



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0145173
(43) 공개일자 2014년12월22일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/53 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7029916</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년03월21일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년10월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IL2013/050277</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/144957
국제공개일자 2013년10월03일</p> <p>(30) 우선권주장
61/615,465 2012년03월26일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
예다 리서치 앤드 디벨롭먼트 캄파니 리미티드
이스라엘 레호보트 76100 피.오. 박스 95 웨이쯔만 인스티튜트 오브 사이언스
뉴로퀘스트 엘티디
이스라엘 미스가브 비즈니스 파크 20179 미시가브벤처 액셀러레이터</p> <p>(72) 발명자
아이젠바흐-슈와르츠 미카엘
이스라엘 레호보트 76100, 와이즈만연구소 4 하우스 엘리 에이치 뉴 사이언티스트 하우스
올레스 이스터
이스라엘 76880 디. 엔. 나할 소레크 모샤브 베이트 가플리엘 94</p> <p>(74) 대리인
박원미</p> |
|---|---|

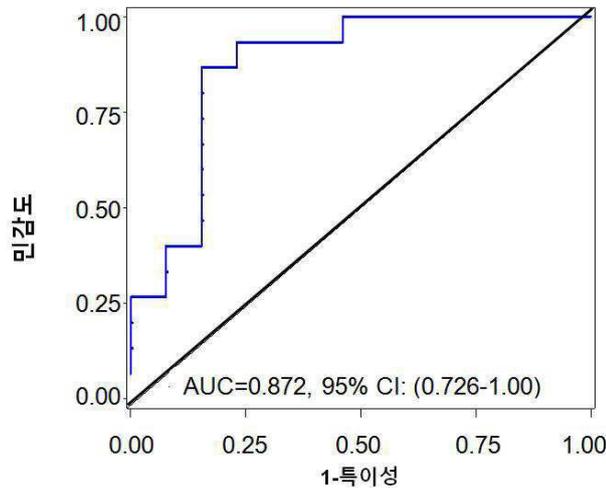
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **알츠하이머 질병 진단 및 알츠하이머 질병 진행 진단용 세포 마커**

(57) 요약

본 발명은 알츠하이머 질병을 조기에 진단하거나 알츠하이머 환자에서의 알츠하이머 질병에 대한 치료의 효능을 결정하는 방법, 즉 알츠하이머 질병의 진행을 모니터링하고, 세포 혈액 마커를 사용하는 방법뿐만 아니라, 이들 방법을 수행하는 키트를 제공한다.

대표도 - 도3



특허청구의 범위

청구항 1

하기를 포함하는, 시험 개체에서 알츠하이머 질병(AD)의 가능성을 진단하는 방법:

(i) 상기 개체에서 얻은 말초 혈액 샘플에서 $\gamma \delta$ T-세포 레벨 및 적어도 하나의 골수 유래 억제 세포(MDSCs) 세포 타입의 레벨을 측정하고; 그리고

(ii) (i)에서 측정된 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma \delta$ T-세포 및 상기 적어도 하나의 MDSCs 세포 타입의 레벨 범위의 레퍼런스 레벨과 각각 비교하여, 상기 (i)에서 측정된 레벨을 상기 레퍼런스 레벨에 대한 상대적 레벨의 프로파일 각각을 얻고,

여기에서, 상기 $\gamma \delta$ T-세포의 레벨이 증가하고; 그리고 상기 적어도 하나의 MDSCs의 각 세포 타입의 레벨에 변화가 없는 경우, 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높은 것을 나타냄.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입은 $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$, 또는 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$ 세포인, 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 적어도 하나의 MDSCs 세포 타입은 $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 세포인, 방법.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 추가로 단계 (i)에서 상기 혈액 샘플의 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 측정하고; 그리고 단계 (ii)에서 상기 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 상기 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨 범위의 레퍼런스 레벨과 비교하는 것을 더 포함하며,

여기에서 상기 $\gamma \delta$ T-세포의 레벨의 증가; 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입 중 각각의 레벨의 무변화; 및 상기 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나의 레벨의 증가는 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 나타내는, 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입이 $CD14^+/CD16^+$ 세포인, 방법.

청구항 6

제 4항 또는 제 5항에 있어서, 상기 $\gamma \delta$ T-세포, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 세포 및 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨이 단계 (i)에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 개체로부터 얻은 혈액 샘플의 $\gamma\delta$ T-세포의 레벨이 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma\delta$ T-세포의 레벨보다 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 더 높고; 상기 개체로부터 얻은 혈액 샘플의 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨이 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $CD14^+/CD16^+$ -세포의 레벨보다 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 더 높은 것인, 방법.

청구항 8

하기를 포함하는, 시험 개체에서 알츠하이머 질병(AD)의 가능성을 진단하는 방법:

(i) 상기 개체에서 얻은 말초 혈액 샘플에서 $\gamma\delta$ T-세포, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 세포 및 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨을 측정하고; 그리고

(ii) (i)에서 측정된 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 $\gamma\delta$ T-세포, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 세포 및 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨 범위의 레퍼런스 레벨과 각각 비교하여, 상기 (i)에서 측정된 레벨을 상기 레퍼런스 레벨에 대한 상대적 레벨의 프로파일을 각각 얻고,

여기에서, 상기 $\gamma\delta$ T-세포의 레벨이 증가하고; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 세포 각각의 레벨이 무변화이고; 그리고 상기 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨이 증가하는 것은 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 나타냄.

청구항 9

하기를 포함하는, AD로 진단받은 환자에게서 AD 치료의 효능을 결정하는 방법:

(i) 상기 환자에게서 얻은 말초 혈액 샘플에서의 $\gamma\delta$ T-세포의 레벨을 두 번의 연이은 시점에 측정하고, 상기 시점 중 선 시점은 상기 치료 전 또는 도중 그리고 상기 시점의 후 시점은 상기 치료 도중이고, 그리고

(ii) 상기 두 번 시점에서 $\gamma\delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨을 비교하며,

여기에서, 상기 선 시점의 $\gamma\delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨과 비교한 상기 후 시점의 $\gamma\delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma\delta$ T-세포의 레벨 범위를 나타내는 레퍼런스 레벨쪽으로 감소하는 것은 상기 치료의 효능과 연관성을 나타내는 것임.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 방법은, 상기 단계 (i)에서 상기 두 번 시점에서 상기 혈액 샘플의 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 측정하고; 그리고

상기 단계 (ii)에서 상기 두 번의 시점에서 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입에 대해 측정된 레벨을 비교하는 것을 더 포함하며,

여기에서 상기 선 시점의 $\gamma\delta$ T-세포 및/또는 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나에 대해 측정된 레벨과 비교하여 상기 후 시점의 $\gamma\delta$ T-세포 및/또는 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나에 대해 측정된 레벨 각각이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma\delta$ T-세포 및/또는 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나의 레벨 범위의 레퍼런스 레벨쪽으로 각각 감소하는 것은 상기 치료의 효능과 연관성을 나타내는 것임.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입이 CD14⁺/CD16⁺ 세포인, 방법.

청구항 12

제 9항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시점의 선 시점은 상기 치료 전 또는 도중이고 그리고 상기 시점의 후 시점은 선 시점보다 약 1, 2, 3, 4, 5, 6 달 또는 그 이상 지난 후인, 방법.

청구항 13

하기를 포함하는, 시험 개체에서 AD 가능성을 진단하거나; 또는 AD로 진단된 환자에서의 AD 치료의 효능을 결정하기 위한 키트:

- (i) γ δ T-세포 및 골수 유래 억제 세포(MDSCs) 중 적어도 하나의 세포 타입을 포함하는 세포 타입 리스트;
- (ii) 상기 각 세포 타입에 대한 항체;
- (iii) 상기 항체를 검출하는 시약;
- (iv) 연령-대응 대조군의 혈액 샘플 중 상기 세포 타입의 레벨 범위를 나타내는 레퍼런스 레벨의 리스트; 및
- (v) 사용 지침서.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 세포 타입의 리스트는 적어도 하나의 항염증성 단핵구 세포타입을 추가로 포함하는 것인, 키트.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항염증성 단핵구 세포타입은 CD14⁺/CD16⁺ 세포인, 키트

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 알츠하이머 질병을 조기에 진단하거나 알츠하이머 질병 진행을 모니터링하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

알츠하이머 질병, 파킨슨 질병 또는 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)과 같은 신경 퇴행성 질병은 모두 신경축색 손상, 세포사멸 및 신경교증(gliosis)를 포함하는, 신경퇴행으로 이어지는 만성적 진행 과정을 공유한다. 신경퇴행성 질병의 발병 및 병태 생리는 매우 복잡하여 일부분만이 알려져 있다. 이들 차이점과는 상관없이, 나이는 신경퇴행성 질병의 병태생리에서 중요한 역할을 하는 통상의 위험 인자이다. 또한, 다른 것들 중에서, 흥분독성(excitotoxicity), 산화적 스트레스, 단백질 응집, 염증 및 세포사멸이 질병의 진행에서 중요한 역할을 하는 흔한 병리학적 사건이라는 실질적인 증거가 있다. 전세계적으로 과학 및 약학 커뮤니티가 집중적인 노력을 한 지 20년 이상이 지나 지식이 축적되었음에도 불구하고, 신경퇴행성 질병은 여전히

히 예방하기 어렵고, 치유할 수 없으며 대체로 치료할 수 없다. 게다가, 확정적으로 진단할 수 있는 객관적인 테스트도 없다. 손상이 현저하여 질병 진행을 늦출 수 있는 가능성이 낮을 때인 질병의 발전 단계에서 임상적 특징을 사용하여 일반적으로 진단이 이루어진다.

