헤린-12	1010	CDH12	P55289	1.29E-06	1.88342	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PKC-ζ	5590	PRKCZ	Q05513	1.45E-06	1.90214	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PSA1	5682	PSMA1	P25786	1.47E-06	1.22511	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
BMP10	27302	BMP10	O95393	1.56E-06	1.52213	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
에프린-B3	1949	EFNB3	Q15768	1.64E-06	1.58277	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
EphB4	2050	EPHB4	P54760	1.73E-06	1.47915	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TGF-β3	7043	TGFB3	P10600	2.09E-06	1.40029	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
GFRα-3	2676	GFRA3	O60609	2.25E-06	1.29682	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MMP-9	4318	MMP9	P14780	2.58E-06	1.48952	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
프로테아제 백신 I	5270	SERPINE2	P07093	3.09E-06	1.98673	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
칼시뉴린 B α	5534	PPP3R1	P63098	3.23E-06	1.39475	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PTP-1C	5777	PTPN6	P29350	3.91E-06	1.90799	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MMP-17	4326	MMP17	Q9ULZ9	4.58E-06	1.92995	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
HMIG-1	3146	HMGB1	P09429	5.23E-06	1.97342	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
NCC27	1192	CLIC1	O00299	5.67E-06	2.043	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TYK2	7297	TYK2	P29597	6.51E-06	1.51262	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
IL22RA1	58985	IL22RA1	Q8N6P7	7.73E-06	1.70245	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
RBM39	9584	RBM39	Q14498	7.90E-06	1.95172	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
페록시레독신-6	9588	PRDX6	P30041	8.15E-06	1.74142	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
FCGR1	2209	FCGR1A	P12314	8.71E-06	1.59004	대조군 대비 IPF-

[0199]

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
						기준선 상승
MOZ	7994	KAT6A	Q92794	8.86E-06	1.28366	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
SP-D	6441	SFTPD	P35247	9.08E-06	4.00143	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
우비퀴틴+1	6233	RPS27A	P62979	9.17E-06	1.32953	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
히스톤 H2A.z	3015	H2AFZ	P0C0S5	1.04E-05	2.20185	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
α2-매크로글로불린	2	A2M	P01023	1.19E-05	1.60132	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PECAM-1	5175	PECAM1	P16284	1.21E-05	1.23637	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
ON	6678	SPARC	P09486	1.25E-05	1.38543	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MIF	4282	MIF	P14174	1.37E-05	1.62735	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CaMKK 알파	84254	CAMKK1	Q8N5S9	1.69E-05	1.684	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PSME1	5720	PSME1	Q06323	1.75E-05	1.7017	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
LY86	9450	LY86	O95711	2.03E-05	1.25277	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
HPG-	3248	HPGD	P15428	2.61E-05	1.36537	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TrkA	4914	NTRK1	P04629	2.64E-05	1.20709	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
Rab GDP 해리 억제제 베타	2665	GDI2	P50395	3.61E-05	1.36366	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PBEF	10135	NAMPT	P43490	3.63E-05	2.23087	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CAPG	822	CAPG	P40121	3.69E-05	1.90263	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PAI-1	5054	SERPINE1	P05121	3.80E-05	1.52823	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
BDNF	627	BDNF	P23560	3.90E-05	1.6203	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
ANGL3	27329	ANGPTL3	Q9Y5C1	4.07E-05	1.30295	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CD30	943	TNFRSF8	P28908	4.28E-05	1.25432	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
Flt-3	2322	FLT3	P36888	4.47E-05	1.45412	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
G-CSF-R	1441	CSF3R	Q99062	4.55E-05	1.25163	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
tPA	5327	PLAT	P00750	4.88E-05	1.2056	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
IL-12	IL-12	IL12A IL12B	P29459 P29460	5.19E-05	1.24153	대조군 대비 IPF- 기준선 상승

[0200]

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
XPNPEP1	7511	XPNPEP1	Q9NQW7	6.32E-05	1.57494	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PAK6	56924	PAK6	Q9NQU5	6.40E-05	1.7035	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
Gro-b/g	없음	CXCL3 CXCL2	P19876 P19875	6.56E-05	1.61602	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
HDGR2	84717	HDGFRP2	Q7Z4V5	6.57E-05	1.34838	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PTK6	5753	PTK6	Q13882	6.80E-05	1.54905	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
NET4	59277	NTN4	Q9HB63	7.40E-05	1.27615	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
C4b	720 721	C4A C4B	POC0L4 POC0L5	8.41E-05	2.21215	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
a1-항트립신	5265	SERPINA1	P01009	8.42E-05	1.21183	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
전립선 결합 단백질	5037	PEBP1	P30086	8.56E-05	1.4349	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
OLR1	4973	OLR1	P78380	9.39E-05	1.77154	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
GHC2	83733	SLC25A18	Q9H1K4	9.52E-05	1.28086	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
GAS1	2619	GAS1	P54826	9.60E-05	1.58615	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
뉴클레오사이드 디포스페이트 키나제 A	4830	NME1	P15531	9.93E-05	1.31321	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
IMDH2	3615	IMPDH2	P12268	9.96E-05	1.37417	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PGP9.5	7345	UCHL1	P09936	0.000102138	1.44393	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
4EBP2	1979	EIF4EBP2	Q13542	0.000102548	1.27799	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
디스코이딘 도메인 수용체 2	4921	DDR2	Q16832	0.000105013	1.25463	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
hnRNP A2/B1	3181	HNRNPA2B1	P22626	0.000105496	3.10531	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TARC	6361	CCL17	Q92583	0.000111088	1.62767	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
페록시레독신-1	5052	PRDX1	Q06830	0.000111533	1.4596	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
IL-12 Rb1	3594	IL12RB1	P42701	0.00011327	1.23088	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MDHC	4190	MDH1	P40925	0.000115994	1.32468	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
HO-2	3163	HMOX2	P30519	0.000124116	1.51311	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
IFN-람다 2	282616	IL28A	Q8IZJ0	0.000126914	1.36754	대조군 대비 IPF- 기준선 상승

[0201]

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
RAP	4043	LRPAP1	P30533	0.000127158	1.4188	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
LDH-H 1	3945	LDHB	P07195	0.000133641	1.42348	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MFRP	83552	MFRP	Q9BY79	0.000139768	2.08405	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
Epo	2056	EPO	P01588	0.00014028	1.65765	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
인간 미오키나아제	203	AK1	P00568	0.000141109	1.31277	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
AK1A1	10327	AKR1A1	P14550	0.000147383	1.43383	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
GREM1	26585	GREM1	O60565	0.00015057	1.57243	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
NXPH1	30010	NXPH1	P58417	0.000152003	1.40755	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CAMK1	8536	CAMK1	Q14012	0.000155007	1.23113	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
C3	718	C3	P01024	0.000157238	1.23997	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PSA6	5687	PSMA6	P60900	0.000194759	1.44708	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
17-베타-HSD 1	3292	HSD17B1	P14061	0.000214675	1.27653	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
STX1a	6804	STX1A	Q16623	0.000239348	1.31737	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
DnaJ 동족체	131118	DNAJC19	Q96DA6	0.000247922	1.21217	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
UBE2N	7334	UBE2N	P61088	0.00028064	1.51364	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
P-셀렉틴	6403	SELP	P16109	0.00028186	1.25965	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
RS7	6201	RPS7	P62081	0.000283023	2.12908	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
IDUA	3425	IDUA	P35475	0.000297778	1.20044	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
트리오세포스페이트 이소머라제	7167	TP11	P60174	0.000298866	1.48785	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
AIF1	199	AIF1	P55008	0.000300015	1.39219	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
토포이소머라아제 1	7150	TOP1	P11387	0.000302245	2.53892	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
UBC9	7329	UBE2I	P63279	0.000323054	1.61829	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TSLP R	64109	CRLF2	Q9HC73	0.000341473	1.27071	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
사이토크롬 P450 3A4	1576	CYP3A4	P08684	0.000343888	1.38319	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
eIF-5	1983	EIF5	P55010	0.000349155	1.36514	대조군 대비 IPF-

[0202]

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
						기준선 상승
PIGR	5284	PIGR	P01833	0.000373112	1.49802	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
보체 인자 H-관련된 5	81494	CFHR5	Q9BXR6	0.000468351	1.45947	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
우비퀴틴	6233	RPS27A	P62979	0.00049552	1.82873	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
칼리크레인 14	43847	KLK14	Q9P0G3	0.000500586	1.22009	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
HPV E7 유형 16	1489079	인간-바이러스	P03129	0.000510247	1.23204	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
아밀로이드 전구체 단백질	351	APP	P05067	0.000579533	1.33454	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TCTP	7178	TPT1	P13693	0.000631081	1.51891	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
IL-1b	3553	IL1B	P01584	0.000635989	1.33065	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PP1E	10450	PP1E	Q9UNP9	0.000647066	1.46298	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
NAGK	55577	NAGK	Q9UJ70	0.000653108	1.28239	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
RBP	5950	RBP4	P02753	0.000660154	1.52463	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PA2G4	5036	PA2G4	Q9UQ80	0.000692109	1.50882	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
NAP-2	5473	PPBP	P02775	0.000711716	1.52551	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
KREM2	79412	KREMEN2	Q8NCW0	0.000824472	1.54929	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TGF-b1	7040	TGFB1	P01137	0.00087606	1.2611	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
안지오펜이오티-1	284	ANGPT1	Q15389	0.000895193	1.35839	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PSA2	5683	PSMA2	P25787	0.000896019	1.30114	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PF-4	5196	PF4	P02776	0.000907416	1.52612	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
YES	7525	YES1	P07947	0.000923612	1.24438	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CTAP-III	5473	PPBP	P02775	0.000967891	1.42696	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
TWEAK	8742	TNFSF12	O43508	0.00098247	1.38582	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CSF-1	1435	CSF1	P09603	0.000999988	1.66978	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
FLRT1	23769	FLRT1	Q9NZU1	0.00109578	1.28199	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
EP15R	58513	EPS15L1	Q9UBC2	0.00110187	1.27645	대조군 대비 IPF- 기준선 상승

[0203]

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
아주로시딘	566	AZU1	P20160	0.0011022	1.33249	대조군 대비 IPF-기준선 상승
COX-2	5743	PTGS2	P35354	0.00112433	1.51298	대조군 대비 IPF-기준선 상승
ASN3A	10924	SMPDL3A	Q92484	0.00113407	1.45068	대조군 대비 IPF-기준선 상승
MCP-4	6357	CCL13	Q99616	0.00123469	1.53294	대조군 대비 IPF-기준선 상승
마이엘로퍼옥시다제	4353	MPO	P05164	0.00127381	1.43084	대조군 대비 IPF-기준선 상승
SKP1	6500	SKP1	P63208	0.00128357	1.29436	대조군 대비 IPF-기준선 상승
MMP-1	4312	MMP1	P03956	0.00137452	1.50942	대조군 대비 IPF-기준선 상승
RAN	5901	RAN	P62826	0.00138722	1.35935	대조군 대비 IPF-기준선 상승
PACAP-27	116	ADCYAP1	P18509	0.00147735	1.26374	대조군 대비 IPF-기준선 상승
NG36	10919	EHMT2	Q96KQ7	0.00155681	1.21559	대조군 대비 IPF-기준선 상승
MBD4	8930	MBD4	O95243	0.00157949	1.46935	대조군 대비 IPF-기준선 상승
PSA-ACT	354 12	KLK3 SERPINA3	P07288 P01011	0.00175059	1.49302	대조군 대비 IPF-기준선 상승
PAFAH 베타 서브유닛	5049	PAFAH1B2	P68402	0.00176448	1.26625	대조군 대비 IPF-기준선 상승
OBCAM	4978	OPCML	Q14982	0.00177672	1.23158	대조군 대비 IPF-기준선 상승
BMPER	168667	BNPER	Q8N8U9	0.00180385	1.26938	대조군 대비 IPF-기준선 상승
BPI	671	BPI	P17213	0.00183319	4.13979	대조군 대비 IPF-기준선 상승
MATK	4145	MATK	P42679	0.00204296	1.57543	대조군 대비 IPF-기준선 상승
CATE	1510	CTSE	P14091	0.00209243	1.55577	대조군 대비 IPF-기준선 상승
플라스민	5340	PLG	P00747	0.00216666	1.33246	대조군 대비 IPF-기준선 상승
CPNE1	8904	CPNE1	Q99829	0.00217877	1.55166	대조군 대비 IPF-기준선 상승
ULBP-3	79465	ULBP3	Q9BZM4	0.00223735	1.27446	대조군 대비 IPF-기준선 상승
크립토	6997	TDGF1	P13385	0.00225129	1.30062	대조군 대비 IPF-기준선 상승
칼파인 I	823 826	CAPN1 CAPNS1	P07384 P04632	0.00234514	1.27918	대조군 대비 IPF-기준선 상승
트롬보스폰딘-1	7057	THBS1	P07996	0.00248811	1.46794	대조군 대비 IPF-기준선 상승
CHST6	4166	CHST6	Q9GZX3	0.00249809	1.23918	대조군 대비 IPF-

[0204]

표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
						기준선 상승
테스티칸-1	6695	SPOCK1	Q08629	0.00253377	1.26887	대조군 대비 IPF-기준선 상승
TIMP-3	7078	TIMP3	P35625	0.00261046	1.42678	대조군 대비 IPF-기준선 상승
GX	8399	PLA2G10	O15496	0.00279047	1.23456	대조군 대비 IPF-기준선 상승
PDE7A	5150	PDE7A	Q13946	0.00292702	1.23995	대조군 대비 IPF-기준선 상승
SSRP1	6749	SSRP1	Q08945	0.00300883	2.08277	대조군 대비 IPF-기준선 상승

[0205]

[0206]

표 1B. 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(하향조절됨). 마커 단백질은 $p(\text{FDR}) < 0.01$, $\text{FC} > 1.2x$, $n=262$ 로 확인되었다; 대조군 대비 IPF에서 하향조절된 88개 단백질을 나타낸다.

연구 2 차별적으로 발현된 단백질						
표적	Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(PF vs. 대조군)	배율 변화 (설명)
METAP1	23173	METAP1	P53582	9.21E-22	-3.52411	대조군 대비 PF-기증선 감소
SLIK5	26050	SLITRK5	O94991	1.26E-16	-1.53867	대조군 대비 PF-기증선 감소
SRAGE	177	AGER	Q15109	1.96E-15	-1.69619	대조군 대비 PF-기증선 감소
TGF- β R III	7049	TGFBR3	Q03167	4.54E-14	-1.30835	대조군 대비 PF-기증선 감소
RGM-C	148738	HFE2	Q6ZVN8	5.48E-13	-1.31264	대조군 대비 PF-기증선 감소
NCAM-120	4684	NCAM1	P13591	6.20E-13	-1.30594	대조군 대비 PF-기증선 감소
NCAM-11	3897	L1CAM	P32004	1.37E-12	-1.33744	대조군 대비 PF-기증선 감소
포스포글리세레이트 키나아제 1	5230	PGK1	P00558	1.45E-12	-1.85791	대조군 대비 PF-기증선 감소
CNTFR 양과	1271	CNTFR	P26992	2.18E-12	-1.49834	대조군 대비 PF-기증선 감소
IL-1 sRI	3554	IL1R1	P14778	3.36E-12	-1.44229	대조군 대비 PF-기증선 감소
염포독신 a1/b2	4049 4050	LTA LTB	P01374 Q06643	4.79E-12	-1.28121	대조군 대비 PF-기증선 감소
bFGF-R	2260	FGFR1	P11362	4.84E-12	-1.23515	대조군 대비 PF-기증선 감소
핵도칼린	2022	ENG	P17813	3.75E-11	-1.44841	대조군 대비 PF-기증선 감소
ATS13	11093	ADAMTS13	Q76LX8	3.76E-11	-1.34398	대조군 대비 PF-기증선 감소
UNC5H4	137970	UNC5D	Q6UXZ4	3.77E-11	-1.50039	대조군 대비 PF-기증선 감소
MATN2	4147	MATN2	O00339	4.08E-11	-1.2313	대조군 대비 PF-기증선 감소
LRIG3	121227	LRIG3	Q6UXM1	6.28E-11	-1.38206	대조군 대비 PF-기증선 감소
DAF	1604	CD55	P08174	1.59E-10	-1.23646	대조군 대비 PF-기증선 감소
소닉 헤지호그-1	6469	SHH	Q15465	2.58E-10	-1.52834	대조군 대비 PF-기증선 감소
CAMK2D	817	CAMK2D	Q13557	3.80E-10	-1.77385	대조군 대비 PF-기증선 감소
LYNB	4067	LYN	P07948	1.87E-09	-1.70397	대조군 대비 PF-기증선 감소

[0208]

연구 2 차별적으로 발현된 단백질						
제아포린-6A	57556	SEMA6A	Q9H2E6	2.14E-09	-1.34688	대조군 대비 PPF-기존선 감소
AMPK a2b2g1	5563 5565 5571	PRKAA2 PRKAB2 PRKAG1	P54646 O43741 P54619	2.59E-09	-1.84555	대조군 대비 PPF-기존선 감소
FER	2241	FER	P16591	2.94E-09	-2.17179	대조군 대비 PPF-기존선 감소
CAMK2B	816	CAMK2B	Q13554	4.33E-09	-1.74339	대조군 대비 PPF-기존선 감소
MMP-3	MMP-4314	MMP3	P08254	8.42E-09	-2.73309	대조군 대비 PPF-기존선 감소
탄산무수화효소 6	765	CA6	P23280	1.00E-08	-1.6323	대조군 대비 PPF-기존선 감소
EphB6	2051	EPH1B6	O15197	1.10E-08	-1.20157	대조군 대비 PPF-기존선 감소
EphA1	2041	EPHA1	P21709	1.67E-08	-1.37492	대조군 대비 PPF-기존선 감소
ERBB1	1956	EGFR	P00533	1.74E-08	-1.21591	대조군 대비 PPF-기존선 감소
에프린-A5	1946	EFNA5	P52803	2.03E-08	-1.36768	대조군 대비 PPF-기존선 감소
CAMK2A	815	CAMK2A	Q9UQM7	2.05E-08	-1.66666	대조군 대비 PPF-기존선 감소
TrkC	4916	NTRK3	Q16288	2.39E-08	-1.24118	대조군 대비 PPF-기존선 감소
WPKN2	124857	WPKKN2	Q8TEU8	3.40E-08	-1.34719	대조군 대비 PPF-기존선 감소
RGMA	56963	RGMA	Q96B86	4.41E-08	-1.35993	대조군 대비 PPF-기존선 감소
IDS	3423	IDS	P22304	5.26E-08	-1.3268	대조군 대비 PPF-기존선 감소
TrkB	4915	NTRK2	Q16620	6.60E-08	-1.2045	대조군 대비 PPF-기존선 감소
카텅신 V	1515	CTSL2	O60911	8.41E-08	-1.42082	대조군 대비 PPF-기존선 감소
Mn SOD	6648	SOD2	P04179	9.06E-08	-1.22193	대조군 대비 PPF-기존선 감소
MP2K4	6416	MAP2K4	P45985	9.30E-08	-1.30101	대조군 대비 PPF-기존선 감소
카드헤린-5	1003	CDH5	P33151	1.23E-07	-1.24254	대조군 대비 PPF-기존선 감소
PCSK7	9159	PCSK7	Q16549	3.02E-07	-1.39555	대조군 대비 PPF-기존선 감소
IL-1 R AcP	3556	IL1RAP	Q9NPH3	1.42E-06	-1.28716	대조군 대비 PPF-기존선 감소
EDA	1896	EDA	Q92838	1.45E-06	-1.40884	대조군 대비 PPF-기존선 감소
BOC	91653	BOC	Q9BWW1	1.78E-06	-1.30703	대조군 대비 PPF-기존선 감소
COMMD7	149951	COMMD7	Q86VX2	5.50E-06	-1.3293	대조군 대비 PPF-기존선 감소
FYN	2534	FYN	P06241	6.42E-06	-2.37353	대조군 대비 PPF-기존선 감소
SHC1	6464	SHC1	P28353	9.32E-06	-1.41344	대조군 대비 PPF-기존선 감소

[0209]

연구 2 차별적으로 발현된 단백질						
PDGF Rb	5159	PDGFRB	P09619	1.47E-05	-1.40369	대조군 대비 PPF-기존선 감소
IGF-1 sR	3480	IGF1R	P08069	1.63E-05	-1.25281	대조군 대비 PPF-기존선 감소
IGFBP-2	3485	IGFBP2	P18065	1.79E-05	-1.27751	대조군 대비 PPF-기존선 감소
sTie-2	7010	TEK	Q02763	2.29E-05	-1.2446	대조군 대비 PPF-기존선 감소
LY9	4063	LY9	Q9IBG7	2.42E-05	-1.30885	대조군 대비 PPF-기존선 감소
CD109	135228	CD109	Q6YHK3	2.86E-05	-1.42742	대조군 대비 PPF-기존선 감소
CYTT	1470	CST2	P09228	3.39E-05	-1.36018	대조군 대비 PPF-기존선 감소
LYN	4067	LYN	P07948	3.60E-05	-1.51471	대조군 대비 PPF-기존선 감소
XTTPA	79077	DCPPP1	Q9II773	4.51E-05	-1.23348	대조군 대비 PPF-기존선 감소
BGN	633	BGN	P21810	4.93E-05	-1.2413	대조군 대비 PPF-기존선 감소
ART	181	AGRP	O00253	5.06E-05	-1.31411	대조군 대비 PPF-기존선 감소
엘라틴	5266	PI3	P19957	5.83E-05	-1.40487	대조군 대비 PPF-기존선 감소
ADAM 9	8754	ADAM9	Q13443	7.47E-05	-1.65831	대조군 대비 PPF-기존선 감소
PDPK1	5170	PDPK1	O15530	8.30E-05	-1.81173	대조군 대비 PPF-기존선 감소
s 랩틴 R	3953	LEPR	P48357	9.45E-05	-1.27922	대조군 대비 PPF-기존선 감소
BMP-7	655	BMP7	P18075	9.59E-05	-1.2765	대조군 대비 PPF-기존선 감소
인테그린 α1b1	3672 3688	ITGA1 ITGB1	P56199 P05556	0.000113895	-1.54663	대조군 대비 PPF-기존선 감소
SRCN1	6714	SRC	P12931	0.000147453	-1.41024	대조군 대비 PPF-기존선 감소
JNK2	5601	MAPK9	P45984	0.000168267	-1.21905	대조군 대비 PPF-기존선 감소
IR	3643	INSR	P06213	0.000171593	-1.24842	대조군 대비 PPF-기존선 감소
GASP-2	114928	GPRASP2	Q96D09	0.000215307	-1.24857	대조군 대비 PPF-기존선 감소
b-ECGF	2246	FGF1	P05230	0.000217493	-1.20768	대조군 대비 PPF-기존선 감소
정글렉-3	945	CD33	P20138	0.000285117	-1.33873	대조군 대비 PPF-기존선 감소
CYTN	1469	CST1	P01037	0.000526955	-1.25847	대조군 대비 PPF-기존선 감소
LAG-3	3902	LAG3	P18627	0.000543879	-1.28161	대조군 대비 PPF-기존선 감소
시스타틴 M	1474	CST6	Q15828	0.000602595	-1.23413	대조군 대비 PPF-기존선 감소
아디포넥틴	9370	ADIPOQ	Q15848	0.000685824	-1.24709	대조군 대비 PPF-기존선 감소
DC-SIGN	30835	CD209	Q9NNX6	0.000768396	-1.20751	대조군 대비 PPF-기존선 감소

연구 2 차별적으로 발현된 단백질							
PDK1	5163	PDK1	Q15118	0.00105885	-2.05488	대조군 대비	IPF-기준선 감소
PERL	4025	LPO	P22079	0.00108209	-1.23178	대조군 대비	IPF-기준선 감소
넥틴-유사 단백질 2	23705	CADM1	Q9BY67	0.00130427	-1.20929	대조군 대비	IPF-기준선 감소
TEC	7006	TEC	P42680	0.00144851	-1.30303	대조군 대비	IPF-기준선 감소
Ck-b-8-1	6368	CCL23	P55773	0.00156062	-1.20917	대조군 대비	IPF-기준선 감소
엑티빈 A	3624	INHBA	P08476	0.001905	-1.20745	대조군 대비	IPF-기준선 감소
코펠린-1	1072	CFL1	P23528	0.00192739	-1.22991	대조군 대비	IPF-기준선 감소
PKC- α	5578	PRKCA	P17252	0.00215465	-1.31513	대조군 대비	IPF-기준선 감소
KPCT	5588	PRKCQ	Q04759	0.00227261	-1.79846	대조군 대비	IPF-기준선 감소
IL-5 Ra	3568	IL5RA	Q01344	0.00245521	-1.27362	대조군 대비	IPF-기준선 감소
BST1	683	BST1	Q10588	0.00295217	-1.22839	대조군 대비	IPF-기준선 감소
FGF-19	9965	FGF19	O95750	0.00303264	-1.42081	대조군 대비	IPF-기준선 감소

표 2A. 연구 1 및 연구 2 간에 중복되는 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(상향조절됨). $p(\text{FDR}) < 0.01$, $\text{FC} > 1.2$ 로 확인되고, 연구 2에서 상향조절되고(표 1A, $n=174$), $p(\text{FDR}) < 0.01$, $\text{FC} > 1.15$ 로 확인되고, 연구 1에서 상향조절되고($n=125$), 대조군 대비 IPF에서 상향조절된 마커 단백질($n=8$)을 나타낸다.

