



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월14일  
(11) 등록번호 10-2806918  
(24) 등록일자 2025년05월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
G01N 33/6893 (2013.01)  
G01N 33/54366 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7009552(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월15일  
심사청구일자 2023년04월18일
- (85) 번역문제출일자 2023년03월20일
- (65) 공개번호 10-2023-0044024
- (43) 공개일자 2023년03월31일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7010801  
원출원일자(국제) 2017년09월15일  
심사청구일자 2020년09월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/051749
- (87) 국제공개번호 WO 2018/053244  
국제공개일자 2018년03월22일
- (30) 우선권주장  
62/518,492 2017년06월12일 미국(US)  
62/395,712 2016년09월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
JP2012501184 A\*  
HENRIETTE FARKAS et al., Clinic Rev Allerg Immunol., (2016.05.), pp 1-12.\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
다케다 파머수티컬 컴패니 리미티드  
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4 쯔메 1-1
- (72) 발명자  
섹스톤 다니엘 제이.  
미국 매사추세츠주 02176 멜로즈 59 마빈 로드  
비스와나탄, 말리니  
미국 매사추세츠주 01720 액턴 12 팜스테드 웨이  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 박보현

전체 청구항 수 : 총 17 항

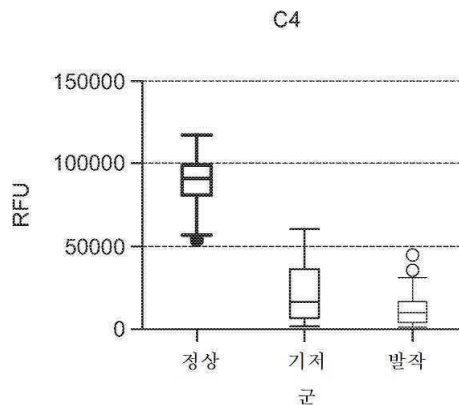
심사관 : 차명훈

(54) 발명의 명칭 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 위한 단백질 바이오마커

(57) 요약

접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 이의 위험이 있는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플을 분석하기 위한 방법 및 키트가 본 명세서에 제공된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

G01N 2800/224 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

**파우셋 라이언**

미국 매사추세츠주 02176 멜로즈 29 버치 힐 로드

**가우르 트립티**

미국 매사추세츠주 01803 벨링턴 55 네트워크 드라이브

명세서

청구범위

청구항 1

샘플을 분석하는 방법으로서,

(i) 유전성 혈관 부종(HAE)을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 이의 위험이 있는 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플을 제공하는 단계; 및

(ii) 미토콘드리아 열 쇼크 단백질 60 (HSP60), ATP 합성효소 아단위 0 (ATPO) 및 사이클로필린 F로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 미토콘드리아 단백질을 포함하는 바이오마커 세트의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 바이오마커 세트가 하기 표 1로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 추가로 포함함으로써 상기 바이오마커 세트가 2 내지 10개의 단백질로 이루어진 것인, 방법.

표 1: 계속 시스템 활성화 바이오마커

단백질	q	p	H	C-Stat	C-통계 확률	합동 분산을 의미하는 경우 T-시점	발작/정상	기저/정상	발작/기저
보체 C4	6.51E-09	5.20E-12	5.20E+01	0.998	6.70E-02	2.07E-33	0.10	0.16	0.62
인터류킨-36 알파 (IL-1F6)	1.07E-08	1.63E-11	4.07E+01	0.086	0.80E-05	1.53E-13	0.10	0.24	0.78
진핵생물 번역 개시 인자 5A-1(eIF-5A-1)	7.80E-04	6.91E-05	1.92E+01	0.947	2.19E-05	2.93E-05	1.36	1.41	0.96
14-3-3 단백질 패밀리	4.09E-07	2.75E-09	3.04E+01	0.936	4.65E-05	6.79E-03	2.32	2.77	0.63
ATP 의존적 RNA 헬리카제 DDX19B (DEAD-박스 단백질 10B)	3.00E-07	1.14E-09	4.12E+01	0.936	4.27E-05	2.21E-05	1.82	2.03	0.89
미토겐 활성화 단백질 키나제 14(MAPK14)	4.09E-07	3.61E-09	3.89E+01	0.934	2.23E-05	1.89E-03	1.65	1.88	0.88
타이로신-단백질 키나제 Lyn(LYN)	4.09E-07	3.59E-09	3.89E+01	0.934	0.56E-05	9.58E-07	3.16	3.80	0.83
플라이코겐 합성효소 키나제-3 알파/베타 (GSK-3 알파/베타)	4.09E-07	3.75E-09	3.88E+01	0.933	2.50E-05	7.34E-05	2.18	2.45	0.89
타이로신-단백질 키나제(YES)	4.09E-07	3.37E-09	3.90E+01	0.933	3.79E-05	9.98E-04	1.36	1.54	0.68
미토겐 활성화 단백질 키나제 3(EK1)	5.06E-07	6.18E-09	3.78E+01	0.929	1.28E-05	1.78E-05	1.89	2.05	0.92
사이토크롬 P450 3A4	5.06E-07	5.60E-09	3.80E+01	0.928	1.27E-05	1.27E-05	1.66	1.89	0.88
단백질 키나제 C 알파 타입(PKC-A)	5.06E-07	5.90E-09	3.79E+01	0.927	2.80E-05	8.36E-06	3.70	4.40	0.66
타이로신-단백질 키나제 Lyn, 아이소폼 B(LYNB)	5.06E-07	5.93E-09	3.79E+01	0.927	4.92E-05	3.73E-08	3.09	3.59	0.86
보체 C2	5.41E-07	7.02E-09	3.75E+01	0.922	3.90E-05	8.45E-14	0.61	0.68	0.90
타이로신-단백질 키나제 CSK(CSK)	8.54E-07	1.17E-08	3.65E+01	0.920	2.35E-05	4.67E-04	3.34	3.93	0.85
소딩 색신-4	9.51E-07	1.38E-08	3.62E+01	0.919	2.69E-05	5.03E-05	2.36	2.62	0.90
소형 유비퀴틴 관련된 변형체 3(SUMO3)	2.11E-05	1.19E-06	2.73E+01	0.918	6.75E-06	1.70E-09	1.50	1.72	0.87
단백질 다이실라이드-아이소머라제 A3	1.12E-06	1.78E-08	3.57E+01	0.917	2.52E-05	2.87E-04	1.58	1.75	0.90
MAP 키나제 활성화 단백질 키나제 2(MAPK2)	1.28E-08	2.52E-08	3.50E+01	0.915	1.40E-05	6.75E-05	2.31	2.53	0.91
타이로신-단백질 키나제 BTK(BTK)	1.12E-06	1.89E-08	3.56E+01	0.914	1.98E-05	2.34E-03	3.20	3.77	0.85
EGF 함유 피롤린양 세포외 기질 단백질 1(FBLN3)	4.01E-04	3.34E-05	2.06E+01	0.913	1.26E-05	2.87E-07	1.26	1.25	1.01
사이클린 의존적 키나제 8:사이클린-C 복합체 (CDK8/사이클린 C)	1.30E-06	2.68E-08	3.49E+01	0.913	2.29E-05	2.58E-04	1.31	1.41	0.93
커류베이트 키나제 PKM (M2-PK)	1.28E-06	2.50E-08	3.50E+01	0.912	1.86E-05	6.82E-05	2.70	3.01	0.89
14-3-3 단백질 세트	3.13E-03	3.45E-04	1.50E+01	0.910	2.55E-05	1.35E-03	1.10	1.26	0.94
타이로신-단백질 키나제 Fer(FER)	1.62E-08	4.21E-08	3.40E+01	0.908	4.12E-05	7.68E-04	2.79	3.15	0.89
타이로신-단백질 키나제 Fyn(FYN)	1.49E-06	3.74E-08	3.42E+01	0.908	1.22E-04	1.20E-04	1.88	2.08	0.91

열 쇼크 동족 71kDa 단백질(HSP70 단백질 8)	5.62E-03	6.90E-04	1.45E+01	0.906	2.28E-05	3.88E-06	1.23	1.29	0.95
펩티달-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 D (PF1D)	1.98E-06	5.80E-08	3.34E+01	0.906	7.48E-05	6.23E-04	3.32	3.68	0.90
RAC-알파/베타/감마 세린/트레오닌-단백질 키나제 (PKB a/b/g)	1.49E-06	3.75E-08	3.42E+01	0.906	2.77E-05	2.07E-03	1.74	2.08	0.84
칼시뉴린	1.68E-06	4.48E-08	3.38E+01	0.905	6.52E-05	4.21E-03	1.79	2.06	0.87
히스톤-라이신 H-메틸트랜스퍼라제 EHMT2(NG36)	4.47E-03	5.26E-04	1.51E+01	0.900	4.74E-05	2.68E-04	0.73	0.73	0.99
Naa-Pro 아미노펩티다제 1(XPNPEP1)	1.40E-06	3.10E-08	3.46E+01	0.899	4.41E-05	8.70E-04	1.79	2.42	0.74
3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 2형 (ERAB)	1.75E-06	4.80E-08	3.37E+01	0.897	3.30E-05	8.61E-03	1.88	2.37	0.79
세린/트레오닌-단백질 키나제 PAK 6(PAK6)	3.10E-06	1.05E-07	3.21E+01	0.896	6.78E-05	1.07E-04	3.55	3.55	1.00
플로라이드 세포내 채널 단백질 1(NCC27)	2.88E-06	8.80E-08	3.25E+01	0.896	1.07E-05	3.38E-03	2.21	2.57	0.86
경장 인자 수용체 결합된 단백질 2 (GRE2 어댑터 단백질)	1.28E-06	2.49E-08	3.50E+01	0.895	1.31E-04	6.14E-04	2.66	3.23	0.82
스핑고신 키나제 1	2.91E-06	9.55E-08	3.23E+01	0.894	3.34E-05	1.32E-04	2.45	2.80	0.88
메티오닌 아미노펩티다제 1(METAP1)	2.91E-06	9.34E-08	3.24E+01	0.894	7.58E-05	3.97E-03	1.90	2.19	0.87
보체 C1r 하위성분	3.10E-06	1.06E-07	3.21E+01	0.893	3.05E-05	9.79E-09	1.72	1.62	1.06
유리퀴틴-폴드 변형제 결합 효소 1(UFC1)	2.71E-06	8.07E-08	3.27E+01	0.892	2.99E-05	1.17E-05	1.52	1.75	0.87
전사 1-알파/베타의 신호 전달물질 및 활성인자(STAT1)	4.07E-06	1.50E-07	3.14E+01	0.890	4.75E-05	5.44E-05	2.20	2.27	0.97
알파-에놀라제	4.07E-06	1.43E-07	3.15E+01	0.889	2.61E-05	2.18E-04	1.81	2.03	0.89
전사 3의 신호 전달물질 및 활성인자(STAT3)	4.07E-06	1.47E-07	3.15E+01	0.889	1.06E-04	3.14E-03	1.82	2.09	0.87
번역으로 조절된 용양 단백질(TCTP)	4.07E-06	1.52E-07	3.14E+01	0.888	5.11E-05	1.24E-03	1.93	2.24	0.86
테카펩타플렉유전자 동족체 3(SMAD3)에 대한 마더	5.47E-06	2.13E-07	3.07E+01	0.887	6.69E-05	6.78E-05	1.53	1.57	0.97
베타-아드레날린성 수용체 키나제 1(BARK1)	4.53E-06	1.73E-07	3.11E+01	0.887	5.28E-05	3.47E-04	2.07	2.34	0.88
미토겐 활성화 단백질 키나제 1(MK01)	5.68E-06	2.25E-07	3.08E+01	0.886	1.11E-04	2.67E-04	1.82	1.89	0.97
테카펩타플렉유전자 동족체 2(SMAD2)에 대한 마더	6.40E-06	2.64E-07	3.03E+01	0.881	2.66E-05	2.80E-04	2.05	2.29	0.89
cAMP 조절된 포스포단백질 10(ARF10)	7.11E-06	3.10E-07	3.00E+01	0.879	5.17E-05	5.74E-04	1.72	1.82	0.94
리보솜 생숙 단백질 SBDs(SBDs)	7.50E-06	3.32E-07	2.98E+01	0.879	5.78E-05	5.27E-04	2.00	2.23	0.90
다이메인 경쇄 로브블록 1형(DLRB1)	6.94E-06	2.91E-07	3.01E+01	0.879	4.10E-04	8.47E-03	1.87	2.36	0.79
Bcl-2-유사 단백질 1	7.96E-06	3.65E-07	2.96E+01	0.876	5.45E-05	2.85E-04	1.23	1.38	0.89
14-3-3 단백질 베타/알파	1.02E-05	4.73E-07	2.91E+01	0.876	4.66E-05	3.93E-03	1.77	2.00	0.88

\*\*\*

진핵생물 번역 개시 인자 4 갈마 2(IF4G2)	5.80E-06	2.38E-07	3.05E+01	0.875	6.04E-05	1.18E-03	2.49	3.33	0.75
이중 특이성 단백질 포스파타제 3(DUS3)	7.96E-06	3.80E-07	2.97E+01	0.875	3.39E-03	9.30E-03	1.53	1.92	0.80
코인 코일 도메인 함유 단백질 80(URB)	1.05E-05	5.01E-07	2.90E+01	0.874	5.64E-05	4.13E-06	1.37	1.26	1.00
열 쇼크 단백질 베타-1(HSP 27)	1.08E-05	5.29E-07	2.89E+01	0.873	4.77E-05	4.60E-05	2.49	2.66	0.94
코릴린-1(코릴린-1)	1.05E-05	5.04E-07	2.90E+01	0.872	5.73E-05	7.02E-05	1.49	1.63	0.92
3-포스포이노시타이드 의존적 단백질 키나제 1(PDFK1)	1.24E-05	6.34E-07	2.85E+01	0.871	9.29E-05	2.61E-03	2.00	2.29	0.87
인터유킨-17B(IL-17B)	1.31E-05	6.82E-07	2.84E+01	0.871	5.83E-02	1.63E-02	0.88	0.89	0.99
뉴클레오사이드 다이포스페이트 키나제 B(NDP 키나제 B)	1.15E-05	5.70E-07	2.88E+01	0.870	3.16E-05	2.79E-05	1.76	2.08	0.84
Ras 관련된 G3 보물리눔 독소 기질 1(RAC1)	1.22E-05	6.16E-07	2.86E+01	0.869	2.48E-05	3.68E-04	1.84	2.13	0.86
혈관 프리칼리크레인	2.50E-05	1.45E-06	2.89E+01	0.863	7.37E-06	4.30E-09	0.77	0.78	0.98
타이로신-단백질 키나제 Tec(Tec)	2.26E-05	1.29E-06	2.71E+01	0.863	2.25E-04	4.14E-03	1.58	1.68	0.94
RNA 중합효소 II 전사 아단위 1의 매개자(MED-1)	9.52E-04	8.72E-05	1.87E+01	0.862	5.43E-05	4.05E-04	0.84	0.82	1.03
원소판 당단백질 VI(GPVI)	2.05E-05	1.14E-06	2.74E+01	0.862	3.53E-05	8.61E-04	1.65	1.94	0.85
열 쇼크 단백질 HSP 90-알파/베타(HSP 90a/b)	2.05E-05	1.13E-06	2.74E+01	0.862	1.26E-04	2.24E-03	1.63	1.87	0.87
단백질 키나제 C 베타 유형(스플라이스 변이체 베타-II)(PKC-B-II)	1.37E-06	2.92E-08	3.47E+01	0.858	1.35E-04	2.25E-03	3.42	3.99	0.86
글라이실펩타이드 N-테트라메카노일 트랜스퍼라제 1(NMT1)	2.86E-05	1.71E-06	2.66E+01	0.857	2.72E-04	2.26E-04	1.68	1.77	0.95
베타-Ala-His 다이펩타이드(CNDP1)	1.68E-03	1.64E-04	1.74E+01	0.856	4.30E-04	5.57E-04	0.68	0.63	1.08
알파옥신 B1 알레하이드 환원효소 구성원 2	2.86E-05	1.72E-06	2.65E+01	0.855	1.48E-04	1.66E-03	1.98	2.36	0.84
펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A(사이클로필린 A)	2.99E-05	1.82E-06	2.64E+01	0.855	7.84E-05	2.10E-05	1.44	1.54	0.94
트롬보포이에틴(Tpo)	9.68E-04	8.94E-05	1.86E+01	0.855	1.15E-04	3.11E-04	1.28	1.40	0.91
단백질 아미노라제(AMNL5)	4.20E-05	2.66E-06	2.57E+01	0.851	2.64E-05	2.53E-09	0.75	0.76	0.99
데브리-유사 단백질(DBNL)	7.00E-05	4.75E-06	2.45E+01	0.848	1.18E-04	3.14E-03	1.34	1.46	0.92
락타드헤린(MFGM)	5.96E-05	4.00E-06	2.49E+01	0.848	1.06E-05	2.60E-08	0.62	0.59	1.05
알파-2-마크로글로불린	5.24E-05	3.48E-06	2.51E+01	0.848	6.07E-05	4.39E-07	0.66	0.65	1.02
Henk 메틸트랜스퍼라제 패밀리 구성원 2(HEMK2)	5.00E-05	3.25E-06	2.53E+01	0.848	2.84E-03	1.38E-02	1.38	1.51	0.91
안지오텐시노겐	4.99E-05	3.20E-06	2.53E+01	0.847	8.71E-04	4.91E-09	0.64	0.61	1.04
트랜스글린-2(트랜스글린-2)	3.13E-04	2.51E-05	2.12E+01	0.847	3.22E-03	1.63E-02	1.38	1.60	0.86
타이로신-단백질 포스파타제 비수용체 타입 6(PTP-1C)	8.07E-05	5.67E-06	2.42E+01	0.844	1.52E-04	3.90E-03	1.69	1.84	0.92

단백질 키나제 C 세타 타입(KPCT)	5.08E-05	3.34E-08	2.52E+01	0.844	2.32E-04	1.83E-03	1.66	1.90	0.87
칼라인 I	9.12E-05	6.47E-06	2.39E+01	0.830	1.64E-04	1.32E-03	1.48	1.65	0.90
표피 성장 인자 수용체 (ERBB1)	9.97E-05	7.31E-06	2.37E+01	0.836	5.63E-05	1.37E-06	0.81	0.81	1.01
cAMP 의존적 단백질 키나제 촉매 아단위 알파(PRKACA)	1.52E-05	8.14E-07	2.80E+01	0.836	8.71E-03	4.02E-02	1.70	2.68	0.63
글라이세로알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소 (GAPDH, 간)	9.97E-05	7.27E-06	2.37E+01	0.834	3.32E-04	1.84E-04	1.75	1.90	0.92
인테그린 알파-I: 베타-1 복합체(인테그린 $\alpha 1 \beta 1$ )	1.32E-04	9.80E-06	2.31E+01	0.833	3.72E-04	2.64E-03	1.50	1.50	0.94
심유아세포 성장 인자 17 (PGF-17)	8.04E-05	5.60E-06	2.42E+01	0.832	2.84E-04	1.12E-06	0.86	0.85	1.02
열 쇼크 단백질 HSP 90-베타(HSP 90b)	3.51E-05	2.20E-06	2.61E+01	0.831	3.46E-04	3.72E-04	1.47	1.57	0.93
성장 단백질 1의 가해제(ING1)	1.73E-04	1.32E-05	2.25E+01	0.830	3.83E-04	4.08E-03	1.58	1.66	0.95
Hsp90 코-사제론 Cdc37(CDC37)	1.92E-04	1.50E-05	2.22E+01	0.828	6.35E-03	1.64E-02	1.36	1.51	0.90
보체 인자 D	1.90E-04	1.47E-05	2.23E+01	0.826	1.15E-04	8.66E-07	1.22	1.24	0.98
세로트렌스케린 (트랜스케린)	1.69E-04	1.27E-05	2.26E+01	0.823	3.65E-05	2.11E-07	0.86	0.84	1.02
공포 단백질 분류 연관된 단백질 VTA1 동족체 (DNG-1)	2.99E-04	2.38E-06	2.13E+01	0.818	9.38E-03	6.18E-03	1.55	1.70	0.91
어댑터 분자 crk(CRK)	7.67E-05	5.27E-06	2.43E+01	0.813	1.77E-03	6.63E-03	1.33	1.76	0.76
메티오닌 아미노펩티다제 2(AMN2)	3.32E-04	2.71E-05	2.10E+01	0.812	1.25E-03	6.28E-04	1.50	1.63	0.92
조각 유형 플라스미노겐 활성화인자(tPA)	4.00E-04	3.30E-05	2.06E+01	0.809	9.44E-04	4.59E-04	1.68	1.77	0.95
임프린 아단위 베타-1(IMB1)	2.17E-04	1.71E-05	2.20E+01	0.806	3.15E-02	3.92E-02	1.40	2.15	0.69
칼슘/알로칼린 의존적 단백질 키나제 타입 II 아단위 델타(CAMK2D)	5.25E-04	4.58E-05	2.00E+01	0.805	2.20E-03	9.71E-03	1.43	1.50	0.90
혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGF aR2)	7.51E-04	6.60E-05	1.93E+01	0.802	1.02E-03	8.79E-05	0.82	0.83	0.90
히스톤 메아세틸라제 8 (HDAC8)	2.21E-03	2.35E-04	1.67E+01	0.802	1.82E-03	4.83E-02	1.15	1.19	0.96
단단 무수화효소 13	4.49E-04	3.77E-05	2.04E+01	0.801	3.99E-03	2.50E-02	1.64	2.31	0.71
이중 특이성 미토겐 활성화 단백질 키나제 3 (MP2K3)	4.48E-03	5.30E-04	1.51E+01	0.799	1.20E-04	7.84E-06	1.22	1.31	0.93
히스톤 H2A.z	3.19E-04	2.58E-05	2.11E+01	0.795	7.40E-04	2.46E-03	1.69	1.42	1.19
원발암유전자 타이로신-단백질 키나제 Src(SRCN1)	1.28E-06	2.55E-08	3.50E+01	0.794	3.95E-03	9.74E-03	3.83	3.97	0.97
베타-2-마이크로글로불린	2.21E-03	2.37E-04	1.67E+01	0.793	5.16E-04	8.62E-05	1.21	1.20	1.01
헤모글로빈	8.67E-04	7.75E-05	1.89E+01	0.791	4.41E-02	3.34E-03	0.33	0.35	0.93
골 형성 단백질 수용체 1A 형(BMPRIA)	1.26E-03	1.17E-04	1.81E+01	0.787	3.72E-04	0.16E-06	0.75	0.72	1.05

