(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004618
(43) 공개일자 2022년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7024603
(22) 출원일자(국제) 2020년01월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년08월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/012323
(87) 국제공개번호 WO 2020/146236
국제공개일자 2020년07월16일
(30) 우선권주장
62/789,114 2019년01월07일 미국(US)

(71) 출원인
세나 바이오사이언스 아이엔씨.
미국 캘리포니아주 92037-4613 라호이아 코스트 블러바드 에스 505 스위트 302
(72) 발명자
듀지, 나즈닌
미국 캘리포니아주 92122 샌디에고 스타디움 플레이스 3405
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

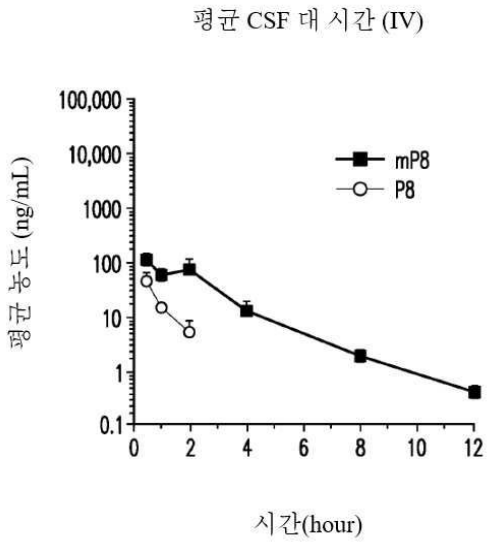
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 펩티드 및 이의 용도**

(57) 요 약

Ac-DEEEDEEL-NH_2의 서열, dEEEDEEL-NH_2의 서열 또는 Ac-dEEEDEEL-NH_2의 서열을 포함하는 펩티드, 펩티드를 포함하는 약학 조성물 및 질환 또는 장애를 치료하기 위한 펩티드의 용도.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
C07K 14/47 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(i) N-말단 아미노산 Asp가 아세틸화되고 C-말단 아미노산 Leu가 아미드화된, Ac-DEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 3);

(ii) N-말단 아미노산 Asp가 D-아미노산이고 C-말단 아미노산 Leu가 아미드화된, dEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 4); 또는

(iii) N-말단 아미노산 Asp가 D-아미노산이며 아세틸화되고, C-말단 아미노산 Leu가 아미드화된 Ac-dEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 5)

을 포함하는 펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, Ac-DEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 3)을 포함하는 펩티드.

청구항 3

제1항에 있어서, dEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 4)을 포함하는 펩티드.

청구항 4

제1항에 있어서, Ac-dEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 5)을 포함하는 펩티드.

청구항 5

서열 식별 번호: 3, 서열 식별 번호: 4 또는 서열 식별 번호: 5의 서열을 포함하는 제1 도메인 및

제2 도메인

을 포함하는 펩티드.

청구항 6

제5항에 있어서, 제2 도메인이 Fc 도메인을 포함하는 펩티드.

청구항 7

제5항에 있어서, 제2 도메인이 정제 펩티드를 포함하는 펩티드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 펩티드 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 제8항의 약학 조성물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는,

세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 감쇠시키는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 제8항의 약학 조성물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는,

세포에서, 아밀로이드 β의 생성, 아밀로이드 β 활성, 타우(tau) 단백질의 생성 또는 타우 단백질 활성을 감쇠시키는 방법으로서, 선택적으로 아밀로이드 β 활성이 아밀로이드 β 유도된 신호전달이고, 선택적으로, 타우 단백질 활성이 타우 단백질-유도된 신호전달인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 제8항의 약학 조성물을 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는,

대상체에서, 아밀로이드 β의 생성, 아밀로이드 β 활성, 타우 단백질의 생성 또는 타우 단백질 활성을 감쇠시키는 방법으로서, 선택적으로 아밀로이드 β 활성이 아밀로이드 β 유도된 신호전달이고, 선택적으로, 타우 단백질 활성이 타우 단백질-유도된 신호전달인, 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 아밀로이드 β가 아밀로이드 β 40인, 방법.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서, 아밀로이드 β가 아밀로이드 β 42인, 방법.

청구항 14

대상체에게, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 제8항의 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 질환 또는 장애가 아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애, 아밀로이드 원섬유(fibril) 형성, 응집 또는 침착과 연관된 질환 또는 장애, 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환인, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 질환 또는 장애가 알츠하이머병, 파킨슨병, 외상성 뇌손상, 근위축성 축삭경화증, 다발성 경화증 및 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 질환 또는 장애가 전두측두엽 치매, 피크병(pick's disease) 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 피질기저퇴행, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 루이소체(Lewy body) 치매 및 알츠하이머 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치매 또는 치매 관련 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 질환 또는 장애가 안구 장애 또는 다운증후군인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 안구 장애가 알츠하이머병에 관련된 것인, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 안구 장애가 황반변성이고, 선택적으로 황반변성이 노화-관련 황반변성(AMD)인, 방법.

청구항 21

제14항에 있어서, 질환 또는 장애가 전달성해면상뇌증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 경도 인지 장애, 산발적 봉입체근염 및 노화-관련 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 22

대상체에게, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 제8항의 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 기억력을 개선하는 방법.

청구항 23

제11항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)이 수여한 R44AG043278 하의 정부의 지원으로 완성되었다. 해당 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0002] 관련 출원의 교차 참조

[0003] 본 출원은 2019년 1월 7일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 제62/789,114호의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0004] 서열 목록

[0005] 본 출원은 2020년 1월 3일에 생성되어 4,096 바이트 크기를 갖는, 텍스트 형식의 파일명 14461-003-228_SEQ_LISTING.txt로, 본 출원과 함께 제출된 서열 목록을 참조로 포함한다.

[0006] **1. 분야**

[0007] 본원은 β-APP에서 프레세닐린 1 및/또는 프레세닐린 2 결합-도메인에 결합하는 신규한 펩티드 및 이를 포함하는 약학 조성물, 방법 및 이의 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0008] **2. 배경기술**

[0009] 신경퇴행성 장애는 특정 뉴런 집단의 상실 및 해당 뉴런의 기능 상실을 특징으로 하는 진행성 질환이다. 다양한 신경퇴행성 장애 중에서도, 진행성 기억 장애 및 인지 감소를 특징으로 하는 알츠하이머병(AD)이 가장 보편적이다. AD의 가장 분명한 신경병리학적 특징은 영향을 받는 뇌에 아밀로이드 플라크 및 신경섬유매듭의 존재이다. 전자는 γ-세크레타제의 절단(Zhang et al., 2011, Mol. Brain 4, 3 참조) 후 아밀로이드 전구체 단백질(APP; Serrano-Pozo et al., 2011, Cold Spring Harb Perspect Med. 1,1, a006189 참조)의 단백분해 산물인 아밀로이드β(Aβ)의 세포외 침착물에 의해 형성된다.

[0010] 프레세닐린 1 및 프레세닐린 2(PS-1 및 PS-2)는 γ-세크레타제의 촉매적 구성성분이다. PS-1 및 PS-2에서 150개를 초과하는 상이한 돌연변이들이 Aβ 펩티드의 발생을 조절하는 것과 관련된 AD 역학 연구에서 확인되었다(Haas et al., 2012, Cold Spring Harb Perspect Med. 2(5): a006270 참조). Aβ의 생성 및 축적은 신경퇴행적 사례의 케스케이드(cascade)를 촉발하여, AD에서 뉴런 상실 및 내-신경섬유매듭과 신경염성 플라크의 형성을 유발한다(Greenfield et al., 2000, Front. Biosci. 5, D72-D83; Golde, 2005, Brain Pathol. 15, 84-87 참조).

발명의 내용

[0011] **3. 본원의 개요**

[0012] 하나의 측면에서, 본원은, (i) N-말단 아미노산 Asp가 아세틸화되고 C-말단 아미노산 Leu가 아미드화된 Ac-DEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 3); (ii) N-말단 아미노산 Asp가 D-아미노산이고 C-말단 아미노산 Leu가 아미드화된 dEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 4); 또는 (iii) N-말단 아미노산 Asp가 D-아미노산이며 아세틸화되고 C-말단 아미노산 Leu가 아미드화된 Ac-dEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 5)을 포함하는 펩티드를 제공한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 펩티드는 Ac-DEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 3)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩티드는 dEEEDEEL-NH_2의 서열(서열 식별 번호: 4)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드는 Ac-dEEEDEEL-NH_2

의 서열(서열 식별 번호: 5)을 포함한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본원은 서열 식별 번호: 3, 서열 식별 번호: 4 또는 서열 식별 번호: 5의 서열을 포함하는 제1 도메인, 및 제2 도메인을 포함하는 펩티드를 제공한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 제2 도메인은 Fc 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 제2 도메인은 정제 펩티드를 포함한다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본원은 본원에 제공된 펩티드 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본원은, 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 감쇠시키는 방법을 제공한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본원은, 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아밀로이드 β의 생성을 감쇠시키는 방법을 제공한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본원은, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아밀로이드 β 수준을 감쇠시키는 방법을 제공한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 아밀로이드 β는 아밀로이드 β 40이다. 다른 실시양태에서, 아밀로이드 β는 아밀로이드 β 42이다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본원은, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애, 아밀로이드 원섬유 형성, 응집 또는 침착과 연관된 질환 또는 장애, 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환이다.

[0023] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 외상성 뇌손상, 근위축성 축삭경화증, 다발성 경화증 및 치매로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전두측두엽 치매, 피크병(pick's disease)과 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 피질기저퇴행, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 루이소체(Lewy body) 치매 및 알츠하이머 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치매 또는 치매 관련 질환 또는 장애이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 안구 장애 또는 다운증후군이다. 일부 실시양태에서, 안구 장애는 알츠하이머병에 관련된다. 다른 실시양태에서, 안구 장애는 황반변성이다. 일부 실시양태에서, 황반변성은 노화-관련 황반변성(AMD)이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전달성해면상뇌증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 경도 인지 장애, 산발적 봉입체근염 및 노화-관련 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본원은, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 기억력을 개선하는 방법을 제공한다.

[0028] 본원은, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아밀로이드 β-유도된 활성을 감쇠시키는 방법을 제공한다.

[0029] 본원은, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아밀로이드 β-유도된 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0030] 본원은 치료적 유효량의, 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아밀로이드 β-유도된 활성을 감쇠시키는 방법을 제공한다.

[0031] 본원은, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 타우 단백질의 생성을 억제하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 타우 단백질은 인산화된 타우 단백질이다. 또 다른 실시양태에서, 타우 단백질은 초인산화된 타우 단백질이다.

[0032] 본원은, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 타우 단백질의 수준을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 타우 단백질은 인산화된 타

우 단백질이다. 또 다른 실시양태에서, 타우 단백질은 초인산화된 타우 단백질이다.

[0033] 본원은, 유효량의, 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 타우 단백질의 생성을 억제하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 타우 단백질은 인산화된 타우 단백질이다. 또 다른 실시양태에서, 타우 단백질은 초인산화된 타우 단백질이다.

[0034] 본원은 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 타우 단백질-유도된 활성을 감쇠시키는 방법을 제공한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 대상체이다.

도면의 간단한 설명

[0036] **4. 도면의 간단한 설명**

도 1a-1d는 IV(**도 1a** 및 **도 b**) 및 SC(도 **1c** 및 **도 1d**) 투여 후, 래트 혈장 및 CSF에서 P8(원) 및 8M2D(사각형)의 "평균 농도 대 시간" 프로파일을 도시한다.

도 2는 유전자 도입 마우스에서 SC 투여 후 평균 8M2D(mP8) 혈장 농도를 도시한다.

도 3은 8M2D가 P8 및 8M1D보다 Aβ 40을 더 효과적으로 감소시킬 수 있음을 입증하는 실시예 4에 기재된 약물학적(PD) 검정 결과를 도시하며, 여기서 상이한 펩티드를 래트에 피하로 투여하였고, 투약 후 상이한 시점에서 혈장 내 Aβ 40을 정량화하였다.

도 4a는 다양한 뇌 영역에서 P8의 농도를 도시한다. **도 4b**는 P8(좌측 패널) 및 8M2D(중간 및 우측 패널) 투여 후, APP 유전자 도입 마우스의 CSF에서의 Aβ 분석을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] **5. 상세한 설명**

[0038] 본원은 β-APP에서 프레세닐린 1 및/또는 2 결합-도메인에 특이적으로 결합하는 신규한 펩티드, 이를 포함하는 약학 조성물, 방법 및 이의 용도를 제공한다. 보다 구체적으로, 본원은 β-APP에서 Aβ로의 과정을 억제할 수 있는 펩티드, 이를 포함하는 약학 조성물, 방법 및 이의 용도를 제공한다.

[0039] 신경퇴행성장애는 특정 뉴런 집단의 상실 및 해당 뉴런의 기능 상실을 특징으로 하는 진행성 질환이다. 신경퇴행성장애를 일으키는 가장 일관된 위험 인자는 노화이다(Tanner, 1992, Neurol. Clin.10: 317-329 참조). 이러한 신경퇴행성장애는, 예를 들어, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 헌팅턴병(HD) 및 근위축성 축삭경화증(ALS)을 포함한다(Przedborski et al., 2003, J Clin Invest.111(1): 3-10 참조).

[0040] 알츠하이머병(AD)은 노령 인구에서 가장 보편적인 신경퇴행성 장애로서, 진행성 기억 장애와 인지 감소를 특징으로 한다. AD의 가장 분명한 신경병리학적 특징은 영향을 받는 뇌에서 아밀로이드 플라크 및 신경섬유매듭의 존재이다. 전자는 아밀로이드 전구체 단백질의 단백분해 산물인, 아밀로이드 β(Aβ)의 세포외 침착물에 의해 형성된다(APP; Serrano-Pozo et al., 2011, Cold Spring Harb Perspect Med. 1,1, a006189 참조). AD의 서브세트(<10%)인 가족성 조기-발병 AD(FAD)는 특발성 사례보다 젊은 나이에 임상적으로 식별가능한 AD 증상을 가진 상염색체 우성 장애이다. 염색체 1 및 14에서 프레세닐린(PS-1 및 PS-2)을 인코딩하는 유전자의 돌연변이는 대부분의 FAD 사례에서 원인이 되는 것으로 밝혀졌다(Levy-Lahad et al., 1995, Science 269, 973-977; Sherrington et al., 1995, Nature 375, 754-760 참조). FAD와 특발성 AD 사례 사이의 병리학적 특징의 차이가 미미하기 때문에, AD의 대부분을 구성하는 특발성 사례를 포함하여, PS-1과 PS-2가 AD의 일반적인 병인에 관여하는 것으로 여겨진다(Zhang et al., 2014, Front Cell Neurosci. 8, 427 참조).

