(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0019190
(43) 공개일자 2019년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/564 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/564 (2013.01)
G01N 2800/104 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7001868
(22) 출원일자(국제) 2017년06월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년01월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/038392
(87) 국제공개번호 WO 2017/223117
국제공개일자 2017년12월28일
(30) 우선권주장
62/352,519 2016년06월20일 미국(US)
62/421,185 2016년11월11일 미국(US)

(71) 출원인
헬스텔 인크.
미국, 캘리포니아 94583, 샌 라몬, 카미노 라몬 2420, 스위트 125
(72) 발명자
로웨 마이클 윌리엄
미국 94583 캘리포니아주 샌 라몬 카미노 라몬 2420 스위트 125 헬스텔 인크. 내
타라소우 테오도르 마이클
미국 94583 캘리포니아주 샌 라몬 카미노 라몬 2420 스위트 125 헬스텔 인크. 내
멜닉 조나단 스콧
미국 94583 캘리포니아주 샌 라몬 카미노 라몬 2420 스위트 125 헬스텔 인크. 내
(74) 대리인
김진희, 김태홍

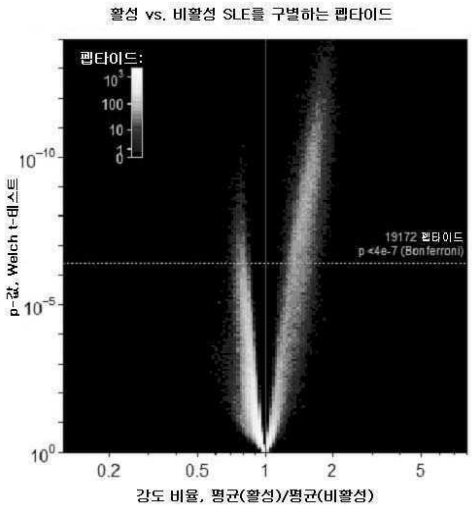
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **자가면역 질환의 진단 및 치료 방법**

(57) 요 약

본원에는 전신 홍반성 루푸스를 포함한 자가면역 질환의 검출 및 진단을 위한 방법, 어세이 및 장치가 제공된다. 본원에 제공된 방법, 어세이 및 장치는 현재의 전신 홍반성 루푸스 임상 평가 표준과 잘 연관된 펩타이드 어레이 상 말초 혈액 항체의 결합 패턴을 분석한다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
G01N 2800/56 (2013.01)
G01N 2800/60 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상자에서 자가면역 질병 활성을 결정하는 방법으로서,

(a) 펩타이드 어레이의 별개의 특징부 상의 복수의 다른 펩타이드를 포함하는 펩타이드 어레이에 대상자로부터 얻은 샘플을 접촉시키는 단계;

(b) 펩타이드 어레이 상의 펩타이드 세트에 대한, 샘플에 존재하는 항체의 결합을 검출하여 결합 신호 패턴을 얻는 단계로서, 펩타이드 세트가 자가면역 질병 활성을 가리키는 것인 단계; 및

(c) 일련의 질병 활성을 가진 기준 그룹 내 복수의 대상자로부터 얻은 기준 결합 신호와 상기 결합 신호를 비교하여 상기 대상자에서 자가면역 질병 활성의 존재 및/또는 중증도를 결정하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 10,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 50,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 100,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이 상의 다른 펩타이드가 침착되는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이 상의 다른 펩타이드가 계내(in situ) 합성되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 계내 펩타이드 합성이 20개 미만의 다른 아미노산을 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 시스테인, 메티오닌, 이소류신 및 트레오닌이 펩타이드 어레이의 합성 동안 제외되는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 자가면역 질환이 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류마티스성 관절염, 쇼그렌 질환, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 건선성 관절염, 피부경화증 및/또는 제1형 당뇨병을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 자가면역 질환이 전신 홍반성 루푸스(SLE)인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 적어도 12의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 높은 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 2 미만의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 적어도 12의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 2 미만의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트가 도 13a-13g에 나열된 하나 이상의 서열 모티프 또는 아미노산으로 100% 초과 압축(enrich)되는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 기준 샘플에서 자가면역 질환을 가리키는 펩타이드 세트의 평균 결합 신호가 더 높은 질병 활성을 갖는 상기 기준 그룹 내 대상자로부터의 상기 펩타이드의 평균 결합 신호보다 높은 질병 활성을 갖는 상기 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 방법.

청구항 17

제11항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, SLE를 가리키는 펩타이드 세트가 펩타이드 어레이 내 잔여 펩타이드와 비교시 적어도 하나 이상의 아미노산으로 적어도 150% 압축되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 펩타이드 세트가 자가면역 질병 활성을 가리키는 적어도 10개의 펩타이드, 적어도 20개의 펩타이드, 적어도 30개의 펩타이드, 적어도 40개의 펩타이드, 적어도 50개의 펩타이드, 적어도 60개의 펩타이드, 적어도 70개의 펩타이드, 적어도 80개의 펩타이드, 적어도 90개의 펩타이드 또는 적어도 100개의 펩타이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 얻어진 결합 신호 패턴이 낮은 질병 활성, 중간 질병 활성 및 심각한 질병 활성에서 선택된 상기 자가면역 질병 활성으로 분류되는 것인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 0.60-0.70, 0.70-0.79, 0.80-0.89, 또는 0.90-1.0 범위의 계산된 수신기 작동 특성(ROC) 곡선 하 면적(AUC)이 상기 대상자에서 자가면역 질병 활성의 존재 및/또는 중증도를 결정하는 것인 방법.

청구항 21

제11항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 일련의 질병 활성이 고 항-dsDNA 항체, 저 보체 단백질 C3, 저 보체 단백질 C4, 고 항핵 항체(ANA), 고 단백뇨, 협부 발진, CNS 증상(manifestation), 관절염, 혈구감소증, 원반형 발진, 구강 궤양, 신장 증상, 면역증상(immunologic), 광과민증 및 장막염을 포함하는 하나 이상의 임상적 병태의 존재에 의해 추가로 결정되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, 일련의 질병 활성이 하나 이상의 임상적 병태의 공지된 바이오마커의 존재에 의해 추가로 결정되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 대상자가 인간인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 샘플이 전혈, 혈장 또는 혈청에서 선택된 혈액 샘플인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 샘플이 혈청 샘플인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서, 샘플이 혈장 샘플인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 있어서, 샘플이 건조된 혈액 샘플인 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이 상의 적어도 10,000개의 다른 펩타이드가 적어도 5개의 아미노산 길이인 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이 상의 적어도 10,000개의 다른 펩타이드가 적어도 5-15개의 아미노산 길이인 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 적어도 10,000개의 다른 펩타이드가 20개 미만의 아미노산으로부터 합성되는 것인 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, 펩타이드 어레이 상의 적어도 10,000개의 다른 펩타이드가 시스테인, 메티오닌, 이소류신 및 트레오닌 중 하나 이상을 제외하고 합성되는 것인 방법.

청구항 32

샘플로부터 얻은 자가면역 질환을 가리키는 대상자의 면역시그니처(immunosignature)로서, 적어도 10,000개의 펩타이드를 포함하는 펩타이드 어레이 상의 펩타이드 세트로부터의 결합 패턴을 포함하는 면역시그니처.

청구항 33

제32항에 있어서, 펩타이드 어레이 상의 잔여 펩타이드와 비교시, 펩타이드 세트 내 적어도 하나의 아미노산의 적어도 150% 압축을 포함하는 면역시그니처.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 5,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 것인 면역시그니처.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 50,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 것인 면역시그니처.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 100,000개의 다른 펩타이드를 포함

하는 것인 면역시그니처.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 250,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 것인 면역시그니처.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 펩타이드 어레이가 적어도 330,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 것인 면역시그니처.

청구항 39

제32항 내지 제38항 중 어느 하나의 항에 있어서, 자가면역 질환이 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류마티스성 관절염, 쇼그렌 질환, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 건선성 관절염, 피부경화증 및/또는 제1형 당뇨병을 포함하는 것인 면역시그니처.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 있어서, 자가면역 질환이 전신 홍반성 루푸스(SLE)인 면역시그니처.

청구항 41

제40항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 평균 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 적어도 12의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 높은 것인 면역시그니처.

청구항 42

제40항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 평균 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 2 미만의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 면역시그니처.

청구항 43

제40항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 평균 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 적어도 12의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 면역시그니처.

청구항 44

제40항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 평균 결합 신호가 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용시 2 미만의 점수를 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 면역시그니처.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트가 도 13a-13g에 나열된 하나 이상의 서열 모티프 또는 아미노산으로 100% 초과 압축되는 것인 면역시그니처.

청구항 46

제32항 내지 제45항 중 어느 하나의 항에 있어서, 기준 샘플에서 자가면역 질환을 가리키는 펩타이드 세트의 평균 결합 신호가 더 높은 질병 활성을 갖는 상기 기준 그룹 내 대상자로부터의 상기 펩타이드의 평균 결합 신호보다 높은 질병 활성을 갖는 상기 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮은 것인 면역시그니처.

청구항 47

제32항 내지 제45항 중 어느 하나의 항에 있어서, 펩타이드 세트의 평균 결합 신호가 낮은 질병 활성, 중간 질병 활성 및 심각한 질병 활성에서 선택된 상기 질병 활성으로 분류되는 것인 면역시그니처.

청구항 48

제47항에 있어서, 얻어진 평균 결합 신호의 방법 수행능(performance)이 0.60-0.70, 0.70-0.79, 0.80-0.89, 또

는 0.90-1.0 범위의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 특징으로 하는 것인 면역시그니처.

청구항 49

제32항 내지 제48항 중 어느 하나의 항에 있어서, 일련의 질병 활성이 고 항-dsDNA 항체, 저 보체 단백질 C3, 저 보체 단백질 C4, 고 항핵 항체(ANA), 고 단백뇨, 협부 발진, CNS 증상, 관절염, 혈구감소증, 원반형 발진, 구강 궤양, 신장 증상, 면역증상, 광과민증 및 장막염을 포함하는 하나 이상의 임상적 병태의 존재에 의해 결정되는 것인 면역시그니처.

청구항 50

제32항 내지 제49항 중 어느 하나의 항에 있어서, 대상자가 인간인 면역시그니처.

청구항 51

제32항 내지 제50항 중 어느 하나의 항에 있어서, 샘플이 혈액 샘플인 면역시그니처.

청구항 52

제32항 내지 제51항 중 어느 하나의 항에 있어서, 혈액 샘플이 전혈, 혈장 또는 혈청에서 선택되는 것인 면역시그니처.

청구항 53

제32항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 있어서, 샘플이 혈청 샘플인 면역시그니처.

청구항 54

제32항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 있어서, 샘플이 혈장 샘플인 면역시그니처.

청구항 55

제32항 내지 제54항 중 어느 하나의 항에 있어서, 샘플이 건조된 혈액 샘플인 면역시그니처.

청구항 56

제32항에 있어서, 펩타이드 어레이 상의 적어도 10,000개의 다른 펩타이드가 5-15개의 아미노산 길이인 면역시그니처.

청구항 57

대상자에서 자가면역 질병 활성을 결정하는 시스템으로서,

(a) 계내 합성된 적어도 10,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 펩타이드 어레이로서, 대상자로부터 얻은 샘플이 어레이에 접촉되는 것인 펩티드 어레이;

(b) 상기 어레이 상의 펩타이드 세트에 대한, 상기 샘플에 존재하는 항체의 결합을 검출하여 결합 신호의 조합을 얻는 검출기; 및

(c) 기준 결합 신호의 조합 중 하나 이상의 그룹과 상기 결합 신호의 조합을 비교 및 분석하는 디지털 처리 장치로서, 상기 기준 결합 신호의 조합의 각 그룹이 복수의 건강한 대상자로부터 얻은 결합 신호의 조합을 포함하며, 이로 인해 대상자가 자가면역 질환을 갖는지 여부를 결정하는 것인 디지털 처리 장치

를 포함하는 시스템.

청구항 58

제57항에 있어서, 자가면역 질환이 SLE인 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 특허 출원은 미국 출원 일련 번호 62/352,519(2016년 6월 20일 출원); 및 미국 출원 일련 번호 62/421,185(2016년 11월 11일 출원)을 우선권으로 주장하며, 이의 각각은 그 전문을 본원에 참고 인용한다.

[0003] **본 발명의 배경**

[0004] 자가면역 질환 환자는 만성적으로 활성인 질환, 완화와 발적(flare) 순환의 반복, 또는 오랜 기간의 무활동을 경험할 수 있다. 환자 상태를 정확하게 검출하고 결정하는 것은 자가면역 질환으로 고통받는 환자의 치료적 성과를 개선시키기 위해 적절한 약물 요법을 처방하고, 치료 성과를 평가하며, 환자 하위그룹을 규정하고, 발적의 개시를 초기에 검출하는데 있어서 핵심이다.

발명의 내용

[0005] **본 발명의 요약**

[0006] 본 발명에서 제공하는 것은 대상자에서 면역 매개 질병 활성을 결정하거나 진단하기 위한 방법, 어세이 및 장치이다. 면역 매개 질병 활성은 제한 없이 자가면역 질병 활성, 감염성 질병 활성, 암 활성 및 당뇨병 활성을 포함한다.

[0007] 따라서, 본원에 개시되는 것은 대상자에서 자가면역 질병 활성을 결정하기 위한 방법, 어세이 및 장치이며, 상기 방법은 대상자로부터 얻은 샘플을, 펩타이드 어레이의 별개의 특징부 상에 복수의 다른 펩타이드를 포함하는 어레이에 접촉시키는 단계; 펩타이드 어레이 상에 있는 펩타이드 세트에 대한 샘플에 존재하는 항체의 결합을 검출하여 결합 신호 패턴을 얻는 단계로서, 펩타이드 세트는 자가면역 질병 활성을 가리키는 단계; 및 일련의 질병 활성을 가진 기준 그룹 내 복수의 대상자로부터 얻은 기준 결합 신호와 상기 결합 신호를 비교하여 상기 대상자에서 자가면역 질병 활성의 존재 및/또는 중증도를 결정하는 단계를 포함한다.

[0008] 일부 실시양태에서, 펩타이드 어레이는 적어도 10,000개의 다른 펩타이드, 적어도 50,000개의 다른 펩타이드 또는 적어도 100,000개의 다른 펩타이드를 포함한다. 다른 실시양태에서, 어레이 상의 다른 펩타이드가 침착된다. 다른 실시양태에서, 어레이 상의 다른 펩타이드가 계내(in situ) 합성된다. 다른 실시양태에서, 펩타이드의 계내 합성은 20개 미만의 다른 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스테인, 메티오닌, 이소류신 및 트레오닌은 펩타이드 어레이의 합성 동안 제외된다.

[0009] 일 실시양태에서, 자가면역 질환은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류마티스성 관절염, 쇼그렌 질환, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 건선성 관절염, 피부경화증 및/또는 제1형 당뇨병을 포함한다. 다른 실시양태에서, 자가면역 질환은 전신 홍반성 루푸스(SLE)이다. 다른 실시양태에서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호는 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용하였을 때 적어도 12점을 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 높다. 다른 실시양태에서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호는 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용하였을 때 2점 미만을 갖는 기준으로부터의 대상자에서 더 낮다. 일 실시양태에서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호는 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용하였을 때 적어도 12점을 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮다. 또다른 실시양태에서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트의 결합 신호는 SLEDAI 또는 SLEDAI-SELENA 채점 시스템을 사용하였을 때 2점 미만을 갖는 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮다. 또다른 실시양태에서, 기준 샘플에서 SLE를 가리키는 펩타이드 세트는 도 13a-13g에 나열된 하나 이상의 서열 모티프 또는 아미노산으로 100% 초과 압축(enrich)된다. 다른 실시양태에서, 기준 샘플에서 자가면역 질환을 가리키는 펩타이드 세트의 평균 결합 신호는 더 높은 질병 활성을 갖는 상기 기준 그룹에서의 대상자로부터의 상기 펩타이드의 평균 결합 신호보다 높은 질병 활성을 갖는 상기 기준 그룹으로부터의 대상자에서 더 낮다.

[0010] 다른 실시양태에서, SLE를 가리키는 펩타이드 세트는 펩타이드 어레이에서 잔여 펩타이드와 비교시 적어도 하나 이상의 아미노산으로 적어도 150% 압축된다. 다른 실시양태에서, 펩타이드 세트는 자가면역 질병 활성을 가리키는 적어도 10개의 펩타이드, 적어도 20개의 펩타이드, 적어도 30개의 펩타이드, 적어도 40개의 펩타이드, 적어

도 50개의 펩타이드, 적어도 60개의 펩타이드, 적어도 70개의 펩타이드, 적어도 80개의 펩타이드, 적어도 90개의 펩타이드를 포함하거나 또는 적어도 100개의 펩타이드를 포함한다. 일 실시양태에서, 얻어진 결합 신호 패턴은 낮은 질병 활성, 중간 질병 활성, 및 심각한 질병 활성에서 선택된 상기 자가면역 질병 활성으로 분류된다. 또다른 실시양태에서, 0.60-0.70, 0.70-0.79, 0.80-0.89, 또는 0.90-1.0 범위의 계산된 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)은 상기 대상자에서 자가면역 질병 활성의 존재 및/또는 중증도를 결정한다.

[0011] 다른 실시양태에서, 일련의 질병 활성은 고 항-dsDNA 항체, 저 보체 단백질 C3, 저 보체 단백질 C4, 고 항핵 항체(ANA), 고 단백뇨, 협부 발진, CNS 증상(manifestation), 관절염, 혈구감소증, 원반형 발진, 구강 궤양, 신장 증상, 면역증상(immunologic), 광과민증, 및 장막염을 포함하는 하나 이상의 임상적 병태의 존재에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 일련의 질병 활성은 고 항-dsDNA 항체, 저 보체 단백질 C3, 저 보체 단백질 C4, 고 항핵 항체(ANA), 고 단백뇨, 협부 발진, CNS 증상, 관절염, 혈구감소증, 원반형 발진, 구강 궤양, 신장 증상, 면역증상, 광과민증, 및 장막염을 포함하는 하나 이상의 임상적 병태의 존재에 의해 추가로 결정된다. 다른 실시양태에서, 일련의 질병 활성은 하나 이상의 임상적 병태의 공지된 바이오마커의 존재에 의해 추가로 결정된다.

[0012] 일 실시양태에서, 대상자는 인간이다. 또다른 실시양태에서, 샘플 혈액 샘플이다. 다른 실시양태에서, 혈액 샘플은 전혈, 혈장, 또는 혈청에서 선택된다. 일 실시양태에서, 샘플은 혈청 샘플이다. 다른 실시양태에서, 샘플은 혈장 샘플이다. 다른 실시양태에서, 샘플은 건조 혈액 샘플이다. 다른 실시양태에서, 적어도 펩타이드 어레이 상 10,000개의 다른 펩타이드는 적어도 5개의 아미노산 길이이다. 다른 실시양태에서, 펩타이드 어레이 상 적어도 10,000개의 다른 펩타이드는 적어도 5-15개의 아미노산 길이이다. 또다른 실시양태에서, 적어도 10,000개의 다른 펩타이드는 20개 미만의 아미노산으로부터 합성된다. 다른 실시양태에서, 펩타이드 어레이 상 적어도 10,000개의 다른 펩타이드는 시스테인, 메티오닌, 이소류신 및 트레오닌 중 하나 이상을 제외하고 합성된다.

[0013] 또한, 본원에 개시되는 것은 샘플로부터 얻은 자가면역 질환을 가리키는 대상자의 면역시그니처(immunosignature)이며, 여기서 면역시그니처는 적어도 10,000개의 펩타이드를 포함하는 펩타이드 어레이 상의 펩타이드 세트로부터의 결합 패턴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역시그니처는 펩타이드 어레이 상 잔여 펩타이드와 비교시 펩타이드 세트 내 적어도 하나의 아미노산의 적어도 150% 압축을 포함한다. 다른 실시양태에서, 펩타이드 어레이는 적어도 5,000개의 다른 펩타이드, 적어도 50,000개의 다른 펩타이드, 적어도 100,000개의 다른 펩타이드, 적어도 250,000개의 펩타이드, 적어도 330,000개의 펩타이드를 포함한다. 다른 실시양태에서, 펩타이드 어레이 상 적어도 10,000개의 다른 펩타이드는 5-15개의 아미노산 길이이다.