연구 1 및 연구 2에서 일관되게 차별적으로 발현된 단백질					연구 2 데이터		연구 1 데이터	
Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	표적	배율 변화	p-값	배율 변화	p-값	배율 변화
7087	ICAM5	Q9UMF0	sICAM-5	대조군 대비 IPF1 상승	5.36E-16	1.6161	2.42E-08	2.07
1512	CTSH	P09668	카텝신 H	대조군 대비 IPF1 상승	5.68E-13	1.30088	1.37E-06	1.45
718	C3	P01024	iC3b	대조군 대비 IPF1 상승	6.55E-10	1.73599	3.15E-03	1.44
4316	MMP7	P09237	MMP-7	대조군 대비 IPF1 상승	2.06E-09	1.5265	2.38E-07	2.71
4048	LTA4H	P09960	LKHA4	대조군 대비 IPF1 상승	3.44E-09	8.53381	4.48E-03	3.24
6362	CCL18	P55774	PARC	대조군 대비 IPF1 상승	1.84E-07	1.40298	3.15E-03	1.5
2	A2M	P01023	a2- 매크로글로불린	대조군 대비 IPF1 상승	1.19E-05	1.60132	1.76E-03	1.36
3425	IDUA	P35475	IDUA	대조군 대비 IPF1 상승	0.00029778	1.20044	7.00E-03	1.36

[0212]

[0213]

표 2B. 연구 1 및 연구 2에서 중복되는 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(하향조절됨). p(FDR)<0.01, FC>1.2로 확인되고, 연구 2에서 하향조절되고(표 1A, n=88), p(FDR)<0.01, FC>1.15로 확인되고, 연구 1에서 하향조절되고(n=175), 대조군 대비 IPF에서 하향조절된 마커 단백질(n=20)을 나타낸다.

연구 1 및 연구 2에서 일관되게 차별적으로 발현된 단백질					연구 2 데이터		연구 1 데이터	
Entrez Gene ID	Entrez Gene 기호	UniProt	표적	배율 변화	p-값	배율 변화	p-값	배율 변화
5230	PGK1	P00558	포스포글리세레이트 키나아제 1	대조군 대비 IPF1 감소	1.45E-12	-1.85791	9.50E-05	-1.42
817	CAMK2D	Q13557	CAMK2D	대조군 대비 IPF1 감소	3.80E-10	-1.77385	2.38E-07	-3.21
4067	LYN	P07948	LYNB	대조군 대비 IPF1 감소	1.87E-09	-1.70397	1.75E-04	-2.08
5563	PRKAA2	P54646	AMPK	대조군 대비 IPF1 감소	2.59E-09	-1.84555	4.56E-06	-3.5
5565	PRKNB2	O43741	a2b2g1	대조군 대비 IPF1 감소	2.94E-09	-2.17179	3.13E-05	-2.8
5571	PRKAG1	P54619	FER	대조군 대비 IPF1 감소	4.33E-09	-1.74339	2.38E-07	-3.79
2241	FER	P16591	FER	대조군 대비 IPF1 감소	2.05E-08	-1.66666	1.38E-07	-3.43
816	CAMK2B	Q13554	CAMK2B	대조군 대비 IPF1 감소	2.39E-08	-1.24118	2.71E-02	-1.24
815	CAMK2A	Q9UQM7	CAMK2A	대조군 대비 IPF1 감소	5.26E-08	-1.3268	4.46E-02	-1.5
4916	NTRK3	Q16288	TrkC	대조군 대비 IPF1 감소	5.50E-06	-1.3293	1.48E-08	-2.09
3423	IDS	P22304	IDS	대조군 대비 IPF1 감소	6.42E-06	-2.37353	5.08E-07	-2.71
149951	COMM7	Q86VX2	COMM7	대조군 대비 IPF1 감소	9.32E-06	-1.41344	6.01E-08	-2.11
2534	FYN	P06241	FYN	대조군 대비 IPF1 감소	3.60E-05	-1.51471	3.21E-03	-2.01
6464	SLC1	P29353	SLC1	대조군 대비 IPF1 감소	4.93E-05	-1.2413	3.71E-05	-1.57
4067	LYN	P07948	LYN	대조군 대비 IPF1 감소				
633	BGN	P21810	BGN	대조군 대비				

[0214]

연구 1 및 2에서 일관되게 차별적으로 발현된 단백질					연구 2 데이터		연구 1 데이터	
Entrez Gene ID	EntrezGene 기호	UniProt	표적	배율 변화	p-값	배율 변화	p-값	배율 변화
5170	PDPK1	O15530	PDPK1	PPF1 감소	8.30E-05	-1.81173	7.91E-05	-3.74
3672	ITGA1	P56199	인테그린	데조글 데비	0.000113	-1.54663	3.30E-04	-1.95
3688	ITGB1	P05556	α1b1	PPF1 감소	895			
7006	TEC	P42680	TEC	데조글 데비	0.001448	-1.30303	4.48E-03	-1.25
1072	CFL1	P23528	코릴린-1	PPF1 감소	0.001927	-1.22991	2.42E-08	-2.34
5578	PRKCA	P17252	PKC-A	데조글 데비	0.002154	-1.31513	7.99E-03	-1.65
5588	PRKCQ	Q04759	KPCT	PPF1 감소	0.002272	-1.79846	4.48E-03	-1.53

[0215]

[0216]

표 3A. 질환 진행을 예측하는 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(위험과 양의 상관관계를 가짐).

Entrez Gene ID	EntrezGene 기호	UniProt	표적	사망률 고위험	PFS 고위험	위험과의 상관관계	사망률 p-값	PFS p-값
7076	TIMP1	P01033	TIMP-1	고 82	고 88	양성	0.0286	0.00251
4316	MMP7	P09237	MMP-7	고 78	고 79	양성	0.0142	0.000637
5764	PTN	P21246	PTN	고 49	고 60	양성	0.00235	0.00537
3624	INHBA	P08476	액티빈 A	고 31	고 35	양성	0.099	0.00987
3082	HGF	P14210	HGF	고 109	고 109	양성	0.0255	0.00583
4192	MDK	P21741	비드카인	고 67	고 74	양성	0.023	0.00489
7422	VEGFA	P15692	VEGF121	고 94	고 43	양성	0.00664	0.00254
5139	PDE3A	Q14432	PDE3A	고 45	고 34	양성	0.0214	0.0215
51119	SIBDS	Q9Y3A5	SIBDS	고 31	고 32	양성	0.00365	0.0427
27121	DKK4	Q9UBT3	Dkk-4	고 51	고 64	양성	0.00529	0.0625
7087	ICAM5	Q9UMF0	sICAM-5	고 123	고 102	양성	0.229	0.00223
8578	SCARF1	Q14162	SREC-1	고 36	고 24	양성	0.00057	0.000365
5595	MAPK3	P27361	ERK-1	고 53	고 53	양성	0.00218	0.0681
22943	DKK1	Q94907	DKK1	고 78	고 78	양성	0.0154	0.0157
2	A2M	P01023	a2- 매크로글로불린	고 30	저 121	양성	0.0294	0.174
55577	NAGK	Q9UJ70	NAGK	고 87	저 118	양성	0.0081	0.166
51506	UFC1	Q9Y3C8	UFC1	고 63	고 52	양성	0.00892	0.135
6449	SGTA	O43765	SGTA	고 52	고 40	양성	0.00721	0.0566

[0217]

[0218]

표 3B. 질환 진행을 예측하는 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(위험과 음의 상관관계를 가짐).

Entrez Gene ID	EntrezGene 기호	UniProt	표적	사망률 고위험	PFS 고 위험	위험과의 상관관계	사망률 p-값	PFS p-값	순위
8993	PGLYRP1	O75594	GRP-S	적 31	적 34	음성	0.000324	0.000662	3
2487	FRZB	Q92765	sFRP-3	적 53	적 80	음성	0.00825	0.0058	3
1001	CDH3	P22223	P-카드헤린	적 45	적 63	음성	0.00171	0.00217	4
6749	SSRP1	Q08945	SSRP1	적 31	적 31	음성	0.0105	0.00317	5
197	AHSG	P02765	a2-HS-당단백질	적 36	적 36	음성	5.27e-05	0.000759	6
5623	PSN	O60542	퍼세핀(Persephin)	적 34	적 43	음성	0.000166	0.0206	6
27	ABL2	P42684	ABL2	적 21	적 39	음성	0.00648	0.00353	7
3815	KIT	P10721	SCF sR	적 27	적 76	음성	0.00122	0.0343	7
30817	EMR2	Q9UHX3	EMR2	적 64	적 69	음성	0.00183	0.044	9
4485	MST1	P26927	MSP	적 88	적 90	음성	0.00839	0.0153	9
83886	PRSS27	Q9BQR3	마립신	적 59	적 10	음성	0.00187	0.0087	10
30010	NXPH1	P58417	NXPH1	적 34	적 34	음성	0.00843	0.0226	10
7535	ZAP70	P43403	ZAP70	적 60	적 26	음성	0.0399	0.000135	10
10752	CHL1	O00533	CHL1	적 47	적 50	음성	0.000716	0.0835	11
5925	RBI	P06400	Rb	적 97	적 87	음성	0.0133	0.0466	11
1013	CDH15	P55291	CAD15	적 65	적 10	음성	0.0292	0.000523	12
1152	CKB CKM	P12277	CK-MB	적 83	적 91	음성	0.0122	0.0328	12
1158	IL1R/IL1R2	P06732	IL-1 sR9	적 73	적 52	음성	0.00508	0.0669	12
26280	LTA LTB	Q9NP60	림 포획신 a2/b1	적 8	적 66	음성	0.000341	0.00625	12
4049	PPY	P01298	PH	적 41	적 68	음성	0.000555	0.00305	12
332	BIRC5	O15392	식마이린	적 71	적 34	음성	0.0456	0.016	12
3570	IL6R	P08887	IL-6 sRa	적 94	적 8	음성	0.00141	0.0889	13
64581	CLC7A	Q9HKN2	CLC7A	적 72	적 76	음성	0.0474	0.00921	13
3292	HSD17B1	P14061	17-베타-HSD 1	적 87	적 83	음성	0.0242	0.00483	14

[0219]

Entrez Gene ID	EntrezGene 기호	UniProt	표적	사망률 고위험 적 51	PFS 고위험 적 54	위험과의 상관관계	사망률 p-값	PFS p-값	순위
4684	NCAM1	P13591	NCAM-120			음성	0.0043	0.0522	14

[0220]

[0221]

표 4A. 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(상향조절됨). 마커 단백질은 $p(\text{FDR}) < 0.01$, $\text{FC} > 1.2x$, $n=262$ 로 확인되었다; 대조군 대비 IPF에서 상향조절된 16개 단백질을 나타낸다.

표적	EntrezGene ID	EntrezGene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화(실명)
a2- 메리글로불린	2	A2M	P01023	1.19E-05	1.60132	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PUR8	158	ADSL	P30566	3.05E-14	2.87734	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
iC3b	718	C3	P01024	6.55E-10	1.73599	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
C4b	720 721	C4A C4B	P0C0L4 P0C0L5	8.41E-05	2.21215	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
CAPG	822	CAPG	P40121	3.69E-05	1.90263	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
PARC	6362	CCL18	P55774	1.84E-07	1.40298	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
카텝신 H	1512	CTSH	P09668	5.68E-13	1.30088	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
디스코이틴 도메인 수용체 2	4921	DDR2	Q16832	0.000105	1.25463	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
sICAM-5	7087	ICAM5	Q9UMF0	5.36E-16	1.6161	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
LKHA4	4048	LTA4H	P09960	3.44E-09	8.53381	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MMP-7	4316	MMP7	P09237	2.06E-09	1.5265	대조군 대비 IPF- 기준선 상승
MMP-9	4318	MMP9	P14780	2.58E-06	1.48952	대조군 대비 IPF- 기준선 상승

[0222]

표적	EntrezGene ID	EntrezGene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화(설명)
NXPH1	30010	NXPH1	P58417	0.000152	1.40755	대조군 대비 IPF-기준선 상승
OLR1	4973	OLR1	P78380	9.39E-05	1.77154	대조군 대비 IPF-기준선 상승
PTK6	5753	PTK6	Q13882	6.80E-05	1.54905	대조군 대비 IPF-기준선 상승
칼시라놀린 B	6280	S100A9	P06702	6.55E-08	1.83576	대조군 대비 IPF-기준선 상승

표 4B. 섬유성 폐 질환 바이오마커 단백질(하향조절됨). 마커 단백질은 $p(\text{FDR}) < 0.01$, $\text{FC} > 1.2x$, $n=262$ 로 확인되었다; 대조군 대비 IPF에서 하향조절된 15개 단백질을 나타낸다.

표적	Entrez Gene ID	EntrezGene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화(설명)
AMPK a2b2g1	5563 5565 5571	PRKAA2 PRKAB2 PRKAG1	P54646 O43741 P54619	2.59E-09	-1.84555	대조군 대비 IPF-기준선 감소
CAMK2A	815	CAMK2A	Q9UQM7	2.05E-08	-1.66666	대조군 대비 IPF-기준선 감소
CAMK2B	816	CAMK2B	Q13554	4.33E-09	-1.74339	대조군 대비 IPF-기준선 감소
CAMK2D	817	CAMK2D	Q13557	3.80E-10	-1.77385	대조군 대비 IPF-기준선 감소
COMMD7	149951	COMMD7	Q86VX2	5.50E-06	-1.3293	대조군 대비 IPF-기준선 감소
FER	2241	FER	P16591	2.94E-09	-2.17179	대조군 대비 IPF-기준선 감소
FYN	2534	FYN	P08241	6.42E-06	-2.37353	대조군 대비 IPF-기준선 감소
인테그린 a1b1	3672 3688	ITGA1 ITGB1	P56199 P05556	0.000114	-1.54663	대조군 대비 IPF-기준선 감소
LYNB	4067	LYN	P07948	1.87E-09	-1.70397	대조군 대비 IPF-기준선 감소
METAP1	23173	METAP1	P53582	9.21E-22	-3.52411	대조군 대비 IPF-기준선 감소
MMP-3	MMP-4314	MMP3	P08254	8.42E-09	-2.73309	대조군 대비 IPF-기준선 감소

[0225]

표적	Entrez Gene ID	EntrezGene 기호	UniProt	p-값	배율 변화(IPF vs. 대조군)	배율 변화(실명)
PDPK1	5170	PDPK1	O15530	8.30E-05	-1.81173	대조군 대비 IPF-기준선 감소
포스포클린세레이트 키나아제 1	5230	PGK1	P00558	1.45E-12	-1.85791	대조군 대비 IPF-기준선 감소
SLIC1	6464	SLIC1	P29353	9.32E-06	-1.41344	대조군 대비 IPF-기준선 감소
SRCN1	6714	SRC	P12931	0.000147	-1.41024	대조군 대비 IPF-기준선 감소

VIII. 구현예

구현예 1. 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 상기 대상체로부터 생물학적 표본을 획득하는 단계; (ii) 상기 생물학적 표본 중 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법.

구현예 2. 구현예 1에 있어서, 상기 결정 단계가 (a) 상기 생물학적 표본 중 섬유성 폐 질환 마커 단백질과 마커 단백질 결합체를 접촉시켜 질환 마커 단백질-결합체 복합체를 형성하는 단계; 및 (b) 상기 질환 마커 단백질-결합체 복합체를 검출하는 단계를 포함하는 방법.

구현예 3 구현예 2에 있어서, 상기 마커 단백질 결합체가 검출 가능한 모이어티를 포함하는 방법.

구현예 4. 구현예 3에 있어서, 상기 마커 단백질 결합체가 포획 모이어티를 포함하는 방법.

구현예 5. 구현예 4에 있어서, 상기 포획 모이어티가 절단 가능한 포획 모이어티인 방법.

구현예 6. 구현예 2-5 중 임의 하나에 있어서, 상기 검출 단계가 상기 질환 마커 단백질-결합체와 복합체를 접촉시켜서 포획된 질환 마커 단백질-결합체 복합체를 형성하는 단계를 포함하는 방법.

구현예 7. 구현예 6에 있어서, 상기 검출 단계가 (1) 상기 포획된 질환 마커 단백질-결합체 복합체를 태그화 모이어티와 접촉시켜서 태그화된 질환 마커 단백질-결합체 복합체를 형성하는 단계; 및 (2) 상기 태그화된 질환 마커 단백질-결합체 복합체를 상기 생물학적 표본에서 분리하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

- [0235] 구현예 8. 구현예 7에 있어서, 상기 검출 단계가 상기 분리 단계 (2) 후 상기 태그화된 질환 마커 단백질-결합체 복합체로부터 상기 포획 결합체를 분리하여 절단된 질환 마커 단백질-결합체 복합체를 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0236] 구현예 9. 구현예 8에 있어서, 상기 검출 단계가 (3) 상기 절단된 질환 마커 단백질-결합체 복합체로부터 상기 마커 단백질 결합체를 분리하여 방출된 마커 단백질 결합체를 형성하는 단계; 및 (4) 방출된 마커 단백질 결합체의 양을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0237] 구현예 10. 구현예 1-9 중 어느 하나에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0238] 구현예 11. 구현예 1-9 중 어느 하나에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.
- [0239] 구현예 12. 구현예 1-9 중 어느 하나에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.
- [0240] 구현예 13. 구현예 12에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.
- [0241] 구현예 14. 구현예 13에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0242] 구현예 15. 구현예 1에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.
- [0243] 구현예 16. 구현예 15에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.
- [0244] 구현예 17. 구현예 1에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.
- [0245] 구현예 18. 구현예 1에 있어서, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.
- [0246] 구현예 19. 구현예 18에 있어서, 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0247] 구현예 20. 구현예 19에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0248] 구현예 21. 구현예 20에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0249] 구현예 22. 구현예 20에 있어서, 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 상승하는 방법.
- [0250] 구현예 23. 구현예 1에 있어서, 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.
- [0251] 구현예 24. 구현예 23에 있어서, 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0252] 구현예 25. 구현예 24에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0253] 구현예 26. 구현예 24에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0254] 구현예 27. 구현예 25에 있어서, 상기 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 감소하는 방법.
- [0255] 구현예 28. 구현예 19 또는 24에 있어서, 상기 대상체에 유효량의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0256] 구현예 29. 구현예 28에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물 또는 항-섬유증 약물인 방법.
- [0257] 구현예 30. 구현예 28에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.
- [0258] 구현예 31. 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서 상기 표준 대조군에 비해 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및

(iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

- [0259] 구현예 32. 구현예 31에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0260] 구현예 33. 구현예 31에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.
- [0261] 구현예 34. 구현예 31에 있어서, 상기 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.
- [0262] 구현예 35. 구현예 34에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.
- [0263] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0264] 구현예 37. 구현예 31에 있어서, 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 대상체의 생물학적 표본에서 검출되는 방법.
- [0265] 구현예 38. 구현예 37에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.
- [0266] 구현예 39. 구현예 38에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.
- [0267] 구현예 40. 구현예 37에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.
- [0268] 구현예 41. 구현예 31에 있어서, 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0269] 구현예 42. 구현예 41에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0270] 구현예 43. 구현예 42에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0271] 구현예 44. 구현예 31에 있어서, 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0272] 구현예 45. 구현예 44에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0273] 구현예 46. 구현예 45에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0274] 구현예 47. 구현예 41 또는 44에 있어서, 유효량의 추가 치료제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0275] 구현예 48. 구현예 47에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물 또는 항-섬유증 약물인 방법.
- [0276] 구현예 49. 구현예 48에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.
- [0277] 구현예 50. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서 상기 표준 대조군에 비해 표 1A 또는 표 1B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0278] 구현예 51. 구현예 50에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0279] 구현예 52. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 표 1A에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 1A에 나타난 단백질의 상기 제1 수준보다 큰 경우 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1

수준보다 작은 경우, 상기 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 방법.

- [0280] 구현예 53. 구현예 52에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0281] 구현예 54. 구현예 52에 있어서, 상기 비교에 기반하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환의 진행률을 예측하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0282] 구현예 55. 구현예 52에 있어서, 상기 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 결정하는 단계는 상기 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 상기 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 상기 환자에서 표준 유전자로부터 발현되는 단백질에 대해 정상화하는 단계를 포함하는 방법.
- [0283] 구현예 56. 구현예 55에 있어서, 상기 제1 발현 수준이 상기 대상체의 제1 생물학적 표본에서 검출되고 상기 제2 발현 수준이 상기 대상체의 제2 생물학적 표본에서 검출되는 방법.
- [0284] 구현예 57. 구현예 56에 있어서, 상기 제1 생물학적 표본이 제1 체액 표본이고 상기 제2 생물학적 표본이 제2 체액 표본인 방법.
- [0285] 구현예 58. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여 상기 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0286] 구현예 59. 구현예 58에 있어서, 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 표준 대조군에 비해 증가하는 방법.
- [0287] 구현예 60. 구현예 58에 있어서, 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 표준 대조군에 비해 감소하는 방법.
- [0288] 구현예 61. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0289] 구현예 62. 구현예 61에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0290] 구현예 63. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 상기 변화를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0291] 구현예 64. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여 상기 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여, 상기 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 상기 변화를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0292] 구현예 65. 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받았던 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 방법에 있어서, (i) 제1 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

- [0293] 구현예 66. 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받았던 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 방법에 있어서, (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계를 포함하는 방법.
- [0294] 구현예 67. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 상기 대상체에 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하여 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0295] 구현예 68. 구현예 67에 있어서, 상기 대상체에 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0296] 구현예 69. 구현예 68에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0297] 구현예 70. 구현예 69에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0298] 구현예 71. 구현예 67에 있어서, 상기 대상체에 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0299] 구현예 72. 구현예 71에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0300] 구현예 73. 구현예 72에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0301] 구현예 74. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 상기 표준 대조군에 비해 표 1A의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 상기 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작동제를 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0302] 구현예 75. 구현예 74에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 치료가 점액용해 약물인 방법.
- [0303] 구현예 76. 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 상기 대상체에서 생물학적 표본을 수득하는 단계; 및 (ii) 상기 생물학적 표본에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0304] 구현예 77. 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 3A의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0305] 구현예 78. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서 상기 표준 대조군에 비해 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0306] 구현예 79. 구현예 78에 있어서, 표 3A의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 표준 대조군에 비해 증가하는 방법.

- [0307] 구현예 80. 구현예 78에 있어서, 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 표준 대조군에 비해 감소하는 방법.
- [0308] 구현예 81. 구현예 78에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0309] 구현예 82. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준보다 큰 경우 또는 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준보다 작은 경우, 상기 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 방법.
- [0310] 구현예 83. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여 상기 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0311] 구현예 84. 구현예 83에 있어서, 표 3A의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 표준 대조군에 비해 증가하는 방법.
- [0312] 구현예 85. 구현예 83에 있어서, 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 표준 대조군에 비해 감소하는 방법.
- [0313] 구현예 86. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0314] 구현예 87. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 상기 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 상기 변화를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0315] 구현예 88. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여 상기 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 변화를 결정하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 환자에서 섬유성 폐 질환 활성의 상기 변화를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0316] 구현예 89. 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받았던 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 방법에 있어서, (i) 제1 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준과 비교하여 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0317] 구현예 90. 섬유성 폐 질환 치료법을 받고 있는 환자 또는 섬유성 폐 질환 치료법을 받았던 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 방법에 있어서, (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하여 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계; 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계

(ii)의 발현 수준에 기반하여, 환자에서 섬유성 폐 질환에 대한 치료 효과를 모니터링하는 단계를 포함하는 방법.

- [0318] 구현예 91. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 상기 대상체에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하여 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0319] 구현예 92. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 상기 표준 대조군에 비해 표 3A의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 상기 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작용제를 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0320] 구현예 93. 구현예 92에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0321] 구현예 94. 하기를 포함하는 키트: (a) 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 인간 대상체로부터의 생물학적 표본 내 물질에 결합할 수 있는 마커 단백질 결합제(여기서 상기 물질은 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편임); (b) 상기 마커 단백질 결합제의 상기 물질에 대한 결합을 시사할 수 있는 검출 시약 또는 검출 기구.
- [0322] 구현예 95. 구현예 94에 있어서, 하기를 추가로 포함하는 키트:
- [0323] c) 대상체로부터 표본을 수집하기 위한 표본 수집 장치.
- [0324] 구현예 96. 구현예 94 또는 95에 있어서, 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있는 키트.
- [0325] 구현예 97. 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 또는 4B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 또는 이들의 단편에 결합된 마커 단백질 결합제를 포함하는 시험관내 복합체에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 인간 대상체로부터 추출되는 복합체.
- [0326] 구현예 98. 구현예 97에 있어서, 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있는 복합체.
- [0327] 구현예 99. 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 상기 대상체로부터 생물학적 표본을 획득하는 단계; 및 (ii) 상기 생물학적 표본 중 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0328] 구현예 100. 구현예 99에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0329] 구현예 101. 구현예 99에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.
- [0330] 구현예 102. 구현예 99에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.
- [0331] 구현예 103. 구현예 102에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.
- [0332] 구현예 104. 구현예 103에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 진행성 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0333] 구현예 105. 구현예 99에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.
- [0334] 구현예 106. 구현예 105에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.
- [0335] 구현예 107. 구현예 99에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.
- [0336] 구현예 108. 구현예 99에 있어서, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.
- [0337] 구현예 109. 구현예 108에 있어서, 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기

대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

- [0338] 구현예 110. 구현예 109에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0339] 구현예 111. 구현예 110에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0340] 구현예 112. 구현예 110에 있어서, 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 상승하는 방법.
- [0341] 구현예 113. 구현예 99에 있어서, 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.
- [0342] 구현예 114. 구현예 113에 있어서, 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0343] 구현예 115. 구현예 114에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0344] 구현예 116. 구현예 114에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0345] 구현예 117. 구현예 115에 있어서, 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 감소하는 방법.
- [0346] 구현예 118. 구현예 109 또는 114에 있어서, 유효량의 추가 치료제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0347] 구현예 119. 구현예 118에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물인 방법.
- [0348] 구현예 120. 구현예 118에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.
- [0349] 구현예 121. 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서 상기 표준 대조군에 비해 표 1A에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B에서 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0350] 구현예 122. 구현예 121에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0351] 구현예 123. 구현예 121에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.
- [0352] 구현예 124. 구현예 121에 있어서, 상기 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.
- [0353] 구현예 125. 구현예 124에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.
- [0354] 구현예 126. 구현예 125에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 진행성 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0355] 구현예 127. 구현예 121에 있어서, 표 1A 또는 표 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 대상체의 생물학적 표본에서 검출되는 방법.
- [0356] 구현예 128. 구현예 127에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.
- [0357] 구현예 129. 구현예 128에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.
- [0358] 구현예 130. 구현예 127에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.
- [0359] 구현예 131. 구현예 121에 있어서, 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0360] 구현예 132. 구현예 131에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0361] 구현예 133. 구현예 132에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

- [0362] 구현예 134. 구현예 121에 있어서, 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0363] 구현예 135. 구현예 134에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0364] 구현예 136. 구현예 135에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0365] 구현예 137. 구현예 131 또는 134에 있어서, 유효량의 추가 치료제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0366] 구현예 138. 구현예 137에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물인 방법.
- [0367] 구현예 139. 구현예 138에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.
- [0368] 구현예 140. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 표 1A에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 1A에 나타난 단백질의 상기 제1 수준보다 큰 경우 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 수준보다 작은 경우, 상기 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 방법.
- [0369] 구현예 141. 구현예 140에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0370] 구현예 142. 구현예 140에 있어서, 상기 비교에 기반하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환의 진행률을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0371] 구현예 143. 구현예 140에 있어서, 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 상기 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 결정하는 단계가 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 상기 환자에서 표준 유전자로부터 발현된 단백질에 대해 정상화하는 단계를 포함하는 방법.
- [0372] 구현예 144. 구현예 143에 있어서, 상기 표준 유전자가 GAPDH 또는 베타-액틴인 방법.
- [0373] 구현예 145. 구현예 144에 있어서, 상기 제1 발현 수준이 상기 대상체의 제1 생물학적 표본에서 검출되고 상기 제2 발현 수준이 상기 대상체의 제2 생물학적 표본에서 검출되는 방법.
- [0374] 구현예 146. 구현예 145에 있어서, 상기 제1 생물학적 표본이 제1 체액 표본이고 상기 제2 생물학적 표본이 제2 체액 표본인 방법.
- [0375] 구현예 147. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 1A 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0376] 구현예 148. 구현예 147에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0377] 구현예 149. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 상기 대상체에 표 1A 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하여 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0378] 구현예 150. 구현예 149에 있어서, 상기 대상체에 표 1A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0379] 구현예 151. 구현예 150에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0380] 구현예 152. 구현예 151에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0381] 구현예 153. 구현예 149에 있어서, 상기 대상체에 표 1B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의

유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0382] 구현예 154. 구현예 153에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.