[0041] 프레세닐린 1 및 2가 γ-세크레타제의 촉매성 구성성분인 것으로 밝혀졌다. γ-세크레타제는 막내(intramembrane) 절단 프로테아제(i-CLiP)의 패밀리에 속하며, 그 구성원은 조절된 막내 단백분해로 칭해지는 과정에서 지질 이중층의 면 내에서 이들의 기질을 효소적으로 절단한다(Brown et al., 2000, Cell 100, 391-398; Kopan and Ilagan, 2004, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5, 499-504). γ-세크레타제가 APP와 같은 다수의 기질을 절단하는 것으로 입증되었다. 구체적으로, APP는 먼저 β-세크레타제에 의해 가용성 APPβ(sAPPβ) 및 APP의 카복실 말단 단편(CTF)으로 절단된다. CTF가 γ-세크레타제에 의해 추가로 절단되어, Aβ 및 APP의 세포내 도메인(AICD)이 생성된다. γ-세크레타제-매개 절단은 다양한 사이트에서 발생하여, Aβ 40 및 Aβ 42와 같

은 Aβ의 다른 종들을 생성한다(Zhang et al., 2011, Mol. Brain 4, 3 참조).

[0042] PS-1 또는 PS-2의 결함은 γ-세크레타제의 활성에 영향을 미치므로, Aβ 펩티드의 생성을 변화시키고, Aβ 42 대 Aβ 40의 상대적인 양을 변경한다(Haas et al., 2012, Cold Spring Harb Perspect Med. 2(5): a006270 참조). Aβ 의 생성 및 축적은 신경퇴행적 사례의 케스케이드를 촉발하여 AD와 같은 다양한 질환 또는 장애에서 뉴런 상실 및 내-신경섬유매듭과 신경염성 플라크의 형성을 유발한다(Greenfield et al., 2000, Front. Biosci. 5, D72-D83; Golde, 2005, Brain Pathol. 15, 84-87 참조).

[0043] APP 이외에, γ-세크레타제는 또한 많은 다른 I 형 막횡단 단백질 기질, 특히, 노치(Notch)(De Strooper et al., 1999, Nature 398, 518-522 참조), E-카드헤린(E-cadherin)(Marambaud et al., 2002, EMBO J. 21, 1948-1956 참조), ErbB4(Ni et al., 2001, Science 294, 2179-2181 참조), CD44(Lammich et al., 2002, J. Biol. Chem. 277, 44754-44759 참조), 티로시나제(Wang et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 103, 353-358 참조), TREM2(Wunderlich et al., 2013, J. Biol. Chem. 288, 33027-33036 참조) 및 알카데인(Alcadein)(Hata et al., 2012, Mol. Neurodegener. 7:16. 10.1186/1750-1326-7-16 참조)를 절단하고, 이는 광범위한 생물학적 활성에 γ-세크레타제의 관여를 시사한다(Zhang et al., 2014, Front Cell Neurosci. 8, 427 참조). 따라서, γ-세크레타제를 표적화 하도록 디자인된 약물이 임상 시험에서 그다지 유망하지 않았던 것은 놀라운 것이 아니다. 예를 들어, γ-세크레타제 억제제(GSI) 세마가세스타트(semagacestat)의 3상 임상 시험에서, 이는 인지 기능 개선에 영향을 미치지 않았으며, 환자가 더 높은 약량을 받았음에도 생활 기능(functional ability)이 상당히 악화되었다. 이는 또한 피부암 및 감염을 포함하는 더 많은 부작용 사례와 연관되었다(Doody et al., 2013, N. Engl. J. Med. 369, 341-350 참조). 노치, 예컨대 브리스톨-마이어스-스퀴드(Bristol-Myers-Squibb, BMS)의 BMS-708,163(Gillman et al., 2010, ACS Med Chem Lett 1: 120-124 참조) 및 화이자(Pfizer)의 PF-3,084,014(Lanz et al., 2010, J Pharmacol Exp Ther 334: 269-277; De Strooper et al., 2012, Cold Spring Harb Perspect Med. 2(1): a006304 참조)를 할애하면서 APP에 선택적으로 결합하는 새로운 종류의 γ-세크레타제 억제제의 경우에서 조차, 임상 시험에서 더 나아가는 측면에서는 진전을 보이지 않았다. 추후에 업계는 GSI가 실패한 후 γ-세크레타제 조절제(GSM)를 개발하는 것으로 전향하였다. 1세대 GSM은 낮은 효능과 원치 않는 신경약동학적 특성을 보여주었다(Zhang et al., 2014, Front Cell Neurosci. 8, 427 참조). 임상 개발에 진입한 유일한 2 세대 GSM인, E2012는 이의 스폰서 에이사이 메디컬 리서치 아이엔씨.(Eisai Medical Research Inc.)로부터 2008년 이래로 갱신된 정보가 없다. 따라서, 다른 기질에 영향을 주지 않고 γ-세크레타제와 βAPP의 상호작용을 구체적으로 방해할 수 있는 새로운 치료제에 대한 필요성이 여전히 남아있다.

[0044] 하기 섹션 6에서 입증된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 βAPP에서 효소 결합 사이트를 경쟁적으로 점유함으로써 βAPP에 대한 γ-세크레타제의 결합을 방지한다. 본원에 제공된 펩티드는 효소 γ-세크레타제를 표적화 하는 대신 기질 βAPP에 결합하기 때문에, 더 우수한 효험 및 안전성 프로파일로 바뀔 가능성이 매우 높을, 비견할 수 없는 특이성이 펩티드에 부여된다. 본원에 제공된 펩티드는 Aβ 40을 효과적으로 감소시킨다(예를 들어, 1회 피하 투여 24시간 후, 8M2D는 Aβ 40을 약 27% 감소시키는 장기-지속 효과를 나타냄). 또한, 본원에 제공된 펩티드는 인간의 신선한 혈장에서 상대적으로 안정하다(예를 들어, 유지율(retention rate)이 24시간의 항온처리 후 약 50% 내지 90%였음). 더욱이, 본원에 제공된 펩티드는 상이한 경로를 통해 래트에 투여될 때 강력한 약동학적 노출을 갖는다. 상술한 내용과 다른 특성들이 본원에 제공된 펩티드를 Aβ, 예를 들어 AD와 관련된 다양한 질환 또는 병태를 치료하는 유리한 후보로 만든다.

[0045] **5.1 정의**

[0046] 본원에 기재된 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 이하에 정의된다.

[0047] 본원에 기재 또는 참조된 기술 및 절차는 당업자에 의해 일반적으로 잘 이해되고/되거나 종래의 방법론을 이용하여 통상적으로 사용되는 것을 포함한다.

[0048] 본원에 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본 명세서를 해석하기 위해, 다음의 용어 설명이 적용될 것이며, 적절할 때마다 단수로 사용된 용어도 복수를 포함하고 그 반대의 경우도 마찬가지일 것이다. 기재된 용어의 임의의 설명이 본원에 참조로 포함된 임의의 문서와 상충하는 경우 이하에 기재된 용어의 설명이 지배할 것이다.

[0049] 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드" 및 "단백질"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며 임의의 길이의 아미노산 폴리머를 지칭한다. 폴리머는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산에 의해 차단될 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 변형되거나, 개입, 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 당화,

지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작 또는 변형에 의해 변형된 아미노산 폴리머를 포함한다. 또한, 예를 들어, 당업계에 알려진 다른 변형뿐만 아니라, 비제한적으로 비천연 아미노산을 포함하는, 하나 이상의 아미노산 유사체를 함유하는 폴리펩티드가 상기 정의에 포함된다.

[0050] 용어 "결합" 또는 "결합하는"은, 예를 들어, 복합체를 형성하는 것을 포함하는 분자 간의 상호작용을 지칭한다. 상호작용은, 예를 들어, 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호작용 및/또는 반데르발스 상호작용을 포함하는 비-공유 상호작용일 수 있다. 또한, 복합체는 공유 또는 비-공유 결합, 상호작용 또는 힘에 의해 함께 유지되는 둘 이상의 분자의 결합을 포함할 수 있다. 두 개의 펩티드 간의 전체 비-공유 상호작용의 힘은 다른 펩티드에 대한 하나의 펩티드의 친화성이다. 다른 하나의 펩티드에 대한 펩티드의 해리속도(koff) 대 결합속도(association rate)(kon)의 비율(koff/kon)은 해리 상수 KD이며, 이는 친화성과 역비례적으로 관련된다. KD 값이 낮을수록 친화성이 높아진다. 본원에 제공된 이의 표적에 대한 펩티드의 해리 상수 KD는 본원에 제공된 임의의 방법 또는 당업자에게 잘 알려진 임의의 다른 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0051] 용어 "변이체"는, 펩티드와 관련하여 사용될 때, 천연 또는 비변형된 서열에 비해 하나 이상(예컨대, 약 1 내지 약 5개)의 아미노산 서열 치환, 결실 및/또는 추가를 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "변이체"는 또한, 펩티드에서 아미노산 잔기/위치의 "변형"을 포함하고, 아미노산 잔기/위치의 "변형"은 시작 아미노산 서열과 비교하여 1차 아미노산 서열의 변화를 지칭하며, 여기서, 변화는 상기 아미노산 잔기/위치를 수반한 서열 변경으로부터 발생된다. 예를 들어, 전형적인 변형은 잔기를 또 다른 아미노산으로 치환(예를 들어, 보존적 또는 비-보존적 치환) 또는 이의 이성체 형태, 아미노산 잔기의 화학적 변형, 상기 잔기/위치에 인접한 하나 이상(예를 들어, 일반적으로 5, 4, 또는 3보다 적은)의 아미노산의 삽입 및/또는 잔기/위치의 결실을 포함한다.

[0052] 용어 "동일성" 또는 "상동성"은 서열을 정렬하고 비교함으로써 결정된 둘 이상의 폴리펩티드 분자 또는 둘 이상의 핵산 분자의 서열 간의 관계를 지칭한다. 참조 폴리펩티드 서열에 대한 "아미노산 서열 동일성 퍼센트(%)"는, 서열을 정렬하고 갭을 도입하여 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는, 참조 폴리펩티드 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 목적의 정렬은, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN(DNA스타, 아이엔씨.(DNAStar, Inc.)) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여, 당업계에 속한 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열 정렬을 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

[0053] 본원에서 용어 "Fc 영역은" 예를 들어, 천연 서열 Fc 영역, 재조합 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 종종 위치 Cys226의 아미노산 잔기 또는 Pro230으로부터 이들의 카복실-말단까지 확대되도록 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은, 예를 들어, 항체의 제조 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단 및 K447 잔기가 있거나 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 갖는다. 예시적인 "효과기 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향조절 등을 포함한다. 상기 효과기 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 영역 또는 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변성 영역 또는 도메인)과 결합되는 것을 필요로 하고, 당업자에게 알려진 다양한 검정을 사용하여 평가될 수 있다. "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형(예를 들어, 치환, 추가 또는 결실)으로 인해 천연 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변이체 Fc 영역은, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖고, 예를 들어, 천연 서열 Fc 영역 또는 모(parent) 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1개 내지 약 10개의 아미노산 치환, 또는 약 1개 내지 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80%의 상동성, 또는 그것과 적어도 약 90%의 상동성, 예를 들어 그것과 적어도 약 95%의 상동성을 가질 수 있다.

[0054] 용어 "벡터"는, 핵산 서열을 숙주 세포 내로 도입하기 위해, 예를 들어, 본원에 제공된 펩티드 또는 이의 모 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는, 핵산 서열을 운반하거나 포함하는 데 사용되는 물질을 지칭한다. 사용을 위해 적용가능한 벡터는, 예를 들어, 발현 벡터, 플라스미드, 파지 벡터, 바이러스 벡터, 에피솜 및 인공 염색체를 포함하며, 이는 숙주 세포의 염색체로의 안정적인 혼입을 위해 기능할 수 있는 선택 서열 또는 마커를

포함할 수 있다. 추가로, 벡터는 하나 이상의 선택가능한 마커 유전자 및 적절한 발현 제어 서열을 포함할 수 있다. 포함될 수 있는 선택가능한 마커 유전자는, 예를 들어, 항생제 또는 독소에 대한 저항성을 제공하거나, 영양요구성의 결핍을 보완하거나, 배양 배지에 없는 중요 영양소를 공급한다. 발현 제어 서열은 당업계에 잘 알려진 구성적 및 유도성 촉진자(promoter), 전사 인핸서, 전사 종결자 등을 포함할 수 있다. 둘 이상의 핵산 분자가 공동-발현되어야 하는 경우, 두 핵산 분자는, 예를 들어, 단일 발현 벡터 또는 별도의 발현 벡터에 삽입될 수 있다. 단일 벡터 발현의 경우, 인코딩 핵산은 하나의 공통 발현 제어 서열, 또는 하나의 유도성 촉진자 및 하나의 구성적 촉진자와 같은 상이한 발현 제어 서열에, 기능 가능하게 연결될 수 있다. 핵산 분자의 숙주 세포로의 도입은 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 확인할 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어, 핵산 분석, 예컨대 노턴 블롯(Northern blot) 또는 mRNA의 중합효소 연쇄반응(PCR) 증폭, 유전자 산물의 발현을 위한 면역블로팅(immunoblotting), 또는 도입된 핵산 서열의 발현 또는 이의 상응하는 유전자 산물을 테스트하기 위한 다른 적합한 분석 방법을 포함한다. 당업자는 핵산 분자가 원하는 산물을 생성하기에 충분한 양으로 발현된다는 것을 이해하고, 추가로 발현 수준이 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 충분한 발현을 얻기 위해 최적화될 수 있음을 이해한다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "숙주"는 동물, 예컨대 포유동물(예를 들어, 인간)을 지칭한다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "숙주 세포"는 핵산 분자 및 이러한 세포의 자손 또는 잠재적 자손으로 형질 감염될 수 있는 특정 대상 세포를 지칭한다. 상기 세포의 자손은, 숙주 세포 게놈으로의 핵산 분자의 통합 또는 후속 세대에서 발생할 수 있는 돌연변이 또는 환경 영향으로 인해 핵산 분자로 형질감염된 모 세포와 동일하지 않을 수 있다.

[0057] "단리된 핵산"은 핵산, 예를 들어, RNA, DNA 또는 혼합된 핵산으로서, 이는, 천열 서열을 자연적으로 동반하는, 다른 게놈 DNA 서열뿐만 아니라 단백질 또는 복합체, 예컨대 리보솜 및 중합효소로부터 실질적으로 분리된 것이다. "단리된" 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 것이다. 더욱이, cDNA 분자와 같은, "단리된" 핵산 분자는 재조합 기술에 의해 생성될 때 다른 세포 물질 또는 배양 배지를 실질적으로 미포함할 수 있거나 화학적으로 합성될 때 화학적 전구체 또는 기타 화학물질을 실질적으로 미포함할 수 있다. 상기 용어는, 자연 발생 환경으로부터 옮겨진 핵산 서열을 포괄하며, 재조합 또는 클로닝된 DNA 단리물 및 화학적으로 합성된 유사체나 이종 시스템에 의해 생물학적으로 합성된 유사체를 포함한다. 실질적으로 순수한 분자는 단리된 형태의 분자를 포함할 수 있다.