신경성 유전자위 노치 동족체 단백질 1 (Notch 1)	1.57E-03	1.51E-04	1.76E+01	0.787	6.95E-05	1.22E-06	0.86	0.85	1.01
트롬빈	1.54E-03	1.47E-04	1.76E+01	0.786	3.40E-04	2.07E-02	0.52	0.55	0.95
칼리스타틴	1.70E-03	1.73E-04	1.73E+01	0.786	2.01E-04	8.12E-06	0.83	0.85	0.98
트롬보스폰딘 도메인 13 을 갖는 디스인테그린 및 금속단백분해효소 (ATSL3)	1.70E-03	1.71E-04	1.73E+01	0.785	5.40E-04	3.41E-05	0.73	0.74	1.00
락토페리시다제(PERL)	1.69E-03	1.67E-04	1.74E+01	0.784	6.52E-04	8.40E-05	0.67	0.73	0.91
진핵생물 번역 개시 인자 4H(eIF-4H)	1.52E-05	8.01E-07	2.81E+01	0.783	4.09E-04	3.20E-05	2.17	3.32	0.65
대식세포 만노스 수용체 1	2.17E-03	2.28E-04	1.68E+01	0.782	7.38E-04	2.04E-04	1.21	1.17	1.03
E3 유비퀴틴-단백질 리가제 Mdm2(MDM2)	4.79E-04	4.06E-05	2.02E+01	0.781	3.63E-03	6.30E-03	1.14	1.30	0.88
슈퍼옥사이드 디스뮤타제 [Mn], 미토콘드리아 (Mn SOD)	2.03E-03	2.09E-04	1.69E+01	0.779	1.07E-03	1.24E-04	0.81	0.79	1.02
C-타일 렉틴 도메인 패밀리 1 구성원 B (CLC1B)	1.70E-03	1.70E-04	1.74E+01	0.779	8.50E-04	4.74E-04	1.45	1.62	0.90
인터류킨-17 수용체 D (IL-17 RD)	2.36E-03	2.54E-04	1.66E+01	0.777	3.10E-03	6.05E-04	0.87	0.87	1.00
E3 유비퀴틴-단백질 리가제 CHIP(CHIP)	2.17E-03	2.20E-04	1.68E+01	0.775	5.84E-02	4.07E-02	1.36	1.58	0.86
간세포 성장 인자 수용체(Met)	3.13E-03	3.40E-04	1.50E+01	0.772	7.58E-04	1.26E-04	0.84	0.83	1.01
성 호르몬 결합 글로블린(SHBG)	3.87E-03	4.40E-04	1.55E+01	0.770	1.80E-04	5.82E-07	0.41	0.43	0.96
카스파제-3	2.36E-03	2.55E-04	1.65E+01	0.770	2.33E-02	2.29E-02	1.37	1.72	0.80
카렙신 L2(카렙신 V)	3.87E-03	4.44E-04	1.54E+01	0.769	3.64E-04	1.50E-05	0.70	0.74	0.94
신경 세포 부착 분자 1, 120kDa 아이소폼 (NCAM-120)	3.66E-03	4.13E-04	1.56E+01	0.769	6.50E-04	1.22E-04	0.80	0.80	0.99
인슐린양 성장 인자 결합 단백질 6(IGFBP-6)	5.63E-03	7.10E-04	1.45E+01	0.766	8.96E-04	5.00E-04	1.17	1.17	0.99
인터류킨-19(IL-19)	5.62E-03	6.92E-04	1.46E+01	0.763	4.61E-04	7.78E-05	0.83	0.80	1.04
C-타일 렉틴 도메인 패밀리 4 구성원 K (CLC4K)	5.14E-03	6.16E-04	1.46E+01	0.761	9.87E-03	4.73E-03	0.91	0.91	1.01
트로포미오신 알파-4 사슬(트로포미오신 4)	4.09E-07	2.95E-09	3.93E+01	0.761	5.91E-04	1.08E-04	4.21	4.39	0.96
피브로넥틴 단편 3 (FN1.3)	5.45E-03	6.66E-04	1.46E+01	0.759	1.65E-03	6.76E-04	1.35	1.34	1.01
14-3-3 단백질 제타/델타 다이펩티딜 펩티다제 2 (DPP2)	1.12E-06	1.79E-06	3.57E+01	0.758	2.43E-03	8.35E-04	2.22	2.28	0.97
0.74E-03	1.38E-03	1.32E+01	0.757	3.56E-03	6.71E-04	0.86	0.85	1.01	
포스포글라이세레이트 유타제 1	7.04E-03	9.14E-04	1.40E+01	0.757	1.11E-02	1.20E-02	2.49	2.56	0.97
인터류킨-1 수용체 2형 (IL-1 sRII)	7.08E-03	9.34E-04	1.40E+01	0.756	4.01E-04	8.44E-05	0.83	0.81	1.03
스플레트린(SOST)	7.82E-03	1.06E-03	1.37E+01	0.755	1.33E-03	3.73E-04	1.60	1.40	1.15
인슐린양 성장 인자 결합 단백질 1(IGFBP-1)	7.08E-03	9.34E-04	1.40E+01	0.755	3.37E-03	4.27E-04	0.37	0.40	0.94
우회 동족체 3(ROBO3)	6.83E-03	8.81E-04	1.41E+01	0.755	6.67E-02	1.54E-02	0.81	0.77	1.04

\*\*\*

지방산 결합 단백질, 심장(FABP)	5.14E-03	6.21E-04	1.48E+01	0.754	1.78E-02	7.60E-03	1.47	1.58	0.93
프로페르틴	6.55E-03	8.40E-04	1.42E+01	0.754	1.25E-03	1.26E-04	1.18	1.25	0.95
혈관 내피 성장 인자 수용체 3(VEGF sR3)	7.08E-03	9.26E-04	1.40E+01	0.754	5.66E-03	2.36E-03	0.80	0.77	1.04
히스톤 H2B 2-E형(H2B2E)	4.32E-03	5.04E-04	1.52E+01	0.752	2.11E-03	1.46E-03	1.58	1.36	1.17
세린 프로테아제 HTRA2, 미토콘드리아(HTRA2)	2.73E-03	2.98E-04	1.62E+01	0.751	2.18E-03	1.83E-03	1.21	1.38	0.88
네트린 수용체 UNC5D (UNC5H4)	8.30E-03	1.14E-03	1.36E+01	0.751	1.18E-03	3.14E-04	0.79	0.76	1.04
합토크로민	9.47E-03	1.32E-03	1.33E+01	0.749	1.17E-03	3.40E-04	3.10	2.62	1.18
탄산 무수화효소 6	8.15E-03	1.11E-03	1.36E+01	0.746	1.97E-03	2.88E-05	0.54	0.40	1.09
보체 C4b	4.58E-03	5.46E-04	1.50E+01	0.741	6.26E-03	3.06E-03	1.54	1.86	0.83
중앙 피사 인자-유도성 유전자 6 단백질(TSG-6)	9.57E-03	1.34E-03	1.32E+01	0.740	1.01E-03	1.85E-04	0.60	0.72	1.10
갈슘/칼모듈린 의존적 단백질 키나제 II형 아단위 알파(CAMK2A)	9.10E-03	1.26E-03	1.34E+01	0.738	1.44E-02	2.92E-02	1.13	1.29	0.88
PIK3CA/PIK3R1 (PIK3CA/PIK3R1)	9.13E-03	1.27E-03	1.33E+01	0.710	2.31E-02	2.42E-02	1.17	1.37	0.85
NudC 도메인 함유 단백질 3(NUDC3)	7.45E-03	1.00E-03	1.35E+01	0.708	2.69E-02	2.03E-02	1.10	1.28	0.86

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈청 샘플 또는 혈장 샘플인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 HAE가 I형 HAE 또는 II형 HAE인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 미토콘드리아 단백질이 미토콘드리아 열 쇼크 단백질 60 (HSP60)인, 방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 바이오마커 세트는 보체 C4; 인터루킨-36 알파 (IL-1F6); 진핵생물 번역 개시 인자 5A-1 (eIF-5A-1); 14-3-3 단백질 패밀리; ATP-의존적 RNA 헬리카제 DDX19B (DEAD-box protein 19B); 미토겐-활성화 단백질 키나제 14 (MAPK14); 티로신-단백질 키나제 Lyn (LYN); 글라이코젠 합성효소 키나제-3 알파/베타 (GSK-3 알파/베타); 티로신-단백질 키나제 (YES); 미토겐-활성화 단백질 키나제 3 (ERK-1); 사이토크롬 P450 3A4; 단백질 키나제 C 알파 타입 (PKC-A); 티로신-단백질 키나제 Lyn, 아이소폼 B (LYNB); 보체 C2; 티로신-단백질 키나제 CSK (CSK); 소팅 넥신-4 (sorting nexin-4); 소형 유비퀴틴 관련된 변형제 3 (SUMO3); 단백질 다이실로이드-아이소머라제 A3; MAP 키나제-활성화 단백질 키나제 2 (MAPK2); 티로신-단백질 키나제 BTK (BTK); EGF-함유 피블린-유사 세포외기질 단백질 1 (FBLN3); 사이클린-의존적 키나제 8: 사이클린-C 복합체 (CDK8/사이클린 C); 피루베이트 키나제 PKM (M2-PK); 14-3-3 단백질 쉐타; 티로신-단백질 키나제 Fer (FER); 티로신-단백질 키나제 Fyn (FYN); 열 쇼크 동족 71 kDa 단백질 (HSP70 단백질 8); 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 D (PPID); RAC-알파/베타/감마 세린/트레오닌-단백질 키나제 (PKB a/b/g); 칼시뉴린; 히스톤-라이신 N-메틸트랜스퍼라제 EHMT2 (NG36); Xaa-Pro 아미노펩티다제 1 (XPNPEP1); 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 타입-2 (ERAB); 세린/트레오닌-단백질 키나제 PAK 6 (PAK6); 클로라이드 세포내 채널 단백질 1 (NCC27); 성장 인자 수용체-결합된 단백질 2 (GRB2 어댑터 단백질); 스팅고신 키나제 1; 메티오닌 아미노펩티다제 1 (METAP1); 보체 C1r 하위성분; 유비퀴틴-폴드 변형제 접합 효소 1 (UFC1); 전사 1-알파/베타의 신호 전달자 및 활성화자(Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/베타; STAT1); 알파-에놀라제; 전사 3의 신호 전달자 및 활성화자 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3); 번역적-조절 중앙 단백질 (TCTP); 데카펜타플렉 유전자 동족체 3에 대한 마더 (Mothers against decapentaplegic homolog 3, SMAD3); 베타-아드레날린성 수용체 키나제 1 (BARK1); 미토겐-활성화 단백질 키나제 1 (MK01); 데카펜타플렉 유전자 동족체 2에 대한 마더 (SMAD2); cAMP-조절된 포스포단백질 19 (ARP19); 리보솜 성숙 단백질 SBDS (SBDS); 다이네인 경쇄 로드블록 1형 (Dynein light chain roadblock-type 1; DLRB1); Bcl-2-유사 단백질 1; 14-3-3 단백질 베타/알파; 진핵생물 번역 개시 인자 4 감마 2 (IF4G2); 이중 특이성 단백질 포스파타제 3 (DUS3); 꼬인 코일 도메인 함유 단백질 80 (URB); 열 쇼크 단백질 베타-1 (HSP 27); 코필린-1 (Cofilin-1); 3-포스포이노시타이드-의존적 단백질 키나제 1 (PDK1); 인터루킨-17B (IL-17B); 뉴클레오사이드 다이포스페이트 키나제 B (NDP 키나제 B); Ras-관련된 C3 보툴리눔 독소 기질 1 (RAC1); 혈장 프리칼리크레인; 티로신-단백질 키나제 Tec (TEC); RNA 중합효소 II 전사 아단위 1의 매개자 (MED-1); 혈소판 당단백질 VI (GPVI); 열 쇼크 단백질 HSP 90-알파/베타 (HSP 90a/b); 단백질 키나제 C 베타 타입 (스플라이스 변이체 베타-II) (PKC-B-II); 글라이실펩타이드 N-테트라데카노일트랜스퍼라제 1 (NMT1); 베타-Ala-His 다이펩티다제 (CNDP1); 아플라톡신 B1 알데하이드 환원효소 구성원 2; 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A (사이클로필린 A); 트롬보포이에틴 (Tpo); 단백질 암니온레스 (Protein amnionless, AMNLS); 드레브린-유사 단백질 (Drebrin-like protein, DBNL); 락타드헤린 (MFGM); 알파-2-마크로글로불린; HemK 메틸트랜스퍼라제 패밀리 구성원 2 (HEMK2); 안지오텐시노젠; 트랜스겔린-2 (Transgelin-2); 티로신-단백질 포스파타제 비수용체 타입 6 (PTP-1C); 단백질 키나제 C 쉐타 타입 (KPCT); 칼파인 I; 표피 성장 인자 수용체 (ERBB1); cAMP-의존적 단백질 키나제 촉매 아단위 알파 (PRKACA); 글리세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소 (GAPDH, 간); 인테그린 알파-I: 베타-1 복합체 (인테그린 a1b1); 섬유아세포 성장 인자 17 (FGF-17); 열 쇼크 단백질 HSP 90-베타 (HSP 90b); 성장 단백질 1의 저해제 (ING1); Hsp90 코-샤페론 Cdc37 (CDC37); 보체 인자 D; 세로트랜스페린 (transferrin); 배칼로단백질 소팅-연관된 단백질 VTA1 동족체 (Vacuolar protein sorting-associated protein VTA1 homolog; DRG-1); 어댑터 분자 crk (CRK); 메티오닌 아미노펩티다제 2 (AMPM2); 조직 유형 플라스미노겐 활성화자 (Tissue-type plasminogen activator, tPA); 임포르틴 아단위 베타-1 (IMB1); 칼슘/칼모둘린-의존적 단백질 키나제 type II 아단위 델타 (CAMK2D); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGF sR2); 히스톤 데아세틸라제 8 (HDAC8); 탄산 무수화효소 13; 이중 특이성 미토겐-활성화 단백질 키나제 3 (MP2K3); 히스톤 H2A.z; 원발암유전자 티로신-단백질 키나제 Src (SRCN1); 베타-2-마이크로글로불린 (BMPRI1A); 헤모글로빈; 골형성 단백질 수용체 타입-1A (BMPRI1A); 신경성 유전자위 노치 동족체 단백질 1 (Notch 1); 트롬빈; 칼리스타틴; 트롬보스포딘 모티프 13을 갖는 디스인테그린 및 금속단백분해효소 (AT513); 락토퍼옥시다제 (PERL); 진핵생물 번역 개시 인자 4H (eIF-4H); 대식세포 만노스 수용체 1; E3 유비퀴틴-단백질 리가제 Mdm2 (MDM2); 슈퍼옥사이드 디스무타제 [Mn], 미토콘드리아 (Mn SOD); C-타입 렉틴 도메인 패밀리 1 구성원 B (CLC1B); 인터루킨-17 수용체 D (IL-17 RD); E3 유비퀴틴-단백질 리가제 CHIP (CHIP); 간세포 성장 인자 수용체 (Met); 성호르몬 결합 글로불린 (SHBG); 카스파제-3; 카텝신 L2 (Cathepsin V); 신경 세포 부착 분자 1, 120 kDa 아이소폼 (NCAM-120); 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질 6 (IGFBP-6); 인터루킨-19 (IL-19);

C-타입 렉틴 도메인 패밀리 4 구성원 K (CLC4K); 트로포미오신 알파-4 사슬 (Tropomyosin 4); 피브로넥틴 단편 3 (FN1.3); 14-3-3 단백질 제타/델타; 다이펩티드 펩티다제 2 (DPP2); 포스포글라이세레이트 뮤타제 1; 인터루킨-1 수용체 타입 2 (IL-1 sRII); 스크레로스틴 (SOST); 인슐린-유사 성장 인자-결합 단백질 1 (IGFBP-1); 우회 동족체 (Roundabout homolog 3; ROBO3); 지방산 결합 단백질, 심장 (FABP); 프로페르딘; 혈관 내피 성장 인자 수용체 3 (VEGF sR3); 히스톤 H2B 타입 2-E (H2B2E); 세린 프로테아제 HTRA2, 미토콘드리아 (HTRA2); 네트린 수용체 UNC5D (UNC5H4); 합토클로빈; 탄산 무수화효소 6; 보체 C4b; 종양 괴사 인자-유도성 유전자 6 단백질 (TSG-6); 칼슘/칼모둘린 의존적 단백질 키나제 타입 II 아단위 알파 (CAMK2A); PIK3CA/PIK3R1 (PIK3CA/PIK3R1) 및 NudC 도메인 함유 단백질 3 (NUDC3)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 단백질을 더 포함하는, 방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 바이오마커 세트는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 추가로 포함하는, 방법:

- (i) 인터루킨-36 알파 (IL-1F6);
- (ii) 14-3-3 제타/델타 또는 14-3-3 베타/알파;
- (iii) 티로신 단백질 키나아제 YES, 티로신 단백질 키나아제 LYN 및 미토겐-활성화 단백질 키나제 14 (MAPK14)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 키나제; 및
- (iv) 글라이코젠 합성효소 키나제 3 알파/베타 (GSK-3 알파/베타), ATP-의존성 RNA 헬리카제 DDX19B (DEAD-box protein 19B) 및 진핵생물 번역 개시 인자 5A-1 (eIF 5A-1)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 단계 (i)는 대상체로부터 취득된 생물학적 샘플을, 하나 이상의 프로테아제 억제제를 포함하는 진공 혈액 수집관으로 수집하는 단계를 포함하고/하거나, 단계 (ii)는 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), 면역블로팅 검정 또는 측면 유동 검정을 사용하여 수행되는, 방법.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 대상체가 인간 환자인, 방법.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 대상체의 바이오마커 세트의 수준이 대조군 대상체의 동일한 바이오마커 세트의 수준에서 벗어나는 경우, 상기 대상체를 HAE를 갖는 환자로 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 대상체는 HAE에 대한 치료를 받고 있는 인간 환자이고, 상기 방법이 상기 바이오마커 세트의 수준에 기초하여 치료의 효능을 평가하는 것을 추가로 포함하되, 상기 대상체의 바이오마커 세트의 수준과 대조군 대상체의 그것과의 편차는 치료 효능을 나타내는, 방법.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 바이오마커 세트의 수준에 기초하여 상기 대상체에 대한 적합한 치료를 확인하는 단계를 추가로 포함하거나, 또는 상기 바이오마커 세트의 수준에 기초하여 상기 대상체를 HAE의 치료를 위한 후보로 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 13**

유전성 혈관부종 (HAE)이 있거나, 의심되거나, 그 위험이 있는 대상체의 샘플을 분석하기 위한 키트로서, 상기 키트는

- (i) 미토콘드리아 열 쇼크 단백질 60 (HSP60), ATP 합성효소 아단위 0 (ATPO) 및 사이클로필린 F로 이루어진 군으로부터 선택되는 미토콘드리아 단백질의 제1 단백질 바이오마커에 특이적인 제1 결합체; 및

(ii) 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 제2 단백질 바이오마커에 특이적인 제2 결합체를 포함하고, 여기서, 상기 제1 단백질 바이오마커와 제2 단백질 바이오마커는 상이한 것인, 키트:

보체 C4; 인터루킨-36 알파 (IL-1F6); 진핵생물 번역 개시 인자 5A-1 (eIF-5A-1); 14-3-3 단백질 패밀리; ATP-의존적 RNA 헬리카제 DDX19B (DEAD-box protein 19B); 미토겐-활성화 단백질 키나제 14 (MAPK14); 티로신-단백질 키나제 Lyn (LYN); 글라이코젠 합성효소 키나제-3 알파/베타 (GSK-3 알파/베타); 티로신-단백질 키나제 (YES); 미토겐-활성화 단백질 키나제 3 (ERK-1); 사이토크롬 P450 3A4; 단백질 키나제 C 알파 타입 (PKC-A); 티로신-단백질 키나제 Lyn, 아이소폼 B (LYNB); 보체 C2; 티로신-단백질 키나제 CSK (CSK); 소팅 넥신-4 (sorting nexin-4); 소형 유비퀴틴 관련된 변형제 3 (SUMO3); 단백질 다이설파이드-아이소머라제 A3; MAP 키나제-활성화 단백질 키나제 2 (MAPK2); 티로신-단백질 키나제 BTK (BTK); EGF-함유 피블린-유사 세포외기질 단백질 1 (FBLN3); 사이클린-의존적 키나제 8: 사이클린-C 복합체 (CDK8/사이클린 C); 피루베이트 키나제 PKM (M2-PK); 14-3-3 단백질 쉼타; 티로신-단백질 키나제 Fer (FER); 티로신-단백질 키나제 Fyn (FYN); 열 쇼크 동족 71 kDa 단백질 (HSP70 단백질 8); 펩티달-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 D (PPID); RAC-알파/베타/감마 세린/트레오닌-단백질 키나제 (PKB a/b/g); 칼시뉴린; 히스톤-라이신 N-메틸트랜스퍼라제 EHMT2 (NG36); Xaa-Pro 아미노펩티다제 1 (XPNPEP1); 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 타입-2 (ERAB); 세린/트레오닌-단백질 키나제 PAK 6 (PAK6); 클로라이드 세포내 채널 단백질 1 (NCC27); 성장 인자 수용체-결합된 단백질 2 (GRB2 어댑터 단백질); 스펅고신 키나제 1; 메티오닌 아미노펩티다제 1 (METAP1); 보체 C1r 하위성분; 유비퀴틴-폴드 변형제 접합 효소 1 (UFC1); 전사 1-알파/베타의 신호 전달자 및 활성화자(Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/베타; STAT1); 알파-에놀라제; 전사 3의 신호 전달자 및 활성화자 (STAT3); 번역적-조절 종양 단백질 (TCTP); 데카펜타플렉 유전자 동족체 3에 대한 마더 (Mothers against decapentaplegic homolog 3; SMAD3); 베타-아드레날린성 수용체 키나제 1 (BARK1); 미토겐-활성화 단백질 키나제 1 (MKO1); 데카펜타플렉 유전자 동족체 2에 대한 마더 (SMAD2); cAMP-조절된 포스포단백질 19 (ARP19); 리보솜 성숙 단백질 SBDS (SBDS); 다이네인 경쇄 로드블록 1형 (Dynein light chain roadblock-type 1; DLRB1); Bcl-2-유사 단백질 1; 14-3-3 단백질 베타/알파; 진핵생물 번역 개시 인자 4 감마 2 (IF4G2); 이중 특이성 단백질 포스포타제 3 (DUS3); 꼬인 코일 도메인 함유 단백질 80 (URB); 열 쇼크 단백질 베타-1 (HSP 27); 코필린-1 (Cofilin-1); 3-포스포이노시타이드-의존적 단백질 키나제 1 (PDPK1); 인터루킨-17B (IL-17B); 뉴클레오사이드 다이포스페이트 키나제 B (NDP 키나제 B); Ras-관련된 C3 보툴리눔 독소 기질 1 (RAC1); 혈장 프리칼리크레인; 티로신-단백질 키나제 Tec (TEC); RNA 중합효소 II 전사 아단위 1의 매개자 (MED-1); 혈소판 당단백질 VI (GPVI); 열 쇼크 단백질 HSP 90-알파/베타 (HSP 90a/b); 단백질 키나제 C 베타 타입 (스플라이스 변이체 베타-II) (PKC-B-II); 글라이실펩타이드 N-테트라데카노일트랜스퍼라제 1 (NMT1); 베타-Ala-His 다이펩티다제 (CNDP1); 아플라톡신 B1 알데하이드 환원효소 구성원 2; 펩티달-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A (사이클로필린 A); 트롬보포이에틴 (Tpo); 단백질 암니온레스 (Protein amnionless, AMNLS); 드레브린-유사 단백질 (Drebrin-like protein, DBNL); 락타드헤린 (MFGM); 알파-2-마크로글로불린; HemK 메틸트랜스퍼라제 패밀리 구성원 2 (HEMK2); 안지오펜 시노겐; 트랜스겔린-2 (Transgelin-2); 티로신-단백질 포스포타제 비수용체 타입 6 (PTP-1C); 단백질 키나제 C 쉼타 타입 (KPCT); 칼파인 I; 표피 성장 인자 수용체 (ERBB1); cAMP-의존적 단백질 키나제 촉매 아단위 알파 (PRKACA); 글리세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소 (GAPDH, 간); 인테그린 알파-I: 베타-1 복합체 (인테그린 a1b1); 섬유아세포 성장 인자 17 (FGF-17); 열 쇼크 단백질 HSP 90-베타 (HSP 90b); 성장 단백질 1의 저해제 (ING1); Hsp90 코-샤페론 Cdc37 (CDC37); 보체 인자 D; 세로트랜스페린 (transferrin); 배콜로단백질 소팅-연관된 단백질 VTA1 동족체 (Vacuolar protein sorting-associated protein VTA1 homolog; DRG-1); 어댑터 분자 crk (CRK); 메티오닌 아미노펩티다제 2 (AMPM2); 조직 유형 플라스미노겐 활성화자 (Tissue-type plasminogen activator, tPA); 임포르틴 아단위 베타-1 (IMB1); 칼슘/칼모둘린-의존적 단백질 키나제 type II 아단위 델타 (CAMK2D); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGF sR2); 히스톤 데아세틸라제 8 (HDAC8); 탄산 무수화효소 13; 이중 특이성 미토겐-활성화 단백질 키나제 3 (MP2K3); 히스톤 H2A.z; 원발암유전자 티로신-단백질 키나제 Src (SRCN1); 베타-2-마크로글로불린 (BMPRI1A); 헤모글로빈; 골형성 단백질 수용체 타입-1A (BMPRI1A); 신경성 유전자위 노치 동족체 단백질 1 (Notch 1); 트롬빈; 칼리스타틴; 트롬보스포딘 모터프 13을 갖는 디스인테그린 및 금속단백분해효소 (ATS13); 락토퍼옥시다제 (PERL); 진핵생물 번역 개시 인자 4H (eIF-4H); 대식세포 만노스 수용체 1; E3 유비퀴틴-단백질 리가제 Mdm2 (MDM2); 슈퍼옥사이드 디스무타제 [Mn], 미토콘드리아 (Mn SOD); C-타입 렉틴 도메인 패밀리 1 구성원 B (CLC1B); 인터루킨-17 수용체 D (IL-17 RD); E3 유비퀴틴-단백질 리가제 CHIP (CHIP); 간세포 성장 인자 수용체 (Met); 성호르몬 결합 글로불린 (SHBG); 카스파제-3; 카텝신 L2 (Cathepsin V); 신경 세포 부착 분자 1, 120 kDa 아이소폼 (NCAM-120); 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질 6 (IGFBP-6); 인터루킨-19 (IL-19); C-타입 렉틴 도메인 패밀리 4 구성원 K (CLC4K); 트로포미오신 알파-4 사슬

(Tropomyosin 4); 피브로넥틴 단편 3 (FN1.3); 14-3-3 단백질 제타/델타; 다이펩티딜 펩티다제 2 (DPP2); 포스포글라이세레이트 뮤타제 1; 인터루킨-1 수용체 타입 2 (IL-1 sRII); 스크레로스틴 (SOST); 인슐린-유사 성장 인자-결합 단백질 1 (IGFBP-1); 우회 동족체 (Roundabout homolog 3; ROBO3); 지방산-결합 단백질, 심장 (FABP); 프로페르딘; 혈관 내피 성장 인자 수용체 3 (VEGF sR3); 히스톤 H2B 타입 2-E (H2B2E); 세린 프로테아제 HTRA2, 미토콘드리아 (HTRA2); 네트린 수용체 UNC5D (UNC5H4); 합토글로빈; 탄산 무수화효소 6; 보체 C4b; 종양 피사 인자-유도성 유전자 6 단백질 (TSG-6); 칼슘/칼모듈린 의존적 단백질 키나제 타입 II 아단위 알파 (CAMK2A); PIK3CA/PIK3R1 (PIK3CA/PIK3R1) 및 NudC 도메인 함유 단백질 3 (NUDC3).