[0014] 또한 본원에 개시되는 것은 대상자에서 자가면역 질병 활성을 결정하는 시스템이며, 이 시스템은 (a) 계내 합성된 적어도 10,000개의 다른 펩타이드를 포함하는 펩타이드 어레이로서, 대상자로부터 얻은 샘플이 어레이에 접촉되는 것인 펩티드 어레이; (b) 상기 어레이 상의 펩타이드 세트에 대한, 상기 샘플에 존재하는 항체의 결합을 검출하여 결합 신호의 조합을 얻는 검출기; 및 (c) 기준 결합 신호의 조합 중 하나 이상의 그룹과 상기 결합 신호의 조합을 비교 및 분석하는 디지털 처리 장치로서, 상기 기준 결합 신호의 조합의 각 그룹은 복수의 건강한 대상자로부터 얻은 결합 신호의 조합을 포함하며, 이로 인해 대상자가 자가면역 질환을 갖는지 여부를 결정하는 디지털 처리 장치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 SLE이다.

[0015] **참고 인용**

[0016] 개별 공개공보, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되어진 것과 같이 본 명세서에 언급된 모든 공개공보, 특허 및 특허 출원은 본원에 참조로서 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0017] 특허 또는 출원 파일은 적어도 하나의 색상이 있는 도면을 포함한다. 색채 도면(들)을 포함하는 이 특허 또는 특허 출원 공개공보는 심사청구 및 필요한 관납료를 지불함으로서 제공된다.

본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구항에 구체적으로 기재되어 있다. 본 발명의 보다 바람직한 특징과 이점의 이해는 이하에 기술되는 실시예에 자세히 기술된 실시예에 따라 참조로서 이해되며, 실시예에는 본 발명의 원칙이 이용되고 있고 하기에 첨부되는 도면에 대한 설명이 있다.

도 1a에는 전신 홍반성 루푸스 진단 및 평가를 평가하는 데 사용되는 임상 및 실험실 증상의 SLEDAI 점수 시트가 도시된다.

도 1b에는 전신 홍반성 루푸스 진단 및 평가를 평가하는 데 사용되는 임상 및 실험실 증상의 SLEDAI 점수 시트의 연장이 도시된다.

도 2에는 연구에서의 SLE 환자의 요약이 도시된다.

도 3은 자가 단백질/항원이 펩타이드 마이크로어레이에서 면역시그니처의 상향조절 및 하향조절을 유도할 수 있는 방법을 나타내는 경로이다.

도 4는 활성 SLE 질환 대 비활성 SLE 질환을 구별하는 펩타이드의 볼케이노 플롯이다.

도 5는 SLEDAI 지수에 제시된 바와 같이 (항-dsDNA, UPCR(소변 단백질/크레아티닌 비율) 및 C3 단백질) 다양한 바이오마커와 비교시 질병 활성의 면역시그니처(IMS) 모델을 위한 수신기 작동 특성(ROC) 곡선이다.

도 6에는 SLE 대상자 간 t-테스트 p-값을 기반으로 한 상위 702개의 펩타이드의 히트 맵이 도시된다.

도 7에는 공지되고 추정되는 SLE 항원에 맵핑되는 면역시그니처(IMS) 펩타이드가 도시된다.

도 8에는 대상자의 교차 검증된 SVM 분류자 예측을 도시하며, 더 높은 SLE 활성이 완화와 쉽게 구별된다는 것을 입증한다.

도 9에는 공지된 바이오마커 항-dsDNA, C3, C4 및 UPCR에 대한 IMS 모델의 예측 능력의 비교가 도시된다. 데이타는 면역시그니처 모델이 SLEDAI 점수를 표준 바이오마커보다 잘 또는 더 잘 추정할 수 있다는 것을 예시한다.

도 10에는 환자의 질병 상태 및 활성 수준을 모니터링하기 위해 측정된 결합의 변화의 플롯이 도시된다. 이는 식별 펩타이드에서 얻어진 펩타이드 강도에 대해 SLEDAI 점수의 변화에 대한 엘라스틱 네트 모델을 맞춤으로써 행해졌다. 항체 결합이 변화하는 데이타 지원은 다른 바이오마커에서의 변화보다 SLEDAI에서의 변화와 더욱 밀접하게 관련된다.

도 11에는 면역시그니처가 바이오마커 어세이와 조합되는 경우 루푸스를 예측하고 SLEDAI 변화와 상호 관련하여 개선된 것이 도시된다.

도 12는 완화와 비교시 SLEDAI 점수가 증가함에 따라 증가하는 면역 반응의 차이를 추가로 입증한다.

도 13a-13g에는 SLEDAI 점수로부터의 진단과 상호 관련되는 펩타이드로 압축되는 펩타이드 모티프 및 아미노산이 도시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **본 발명의 상세한 설명**

[0019] 면역 매개 질환, 예컨대 자가면역 질환을 검출하고 진단하는 것은, 정확하거나 올바른 진단을 받기 어려운 시간을 갖는 환자에게 어려운 일이다. 자가면역 질환은 이환율 및 사망률의 주요 원인으로 남는다. 많은 경우에, 환자는 종종 상기 질환의 밀접한 관련성으로 인해 다른 자가면역 병태로 오진된다. 현재에는 자가면역 질환 또는 질병의 검출 및 평가에 이용가능한 신뢰성있는 바이오마커가 없다. 예를 들어 전신 홍반성 루푸스와 관련된 발적의 신속한 치료는 더 나은 즉각적인 결과는 없지만 누적 만성 장기 손상을 예방한다. 따라서, 질병 활성의 민감하고 특이적인 진단은 여전히 충족되지 않은 중요한 임상적 니즈가 남아 있다. 문헌[Oglesby et al, Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. Applied Health Economics & Health Policy. 12(2):179-90, 2014; Lisnevskaia et al, systemic lupus erythematosus. Lancet. 384(9957):1878-88, 2014] 참조.

[0020] 임상 연구 대신에 일반적인 접근법은 대상자의 자가면역 병태의 생리학적 및 생화학적 증상을 평가하기 위한 채점 시스템의 사용이다. 예를 들면, 임상 대상자에 대한 루푸스 활성의 가장 일반적으로 사용되는 연구는 전신 홍반성 루푸스 질병 활성 지수(SLEDAI)이다. SLEDAI는 24개의 임상 증상 및 실험실 테스트 목록, 예컨대 발작, 정신병, 유기 뇌 증후군, 시각 장애, 다른 신경학적 문제, 탈모, 새로운 발진, 근육 약화, 관절염, 혈관 염증, 구강 염증, 심호흡에 따른 흉통 악화 및 흉막염 및/또는 심막염의 증상 및 발열이다. 분석된 실험실 결과는 요검사 테스트, 혈액 보체 수준, 증가된 항-DNA 항체 수준, 낮은 혈소판 및 낮은 백혈구 수를 포함한다. 각 항목은 지난 10일 동안 환자에게 이러한 증상이 존재 또는 부재하였는지 여부를 기초로 점수가 매겨진다. 도 1a 및 도 1b 참조.

[0021] SLEDAI 지수는 기관 침습을 비롯한 다른 임상 및 실험실 테스트 카테고리의 가중치를 필요로 한다. 예를 들면, 관절 통증 및 신장 질환은 각각 4배가 되지만, 중추신경계 신경 증상은 8배가 된다. 할당된 가중치 평가는 이어서 0-105 범위의 최종 점수로 합산되며, 20보다 큰 점수는 특이하거나 희귀하다. 하지만, 이러한 점수를 분류하는 방법에 대한 합의가 없지만, 6 이상의 SLEDAI 점수는 치료가 필요한 활성 질병과 일치하는 것으로 나타났고,

3 미만의 점수는 일반적으로 비활성이 되는 것으로 간주된다. 4-15의 점수는 가볍거나 중간정도의 질환을 가리키고, 15보다 큰 점수는 심각한 것으로 간주된다. 임상적으로 의미있는 차이는 6점의 개선 또는 8점의 악화로 보고되었다.

[0022] SLEDAI 평가는 SELENA-SLEDAI 발적 지수로도 공지된 SELENA(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) 시험으로 보정되었다. SELENA-SLEDAI가 각 항목의의 임상 활성의 정의에 관한 일부 설명을 제공하지만, SLEDAI 분석으로 개발되고 특성화된 기본 전제 및 채점 시스템은 유의적으로 변화지 않았다.

[0023] 전신 홍반성 루푸스를 평가하기 위한 다른 임상 평가 도구로는 제시된 기관계에 대한 단일 점수로 조합된 다중 증상 및 실험실 테스트의 편집을 포함한 특정 기관 기능의 86가지 질문 의사의 평가인 BILAG(British Isles Lupus Activity Group)를 포함한다. 또한, 다른 질환 또는 질병은 류마티스성 관절염에 대한 DAS28(질병 활성 점수), 암 질환에 대한 TNM(종양, 노드, 전이) 질병 단계 시스템, 노팅햄 등급 시스템(Scarff-Bloom-Richardson 등급 시스템의 Elston-Ellis 변형으로도 공지됨), 전립선 암의 예후 및 진단을 위한 글리슨 채점 시스템 등을 포함한, 질병 활성을 달성 또는 등급화하는 데 사용될 수도 있는 유사한 상관관계 어세이를 갖는다.

[0024] 이의 복잡성으로 인해, 질환 채점 시스템, 예컨대 SLEDAI, BILAG 및 다른 상관관계 테스트는, 신약의 유효성을 평가하기 위한 조사 또는 임상 시험에 가장 일반적으로 적용된다. 하지만, 임상의(예, 류마티스 전문의)에 의한 일상적 사용에 대해서는 비실용적이다. 환자 케어를 개선하기 위해 간단하고 정확한 분자 테스트가 필요하다.

[0025] 본원에 개시되는 것은 펩타이드 어레이에 대한 말초혈액 항체 결합의 차별적 패턴을 확인하는 방법, 어세이 및 장치이다. 어레이에 대한 환자 샘플의 차별적 결합은 환자의 질병 상태를 가리키는 특이적 결합 패턴 또는 특징을 유도한다. 이러한 결합 특징은 제한없이 자가면역 질병 활성, 전염성 질병 활성, 암 활성, 및 당뇨병 질병 활성을 비롯한 질병 활성을 정확하게 결정 또는 진단할 수 있다. 예를 들면, 본원에 개시된 방법 및 장치는 임상 평가 결과, 예컨대 SLEDAI 또는 BILAG와 상호연관된 SLE 환자의 질병 상태를 확인 또는 결정할 수 있다.

[0026] 본원에 개시된 방법, 장치 및 어세이에 의해 얻어지는 "면역시그니처"로도 지칭되는 차별적 결합 활성 또는 특징은 또한 공지된 질환 채점 시스템과 상호연관된다. 예를 들면, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG, DAS28, TNM, 노팅햄 등급 시스템 및/또는 글리슨 채점 시스템 등을 비롯한 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템과 비교시 면역 매개 질환으로 분석 및 진단된 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI이다. 확인된 면역시그니처 결합 패턴은 제한없이 펩타이드 서열, 펩타이드 모티프, 아미노산 함량 또는 검출된 면역시그니처 결합 패턴의 다른 구별된 특징을 포함할 수 있다.

[0027] 본원에 개시된 바와 같이, AUC는 공지된 채점 시스템에 따른 활성 질병을 가진 환자가 공지된 채점 시스템에 따른 비활성 질병을 가진 환자보다 면역시그니처 결합 패턴과 관련하여 더 높은 값을 가질 확률로서 해석될 수 있다.

[0028] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 SLE 환자의 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG, DAS28 또는 다른 임상 자가면역 질환 채점 시스템 등을 비롯한 공지된 자가면역 질환 채점 시스템과 비교시 자가면역 질환으로 분석되고 진단된 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0029] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 SLE 환자의 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2 미만으로 점수가 매겨진 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0030] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 SLE 환자의 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2-8로 점수가 매겨진 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0031] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 SLE 환자의 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 적어도 12로 점수가 매겨진 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적

어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0032] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴을 포함하는 펩타이드의 적어도 0.00005%, 적어도 .0001%, 적어도 .0005%, 적어도 .0001%, 적어도 .005%, 적어도 .01%, 적어도 .05%, 적어도 0.1%, 적어도 0.5%, 적어도 1.0%, 적어도 1.5%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5% 또는 적어도 10%는 SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG, DAS28, TNM, 노팅햄 등급 시스템 및/또는 글리슨 채점 시스템 등을 포함한 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템을 사용하여 면역 매개 질환으로 분석되고 진단된 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI이다.

[0033] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴을 포함하는 펩타이드의 적어도 0.00005%, 적어도 .0001%, 적어도 .0005%, 적어도 .0001%, 적어도 .005%, 적어도 .01%, 적어도 .05%, 적어도 0.1%, 적어도 0.5%, 적어도 1.0%, 적어도 1.5%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5% 또는 적어도 10%는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2 미만으로 점수가 매겨지도록 분석되고 진단된 SLE 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0034] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴을 포함하는 펩타이드의 적어도 0.00005%, 적어도 .0001%, 적어도 .0005%, 적어도 .0001%, 적어도 .005%, 적어도 .01%, 적어도 .05%, 적어도 0.1%, 적어도 0.5%, 적어도 1.0%, 적어도 1.5%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5% 또는 적어도 10%는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2-8로 점수가 매겨지도록 분석되고 진단된 SLE 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0035] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴을 포함하는 펩타이드의 적어도 0.00005%, 적어도 .0001%, 적어도 .0005%, 적어도 .0001%, 적어도 .005%, 적어도 .01%, 적어도 .05%, 적어도 0.1%, 적어도 0.5%, 적어도 1.0%, 적어도 1.5%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5% 또는 적어도 10%는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 적어도 12로 점수가 매겨지도록 분석되고 진단된 SLE 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0036] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴의 적어도 1개의 펩타이드, 적어도 2개의 펩타이드, 적어도 3개의 펩타이드, 적어도 4개의 펩타이드, 적어도 5개의 펩타이드, 적어도 6개의 펩타이드, 적어도 7개의 펩타이드, 적어도 8개의 펩타이드, 적어도 9개의 펩타이드, 적어도 10개의 펩타이드, 적어도 15개의 펩타이드, 적어도 20개의 펩타이드, 적어도 25개의 펩타이드, 적어도 30개의 펩타이드, 적어도 35개의 펩타이드, 적어도 40개의 펩타이드, 적어도 45개의 펩타이드, 적어도 50개의 펩타이드, 적어도 55개의 펩타이드, 적어도 60개의 펩타이드, 적어도 65개의 펩타이드, 적어도 70개의 펩타이드, 적어도 75개의 펩타이드, 적어도 80개의 펩타이드, 적어도 85개의 펩타이드, 적어도 90개의 펩타이드, 적어도 95개의 펩타이드 또는 적어도 100개의 펩타이드는 SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG, DAS28, TNM, 노팅햄 등급 시스템 및/또는 글리슨 채점 시스템 등을 포함한 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템을 사용하여 면역 매개 질환으로 분석되고 진단된 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI이다.

[0037] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴의 적어도 1개의 펩타이드, 적어도 2개의 펩타이드, 적어도 3개의 펩타이드, 적어도 4개의 펩타이드, 적어도 5개의 펩타이드, 적어도 6개의 펩타이드, 적어도 7개의 펩타이드, 적어도 8개의 펩타이드, 적어도 9개의 펩타이드, 적어도 10개의 펩타이드, 적어도 15개의 펩타이드, 적어도 20개의 펩타이드, 적어도 25개의 펩타이드, 적어도 30개의 펩타이드, 적어도 35개의 펩타이드, 적어도 40개의 펩타이드, 적어도 45개의 펩타이드, 적어도 50개의 펩타이드, 적어도 55개의 펩타이드, 적어도 60개의 펩타이드, 적어도 65개의 펩타이드, 적어도 70개의 펩타이드, 적어도 75개의 펩타이드, 적어도 80개의 펩타이드, 적어도 85개의 펩타이드, 적어도 90개의 펩타이드, 적어도 95개의 펩타이드 또는 적어도 100개의 펩타이드는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2 미만의 점수가 매겨지도

록 분석되고 진단된 SLE 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0038] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴의 적어도 1개의 펩타이드, 적어도 2개의 펩타이드, 적어도 3개의 펩타이드, 적어도 4개의 펩타이드, 적어도 5개의 펩타이드, 적어도 6개의 펩타이드, 적어도 7개의 펩타이드, 적어도 8개의 펩타이드, 적어도 9개의 펩타이드, 적어도 10개의 펩타이드, 적어도 15개의 펩타이드, 적어도 20개의 펩타이드, 적어도 25개의 펩타이드, 적어도 30개의 펩타이드, 적어도 35개의 펩타이드, 적어도 40개의 펩타이드, 적어도 45개의 펩타이드, 적어도 50개의 펩타이드, 적어도 55개의 펩타이드, 적어도 60개의 펩타이드, 적어도 65개의 펩타이드, 적어도 70개의 펩타이드, 적어도 75개의 펩타이드, 적어도 80개의 펩타이드, 적어도 85개의 펩타이드, 적어도 90개의 펩타이드, 적어도 95개의 펩타이드 또는 적어도 100개의 펩타이드는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2-8로 점수가 매겨지도록 분석되고 진단된 SLE 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0039] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴의 적어도 1개의 펩타이드, 적어도 2개의 펩타이드, 적어도 3개의 펩타이드, 적어도 4개의 펩타이드, 적어도 5개의 펩타이드, 적어도 6개의 펩타이드, 적어도 7개의 펩타이드, 적어도 8개의 펩타이드, 적어도 9개의 펩타이드, 적어도 10개의 펩타이드, 적어도 15개의 펩타이드, 적어도 20개의 펩타이드, 적어도 25개의 펩타이드, 적어도 30개의 펩타이드, 적어도 35개의 펩타이드, 적어도 40개의 펩타이드, 적어도 45개의 펩타이드, 적어도 50개의 펩타이드, 적어도 55개의 펩타이드, 적어도 60개의 펩타이드, 적어도 65개의 펩타이드, 적어도 70개의 펩타이드, 적어도 75개의 펩타이드, 적어도 80개의 펩타이드, 적어도 85개의 펩타이드, 적어도 90개의 펩타이드, 적어도 95개의 펩타이드 또는 적어도 100개의 펩타이드는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 적어도 12로 점수가 매겨지도록 분석되고 진단된 SLE 환자와 비교시 적어도 0.6, 적어도 0.65, 적어도 0.7, 적어도 0.75, 적어도 0.8, 적어도 0.85, 적어도 0.9, 적어도 0.95, 적어도 0.97, 적어도 0.99 또는 적어도 1.0의 수신기 작동 특성(ROC) 곡선하 면적(AUC)을 갖는다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG, DAS28, TNM, 노팅햄 등급 시스템 및/또는 글리슨 채점 시스템 등을 포함한 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템을 사용하여 분석된 환자와 비교시 면역 매개 질환으로 분석되고 진단된 환자의 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%와 상호연관된다. 바람직한 실시양태에서, 공지된 면역 매개 질환 채점 시스템은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI이다.

[0041] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 자가면역 질환을 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 자가면역 질환 채점 시스템, 예컨대 SLEDAI, SELENA-SLEDAI, DAS28 또는 BILAG 채점 시스템을 사용하여 자가면역 질환으로 분석되고 진단된 환자의 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%와 상호연관된다.

[0042] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2 미만으로 점수가 매겨진 환자와 비교시 SLE로 분석되고 진단된 환자의 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%와 상호연관된다.

[0043] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2-12로 점수가 매겨진 환자와 비교시 SLE로 분석되고 진단된 환자의 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%와 상호연관된다.

[0044] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 적어도 12로 점수가 매겨진 환자와 비교시

SLE로 분석되고 진단된 환자의 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%와 상호 연관된다.

[0045] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 신호는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2 미만으로 점수가 매겨진 환자와 비교시 더 높다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 신호는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2 미만으로 점수가 매겨진 환자와 비교시 더 낮다.

[0046] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 신호는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2-8로 점수가 매겨진 환자와 비교시 더 높다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 신호 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 2-8로 점수가 매겨진 환자와 비교시 더 낮다.

[0047] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 신호는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 적어도 12로 점수가 매겨진 환자와 비교시 더 높다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 신호는 SLEDAI 또는 SELENA-SLEDAI 채점 시스템을 사용하여 적어도 12로 점수가 매겨진 환자와 비교시 더 낮다.

[0048] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 면역 매개 질환을 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 면역 매개 질환에 대한 면역시그니처를 포함하는 펩타이드에 대하여 적어도 하나의 아미노산으로 적어도 100%, 적어도 125%, 적어도 150%, 적어도 175%, 적어도 200%, 적어도 225%, 적어도 250%, 적어도 275%, 적어도 300%, 적어도 350%, 적어도 400%, 적어도 450% 또는 적어도 500% 압축된다.