[0003] 면역시스템은, 세포 네트워크의 어레이를 사용함으로써, 일탈적인 세포 성장에 대항하여 조직 유지, 치유, 재생 및 감시, 즉 중앙 또는 변형 세포의 인지를 위한 뿐만 아니라 이질적 개체에 대항하는 숙주 방어를 위한 몸의 자연적 기전이다. 그러나, 중추신경계(CNS)에서의 말초 면역 세포의 활성화는 바람직하지 않은 것으로 오랫동안 여겨졌다. 척추동물의 CNS는 독특하게, 보호하는 물리적 바리케이트로 작용하는, CNS 내의 모세혈관이 밀집하게 접합된 시스템인, "혈액-뇌 장벽"이라 부르는 보호 메커니즘을 통해 독소, 침입하는 병원균, 염증 세포 및 마크로분자로부터 보호받는다. 정상적 비-병적 상태에서는, 표준 조직학적 방법을 사용하여서는 혈액-유래 면역 세포를 뇌에서 거의 탐지할 수 없다. 건강한 CNS 유조직(parenchyma)에 있는 혈액-유래 면역 세포의 희소성으로 인해, CNS가 면역 특권을 가진 사이트라는 개념과 결합되어, 정상 상태에서는 CNS가 다른 면역 세포 활성화 부재 시에 매우 효과적으로 작용한다는 공통적인 견해를 가지게 되었다.

[0004] 이러한 공통의 견해와는 반대로, 신경 및 면역 시스템이 강력한 양방향 통신에 관련되어 있다는 것이 최근에 확실해졌다. 면역 세포는 또한, 전구 증식(progenitor proliferation), 생존, 이동 및 분화를 포함하는 신경생성의 서로 다른 단계에서 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(Ziv and Schwartz, 2008; Ekdahl *et al.*, 2008).

[0005] 활성화 T 세포는 정상 및 병적 상태 둘 다일 때 항상 CNS를 돌아다니는 것으로 밝혀졌으며, 반면 활성화 T 세포가 제거된 동물에서는 기억력이 감소된 것으로 나타났으며 이는 T 세포를 보충시키면 반대로 바뀔 수 있다는 것을 의미한다(Butovsky *et al.*, 2006a; Kipnis *et al.*, 2004; Ziv *et al.*, 2006).

[0006] 정상 및 병적 상태에서 뇌의 정상 활동을 유지하는데 자가-반응성 T 세포가 긍정적 역할을 한다는 것이 다양한 문헌에 기재되어 있다(Schwartz, 2001; Schori *et al.*, 2001; Mizrahi *et al.*, 2002; Nevo *et al.*, 2003; Nevo *et al.*, 2004). 비-병적 상태에서, 집중적 학습력과 같은 뇌 활동에는 항상성 회복에 필요한 자가반응성 T 세포로부터의 지속적 지원이 포함된다. 이러한 T 세포는 뇌의 가장자리에 위치하고 있다. "CNS의 가장자리"에서는 CNS-특이적 T 세포가 활성화되어, 싸이토카인 및 성장인자를 분비하고 또한 마이크로글리아에 직접적으로 영향을 미쳐 뉴런 생존 및 성장을 지지할 수 있도록 한다.

[0007] 손상된 CNS에서, 성장 인자의 분비, 사멸 뉴런의 제거 및 주변환경의 해독작용으로 신경독성을 조절하는 데에서의 면역계의 역할을 새로이 이해하는 것은, 면역계의 유익한 효과와 해로운 효과 사이에 균형을 맞추는 복잡한 것이라고 언급되었다(Shaked *et al.*, 2005; Shaked *et al.*, 2004; Ziv *et al.*, 2006; Kipnis *et al.*, 2004; Ron-Harel and Schwartz, 2009).

[0008] 나아가 알려진 바와 같이, 급성 손상에 반응하여, 자가-항원에 반응하는 효과기 T-세포(T-eff)(자가면역 T-세포)가 회복 반응의 일부분으로써 필요하다(Rapalino *et al.*, 1998; Hauben *et al.*, 2000; Hauben *et al.*, 2003; Schwartz and Hauben, 2002; Moalem *et al.*, 1999; Yoles *et al.*, 2001; Kipnis *et al.*, 2001; Schwartz *et al.*, 2003). 그러나 이런 활성화는 자가면역 질환을 조절하는 기전의 일부분으로 조절 T-세포(T-reg)(Taams and Akbar, 2005)에 의해 잘 조절되어야 한다(Kipnis *et al.*, 2002; Schwartz and Kipnis, 2002; Schwartz and Kipnis, 2004; Kipnis and Schwartz, 2005). 그런 이유로, 급성 또는 만성 신경퇴행성 질환의 동물모델에서 자가면역을 일으키는 것이 유익한 것으로 나타났다.

[0009] 면역 노화(immunosenescence)로 알려진, 면역의 나이-의존적 감소는, 백신 접종 후 면역을 일으키는 능력이 감소되는 것뿐만 아니라, 감염 질병에 걸리게 되는 것이 증가하는 것으로 알 수 있듯이 숙주 방어가 감소되는 것과 관련이 있다(Aw *et al.*, 2007). 노인에게서 면역이 감소하는 것은 대체로 조혈모세포 기능 및 다른 면역 세포 계통으로 분화하는 능력이 변한 것에 기인한다. 이것은, 흉선(thymus)이 나이 들수록 안으로 감겨(involute), 새로운 외부 항원에 반응할 수 있는 나이브 세포의 수 또한 감소한다는 사실과 연결이 된다. 그런데, 조직 유지, 치유 및 재생에서의 면역계의 역할에는 관심이 훨씬 적었다. 이는 뇌 노화, 기억 저하 및 면역 노화 사이의 연결을 이해하는 것이 특히 중요하다.

[0010] AD는 나이와 관련된 질병이다. AD의 동물 모델에서, 글라티라머 아세테이트 백신접종을 사용하여 후천성 면역 반응을 증강시켰을 때 플라그 형성이 감소되고 신경 생성이 유도되었다(Butovsky *et al.*, 2006b). 이런 치료에 의해 질병이 있는 뇌로의 혈액-유래 단핵구 보충이 유도되었다. 이러한 혈액에서 오는 혈액-유래 단핵구가 고갈되면 아밀로이드 플라그 형성이 상당히 증가되는 결과가 나왔다 (Butovsky *et al.*, 2007). 나아가, 동일한 동물 모델을 사용하였을 때, 운동이 세포 반응을 유도하는 것으로 나타났는데, 이는 진행되어진 병적 상태에

서 아밀로이드 플라그가 감소하는 것과 일치한다(Nichol *et al.*, 2008). 플라그 형성과 함께 관여하는 것으로 알려진 또 다른 면역-세포의 서브세트는 자연적으로 존재하는 CD4⁺CD25⁺ 조절 T 세포이다. 응집된 베타-아밀로이드를 안구 내로 주입하여 야기된 신경 손실은 정상 마우스보다 면역 결핍 마우스에서 상당히 더 컸다. 자연적으로 존재하는 CD4⁺CD25⁺ 조절 T 세포(Treg)를 각각 제거 또는 추가함으로써 신경퇴화가 악화 또는 증강되었다(Avidan *et al.*, 2004).

[0011] 뇌에 존재하는 자가-단백질을 인식하는 면역은, CNS 항상성으로부터의 다양한 일탈을 인지하고 반응하며 조직 온전성(integrity)을 유지할 수 있는 메커니즘을 제공한다(Schwartz and Ziv, 2008a; Schwartz and Ziv, 2008b). 그런 이유로, 유지할 필요가 증가하는 때인 노년동안, 노화된 면역계는 필요한 서포트를 제공하지 못한다. 항-자가 반응이 함께 포함된 주요 면역 요소의 레벨/효능이 역치 레벨에 이르렀을 때 신경퇴행성 질병이 나타나게 된다.

[0012] 국제공개번호 WO 2011/111043에는 세포 혈액 마커를 사용한, ALS의 조기 진단 및 ALS 진행을 모니터링하는 방법이 개시되어 있다. 개시된 특정 방법에는, 시험 개체의 말초 혈액 샘플에서의 감마-델타 T-세포, CD11b⁺/CD14⁻ 세포, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 세포 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포의 레벨을 측정하여, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에서의 이러한 세포 타입의 각각의 레벨 범위와 비교하였는데, 상기에서 CD14⁺/CD16⁺ 세포 레벨의 무변화 및 또다른 세포 타입 각각의 레벨의 증가가, 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 ALS를 가질 가능성이 높다는 것을 나타낸다.

발명의 내용

[0013] [발명의 요약]

[0014] 본 발명에 따르면, 알츠하이머 환자, ALS 환자 및 건강한 지원자의 혈액의 림프구 및 단핵구의 양에는 차이점이 관찰되지 않는 반면, 알츠하이머 환자에게서 후천성 면역 반응의 조절에 전형적으로 관련이 있는 림프구 및 단핵구의 하위-집단(sub-population)에는 상당한 차이가 있는 것으로 관찰되었다. 건강한 지원자와 비교하여 알츠하이머 환자에게서 상당히 증가(비록 ALS 환자에게서 보다는 적지만)되어 있는 감마-델타($\gamma\delta$)-T 세포의 레벨 및, 알츠하이머 환자에게서는 현저히 증가하나 ALS환자에게서는 그렇지않은 항(pro)-염증성 서브세트인 단핵구 CD14⁺/CD16⁺의 레벨에서 특히 그러한 차이점이 발견되었다. 더욱이, ALS 환자 혈액에서, 골수유래억제세포(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)와 연관이 있는 표현형인 CD14⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 마커를 가진 단핵구의 퍼센트가 극적으로 올라간 것으로 발견된 반면, 알츠하이머 환자 및 건강한 대조군 사이에는 이들 세포의 퍼센트에 별다른 차이가 발견되지 않았다.

[0015] 한 양태에서, 따라서 본 발명은 하기를 포함하는, 시험 개체에서 AD의 가능성을 진단하는 방법에 관한 것으로 하기 단계를 포함한다:

[0016] (i) 상기 개체에서 얻은 말초 혈액 샘플에서 $\gamma\delta$ T-세포 및 골수 유래 억제 세포(MDSCs) 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 측정하고; 그리고

[0017] (ii) (i)에서 측정된 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 $\gamma\delta$ T-세포 및 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 각각 비교하여, 상기 레퍼런스 레벨에 비례하여 상기 (i)에서 측정된 레벨을 나타내는 프로파일 각각을 얻는 것으로,

[0018] 상기에서, $\gamma\delta$ T-세포의 레벨이 증가하고; 그리고 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입의 각각의 레벨이 무변화인 것이 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 나타낸다.