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 제1 결합체에 결합하는 제1 검출제 및 상기 제2 결합체에 결합하는 제2 검출제를 추가로 포함하는 키트.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 제1 결합제 및/또는 제2 결합제는 항체 또는 앵타머이고/이거나, 상기 제1 결합제 및 제2 결합제는 지지 부재 상에 고정된것인, 키트.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 미토콘드리아 단백질이 ATP 합성효소 아단위 O(ATPO)인, 방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 미토콘드리아 단백질이 사이클로필린 F인, 방법.

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

청구항 27

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2017년 6월 12일자로 출원된 미국 가출원 제62/518,492호 및 2016년 9월 16일자로 출원된 미국 가출원 제62/395,712호의 이익을 주장한다. 이들 언급된 출원의 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

**배경 기술**

[0003] 혈장 접촉 활성화 시스템은 혈장 프로테아제의 균을 수반하는 전염증성 및 응고촉진 시스템이다. 이것은 외래 또는 음으로 하전된 표면에 노출 시 XIIa 인자에 의해 또는 프롤릴카복시펩티다제에 의해 내피 세포 표면 상에서 활성화된다(Sainz I.M. et al., *Thromb. Haemost.* (2007) 98, 77-83). 접촉 시스템의 부적절한 또는 비조절된 활성화는 유전성 혈관부종(hereditary angioedema: HAE)을 포함하는 다양한 질환에 연루된다.

[0004] HAE는 얼굴, 사지, 생식기, GI 관 및 상기도와 같은 다수의 신체 부분에 영향을 미칠 수 있는 중창의 삽화성 발작을 야기하는 질환이다. HAE 증상이 대개 알레르기 또는 장급통증의 증상을 닮으므로, HAE 환자는 대개 중증의 또는 삶을 위협하는 증상을 나타낼 때까지 확인하기 어렵다. 초기 진단은 급성 HAE 발작을 포함하는 응급 상황의 더 양호한 관리를 허용할 것이고, 급성 HAE 삽화를 예방하거나 약화시키도록 HAE 환자를 관리하는 것을 또한 도와서, 예를 들어 HAE 환자가 HAE 삽화를 촉발하는 자극에 대한 노출을 피하도록 한다.

[0005] 따라서, HAE에 대한 바이오마커를 확인하고, HAE의 소정의 유형을 갖거나 급성 HAE 발작을 겪을 위험이 있는 대상체를 확인하기 위한 신뢰할만한 진단학적 및 예방학적 방법을 개발하는 것에 큰 관심이 있다. 이러한 바이오마커는 질환 기전에 대한 연구에 또한 이익일 것이고, 이는 질환에 대한 효과적인 새로운 치료의 개발을 촉진할 수 있다.

**발명의 내용**

[0006] 본 개시내용은 건강한 개체와 비교하여 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 갖는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 다르게 존재하고/존재하거나, 이러한 질환의 상이한 단계(예를 들어, 발작 대 휴지)에서의 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 다르게 존재하는 단백질의 확인에 기초한다.

[0007] 따라서, 본 개시내용의 일 양태는 (i) 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 이의 위험이 있는 대상체, 예컨대 인간 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플(예를 들어, 혈청 샘플 또는 혈장 샘플)을 제공하는 단계; 및 (ii) 표 1로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 포함하는 바이오마커 세트의 수준을 측정하는 단계(바이오마커 세트가 1개의 단백질로 이루어진 경우, 상기 단백질은 C4, 혈장 프리칼리크레인(plasma prekallikrein), 트롬빈, 조직 유형 플라스미노겐 활성화인자(tissue-type plasminogen activator: tPA) 및 열 충격 단백질 90이 아님)를 포함하는, 샘플을 분석하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환은 유전성 혈관부종(HAE), 예컨대 1형 HAE 또는 II형 HAE이다.

[0008] 몇몇 실시형태에서, 바이오마커 세트는 표 1로부터 선택된 2개 내지 10개의 단백질로 이루어진다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 단백질은 ATP 합성효소 아단위 0(ATP synthase subunit 0: ATP0), 사이클로필린 F(cyclophilin F) 또는 미토콘드리아 열 충격 단백질 60(HSP60)일 수 있는 미토콘드리아 단백질이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 단백질은 14-3-3 제타/델타 또는 14-3-3 베타/알파이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 단백질은 단백질 키나제 YES, 단백질 키나제 LYN 또는 미토젠 활성화된 단백질 키나제 14(MAPK14)일 수 있는 단백질 키나제이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 단백질은 글라이코겐 합성효소 키나제 3 알파/베타이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 단백질은 ATP 의존적 RNA 헬리카제 DDX19B(DEAD 박스 19B)이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 단백질은 진핵생물 번역 개시 인자 5A-1(eIF-5A-1)이다.

[0009] 몇몇 실시형태에서, 생물학적 샘플을 제공하는 것은 하나 이상의 프로테아제 저해제를 포함하는 진공 혈액 수집 관으로 생물학적 샘플을 수집하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커 세트의 수준의 측정은 효소

결합 면역흡착 검정(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA), 면역블로팅 검정(immunoblotting assay) 또는 측면 유동 검정(lateral flow assay)을 이용하여 수행된다.

[0010] 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 대상체의 바이오마커 세트의 수준이 대조군 대상체의 동일한 바이오마커 세트의 수준으로부터 편차가 있는 경우 접촉 시스템과 연관된 질환을 갖는 것으로서 대상체를 확인하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 대상체가 질환을 갖는 것으로서 확인된 경우 질환을 치료하기 위한 치료제, 예컨대 혈장 칼리크레인(plasma kallikrein)(pKal) 저해제, 브래디키닌 2 수용체(bradykinin 2 receptor) 저해제, 및/또는 C1 에스터라제 저해제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, pKal 저해제는 항-pKal 항체(예를 들어, 라나델루맙(lanadelumab)) 또는 저해 펩타이드(예를 들어, 에칼란타이드(ecallantide))이다. 몇몇 예에서, 브래디키닌 2 수용체 저해제는 저해 펩타이드(예를 들어, 이카티반트(icatibant))이다. 몇몇 예에서, C1 에스터라제 저해제는 인간 혈장 유래 C1 에스터라제 저해제이다.

[0011] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 질환에 대한 치료 중에 있는 인간 환자이고, 상기 방법은 바이오마커 세트의 수준에 기초하여 치료의 효능을 평가하는 단계를 더 포함하고, 대조군 대상체의 것으로부터의 대상체의 바이오마커 세트의 수준의 편차는 치료 효능을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 바이오마커 세트의 수준에 기초하여 대상체에 대한 적합한 치료를 확인하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 바이오마커 세트의 수준에 기초하여 질환의 치료에 대한 후보로서 대상체를 확인하는 단계를 더 포함한다.

[0012] 본 개시내용은 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)을 갖는 환자를 확인할 수 있는 바이오마커를 제공한다. 바이오마커 세트의 수준의 측정은 이러한 질환의 평가 및 치료에서 또한 유용할 수 있다.

[0013] 또 다른 양태에서, 접촉 시스템과 연관된 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 이의 위험이 있는 대상체의 샘플을 분석하기 위한 키트가 제공되고, 키트는 표 1로부터 선택된 제1 단백질 바이오마커에 특이적인 제1 결합제; 및 표 1로부터 선택된 제2 단백질 바이오마커에 특이적인 제2 결합제를 포함하고; 여기서 제1 단백질 바이오마커와 제2 단백질 바이오마커는 상이하다. 몇몇 예에서, 제1 및/또는 제2 결합제는 단백질 마커에 특이적인 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 키트는 제1 결합제에 결합하는 제1 검출 물질 및 제2 결합제에 결합하는 제2 검출 물질을 더 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제1 결합제 및 제2 결합제는 지지 부재에 고정화된다.

[0014] 본 개시내용의 하나 이상의 실시형태의 상세내용이 하기 설명에 기재되어 있다. 본 개시내용의 다른 특징 또는 이점은 하기 도면 및 몇몇 실시형태의 상세한 설명, 및 또한 첨부된 청구항으로부터 명확할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0015] 하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 개시내용의 소정의 양태를 추가로 나타내도록 포함되고, 이 개시내용은 본 명세서에 제시된 구체적인 실시형태의 상세한 설명과 조합되어 이들 도면 중 하나 이상을 참조하여 더 양호하게 이해될 수 있다.

**도 1**은 기저 수준("기저", N=33)에서의 및 HAE 발작("발작", N=33) 동안의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자 및 건강한 개체("정상", N=22)로부터의 혈장 샘플에서 검출된 단백질 수준을 보여주는 박스 도면을 제시한다. a: 보체 단백질 4(C4) 수준. b: 건강한 개체(N=22), 기저 HAE(I/II)(N=33) 및 발작 HAE(I/II)(N=33) 혈장으로부터 얻은 혈장 샘플에서의 프리칼리크레인 수준. RFU는 상대 형광 단위이다.

**도 2**는 기저 수준에서의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자("HAE 기저", N=9), HAE 발작 동안의 HAE 환자("HAE 발작", N=10) 및 건강한 개체("HV", N=28)로부터의 혈장 샘플에서 FXIIa에 의한 활성화 이후에 혈장 칼리크레인 생성의 속도를 보여주는 도면을 제시한다.

**도 3**은 기저 수준("HAE B", N=18)에서의 및 HAE 발작("HAE A", N=19) 동안의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자 및 건강한 개체("정상", N=22)로부터의 혈장 샘플에서 검출된 C1-에스터라제 저해제(C1-INH) 단백질 수준을 보여주는 박스 도면을 제시한다. a: 화살표로 표시된 아웃라이너를 포함하는 각각의 개체로부터의 혈장 샘플에서 검출된 C1-INH를 보여준다. b: 아웃라이너가 생략된 채, 각각의 개체로부터의 혈장 샘플에서 검출된 C1-INH를 보여준다. RFU는 상대 형광 단위이다. 건강한 환자로부터의 혈장 샘플에서의 평균 C1-INH는 6522 RFU±1852(표준 편차, SD)이다. 기저 수준에서의 HAE를 갖는 환자로부터의 혈장 샘플에서의 평균 C1-INH는 1231 RFU±673(SD)이고, 발작 동안의 HAE를 갖는 환자로부터의 혈장 샘플에서의 평균 C1-INH는 1082 RFU±530(SD)이다.

**도 4**는 기저 수준("HAE B")에서의 및 HAE 발작("HAE A") 동안의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자 및 건강한 개체("정상")로부터의 혈장 샘플에서 검출된 미토콘드리아 기능에 관여된 몇몇 단백질의 수준을 보여주는 박스 도면

을 제시한다. a: ATP 합성효소 아단위 0 수준. b: 사이클로필린 F 수준. C: 미토콘드리아 열 충격 단백질 60(HSP60). RFU는 상대 형광 단위이다.

**도 5**는 기저 수준("HAE B," N=33)에서의 및 HAE 발작("HAE A," N=33) 동안의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자 및 건강한 개체("정상", N=22)로부터의 혈장 샘플에서 검출된 4-3-3 단백질 제타/델타 단백질 수준을 보여주는 박스 도면을 제시한다.

**도 6**은 기저 수준("HAE B," N=33)에서의 및 HAE 발작("HAE A," N=33) 동안의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자 및 건강한 개체("정상", N=22)로부터의 혈장 샘플에서의 IL-1F6 단백질 수준을 보여주는 박스 도면을 제시한다. RFU는 상대 형광 단위이다.

**도 7**은 기저 수준에서의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자("HAE 기저"), HAE 발작 동안의 HAE 환자("HAE 발작) 및 건강한 개체("HV")로부터의 혈장 샘플에서의 단백질 키나제 수준을 보여주는 그래프를 제시한다. a: 타이로신-단백질 키나제(YES). b: 타이로신-단백질 키나제 Lyn(LYN). c: 미토겐 활성화된 단백질 키나제 14(MAPK14). RFU는 상대 형광 단위이다.

**도 8**은 기저 수준에서의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자("HAE 기저"), HAE 발작 동안의 HAE 환자("HAE 발작) 및 건강한 개체("HV")로부터의 혈장 샘플에서의 글라이코겐 합성효소 키나제 3 알파/베타(GSK-3 알파/베타) 단백질 수준을 보여주는 그래프를 제시한다. RFU는 상대 형광 단위이다.

**도 9**는 기저 수준에서의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자("HAE 기저"), HAE 발작 동안의 HAE 환자("HAE 발작) 및 건강한 개체("HV")로부터의 혈장 샘플에서의 ATP 의존적 RNA 헬리카제 DDX19B(DEAD 박스 단백질 19B) 단백질 수준을 보여주는 그래프를 제시한다. RFU는 상대 형광 단위이다.

**도 10**은 기저 수준에서의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자("HAE 기저"), HAE 발작 동안의 HAE 환자("HAE 발작) 및 건강한 개체("HV")로부터의 혈장 샘플에서의 진핵생물 번역 개시 인자 5A 1(eIF-5A-1) 단백질 수준을 보여주는 그래프를 제시한다. RFU는 상대 형광 단위이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0016] 접착 활성화 시스템은 응고의 내인성 경로를 개시시키고, 전염증성 켈타이드 브래디키닌의 방출을 통해 염증을 촉진한다. 하게만 인자(Hageman Factor)로도 공지된 XII 인자(FXII)는 응고의 내인성 경로, 및 칼리크레인-키닌 시스템의 활성화에서 역할을 하는 세린 프로테아제이다. FXII는 음으로 하전된 표면(예를 들어, 다중음이온성 표면, 유리, 폴리포스페이트, 엘라그산)에 의해 활성화되어서, 활성 형태 FXIIa를 생성한다. 활성화된 FXIIa는 프리-칼리크레인을 절단하여서, 활성 pKal을 생성하는 능력을 갖는다. 후속하여, 활성화된 pKal은 FXIIa로 FXII를 절단하여서, FXIIa가 훨씬 더 많은 pKal을 생성하는 양성 피드백 루프를 생성시킬 수 있고, 이는 추가적인 FXII를 FXIIa로 더 활성화한다. 활성화된 pKal은 또한 고분자량 키니노젠(high molecular weight kininogen: HMWK)을 절단하여서 브래디키닌을 방출시킬 수 있다. 접착 시스템 활성화와 연관된 질환, 예컨대 HAE에서, 브래디키닌의 수준의 증가는 부종성 HAE 발작을 발생시키는 염증 및 혈관확장을 유도할 수 있다. 예를 들어, 접착 활성화 시스템에 의해 매개되는 질환을 확인하고, 이러한 질환을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 확인하기 위해 사용될 수 있는 신규한 바이오마커를 확인하는 것이 바람직하다.

[0017] 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, 단백질학 분석을 통해 건강한 개체와 비교하여 접착 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, 기저 또는 발작)을 갖는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에 다르게 존재하는 단백질의 확인에 기초한다. 특정한 세포 경로 또는 공정에 속하는 단백질(예를 들어, 미토콘드리아 기능에 관여된 단백질) 및 단백질 패밀리에(예를 들어, 7 구성원 단백질 패밀리에) 속하는 단백질이 건강한 개체와 비교하여 질환을 갖는 대상체로부터의 샘플에서 유사한 경향(예를 들어, 상승된 또는 감소된 수준)을 갖는다는 것이 예상치 못하게 관찰되었다.

[0018] 따라서, 단백질 바이오마커 세트의 존재를 검출하거나 이의 수준을 측정함으로써 접착 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 이의 위험이 있는 대상체로부터의 생물학적 샘플을 분석하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 이러한 방법은 예를 들어 접착 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)의 위험이 있는 환자를 확인하고, 치료에 대한 후보를 선택하고, 질환 진행 또는 질환 상태를 모니터링하고, 질환에 대한 치료의 효능을 평가하고, 치료의 과정을 결정하고, 대상체가 질환의 발작의 위험이 있는지를 평가하고, 질환 또는 장애가 접착 활성화 시스템과 연관되는지를 확인하고, 그리고/또는 조사 목적, 예를 들어 새로운 치료의 개발에 의존할 수 있는 질환의 기전 및/또는 질환에 관여된 생물학적 경로/공정의 연구를 위

해 유용할 수 있다.

**[0019] 접촉 활성화 시스템 단백질 바이오마커**

**[0020]** 본 명세서에 기재된 방법 및 키트는, 적어도 부분적으로, 건강한 대상체로부터의 샘플과 비교하여 HAE를 갖는 대상체로부터의 샘플에서 다르게 존재하고/하거나, 이러한 질환의 상이한 단계(예를 들어, 기저 대 발작)에서 대상체로부터의 샘플에서 다르게 존재하는 것으로 밝혀진 단백질의 확인에 기초한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "단백질 바이오마커" 또는 "단백질 바이오마커 세트"는 대상체의 상이한 군, 예를 들어 접촉 시스템과 연관된 질환을 갖는 대상체 대 건강한 대상체(예를 들어, 질환이 없는 대상체), 또는 질환을 갖고 휴지 단계에 있는 대상체 대 질환의 발작 하의 대상체로부터의 샘플에서 상이한 수준으로 존재하는 단백질 또는 단백질의 세트를 의미한다. 이러한 바이오마커/바이오마커 세트는 진단학적/예방학적 분야 및 비임상 분야(예를 들어, 조사 목적을 위해) 둘 다에서 사용될 수 있다.

**[0021]** 몇몇 실시형태에서, 단백질 바이오마커는 건강한 대상체로부터의 샘플에서의 동일한 단백질 바이오마커의 수준과 비교하여 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)을 갖는 대상체로부터의 샘플에서 상승된 수준으로 존재할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 단백질 바이오마커는 건강한 대상체로부터의 샘플에서의 바이오마커의 수준과 비교하여 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)을 갖는 대상체로부터의 샘플에서 감소된 수준으로 존재할 수 있다. 더욱 다른 경우에, 단백질 바이오마커는 질환 휴지 동안의 대상체와 비교하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환의 발작 하의 대상체로부터 얻은 샘플에서 상승된 수준으로 존재할 수 있다. 대안적으로, 단백질 바이오마커는 질환 휴지 동안의 대상체와 비교하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환의 발작 하의 대상체로부터 얻은 샘플에서 감소된 수준으로 존재할 수 있다.

**[0022]** 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 바이오마커를 함유하는 단백질 바이오마커 세트는 본 명세서에 기재된 방법에서 분석될 수 있다. 단백질 바이오마커 세트가 하나 초과와 바이오마커를 함유할 때, 모든 바이오마커는 건강한 대상체와 비교하여 질환을 갖는 대상체에서 상승된 수준 또는 감소된 수준으로 존재할 수 있다. 대안적으로, 단백질 바이오마커 세트는 건강한 대상체와 비교하여 질환을 갖는 대상체에서 상승된 적어도 하나의 바이오마커 및 건강한 대상체와 비교하여 질환을 갖는 대상체에서 감소된 적어도 하나의 바이오마커를 함유할 수 있다.

**[0023]** 유사하게, 단백질 바이오마커 세트는 질환 휴지의 대상체로부터 질환의 발작 하의 대상체를 구분하기 위한 것이고, 바이오마커 세트는 제2 질환 단계(예를 들어, 휴지)와 비교하여 제1 질환 단계(예를 들어, 발작)에서 모두 상승된 또는 감소된 다수의 바이오마커를 함유할 수 있다. 대안적으로, 바이오마커 세트는 제2 질환 단계와 비교하여 제1 질환 단계에서 상승된 적어도 하나의 바이오마커 및 제2 질환 단계와 비교하여 제1 질환 단계에서 감소된 적어도 하나의 바이오마커를 함유할 수 있다.

**[0024]** 하기 표 1은 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환에 대해 대상체 또는 대상체로부터의 생물학적 샘플을 평가하기 위해 본 명세서에 기재된 방법에 의해 평가될 수 있는 마커를 제공한다.

**[0025]** 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 의해 측정되고 분석되는 바이오마커 세트는 표 1로부터 선택된 적어도 1개(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 이것 초과)의 단백질을 포함한다. 바이오마커 세트가 단일 단백질을 포함할 때, 그 단백질은 보체 단백질 4(C4), C1 저해제, 프리칼리크레인, 열 충격 단백질 90, 조직 유형 플라스미노겐 활성화인자 또는 트롬빈이 아닐 수 있다. 몇몇 예에서, 본 명세서에 기재된 방법에 의해 측정되고 분석되는 단백질 바이오마커 세트는 보체 단백질 4(C4), C1 저해제, 프리칼리크레인, 열 충격 단백질 90, 조직 유형 플라스미노겐 활성화인자 및 트롬빈 중 어느 하나의 조합을 포함하지 않는다.

**[0026]** 실시예 1에 기재된 바대로, 미토콘드리아 기능에 관여된 몇몇 단백질이 건강한 대상체와 비교하여 HAE를 갖는 대상체로부터의 샘플에서 다르게 존재한다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커 세트는 표 1에 기재된 바와 같은 하나 이상의 미토콘드리아 단백질을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 미토콘드리아 단백질 바이오마커 세트는 ATP 합성효소 아단위 O(ATPO), 미토콘드리아 열 충격 단백질 60(HSP60), 사이클로필린 F(사이클로필린 D 또는 펩티달-프롤릴 시스-트랜스 이성질체효소 F; EC: 5.2.1.8로도 칭함), 또는 이들의 조합을 포함한다.

**[0027]** 실시예 1에 또한 기재된 바대로, 단백질의 관련된 패밀리에 속하는 몇몇 단백질이 건강한 대상체와 비교하여 HAE를 갖는 대상체로부터의 샘플에서 다르게 존재한다는 것이 또한 발견되었다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커는 14-3-3 제타/델타 또는 14-3-3 베타/알파이다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커는 단백질 키나제, 예컨대 타이로신 단백질 키나제 YES, 타이로신 단백질 키나제 LYN 또는 미토겐 활성화된 단백질 키나제 14(MAPK14), 또는

이들의 조합이다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커는 글라이코젠 합성효소 키나제 3 알파/베타(GSK-3 알파/베타)이다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커는 ATP 의존적 RNA 헬리카제 DDX19B(DEAD 박스 단백질 DDX19B)이다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커는 진핵생물 번역 개시 인자 5A-1(eIF-5A-1)이다. 이들 단백질 바이오마커의 임의의 조합은 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다.

