



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0144525
(43) 공개일자 2023년10월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/08 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 51/08 (2013.01)
A61K 51/0453 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7022487
- (22) 출원일자(국제) 2021년12월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년07월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/072729
- (87) 국제공개번호 WO 2022/120378
국제공개일자 2022년06월09일
- (30) 우선권주장
63/121,779 2020년12월04일 미국(US)

- (71) 출원인
유니버시티 오브 테네시 리서치 파운데이션
미국 37902 테네시주 녹스빌 유니 타워 961에이
웨스트 서밋 힐 드라이브 400
- (72) 발명자
월, 조나단 에스.
미국 37902 테네시 녹스빌 유니 타워 961에이 웨
스트 서밋힐 드라이브 400 유니버시티 오브 테네
시 리서치 파운데이션 내
하이델, 로버트 에릭
미국 37902 테네시 녹스빌 유니 타워 961에이 웨
스트 서밋힐 드라이브 400 유니버시티 오브 테네
시 리서치 파운데이션 내
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 아밀로이드 질환을 진단하기 위한 방법

(57) 요약

본 명세서에는 아밀로이드-관련 질환의 유형을 검출 및 진단하는 방법이 제공된다. 또한, 본 명세서에는 특정 유형의 아밀로이드 질환에 기초하여 치료를 선택하는 단계를 포함하는 치료 방법이 제공된다.

대표도 - 도1

퍼포밍 단백질	연구제 단백질	결신 및/또는 국소화됨	추천성 또는 유전적	표적 장기
AL	면역글로불린 경쇄	SL	A,H	4계 CNS를 제외한, 모든 기관
AH	면역글로불린 중쇄	SL	A	CNS를 제외한, 모든 기관
AA	(Apo)형질 아밀로이드 A	S	A	CNS를 제외한, 모든 기관
ATTR	트랜스티레틴, 아세틸	S	A	주로 심장에서 심장, 폐, 인대, 근육
Aβ2M	트랜스티레틴, 변이체	S	H	PNS, ANS, 심장, 눈, 연수막
Aβ2M	β-2-마이크로글로불린, 아세틸	S	H	AN
ApoAI	아포지단백질 A I, 변이체	S	H	심장, 간, 신장, PNS, 골관, 흉부 (C 말단 변이체), 흉부 (C 말단 변이체)
ApoAII	아포지단백질 A II, 변이체	S	H	신장
ApoAIV	아포지단백질 A IV, 아세틸	S	A	신장 수질 및 결신
ApoCII	아포지단백질 C II, 변이체	S	H	신장
ApoCIII	아포지단백질 C III, 변이체	S	H	신장
ApoE	결승인, 변이체	S	H	PNS, 각각
ALSI	결승인, 변이체	S	H	신장
ALÉCT2	백혈구 집착수신 인자 2	S	A	신장, 주로
AFB	피브리노겐 α ₂ 변이체	S	H	신장, 주로
ADP	시스테인 C, 변이체	S	H	PNS; 피부
AB1	ABrAPP, 변이체	S	H	CNS
ADan*	Aβ42, 변이체	L	H	CNS
Aβ	Aβ 단백질 연구제, 아세틸	L	A	CNS
Aβ	Aβ 단백질 연구제, 변이체	L	H	CNS
AuSyn	α-시누세인	L	A	CNS
ATau	타우	L	A	CNS
APP	프리온 단백질, 아세틸	L	H	CJD, vCJD, 유광구, 치명적 불면증
APP	프리온 단백질, 변이체	L	H	CJD, vCJD, 유광구, 치명적 불면증
	프리온 단백질 변이체	S	H	PNS
ACal	(트P)칼시토닌	L	A	C-세포 감작성 종양
AIApp	섬 아밀로이드 폴리펩타이드**	L	A	양계로발성 알츠하이머
AANF	심방 소동맥근 인자	L	A	심장의 심방
APto	프로틴	L	A	뇌하수체 호르몬종
Als	인슐린	L	A	뇌하수체
ASPC**	뼈 결합활성제 단백질	L	A	외인성, 국소 주사
AGuII	강력단	L	A	피부
AGor	코데온에스모신	L	A	각질 성장층, 모낭
AMed	관상동맥	L	A	노년 대동맥 벽체
AKer	케라틴-에피텔리	L	A	각막, 유선성
ALac	락타세	L	A	각막
AGAAP	치아형성 발달마세로	L	A	치아형성 종양
ASem1	관단 단백질	L	A	수정낭
AErf	염부근비타이드	L	A	외인성
ACalk**	가타신 K	L	A	종양 관련

(52) CPC특허분류

A61K 51/0455 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

아밀로이드 질환(amyloid disease)의 유형을 진단하는 방법으로서,
 개체에게 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계; 및
 상기 개체의 하나 이상의 장기(organ)에서 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계
 를 포함하되, 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 상기 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형을 나타내는, 방법.

청구항 2

아밀로이드 질환을 치료하는 방법으로서,
 개체에게 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계; 및
 상기 개체의 하나 이상의 장기에 대한 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계로서, 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 상기 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형을 나타내는, 상기 단계; 및
 상기 아밀로이드 질환의 유형에 기초하여 치료를 선택하는 단계
 를 포함하는, 방법.

청구항 3

아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 방법으로서,
 개체에 대한 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료에 대한 장기 분포 패턴 데이터를 수신하는 단계; 및
 2개 이상의 장기에 대한 장기-대-장기 비율을 계산하는 단계
 를 포함하되, 상기 장기-대-장기 비율은 상기 개체에서 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 데 사용되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드 질환의 유형이 전신성 아밀로이드증(systemic amyloidosis)을 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드 질환의 유형이 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증(AL), 트랜스타이레틴-관련 아밀로이드증(ATTR) 및 ALECT2로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장기가 심장, 비장, 신장, 및 간으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 검출 가능하게 표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 펩타이드가 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 13 또는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 A β 피브릴과 반응하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 경쇄 또는 이의 단편으로 구성된 합성 피브릴과 반응하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루테메타몰로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출 염료가 ThT인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장기 분포 패턴이 PET/CT 이미지를 사용하여 측정되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 방사성표지된, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 혈액 비율이 계산되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 장기 비율이 계산되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 장기 대 장기 비율이 간 대 심장, 비장 대 심장, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 및 신장 대 간으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 장기 대 장기 비율이 심장 대 비장 비율인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 심장 대 비장 비율이 1.4 초과인 경우, 상기 개체가 ATTR 아밀로이드증으로 진단되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체에게 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 21

아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료 및 사용 설명서를 포함하는 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 키트.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 사용 설명서가 본 명세서에 제공된 진단 방법을 포함하는, 키트.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 키트가 전신성 아밀로이드증을 검출 또는 진단하기 위한 것인, 키트.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키트가 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증(AL), 트랜스타이레틴-관련 아밀로이드증(ATTR), 또는 ALECT2를 검출 또는 진단하기 위한 것인, 키트.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 검출 가능하게 표시된 아밀로이드-반응성 펩타이드인, 키트.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 펩타이드가 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 13 또는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 A β 피브릴과 반응하는, 키트.

청구항 28

제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 경쇄 또는 이의 단편으로 구성된 합성 피브릴과 반응하는, 키트.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루테메타몰로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 30

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출 염료가 ThT인, 키트.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분포 패턴을 측정하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 32

제21항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제가 방사성표지된, 키트.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 혈액 비율을 계산하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 34

제21항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 장기 비율을 계산하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 장기 대 장기 비율이 간 대 심장, 비장 대 심장, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심

장, 및 심장 대 간으로 이루어진 균으로부터 선택되는, 키트.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 심장 대 비장 비율이 1.4 초과인 경우, ATTR 아밀로이드증의 진단을 제공하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 37

제21항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 진단에 기초하여 상기 개체에게 치료를 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 38

제21항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 일종의 아밀로이드를 치료하기 위한 치료제를 추가로 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 12월 4일자로 출원된 미국 가출원 제63/121,779호를 우선권을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] **ASCII 텍스트 파일로 서열 목록의 제출**

[0004] ASCII 텍스트 파일에 있는 하기 제출물의 내용은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용된다: 컴퓨터 판독 가능 형태(CRF)의 서열목록(파일명: 165992000440SEQLIST.TXT, 기록 날짜: 2021년 11월 29일, 크기: 7,103 바이트).

[0005] **기술분야**

[0006] 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 유형을 검출 및 진단하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 아밀로이드증(amyloidosis)은 중요한 장기(organ) 및 조직에서 단백질성 피브릴 및 헤파란 설페이트 프로테오글리칸의 응집(aggregation) 및 침착(deposition)을 특징으로 하는 치명적인 단백질-폴딩 장애(protein-folding disorder)이다(Merlini, G. et al. (2003) N. Engl. J. Med. 349, 583-596; Merlini, G. et al. (2004) J. Intern. Med. 255, 159-178; De Lorenzi, E. et al. (2004) Curr. Med. Chem. 11, 1065-1084; Merlini, G. (2004) Neth. J. Med. 62, 104-105). 아밀로이드의 끊임없는 축적은 항상 장기 기능장애 및 심각한 이환율 또는 사망을 초래한다. 침착은 알츠하이머병, 헌팅턴병 또는 프리온 질병을 갖는 환자에서와 같이 대뇌, 또는 경쇄(AL) 아밀로이드증 및 제2형 당뇨병을 갖는 환자에서 볼 수 있는 것과 같이 말초일 수 있다. 국소 또는 전신으로의 추가 하위 분류는 전구체 단백질이 각각 국소적으로(침착 부위에서) 생산되는지 또는 혈류에서 순환하는지를 나타낸다(Westermark, P. et al. (2007) Amyloid. 14, 179-183). 아밀로이드는 임의의 장기 또는 조직에 영향을 미칠 수 있지만, 신장, 췌장, 간, 비장, 신경 조직 및 심장은 말초 아밀로이드 질환의 가족성 또는 산발성 형태를 갖는 환자에서 주요 침착 부위를 구성한다. 알츠하이머병은 현재 400만명 이상의 미국인에게 영향을 미치며, 이 수치는 2050년까지 1600만명 이상까지 증가할 것으로 추정된다. 이는 단연코 가장 흔한 형태의 아밀로이드증이며, 가장 큰 사회경제적 영향을 미친다. 대조적으로, 말초 아밀로이드증은 희귀 장애이지만, 미국에서만 매년 5,000명 이상의 신규 환자를 차지한다.

[0008] 이들 중, 주요 말초 아밀로이드증은 면역글로불린 경쇄 단백질로 구성된 피브릴의 침착을 초래하는, 산발성 단클론성 형질 세포 질환인, AL이다. AL은 모든 말초 아밀로이드 사례의 대략 2/3를 차지하고, 미국에서 연간 100,000명 당 약 1.4명의 계산된 발병률을 가지며, 이는 급성 림프구성 및 만성 골수성 백혈병의 발병률과 유사하다(Group, U.S.C. S. W. (2007) United States Cancer Statistics: 1999-2003 Incidence and Mortality Web-Based Report, U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Cancer Institute, Atlanta). AL은 관련 형질 세포 질환 다발성 골수종만큼 흔하지만, 부

본적으로는 장기 파괴의 급속한 진행 특성, 효과적인 항-아밀로이드 치료제의 부족 및 장기 부전이 발생하기 전에 질환을 효과적으로 진단할 수 없으므로 인해 이는 단지 13.2 개월의 평균 생존으로 틀림없이 더 파괴적이다. 모든 AL 환자의 5% 미만이 진단 시점으로부터 10년 이상 생존한다(Comenzo, R. L. et al. (2002) Blood 99, 4276-4282). 또한, 심장 AL 아밀로이드증 환자에서 평균 생존은 5개월 미만이다. 불행히도, AL 질환의 효과적인 마우스 모델은 없다.

[0009] ATTR은 전신성 아밀로이드증의 한 형태이다. ATTR 아밀로이드증 환자의 25%는 진단 후 24개월 이내에 사망한다(Gertz and Dispenzieri JAMA 324(1)79-89 (2002)). 현재 요법은 장기 손상을 예방하지 못한다. ATTR 아밀로이드증은 트랜스타이레틴(TTR) 피브릴에 의해 유발된다. 트랜스타이레틴은 혈액에서 갑상선 호르몬과 비타민 A를 운반하는 데 도움이 되는 간에서 만들어지는 단백질이다. 일반적으로, TTR은 4개의 단일-사슬 단량체로 구성된 사랑체이다. 유전성 ATTR 아밀로이드증에서, TTR 유전자 돌연변이는 단백질을 불안정화시키고, 아밀로이드 피브릴로 응집하는, 단량체로의 사랑체 해리를 유발하는 것으로 사료된다. 야생형 ATTR 아밀로이드증에서, 정상 TTR 단백질은 불안정해지고, 접힘이 잘못되고, 아밀로이드 피브릴을 형성한다.

[0010] LECT2 아밀로이드증(ALECT2)은 LECT2 단백질에 의해 유발되는, 또 다른 일반적인 형태의 아밀로이드증이다. 장애는 통상적으로, 일반적으로 진행되거나 말기인 신장 질환을 나타낸다. 이들의 신장 질환의 관련 징후 및 증상은 피로, 탈수, 소변 내 혈액, 및/또는 신 증후군 또는 신부전의 존재에 대한 다른 증거를 포함할 수 있다. LECT2 아밀로이드증은 고령자에서 중요한 신장 질환을 유발한다. 질환을 갖는 개체는 LECT2 생산의 증가 및/또는 LECT2 이화작용의 감소를 갖는 것으로 제안되었다. LECT2 유전자에서 돌연변이가 확인되었지만, ALECT2와 관련된 돌연변이는 없었다.

[0011] 아밀로이드의 병인병리가 잘 확립된 장애 이외에, 아밀로이드의 구조적 및 색소학적 특성을 갖는 피브릴 침착물은 질환 상태에 대한 이들의 관련성이 아직 확립되지 않았지만 다른 증후군에서 확인되었다. 예를 들어, 제2형 당뇨병에서, 섬 아밀로이드 전구체 단백질(IAPP)은 랑게르한스 섬에 아밀로이드로서 침착된다(Jaikaran, E. T. et al. (2001) Biochim. Biophys. Acta 1537, 179-203). IAPP의 응집은 췌장 세포에 독성인 올리고머 구조를 초래한다(Lin, C. Y. et al. (2007) Diabetes 56, 1324-1332). 따라서, 제1형 당뇨병 환자에서 IAPP 아밀로이드의 형성은 β 세포 파괴에 기여하고 인슐린 의존으로의 전환을 안내하는 것으로 제안 된다(Jaikaran, E. T. et al. (2001) Biochim. Biophys. Acta 1537, 179-203). 또 다른 예에서, 아포지단백질 A-I로 구성된 아밀로이드 피브릴을 함유하는 플라크는 죽상경화성 경동맥을 갖는 환자의 절반 이상에서 확인되었다(Westermark, P. et al. (1995) Am. J. Pathol. 147, 1186-1192; Mucchiano, G. I. et al. (2001) J. Pathol. 193, 270-275). 이러한 피브릴의 침착은 고령의 환자에서 더 흔했지만, apoA-I는 의심할 여지 없이 플라크 발달 초기에 존재한다(Vollmer, E. et al. (1991) Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. 419, 79-88). 최종 예로서, Apo-A-I 아밀로이드는 또한 최근에 무릎 교체 수술을 받은 환자로부터 수득된 무릎 관절 반월판에서 확인되었으며 관절의 물리적 악화에 기여할 수 있다(Solomon, A. et al. (2006) Arthritis Rheum. 54, 3545-3550).