[0049] 목록이 100개 미만의 펩타이드 길이가 아닌 한 유의적인 펩타이드 목록으로부터 압축된 모티프를 확인하였고, 이 경우 Welch의 t-테스트와 관련된 p-값을 기반으로 한 상위 500개의 펩타이드가 사용되었다. 이 펩타이드 목록에서 다른 n-mer는 전체 라이브러리에서 동일 크기의 n-mer와 비교하여 임의의 것이 압축되는 경우를 결정하였다. 압축 배수는 목록에서 발생하는 모티프(예: ABCD)의 횟수를 라이브러리에서 발생하는 모티프(ABCD)의 횟수로 나눈 값으로 계산한다. 이 값은 라이브러리에 나타나는 모티프 유형(예: 테트라머)의 상대적 횟수(즉, 목록에 있는 모든 테트라머의 총 수를 라이브러리의 총 테트라머 수로 나눈 값)로 더 나누어진다. 이 압축(E) 배수 계산은 하기 식으로 나타낼 수 있다:

[0050] $E=(m/M)/(t/T)$

[0051] 상기 식에서 (m)은 식별 펩타이드 목록의 일부로 모티프가 발생하는 횟수; (M)은 라이브러리에서 모티프가 발생하는 총 횟수; (t)는 목록에 모티프 형태가 나타나는 횟수; 및 (T)는 라이브러리에서 모티프가 발생하는 횟수이다. 또한 압축 배수는 압축 백분율로 보고될 수 있으며, 즉, 100을 곱하기 한 "압축 값"이다.

[0052] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 자가면역 질환을 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 자가면역 질환 또는 질병에 대한 면역시그니처를 포함하는 펩타이드에 대하여 적어도 하나의 아미노산으로 적어도 100%, 적어도 125%, 적어도 150%, 적어도 175%, 적어도 200%, 적어도 225%, 적어도 250%, 적어도 275%, 적어도 300%, 적어도 350%, 적어도 400%, 적어도 450% 또는 적어도 500% 압축된다. 바람직한 실시양태에서, 자가면역 질환은 SLE이다.

[0053] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 SLE를 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 SLE를 검출 또는 진단하기 위한 면역시그니처를 포함하는 펩타이드에 대하여 적어도 하나의 아미노산으로 적어도 100%, 적어도 125%, 적어도 150%, 적어도 175%, 적어도 200%, 적어도 225%, 적어도 250%, 적어도 275%, 적어도 300%, 적어도 350%, 적어도 400%, 적어도 450% 또는 적어도 500% 압축된다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 어레이로 얻은 환자에서 자가면역 질환을 진단 또는 검출하기 위한 면역시그니처 결합 패턴은 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10개의 펩타이드 모티프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 모티프는 펩타이드 어레이 상 펩타이드에 대해 적어도 25%의 동일성, 적어도 30%의 동일성, 적어도 40%의 동일성, 적어도 50%의 동일성, 적어도 60%의 동일성, 적어도 70%의 동일성, 적어도 80%의 동일성, 적어도 90%의 동일성, 적어도 95%의 동일성 또는

적어도 99%의 동일성이 있다. 다른 실시양태에서, 모티프는 펩타이드 어레이 상 펩타이드에 대해 적어도 25%의 유사성, 적어도 30%의 유사성, 적어도 40%의 유사성, 적어도 50%의 유사성, 적어도 60%의 유사성, 적어도 70%의 유사성, 적어도 80%의 유사성, 적어도 90%의 유사성, 적어도 95%의 유사성 또는 적어도 99%의 유사성이 있다. 다른 실시양태에서, 환자에서 자가면역 질환에서 진단 또는 검출을 위한 모티프는 도 13a-13g에 나열된 모티프 또는 아미노산 중 적어도 하나이다.

[0055] **치료 및 병태**

[0056] 본 발명의 방법 및 어레이는 자가면역 질환의 검출 및 진단을 위한 방법, 어레이 및 장치를 제공한다. 본원에 개시된 실시양태의 방법 및 어레이는, 예를 들어 대상자에서 면역 질환을 스크리닝하는 데 사용될 수 있다. 대상자는 인간, 기니피그, 개, 고양이, 말, 마우스, 토끼 및 다양한 다른 동물일 수 있다. 대상자는 모든 나이, 예를 들어 신생아, 유아, 어린이, 미성년자, 성년자, 성인 또는 노인을 아우르는 모든 나이일 수 있다.

[0057] 대상자의 상태는 질환 또는 건강한 상태에 해당될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상자의 상태가 건강한 상태이면, 본 발명의 방법은 건강한 상태를 모니터한다. 일부 실시양태에서, 대상자의 상태가 질환 상태이면 본 발명의 방법은 상태의 현상 및/또는 진행을 진단/모니터하는데 사용된다. 또한, 본 발명의 방법은 병태를 예방하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 예방 치료와 함께 사용된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 자가면역 질환의 존재 또는 부재를 진단 또는 결정하는 방법이며, 그 방법은 a. 개별 환자 또는 대상자로부터 얻은 제1 생물학적 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; b. 펩타이드 어레이와 제1 생물학적 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제1 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; c. 공지된 자가면역 질환을 가진 개인으로부터 유도된 대조군 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; d. 펩타이드 어레이와 대조군 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제2 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; e. 제1 면역시그니처 프로파일과 제2 면역시그니처 프로파일을 비교하여 환자 또는 대상자가 자가면역 질환 또는 질병을 가졌는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다.

[0059] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 자가면역 질환의 질병 상태 또는 진행을 결정하는 방법이며, 그 방법은 a. 공지된 자가면역 질환을 가진 개별 환자 또는 대상자로부터 얻은 제1 생물학적 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; b. 펩타이드 어레이와 제1 생물학적 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제1 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; c. 공지된 질병 단계의 자가면역 질환을 가진 개인으로부터 유도된 대조군 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; d. 펩타이드 어레이와 대조군 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제2 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; e. 제1 면역시그니처 프로파일과 제2 면역시그니처 프로파일을 비교하여 자가면역 질환 또는 질병을 가진 환자 또는 대상자의 질병 단계 또는 진행을 결정하는 단계를 포함한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 면역시그니처는 공지된 바이오마커 분석을 증진 또는 개선시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 전신 홍반성 루푸스(SLE)에서, 바이오마커는 항-dsDNA 항체, 보체 단백질 C3, 보체 단백질 C4, 항핵 항체(ANA), 단백뇨, 협부 발진, CNS 증상, 관절염, 혈구감소증, 원반형 발진, 구강 궤양, 신장 증상, 면역증상, 광과민증, 장막염 또는 이의 조합일 수 있다. 일부 경우에, 면역시그니처는 바이오마커 진단 또는 분석의 민감성 및 특이성을 개선할 수 있다. 다른 경우에, 면역시그니처는 바이오마커 진단 또는 분석의 정확도를 개선할 수 있다. 다른 경우에, 면역시그니처는 적어도 하나의 바이오마커를 사용하여 어세이 또는 진단 키트의 어세이 성능을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 99% 개선할 수 있다.

[0061] 본 발명의 어레이 및 방법은, 예를 들면 환자 또는 대상자가 자가면역 질환 또는 질병에 고통받는 경우 진단 또는 검출하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 어세이 및 방법으로 진단, 모니터링, 예방 및/또는 치료될 수 있는 자가면역 질환 또는 질병의 비제한적 예는 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류마티스성 관절염, 쇼그렌 질환, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 건선성 관절염, 피부경화증 및/또는 제1형 당뇨병을 포함할 수 있다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 자가면역 질환을 진단 또는 검출하는 방법이며, 그 방법은 a) 환자 또는 대상자로부터 얻은 제1 생물학적 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; b) 펩타이드 어레이와 제1 생물학적 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제1 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; c) 공지된 자가면역 질환 또는 질병을 가진 개인으로부터 유도된 대조군 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; d) 펩타이드 어레이와 대조군 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제2 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; e) 제1 면역시그니처 프로파일과 제2 면역시그니처 프로파일을 비교하고 제2 면역시그니처 프로파일과 비교시 제1 면역시그니처 프로파일 내 대략의 항체와 결합하는 차별적으로 결합된 펩타이드를 확인하는 단계; 및 f) 환자 또는 대상자가 자가면역 질환 또는 질병을 갖는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 자가면역 질환의 질병 상태 또는 진행을 결정하는 방법이며, 그 방법은 a) 자가면역 질환 또는 질병을 가진 환자 또는 대상자로부터 얻은 제1 생물학적 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; b) 펩타이드 어레이와 제1 생물학적 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제1 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; c) 공지된 질병 단계 또는 상태의 자가면역 질환 또는 질병을 가진 개인으로부터 유도된 대조군 샘플과 펩타이드 어레이를 접촉시키는 단계; d) 펩타이드 어레이와 대조군 샘플 내 항체의 결합을 검출하여 제2 면역시그니처 프로파일을 얻는 단계; e) 제1 면역시그니처 프로파일과 제2 면역시그니처 프로파일을 비교하고 제2 면역시그니처 프로파일과 비교시 제1 면역시그니처 프로파일 내 대략의 항체와 결합하는 차별적으로 결합된 펩타이드를 확인하는 단계; 및 f) 자가면역 질환 또는 질병을 가진 환자 또는 대상자의 질병 상태 또는 진행을 결정하는 단계를 포함한다.

[0064] 면역계와 관련된 질병의 비제한적 예로는 자가면역 질환, 염증성 질환, HIV, 류마티스성 관절염, 제1 당뇨병, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증, 다발성 경화증, 중증 합병 면역결핍증(SCID), 디조지 증후군, 모세혈관 확장성 운동실조증, 계절성 알러지, 지속성 알러지, 음식 알러지, 아나필락시스, 비만세포증, 알러지 비염, 아토피 피부염, 파킨슨병, 알츠하이머병, 비기능항진증, 백혈구 부착결핍증, X-연관 림프증식성 질환, X-연관 무감마글로불린증, 선택적 면역글로불린 A 결핍증, 고 IgM 증후군, 자가면역 림프증식 증후군, 비스코트-알드리히 증후군, 만성 육아종증, 공통 가변성 면역결핍증(CVID), 고 면역글로불린 E 증후군 및 하시모토 갑상선염을 포함할 수 있다.

[0065] 바람직한 실시양태에서, 면역 질환은 자가면역 질환이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 제1형 당뇨병, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 건선 및 피부경화증으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0066] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법, 장치 및 어세이는 면역시그니처를 생성하는 데 본원에 사용된 샘플의 결합을 측정한다. 일부 경우에 측정된 결합 활성은 미모토프(mimotope)의 결합 또는 비-에피토프 결합 상호작용과 관련된다. 일부 경우에, 미모토프 결합 상호작용은 동족 에피토프보다 높은 결합 친화성을 가질 수 있다. 다른 경우에, 미모토프 결합 상호작용은 동족 에피토프보다 낮은 결합 친화성을 가질 수 있다. 측정된 결합 상호작용의 상응한 용액-상 결합이 낮을 수 있지만, 본원에 사용되고 개시된 마이크로어레이는 용액 상 기반 어세이에서 검출할 수 없는 일정 범위의 결합 상호작용의 검출을 증대시키도록 구성된다.

[0067] 따라서, 일부 경우에, 본원에 제공된 방법, 장치 및 어세이와 함께 사용되는 마이크로어레이는 본원에 사용된 샘플과 어레이 상 펩타이드 사이의 결합 활성의 상호작용 및 검출을 증대시키도록 구성된다. 일부 경우에, 동등하거나 동일한 펩타이드는 마이크로어레이의 할당된 특징부 내에 고밀도로, 일부 경우에, 약 0.1 nm-20 nm, 약 0.5 nm-15 nm, 약 0.5 nm-10 nm, 약 0.5 nm-약 7 nm, 약 1 nm-약 6 nm, 약 1 nm-약 5 nm, 약 1 nm-약 4 nm, 약 1 nm-약 3 nm, 약 1 nm-약 2 nm, 약 1-약 1.5 nm, 약 10 nm-20 nm, 약 15 nm-20 nm, 약 10 nm-15 nm, 약 12 nm-17nm, 약 16 nm-20 nm 또는 약 14 nm-18 nm 간격으로 이격된다. 일부 경우에, 동등하거나 동일한 펩타이드는 마이크로어레이의 할당된 특징부 내에 서로 약 7 nm 미만, 약 6 nm 미만, 약 5 nm 미만, 약 4 nm 미만, 약 3 nm 미만, 약 2 nm 미만 또는 약 1 nm 미만 간격으로 이격된다. 다른 경우에, 동등하거나 동일한 펩타이드는 마이크로어레이의 할당된 특징부 내에 약 5 nm 이상, 약 6 nm 이상, 약 7 nm 이상, 약 8 nm 이상, 약 9 nm 이상, 약 10 nm 이상, 약 11 nm 이상, 약 12 nm 이상, 약 13 nm 이상, 약 14 nm 이상, 약 15 nm 이상, 약 16 nm 이상, 약 17 nm 이상, 약 18 nm 이상, 약 19 nm 이상, 약 20 nm 이상으로 이격된다. 다른 경우에, 동등하거나 동일한 펩타이드는 마이크로어레이 상 할당된 특징부 내에 약 1 nm, 약 2 nm, 약 3 nm, 약 4 nm, 약 5 nm, 약 6 nm, 약 7 nm, 약 8 nm, 약 9 nm, 약 10 nm, 약 11 nm, 약 12 nm, 약 13 nm, 약 14 nm, 약 15 nm, 약 16 nm, 약 17 nm, 약 18 nm, 약 19 nm, 또는 약 20 nm로 이격된다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 마이크로어레이 상 펩타이드는 어레이의 표면 상 계내 합성되거나, 어레이 표면에 침착 및 결합된다. 일부 경우에, 펩타이드는 20개 미만의 다른 아미노산을 사용하는 방식으로 합성된다. 다른 경우에, 적어도 아미노산 메티오닌, 시스테인, 이소류신 및 트레오닌은 펩타이드의 합성 동안 제외된다.

[0069] 본 발명은 병태를 예방하는 방법을 제공할 수 있고, 그 방법은 a) 대상자로부터 얻은 복합 생물학적 샘플을 제공하는 단계; b) 펩타이드 어레이에 복합 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계로서, 펩타이드 어레이는 복합 생물학적 샘플 내 적어도 하나의 항체의 결합을 가능하게 하는 다른 펩타이드를 포함하는 단계; c) 복수의 다른 펩타이드에 대한 복합 생물학적 샘플의 결합을 측정하여 면역시그니처를 형성하는 단계; d) 병태와 면역시그니처를 연관시키는 단계; 및 e) 병태에 대한 치료를 받는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 예방적 치료와 함께 사용될 수 있다.

[0070] 일부 실시양태에서, 환자 또는 대상자는 병원체 등의 감염으로부터 고통받는다. 병원체는 병원성 바이러스 또는 병원성 박테리아일 수 있다. 병원성 바이러스 및/또는 병원성 박테리아에 의한 감염은 염증 등의 병태를 야기할 수 있다. 병원성 박테리아의 비제한적 예는 a) 보르데텔라 속, 예컨대 보르데텔라 퍼투시스(*Bordetella pertussis*) 종; b) 보렐리아 속, 예컨대 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*) 종; c) 브루셀라 속, 예컨대 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*), 브루셀라 카니스(*Brucella canis*), 브루셀라 멜리테리시스(*Brucela meliterisis*), 및/또는 브루셀라 수이스(*Brucella suis*) 종; d) 캄필로박터 속, 예컨대 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*) 종; e) 클라미디아 및 클라미도필라 속, 예컨대 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumonia*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 및/또는 클라미도필라 시타시(*Chlamydophila psittaci*) 종; f) 클로스트리디움 속, 예컨대 클로스트리디움 보쿨리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 클로스트리디움 퍼프린겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*) 종; g) 코리네박테리움 속, 예컨대 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheria*) 종; h) 엔테로코쿠스 속, 예컨대 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 및/또는 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*) 종; i) 에스케리치아 속, 예컨대 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*) 종; j) 프란시셀라 속, 예컨대 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*) 종; k) 하에모필루스 속, 예컨대 하에모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*) 종; l) 헬리코박터 속, 예컨대 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*) 종; m) 레기오넬라 속, 예컨대 레기오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*) 종; n) 렙토스피라 속, 예컨대 렙토스피라 인테로간스(*Leptospira interrogans*) 종; o) 리스테리아 속, 예컨대 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*) 종; p) 마이코박테리움 속, 예컨대 마이코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 마이코박테리움 투버쿨로시스(*mycobacterium tuberculosis*), 및/또는 마이코박테리움 울세란스(*mycobacterium ulcerans*) 종; q) 마이코플라즈마 속, 예컨대 마이코플라즈마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumonia*) 종; r) 네이세리아 속, 예컨대 네이세리아 고노르호에아에(*Neisseria gonorrhoeae*) 및/또는 네이세리아 메닝기티디아(*Neisseria meningitidia*) 종; s) 슈도모나스 속, 예컨대 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 종; t) 릭케트시아 속, 예컨대 릭케트시아 릭케트시이(*Rickettsia rickettsii*) 종; u) 살모넬라 속, 예컨대 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*) 및/또는 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*) 종; v) 시겔라 속, 예컨대 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*) 종; w) 스타필로코쿠스 속, 예컨대 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 및/또는 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*) 종; x) 스트렙토코쿠스 속, 예컨대 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumonia*), 및/또는 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 종; y) 트레포네마 속, 예컨대 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*) 종; z) 비브리오 속, 예컨대 비브리오 콜레라(*Vibrio cholera*); 및/또는 aa) 예르시니아 속, 예컨대 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*) 종에서 찾아볼 수 있다.

[0071] 바이러스의 비제한적 예는 하기 바이러스 패밀리에서 찾아볼 수 있고, 예시적인 종으로 예시된다: a) 아데노비리다에 패밀리, 예컨대 아데노바이러스 종; b) 헤르페스비리다에 패밀리, 예컨대 헤르페스 심플렉스 1형, 헤르페스 심플렉스 2형, 바리셀라-조스테르 바이러스, 엡스타인바 바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스, 인간 헤르페스바이러스 8형 종; c) 파필로마비리다에 패밀리, 예컨대 인간 파필로마바이러스 종; d) 폴리마비리다에 패밀리, 예컨대 BK 바이러스, JC 바이러스 종; e) 폭스비리다에 패밀리, 예컨대 천연두 종; f) 헤파드나비리다에 패밀리, 예컨대 간염 B 바이러스 종; g) 파르보비리다에 패밀리, 예컨대 인간 보카바이러스, 파르보바이러스 B19 종; h) 아스트로비리다에 패밀리, 예컨대 인간 아스트로바이러스 종; i) 칼리시비리다에 패밀리, 예컨대 노르워크 바이러스 종; j) 플라비비리다에 패밀리, 예컨대 간염 C 바이러스, 옐로우 피버 바이러스, 뎅기 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 종; k) 토가비리다에 패밀리, 예컨대 루벨라 바이러스 종; l) 헤페비리다에 패밀리, 예컨대 간염 E 바이러스 종; m) 레트로비리다에 패밀리, 예컨대 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 종; n) 오르소믹소비리다에 패밀리, 예컨대 인플루엔자 바이러스 종; o) 아레나비리다에 패밀리, 예컨대 구아나리토 바이러스, 주닌 바이러스, 레사 바이러스, 마쿠포 바이러스, 및/또는 사비아 바이러스 종; p) 분야비리다에 패밀리, 예컨대 크림-콩고 출열열 바이러스 종; q) 필로비리다에 패밀리, 예컨대 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스 종; 파라믹소비리다에 패밀리, 예컨대 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스 및/또는 니파 바이러스 종; r) 랍도비리다에 속, 예컨대 공수병 바이러스 종; s) 레오비리다에 패밀리, 예컨대 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜트바이러스 및/또는 반나 바이러스 종. 일부 실시양태에서, 바이러스는 바이러스 패밀리, 예컨대 간염 D에 비할당된다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료를 제공하는 방법을 제공하며, 그 방법은 a) 대상자로부터 복합 생물학적 샘플을 받는 단계; b) 펩타이드 어레이에 복합 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계로서, 펩타이드 어레이는 생물학

적 샘플 내 적어도 하나의 항체의 결합을 가능하게 하는 다른 펩타이드를 포함하는 단계; c) 복수의 다른 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하여 면역시그니처를 형성하는 단계; d) 병태와 면역시그니처를 연관시키는 단계; 및 e) 병태에 대한 치료를 제공하는 단계를 포함한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본 발명은 자가면역 질환을 진단 또는 검출하는 방법을 제공할 수 있으며, 그 방법은 a) 대상자로부터 복합 생물학적 샘플을 받는 단계; b) 펩타이드 어레이에 복합 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계로서, 펩타이드 어레이는 생물학적 샘플 내 적어도 하나의 항체의 결합을 가능하게 하는 다른 펩타이드를 포함하는 단계; c) 펩타이드 어레이 내 다른 펩타이드의 그룹에 대한 항체의 결합을 측정하여 면역시그니처를 형성하는 단계; 및 d) 면역시그니처를 기반으로 자가면역 병태를 검출 또는 진단하는 단계를 포함한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 병태를 진단, 모니터링 및 치료하는 방법으로서 사용될 수 있다. 병태를 치료하는 방법은 대상자의 병태 또는 질환을 치료하는 것을 목표로 하는 치료제의 처방을 필요로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 약 1 mg-약 2000 mg; 약 5 mg-약 1000 mg, 약 10 mg-약 500 mg, 약 50 mg-약 250 mg, 약 100 mg-약 200 mg, 약 1 mg-약 50 mg, 약 50 mg-약 100 mg, 약 100 mg-약 150 mg, 약 150 mg-약 200 mg, 약 200 mg-약 250 mg, 약 250 mg-약 300 mg, 약 300 mg-약 350 mg, 약 350 mg-약 400 mg, 약 400 mg-약 450 mg, 약 450 mg-약 500 mg, 약 500 mg-약 550 mg, 약 550 mg-약 600 mg, 약 600 mg-약 650 mg, 약 650 mg-약 700 mg, 약 700 mg-약 750 mg, 약 750 mg-약 800 mg, 약 800 mg-약 850 mg, 약 850 mg-약 900 mg, 약 900 mg-약 950 mg, 또는 약 950 mg-약 1000 mg 범위에서 처방될 수 있다. 사용자는 또한 질환의 중증도, 대상자의 물리적 변수(체중, 키 및 다른 특성)와 더불어 처방된 치료제의 처방 빈도 등에 따라 치료제의 투약 요건을 조정한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 적어도 1 mg, 적어도 5 mg, 적어도 15 mg, 적어도 15 mg, 적어도 20 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 35 mg, 적어도 40 mg, 적어도 45 mg, 적어도 50 mg, 적어도 55 mg, 적어도 60 mg, 적어도 65 mg, 적어도 70 mg, 적어도 80 mg, 적어도 85 mg, 적어도 90 mg, 적어도 100 mg, 적어도 150 mg, 적어도 200 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg, 적어도 350 mg, 적어도 400 mg, 적어도 450 mg, 적어도 500 mg, 적어도 550 mg, 적어도 600 mg, 적어도 650 mg, 적어도 700 mg, 적어도 750 mg, 적어도 800 mg, 적어도 850 mg, 적어도 900 mg, 적어도 950 mg, 또는 적어도 1000 mg의 치료제가 처방된다.