표 1: 접촉 시스템 활성화 바이오마커

단백질	q	p	H	C-Stat	C-통계 확률	합동 분석을 의미하는 경우 T-시험	발작/정상	기저/정상	발작/기저
보체 C4	6.81E-00	5.20E-12	5.20E+01	0.908	6.70E-02	2.07E-33	0.10	0.16	0.62
인터류킨-36 알파 (IL-1F6)	1.07E-08	1.63E-11	4.97E+01	0.986	9.80E-05	1.53E-13	0.19	0.24	0.78
진핵생물 번역 개시 인자 5A-1(eIF-5A-1)	7.80E-04	6.91E-05	1.92E+01	0.947	2.19E-05	2.93E-05	1.36	1.41	0.96
60 kDa 열 쇼크 단백질, 미토콘드리아(HSP 60)	3.00E-07	1.12E-00	4.12E+01	0.938	5.22E-05	1.16E-06	2.88	3.77	0.76
14-3-3 단백질 패밀리	4.09E-07	2.75E-00	3.94E+01	0.938	4.65E-05	6.79E-03	2.32	2.77	0.83
ATP 의존적 RNA 헬리카제 DDX10B (DEAD-박스 단백질 10B)	3.00E-07	1.14E-09	4.12E+01	0.936	4.27E-05	2.21E-05	1.82	2.03	0.89
미토겐 활성화 단백질 키나제 14(MAPK14)	4.09E-07	3.61E-09	3.89E+01	0.934	2.23E-05	1.89E-03	1.65	1.88	0.88
타이로신-단백질 키나제 Lyn(LYN)	4.09E-07	3.50E-09	3.89E+01	0.934	9.58E-05	9.58E-07	3.16	3.80	0.83
글라이코젠 합성효소 키나제-3 알파/베타 (GSK-3 알파/베타)	4.09E-07	3.75E-09	3.88E+01	0.933	2.50E-05	7.34E-05	2.18	2.45	0.80
타이로신-단백질 키나제(VES)	4.09E-07	3.37E-00	3.90E+01	0.933	3.79E-05	9.96E-04	1.36	1.54	0.88
미토겐 활성화 단백질 키나제 3(ERK-1)	5.06E-07	6.18E-09	3.78E+01	0.929	1.28E-05	1.78E-05	1.89	2.05	0.92
사이토크롬 P450 3A4	5.06E-07	5.69E-09	3.80E+01	0.928	1.27E-05	1.27E-05	1.66	1.89	0.88
단백질 키나제 C 알파 타입(PKC-A)	5.06E-07	5.99E-09	3.79E+01	0.927	2.80E-05	8.36E-06	3.79	4.40	0.86
타이로신-단백질 키나제 Lyn, 아이소폼 B(LYNB)	5.06E-07	5.93E-09	3.79E+01	0.927	4.92E-05	3.73E-08	3.09	3.59	0.86
보체 C2	5.41E-07	7.02E-09	3.75E+01	0.922	3.90E-06	8.45E-14	0.61	0.68	0.90
타이로신-단백질 키나제 CSK(CSK)	8.54E-07	1.17E-08	3.65E+01	0.920	2.35E-05	4.67E-04	3.34	3.93	0.85
소형 핵산-4	9.51E-07	1.38E-08	3.62E+01	0.919	2.89E-05	5.03E-05	2.36	2.62	0.90
소형 유비퀴틴 관련된 변형체 3(SUMO3)	2.11E-05	1.19E-06	2.73E+01	0.918	6.75E-06	1.70E-09	1.50	1.72	0.87
단백질 다이제스티드-아이소머라제 A3	1.12E-06	1.78E-08	3.87E+01	0.917	2.52E-05	2.87E-04	1.58	1.75	0.90
MAP 키나제 활성화 단백질 키나제 2(MAPK2)	1.28E-06	2.52E-08	3.50E+01	0.915	1.40E-05	6.75E-05	2.31	2.53	0.91
타이로신-단백질 키나제 BTK(BTK)	1.12E-06	1.89E-08	3.56E+01	0.914	1.98E-05	2.34E-03	3.20	3.77	0.85
EGF 함유 괴블린양 세포의 기질 단백질 1(FBLN3)	4.01E-04	3.34E-05	2.06E+01	0.913	1.26E-05	2.87E-07	1.26	1.25	1.01
사이클린 의존적 키나제 8:사이클린-C 복합체 (CDK8/사이클린 C)	1.30E-06	2.68E-08	3.49E+01	0.913	2.29E-05	2.56E-04	1.31	1.41	0.93
괴류베이트 키나제 PKM (M2-PK)	1.28E-06	2.50E-08	3.50E+01	0.912	1.86E-05	6.82E-05	2.70	3.01	0.89
14-3-3 단백질 세타	3.13E-03	3.45E-04	1.50E+01	0.910	2.55E-05	1.35E-03	1.19	1.26	0.94
타이로신-단백질 키나제 Fer(FER)	1.62E-06	4.21E-08	3.40E+01	0.908	4.12E-05	7.68E-04	2.79	3.15	0.89
타이로신-단백질 키나제 Fyn(FYN)	1.49E-06	3.74E-08	3.42E+01	0.908	1.22E-04	1.20E-04	1.88	2.08	0.91

[0028]

100

열 쇼크 동족 71kDa 단백질(HSP70 단백질 8)	5.62E-03	6.00E-04	1.45E+01	0.906	2.28E-05	3.88E-06	1.23	1.29	0.95
펩티달-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 D (PF1D)	1.98E-06	5.80E-08	3.34E+01	0.906	7.48E-05	6.23E-04	3.32	3.68	0.90
RAC-알파/베타/감마 세린/트레오닌-단백질 키나제 (PKB a/b/g)	1.49E-06	3.75E-08	3.42E+01	0.906	2.77E-05	2.07E-03	1.74	2.08	0.84
칼시뉴린	1.68E-06	4.48E-08	3.38E+01	0.905	6.52E-05	4.21E-03	1.79	2.06	0.87
히스톤-라이신 H-메틸트랜스퍼라제 EHMT2(NG36)	4.47E-03	5.26E-04	1.51E+01	0.900	4.74E-05	2.68E-04	0.73	0.73	0.99
Naa-Pro 아미노펩티다제 1(XPNPEP1)	1.40E-06	3.10E-08	3.46E+01	0.899	4.41E-05	8.70E-04	1.79	2.42	0.74
3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 2형 (ERAB)	1.75E-06	4.80E-08	3.37E+01	0.897	3.30E-05	8.61E-03	1.88	2.37	0.79
세린/트레오닌-단백질 키나제 PAK 6(PAK6)	3.10E-06	1.05E-07	3.21E+01	0.896	6.78E-05	1.07E-04	3.55	3.55	1.00
플로라이드 세포내 채널 단백질 1(NCC27)	2.88E-06	8.80E-08	3.25E+01	0.896	1.07E-05	3.38E-03	2.21	2.57	0.86
경장 인자 수용체 결합된 단백질 2 (GRE2 어댑터 단백질)	1.28E-06	2.49E-08	3.50E+01	0.895	1.31E-04	6.14E-04	2.66	3.23	0.82
스핑고신 키나제 1	2.91E-06	9.55E-08	3.23E+01	0.894	3.34E-05	1.32E-04	2.45	2.80	0.88
메티오닌 아미노펩티다제 1(METAP1)	2.91E-06	9.34E-08	3.24E+01	0.894	7.58E-05	3.97E-03	1.90	2.19	0.87
보체 C1r 하위성분	3.10E-06	1.06E-07	3.21E+01	0.893	3.05E-05	9.79E-09	1.72	1.62	1.06
유리퀴틴-폴드 변형제 결합 효소 1(UFC1)	2.71E-06	8.07E-08	3.27E+01	0.892	2.99E-05	1.17E-05	1.52	1.75	0.87
전사 1-알파/베타의 신호 전달물질 및 활성인자(STAT1)	4.07E-06	1.50E-07	3.14E+01	0.890	4.75E-05	5.44E-05	2.20	2.27	0.97
알파-에놀라제	4.07E-06	1.43E-07	3.15E+01	0.889	2.61E-05	2.18E-04	1.81	2.03	0.89
전사 3의 신호 전달물질 및 활성인자(STAT3)	4.07E-06	1.47E-07	3.15E+01	0.889	1.08E-04	3.14E-03	1.82	2.09	0.87
번역으로 조절된 동양 단백질(TCTP)	4.07E-06	1.52E-07	3.14E+01	0.888	5.11E-05	1.24E-03	1.93	2.24	0.86
테카펩타플렉유전자 동족체 3(SMAD3)에 대한 마더	5.47E-06	2.13E-07	3.07E+01	0.887	6.69E-05	6.78E-05	1.53	1.57	0.97
베타-아드레날린성 수용체 키나제 1(BARK1)	4.53E-06	1.73E-07	3.11E+01	0.887	5.28E-05	3.47E-04	2.07	2.34	0.88
미토겐 활성화 단백질 키나제 1(MK01)	5.68E-06	2.25E-07	3.08E+01	0.886	1.11E-04	2.67E-04	1.82	1.89	0.97
테카펩타플렉유전자 동족체 2(SMAD2)에 대한 마더	6.40E-06	2.64E-07	3.03E+01	0.881	2.68E-05	2.80E-04	2.05	2.29	0.89
cAMP 조절된 포스포단백질 19(ARF19)	7.11E-06	3.10E-07	3.00E+01	0.879	5.17E-05	5.74E-04	1.72	1.82	0.94
리보솜 생숙 단백질 SBDs(SBDS)	7.50E-06	3.32E-07	2.98E+01	0.879	5.78E-05	5.27E-04	2.00	2.23	0.90
다이메인 경쇄 로브블록 1형(DLRB1)	6.94E-06	2.91E-07	3.01E+01	0.879	4.10E-04	8.47E-03	1.87	2.36	0.79
Bcl-2-유사 단백질 1	7.96E-06	3.65E-07	2.96E+01	0.876	5.45E-05	2.85E-04	1.23	1.38	0.89
14-3-3 단백질 베타/알파	1.02E-05	4.73E-07	2.91E+01	0.876	4.66E-05	3.93E-03	1.77	2.00	0.88

[0029]

진핵생물 번역 개시 인자 4 갈마 2(IF4G2)	5.80E-06	2.38E-07	3.05E+01	0.875	6.04E-05	1.18E-03	2.40	3.33	0.75
이중 특이성 단백질 포스파타제 3(DUS3)	7.96E-06	3.80E-07	2.97E+01	0.875	3.39E-03	9.30E-03	1.53	1.92	0.80
코인 코일 도메인 함유 단백질 80(URB)	1.05E-05	5.01E-07	2.90E+01	0.874	5.64E-05	4.13E-06	1.37	1.26	1.00
열 쇼크 단백질 베타-1(HSP 27)	1.08E-05	5.29E-07	2.89E+01	0.873	4.77E-05	4.60E-05	2.40	2.66	0.94
코릴린-1(코릴린-1)	1.05E-05	5.04E-07	2.90E+01	0.872	5.73E-05	7.02E-05	1.40	1.63	0.92
3-포스포이노시타이드 키론적 단백질 키나제 1(PDFK1)	1.24E-05	6.34E-07	2.85E+01	0.871	9.29E-05	2.61E-03	2.00	2.29	0.87
인터류킨-17B(IL-17B)	1.31E-05	6.82E-07	2.84E+01	0.871	5.83E-02	1.63E-02	0.88	0.89	0.99
뉴클레오사이드 다이포스페이트 키나제 B(NDP 키나제 B)	1.15E-05	5.70E-07	2.88E+01	0.870	3.16E-05	2.79E-05	1.76	2.08	0.84
Ras 관련된 G3 보물리눔 독소 기질 1(RAC1)	1.22E-05	6.16E-07	2.86E+01	0.869	2.48E-05	3.68E-04	1.84	2.13	0.86
혈관 프리칼리크레인	2.50E-05	1.45E-06	2.89E+01	0.863	7.37E-06	4.30E-09	0.77	0.78	0.98
타이로신-단백질 키나제 Tec(TEC)	2.26E-05	1.29E-06	2.71E+01	0.863	2.25E-04	4.14E-03	1.58	1.68	0.94
RNA 중합효소 II 전사 아단위 1의 매개자(MED-1)	9.52E-04	8.72E-05	1.87E+01	0.862	5.43E-05	4.05E-04	0.84	0.82	1.03
혈소판 당단백질 VI(GPVI)	2.05E-05	1.14E-06	2.74E+01	0.862	3.53E-05	8.61E-04	1.65	1.94	0.85
열 쇼크 단백질 HSP 90-알파/베타(HSP 90a/b)	2.05E-05	1.13E-06	2.74E+01	0.862	1.26E-04	2.24E-03	1.63	1.87	0.87
단백질 키나제 C 베타 유형(스플라이스 변이체 베타-II)(PKC-B-II)	1.37E-06	2.92E-08	3.47E+01	0.858	1.35E-04	2.25E-03	3.42	3.99	0.86
글라이실펩타이드 N-테트라메카노일 트랜스퍼라제 1(NMT1)	2.86E-05	1.71E-06	2.66E+01	0.857	2.72E-04	2.26E-04	1.68	1.77	0.95
베타-Ala-His 다이펩타이드(CNDP1)	1.68E-03	1.64E-04	1.74E+01	0.856	4.30E-04	5.57E-04	0.68	0.63	1.08
알파특신 B1 알레하이드 환원효소 구성원 2	2.86E-05	1.72E-06	2.65E+01	0.855	1.48E-04	1.66E-03	1.98	2.36	0.84
펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A(사이클로필린 A)	2.99E-05	1.82E-06	2.64E+01	0.855	7.84E-05	2.10E-05	1.44	1.54	0.94
트롬보포이에틴(Tpo)	9.68E-04	8.94E-05	1.86E+01	0.855	1.15E-04	3.11E-04	1.28	1.40	0.91
단백질 아미노레스(AMLS)	4.20E-05	2.66E-06	2.57E+01	0.851	2.64E-05	2.53E-09	0.75	0.76	0.99
데브린-유사 단백질(DBNL)	7.00E-05	4.75E-06	2.45E+01	0.848	1.18E-04	3.14E-03	1.34	1.46	0.92
락타드헤린(MFGM)	5.96E-05	4.00E-06	2.49E+01	0.848	1.06E-05	2.60E-08	0.62	0.59	1.05
알파-2-마크로글로불린	5.24E-05	3.48E-06	2.51E+01	0.848	6.07E-05	4.39E-07	0.66	0.65	1.02
Henk 메틸트랜스퍼라제 패밀리 구성원 2(HEMK2)	5.00E-05	3.25E-06	2.53E+01	0.848	2.84E-03	1.38E-02	1.38	1.51	0.91
안지오텐시노겐	4.99E-05	3.20E-06	2.53E+01	0.847	8.71E-04	4.91E-09	0.64	0.61	1.04
트랜스글린-2(트랜스글린-2)	3.13E-04	2.51E-05	2.12E+01	0.847	3.22E-03	1.63E-02	1.38	1.60	0.86
타이로신-단백질 포스파타제 비수용체 타입 6(PTP-1C)	8.07E-05	5.67E-06	2.42E+01	0.844	1.52E-04	3.90E-03	1.69	1.84	0.92

[0030]

단백질 키나제 C 세타 타입(KFCT)	5.08E-05	3.34E-06	2.52E+01	0.844	2.32E-04	1.83E-03	1.66	1.90	0.87
칼라인 I	9.12E-05	6.47E-06	2.39E+01	0.839	1.64E-04	1.32E-03	1.48	1.65	0.90
표피 성장 인자 수용체 (ERBB1)	9.97E-05	7.31E-06	2.37E+01	0.836	5.63E-05	1.37E-06	0.81	0.81	1.01
cAMP 의존적 단백질 키나제 촉매 아단위 알파(PKACA)	1.52E-05	8.14E-07	2.80E+01	0.836	8.71E-03	4.02E-02	1.70	2.68	0.63
글라이세르알데하이드- 3-포스페이트 탈수소효소 (GAPDH, 간)	9.97E-05	7.27E-06	2.37E+01	0.834	3.32E-04	1.84E-04	1.75	1.90	0.92
인테그린 알파-I: 베타-1 복합체(인테그린 α1β1)	1.32E-04	9.80E-06	2.31E+01	0.833	3.72E-04	2.64E-03	1.50	1.50	0.94
섬유아세포 성장 인자 17 (FGF-17)	8.04E-05	5.59E-06	2.42E+01	0.832	2.84E-04	1.12E-06	0.86	0.85	1.02
열 쇼크 단백질 HSP 90-베타(HSP 90b)	3.51E-05	2.20E-06	2.61E+01	0.831	3.46E-04	3.72E-04	1.47	1.57	0.93
성장 단백질 1의 리간드(ING1)	1.73E-04	1.32E-05	2.25E+01	0.830	3.83E-04	4.08E-03	1.58	1.66	0.95
Hsp90 코-샤페론 Cdc37(CDC37)	1.92E-04	1.50E-05	2.22E+01	0.828	6.35E-03	1.64E-02	1.36	1.51	0.90
보체 인자 D	1.90E-04	1.47E-05	2.23E+01	0.826	1.15E-04	8.86E-07	1.22	1.24	0.98
세로트랜스페린 (트랜스페린)	1.69E-04	1.27E-05	2.26E+01	0.823	3.65E-05	2.11E-07	0.86	0.84	1.02
공포 단백질 분류 연관된 단백질 VTA1 동족체 (DRG-1)	2.90E-04	2.38E-05	2.13E+01	0.818	9.38E-03	6.18E-03	1.55	1.70	0.91
어댑터 분자 crk(CRK)	7.67E-05	5.27E-06	2.43E+01	0.813	1.77E-03	6.63E-03	1.33	1.76	0.76
메티오닌 아미노펩티다제 2(AMPM2)	3.32E-04	2.71E-05	2.10E+01	0.812	1.25E-03	6.28E-04	1.50	1.63	0.92
조각 유형 플라스미노겐 활성인자(IPA)	4.00E-04	3.30E-05	2.06E+01	0.809	9.44E-04	4.59E-04	1.68	1.77	0.95
임포린 아단위 베타-1(IMB1)	2.17E-04	1.71E-05	2.20E+01	0.806	3.15E-02	3.92E-02	1.40	2.15	0.69
칼슘/칼모듈린 의존적 단백질 키나제 타입 II 아단위 엘타(CAMK2D)	5.25E-04	4.53E-05	2.00E+01	0.805	2.20E-03	9.71E-03	1.43	1.59	0.90
혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGF αR2)	7.51E-04	6.50E-05	1.93E+01	0.802	1.02E-03	8.79E-05	0.82	0.83	0.99
히스톤 메아세틸라제 8 (HDAC8)	2.21E-03	2.35E-04	1.67E+01	0.802	1.82E-03	4.83E-02	1.15	1.19	0.96
탄산 무수화효소 13	4.49E-04	3.77E-05	2.04E+01	0.801	3.99E-03	2.50E-02	1.64	2.31	0.71
ATP 합성효소 아단위 0, 미토콘드리아(ATPO)	3.00E-07	1.05E-09	4.14E+01	0.800	4.56E-03	2.45E-03	3.76	4.34	0.87
이중 특이성 미토겐 활성화 단백질 키나제 3 (MP2K3)	4.48E-03	5.30E-04	1.51E+01	0.799	1.20E-04	7.84E-06	1.22	1.31	0.93
히스톤 H2A.z	3.10E-04	2.58E-05	2.11E+01	0.798	7.40E-04	2.46E-03	1.60	1.42	1.19
원발암유전자 타이로신-단백질 키나제 Src(SRC1)	1.28E-06	2.55E-08	3.50E+01	0.794	3.95E-03	9.74E-03	3.83	3.97	0.97
베타-2- 마이크로글로불린	2.21E-03	2.37E-04	1.67E+01	0.793	5.16E-04	8.62E-05	1.21	1.20	1.01
헤모글로빈	8.67E-04	7.75E-05	1.89E+01	0.791	4.41E-02	3.34E-03	0.33	0.35	0.93
골 형성 단백질 수용체 1A형(BMPRIA)	1.26E-03	1.17E-04	1.81E+01	0.787	3.72E-04	9.16E-06	0.75	0.72	1.05

[0031]

신경성 유전자위 노치 동족체 단백질 1 (Notch 1)	1.57E-03	1.51E-04	1.76E+01	0.787	6.95E-05	1.22E-06	0.86	0.85	1.01
트롬빈	1.54E-03	1.47E-04	1.76E+01	0.786	3.40E-04	2.07E-02	0.52	0.55	0.95
칼리스타틴	1.70E-03	1.73E-04	1.73E+01	0.786	2.01E-04	8.12E-06	0.83	0.85	0.98
트롬보스폰딘 도메인 13 을 갖는 디스인테그린 및 금속단백분해효소 (ATSL3)	1.70E-03	1.71E-04	1.73E+01	0.785	5.40E-04	3.41E-05	0.73	0.74	1.00
락토페리시다제(PERL)	1.69E-03	1.67E-04	1.74E+01	0.784	6.52E-04	8.40E-05	0.87	0.73	0.91
진핵생물 번역 개시 인자 4H(eIF-4H)	1.52E-05	8.01E-07	2.81E+01	0.783	4.09E-04	3.20E-05	2.17	3.32	0.65
대식세포 만노스 수용체 1	2.17E-03	2.28E-04	1.68E+01	0.782	7.38E-04	2.04E-04	1.21	1.17	1.03
E3 유비퀴틴-단백질 리가제 Mdm2(MDM2)	4.79E-04	4.06E-05	2.02E+01	0.781	3.63E-03	6.30E-03	1.14	1.30	0.88
슈퍼옥사이드 디스뮷타제 [Mn], 미토콘드리아 (Mn SOD)	2.03E-03	2.09E-04	1.69E+01	0.779	1.07E-03	1.24E-04	0.81	0.79	1.02
C-타일 렉틴 도메인 패밀리 1 구성원 B (CLC1B)	1.70E-03	1.70E-04	1.74E+01	0.779	8.59E-04	4.74E-04	1.45	1.62	0.90
인터류킨-17 수용체 D (IL-17 RD)	2.36E-03	2.54E-04	1.66E+01	0.777	3.10E-03	6.05E-04	0.87	0.87	1.00
E3 유비퀴틴-단백질 리가제 CHIP(CHIP)	2.17E-03	2.20E-04	1.68E+01	0.775	5.84E-02	4.07E-02	1.36	1.58	0.86
간세포 성장 인자 수용체(Met)	3.13E-03	3.40E-04	1.59E+01	0.772	7.58E-04	1.26E-04	0.84	0.83	1.01
성 호르몬 결합 글로블린(SHBG)	3.87E-03	4.40E-04	1.55E+01	0.770	1.80E-04	5.82E-07	0.41	0.43	0.96
카스파제-3	2.36E-03	2.55E-04	1.65E+01	0.770	2.33E-02	2.29E-02	1.37	1.72	0.80
카렙신 L2(카렙신 V)	3.87E-03	4.44E-04	1.54E+01	0.769	3.64E-04	1.50E-05	0.70	0.74	0.94
신경 세포 부착 분자 1, 120kDa 아이소폼 (NCAM-120)	3.66E-03	4.13E-04	1.56E+01	0.769	6.50E-04	1.22E-04	0.80	0.80	0.99
인슐린양 성장 인자 결합 단백질 6(IGFBP-6)	5.63E-03	7.10E-04	1.45E+01	0.766	8.96E-04	5.00E-04	1.17	1.17	0.99
인터류킨-19(IL-19)	5.62E-03	6.92E-04	1.46E+01	0.763	4.61E-04	7.78E-05	0.83	0.80	1.04
C-타일 렉틴 도메인 패밀리 4 구성원 K (CLC4K)	5.14E-03	6.16E-04	1.46E+01	0.761	9.87E-03	4.73E-03	0.91	0.91	1.01
트로포미오신 알파-4 사슬(트로포미오신 4)	4.09E-07	2.95E-09	3.93E+01	0.761	5.91E-04	1.08E-04	4.21	4.39	0.96
피브로넥틴 단편 3 (FN1.3)	5.45E-03	6.66E-04	1.46E+01	0.759	1.65E-03	6.75E-04	1.35	1.34	1.01
14-3-3 단백질 제타/델타 다이펩티딜 펩티다제 2 (DPP2)	1.12E-06	1.79E-06	3.57E+01	0.758	2.43E-03	8.35E-04	2.22	2.28	0.97
0.74E-03	1.38E-03	1.32E+01	0.757	3.56E-03	6.71E-04	0.86	0.85	1.01	
포스포글라이세레이트 유타제 1	7.04E-03	9.14E-04	1.40E+01	0.757	1.11E-02	1.20E-02	2.49	2.56	0.97
인터류킨-1 수용체 2형 (IL-1 sRII)	7.08E-03	9.34E-04	1.40E+01	0.756	4.01E-04	8.44E-05	0.83	0.81	1.03
스플레트린(SOST)	7.82E-03	1.06E-03	1.37E+01	0.755	1.33E-03	3.73E-04	1.60	1.40	1.15
인슐린양 성장 인자 결합 단백질 1(IGFBP-1)	7.08E-03	9.34E-04	1.40E+01	0.755	3.37E-03	4.27E-04	0.37	0.40	0.94
우회 동족체 3(ROBO3)	6.83E-03	8.81E-04	1.41E+01	0.755	6.67E-02	1.54E-02	0.81	0.77	1.04

[0032]

지방산 결합 단백질, 심장(FABP)	5.14E-03	6.21E-04	1.48E+01	0.754	1.78E-02	7.60E-03	1.47	1.58	0.93
프로페르틴	6.55E-03	8.40E-04	1.42E+01	0.754	1.25E-03	1.26E-04	1.18	1.25	0.95
혈관 내피 성장 인자 수용체 3(VEGF sR3)	7.08E-03	9.26E-04	1.40E+01	0.754	5.66E-03	2.36E-03	0.80	0.77	1.04
히스톤 H2B 2-E형(H2BE)	4.32E-03	5.04E-04	1.52E+01	0.752	2.11E-03	1.46E-03	1.58	1.36	1.17
세린 프로테아제 HTRA2, 미토콘드리아(HTRA2)	2.73E-03	2.98E-04	1.62E+01	0.751	2.18E-03	1.83E-03	1.21	1.38	0.88
네트린 수용체 UNC5D (UNC5H4)	8.30E-03	1.14E-03	1.36E+01	0.751	1.18E-03	3.14E-04	0.79	0.76	1.04
합토크로빈	9.47E-03	1.32E-03	1.33E+01	0.749	1.17E-03	3.40E-04	3.10	2.62	1.18
탄산 무수화효소 6	8.15E-03	1.11E-03	1.36E+01	0.746	1.97E-03	2.88E-05	0.54	0.40	1.09
보체 C4b	4.58E-03	5.46E-04	1.60E+01	0.741	6.26E-03	3.06E-03	1.54	1.86	0.83
동양 피사 인자-유도성 유전자 6 단백질(TSG-6)	0.57E-03	1.34E-03	1.32E+01	0.740	1.01E-03	1.85E-04	0.60	0.72	1.10
갈슘/칼모둘린 의존적 단백질 키나제 II 형 아단위 알파(CAMK2A)	9.10E-03	1.26E-03	1.34E+01	0.738	1.44E-02	2.92E-02	1.13	1.29	0.88
PIK3CA/PIK3R1 (PIK3CA/PIK3R1)	9.13E-03	1.27E-03	1.33E+01	0.710	2.31E-02	2.42E-02	1.17	1.37	0.85
NudC 도메인 함유 단백질 3(NUDC3)	7.45E-03	1.00E-03	1.35E+01	0.708	2.69E-02	2.03E-02	1.10	1.28	0.86

[0033]

[0034]

[0035]

**단백질 바이오마커의 이용성**

본 개시내용의 일 양태는 샘플 내의 본 명세서에 기재된 바와 같은 바이오마커 세트의 수준을 측정함으로써 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 이의 위험이 있는 대상체(예를 들어, 인간 환자)로부터 얻은 샘플을 분석하는 방법에 관한 것이다. 이러한 검정 방법으로부터 얻은 결과는 진단학적 및/또는 예방학적 목적, 및 다른 비임상 목적, 예컨대 조사 목적에 유용할 것이다.