[0058] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같은 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드의 폴리머를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형 뉴클레오티드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합 효소 또는 합성 반응에 의해 폴리머에 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오티드 및 이의 유사체를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "올리고뉴클레오티드"는, 반드시 그런 것은 아니지만, 일반적으로 길이가 약 200 뉴클레오티드 미만인, 짧은, 일반적으로 단일-가닥형 합성 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 용어 "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"는 상호 배타적이지 않다. 폴리뉴클레오티드에 대한 상기 설명은 올리고뉴클레오티드에도 동일하게 그리고 완전하게 적용 가능하다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 단일-가닥형 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측-말단은 5'말단이고; 이중-가닥형 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측-방향은 5'방향으로 지칭된다. 초기 RNA 전사물의 5'에서 3' 추가 방향은 전사 방향으로 지칭되고; RNA 전사물의 5' 내지 5'말단에 있는 RNA 전사물과 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥상의 서열 영역은 "업스트림(upstream) 서열"로 지칭되고; RNA 전사물의 3' 내지 3'말단에 있는 RNA 전사물과 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥상의 서열 영역은 "다운스트림(downstream) 서열"로 지칭된다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약학적으로 허용가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관의 승인을 받거나 미국 약전, 유럽 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 동물 용도, 특히 인간 용도의 약전에 등재되었음을 의미한다.

[0060] "부형제"는 약학적으로-허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 부형제는, 예를 들어, 캡슐화 물질 또는 첨가제, 예컨대, 흡수 촉진제, 항산화제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 착색제, 희석제, 붕해제, 유화제, 증량제, 충전제, 착향제, 보습제, 윤활제, 퍼퓸(perfume), 방부제, 추진제(propellant), 이형제, 살균제, 감미료, 용해보조제, 습윤제 및 이들의 혼합물을 포함한다. 용어 "부형제"는 또한 희석제, 보조제(예를 들어, 프로인드 보조제(Freund's adjuvant)(완전 또는 불완전) 또는 비히클을 지칭할 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 부형제는 약학적으로 허용가능한 부형제이다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 예는, 완충제, 예컨대, 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량(예를 들어, 약 10 아미노산 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대, EDTA; 당 알코올, 예컨대, 만니톨 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온, 예컨대, 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)™, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 플루로닉스(PLURONICS)™를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 다른 예는 문헌 [Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences(18th ed. 1990)]에 기재된다.

[0062] 하나의 실시양태에서, 각각의 구성성분은 약학 제형의 다른 성분과 호환가능하면서, 합당한 이익/위험 비율에 상응하여, 과도한 독성, 과민, 알러지 반응, 면역원성 또는 다른 문제나 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직 또는 장기와의 접촉에 사용하기에 적합하다는 의미에서 "약학적으로 허용가능"하다(Williams & Wilkins eds., 2005, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., eds., 2009, Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash eds.,2007,Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed 참조). 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 사용되는 투여량 및 농도에서 이에 노출되는 세포 또는 포유동물에 무독성이다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 수성 pH 완충된 용액이다.

[0063] 일부 실시양태에서, 부형제는 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 것, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 오일 및 물과 같은 멸균 액체이다. 물은 조성물(예를 들어, 약학 조성물)이 정맥내로 투여될 때 예시적인 부형제이다. 생리식염수 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액은 또한, 특히 주사용 용액을 위한 액체 부형제로 사용될 수 있다. 또한, 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 몰트, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 모노스테아르산글리세롤, 탈크, 염화나트륨, 건조탈지우유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함할 수 있다. 조성물은, 원한다면, 소량의 습윤 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 서방성 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 제형을 포함하는 경구용 조성물은 표준 부형제, 예컨대 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산 마그네슘 등을 포함할 수 있다.

[0064] 약학적 펩티드를 포함하는 조성물은 예를 들어, 단리 또는 정제된 형태의 펩티드를 적절한 양의 부형제와 함께 함유할 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 결과를 이루는 데 충분한, 본원에 제공된 펩티드 또는 약학 조성물의 양을 지칭한다.

[0066] 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 대상체는 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 또는 영장류(예를 들어, 원숭이 및 인간)와 같은 동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 병태 또는 장애를 진단받은 포유동물, 예를 들어 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 병태 또는 장애가 발생할 위험이 있는 포유동물, 예를 들어 인간이다.

[0067] "투여하다" 또는 "투여"는, 예컨대, 점막, 피내, 정맥내, 근육내 전달 및/또는 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 임의의 다른 물리적 전달 방법에 의해, 신체 외부에 존재하는 물질을 환자에 주사하거나 그렇지 않으면 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법의 투여로 인한 질환 또는 병태의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 개선을 지칭한다. 치료는, 환자가 여전히 기저 장애에 시달리고 있을 수 있음에도 불구하고, 환자에게 개선이 관찰되도록 기저 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 감소, 경감 및/또는 완화가 있었는지 여부를 평가하여 결정될 수 있다. 용어 "치료하는"은 질환을 관리하고 개선하는 것을 모두 포함한다. 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 대상체가 질환의 치유를 반드시 초래하지는 않는 요법으로 얻는 유익한 효과를 지칭한다.

[0069] 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환, 장애, 병태 또는 관련 증상(들)의 발병(또는 재발)의 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0070] 용어 "완화시키다" 및 "완화시키는"은 장애, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상(예를 들어, 통증)을 덜거나 감

소시키는 것을 지칭한다. 또한, 상기 용어는 활성 성분과 연관된 부작용을 감소시키는 것을 지칭할 수 있다. 때때로, 대상체가 예방 또는 치료제로부터 얻는 유익한 효과는 장애, 질환 또는 병태의 치유를 초래하지 않는다.

[0071] 용어 "접촉" 또는 "접촉시키다"는 이러한 접촉의 결과로서 생리적 및/또는 화학적 효과가 발생하도록 치료제와 세포 또는 조직을 다붙이는 것을 지칭한다. 접촉은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 발생할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 치료제는 세포에 대한 치료제의 효과를 결정하기 위해 세포 배양(시험관내)에서 세포와 접촉된다. 또 다른 실시양태에서, 치료제를 세포 또는 조직과 접촉시키는 것은 접촉될 세포 또는 조직을 가진 대상체에 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0072] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 15% 내지 약 65% 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 아밀로이드 β 활성을 적어도 약 30% 내지 약 65% 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킬 수 있다.

[0073] 특정 실시양태에서, 아밀로이드 β 활성의 감쇠는 당업자에게 알려진 방법에 의해 평가된다. 특정 실시양태에서, 아밀로이드 β 활성의 감쇠는 본원에 기재된 임의의 화합물 없는 자극의 존재 하의 아밀로이드 β 활성에 대해 상대적이다.

[0074] 아밀로이드 β 활성의 비-제한적인 예는 아밀로이드 β-유도된 또는 -매개된 신호전달이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 아밀로이드 β-유도된 신호전달을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 아밀로이드 β-유도된 신호전달의 또 다른 비제한적인 예는, 비제한적으로, 글루코스 수송체, NMDAR, AMPAR 및 아세틸콜린 수용체를 포함하는 수용체와의 상호작용(차단 포함), 염증성 신호전달 경로의 활성화 및 비제한적으로, GSK-3, CDK5, PKC, PKA 및 Erk1/2를 포함하는 하나 이상의 키나아제의 활성화이다. 활성화는 이온 채널 차단, 칼슘 항상성 파괴, 미토콘드리아 산화 스트레스, 에너지 대사 장애, 비정상적인 글루코스 조절 및/또는 신경 세포 사멸을 포함할 수 있다.

[0075] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 펩티드는 타우 단백질 활성을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질 활성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 타우 단백질을 적어도 약 15% 내지 약 65% 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 타우 단백질을 적어도 약 30% 내지 약 65% 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킬 수 있다.

[0076] 특정 실시양태에서, 타우 단백질 활성의 감쇠는 당업자에게 알려진 방법에 의해 평가된다. 특정 실시양태에서, 타우 단백질 활성의 감쇠는 본원에 기재된 임의의 화합물 없는 타우 단백질 활성에 대해 상대적이다.

[0077] 타우 단백질 활성의 비-제한적인 예는, 타우 단백질-유도된 또는 -매개된 신호전달이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 타우 단백질-유도된 신호전달을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 타우 단백질 활성의 비-제한적인 예는 튜불린(tubulin)과 상호작용하여 미세소관을 안정화시키는 것, 나선형 및/또는 직선형 필라멘트의 형성, 염증성 신호전달 경로의 활성화 및 뇌의 손상된 인슐린 신호전달을 포함한다.

[0078] 용어 "약" 또는 "대략"은 값을 측정 또는 결정하는 방법에 부분적으로 의존하는, 당업자에 의해 결정된 바와 같이 특정 값에 대한 허용가능한 오류를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준편차 이내임을 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값 또는 범위의, 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 9% 이내, 8% 이내, 7% 이내, 6% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내 또는 1% 이내 또는 그 미만을 의미한다.

[0079] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아밀로이드(또는 아밀로이드 β)에 관련된 질환 또는 장애", "아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애", "아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 연관 질환 또는 장애" 또는 유사한 용어는, 비정상적인 양의 아밀로이드 β(Aβ), 또는 모노머, 가용성 올리고머, 불용성 원섬유 및 Aβ 플라크와 같은 더 큰 불용성 응집체를 포함하는, Aβ의 다른 동형을 포함하는 임상병리학적 특징의 임의의 질환 또는 장애를 지칭한다. 용어 " Aβ" 또는 "아밀로이드 β"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 APP의 세포내 도메인(AICD) 이외의 γ-세크레타제에 의한 β-APP 절단으로부터 다양한 길이를 갖는 임의의 산물을 지칭한다.

[0080] 본원 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 형태를 포함한다.

[0081] 실시양태가 용어 "포함하는"과 함께 본원에서 설명될 때마다 "~로 구성된" 및/또는 "~로 본질적으로 구성된"과 관련하여 달리 설명된 유사한 실시양태가 또한 제공된다는 것이 이해된다. 실시양태가 문구 "~로 본질적으로 구성된"과 함께 본원에서 설명될 때마다 "~로 구성된"과 관련하여 달리 설명된 유사한 실시양태가 또한 제공된다는 것이 이해된다.

[0082] "A와 B 사이" 또는 "A-B 사이"와 같은 문구에 사용된 바와 같이, 용어 "사이"는 A와 B를 모두 포함하는 범위로 지칭된다.

[0083] 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 문구에 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는"은 A 및 B 모두; A 또는 B; A(단독); 및 B(단독)를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 문구에 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는"은 다음의 실시양태의 각각을 포함하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0084] **5.2 펩티드**

[0085] 앞서 β-APP 결합 활성을 가진 프레세닐린-1의 66번째-73번째 아미노산 세그먼트와 동일한 DEEEDEEL의 서열(서열 식별 번호: 1)("P8")을 포함하는 펩티드를 개시하였다(PCT 공개 제WO 10/132609호의 서열 식별 번호: 5 참조). β-APP에 결합함으로써, 상기 펩티드는, 전장(full-length) 천연 프레세닐린-1이 β-APP에 결합하는 것을 방지하고, 이에 따라 프레세닐린-1 및 β-APP의 결합을 통해 매개되는 생물학적 활성을 억제하는 우성 음성(Dominant Negative) 방식으로 작용하여 Aβ의 형성을 방지한다.

[0086] 본원은 P8의 변이체이며 예상외로 우수한 안정성 및/또는 고효율의 Aβ 수준 감소를 나타내는 신규한 펩티드를 제공한다. 본원에 제공된 펩티드는, 비제한적으로, C-말단 아미드화, N-말단 아세틸화 및/또는 D-아미노산으로의 부분 치환을 갖는 합성 펩티드를 포함한다.

[0087] 보다 구체적으로, 본원에 제공된 하나의 펩티드(명칭 8M1)은 서열 식별 번호: 1에 대한 C-말단 아미드화(즉, C-말단 아미노산 Leu의 아미드화)를 함유하는 서열을 포함하고, 상기 펩티드는 서열 Asp^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Asp^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Leu^{L}-$CONH_2$ 또는 DEEEDEEL-NH_2(서열 식별 번호:2)를 포함한다.

[0088] 본원에 제공된 다른 펩티드(명칭 8M2)는 아세틸 기가 서열 식별 번호: 2의 N 말단에 추가(즉, N-말단 아미노산 Asp의 아세틸화)된 서열을 포함하고, 상기 펩티드 서열 CH_3CO-NH-Asp^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Asp^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Leu^{L}-$CONH_2$ 또는 Ac-DEEEDEEL-NH_2(서열 식별 번호: 3)를 포함한다.

[0089] 본원에 제공된 또 다른 펩티드(명칭 8M1D)는 서열 식별 번호: 2의 N 말단의 제1 아미노산(즉, N-말단 아미노산 Asp)을 이의 D-아미노산인, L-아미노산의 거울상이성체로 치환시킨 서열을 포함하고, 상기 펩티드는 Asp^{D}-Glu^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Asp^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Leu^{L}-$CONH_2$ 또는 dEEEDEEL-NH_2(서열 식별 번호: 4)의 서열을 포함한다.

[0090] 본원에 제공된 또 다른 펩티드(명칭 8M2D)는 아세틸 기를 서열 식별 번호: 4의 N 말단에 추가(즉, N-말단 아미

노산 Asp^{D}의 아세틸화)한 서열를 포함하고, 상기 펩티드는 서열 CH_3CO-NH-Asp^{D}-Glu^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Asp^{L}-Glu^{L}-Glu^{L}-Leu^{L}-$CONH_2$ 또는 Ac-dEEEDEEL-NH_2(서열 식별 번호: 5)을 포함한다.

[0091] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 감쇠시킨다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 10% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 20% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 30% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 40% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 50% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 60% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 70% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 80% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 90% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 95% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다.

[0093] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0094] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 양을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 양을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0096] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 아밀로이드 β 활성의 비-제한적인 예는 아밀로이드 β-유도된 또는 -매개된 신호전달이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β-유도된 신호전달을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 아밀로이드 β-유도된 신호전달의 또 다른 비-제한적인 예는 비제한적으로, 글루코스 수송체, NMDAR, AMPAR 및 아세틸콜린 수용체를 포함하는 수용체와의 상호작용(차단 포함), 염증성 신호전달 경로의 활성화 및 비제한적으로, GSK-3, CDK5, PKC, PKA 및 Erk1/2를 포함하는 하나 이상의 키나아제의 활성화이다. 활성화는 이온 채널 차단, 칼슘 항상성 파괴, 미토콘드리아 산화 스트레스, 에너지 대사 장애, 비정상적인 글루코스 조절 및/또는 신경 세포 사멸을 포함할 수 있다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 대상체에서 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0099] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질의 생성을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에

서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0100] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우의 생성을 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0101] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 펩티드는 타우 단백질 활성을 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 타우 단백질 활성의 비-제한적인 예는, 타우 단백질-유도된 또는 -매개된 신호전달이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질-유도된 신호전달을 감쇠(예를 들어, 부분적으로 감쇠)시킨다. 타우 단백질 활성의 비-제한적인 예는 튜불린과 상호작용하여 미세소관을 안정화시키는 것, 나선형 및/또는 직선형 필라멘트의 형성, 염증성 신호전달 경로의 활성화 및 뇌의 손상된 인슐린 신호전달을 포함한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 세포에서 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 90% 감쇠시킨다.

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호 전달)을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 상술한 펩티드의 변이체를 포함한다.