[0012] 총 25개 초과 단백질이 아밀로이드 침착물에서 피브릴의 구성요소로서 화학적으로 또는 혈청학적으로 확인되었다. 질환을 구별하고, 치료를 결정하고, 예후를 확립하는 것은 이러한 단백질의 특성이다. 아밀로이드 피브릴은 임상적으로 이질적인 질환 그룹과 관련이 있고 구조적으로 구별되고 기능적으로 다양한 전구체 단백질로부터 형성될 수 있지만, 침착물 자체는 피브릴 구조, 피브릴 에피토프 및 헤파란 설페이트 프로테오글리칸(HSPG)을 포함하는 유사한 부속 분자의 발생을 포함하는 다수의 현저하게 유사한 특성을 공유한다. 아밀로이드는 피브릴 이외에, 글리코사미노글리칸(GAG) 및 특히 펠레칸 HSPG를 포함하는 이중 복합체이다(Ancsin, J. B. (2003) Amyloid 10, 67-79; Ailles, L. et al. (1993) Lab. Invest. 69, 443-448; Kisilevsky, R. (1994) Mol. Neurobiol. 9, 23-24; Kisilevsky, R. (1990) Lab. Invest. 63, 589-591; Snow, A. D. et al. (1987) Lab. Invest. 56, 120-123; Li, J. P. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 6473-6477).

[0013] 상이한 유형의 전신성 아밀로이드증에서, 아밀로이드 침착은 신장, 췌장, 간, 비장, 심장, 및 신경 조직과 같은 다수의 장기에서 발생할 수 있어, 상이한 유형의 아밀로이드증을 서로 구별하기 어렵게 한다. 동시에, 특정 유형의 아밀로이드의 치료를 표적으로 하는 유망한 요법이 개발되고 있다. 따라서, 아밀로이드-관련 질환을 진단하고 서로 구별하는 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0014] 본 명세서에서는 일종의 아밀로이드 질환을 진단하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드 반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀

로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다.

- [0015] 또한, 본 명세서에서는 아밀로이드 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 하나 이상의 장기에 대한 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드 질환의 유형에 기초하여 치료를 선택하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 개체에게 치료를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0016] 또한, 본 명세서에서는 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 개체에 대한 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료에 대한 장기 분포 패턴 데이터를 수신하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 2개 이상의 장기에 대한 장기-대-장기 비율을 계산하는 단계를 포함하고, 여기서 장기-대-장기 비율은 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 데 사용된다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형은 전신성 아밀로이드증을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형은 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증(AL), 트랜스타이레틴-관련 아밀로이드증(ATTR) 및 ALECT2로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 장기는 심장, 비장, 신장, 및 간으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 검출 가능하게 표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 펩타이드는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 13 또는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 A β 피브릴과 반응한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루테메타몰로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 검출 염료는 ThT이다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 경쇄 또는 이의 단편으로 구성된 합성 피브릴과 반응한다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 장기 분포 패턴은 PET/CT 이미지를 사용하여 측정된다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 방사성표지된다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 혈액 비율이 계산된다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 장기 비율이 계산된다. 일부 실시형태에서, 장기 대 장기 비율은 간 대 심장, 비장 대 심장, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 및 신장 대 간으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장 비율이 계산된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장 비율이 1.4 초과인 경우, 개체는 ATTR 아밀로이드증으로 진단된다.
- [0023] 또한, 본 명세서에서는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료 및 사용 설명서를 포함하는, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 키트가 제공된다. 일부 실시형태에서, 키트는 전신성 아밀로이드증을 검출 또는 진단하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 키트는 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증(AL), 트랜스타이레틴-관련 아밀로이드증(ATTR), 또는 ALECT2를 검출 또는 진단하기 위한 것이다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 키트는 검출 가능하게 표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 펩타이드는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 13 또는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 A β 피브릴과 반응한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 경쇄 또는 이의 단편으로 구성된 합성 피브릴과 반응한다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 키트는 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루테메타몰로 이루어진 군으로부터 선택되는 아밀로이드-반응성 제제를 포함한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 키트는 검출 염료 ThT를 포함한다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 키트는 장기 분포 패턴을 측정하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 키트는 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제를 포함한다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 키트는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 혈액 비율을 계산하기 위한 설명서를 포함한다.

- [0030] 일부 실시형태에서, 키트는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 대 장기 비율을 계산하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 장기 대 장기 비율은 간 대 심장, 비장 대 심장, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 또는 신장 대 간의 비율이다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 키트는 심장 대 비장 비율이 1.4 초과인 경우 ATTR 아밀로이드증의 진단을 제공하기 위한 설명서를 제공한다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 키트는 진단에 기초하여 개체에게 치료를 투여하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 키트는 일종의 아밀로이드를 치료하기 위한 치료제를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0034] **도 1**은 아밀로이드 및 아밀로이드 관련 장애의 부분 목록을 보여준다.
- 도 2A**는 경색-관련(AL) 아밀로이드증에 대한 장기:혈액 풀 비율을 보여준다(n = 14). **도 2B**는 트랜스시테인-관련(ATTR) 아밀로이드증에 대한 장기:혈액 풀 비율을 보여준다(n = 7). **도 2C**는 백혈구 화학주성 인자 2-관련(ALECT2) 아밀로이드증(n = 2) 환자에 대한 장기:혈액 풀 비율을 보여준다. 장기:혈액 비율은 심장, 간, 비장 및 왼쪽 신장의 관심 영역(ROI) 분석으로부터 계산되었다.
- 도 3**은 심장, 간, 비장 및 왼쪽 신장의 ROI 분석으로부터 계산된 AL, ATTR, 및 ALECT2 환자에 대한 평균 장기:혈액 풀 비율을 보여준다.
- 도 4A**는 이상치 데이터 포인트의 제거 후 AL 환자에 대한 장기:혈액 풀 비율의 요약을 보여준다. **도 4B**는 이상치 데이터 포인트의 제거 후 ATTR 환자에 대한 장기:혈액 풀 비율의 요약을 보여준다. **도 4C**는 이상치 데이터 포인트의 제거 후 ALECT2 환자에 대한 장기:혈액 풀 비율의 요약을 보여준다.
- 도 5**는 이상치 데이터 포인트를 제거한 후 AL, ATTR, 및 ALECT2 환자에 대한 평균 장기:혈액 풀 비율을 보여준다.
- 도 6**은 ATTR에 대한 단일-장기 표준 흡수값 비율(SUVR) 값을 사용하여 수행된 수용체 작동자 특성(ROC) 분석을 보여준다. 심장에 대한 ROC 곡선이 도시되어 있다.
- 도 7A 내지 도 7C**는 AL에 대한 단일-장기 표준 흡수값 비율(SUVR) 값을 사용하여 수행된 수용체 작동자 특성(ROC) 분석을 보여준다. **도 7A**, **도 7B** 및 **도 7C**는 각각 간, 비장, 및 신장에 대한 ROC 곡선을 보여준다. 대각선 세그먼트는 타이(ties)에 의해 생성된다.
- 도 8A 내지 도 8F**는 ATTR 아밀로이드증을 검출하기 위한 수용체 조작자 특성(ROC) 분석을 보여준다. ROC 곡선은 ATTR 아밀로이드증에 대한 장기-대-장기 흡수율을 사용하여 생성되었다. **도 8A**는 심장/비장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 8B**는 심장/간 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 8C**는 심장/신장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 8D**는 간/비장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 8E**는 간/신장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 8F**는 신장/비장 비율에 대한 분석을 보여준다.
- 도 9A 내지 도 9F**는 AL을 검출하기 위한 수용체 작동자 특성(ROC) 분석을 도시한다. AL에 대한 장기-대-장기 흡수 비율을 사용하여 ROC 곡선이 생성되었다. **도 9A**는 간/심장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 9B**는 비장/심장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 9C**는 비장/간 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 9D**는 비장/신장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 9E**는 신장/심장 비율에 대한 분석을 보여준다. **도 9F**는 신장/간 비율에 대한 분석을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 본 명세서에서는 아밀로이드 질환의 진단 및 치료를 위한 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴에 기초하여 상이한 유형의 전신성 아밀로이드증, 예컨대, AL, ATTR, 및 ALECT2를 구별할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴에 기초하여 아밀로이드 질환의 유형의 진단을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드 질환의 유형에 기초하여 요법을 선택하는 단계를 추가로 포함한다.

다.

- [0036] 본 명세서에서 사용되는 "아미노산" 또는 "아미노산 잔기"는 임의의 자연 발생 아미노산, 임의의 비-자연 발생 아미노산, 유도체화된 아미노산을 포함하는 임의의 변형된 아미노산, 또는 당 분야에 공지된 임의의 아미노산 모방체를 지칭한다. 아미노산은 이들의 공통된 3개의 문자 약어 및 단일 문자 약어 둘 모두에 의해 지칭될 수 있다.
- [0037] 용어 아밀로이드, 아밀로이드 침착물, 아밀로이드 피브릴, 및 아밀로이드 섬유는 특정 구조적 특성을 공유하는 불용성 섬유질 단백질 응집체를 지칭한다. 단백질 응집체는, 예를 들어, 임의의 여러 상이한 단백질의 응집에 의해 형성되고 섬유 축에 수직으로 적층된 β 시트의 정렬된 배열로 구성된, 3차 구조를 갖는다(문헌[Sunde et al., J. Mol. Biol. (1997) 273:729-39] 참조). 장기에서 아밀로이드의 비정상적 축적은 아밀로이드증을 유발할 수 있다. 이들은 이들의 발생에 있어서 다양하지만, 모든 아밀로이드는 콩고 레드(Congo red)와 같은 특정 염료로 염색되고 염색 후 편광에서 특징적인 적-녹색 복굴절 외관을 갖는다는 점에서 공통된 형태학적 특성을 갖는다. 아밀로이드는 또한 공통의 초미세구조 특징 및 공통의 x-선 회절 및 적외선 스펙트럼을 공유한다.
- [0038] 아밀로이드증은 아밀로이드 침착물의 존재와 같은 아밀로이드의 존재를 특징으로 하는 병리학적 병태 또는 질환을 지칭한다. "아밀로이드 질환" 또는 "아밀로이드증"은 아밀로이드 피브릴의 형성, 침착, 축적 또는 지속과 관련된 질환이다. 이러한 질환은 알츠하이머병, 다운 증후군, 더치 유형의 아밀로이드증을 갖는 유전성 뇌출혈, 및 뇌 베타-아밀로이드 혈관병증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. II형 당뇨병의 전신 AA 아밀로이드증, AL 아밀로이드증, ATTR 아밀로이드증, ALECT2 아밀로이드증 및 IAPP 아밀로이드증과 같은 다른 아밀로이드 질환은 또한 아밀로이드 질환이다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 용어 "담체"는 사용되는 투여량 및 농도로 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정화제에 노출되는 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간에 대해 비독성인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정화제를 포함한다. 종종 약학적으로 허용되는 담체는 pH 완충된 수용액이다. 약학적으로 허용되는 담체의 예는 비제한적으로, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 폴리머; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코스와 같은 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알코올; 소듐과 같은 염-형성 반대이온; 및/또는 Tween®, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 Pluronic®와 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "적합한 양"은 유익하거나 원하는 임상 또는 생화학적 결과를 달성하기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 아밀로이드 반응성 제제 또는 검출 염료의 유효량은 아밀로이드에 결합하고 이를 검출하기에 충분한 양이다.
- [0041] 본 명세서에서 사용되는 용어 "영상화제" 또는 "조영제"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 대상체의 내부 영역을 영상화하고/하거나 에너지원의 적용 및/또는 검출에 의해 대상체에서 질환의 존재 또는 부재를 진단하기 위한 방법과 관련하여 사용될 수 있는 임의의 제제를 지칭한다. 예시적인 영상화제는 환자의 초음파, 자기 공명 영상화, 방사성핵종 영상화, 또는 x-선(컴퓨터 단층촬영 포함) 영상화와 관련하여 사용하기 위한 조영제, 및 본 명세서에 기재된 조성물을 포함한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포유동물"은 본 발명의 목적을 위해 인간, 가축 및 농장 동물을 포함하는 포유동물, 및 동물원, 스포츠, 또는 애완용 동물, 예컨대, 개, 고양이, 소, 말, 양, 돼지 등으로서 분류되는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "펩타이드"는 아미노산의 화학적 변형 및 유도체를 포함하는, 2개 이상의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어진 임의의 펩타이드 또는 펩티도미메틱(peptidomimetic) 구조를 지칭한다.
- [0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 "정제된" 또는 "단리된" 분자는 이들의 자연 환경으로부터 제거되고 단리되거나 분리되고 이들이 자연적으로 회합된 다른 성분이 없는, 생물학적 또는 합성 분자를 지칭한다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합한다"는 2개의 분자들 사이, 예를 들어, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료와 아밀로이드 사이의 비-무작위 결합 반응을 지칭한다. 용어 "특이적으로 결합한다"는 "선택적으로 표적화하다" 또는 "선택적으로 회합하다"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "선택적으로 표적화하다" 또는 "선택적으로 회합하다"는 아밀로이드와 관련하여,

예를 들어, 비-아밀로이드 단백질과 비교하여 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료와 아밀로이드 사이의 선택적 국소화 또는 결합을 지칭한다. 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 여러 유형의 아밀로이드를 선택적으로 표적화할 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 척추동물을 지칭한다. 척추동물은 포유동물, 예를 들어, 인간일 수 있다. 대상체는 인간 환자일 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아밀로이드-반응성 제제"는 아밀로이드와 특이적으로 반응하거나 이에 결합하는 제제이다.

[0049] **I. 진단 방법**

[0050] 본 개시내용의 일부 양태는 아밀로이드 질환을 진단하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계, 및 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계, 및 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 염료의 장기-대-장기 비율을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 염료의 장기 분포 패턴 또는 장기-대-장기 비율은 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다.

[0051] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 펩타이드, 융합 단백질, 소분자 화합물, 또는 항체 또는 이의 단편을 포함한다.

[0052] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 펩타이드는 서열번호 1 내지 14 중 어느 하나로서 제시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열, 예컨대, 서열번호 1 내지 14 중 어느 하나로서 제시된 아미노산 서열과 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용되는 아밀로이드-반응성 펩타이드는 약 10 내지 55개의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어진다. 본 발명의 아밀로이드-반응성 펩타이드는, 예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 또는 55개의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 이러한 펩타이드는, 예를 들어, 국제 특허 출원 W02016032949호에 기재되어 있고, 이러한 문헌은 그 전문이 본 명세서에 포함된다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 p5+14를 포함한다.