[0036]

*(i) 생물학적 샘플의 분석*

[0037]

본 명세서에 기재된 방법은 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플을 제공하는 것을 수반하였다. 본 명세서에 사용된

바와 같은, "생물학적 샘플"은 대상체로부터의 조직, 예를 들어 혈액, 혈장 또는 단백질을 포함하는 조성물을 의미한다. 샘플은 대상체로부터 취한 초기 비처리된 샘플, 및 후속하여 처리된, 예를 들어 부분적으로 정제된 또는 보존된 형태 둘 다를 포함한다. 예시적인 샘플은 혈액, 혈장, 눈물 또는 점액을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 샘플은 체액 샘플, 예컨대 혈청 또는 혈장 샘플이다. 몇몇 실시형태에서, 다수(예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개 또는 이것 초과)의 생물학적 샘플은 예를 들어 질환 진행을 평가하거나 치료의 효능을 평가하도록 시간에 걸쳐 또는 특정한 시간 간격에 대상체로부터 수집될 수 있다.

[0038] 생물학적 샘플은 당해 분야에 공지된 임의의 수단을 이용하여 대상체로부터 얻어질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 샘플은 진공 수집관(예를 들어, 진공 혈액 수집관)으로 샘플(예를 들어, 혈액 샘플)을 수집함으로써 대상체로부터 얻어진다. 몇몇 실시형태에서, 진공 수집관은 예를 들어 샘플 수집 동안 접촉 시스템의 생체 외 활성화를 감소시키거나 예방하도록 하나 이상의 프로테아제 저해제를 함유한다. 이러한 프로테아제 저해제는 액체 제제에 함유될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 프로테아제 저해제는 적어도 하나의 세린 프로테아제 저해제 및 적어도 하나의 시스테인 프로테아제 저해제를 포함한다. 이러한 진공 수집관은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, PCT 출원 제US2016/046681호를 참조한다. 선택적으로, 진공 혈액 수집관은 하나 이상의 응고방지제를 더 포함할 수 있다.

[0039] 용어 "환자", "대상체" 또는 "개체"는 상호 교환되어 사용될 수 있고, 본 명세서에 기재된 바와 같은 분석을 요하는 대상체를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 인간 또는 비인간 포유류이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환 또는 장애(예를 들어, HAE)가 의심되거나 이의 위험에 있다. 이러한 대상체는 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 나타낼 수 있다. 대안적으로 또는 또한, 이러한 대상체는 질환에 대한 하나 이상의 위험 인자, 예를 들어 질환과 연관된 유전 인자(예를 들어, CI-INH에서의 유전자 결함)를 보유할 수 있다.

[0040] 대안적으로, 본 명세서에 기재된 분석을 요하는 대상체는 질환의 환자일 수 있다. 이러한 대상체는 현재 질환의 발작 중에 있을 수 있거나, 과거에(예를 들어, 현재 질환 휴지 동안) 질환을 겪을 수 있다. 몇몇 예에서, 대상체는 질환의 치료, 예를 들어 C1 에스터라제 저해제(C1-INH), 혈장 칼리크레인 저해제 또는 브래디키닌 저해제를 수반하는 치료에 있을 수 있는 인간 환자이다. 다른 경우에, 이러한 인간 환자는 이러한 치료가 없을 수 있다.

[0041] 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환의 예는, 제한 없이, 칼리크레인 매개된 장애, 예를 들어 브래디키닌 매개된 장애, 예컨대 유전성 혈관부종(HAE), 비히스타민 의존적 특발성 혈관부종, 류마티스성 관절염, 크론병, 루푸스, 알츠하이머병, 패혈성 쇼크, 뇌 손상, 뇌 허혈/재관류 손상, 뇌부종, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신장병증, 황반 부종, 혈관염, 동맥 또는 정맥 혈전증, 심실 보조 장치 또는 스텐트와 연관된 혈전증, 혈전증을 동반한 헤파린 유도된 혈소판 감소증, 혈전색전성 질환, 및 불안정 협심증을 동반한 관상동맥 심장 질환, 부종, 눈 질환, 통풍, 장 질환, 경구 점막염, 신경성 통증, 염증성 통증, 척추관 협착증-퇴행성 척추 질환, 수술 후 장 폐색증, 복부동맥류, 골관절염, 유전성 혈관부종, 폐 색전증, 뇌졸중, 두부 외상 또는 중양주변 뇌 부종, 패혈증, 급성 중간 대뇌 동맥(middle cerebral artery: MCA) 허혈성 사건(뇌졸중), 재협착증(예를 들어, 혈관성형술 후), 전신 홍반 루푸스 신염, 자가면역 질환, 염증성 질환, 심혈관 질환, 신경학적 질환, 단백질 미스폴딩과 연관된 질환, 혈관신생과 연관된 질환, 고혈압성 신장병증 및 당뇨병성 신장병증, 알레르기 및 호흡기 질환(예를 들어, 아나필락시스, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 급성 호흡 곤란 증후군, 낭성 섬유증, 지속성, 비염), 및 조직 손상(예를 들어, 화상 또는 화학 손상)을 포함한다.

[0042] 몇몇 실시형태에서, 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환 또는 병태는 유전성 혈관부종(HAE)이다. 유전성 혈관부종(HAE)은 또한 "퀸케(Quincke) 부종", C1 에스터라제 저해제 결핍증, C1 저해제 결핍증 및 유전성 혈관신경성 부종(HANE)으로 공지되어 있다. HAE는 예를 들어 사지, 얼굴, 생식기, 위장관 및 기도에 영향을 미칠 수 있는 심각한 종창(혈관 부종)의 재발성 삽화를 특징으로 한다. HAE의 증상은 예를 들어 팔, 다리, 입술, 눈, 혀 및/또는 목의 종창; 목 종창 및 갑작스런 목숨을 포함할 수 기도 폐색; 명확한 원인이 없는 복부 경련의 반복 삽화; 및/또는 장의 종창(중증일 수 있고, 복부 경련, 구토, 탈수, 설사, 통증 및/또는 쇼크를 발생시킬 수 있음)을 포함한다. 이 HAE를 갖는 개체의 약 1/3은 발작 동안 윤곽성 홍반이라 불리는 가렵지 않은 발진을 전개시킨다.

[0043] 기도의 종창은 삶을 위협할 수 있고, 몇몇 환자에서 사망을 야기한다. 사망률은 15 내지 33%로 추정된다. HAE는 매년 약 15,000건 내지 30,000건의 응급실 방문을 발생시킨다.

[0044] 외상 또는 스트레스, 예를 들어 치아 시술, 질병(예를 들어, 바이러스 질병, 예컨대 감기 및 독감), 월경 및 수

술은 혈관 부종의 발작을 촉발할 수 있다. HAE의 급성 발작을 예방하기 위해, 환자는 이전에 야기된 발작을 갖는 특수 자극을 피하도록 시도할 수 있다. 그러나, 많은 경우에, 공지된 촉발물질 없이 발작이 발생한다. 통상적으로, HAE 증상은 처음에 어린이에서 나타나고, 사춘기 동안 악화된다. 대체로, 치료되지 않은 개체는 1주 내지 2주마다 발작을 갖고, 대부분의 삽화는 약 3일 내지 4일 동안 지속된다 ([ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-angioedema](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-angioedema)). 발작의 빈도 및 기간은 유전성 혈관 부종을 갖는 사람 중에서, 심지어 동일한 가족의 사람 중에서 매우 변한다.

[0045] I형, II형 및 III형으로 공지된 3개의 유형의 HAE가 존재한다. HAE가 50,000명 중 1명의 사람에게 영향을 미치고, I형이 사례의 약 85%를 차지하며, II형이 사례의 약 15%를 차지하고, III형이 매우 희귀한 것으로 추정된다. III형이 가장 새로 기재된 형태이고, 원래 여성에게만 발생하는 것으로 생각되었지만, 이환된 남성을 갖는 가족이 확인되었다.

[0046] HAE는 상염색체 우성 패턴으로 유전되어서, 이환된 사람은 1명의 이환된 부모로부터의 돌연변이를 유전 받을 수 있다. 돌연변이의 새로운 유전자가 또한 발생할 수 있고, 따라서 HAE는 이의 가족에서 장애의 병력을 갖지 않은 사람에서 또한 발생할 수 있다. 사례의 20 내지 25%는 새로운 자발적인 돌연변이로부터 생기는 것으로 예상된다.

[0047] SERPING1 유전자의 돌연변이는 유전성 혈관 부종 I형 및 II형을 발생시킨다. SERPING1 유전자는 염증을 조절하는 데 중요한 C1 저해제 단백질을 만드는 명령을 제공한다. C1 저해제는 염증을 촉진하는 소정의 단백질의 활성을 차단한다. 유전성 혈관 부종 I형을 발생시키는 돌연변이는 혈액 중 C1 저해제의 수준을 감소시킨다. 반대로, II형을 발생시키는 돌연변이는 비정상적으로 작용하는 C1 저해제를 생성시킨다. 적절한 수준의 기능적 C1 저해제 없이는, 과도한 양의 브래디키닌이 생성된다. 브래디키닌은 혈관벽을 통해 신체 조직으로 유체의 누출을 증가시키으로써 염증을 촉진한다. 신체 조직에서의 과도한 유체 축적은 유전성 혈관 부종 I형 및 II형을 갖는 개체에서 보이는 종창의 삽화를 발생시킨다.

[0048] F12 유전자의 돌연변이는 유전성 혈관 부종 III형의 몇몇 경우와 연관된다. F12 유전자는 XII 응고 인자를 만드는 명령을 제공한다. 혈액 응고(응혈)에서의 중요한 역할 이외에, XII 인자는 또한 염증의 중요한 자극물질이고, 브래디키닌의 생성에 관여한다. F12 유전자의 소정의 돌연변이는 활성이 증가한 XII 인자를 생성시킨다. 그 결과, 더 많은 브래디키닌이 생성되고, 혈관벽은 더 누출이 되어, 종창의 삽화를 발생시킨다. 유전성 혈관 부종 III형의 다른 원인은 공지되어 있지 않다. 하나 이상의 아직 확인되지 않은 유전자의 돌연변이는 이 경우에 장애에 원인이 될 수 있다.

[0049] HAE는 알레르기 또는 다른 의학 병증으로부터 생긴 혈관 부종의 다른 형태와 유사하게 존재할 수 있지만, 이것은 원인 및 치료에서 상당히 다르다. HAE가 알레르기로 오진될 때, 이것은 항히스타민, 스테로이드 및/또는 에피네프린(통상적으로 HAE에서 비효과적이지만, 에피네프린은 삶을 위협하는 반응에 사용될 수 있음)에 의해 가장 흔히 치료된다. 오진은 또한 복부 종창을 갖는 환자에 대해 불필요한 시험적 수술을 발생시키고, 몇몇 HAE 환자에서 복부 통증은 정신신체증(psychosomatic)으로 부정확하게 진단된다.

[0050] C1 저해제 치료, 및 HAE에 대한 다른 치료제는 문헌[Kaplan, A.P., *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(5):918-925]에 기재되어 있다.

[0051] HAE 발작의 급성 치료는 가능한 빨리 부종의 진행을 중지시키도록 제공된다. 정맥내 투여되는 공여자 혈액으로부터의 C1 저해제 농축물은 하나의 급성 치료제이지만; 이 치료제는 많은 나라에서 이용 가능하지 않다. C1 저해제 농축물이 이용 가능하지 않은 응급 상황에서, 새로 동결된 혈장(fresh frozen plasma: FFP)이 또한 C1 저해제를 함유하므로, 이를 대안으로서 사용할 수 있다.

[0052] 유럽에서 1979년 이후로 인간 혈액으로부터 유래된 정제된 C1 저해제가 사용되었다. 몇몇 C1 저해제 치료제가 미국에서 현재 이용 가능하고, 2종의 C1 저해제 제품이 캐나다에서 현재 이용 가능하다. 급성 발작을 위해 2009년에 식품의약청(F.D.A.)이 살균된 베리네트(Beriner) P(CSL Behring)를 허가하였다. 예방을 위해 2008년에 F.D.A.가 나노여과된 신리지(CINRYZE)(등록상표)를 허가하였다. 루신(Rhucin)/루코네스트(Ruconest)(Pharmin g)는 인간 혈액 매개 병원균으로 인해 감염성 질환 전달의 위험을 보유하지 않는 개발 중인 재조합 C1 저해제이다.

[0053] 급성 HAE 발작의 치료는 또한 통증 경감을 위한 약제 및/또는 IV 유체를 포함할 수 있다.

[0054] 다른 치료 양상은 C1 저해제의 합성을 자극하거나 C1 저해제 소비를 감소시킬 수 있다. 안드로젠 약제, 예컨대

다나졸(danazol)은 C1 저해제의 생성을 자극함으로써 발작의 빈도 및 중증도를 감소시킬 수 있다.

- [0055] 헬리코박터 과일로리(*helicobacter pylori*)는 복부 발작을 촉발할 수 있다. 에이치. 과일로리를 치료하기 위한 항생제는 복부 발작을 감소시킬 수 있다.
- [0056] 더 새로운 치료는 접촉 캐스케이드를 공격한다. 에칼란타이드(KALBITOR(등록상표))는 혈장 칼리크레인을 저해하고, 미국에서 승인되었다. 이카티반트(FIRAZYR(등록상표), Shire)는 브래디키닌 B2 수용체를 저해하고, 유럽 및 미국에서 승인되었다.
- [0057] HAE의 진단은 예를 들어 가족 병력 및/또는 혈액 시험에 의존할 수 있다. HAE I형, II형 및 III형과 연관된 실험실 발견은 예를 들어 문헌[Kaplan, A.P., *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(5):918-925]에 기재되어 있다. I형 HAE에서, C4의 수준과 같이 C1 저해제의 수준이 감소하지만, C1q 수준은 정상이다. II형 HAE에서, C1 저해제의 수준은 정상이거나 증가하지만; C1 저해제 기능은 비정상이다. C4 수준은 감소하고, C1q 수준은 정상이다. III형에서, C1 저해제, C4 및 C1q의 수준은 모두 정상일 수 있다. 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, 건강한 개체와 비교하여 HAE 환자로부터의 샘플에서 차등적인 수준을 갖는 추가적인 단백질의 확인에 기초한다(표 1). 이 단백질의 바이오마커 세트의 수준의 측정은 대상체가 질환, 예컨대 HAE를 갖는지를 확인하기 위해 이용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 환자가 HAE 발작을 갖거나 갖는지를 결정하기 위해 이용될 수 있다.
- [0058] HAE의 증상은, 예를 들어 질의서, 예를 들어 환자, 임상 의 또는 가족 구성원이 완료한 질의서를 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 질의서는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 육안 아날로그 스케일을 포함한다. 예를 들어, 문헌[McMillan, C.V. et al. *Patient*. 2012;5(2):113-26]을 참조한다.
- [0059] 본 명세서에 기재된 생물학적 샘플은 생물학적 샘플에서 본 명세서에 기재된 바대로 바이오마커 세트의 수준을 측정함으로써 분석으로 처리될 수 있다. 본 명세서에 개시된 바이오마커의 수준(예를 들어, 양) 또는 바이오마커의 수준의 변화는 본 명세서에 기재된 검정 및/또는 당해 분야에 공지된 검정을 이용하여 평가될 수 있다. 본 명세서에 기재된 하나 이상의 바이오마커는 관습 방법을 이용하여 분석될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커의 수준은 생물학적 샘플에서 단백질을 직접적으로 검출함으로써 평가되거나 측정된다. 대안적으로 또는 또한, 단백질의 수준은 예를 들어 단백질의 활성의 수준을 검출함으로써(예를 들어, 효소 검정) 간접적으로 생물학적 샘플에서 평가되거나 측정될 수 있다.
- [0060] 몇몇 실시형태에서, 바이오마커는 면역검정을 이용하여 측정된다. 면역검정의 예는, 제한 없이, 면역블로팅 검정(웨스턴 블롯), 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)(예를 들어, 샌드위치 ELISA), 방사성면역검정, 전기화학발광 기반 검출 검정, 자기 면역검정, 측면 유동 검정, 및 관련 기법을 포함한다. 본 명세서에 제공된 바이오마커를 검출하기 위한 추가적인 적합한 면역검정은 당업자에게 명확할 것이다. 그러나, 본 개시내용이 면역검정으로 제한되지 않고, 항체 또는 항원 결합 항체 단편에 기초하지 않는 검출 검정, 예컨대 질량 분광법이 본 명세서에 제공된 바와 같은 접촉 시스템 바이오마커의 검출 및/또는 정량화에 또한 유용하다는 것이 당업자에게 명확할 것이다. 색소생산성 기질에 의존하는 검정은 본 명세서에 제공된 바와 같은 접촉 시스템 바이오마커의 검출 및/또는 정량화에 또한 유용할 수 있다.
- [0061] 접촉 시스템 바이오마커, 예컨대 본 명세서에 제공된 것의 검출 및/또는 정량화에 사용된 검출 검정의 유형은 몇몇 매개변수를 열거하자면 검정이 사용되는 특정한 상황(예를 들어, 임상 또는 조사 분야), 및 검출되는 바이오마커의 종류 및 수, 및 동시에 실행되는 환자 샘플의 종류 및 수에 따라 달라질 것이다.
- [0062] ELISA는 당해 분야에 공지되어 있고(예를 들어, 문헌[Crowther, John R (2009). "The ELISA Guidebook." 2nd ed. Humana Press and Lequin R (2005). "Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)". *Clin. Chem.* 51 (12): 2415-8] 참조), 예시적인 ELISA는 본 명세서에 기재되어 있다. ELISA를 수행하기 위한 키트는 당해 분야에 또한 공지되어 있고, 상업적으로 구입 가능하다(예를 들어, Life Technologies 및 BD Biosciences로부터의 ELISA 키트 참조).
- [0063] 몇몇 실시형태에서, 면역검정은 단백질 바이오마커(들)의 수준을 측정하도록 사용된다. 본 명세서에 기재된 면역검정은 샌드위치 ELISA의 포맷일 수 있고, 여기서 바이오마커 세트의 단백질에 특이적으로 결합하는 제1 결합체는 지지 부재에 고정화된다. 지지 부재는 이후 샘플 내의 결합체와 단백질 사이에 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에 적합한 시간 기간 동안 본 명세서에 기재된 바와 같은 생물학적 샘플과 항원처리될 수 있다. 이러한 복합체는 이후 단백질에 결합하는 검출 물질, 결합체-단백질 복합체 또는 결합체를 사용하여 검출될 수 있다. 검출 물질은 신호를 직접적으로 또는 간접적으로 방출할 수 있는 표지(label)에 접합될 수 있다. 신호의 강도는 샘플 내의 단백질의 수준을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 검출 물질은 검출되고, 이의 수준은 샘플 내의 단백

질의 수준을 나타낸다.

- [0064] 원하는 단백질에 특이적으로 결합하는 임의의 결합체는 생물학적 샘플 내의 단백질의 수준을 측정하도록 본 명세서에 기재된 방법 및 키트에서 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 결합체는 원하는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 결합체는 원하는 단백질에 특이적으로 결합하는 압타머 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 샘플은 상이한 단백질에 결합하는 하나 초과와 결합체와 동시에 또는 순차적으로 접촉할 수 있다 (예를 들어, 다중화 분석, 예를 들어 SOMAScan(상표명) 검정(SOMALogic)). 생물학적 샘플은 적절한 조건 하에 결합체와 접촉한다. 일반적으로, 용어 "접촉"은 있다면 샘플 내의 단백질과 결합체 사이의 복합체의 형성에 충분한 적합한 기간 동안 생물학적 샘플 또는 물질에 의한 결합체의 노출을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 접촉은 생물학적 샘플 또는 물질이 지지 막의 표면에 걸쳐 이동한 모세관 작용에 의해 수행된다.
- [0065] 몇몇 실시형태에서, 면역검정은 단일 면역검정 포맷에서를 포함하여 저속 플랫폼에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 저속 플랫폼은 진단학적 방법, 질환 및/또는 치료 진행의 모니터링, 및/또는 질환 또는 장애가 특정한 치료로부터 이익일 수 있는지의 예측을 위해 생물학적 샘플(예를 들어, 생물학적 조직, 조직 추출물) 내의 단백질의 존재 및 양을 측정하도록 사용될 수 있다.
- [0066] 몇몇 실시형태에서, 결합체를 지지 부재에 고정화하는 것이 필요할 수 있다. 결합체를 고정화시키기 위한 방법은 결합체의 성질 및 지지 부재의 재료와 같은 인자에 따라 달라질 것이고, 특정한 완충제를 요할 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 명확할 것이다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 생물학적 샘플 내의 바이오마커 세트는 본 명세서에 또한 기재된 임의의 키트 및/또는 검출 장치를 사용하여 측정될 수 있다.
- [0067] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "측정하는" 또는 "측정" 또는 대안적으로 "검출하는" 또는 "검출"은 샘플 내의 물질의 존재, 부재, 분량 또는 양(유효량일 수 있음)을 평가하는 것, 예를 들어 이러한 물질의 정성적 또는 정량적 농도 수준의 도출, 또는 그렇지 않으면 대상체의 가치 또는 분류를 평가하는 것을 의미한다.
- [0068] 웨스턴 블롯 검정과 같은 검정은 상업적으로 구입 가능한 LICOR 영상화 기술과 같은 정량적 영상화 시스템(예를 들어, LI-COR Biosciences로부터의 Odyssey(등록상표) CLx 적외선 영상화 시스템 참조)의 사용을 추가로 수반할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전기 화학 발광 검출 검정 또는 전기 화학 발광 및 패턴화 어레이 기술의 조합에 의존하는 검정(예를 들어, Meso Scale Discovery(MSD)로부터의 ECL 또는 MULTI-ARRAY 기술 검정)을 이용한다.
- [0069] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 바이오마커 세트의 단백질의 수준은 대조군 샘플 또는 기준 샘플 내의 단백질의 수준과 비교될 수 있다.
- [0070] 본 명세서에 또한 기재된 임의의 단백질 바이오마커 세트를 포함하는, 본 명세서에 기재된 방법 및 키트는 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환, 예컨대 본 명세서에 기재된 것의 평가에 적용될 수 있다.
- [0071] (ii) 진단학적 및/또는 예후학적 분야
- [0072] 대상체로부터의 샘플에서 검출된 표 1에 제시된 단백질의 수준은 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)을 진단하고/하거나, 이러한 질환의 진행을 모니터링하고/하거나, 질환의 치료의 효능을 평가하고/하거나, 특정한 치료에 적합한 환자를 확인하고/하거나, 대상체에서 질환 발작을 예측하기 위한 신뢰성 있는 바이오마커로서 사용될 수 있다.
- [0073] 따라서, 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 바이오마커 세트의 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환에 대한 진단학적 및 예방학적 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 방법을 이용하여 측정된 바와 같은 바이오마커의 수준은 생물학적 샘플이 얻어진 대상체(예를 들어, 인간 환자)가 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환, 예컨대 혈장 칼리크레인과 연관된 질환, 예를 들어 HAE 또는 자가면역 질환, 예컨대 RA, UC 및 크론병을 갖거나 이의 위험이 있는지를 평가하는 것에 의존될 수 있다.
- [0074] 몇몇 실시형태에서, 바이오마커의 수준은 이후 샘플 내의 단백질의 양을 나타내는 값을 결정하도록 기준 샘플 또는 대조군 샘플과 비교될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커에 대한 값은 샘플 내의 단백질의 수준을 샘플 내의 또 다른 단백질(예를 들어, 내부 대조군 또는 내부 표준)의 수준과 비교함으로써 얻어진다. 이러한 바이오마커 값은 내부 대조군 또는 내부 표준에 대한 정규화된 값일 수 있다. 바이오마커의 값은 대상체가 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 갖거나 이의 위험이 있는지를 결정하도록 기준 값과 비교될 수 있다. 기준 값은 표적 질환이 없는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서의 상응하는 바이오마커의 수준을 나타낼 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커의 수준 또는 값이 기준 수준 또는 값보다 큰 경우, 대상체는 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 갖거나 이의 위험이 있는 것으로서 확인될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커의 수준 또는

값이 기준 수준 또는 값보다 작은 경우, 대상체는 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 갖거나 이의 위험이 있는 것으로서 확인될 수 있다.