[0105] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들어, 비제한적으로 열안정성, 발현 수준, 당화 및/또는 감소된 면역원성을 포함하는, 펩티드의 특정 생물학적 특성을 변형하거나 개선하는 것이 바람직 할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 펩티드에 더하여, 펩티드 변이체가 제조될 수 있는 것으로 고려된다. 예를 들어, 펩티드 변이체는 모 펩티드의 인코딩 DNA에 적절한 뉴클레오티드 변화를 도입하고/하거나 원하는 펩티드의 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0106] 변이는 아미노산 서열의 변화를 초래하는 모 펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다. 아미노산 치환은 류신을 세린으로 대체, 예를 들어 보존적 아미노산 대체와 같은 하나의 아미노산을 유사한 구조적 및/또는 화학적 특성을 갖는 다른 아미노산으로 대체한 결과일 수 있다. 당업자에게 알려진 표준 기술을 사용하여, 예를 들어, 아미노산 치환을 초래하는 PCR 매개 돌연변이유발 및 사이트-지정 돌연변이유발을 포함하는, 본원에 제공된 분자를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 돌연변이를 도입할 수 있다. 치환, 삽입 또는 결실은 선택적으로 약 1 내지 5개 아미노산 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 치환, 결실 또는 삽입은 원래 분자에 비해 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환 또는 2개 미만의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치환은 하나 이상의 예측된 비-필수 아미노산 잔기에서 이루어진 보존적 아미노산 치환이다. 허용된 변이는 서열에서 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환을 체계적으로 만들고 전장 또는 성숙한 천연 서열에 의해 나타나는 활성에 대해 생성된 변이체를 테스트함으로써 결정될 수 있다.

[0107] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 전하를 가진 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 전하를 가진 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 당업계에 정의되어 있다. 이러한 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 전하를 띠지 않는 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족성 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 대안적으로, 돌연변이는 포화 돌연변이유발과 같이 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 활성을 유지하는 돌연변이체를 식별하기 위해 생물학적 활성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이유발 후, 인코딩된 단백질이 발현될 수 있고 단백질의 활성이 결정될 수 있다.

[0108] 아미노산은 이들의 측쇄 특성의 유사성에 따라 그룹화될 수 있다(Lehninger, Biochemistry 73-75(2d ed. 1975) 참조): (1) 비-극성: Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Pro(P), Phe(F), Trp(W), Met(M); (2) 전하를 띠지 않는 극성: Gly(G), Ser(S), Thr(T), Cys(C), Tyr(Y), Asn(N), Gln(Q); (3) 산성: Asp(D), Glu(E); 및 (4) 염기성: Lys(K), Arg(R), His(H). 대안적으로, 자연적으로 발생한 잔기는 공통 측쇄 특성에 기반하여 그룹으로 나눌 수 있다: (1) 소수성: 노르류신(Norleucine), Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족성: Trp, Tyr, Phe.

[0109] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 하기 실시예 섹션에 기재된 펩티드의 아미노산 서열과, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0110] 올리고뉴클레오티드-매개된(사이트-지정) 돌연변이유발, 알라닌 스캐닝 및 PCR 돌연변이유발과 같은, 당업계에 알려진 방법을 사용하여 변이체를 만들 수 있다. 사이트-지정 돌연변이유발(Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; 및 Zoller et al., 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500 참조), 카세트 돌연변이유발(Wells et al., 1985, Gene 34: 315-23 참조) 또는 다른 알려진 기술을 클로닝된 DNA에 대해 수행하여 모 펩티드의 변이체 DNA를 생성할 수 있다.

[0111] 본원은 본원에 제공된 펩티드를 포함하는 올리고머 또는 융합 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고머는 본원에 제공된 펩티드를 포함한다. 올리고머는 이량체, 삼량체 또는 고급 올리고머를 포함하는 공유적으로 연결되거나 비-공유적으로 연결된 다량체의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고머는 폴리펩티드 구

성성분의 결합 능력을 유지하고 따라서 2가, 3가 등의 결합 사이트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 올리고머화를 촉진하는 특성을 갖는 펩티드와 같은, 폴리펩티드에 융합된 펩티드 모이어티들 사이의 공유 또는 비-공유적 상호작용을 통해 연결된, 본원에 제공된 다중 펩티드를 포함하는 올리고머에 관한 것이다.

[0112] 또한, 본원은 하나 이상의 작용제에 대한 합성 링커에 의해 공유 결합된 본원의 펩티드 중 임의의 하나를 포함하는 접합체(conjugate)를 제공한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 예를 들어, 다른 치료제(예를 들어, 세포독성제) 또는 진단 또는 검출가능한 분자에 접합되거나 재조합적으로 융합된다. 접합 또는 재조합적으로 융합된 펩티드는, 예를 들어, 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 데 유용할 수 있다. 접합 또는 재조합적으로 융합된 펩티드는, 예를 들어, 질환 또는 장애의 발병, 발달, 진행 및/또는 중증도를 모니터링하거나 예측하는 데 유용할 수 있다.

[0114] 예를 들어, 이러한 진단 및 검출은, 비제한적으로, 다양한 효소, 예컨대, 비제한적으로, 홀스래디쉬 퍼옥시다제(horseradish peroxidase), 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제; 보결분자단(prosthetic), 예컨대, 비제한적으로, 스트렙타비딘/비오틴 또는 아비딘/비오틴; 형광성 물질, 예컨대, 비제한적으로, 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 댄실 클로라이드(dansyl chloride) 또는 파이코에리트린(phycoerythrin); 발광성 물질, 예컨대, 비제한적으로, 루미놀; 생물발광성 물질, 예컨대, 비제한적으로, 루시퍼라제, 루시페린 또는 에쿠오린(aequorin); 화학발광성 물질, 예컨대, 비제한적으로, 아크리디늄 계 화합물 또는 HALOTAG; 방사성 물질, 예컨대, 비제한적으로, 아이오딘(131I, 125I, 123I 및 121I), 탄소(14C), 황(35S), 삼중수소(3H), 인듐(115In, 113In, 112In 및 111In), 테크네튬(99Tc), 탈륨(201Ti), 갈륨(68Ga 및 67Ga), 팔라듐(103Pd), 몰리브덴(99Mo), 제논(133Xe), 불소(18F), 153Sm, 177Lu, 159Gd, 149Pm, 140La, 175Yb, 166Ho, 90Y, 47Sc, 186Re, 188Re, 142Pr, 105Rh, 97Ru, 68Ge, 57Co, 65Zn, 85Sr, 32P, 153Gd, 169Yb, 51Cr, 54Mn, 75Se, 113Sn 또는 117Sn; 다양한 양전자 방출 단층촬영에 이용하는 양전자 방출 금속 및 비-방사성 상자성 금속 이온을 포함하는, 검출가능한 물질에 펩티드를 커플링함으로써, 달성될 수 있다.

[0115] 또한, 본원은 이종 단백질 또는 폴리펩티드(또는 이의 단편, 예를 들어, 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90 또는 약 100개 아미노산의 폴리펩티드)에 재조합적으로 융합되거나 화학적으로 접합(공유 또는 비-공유적 접합)되어 융합 단백질을 생성하는 펩티드뿐만 아니라 이의 용도를 제공한다. 특히, 본원은 본원에 제공된 펩티드 및 이종 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드가 융합된, 이종 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 펩티드를 특정 세포 종류에 표적화 하는 데 유용하다.

[0116] 본원은 면역글로불린-계 올리고머를 포함한다. 본원에 제공된 펩티드는 폴리펩티드 결합 사이트의 원자가를 증가시키는 것을 포함하여, 많은 목적을 위해 면역글로불린과 같은 분자에 융합될 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 펩티드는 면역글로불린의 Fc 부분에 직접적으로 또는 링커 펩티드를 통해 융합될 수 있으며, 여기서 면역글로불린은 IgG 분자 또는 IgM 분자와 같은 다른 이소타입(isotype)일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Fc 폴리펩티드"는 Fc 영역의 CH 도메인 중 일부 또는 전부를 포함하는 항체의 Fc 영역으로 이루어진 폴리펩티드의 천연 및 돌연변이체 형태를 포함한다.

[0117] 더욱이, 본원에 제공된 펩티드는 정제를 용이하게 하기 위해 마커 또는 "태그" 서열, 예컨대 펩티드에 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 마커 또는 태그 아미노산 서열은 헥사-히스티딘 펩티드, 예컨대 특히, pQE 벡터에 제공된 태그(예를 들어, 퀴아젠 아이엔씨(QIAGEN, Inc.) 참조)이며, 이들의 다수가 상업적으로 입수가능하다. 예를 들어, 문헌 [Gentz et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-24]에 기재된 바와 같이, 헥사-히스티딘은 융합 단백질의 편리한 정제를 제공한다. 정제에 유용한 다른 펩티드 태그는 비제한적으로, 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응하는, 헤마글루티닌("HA") 태그(Wilson et al., 1984, Cell 37:767-78 참조) 및 "FLAG" 태그를 포함한다.

[0118] 모이어티(폴리펩티드 포함)를 펩티드에 융합 또는 접합시키는 방법이 당업계에 알려져 있다. 융합 단백질은, 예를 들어, 유전자-셔플링(shuffling), 모티프-셔플링, 엑손-셔플링 및/또는 코돈-셔플링(집합적으로 "DNA 셔플링"으로 지칭됨) 기술을 통해 생성될 수 있다. 본원에 제공된 펩티드는 재조합 전에 오류가 발생하기 쉬운 PCR, 무작위 뉴클레오티드 삽입 또는 다른 방법에 의해 무작위 돌연변이유발의 영향을 받게 함으로써 변경될 수 있다. 본원에 제공된 펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 이종 분자의 하나 이상의 성분, 모티프, 섹션, 부분, 도메인, 단편 등과 재조합될 수 있다.

[0119] 본원에 제공된 펩티드는 또한 결합 파트너의 면역검정 또는 정제에 특히 유용한 고체 지지체에 부착될 수 있다. 이러한 고체 지지체는, 비제한적으로, 유리, 셀룰로오스, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리프로필렌을 포함한다.

[0120] 링커는 세포에서 접합된 작용제의 방출을 촉진하는 "절단가능 링커"일 수 있지만, 절단불가능 링커가 또한 본원에서 고려된다. 본원의 접합체에 사용하기 위한 링커는 비제한적으로, 산 불안정성 링커(예를 들어, 하이드라존 링커), 디설파이드-함유 링커, 펩티다제-민감성 링커(예를 들어, 아미노산, 예컨대 발린 및/또는 시트룰린, 예컨대 시트룰린-발린 또는 페닐알라닌-리신을 포함하는 펩티드 링커), 광불안정성 링커, 디메틸 링커(Chari et al., 1992, Cancer Res. 52:127-31; 및 미국 특허 제5,208,020호 참조), 티오에테르 링커 또는 다중약물 수송체-매개 저항성을 피하도록 디자인된 친수성 링커(Kovtun et al., 2010, Cancer Res. 70:2528-37 참조)를 포함한다.

[0121] 작용제 및 펩티드의 접합체는 다양한 이기능성(bifunctional) 단백질 커플링제 예컨대 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설포-EMCS, 설포-GMBS, 설포-KMUS, 설포-MBS, 설포-SIAB, 설포-SMCC, 설포-SMPB 및 SVSB(석신이미딜-(4-비닐설폰)벤조에이트)를 사용하여 제조될 수 있다. 본원은 펩티드 및 작용제의 접합체가 당업계에 개시된 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있음을 추가로 고려한다(Hermanson eds., 2008, Bioconjugate Techniques 2d ed. 참조).

[0122] **5.3 약학 조성물**

[0123] 하나의 측면에서, 본원은 본원의 펩티드를 적어도 하나 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 펩티드 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 치료적 유효량으로 포함한다.

[0124] 펩티드를 포함하는 약학 조성물은, 저장을 위해, 원하는 정도의 순도를 갖는 융합 단백질을, 수용액의 형태 또는 동결건조 또는 다른 건조 형태의 선택적인 생리학적으로 허용가능한 부형제(Remington, 1980, Remington's Pharmaceutical Sciences18th ed. 참조)와 혼합함으로써 제조된다.

[0125] 본원의 펩티드는 표적 세포/조직으로의 전달을 위한 임의의 적합한 형태, 예를 들어 마이크로캡슐 또는 매크로에멀젼(macroemulsion)(앞선, 문헌 [Remington], Park et al., 2005, Molecules 10: 146-61; Malik et ah, 2007, Curr. Drug. Deliv. 4: 141-51 참조), 서방성 제형(Putney and Burke, 1998, Nature Biotechnol. 16:153-57 참조), 또는 리포솜(Maclean et al., 1997, Int. J. Oncol. 11: 325-32; Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8: 39-45 참조)으로 제형화될 수 있다.

[0126] 또한, 본원에 제공된 펩티드는, 예를 들어 코아세르베이션(coacervation) 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 각각 하이드록시메틸 셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타아크릴레이트) 마이크로캡슐, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀젼, 나노-입자 및 나노캡슐) 또는 매크로에멀젼 내 포획될 수 있다. 상기 기술은, 예를 들어 앞선 문헌 [Remington]에 개시된다.

[0127] 비제한적으로, 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐로의 캡슐화, 펩티드를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체-매개 내포작용(Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429-32 참조), 레트로 바이러스의 일부로서 핵산의 구성물 또는 다른 벡터 등을 포함하는, 다양한 조성물 및 전달 시스템이 알려져 있고 본원에 기재된 펩티드와 함께 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 방출조절형 또는 서방성 시스템으로 제공될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 펌프(pump)를 사용하여, 방출조절형 또는 서방성을 달성 수 있다(앞선 Langer; Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40; Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507-16; 및 Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 569-74 참조). 또 다른 실시양태에서, 폴리머 물질을 사용하여 본원에 제공된 방출조절형 또는 서방성의 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 개시된 펩티드) 또는 조성물을 달성할 수 있다(Langer and Wise eds., 1974, Medical Applications of Controlled Release; Smolen and Ball eds., 1984, Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance; Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126; Levy et al., 1985, Science 228:190-92; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351-56; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105-12; 미국 특허 제5,679,377호; 제5,916,597호; 제5,912,015호; 제5,989,463호; 및 제5,128,326호; PCT 공개 제WO 99/15154호 및 제WO 99/20253호 참조). 서방성 제형에 사용되는 폴리머의 예는, 비제한적으로, 폴리(2-하이드록시 에틸 메타아크릴레이트), 폴리(메틸 메타아크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-co-비닐 아세테이트), 폴리(메타아크릴산), 폴리글리콜라이드(PLG), 폴리안하이드라이드, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알코올),

폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(PLGA) 및 폴리오르토에스테르를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 서방성 제형에 사용되는 폴리머는 불활성이고 침출성 불순물이 없고, 저장시 안정하고, 멸균이고, 생분해성이다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, 방출조절형 또는 서방성 시스템은 특정 표적 조직, 예를 들어 비강 또는 폐 부근에 위치될 수 있으므로, 단지 전신적 약량의 일부를 필요로 한다(Goodson, 1984, Medical Applications of Controlled Release Vol. 2, 115-38 참조). 방출조절형 시스템은 예를 들어 문헌 [Langer, 1990, Science 249: 1527-33]에 의해 논의된다. 당업자에게 알려진 임의의 기술을 사용하여 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 펩티드를 포함하는 서방성 제형을 제조할 수 있다(미국 특허 제4,526,938호, PCT 공개 제WO 91/05548호 및 제WO 96/20698호, Ning et al., 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89; Song et al., 1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97; Cleek et al., 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54; 및 Lam et al., 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60 참조).

[0129] **5.4 펩티드를 제조하는 방법**

[0130] 또 다른 측면에서, 본원은 본원에 제공된 다양한 펩티드를 제조하는 방법을 제공한다. 본원에 제공된 펩티드는 다양한 화학적 합성 방법, 재조합 방법 또는 이들의 조합에 의해 제조될 수 있다.