표 1

예시적인 아밀로이드-반응성 펩타이드 서열

펩타이드	1 차 서열:	서열번호
P5	KAQKA QAKQA KQAQK AQAQK AKQAK Q	서열번호 1
P5R	RAQRA QARQA RQAQR AQRAR ARQAR Q	서열번호 2
P5G	GAQGA QAGQA GQAQG AQAQK AGQAG Q	서열번호 3
P8	KAKAK AKAKA KAKAK	서열번호 4
P9	KAQAK AQAQA QAKAQ AKQAQ KAQAK AQAQ	서열번호 5
P19	KAQQA QAKQA QQAQK AQAQK AKQAQ Q	서열번호 6
P20	QAQKA QAQQA KQAQK AQAQK AQAQK Q	서열번호 7
P31	KAQKA QAKQA KQAQK AQAQK AKQAK Q	서열번호 8
P37	KTVKT VTKVT KVTVK TVKTV TKVTK V	서열번호 9
P42	VYKVK TKVKT KVKTK VKT	서열번호 10
P43	AQAYS KAQKA QAKQA KQAQK AQAQK AKAK Q	서열번호 11
P44	AQAYA RAQRA QARQA RQAQR AQRAR ARQAR Q	서열번호 12
P5+14	KAQKA QAKQA KQAQK AQAQK AKQAK QAQKA QKAQA KQAQK	서열번호 13
P5R+14	RAQRA QARQA RQAQR AQRAR ARQAR QAQRA QRAQA RQARQ	서열번호 14

[0053]

[0054]

본 발명의 방법과 함께 사용되는 아밀로이드-반응성 펩타이드의 전부 또는 일부를 형성하는 아미노산은 입체 이성질체, 및 자연 발생 아미노산, 비-자연 발생 아미노산, 번역-후 변형된 아미노산, 효소적으로 합성된 아미노산, 유도체화된 아미노산, 아미노산을 모방하도록 설계된 작제물 또는 구조 등의 변형일 수 있다. 본 발명의 펩타이드를 형성하는 아미노산은 자연 발생 단백질에서 발견되는 20개의 일반 아미노산 중 하나 이상, 또는 변형되고 특이한 아미노산 중 하나 이상일 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용되는 아밀로이드-반응성 펩타이드는 표준 분자 생물학적 기술을 사용하는 재조합 수단 또는 화학적 합성을 포함하는, 당업자에게 공지된 임의의 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0055]

본 발명의 펩타이드는 또한 하나 이상의 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 변형된 아미노산은 유도체화된 아미노산 또는 변형되고 특이한 아미노산일 수 있다. 변형되고 특이한 아미노산의 예는 2-아미노아디프산(Aad), 3-아미노아디프산(Baad), β-아미노-프로피온산(Bala, β-알라닌), 2-아미노부티르산(Abu, 피페리딘산), 4-아미노부티르산(4Abu), 6-아미노카프로산(Acp), 2-아미노헵탄산(Ahe), 2-아미노아이소부티르산(Aib), 3-아미노아이소부티르산(Baib), 2-아미노피렐산(Apm), 2,4-다이아미노부티르산(Dbu), 데스모신(Des), 2,2'-다이아미노피렐산(Dpm), 2,3-다이아미노프로피온산(Dpr), N-에틸글리신(EtGly), N-에틸라스파라긴(EtAsn), 하이드록시리신(Hyl), 알로-하이드록시리신(AHyl), 3-하이드록시프롤린(3Hyp), 4-하이드록시프롤린(4Hyp), 이소데스모신(Ide), 알로-이소류신(AlIe), N-메틸글리신(MeGly, 사르코신), N-메틸이소류신(MeIle), 6-N-메틸리신(MeLys), N-메틸발린(MeVal), 노르발린(Nva), 노르류신(NIe) 및 오르니틴(Orn)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0056]

변형되고 특이한 아미노산의 다른 예는 일반적으로 문헌[Synthetic Peptides: A User's Guide, Second Edition, April 2002, Edited Gregory A. Grant, Oxford University Press; Hruby V J, Al-obeidi F and Kazmierski W: Biochem J 268:249-262, 1990; 및 Toniolo C: Int J Peptide Protein Res 35:287-300, 1990]에 기재되어 있으며, 이러한 문헌들 모두의 교시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0057]

본 발명의 펩타이드는 적어도 약 15%의 양으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아르기닌 및/또는 라이신을 포함할 수 있다. 펩타이드는 약 15% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 40%, 또는 약 30% 내지 약 35%의 양으로 하전된 아미노산을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

- [0058] XBXXBXXXBXXXBXXXBXXXBXXXBX (서열번호 15)
- [0059] 여기서, X는 하전되지 않은, 변형된 아미노산을 포함하는 임의의 아미노산이고; B는 양으로 하전된 아미노산이다.
- [0060] 일 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 서열번호 15를 포함하고, 여기서 X는 알라닌, 발린, 세린, 트레오닌 또는 글리신이고, B는 아르기닌, 라이신 또는 히스티딘이다. 본 발명의 펩타이드는 서열번호 15를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 본 발명의 펩타이드는 최대 55개의 아미노산을 가질 수 있고, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0061] 또 다른 실시형태에서, 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함할 수 있다:
- [0062] BXZBXZBXZBXZBXZBXZBXZBXZ (서열번호 16)
- [0063] 여기서, B는 아르기닌, 라이신 또는 히스티딘이고; X는 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 글리신, 페닐알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 또는 하전되지 않은, 변형된 아미노산이고; Z는 이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 글리신, 페닐알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 또는 하전되지 않은, 변형된 아미노산일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다: SRAQRAQRAQRAQRAQRAQRAQ (서열번호 17)
- [0064] 본 발명의 펩타이드는 검출용 제제로 표지하기 위한 CGGY(서열번호 18) 또는 GGGY(서열번호 19)와 같은, 아미노 말단에서 리더 서열로서 제2 펩타이드를 포함하는 융합 단백질일 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제는 최대 55개의 아미노산을 가질 수 있고, 서열번호 17에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함할 수 있다. CGGYSRAQRAQRAQRAQRAQRAQRAQ (서열번호 20)
- [0065] 융합 단백질은 세포 투과 펩타이드(CPP) 또는 혈액 뇌 장벽(BBB) 전위 펩타이드와 같은 다른 리더 서열을 포함할 수 있다.
- [0066] 본 발명은 또한 아밀로이드를 영상화하기 위한 양으로 하전된 아미노산이 풍부한 다른 펩타이드 및 융합 단백질을 제공한다.
- [0067] 본 발명의 펩타이드는 화학적 합성, 표준 분자 생물학적 기술을 사용한 재조합 수단, 또는 천연 공급원으로부터 펩타이드의 단리를 포함하는, 당업자에게 공지된 임의의 기술에 의해 제조될 수 있다. 펩타이드는 통상적인 기술에 따라 용액에서 또는 고체 지지체 상에서 합성될 수 있다. 다양한 자동 합성기가 상업적으로 이용 가능하고, 공지된 프로토콜에 따라 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Stewart and Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2d ed. Pierce Chemical Co., 1984; Tam et al., J. Am. Chem. Soc., 105:6442, 1983; Merrifield, Science, 232: 341-347, 1986; 및 Barany and Merrifield, The Peptides, Gross and Meienhofer, eds., Academic Press, New York, pp. 1-284, 1979] 참조, 각각은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 인용된다).
- [0068] 대안적으로, 본 발명의 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 발현 벡터에 삽입되고, 적절한 숙주 세포로 형질전환되거나 트랜스펙션되고, 발현에 적합한 조건 하에 배양되고, 펩타이드를 단리하는, 재조합 DNA 기술이 사용될 수 있다.
- [0069] 특정 실시형태에서, 아밀로이드 반응성 제제는 천연 발생 펩타이드일 수 있고, 이의 천연 공급원으로부터 단리 또는 정제에 의해 수득될 수 있다. 단백질 정제 기술은, 한 수준에서, 세포, 조직 또는 장기의, 펩타이드 및 비-펩타이드 분획으로의 균질화 및 미정제 분획화를 포함한다. 다른 단백질 정제 기술은, 예를 들어, 암모늄 설페이트, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 항체 등으로의 침전, 또는 열 변성에 의한 침전 후, 원심분리; 크로마토그래피 단계, 예컨대, 이온 교환, 겔 여과, 역상, 하이드록실아파타이트 및 친화성 크로마토그래피; 등전 포커싱; 겔 전기영동, 예를 들어, 폴리아크릴아미드 겔 전기영동; 및 이들 및 다른 기술의 조합을 포함한다.
- [0070] 다양한 크로마토그래피 기술은 이온-교환 크로마토그래피, 겔 배제 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 먼역친화성 크로마토그래피, 및 역상 크로마토그래피를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 펩타이드를 정제하는 특히 효율적인 방법은 고속 액체 크로마토그래피(FPLC) 또는 심지어 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)이다.
- [0071] 다양한 정제 단계를 수행하는 순서는 변경될 수 있거나, 특정 단계가 생략될 수 있고, 여전히 실질적으로 정제된 펩타이드의 제조를 위한 적합한 방법을 형성할 수 있다. 본 발명의 펩타이드는 폴리펩타이드 또는 단백질의 일부일 수 있고, 폴리펩타이드 또는 단백질의 생화학적 또는 효소적 단편화에 의해 생산될 수 있다. 따라서, 본

발명의 펩타이드는 (a) 자연적으로 발생하거나, (b) 화학적 합성에 의해 생산되거나, (c) 재조합 DNA 기술에 의해 생산되거나, (d) 더 큰 분자의 생화학적 또는 효소적 단편화에 의해 생산되거나, (e) 상기 열거된 방법 a 내지 d의 조합으로부터 생성된 방법에 의해 생산되거나, 또는 (f) 펩타이드를 생산하기 위한 임의의 다른 수단에 의해 생산될 수 있다.

[0072] 화학적 합성 동안, 펩타이드는 이의 N- 또는 C-말단에서 변형될 수 있어, 개선된 안정성 및 제형, 프로테아제 분해에 대한 내성 등을 제공할 수 있다. 아미노산의 변형의 예는 페그화, 아세틸화, 알킬화, 포르밀화, 아미드화를 포함한다. 또한, 사슬을 따라 자연적으로 발생하지 않는 다양한 아미노산이 펩타이드의 안정성을 개선시키기 위해 도입될 수 있다.

[0073] 시스테인은 또한 접합을 통한 바이오틴, 형광단, 또는 다른 리간드로의 본 발명의 펩타이드의 표지화를 용이하게 하는 데 유용하다. 또한, 리더 펩타이드 상의 시스테인은 이들의 표지에 대한 펩타이드의 상대적 친화성을 증가시킬 수 있는 공유 결합된 이량체 분자의 생성을 가능하게 한다.

[0074] 특정 실시형태에서, 방법은 플로르베타피르(¹⁸F-플로르베타피르, Amyvid®), 플로르베타벤(¹⁸F-플로르베타벤, Neuraceq®), 또는 플루테멘탄올(¹⁸F-플루테메타몰, Vizamy1®)을 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 아밀로이드의 유형을 진단하기 위한 방법은 티오플라빈 T(ThT)를 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용될 수 있는 다른 예시적인 아밀로이드-반응성 제제 또는 염료는, 비제한적으로, 3,3-다이포스포노-1,2-프로파노다이카복실산(DPD), 하이드록실-다이포스포네이트(HDP), 하이드록시메틸렌-다이포스포네이트(HMDP), 제1주석 피로포스페이트(PyP), NAV4694(¹⁸F-NAV4694, ¹⁸F-AZD4694), 티오플라빈 S(ThS), 혈청 아밀로이드 P(SAP) 단백질 또는 펩타이드, 혈청 아밀로이드 A(SAA) 단백질 또는 펩타이드, 타우 단백질 또는 펩타이드, 콩고 레드(Congo Red), 콩고 코린트(Congo Corinth), 벤조푸르푸린 4B, 바이탈 레드(Vital Red), 트립판 블루(Trypan Blue), 아미도블랙(Amidoblack) 10B, 산성 푸크신(Acid Fuchsin), ¹¹C-피츠버그(Pittsburgh) 화합물 B(¹¹C-PIB), ¹⁸F-THK5317, ¹⁸F-THK5351, ¹⁸F-플로르타우시피르(flortaucipir)(¹⁸F-플로르타우시피르, ¹⁸F-AV-1451), ¹⁸F-T807, ¹⁸F-플루오로테옥시글루코스(¹⁸F-2-플루오로-2-테옥시-D-글루코스, ¹⁸F-FDG), ¹⁸F-MK-6240, ¹⁸F-PI-2620, ¹¹C-UCB-J, 미토콘드리아 전위 단백질(TSPO) 또는 펩타이드, ¹¹C-R-PK11195, ¹⁸F-DPA-714 및 ¹¹C-PBR28, ¹¹C-BF-227, 또는 아밀로이드-반응성 항체 또는 단편을 포함한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 검출 가능한 표지를 포함하는 검출 염료 또는 아밀로이드-반응성 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 비제한적으로, 이는 방사성핵종(예를 들어, C-¹¹, I-¹²⁵, I-¹²³, I-¹³¹, Zr-⁸⁹, Tc-^{99m}, Cu-⁶⁴, Br-⁷⁶, F-¹⁸); 효소(양고추냉이 퍼옥시다제(horse radish peroxidase)); 비오틴; 형광단, 등을 포함할 수 있다. 단백질을 검출 가능하게 표지하기 위한 당 분야에 공지된 임의의 수단이 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용 및/또는 구성될 수 있다. 예를 들어, 아밀로이드-반응성 펩타이드는 방사성동위원소로 방사성 표지되거나, 형광 태그 또는 화학발광 태그로 표지될 수 있다. 예시적인 방사성동위원소는, 예를 들어, ¹¹C, ¹⁸F, ¹¹¹In, ^{99m}Tc, 및 ¹²³I, ¹²⁴I, 및 ¹²⁵I를 포함한다. 이들 및 다른 방사성동위원소는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료에 도입될 수 있다. 형광 또는 화학발광 태그의 예는 당 분야의 통상적인 방법을 사용하여 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료에 도입될 수 있는 플루오레세인, 텍사스 레드, 로다민, 알렉사 염료 및 루시페라제를 포함한다.

[0076] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 방사성표지를 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방사성표지는 ¹¹C, ¹⁸F, ¹¹¹In, ^{99m}Tc, ⁸⁹Zr 및 ¹²³I, ¹²⁴I, 또는 ¹²⁵I이다. 일부 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 방사성표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드는 ¹²⁴I-표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드이다. 다른 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 ¹²⁴I-p5+14를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 플로르베타피르, 플로르베타벤, 또는 플루테메타몰이다.

[0077] 또 다른 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 형광 표지를 포함하는 아밀로이드-반응

성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 형광-표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 티오플라빈 T(ThT)이다.

[0078] 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 방사성 표지에 접합된 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 증량제에 접합된 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 펩타이드는 PEG에 접합된다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 펩타이드는 항체에 접합된다.

[0079] 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 아밀로이드 침착물에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 대상체에서 아밀로이드의 존재, 부재, 또는 양을 검출할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 염료는 다수의 상이한 단백질에 의해 형성된 아밀로이드 침착물에 교차 반응한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 다양한 단백질 및/또는 펩타이드에 의해 형성된 아밀로이드 침착물에 결합한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 아밀로이드 경쇄(AL)에 의해 형성된 아밀로이드 침착물에 결합한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 트랜스타이레틴(TTR) 피브릴에 의해 형성된 아밀로이드에 결합한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 혈청 아밀로이드 단백질 A(sAA)에 의해 형성된 아밀로이드에 결합한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 아밀로이드형성 형태의 면역글로불린 중쇄(AH), β_2 -마이크로글로불린($A\beta_2M$), 트랜스타이레틴 변이체(ATTR), 아포지단백질 AI(AApoAI), 아포지단백질 AII(AApoAII), 겔술린(AgE1), 리소자임(ALys), 백혈구 화학주성 인자(ALECT2), 피브리노겐 α 변이체(AFib), 시스타틴 변이체(ACys), 칼시토닌((ACal), 락타데린(AMed), 섬 아밀로이드 폴리펩타이드(AIAPP), 프로락틴(APro), 인슐린(AIns), 프리온 단백질(prior protein)(AprP); α -시누클레인(α Syn), 타우(ATau), 심방 소듐이노 인자(AANF), IAAP, ALK4 또는 AL1에 의해 형성된 아밀로이드에 결합한다.

[0080] 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 헤페란 설페이트 글리코사미노글리칸(GAG)에 결합한다. 일부 실시형태에서, GAG는 아밀로이드 침착과 관련된다. 아밀로이드 피브릴에 대한 GAG의 결합은 주로 응집 단백질의 음의 다가전해질 전하 및 양으로 하전된 측쇄 잔기를 포함하는 정전기적 상호작용을 통해 일어난다. 반응용 측쇄와 유사하게, GAG는 β -시트가 풍부한 고도의 세포독성 올리고머 전구체의 아밀로이드 피브릴로의 자가-조립을 위한 구조적 주형으로서 기능하는 응집, 핵형성 및 아밀로이드 피브릴 형성을 선호한다. 또한, GAG 아밀로이드 축진 활성화는 아밀로이드 폴리펩타이드와 GAG 분자 사이의 공통 결합 부위를 통한 특이적 상호작용을 통해 촉진될 수 있다.

[0081] 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 약학적 조성물로 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 수성 완충제를 포함한다. 조성물은 또한 가용화제 및 주사 부위의 통증을 완화시키기 위한 리그노카인과 같은 국소 마취제를 포함할 수 있다. 성분은 개별적으로 또는 단위 투여 형태로, 예를 들어, 활성제의 양을 나타내는 애플과 같은 기밀 밀봉된 용기에서 건조 동결건조된 분말 또는 물이 없는 농축물로서 함께 혼합되어 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 이는 멸균 약학적 등급의 물 또는 염수를 함유하는 주입 병에 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 염수의 애플은, 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록, 제공될 수 있다.