[0383] 구현예 155. 구현예 154에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.

[0384] 구현예 156. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 상기 표준 대조군에 비해 표 1A의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 1B의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 상기 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 1A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 1B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작동제를 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

[0385] 구현예 157. 구현예 156에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 치료가 점액용해 약물인 방법.

[0386] 구현예 158. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 1A 또는 1B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서 상기 표준 대조군에 비해 표 1A 또는 표 1B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0387] 구현예 159. 구현예 158에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하는지 또는 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0388] 구현예 160. 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 상기 대상체에서 생물학적 표본을 획득하는 단계; 및 (ii) 상기 생물학적 표본에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0389] 구현예 161. 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 3A의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0390] 구현예 162. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 표 3A에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 3A에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준보다 큰 경우 또는 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 1B에 나타난 단백질의 상기 제1 수준보다 작은 경우, 상기 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 방법.

[0391] 구현예 163. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0392] 구현예 164. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 상기 대상체에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하여 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

- [0393] 구현예 165. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 상기 표준 대조군에 비해 표 3A의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 상기 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작동제를 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0394] 구현예 166. 구현예 165에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0395] 구현예 167. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 섬유성 폐 질환 환자에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 상기 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 상기 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0396] 구현예 168. 구현예 167에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0397] 구현예 169. 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 상기 대상체에서 생물학적 표본을 수득하는 단계; 및 (ii) 상기 생물학적 표본에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0398] 구현예 170. 구현예 169에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0399] 구현예 171. 구현예 169에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.
- [0400] 구현예 172. 구현예 169에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.
- [0401] 구현예 173. 구현예 172에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.
- [0402] 구현예 174. 구현예 173에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 진행성 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0403] 구현예 175. 구현예 169에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.
- [0404] 구현예 176. 구현예 175에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.
- [0405] 구현예 177. 구현예 169에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.
- [0406] 구현예 178. 구현예 169에 있어서, 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.
- [0407] 구현예 179. 구현예 178에 있어서, 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0408] 구현예 180. 구현예 179에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0409] 구현예 181. 구현예 180에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0410] 구현예 182. 구현예 180에 있어서, 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 상승하는 방법.
- [0411] 구현예 183. 구현예 169에 있어서, 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준이 결정되는 방법.
- [0412] 구현예 184. 구현예 183에 있어서, 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기

대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

- [0413] 구현예 185. 구현예 184에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0414] 구현예 186. 구현예 184에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0415] 구현예 187. 구현예 185에 있어서, 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 감소하는 방법.
- [0416] 구현예 188. 구현예 179 또는 184에 있어서, 유효량의 추가 치료제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0417] 구현예 189. 구현예 188에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물인 방법.
- [0418] 구현예 190. 구현예 188에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.
- [0419] 구현예 191. 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0420] 구현예 192. 구현예 191에 있어서, 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0421] 구현예 193. 구현예 191에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증 또는 선천성 간질 폐렴인 방법.
- [0422] 구현예 194. 구현예 191에 있어서, 상기 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질이 진행성 섬유성 폐 질환 마커 단백질인 방법.
- [0423] 구현예 195. 구현예 194에 있어서, 상기 대상체에 진행성 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 방법.
- [0424] 구현예 196. 구현예 195에 있어서, 상기 진행성 섬유성 폐 질환이 진행성 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0425] 구현예 197. 구현예 191에 있어서, 표 2A 또는 표 2B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상기 발현 수준이 상기 대상체의 생물학적 표본에서 검출되는 방법.
- [0426] 구현예 198. 구현예 197에 있어서, 상기 생물학적 표본이 상기 대상체의 혈액 유래 생물학적 표본인 방법.
- [0427] 구현예 199. 구현예 198에 있어서, 상기 혈액 유래 생물학적 표본이 전혈, 혈청 또는 혈장인 방법.
- [0428] 구현예 200. 구현예 197에 있어서, 상기 생물학적 표본이 소변, 타액, 폐 조직, 기관지폐포 세척액 표본 또는 날숨 응축물인 방법.
- [0429] 구현예 201. 구현예 191에 있어서, 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0430] 구현예 202. 구현예 201에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0431] 구현예 203. 구현예 202에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0432] 구현예 204. 구현예 191에 있어서, 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0433] 구현예 205. 구현예 204에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0434] 구현예 206. 구현예 205에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0435] 구현예 207. 구현예 201 또는 204에 있어서, 유효량의 추가 치료제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0436] 구현예 208. 구현예 207에 있어서, 상기 치료제가 특발성 폐 섬유증 약물인 방법.

- [0437] 구현예 209. 구현예 208에 있어서, 상기 특발성 폐 섬유증 약물이 점액용해 약물인 방법.
- [0438] 구현예 210. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 표 2A에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 2A에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준보다 큰 경우 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준보다 작은 경우, 상기 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 방법.
- [0439] 구현예 211. 구현예 210에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0440] 구현예 212. 구현예 210에 있어서, 상기 비교에 기반하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환의 진행률을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0441] 구현예 213. 구현예 210에 있어서, 상기 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 결정하는 단계가 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준 및 상기 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 상기 환자에서 표준 유전자로부터 발현되는 단백질에 대해 정상화하는 단계를 포함하는 방법.
- [0442] 구현예 214. 구현예 213에 있어서, 상기 표준 유전자가 GAPDH 또는 베타-액틴인 방법.
- [0443] 구현예 215. 구현예 214에 있어서, 상기 제1 발현 수준이 상기 대상체의 제1 생물학적 표본에서 검출되고 상기 제2 발현 수준이 상기 대상체의 제2 생물학적 표본에서 검출되는 방법.
- [0444] 구현예 216. 구현예 215에 있어서, 상기 제1 생물학적 표본이 제1 체액 표본이고 상기 제2 생물학적 표본이 제2 체액 표본인 방법.
- [0445] 구현예 217. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 2A 또는 표 2B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.
- [0446] 구현예 218. 구현예 217에 있어서, 상기 결정 단계 (i) 이후 섬유성 폐 질환 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0447] 구현예 219. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 표 2A 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 상기 대상체에 투여하여 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0448] 구현예 220. 구현예 219에 있어서, 상기 대상체에 표 2A에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0449] 구현예 221. 구현예 220에 있어서, 상기 조정제가 길항제인 방법.
- [0450] 구현예 222. 구현예 221에 있어서, 상기 길항제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0451] 구현예 223. 구현예 219에 있어서, 상기 대상체에 표 2B에 나타난 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조정제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0452] 구현예 224. 구현예 223에 있어서, 상기 조정제가 작동제인 방법.
- [0453] 구현예 225. 구현예 224에 있어서, 상기 작동제가 펩티드, 소분자, 핵산, 항체 또는 앵타머인 방법.
- [0454] 구현예 226. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 상기 표준 대조군에 비해 표 2A의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 2B의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한

발현 수준이 나타나는 경우, 섬유성 폐 질환 치료, 표 2A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 2B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작용제를 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

[0455] 구현예 227. 구현예 226에 있어서, 상기 섬유성 폐 질환 치료가 점액용해 약물인 방법.

[0456] 구현예 228. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 2A 또는 2B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 2A 또는 2B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 섬유성 폐 질환 환자에 상기 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0457] 구현예 229. 구현예 228에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0458] 구현예 230. 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 상기 대상체에서 생물학적 표본을 수득하는 단계; 및 (ii) 상기 생물학적 표본에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0459] 구현예 231. 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 증가하거나 감소하는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 3A의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준은 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 상기 발현 수준에 기반하여 상기 대상체에 섬유성 폐 질환이 있거나 그 발생 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0460] 구현예 232. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 표 3A에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 3A에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준보다 큰 경우 또는 상기 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준이 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준보다 작은 경우, 상기 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는 방법.

[0461] 구현예 233. 환자에서 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 제1 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제1 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) 제2 시점에 상기 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 제2 발현 수준을 결정하는 단계; (iii) 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제2 발현 수준을 표 3A 또는 표 3B에 나타난 단백질의 상기 제1 발현 수준과 비교하여 상기 환자에서 상기 섬유성 폐 질환 활성을 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0462] 구현예 234. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 상기 대상체에 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질 조절제의 유효량을 투여하여 상기 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

[0463] 구현예 235. 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 폐 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 대상체가 표준 대조군에 비해 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 수준 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 수준을 발현하는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 상기 표준 대조군에 비해 표 3A의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 상승한 발현 수준 또는 표 3B의 상기 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 감소한 발현 수준이 나타나는 경우, 상기 대상체에 섬유성 폐 질환 치료, 표 3A에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 길항제 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 작용제를 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

[0464] 구현예 236. 구현예 235에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현

수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0465]

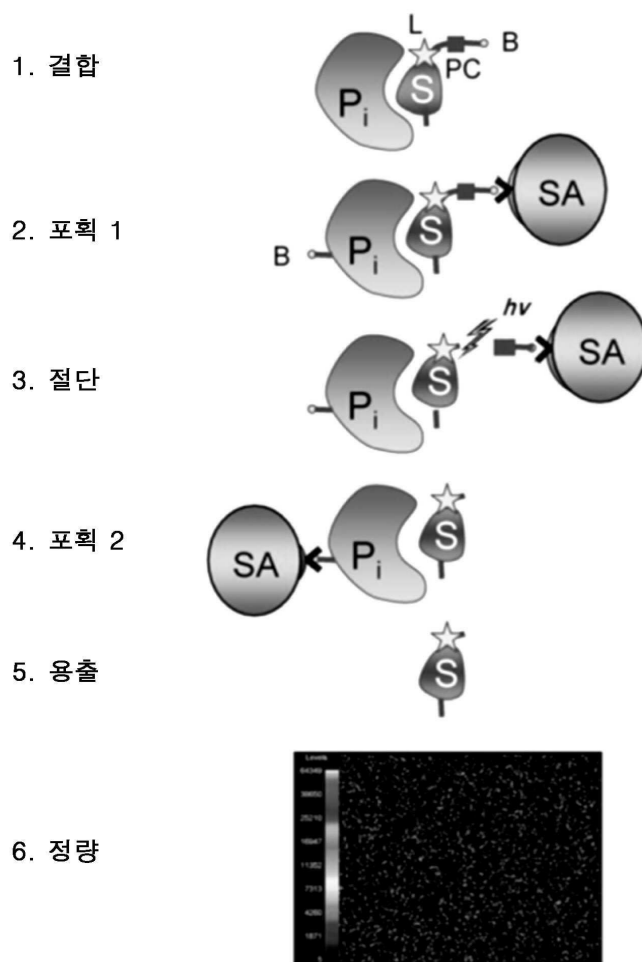
구현예 237. 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 방법에 있어서, 상기 방법이 (i) 섬유성 폐 질환 환자에서 표 3A 또는 표 3B에 나타난 하나 이상의 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 발현 수준을 검출하는 단계; (ii) 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계(여기서, 상기 표준 대조군에 비해 표 3A 또는 표 3B에 나타난 섬유성 폐 질환 마커 단백질의 조정된 발현 수준은 상기 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있음을 시사함); 및 (iii) 적어도 부분적으로 단계 (ii)의 발현 수준에 기반하여, 상기 섬유성 폐 질환 환자에 섬유성 폐 질환의 진행 위험이 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

[0466]

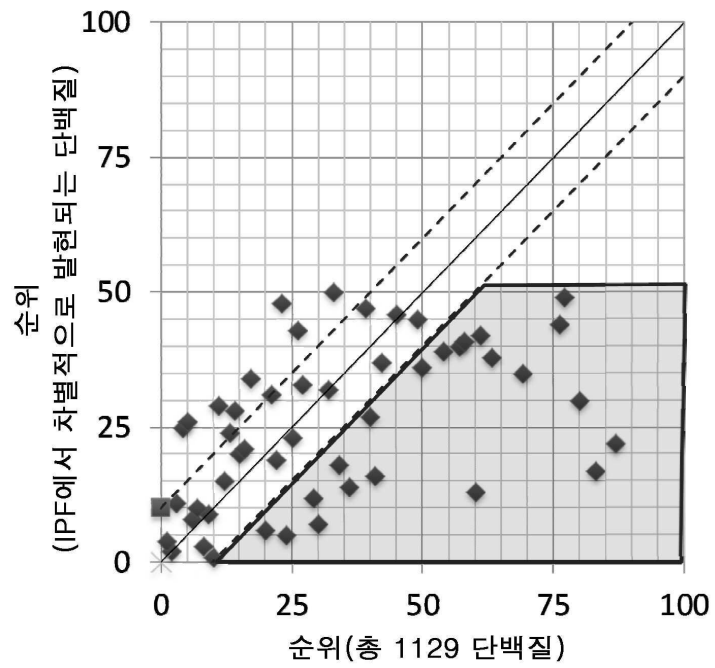
구현예 238. 구현예 237에 있어서, 상기 발현 수준이 표준 대조군에 비해 조정되는지를 결정하는 단계는 발현 수준이 다른 섬유성 폐 질환 환자에 비해 상승하거나 억제되는지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

도면

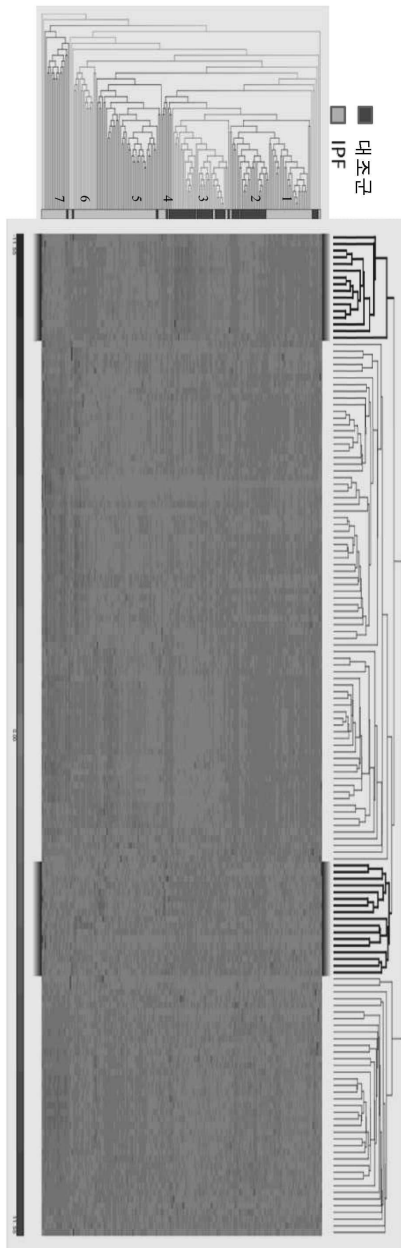
도면1



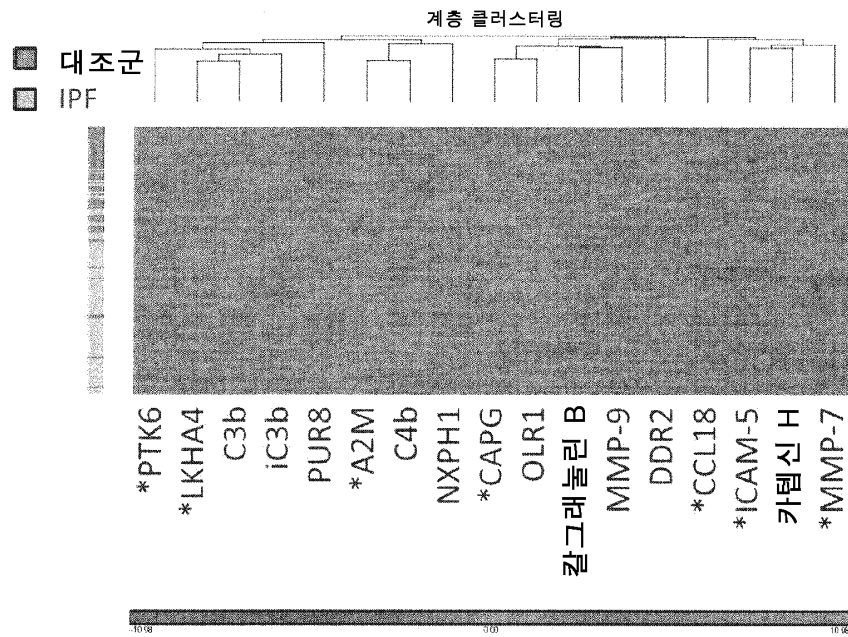
도면2



도면3

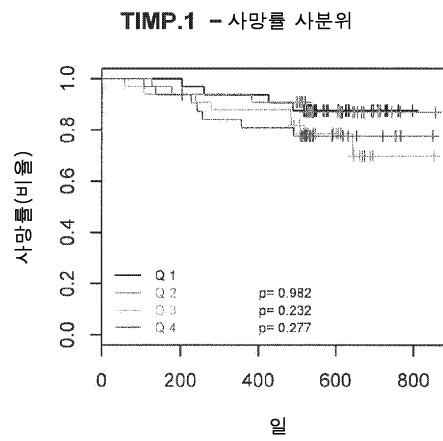
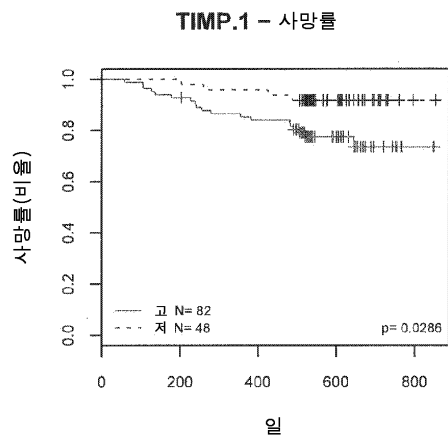
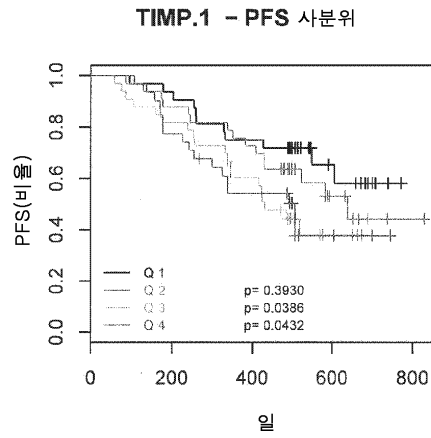
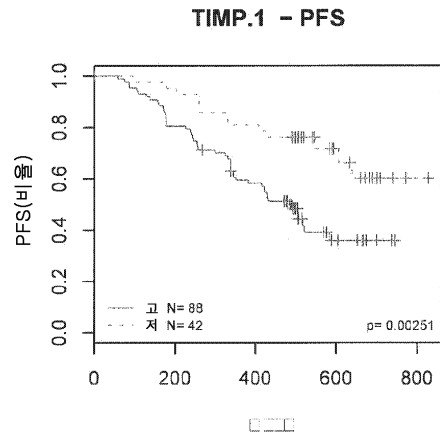