[0019] 일 실시예에서, 본 방법은 나아가 단계 (i)에서 상기 혈액 샘플의 전-염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 측정하고; 그리고 단계 (ii)에서 상기 전-염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 상기 전-염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 비교하는 것을 포함하며, 상기에서 $\gamma\delta$ T-세포의 레벨의 증가; 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입 중 각각의 레벨의 무변화; 및 상기 전-염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나의 레벨의 증가는 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 나타낸다.

- [0020] 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, AD로 고통받는 것으로 진단받은 환자에게서 AD 치료의 효능을 결정하는 방법에 관한 것이다;
- [0021] (i) 상기 시점의 선 시점은 상기 치료 전 또는 도중 그리고 상기 시점의 후 시점은 상기 치료 도중인 두 번의 연이은 시점에, 상기 환자에게서 얻은 말초 혈액 샘플에서의 $\gamma \delta$ T-세포의 레벨을 측정하고; 그리고
- [0022] (ii) 상기 두 번 시점에서 $\gamma \delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨을 비교하는 것으로,
- [0023] 상기에서, 상기 선 시점의 $\gamma \delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨과 비교한 상기 후 시점의 $\gamma \delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma \delta$ T-세포의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨쪽으로 감소하는 것은 상기 치료의 효능과 연관이 있다.
- [0024] 일 실시예에서, 본 방법은 나아가 상기 두 번 시점에서 상기 혈액 샘플의 전-염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 단계 (i)에서 측정하고; 그리고 상기 두 번의 시점에서 상기 전-염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입에 대해 측정된 레벨을 단계 (ii)에서 비교하는 것을 포함하며, 상기에서 상기 선 시점의 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 상기 전-염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나에 대해 측정된 레벨과 비교하여 상기 후 시점의 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 상기 전-염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나에 대해 측정된 레벨 각각이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 상기 전-염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나의 범위 레벨을 나타내는 각각의 레퍼런스 레벨쪽으로 감소하는 것은 상기 치료의 효능과 연관이 있다.
- [0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 시험 개체에서 AD 가능성을 진단하거나; 또는 AD로 고통받는 것으로 진단된 환자에서의 AD 치료의 효능을 결정하는데 사용되는 키트를 제공한다:
- [0026] (i) $\gamma \delta$ T-세포 및 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입을 포함하는 세포 타입의 리스트;
- [0027] (ii) 상기 세포 타입 각각에 대한 항체;
- [0028] (iii) 상기 항체를 탐지하는 시약;
- [0029] (iv) 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 상기 세포 타입의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨의 리스트; 및
- [0030] (v) 사용 지침서.
- [0031] 일 실시예에서, 본 발명의 키트 내에 포함된 세포 타입 리스트는 나아가 전-염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1A-1B는 총 라이브 PBMC상의 단일 마커의 분포를 나타낸다. 건강한 지원자로부터 갓 분리한 PBMC를 CD3, CD14, CD19, CD15, CD11c 및 CD34에 대한 FITC, PE 또는 APC-라벨된 단핵 항체로 염색하였다. 각 마커의 비율(양성 세포의 %; 1A) 및 발현 레벨(형광의 평균 강도; 1B)를 FACS로 분석하였다. 데이터는 4-6개의 서로 다른 혈액 샘플에서 얻은 평균±표준오차로 나타내었다.
- 도 2A-2B는 림프구 하위집단(sub-population)을 나타낸다. 건강한 지원자로부터 갓 분리한 PBMC를 CD3에 대한 APC-라벨된 단핵 항체 및 하기 CD4, CD8, CTLA4 또는 TCRgd에 대한 FITC- 또는 PE-라벨된 단핵 항체 중 하나로 이중 염색하였다. 바는, CD3 양성 세포 집단 중 각 마커를 발현하는 세포의 퍼센트(2A) 및 발현 강도(2B)의 평균±표준오차(SE)를 나타낸다. 4개의 서로 다른 실험에서 얻은 데이터가 나타나있다.
- 도 3은 실시예 2에 기재된 연구에서 얻어진 결과에 근거하여 분석한 $\gamma \delta$ T-세포에 대한 ROC(receiver operator characteristic) 커브를 나타내는데, 총 림프구 및 단핵구 중 $\gamma \delta$ T-세포의 퍼센트가 AD 진단에 매우 민감하고 정확하다는 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 본 발명은 AD를 발생시키는 초기(primary) 위험 인자로서 연령-관련된 말초 면역 변화를 규명하는 새로운 접근법을 제공한다.

- [0034] 본 발명에 따른 예비 연구에 의하면 연령-대응 대조군의 말초 혈액 샘플에서 측정된 것과 비교하여, 알츠하이머 환자의 말초 혈액 샘플에서 측정된 $\gamma \delta$ T-세포 및 항염증 단핵구 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨이 특이적이고 일정한 변화, 더 자세히는 증가하는 것으로 나타난 반면, MDSCs $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 의 레벨에는 아무런 변화가 관찰되지 않았다. 이러한 변화의 패턴은, ALS 환자의 말초 혈액 샘플에서 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨은 아무런 변화가 없고 다양한 MDSCs의 레벨은 증가하는 것으로 명확히 관찰되었다고 기재되어 있는 상기 국제공개번호 WO2011/111043의 ALS에 대해 개시된 것과는 실질적으로 다르다. 이러한 발견은, 앞서 언급된 것과 같은 특정 T-세포 또는 단핵구 서브세트의 레벨에서의 특이적 변화를 각각 분리하여 또는 서로서로 또는 다른 마커와 함께 조합하여 AD 진단용 및 AD 진행 및 치료 효능모니터링용 혈액 마커로 사용할 수 있는 것을 말한다.
- [0035] 한 양태에서, 본 발명은 따라서 하기를 포함하는, 시험 개체에서 AD 가능성을 진단하는 방법에 관한 것이다:
- [0036] (i) 상기 개체에서 얻은 말초 혈액 샘플에서 $\gamma \delta$ T-세포 레벨 및 골수 유래 억제 세포(MDSCs) 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 측정하고; 그리고
- [0037] (ii) (i)에서 측정된 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 $\gamma \delta$ T-세포 및 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 각각 비교하여, 상기 (i)에서 측정된 레벨을 상기 레퍼런스 레벨에 상대적 레벨의 프로파일 각각을 얻는 것으로,
- [0038] 상기에서, $\gamma \delta$ T-세포의 레벨이 증가하고; 그리고 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입의 각각의 레벨이 무변화인 것이 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 나타낸다.
- [0039] 여기에서 사용된 용어 "감마-델타 T-세포"($\gamma \delta$ T-세포)는 그의 표면에 뚜렷한 T 세포 수용체(TCR)를 가진 T 세포의 작은 서브세트를 말한다. 대부분의 TCR이 α -체인 및 β -체인으로 명명된 두 개의 글리코프로테인 체인으로 이루어진 것과는 달리, $\gamma \delta$ T-세포의 TCR은 γ -체인 및 δ -체인으로 만들어져 있다. 이러한 세포들이 면역감시(immunosurveillance) 및 면역조절에 역할을 맡은 것으로 나타났고(Girardi, 2006), IL-17의 중요한 소스가 되고(Roark *et al.*, 2008) 강력한 $CD8^+$ 세포 독성 T 세포 반응을 유도하는(Brandes *et al.*, 2009) 것으로 알려졌다.
- [0040] 여기에서 사용된 용어 "골수 유래 억제 세포"(MDSCs)는 골수 전구 세포 및 미성숙 골수 세포(immature myeloid cells, IMCs)로 구성된 세포의 이질 세포집단을 말한다. 건강한 개체에서는, 골수에서 신속히 생성되는 IMCs는 성숙 과립구(granulocytes), 마크로파지 또는 수지상 세포(dendritic cells, DCs)로 분화된다. IMCs를 성숙 골수 세포로 분화하는 것을 방해하면 MDSC 집단이 팽창하게 된다. 축적된 증거를 보면 MDSCs가 암 및 다른 질병이 있을 때 면역 반응이 음성 조절이 되게 한다. 인간 암에서 골수 세포의 서브세트가, T 세포 수용체 $CD3-\zeta$ 체인의 발현을 하향-조절하는 아르기나아제 활성이 상당히 증가되고; 그리고 T 세포 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌는데, 이는 이러한 세포가 종양-관련 면역 억제를 매개할 수 있다는 것을 시사한다(Ochoa *et al.*, 2007; Zea *et al.*, 2005). 더욱이, IL-13이 MDSC 억제 활성화에 결정적인 역할을 하는 것으로 나타났기 때문에(Beers *et al.*, 2008), MDSC 활성이 질병 진행에 관여한다는 본 발명자의 의견은, ALS 환자 혈액의 $CD4^+IL-13^+$ 및 $CD8^+IL-13^+$ T 세포 둘 다의 퍼센트가 건강한 대조군보다 상당히 더 높다는 것을 나타내는 보고와 일치한다. $CD4^+IL-13^+$ T 세포의 비율은, ALS 기능 평가 기준 점수와는 상당히 부적 상관(negative correlation)을, 질병 진행 비율과는 상당히 정적 상관(positive correlation)을 가지는 것으로 나타났다(Chiu *et al.*, 2008).
- [0041] MDSCs의 예로는 $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$, 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$ 세포 타입이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0042] 일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및 $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$, 또는 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$ 중 어느 하나이다.
- [0043] 일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및, 하기 나열된

MDSCs의 임의의 두 가지 세포 타입이다: $CD11b^+/CD14^-$ 및 $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$ 및 $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$ 및 Lin^-/DR^- ; $CD11b^+/CD14^-$ 및 $Lin^-/DR^-/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$ 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $CD11b^+/CD14^-$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^-$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 Lin^-/DR^- ; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $Lin^-/DR^-/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 Lin^-/DR^- ; $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/DR^-/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; Lin^-/DR^- 및 $Lin^-/DR^-/CD33^+$; Lin^-/DR^- 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; Lin^-/DR^- 및 $ARG^+/CD14^+$; Lin^-/DR^- 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; Lin^-/DR^- 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; Lin^-/DR^- 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD34^+/CD33^+/CD13^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD34^+/CD33^+/CD13^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD34^+/CD33^+/CD13^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD34^+/CD33^+/CD13^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $ARG^+/CD14^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $ARG^+/CD14^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $ARG^+/CD14^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; 또는 $CD14^+/HLA-DR^-/low$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$.