- [0075] 몇몇 실시형태에서, 바이오마커의 수준은 단백질에 대한 미리 결정된 한계치와 비교될 수 있고, 이로부터의 편차는 대상체가 접촉 시스템과 연관된 질환을 갖는다는 것을 나타낼 수 있다. 미리 결정된 한계치는 표적 질환이 없는 환자에서의 바이오마커의 수준으로부터 표적 질환을 갖는 환자에서의 바이오마커의 수준을 구분하는 바이오마커의 값을 나타낼 수 있다.
- [0076] 몇몇 실시형태에서, 바이오마커 세트는 하나 초과 단백질 포함하고, 이들 중 적어도 하나에 대해 상승된 수준은 대상체가 질환을 갖거나 가질 위험에 있다는 것을 나타내고, 단백질 중 적어도 하나에 대해 감소된 수준은 대상체가 질환을 갖거나 가질 위험에 있다는 것을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커 세트는 하나 초과 단백질 포함하고, 이들의 각각에 대해 상승된 수준은 대상체가 질환을 갖거나 가질 위험에 있다는 것을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 바이오마커 세트는 하나 초과 단백질 포함하고, 이들의 각각에 대해 감소된 수준은 대상체가 질환을 갖거나 가질 위험에 있다는 것을 나타낸다.
- [0077] 몇몇 실시형태에서, 대조군 샘플 또는 기준 샘플은 건강한 개체로부터 얻은 생물학적 샘플이다. 몇몇 실시형태에서, 대조군 샘플 또는 기준 샘플은 평가되는 단백질의 공지된 양을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 대조군 샘플 또는 기준 샘플은 대조군 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플이다.
- [0078] 본 명세서에 사용된 바대로, 대조군 대상체는 건강한 개체, 즉 단백질(들)의 수준이 측정되는 시간에 표적 질환(예를 들어, 접촉 시스템과 연관된 질환)이 겹보기에 없거나 질환의 병력이 없는 개체일 수 있다. 대조군 대상체는 또한 바람직하게는 본 명세서에 기재된 방법에 의해 분석되는 대상체로서 일치 특징(예를 들어, 연령, 성별, 인종 집단)을 갖는 건강한 대상체의 집단을 나타낼 수 있다.
- [0079] 대조군 수준은 미리 결정된 수준 또는 한계치일 수 있다. 이러한 미리 결정된 수준은 표적 질환을 갖지 않거나 이의 위험이 없는 대상체의 집단에서의 단백질의 수준(예를 들어, 건강한 대상체의 집단에서의 평균 수준)을 나타낼 수 있다. 이것은 또한 표적 질환을 갖는 대상체의 집단에서의 단백질의 수준을 나타낼 수 있다.
- [0080] 미리 결정된 수준은 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 이것은 단일의 컷오프 값, 예컨대 중앙치 또는 평균일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 미리 결정된 수준은 예컨대 하나의 정의된 그룹이 표적 질환을 갖는 것으로 공지되어 있고 또 다른 정의된 그룹이 표적 질환을 갖지 않는 것으로 공지된 비교 그룹에 기초하여 확립될 수 있다. 대안적으로, 미리 결정된 수준은 대조군 집단에서의 단백질의 수준을 나타내는 범위와 같은 범위일 수 있다.
- [0081] 본 명세서에 기재된 바와 같은 대조군 수준은 일상적인 기술에 의해 결정될 수 있다. 몇몇 예에서, 대조군 수준은 본 명세서에 또한 기재된 바와 같은 대조군 샘플에서 종래의 방법(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 시험 샘플에서 단백질의 수준을 얻기 위한 동일한 검정)을 수행함으로써 얻어질 수 있다. 다른 예에서, 단백질의 수준은 대조군 집단의 구성원으로부터 얻어질 수 있고, 결과는 대조군 집단에서 단백질의 수준을 나타내는 대조군 수준(미리 결정된 수준)을 얻기 위해 예를 들어 컴퓨터 프로그램에 의해 분석될 수 있다.
- [0082] 후보 대상체로부터 얻은 샘플 내의 바이오마커의 수준을 본 명세서에 기재된 바와 같은 기준 값과 비교함으로써, 후보 대상체가 접촉 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)을 갖거나 이의 위험이 있는지에 대해 결정될 수 있다. 예를 들어, 후보 대상체의 샘플 내의 바이오마커(들)의 수준이 기준 값으로부터 편차가 있는 경우(예를 들어, 기준 값과 비교하여 증가한 경우), 후보 대상체는 질환을 갖거나 이의 위험에 있는 것으로서 확인될 것이다. 기준 값이 표적 질환을 갖는 대상체의 집단에서 바이오마커의 수준의 값 범위를 나타낼 때, 그 범위에 해당하는 후보의 샘플 내의 바이오마커의 값은 후보 대상체가 표적 질환을 갖거나 이의 위험에 있다는 것을 나타낸다.
- [0083] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "상승된 수준" 또는 "기준 값 초과 수준"은 바이오마커의 수준이 대조군 샘플 내의 바이오마커의 수준의 기준 값, 예컨대 미리 결정된 한계치보다 높다는 것을 의미한다. 대조군 수준은 본 명세서에 자세히 기재되어 있다. 바이오마커의 상승된 수준은 기준 값보다 예를 들어 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% 또는 이것 초과로 높은 바이오마커의 수준을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시험 샘플 내의 바이오마커의 수준은 기준 샘플 내의 바이오마커의 수준보다 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 5.5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 50배, 100배, 150배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1000배, 10000배 또는 이것 초과로 높다.

- [0084] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "감소한 수준" 또는 "기준 값 미만의 수준"은 바이오마커의 수준이 대조군 샘플 내의 바이오마커의 기준 값, 예컨대 미리 결정된 한계치보다 낮다는 것을 의미한다. 대조군 수준은 본 명세서에 자세히 기재되어 있다. 바이오마커의 감소된 수준은 기준 값보다 예를 들어 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% 또는 이것 초과로 낮은 바이오마커의 수준을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시험 샘플 내의 바이오마커의 수준은 기준 샘플 내의 바이오마커의 수준보다 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 5.5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 50배, 100배, 150배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1000배, 10000배 또는 이것 초과로 낮다.
- [0085] 몇몇 실시형태에서, 후보 대상체는 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환, 예컨대 pKaI 매개된 장애, 예를 들어 HAE 또는 자가면역 질환, 예컨대 RA, UC 및 크론병의 증상을 갖는 인간 환자이다. 예를 들어, 대상체는 부종, 종창(여기서, 상기 종창은 완전히 또는 주로 말초임); 두드러기; 감염의 증거의 부재 하의 발적, 통증 및 종창; 비히스타민 매개된 부종, 종창의 재발성 발작, 또는 이들의 조합을 갖는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 샘플이 수집되는 시간에 pKaI 매개된 장애의 증상을 갖지 않거나, pKaI 매개된 장애의 증상의 병력을 갖지 않거나, pKaI 매개된 장애, 예컨대 HAE의 병력이 없다. 더 다른 실시형태에서, 대상체는 항히스타민 치료제, 코르티코스테로이드 치료제, 또는 둘 다에 내성이다.
- [0086] 본 명세서에 기재된 방법에서 확인된 대상체는 적합한 치료, 예컨대 본 명세서에 기재된 바와 같은 pKaI 저해제에 의한 치료로 처리될 수 있다.
- [0087] 본 명세서에 기재된 검정 방법 및 키트는 또한, 바이오마커의 수준과 이러한 질환 사이의 상관관계를 고려하여, 접촉 시스템과 연관된 질환, 예컨대 본 명세서에 기재된 것의 치료의 효능의 평가에 적용될 수 있다. 예를 들어, 다수의 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)은 치료 전에 및 치료 후에 또는 치료의 과정 동안에 치료가 수행되는 대상체로부터 수집될 수 있다. 바이오마커의 수준은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 검정 방법에 의해 측정될 수 있고, 바이오마커의 값(예를 들어, 양)은 이렇게 결정될 수 있다. 예를 들어, 바이오마커의 수준의 상승이 대상체가 표적 질환을 갖고, 바이오마커의 수준이 치료 후에 또는 치료의 과정 동안에 감소한다는 것을 나타내는 경우(초기에 수집된 샘플에서의 것과 비교하여 후에 수집된 샘플에서의 바이오마커의 수준), 이것은 치료가 효과적이라는 것을 나타낸다. 또 다른 예로서, 바이오마커의 수준의 감소가 대상체가 표적 질환을 갖고, 바이오마커의 수준이 치료 후에 또는 치료의 과정 동안에 증가한다는 것을 나타내는 경우(초기에 수집된 샘플에서의 것과 비교하여 후에 수집된 샘플에서의 바이오마커의 수준), 이것은 치료가 효과적이라는 것을 나타낸다. 몇몇 예에서, 치료는 유효량의 치료제, 예컨대 혈장 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제 또는 C1 에스터라제 저해제(C1-INH)를 포함한다. 치료제의 예는 라나텔루맵, 에칼란타이드, 이카티반트, 및 인간 혈장 유래 C1-INH를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0088] 대상체가 치료에 반응성이 아닌 것으로서 확인된 경우, 치료제의 투약의 더 높은 용량 및/또는 빈도는 확인된 대상체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 치료제의 투약의 투약량 또는 빈도는 치료에 반응성으로 것으로서 또는 추가의 치료를 요하지 않는 것으로서 확인된 대상체에서 유지되거나, 저하되거나, 중지된다. 대안적으로, 상기한 치료는 제1 치료에 반응성이 아닌 것으로 밝혀진 대상체에게 적용될 수 있다.
- [0089] 다른 실시형태에서, 바이오마커 또는 바이오마커 세트의 값은 또한 장애가 접촉 시스템과 연관된다는 것 또는 장애가 예를 들어 pKaI 저해제에 의해 치료 가능할 수 있다는 것을 확인하는 것에 의존될 수 있다. 이 방법을 실행하기 위해, 표적 질환을 갖는 대상체로부터 수집된 샘플(예를 들어, 혈액 샘플 또는 혈장 샘플) 내의 바이오마커의 수준은 적합한 방법, 예를 들어 본 명세서에 기재된 것, 예컨대 웨스턴 블롯 또는 ELISA 검정에 의해 측정될 수 있다. 바이오마커의 수준이 기준 값으로부터 편차가 있는 경우(예를 들어, 상승된 또는 감소된 경우), 이것은 pKaI 저해제가 질환을 치료하는 데 효과적일 수 있다는 것을 나타낸다. 질환이 pKaI 저해제에 감수성인 것(이에 의해 치료될 수 있는 것)으로서 확인된 경우, 상기 방법은 유효량의 pKaI 저해제, 예컨대 항-pKaI 항체 또는 저해 펩타이드(예를 들어, 라나텔루맵, 에칼란타이드); 브래디키닌 2 수용체 저해제(예를 들어, 이카티반트); 및/또는 C1-INH(예를 들어, 인간 혈장 유래 C1-INH)를 질환을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0090] 접촉 시스템과 연관된 질환의 중증도 또는 질환 상태를 평가하는 방법이 본 개시내용의 범위 내에 또한 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바대로, HAE는 휴지 상태(기저 상태)일 수 있고, 이 동안에 대상체는 질환의 증상을 경험하지 않는다. HAE 발작은 통상적으로 재발성 삽화이고, 여기서 대상체는 2일 내지 5일 지속할 수 있는 예를 들어 손, 발, 얼굴, 위장관, 생식기 및 후두(목)에서의 통증 및 종창을 경험할 수 있다. 몇몇 실시형태에

서, 하나 이상의 바이오마커의 수준은 대상체가 HAE 발작을 경험할 것이거나, 경험하거나, 곧 경험할 것이라는 것을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 HAE를 갖는 대상체로부터 얻은 샘플 내의 바이오마커의 수준을 동일한 대상체로부터의 샘플, 예를 들어 기저 상태에서 동일한 대상체로부터 얻은 샘플 또는 HAE 발작 동안의 동일한 대상체로부터 얻은 샘플 내의 바이오마커의 수준과 비교하는 단계를 수반한다.

[0091] (iii) 비임상학적 분야

[0092] 추가로, 본 명세서에 기재된 임의의 바이오마커 세트의 수준은 조사 목적을 위해 이용될 수 있다. 많은 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환이 확인되었지만, 다른 질환이 유사한 기전에 의해 매개되거나 유사한 성분을 수반하는 것이 가능하다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 접촉 활성화 시스템 또는 접촉 활성화 시스템의 성분과 연관된 것으로서 질환을 확인하도록 이용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 기전(예를 들어, 질환 진행에 관여된 새로운 생물학적 경로 또는 과정의 발견) 또는 질환의 진행을 연구하도록 이용될 수 있다.

[0093] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 바이오마커 세트의 수준은 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환에 대한 새로운 치료제의 개발에 의존할 수 있다. 예를 들어, 바이오마커 세트의 수준은 새로운 치료제가 투여된 대상체로부터 얻은 샘플에서 측정될 수 있다(예를 들어, 임상 실험). 몇몇 실시형태에서, 바이오마커 세트의 수준은 새로운 치료제의 효능 또는 새로운 치료제 전에, 동안에 또는 후에 대상체에서의 질환의 진행을 나타낼 수 있다.

[0094] **단백질 바이오마커 세트를 측정하기 위한 키트 및 검출 장치**

[0095] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 바이오마커 세트의 수준을 측정하는 데 사용하기 위한 키트 및 검출 장치를 제공한다. 이러한 키트 또는 검출 장치는 단백질 바이오마커, 예컨대 표 1에 기재된 것에 특이적으로 결합하는 결합제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 키트 또는 검출 장치는 표 1로부터 선택된 2개의 상이한 단백질 바이오마커에 특이적인 적어도 2종의 결합제를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 키트 또는 검출 장치는 본 명세서에 기재된 단백질 바이오마커 세트의 모든 구성원에 특이적인 결합제를 포함한다.

[0096] 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 결합제는 바이오마커 세트의 단백질에 특이적으로 결합하는 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 결합제는 바이오마커 세트의 단백질에 특이적으로 결합하는 압타머, 예컨대 펩타이드 압타머 또는 올리고뉴클레오타이드 압타머이다.

[0097] 몇몇 실시형태에서, 키트는 바이오마커 세트의 단백질(들)에 대한 물질의 결합을 검출하기 위한 검출 물질(예를 들어, 결합제에 결합하는 항체)을 더 포함한다. 검출 물질은 표지에 접합될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 검출 물질은 적어도 하나의 결합제에 특이적으로 결합하는 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 확인되고, 직접적으로 또는 간접적으로, 검출 물질에 의해 결합될 수 있는 태그를 포함한다.

[0098] 몇몇 실시형태에서, 지지 부재는 막, 예컨대 나이트로셀룰로스 막, 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF) 막 또는 셀룰로스 아세테이트 막이다. 몇몇 예에서, 면역검정은 웨스턴 블롯 검정 포맷 또는 측면 유동 검정 포맷일 수 있다.

[0099] 몇몇 실시형태에서, 지지 부재는 다중 웰 플레이트, 예컨대 ELISA 플레이트이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 면역검정은 고속 플랫폼에서 수행될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 다중 웰 플레이트, 예를 들어 24웰, 48웰, 96웰, 384웰 또는 이것 초과인 웰 플레이트는 고속 면역검정에 사용될 수 있다. 개별 면역검정은 병렬로 각각의 웰에서 수행될 수 있다. 따라서, 검정 쓰루풋을 증가시키기 위해 병렬로 다수의 웰을 측정하기 위해 플레이트 판독기를 사용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 몇몇 실시형태에서, 병렬로 다중 웰(예를 들어, 4웰, 16웰, 24웰, 48웰, 96웰, 384웰 또는 이것 초과인 웰)을 영상화할 수 있는 플레이트 판독기는 이 플랫폼에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 상업적으로 구입 가능한 플레이트 판독기(예를 들어, Perkin Elmer(매사추세츠주 월섬)로부터 구입 가능한 plate::vision 시스템을) 사용할 수 있다. 이 플레이트 판독기는 키네틱 기반 형광 분석을 할 수 있다. plate::vision 시스템은 높은 수집 효율 광학제품을 갖고, 병렬의 96웰의 분석을 위해 설계된 특수 광학제품을 갖는다. 추가적인 적합한 병렬의 플레이트 판독기는 SAFIRE(Tecan(캘리포니아주 산 호세)), FLIPRETTRA(등록상표)(Molecular Devices(캘리포니아주 유니온 시티)), FDSS7000(Hamamatsu(뉴저지주 브리지워터)) 및 CellLux(Perkin Elmer(매사추세츠주 월섬))를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0100] 키트 또는 검출 장치에서, 하나 이상의 결합제는 지지 부재, 예를 들어 막, 비드, 슬라이드, 또는 다중 웰 플레이트에 고정화될 수 있다. 면역검정에 적절한 지지 부재의 선택은 다양한 인자, 예컨대 제2 물질에 접합된 표지

로부터 방출된 신호를 검출하는 방법 및 샘플의 수에 따라 변할 것이다.

- [0101] 키트는 코팅 완충제, 차단 완충제, 세척 완충제, 및/또는 중단 완충제로 제한되지 않는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 완충제를 또한 포함할 수 있다.
- [0102] 몇몇 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 따라 사용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 포함된 설명서는 대상체, 예컨대 인간 환자로부터 수집된 생물학적 샘플에서 바이오마커 세트의 단백질의 수준을 측정하기 위한 키트에 함유된 성분을 어떻게 사용할지의 설명을 포함할 수 있다.
- [0103] 키트의 사용에 관한 설명서는 일반적으로 본 명세서에 기재된 검정 방법을 수행하기에 적합한 조건 및 각각의 성분의 양에 관한 정보를 포함한다. 키트 내의 성분은 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중 용량 패키지) 또는 하위단위 용량일 수 있다. 본 개시내용의 키트에 제공된 설명서는 통상적으로 표지 또는 패키지 인서트(예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트)에서의 서면 설명서이지만, 기계 판독 가능한 설명서(예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크에 보유된 설명서)가 또한 허용 가능하다.
- [0104] 표지 또는 패키지 인서트는 바이오마커 세트의 단백질의 수준을 평가하기 위해 키트가 사용된다는 것을 나타낸다. 설명서는 본 명세서에 기재된 임의의 방법을 실행하기 위해 제공될 수 있다.
- [0105] 본 개시내용의 키트는 적합한 패키징에 있다. 적합한 패키징은 바이알, 병, 단지(jar), 가요성 패키징(예를 들어, 밀봉 마일러(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정한 장치, 예컨대 흡입기, 비강 투여 장치(예를 들어, 분무기) 또는 인퓨전 장치, 예컨대 미니펌프와 조합되어 사용하기 위한 패키지가 또한 고려된다. 키트는 무균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 침이 관통할 수 있는 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 용기는 또한 무균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 침이 관통할 수 있는 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다).
- [0106] 키트는 선택적으로 추가적인 성분, 예컨대 해석 정보, 예컨대 대조군 및/또는 표준 또는 기준 샘플을 제공할 수 있다. 보통, 키트는 용기 및 용기 상의 또는 용기와 연관된 표지 또는 패키지 인서트(들)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 기재된 키트의 내용물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.
- [0107] **접촉 활성화 시스템과 연관된 질환의 치료**
- [0108] 본 명세서에 기재된 방법을 이용하여 확인된 바와 같은, 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환의 위험에 있거나 이를 겪는 대상체는 임의의 적절한 치료제에 의해 치료될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 방법은 기재된 방법의 결과에 기초하여 대상체에 대한 치료를 선택하는 것, 예를 들어 바이오마커 세트의 수준을 측정하는 것을 포함한다.
- [0109] 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은, 바이오마커 검출과 같은 검정의 결과에 기초하여, 대상체에 대한 투여에 대해, 치료제, 예를 들어 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 저해제, 및/또는 C1 에스터라제 저해제를 선택하는 것 또는 투여하는 것 중 하나 또는 둘 다를 포함한다.
- [0110] 몇몇 실시형태에서, 치료제는 대상체에게 1회 이상 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 대상체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 칼리크레인 저해제는 펩타이드, 소분자 저해제, 칼리크레인 항체 또는 이들의 단편이다. 몇몇 실시형태에서, 브래디키닌 B2 수용체의 길항제는 대상체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, C1-INH는 대상체에게 투여된다.
- [0111] 치료제, 예를 들어 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 저해제, 및/또는 C1-INH는 접촉 활성화 시스템을 수반하는 질환 또는 병태의 치료를 위한 병용 치료의 일부로서 또 다른 치료제와 같이 투여될 수 있다. 예를 들어, 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제 또는 C1-INH 대체 물질 중 하나 이상, 예를 들어 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제 또는 C1-INH 대체 물질 중 하나 이상 및 또 다른 치료제와의 병용 치료는 다수의 상이한 구성으로 제공될 수 있다. 제1 물질은 다른 치료제의 투여 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 몇몇 상황에서, 제1 물질 및 또 다른 치료제(예를 들어, 치료제)는 동시에 또는 시간상 매우 근접하게(예를 들어, 예컨대 동일한 치료 세션 동안 주사 사이의 짧은 시간 간격) 투여된다. 제1 물질 및 다른 치료제는 또한 더 긴 시간상 간격으로 투여될 수 있다.
- [0112] **치료제**
- [0113] 혈장 칼리크레인 결합제(예를 들어, 결합 단백질, 예를 들어 폴리펩타이드, 예를 들어 저해 폴리펩타이드, 예를 들어 항체, 예를 들어 저해 항체 또는 다른 결합제, 예를 들어 소분자)는 다양한 질환 및 병태, 예를 들어 혈장

칼리크레인 활성을 수반하는 질환 및 병태에 대한 유용한 치료제이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 활성을 수반하는 질환 또는 병태는 유전성 혈관부종(HAE)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 결합제, 예컨대 혈장 칼리크레인 저해제는 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환의 위험이 있거나 이를 겪는 대상체에게 투여된다.

[0114] 조직 및/또는 혈장 칼리크레인인 칼리크레인의 다수의 유용한 단백질 저해제는 쿠니츠 도메인을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "쿠니츠 도메인"은 적어도 51개의 아미노산을 가지고 적어도 2개, 및 바람직하게는 3개의 다이설파이드를 함유하는 폴리펩타이드 도메인이다. 제1 및 제6 시스테인, 제2 및 제4, 및 제3 및 제5 시스테인이 다이설파이드 결합을 형성하도록 도메인이 폴딩되거나(예를 들어, 58개의 아미노산을 갖는 쿠니츠 도메인에서, 시스테인은 하기 제공된 BPTI 상동성 서열의 넘버링에 따라 5번, 14번, 30번, 38번, 51번 및 55번 아미노산에 상응하는 위치에 존재할 수 있고, 다이설파이드는 5번과 55번, 14번과 38번 및 30번과 51번 위치에서의 시스테인 사이에 형성될 수 있음), 2개의 다이설파이드가 존재하는 경우, 이것은 이의 시스테인의 상응하는 하위집단 사이에 형성될 수 있다. 각각의 시스테인 사이의 간격은 하기 제공된 BPTI 서열의 넘버링에 따라 5번 내지 55번, 14번 내지 38번 및 30번 내지 51번에 상응하는 위치 사이에 하기 간격의 7개, 5개, 4개, 3개, 2개, 1개 또는 0개의 아미노산 내에 있을 수 있다. BPTI 서열은 임의의 총괄적 쿠니츠 도메인에서의 특정한 위치를 의미하기 위한 기준으로서 사용될 수 있다. 관심 대상의 쿠니츠 도메인과 BPTI의 비교는 정렬된 시스테인의 수가 최대화되는 베스트 피트 정렬을 확인함으로써 수행될 수 있다.

[0115] BPTI의 쿠니츠 도메인의 (고해상도의) 3D 구조가 공지되어 있다. X선 구조 중 하나는 "6PTI"로서 브룩헤이븐 단백질 데이터 뱅크(Brookhaven Protein Data Bank)에 기탁된다. 몇몇 BPTI 동족체의 3D 구조(Eigenbrot et al., *Protein Engineering* (1990) 3(7):591-598; Hynes et al., *Biochemistry* (1990) 29:10018-10022)가 공지되어 있다. 적어도 81개의 쿠니츠 도메인 서열이 공지되어 있다. 공지된 인간 동족체는 조직 인자 경로 저해제(TFP I)로도 공지된 LACI의 3개의 쿠니츠 도메인(Wun et al., *J. Biol. Chem.* (1988) 263(13):6001-6004; Girard et al., *Nature* (1989) 338:518-20; Novotny et al., *J. Biol. Chem.* (1989) 264(31):18832-18837), 인터- $\alpha$ -트립신 저해제의 2개의 쿠니츠 도메인, APP-I(Kido et al. *J. Biol. Chem.* (1988) 263(34):18104-18107), 콜라겐으로부터의 쿠니츠 도메인, TFPI-2의 3개의 쿠니츠 도메인(Sprecher et al., *PNAS USA* (1994) 91:3353-3357), 간세포 성장 인자 활성화 저해제 1형의 쿠니츠 도메인, 간세포 성장 인자 활성화 저해제 2형의 쿠니츠 도메인, 미국 특허 공보 제2004-0152633호에 기재된 쿠니츠 도메인을 포함한다. LACI는 3개의 쿠니츠 도메인을 함유하는 39kDa의 분자량을 갖는 인간 혈청 포스포당단백질(표 1에서의 아미노산 서열)이다.