도면4

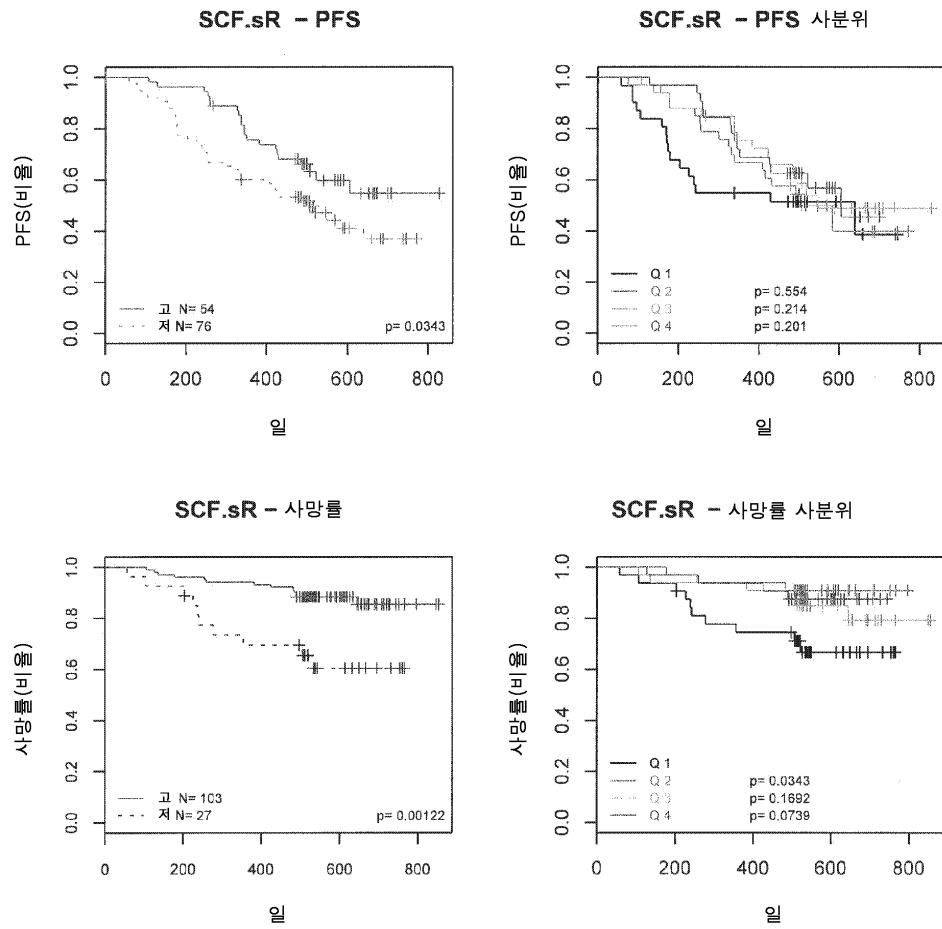


* 단백질을 인코딩하는 mRNA가 IPF 폐에서 상향조절되었음

도면5

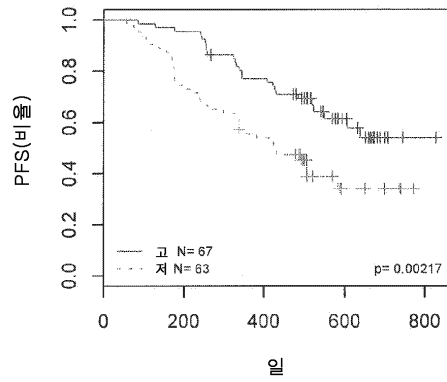


도면6

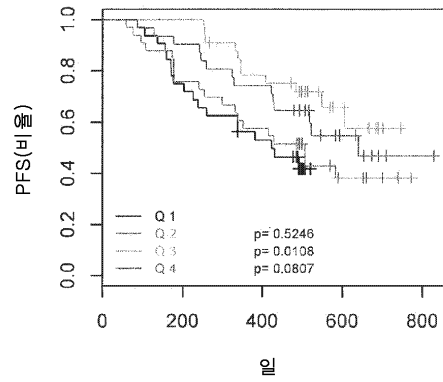


도면7

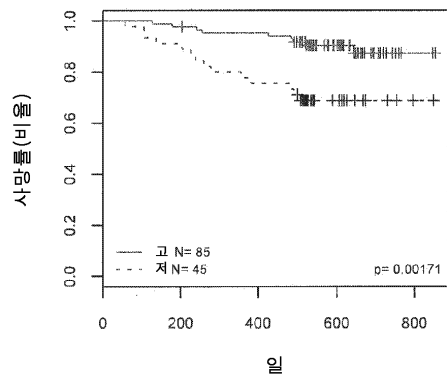
P.카드헤린 - PFS



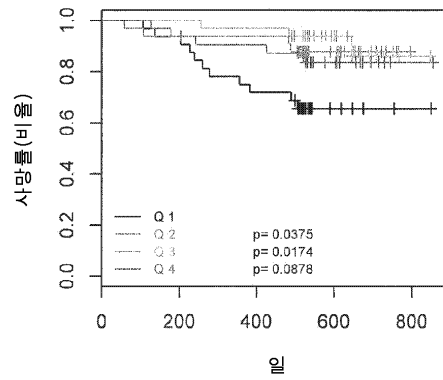
P.카드헤린 - PFS 사분위



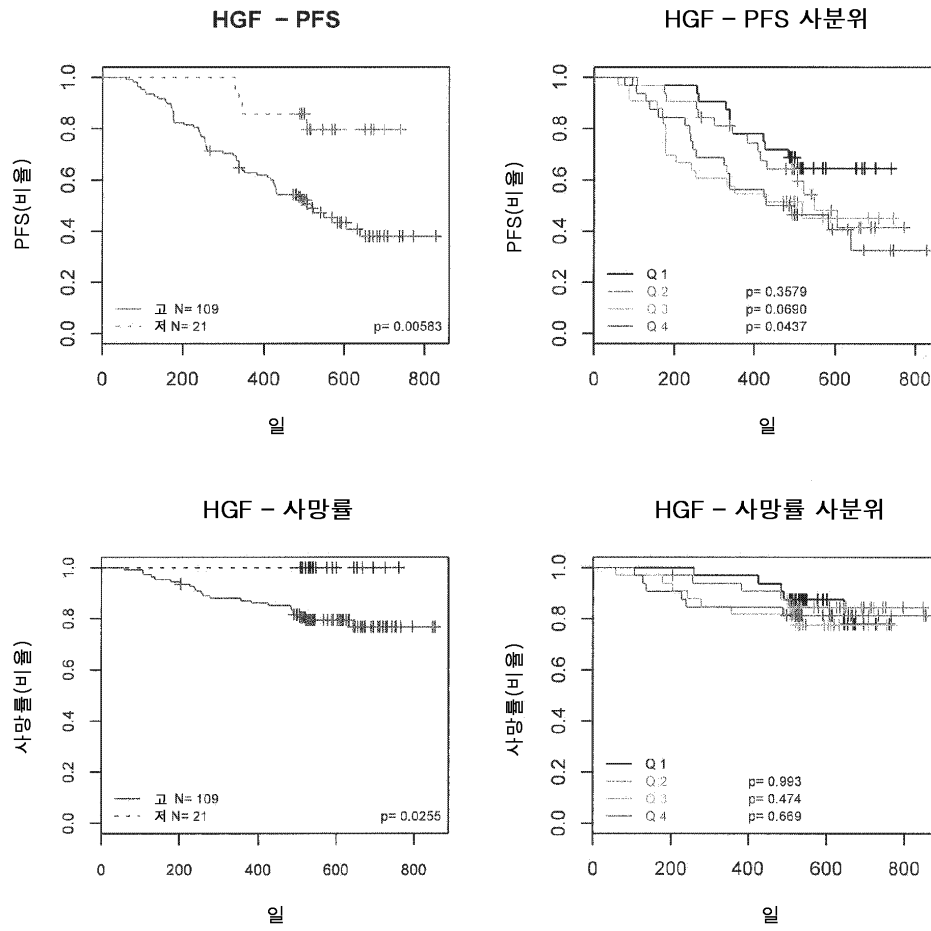
P.카드헤린 - 사망률



P.카드헤린 - 사망률 사분위

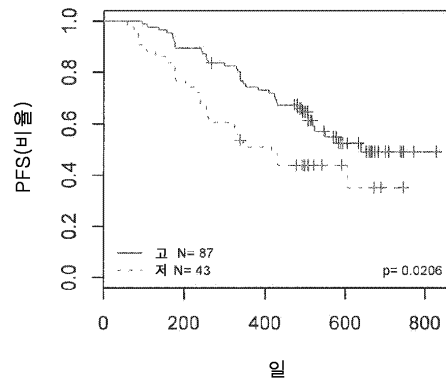


도면8

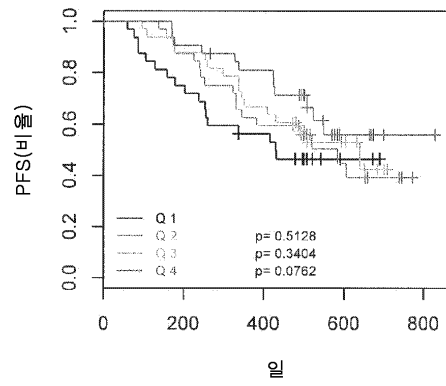


도면9

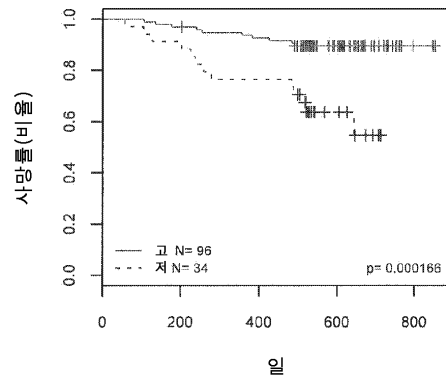
퍼세핀 - PFS



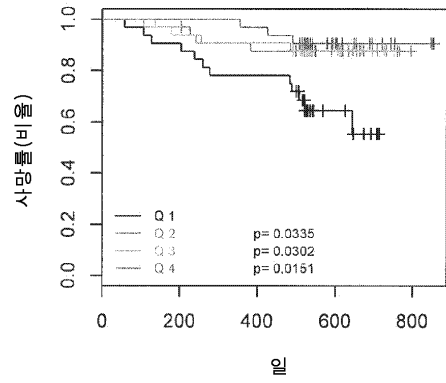
퍼세핀 - PFS 사분위



퍼세핀 - 사망률

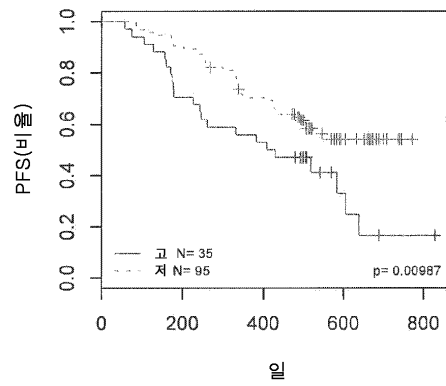


퍼세핀 - 사망률 사분위

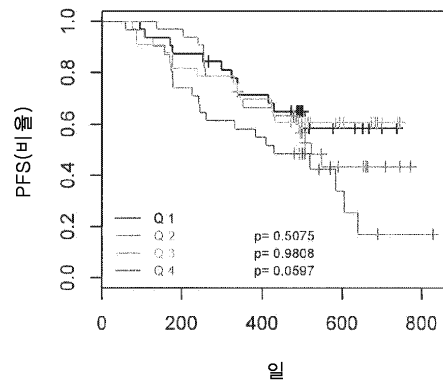


도면10

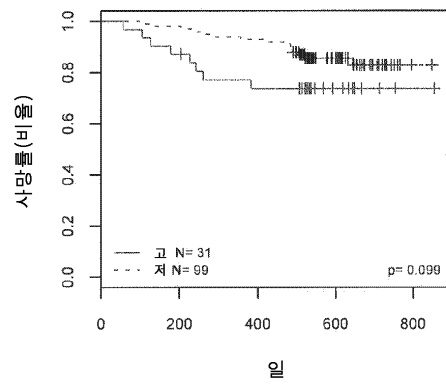
엑티빈.A - PFS



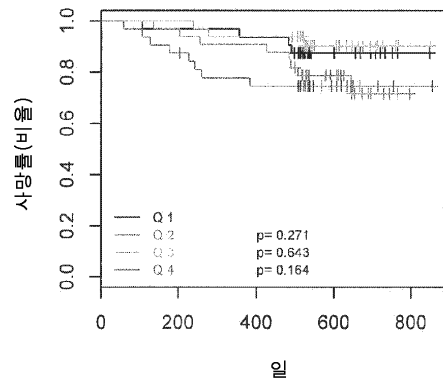
엑티빈.A - PFS 사분위



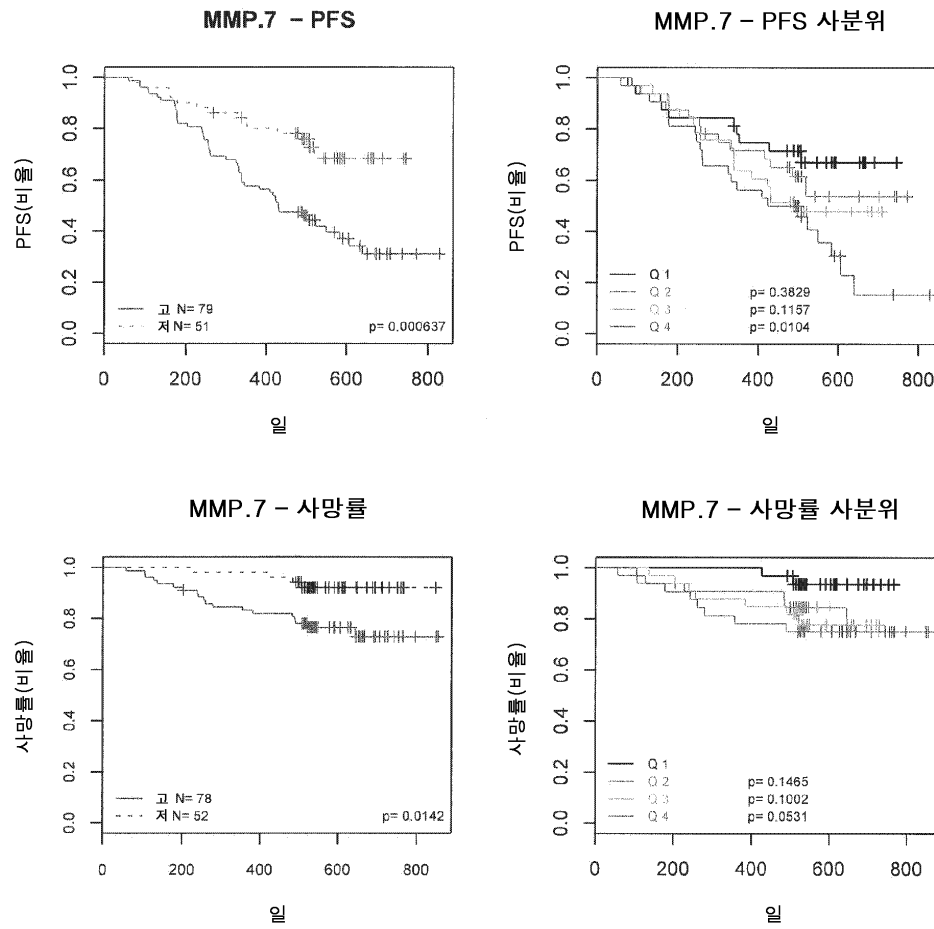
엑티빈.A - 사망률



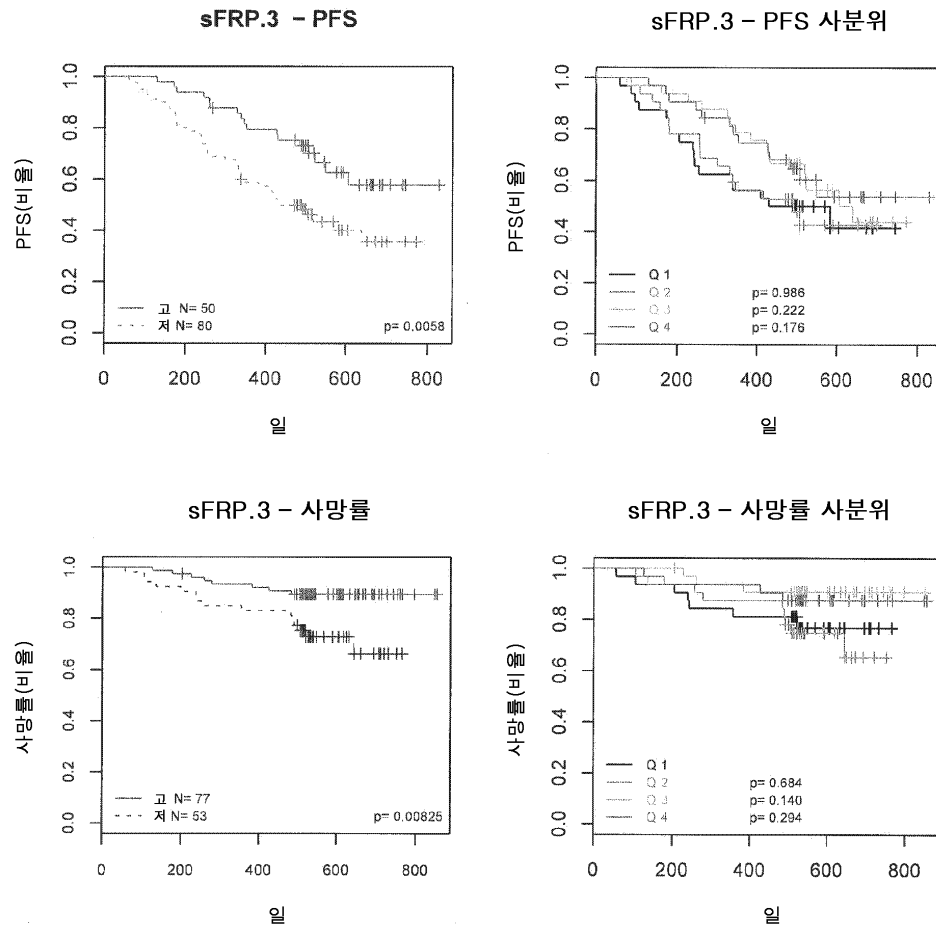
엑티빈.A - 사망률 사분위



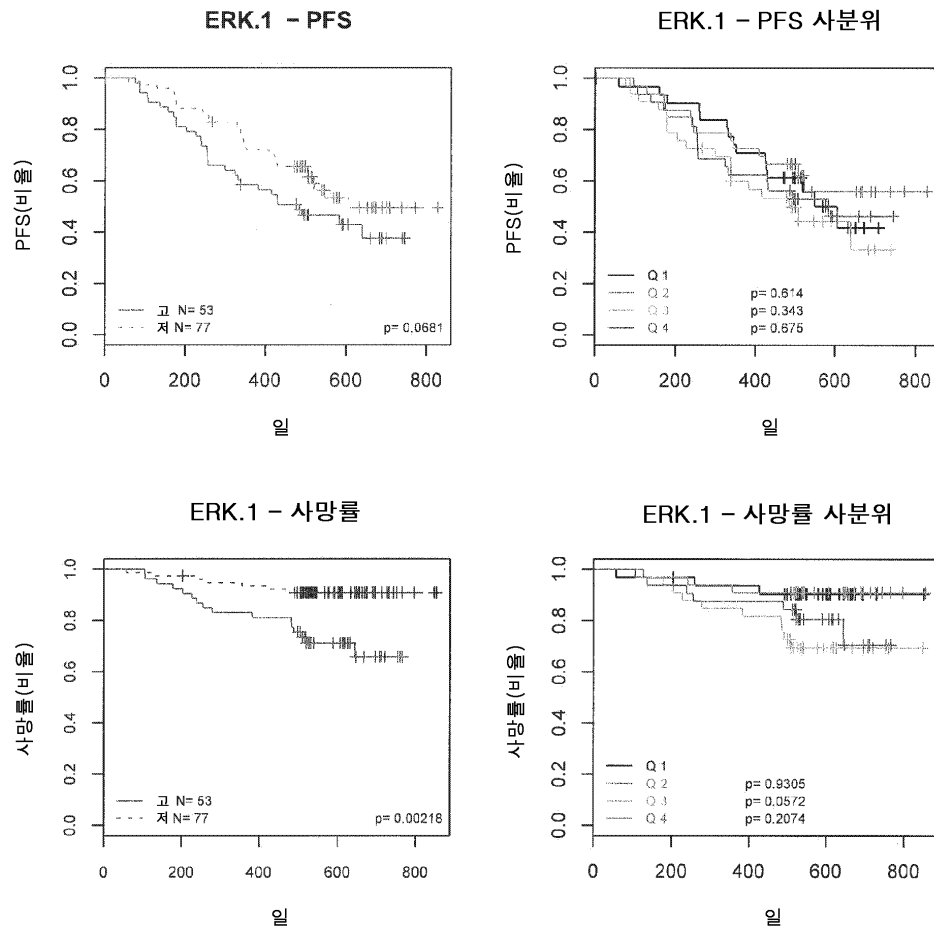
도면11



도면12

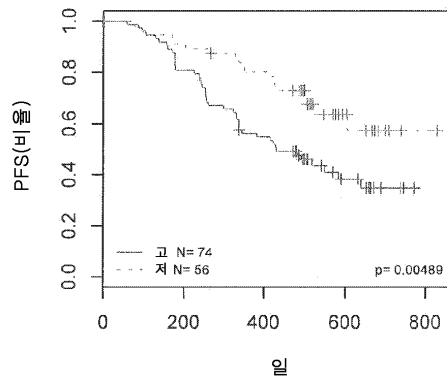


도면13

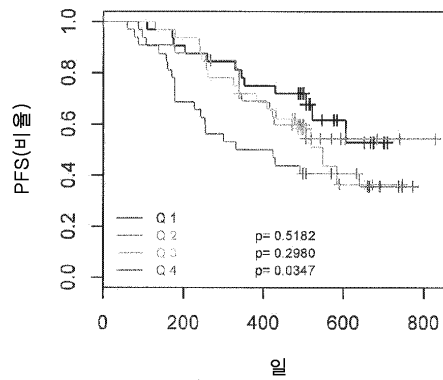


도면14

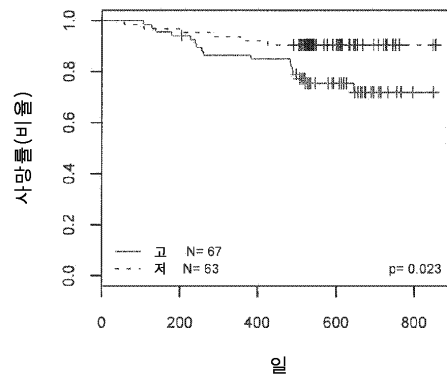
미드카인 - PFS



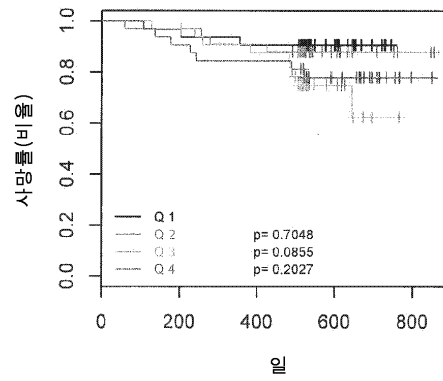
미드카인 - PFS 사분위



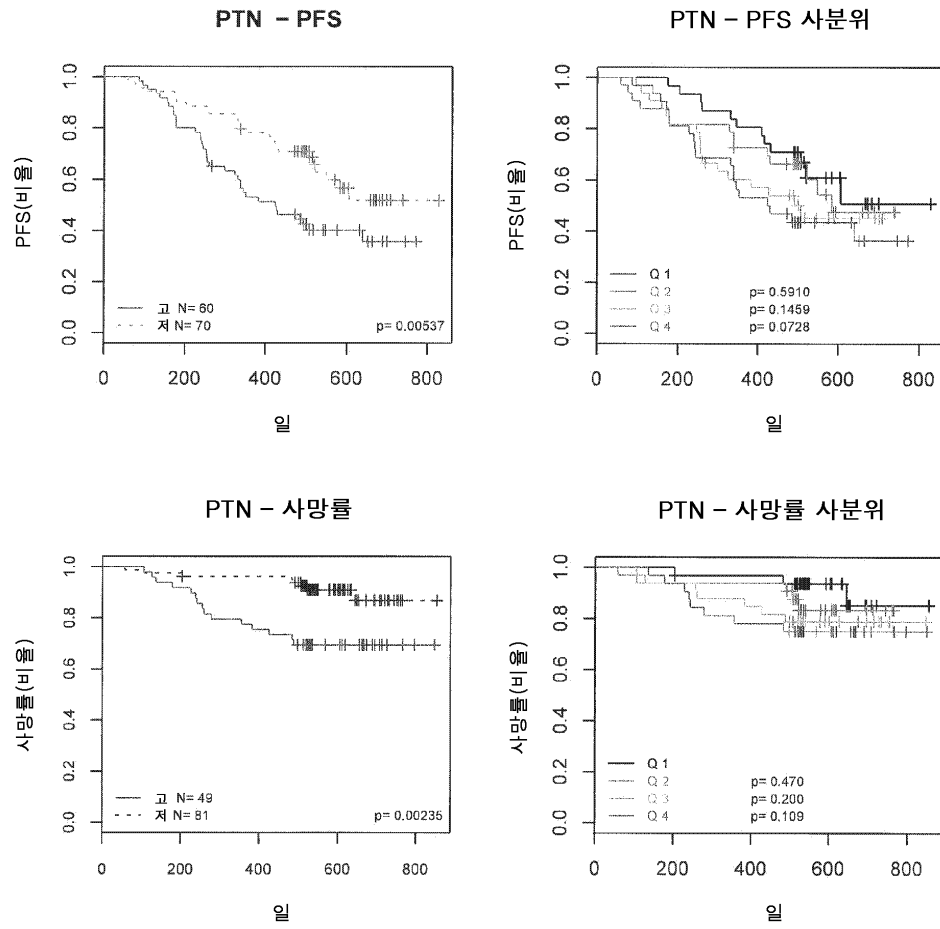
미드카인 - 사망률



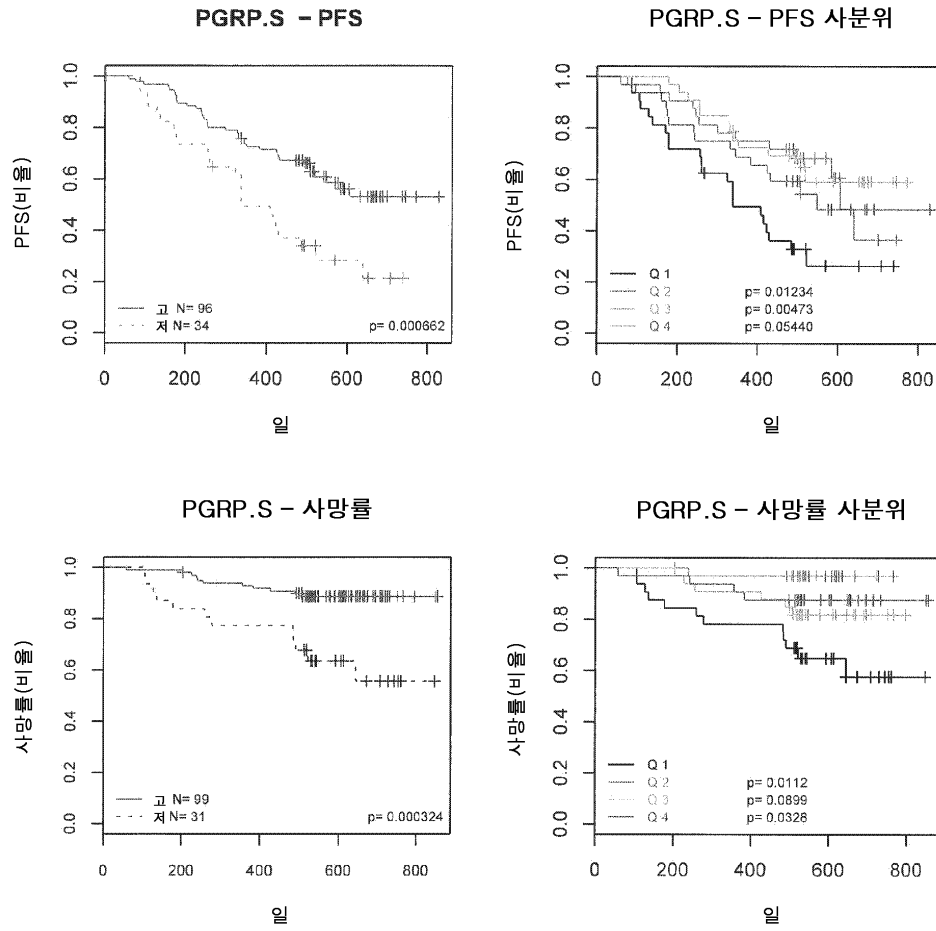
미드카인 - 사망률 사분위



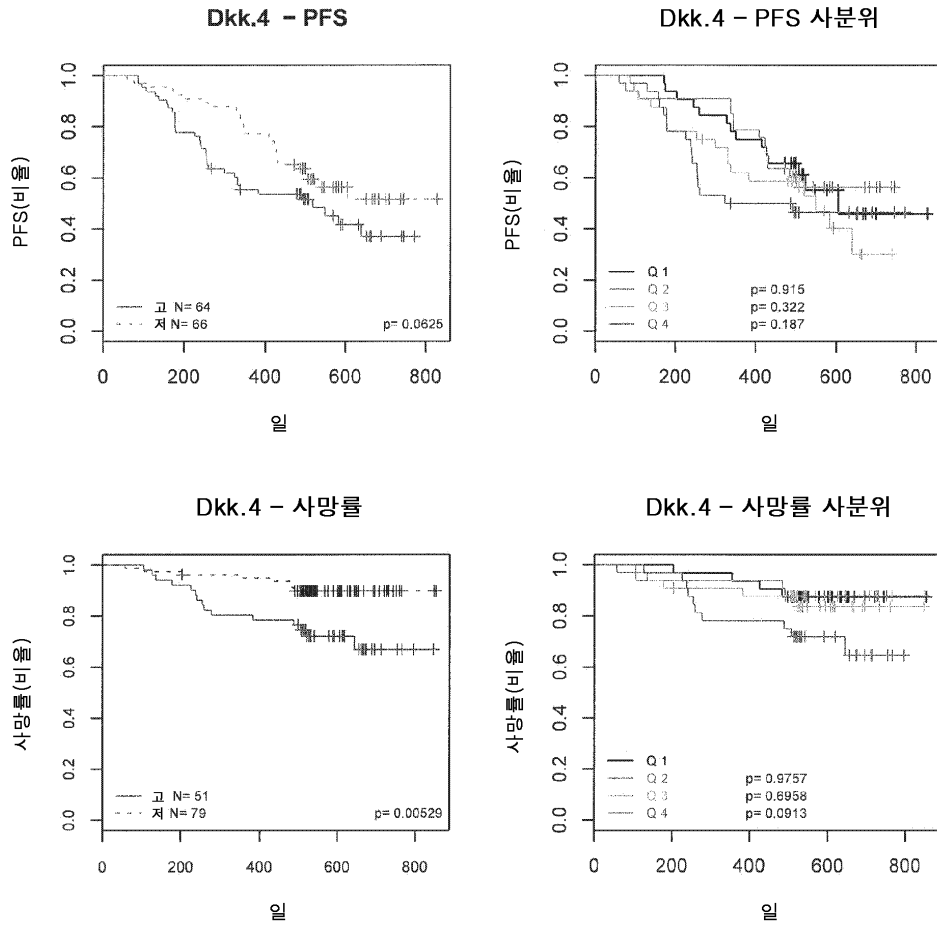
도면15



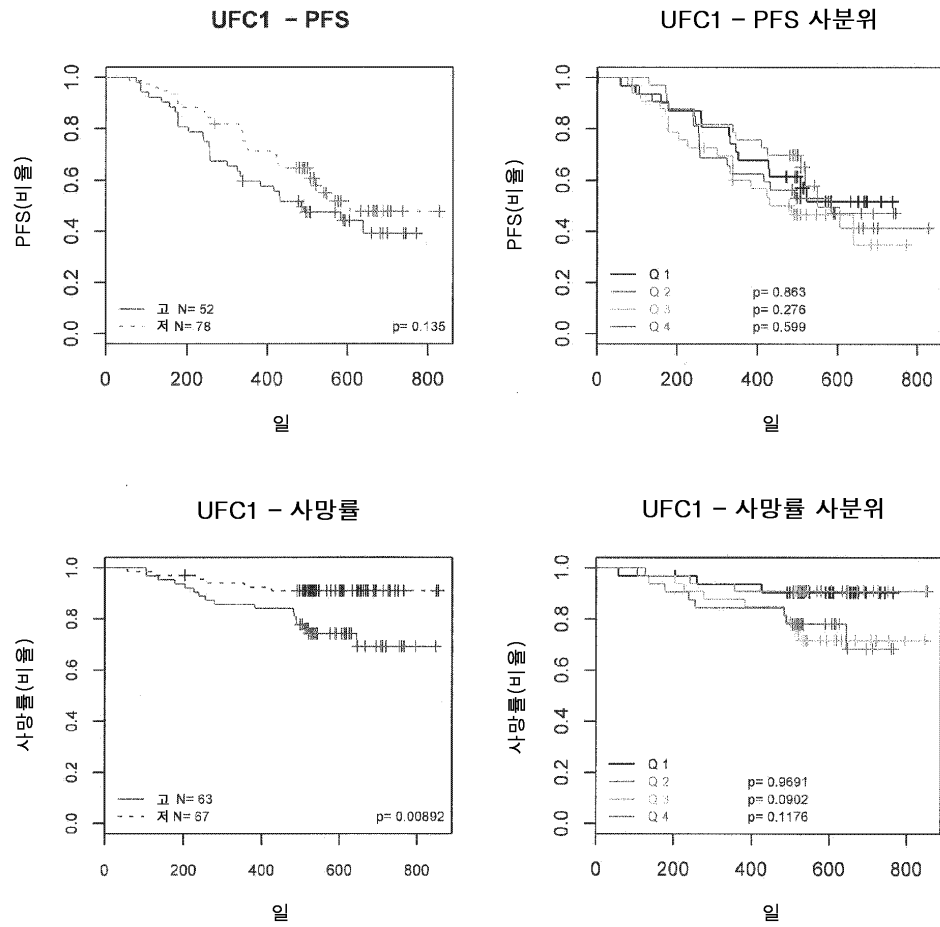
도면16



도면17

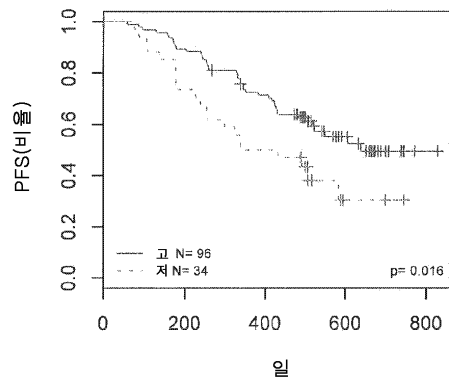


도면18

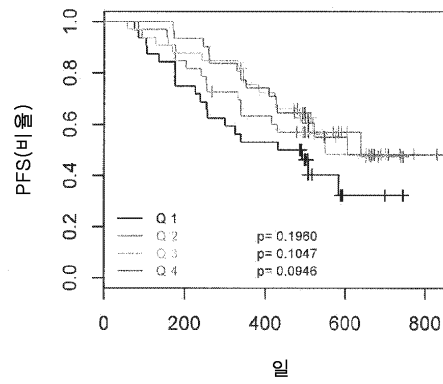


도면19

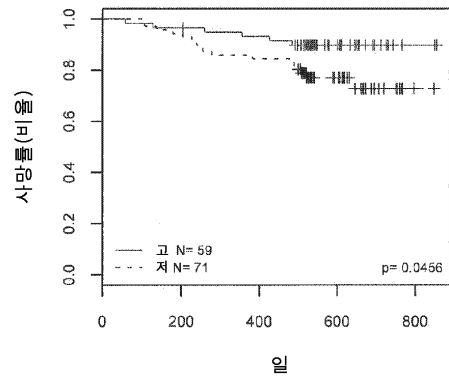