[0044]

일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및, 하기 리스트된 MDSCs의 임의의 세가지 세포 타입 중 어느 하나이다: $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 Lin^-/DR^- ; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $Lin^-/DR^-/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 Lin^-/DR^- ; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/DR^-/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, Lin^-/DR^- 및 $Lin^-/DR^-/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, Lin^-/DR^- 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $CD11b^+/CD14^-$, Lin^-/DR^- 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^-$, Lin^-/DR^- 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, Lin^-/DR^- 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, Lin^-/DR^- 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $CD34^+/CD33^+/CD13^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $Lin^-/DR^-/CD33^+$ 및 $ARG^+/CD14^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $ARG^+/CD14^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $ARG^+/CD14^+$ 및

CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; 또는 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺.

[0045]

일 실시예에서, 본 발명에 따른 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및, 하기 리스트된 MDSCs의 임의의 네가지 세포 타입 중 어느 하나이다: CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/DR⁻; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/DR⁻/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺ 및 CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 Lin⁻/DR⁻/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 Lin⁻/DR⁻/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺;

/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; 또는 CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺.

[0047]

일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 γ δ T-세포 및, 하기 리스트된 MDSCs의 임의의 여섯가지 세포 타입 중 어느 하나이다: CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; or CD11b⁺/CD14⁻, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및

Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; 또는 Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺, CD14⁺/HLA-DR⁻/low 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺.

[0048]

일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및, 하기 리스트된 MDSCs의 임의의 일곱가지 세포 타입 중 어느 하나이다: CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 CD14⁺/HLA-DR⁻/low; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺, Lin⁻/DR⁻, Lin⁻/DR⁻/CD33⁺, CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺, ARG⁺/CD14⁺, CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺ 및 Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺.

$/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; 또는 Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$.

[0049]

일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및, 하기 리스트된 MDSCs의 임의의 여덟가지 세포 타입 중 어느 하나이다: $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$ 및 $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; 또는 $CD11b^+/CD14^-$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$.

[0050]

일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및, 하기 리스트된 MDSCs의 임의의 아홉가지 세포 타입 중 어느 하나이다: $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $CD14^+/HLA-DR^-/low$; $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$; 또는 $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$.

[0051]

일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및, 하기 리스트된 MDSCs의 임의의 열가지 세포 타입 중 어느 하나이다: $CD11b^+/CD14^-$, $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$, $CD11b^+/CD14^+/CD15^+$, Lin^-/DR^- , $Lin^-/DR^-/CD33^+$, $CD34^+/CD33^+/CD13^+$, $ARG^+/CD14^+$, $CD34^+/Lin^-/DR^-/CD11b^+/CD15^+$, $CD14^+/HLA-DR^-/low$ 및 $Lin^-/HLA-DR^-/low/CD11b^+/CD33^+$.

[0052]

어느 특정 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma \delta$ T-세포 및 $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 이다.

[0053]

일 실시예에서, 본 발명은, 추가로 단계 (i)에서 상기 혈액 샘플의 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 측정하는 것을 더 포함하고; 그리고 단계 (ii)에서 상기 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 상기 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 비교하는 것을 포함하며, 상기에서 $\gamma \delta$ T-세포의 레벨의 증가; 상기 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입 중 각각의 레벨의 무변화; 및 상기 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입 중 적

어도 하나의 레벨의 증가는 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 나타낸다.

[0054] 여기에서 사용된 용어 "항염증 단핵구"는 CD14⁺ 단핵구로부터 생기는, CD14가 저-레벨로 발현되고 CD16 수용체가 추가로 공동-발현되는 것으로 특징되는 비-전형적 타입의 단핵구(CD14⁺/CD16⁺ 단핵구)를 말한다.

[0055] 일 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 따라서 $\gamma\delta$ T-세포; 상기에서 리스트린 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입; 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포이다. 보다 상세한 일 실시예에서, MDSCs 중 단 하나의 세포타입이 측정되거나, 또는 상기에서 정의된 MDSCs 중 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 또는 그 이상의 세포 타입의 조합 어느 하나가 레벨이 측정된다.

[0056] 여기에서 예시된 하나의 상세한 실시예에서, 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포는 $\gamma\delta$ T-세포, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ 세포 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포이며, 상기에서 $\gamma\delta$ T-세포 레벨의 증가; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ 세포 레벨의 무변화; 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포 레벨의 증가는, 상기 개체가 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 가리킨다.

[0057] 다른 한 양태에서, 본 발명은 따라서 하기 방법을 포함하는, 시험 개체에서 AD 가능성을 진단하는 방법에 관한 것이다:

[0058] (i) 상기 개체로부터 얻은 말초 혈액 샘플에서의 $\gamma\delta$ T-세포, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ 세포 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포의 레벨을 측정하고; 그리고

[0059] (ii) (i)에서 측정된 레벨을, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 $\gamma\delta$ T-세포, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ 세포 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 각각 비교하여, 상기 (i)에서 측정된 레벨을 상기 레퍼런스 레벨에 비례하여 나타내는 프로파일 각각을 얻는 것으로,

[0060] 상기에서, $\gamma\delta$ T-세포의 레벨이 증가하고; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ 세포 각각의 레벨이 무변화이고; 그리고 CD14⁺/CD16⁺ 세포의 레벨이 증가하는 것이 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높다는 것을 나타낸다.

[0061] 일 실시예에서, 본 발명은 상기에서 정의된 방법에 관한 것으로, 상기에서 단계 (i)에서 레벨이 측정된 세포 타입은 $\gamma\delta$ T-세포, CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ 세포 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포이고, 단계 (ii)에서 얻은 프로파일은, 단계(i)에서 측정된 세포 타입 각각의 레벨을 나타내고 그리고 시험 개체의 AD 가능성이 더 높은지를 가리키는 프로파일로서, 연령-대응 대조군 혈액 샘플의 $\gamma\delta$ T-세포의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 비교한, 분석한 혈액 샘플 즉 시험 개체에서 얻은 혈액 샘플의 $\gamma\delta$ T-세포의 레벨이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 약 100% 또는 그 이상, 바람직하게는 약 100% 증가하고; 그리고 연령-대응 대조군 혈액 샘플의 CD14⁺/CD16⁺ 세포의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 비교하여 분석한 혈액 샘플의 CD14⁺/CD16⁺ 세포의 레벨이 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 약 50% 또는 그 이상, 바람직하게는 약 50% 증가하는 것을 포함한다.

[0062] 본 발명의 방법의 단계 (i)에서 분석한 말초 혈액 샘플은, AD 가능성을 진단받은 개체로부터 혈액 샘플을 채취하여 얻었고; 상기 혈액 샘플을, 레벨이 측정된 세포 타입, 즉 $\gamma\delta$ T-세포, 상기에서 정의된 MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입, 및 선택적으로 상기에서 정의된 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입의 하나 또는 서브세트에 대한 다양한 타입의 항체와 접촉시키는데, 상기에서 사용된 항체 각 타입은, 형광마커와 같은 것으로 간접적으로 또는 직접적으로 라벨되어 사용된다. 그후 상기 혈액 샘플의 세포 타입 또는 서브세트 각각의 레벨을 당해 기술 분야에 알려진 적당한 기술, 바람직하게는 하기 실시예 부분에 기재된 FACS를 사용하여 측정한다.

[0063] 본 발명의 진단 방법의 단계 (i)에 따라, 시험된 세포 타입 또는 서브세트 각각을 측정된 레벨을, 연령-대응 대조군, 즉 시험 개체와 동일한 연령-그룹의 건강한 개인들 그룹의 혈액 샘플에서의 상기 세포 타입 또는 서브세트의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨과 비교하였다. 여기에서 또한 "정상 범위 레벨" 이라고도 명명

하는 이러한 레벨 범위는, 당업계의 이용가능한 의학 지식에서 얻을 수 있으며 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에서 시험된 특정 세포 타입 또는 서브세트의 정상 범위 레벨을 나타낸다.

[0064] 본 방법의 단계 (ii)에 따라, 시험된 세포타입 또는 서브세트 각각의 측정된 레벨을 레퍼런스 레벨 즉 그들의 정상 범위 레벨과 비교한 후, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 이들 세포 타입 또는 서브세트 각각의 레벨과 비교하여 나타낸, 시험 개체로부터 얻은 혈액 샘플에서 시험된 서브세트의 세포 타입 각각의 레벨을 나타내는 프로파일을 얻는다.

[0065] 본 발명의 진단하는 방법 중 단계 (ii)에서 얻은 프로파일은 상대적 프로파일로, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 세포타입 또는 서브세트의 레퍼런스 레벨과 비교하여 시험 개체로부터 얻은 혈액 샘플의 상기 방법에 따라 측정된 세포타입 또는 서브세트 각각의 레벨을 보여준다. 측정된 레벨을 비교하는 레퍼런스 레벨은, 사실은, 시험 개체와 동일한 연령-그룹에서의 건강한 개체의 혈액 샘플의 상기 세포 타입 또는 서브세트의 범위 레벨을 나타내기 때문에, 시험된 혈액 샘플에서 측정된 레벨 각각은 평균치 또는 상위 레벨 수치와 비교할 수 있으나, 바람직하게는 정상 레퍼런스의 상위 레벨 수치와 비교할 수 있다.

[0066] 상기에서 정의된 본 방법의 단계 (i)에 따라, γ δ T-세포, MDSCs 중 적어도 하나의 세포 타입, 및 선택적으로 항염증 단핵구 중 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 측정하고, 그리하여 단계 (ii)에서 얻은 프로파일은 상기에 기재한 바와 같이, 적어도 둘, 즉 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 또는 그 이상, 바람직하게는 셋 또는 그 이상의 세포 타입 또는 서브세트의 레벨을 나타낸다.