표 2: 예시적인 천연 쿠니츠 도메인

LACI (서열 번호 1)	<pre> 1 MIYTMKKVHA LWASVCLLLN LAPAPLNAds eedehtiit dtelpplklm 51 HSFCAFKADD GPCKAIMKRF FNIFTRQCE EFIYGGCEGN QNRFSLEEC 101 KKMCTRDnan riiktllqge kpdfCfleed pgiCrgyitr yfynnqtkgC 151 erfkyggClg mnnfetlee CkniCedgpn gfgvndygtq lnavnsltp 201 qstkvpplife fhgpswCltp adrglCrane nrfyynsvig kCrpfpkysgC 251 ggnennftsk qeClraCkkg figriskggl iktkrkrkkq rvkiayeeif 301 vknm                 </pre> <p>신호 서열(1-28)은 대문자이고 밑줄 표시된다 LACI-K1(50-107)은 대문자이다 LACI-K2(121-178)는 밑줄 표시된다 LACI-K3(211-270)은 볼드체이다</p>
BPTI (서열 번호 2)	<pre> 1 2 3 4 5 123456789012345678901234567890123456789012345678 RPDFCLEPPYTGPKARIIRYFYNAKAGLCQTFVYGGCRAKRNNFKSAEDCMRTC GGA                 </pre>

[0116]

[0117] 상기 쿠니츠 도메인은 LACI-K1(50번 내지 107번 잔기), LACI-K2(121번 내지 178번 잔기) 및 LACI-K3(213번 내지 270번 잔기)이라 칭해진다. LACI의 cDNA 서열은 Wun 등(*J. Biol. Chem.* (1988) 263(13):6001-6004)에서 보고되어 있다. Girard 등(*Nature* (1989) 338:518-20)은 3개의 쿠니츠 도메인의 각각의 P1 잔기가 변경되는 돌연변이 연구를 보고한다. LACI-K1은 F.VIIa가 조직 인자와 복합체화될 때 VIIa 인자(F.VIIa)를 저해하고, LACI-K2는 Xa 인자를 저해한다.

[0118] 예시적인 쿠니츠 도메인을 함유하는 단백질은 하기를 포함한다(SWISS-PROT 수탁 번호는 괄호 내에 있음):

A4\_HUMAN (P05067), A4\_MACFA (P53601), A4\_MACMU (P29216),  
 A4\_MOUSE (P12023), A4\_RAT (P08592), A4\_SAISC (Q95241),  
 AMBP\_PLEPL (P36992), APP2\_HUMAN (Q06481), APP2\_RAT (P15943),  
 AXP1\_ANTAF (P81547), AXP2\_ANTAF (P81548), BPT1\_BOVIN (P00974),  
 BPT2\_BOVIN (P04815), CA17\_HUMAN (Q02388), CA36\_CHICK (P15989),  
 CA36\_HUMAN (P12111), CRPT\_BOOMI (P81162), ELAC\_MACEU (O62845),  
 ELAC\_TRIVU (Q29143), EPPI\_HUMAN (O95925), EPPI\_MOUSE (Q9DA01),  
 HTIB\_MANSE (P26227), IBP\_CARCR (P00993), IBPC\_BOVIN (P00976),  
 IBPI\_TACTR (P16044), IBPS\_BOVIN (P00975), ICS3\_BOMMO (P07481),  
 IMAP\_DROFU (P11424), IP52\_ANESU (P10280), ISCI\_BOMMO (P10831),  
 ISC2\_BOMMO (P10832), ISH1\_STOHE (P31713), ISH2\_STOHE (P81129),  
 ISIK\_HELPO (P00994), ISP2\_GALME (P81906), IVB1\_BUNFA (P25660),  
 IVB1\_BUNMU (P00987), IVB1\_VIPAA (P00991), IVB2\_BUNMU (P00989),  
 IVB2\_DABRU (P00990), IVB2\_HEMHA (P00985), IVB2\_NAJNI (P00986),  
 IVB3\_VIPAA (P00992), IVBB\_DENPO (P00983), IVBC\_NAJNA (P19859),  
 IVBC\_OPHHA (P82966), IVBE\_DENPO (P00984), IVBI\_DENAN (P00980),  
 IVBI\_DENPO (P00979), IVBK\_DENAN (P00982), IVBK\_DENPO (P00981),  
 IVBT\_ERIMA (P24541), IVBT\_NAJNA (P20229), MCPI\_MELCP (P82968),  
 SBPI\_SARBU (P26228), SPT3\_HUMAN (P49223), TKD1\_BOVIN (Q28201),  
 TKD1\_SHEEP (Q29428), TXCA\_DENAN (P81658), UPTI\_PIG (Q29100),  
 AMBP\_BOVIN (P00978), AMBP\_HUMAN (P02760), AMBP\_MERUN (Q62577),  
 AMBP\_MESAU (Q60559), AMBP\_MOUSE (Q07456), AMBP\_PIG (P04366),  
 AMBP\_RAT (Q64240), IATR\_HORSE (P04365), IATR\_SHEEP (P13371),  
 SPT1\_HUMAN (O43278), SPT1\_MOUSE (Q9R097), SPT2\_HUMAN (O43291),  
 SPT2\_MOUSE (Q9WU03), TFP2\_HUMAN (P48307), TFP2\_MOUSE (O35536),  
 TFPI\_HUMAN (P10646), TFPI\_MACMU (Q28864), TFPI\_MOUSE (O54819),  
 TFPI\_RABIT (P19761), TFPI\_RAT (Q02445), YN81\_CAEEL (Q03610)

[0119]

[0120]

다양한 방법은 서열 데이터베이스로부터 쿠니츠 도메인을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 쿠니츠 도메인의 공지된 아미노산 서열, 공통 서열 또는 모티프(예를 들어, ProSite 모티프)는 예를 들어 BLAST를 이용하여 GenBank 서열 데이터베이스(국립 생물공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information), 국립 보건원(National Institutes of Health)(메릴랜드주 베테스다))에 대해; 예를 들어 Pfam 조사에 대한 디폴트 매개변수를 사용하여 HMM(Hidden Markov Model)의 Pfam 데이터베이스에 대해; 또는 ProDom 데이터베이스에 대해 조사될 수 있다. 예를 들어, Pfam Release 9의 Pfam 수탁 번호 PF00014는 다수의 쿠니츠 도메인 및 쿠니츠 도메인을 확인하기 위한 HMM을 제공한다. Pfam 데이터베이스의 설명은 문헌[Sonhammer et al. *Proteins* (1997) 28(3):405-420]에서 발견될 수 있고, HMM의 상세한 설명은 예를 들어 문헌[Gribskov et al. *Meth. Enzymol.* (1990) 183:146-159; Gribskov et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1987) 84:4355-4358; Krogh et al. *J. Mol. Biol.* (1994) 235:1501-1531; 및 Stultz et al. *Protein Sci.* (1993) 2:305-314]에서 발견될 수 있다. 문헌[Schultz et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998) 95:5857 및 Schultz et al. *Nucl. Acids Res* (2000) 28:231]에 기재된 바와 같은 HMM의 SMART 데이터베이스(Simple Modular Architecture Research Tool, EMBL, 독일 하이델베르크). SMART 데이터베이스는 HMMer2 조사 프로그램의 숨겨진 Markov 모델에 의해 프로파일링함으로써 확인된 도메인을 함유한다(R. Durbin et al. (1998) *Biological sequence analysis: probabilistic models of proteins and nucleic acids*. Cambridge University Press). 데이터베이스는 또한 주석되고 모니터링된다. ProDom 단백질 도메인 데이터베이스는 상동성 도메인의 자동 편집으로 이루어진다(Corpet et al. *Nucl. Acids Res.* (1999) 27:263-267). ProDom의 현재의 버전은 SWISS-PROT 38 및 TREMBL 단백질 데이터베이스의 채취적 PSI-BLAST 조사(Altschul et al. *Nucleic Acids Res.* (1997) 25:3389-3402; Gouzy et al. *Computers and Chemistry* (1999) 23:333-340)를 이용하여 지어진다. 데이터베이스는 자동으로 각각의 도메인에 대한 공통 서열을 생성한다. Prosite는 쿠니츠 도메인을 모티프로서 기재하고, 쿠니츠 도메인을 포함하는 단백질을 확인한다. 예를 들어, 문헌[Falquet et al. *Nucleic Acids Res.* (2002) 30:235-238]을 참조한다.

[0121]

쿠니츠 도메인은 2개의 루프 영역("결합 루프")에서 주로 아미노산을 사용하여 표적 프로테아제와 상호작용한다. 제1 루프 영역은 BPTI의 13번 내지 20번 아미노산에 상응하는 잔기 사이이다. 제2 루프 영역은 BPTI의 31번 내지 39번 아미노산에 상응하는 잔기 사이이다. 쿠니츠 도메인의 예시적인 라이브러리는 제1 및/또는 제2 루프 영역에서 하나 이상의 아미노산 위치가 변한다. 칼리크레인과 상호작용하는 쿠니츠 도메인을 스크리닝할 때 또는 개선된 친화도 변이체에 대해 선택할 때 변하는 특히 유용한 위치는 BPTI의 서열과 관련하여 13번, 15번, 16번, 17번, 18번, 19번, 31번, 32번, 34번 및 39번 위치를 포함한다. 이들 위치 중 적어도 몇몇은 표적 프로테아제와 가깝게 접촉하는 것으로 예상된다. 다른 위치, 예를 들어 3차원 구조에서 상기 언급된 위치에 인접한 위치를 변화시키는 것이 또한 유용하다.

- [0122] 쿠니츠 도메인의 "프레임워크 영역"은, 쿠니츠 도메인의 일부이지만, 구체적으로 제1 및 제2 결합 루프 영역에서의 잔기, 즉 BPTI의 13번 내지 20번 아미노산 및 BPTI의 31번 내지 39번 아미노산에 상응하는 잔기를 배제한, 잔기로서 정의된다. 반대로, 결합 루프에 있지 않은 잔기는 더 넓은 범위의 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 치환 및/또는 비보존적 치환)을 용인할 수 있다.
- [0123] 일 실시형태에서, 이 쿠니츠 도메인은 인간 지단백질 연관된 응고 저해제(LACI) 단백질의 쿠니츠 도메인 1을 포함하는 루프로 된 구조의 변이체 형태이다. LACI는 파라다임 쿠니츠 도메인인 3개의 내부의 잘 한정된 펩타이드 루프 구조를 함유한다(Girard, T. et al., *Nature* (1989) 338:518-520). 본 명세서에 기재된 LACI의 쿠니츠 도메인 1의 변이체는 스크리닝되고, 단리되고, 증대된 친화도 및 특이성으로 칼리크레인에 결합한다(예를 들어 미국 특허 제5,795,865호 및 제6,057,287호 참조). 이들 방법은 칼리크레인, 예를 들어 혈장 칼리크레인과 상호작용하는 다른 쿠니츠 도메인을 얻기 위해 다른 쿠니츠 도메인 프레임워크에 또한 적용될 수 있다. 칼리크레인 기능의 유용한 조절제는 통상적으로 칼리크레인 결합 및 저해 검정을 이용하여 결정된 바대로 칼리크레인에 결합 하고/하거나, 이를 저해한다.
- [0124] 몇몇 양태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 혈장 칼리크레인의 활성 형태에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 혈장 칼리크레인, 예를 들어 인간 혈장 칼리크레인 및/또는 쥐와 칼리크레인에 결합하거나 이를 저해한다. 예시적인 폴리펩타이드 혈장 칼리크레인 물질은 미국 특허 제5,795,865호, 미국 특허 제 5,994,125호, 미국 특허 제6,057,287호, 미국 특허 제6,333,402호, 미국 특허 제7,628,983호 및 미국 특허 제 8,283,321호, 미국 특허 제7,064,107호, 미국 특허 제7,276,480호, 미국 특허 제7,851,442호, 미국 특허 제 8,124,586호, 미국 특허 제7,811,991호 및 미국 공보 제20110086801호(이의 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 저해 폴리펩타이드 또는 펩타이드이다. 몇몇 실시형태에서, 저해 펩타이드는 에칼란타이드(DX-88 또는 KALBITOR(등록상표); 서열 번호 3이라고도 칭함)이다. 몇몇 실시형태에서, 칼리크레인 저해제는 서열 번호 3의 3번 내지 60번 아미노산의 약 58개의 아미노산 서열 또는 서열 번호 3의 60개의 아미노산 서열을 갖는 DX-88 폴리펩타이드를 포함하거나 이들로 이루어 진다.
- [0125] Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (서열 번호 3).
- [0126] 혈장 칼리크레인 저해제는 전장 항체(예를 들어, IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgM, IgA(예를 들어, IgA1, IgA2), IgD 및 IgE)일 수 있거나, 오직 항원 결합 단편(예를 들어, Fab, F(ab')<sub>2</sub> 또는 scFv 단편)을 포함할 수 있다. 결합 단백질은 2개의 중쇄 면역글로불린 및 2개의 경쇄 면역글로불린을 포함할 수 있거나, 단쇄 항체일 수 있다. 혈장 칼리크레인 저해제는 재조합 단백질, 예컨대 인간화된, CDR 그래프팅된, 키메라성, 탈면역화된 또는 시험관내 생성된 항체일 수 있고, 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 불변 영역을 임의로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 단일클론 항체이다.
- [0127] 예시적인 혈장 칼리크레인 결합 단백질은 미국 공보 제20120201756호(이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 칼리크레인 결합 단백질은 M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01(DX-2922라고도 칭함), X81-B01, X67-D03, X67-G04, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X124-G01(본 명세서에서 DX-2930 또는 라나텔루맙이라고도 칭함), X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 및 M35-G04로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 경쇄 및/또는 중쇄를 갖는 항체(예를 들어, 인간 항체)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 결합 단백질은 M162-A04, M160-G12, M142-H08, X63-G06, X101-A01(본 명세서에서 DX-2922라고도 칭함), X81-B01, X67-D03, X67-G04, X81-B01, X67-D03, X67-G04, X115-B07, X115-D05, X115-E09, X115-H06, X115-A03, X115-D01, X115-F02, X124-G01, X115-G04, M29-D09, M145-D11, M06-D09 및 M35-G04와 동일한 에피토프와 경쟁하거나 이들에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 결합 단백질은 라나텔루맙이다. US 제20110200611호 및 US 공보 제20120201756호(본 명세서에 참고로 포함됨)를 참조한다.
- [0128] 혈장 칼리크레인 저해 항체의 예는 라나텔루맙이다. 라나텔루맙의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 하기 제공되고, CDR 영역은 볼드체로 그리고 밑줄 표시되어 확인된다.

[0129] 라나텔루맵 중쇄 가변 영역 서열 (서열 번호 4)

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVROA PGKGLEWVSG IYSSGGITVY
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMSLRAED TAVYYCAYRR IGVPRRDEFD IWGQGTMTV SS
```

[0130]

[0131] 라나텔루맵 경쇄 가변 영역 서열 (서열 번호 5)