서비빈 - PFS



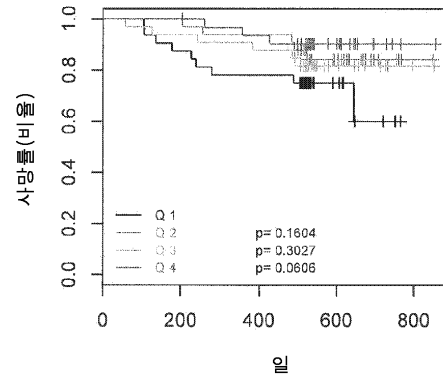
서비빈 - PFS 사분위



서비빈 - 사망률

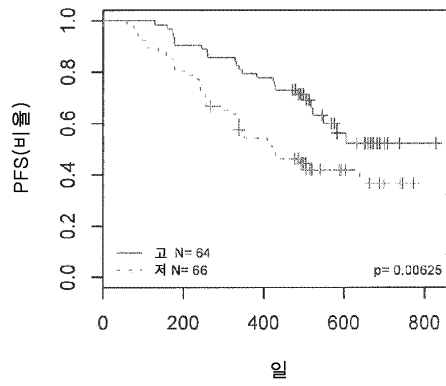


서비빈 - 사망률 사분위

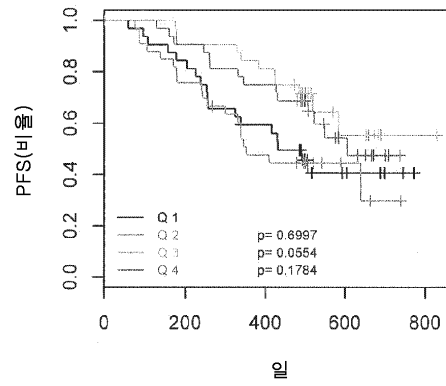


도면20

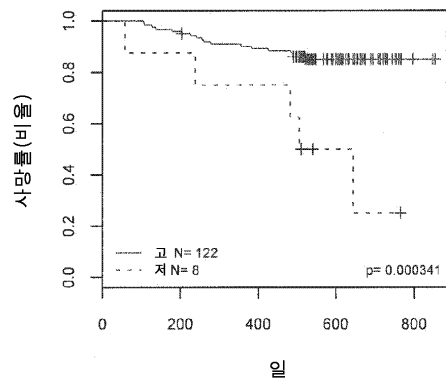
림포톡신.a2.b1 - PFS



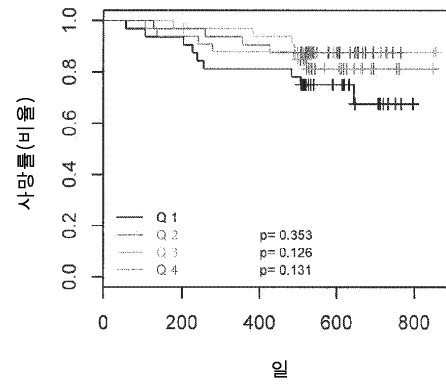
림포톡신.a2.b1 - PFS



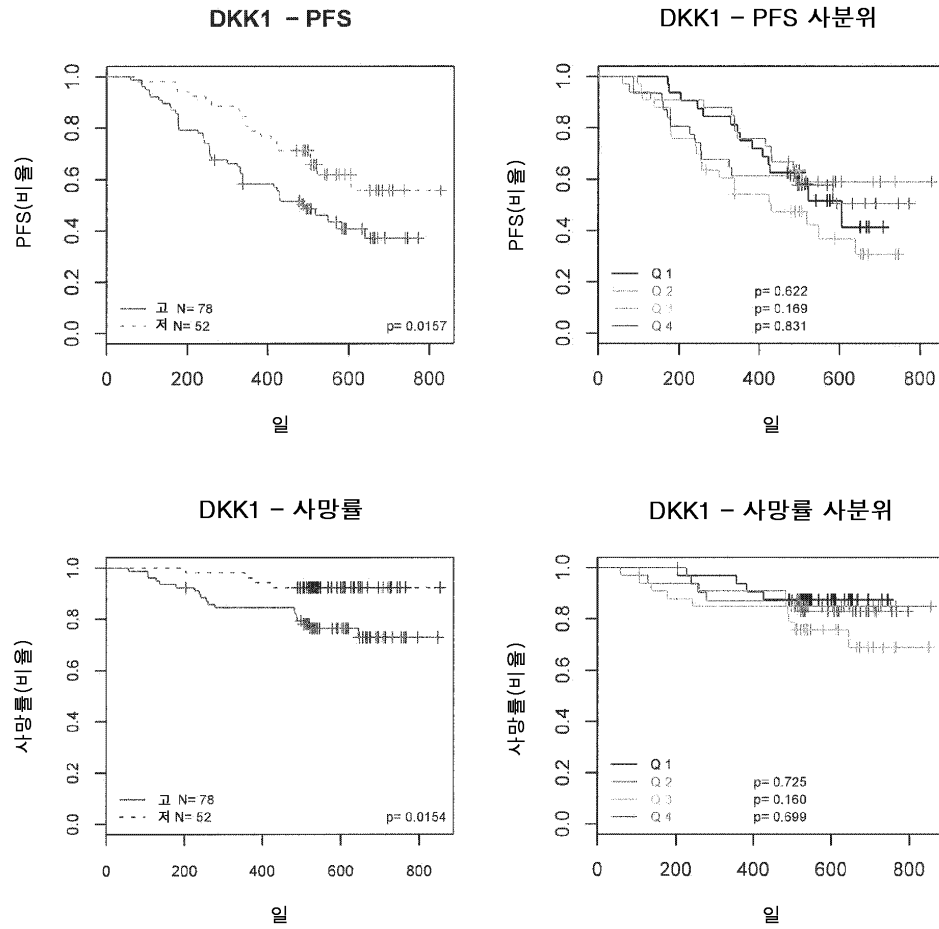
림포톡신.a2.b1 - 사망률



림포톡신.a2.b1 - 사망률 사분위

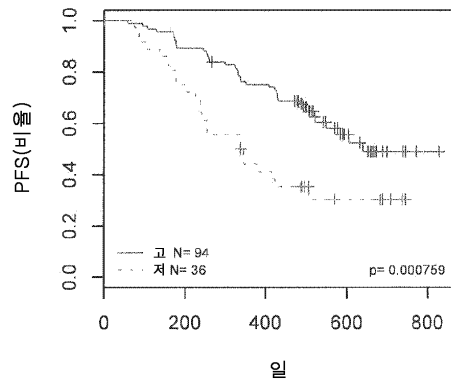


도면21

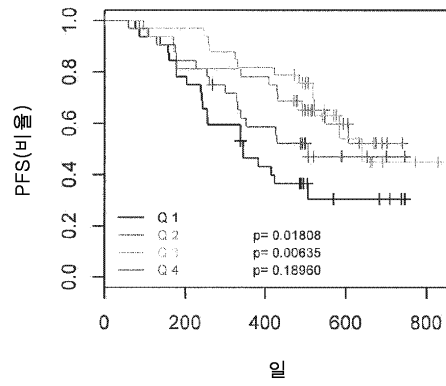


도면22

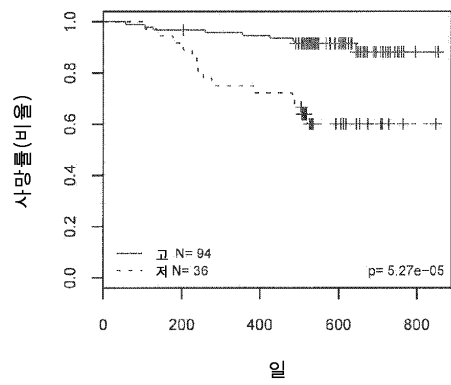
a2.HS.당단백질 - PFS



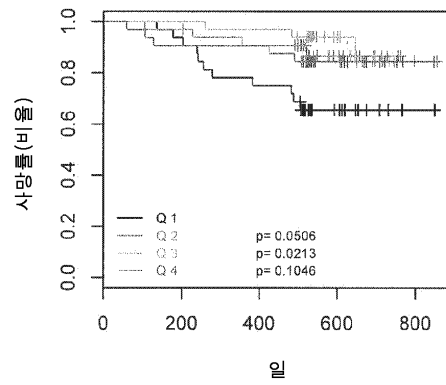
a2.HS.당단백질 - PFS



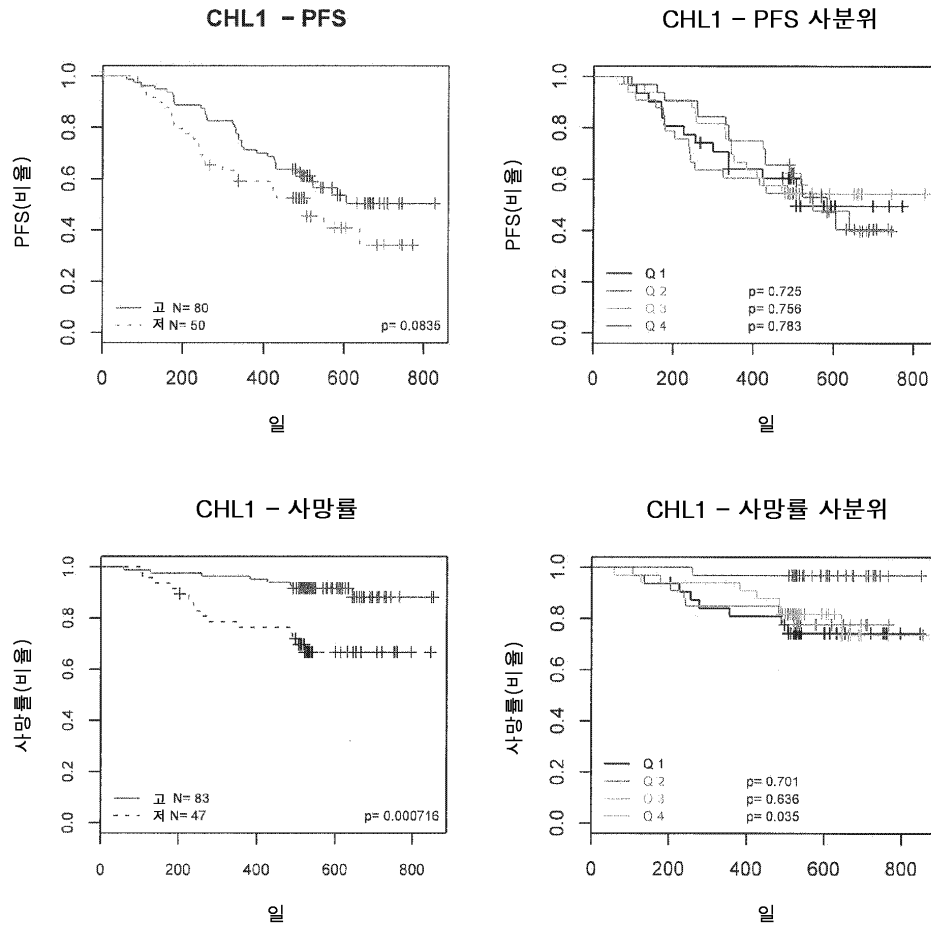
a2.HS.당단백질 - 사망률



a2.HS.당단백질 - 사망률 사분위

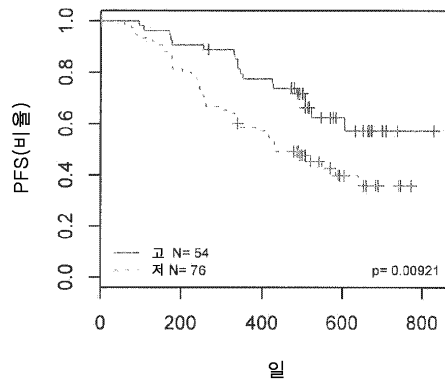


도면23

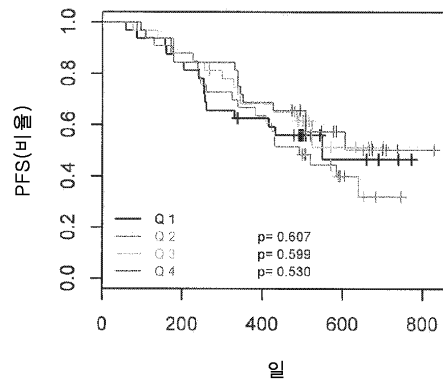


도면24

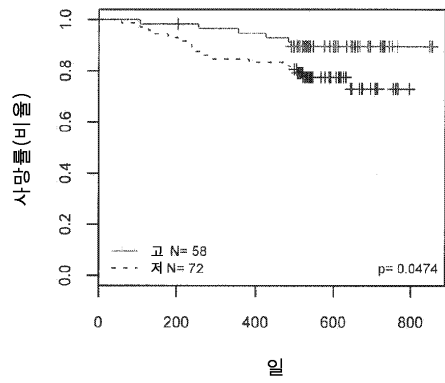
CLC7A - PFS



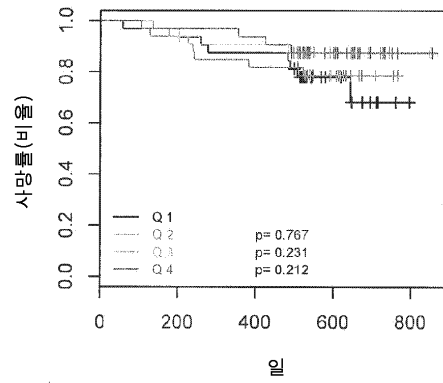
CLC7A - PFS 사분위



CLC7A - 사망률

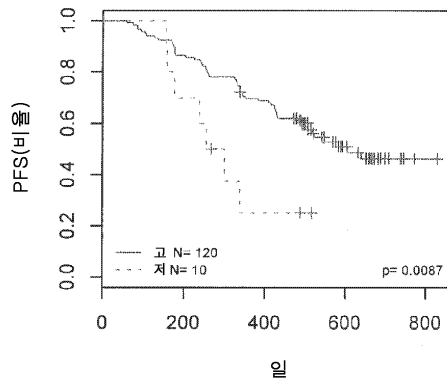


CLC7A - 사망률 사분위

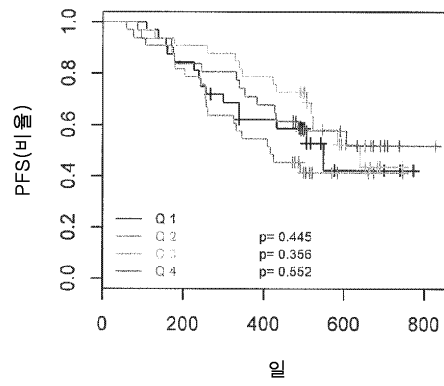


도면25

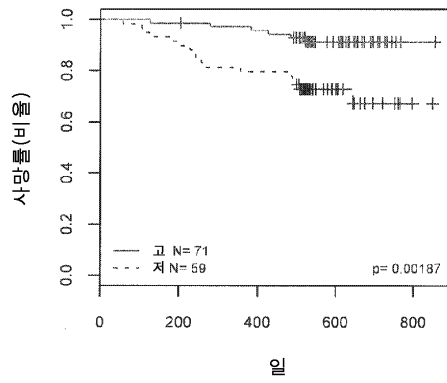
마립신 - PFS



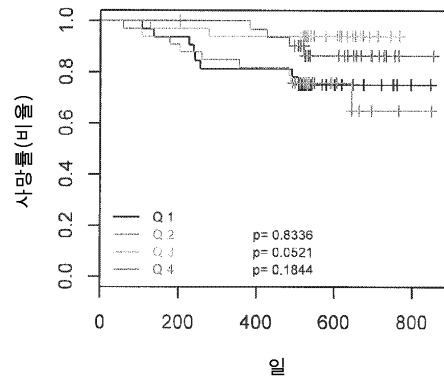
마립신 - PFS 사분위



마립신 - 사망률

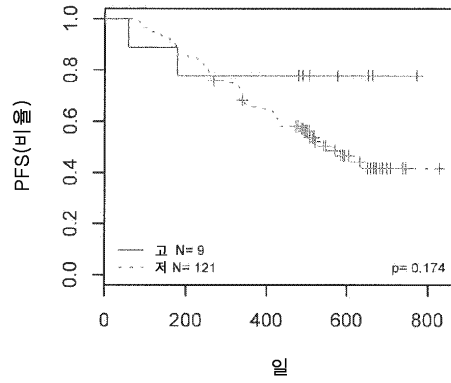


마립신 - 사망률 사분위

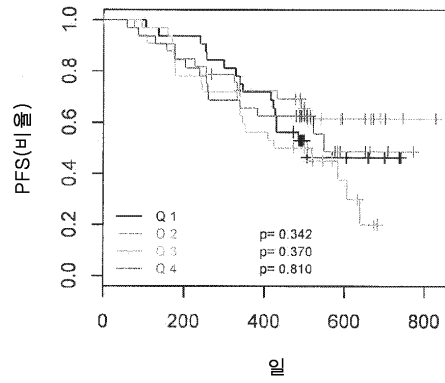


도면26

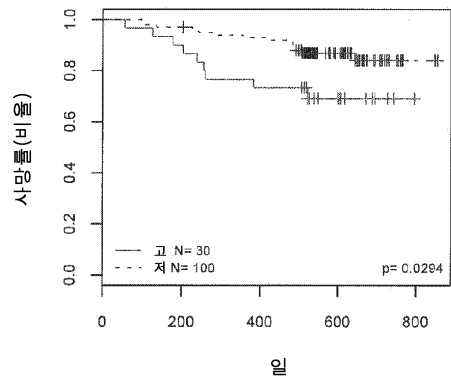
a2.매크로글로불린 - PFS



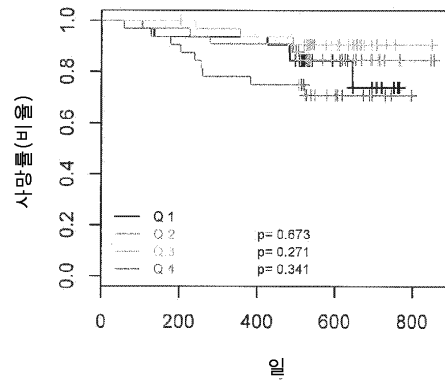
a2.매크로글로불린 - PFS 사분위



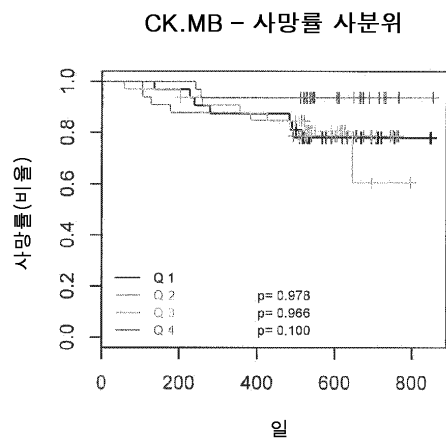
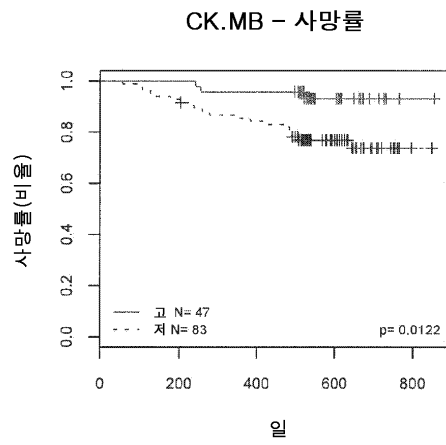
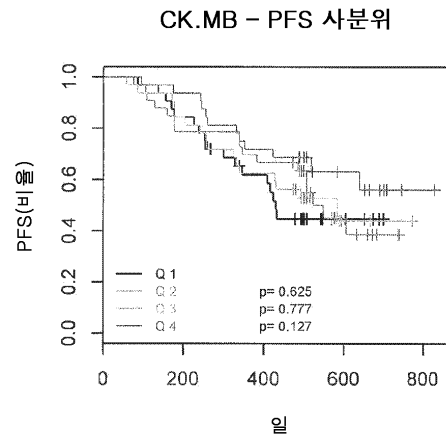
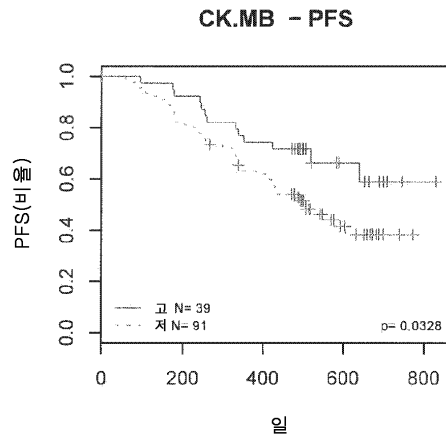
a2.매크로글로불린 - 사망률