[0076] 본 발명의 어레이 및 방법은 사용자에 의해 대상자 또는 환자의 건강 상태 또는 병태를 결정하는 데 사용될 수 있다. 복수의 사용자는 본 발명의 방법을 사용하여 병태의 치료를 확인 및/또는 제공할 수 있다. 사용자는, 예를 들어 본인의 건강을 모니터링을 원하는 인간일 수 있다. 사용자는, 예를 들어 건강 관리 제공자일 수 있다. 건강 관리 제공자는, 예를 들면 의사일 수 있다. 일부 실시양태에서, 사용자는 대상자에게 주의를 기울이는 건강 관리 제공자이다. 본 발명의 사용자일 수 있는 의사 및 건강 관리 제공자의 비제한적 예는 마취전문의, 비만외과 전문의, 혈액은행 수혈 전문의, 심장 전기생리학 전문의, 심장 외과의, 심장 전문의, 공인 간호 보조원, 임상 심장 전기생리학 전문의, 임상 신경생리학 전문의, 임상 간호 전문의, 대장 외과의, 중환자 관리 전문의, 중환자 관리 수술 전문의, 치위생사, 치과의사, 피부과 전문의, 응급 의료 기술자, 응급 수술 전문의, 위장 외과의, 혈핵학자, 호스피스 관리 및 완화 전문의, 동종요법 전문의, 전염병 전문의, 내과의, 상악 외과의, 의료 보조, 검시관, 의학 유전학자, 의학 종양 전문의, 산파, 신생아-주산기 전문의, 신장학자, 신경학자, 신경외과의, 핵의학 전문가, 간호사, 간호 숙련가, 산과의사, 종양전문의, 구강 외과의, 치열교정사, 정형외과 전문의, 통증 관리 전문가, 소아과의사, 체외순환사, 치주전문의, 성형외과의, 발전문의, 항문전문의, 인공기관 전문가, 정신과의사, 호흡기내과 전문의, 방사선 전문의, 외과의, 흉부 전문의, 이식 전문의, 혈관 전문의, 혈관외과의, 및 수의사를 포함할 수 있다. 본 발명의 어세이 및 방법으로 확인된 진단은 피험자의 의료 기록 내에 포함될 수 있다. 그리고나서 얻어진 면역시그니처는 치료 목표를 확인하고 본원에 개시된 방법 및 장치에 따라 확인된 자가면역 질환에 대한 개인의 치료를 개발하는 데 사용될 수 있다.

[0077] 따라서, 본원에 개시된 방법, 시스템 및 어레이 장치는 스크리닝, 치료제의 확인, 백신 표적의 확인, 및/또는 질환 및/또는 병태의 초기 단계에서 질환 및/또는 병태의 치료를 가능하게 한다. 예를 들면, 본원에 개시된 방법, 시스템 및 어레이 장치는 전형적 바이오마커 기반 어세이를 하기 수일 또는 수주 전에 질환 및/또는 병태의 검출, 진단 및 모니터링을 가능하게 한다. 또한, 염증성 병태, 암 및 병원성 감염을 비롯한 질환 및 병태의 측면 스펙트럼을 검출, 진단 및 모니터링하는 데에는 단 하나의 어레이, 즉 하나의 면역시그니처 어세이가 필요하다.

[0078] **분류 알고리즘**

[0079] 복수의 알고리즘 및 분류자가 면역시그니처 어레이에서 얻은 데이타를 분류 및/또는 분석하는 데 사용될 수 있

다. 나이브 베이즈 알고리즘은 기본 수학적 특성으로 인해 마이크로어레이 데이타를 다층화된 면역시그니처 내에 숨겨진 복합 패턴을 수용할 수 있다. 기본 분류 알고리즘인 선형 판별 분석(LDA)은 둘 이상의 질환 부류를 분류하기 위해 생체의료 데이타를 분석하는 데 광범위하게 사용된다. LDA는, 예를 들어 분류 알고리즘일 수 있다. 더욱 복잡한 분류 방법인 서포트 벡터 머신(SVM)은 수학적 커널을 사용하여 하이퍼플레인으로 부류를 분리함으로써 고차원 공간에 원래 예측 변수를 투영한다. 일반적인 공통의 커널은 선형, 다항식, S자형 또는 방사형 기본 함수를 포함한다. 당업계에 기술된 공통의 분류자의 비교 연구가 문헌(Kukreja et al, BMC Bioinformatics. 2012; 13: 139)에 기술되어 있다.

[0080] **어레이 플랫폼**

[0081] 일부 실시양태에서, 본원에 개시되는 것은 화학적 라이브러리 합성의 다양성 및 충실도를 증가시킬 수 있는 어레이 플랫폼을 제공하는 방법 및 공정이다. 어레이 플랫폼은 어레이 표면 상 복수의 개별 특징부를 포함한다. 각 특징부는 통상 어레이 표면 상 계내 합성된 복수의 개별 분자를 포함하며, 그 분자는 특징부 내에서 동일하지만, 분자의 서열 또는 정체성은 특징부마다 다르다. 어레이 분자는 제한없이 핵산(DNA, RNA, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 구조적 유사체 또는 이의 조합을 포함함), 펩타이드, 펩타이드-모방체, 및 이의 조합 등을 포함하고, 어레이 분자는 분자 내 천연 또는 비천연 모노머를 포함할 수 있다. 이러한 어레이 분자는 대형 합성 펩타이드 어레이의 합성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 어레이 내 분자는 미모토프로서, 에피토프의 구조를 모방하고 에피토프 유발된 항체에 결합할 수 있는 분자이다. 일부 실시양태에서, 어레이 내 분자는 파라토프(paratope) 또는 파라토프 모방체이며, 에피토프 항원에 결합하는 항체 (또는 T 세포 수용체)의 가변 영역에 계내 포함된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 어레이는 무작위, 의사 무작위 또는 최대 다양한 펩타이드 서열을 포함하는 펩타이드 어레이이다.

[0082] 본원엔 개시된 기술은 반도체 제작 공정과 조합 화학 합성을 결합하여 실리콘 웨이퍼에 대한 어레이 기반 라이브러리를 생산하는 포토리소그래피 어레이 합성 플랫폼을 포함한다. 포토리소그래피 특징부 패터닝에 있어 엄청난 발전을 이용함으로써, 어레이 합성 플랫폼은 확장성이 높으며 8인치 웨이퍼 상 4천만 특징부를 가진 조합 화학 라이브러리를 제작할 수 있다. 포토리소그래피 어레이 합성은 반도체 웨이퍼 생산 장치를 사용하여 높은 재현성을 실현하기 위해 10,000개의 부류의 클린룸에서 수행된다. 웨이퍼는 표준 현미경 슬라이드 치수에 다이싱되는 경우, 각 슬라이드는 3백만개 이상의 별개의 화학적 실재를 함유한다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 포토리소그래피 기술에 의해 생산된 화학적 라이브러리를 가진 어레이는 면역 기반 진단 어세이, 예컨대 소위 면역시그니처 어세이에 사용된다. 어레이에 결합된 혈액 액적으로부터의 환자의 항체 레퍼토리를 사용하여, 결합된 어레이의 형광 결합 프로파일 이미지는 질병 대 건강함을 분류하기에 충분한 정보를 제공한다.

[0084] 일부 실시양태에서, 자가면역 질환을 진단/모니터링하고 자가면역 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 임상 적용을 위한 면역시그니처 어세이가 개발되고 있다. 면역시그니처 어세이의 예시적인 실시양태는 미국 등록전 공개 번호 2012/0190574(발명의 명칭: "샘플 프로파일용 어레이 화합물") 및 미국 등록전 공개 번호 2014/0087963(발명의 명칭: "면역시그니처: 초기 진단 및 건강 모니터링을 위한 과정")에 상세하게 기술되어 있으며, 이들 둘다 본원에 참고 인용된다. 본원에서 개발된 어레이는 타원편광분석, 질량분석 및 형광분석을 비롯한 직교 분석 방법을 사용하여 각 합성된 어레이 내에 분석 측정 기능을 포함한다. 이러한 측정으로 어레이 합성 성능의 종방향 정성 및 정량 평가가 가능하다.

[0085] 일부 실시양태에서, 펩타이드 어레이 상 항체 결합의 검출은 본원에 개시된 기술에 의해 해결될 수 있는 몇가지 문제가 제기된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 어레이 및 방법은 어레이 표면 상 특정 코팅 및 작용기 밀도를 이용하며, 이는 면역시그니처 어세이 수행에 필요한 바람직한 특성을 조정할 수 있다. 예를 들면, 펩타이드 어레이 상 비특이적 항체 결합은 중간 친수성 단층 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알콜, 카르복시메틸 덱스트란 및 이의 조합으로 실리콘 표면을 코팅함으로써 최소화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 단층은 균질하다. 두번째로, 합성된 펩타이드는 펩타이드가 방해되지 않는 배향으로 항체가 제시되도록 표면으로부터 펩타이드를 이동시키는 스페이서를 사용하여 실리콘 표면에 연결된다.

[0086] **검출 장치**

[0087] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 시스템, 플랫폼 및 방법은 본원에 개시된 어레이 플랫폼에 대한 결합을 검출하는 검출 장치를 포함하며, 이는 본원에 개시된 펩타이드 어레이 상 항체 결합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 광학 검출 방법(ccd, pmt, 다른 광학 검출기, 광학 필터 및 다른 광학 검출 장치)과 함께 사용되

는, 항체 결합의 검출은 실시간으로 또는 시간 간격에 따라 광학 검출을 통해 보고된다. 특정 경우에, 최종 결합 활성의 정량화는 AFU(임의 형광 단위)로 변환되거나 임피던스 측정 또는 기타 전기 화학적 감지를 통해 전기적 신호로 변환되는 광학 감지를 통해 보고된다. 다른 경우에서, 항체 결합은 가시적 범위에서 또는 퀩타이드 장치에 적용되는 프로브의 광학 탐지 가능 라벨에서 빛 또는 전자기 에너지의 방출 또는 흡수에 의해 검출된다. 광학적으로 검출가능한 라벨은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만, 형광, 화학발광, 전자화학발광, 발광, 인광, 형광 양극화 및 충전 라벨을 포함한다. 일부 경우에서, 형광 라벨된 프로브는 특정 표적 또는 항체의 존재 하에서만 활성을 띄며, 이로 인해 샘플로부터의 형광 반응은 표적 또는 항체의 존재를 알려준다.

[0088] 일부 경우에, 광전달 방식은 항체 결합의 광학적 흥분 및/또는 방출 및/또는 검출을 제공하기 위해 이용된다. 특정 실시양태에서, 이는 유동세포물질(아크릴 유사 열성 폴리머(PMMA) 고리형 올레핀 폴리머(COP), 고리형 올레핀 코폴리머(COC), 등)을 광학적 파동 가이드로 이용함으로써 외부 구성요소의 사용 필요성을 제거한다. 또한, 광원 즉 발광다이오드-LED, 수직강 표면 방출 레이저-VCSEL 및 다른 발광 조합은 카트리지 또는 검출 장치 내부에 직접 통합되거나 퀩타이드 어레이 표면에 직접 내장되어 이써 내부적으로 제어되고 광원이 공급된다. 또한, PMT, CCD, 또는 CMOS 검출기는 검출 장치 또는 카트리지 내부에 내장될 수 있다.

[0089] **디지털 처리 장치**

[0090] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 시스템, 플랫폼, 소프트웨어, 네트워크 및 방법은 디지털 처리 장치를 포함하거나 이를 이용한다. 추가 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 하나 이상의 하드웨어 중앙 처리 장치(CPU), 즉 장치의 기능을 수행하는 처리기를 포함한다. 추가 실시양태에서, 상기 디지털 처리 장치는 실행 가능한 명령을 수행하도록 구성된 운영 체제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 선택적으로 컴퓨터 네트워크에 연결된다. 추가 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 인터넷에 연결되어 월드 와이드 웹에 접속한다. 추가 실시양태에서, 상기 디지털 처리 장치는 선택적으로 클라우드 컴퓨팅 인프라에 연결된다. 다른 실시양태에서, 상기 디지털 처리 장치는 선택적으로 인트라넷에 연결된다. 다른 실시양태에서, 상기 디지털 처리 장치는 선택적으로 데이터 저장 장치에 연결된다.

[0091] 본원의 설명에 따르면, 적합한 디지털 처리 장치는 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 서버 컴퓨터, 데스크톱 컴퓨터, 랩탑 컴퓨터, 노트북 컴퓨터, 서브 노트북 컴퓨터, 넷북 컴퓨터, 넷패드 컴퓨터, 셋톱 컴퓨터, 핸드헬드 컴퓨터, 인터넷 어플라이언스, 모바일 스마트폰, 태블릿 컴퓨터, 개인 디지털 보조 장치, 비디오 게임 콘솔 및 차량을 포함한다. 당업계의 기술자라면 많은 스마트폰이 본원이 기재된 시스템에서 사용하기에 적합하다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 또한 당업계의 기술자라면 선택적인 컴퓨터 네트워크 접속이 가능한 텔레비전, 비디오 플레이어, 디지털 음악 플레이어들이 본원에 설명된 시스템에서 사용하기에 적합하다는 것을 인식하게 될 것이다. 적합한 태블릿 컴퓨터는 당업계의 기술자에게 잘 알려져 있는 소책자, 슬레이트 및 컨버터블 구성을 포함한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 실행 가능한 명령을 수행하도록 구성된 운영 체제를 포함한다. 예를 들어 상기 운영 체제는 프로그램 및 데이터를 포함한 소프트웨어로서, 장치의 하드웨어를 관리하고 애플리케이션 실행을 위한 서비스를 제공한다. 당업계의 기술자라면 적합한 서버 운영 체제가, 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 FreeBSD, OpenBSD, NetBSD®, Linux, Apple® Mac OS X Server®, Oracle® Solaris®, Windows Server® 및 Novell® NetWare®를 포함한다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 당업계의 기술자라면 적합한 개인용 컴퓨터 운영 체제가, 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 Microsoft® Windows®, Apple® Mac OS X®, UNIX®, 및 GNU/Linux®과 같은 UNIX 유사 운영 체제를 포함한다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 일부 실시양태에서, 운영 시스템은 클라우드 컴퓨터에 의해 제공된다. 당업계의 기술자라면 적합한 모바일 스마트폰 운영 체제가, 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 Nokia® Symbian® OS, Apple® iOS®, Research In Motion® BlackBerry OS®, Google® Android®, Microsoft® Windows Phone® OS, Microsoft® Windows Mobile® OS, Linux®, 및 Palm® WebOS®를 포함한다는 것을 인식할 수 있을 것이다.

[0093] 일부 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 저장 및/또는 메모리 장치를 포함한다. 상기 저장 및/또는 메모리 장치는 데이터나 프로그램을 임시 또는 영구적 기준으로 저장하는데 사용되는 하나 이상의 물리적 부속물이다. 일부 실시양태에서, 상기 장치는 휘발성 메모리이며 저장된 정보를 유지하기 위해 전원을 필요로 한다. 일부 실시양태에서 상기 장치는 비휘발성 메모리이며 디지털 처리 장치에 전원이 공급되지 않을 때에도 저장된 정보를 유지한다. 추가 실시양태에서, 상기 비휘발성 메모리는 플래시 메모리를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 비휘발

성 메모리는 동적 랜덤 액세스 메모리(DRAM)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 비휘발성 메모리는 강유전성 랜덤 엑세스 메모리(FRAM)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 비휘발성 메모리는 상변이 랜덤 엑세스 메모리(PRAM)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 장치는 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 CD-ROM, DVD, 플래시 메모리 장치, 자기 디스크 드라이브, 자기 테이프 드라이브, 광디스크 드라이브, 및 클라우드 컴퓨팅 기반 저장 장치를 포함한다. 추가 실시양태에서 상기 저장 및/또는 메모리 장치는 본원에 기재된 것과 같은 장치들의 조합이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 사용자에게 시각적 정보를 전해주는 디스플레이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 디스플레이는 음극선관(CRT)이다. 일부 실시양태에서, 상기 디스플레이는 액정디스플레이(LCD)이다. 다른 실시양태에서, 상기 디스플레이튼 박막 트랜지스터 액정 디스플레이(TFT-LCD)이다. 일부 실시양태에서, 상기 디스플레이는 유기발광 다이오드(OLED) 디스플레이이다. 추가의 다양한 실시양태에서, OLED 디스플레이는 수동매트릭스 OLED(PMOLED) 또는 자동매트릭스 OLED(AMOLED) 디스플레이이다. 일부 실시양태에서, 상기 디스플레이트 플라즈마 디스플레이이다. 다른 실시양태에서, 상기 디스플레이는 비디오 프로젝터이다. 추가 실시양태에서, 상기 디스플레이는 본원에 기재된 장치들의 조합이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 사용자로부터 정보를 받을 수 있는 입력 장치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 입력 장치는 키보드이다. 일부 실시양태에서, 상기 입력 장치는 포인팅 장치이며, 이는 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만, 마우스, 트랙볼, 트랙 패드, 조이스틱, 게임 컨트롤러 또는 스타일러스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 입력 장치는 터치 스크린 또는 멀티 터치 스크린이다. 다른 실시양태에서, 상기 입력 장치는 음성이나 다른 소리 입력을 캡처하는 마이크이다. 다른 실시양태에서, 상기 입력 장치는 동작이나 시각적 입력을 캡처하는 비디오 카메라이다. 추가 실시양태에서, 상기 입력 장치는 본원에 기재된 장치의 조합이다.

[0096] 일부 실시양태에서, 디지털 처리 장치는 디지털 카메라를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디지털 카메라는 디지털 이미지를 캡처한다. 일부 실시양태에서, 상기 디지털 카메라는 자동포커스 카메라이다. 일부 실시양태에서, 디지털 카메라는 충전결합 장치(CCD) 카메라이다. 다른 실시양태에서, 디지털 카메라는 CCD 비디오 카메라이다. 다른 실시양태에서, 디지털 카메라는 상보형 금속산화 반도체(CMOS) 카메라이다. 일부 실시양태에서, 디지털 카메라는 정지 이미지를 캡처한다. 다른 실시양태에서, 디지털 카메라는 비디오 이미지를 캡처한다. 다양한 실시양태에서, 적합한 디지털 카메라는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 및 이의 증가를 포함하는 그 이상의 메가픽셀 카메라를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디지털 카메라는 표준 화질 카메라이다. 다른 실시양태에서 디지털 카메라는 HD 비디오 카메라이다. 추가 실시양태에서, HD 비디오 카메라는 적어도 약 1280 x 약 720 픽셀 또는 적어도 약 1920 x 약 1080 픽셀의 이미지를 캡처한다. 일부 실시양태에서, 디지털 카메라는 컬러 디지털 이미지를 캡처한다. 다른 실시양태에서, 디지털 카메라는 그레이스케일 디지털 이미지를 캡처한다. 다양한 실시양태에서, 디지털 이미지는 모든 적합한 디지털 이미지 포맷으로 저장된다. 적합한 디지털 이미지 포맷은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 JPEG(Joint Photographic Experts Group), JPEG 2000, Exif(Exchangeable image file format), TIFF(Tagged Image File Format), RAW, PNG(Portable Network Graphics), GIF(Graphics Interchange Format), Windows® BMP(bitmap), PPM(portable pixmap), PGM(portable graymap), PBM(portable bitmap file format) 및 WebP를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 디지털 이미지는 모든 적합한 디지털 비디오 포맷으로 저장된다. 적합한 디지털 비디오 포맷은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만, AVI, MPEG, Apple®QuickTime®, MP4, AVCHD®, Windows Media®, DivX™, Flash Video, Ogg Theora, WebM 및 RealMedia를 포함한다.