[0131] 본원에 제공된 펩티드는 알려진 종래의 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 합성 수단에 의해 본원의 펩티드를 구성하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 합성적으로 구성된 펩티드는, 천연 펩티드와 1차, 2차 또는 3차 구조적 및/또는 형태적 특징을 공유함으로써, 펩티드 활성을 포함한, 그와 공통되는 생물학적 특성을 가질 수 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 종래의 단계적인 용액 또는 고체상 합성을 사용하여 제조될 수 있다(Merrifield, R.B., 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2154; Williams et al., Eds., 1997, Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins 및 이에 인용된 참조문헌; Atherton & Sheppard, Eds., 1989, Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach 및 이에 인용된 참조문헌 참조).

[0133] 대안적으로, 본원에 제공된 펩티드는, 문헌 [Liu et al., 1996, Tetrahedron Lett. 37(7):933-936]; [Baca, et al., 1995, J. Am. Chem. Soc. 117:1881-1887]; [Tam et al., 1995, Int. J. Peptide Protein Res. 45:209-216]; [Schnolzer and Kent, 1992, Science 256:221-225]; [Liu and Tam, 1994, J. Am. Chem. Soc. 116(10):4149-4153]; [Liu and Tam, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:6584-6588]; [Yamashiro and Li, 1988, Int. J. Peptide Protein Res. 31:322-334]에 기재된 바와 같이, 세그먼트 축합에 의해 제조될 수 있다. 특히, 이것은 Gly(G) 함유 펩티드의 사례이다. 본 발명의 펩티드 및 펩티드 유사체의 합성에 유용한 다른 방법은 문헌 [Nakagawa et al., 1985, J. Am. Chem. Soc. 107:7087-7092]에 기재된다.

[0134] 본원에 제공된 펩티드는 하나 이상의 (D)-아미노산으로 합성될 수 있다. (L)- 또는 (D)-아미노산을 펩티드에 포함시키는 선택은, 부분적으로, 펩티드의 원하는 특징에 의존한다. 엔타티오머 (D)-아미노산의 각각의 서열에 의한 (L)-아미노산의 서열의 전부 또는 일부의 대체는, 펩티드 사슬의 각 부분에서 광학 이성체 구조를 만든다. (L)-아미노산 서열의 전부 또는 일부의 서열의 역위는 펩티드의 레트로-유사체를 만든다. 서열의 역위 및 거울상이성체 대체(L에서 D로 또는 D에서 L로)의 조합은 펩티드의 레트로-인버소(inverso)-유사체를 만든다. 거울상이성체 펩티드, 이의 레트로-유사체 및 레트로-인버소-유사체는 모 펩티드에 대해 상당한 위상학적 관계를 유지할 수 있고, 특히 모 및 이의 레트로-인버소-유사체에 대해 높은 정도의 유사성이 종종 얻어진다는 것은 당업자에게 알려져 있다. 이러한 관계 및 유사성은 펩티드의 생화학적 특성, 특히 수용체 단백질에 대한 각각의 펩티드 및 유사체의 높은 결합 정도에 반영될 수 있다. 펩티드의 레트로-인버소 유사체의 특성의 합성은, 예를 들어, 문헌 [Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Synthesis of Peptides and Peptidomimetics - Workbench Edition Volume E22c (Editor-in-chief Goodman M.) 2004 (George Thieme Verlag Stuttgart, New York)] 및 이에 인용된 참조문헌에서 논의되었고, 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0135] 아미노산 변형은 비-천연 발생 아미노산을 제조하기 위한 천연 발생 아미노산의 변경을 포함한다. 비-천연 발생 아미노산을 갖는 본 발명의 펩티드 유도체는 화학적 합성 또는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Christopher J. Noren, Spencer J. Anthony-Cahill, Michael C. Griffith, Peter G. Schultz, 1989 Science, 244:182-188]에 기재된 바와 같이,생합성 동안에 펩티드로의 사이트 특이적 비천연 아미노산의 혼입에 의해 생성될 수 있다.

[0136] 치료적으로 유용한 펩티드와 구조적으로 유사한 펩티드 모방체는 동등한 치료 또는 예방 효과를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 펩티드 모방체는 패러다임 폴리펩티드(즉, 생화학적 특성 또는 약리학적 활성을

갖는 폴리펩티드)와 구조적으로 유사하지만, 당업계에 알려져 있고, 각각 본원에 참조로 포함되는 하기 참조문헌에 추가로 기재된 방법에 의해 --CH2-NH--, --CH2S--, --CH2-CH2--, --CH=CH-(시스 및 트랜스), --COCH2--, --CH(OH)CH2-- 및 -CH2SO--로 구성된 군으로부터 선택되는 결합(linkage)으로 선택적으로 대체된 하나 이상의 펩티드 결합을 갖는다: Spatola,1983, Peptide Backbone Modifications; Morely, 1098, Trends Pharma Sci, pp. 463-468; Hudson et al., 1979, Int J Pept Prot Re 14: 177-185(--CH2-NH--, --CH2-CH2--); Spatola. et al.,1986, Life Sci 38:1243-1249(--CH2-S--); Hann,1982, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I 307-314(--CH=CH--, 시스 및 트랜스); Almquist et al., 1980, J. Med. Chem. 23: 1392(--COCH2--); Jennings-White et al., 1982, Tetrahedron Lett 23:2533(--COCH2--); Szelke et al., 1982, European Appln. EP 45665 CA: 97: 39405(--CH(OH)CH2--); Holladay et al., 1983, Tetrahedron Lett 24:4401-4404(--C(OH)CH2--); 및 Hruby, 1982, Life Sci 31:189-199(--CH2-S--).

[0137] 또 다른 실시양태에서, 특히 바람직한 비-펩티드 결합은 --CH2NH--이다. 이러한 펩티드 모방체는, 예를 들어, 보다 경제적인 제조, 보다 우수한 화학적 안정성, 향상된 약리학적 특성(반감기, 흡수, 효능, 효험 등), 변경된 특이성(예를 들어, 생물학적 활성의 넓은 스펙트럼), 감소된 항원성 등을 포함하여, 펩티드 실시양태 이상의 상당한 이점을 가질 수 있다.

[0138] 펩티드 모방체의 다양한 디자인이 가능하다. 예를 들어, 필요 입체구조가 비-펩티드에 의해 안정화된 사이클릭 펩티드가 특히 고려되며, 전체가 본원에 참조로 포함되는, 미국 특허 제5,192,746호, 미국 특허 제5,576,423호, 미국 특허 제 5,051,448호 및 미국 특허 제 5,559,103호는 상기 펩티드를 생성하기 위한 다양한 방법을 기재한다. 또한, 펩티드 서열을 모방한 펩티드인 비펩티드의 합성이 당업계에 알려져 있다. 본원에 이의 전체가 참조로 포함되는 문헌 [Eldred et al., 1994, J. Med. Chem. 37:3882]을 참조하고, 이는 펩티드 서열을 모방하는 비-펩티드 길항물질을 기재한다. 마찬가지로, 일련의 이러한 펩티드의 합성이 추가로 설명된다(그 전체가 본원에 참조로 포함되는 Ku et al., 1995, J. Med. Chem 38:9 참조).

[0139] 합성 후의 추가 변형이 구현될 수 있다. 예를 들어, 펩티드는, 2003년 4월 17일에 20030072737-A1로 공개되었고, 화학적으로 변형된 EPO를 개시하는 미국 특허 출원 제10/188,905호에 따라, 그리고 2003년 7월 1일 출원된 미국 특허 출원 제10/612,665호 및 2000년 12월 29일에 출원된 미국 특허 출원 제09/753,132호에 따라, 화학적으로 추가 변형될 수 있고, 즉, 카바모일화, 아세틸화, 석시닐화(succinylated), 구아니딘화(guanidated), 니트레이트화, 트리니트로페닐화, 아미딘화(amidinated)될 수 있으며, 이들 전체는 본원에 참조로 포함된다.

[0140] 추가로, 펩티드는 재조합 펩티드 -- 돌연변이단백질(mutein)로 이루어질 수 있다. 개시된 돌연변이는, 발명의 명칭 [Recombinant Tissue Protective Cytokines and Encoding Nucleic Acids Theof for Protection, Restoration, and Enhancement of Responsive Cells, Tissues, and Organs]의 PCT/US03/20964(본원에 그 전체가 참조로 포함됨)에 이전에 개시된 바와 같이, 치환, 내부 결실을 포함하는 결실, 융합 단백질을 수득하는 추가를 포함하는 추가, 또는 "침묵" 변화를 초래하지만, 아미노산 서열 내 및/또는 이에 인접한 아미노산 잔기의 보존적 치환 및 비-보존적 아미노산 변화 및 더 큰 삽입 및 결실을 포함할 수 있다.

[0141] 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환은 하나 이상의 아미노산 잔기에서 이루어질 수 있다. 보존적 및 비-보존적 치환이 모두 이루어질 수 있다. 보존적 대체는 측쇄에 관련된 아미노산의 패밀리 내에서 일어나는 것이다. 유전적으로 인코딩된 아미노산은 4개의 패밀리로 나눌 수 있다: (1) 산성 = Asp(D), Glu(G); (2) 염기성 = Lys(K), Arg(R), His(H); (3) 비극성(소수성) = Cys(C), Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Pro(P), Phe(F), Met(M), Trp(W), Gly(G), Tyr(Y); 및 (4) 전하를 띠지 않는 극성 = Asn(N), Gln(Q), Ser(S), Thr(T). 비-극성은 다음과 같이 세분화될 수 있다: 강한 소수성 = Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Met(M), Phe(F); 및 중간 정도의 소수성 = Gly(G), Pro(P), Cys(C), Tyr(Y), Trp(W). 대안적인 방식으로, 아미노산 레퍼토리는 (1) 산성 = Asp(D), Glu(G); (2) 염기성 = Lys(K), Arg(R), His(H), (3) 지방족성 = Gly(G), Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Ser(S), Thr(T), 여기서 선택적으로 Ser(S) 및 Thr(T)가 지방족성-하이드록실로 개별적으로 그룹화됨; (4) 방향족성 = Phe(F), Tyr(Y), Trp(W); (5) 아미드 = Asn(N), Glu(Q); 및 (6) 황-함유 = Cys(C) 및 Met(M)으로 그룹화될 수 있다(그 전체가 본원에 참조로 포함되는 Stryer and Freeman eds., 1995, Biochemistry, 4th ed 참조).

[0142] 대안적으로, 돌연변이는 포화 돌연변이유발과 같이, 펩티드의 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 활성을 유지하는 돌연변이체를 식별하기 위해 생물학적 활성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이유발 후, 인코딩된 펩티드가 재조합적으로 발현될 수 있고 재조합 펩티드의 활성이 결정

될 수 있다.

[0143] 또 다른 실시양태에서, 펩티드는 펩티드의 반감기를 연장하거나, 펩티드의 조직 보호 효과를 개선하기 위한 노력의 일환으로 폴리머(예컨대 폴리에틸렌 글리콜), 당 또는 추가 단백질(예컨대, 융합 구성물)의 추가를 통해 더 변형될 수 있다. 상기 변형의 예는 제WO/04022577 A3호 및 제WO/05025606 A1호에 개시되어 있고, 이들은 본원에 참고로 포함된다.

[0144] 선택된 접합체 화학성질 및 펩티드 상에 이미 존재하거나 생성된 반응 사이트의 수에 따라, 하나, 둘 또는 선택된 수의 폴리머가 재현가능한 방식으로 붙여질 수 있다. PEG 및 이의 유도체를, 펩티드에 부착하는 주요 방식은 펩티드 아미노산 잔기를 통한 비-특이적 결합이다(미국 특허 제4,088,538호, 미국 특허 제4,496,689호, 미국 특허 제4,414,147호, 미국 특허 제4,055,635호 및 PCT 제WO 87/00056호 참조). PEG를 펩티드에 부착하는 또 다른 방식은 글리코펩티드 상의 글리코실 잔기의 비-특이적 산화를 통한 것이다(제WO 94/05332호 참조). 이러한 비-특이적 방법에서, PEG는 펩티드 주쇄(backbone)의 반응성 잔기에 무작위한, 비-특이적 방식으로 추가된다.

[0145] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 모 펩티드를 재조합적으로 제조한 후 모 펩티드를 화학적으로 변형함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 특정 펩티드는 하기 실시예 섹션에 기재된 재조합적으로 제조된 P8 펩티드를 화학적으로 변형함으로써 제조될 수 있다.

[0146] 재조합 방법에 의해 펩티드를 제조하는 것이 당업계에 알려져 있다. 보다 구체적으로, 폴리뉴클레오티드는 적합한 공급원으로부터 게놈 또는 cDNA 분자의 단리를 포함하는, 여러 방식으로 식별될 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 단리를 위한 프로브 또는 프라이머, 또는 데이터베이스 검색을 위한 쿼리 서열로 사용될, 본원에 기재된 아미노산 서열에 상응하는 뉴클레오티드 서열은, 아미노산 서열로부터 "역-번역(back-translation)"에 의해, 또는 코딩 DNA 서열이 식별된 펩티드와 아미노산 동일성 영역의 식별에 의해 얻어질 수 있다. 잘 알려진 중합효소 연쇄반응(PCR) 절차를 이용하여 인간 프레세닐린-1을 인코딩하는 DNA 서열을 단리하고 증폭할 수 있다. DNA 단편 조합의 원하는 말단을 정의하는 올리고뉴클레오티드는 5' 및 3' 프라이머로 사용된다. 올리고뉴클레오티드는, 증폭된 DNA 단편의 조합을 발현 벡터에 삽입하는 것을 용이하게 하기 위해, 제한 엔도뉴클레아제에 대한 인식 사이트를 추가로 함유할 수 있다. PCR 기술은 문헌 [Saiki et al., 1988, Science 239:487; Wu et al., eds., 1989, Recombinant DNA Methodology pp. 189-196]; 및 문헌 [Innis et al., eds., 1990, PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications]에 기재된다.

[0147] 본원의 폴리뉴클레오티드 분자(예를 들어, P8의 폴리뉴클레오티드)는 단일-가닥 및 이중-가닥 형태 둘 다의 DNA 및 RNA뿐만 아니라 상응하는 상보적 서열을 포함한다. DNA는 예를 들어 cDNA, 게놈 DNA, 화학적으로 합성된 DNA, PCR에 의해 증폭된 DNA 및 이들의 조합을 포함한다. 본원의 폴리뉴클레오티드 분자는 전장 유전자 또는 cDNA 분자뿐만 아니라 이의 단편의 조합을 포함한다. 본원의 폴리뉴클레오티드는 인간 공급원으로부터 유래될 수 있지만, 본원은 비-인간 종으로부터 유래된 것도 포함한다.