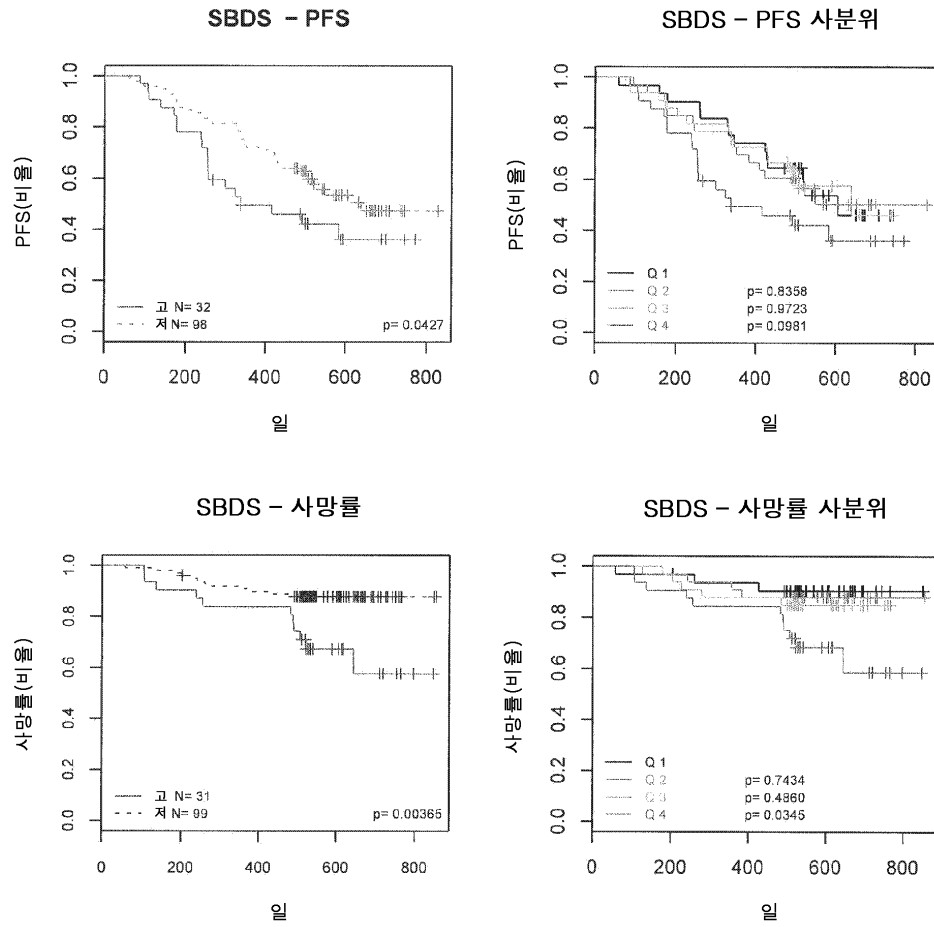
a2.매크로글로불린 - 사망률 사분위



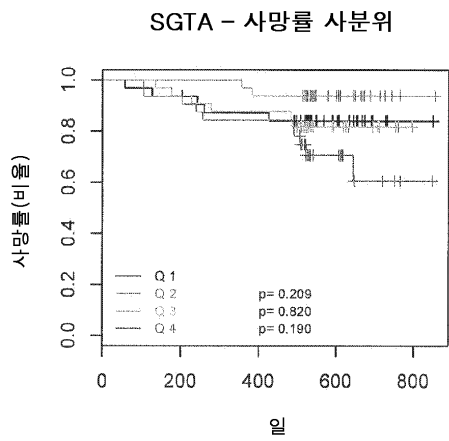
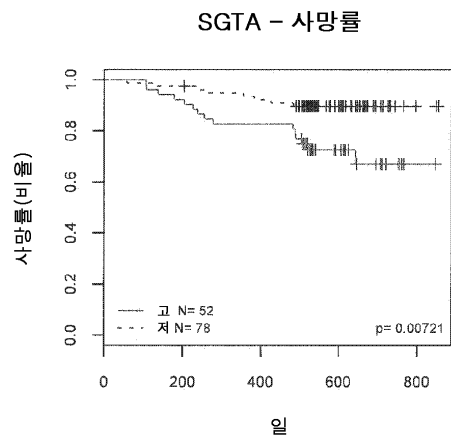
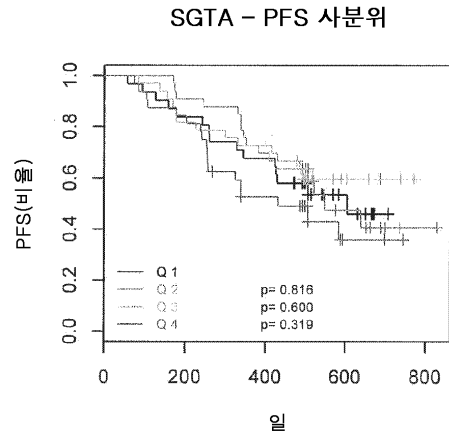
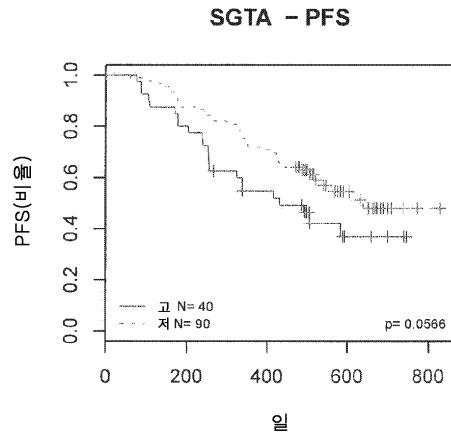
도면27