[0097] **비전송 컴퓨터 판독가능 저장 매체**

[0098] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 시스템, 플랫폼, 소프트웨어, 네트워크 및 방법은, 선택적으로 네트워크로 연결된 디지털 처리 장치의 운영체제에 의해 실행 가능한 명령을 포함하는 프로그램으로 인코딩된 하나 이상의 비전송 컴퓨터 판독가능 저장 매체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 컴퓨터 판독가능 저장 매체는 디지털 처리 장치의 유형 구성요소이다. 추가 실시양태에서, 컴퓨터 판독가능 저장 매체는 디지털 처리 장치로부터 선택적으로 제거가능하다. 일부 실시양태에서, 컴퓨터 판독가능 저장 매체는 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만, CD-ROM, DVD, 플래시 메모리 장치, 반도체 기억장치, 자기식 디스크 드라이브, 광디스크 드라이브, 클라우드 컴퓨팅 시스템 및 서비스 등을 포함한다. 어떤 경우에 있어, 프로그램과 지침은 매체 상에 영구적으로, 상당히 영구적으로, 반영구적으로, 또는 비일시적으로 미디어 상에 암호화되어 있다.

[0099] **컴퓨터 프로그램**

[0100] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 시스템, 플랫폼, 소프트웨어, 네트워크 및 방법은 적어도 한개의 컴퓨터 프로그램을 포함한다. 컴퓨터 프로그램은 지정된 작업을 수행하기 위해 작성된 디지털 처리 장치의 CPU에 있는 명령어 시퀀스를 포함한다. 본원에 제공되는 명세서를 고려하여, 당해 분야의 기술자들은 컴퓨터 프로그램이 다양한 언어의 다양한 버전으로 쓰여질 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 한개의 명령어 시퀀스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 많은 수의 명령어 시퀀스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 한 장소에서 제공된다. 다른 실시양태에서 컴퓨터 프로그램은 많은 장소에서 제공된다. 다양한 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 소프트웨어 모듈을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 부분적으로 또는 전체적으로 하나 이상의 웹 애플리케이션, 하나 이상의 모바일 애플리케이션, 하나 이상의 독립형 애플리케이션, 하나 이상의 웹브라우저 플러그인, 확장, 애드인 또는 애드온 또는 이의 조합을 포함한다.

[0101] **웹 애플리케이션**

[0102] 일부 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 웹 애플리케이션을 포함한다. 본원에 제공되는 명세서를 고려하여, 당업계의 기술자라면 다양한 실시양태에 있는 웹 애플리케이션이 하나 이상의 소프트웨어 프레임워크 및 하나 이상의 데이터베이스 시스템을 이용한다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 Microsoft® .NET 또는 RoR(Ruby on Rails)과 같은 소프트웨어 프레임워크 상에서 만들어진다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 관계형, 비관계형, 객체 지향, 연관성 및 XML 데이터베이스 시스템을 포함하는 하나 이상의 데이터베이스 시스템을 이용한다. 다른 실시양태에서, 적합한 관계형 데이터베이스 시스템은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 Microsoft® SQL Server, mySQL™ 및 Oracle®을 포함한다. 또한 당업계의 기술자라면 다양한 실시양태에서 웹 애플리케이션이 하나 이상의 언어로 이루어진 하나 이상의 버전으로 작성되었다는 것을 인식할 것이다. 웹 애플리케이션은 하나 이상의 마크업 언어, 프레젠테이션 정의 언어, 클라이언트측 스크립팅 언어, 서버측 코딩 언어, 데이터베이스 쿼리 언어 또는 이들의 조합으로 작성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 어느정도 HTML(Hypertext Markup Language), XHTML(Extensible Hypertext Markup Language), 또는 XML(eXtensible Markup Language)과 같은 마크업 언어로 기록된다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 어느정도 CSS(Cascading Style Sheets)와 같은 프리젠테이션 정의 언어로 기록된다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 어느정도 AJAX(Asynchronous Javascript and XML), Flash® Actionscript, Javascript, 또는 Silverlight®과 같은 클라이언트측 스크립팅 언어로 기록된다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 어느정도 ASP(Active Server Pages), ColdFusion®, Perl, Java™, JSP(JavaServer Pages), PHP(Hypertext Preprocessor), Python™, Ruby, Tcl, Smalltalk, WebDNA®, 또는 Groovy와 같은 서버측 코딩 언어로 기록된다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 어느정도 SQL(Structured Query Language)과 같은 데이터베이스 쿼리 언어로 기록된다. 일부 실시양태에서, 웹 애플리케이션은 IBM® Lotus Domino®과 같은 엔터프라이즈 서버 제품을 통합한다. 일부 실시양태에서, 기술자가 일부 구현된 정보 및 미디어 파일을 업로드할 수 있도록 기술자용 경력 개발 네트워크를 제공하는 웹 애플리케이션은 미디어 플레이어 요소를 포함한다. 다양한 다른 실시양태에서, 미디어 플레이어 요소는 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 Adobe® Flash®, HTML 5, Apple® QuickTime®, Microsoft® Silverlight®, Java™ 및 Unity®를 포함하는 하나 이상의 적합한 멀티미디어 기술을 이용한다.

[0103] **모바일 애플리케이션**

[0104] 일부 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 모바일 디지털 처리 장치에 제공되는 모바일 애플리케이션을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모바일 애플리케이션은 그것이 제조될 때 모바일 디지털 처리 장치에 제공된다. 다른 실시양태에서, 모바일 애플리케이션은 본원에 기재된 컴퓨터 네트워크를 통해 모바일 디지털 처리 장치에 제공된다.

[0105] 본원에 제공되는 명세서를 고려하여, 모바일 애플리케이션은 당업계에 알려진 하드웨어, 언어 및 개발 환경을 사용하여, 당업계의 기술에 의해 만들어질 수 있다. 당업계의 기술자라면 모바일 애플리케이션이 다양한 언어로 기재되어 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 적합한 프로그램 언어는 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 C, C++, C#, Objective-C, Java™, Javascript, Pascal, Object Pascal, Python™, Ruby, VB.NET, WML 및 CSS가 있

거나 없는 XHTML/HTML 또는 이의 조합을 포함한다.

[0106] 적합한 모바일 애플리케이션 개발 환경은 여러 소스로부터 이용가능하다. 상업적으로 이용가능한 개발 환경은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 AirplaySDK, alcheMo, Appcelerator®, Celsius, Bedrock, Flash Lite, .NET Compact Framework, Rhomobile 및 WorkLight 모바일 플랫폼을 포함한다. 비용이 들지 않는 다른 이용가능한 개발 환경은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 Lazarus, MobiFlex, MoSync 및 Phonegap을 포함한다. 또한, 모바일 장치 제조업체에서 배포하는 소프트웨어 개발 키트는 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 iPhone 및 iPad(iOS)SDK, Android™ SDK, BlackBerry™ SDK, BREW SDK, Palm®OS SDK, Symbian SDK, webOS SDK 및 Windows®Mobile SDK를 포함한다.

[0107] 당업계에 있는 기술자라면 몇가지 상업적 포럼이 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 Apple® App Store, Android™ Market, BlackBerry® App World, App Store for Palm devices, App Catalog for webOS, Windows® Marketplace for Mobile, Ovi Store for Nokia® devices, Samsung® Apps 및 Nintendo® DSi Shop를 포함하는 모바일 애플리케이션 배포용으로 가능하게 한다는 것을 잘 알것이다.

[0108] **독립형 애플리케이션**

[0109] 일부 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 독립형 애플리케이션을 포함하는데, 이것은 플러그인이 아닌 기존 프로세스에 대한 추가 기능이 아니라 독립 컴퓨터 프로세스로 실행되는 프로그램이다. 당업계에 있는 기술자라면 독립형 애플리케이션이 종종 컴파일된다는 것을 잘 알것이다. 컴파일러는 프로그래밍 언어로 작성된 소스 코드를 어셈블리 언어 또는 기계 코드와 같은 이진 개체 코드로 변환하는 컴퓨터 프로그램이다. 적합한 컴파일 프로그램은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 C, C++, Objective-C, COBOL, Delphi, Eiffel, Java™, Lisp, Python™, Visual Basic, 및 VB .NET, 또는 이의 조합을 포함하며, 실행가능한 프로그램을 만든다. 컴파일은 실행가능한 프로그램을 만들기 위해, 종종 적어도 부분적으로 수행된다. 일부 실시양태에서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 실행가능한 컴파일 애플리케이션을 포함한다.

[0110] **소프트웨어 모듈**

[0111] 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 시스템, 플랫폼, 소프트웨어, 네트워크 및 방법은 소프트웨어, 서버 및 데이터베이스 모듈을 포함한다. 본원에 제공되는 명세서를 고려하여, 소프트웨어 모듈은 당업계에 공지된 기계, 소프트웨어 및 언어를 사용하여, 당업계의 기술자에게 알려진 기술에 의해 만들어진다. 본원에 기재된 소프트웨어 모듈은 다양한 방식으로 구현된다. 다양한 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 파일, 코드 섹션, 프로그래밍 객체, 프로그래밍 구조 또는 이의 조합을 포함한다. 다른 다양한 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 많은 파일, 많은 코드 섹션, 많은 프로그래밍 객체, 많은 프로그래밍 구조 또는 이의 조합을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 하나 이상의 소프트웨어 모듈은 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만 웹 애플리케이션, 모바일 애플리케이션 및 단독형 애플리케이션을 포함한다. 일 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 하나의 컴퓨터 프로그램 또는 애플리케이션 내에 있다. 다른 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 하나 이상의 컴퓨터 프로그램 또는 애플리케이션 내에 있다. 일부 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 하나의 기계에서 호스트된다. 다른 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 하나 이상의 기계에서 호스트된다. 다른 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 클라우드 컴퓨팅 플랫폼 상에 호스트된다. 일부 실시양태에서, 소프트웨어 모듈은 한 위치에 있는 하나 이상의 시스템에 호스트된다. 다른 실시양태에서 소프트웨어 모듈은 하나 이상의 위치에 있는 하나 이상의 시스템에 호스트된다.

[0112] **실시예**

[0113] **실시예 1 - SLE 환자 샘플의 테스트**

[0114] 배경/방법: 연구 디자인은 진단 시점에 SLE의 ACR 기준을 충족하는 183명의 환자로부터 얻은 356개의 샘플로 이루어졌다. 샘플을 수집된 샘플과 관련된 광범위한 범위의 SLEDAI 점수를 커버하도록 선택되었고, 이는 완화(SLEDAI 점수 = 0), 약함(SLEDAI 점수 = 1-4), 중간(SLEDAI 점수= 5-10) 및 심각(SLEDAI 점수 = 11보다 큼) 범위였다.

[0115] SLE를 가진 환자를 진단 및 확인하기 위해 미국 류마티스학회(ACR)에 의해 개발된 기준에 따라 환자를 스크리닝하였다. 연구에서 대상자의 90%는 여성이었고, 연령 범위는 1-69세(평균 39세) 범위이고, 대상자의 52%가 히스패닉 출신, 31%가 아프리카계 미국인 출신, 12%가 아프리카 카리브해 출신 그리고 5%가 기타 또는 혼혈 출신이

었다.

[0116] 환자 샘플은 최대 10회 시점에 수집되었고 환자당 채혈 횟수는 1-10회 채혈 범위였다. 채혈 사이에 중앙값 6개월(1주 내지 4년 범위)을 측정하였다. 126,000개의 독특한 펩타이드를 함유하는 펩타이드 어레이 상에 샘플을 인큐베이션하고, 세척하고, 어레이 상 펩타이드:항체 상호작용을 시각화하기 위해 이차 항체와 인큐베이션하고, 다시 세척하고 이미지화하였다.

[0117] 데이타는 각 데이타 포인트의 강도를 측정함으로써 처리되었고, 이후 대수적으로 변환되고, 이의 중앙값 강도를 제함으로써 표준화되었다. 활성 질병과 연관된 펩타이드는 t-테스트에 의해 확인되었고; SLEDAI 점수와 관련된 펩타이드는 Pearson 상관관계에 의해 확인되었다. 각 샘플에서 SLE 활성의 증가 수준으로부터 완화를 훈련하고 구별하기 위해 서포트 벡터 머신(SVM) 분류자를 이용하였다. 문헌[Cortes, C.; Vapnik, V. (1995). "Support-vector networks". Machine Learning. 20 (3): 273-297] 참조. SVM은 펩타이드의 부류를 분리하는 최적의 초평면을 발견하고, 즉 이 경우 면역시그니처 펩타이드 신호를 기반으로 한다. "특징부 공간"에서, 각 펩타이드의 신호는 각 샘플을 특성화시키는 차원이다. "서포트 벡터"는 부류 사이의 경계, 즉 분류하기 가장 어려운 데이터 포인트를 정의하는 훈련 샘플이다.

[0118] SLEDAI의 회귀 모델이 또한 사용되고 모델 순응성을 제한하기 위해 엘라스틱 네트 특징부 선택(예, Zou, Hui; Hastie, Trevor (2005). "Regularization and Variable Selection via the Elastic Net". Journal of the Royal Statistical Society, Series B: 301-320; Hastie, Tibshirani and Friedman, *The Elements of Statistical Learning*, 2nd ed. (2008) 참조) 절차를 이용하여 훈련되었다. 엘라스틱 네트 접근법은 상호연관된 특징부가 그룹으로 제거되는 경향이 있는 리지 회귀 및 LASSO 패널티를 적용한다. 간단히, 리지 회귀는 계수의 합을 제한하여 계수의 규모를 감소시키면서 오버핏을 감소시키지만 특징부를 제거하지 않는다. LASSO 접근법은 특징부 선택을 유도하는 이차항을 첨가하지만, 특징부 선택은 특징부가 상호연관되는 경우 불안정하다. 5배 교차 검증을 사용하여 오버핏을 교정하였다. 도 3 참조; 또한 문헌[Frank. E Harrell, Jr., *Regression Modelling Strategies*, Springer Science+Business Media Inc. (2001)] 참조.

[0119] 결과: 도 4에는 비활성 (완화) SLE 환자로부터 활성 SLE를 구별하는 펩타이드의 볼케이노 플롯이 도시된다. x축은 평균 활성 질병(평균(활성)) 대 평균 비활성 질병(평균(비활성))의 비율로 얻은 p-값(Welch t-테스트)이다. 항-ds DNA, UPCR(소변 단백질/크레아티닌 비율) 및 C3 단백질 바이오마커 측정값에 대한 민감성 및 특이성 성능에 대하여 면역시그니처 펩타이드 어레이(IMS)로 얻은 식별 펩타이드를 추가로 플롯팅하였다. 도 5에는 활성 질병을 가진 환자(SLEDAI >0)를 확인하기 위해 바이오마커 ds-DNA, C3, 및 단백뇨와 비교시 질병 활성의 면역시그니처(IS) 모델에 대한 수신기 작동 특성 곡선이 도시된다. 회색 영역은 5배 교차 검증을 이용하여 평가된 IS 모델의 95% 신뢰 구간을 가리킨다. 극도의 점수(SLEDAI >8 vs. 0) 상 훈련에 의해 식별이 개선되었고, 극명한 대조에 적용되는 경우 성능은 더 커졌다. 예를 들면, SLEDAI >15 vs. 0의 분류자는 0.90의 AUC(95% CI 0.88 - 0.92)를 가졌다. 예비 분석에 따르면 샘플은 IS가 저, 중간 및 고 질병 활성으로 분류할 수 있다. 선형 IS 모델(r^2=0.23), C3(r^2=0.17) 및 항-dsDNA(r^2=0.13)의 SLEDAI에 대한 상관관계가 또한 결정되었다.

[0120] 도 6에는 SLEDAI 결과와 연관된 어세이 내 상위 702개의 펩타이드가 도시된다. 환자는 SLEDAI 테스트 점수에 의해 우선 그룹화되고, 확인된 펩타이드에 따라 클러스터화되었다. 각 상위 연관된 펩타이드의 아미노산 조성물이 또한 확인되었다. 상위 펩타이드는 인간 프로테옴 데이타베이스를 조사하여 공지된 인간 단백질과 정렬된 펩타이드를 결정하는 데 사용되었다. 도 7 참조. 총 중첩 점수는 먼저 프로테옴에 대한 식별 펩타이드의 분포를 맵핑하기 위해 얻어졌다. 상위 20 중첩 점수를 추가로 분석하고, 이는 HTN(1,3), PROK2 및 CCL28과 함께, 칼슘 신호전달(예, NRGN 및 S100Z), 리보솜 단백질(RPL39(L))을 비롯한 염증 관련 공지된 단백질, 및 히스톤 2B(FM, FWT), VCX(1, 2, 3A), TNP1, PRR13 및 TP53TC3을 비롯한 DNA 및 염색질 조절 관련 단백질과 상응하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 정렬은 CCER1, LCE1A 및 C1orf115를 비롯한 비특성화된 단백질에서도 발견되었다. NRGN에 대한 예시적인 펩타이드의 정렬에는 또한 얻어진 식별 펩타이드와 공통된 특징을 갖는 정렬도 제시된다.

[0121] 도 8에는 활성 vs. 비활성 SLE의 일정 범위의 SVM 분류자가 도시된다. 그래프는 더 높은 활성의 SLE가 완화된 SLE 대상자로부터 쉽게 구별되는 것을 입증한다.

[0122] 결과는 또한 면역시그니처 모델이 표준 바이오마커보다 잘 또는 더 잘 SLEDAI 점수와 상호 연관될 수 있다는 것을 지지한다.

[0123] 도 9에는 교차 검증된 모델 예측이 도시된다. 면역시그니처 분류, 보체, 및 항-dsDNA, C3, C4 및 UPCR 바이오마커의 SLEDAI 점수에 대한 상관관계가 결정되었다. 데이타는 항DNA, C3, C4 및 UPCR 바이오마커를 포함한 여러가

지 바이오마커에 대하여 면역시그니처 모델(IMS 모델)의 정확도를 입증한다. 도 10의 종방향 결과는 면역시그니처 모델(ISM 모델)에서의 항체 결합이 C3, 항DNA 및 UPCR을 포함한 다른 바이오마커에서의 변화보다 SLEDAI에서의 변화와 더욱 밀접하게 연관된다는 것을 지지한다.

[0124] 도 11은 면역시그니처가 바이오마커 예측 능력에 첨가되거나 그 반대의 개선을 추가로 입증한다. 의사 방문 사이 바이오마커의 변화는 종종 환자의 질병 활성을 모니터링하는 데 사용된다. SLEDAI 점수의 변화에 대한 엘라스틱 네트 모델은 펩타이드 강도의 변화, 및/또는 연속 채혈(n=167) 사이에서 항-dsDNA, UPCR 및 C3 바이오마커의 변화를 사용하여 적합하였다. 상기에서와 같이, 면역시그니처에서 확인된 항체 결합에서의 변화(도 11 참조, 중간 도면)가 바이오마커에서의 변화보다 SLEDAI 상태의 변화에 대한 더 우수한 대체자를 개별적으로 또는 조합하여(즉, 항-dsDNA + UPCR + C3(도 11, 좌측 도면) 제공하였지만, 면역시그니처 어세이 또한 바이오마커 변화와 조합시 예측가능성이 개선되는 이점이 있었다. 도 11, 우측 도면 참조.

[0125] 도 12는 완화와 비교시 증가하는 SLEDAI 점수에 따라 증가하는 면역 반응의 차이를 추가로 입증한다. 이 연구에서, 훈련된 서포트 벡터 머신(SVM) 분류자는 비활성 질병으로부터 활성 질병을 구별하는 데 사용되었다. 일련의 모델은 SLEDAI 임계값을 증가시킴으로써 정의된 "활성"으로 훈련되었다. 이는 각 환자로부터 제1 채혈에 대한 훈련만 비교되었다. 5배 교차 검증은 훈련 세트에서 오버핏에 대한 제어로 사용되었다. 모델은 훈련에 사용되지 않은 다른 채혈을 사용하여 검증되었다.