[0148] "단리된 폴리뉴클레오티드"는 천연 발생 공급원으로부터 단리된 폴리뉴클레오티드의 경우, 폴리뉴클레오티드가 단리되어 유기체의 게놈에 존재하는 인접 유전자 서열로부터 분리된 폴리뉴클레오티드이다. 예를 들어, PCR 생성물, cDNA 분자 또는 올리고뉴클레오티드와 같이, 주형으로부터 효소적으로 합성되거나 화학적으로 합성된 폴리뉴클레오티드의 경우, 이러한 과정으로 생성된 폴리뉴클레오티드가 단리된 폴리뉴클레오티드인 것으로 이해된다. 단리된 폴리뉴클레오티드는 별도의 단편 형태 또는 더 큰 폴리뉴클레오티드 구성물의 구성성분으로서 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 내인성 물질을 오염시키는 것이 실질적으로 없는 특정 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 폴리뉴클레오티드는 바람직하게는 표준 생화학적 방법에 의해, 실질적으로 순수한 형태 및 이의 뉴클레오티드 서열 구성성분의 식별, 조작 및 복구를 가능하게 하는 양 또는 농도로 적어도 1회 단리된 DNA 또는 RNA로부터 유래되었다(Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 2nd ed 참조). 전형적으로, 이러한 서열은 진핵의 유전자에 전형적으로 존재하는, 내부 비-번역 서열, 또는 인트랜스(intrans)에 의해 중단되지 않은 개방 판독 프레임의 형태로 제공되고/되거나 구성된다. 비-번역된 DNA의 서열은 코딩 영역의 조작 또는 발현을 방해하지 않는, 개방 판독 프레임의 5' 또는 3'에 존재할 수 있다.

[0149] 모 펩티드의 발현, 단리 및 정제는 비제한적으로 하기 방법을 포함하는 임의의 적합한 기술에 의해 달성될 수 있다. 본원의 단리된 핵산은 pDC409 벡터(Giri et al., 1990, EMBO J. 13: 2821) 또는 유도체 pDC412 벡터(Wiley et al., 1995, Immunity 3: 673)와 같은 발현 제어 서열에 기능 가능하게 연결될 수 있다. pDC400 시리즈 벡터는 CV-1 또는 293 세포와 같은, 일시적 포유류의 발현 시스템에 유용하다. 대안적으로, 본원의 단리된 핵산은 pDC312, pDC316 또는 pDC317 벡터와 같은 발현 벡터에 연결될 수 있다. pDC300 시리즈 벡터는 모두

SV40 복제 기점, CMV 촉진자, 아데노바이러스 삼부 리더(tripartite leader), SV40 폴리A 및 종결 신호를 함유하고, CHO 세포 또는 이의 유도체와 같은 안정적인 포유류의 발현 시스템에 유용하다. 다른 발현 제어 서열 및 클로닝 기술을 사용하여, pMT2 또는 pED 발현 벡터(Kaufman et al., 1991, Nucleic Acids Res 19: 4485-4490; 및 Pouwels et al., 1985, Cloning Vectors. A Laboratory Manual) 및 게이트웨이(GATEWAY) 벡터(Life Technologies; Rockville, Md.)와 같이, 재조합적으로 펩티드를 제조할 수 있다. attB 서열 측면에 있는, 본원의 단리된 핵산은 attP 서열을 함유하는 pDONR201과 같은 게이트웨이 벡터와의 인테그라제 반응을 통해 재조합되어, 본원의 단리된 핵산을 함유하는 게이트웨이 시스템에 대한 진입 벡터를 제공할 수 있다. 이러한 진입 벡터는 상술한pDC400 및 pDC300 시리즈의 것과 같이, 다른 적절하게 제조된 발현 제어 서열과 함께 추가로 재조합될 수 있다. 많은 적합한 발현 제어 서열이 당업계에 알려져 있다. 또한, 재조합 펩티드를 발현시키는 일반적인 방법은 문헌 [Kaufman, 1990, Methods in Enzymology 185, 537-566]에 기재된다. 본원에 사용된 "기능 가능하게 연결된"은, 본원의 폴리뉴클레오티드 및 발현 제어 서열이 적절한 분자(예컨대, 중합효소)가 존재할 때 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된 펩티드가 발현되는 방식으로, 구성물, 벡터, 또는 세포 내에 자리하는 것을 의미한다. 본원의 하나의 실시양태로서, 적어도 하나의 발현 제어 서열은 재조합 숙주 세포 또는 이의 자손에서 본원의 폴리뉴클레오티드에 기능 가능하게 연결되고, 폴리뉴클레오티드 및/또는 발현 제어 서열은, 예를 들어 형질전환 또는 형질감염에 의해 또는 다른 임의의 적합한 방법에 의해 숙주 세포 내로 도입된다. 본원의 또 다른 실시양태로서, 적어도 하나의 발현 제어 서열은 재조합 숙주 세포의 게놈 내로 통합되어, 본원의 펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 기능 가능하게 연결된다. 본원의 추가 실시양태에서, 적어도 하나의 발현 제어 서열은 시험관내 또는 재조합 숙주 세포에서, 전사 인자와 같은 트랜스-작용 인자(trans-acting factor)의 작용을 통해 본원의 폴리뉴클레오티드에 기능 가능하게 연결된다.

[0150] 또한, 적절한 신호 펩티드(천연 또는 이종)를 인코딩하는 서열이 발현 벡터에 혼입될 수 있다. 신호 펩티드 또는 리더의 선택은 재조합 펩티드가 생성될 숙주 세포의 종류와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 설명을 위해, 포유류의 숙주 세포에서 기능하는 이종 신호 펩티드의 예는 미국 특허 제4,965,195에 기재된 인터루킨-7(IL-7)에 대한 신호 서열; 문헌 [Cosman et al., 1984, Nature 312:768]에 기재된 인터루킨-2 수용체에 대한 신호 서열; 유럽 특허 제367,566호에 기재된 인터루킨-4 수용체 신호 펩티드; 미국 특허 제4,968,607호에 기재된 I 형 인터루킨-1 수용체 신호 펩티드; 및 유럽 특허 제460,846호에 기재된 II 형 인터루킨-1 수용체 신호 펩티드를 포함한다. 신호 펩티드(분비 리더)에 대한 DNA 서열은 DNA가 초기에 전사되고 mRNA가 신호 펩티드를 포함하는 융합 펩티드로 번역되도록 프레임 내에서 본원의 폴리뉴클레오티드 융합될 수 있다. 의도된 숙주 세포에서 기능하는 신호 펩티드는 펩티드의 세포외 분비를 촉진한다. 신호 펩티드는 세포로부터 펩티드가 분비될 때 펩티드로부터 절단된다. 당업자는 또한 신호 펩티드가 절단되는 위치(들)가 컴퓨터 프로그램에 의해 예측된 위치와 다를 수 있고, 재조합 펩티드를 발현하는데 사용되는 숙주 세포의 종류와 같은 상기 인자에 따라 달라질 수 있음을 인식할 것이다. 펩티드 제제는 하나 초과의 사이트에서 신호 펩티드의 절단으로 인한 상이한 N-말단 아미노산을 갖는 펩티드 분자의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0151] 포유류의 세포에 DNA를 도입하기 위한 확립된 방법이 기재되어 있다(Kaufman, 1990, Large Scale Mammalian Cell Culture, pp. 15-69). 리포펙타민(Lipofectamine) 지질 시약(깁코(Gibco)/BRL) 또는 리포펙타민-플러스(Lipofectamine-Plus) 지질 시약과 같은 상업적으로 입수가능한 시약을 사용하는 추가 프로토콜을 이용하여, 세포를 형질감염시킬 수 있다(Felgner et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 7413-7417 참조). 또한, 문헌 [Sambrook et al. 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ed.]의 것과 같은, 종래의 절차를 이용하여 포유류의 세포를 형질감염시키기 위해, 전기천공법이 이용될 수 있다. 안정한 형질전환체(transformant)의 선택은, 예를 들어, 세포독성 약물에 대한 저항성과 같이 당업계에 알려진 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 문헌 [Kaufman et al., 1990, Meth. in Enzymology 185: 487-511]는 디하이드로폴레이트 환원효소(DHFR) 저항성과 같은 몇 가지 선택적 도식을 기재한다. DHFR 선택에 적합한 균주는 DHFR이 결여된 CHO 균주 DX-B11일 수 있다(Urlaub and Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, 1980). DHFR cDNA를 발현하는 플라스미드는 균주 DX-B11에 도입될 수 있으며, 플라스미드를 함유하는 세포만이 적절한 선택 배지에서 성장할 수 있다. 발현 벡터에 혼입될 수 있는 선택가능한 마커의 다른 예는 G418 및 하이그로마이신 B와 같은 항생제에 대한 저항성을 부여하는 cDNA를 포함한다. 벡터를 보유하는 세포는 이러한 화합물에 대한 저항성을 기준으로 선택될 수 있다.

[0152] 대안적으로, 유전자 산물은 상동 재조합 또는 "유전자 표적화" 기술을 통해 얻어질 수 있다. 이러한 기술은 게놈 상의 소정의 특정 사이트에서 외인성 전사 제어 요소(예컨대, CMV 촉진자 등)의 도입을 사용하여, 관심 내인성 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 유도한다. 공지된 유전자 위치 및 서열이 주어지면, 숙주 염색체 또는 게놈으로의 통합 위치가 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 또한 본원은, 숙주 세포로

부터 유전자 자체를 단리할 필요 없이, 다시 증가된 양의 유전자 산물을 제조하기 위해, 증폭가능한 유전자와 함께 외인성 전사 제어 요소의 도입을 고려한다. 문헌 [Schimke, et al., 1987, Methods in Enzymology 151:85-104]뿐만 아니라 문헌[Capecchi, et al., 1989, TIG 5:70-76]은 상동 재조합 또는 유전자 표적화의 실행을 설명한다.

[0153] 많은 종류의 세포가 펩티드의 발현에 적합한 숙주 세포로 작용할 수 있다. 포유류의 숙주 세포는, 예를 들어, COS-7 라인으로서, 원숭이 신장 세포(ATCC CRL 1651; Gluzman et al., 1981, Cell 23:17 참조), L 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL 163), 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, HeLa 세포, BHK(ATCC CRL 10) 세포주, 문헌 [McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821]에 의해 기재된 바와 같이 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CV1(ATCC CCL 70)로부터 유래된 CV1/EBNA 세포주, 인간 신장 293 세포, 인간 표피 A431 세포, 인간 Colo205 세포, 다른 형질전환된 영장류 세포주, 정상 2배체 세포, 1차 조직의 시험관내 배양으로부터 유래된 세포주, 1차 외식편(explant), HL-60, U937, HaK 또는 저캇(Jurkat) 세포를 포함한다. 대안적으로, 효모와 같은 하등 진핵생물 또는 박테리아와 같은 원핵생물에서 펩티드를 생성하는 것이 가능할 수 있다. 잠재적으로 적합한 효모 균주는 사카로미세스 세레비시아(Saccharomyces cerevisiae), 시조사카로미세스 폼베(Schizosaccharomyces pombe), 클루이베로미세스(Kluyveromyces) 균주, 칸디다(Candida) 또는 이종 펩티드를 발현할 수 있는 임의의 효모 균주를 포함한다. 잠재적으로 적합한 박테리아 균주는 대장균(Escherichia coli), 고초균(Bacillus subtilis), 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium), 또는 이종 펩티드를 발현할 수 있는 임의의 박테리아 균주를 포함한다. 펩티드가 효모 또는 박테리아에서 만들어진다면, 기능성 펩티드를 얻기 위해 예를 들어 적절한 사이트의 인산화 또는 당화에 의해 그 내에서 생성되는 펩티드를 변형시키는 것이 필요할 수 있다. 이러한 공유 부착은 알려진 화학적 또는 효소적 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 펩티드는 또한 본원의 단리된 폴리뉴클레오티드를 하나 이상의 곤충 발현 벡터 내의 적합한 제어 서열에 기능 가능하게 연결하고, 곤충 발현 시스템을 사용함으로써 생성될 수 있다. 바큘로바이러스/곤충 세포 발현 시스템을 위한 물질 및 방법은 예를 들어 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 인트로젠(Invitrogen)(맥스백. RTM.(MaxBac.RTM.) 키트)로부터 키트 형태로 상업적으로 입수가능하고, 이러한 방법은 본원에 참조로 포함되는, 문헌 [Summers and Smith, Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555(1987)] 및 문헌 [Luckow and Summers, Bio/Technology 6: 47(1988)]에 기재된 바와 같이 당업계에 잘 알려져 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 본원의 폴리뉴클레오티드를 발현할 수 있는 곤충 세포는 "형질전환"된다. 또한, 무세포 번역 시스템은, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 구성물로부터 유래된 RNA를 사용하여, 펩티드를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 전형적으로, 적어도 하나의 발현 제어 서열에 기능 가능하게 연결된, 본원의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 숙주 세포는 "재조합 숙주 세포"이다.

[0154] 펩티드는 형질전환된 숙주 세포를 재조합 펩티드를 발현하기에 적합한 배양 조건에서 배양함으로써 제조될 수 있다. 그 후, 생성된 발현 펩티드는 겔 여과 및 이온 교환 크로마토그래피와 같은 알려진 정제 공정을 사용하여 이러한 배양물(예를 들어, 배양 배지 또는 세포 추출물)로부터 정제될 수 있다. 또한, 펩티드의 정제는 펩티드에 결합할 작용제를 함유하는 친화성 컬럼; 콘카나발린 A-아가로스(concanavalin A-agarose), 헤파린-토요펄(heparin-toyopearl)® 또는 키바크롬 블루 3GA 세파로스(Cibacrom blue 3GA Sepharose)®와 같은 친화성 수지에 걸친 하나 이상의 컬럼 단계; 페닐 에테르, 부틸 에테르 또는 프로필 에테르와 같은 수지를 사용하는 소수성 상호작용 크로마토그래피; 또는 면역 친화성 크로마토그래피를 수반하는 하나 이상의 단계를 포함한다. 대안적으로, 본원의 펩티드는 또한 정제를 촉진할 형태로 발현될 수 있다. 예를 들어, 이는 말토스 결합 펩티드(MBP), 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST) 또는 티오레독신(TRX)의 것과 같은, 융합 펩티드로 발현될 수 있다. 이러한 융합 펩티드의 발현 및 정제용 키트는 뉴잉글랜드 바이오랩(New England BioLab)(매사추세츠주, 베벌리), 파마시아(Pharmacia)(뉴저지주, 피스카타웨이) 및 인비트로젠으로부터 각각 상업적으로 입수할 수 있다. 펩티드는 또한 에피토프로 태깅될 수 있고, 후속하여 상기 에피토프에 대해 지시된 특이적 항체를 사용하여 정제될 수 있다. 이러한 에피토프의 하나("플래그(Flag)")는 코닥(Kodak)(코넷티컷주, 뉴 헤이븐)으로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 마지막으로, 소수성 RP-HPLC 매질, 예를 들어 펜던트(pendant) 메틸 또는 다른 지방족 기를 갖는 실리카겔을 사용하는 하나 이상의 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 단계를 사용하여 펩티드를 추가로 정제할 수 있다. 또한, 다양한 조합으로 상술한 정제 단계의 일부 또는 전부를 이용하여 실질적으로 균질한 단리된 재조합 펩티드를 제공할 수 있다. 이렇게 정제된 펩티드는 다른 포유류의 펩티드가 실질적으로 없고 본원에 따라 "정제된 펩티드"로 정의되며; 본원의 상기 정제된 펩티드는 본원의 프레세닐린 펩티드, 단편, 변이체, 결합 파트너 등에 결합하는 정제된 항체를 포함한다. 또한 본원의 펩티드는, 예를 들어, 유전자 도입 소, 염소, 돼지 또는 양의 우유의 구성성분인 유전자 도입 동물의 산물로서 발현될 수 있고, 이는 펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 체세포 또는 생식 세포를 특징으로 한다.