[0082] 조성물은 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 펩타이드 및/또는 융합 펩타이드를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 약학적 조성물은 아밀로이드에 결합하고 이를 검출하기 위한 유효량의 펩타이드 또는 융합 펩타이드 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0083] 약학적으로 허용되는 담체는 조성물을 향상 또는 안정화시키거나 조성물의 제조를 용이하게 하기 위해 첨가될 수 있는 고체 또는 액체 담체 또는 성분을 포함하고, 비제한적으로, 특히, 시럽, 물 또는 완충된 소듐 또는 암모늄 아세테이트 용액 중 5% 텍스트로스, 오일, 글리세린, 알코올을 포함한다. 오일의 예는 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예컨대, 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 및 참기름을 포함한다. 담체는 또한 서방형 물질, 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트를, 단독으로 또는 왁스와 함께, 포함할 수 있다. 다른 적합한 약학적 담체는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 소듐 클로라이드, 건조 탈지유, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올, 향미제, 보존제, 착색제 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0084] 약학적 조성물이 정맥내 투여될 때 물이 바람직한 담체일 수 있다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤

용액은 또한 특히 주사제 용액에 대해 액체 담체로서 사용될 수 있다. 원하는 경우, 조성물은 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 에멀션, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 서방형 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 조성물은 트라이글리세리드와 같은 전통적인 결합제 및 담체와 함께 좌제로서 제형화될 수 있다. 경구 제형은 표준 담체, 예컨대, 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로스, 마그네슘 카보네이트 등을 포함할 수 있다. 다른 적합한 약학적 담체의 예는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin]에 기재되어 있다.

[0085] 아밀로이드를 영상화하기 위한 방법은 자기 공명 영상(MRI), 컴퓨터 축 단층촬영(CAT) 스캐닝, 양전자 방출 단층촬영(PET), 초음파 영상화, x-선, 방사성핵종 영상화, 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT) 및 다광자 현미경법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0086] 스캔의 감도를 증가시키기 위해, 다양한 조영제가 사용될 수 있다. 스캔을 위한 조영제는 x-선을 감쇠시키는 모든 분자를 포함할 수 있다. 양전자 방출 단층촬영 및 방사성핵종 영상화를 위해, 방사성동위원소가 사용될 수 있다. 모든 양전자 방출 동위원소는 양전자 방출 단층촬영 방사성핵종 영상화에 유용하고, 모든 γ -광자 방출 동위원소는 방사성핵종 영상화에 유용하다.

[0087] 초음파 영상화용 조영제는 양성 제제 및 음성 제제를 포함한다. 양성 제제는 초음파 에너지를 반사하여 양성(밝은) 이미지를 생성한다. 상응하게, 음성 제제는 투과성 또는 음향 투과성을 향상시켜 음성(어두운) 이미지를 생성한다. 다양한 물질 - 기체, 액체, 고체, 및 이들의 조합 -이 잠재적인 조영 향상제로서 조사되었다. 미국 특허 제5,558,854호에 개시된 고체 입자 조영제의 예는 IDE 입자 및 SHU454를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 유럽 특허 출원 제0231091호는 초음파 이미지에서 향상된 콘트라스트를 제공하기 위한, 고도로 플루오르화된 유기 화합물을 함유한 수중유의 에멀션을 개시한다. 퍼플루오로옥틸 브로마이드(PFOB)를 함유하는 에멀션이 또한 초음파 영상화제로서 시험되었다. 미국 특허 제4,900,540호는 조영 향상제로서 가스 또는 가스 전구체를 함유하는 인지질-기반 리포솜의 용도를 기재하고 있다.

[0088] 여러 부류의 화합물이 MRI 조영제로서 잠재성을 갖는다. 이러한 부류는 초상자성 산화철 입자, 니트록사이드, 및 상자성 금속 킬레이트를 포함한다(Mann et al., 1995). 강상자성 금속이 바람직하다. 일반적으로, 상자성 란타나이드 및 전이 금속 이온은 생체내에서 독성이 있다. 따라서, 이러한 화합물을 유기 리간드를 갖는 킬레이트 내에 도입시키는 것이 필요하다. 본 발명의 펩타이드 및 융합 펩타이드는 아밀로이드에 대한 이러한 킬레이트된 금속의 표적화를 향상시키는 데 사용될 수 있으며, 이는 달리 요구되는 영상화 조성물의 총 용량을 감소시킬 수 있다.

[0089] 영상화제는 공지된 방법을 사용하여 펩타이드 및 융합 펩타이드에 부착될 수 있다. 특정 부착 방법은, 예를 들어, DTPA와 같은 유기 킬레이트제를 사용하는 금속 킬레이트 착물의 사용을 포함한다. 허용되는 킬레이트는 당 분야에 공지되어 있다. 이들은 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(DOTA); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-N,N',N''-트리아세트산(DO3A); 1,4,7-트리스(카복시메틸)-10-(2-하이드록시프로필)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸(HP-DO3A); 다이에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA); 및 많은 다른 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0090] 여러 부류의 화합물이 MRI 조영제로서 잠재성을 갖는다. 이러한 부류는 초상자성 산화철 입자, 니트록사이드, 및 상자성 금속 킬레이트를 포함한다(Mann et al., 1995). 강상자성 금속이 바람직하다. 일반적으로, 상자성 란타나이드 및 전이 금속 이온은 생체내에서 독성이 있다. 따라서, 이러한 화합물을 유기 리간드를 갖는 킬레이트 내에 도입시키는 것이 필요하다. 본 발명의 펩타이드 및 융합 펩타이드는 아밀로이드에 대한 이러한 킬레이트된 금속의 표적화를 향상시키는 데 사용될 수 있으며, 이는 달리 요구되는 영상화 조성물의 총 용량을 감소시킬 수 있다.

[0091] 광범위한 상자성 금속이 킬레이트화에 적합하다. 적합한 금속은 22 내지 29(포함), 42, 44 및 58 내지 70(포함)의 원자 번호를 갖고, 2 또는 3의 산화 상태를 갖는 것들을 포함한다. 이러한 금속의 예는 크롬(III), 망간(II), 철(II), 코발트(II), 니켈(II), 구리(II), 프라세오디뮴(III), 네오디뮴(III), 사마륨(III), 가돌리늄(III), 테르븀(III), 디스프로슘(III), 홀름(III), 에르븀(III), 이터븀(III), 및 바나듐(II)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. X-선 영상화와 같은 다른 상황에서 유용한 이온은 란타늄(III), 금(III), 납(II), 및 특히 비스무트(III)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0092] 국소화 연구에 적합한 본 발명의 펩타이드 및 융합 펩타이드를 표지하는 데 사용될 수 있는 방사성동위원소 중에는 감마-이미터, 양전자-이미터, X-선-이미터 및 형광-이미터가 있다. 펩타이드 및 융합 단백질을 표지하기

위한 적절한 방사성동위원소는 아스타틴²¹¹, 브롬⁷⁶, ¹⁴탄소, ¹¹탄소, ⁵¹크롬, ³⁶염소, ⁵⁷코발트, ⁵⁸코발트, 구리⁶⁷, 구리⁶⁴, ¹⁵²유로퓸, 불소¹⁸, 갈륨⁶⁷, 갈륨⁶⁸, ³수소, 요오드¹²³, 요오드¹²⁴, 요오드¹²⁵, 요오드¹²⁶, 요오드¹³¹, 인듐¹¹¹, 인듐^{113m}, ⁵⁹철, ¹⁷⁷루테튬, 수은¹⁰⁷, 수은²⁰³, ³²인, 레늄¹⁸⁶, 레늄¹⁸⁸, 루테튬⁹⁵, 루테튬⁹⁷, 루테튬¹⁰³, 루테튬¹⁰⁵, 레늄^{99m}, 레늄¹⁰⁵, 레늄¹⁰¹, ⁷⁵셀레늄, ³⁵황, 테크네튬^{99m}, 텔루륨^{121m}, 텔루륨^{122m}, 텔루륨^{125m}, 툴륨¹⁶⁵, 툴륨¹⁶⁷, 툴륨¹⁶⁸, 및 이트륨⁹⁰을 포함한다. 할로젠은 표지로서 다소 상호교환적으로 사용될 수 있다. 감마-이미터인 요오드¹²³ 및 테크네튬^{99m}은 또한, 이러한 방사성 금속이 감마 카메라로 검출 가능하고 생체내 영상화에 유리한 반감기를 갖기 때문에, 사용될 수 있다. PET 영상화에 적합하고 펩타이드 영상화에 적합한 반감기를 갖는 양전자-이미터인 ¹⁸-불소 또는 ¹²⁴요오드가 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 펩타이드 및 융합 펩타이드는 접합된 금속 킬레이터, 예컨대, DTPA(다이에틸렌트리아민펜타아세트산)를 통해 인듐¹¹¹ 또는 테크네튬^{99m}으로 또는 Cys 잔기를 함유하는 플랭킹 펩타이드에 공유적으로 직접 표지될 수 있다.

[0093] 방사성 표지된 펩타이드 또는 융합 펩타이드는 당 분야에 널리 공지된 방법에 따라 생산될 수 있다. 예를 들어, 이들은 소듐 또는 포타슘 요오다이드 및 소듐 하이포아염소산염과 같은 화학적 산화제, 또는 락토퍼옥시다제와 같은 효소적 산화제와의 접촉에 의해 요오드화될 수 있다. 본 발명에 따른 펩타이드 또는 융합 펩타이드는 리간드 교환 공정에 의해, 예를 들어, 퍼테크네테이트를 제1주석 용액으로 환원시키고, 환원된 테크네튬을 세파텍스 칼럼 상에 킬레이트화하고, 펩타이드를 이러한 칼럼에 적용함으로써, 또는 직접 표지화 기술에 의해, 예를 들어, 퍼테크네테이트, 환원제, 예컨대, SnCl₂, 완충 용액, 예컨대, 소듐-포타슘 프탈레이트 용액, 및 펩타이드를 인큐베이션함으로써, 테크네튬^{99m}으로 표지될 수 있다. 펩타이드에 금속성 이온으로서 존재하는 방사성동위원소를 결합시키기 위해 종종 사용되는 중간 작용기는 앞서 언급된 바와 같이 다이에틸렌트리아민펜타-아세트산(DTPA) 및 에틸렌 다이아민테트라-아세트산(EDTA)이다.

[0094] 다른 유용한 표지는 형광 표지, 발색 표지, 및 비오틴 표지를 포함한다. 형광 표지는 로다민, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 플루오레세인 소듐, 레노그라핀, 및 텍사스 레드 설포닐 클로라이드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 및 융합 펩타이드는 2차 결합 리간드에, 또는 발색 기질과 접촉 시 착색된 생성물을 생성할 효소(효소 태그)에 연결될 수 있다. 적합한 효소의 예는 우레아제, 알칼리성 포스포타제, (양고추냉이) 하이드로젠 퍼옥시다제 및 글루코스 옥시다제를 포함한다. 2차 결합 리간드는 비오틴 및 아비딘 또는 스트렙타비딘 화합물을 포함한다. 이러한 표지의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 미국특허 제3,817,837호; 제3,850,752호; 제3,939,350호; 제3,996,345호; 제4,277,437호; 제4,275,149호 및 제4,366,241호에 기재되어 있으며; 각각은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0095] 본 발명은 대상체에서 아밀로이드를 검출하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 유효량의 본 발명의 하나 이상의 펩타이드 또는 융합 펩타이드를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계, 및 아밀로이드에 결합된 펩타이드 또는 융합 펩타이드를 검출하는 단계를 포함한다. 펩타이드는 방사성동위원소와 같은 영상화제로 표지될 수 있다. 펩타이드는 침착물에 대해 특이적 결합 친화성을 가지며 결합이 검출 가능하다. 아밀로이드에 대한 펩타이드 또는 융합 펩타이드의 결합은 MRI, CAT 스캔, PET 영상화, 초음파 영상화, SPECT 영상화, X-선 영상화, 형광 영상화, 또는 방사성핵종 영상화에 의해 검출될 수 있다.

[0096] 일부 예에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 개체에게 검출 가능한 양의 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 투여될 검출 가능한 양은 수행될 검출의 유형에 기초할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료의 검출 가능한 양은 대상체에게 투여될 때 영상화에 의해 검출될 수 있기에 충분한 양일 수 있다. 개체에게 투여되는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 검출 가능한 양은 개체의 연령, 성별 및 체중, 개체의 특정 반응, 선량측정, 제형, 및 기구-관련 인자와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 이러한 인자의 최적화는 당 분야의 기술 수준 내에 있다. 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 검출 가능한 양은 또한 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 투여 방식에 따라 달라질 수 있다.

[0097] 일부 예에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 비경구, 암 주변부(paracancerally), 경점막, 경피, 근육내, 정맥내, 피내, 피하, 복강내, 뇌실내, 또는 두개내 투여된다. 일부 예에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 정맥내 투여된다. 다른 예에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 복강내 투여된다.

- [0098] 당업자는 유효량의 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료가 단일 용량으로 투여될 수 있거나, 다중 용량을 투여함으로써 달성될 수 있음을 추가로 이해할 것이다. 일부 예에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 투여는 플러싱 용액(flushing solution)을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 플러싱 용액, 예를 들어, 염수는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 투여 직후, 또는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 투여 후 설정된 기간 후에 투여될 수 있다. 다른 예에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 투여 후 특정 기간 동안 대사 및 배설될 수 있다.
- [0099] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료로 아밀로이드를 검출하는 단계를 포함한다. 본 방법의 일부로서 검출될 수 있는 아밀로이드의 예는 아밀로이드형성 형태의 면역글로불린 중쇄(AH), β_2 -마이크로글로불린(A β_2 M), 트랜스타이레틴 변이체(ATTR), 아밀로이드 베타(A β), 아포지단백질 AI(AApoAI), 아포지단백질 AII(AApoAII), 겔솔린(AGel), 리소자임(ALys), 백혈구 화학주성 인자(Alect2), 피브리노겐 a 변이체(AFib), 시스타틴 변이체(ACys), 칼시토닌(ACal), 락타헤린(AMed), 섬 아밀로이드 폴리펩타이드(AIAPP), 프로락틴(APro), 인슐린(AIns), 프리온 단백질(APrP); α -시누클레인(A α Syn), 타우(ATau), 심방 소동맥 노 인자(AANF), 또는 IAAP, 및 다른 아밀로이드형성 펩타이드를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 방법은 ATTR, AL 및/또는 ALECT2 아밀로이드를 검출하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 ATTR, AL 및 Alect2 아밀로이드를 구별하는 단계를 포함한다.
- [0100] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다. 아밀로이드 질환의 유형은 산발성 아밀로이드증일 수 있거나, 유전적 성분, 예를 들어, 유전성 아밀로이드증을 가질 수 있다. 아밀로이드 질환의 일부 비제한적인 예는 제II형 당뇨병의 AA 아밀로이드증, AL 아밀로이드증, AH 아밀로이드증, A β 아밀로이드증, ATTR 아밀로이드증, Alect2 아밀로이드증 및 IAPP 아밀로이드증, 알츠하이머병, 다운 증후군, 네덜란드 유형의 아밀로이드증을 갖는 유전성 뇌출혈, 뇌 베타-아밀로이드 혈관병증, 해면상 뇌병증, 갑상선 종양, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 타우병증, 헌팅틴병, 노인성 전신성 아밀로이드증, 가족성 혈액투석, 노인성 전신 노화, 노화 뇌하수체 장애, 의원성 증후군, 해면상 뇌병증, 반응성 만성 염증, 갑상선 종양, 골수종 또는 다른 형태의 암이 있다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형은 전신 아밀로이드 질환이다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형은 AL 아밀로이드증, ATTR 아밀로이드증, 또는 ALECT2 아밀로이드증이다.
- [0101] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함한다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 각각의 형태의 질환에서 아밀로이드의 해부학적 분포는 특정 패턴을 가질 수 있는 것으로 사료된다. 예를 들어, ATTR 아밀로이드증에서 아밀로이드 침착은 심장 및 말초 신경에서 우세한 반면, 또 다른 일반적인 아밀로이드증인 AL 아밀로이드증은 아밀로이드 침착의 가변 패턴을 나타내며, 아밀로이드는 예를 들어, 심장, 비장, 간, 신장, 말초 신경, 위장관, 근육, 폐, 및 림프절에서 관찰된다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 방법은 심장, 비장, 간, 신장, 말초 신경, 위장관, 근육, 폐, 뇌 및 림프절 중 하나 이상에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 장기는 복흉부(abdominothoracic) 장기이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 장기는 심장, 비장, 간 또는 신장이다.
- [0102] 일부 실시형태에서, 본 방법에서와 같이 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계는 각 장기에 대한 장기 흡수값을 결정하는 것을 포함한다. 장기 흡수는 당업자에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 장기 흡수값은 개체의 각 장기에서 검출된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 상대적 또는 절대 수준을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값 비율은 상대적 흡수값이다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값은 각 장기에 대한 표준 흡수값이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 표준 흡수값은 비-반응성 조직 또는 샘플, 예를 들어, 혈액에서 검출된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 양에 대한, 반응성 장기, 예를 들어, 심장에서 검출된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다. 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 양은, 예를 들어, 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료로부터의 검출 가능한 신호를 정량화함으로써, 예를 들어, 이미지에서 픽셀 값을 계산함으로써, 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표준 흡수값은 장기에서 검출된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 양, 및 혈액에서 검출된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 양의 비율로서 결정된다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴

을 나타낸다.