[0067] 측정된 세포 타입 또는 서브세트 각각의 상대적 레벨은 프로파일에 하기와같이 기재된다: 시험된 혈액 샘플의 상기 세포 타입 또는 서브세트의 레벨을, 그들의 정상 범위 레벨 즉 연령-대응 대조군의 상기 혈액 샘플의 세포 타입 또는 서브세트의 범위 레벨의 상한과 비교하여 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 그 이상 증가한 것을 가리키는 "증가"; 시험된 혈액 샘플의 상기 세포 타입 또는 서브세트의 레벨을, 그들의 정상 범위 레벨의 하한과 비교하여 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 또는 그 이상 감소한 것을 가리키는 "감소"; 또는 시험된 혈액 샘플의 상기 세포 타입 또는 서브세트의 레벨이 상기에서 정의한바 대로 증가하지도 감소하지도 않은, 즉 그들의 정상 범위 레벨 내 또는 근접한 것을 가리키는 "무변화".

[0068] 충분히 분명해지기 전에 알려지지 않은 다양한 기간 동안 AD가 생기고, 이는 수 년 동안 진단되지않고 진행될 수 있다. 더욱이, AD의 초기 증상은 종종 "연령-관련" 근심거리, 또는 스트레스의 증상인 것으로 잘못 생각된다. AD는 통상, 특유의 신경학적이고 신경심리학적 특징의 존재 및 대체가능한 상태의 부존재에 근거하여, 병력, 친척의 방계 이력, 및 임상적 관찰로부터 임상적으로 진단한다. 상기에서 논의된 방법은 시험 개체에서의 AD의 가능성의 진단, 보다 상세하게는 조기에 진단하는 것을 목적으로 하는데, 상기에서 본 방법을 실시한 개체는 AD와 관련된 특정 증상, 상기 질병의 초기 단계의 가장 흔한 증상인, 특히 최근 사건("에피소드 기억"이라고도 불리는 개인 삶의 오래된 기억, 의미 기억(semantic memory)과 같은 학습된 사실, 및 더 낮은 등급을 받게 하는, 사물 사용 방법에 대한 몸의 기억과 같은 암묵 기억(implicit memory))을 기억하는데 어려움이 있는 개체이다.

[0069] 본 발명의 방법에 따라 AD일 가능성이 높은 것으로 진단받은 개체는 다음 단계의 확정적 진단 단계로 보낼 수 있거나, 또는 예를 들어 타크린(tacrine), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine) 및 도네페질(donepezil)과 같은 아세틸콜린에스터라아제 저해제, 또는 메만틴(memantine)과 같은 N-메틸 d-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제, 또는 심리사회적 개입(psychosocial intervention)과 같은 AD의 인지 증후를 다루는 치료적 처치를 받는 것을 시작할 수 있다. AD가 의심될 때, 흔히 행동 및 사고력을 평가하는 테스트로 진단이 확정되고, 가능하다면 신경촬영법(neuroimaging)라 불리는 뇌 스캔을 종종 한다. 다른 대뇌 병리학 또는 치매(dementia)의 서브타입은 제외시키기 위하여, CT(computed tomography) 또는 MRI(magnetic resonance imaging)를 사용한, 그리고 SPECT(single photon emission computed tomography) 또는 PET(positron emission tomography)를 사용한, 진보된 영상 의학이 사용될 수 있다. 차후 확정적인 진단 단계가 요구되는지, 또는 치료가 제공될 수 있는지 여부에 대한 결정은 전문가가 적절히 정한 대로 결정할 것이다.

[0070] 처음 시점에 진행성 AD로 고통받는 환자의 혈액 샘플에서 측정된 특정 세포 타입 또는 서브세트의 레벨에서 관찰된 변화는, 처음 시점보다 약 1, 2, 3, 4, 5, 6달 또는 그 이상 더 늦은 때인 두 번째 시점에 동일한 환자에게서 채취한 혈액 샘플에서 측정된 것보다 더 약할 것, 즉 덜 확연할 것이다. 달리 말하면, 질병의 진행은, 테스트된 세포 타입 또는 서브세트 하나 이상에 대해 측정된 레벨에 반영될 것이라고 가정하는데, 상기에서 후 시점에 테스트된 세포 타입 또는 서브세트 하나 이상에 대해 측정된 레벨 및 상기 세포타입 또는 서브세트의

정상 범위 레벨 사이의 차이점은, 선 시점에 상기 세포 타입 또는 서브세트에 대해 얻은 것보다 상당히 더 클 것이다. 유사하게, AD를 위한 유효한 치료적 처치가 상기 환자에게 행해졌을 때, 첫 번째 시점에 관찰된 적어도 몇몇의 변화가 두 번째 시점에서는 완화된다는 것을 알게 될 것이라고 기대할 수 있다.

[0071] 또 다른 양태에서, 본 발명은 따라서 하기를 포함하는, AD로 진단받은 환자에게서 AD 치료의 효능을 결정하는 방법에 관한 것이다;

[0072] (i) 상기 환자에게서 얻은 말초 혈액 샘플에서의 $\gamma \delta$ T-세포의 레벨을 연속적 두 번의 시점에서 측정하고, 상기 시점 중 선 시점은 상기 치료 전 또는 도중 그리고 상기 시점의 후 시점은 상기 치료 도중이며, 그리고,

[0073] (ii) 상기 두 번 시점에서 $\gamma \delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨을 비교하는 것으로,

[0074] 상기에서, 상기 선 시점의 $\gamma \delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨과 비교한 상기 후 시점의 $\gamma \delta$ T-세포에 대해 측정된 레벨이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma \delta$ T-세포의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨쪽으로 감소하는 것은 상기 치료의 효능과 연관이 있는 것이다.

[0075] 일 실시예에서, 본 발명은 상기에서 정의한 바대로, AD로 진단받은 환자에게서 AD 치료의 효능을 결정하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 추가로 상기 두 번 시점에서 상기 혈액 샘플의 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입의 레벨을 단계 (i)에서 측정하는 것을 더 포함하고; 그리고 상기 두 번의 시점에서 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입에 대해 측정된 레벨을 단계 (ii)에서 비교하는 것을 더 포함하며, 상기에서 상기 선 시점의 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나에 대해 측정된 레벨과 비교하여 상기 후 시점의 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나에 대해 측정된 레벨 각각이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 상기 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입 중 적어도 하나의 범위 레벨을 나타내는 각각의 레퍼런스 레벨쪽으로 감소하는 것은 상기 치료의 효능과 연관이 있는 것이다.

[0076] 일 실시예에서, 본 발명의 방법은, 처음 시점은 상기 치료 전 또는 도중이며 두 번째 시점은 상기 치료 도중인, 상기 두 번의 연이은 시점에 상기 환자로부터 얻은 말초 혈액 샘플의 $\gamma \delta$ T-세포 및 $CD14^+/CD16^+$ 세포의 레벨을 단계 (i)에서 측정하고; 그리고 상기 두 번 시점에 $\gamma \delta$ T-세포 및 $CD14^+/CD16^+$ 세포에 대해 측정된 레벨을 단계 (ii)에서 비교하는 것을 포함하며, 상기에서 선 시점에 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 $CD14^+/CD16^+$ 세포, 즉 이들 세포 타입 중 하나 또는 둘 다에 대해 측정된 레벨과 비교하여 상기 후 시점에 $\gamma \delta$ T-세포 및/또는 $CD14^+/CD16^+$ 세포에 대해 각각 측정된 레벨이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 $\gamma \delta$ T-세포 및 $CD14^+/CD16^+$ 세포 각각의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨쪽으로 감소하는 것이 상기 치료의 효능과 관련이 있다.

[0077] 시험 개체에서 얻은 혈액 샘플에 있는 특정 세포 타입 또는 서브세트의 레벨을 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 이들 세포 타입 또는 서브세트의 레벨과 비교하는, 상기에 기재된 진단하는 방법과는 반대로, 알츠하이머 환자에서 AD에 대한 치료의 효능을 결정하는 본 방법에서는, AD 환자에게서 얻은 말초 혈액 샘플에 있는 그러한 세포 타입 또는 서브세트의 레벨을 두 번의 연이은 시점에 측정하고 그리고 나서 질병의 진행 또는, 다르게는, 상기 환자에게 주어진 AD 치료의 효능을 평가하기 위하여 비교한다.

[0078] 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 특정 세포 타입 또는 서브세트와 관련하여 여기에서 사용된 문구 "범위 레벨"은, 상기에서 정의된 바대로 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에서 특정 세포 타입 또는 서브세트에 대한 정상 범위 레벨을 말한다.

[0079] 여기에서 사용된 문구 "선 시점의 특정 세포 타입 또는 서브세트에 대해 측정된 레벨과 비교한 상기 후 시점의 상기 세포 타입 또는 서브세트에 대해 측정된 레벨이, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 상기 세포 타입의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨쪽으로 감소"는, 그들의 정상 범위 레벨과 비교하였을 때 상기 세포 타입 또는 서브세트에 대해 선 시점에 측정된 레벨과 상기 세포 타입 또는 서브세트의 정상 범위 레벨 사이의 차이가, 후 시점에 상기 세포 타입 또는 서브세트에 대해 얻은 것보다 상당히 더 큰 경우를 말한다. 선 시점의 특정 세포 타입 또는 서브세트에 대해 측정된 레벨과 비교한 상기 후 시점의 상기 세포 타입 또는 서브세트에 대해 측정된 레벨이 상기 세포 타입 또는 서브세트의 정상 범위 쪽으로 감소하는 것은 따라서, 선 시점에 상기 세포 타입 또는 서브세트의 상대적 레벨이 상기에 정의한 대로 초기에 증가하는 경우에, 상당히 덜 확연히 증가한 것으로 정의할 수 있다.