[0155] 발현된 펩티드를 친화성-정제하기 위해, 본원의 펩티드에 대해 생성된 단클론성 항체와 같은, 본원의 펩티드-결합 펩티드를 포함하는 친화성 컬럼을 활용하는 것도 가능하다. 이러한 펩티드는, 종래 기술, 예를 들어, 고염의 용리 완충제, 이어서 사용을 위해 그 보다 저염의 완충제에서 투석하는 것을 사용하거나, 활용된 친화성 매트릭스에 따라 pH 또는 다른 구성성분을 변경함으로써 친화성 컬럼으로부터 제거되거나, 본원으로부터 유래된 펩티드와 같은, 친화성 모이어티의 자연적으로 발생된 기질을 사용하여 경쟁적으로 제거될 수 있다. 본원의 이러한 측면에서, 펩티드-결합 펩티드, 예컨대 본원의 항-펩티드 항체 또는 본원의 펩티드와 상호작용할 수 있는 다른 펩티드는, 고체상 지지체, 예컨대, 컬럼 크로마토그래피 매트릭스 또는 이의 표면 상에서 본원의 펩티드를 발현하는 세포를 식별하거나, 분리하거나 정제하는 데 적합한 유사한 기질에 결합될 수 있다.

[0156] 고체상 접촉 표면에 대한 펩티드-결합 펩티드의 부착은 다수의 기술에 의해 달성될 수 있으며, 예를 들어 자성 마이크로스페어는 이러한 펩티드-결합 펩티드로 코팅될 수 있고 자기장을 통해 항온처리 용기에 수용될 수 있다. 세포 혼합물의 현탁액은 그것 위에서 상기 펩티드-결합 펩티드를 갖는 고체상과 접촉된다. 표면 상에 본원의 펩티드를 갖는 세포는 고정된 펩티드-결합 펩티드에 결합하고 미결합된 세포는 이후 세척된다. 이러한 친화성-결합 방법은 상기 펩티드-발현 세포를 용액에서 정제하거나 스크리닝하거나 분리하는 데 유용하다. 고체상으로부터 양성으로 선택된 세포를 방출하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 효소의 사용을 포함한다. 상기 효소는 바람직하게는 비-독성이고 세포에 무해하고 세포-표면 결합 파트너를 절단하도록 지시된다. 대안적으로, 본원의 펩티드-발현 세포를 함유하는 것으로 짐작되는 세포의 혼합물은, 우선 본원의 비오틴화된 펩티드-결합 펩티드와 함께 항온처리될 수 있다. 항온처리 기간은 전형적으로 본원의 펩티드에 대한 충분한 결합을 보장하기 위한 지속 시간으로 적어도 1시간이다. 그 후, 생성된 혼합물은 아비딘-코팅된 비드로 패킹된 컬럼을 통과하여 아비딘에 대한 비오틴의 높은 친화성이 비드에 대한 펩티드-결합 세포의 결합을 제공한다. 아비딘-코팅된 비드의 사용은 당업계에 알려져 있다(Berenson, et al., 1986, J. Cell. Biochem., 10D:239 참조). 미결합 물질의 세척 및 결합된 세포의 방출은 종래의 방법을 사용하여 수행된다.

[0157] 원하는 순수도는 의도한 펩티드의 용도에 따라 다르다. 예를 들어, 펩티드가 생체내 투여되는 경우 상대적으로 높은 순수도가 요망된다. 이러한 경우, 펩티드를 정제하여, SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE)에 의한 분석시 다른 펩티드에 해당하는 펩티드 밴드가 검출되지 않게 한다. 당업자는 펩티드에 상응하는 다중 밴드가 차등 글리코실화, 차등 번역-후 처리 등으로 인해, SDS-PAGE로 가시화될 수 있음을 인식할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원의 펩티드는 SDS-PAGE에 의한 분석 시 단일 펩티드 밴드에 의해 나타나는 바와 같이 실질적인 균질성으로 정제된다. 펩티드 밴드는 은 염색, 쿠마시 블루 염색, 또는 (펩티드가 방사성표지된 경우) 자가방사선촬영에 의해 시각화될 수 있다.

[0158] **5.5 펩티드 및 약학 조성물의 사용 방법**

[0159] 하나의 측면에서, 본원은, 세포를 본원에 제공된 펩티드와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 10% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 20% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 30% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 40% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 50% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 60% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 70% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 80% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 90% 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 일부 실시양

태에서, 본원에 제공된 펩티드는, 세포에서 베타-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP)과 프레세닐린-1(PS-1) 및/또는 프레세닐린-2(PS-2)의 결합을 적어도 약 95% 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다.

[0160] 하나의 측면에서, 본원은 세포를 본원에 제공된 펩티드와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 Aβ의 생성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다. 특정 실시양태에서, 세포는 망막 세포이다.

[0161] 또 다른 측면에서, 본원은 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아밀로이드 β(Aβ)의 생성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 Aβ의 생성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 CSF에서 Aβ의 생성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0163] 또 다른 측면에서, 본원은 세포를 본원에 제공된 펩티드와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아밀로이드 β 활성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본원은 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아밀로이드 β 활성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 아밀로이드 β 활성의 비-제한적인 예는 아밀로이드 β-유도된 또는 -매개된 신호전달이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 아밀로이드 β-유도된 신호전달을 감쇠(*예를 들어,* 부분적으로 감쇠)시킨다. 아밀로이드 β-유도된 신호전달의 또 다른 비-제한적인 예는, 비제한적으로, 글루코스 수송체, NMDAR, AMPAR 및 아세틸콜린 수용체를 포함하는 수용체와의 상호작용(차단 포함), 염증성 신호전달 경로의 활성화 및 비제한적으로, GSK-3, CDK5, PKC, PKA 및 Erk1/2를 포함하는 하나 이상의 키나아제의 활성화이다. 활성화는 이온 채널 차단, 칼슘 항상성 파괴, 미토콘드리아 산화 스트레스, 에너지 대사 장애, 비정상적인 글루코스 조절 및/또는 신경 세포 사멸을 포함할 수 있다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 30% 감쇠시

킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 95% 감쇠시킨다. 특정 실시양태에서, 세포는 망막 세포이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 아밀로이드 β 활성(*예를 들어,* 아밀로이드 β 유도된 신호전달)을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0166] 하나의 실시양태에서, 아밀로이드 β는 아밀로이드 β 36, 아밀로이드 β 37, 아밀로이드 β 38, 아밀로이드 β 39, 아밀로이드 β 40, 아밀로이드 β 41, 아밀로이드 β 42, 아밀로이드 β 43, 아밀로이드 β 44, 아밀로이드 β 45, 아밀로이드 β 46, 아밀로이드 β 47, 아밀로이드 β 48, 아밀로이드 β 49, 아밀로이드 β 50, 아밀로이드 β 51 또는 아밀로이드 β 52, 또는 이들의 조합이다. 다른 실시양태에서, 아밀로이드 β는 아밀로이드 β 40이다. 또 다른 실시양태에서, 아밀로이드 β는 아밀로이드 β 42이다.

[0167] 또 다른 측면에서, 본원은 세포를 본원에 제공된 펩티드와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 타우 단백질의 생성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우의 생성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다. 특정 실시양태에서, 세포는 망막 세포이다.

[0168] 또 다른 측면에서, 본원은 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 타우 단백질의 생성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을

적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체의 혈장에서 타우의 양을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0169] 또 다른 측면에서, 본원은 세포를 본원에 제공된 펩티드와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 타우 단백질 활성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본원은 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 타우 단백질 활성을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 타우 단백질 활성의 비-제한적인 예는, 타우 단백질-유도된 또는 -매개된 신호전달을 포함한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 타우 단백질-유도된 신호전달을 감쇠(*예를 들어*, 부분적으로 감쇠)시킨다. 타우 단백질 활성의 비-제한적인 예는 튜불린과 상호작용하여 미세소관을 안정화시키는 것, 나선형 및/또는 직선형 필라멘트의 형성, 염증성 신호전달 경로의 활성화 및 뇌의 손상된 인슐린 신호전달을 포함한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 세포에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 95% 감쇠시킨다. 특정 실시양태에서, 세포는 망막 세포이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에서 타우 단백질 활성(*예를 들어*, 타우 단백질-유도된 신호전달)을 적어도 약 95% 감쇠시킨다.

[0172] 또 다른 측면에서, 본원은 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서, 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 또한, 본원에 사용된 바와 같이, 질환 또는 장애는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 포함한다.

[0173] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드 원섬유 형성, 응집 또는 침착과 연관된 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경퇴행성 질환이다.

[0174] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 안구 장애이다. 일부 실시양태에서, 안구 장애는 아밀로이드 β의 축적에 관련된다. 일부 실시양태에서, 안구 장애는 황반변성이다. 일부 실시양태에서, 안구 장애는 노화-관련 황반변성이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 본원의 펩티드는 임상 환경에 관계 없이, 아밀로이드 원섬유 형성, 응집 또는 침착에 연관된 질환을 치료하기 위해, 치료적으로 또는 예방적으로 투여될 수 있다. 본원의 펩티드는 예를 들어, 비제한적으로, 아밀로이드 원섬유 형성 또는 침착의 속도를 늦추거나; 아밀로이드 침착 정도를 줄이거나; 아밀로이드 원섬유 형성을 억제하거나, 감소시키거나, 방지하거나; 아밀로이드 유도된 염증을 억제하거나; 예를 들어, 뇌에서 아밀로이드의 제거를 향상시키거나; 아밀로이드 유도된 (올리고머 또는 원섬유) 독성으로부터 세포를 보호하는 것과 같은, 임의의 메커니즘을 이용하여 아밀로이드 β 관련 질환의 과정을 조절하도록 작용할 수 있다. 아밀로이드 침착 조절은 아밀로이드 형성 또는 축적의 예방 또는 중단, 진행 중인 아밀로이드증을 가진 대상체, 예를 들어 이미 아밀로이드 응집을 가진 대상체에서 추가적인 아밀로이드 응집의 억제 또는 늦춤, 및 진행 중인 아밀로이드 증을 가진 대상체에서 아밀로이드 응집의 감소 또는 역전을 포함하는 것으로 의도된다. 아밀로이드 응집의 조절은 비치료된 대상체에 대하여, 또는 치료 전에 치료를 받은 대상체에 대하여 결정되며, 예를 들면, 임상적으로 측정가능한 개선에 의해 결정되거나, 뇌 아밀로이드증을 가진 대상체, 예를 들어, 알츠하이머 또는 대뇌 아밀로이드 혈관병증 대상체의 경우에는, 인지 기능의 안정화 또는 인지 기능의 추가적인 감소 방지(즉, 질환 진행의 방지, 늦춤 또는 중단), 또는 CSF에서 Aβ 또는 타우의 농도와 같은 매개변수의 개선에 의해 결정된다.

[0176] 가족성 또는 산발형 알츠하이머병은 노령 집단에서 발견되는 주요한 치매이지만, 치매의 다른 종류 또한 발견된다. 이들은 비제한적으로, 다음을 포함한다: 피크병 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 루이소체형의 노인성 치매, 전두위축 동반 파킨슨증의 치매, 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy) 및 피질 기저 퇴행 및 알츠하이머병 연관된 다운증후군. 또한 플라크 형성은 해면상뇌증(spongiform encephalopathy), 예컨대 CJD, 스크래피(scrapie) 및 BSE에서 볼 수 있다. 본원은 이러한 신경퇴행성 질환의 치료, 특히 신경독성 단백질 플라크, 예를 들어 아밀로이드 플라크를 수반하는 질환의 치료에 관한 것이다.

[0177] 다운증후군은 800명의 출생 중 1명꼴로 발생하는 심각한 인간 장애이다. 이는 영향을 받은 개체에서 21번 염색체의 추가 복사(21번 삼염색체)의 존재와 연관되어 있다. β-아밀로이드 전구체 단백질(β-APP) 유전자는 다운증후군 유전자좌(locus)에 매우 가까운, 21번 염색체에서 인코딩된다. 다운증후군을 가진 모든 환자는, 40년 넘게 생존하면 알츠하이머-유사 치매 및 뇌에서 Aβ의 침착이 발생한다. 따라서, Aβ의 과잉-생성이 AD 및 다운증후군 모두에서 치매의 발생에 직접적으로 연관된 것임을 제시하기 위한 타당한 이유가 있다. 따라서 AD의 증상 개선을 위한 치료제 발견의 본질은 다운증후군 증상 개선에도 유용할 것이다.

[0178] "치매"는 기관 또는 심리적 인자로 인한 일반적인 정신적 악화를 지칭하고; 방향감각 상실, 기억력, 판단력, 지능 장애, 피상적 유동 정동(shallow labile affect)을 특징으로 한다. 본원에서 치매는 혈관성 치매, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 전두측두엽 치매(FTD), 루이소체 치매, 알츠하이머 치매 등을 포함한다. 노인에서 가장 흔한 형태의 치매는 알츠하이머병(AD)이다.

[0179] 본원에 제공된 펩티드는 경도 인지 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 경도 인지 장애("MCI")는 경미하지만 측정가능한 사고 능력 장애 상태를 특징으로 하는 병태로서, 반드시 치매의 존재와 연관되어 있는 것은 아니다. MCI는 종종 알츠하이머병에 선행하지만 반드시 그런 것은 아니다.

[0180] 추가로, 근섬유에서 APP 및 아밀로이드-β 단백질의 비정상적 축적은 산발적 봉입체근염(IBM)의 병리에 연루되어 있다(Askanas et al.,1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1314-1319; Askanas, V. et al. ,1995, Current Opinion in Rheumatology 7: 486-496 참조). 따라서, 본원에 제공된 펩티드는 근섬유에 펩티드를 전달함으로써 EBM을 치료하는 것과 같이, 아밀로이드-β 단백질이 비-신경 위치에 비정상적으로 침착되는 장애의 치료에 예방적으로 또는 치료적으로 사용될 수 있다.

[0181] 또한, Aβ는 노화-관련 황반 변성(ARMD)을 가진 개체에서 망막 색소 상피세포의 기저 표면을 따라 축적되는, 드루젠(drusen)으로 알려진 비정상적인 세포외 침착물과 연관된 것으로 나타났다. ARMD는 고령의 개체에서 비가역적인 시력 상실의 원인이다. Aβ 침착은 망막 색소 상피세포의 위축, 드루젠 생합성 및 ARMD의 병인에 기여하는 국소 염증성 사례의 중요 구성요소일 수 있다고 여겨진다(Johnson, et al., 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(18), 11830-5).

[0182] 따라서, 본원은 전반적으로, 아밀로이드 원섬유 형성 또는 침착, 신경퇴행 또는 세포 독성이 감소되거나 억제되도록, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드를 치료적 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체(바람직하게는 인간)에서 아밀로이드-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 뇌 아밀로이드증, 예를 들어, 알츠하이머병, 다운증후군 또는 대뇌 아밀로이드 혈관병증을 가진 환자에서, 인지 기능을 개선 또는 안정화하거나, 인지 기능의 추가적인 퇴행을 방지하거나, 늦추거나, 중단시키도록, 대상체에게 본원에 제공된 펩티드를 치료적 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체(바람직하게는 인간)에서 아밀로

이드-관련 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0183] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD), 외상성 뇌손상(TBI), 근위축성 축삭경화증(ALS), 다발성 경화증(MS) 또는 치매로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 외상성 뇌손상이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 근위축성 축삭경화증이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 다발성 경화증이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 치매이다.