[0103] 다른 예에서, 아밀로이드 질환의 유형을 결정하기 위한 방법은 아밀로이드-반응성 제체 또는 검출 염료를 투여하는 단계 및 2개 이상의 장기에 대한 장기-대-장기 비율을 계산하는 단계를 포함한다. 일부 예에서, 2개 이상의 장기에 대한 장기-대-장기 비율을 계산하는 단계는 제1 장기에 대한 장기 흡수값과 제2 장기에 대한 장기 흡수값 사이의 비율을 계산하는 것을 포함한다. 일부 예에서, 장기-대-장기 비율은 간-대-심장, 비장-대-심장, 비장-대-간, 비장-대-신장, 신장-대-심장, 및 신장-대-간으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 예에서, 장기-대-장기 비율은 심장-대-비장 비율이다. 일부 예에서, 장기-대-장기 비율은 0 내지 1, 1, 또는 1 초과이다. 일부 예에서, 장기-대-장기는 개체에서 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다.

[0104] 일부 실시형태에서, 장기 흡수값 또는 장기-대-장기 비율은 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값 또는 장기-대-장기 비율은 컷-오프 또는 역치 값을 초과하는 경우에만 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 장기-대-장기 비율이 아밀로이드 질환의 유형에 대해 1.4인 경우에는, 1.4 이상의 장기-대-장기 비율이 개체에 대해 계산되는 경우 이러한 유형의 아밀로이드 질환의 진단이 이루어질 것이다. 또 다른 비제한적인 예로서, 장기 흡수값 컷-오프가 아밀로이드 질환의 유형에 대해 1.4인 경우에는, 1.4 미만의 장기-대-장기 비율이 개체에 대해 계산된 경우 그러한 유형의 아밀로이드 질환의 진단이 적절하지 않다. 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 특정 컷-오프 또는 역치 값은 아밀로이드 질환의 유형, 질환 진행, 환자 인구통계, 투여되는 아밀로이드-반응성 제체 또는 검출 염료, 및 사용되는 검출 방법에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값 또는 장기-대-장기 컷-오프 또는 역치 값은 아밀로이드-반응성 제체 또는 검출 염료의 장기 분포로부터의 데이터로부터 계산된다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값 또는 장기-대-장기 컷오프 또는 역치 값은 특정 유형의 아밀로이드 질환을 갖는 집단으로부터의 데이터로부터 계산된다.

[0105] 바람직하게는, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 장기 흡수값 또는 장기-대-장기 흡수 비율 컷-오프 또는 역치 값은 수용체 조작자 특성 곡선을 사용하여 결정된다. 당 분야에서 이해되는 바와 같이, 수용체 작동 특성 곡선, 또는 ROC 곡선은 2개의 집단인, 아밀로이드 질환을 갖는 환자, 및 대조군, 예를 들어, 아밀로이드 질환이 없는 집단을 구별하기 위한 특정 특징의 성능의 플롯이다. 전체 집단(즉, 환자 및 대조군)에 걸친 데이터는 단일 특징의 값(예를 들어, 장기 흡수값)에 기반하여 오름차순으로 정렬된다. 그 다음, 그 특징에 대한 각각의 값에 대해, 데이터에 대한 참 양성 및 거짓 양성 비율이 결정된다. 참 양성 비율(민감도)은 고려 중인 특징에 대한 값 초과 사례 수를 계산한 다음 총 환자 수로 나누어 결정된다. 거짓 양성 비율(특이성)은 고려 중인 특징에 대한 값 초과 대조군의 수를 계산한 다음 총 대조군의 수로 나누어 결정된다.

[0106] ROC 곡선은 단일 특징뿐만 아니라 다른 단일 출력에 대해 생성될 수 있고, 예를 들어, 둘 이상의 특징의 조합은 수학적으로 함께 부가되어(덧셈, 드로잉(drawn), 곱셈 등), 단일 총 값을 제공할 수 있으며, 이는 ROC 곡선에 플롯될 수 있다. 또한, 조합이 단일 출력값을 초래하는 다수의 특징의 임의의 조합이 ROC 곡선에 플롯될 수 있다. 이러한 특징들의 조합은 시험을 포함할 수 있다. ROC 곡선은 시험의 거짓 양성 비율(1-특이성)에 대한 시험의 참 양성 비율(민감도)의 플롯이다. ROC 곡선 아래의 면적은 주어진 샘플 집단에 대한 성능 지수일 수 있고, 시험 대상체를 분류하는 데 완전히 무작위 반응을 제공하는 완전한 시험에 대한 시험 범위는 1 내지 0이다. 임의의 진단 적용에서와 같이, ROC 곡선 아래의 면적은 모델의 예측력을 나타내고, 한 모델의 예측력을 다른 모델과 비교하는 데 사용될 수 있다. ROC 곡선을 사용하여, 높은 신뢰도로 개체에서 아밀로이드 질환 및/또는 아밀로이드 유형을 진단하기 위한 컷-오프 값이 선택될 수 있다.

[0107] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제체 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계, 또는 아밀로이드-반응성 제체 또는 검출 염료의 장기-대-장기 비율을 계산하는 단계는 영상화 데이터를 분석하는 것을 포함한다. 영상화 데이터는 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료의 영상화를 가능하게 할 수 있는 당 분야에 공지된 임의의 절차에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 아밀로이드-반응성 제체 또는 검출 염료는 양전자 방출 단층촬영(PET), 컴퓨터 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)에 의해 검출될 수 있다. 특정 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제체 또는 검출 염료는 PET/CT(동시 컴퓨터 단층촬영 영상을 갖는 PET) 또는 PET/MRI(동시 자기 공명 영상을 갖는 PET)와 같은 조합된 영상화 방법에 의해 검출될 수 있다. 영상화 절차는 개체의 관찰 영역의 하나 이상의 이미지를 생성할 수 있다. 특정 실시형태에서, 영상화는 하나 초과 이미지 생성하고, 이러한 다수의 이미지는 조합, 오버레이, 추가, 감산, 컬러 코딩되거나, 달리 융합되고, 당 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 수학적으로 조작될 수 있다. 생성된 이미지는, 예를 들어, 프린터 종이, 인화지 또는 필름 상에 "하드(hard)" 이미지로서, 또는 예를 들어, 비디오 또

는 LCD 스크린과 같은 스크린 상의 이미지로서 디스플레이될 수 있는 디지털 또는 아날로그 이미지일 수 있다.

- [0108] 일부 실시형태에서, PET 이미지는 관심 영역(ROI) 방법을 사용하여 분석된다. 일부 실시형태에서, 이미지는 평면 이미지이다. 일부 실시형태에서, 이미지는 관상, 축 또는 시상 이미지이다.
- [0109] 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료에 대한 장기 분포 데이터를 획득하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 장기 분포 데이터는 이미지이다. 본 발명에서 구현된 영상화 절차를 사용하여 생성된 이미지는 당 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, PET 또는 SPECT 스캔으로부터 유도된 이미징 데이터는 밝기가 미리 결정된 임계값 또는 평균 백그라운드보다 큰 개별 픽셀 또는 픽셀 그룹을 확인하는 프로세서에 입력될 수 있고, 확인된 픽셀은 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료의 존재를 나타내는 것으로서 특징될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 이미지 데이터는 스캔되어 프로세서에 입력된 이미지로부터 유도될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 이미지 상의 브라이트 스팟(bright spot)을 확인하는 유사한 공정이 이미지에서 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료를 위치시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 이미지의 분석은 이미지에서 방사성표지된 단백질의 양, 이미지의 영역 또는 부위, 또는 이미지 상의 특정 스팟과 상관될 수 있는, 출력 밝기의 세기, 농도, 강도 또는 이들의 조합을 결정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 다른 영역 또는 스팟보다 더 큰 세기를 갖는 이미지 상의 구역 또는 스팟은, 예를 들어, 아밀로이드 침착물을 표적으로 하는 더 높은 농도의 방사성표지된 단백질을 보유할 수 있고, 따라서 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료가 국소화되는 구역에 부착된 더 높은 농도의 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료를 가질 수 있다.
- [0110] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 투여된 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 가능한 염료가 표적화되는 관심 영역의 공간적 위치에 의해 이미지를 분석하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 투여된 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료의 약동학의 분석은 아밀로이드-반응성 시약 또는 염료의 적절한 주사 시점에 대한 정보를 제공할 수 있다. 방사성표지된 단백질의 존재와 상관관계가 있는 이미지 상의 영역, 부위, 또는 스팟을 확인함으로써, 아밀로이드의 존재 또는 부재가 결정될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료가 농축되는 영역 또는 스팟을 확인하는 것은 아밀로이드의 존재를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료의 존재와 상관관계가 있는 이미지는 개체에서 아밀로이드 질환을 진단하는 데 사용된다.
- [0111] 일부 실시형태에서, 방법은 장기 분포 패턴에 기초하여 아밀로이드 질환의 유형의 진단을 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 특정 장기 분포 패턴은 특정 유형의 아밀로이드 질환을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 심장 대 비장, 심장 대 간, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 또는 신장 대 간 비율이 ATTR을 진단하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장, 심장 대 간, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 또는 신장 대 간 비율이 ALECT2를 진단하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장, 심장 대 간, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 또는 신장 대 간 비율이 AL을 진단하는 데 사용된다.
- [0112] 일부 실시형태에서, 상이한 유형의 아밀로이드 질환은 상이한 상대적 장기 대 장기 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, 하나의 특정 유형의 아밀로이드 질환은 다른 것보다 더 높은 간 대 심장 비율을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, ATTR로 진단된 개체에 대한 심장 대 비장 비율은 AL로 진단된 개체에 대한 심장 대 비장 비율보다 더 높다. 일부 실시형태에서, ATTR로 진단된 개체에 대한 심장 대 비장 비율은 ALECT2로 진단된 개체에 대한 심장 대 비장 비율보다 더 높다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장 비율이 1 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장 비율이 1.2 초과, 1.3 초과, 1.4 초과 또는 1.5 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장 비율이 1.5 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장 비율이 1.4 미만, 1.3 미만, 1.3 미만, 또는 1 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다.
- [0113] 일부 실시형태에서, 심장 대 신장 비율은 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 신장 비율은 AL로 진단된 개체의 심장 대 신장 비율보다 ATTR로 진단된 개체에서 더 높다. 일부 실시형태에서, 심장 대 신장 비율은 ALECT2로 진단된 개체에서 더 높다. 일부 실시형태에서, 심장 대 신장 비율이 1 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 신장 비율이 1.2 초과, 1.3 초과, 1.4 초과 1.5, 1.6 초과, 또는 1.8 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 신장 비율이 1.8 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 신장 비율이 1.6 미만, 1.5 미만, 1.4 미만, 또는 1 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다.
- [0114] 일부 실시형태에서, 심장 대 간 비율은 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서,

심장 대 간 비율은 AL로 진단된 개체의 심장 대 신장 비율보다 ATTR로 진단된 개체에서 더 높다. 일부 실시형태에서, 심장 대 간 비율은 ALECT2로 진단된 개체에서 더 높다. 일부 실시형태에서, 심장 대 간 비율이 1 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 간 비율이 1.6 초과, 1.8 초과, 2.0 초과, 2.2 초과, 또는 2.3 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 간 비율이 2.3 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 간 비율이 2.2 미만, 2.0 미만, 1.8 미만, 또는 1.6 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다.

- [0115] 일부 실시형태에서, 간 대 비장 비율은 아밀로이드 질환의 유형을 진단하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 간 대 비장 비율이 0.7 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 간 대 비장 비율이 .8 초과, 0.9 초과, 1.0 초과, 또는 1.2 초과인 경우, 개체는 ATTR로 진단된다. 일부 실시형태에서, 간 대 비장 비율이 1.2 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 간 비율이 0.9 미만, 0.8 미만, 또는 1.7 미만인 경우, 개체는 AL 또는 ALECT2로 진단된다.
- [0116] 일부 실시형태에서, 간 대 심장 비율이 0.3 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 간 대 심장 비율이 0.4 초과, 0.5 초과, 0.6 초과, 또는 0.7 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 간 대 심장 비율이 0.3 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 간 대 심장 비율이 0.4 미만, 0.6 미만, 또는 0.7 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다.
- [0117] 일부 실시형태에서, 비장 대 심장 비율이 0.5 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 비장 대 심장 비율이 0.6 초과, 0.7 초과, 또는 0.8 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 비장 대 심장 비율이 0.5 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 비장 대 심장 비율이 0.6 미만, 0.7 미만, 또는 0.8 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다.
- [0118] 일부 실시형태에서, 비장 대 간 비율이 9 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 비장 대 간 비율이 10 초과, 11 초과, 또는 12 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 비장 대 간 비율이 9 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 비장 대 간 비율이 10 미만, 11 미만, 또는 12 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다.
- [0119] 일부 실시형태에서, 신장 대 심장 비율이 0.5 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 신장 대 심장 비율이 0.6 초과, 0.7 초과, 또는 0.8 초과인 경우, 개체는 AL로 진단된다. 일부 실시형태에서, 신장 대 심장 비율이 0.5 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다. 일부 실시형태에서, 신장 대 심장 비율이 0.6 미만, 0.7 미만, 또는 0.8 미만인 경우, 개체는 ATTR 또는 ALECT2로 진단된다.
- [0120] 일부 실시형태에서, 장기 대 장기 비율은 표준 흡수값 비율(SUVR)을 기반으로 한다. 일부 실시형태에서, SUVR은 기준 조직으로서 혈액 풀을 사용하여 계산된다. 일부 실시형태에서, SUVR은 장기에서 아밀로이드 검출제 또는 염료의 양을 혈액 풀 비율로 나눔으로써 각각의 장기에 대해 계산된다. 일부 실시형태에서, 혈액 풀은 정맥 또는 동맥이다. 일부 실시형태에서, 혈액 풀은 흉부 대동맥의 내강이다.
- [0121] 일부 실시형태에서, 심장에서 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 ATTR을 갖는 개체에서 가장 높다. 일부 실시형태에서, 간에서 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 AL을 갖는 개체에서 가장 높다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 ALECT2를 갖는 개체의 비장에서 가장 높다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 ALECT2를 갖는 개체의 신장에서 가장 높다.
- [0122] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 ALECT2를 갖는 개체의 심장에서 가장 낮다. 일부 실시형태에서, 간에서 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 ATTR을 갖는 개체에서 가장 낮다. 일부 실시형태에서, 비장에서 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 ATTR을 갖는 개체에서 가장 낮다. 일부 실시형태에서, 신장에서 아밀로이드-반응성 체제 또는 검출 염료의 수준은 ATTR을 갖는 개체에서 가장 낮다.
- [0123] 일부 실시형태에서, 특정 유형의 아밀로이드 질환을 진단하기 위한 컷오프 값은 특정 p 값에 기초하여 선택된다. 일부 실시형태에서, 컷오프는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만, 0.005 미만, 또는 0.001 미만의 p-값을 제공하도록 선택된다.
- [0124] 일부 실시형태에서, 특정 유형의 아밀로이드 질환을 진단하기 위한 컷오프 값은 요망되는 민감도에 기초하여 선택된다. 일부 실시형태에서, 컷오프는 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도

90% 또는 적어도 95%의 민감도를 제공하도록 선택된다.

[0125] 일부 실시형태에서, 컷오프 값은 원하는 특이성(즉, 상이한 유형의 아밀로이드 질환을 구별하는 능력)에 기반하여 선택된다. 일부 실시형태에서, 컷오프는 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 특이성을 제공하도록 선택된다.