- [0080] 본 방법에 따라, 상기 시점의 선 시범은 상기 치료 전 또는 도중이고 상기 시점의 후 시점은 상기 치료 동안이다. 따라서 일 실시예에서, 상기 두 번의 연이은 시점의 선 시점은 상기 치료 전이고 상기 시점의 후 시점은 상기 치료 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6 달 또는 그 이상일 때이다. 다른 실시예에서, 상기 두 번 시점의 선 시점 상기 치료기간의 어느 시점이고 상기 시점의 후 시점은 상기 두 번 시점의 선 시점 이후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6 달 또는 그 이상일 때이다.
- [0081] 상기에 기재한 바와 같이, ALS와 같은 특정 신경퇴행성 질환과는 반대로, 알츠하이머 환자의 말초 혈액 샘플에 있는 MDSCs CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺의 레벨에서, 이들 세포의 정상 레벨 범위와 비교하여 아무런 변화가 관찰되지 않았다. 따라서, 시험 개체에서의 AD 가능성을 진단하기 위하여, 상기에서 정의된 다른 세포 타입 또는 서브세트의 레벨과 조합하여 이들 단핵구의 레벨을 사용할 수 있는 반면, 상기 질병의 진행을 모니터링하거나 알츠하이머 환자에게서 AD를 위한 치료의 효능을 결정하는데 이들 특정 단핵구의 레벨은 중요하지 않다.
- [0082] 그럼에도 불구하고, 이 방법을 수행할 때 그리고 두 번의 연이은 시점 중 각 시점에 시험된 다양한 세포 타입 또는 서브세트에 대해 측정된 레벨이 염증과 같은 외부 요인에 의해 영향을 받지 않고 신뢰할 수 있다는 것을 확인하기 위하여, 알츠하이머 환자에서의 레벨이 그들의 정상 레벨 범위 내인 적어도 하나의 세포 타입 또는 서브세트, 즉 예를 들어 CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺와 같이 상기에서 정의된 MDSCs의 어느 세포 타입같은, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플의 상기 세포 타입 또는 서브세트의 범위 레벨 내인 적어도 하나의 세포 타입 또는 서브세트의 레벨을, 나아가 상기 방법의 단계 (i)에서 측정하여 대조군으로 역할할 것으로 권고 되는데, 상기에서 양 시점에서의 상기 적어도 하나의 세포 타입 또는 서브세트 각각에 대해 측정된 레벨은 그들의 정상 범위 내에 있어야 한다.
- [0083] 알츠하이머 환자에게서 AD에 대한 치료의 효율성을 결정하는 본 발명의 방법은, 질병의 진행 또는, 다르게는, 상기 치료로부터 환자 상태의 향상이 생겼는지를 평가하게 해 준다. 본 방법을 사용하여 제공된, 환자 상태가 상당히 향상되었다는 것은, 임상 증상에서 어느 정도까지의 향상이 관찰되는 것으로 입증될 것이다. 그럼에도 불구하고, 환자 상태가 상당히 덜 향상되었다는 증거가 제공되는 어떤 경우에는, 임상 증상에서는 어떤 향상이 관찰되지 않을 것이다. 어느 경우에도, 즉 비록 본 발명의 방법에 의해 증거가 제공되고 상기 증거가 상당할 지라고, 본 방법의 결과는 전문가에 의해 분석되고 상기 환자에게 주어진 AD에 대한 치료를 유지하거나 바꾸는 것에 관한 어떤 결정은 상기 전문가에 의해 이루어진다.
- [0084] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 시험 개체에서 AD 가능성을 진단하거나; 또는 AD로 고통받는 것으로 진단된 환자에서의 AD 치료의 효능을 결정하는 키트를 제공한다:
- [0085] (i) γ δ T-세포 및 상기에서 정의된 MDSC 중 적어도 하나 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 세포 타입을 포함하는 세포 타입의 리스트;
- [0086] (ii) 상기 세포 타입 각각에 대한 항체;
- [0087] (iii) 상기 항체를 검출하는 시약;
- [0088] (iv) 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 상기 세포 타입의 범위 레벨을 나타내는 레퍼런스 레벨의 리스트; 및
- [0089] (v) 사용 지침서.
- [0090] 본 발명의 키트는 상기에 기재된 비-치료적 방법 모두, 즉 시험 개체에서 AD 가능성을 진단하는 방법, 및 알츠하이머 환자에게서 AD에 대한 치료의 효능을 결정하는 방법을 수행하는데 사용될 수 있다.
- [0091] 일 실시예에서, 본 발명의 키트는 시험 개체에게서 AD 가능성을 진단하거나; 또는 상기에서 정의된 대로 AD로 고통받는 것으로 진단받은 환자에게서 AD 치료의 효능을 결정하는데 사용되며, 상기에서 세포타입의 상기 리스트는 나아가 상기에서 정의된 대로 항염증 단핵구의 적어도 하나의 세포 타입을 포함한다. 특정 일 실시예에서 상기 항염증 단핵구는 CD14⁺/CD16⁺ 세포이다.
- [0092] 본 발명의 키트는 추가로 상기 세포 타입 각각에 대한 항체뿐만 아니라 이들 항체를 탐지하는데 필요한 시약을 더 포함한다. 항체는 단일클론 또는 다클론일 수 있으나, 바람직하게는 단일클론항체이다. 제공된 항체 및 시약 둘다 상기 혈액 샘플에서 리스트된 세포 타입의 레벨을 측정하는데 사용된다.
- [0093] 본 발명의 비-치료적 방법의 둘 다에 의해 정의된 바와 같이, 측정된 레벨이 상기 세포타입의 정상 레

벨 범위 내, 즉 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 상기 세포 타입의 레벨 범위내인지 또는 보다 높은지를 평가하기 위하여, 리스트된 세포 타입 각각에 대해 측정된 레벨을 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 상기 세포 타입의 범위 레벨과 비교한다. 상기 개체가 상기 연령-대응 대조군보다 AD를 가질 가능성이 더 높은지를 결정하기 위하여, 연령-대응 대조군의 혈액 샘플에 있는 상기 세포 타입의 범위 레벨을 표현하는 이러한 데이터는 레퍼런스 레벨과 비교하고, 나아가 키트에 포함된다. 그렇지 않으면, 즉 알츠하이머 환자로부터 채취한 혈액 샘플을 시험한 경우에, 상기 환자에게 주어진 AD에 대한 치료가 유효한지를 결정하기 위하여, 이러한 데이터를 이전 시점 또는 이후 시점에 동일한 환자에게서 얻은 데이터와 비교할 수 있다.

[0094] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시되나, 이에 제한되지 않는다.

[0095] **실시예**

[0096] **물질 및 방법**

[0097] **환자:** 환자 그룹에는, AD로 고통받는 것으로 임상적으로 진단받고 사전 동의에 서명하여 동의한 남자 및 여자 둘 다를 포함하는 개체가 포함된다. 대조군에는, AD의 임상적 증상이 없고 사전 동의에 서명하여 동의한 남자 및 여자 지원자가 포함된다. 본 연구에 포함된 알츠하이머 환자 및 대조군에게 미니-멘탈 테스트를 사용하여 그들의 인지 능력을 조사하였다. 20ml 이상의 혈액 샘플을 받아 연구실로 가져와서 하기 바이러스: HCV, HBSAG, HIV, HTLV 및 TPHA를 배제시킨 후 서로 다른 세포 요소로 분석하였다. 혈액 분석은 채혈한 후 18-24시간 사이에 수행하였다.

[0098] **전혈 FACS 염색:** 50 μ l의 전혈(whole blood) 샘플을 5 μ l의 지정된 mAb 각각과 함께 4°C에서 45분간 배양하였다. 2ml의 FACSllyse(Becton Dickinson, San Jose, CA)를 각 튜브에 첨가하여, 그후 상기 튜브를 실온에서 12분간 배양하고, 이어 2ml의 PBS로 세척하였다. 각 샘플에서, FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA)로 10⁵ 이벤트를 얻어 FCS Express V3 software로 분석하였다.

[0099] **사용된 mAb's:** CD3, CD4, CD8, CD14, CD15, CD11b, CD16, Lin, HLA-DR, CD33, TCRgd - Becton Dickinson, San Jose, CA. TLR4 eBioscience San Diego, CA.

[0100] **실시예 1. 건강한 지원자에서의 결과의 정확성 및 강건성(robustness)**

[0101] 본 연구에서, 총 라이브 PBMC(peripheral blood mononuclear cells)에 대한 단일 마커의 분포를 테스트하였는데, 처음엔 본 연구의 측정의 정확성 및 강건성을 조사하기 위하여 젊고 건강한 지원자에서 얻은 혈액을 사용하여 테스트하였고, 그다음 알츠하이머 환자 및 연령-대응 대조군을 비교하도록 조절된 연구에서 테스트하였다.

[0102] 건강한 지원자의 갓 분리된 PBMC를, CD3, CD14, CD19, CD11c, CD34 및 CD15에 대한 FITC(fluorescein isothiocyanate), PE(phycoerythrin) 또는 APC(allophycocyanin)-라벨된 단핵구 항체로 염색하였고, 이들 마커 각각의 발현의 비율 및 레벨을 FACS(fluorescence-activated cell sorting)로 분석하였다(도 1A-1B).

[0103] 건강한 지원자의 갓 분리된 PBMC를 CD3에 대한 APC-라벨된 단핵구 항체 및 CD4, CD8, CTLA4 또는 TCRgd에 대한 FITC- 또는 PE- 라벨된 단핵구 항체로 이중 염색하였고, 발현의 강도뿐만 아니라 CD3 양성 세포 집단 중 이들 마커 각각을 발현하는 세포 퍼센트도 측정하였다(표 1; 도 2A-2B).

[0104] 도 1-2에 나타난 결과를 보면, 서로 다른 혈액 샘플 사이에 상대적으로 작은 변화가 있는 마커를 모니터링할 수 있다. 표 1에 나타난 결과를 보면, 말초 혈액 단핵구에 있는 CD14 및 CD16의 분포는 3개의 구별되는 하위집단으로 나눌 수 있다: 각각 서로 다른 세포 표현형인, CD14의 발현이 높음(high), 흐릿(dim) 및 음성.

[0105] 표 1은 단핵구의 하위 집단을 나타낸다.

표 1

	CD14 ⁺ CD40 ⁺	CD14high CD16 ⁻	CD14high CD16 ⁺	CD14dim CD16 ⁺	CD14 ⁻ CD15 ⁺ CD11b ⁺
양성세포 %	40.27 (4.72) n=4	75.23 (4.16) n=4	10.38 (3.71) n=4	4.44 (0.62) n=4	15.82 (2.81) n=4
중간 (Mean) 형광 강도	213.38 (17.45)	247.29 (44.64)	167.42 (27.99)	32.64 (1.78)	78.05 (20.97)

[0106]

[0107]

실시에 2. 알츠하이머 환자는 건강한 대조군에 비하여 PBMC에서 $\gamma \delta$ -T 세포 및 CD14⁺/CD16⁺ 세포 모두의 레벨이 높아진 것으로 나타남.