[0126] 결론: 펩타이드 어레이 상 말초 혈액 항체의 특이적 결합 패턴을 사용하는 간단한 테스트는 SLE 질병 활성의 단일한 분자 결정을 전달할 수 있다.

[0127] **실시예 2 - SLEDAI 진단 및 SLE 질병 활성의 상관관계**

[0128] SLE 질병 활성의 진단 및 확인을 위한 면역시그니처는 SLE를 가진 대상자 그룹 내 대상자를 사용하여 상기 실시예 1에서와 같이 결정되었다. 실시예 1에 기술된 바와 같이 면역시그니처 어세이를 수행하고, 각 특징부에서 신호 강도 측정치를 얻기 위해 스캐닝하였다. 그룹 간 차별적 신호를 나타낸 펩타이드 특징부는 불균등 변화에 대한 Welch 조정으로 평균 펩타이드 강도의 t-테스트에 의해 결정되었다. 각 대조에 대해 이진 분류기가 개발되었다.

[0129] SLE와 SLEDAI 점수를 연관시키는 유의적 펩타이드를 결정하였다. 도 13a-13g에는 연구에서 유의적인 식별 펩타이드로 압축된 모티프 및 아미노산이 도시된다. 도 13a-13g의 각 표에서,

[0130] "n" = 상위 식별 펩타이드에서 모티프가 발생한 횟수

[0131] n. lib = 어레이 라이브러리에서 모티프가 발생한 횟수

[0132] "enrich" = 어레이 라이브러리에서 모티프가 발생한 횟수에 대한 상위 식별 펩타이드 내 모티프의 배수 압축.

[0133] P = 상위 식별 펩타이드 내 모티프 발생의 통계적 유의도

[0134] 배수 압축 = (목록 내 모티프(예, ABCD) 발생 횟수/라이브러리 내 모티프(ABCD) 발생 횟수)/(목록 내 모티프 유형(예, 테트라머) 발생 총 횟수/라이브러리 내 모티프 유형(예, 테트라머) 발생 총 횟수). 압축 백분율은 "압축" X 100이다.

[0135] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 보여지고 기술되어져 있으며, 이는 오직 예시로서 제공된다는 것임을 당업자라면 명확히 알 수 있다. 당업자라면 본 발명으로부터 벗어나지 않는 범위에서 다양한 변형, 변화 및 치환을 수행할 수 있을 것이다. 본원에 기술된 실시양태에 대한 다양한 변형이 본 발명을 예측하는데 사용될 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 하기 청구항은 본 발명의 범위를 명확히 하는 것이며 청구항의 범위 내에 있는 방법과 구조 및 이의 등가물은 청구항에 의해 보호된다.

도면

도면1a

의사의 전반 평가 _____

0 1 2 3
없음 약함 중간 심각

SLEDAI 점수

박스 체크: 방문시 또는 10일 진행시 설명자가 해당되는 경우

Wt	해당함	설명자	설명
8	□	발작	최근 발병. 대사성, 감염성 또는 약물 원인 제외.
8	□	정신병	현실인식의 심각한 교란으로 인한 정상 활동으로 기능하는 능력의 변화. 환각, 지리멸렬, 현저한 정신분열, 무기력 사고 내용, 현저한 비논리적 사고, 기괴하거나, 혼란하거나 또는 긴장증적 행동 포함. 요독증 및 약물 원인 제외.
8	□	기질성 뇌 증후군	임상 특징이 요동하는 신속한 발병이 동반된, 장애 배향, 기억 또는 다른 지능적 기능을 가진 정신 기능의 변화. 집중 능력이 감소된 의식 혼탁 및 주변 환경에 대한 주의 유지 불능에 더하여 지각장애, 지리멸렬 언어, 불면증 또는 주간 기면 중 적어도 2개, 또는 증가되거나 감소된 정신운동 활동을 포함. 대사성, 감염성 또는 약물 원인 제외.
8	□	시각 장애	SLE의 망막 변화. 세포모양소체, 망막 출혈, 맥락막 내 심각한 삼출 또는 출혈, 또는 시신경염 포함. 고혈압, 감염 또는 약물 원인 제외.
8	□	뇌신경 장애	뇌신경 관련 감각 또는 운동 신경병증의 신규 발병.
8	□	루푸스 두통	심각한 지속성 두통: 편두통일 수 있지만, 마약성 진통제에 대해 무반응이어야 함.
8	□	CVA	뇌졸중(들)의 신규 발병. 동맥경화증 제외.
8	□	혈관염	궤양화, 괴저, 압통 수지 결절, 손발톱주위 경색, 손톱밑 선상출혈, 또는 혈관염의 생검 또는 혈관조영술 증거
4	□	관절염	2개 이상의 관절에 통증 및 염증 징후 동반 (즉, 압통, 팽창 또는 부종).
4	□	근염	상승된 크레아틴 포스포키나아제/아돌라아제 또는 근전도 변화와 연관된, 근위 근육통/근력 저하, 또는 근염을 보여주는 생검.
4	□	요원주	헴-과립(heme-granular) 또는 적혈구 원주.
4	□	혈뇨	> 5 적혈구/고배율. 돌, 감염 또는 다른 원인 제외.
4	□	단백뇨	> 0.5 gm/24시간. 24시간당 0.5 gm을 넘는 최근 증가 또는 신규 발병
4	□	농뇨	> 5 백혈구/고배율. 감염 제외.
2	□	신규 발진	염증 유형 발진의 신규 발병 또는 재발
2	□	탈모	모발의 비정상적 반상 또는 분산 손실의 신규 발병 또는 재발
2	□	점막 궤양	경구 또는 비측 궤양화의 신규 발병 또는 재발

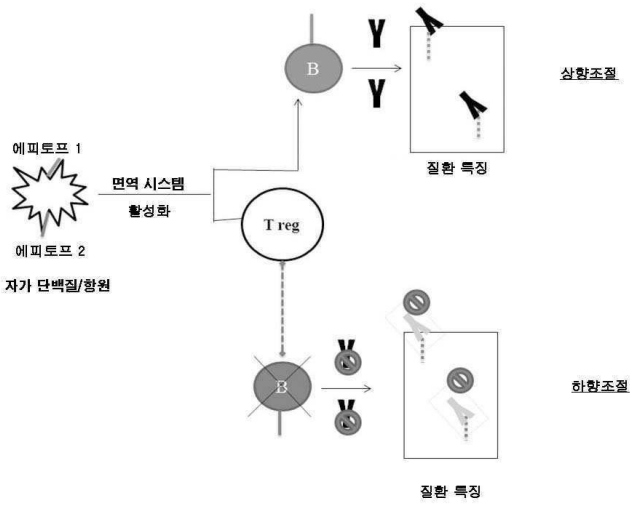
도면1b

2	□	흉막염	흉막마찰음 또는 흉수가 동반된 늑막성 흉통, 또는 흉막 비후화.
2	□	심막염	심막마찰음, 심낭삼출 또는 심전도 확증 중 적어도 하나가 동반된 심막통.
2	□	보체 감소	테스트 실험실에서의 정상값의 하한 미만으로 CH50, C3 또는 C4의 감소.
2	□	DNA 결합 증가	Farr 어세이에 의한 >25% 결합 또는 테스트 실험실에서의 정상 범위 초과.
1	□	발열	>38℃. 감염성 원인 제외.
1	□	혈소판 감소증	<100,000개의 혈소판/mm3.
1	□	백혈구 감소증	<3,000개의 백혈구/mm3. 약물 원인 제외.

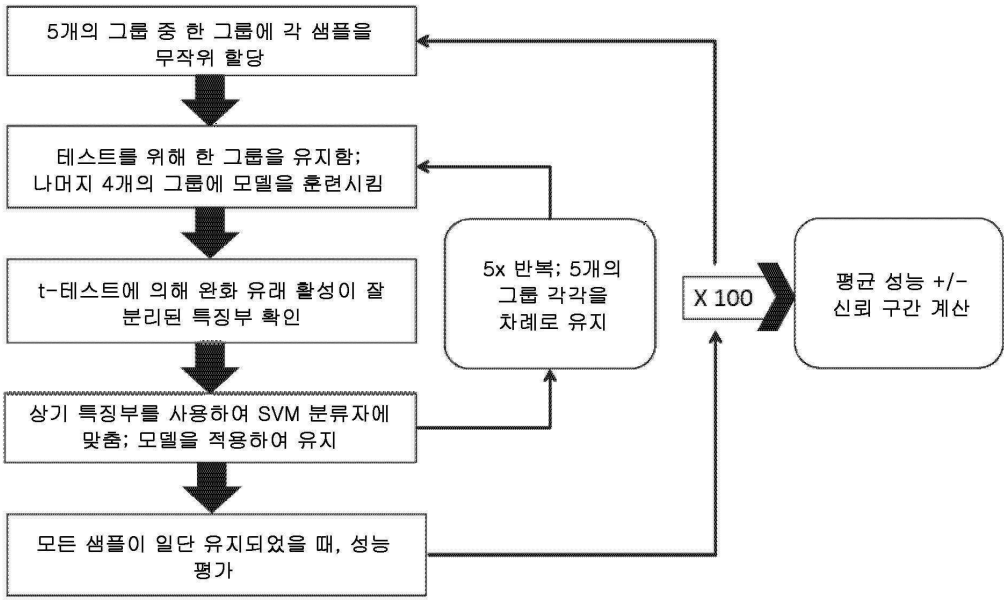
_____ 총 점수 (설명자가 표시한 해당함 옆 가중치의 합계)

약함 또는 중간 발적 □	심각 발적 □
□ SLEDAI의 변화 > 3점	□ SLEDAI의 변화 > 12
□ 신규/악화 원반, 광선과민증, 심재성, 피부혈관염, 물집성 루푸스 비인두 궤양 늑막염 심막염 관절염 발열(SLE)	□ 신규/악화 CNS-SLE 혈관염 신장염 근염 Pk < 60.000 흡 빈혈증: Hb<7% 또는 Hb>3%에서의 감소 요구됨: 두배의 프리드니손 프레드니손>0.5 mg/kg/입원일
□ 프레드니손의 증가, >0.5 mg/kg/일까지는 아님	□ 프레드니손 >0.5 mg/kg/일
□ NSAID 또는 플라퀘닐 추가	□ 신규 사이톡산, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 입원(SLE)
□ PGA의 ≥1.0 증가, 2.5까지는 아님	□ >2.5로의 PGA 증가

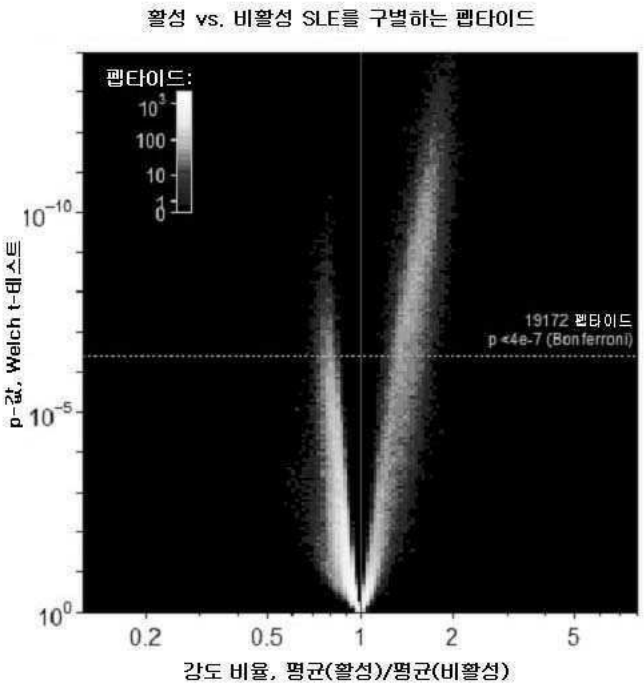
도면2



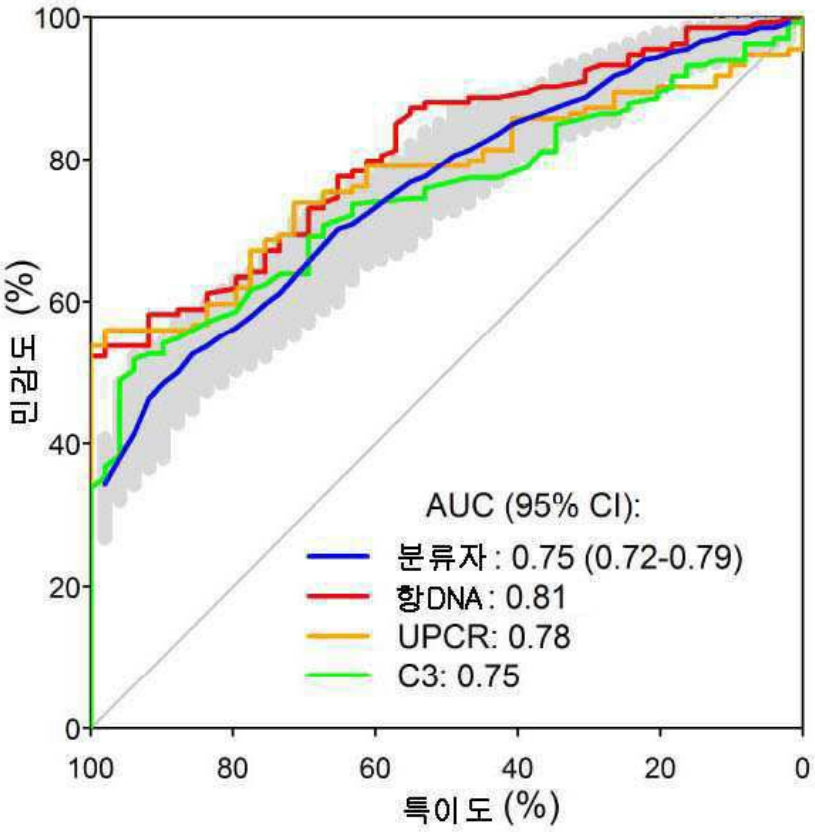
도면3


5개의 그룹 중 한 그룹에 각 샘플을 무작위 할당
테스트를 위해 한 그룹을 유지함; 나머지 4개의 그룹에 모델을 훈련시킴
t-테스트에 의해 완화 유래 활성이 잘 분리된 특징부 확인
상기 특징부를 사용하여 SVM 분류자에 맞춤; 모델을 적용하여 유지
모든 샘플이 일단 유지되었을 때, 성능 평가
5x 반복; 5개의 그룹 각각을 차례로 유지
X 100
평균 성능 +/- 신뢰 구간 계산
분류자 모델은 훈련에 사용되지 않은 샘플 상에서만 테스트 됨

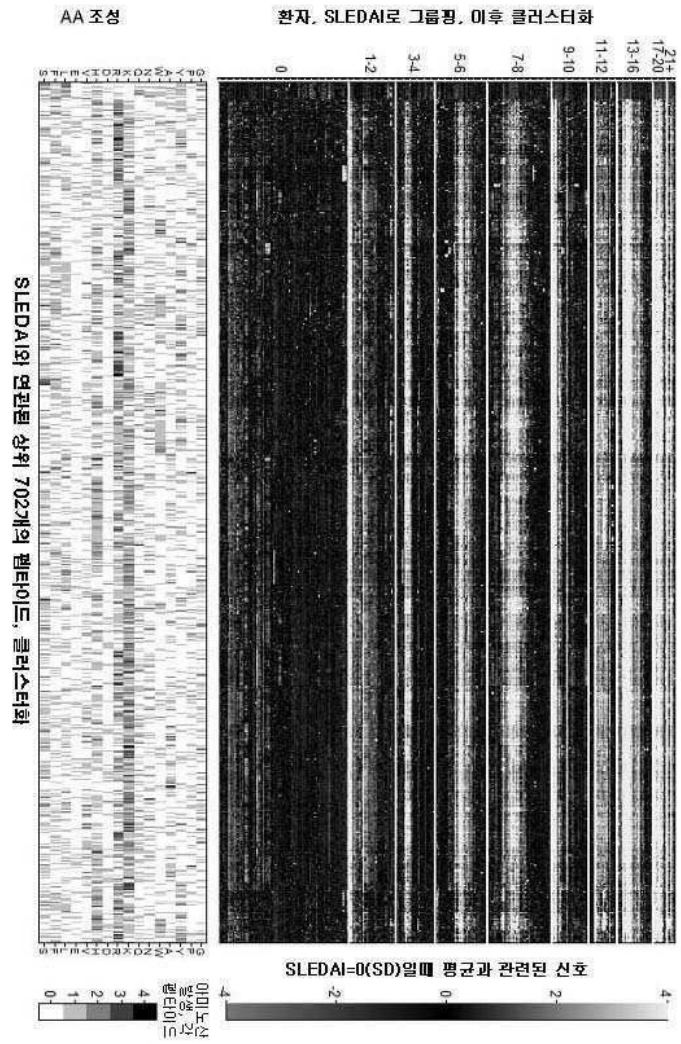
도면4


활성 vs. 비활성 SLE를 구별하는 펩타이드
펩타이드:
10^3
100
10
1
0
19172 펩타이드
p <4e-7 (Bonferroni)
p-값, Welch t-테스트
10^-10
10^-5
10^0
0.2
0.5
1
2
5
강도 비율, 평균(활성)/평균(비활성)

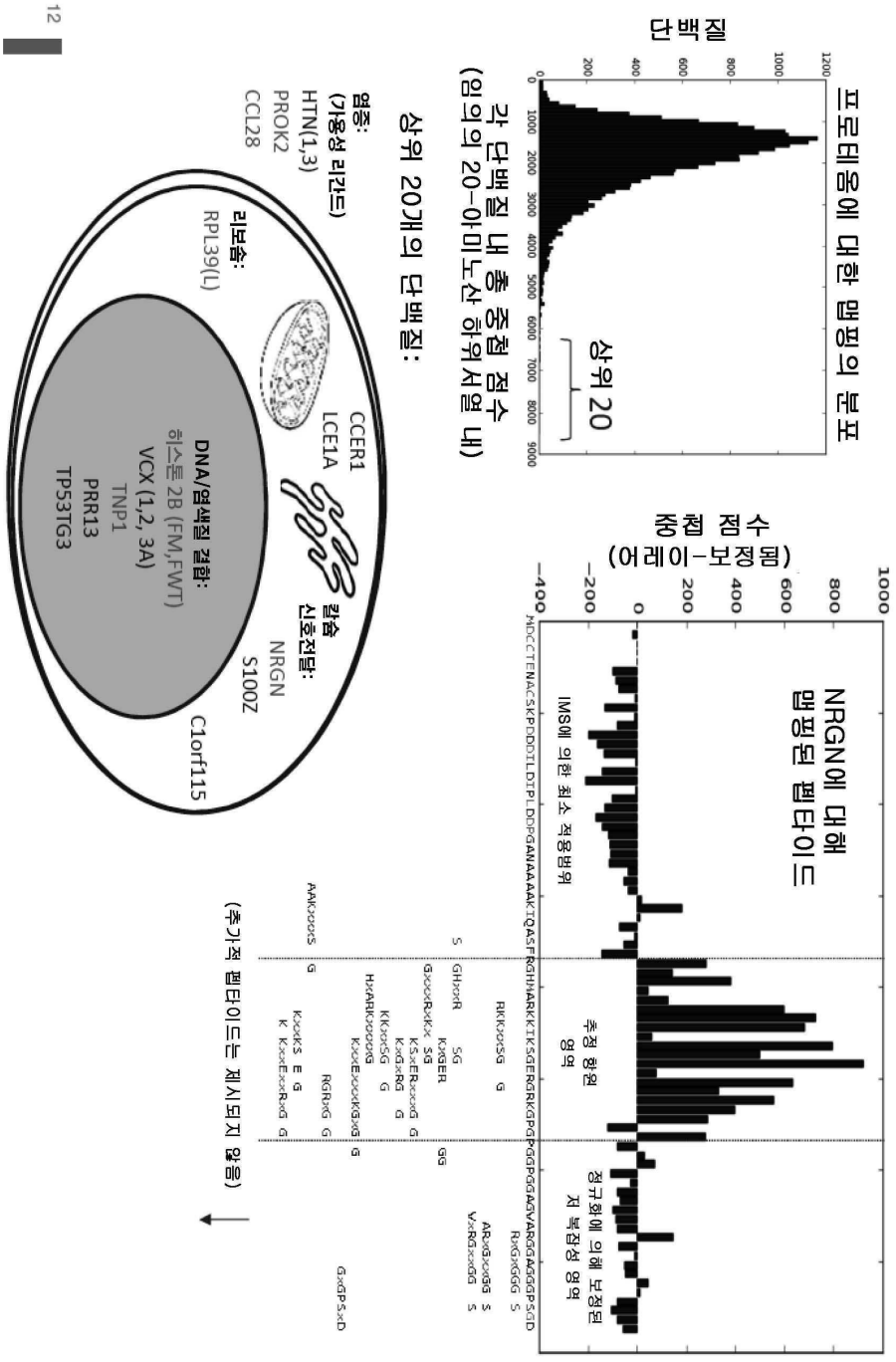
도면5


100
80
60
40
20
0
민감도 (%)
100
80
60
40
20
0
특이도 (%)
AUC (95% CI):
분류자 : 0.75 (0.72-0.79)
항DNA : 0.81
UPCR: 0.78
C3: 0.75