[0126] 당업자는 본 명세서에 논의된 각각의 비율이 이의 역수로 용이하게 변환될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 2:1(2)의 심장 대 비장 비율은 1:2(0.5)의 비장 대 심장 비율과 동일하다.

[0127] **II. 치료 방법**

[0128] 본 발명의 일부 양태는 아밀로이드 반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴에 기초하여 아밀로이드 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포를 측정하는 단계, 및 질환의 유형에 기초하여 치료제를 선택하는 단계를 포함하는, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

[0129] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계, 및 하나 이상의 장기에 대한 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 염료의 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드 질환의 유형에 기초하여 치료를 선택하는 단계를 추가로 포함한다.

[0130] 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 수득하는 단계(여기서, 장기 분포 패턴은 특정 유형의 아밀로이드 질환을 나타냄), 및 아밀로이드 질환에 기초하여 치료를 투여하는 단계를 포함한다.

[0131] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 펩타이드, 용합 단백질, 소분자 화합물, 또는 항체 또는 단편을 포함한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 펩타이드는 서열번호 1 내지 14 중 어느 하나로 제시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 아밀로이드-반응성 펩타이드를 포함한다.

[0133] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 장기 분포 패턴을 결정하기 위해 검출 가능한 표지를 포함하는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 형광 표지, 화학발광 태그 또는 방사성표지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 방사성표지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 ¹²⁴I-p5+14이다. 다른 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 플로르베타피르, 플로르베타벤, 또는 플루테메타몰이다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 p5+14를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 반응성 제제는 방사성표지된다. 일부 실시형태에서, 방사성표지는 ¹¹C, ¹⁸F, ¹¹¹In, ^{99m}Tc, 및 ¹²³I, ¹²⁴I 또는 ¹²⁵I이다. 일부 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 방사성표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드는 ¹²⁴I-표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드이다. 다른 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 ¹²⁴I-p5+14를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 플로르베타피르, 플로르베타벤, 또는 플루테메타몰이다.

[0134] 특정 다른 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 형광 표지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 형광-표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 ThT이다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 비경구, 암 주변, 경점막, 경피, 근육내, 정맥내, 피내, 피하, 복강내, 뇌실내, 또는 두개내 투여된다. 일부 예에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0135] 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 하나 이상의 장기에 대한 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 소정 유형의 아밀로이드 질환을 치료하기 위한 방법은 심장, 비장, 간, 신장, 말초 신경, 위장관, 근육, 폐, 뇌 및 림프절 중 하나 이상에서 아

밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 장기는 복흉부 장기이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 장기는 심장, 비장, 간 또는 신장이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계는 각각의 장기에 대한 장기 흡수값을 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값은 각 장기에 대한 표준 흡수값이다. 일부 실시형태에서, 표준 흡수값은 장기에서 검출된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 양, 및 혈액에서 검출된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 양의 비율로서 결정된다. 일부 실시형태에서, 장기 흡수값은 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 나타낸다.

[0136] 다른 실시형태에서, 하나 이상의 장기에서 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계는 2개 이상의 장기에 대한 장기-대-장기 비율을 계산하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 장기에 대한 장기-대-장기 비율을 계산하는 단계는 제1 장기에 대한 장기 흡수값과 제2 장기에 대한 장기 흡수값 사이의 비율을 계산하는 것을 포함한다. 일부 예에서, 장기-대-장기 비율은 간-대-심장, 비장-대-심장, 비장-대-간, 비장-대-신장, 신장-대-심장, 및 신장-대-간으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 예에서, 장기-대-장기 비율은 심장-대-비장 비율이다. 일부 실시형태에서, 비율은 이러한 비율 중 임의의 비율의 역수이다.

[0137] 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 것은 PET, CT, MRI, SPECT, PET/CT, PET/MRI, 또는 다른 영상화 기술에 의해 생성된 영상화 데이터의 분석을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 시약 또는 검출 염료의 장기 분포 패턴을 측정하는 단계는 관심 영역의 공간적 위치에 의한 이미지의 분석을 포함한다.

[0138] 일부 실시형태에서, 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 장기 분포 패턴은 아밀로이드 질환의 유형에 기초하여 특정 치료를 선택하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 방법은 장기 분포 패턴에 기초하여 아밀로이드 질환의 유형의 진단을 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 특정 장기 분포 패턴은 특정 유형의 아밀로이드 질환을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 심장 대 비장, 심장 대 간, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 또는 신장 대 간 비율이 ATTR을 진단하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장, 심장 대 간, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 또는 신장 대 간 비율이 ALECT2를 진단하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 심장 대 비장, 심장 대 간, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 또는 신장 대 간 비율이 AL을 진단하는 데 사용된다.

[0139] 일부 실시형태에서, 방법은 전신성 아밀로이드증을 치료하거나 치료를 선택하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법으로 진단 및/또는 치료될 수 있는 일부 예시적인 아밀로이드 질환은 II형 당뇨병, 알츠하이머병, 갑상선 종양, 파킨슨병, 타우병증, 노인성 전신성 아밀로이드증, 가족성 혈액투석, 노인성 전신 노화, 노화 뇌하수체 장애, 의인성 증후군, 반응성 만성 염증, 갑상선 종양, 골수종 또는 다른 형태의 암의 AA 아밀로이드증, AL 아밀로이드증, AH 아밀로이드증, A β 아밀로이드증, ATTR 아밀로이드증, ALECT2 아밀로이드증 및 IAPP 아밀로이드증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 전신성 아밀로이드증에 대한 치료를 선택하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 질환을 치료하는 방법은 AL 아밀로이드증, ATTR 아밀로이드증, 또는 ALECT2 아밀로이드증에 대한 치료를 선택하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 ATTR 아밀로이드증, AL 아밀로이드증, 또는 ALECT2 아밀로이드증에 대한 표적화된 요법이다.

[0140] 일부 실시형태에서, 치료는 소분자, 항체, 펩타이드, 단백질, 핵산, 및/또는 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, 치료는 특정 유형의 아밀로이드 질환에 특이적인 표적화된 치료이다.

[0141] 일부 실시형태에서, 치료는 ATTR 아밀로이드증, AL 아밀로이드증, 또는 ALECT2 아밀로이드증에 대한 표적화된 요법이다. 일부 실시형태에서, 치료는 ATTR 아밀로이드증에 대한 표적화된 요법이다. 일부 실시형태에서, 치료는 TTR 사량체 안정화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, TTR 사량체 안정화제는 에피갈로카테킨-3-갈레이트(EGCG), AG-10, CHF5074, 타파미디스 또는 디플루니살이다. 일부 실시형태에서, 치료는 미스폴딩된 TTR에 결합하는 항체 또는 단백을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 PRX004이다. 일부 실시형태에서, 치료는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 TTR 사일런서이다. 일부 실시형태에서, TTR 사일런서는 파티시란(patisiran)(ALN-TTR02), 부트리시란(vutrisiran), 이노테르센(inotersen) 또는 AKCEA-TTR-LRx이다. 일부 실시형태에서, 치료는 ATTR 아밀로이드 파괴자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 독시시클린, 타우로우르소데옥시콜산, 또는 혈청 아밀로이드 P(SAP)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 장기 이식을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 간 이식을 포함한다.

[0142] 다른 실시형태에서, 치료는 AL 아밀로이드증에 대한 표적화된 요법이다. 일부 실시형태에서, 치료는

보르테오맙, 익사조맙, 또는 카질포맙을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 항체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 다라투맙, CAEL-101, 엘로투주맙, 또는 벨란타맙 마포도틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 줄기 세포 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 코르티코스테로이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다.

[0143] 일부 실시형태에서, 방법은 아밀로이드증을 갖는 환자에 대한 잠재적인 요법을 제거하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 방법은 한 유형의 아밀로이드증을 진단하고 다른 유형의 아밀로이드증에 대한 요법을 제거하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 방법은 ALECT2를 진단하고 AL 또는 ATTR 아밀로이드증에 대한 요법을 제거하는 데 사용된다.

[0144] 일부 실시형태에서, 방법은 특정 유형의 아밀로이드증에 특이적인 요법을 개발하기 위해 아밀로이드증의 유형을 구별하는 데 사용된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 방법은 ALECT2 아밀로이드증을 갖는 개체를 확인하고 ALECT2 아밀로이드증에 특이적인 요법을 개발하는 데 사용된다.

[0145] **III. 키트**

[0146] 본 발명의 일부 양태는 본 명세서에 기재된 방법으로 개체에서 아밀로이드 질환의 유형을 진단 또는 검출하기 위한 키트를 제공한다.

[0147] 일부 실시형태에서, 키트는 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료 및 사용 설명서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 검출 가능한 표지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 ¹²⁴I-p5+14이다. 다른 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 플로르베타피르, 플로르베타벤, 또는 플루테메타몰이다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 ThT이다.

[0148] 일부 실시형태에서, 방사성표지는 ¹¹C, ¹⁸F, ¹¹¹In, ^{99m}Tc, 및 ¹²³I, ¹²⁴I 또는 ¹²⁵I이다. 일부 실시형태에서, 방사성 표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 방사성표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드는 ¹²⁴I-표지된 아밀로이드-반응성 펩타이드이다. 다른 실시형태에서, 아밀로이드 질환의 유형을 진단하기 위한 방법은 ¹²⁴I-p5+14를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 방사성표지된 아밀로이드-반응성 제제 또는 검출 염료는 플로르베타피르, 플로르베타벤, 또는 플루테메타몰이다.

[0149] 일부 실시형태에서, 설명서는 하나 이상의 장기에서 아밀로이드 반응성 제제 또는 검출 염료를 검출하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아밀로이드 반응성 제제 또는 검출 염료는 혈액, 심장, 폐, 신장 또는 비장에서 검출된다.

[0150] 일부 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 장기에 대한 SUVR 비율을 계산하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시형태에서, SUVR은 기준 조직으로서 혈액 풀을 사용하여 계산된다. 일부 실시형태에서, SUVR은 장기에서 아밀로이드 검출제 또는 염료의 양을 혈액 풀 비율로 나눔으로써 각각의 장기에 대해 계산된다. 일부 실시형태에서, 혈액 풀은 정맥 또는 동맥이다. 일부 실시형태에서, 혈액 풀은 흉부 대동맥의 내강이다.

[0151] 일부 실시형태에서, 설명서는 장기 대 장기 비율을 결정하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 장기 대 장기 비율은 간 대 심장, 비장 대 심장, 비장 대 간, 비장 대 신장, 신장 대 심장, 신장 대 간, 또는 이들 비율 중 임의의 비율의 역수이다.

[0152] 일부 실시형태에서, 키트는 장기 대 장기 비율에 기초하여 진단을 제공하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0153] 일부 실시형태에서, 키트는 아밀로이드 질환을 치료하기 위한 치료제를 포함한다.

[0154] **실시예**

[0155] **실시예 1 - PET/CT를 사용하여 영상화된 환자의 장기에서 ¹²⁴I-p5+14 흡수의 정량화.**

[0156] 이 실시예는 PET 이미지로부터의 데이터를 사용하여 아밀로이드 유형의 분화를 설명한다.

[0157] 환자에서 아밀로이드 침착물의 영상화

[0158] 양전자 방출 단층촬영/x선 컴퓨터 단층촬영(PET/CT) 이미지를, ¹²⁴I-p5+14의 1/2상 시험의 최초 26-환자 코호트

에 등록된, 경쇄-관련(AL) 아밀로이드증, 트랜스시테인-관련(ATTR) 아밀로이드증 및 백혈구 화학주성 인자 2-관련(ALECT2) 아밀로이드증 환자로부터 획득하였다. $^{124}\text{I-p5+14}$ 영상화제는 PET/CT에 의해 대상체에서 아밀로이드를 영상화하는 데 사용될 수 있는 방사성표지된 아밀로이드-반응성 폴리펩타이드이다. $^{124}\text{I-p5+14}$ 는 심장, 간, 비장, 및 신장에서 아밀로이드 침착물을 검출하는 데 사용될 수 있고, $^{124}\text{I-p5+14}$ 를 사용하여 획득된 PET/CT 이미지로부터의 데이터는 용이하게 정량화될 수 있다.

[0159] 장기의 결정:혈액 흡수

[0160] 관심 영역(ROI) 방법을 사용하여 PET 이미지를 수동으로 분석하였다. 관상, 측 또는 시상의 평면 이미지를 사용하여, 정확한 해부학적 배치를 안내하기 위해 CT 데이터를 사용하여 ROI를 관심 장기에 배치하였다. 주요 혈관이 존재하는 장기의 영역을 피하기 위해 주의를 기울였다. ROI는 조직의 평균 영역을 포함하기에 충분히 크거나, 특정 부위 또는 해부학적 관심 영역에 집중되었다. ROI로부터의 데이터를 기록하고, 단위 부피당 평균 방사능(Bq/cc)을 결정하였다.

[0161] 기준 조직으로서 혈액 풀을 사용하여 표준 흡수값 비율(SUVr)을 계산하였다. 이 연구를 위해, CT 이미지에서 확인된 대동맥궁 바로 원위인 흉부 대동맥의 내강이 혈액 풀 ROI로 제공되었다. 주의 깊게 배치된 혈액 풀 ROI의 방사능을 결정하였다(Bq/cc). 이후, 조직 방사능을 혈액 풀 방사능으로 나누어 각 장기(심장, 비장, 간, 및 왼쪽 신장)에 대한 SUVr을 계산하여, 장기-대-혈액 풀 비율(장기:혈액 풀 비율)을 산출하였다.

[0162] 장기:혈액 흡수를 $^{124}\text{I-p5+14}$ 의 1/2상 시험의 최초 26-환자 코호트에 등록된 AL, ATTR 및 ALECT2 환자에 대해 계산하였다. 환자 코호트에 대한 장기:혈액 흡수값은 도 2에 요약되어 있다. 전체 집단에 대한 평균 값의 분석은 도 3에 도시된 관계를 산출하였다. 분석은 이러한 환자 코호트 각각에 대한 $^{124}\text{I-p5+14}$ 의 장기-특이적 흡수의 명백한 차이를 나타내었으며, 여기서,

[0163] 심장 - ATTR>AL>ALECT2

[0164] 간 - AL>ALECT2>>ATTR

[0165] 비장 - ALECT2>AL>>ATTR

[0166] 신장 - ALECT2>AL>>ATTR

[0167] 이러한 관계는 AL을 ATTR 아밀로이드증과 구별하기 위한 알고리즘의 개발을 가능하게 하였다.

[0168] ATTR로부터 AL의 분화

[0169] 첫 번째 단계로서, 왜도(skewness) 및 첨도 메트릭(kurtosis metrics)을 사용하여 각 장기에 대한 분포를 정규성에 대해 분석하였다. 평균보다 3.29 표준 편차 이상인 이상치를 이후 목록 방식으로 배제하였다. 도 4는 이상치 데이터 포인트를 배제한 후의 데이터셋을 보여준다. 이상치-배제된 데이터를 사용한 평균 값의 재-분석은 도 5에 도시된 장기-특이적 관계를 나타내었다. 집단으로부터 이상치를 제거한 후, 하기 관계가 관찰되었다:

[0170] 심장 - ATTR>AL>ALECT2

[0171] 간 - ALECT2>ATTR>ATTR

[0172] 비장 - ALECT2>>AL>ATTR

[0173] 신장 - ALECT2>AL>ATTR

[0174] 두 번째 단계로서, AL과 ATTR을, 및 ATTR과 AL을 구별하는 능력을 수용체 작동자 특성(ROC) 분석을 사용하여 평가하였다. ROC 곡선을 개별 장기에 대한 SUVr 값 및 하나의 장기 대 다른 장기의 비율을 사용하여 AL 및 ATTR에 대해 생성하였다(초기에 도 5에 도시된 데이터에 기초함). AUC에 대한 유의성 및 95% 신뢰 구간(95% CI)으로서, 곡선 아래 면적(AUC)을 결정하였다. AL과 ATTR을 구별할 최적의 컷오프 수에 대한 민감도 및 특이성 값을 또한 현재 데이터 셋트를 사용하여 결정하였다.