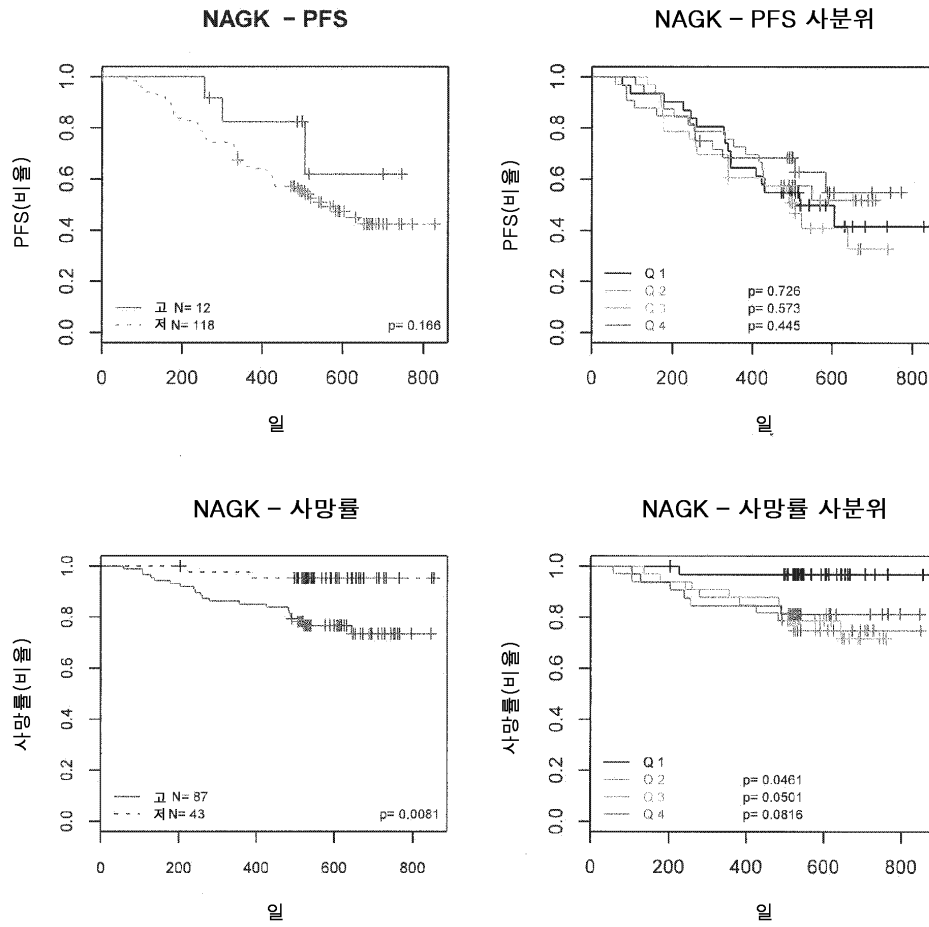
도면28



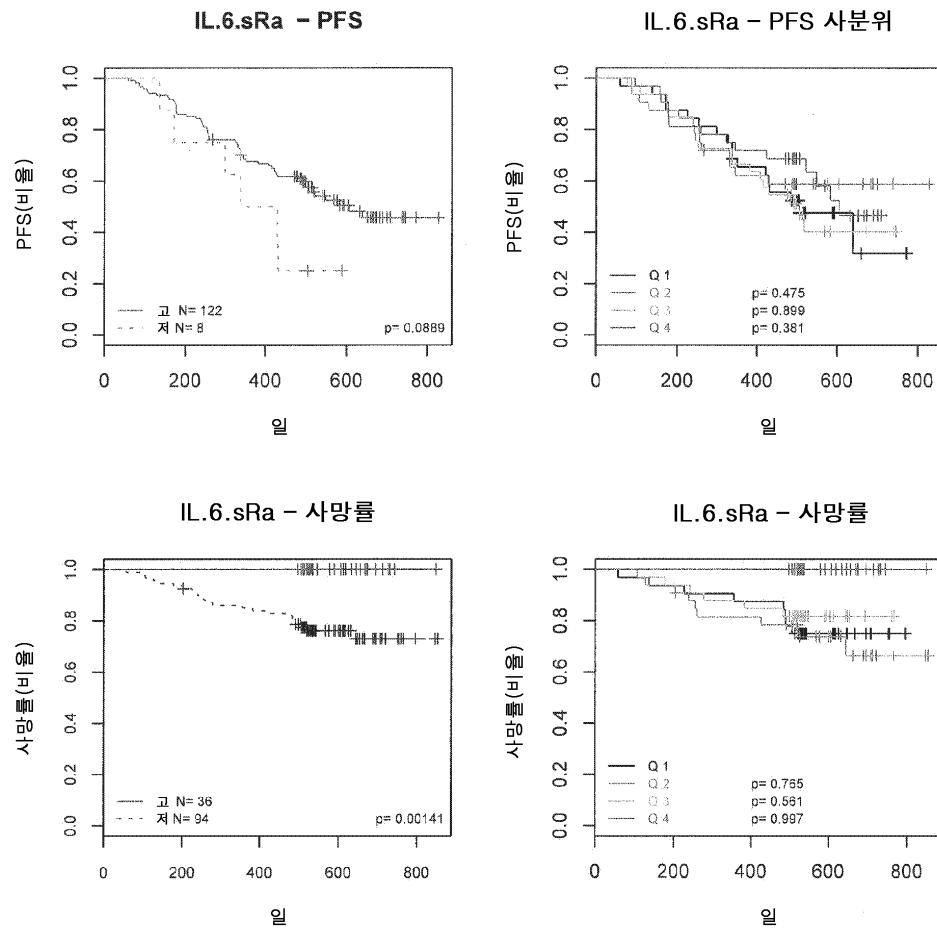
도면29



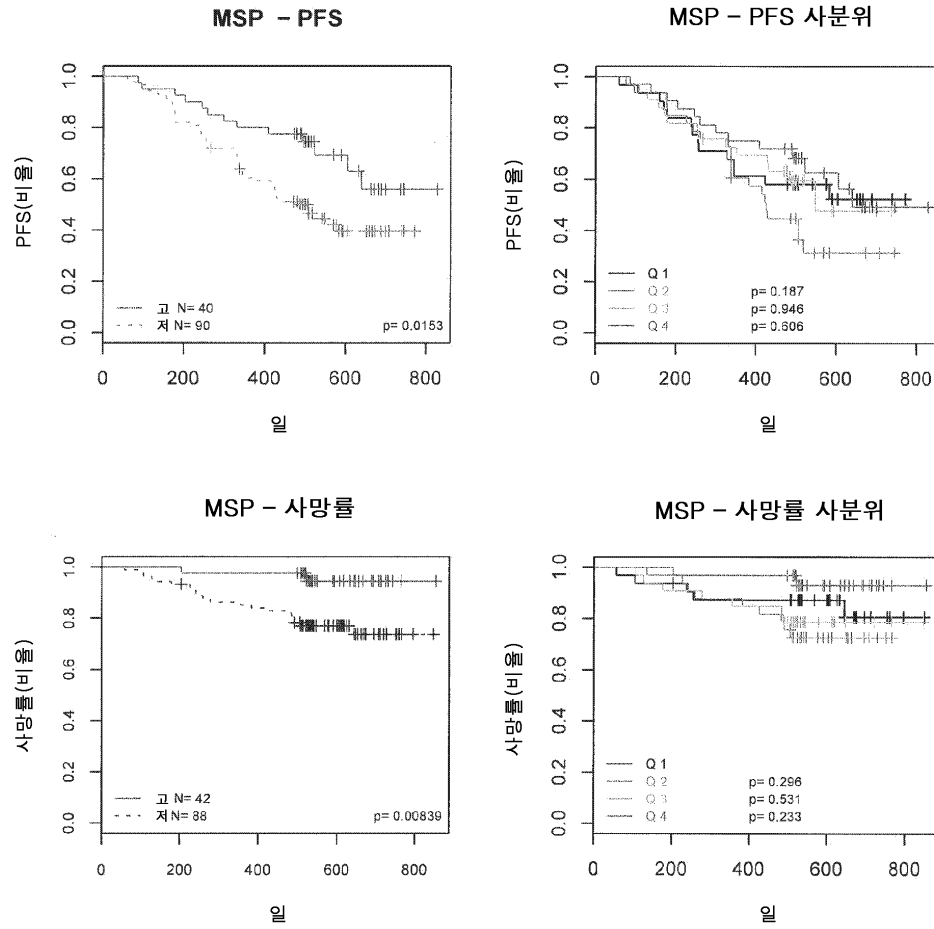
도면30



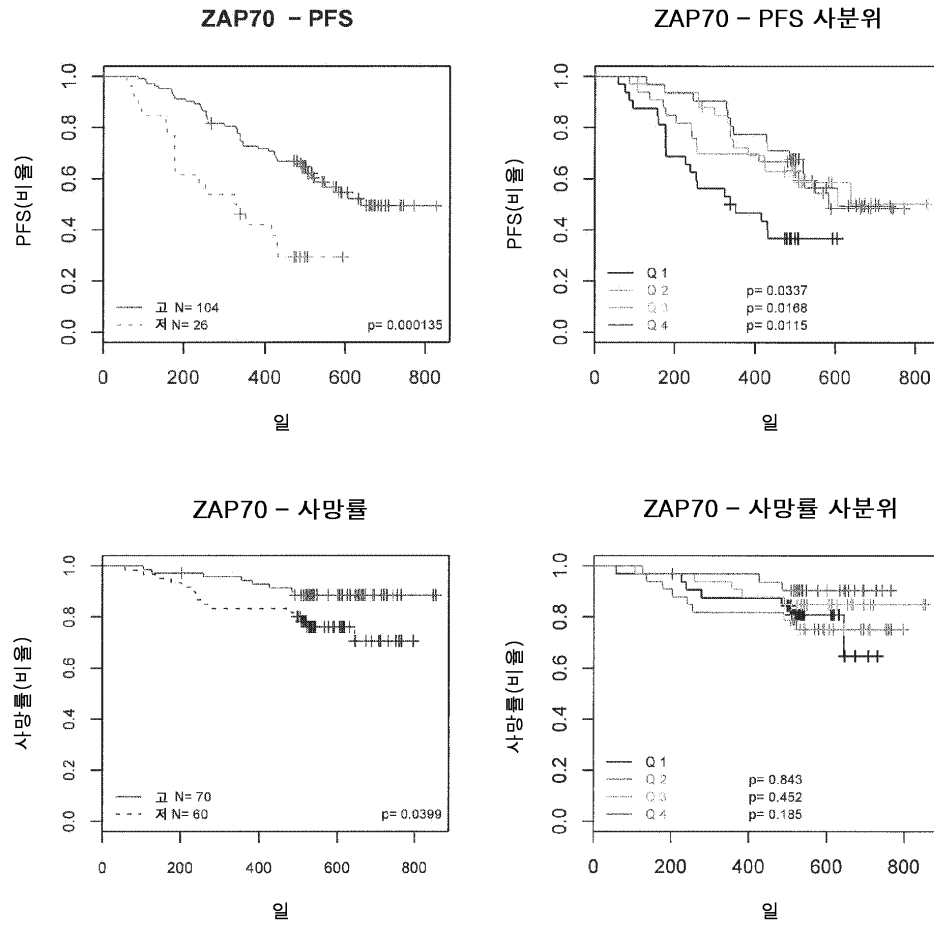
도면31



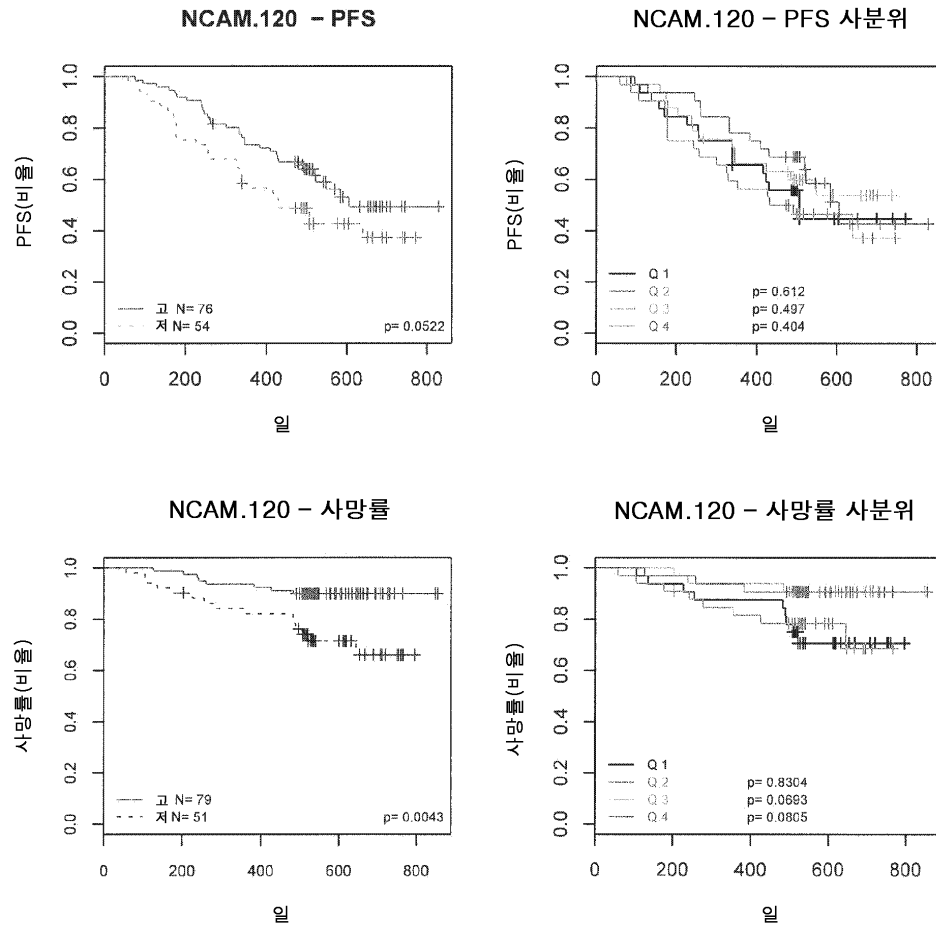
도면32



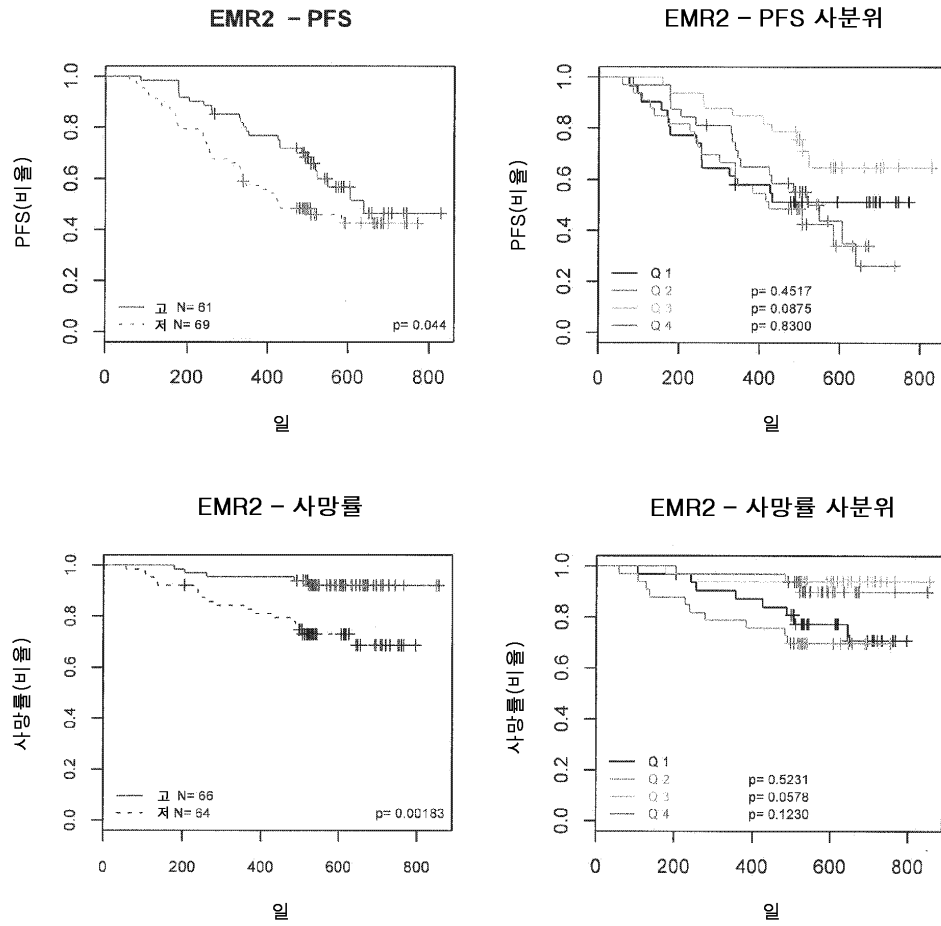
도면33



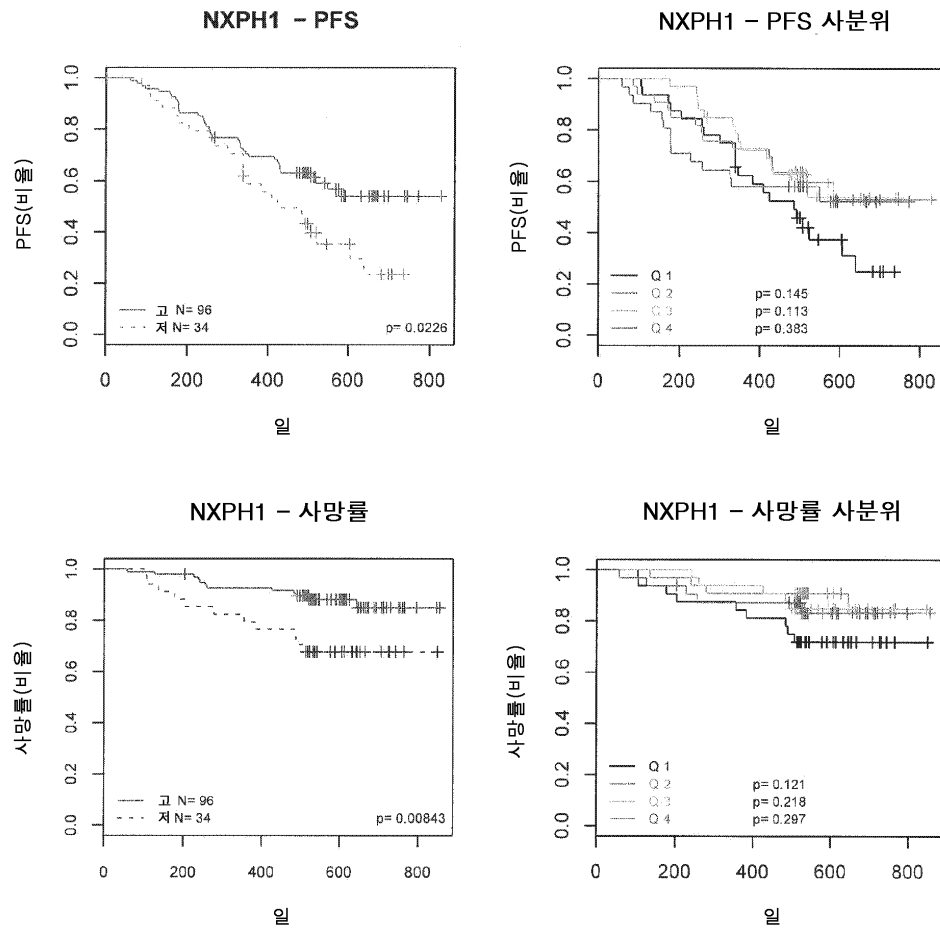
도면34



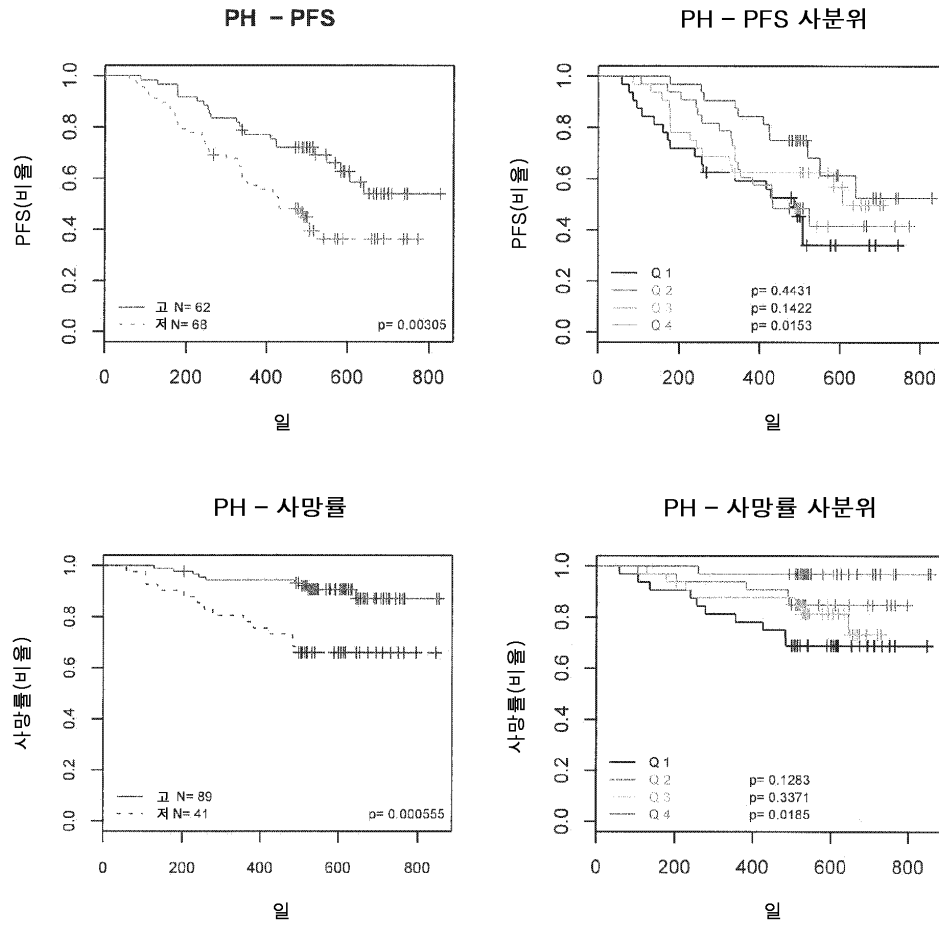
도면35



도면36

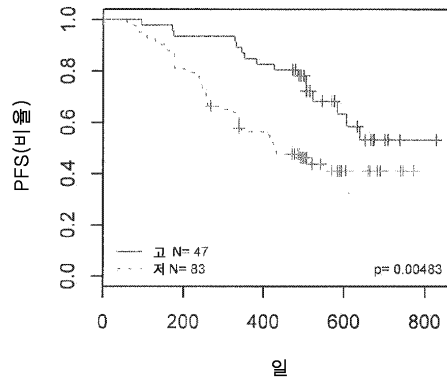


도면37

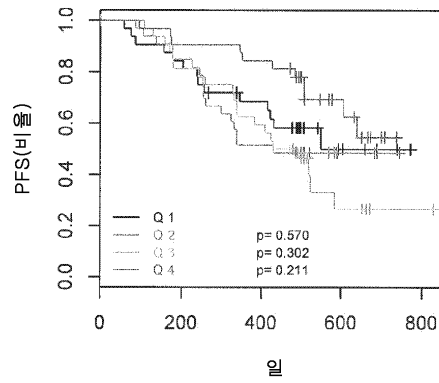


도면38

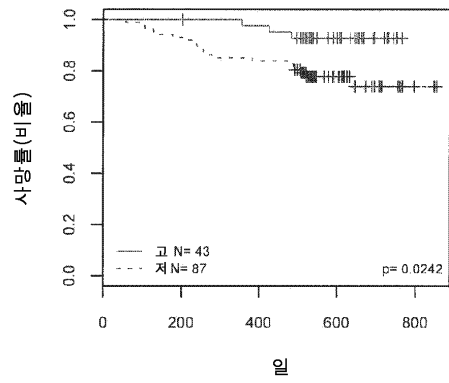
X17.베타.HSD.1 - PFS



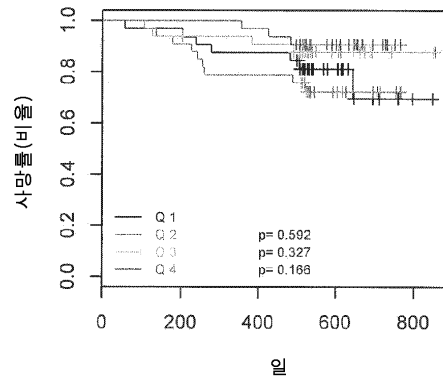
X17.베타.HSD.1 - PFS 사분위



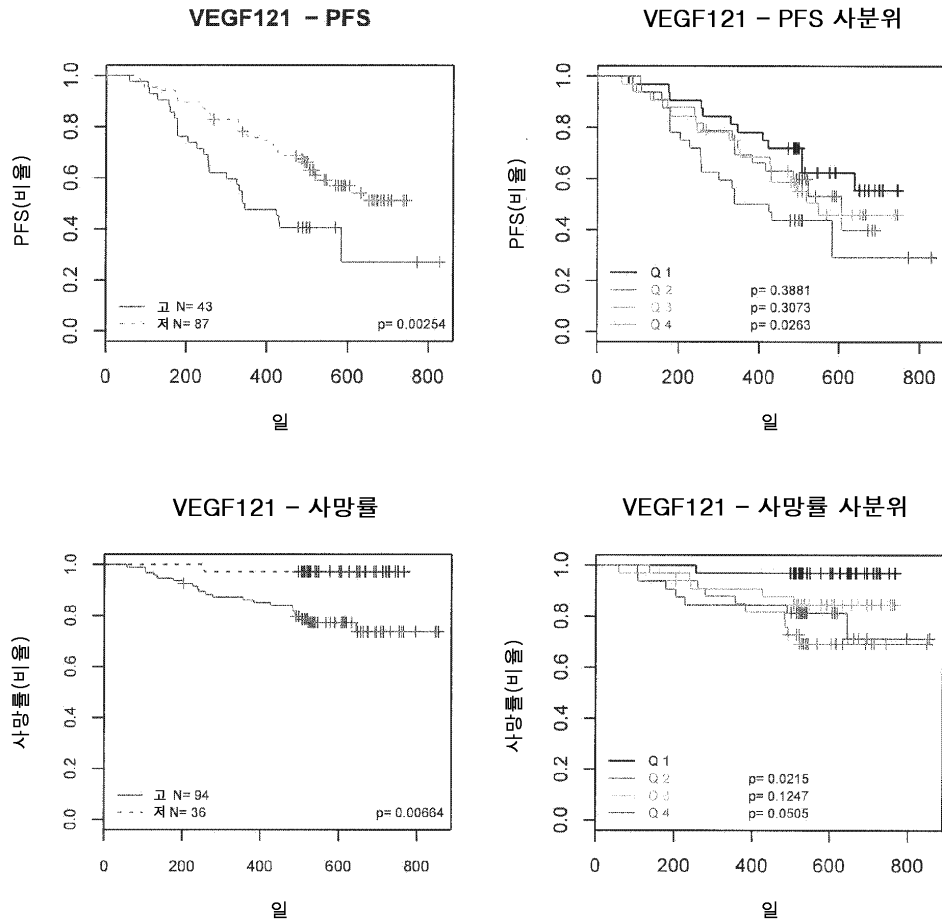
X17.베타.HSD.1 - 사망률



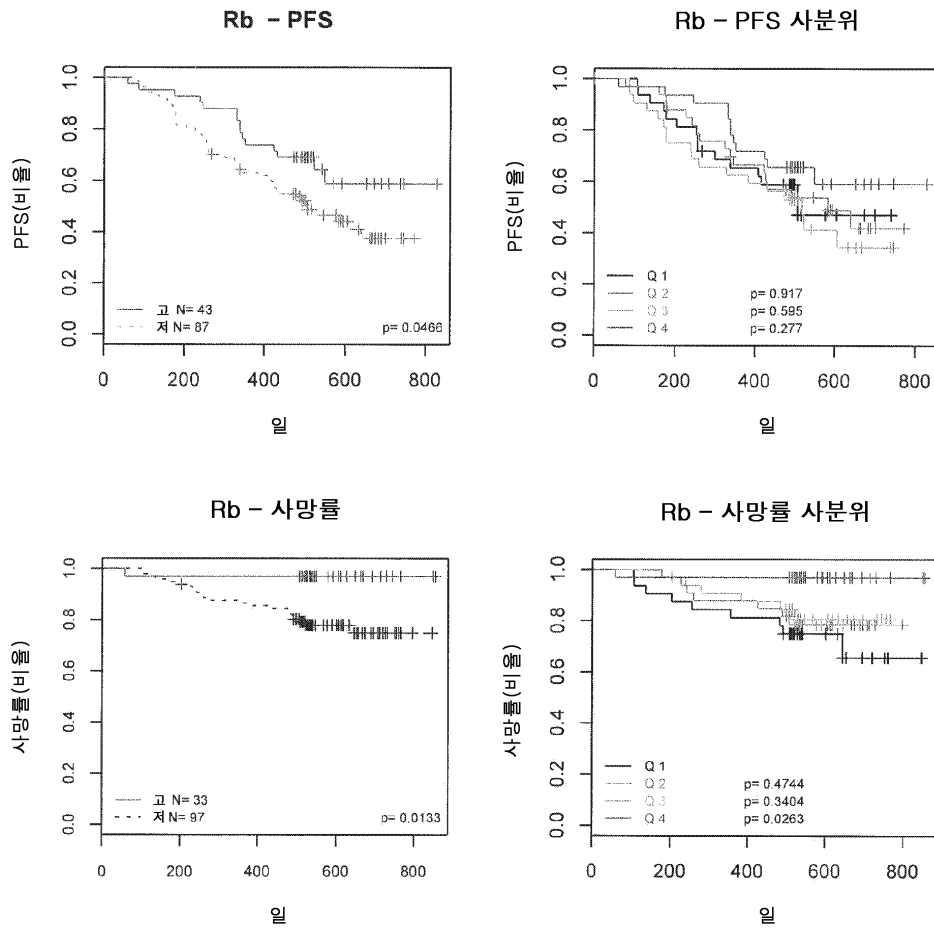
X17.베타.HSD.1 - 사망률 사분위



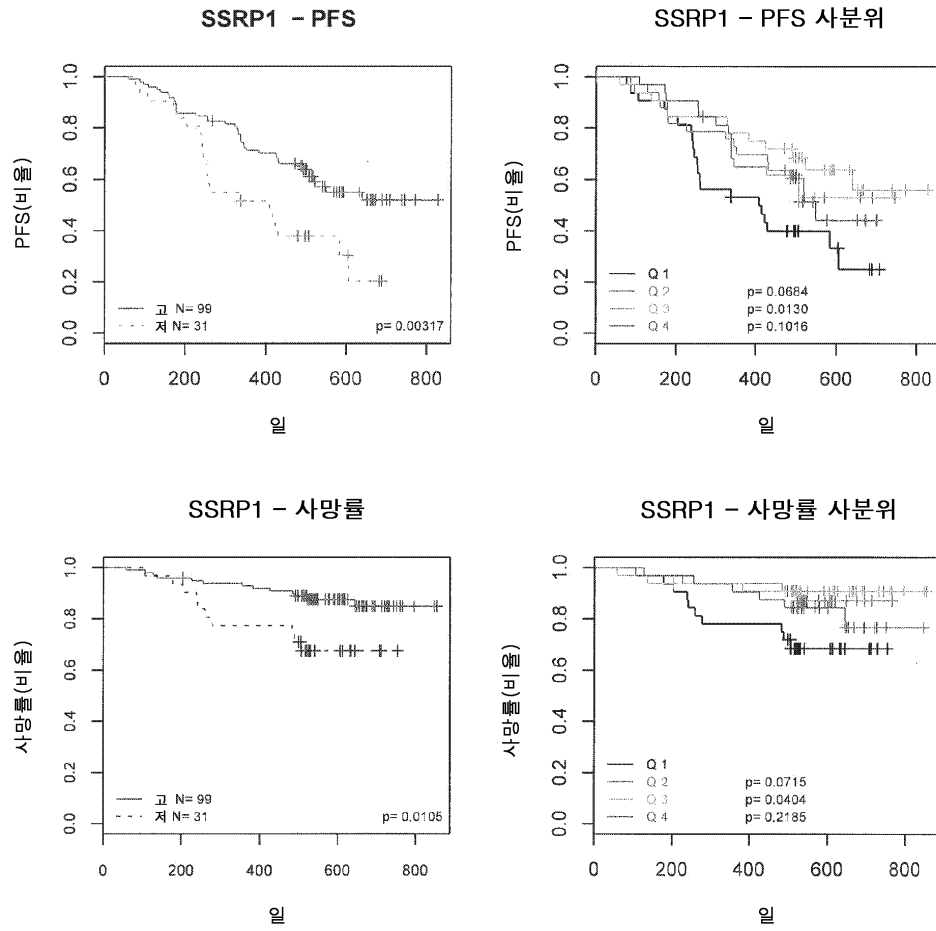
도면39



도면40

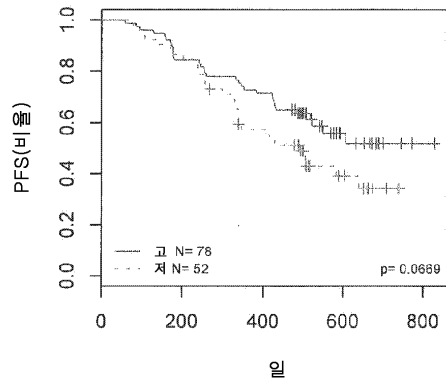


도면41

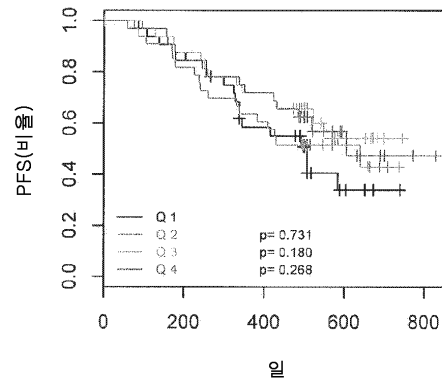


도면42

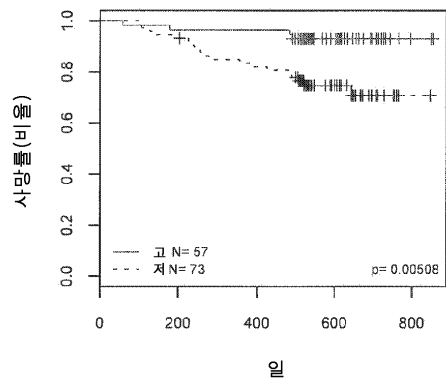
IL.1.sR9 - PFS



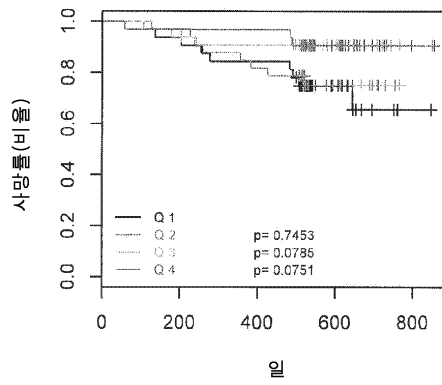
IL.1.sR9 - PFS 사분위



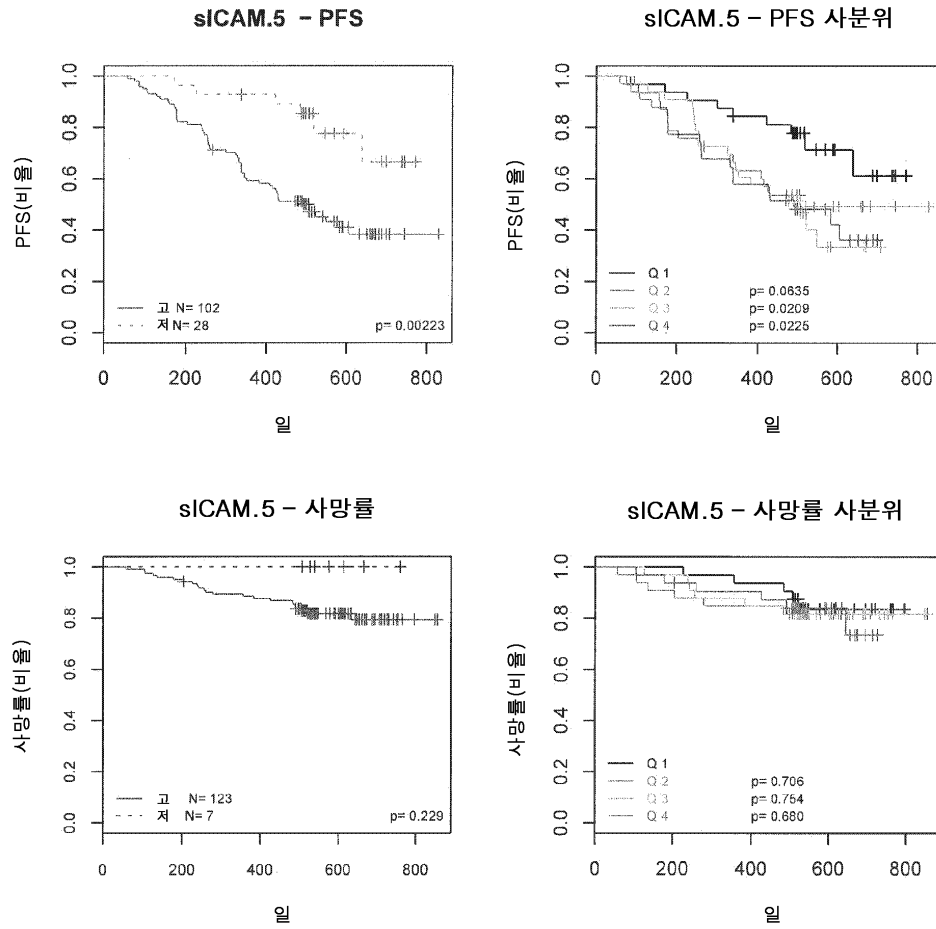
IL.1.sR9 - 사망률



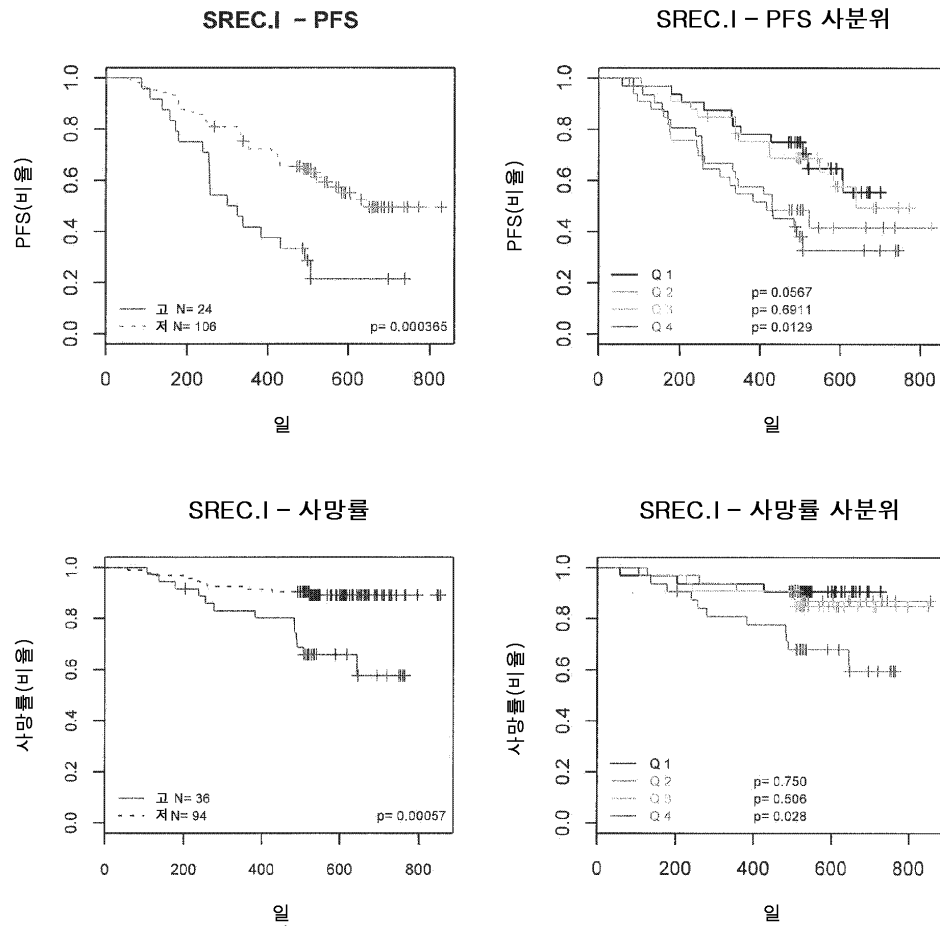
IL.1.sR9 - 사망률 사분위



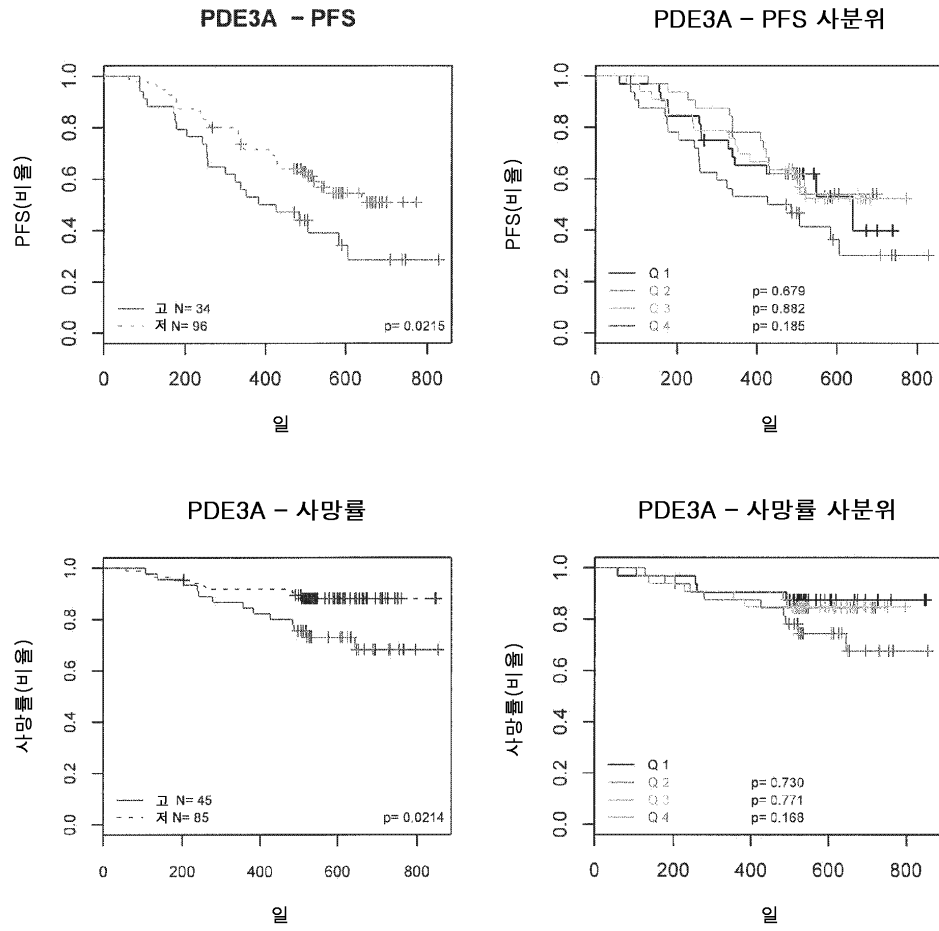
도면43



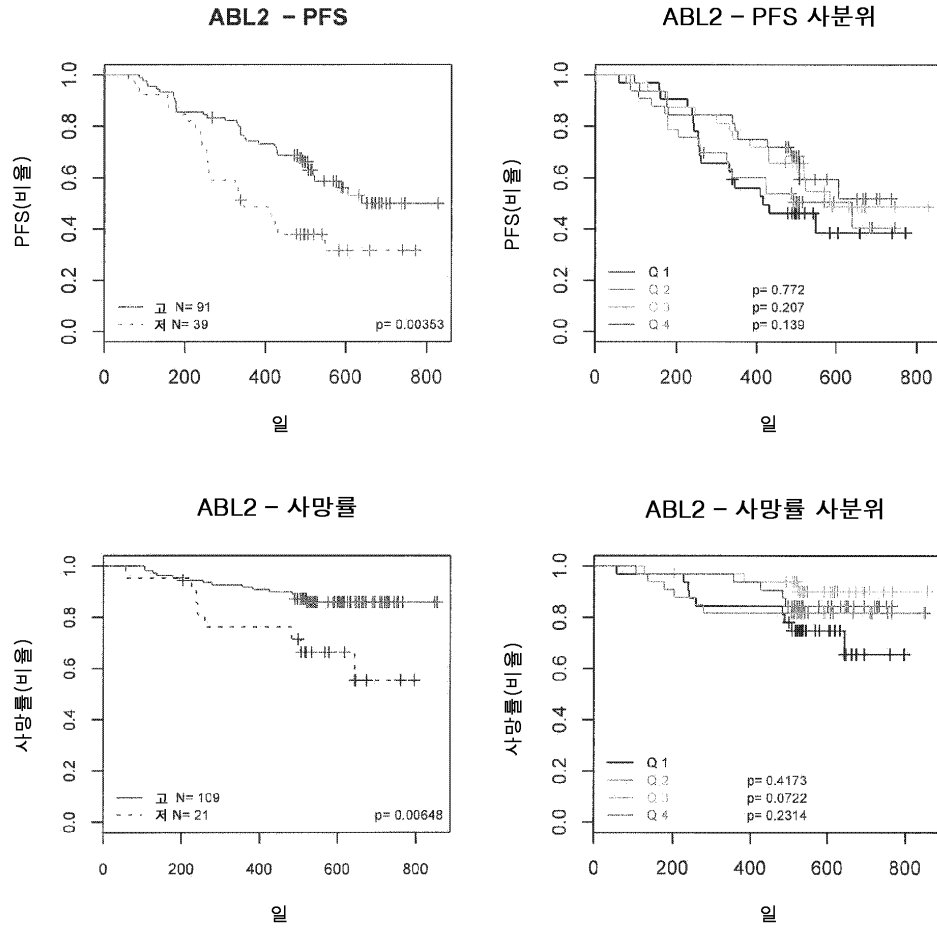
도면44



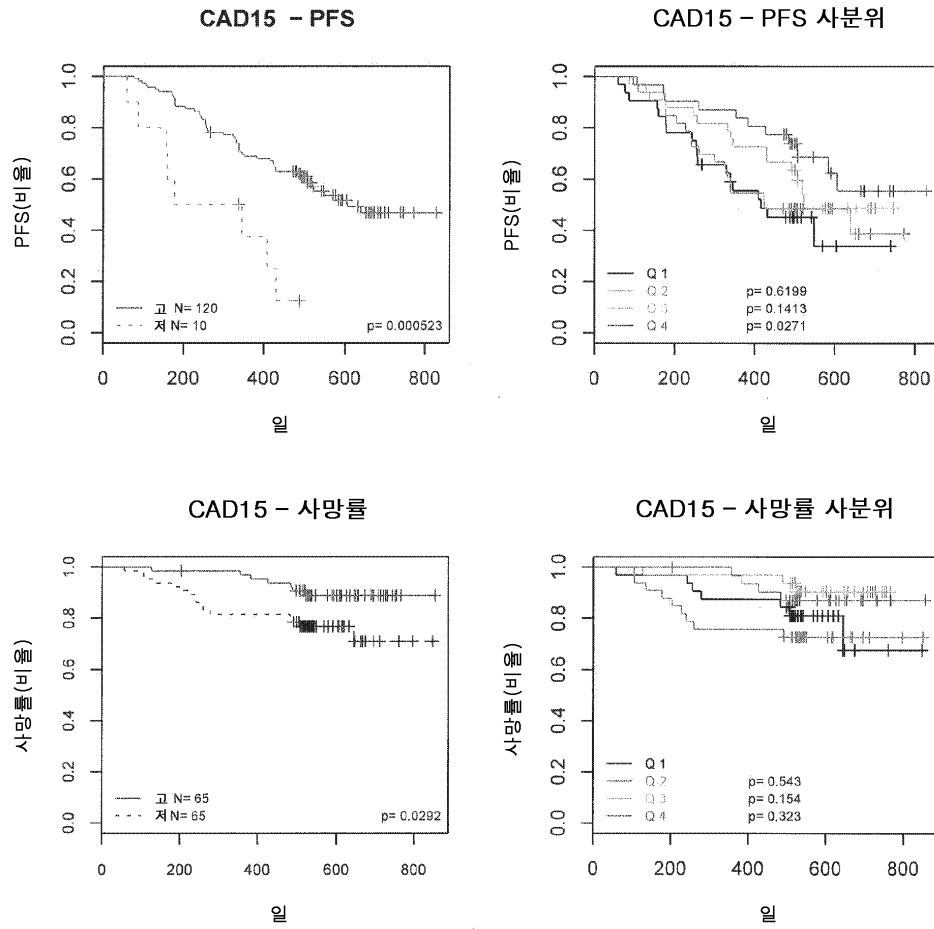
도면45



도면46

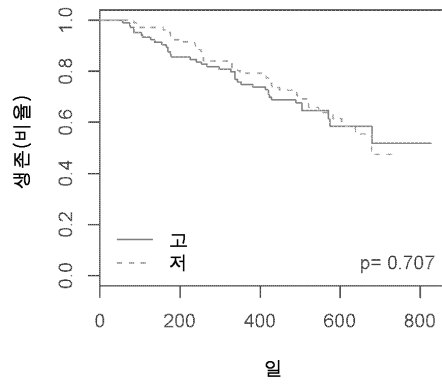


도면47

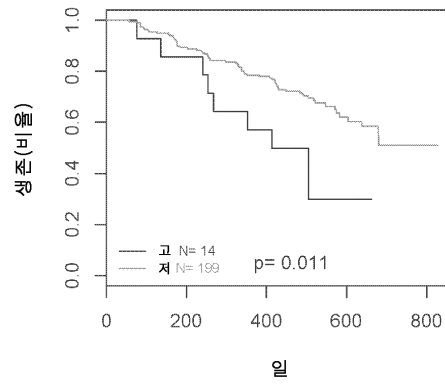


도면48

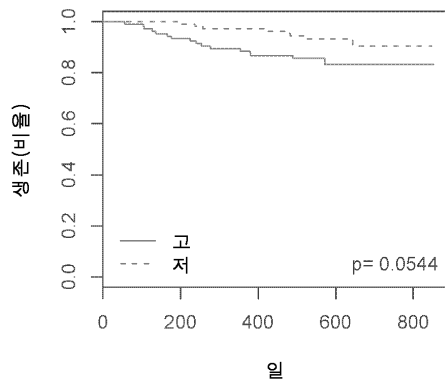
액티빈A 코호트1 - PFS 중앙값



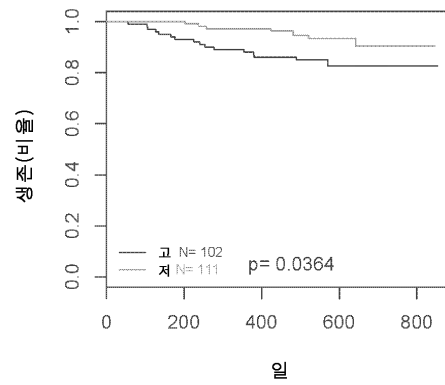
액티빈A 코호트1 - PFS CART



액티빈A 코호트1 - 사망률 중앙값

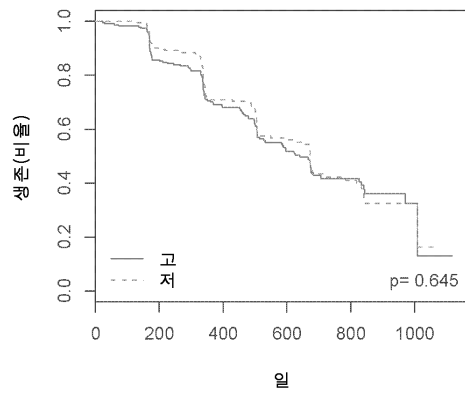


액티빈A 코호트1 - 사망률 CART

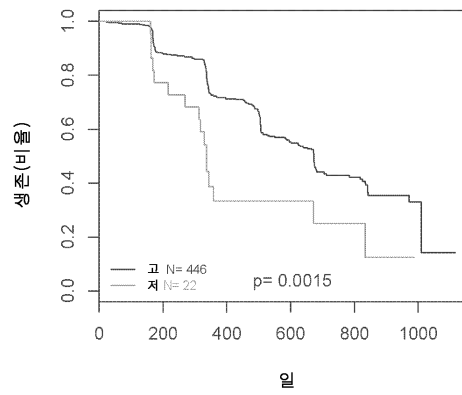


도면49

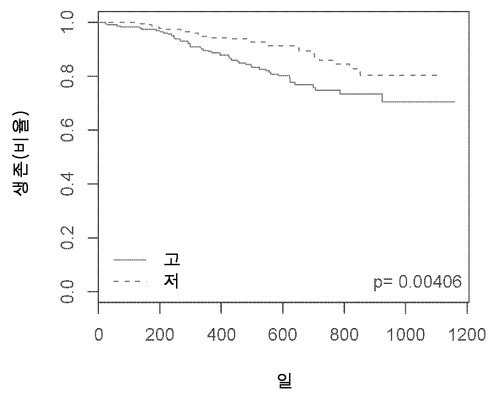
액티빈A 코호트2 - PFS 중앙값



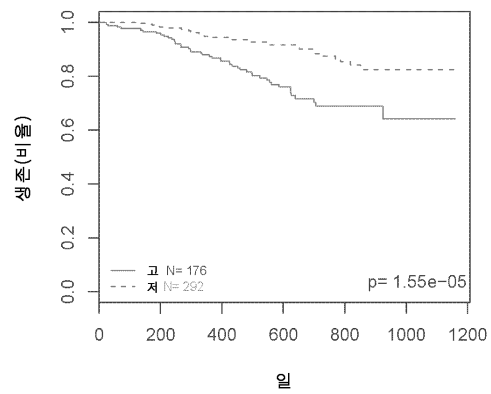
액티빈A 코호트2 - PFS CART



액티빈A 코호트2 - 사망률 중앙값

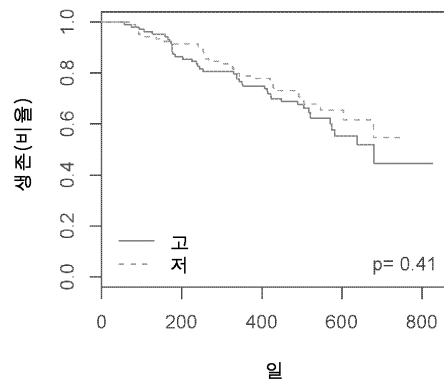


액티빈A 코호트2 - 사망률 CART

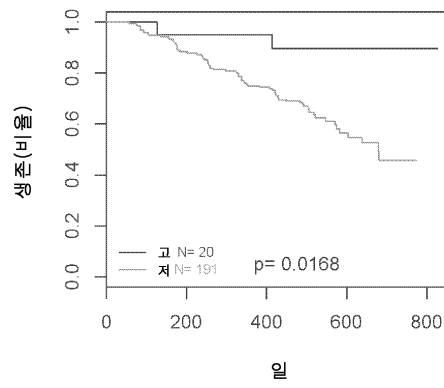


도면50

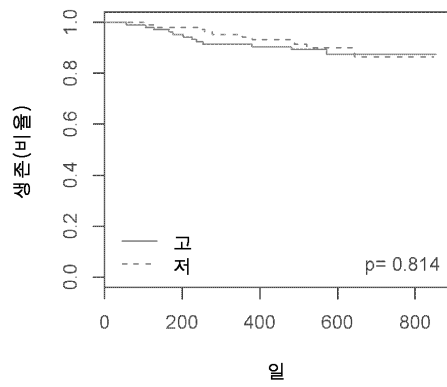