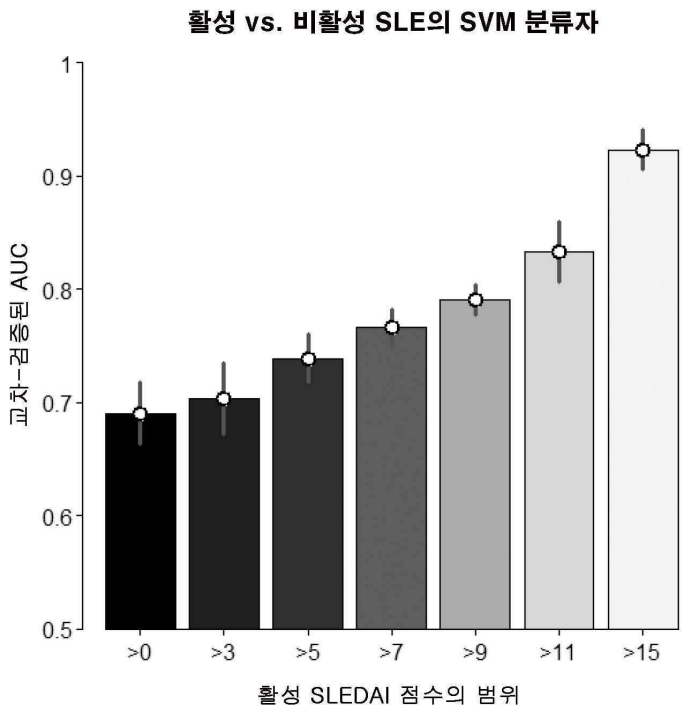
도면6


AA 조성
환자, SLEDAI로 그룹핑, 이후 클러스터화
0
1-2
3-4
5-6
7-8
9-10
11-12
13-16
17-20
21+
SLEDAI와 연관된 상위 702개의 펩타이드, 클러스터화
SLEDAI=0(SD)일때 평균과 관련된 신호
-4
-2
0
2
4

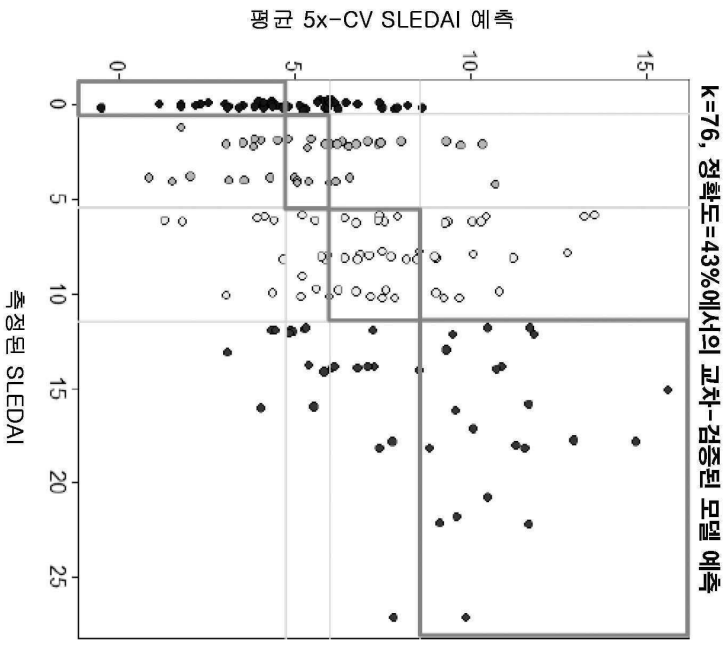
도면7


프로테옴에 대한 맵핑의 분포
단백질
상위 20
각 단백질 내 총 중첩 점수
(임의의 20-아미노산 하위서열 내)
상위 20개의 단백질:
염증:
(가용성 리간드)
HTN(1,3)
PROK2
CCL28
CCER1
LCE1A
칼슘
신호전달:
NRGN
S100Z
리보솜:
RPL39(L)
DNA/염색질 결합:
히스톤 2B (FM,FWT)
VCX (1,2, 3A)
TNP1
PRR13
TP53TG3
C1orf115
NRGN에 대해
맵핑된 펩타이드
중첩 점수
(어레이-보정됨)
IMS에 의한 최소 적용범위
추정 항원
영역
정규화에 의해 보정된
저 복잡성 영역
(추가적 펩타이드는 제시되지 않음)

도면8


활성 vs. 비활성 SLE의 SVM 분류자
교차-검증된 AUC
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
>0
>3
>5
>7
>9
>11
>15
활성 SLEDAI 점수의 범위

도면9

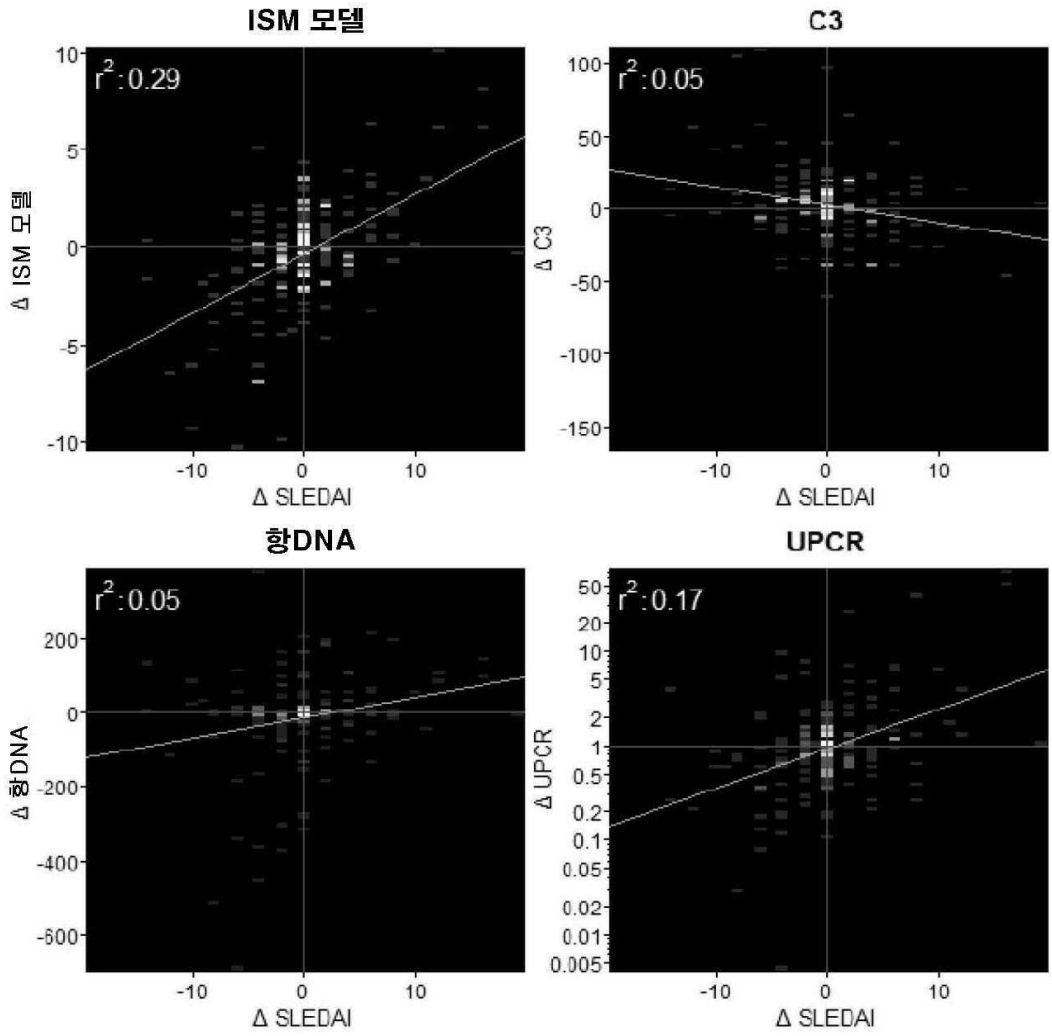


보정으로 예측된 각 활성 수준의 분율:

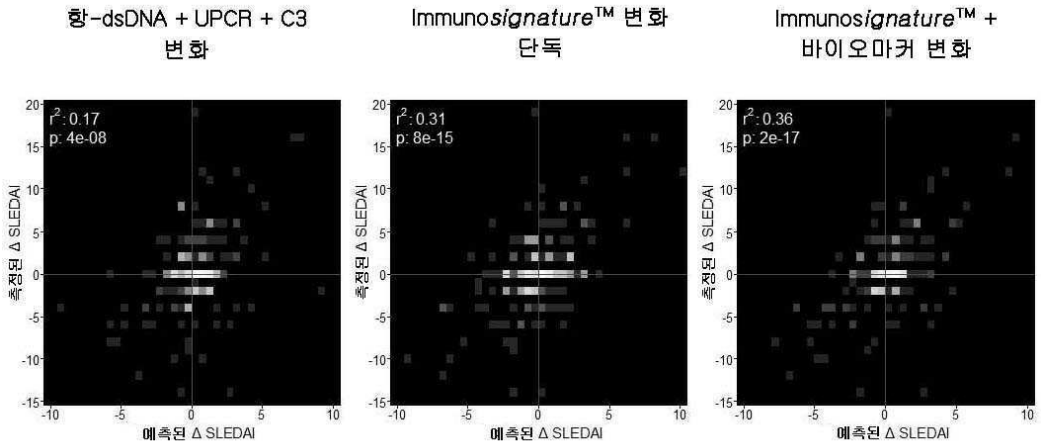
참 활성	IMS 모델에 의해 예측된 활성			
	완화	약함	중간	심각
심각	9%	19%	21%	51%
중간	15%	15%	41%	30%
약함	35%	24%	30%	11%
완화	51%	24%	22%	2%

	정확도	보정 (r^2)
IMS 모델	43%	0.22
항DNA	43%	0.13
C3	15%	0.16
C4	21%	0.11
UPCR	41%	0.24

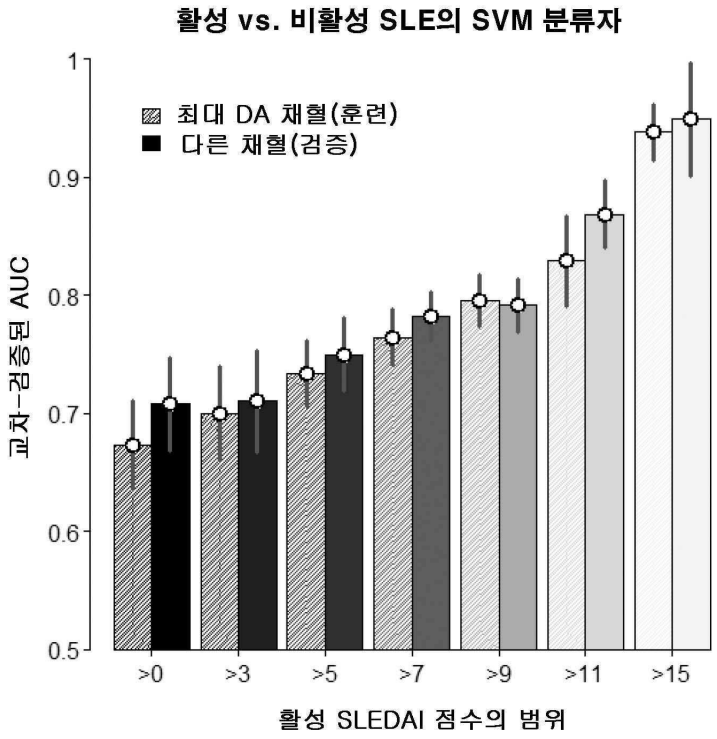
도면10


ISM 모델
r²:0.29
Δ ISM 모델
Δ SLEDAI
C3
r²:0.05
Δ C3
Δ SLEDAI
항DNA
r²:0.05
Δ 항DNA
Δ SLEDAI
UPCR
r²:0.17
Δ UPCR
Δ SLEDAI

도면11


항-dsDNA + UPCR + C3 변화
Immunosignature™ 변화 단독
Immunosignature™ + 바이오마커 변화
r²:0.17
p: 4e-08
r²:0.31
p: 8e-15
r²:0.36
p: 2e-17
측정된 Δ SLEDAI
예측된 Δ SLEDAI

도면12



SLEDAI	0	1-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-15	15-27
첫 번째	49	23	14	20	19	15	25	18
추후	53	13	17	20	32	13	14	11

도면13a

motif	n	n.lib	enrich	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
K	850	62082	2.52962046	1.41E-145	5.63E-145	5.63E-145	0.01369157	2.47787105
R	795	63785	2.30277077	6.62E-115	1.32E-114	1.99E-114	0.01246375	2.2528576
HK	84	2524	6.10780767	1.55E-38	1.41E-36	1.41E-36	0.03328051	6.14508197
R.K	87	2758	5.81149826	2.52E-38	2.37E-36	2.37E-36	0.0315446	5.81411456
RR	81	2464	6.03308901	7.65E-37	3.29E-35	6.89E-35	0.03287338	6.06735208
RK	79	2345	6.18272118	1.08E-36	3.29E-35	9.65E-35	0.0336887	6.22308032
KR	123	5930	3.80667531	2.43E-35	5.53E-34	2.14E-33	0.02074199	3.78086792
HR	77	2470	5.72122713	1.37E-33	2.49E-32	1.19E-31	0.03117409	5.74362725
RH	122	6470	3.46059653	2.54E-31	3.86E-30	2.19E-29	0.01885626	3.4305293
H	563	65939	1.57749568	3.36E-31	4.47E-31	6.71E-31	0.00853819	1.53719255
K..K	73	2501	5.47277836	1.55E-30	1.43E-28	1.43E-28	0.02918832	5.36676277
RG	98	4727	3.80483555	2.05E-28	2.66E-27	1.74E-26	0.02073197	3.77900194
R.R	73	2789	4.82211393	1.74E-27	8.20E-26	1.62E-25	0.02617426	4.79768041
K.K	71	2686	4.86984863	5.09E-27	1.47E-25	4.68E-25	0.02643336	4.84646272
K.R	73	2850	4.71890378	6.26E-27	1.47E-25	5.70E-25	0.02561404	4.69229384
H.K	71	2779	4.7068778	3.60E-26	6.77E-25	3.24E-24	0.02554876	4.68002216
K..G	99	5512	3.36763238	1.27E-24	4.50E-23	1.15E-22	0.01796081	3.26464068
R..K	64	2434	4.93012683	1.47E-24	4.50E-23	1.32E-22	0.02629417	4.82025316
R...R	57	1942	5.52507679	1.66E-24	1.41E-22	1.41E-22	0.02935118	5.39761273
K.....G	78	3846	3.78255433	3.62E-24	3.08E-22	3.08E-22	0.02028081	3.69506369
H.R	68	2810	4.45826331	7.61E-24	1.19E-22	6.77E-22	0.02419929	4.42669584
KG	85	4297	3.63035412	1.53E-23	1.74E-22	1.29E-21	0.01978124	3.60220798
KH	98	5687	3.1625563	1.10E-22	1.04E-21	9.15E-21	0.01723228	3.12989801
KK	63	2534	4.56277818	1.14E-22	1.04E-21	9.37E-21	0.02486188	4.5509915
K....K	47	1441	6.11926437	1.43E-22	1.32E-20	1.32E-20	0.03261624	6.01829268
K.G	107	6718	2.93431612	2.48E-22	3.33E-21	2.18E-20	0.01592736	2.88904856
R.H	65	2863	4.18268472	1.92E-21	2.26E-20	1.67E-19	0.02270346	4.14671194
K...G	88	5075	3.26406887	2.14E-21	9.08E-20	1.79E-19	0.0173399	3.14978945
R..R	60	2521	4.46248836	4.94E-21	1.14E-19	4.40E-19	0.02380008	4.35188948
K..R	60	2593	4.33857815	1.88E-20	3.45E-19	1.65E-18	0.02313922	4.22818792
H..K	57	2392	4.46799185	4.43E-20	6.79E-19	3.85E-18	0.02382943	4.35738758
K....G	75	4409	3.19143868	2.18E-18	1.00E-16	1.98E-16	0.01701066	3.08894785
R....G	75	4448	3.16345619	3.48E-18	1.07E-16	3.13E-16	0.01686151	3.0613995
K...R	49	1997	4.61881645	3.79E-18	1.07E-16	3.14E-16	0.02453681	4.48998973
R.....G	69	3967	3.24404405	4.38E-18	1.86E-16	3.68E-16	0.0173935	3.15969728
R...K	47	1862	4.75150149	6.19E-18	1.32E-16	5.08E-16	0.02524168	4.62231405
R.G	99	7019	2.59850211	2.49E-17	2.60E-16	2.14E-15	0.01410457	2.55368497

도면13b

motif	n	n.lib	enrich	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
R..G	81	5272	2.88076816	1.40E-16	1.84E-15	1.21E-14	0.01536419	2.78530148
R..H	54	2660	3.80636836	3.40E-16	3.91E-15	2.89E-14	0.02030075	3.69877206
H...R	46	2001	4.32736404	4.29E-16	7.29E-15	3.48E-14	0.02298851	4.2
R....K	39	1480	4.94388353	6.07E-16	1.40E-14	5.40E-14	0.02635135	4.83102012
H.....G	64	3962	3.01276568	2.13E-15	6.03E-14	1.77E-13	0.01615346	2.93073371
K...K	43	1839	4.40148691	2.16E-15	3.05E-14	1.72E-13	0.02338227	4.2736637
H....R	38	1485	4.80089804	3.55E-15	6.53E-14	3.12E-13	0.02558923	4.68762958
H..R	50	2513	3.73057871	8.88E-15	9.08E-14	7.46E-13	0.01989654	3.62362972
HKR	18	264	7.33710284	1.27E-14	9.47E-12	9.47E-12	0.06818182	13.0609756
R...G	74	5064	2.7507474	1.91E-14	2.32E-13	1.51E-12	0.01461295	2.64709419
H.....K	28	878	5.94789602	4.62E-14	9.82E-13	3.79E-12	0.03189066	5.88
G	723	111145	1.20185066	6.07E-14	6.07E-14	6.07E-14	0.00650502	1.16874808
R.....K	28	910	5.73873924	1.09E-13	1.86E-12	8.85E-12	0.03076923	5.66666667
KRG	22	504	4.69729864	1.44E-13	4.30E-11	1.08E-10	0.04365079	8.1473029
RHK	15	186	8.67829368	1.73E-13	4.30E-11	1.29E-10	0.08064516	15.6578947
K....R	36	1536	4.3972041	2.38E-13	3.66E-12	2.07E-11	0.0234375	4.284
RRH	17	278	6.58051909	3.98E-13	7.43E-11	2.96E-10	0.06115108	11.6264368
K.H	53	3076	3.17433429	4.86E-13	4.57E-12	4.13E-11	0.01723017	3.12950711
K.....K	27	909	5.53987204	6.72E-13	9.52E-12	5.38E-11	0.02970297	5.46428571
KHK	14	168	8.96757013	7.00E-13	1.03E-10	5.20E-10	0.08333333	16.2272727
RHR	14	170	8.86206931	8.23E-13	1.03E-10	6.11E-10	0.08235294	16.0192308
K..H	48	2694	3.34073739	1.47E-12	1.35E-11	1.22E-10	0.01781737	3.23809524
R.....R	28	1035	5.04565479	2.29E-12	2.78E-11	1.81E-10	0.02705314	4.9632572
H...K	38	1855	3.85613626	4.41E-12	4.69E-11	3.44E-10	0.02048518	3.7330765
KA	45	2500	3.30345141	7.87E-12	6.51E-11	6.38E-10	0.018	3.27189409
R....R	34	1610	3.96203566	1.76E-11	2.31E-10	1.51E-09	0.02111801	3.85088832
RRG	13	175	7.99394823	1.98E-11	2.11E-09	1.46E-08	0.07428571	14.3240741
RY	46	2725	3.09803802	3.76E-11	2.85E-10	3.01E-09	0.01688073	3.06494961
K....S	43	2579	3.12811314	7.22E-11	8.30E-10	6.13E-09	0.01667313	3.02661672
K...W	34	1684	3.80057685	8.37E-11	7.90E-10	6.44E-09	0.02019002	3.67818182
H....K	31	1447	4.01937477	9.51E-11	9.72E-10	7.98E-09	0.02142364	3.90783898
K.S	63	4726	2.4558959	1.52E-10	1.29E-09	1.27E-08	0.01333051	2.41164486
R..Y	36	1963	3.43859393	4.06E-10	3.39E-09	3.33E-08	0.01833928	3.33471718
KS	59	4482	2.41588122	1.08E-09	7.55E-09	8.52E-08	0.01316377	2.38107619
HRG	11	159	7.4447752	1.47E-09	1.37E-07	1.09E-06	0.06918239	13.2668919
RW	41	2540	2.96241268	1.50E-09	9.74E-09	1.17E-07	0.01614173	2.92857143
R.S	61	4818	2.33252421	2.01E-09	1.58E-08	1.67E-07	0.01266086	2.28894261