[0175] 표 2는 ATTR에 대한 ROC 분석의 결과를 요약한 반면, 도 6은 심장 흡수에 대한 ROC 곡선을 보여주며, 도 7A 내지 도 7f는 ATTR에서 장기-대-장기 흡수 비율에 대한 ROC 곡선을 보여준다. 표 3은 AL에 대한 ROC 분석의 결과를 요약한 반면, 도 7A 내지 도 7C는 개별 장기 흡수에 대한 ROC 곡선을 보여주며, 도 8A 내지 도 8F는 AL에서 장기-대-장기 흡수 비율에 대한 ROC 곡선을 보여준다.

표 2

ATTR을 검출하기 위한 수용체 작동자 특성(ROC).

비율	AUC	AUC 95% CI	p-값	컷-오프	민감도	특이성
심장	0.80	0.60 – 1.00	0.03	2.50	71.4%	78.6%
심장/비장	0.96	0.87 – 1.00	0.002	1.40	100%	75%
심장/간	0.91	0.74 – 1.00	0.004	2.27	85.7%	91.7%
심장/신장	0.92	0.80 – 1.00	0.003	1.62	100%	81.8%
간/비장	0.88	0.71 – 1.00	0.013	0.99	83.3%	90.0%
간/신장	0.60	0.31 – 0.89	0.50	-	-	-
신장/비장	0.75	0.51 – 1.00	0.10	-	-	-

[0176]

표 3

AL을 검출하기 위한 수용체 작동자 특성(ROC).

비율	AUC	AUC 95% CI	p-값	컷-오프	민감도	특이성
간	0.74	0.52 – 0.97	0.083	-	-	-
비장	0.90	0.76 – 1.00	0.007	1.01	83.3%	83.3%
신장	0.74	0.51 – 0.97	0.094	-	-	-
간/심장	0.91	0.74 – 1.00	0.004	0.47	83.3%	85.7%
비장/심장	0.96	0.87 – 1.00	0.002	0.56	83.3%	83.3%
비장/간	0.88	0.71 – 1.00	0.013	10.6	80.0%	83.3%
비장/신장	0.75	0.51 – 1.00	0.10	-	-	-
신장/심장	0.92	0.80 – 1.00	0.003	0.63	81.1%	100.0%
신장/간	0.60	0.31 – 0.89	0.50	-	-	-

[0177]

[0178]

ATTR 환자의 검출을 위해, 심장-대-비장 SUVR 비율을 계산하여, $p = 0.002$ 및 0.96의 AUC로, 최적의 방법을 제공하였다. 1.40의 컷오프 값을 사용하여, ATTR을 진단하기 위한 100 민감도 및 75% 특이성이 산출된다. 심장-대-신장 SUVR 비율은 약간 더 높은 특이성과 함께 유사하게 우수한 예측 값을 제공하였다.

[0179]

ATTR 환자에 대한 평균 심장-대-비장 SUVR 비율은 AL 환자에 대한 심장-대-비장 SUVR 비율보다 더 높다. 추가적으로, ALECT2 환자에 대한 제한된 데이터에 기초하여, 이 비율은 AL에서보다 ALECT2에서 훨씬 더 낮을 것으로 예상되며, 이는 더 많은 데이터 포인트로 AL을 ALECT2와 구별하는 것이 가능할 것임을 시사한다. AL, ATTR 및 ALECT2 환자에 대한 본 발명자의 현재 데이터셋에 기반하여, 다중 비교와 함께 일원 ANOVA를 사용하여 ALECT2 환자의 비장 SUVR은 AL($p = 0.02$) 및 ATTR($p = 0.002$) 환자 둘 모두보다 유의하게 더 높다.

[0180]

이러한 분석의 결과는 개별 장기에 대한 SUVR 값 또는 보다 정확하게는 심장-대-비장 SUVR 비율 또는 심장-대-신장 SUVR 비율과 같은 장기-대-장기 비율이 ATTR 아밀로이드증과 AL 아밀로이드증을 구별하고 잠재적으로 ALECT2 아밀로이드증과, AL과 ATTR 아밀로이드증 둘 모두를 구별하는 데 사용될 수 있음을 나타낸다.

[0181]

결론

[0182]

수득된 영상화 데이터를 사용하여, AL, ATTR 및 ALECT2 아밀로이드를 구별하는 데 사용될 수 있는, 심장 아밀로이드 양-대-비장 아밀로이드 양을 결정하였다. AL 환자(집단으로서)는 심장 및 비장 관여(involverment)를 갖기 때문에, 심장 아밀로이드 양-대-비장 아밀로이드 양 비율은 약 1이다. ATTR 환자는 심장 아밀로이드 관여를 갖지만 비장은 갖지 않으므로, 비율은 1 초과이다. ALECT2 환자는 많은 비장 아밀로이드 및 매우 적은(임의의 경우) 심장 아밀로이드를 가지므로 비율은 1보다 훨씬 미만이다. 현재 환자 집단에 기초하여, 심장-대-비장 비율의 계산은, 환자가 어떤 유형의 아밀로이드를 갖는지 일부 통계적 수준의 확실성(예를 들어, 90% 초과, 80% 초과 등)으로 결정하는 데 사용될 수 있다.

도면

도면1

피브릴 단백질	전구체 단백질	전신 및/또는 국소화됨	후천성 또는 유전적	표적 장기
AL	면역글로불린 경쇄	S,L	A,H	대개 CNS를 제외한, 모든 기관
AH	면역글로불린 중쇄	S,L	A	CNS를 제외한, 모든 기관
AA	(Apo)혈청 아밀로이드 A	S	A	CNS를 제외한, 모든 기관
ATTR	트랜스티레틴, 야생형	S	A	주로 수컷에서 심장, 폐, 인대, 건초
Aβ2M	트랜스티레틴, 변이체	S	H	PNS, ANS, 심장, 눈, 연수막
	β-2-마이크로글로불린, 야생형	S	A	근골격계
AApoAI	β-2-마이크로글로불린, 변이체	S	H	ANS
	아포지단백질 A I, 변이체	S	H	심장, 간, 신장, PNS, 고환, 후두 (C 말단 변이체) 피부 (C 말단 변이체)
AApoAII	아포지단백질 A II, 변이체	S	H	신장
AApoAIV	아포지단백질 A IV, 야생형	S	A	신장 수질 및 전신
AApoCII	아포지단백질 C II, 변이체	S	H	신장
AApoCIII	아포지단백질 C III, 변이체	S	H	신장
Agel	겔슬린, 변이체	S	H	PNS, 각막
ALys	리소자임, 변이체	S	H	신장
ALECT2	백혈구 화학주성 인자 2	S	A	신장, 주로
AFib	피브리노겐 α, 변이체	S	H	신장, 주로
ACys	시스테인 C, 변이체	S	H	PNS, 피부
ABri	ABriPP, 변이체	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, 변이체	L	H	CNS
Aβ	Aβ 단백질 전구체, 야생형	L	A	CNS
	Aβ 단백질 전구체, 변이체	L	H	CNS
AαSyn	α-시누데인	L	A	CNS
ATau	타우	L	A	CNS
APrP	프리온 단백질, 야생형	L	A	CJD, 치명적 불면증
	프리온 단백질, 변이체	L	H	CJD, GSS 증후군, 치명적 불면증
ACal	프리온 단백질 변이체	S	H	PNS
	(프로)칼시토닌	L	A	C-세포 갑상선 증양
AlApp	섬 아밀로이드 폴리펩타이드**	L	A	랑게르한섬 인슐린종
AANF	심방 소동맥 인자	L	A	심장의 심방
APro	프로락틴	L	A	뇌하수체 프로락틴종, 뇌하수체 노화 뇌하수체
AIns	인슐린	L	A	의인성, 국소 주사
ASPC***	폐 계면활성제 단백질	L	A	폐
AGal7	갈락틴 7	L	A	피부
ACor	코네오데스모신	L	A	각화 상피종, 모낭
AMed	락타헤린	L	A	노인 대동맥 매체
AKer	케라토-에피텔린	L	A	각막, 유전성
ALac	락토페린	L	A	각막
AOAAP	치아형성 범랑아세포 관련 단백질	L	A	치원성 증양
ASem1	세메노겔린 1	L	A	수정낭
AEnf	엔푸르비타이드	L	A	의인성
ACatK****	카텝신 K	L	A	증양 관련

도면2

장기:혈액 비율	1	2	3	4
심장	2.79	1.92	26.48	7.64
P1 AL	2.79	1.92	26.48	7.64
P2 AL	2.59	1.57	1.49	2.20
P3 AL	1.70	0.75	0.80	0.79
P6 AL	2.74	1.35	7.17	2.00
P7 AL	2.15	5.73	6.46	3.05
P9 AL	1.13	1.04	1.10	0.90
P10 AL	1.81	9.58	5.87	4.94
P11 AL	1.41	1.06	27.78	2.31
P12 AL	1.41	1.75	2.41	1.56
P15 AL	2.21	1.52	3.73	1.66
P16 AL	2.39	1.36	2.16	4.90
P17 AL	2.49	1.04	1.36	1.13
P20 AL	0.96	0.97	1.07	1.31
P22 AL	0.94	0.90	0.95	1.46
평균	1.98	2.28	6.76	2.65
SD	0.62	2.53	9.30	2.02

A

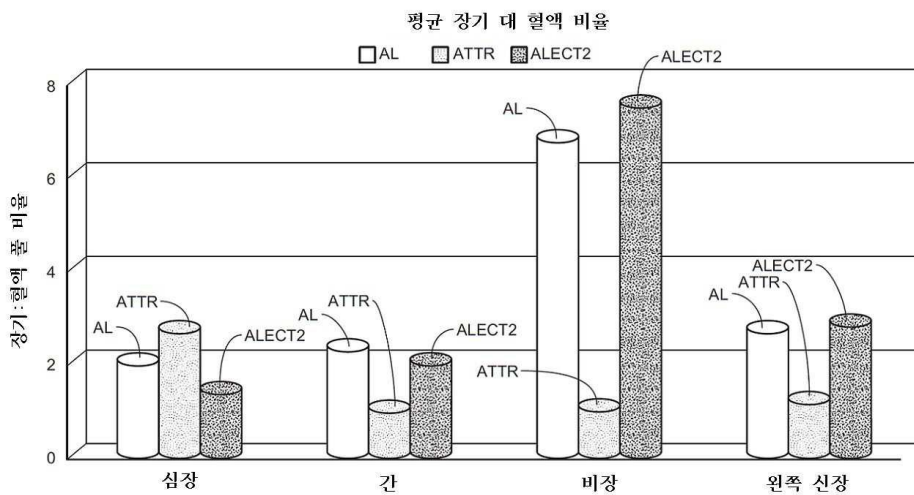
장기:혈액 비율	1	2	3	4
심장	2.58	0.99	0.94	1.01
P4 ATTR	2.58	0.99	0.94	1.01
P8 ATTR	3.35	1.25	1.48	1.63
P13 ATTR	3.01	0.80	0.90	1.19
P14 ATTR	1.84	0.81	0.74	0.60
P21 ATTR	2.51	0.88	0.86	1.35
P25 ATTR	2.82	0.98	0.78	1.21
P26 wtATTR	1.95	1.35	1.15	0.99
평균	2.66	0.95	0.98	1.16
SD	0.57	0.18	0.29	0.38

B

장기:혈액 비율	1	2	3	4
심장	1.14	1.48	8.52	3.24
P5 ALECT2	1.14	1.48	8.52	3.24
P19 ALECT	1.54	2.50	6.50	2.37
평균	1.34	1.99	7.51	2.81
SD	0.28	0.72	1.43	0.61

C

도면3



도면4

장기:혈액 비율	1	2	3	4
	심장	간	비장	왼쪽 신장
P1 AL	2.79	1.92		
P2 AL	2.59	1.57	1.49	2.2
P3 AL	1.7	0.75	0.8	0.79
P6 AL	2.74	1.35	7.17	2
P7 AL	2.15		6.46	3.05
P9 AL	1.13	1.04	1.1	0.9
P10 AL	1.81		5.87	
P11 AL	1.41	1.06		2.31
P12 AL	1.41	1.75	2.41	1.56
P15 AL	2.21	1.52	3.73	1.66
P16 AL	2.39	1.36	2.16	
P17 AL	2.49	1.04	1.36	1.13
P20 AL	0.96	0.97	1.07	1.31
P22 AL	0.94	0.9	0.95	1.46
평균	1.98	1.30	3.06	1.69
SD	0.62	0.36	2.37	0.71

A

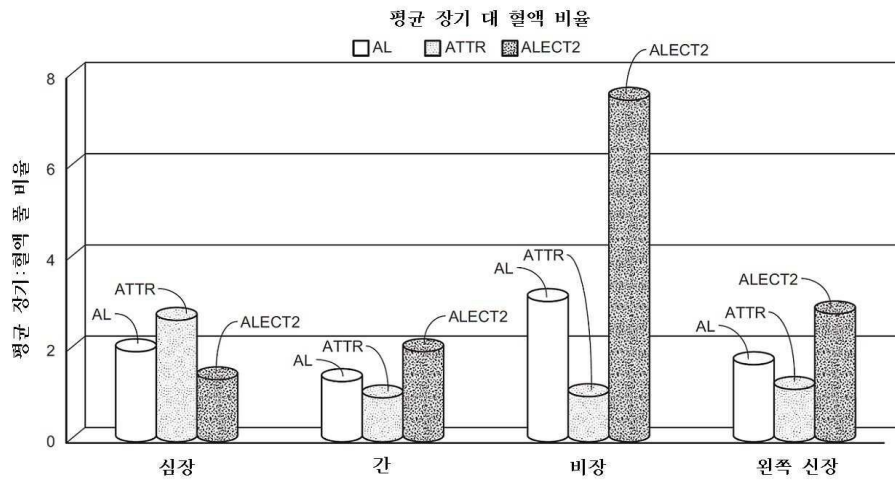
장기:혈액 비율	1	2	3	4
	심장	간	비장	왼쪽 신장
P4 ATTR	2.58	0.99	0.94	1.01
P8 ATTR	3.35	1.25	1.48	1.63
P13 ATTR	3.01	0.8	0.9	1.19
P14 ATTR	1.84	0.81	0.74	0.6
P21 ATTR	2.51	0.88	0.86	1.35
P25 ATTR	2.82	0.98	0.78	1.21
P26 wtATTR	1.95	1.35	1.15	0.99
평균	2.66	0.95	0.98	1.16
SD	0.57	0.19	0.29	0.39

B

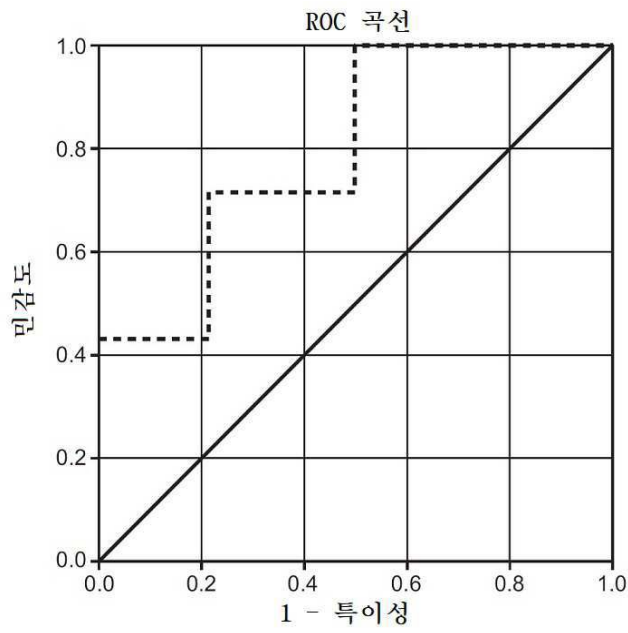
장기:혈액 비율	1	2	3	4
	심장	간	비장	왼쪽 신장
P5 ALECT2	1.14	1.48	8.52	3.24
P19 ALECT	1.54	2.50	6.50	2.37
평균	1.34	1.99	7.51	2.81
SD	0.28	0.72	1.43	0.61