[0108]

여기에 기재된 연구는 32개 혈액 샘플을 이용하여 수행되었는데, 약 절반은 알츠하이머 환자로부터 얻었고 나머지 절반은 연령-대응 건강한 지원자로부터 얻었다. 또한 또 다른 신경퇴행성 질환인 근위측성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 환자의 혈액 샘플 7개를 분석하였다. 모든 혈액 샘플을 암호화하여 그 결과의 분석은 블라인드로 수행하였다.

[0109]

표 2는 말초 단핵 세포의 차별적 카운트이며, 총 PBMC에 대한 %로 나타냈다.

표 2

		평균	SD	Min	Median	Max	n
단핵구 CD14	건강개체	16.6	6.28	9.1	16.2	29.8	14
	AD	19.1	4.95	11.6	18.5	29.9	15
	ALS	18.9	4.3	13.4	17.3	25.7	7
T-세포 CD3	건강개체	53.9	11.95	27.7	57.6	69.7	14
	AD	57.5	9.39	40.4	56.5	73.2	16
	ALS	49.4	8.4	38.3	48	63.1	7
B-세포 CD19	건강개체	8.2	3.42	2.8	8.0	17.0	14
	AD	7.2	3.44	2.9	5.7	13.0	16
	ALS	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0110]

[0111]

유세포분석기(flow cytometry)로 측정된 PBMC 집단(monocytes-CD14, T-cells-CD3 및 B-cells-CD19)의 비율이 표 2에 나타나 있는데, 환자와 건강한 대조군 사이에 유의한 차이가 없다는 것을 나타낸다.

[0112]

환자 및 건강한 대조군의 혈액에서, 두 세포 집단 사이의 비율뿐만 아니라 총 T-세포(CD3 양성 세포) 중에서 T-헬퍼(CD4 양성 세포) 및 세포독성-T 세포(CD8 양성 세포)의 퍼센트도 유세포분석기 방법으로 측정하였다. 상기 두 그룹 사이에 어떠한 차이점도 발견되지 않았다(표 3).

[0113]

표 3은 백혈구의 하위 집단을 나타낸다.

표 3

		평균	SD	Min	Median	Max	n
단핵구 CD14	건강개체	64.3	17.13	20.9	68.4	86.9	14
	AD	63.5	16.37	33.6	66.1	87.1	16
	ALS	65.5	5.2	59.3	65.2	75.4	7
T-세포 CD3	건강개체	31.7	16.47	11.7	29.3	78.2	14
	AD	30.5	14.59	11.3	29.7	56.6	16
	ALS	27.9	7.8	16.1	31.5	34.9	7

[0114]

B-세포 CD19	건강개체	2.8	1.96	0.3	2.3	8.1	14
	AD	3.0	2.15	0.6	2.2	7.7	16
	ALS	2.6	1.1	1.7	2.0	4.3	7

[0115] 상기에서 본 바와 같이 비록 AD 환자, ALS 및 건강한 지원자의 혈액에서 백혈구 및 단핵구의 양에는 차이가 발견되지 않았지만, 표 4에 나타난 바와 같이 백혈구 및 단핵구의 하위집단에는 상당한 다른 점이 발견되었다. 하기에 기재한 바와 같이 후천성 면역 반응의 조절과 함께 이들 세포 타입이 특징적으로 포함되어 있다.

[0116] 표 4는 총 백혈구 및 단핵구의 하위 집단 각각의 퍼센트를 나타낸다.

표 4

		평균	SD	Min	Median	Max	n
γ δ-T-세포	건강개체	2.6	1.96	0.7	1.9	7.3	14
	AD	6.0	2.87	2.3	5.0	12.8	16
	ALS	12.9	8.1	1.8	11.8	26.8	7
CD14 ⁺ /CD16 ⁺	건강개체	10.5	5.78	2.4	9.7	20.4	14
	AD	16.3	8.70	3.2	17.4	34.9	16
	ALS	7.8	3.9	2.5	8.1	14.7	7
MDSC	건강개체	1.9	2.0	0.04	1.05	6.94	14
	AD	1.7	1.8	0.2	0.9	5.8	16
	ALS	11.0	10.5	1.4	9.2	32.6	7

[0118] 건강한 대조군과 비교하여 AD 환자에게서 감마델타(γ δ) T-세포가 상당히 증가한 것으로 발견되었으나, ALS 환자에게서는 그렇지 않은 것으로 나타났다. 이러한 세포 그룹은 복잡한 행동양식을 가졌다; 이들은 "방어의 제1선", "조절 세포" 및 "선천성 및 후천성 반응사이의 브릿지"로 작용하는 것으로 나타났다. AD의 병리학적 캐스케이드에서의 이들의 정확한 역할은 좀더 연구되어야 한다. 그러나 예비적 결과는, 이들은 AD 진단에 상대적으로 높은 정확성을 가지고 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

[0119] 단핵구의 항염증 서브세트(CD14⁺/CD16⁺)의 레벨이 높아진 것으로 AD 환자에게서는 발견되었지만 ALS 환자에게서는 그렇지 않다. 특히, 건강한 기증자에게서는 이러한 세포가 모든 단핵구의 약 10% 정도로 계산되었지만, AD 환자에게서는 이러한 세포가 모든 단핵구의 약 16% 정도로 계산되었다. 상기 CD14⁺/CD16⁺ 세포는 항염증 사이토카인 TNF α를 효율적으로 생산하는 반면, 이들은 항염증 사이토카인 IL-10을 거의 생산하지 않는다고 알려져 있다(Belge *et al.*, 2002). 이것은 유익한 Th2 반응 대신에 Th1 타입의 반응에 대한 후천적 면역 반응의 표현형에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 세포의 레벨과 질병의 심각성 사이의 상관관계를 연구하는 것은 중요하다.

[0120] 단핵구 집단 내에서, ALS를 가진 환자 혈액에 골수 유래 억제 세포(MDSCs)와 관련이 있는 표현형인 마커 CD14⁻/CD11b⁺/CD15⁺를 가진 세포의 퍼센트가 극적으로 증가한 것이 발견되었지만, AD 환자와 건강한 대조군 사이에 이러한 세포의 퍼센트에 차이가 없다는 것이 밝혀졌다. 이러한 세포는 강력한 면역억제 기능을 가진 미성숙 골수 세포의 집단을 구성한다.

[0121] 상기에 기재된, 연령-대응 대조군 및 ALS 환자와 비교한 AD 환자의 백혈 세포 프로파일에 상당한 차이점은 AD를 정확히 진단하는데 사용될 수 있다.

[0122] 여기에 기재된 발견들을 AD를 정확히 진단하는 바이오마커로 사용될 잠재적 가능성을 평가하기 위하여 분석을 수행하였다. 상기 분석에는 상기에서 기재된 독립적 면역계 항원에 대한 분석이 포함되어 있는데, 이에 AD 진단을 같이 고려한 테스트 수행 및 이들 항원의 분자 관계를 명확히 정의하기 위한 데이터 프로세싱을 위한 복잡한 분석 알고리즘이 결합되어 있다. 이 단계에서, 그리고 상기에서 기재된 각 마커에 대하여 개별 마커의 잠재적 가능성을 평가하기 위하여, 본 발명자는 정확성 레벨에 근거한 의미 있는 결과를 결정하였다. 특히, 본 발명자는 민감성 및 특이성의 최대 합 및 ROC의 AUC(area under the receiver operator characteristic curve, AUC of ROC)를 연구하였다. AUC는 테스트의 정확성을 전체적으로 측정하는 것이다. 대체

로, 예외는 있지만, 마커가 실행가능하다고 여겨지기 전에는 AUC는 약 0.8 또는 그 이상이어야 한다.

[0123] $\gamma\delta$ T-세포에 대한 ROC 커브는 도 3에 나타나 있다. 이러한 마커는, 표 5에 나타난 바와 같이, AD 진단에 매우 높은 민감하고 정확한 것으로 나타난다. 이 마커와 추가의 마커와의 조합은 본 테스트의 민감성, 선택성 및 특이성에 기여할 수 있다고 기대된다. 나아가, 이들 세포의 레벨은 질병 심각성과 또한 관련이 있을 수 있다고 할 수 있다.

[0124] 표 5는 AD를 진단 바이오마커의 민감성 및 특이성을 나타낸다.

표 5

	민감성	특이성	AUC	P
$\gamma\delta$ -T-세포	87%	85%	0.87	<0.001
CD14 ⁺ /CD16 ⁺	60%	85%	0.70	0.064

[0126] 참고문헌

[0127] Avidan H., Kipnis J., Butovsky O., Caspi R.R., Schwartz M., Vaccination with autoantigen protects against aggregated beta-amyloid and glutamate toxicity by controlling microglia: effect of CD4⁺CD25⁺Tcells. *Eur J Immunol.*, 2004, 34(12), 3434-3445.

[0128] Aw D., Silva A.B., Palmer D.B., Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*, 2007, 120(4), 435-446.

[0129] Beers D.R., Henkel J.S., Zhao W., Wang J., Appel S.H., CD4⁺Tcellssupportglialneuroprotection,slowdiseaseprogression,andmodifyglialmorphologyinanimalmodelof inheritedALS, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(40), 15558-15563.

[0130] Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B., Espevik T., Ziegler Heitbrock L., The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocytes are a major source of TNF. *J Immunol.*, 2002, 168(7), 3536-3542.

[0131] Brandes M., Willmann K., Bioley G., LN., Eberl M., Luo M., TampR., LF., Romero P., Moser B., Cross-presenting human gammadelta T cells induce robust CD8⁺ alphabeta T cell responses, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(7), 2307-2312.

[0132] Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., Landa G., Talpalar A.E., Pluchino S., Martino G., Schwartz M., *Mol Cell Neurosci.*, 2006a, 31(1), 149-160 3.

[0133] Butovsky O., Koronyo-Hamaoui M., Kunis G., Ophir E., Landa G., Cohen H., Schwartz M., Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2006b, 103(31) 29.

[0134] Butovsky O., Kunis G., Koronyo-Hamaoui M., Schwartz M., Selective ablation of bone marrow-derived dendritic cells increases amyloid plaques in a mouse Alzheimer's disease model. *Eur J Neurosci.*, 2007, 26(2), 413-416.