도면13c

motif	n	n.lib	enrich	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
K..N	37	2204	3.14766732	2.43E-09	1.86E-08	1.97E-07	0.01678766	3.04776188
RKK	9	94	10.3031657	2.59E-09	2.15E-07	1.91E-06	0.09574468	18.9
K...F	42	2764	2.86038137	2.76E-09	2.35E-08	2.10E-07	0.01519537	2.75422483
YK	53	3988	2.43902436	5.75E-09	3.49E-08	4.43E-07	0.01328987	2.40419314
H...G	61	5083	2.25903216	7.24E-09	5.60E-08	5.43E-07	0.01200079	2.1681601
K.W	40	2598	2.8365077	7.34E-09	5.31E-08	6.02E-07	0.01539646	2.79124316
R...H	35	2155	3.05726763	1.13E-08	8.04E-08	8.40E-07	0.0162413	2.94693396
KGG	9	114	8.49559276	1.43E-08	1.07E-06	1.06E-05	0.07894737	15.3
R....H	29	1618	3.36267442	1.87E-08	1.72E-07	1.55E-06	0.01792336	3.25770925
AK	54	4281	2.31496244	2.31E-08	1.32E-07	1.76E-06	0.01261388	2.28034067
RYH	10	164	6.56163668	2.72E-08	1.85E-06	2.00E-05	0.06097561	11.5909091
G...K	32	1931	3.11946698	3.01E-08	1.97E-07	2.19E-06	0.01657172	3.00789889
K..S	48	3660	2.45900178	3.06E-08	2.17E-07	2.45E-06	0.01311475	2.37209302
KV	63	5427	2.13047354	3.60E-08	1.93E-07	2.70E-06	0.01160862	2.09647651
KF	57	4754	2.20044793	6.94E-08	3.51E-07	5.13E-06	0.0119899	2.1661699
KAA	8	99	8.69582558	7.59E-08	4.49E-06	5.59E-05	0.08080808	15.6923077
L....K	26	1431	3.40878063	7.68E-08	6.42E-07	6.30E-06	0.01816911	3.30320285
RHF	18	696	2.78303901	7.82E-08	4.49E-06	5.75E-05	0.02586207	4.73893805
KRH	17	627	2.91767832	9.16E-08	4.89E-06	6.72E-05	0.02711324	4.97459016
K.....R	21	1005	3.89720351	9.81E-08	1.04E-06	7.65E-06	0.02089552	3.80945122
WK	56	4685	2.1936829	9.88E-08	4.73E-07	7.21E-06	0.01195304	2.15942968
K.F	52	4274	2.24146493	1.27E-07	8.51E-07	1.03E-05	0.01216659	2.19848413
KQ	35	2401	2.67529268	2.48E-07	1.13E-06	1.78E-05	0.01457726	2.64053254
KHR	9	159	6.09117971	2.53E-07	1.26E-05	0.00018535	0.05660377	10.71
K.Y	37	2649	2.57325537	2.79E-07	1.75E-06	2.23E-05	0.01396753	2.52852221
HRK	7	80	9.41594864	2.88E-07	1.34E-05	0.00021086	0.0875	17.1164384
GK	41	3075	2.44700104	3.10E-07	1.34E-06	2.20E-05	0.01333333	2.41216216
R.F	51	4316	2.17696708	3.22E-07	1.89E-06	2.54E-05	0.0118165	2.13446659
HKN	7	82	9.18629136	3.42E-07	1.50E-05	0.00024965	0.08536585	16.66
H.....R	20	994	3.75269669	3.53E-07	3.33E-06	2.71E-05	0.02012072	3.66529774
K.L	47	3853	2.24730475	3.82E-07	2.11E-06	2.98E-05	0.01219829	2.20428271
G..K	34	2370	2.68985743	3.94E-07	2.59E-06	3.12E-05	0.01434599	2.59803082
NK	58	5166	2.06048287	4.30E-07	1.78E-06	3.01E-05	0.01122726	2.02682067
GR	39	2888	2.47835112	5.22E-07	2.07E-06	3.60E-05	0.01350416	2.44348894
KRR	9	174	5.56607801	5.40E-07	2.24E-05	0.00039452	0.05172414	9.73636364
RKA	7	92	8.18778143	7.51E-07	2.95E-05	0.00054749	0.07608696	14.7
H....G	50	4443	2.11134416	7.88E-07	6.04E-06	6.38E-05	0.01125366	2.03164125

도면13d

motif	n	n.lib	enrich	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
HKK	7	97	7.76573084	1.08E-06	4.02E-05	0.00078319	0.07216495	13.8833333
F...K	29	1950	2.79947166	1.13E-06	6.84E-06	8.11E-05	0.01487179	2.69469027
K.V	43	3538	2.23910133	1.32E-06	6.92E-06	0.000102	0.01215376	2.19613734
HKF	9	194	4.99225554	1.34E-06	4.75E-05	0.00097149	0.04639175	8.68378378
R....N	22	1259	3.27840264	1.40E-06	9.89E-06	0.0001118	0.01747419	3.17461601
RHG	15	605	2.66803739	1.54E-06	5.22E-05	0.00111556	0.02479339	4.53813559
K...Q	27	1793	2.83462859	2.07E-06	1.13E-05	0.00014691	0.01505856	2.7290487
R..F	40	3228	2.32340627	2.10E-06	1.22E-05	0.00016378	0.01239157	2.23964868
Y..K	33	2446	2.5296252	2.12E-06	1.22E-05	0.00016378	0.01349141	2.44115209
K...Y	25	1582	2.97472085	2.13E-06	1.13E-05	0.00014899	0.01580278	2.86608863
GRG	9	208	4.65623834	2.37E-06	7.70E-05	0.00171804	0.04326923	8.07286432
KKH	10	268	4.01532991	2.49E-06	7.75E-05	0.00180267	0.03731343	6.91860465
QRKK	3	6	8.36593216	3.00E-06	0.00034723	0.00079684	0.5	178.5
RRGS	3	6	8.36593216	3.00E-06	0.00034723	0.00079684	0.5	178.5
K.A	35	2677	2.40870046	3.02E-06	1.45E-05	0.00022955	0.01307434	2.36468584
K.N	35	2681	2.40510672	3.09E-06	1.45E-05	0.00023163	0.01305483	2.36111111
RKV	9	219	4.42236335	3.61E-06	0.00010777	0.0026077	0.04109589	7.65
H...H	29	2080	2.62450468	3.86E-06	1.93E-05	0.00026629	0.01394231	2.52389078
H..N	30	2175	2.58619153	3.95E-06	2.14E-05	0.00030035	0.0137931	2.4965035
KKR	10	283	3.80250324	4.03E-06	0.00011248	0.00290873	0.03533569	6.53846154
A.K	38	3043	2.30061934	4.06E-06	1.74E-05	0.00030017	0.01248768	2.25723794
RKF	8	167	5.15501038	4.07E-06	0.00011248	0.0029312	0.04790419	8.98113208
K.P	34	2593	2.41568066	4.08E-06	1.74E-05	0.00030017	0.01311223	2.37162954
RN	33	2474	2.44799013	5.05E-06	1.91E-05	0.00034311	0.01333872	2.41315035
Y.K	38	3099	2.25904635	5.07E-06	2.07E-05	0.00036486	0.01226202	2.2159425
S....R	23	1473	2.92947927	5.11E-06	3.28E-05	0.0004038	0.01561439	2.83137931
HKRR	3	7	7.170799	5.22E-06	0.00034723	0.00137846	0.42857143	133.875
HRLN	3	7	7.170799	5.22E-06	0.00034723	0.00137846	0.42857143	133.875
K....L	28	2033	2.58396122	5.35E-06	3.28E-05	0.00041698	0.01377275	2.49276808
K...V	30	2249	2.51098714	6.18E-06	2.92E-05	0.00042033	0.01333926	2.41324921
KHG	13	515	2.71639018	6.18E-06	0.00016492	0.00445095	0.02524272	4.62250996
K...H	29	2141	2.54972897	6.61E-06	2.96E-05	0.00044266	0.01354507	2.45099432
RRL	9	238	4.06931754	7.06E-06	0.0001818	0.00507456	0.03781513	7.01528384
R...S	37	3095	2.25036912	7.71E-06	3.21E-05	0.00050873	0.01195477	2.15974493
S...K	27	1933	2.62932699	7.92E-06	3.21E-05	0.00051502	0.01396793	2.52859391
KRW	8	185	4.6534418	8.61E-06	0.00021442	0.0061828	0.04324324	8.06779661
R..S	41	3596	2.13777929	8.90E-06	4.55E-05	0.00066731	0.01140156	2.05864979

도면13e

motif	n	n.lib	enrich	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
R...N	25	1726	2.7265402	9.30E-06	3.59E-05	0.00059491	0.01448436	2.62345679
R....L	27	2003	2.52899607	1.13E-05	6.53E-05	0.00087383	0.01347978	2.43901822
KKW	6	92	7.01809836	1.14E-05	0.00026726	0.00820872	0.06521739	12.4534884
VHR	6	92	7.01809836	1.14E-05	0.00026726	0.00820872	0.06521739	12.4534884
KVHR	3	9	5.57728811	1.24E-05	0.00066135	0.00325705	0.33333333	89.25
K.....S	28	2183	2.3922367	1.25E-05	0.00010588	0.00094671	0.01282639	2.31925754
QK	56	5559	1.84878654	1.28E-05	4.66E-05	0.00085698	0.01007375	1.81646375
RRK	6	97	6.65634072	1.55E-05	0.00035103	0.01108761	0.06185567	11.7692308
K..F	38	3306	2.15515961	1.79E-05	8.68E-05	0.00132605	0.01149425	2.0755814
RRF	8	206	4.17906181	1.87E-05	0.00041053	0.01336937	0.03883495	7.21212121
AKA	7	150	5.02183927	1.92E-05	0.00041053	0.01371472	0.04666667	8.73776224
R.....F	24	1758	2.5461983	1.93E-05	0.00014948	0.00145085	0.01365188	2.47058824
RKS	7	155	4.85984446	2.38E-05	0.00049285	0.01691121	0.04516129	8.44256757
Y...K	26	1945	2.51632325	2.40E-05	8.88E-05	0.00151425	0.01336761	2.41844711
KKWR	3	11	4.56323572	2.42E-05	0.00080546	0.00632254	0.27272727	66.9375
RHRG	3	11	4.56323572	2.42E-05	0.00080546	0.00632254	0.27272727	66.9375
RRHY	3	11	4.56323572	2.42E-05	0.00080546	0.00632254	0.27272727	66.9375
HRH	9	279	3.47131747	2.48E-05	0.00050101	0.0176439	0.03225806	5.95
R...V	29	2283	2.39113874	2.68E-05	9.49E-05	0.00166196	0.01270258	2.29658385
KRWHF	2	2	1.567276	2.79E-05	3.72E-05	0.00011173	1	Inf
LWKHG	2	2	1.567276	2.79E-05	3.72E-05	0.00011173	1	Inf
WKHRG	2	2	1.567276	2.79E-05	3.72E-05	0.00011173	1	Inf
KRK	7	160	4.70797432	2.91E-05	0.00055752	0.02066625	0.04375	8.16666667
YYK	7	160	4.70797432	2.91E-05	0.00055752	0.02066625	0.04375	8.16666667
K....H	23	1666	2.59010982	3.44E-05	0.0001836	0.00261139	0.01380552	2.49878271
Y.R	37	3279	2.07885132	3.48E-05	0.00013629	0.00247053	0.01128393	2.03716841
G....K	20	1334	2.81280422	3.59E-05	0.0001836	0.00269413	0.0149925	2.71689498
SR	33	2763	2.19193904	3.61E-05	0.00012186	0.00238184	0.01194354	2.15769231
KY	32	2610	2.2501159	3.62E-05	0.00012186	0.00238184	0.01226054	2.21567106
RWK	8	227	3.79245257	3.73E-05	0.00068678	0.02644117	0.03524229	6.52054795
KVS	13	613	2.28212225	3.77E-05	0.00068678	0.0266501	0.02120718	3.8675
KN	30	2422	2.27322557	3.84E-05	0.00012467	0.00245496	0.01238646	2.23871237
F..K	29	2332	2.33167568	4.05E-05	0.00017814	0.00295286	0.01243568	2.24772036
HG	52	5251	1.81742603	4.06E-05	0.00012734	0.00255654	0.00990288	1.78534334
K..V	33	2821	2.19335811	4.07E-05	0.00017814	0.00295286	0.01169798	2.11280488
R....A	18	1132	2.98326215	4.14E-05	0.00020027	0.00306066	0.01590106	2.88420108
AKAK	3	13	3.86119946	4.17E-05	0.00123111	0.01074679	0.23076923	53.55

도면13f

motif	n	n.lib	enrich	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
RNK	8	231	3.72678239	4.22E-05	0.00075122	0.02981958	0.03463203	6.40358744
KL	50	5031	1.82394234	6.00E-05	0.00018191	0.00371816	0.00993838	1.79180887
R.....H	18	1200	2.79763538	6.45E-05	0.00045723	0.00477667	0.015	2.71827411
RHKL	3	15	3.34637286	6.57E-05	0.00150751	0.01689528	0.2	44.625
HKS	7	182	4.13887852	6.58E-05	0.0011434	0.04640172	0.03846154	7.14
RQR	8	247	3.48537139	6.75E-05	0.00114551	0.04750127	0.03238866	5.9748954
R...P	22	1607	2.57703011	7.00E-05	0.00023789	0.00426797	0.01369011	2.47760252
NKK	7	184	4.09389071	7.05E-05	0.00117005	0.04955097	0.03804348	7.05932203
R..L	34	3036	2.09978989	7.74E-05	0.00032378	0.00549729	0.01119895	2.02165223
W...K	24	1853	2.43808314	7.81E-05	0.00025522	0.00468403	0.01295197	2.34226353
NKYK	3	16	3.13722456	8.06E-05	0.00150751	0.02063067	0.1875	41.1923077
K.....N	14	798	3.27208816	8.30E-05	0.00054276	0.00605972	0.01754386	3.1875
R...Y	22	1627	2.5453518	8.33E-05	0.00026237	0.0049172	0.01352182	2.44672897
KFSG	5	82	1.02023563	8.35E-05	0.00150751	0.02128916	0.06097561	11.5909091
RWHFD	2	3	1.04485066	8.35E-05	8.35E-05	0.00011173	0.66666667	357
FHHK	2	3	11.1545762	8.50E-05	0.00150751	0.02159252	0.66666667	357
KKPH	2	3	11.1545762	8.50E-05	0.00150751	0.02159252	0.66666667	357
LHHN	2	3	11.1545762	8.50E-05	0.00150751	0.02159252	0.66666667	357
R....D	37	3539	1.96149182	8.54E-05	0.00039299	0.00623652	0.01045493	1.88592233
SK	31	2652	2.14527806	8.63E-05	0.00024739	0.00526705	0.01168929	2.11121709
HY	33	2865	2.11390142	8.70E-05	0.00024739	0.00526705	0.01151832	2.07997881
K..P	25	1958	2.39401029	0.00011001	0.00042928	0.00770084	0.01276813	2.30858769
K..Y	25	1962	2.38912953	0.00011199	0.00042928	0.00772709	0.0127421	2.30382034
G.....R	16	1034	2.88601973	0.0001136	0.00068971	0.00817917	0.01547389	2.80550098
KRRH	3	18	2.78864405	0.00011649	0.00167972	0.02924016	0.16666667	35.7
NKKH	3	18	2.78864405	0.00011649	0.00167972	0.02924016	0.16666667	35.7
SPNL	3	18	2.78864405	0.00011649	0.00167972	0.02924016	0.16666667	35.7
HREG	4	47	1.42398845	0.00011998	0.00167972	0.02975509	0.08510638	16.6046512
L.K	32	2804	2.10249558	0.00012088	0.00045451	0.00846153	0.01141227	2.06060606
K...P	21	1567	2.52268478	0.00013467	0.00040882	0.0078109	0.0134014	2.42464424
K..L	33	3014	2.05290751	0.00013706	0.0005044	0.00932035	0.01094891	1.97601476
S..K	28	2351	2.23307903	0.00014897	0.00052712	0.00998092	0.01190983	2.1515282
Q.K	31	2711	2.10666412	0.00016098	0.00056606	0.01110793	0.01143489	2.06473881
RHKR	3	20	2.50977965	0.00016146	0.00173325	0.03987954	0.15	31.5
RWKG	3	20	2.50977965	0.00016146	0.00173325	0.03987954	0.15	31.5
H.N	31	2715	2.10356038	0.00016259	0.00056606	0.01110793	0.01141805	2.0616617
K.....H	17	1180	2.68699443	0.00016309	0.0009242	0.0115797	0.01440678	2.60920034

도면13g

motif	n	n.lib	enrich	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
L...K	24	1914	2.36038038	0.000166	0.00048656	0.00946217	0.01253918	2.26666667
H..G	49	5204	1.76545838	0.00016666	0.00056789	0.01099977	0.00941583	1.69670223
HFRN	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KAAY	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KGGQ	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KHYP	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KPHP	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
P.K	34	3122	2.00636129	0.00017185	0.00057692	0.01151389	0.01089045	1.96534974
A..K	28	2397	2.19022478	0.00017644	0.00057973	0.01146851	0.01168127	2.10975095
HKRG	3	21	2.39026633	0.00018761	0.00178234	0.04502753	0.14285714	29.75
RWHF	3	21	2.39026633	0.00018761	0.00178234	0.04502753	0.14285714	29.75
S.R	32	2918	2.02035558	0.00019043	0.00061724	0.01256812	0.01096642	1.97920998
RS	48	5032	1.75063667	0.00020761	0.00057251	0.01224919	0.00953895	1.71910112
S..R	28	2436	2.15515961	0.00021043	0.00066759	0.01346781	0.01149425	2.0755814
R.Y	30	2632	2.09989941	0.00022308	0.00069899	0.01450029	0.01139818	2.05803228
K...S	33	3089	2.01098449	0.00022919	0.00064938	0.01283485	0.01068307	1.92751963
K..Q	27	2322	2.1802196	0.00024867	0.00076259	0.01566625	0.01162791	2.1
A..R	29	2575	2.11163794	0.0003112	0.00092355	0.01929421	0.01126214	2.03318932
H....S	29	2649	2.05390986	0.00031487	0.00137942	0.0226704	0.01094753	1.97576336
RF	50	5413	1.69522518	0.00034688	0.00092841	0.02011885	0.00923702	1.6641805
H...Q	22	1773	2.33575149	0.00035564	0.00097354	0.01955993	0.01240835	2.24271845
K.....V	18	1384	2.42569542	0.00035911	0.00190775	0.0251374	0.01300578	2.35212299
H...S	32	3062	1.96724061	0.00036651	0.00097354	0.01979141	0.01045069	1.88514851
K....N	17	1244	2.56385748	0.00038496	0.00160982	0.02733191	0.01366559	2.47310513
R.N	29	2636	2.02682249	0.00039706	0.00120398	0.0254116	0.01100152	1.98561565
S.K	31	2871	1.98926033	0.00042443	0.00124677	0.02673933	0.01079763	1.94841549
R...W	21	1655	2.38854807	0.00043382	0.00111741	0.02299237	0.01268882	2.29406365
R.W	29	2681	1.99280271	0.00047751	0.00136017	0.02960535	0.01081686	1.95192308
Y....K	18	1399	2.41390475	0.00052926	0.00211352	0.03704793	0.01286633	2.32657495
Y..R	28	2577	2.03724051	0.00054628	0.00157055	0.03332306	0.01086535	1.96076893
Y....R	19	1525	2.33748642	0.00055135	0.00211352	0.03804342	0.01245902	2.25199203
R.....S	24	2150	2.08196121	0.00058965	0.00294823	0.0406856	0.01116279	2.01505174
N.R	32	3078	1.91533385	0.0006851	0.0018941	0.04179103	0.01039636	1.87524622
A...K	22	1896	2.1842233	0.00069761	0.00174403	0.03627576	0.01160338	2.09551761
F.K	30	2875	1.92241226	0.00073275	0.00196795	0.04396477	0.01043478	1.88224956