```
DIQMTQSPS TLSASVGDV TITCRASQSI SSWLAWYQQK PGKAPKLLIY KASTLESGVP
SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PDDFATYYCQ QYNTYWTFGQ GTKVEI
```

[0132]

[0133] 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 본 명세서에 기재된 혈장 칼리크레인 저해제와 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 이것 초과 서열 동일성을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 본 명세서에 기재된 혈장 칼리크레인 저해제와 HC 및/또는 LC 프레임워크 영역 (예를 들어, HC 및/또는 LC FR 1, 2, 3, 및/또는 4)에서 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 이것 초과 서열 동일성을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 본 명세서에 기재된 혈장 칼리크레인 저해제와 HC 및/또는 LC CDR (예를 들어, HC 및/또는 LC CDR1, 2, 및/또는 3)에서 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 이것 초과 서열 동일성을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 혈장 칼리크레인 저해제는 본 명세서에 기재된 혈장 칼리크레인 저해제와 불변 영역 (예를 들어, CH1, CH2, CH3, 및/또는 CL1)에서 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 이것 초과 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0134] 몇몇 양태에서, 소분자는 혈장 칼리크레인의 활성 형태에 결합하고 이를 저해한다.

[0135] **브래디키닌 B2 수용체 저해제**

[0136] 몇몇 실시형태에서, 브래디키닌 B2 수용체 저해제 (예를 들어, 길항제)는 대상체에게 투여된다. 예시적인 브래디키닌 B2 수용체 길항제는 이카티반트(Firazyr(등록상표))를 포함하고, 이는 브래디키닌 B2 수용체에 대한 네이티브 브래디키닌의 결합을 차단하는 10개의 아미노산을 함유하는 펩티도미메틱 약물이다.

[0137] **C1-INH 대체 물질**

[0138] 몇몇 실시형태에서, C1 에스터라제 저해제(C1-INH), 예컨대 대체 C1-INH 물질은 대상체에게 투여된다. 예시적인 C1-INH 대체 물질은 공중에 이용 가능하고, 예를 들어 인간 혈장 유래 C1-INH, 예를 들어 Berinert(등록상표) 및 CINRYZE(등록상표)을 포함한다.

[0139] 추가 노력 없이, 당업자는, 상기 설명에 기초하여, 본 개시내용을 이의 가장 완전한 정도로 이용할 수 있다고 생각된다. 따라서, 하기 구체적인 실시형태는 단지 예시적이고, 무엇이든 어떤 방식으로든 본 개시내용의 나머지를 제한하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 인용된 모든 공보는 본 명세서에 언급된 목적 또는 대상을 위해 참고로 포함된다.

[0140] **실시에**

[0141] 실시에 1: 건강한 개체와 비교된 HAE 환자로부터의 샘플에서 다르게 존재하는 단백질의 확인

[0142] 건강한 개체(N=22, "정상" 샘플이라 칭함) 및 질환 휴지(N=33, "기저"라 칭함) 동안의 및 발작(N=33, "발작"이라 칭함) 동안의 HAE(I형/ II형)를 갖는 환자로부터 혈장 샘플을 수집하였다. 경질 혈액 수집 프로토콜이 따르고, 여기서 버터플라이 니들, 플라스틱 카테터 및 플라스틱 수집관을 사용하여 정맥천자에 의해 혈액을 수집하였다. 제1 혈액 수집관은 폐기된 혈청 관이었다. 프로테아제 저해제 콕테일 및 응고방지제를 함유하는 제2 혈액 수집관(P100 관)은 단백질 분석에 사용되었다. P100 관에서 수집된 혈액을 수집의 1시간 내에 혈장으로 처리하고, 수 분액으로 나누고, -70°C에서 동결시켰다.

[0143] 1,310개의 상이한 인간 단백질의 상대 존재비를 검출할 수 있는 다중화된 검정을 이용하여 혈장 샘플을 분석하였다(SOMAscan(상표명) 검정; SomaLogic(콜로라도주 볼더)). 이 검정은 3개의 상이한 샘플 유형(건강한 개체, 휴지 상태의 HAE를 갖는 환자 및 HAE를 갖는 환자 발작)에 대해 1,310개의 단백질의 각각에 대한 신호 수준을 비교하였다.

[0144] 변량의 Kruskal-Wallis 분석을 이용하여 데이터에서 통계 분석을 수행하였다. 이는 동일한 또는 상이한 샘플 크기를 가질 수 있는 2개 초과 그룹의 분포를 시험하는 비모수 방법이다. 추정치 스케일링된 분포가 중앙치에서의 어떠한 차이를 배제하고 모든 그룹에 동일하다는 것이면, 귀무 가설은 모든 그룹의 중앙치가 동일하다는 것

이고, 대안 가설은 1개의 그룹의 집단 중앙치가 적어도 하나의 다른 그룹의 집단 중앙치와 다르다는 것이다. 통계가 유의성을 나타내지 않는 경우, 샘플 사이에 확률적 우세의 증거가 없다. 그러나, 중앙치 값에서 유의성이 있는 경우, 적어도 하나의 샘플은 확률적으로 또 다른 샘플에 우세한다.

- [0145] 0.01 미만의 위양성률( $q$  값) 및 T 시험( $p$  값  $< 0.05$ , 합동 분산의 평균)을 갖는 건강한 개체와 비교된 HAE 환자(기저 또는 발작) 사이의 다른 단백질 수준은 표 1에 기재되어 있다. 단백질은 수신기 조작기 곡선(ROC) 분석으로부터 C-통계 값에 따라 순위화되고, 여기서 1.0에 접근하는 C-통계 값은 HAE(I/II)의 양성 검출에 대한 가장 높은 특이성 및 민감도를 갖는다. HAE I형 환자는 전체 C1 저해제 단백질(C1-INH)의 일반 양의 적어도 50%(보통 30% 미만)를 갖는 것으로 확인된다(David-Lorton, M. J. *Drugs Dermatol.* (2015) 14: 151-157). HAE II형 환자는 기능이상 C1-INH 단백질을 발생시키는 SERPING1 유전자에서의 돌연변이를 갖고, 기능성 C1-INH의 일반 양의 적어도 50%를 갖는 것으로서 확인된다. 이 연구에서, HAE 환자는 이것이 I형 또는 II형 HAE를 갖는지에 대해 확인되지 않았다.
- [0146] 표 1에 기재된 바대로, 152개의 단백질은 HAE 환자(발작 또는 기저)로부터의 혈장 샘플과 건강한 개체로부터 얻은 혈장 샘플 사이에 통계적으로 상이한( $P < 0.05$ ) 수준을 갖는 것으로 발견되어서, 질환이 없는 개체로부터 HAE를 갖는 개체를 구분하기 위해 평가될 수 있는 바이오마커를 나타낸다. 단백질학 분석은 건강한 개체로부터의 샘플과 비교하여 HAE 환자로부터의 혈장 샘플에서 2배 초과로 더 높은 수준을 갖는 58개의 단백질( $P < 0.050$ ) 및 HAE 환자로부터의 혈장 샘플에서 2배 초과로 더 낮은 수준을 갖는 12개의 단백질( $P < 0.05$ )을 확인하였다. 0.93 초과 C-통계 값을 갖는 10개의 단백질이 확인되었다. 이 단백질, 예를 들어 높은 C-통계 값(예를 들어, 0.9 초과)을 갖는 것은, 단독으로 또는 조합으로 취해져서, HAE 및 다른 접촉 시스템과 연관된 질환에 대한 신뢰 가능한 바이오마커로서 사용될 수 있다.
- [0147] HAE 환자로부터의 혈장 샘플은 건강한 개체로부터의 혈장보다 보체 단백질 4("C4")의 유의미하게 더 낮은 양을 함유하였다(도 1, 패널 a). 낮은 C4 수준은 HAE(I/II)의 임상 진단에서 사용된다(Davis-Lorton, M. J. *Drugs Dermatol.* (2015) 14: 151-157). 또한, 건강한 개체로부터의 샘플에 비해 HAE 환자로부터의 샘플에서 프리칼리크레인의 양의 약간의 감소가 관찰되었다(도 1, 패널 b). 프리칼리크레인의 양은 정상 수준과 비교하여 HAE 환자에서 감소된 것으로 이전에 또한 나타났다. 본 명세서에 기재된 방법을 이용하여 건강한 개체의 것에 비해 HAE 환자에서의 C4 및 pK<sub>cal</sub>의 존재비의 관찰된 변화는 상기 방법이 질환 발병에 비해 단백질 수준의 변경을 검출할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0148] HAE 환자 및 건강한 개체로부터의 혈장 샘플은 혈장 칼리크레인 생성에 대해 또한 평가되었다. 간단히, 시트레이트화 혈장 샘플을 FXIIa에 의해 활성화한 후, 옥수수 트립신 저해제에 의해 FXIIa를 급랭시켰다. 정상 수준에 비해 HAE 환자로부터의 샘플에서 혈장 칼리크레인의 속도의 약간의 감소가 있었다(도 2).
- [0149] 이 연구에서, HAE를 갖는 33명 중 15명의 대상체는 검출된 혈장 C1-INH의 양을 증가시키는 CINRYZE(등록상표)인 C1-INH에 의해 예방학적으로 치료된다. 그러나, C1-INH에 의해 예방학적으로 치료되지 않은 HAE 환자에서, 전체 C1-INH는 정상 혈장 샘플과 비교하여 감소하였다(도 3, 패널 a). 화살표에 의해 도 3, 패널 a에서 표시된 것처럼, 1명의 대상체로부터의 혈장 샘플은 C1-INH 기저 및 발작 상태의 상승된 수준을 함유하였다. 이 아웃라이너 샘플이 생략될 때, 데이터는 HAE 환자에서의 혈장 C1-INH에서의 명확한 감소를 보여주었다(도 3, 패널 b).
- [0150] 단백질학 데이터는 또한 HAE의 병리생물학에 대한 신규한 통찰을 제공하였다. 예를 들어, HAE 환자로부터의 혈장 샘플에서 상승된 것으로 확인된 단백질의 하위집단은 미토콘드리아 기능과 연관된다(도 4, 패널 a-c). ATP 합성효소 아단위 O(ATPO)는 호흡 연쇄의 전자 수송 복합체에 의해 생성된 미토콘드리아 막에 걸친 양성자 구배의 존재 하에 ADP로부터 ATP를 생성하는 필수 미토콘드리아 막 단백질(F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> ATP 합성효소 또는 복합체 V로도 공지됨)이다. 유사하게, 사이클로필린 F(사이클로필린 D 또는 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이성질체효소 F, 미토콘드리아, EC:5.2.1.8로도 공지됨)는 또한 미토콘드리아 막 단백질이다. 60kDa 미토콘드리아 열 충격 단백질(HSP60)의 수준은 HAE 환자로부터의 혈장 샘플에서 상승한 것으로 또한 발견되었다.
- [0151] HAE에 대한 바이오마커로서 사용될 수 있는 단백질학 분석에서 확인된 추가적인 단백질은 14-3-3 제타/델타(14-3-3 ζ) 단백질이다. 도 5에 도시된 바대로, 14-3-3 제타/델타 단백질의 수준은 건강한 개체와 비교하여 HAE 환자로부터의 혈장에서 상승하였다. 14-3-3 제타/델타 단백질은 7 구성원 단백질 패밀리에 속한 하나이고, 이의 다른 구성원은 14-3-3 베타/알파를 포함하는 HAE 환자로부터의 혈장에서 상승한 것으로 또한 발견되었다(표 1). 14-3-3 단백질은 식물 및 포유류 중에서 편재하여 발현되고 고도로 보존되며, 대사, 전사, 아포토시스, 단백질 수송 및 세포 주기 조절에 관여된 신호 전달 경로의 조절에 관여된다(Aghazadeh et al. *Drug Discov. Today* (2015)). 이들 단백질의 변경된 혈장 또는 혈청 수준은 류마티스성 관절염(Maksymowych et al. *Clin. Exp.*

*Rheumatol.* (2014) 32: S35-S39), 거대 혈관 혈관염, 예를 들어 타카야수 동맥염 및 거대 세포 동맥염 (Chakravarti et al. *Arthritis Rheumatol.* (2015) 67: 1913-1921), 암(Matta et al. *Exper Opin. Ther. Targets* (2012) 16: 515-523), 파킨슨병(Slone et al. *Neurobiol. Dis.* (2015) 79: 1-13) 및 알츠하이머병 (Steinacker et al. *Semin. Cell Dev. Biol.* (2011)22: 696-704)과 같은 질환의 발생과 연관된다. 본 명세서에 기재된 결과는 건강한 지원자로부터의 혈장과 비교하여 HAE 환자로부터의 혈장에서 상승된 14-3-3 제타/델타 단백질 수준의 제1 확인이다.

[0152] 건강한 개체와 비교하여 HAE를 갖는 환자로부터의 혈장에서 편차가 있는 것으로 확인된 추가적인 단백질은 IL-1F6(인터류킨-36 알파로도 공지됨); 단백질 키나제: 타이로신 단백질 키나제 YES, 타이로신 단백질 키나제 LYN 및 미토겐 활성화된 단백질 키나제 14(MAPK14); 글라이코젠 합성효소 키나제 3 알파/베타(GSK 3 알파/베타); ATP 의존적 RNA 헬리카제 DDX19B(DEAD 박스 단백질 19B); 및 진핵생물 번역 개시 인자 5A 1(eIF-5A-1)을 포함한다(표 1). 도 6에 도시된 바대로, IL-1F6의 수준은 HAE 환자로부터의 혈장 샘플에서 유의미하게 더 낮은 한편; 도 7 내지 도 10에 도시된 바대로, 타이로신 단백질 키나제 YES, 타이로신 단백질 키나제 LYN, MAPK14, GSK 3 알파/베타, DEAD box 단백질 19B 및 eIF-5A-1의 각각은 HAE 환자로부터의 혈장 샘플에서 유의미하게 상승하였다.

[0153] 단백질체학 분석은 HAE를 갖는 환자와 건강한 개체 사이에 확인된 수준에서 존재하는 150개 초과 단백질질을 확인하였다. 본 명세서에서 확인된 임의의 단백질은 예를 들어 예를 들어 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환(예를 들어, HAE)의 위험이 있는 환자를 확인하고, 질환에 대한 후보를 선택하고, 질환 진행 또는 질환 상태를 모니터링하고, 질환에 대한 치료의 효능을 평가하고, 치료의 과정을 결정하고, 질환 또는 장애가 접촉 활성화 시스템과 연관되는지를 확인하기 위한 방법에서, 및/또는 예를 들어 새로운 치료제의 개발에 의존할 수 있는 질환의 기전의 연구를 포함하는 조사 목적을 위해 접촉 활성화 시스템과 연관된 질환을 위한 바이오마커(개별적으로 또는 조합되어(바이오마커 세트))로서 사용될 수 있다.

[0154] 다른 실시형태

[0155] 본 명세서에 개시된 모든 특징은 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각각의 특징은 대안적인 특징에 의해 대체되어 동일한, 동등한 또는 유사한 목적을 제공할 수 있다. 따라서, 달리 명확히 기재되지 않는 한, 개시된 각각의 특징은 오직 동등한 또는 유사한 특징의 총체적 시리즈의 유일한 예이다.

[0156] 상기 설명으로부터, 당업자는 본 개시내용의 필수적인 특징을 쉽게 확신할 수 있고, 이의 사상 및 범위를 벗어남이 없이, 본 개시내용의 다양한 변화 및 변형을 다양한 용법 및 조건에 적용하도록 이것을 만들 수 있다. 따라서, 다른 실시형태가 또한 청구항 내에 있다.

[0157] 균등물 및 범위

[0158] 당업자는 단지 일상적인 것에 지나지 않는 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 구체적인 실시형태에 대한 많은 균등물을 인식하거나 확신할 수 있을 것이다. 본 개시내용의 범위는 상기 설명으로 제한되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구항에 기재되어 있다.

[0159] 청구항에서 "일", "하나" 및 "이것"과 같은 관사는, 반대로 표시되지 않는 한 또는 그렇지 않으면 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이의 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은, 반대로 표시되지 않는 한 또는 그렇지 않으면 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 소정의 생성물 또는 방법에 존재하거나, 이들에게서 사용되거나, 그렇지 않으면 이들과 관련되는 경우 충족되는 것으로 생각된다. 본 개시내용은 정확하게 그룹 구성원 중 하나가 소정의 생성물 또는 방법에 존재하거나, 이들에게서 사용되거나, 그렇지 않으면 이들과 관련되는 실시형태를 포함한다. 본 개시내용은 그룹 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 소정의 생성물 또는 방법에 존재하거나, 이들에게서 사용되거나, 그렇지 않으면 이들과 관련되는 실시형태를 포함한다.

[0160] 게다가, 본 개시내용은 하나 이상의 기재된 청구항으로부터의 하나 이상의 제한, 부재, 조항 및 설명적 용어가 또 다른 청구항으로 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속하는 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속하는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 부재가 예를 들어 마쿠쉬 그룹 포맷으로 목록으로 제시되는 경우, 부재의 각각의 하위그룹이 또한 개시되고, 임의의 부재(들)는 그룹으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용 또는 본 개시내용의 양태가 특정한 부재 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 개시내용의 소정의 실시형태 또는 본 개시내용의 양태가 이러한 부재 및/또는 특징으로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지는 것으로 이해

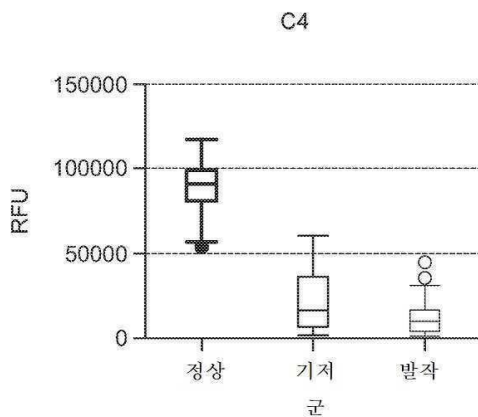
되어야 한다. 단순함의 목적을 위해, 이 실시형태는 본 명세서에 다른 말로 구체적으로 기재되어 있지 않다. 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고 부가적인 부재 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도된다는 것에 또한 주목한다. 범위가 제공되는 경우, 종점이 포함된다. 게다가, 달리 표시되지 않는 한 또는 그렇지 않으면 문맥 및 당업자의 이해로부터 명확하지 않는 한, 범위로서 표시된 값은, 문맥이 명확히 달리 기술하지 않는 한, 범위의 하한의 단위의 10/1까지, 본 개시내용의 상이한 실시형태에서 기술된 범위 내의 임의의 특정한 값 또는 하위범위를 취할 수 있다.

[0161] 본 출원은 다양한 등록 특허, 공개 특허 출원, 저널 논문 및 다른 공보(이들 모두 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 관한 것이다. 임의의 도입된 참조와 본 명세서 사이에 상충이 있는 경우, 본 명세서가 우세해야 한다. 또한, 선행 기술 내에 해당하는 본 개시내용의 임의의 특정한 실시형태는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 명백히 배제될 수 있다. 이러한 실시형태가 당업자에게 공지된 것으로 생각되므로, 이들은 본 명세서에 배제가 명백히 기재되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 개시내용의 임의의 특정한 실시형태는 선행 기술의 존재와 관련되든 또는 관련되지 않든, 임의의 이유로, 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

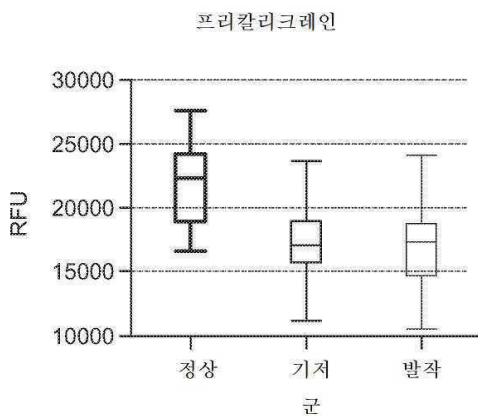
[0162] 당업자는 단지 일상적인 것에 지나지 않는 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 특정한 실시형태에 대한 많은 균등물을 인식하거나 확신할 수 있을 것이다. 본 명세서에 기재된 실시형태의 범위는 상기 설명을 제한하는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구항에 기재되어 있다. 당업자는 이 설명에 대한 다양한 변경 및 변형이 하기 청구항에 정의된 바대로 본 개시내용의 사상 또는 정신으로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다.

**도면**

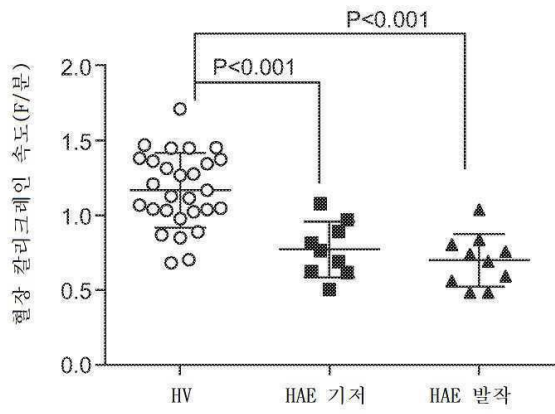
**도면1a**



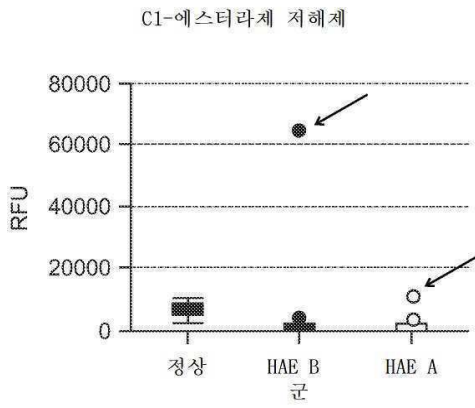
**도면1b**



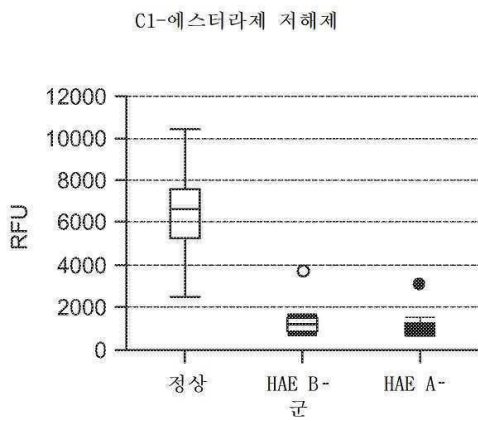
도면2



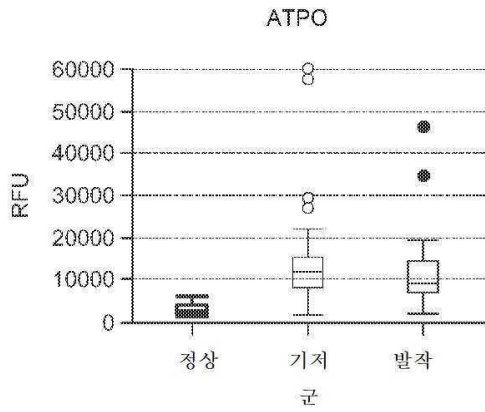
도면3a



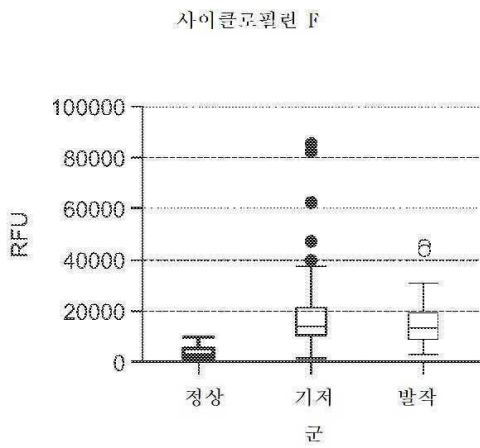
도면3b



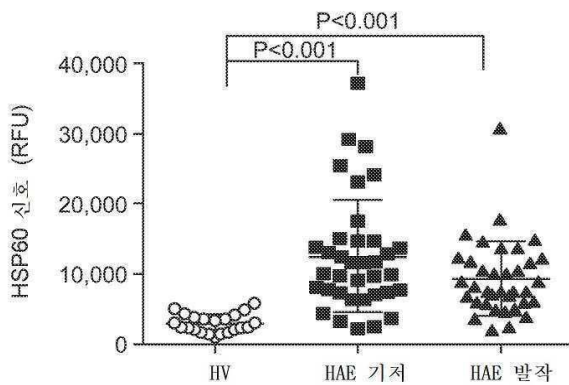
도면4a



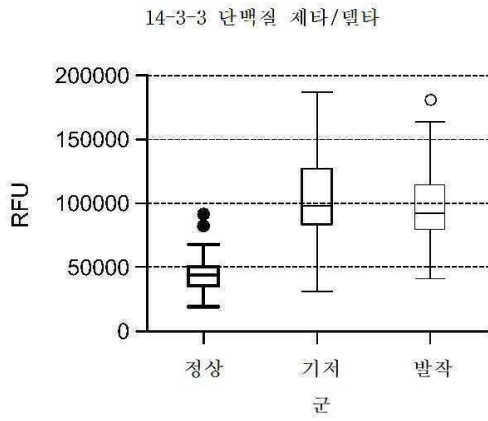
도면4b



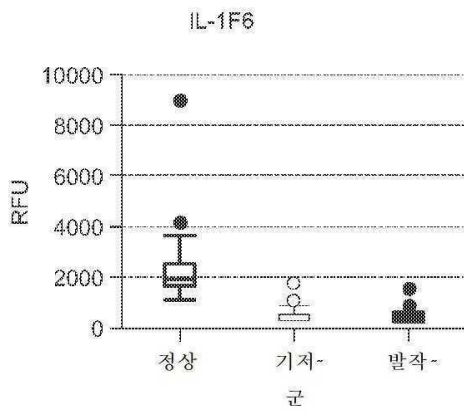
도면4c



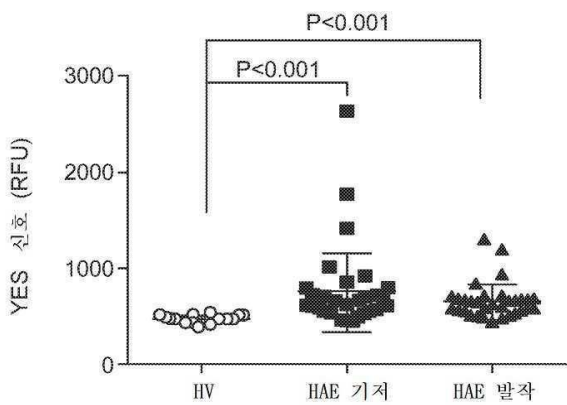
도면5



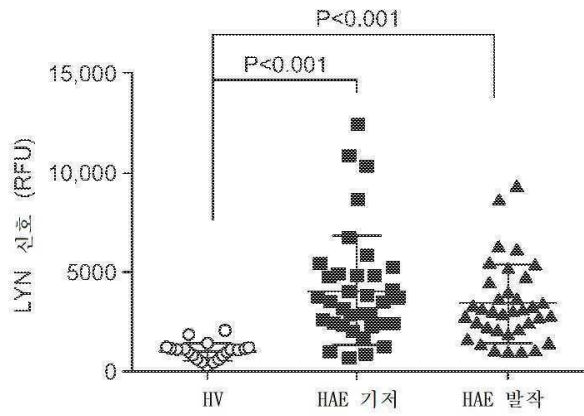
도면6



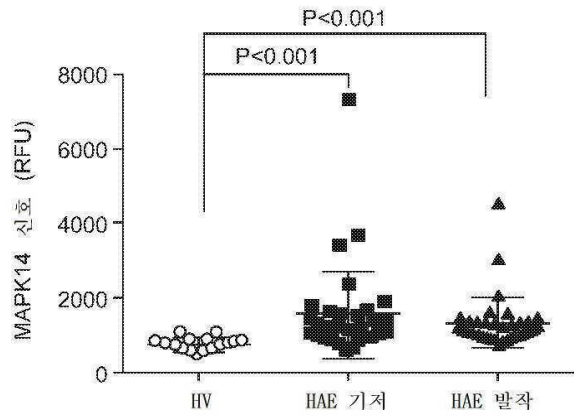
도면7a



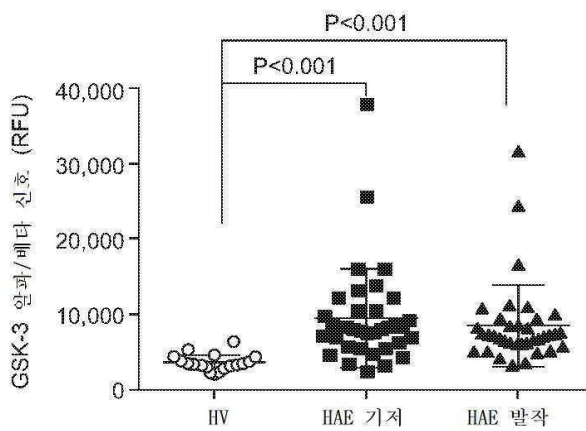
도면7b



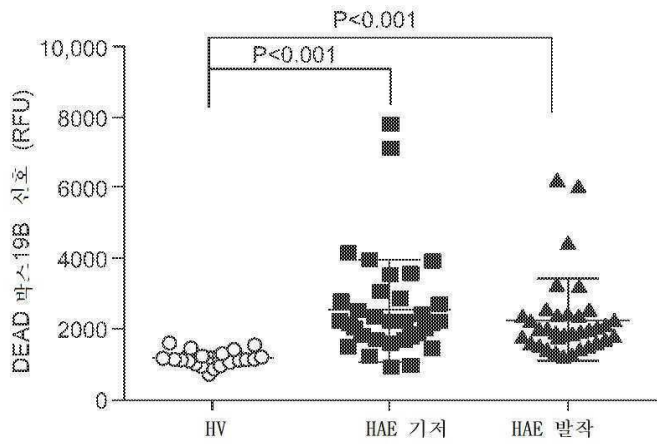
도면7c



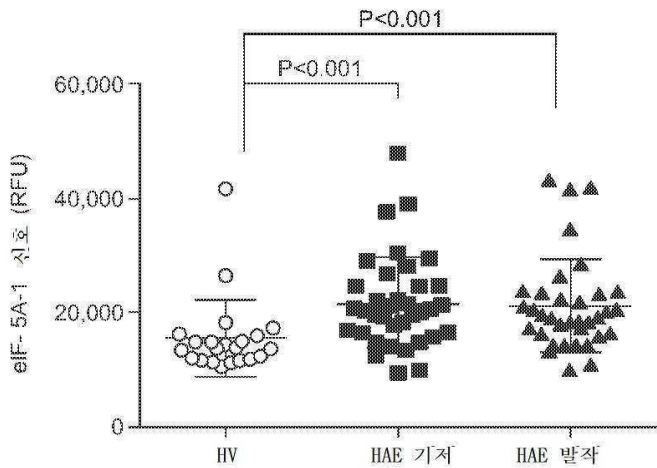
도면8



도면9



도면10



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Dyax Corp.

<120> PROTEIN BIOMARKERS FOR DISEASES ASSOCIATED WITH THE CONTACT  
ACTIVATION SYSTEM

<130> WO2018/053244

<140> PCT/US2017/051749

<141> 2017-09-15

<150> US 62/395,712

<151> 2016-09-16

<150> US 62/518,492

<151> 2017-06-12

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 304

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ile Tyr Thr Met Lys Lys Val His Ala Leu Trp Ala Ser Val Cys

1                    5                    10                    15

Leu Leu Leu Asn Leu Ala Pro Ala Pro Leu Asn Ala Asp Ser Glu Glu

                  20                    25                    30

Asp Glu Glu His Thr Ile Ile Thr Asp Thr Glu Leu Pro Pro Leu Lys

                  35                    40                    45

Leu Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Lys

                  50                    55                    60

Ala Ile Met Lys Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu

65                    70                    75                    80

Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser

                  85                    90                    95

Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp Asn Ala Asn Arg Ile

                  100                    105                    110

Ile Lys Thr Thr Leu Gln Gln Glu Lys Pro Asp Phe Cys Phe Leu Glu

                  115                    120                    125

Glu Asp Pro Gly Ile Cys Arg Gly Tyr Ile Thr Arg Tyr Phe Tyr Asn

                  130                    135                    140

Asn Gln Thr Lys Gln Cys Glu Arg Phe Lys Tyr Gly Gly Cys Leu Gly

145                    150                    155                    160

Asn Met Asn Asn Phe Glu Thr Leu Glu Glu Cys Lys Asn Ile Cys Glu

                  165                    170                    175

Asp Gly Pro Asn Gly Phe Gln Val Asp Asn Tyr Gly Thr Gln Leu Asn

180 185 190  
 Ala Val Asn Asn Ser Leu Thr Pro Gln Ser Thr Lys Val Pro Ser Leu  
 195 200 205

Phe Glu Phe His Gly Pro Ser Trp Cys Leu Thr Pro Ala Asp Arg Gly  
 210 215 220

Leu Cys Arg Ala Asn Glu Asn Arg Phe Tyr Tyr Asn Ser Val Ile Gly  
 225 230 235 240

Lys Cys Arg Pro Phe Lys Tyr Ser Gly Cys Gly Gly Asn Glu Asn Asn  
 245 250 255

Phe Thr Ser Lys Gln Glu Cys Leu Arg Ala Cys Lys Lys Gly Phe Ile  
 260 265 270

Gln Arg Ile Ser Lys Gly Gly Leu Ile Lys Thr Lys Arg Lys Arg Lys  
 275 280 285

Lys Gln Arg Val Lys Ile Ala Tyr Glu Glu Ile Phe Val Lys Asn Met  
 290 295 300

<210> 2

<211> 58

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Arg Pro Asp Phe Cys Leu Glu Pro Pro Tyr Thr Gly Pro Cys Lys Ala  
 1 5 10 15

Arg Ile Ile Arg Tyr Phe Tyr Asn Ala Lys Ala Gly Leu Cys Gln Thr

20 25 30

Phe Val Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Ser Ala  
 35 40 45

Glu Asp Cys Met Arg Thr Cys Gly Gly Ala

50 55

<210> 3

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 3

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys  
 1                    5                    10                    15

Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys  
                   20                    25                    30

Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu  
                   35                    40                    45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp  
                   50                    55                    60

<210> 4

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 4

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr  
                   20                    25                    30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45

Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65                    70                    75                    80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95

Ala Tyr Arg Arg Ile Gly Val Pro Arg Arg Asp Glu Phe Asp Ile Trp  
                   100                    105                    110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 5

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 5

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

                  20                    25                    30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

                  35                    40                    45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Trp Thr

                  85                    90                    95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

                  100                    105