C

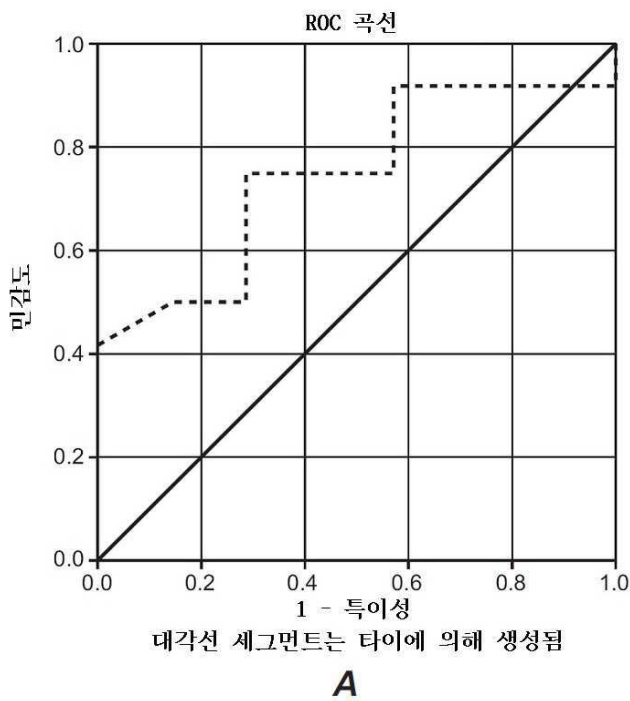
도면5



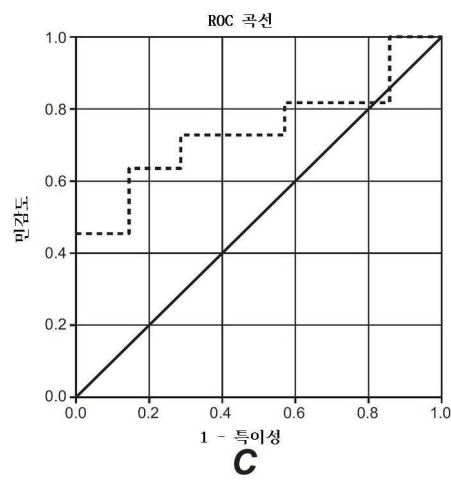
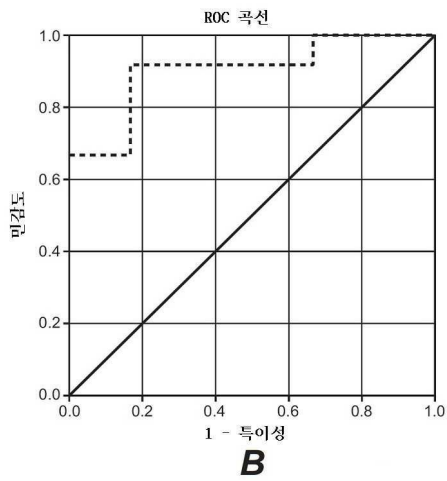
도면6



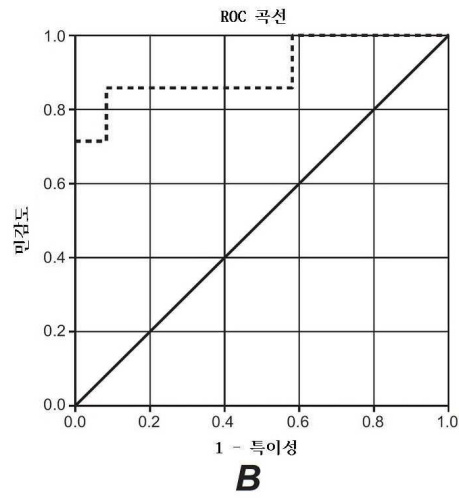
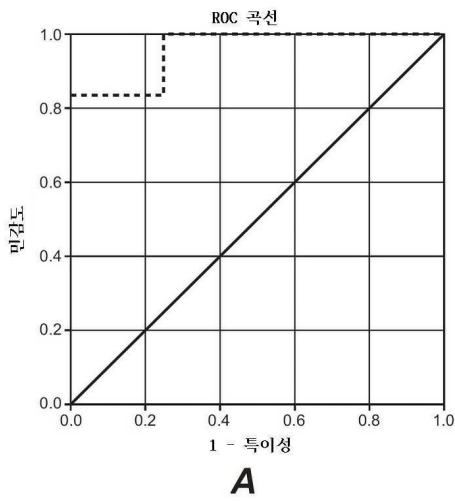
도면7a



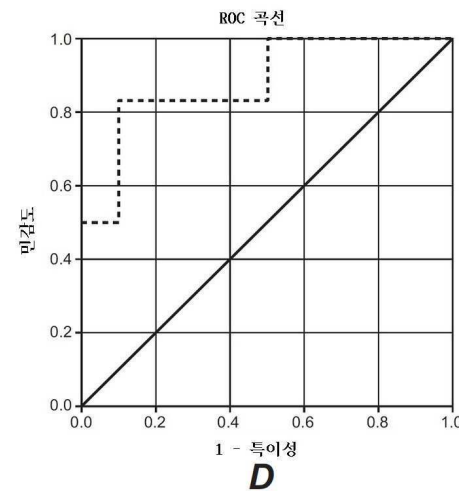
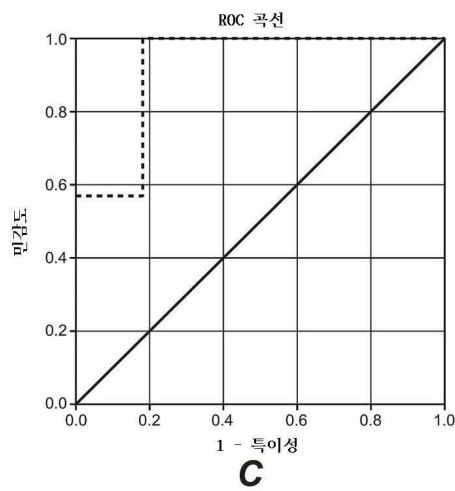
도면7bc



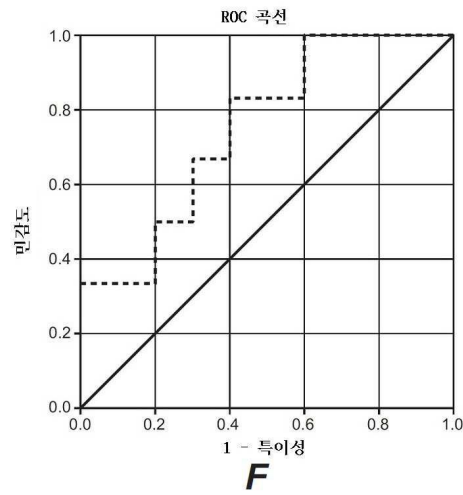
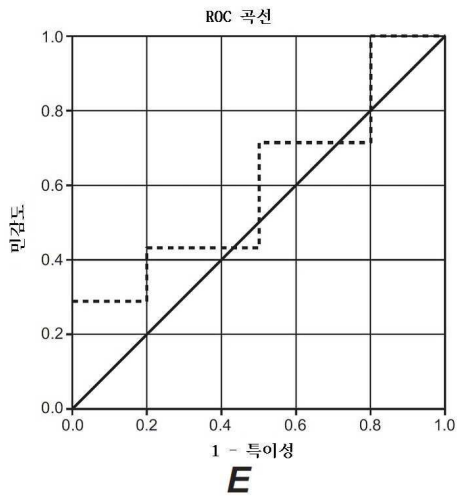
도면8ab



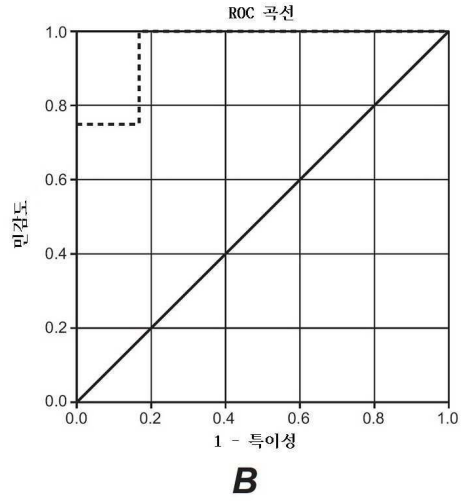
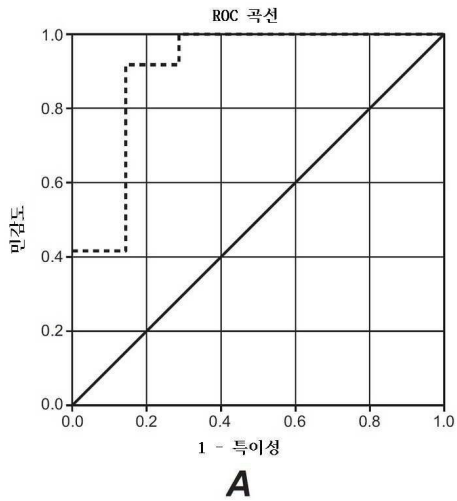
도면8cd



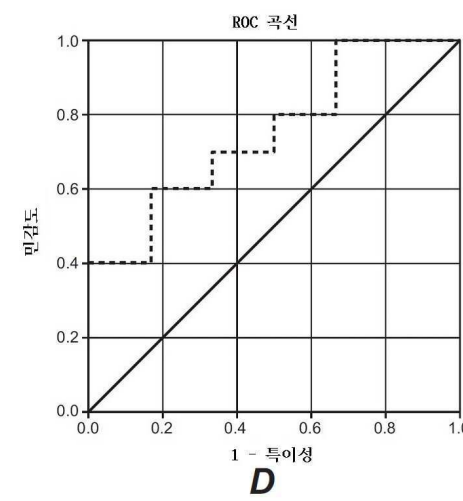
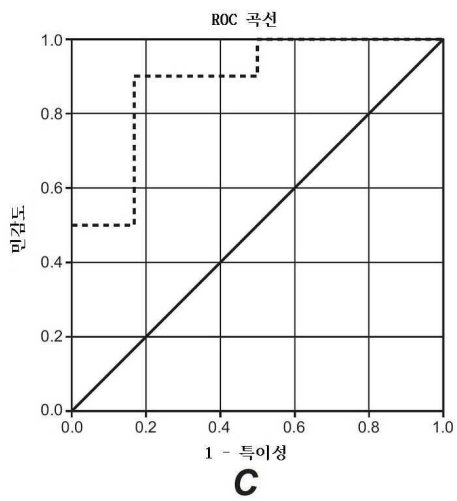
도면8ef



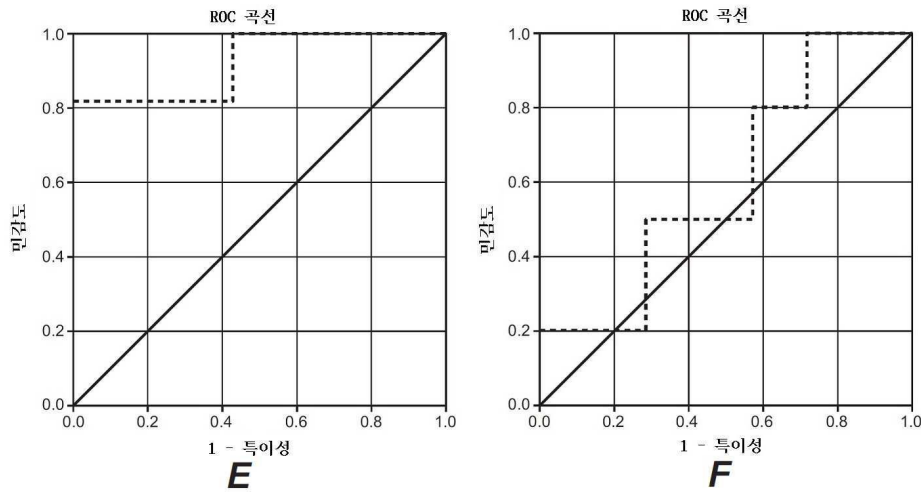
도면9ab



도면9cd



도면9ef



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION

<120> METHOD FOR DIAGNOSING AMYLOID DISEASES

<130> 16599-20004.40

<140> PCT/US2021/072729

<141> 2021-12-03

<150> US 63/121,779

<151> 2020-12-04

<160> 20

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Lys Ala Gln Lys Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys Gln Ala Gln Lys Ala

1

5

10

15

Gln Lys Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys Gln

20

25

<210> 2

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

Arg Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln Ala Gln Arg Ala

1 5 10 15

Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln

 20 25

<210> 3

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 3

Gly Ala Gln Gly Ala Gln Ala Gly Gln Ala Gly Gln Ala Gln Gly Ala

1 5 10 15

Gln Gly Ala Gln Ala Gly Gln Ala Gly Gln

 20 25

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 4

Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys

1 5 10 15

<210> 5

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Lys Ala Gln Ala Lys Ala Gln Ala Lys Ala Gln Ala Lys Ala Gln Ala

1 5 10 15

Lys Ala Gln Ala Lys Ala Gln Ala Lys Ala Gln Ala Lys

20 25

<210> 6

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Lys Ala Gln Gln Ala Gln Ala Lys Gln Ala Gln Gln Ala Gln Lys Ala

1 5 10 15

Gln Gln Ala Gln Ala Lys Gln Ala Gln Gln

20 25

<210> 7

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

Gln Ala Gln Lys Ala Gln Ala Gln Gln Ala Lys Gln Ala Gln Gln Ala

1 5 10 15

Gln Lys Ala Gln Ala Gln Gln Ala Lys Gln

20 25

<210> 8

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 8

Lys Ala Gln Lys Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys Gln Ala Gln Lys Ala

1 5 10 15

Gln Lys Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys Gln

20 25

<210> 9

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

Lys Thr Val Lys Thr Val Thr Lys Val Thr Lys Val Thr Val Lys Thr

1 5 10 15

Val Lys Thr Val Thr Lys Val Thr Lys Val

20 25

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

Val Tyr Lys Val Lys Thr Lys Val Lys Thr Lys Val Lys Thr Lys Val

1 5 10 15

Lys Thr

<210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

Ala Gln Ala Tyr Ser Lys Ala Gln Lys Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys

1 5 10 15

Gln Ala Gln Lys Ala Gln Lys Ala Gln Ala Lys Ala Lys Gln

20 25 30

<210> 12

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

Ala Gln Ala Tyr Ala Arg Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg

1 5 10 15

Gln Ala Gln Arg Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln

20 25 30

<210> 13

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

Lys Ala Gln Lys Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys Gln Ala Gln Lys Ala

1 5 10 15

Gln Lys Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys Gln Ala Gln Lys Ala Gln Lys

20 25 30

Ala Gln Ala Lys Gln Ala Lys Gln

35 40

<210> 14

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

Arg Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln Ala Gln Arg Ala

1 5 10 15

Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln Ala Gln Arg Ala Gln Arg

20 25 30

Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln

35 40

<210> 15

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 22,
24, 25, 27

<223> Xaa = Any amino acid including a modified amino acid that

is not charged

<220>

<221> VARIANT

<222> 2, 5, 9, 12, 16, 19, 23, 26

<223> Xaa = Any positively charged amino acid

<400> 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 16

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 2, 5, 7, 10, 13, 16, 19, 21, 24

<223> Xaa = Ile, Leu, Met, Val, Gly, Phe, Trp, Tyr, Ser, Thr, Asp, or a modified amino acid that is not charged

<220>

<221> VARIANT

<222> 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25

<223> Xaa = Arg, Lys, or His

<220>

<221> VARIANT

<222> 3, 6, 9, 12, 14, 17, 20, 23, 26

<223> Xaa = Ile, leu, Met, Val, Gly, Phe, Trp, Tyr, Ser, Thr, Asp, or a modified amino acid that is not charged

<400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 17

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 17

Ser Arg Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln Ala Gln Arg

1 5 10 15
Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln

20 25

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 18

Cys Gly Gly Tyr

1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 19

Gly Gly Gly Tyr

1

<210> 20

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 20

Cys Gly Gly Tyr Ser Arg Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg

1

5

10

15

Gln Ala Gln Arg Ala Gln Arg Ala Gln Ala Arg Gln Ala Arg Gln

20

25

30