A2M 코호트1 - PFS 중앙값



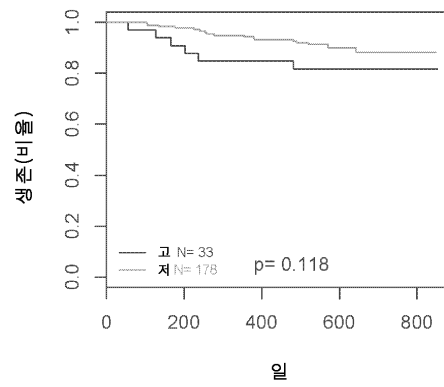
A2M 코호트1 - PFS CART



A2M 코호트1 - 사망률 중앙값

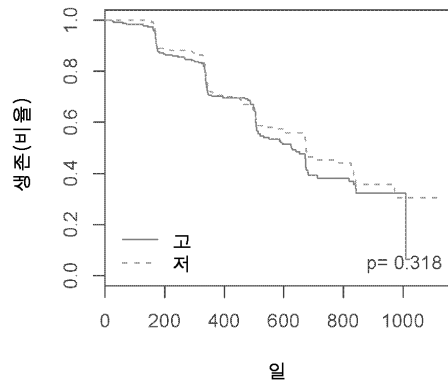


A2M 코호트1 - 사망률 CART

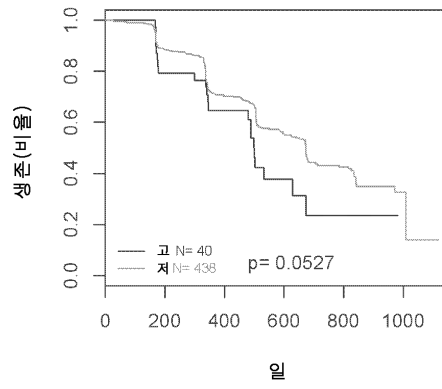


도면51

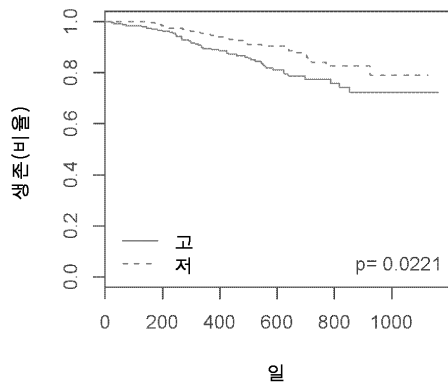
A2M 코호트2 - PFS 중앙값



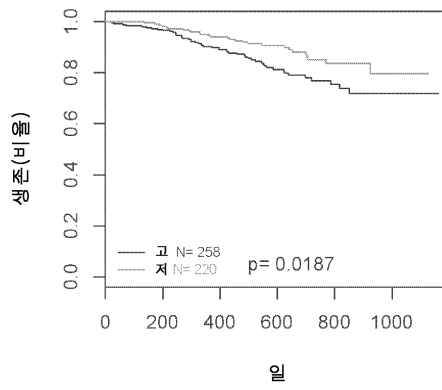
A2M 코호트2 - PFS 중앙값



A2M 코호트2 - 사망률 중앙값

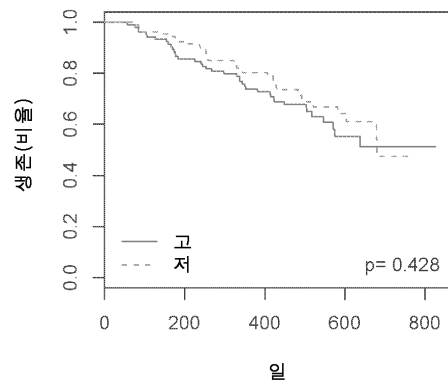


A2M 코호트2 - 사망률 CART

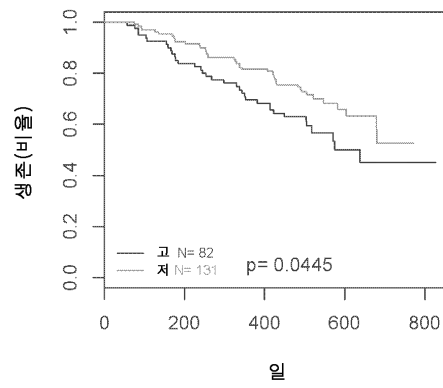


도면52

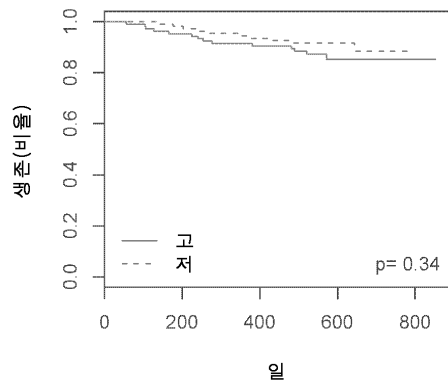
CCL18 코호트1 - PFS 중앙값



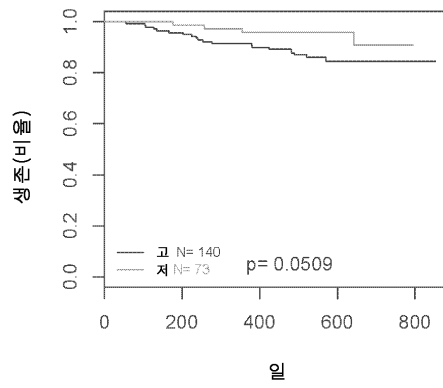
CCL18 코호트1 - PFS CART



CCL18 코호트1 - 사망률 중앙값

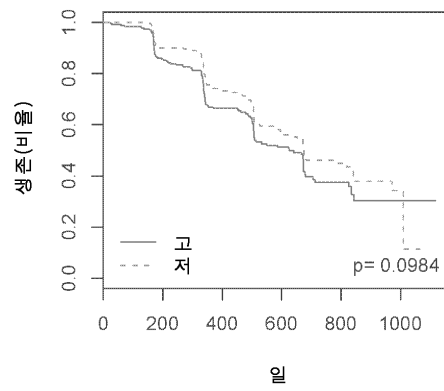


CCL18 코호트1 - 사망률 CART

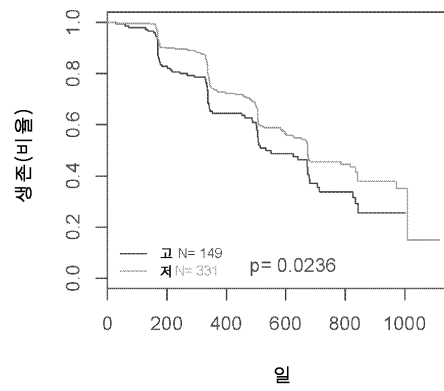


도면53

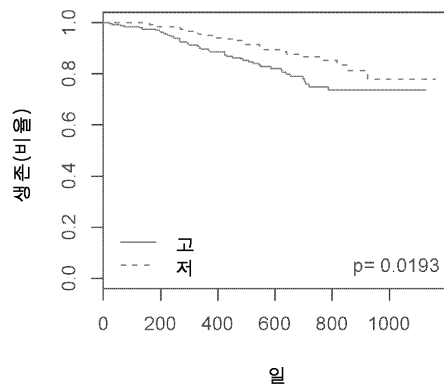
CCL18 코호트2 - PFS 중앙값



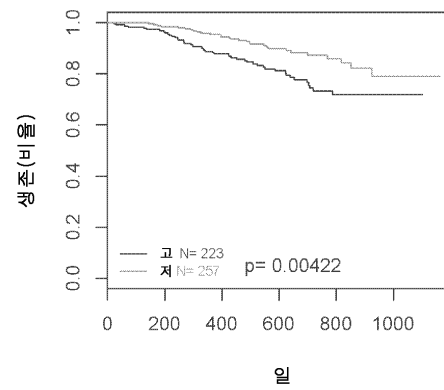
CCL18 코호트2 - PFS CART



CCL18 코호트2 - 사망률 중앙값

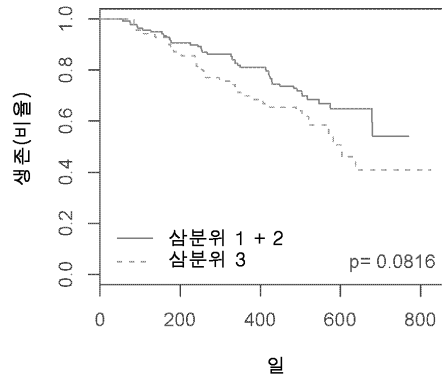


CCL18 코호트2 - 사망률 CART

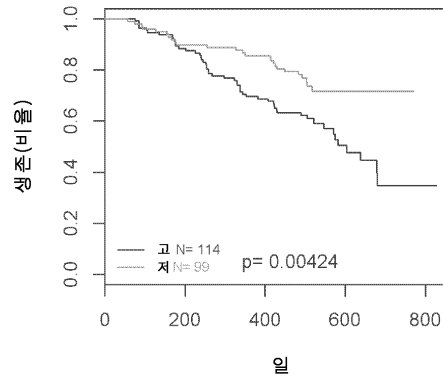


도면54

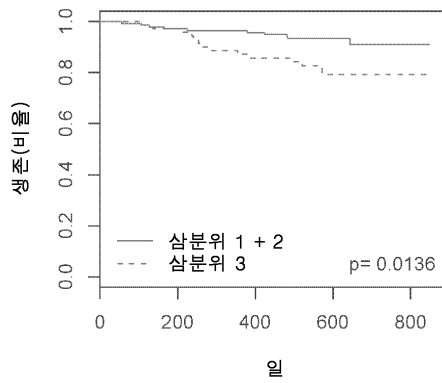
MMP7 코호트1 - PFS 상위 삼분위



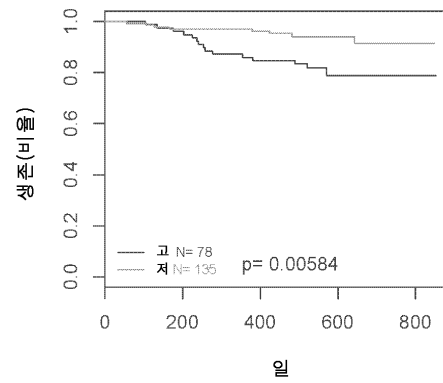
MMP7 코호트1 - PFS CART



MMP7 코호트1 - 사망률 상위 삼분위

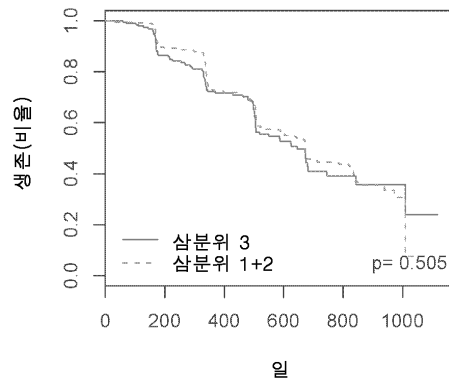


MMP7 코호트1 - 사망률 CART

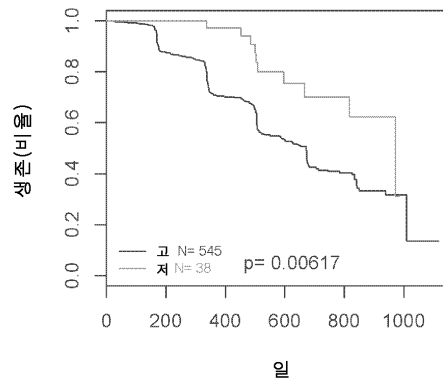


도면55

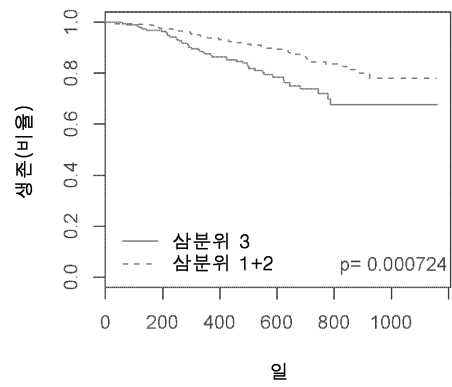
MMP7 코호트2 - PFS 상위 삼분위



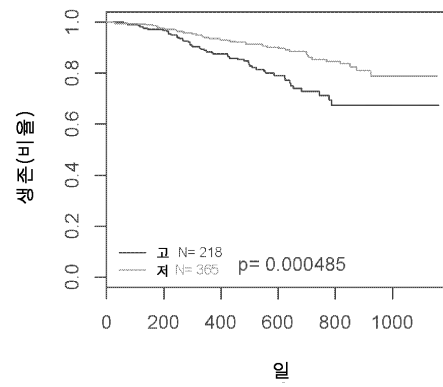
MMP7 코호트2 - PFS CART



MMP7 코호트2 - 사망률 상위 삼분위

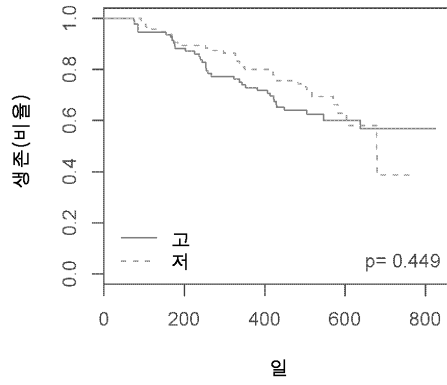


MMP7 코호트2 - 사망률 CART

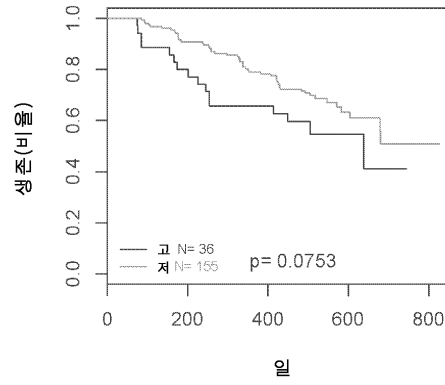


도면56

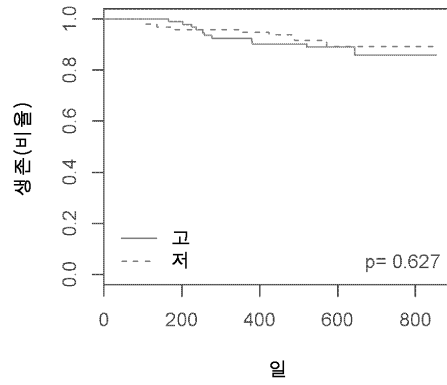
YKL40 코호트1 - PFS 중앙값



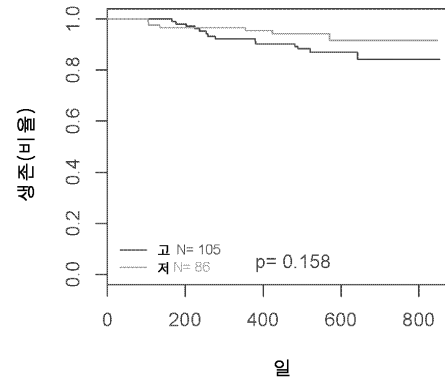
YKL40 코호트1 - PFS CART



YKL40 코호트1 - 사망률 중앙값

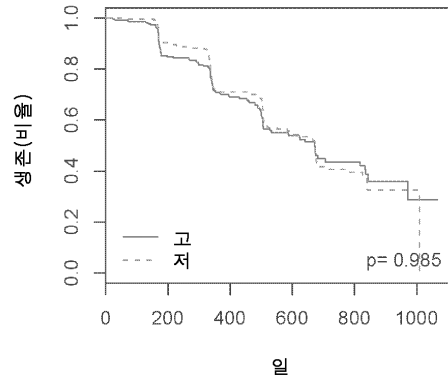


YKL40 코호트1 - 사망률 CART

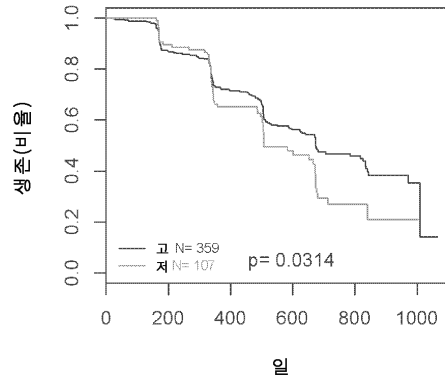


도면57

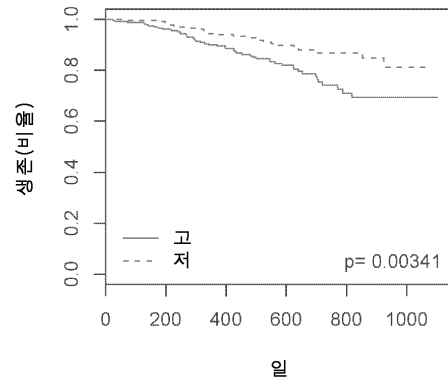
YKL40 코호트2 - PFS 중앙값



YKL40 코호트2 - PFS CART



YKL40 코호트2 - 사망률 중앙값



YKL40 코호트2 - 사망률 CART