[0135] Chiu I.M., Chen A., Zheng Y., Kosaras B., Tsiftoglou S.A., Vartanian T.K., Brown R.H. Jr, Carroll M.C., T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective inflammation in a mouse model of ALS, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(46), 17913-17918.

[0136] Ekdahl C.T., Kokaia Z., Lindvall O., Brain inflammation and adult neurogenesis: The dual role of microglia. *Neuroscience*, 2009, 158(3), 1021-1029. Epub 2008.

[0137] Girardi M., Immunosurveillance and immunoregulation by gammadelta T cells, *J Invest Dermatol.*, 2006, 126(1), 25-31.

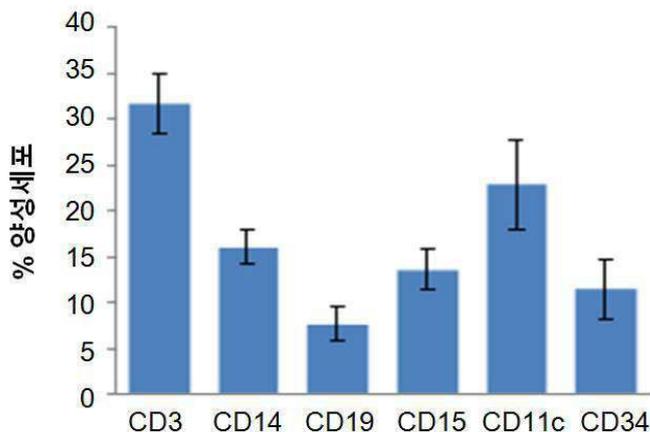
- [0138] Hauben E., Nevo U., Yoles E., Moalem G., Agranov E., Mor F., Akselrod S., Neeman M., Cohen I.R., Schwartz M., *Lancet*, 2000, 355(9200), 286-287.
- [0139] Hauben E., Gothilf A., Cohen A., Butovsky O., Nevo U., Smirnov I., Yoles E., Akselrod S., Schwartz M., *J Neurosci.*, 2003, 23(25), 8808-8819.
- [0140] Kipnis J., Yoles E., Schori H., Hauben E., Shaked I., Schwartz M., *J Neurosci.*, 2001, 21(13), 4564-4571.
- [0141] Kipnis J., Mizrahi T., Hauben E., Shaked I., Shevach E., Schwartz M., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(24), 15620-15625.
- [0142] Kipnis J., Cohen H., Cardon M., Ziv Y., Schwartz M., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(21), 8180-8185.
- [0143] Kipnis J., Schwartz M., Controlled autoimmunity in CNS maintenance and repair: naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T-Cells at the crossroads of health and disease., *Neuromolecular Med.*, 2005, 7(3), 197-206.
- [0144] Mizrahi T., Hauben E., Schwartz M., The tissue-specific self-pathogen is the protective self-antigen: the case of uveitis. *J Immunol.*, 2002, 169(10), 5971-5977.
- [0145] Moalem G., Leibowitz-Amit R., Yoles E., Mor F., Cohen I.R., Schwartz M., *Nat Med.*, 1999, 5(1), 49-55.
- [0146] Nevo U., Kipnis J., Golding I., Shaked I., Neumann A., Akselrod S., Schwartz M., Autoimmunity as a special case of immunity: removing threats from within. *Trends Mol Med.*, 2003, 9(3), 88-93.
- [0147] Nevo U., Golding I., Neumann A.U., Schwartz M., Akselrod S., Autoimmunity as an immune defense against degenerative processes: a primary mathematical model illustrating the bright side of autoimmunity. *J Theor Biol.*, 2004, 227(4), 583-592.
- [0148] Nichol K.E., Poon W.W., Parachikova A.I., Cribbs D.H., Glabe C.G., Cotman C.W., Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation*, 2008, 5, 13.
- [0149] Ochoa A.C., Zea A.H., Hernandez C., Rodriguez P.C., Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res.*, 2007, 13(2Pt2), 721s-726s.
- [0150] Rapalino O., Lazarov-Spiegler O., Agranov E., Velan G.J., Yoles E., Fraidakis M., Solomon A., Gepstein R., Katz A., Belkin M., Hadani M., Schwartz M., *Nat Med.*, 1998, 4(7), 814-821.
- [0151] Roark C.L., Simonian P.L., Fontenot A.P., Born W.K., O'Brien R.L., Gammadelta T cells: an important source of IL-17, *Curr Opin Immunol.*, 2008, 20(3), 353-357.
- [0152] Ron-Harel N., Schwartz M., Immune senescence and brain aging: can rejuvenation of immunity reverse memory loss? *Trends Neurosci.*, 2009, 32(7), 367-375.
- [0153] Schori H., Yoles E., Schwartz M., T-cell-based immunity counteracts the potential toxicity of glutamate in the central nervous system. *J Neuroimmunol.*, 2001, 119(2), 199-204.
- [0154] Schwartz M., Physiological approaches to neuroprotection. boosting of protective autoimmunity. *Surv Ophthalmol.*, 2001, 45 Suppl 3, S256-60.
- [0155] Schwartz M., Hauben E., Differing views on spinal cord repair. *Science*, 2002, 296(5572), 1400.
- [0156] Schwartz M., Kipnis J., Autoimmunity on alert: naturally occurring regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells as part of the evolutionary compromise between a 'need' and a 'risk'. *Trends Immunol.*, 2002, 23(11), 530-534.
- [0157] Schwartz M., Shaked I., Fisher J., Mizrahi T., Schori H., *Trends Neurosci.*, 2003, 26(6), 297-

302.

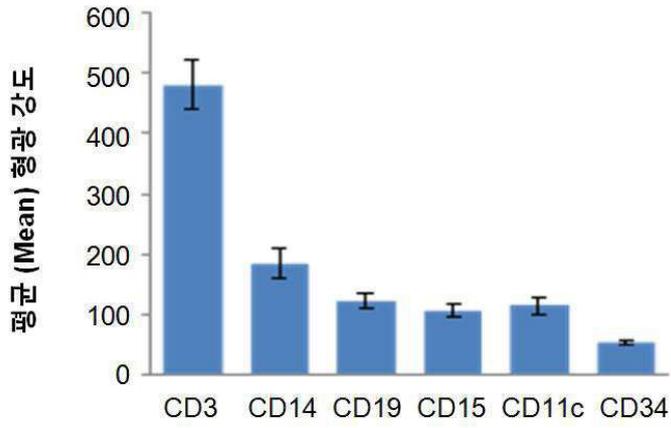
- [0158] Schwartz M., Kipnis J., Self and non-self discrimination is needed for the existence rather than deletion of autoimmunity: the role of regulatory T cells in protective autoimmunity. *Cell Mol Life Sci.*, 2004, 61(18), 2285-2289.
- [0159] Schwartz M., Ziv Y., Immunity to self and self-maintenance: a unified theory of brain pathologies. *Trends Immunol.*, 2008a, 29(5), 211-219.
- [0160] Schwartz M., Ziv Y., Immunity to self and self-maintenance: what can tumor immunology teach us about ALS and Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci.*, 2008b, 29(6), 287-293.
- [0161] Shaked I., Porat Z., Gersner R., Kipnis J., Schwartz M., *J Neuroimmunol.*, 2004, 146(1-2), 84-93.
- [0162] Shaked I., Tchoresh D., Gersner R., Meiri G., Mordechai S., Xiao X., Hart R.P., Schwartz M., *J Neurochem.*, 2005, 92(5), 997-1009.
- [0163] Taams L.S., Akbar A.N., *Curr Top Microbiol Immunol.*, 2005, 293, 115-131.
- [0164] Yoles E., Hauben E., Palgi O., Agranov E., Gothilf A., Cohen A., Kuchroo V., Cohen I.R., Weiner H., Schwartz M., Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. *J Neurosci.*, 2001, 21(11), 3740-3748.
- [0165] Zea A.H., Rodriguez P.C., Atkins M.B., Hernandez C., Signoretti S., Zabaleta J., McDermott D., Quiceno D., Youmans A., O'Neill A., Mier J., Ochoa A.C., Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion, *Cancer Res.*, 2005, 65(8), 3044-3048.
- [0166] Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M., Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci.*, 2006, 9(2), 268-275.
- [0167] Ziv Y., Schwartz M., Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory. *Brain Behav Immun.*, 2008, 22(2), 167-176.

도면

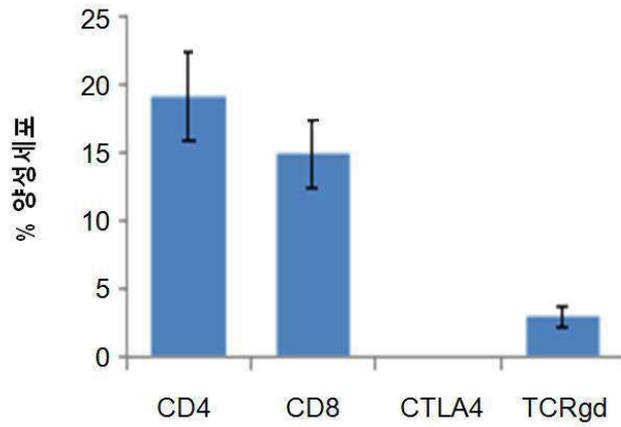
도면1a



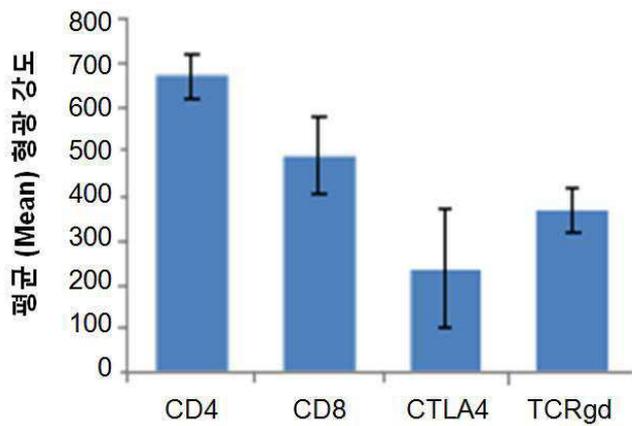
도면1b



도면2a



도면2b



도면3