[0184] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전두측두엽 치매, 피크병 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 피질기저 퇴행, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 루이소체 치매 및 알츠하이머 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 치매 또는 치매 관련 질환 또는 장애이다.

[0185] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 안구 장애이다. 특정 실시양태에서, 장애, 질환 또는 병태는 다운증후군이다.

[0186] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전달성해면상뇌증(예컨대, 양의 스크래피, 인간의 크로이츠펠트-야코프병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD), 소의 소해면상뇌증(BSE)), 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 경도 인지 장애, 산발적 봉입체근염 및 노화-관련 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0187] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 알츠하이머병은 단계 1 AD(장애 없음)이다. 특정 실시양태에서, 알츠하이머병은 단계 2 AD(매우 경도 저하)이다. 특정 실시양태에서, 알츠하이머병은 단계 3 AD(경도 저하)이다. 특정 실시양태에서, 알츠하이머병은 단계 4 AD(중도 저하)이다. 특정 실시양태에서, 알츠하이머병은 단계 5 AD(중도에서 심각한 저하)이다. 특정 실시양태에서, 알츠하이머병은 단계 6 AD(심각한 저하)이다. 특정 실시양태에서, 알츠하이머병은 단계 7 AD(매우 심각한 저하)이다.

[0188] 특정 실시양태에서, 장애, 질환 또는 병태는 타우 단백질에 의해 매개된 장애, 질환 또는 병태이다. 특정 실시양태에서, 타우 단백질에 의해 매개된 장애, 질환 또는 병태는 타우병증(tauopathy)이다. 특정 실시양태에서, 타우 단백질에 의해 매개된 장애, 질환 또는 병태는 알츠하이머병이다.

[0189] 일부 질환 또는 장애가 특정 연령군에서 보다 통상적이기는 하지만, 본원에 제공된 방법은 환자의 연령에 관계없이 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[0190] 치료될 질환 및 대상체의 병태에 따라, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 뇌수조내(intracistemal) 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 임플란트), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 각각의 투여 경로에 적합한, 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 보조제 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로, 단독 또는 함께, 제형화될 수 있다. 투여 및 투약의 보다 상세한 설명은 하기 섹션 5.6에 제공된다.

[0191] 다만, 임의의 특정 대상체에 대한 특정 약량 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있고, 사용된 특정 펩티드의 활성, 그 펩티드의 대사 안정성과 작용 기간, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 방식과 시간, 배출 속도, 약물 조합, 특정 병태의 중증도 및 요법을 받는 수용자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이 이해될 것이다.

[0192] 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0193] 또한, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 본원에 기재된 장애, 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 유용한 다른 치료제와 조합될 수 있거나, 이와 조합되어 사용될 수 있다.

[0194] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합"은 하나 초과의 요법(예를 들어, 하나 이상의 예방 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합"의 사용이 질환 또는 장애를 가진 대상체에게 요법(예를 들어, 예방 및/또는 치료제)이 투여되는 순서를 한정하지 않는다. 제1 요법(예를 들어, 예방 또는 치료제, 예컨대 본원에 제공된 펩티드)은 제2 요법(예를 들어, 예방 또는 치료제)을 대상체에게 투여하기 이전에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 또는 투여와 동시에, 또는 투여에 후속하여(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주

후) 투여될 수 있다. 또한, 삼중 요법이 본원에 고려된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물의 투여 경로는 제2 요법의 투여 경로에 독립적이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 정맥내 투여된다. 따라서, 이들 실시양태에 따라, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은, 경구 또는 정맥내로 투여되고, 제2 요법은 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 볼점막(transbuccally), 비강내, 리포솜, 흡입을 통해, 질, 안구내, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달을 통해, 피하, 지방내(intraadiposally), 관절내(intraarticularly), 척추강내(intrathecally) 또는 지효성 투여 형태로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물, 및 제2 요법은 동일한 투여 방식에 의해, 경구로 또는 IV에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 하나의 투여 방식, 예를 들어 IV에 의해 투여되는 반면, 제2 작용제는 다른 투여 방식, 예를 들어 경구로 투여된다.

[0196] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 각각의 방법은, 독립적으로, 제2 치료제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0197] **5.6 투여 및 투약 방법**

[0198] 특정 실시양태에서, 본원은 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 본원에 제공된 펩티드를 포함하는 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 질환 또는 병태의 예방에 사용하기 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 본원에 제공된 펩티드를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 본원에 제공된 펩티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드 원섬유 형성, 응집 또는 침착에 연관된 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경퇴행성 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD), 외상성 뇌손상(TBI), 근위축성 축삭경화증(ALS), 다발성 경화증(MS) 또는 치매로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전두측두엽 치매, 피크병과 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 피질기저퇴행, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 루이소체 치매 및 알츠하이머 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 치매 또는 치매 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 안구 장애이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 노화-관련 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 장애, 질환 또는 병태는 다운증후군이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전달성해면상뇌증(예컨대 양 스크래피, 인간 크로이츠펠트-야코프병(CJD), 소의 소해면상뇌증(BSE)), 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 경도 인지 장애, 산발적 봉입체근염 및 노화-관련 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0199] 특정 실시양태에서, 대상체는 이를 필요로 하는 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 가질 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 질환 또는 병태의 예방, 관리, 치료 또는 개선을 초래한다.

[0200] 하나의 실시양태에서, 본원은 질환 또는 병태의 증상 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 본원에 제공된 펩티드를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 질환 또는 병태의 증상 예방에 사용하기 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 본원에 제공된 펩티드를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 질환 또는 병태의 증상 치료에 사용하기 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 본원에 제공된 펩티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드 원섬유 형성, 응집 또는 침착에 연관된 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경퇴행성 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD), 외상성 뇌손상(TBI), 근위축성 축삭경화증(ALS), 다발성 경화증(MS), 또는 치매로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전두측두엽 치매, 피크병과 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 피질기저퇴행, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 루이소체 치매 및 알츠하이머 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 치매 또는 치매 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 안구 장애이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 노화-관련 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 장애, 질환 또는 병태는 다운증후군이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전달성해면상뇌증(예컨대 양 스크래피, 인간

크로이츠펠트-야코프병(CJD), 소의 소해면상뇌증(BSE)), 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 경도 인지 장애, 산발적 봉입체근염 및 노화-관련 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0201] 특정 실시양태에서, 대상체는 이를 필요로 하는 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 가질 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 질환 또는 병태의 증상의 예방 또는 치료를 초래한다.

[0202] 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체에서 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 제공된 펩티드를 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상체에서 질환 또는 병태를 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 제공된 펩티드를 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 제공된 펩티드를 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드 원섬유 형성, 응집 또는 침착과 연관된 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경퇴행성 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD), 외상성 뇌손상(TBI), 근위축성 축삭경화증(ALS), 다발성 경화증(MS) 또는 치매로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전두측두엽 치매, 피크병과 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 피질기저퇴행, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 루이소체 치매 및 알츠하이머 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 치매 또는 치매 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 안구 장애이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 노화-관련 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 장애, 질환 또는 병태는 다운증후군이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전달성해면상뇌증(예컨대 양 스크래피, 인간 크로이츠펠트-야코프병(CJD), 소의 소해면상뇌증(BSE)), 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 경도 인지 장애, 산발적 봉입체근염 및 노화-관련 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0203] 특정 실시양태에서, 대상체는 이를 필요로 하는 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 가질 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 초래한다.

[0204] 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체에서 질환 또는 병태의 증상을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 제공된 펩티드를 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상체에서 질환 또는 병태의 증상을 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 제공된 펩티드를 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상체에서 질환 또는 병태의 증상을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 제공된 펩티드를 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드(또는 아밀로이드 β) 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 아밀로이드 원섬유 형성, 응집 또는 침착과 연관된 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경퇴행성 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD), 외상성 뇌손상(TBI), 근위축성 축삭경화증(ALS), 다발성 경화증(MS) 또는 치매로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전두측두엽 치매, 피크병과 연관된 전두-측두 퇴행, 혈관성 치매, 피질기저퇴행, 허혈성 혈관성 치매(IVD), 루이소체 치매 및 알츠하이머 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 치매 또는 치매 관련 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 안구 장애이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 안구 장애는 노화-관련 황반변성이다. 특정 실시양태에서, 장애, 질환 또는 병태는 다운증후군이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전달성해면상뇌증(예컨대 양 스크래피, 인간 크로이츠펠트-야코프병(CJD), 소의 소해면상뇌증(BSE)), 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 경도 인지 장애, 산발적 봉입체근염 및 노화-관련 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0205] 특정 실시양태에서, 대상체는 이를 필요로 하는 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 가질 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 질환 또는 병태의 증상의 예방 또는 치료를 초래한다.

[0206] 또한, 본원은 대상체에게 본원에 제공된 펩티드 또는 본원에 제공된 펩티드를 포함하는 약학 조성물을 유효량으로 투여함으로써 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 측면에서 펩티드는 실질적으로 정제된다(즉, 이의 효과를 제한하거나 바람직하지 않은 부작용을 초래하는 물질이 실질적으로 없음). 요법

이 투여된 대상체는 포유동물, 예컨대 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 또는 영장류(예를 들어, 원숭이, 예컨대, 게잡이원숭이 또는 인간)일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 가진 인간이다.

[0207] 다양한 전달 시스템이 알려져 있고, 비제한적으로, 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐로의 캡슐화, 펩티드를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체-매개 내포작용(Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 참조), 레트로 바이러스의 일부로서 핵산의 구성물 또는 다른 벡터 등을 포함하며, 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 펩티드)를 투여하기 위해 사용될 수 있다. 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 펩티드) 또는 약학 조성물을 투여하는 방법은, 비제한적으로, 비경구적 투여(예를 들어, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내 및 피하), 경막외(epidural) 및 점막(예를 들어, 비강내 및 구강 경로)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 펩티드) 또는 약학 조성물은 비강내, 근육내, 정맥내 또는 피하로 투여된다. 예방 또는 치료제 또는 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어 주입 또는 볼러스 주사(bolus injection), 상피 또는 점막피부(mucocutaneous) 내층(lining)(예를 들어, 구강 점막, 비강내 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적이거나 국소적일 수 있다. 또한, 예를 들어 인핼러 또는 네뷸라이저 및 에어로졸화제를 가진 제형을 사용하여, 폐 투여가 이용될 수도 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,019,968호, 제5,985,320호, 제5,985,309호, 제5,934,272호, 제5,874,064호, 제5,855,913호, 제5,290,540호, 및 제4,880,078호; 및 PCT 공개 제WO 92/19244호, 제WO 97/32572호, 제WO 97/44013호, 제WO 98/31346호 및 제WO 99/66903호를 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0208] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 예방 또는 치료제 또는 약학 조성물을 치료가 필요한 부위에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이는, 비제한적으로 예를 들어, 국소 주입, 국소 투여(예를 들어, 비강내 스프레이), 주사 또는 임플란트 수단에 의해 달성될 수 있고, 상기 임플란트는, 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 소재로서, 멤브레인, 예컨대 시알라스틱 멤브레인(sialastic membrane) 또는 섬유를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드를 투여할 때, 펩티드가 흡수하지 않는 물질을 사용하는 데 주의를 기울여야 한다.

[0209] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 예방 또는 치료제 또는 조성물은 소수포, 특히 리포솜에 전달될 수 있다(Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treat et al., 1989, in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, pp. 353- 365; Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327 참조; 일반적으로 ibid 참조).

[0210] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 예방 또는 치료제 또는 조성물은 방출조절형 또는 서방성 시스템으로 전달된다. 하나의 실시양태에서, 펌프를 사용하여, 조절형 또는 서방성을 달성 수 있다(Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20; Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574 참조). 또 다른 실시양태에서, 폴리머 물질을 사용하여 본원에 제공된 조절형 또는 서방성의 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 개시된 펩티드) 또는 조성물을 달성할 수 있다(Langer and Wise eds.,1974, Medical Applications of Controlled Release; Smolen and Ball eds., 1984,Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance; Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 7 1:105; 미국 특허 제5,679,377호; 미국 특허 제5,916,597호; 미국 특허 제5,912,015호; 미국 특허 제5,989,463호; 미국 특허 제5,128,326호; PCT 공개 제WO 99/15154호; 및 PCT 공개 제WO 99/20253호 참조). 서방성 제형에 사용되는 폴리머의 예는, 비제한적으로, 폴리(2-하이드록시 에틸 메타아크릴레이트), 폴리(메틸 메타아크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-co-비닐 아세테이트), 폴리(메타아크릴산), 폴리글리콜라이드(PLG), 폴리안하이드라이드, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알코올), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(PLGA) 및 폴리오르토에스테르를 포함한다. 실시양태에서, 서방성 제형에 사용되는 폴리머는 비활성이고 침출성 불순물이 없고, 저장 시 안정하고, 멸균이고, 생분해성이다. 또 다른 실시양태에서, 조절형 또는 서방성 시스템은 치료 표적, 즉 비강 또는 폐에 근접하여 위치될 수 있고, 이에 따라 전신적 약량의 일부만 필요로 한다(Goodson, in Medical Applications of 방출조절형, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984) 참조). 방출조절형 시스템은 랭거(Langer)(1990, Science 249:1527-1533)의 리뷰에서 논의된다. 당업자에게 알려진 임의의 기술을 사용하여 본원에 제공된 하나 이상의 펩티드를 포함하는 서방성 제형을 제조할 수 있다(미국 특허 제4,526,938호, PCT 공개 제WO 91/05548호, PCT 공개 제WO 96/20698호; Ning et al., 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179- 189; Song et al., 1995, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50: 372-397; Cleek et al., 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, and Lam et al., 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760 참조, 이들의 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0211] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물이 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 펩티드 또는 그의 모 펩티드)를 인코딩하는 핵산인 경우, 핵산은, 그것을 적절한 핵산 발현 벡터의 일부로 구성하면서, 예를 들어 레트로바이러스 벡터를 사용(미국 특허 제4,980,286호 참조)하거나 직접 주사함으로써, 또는 미세입자 충격(예를 들어, 유전자 총; 바이오리스틱(Biolistic), 듀퐁(Dupont))을 사용하거나 지질 또는 세포 표면 수용체 또는 형질감염제로 코팅함으로써, 또는 핵으로 진입하는 것으로 알려진 호메오박스(homeobox)-유사 펩티드에 이를 연결하여 투여하는 것(Joliot et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868 참조) 등에 의해, 그것이 세포내가 되도록, 그것을 세포내로 투여함으로써, 생체내 투여되어, 인코딩된 예방 또는 치료제의 발현을 촉진시킨다. 대안적으로, 핵산은 세포내로 도입되고 상동 재조합에 의한 발현을 위해 숙주 세포 DNA 내에 혼입될 수 있다.

[0212] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 본원에 제공된 하나, 둘 또는 그 이상의 펩티드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 본원에 제공된 하나, 둘 또는 그 이상의 펩티드 및 본원에 제공된 펩티드 이외의 예방 또는 치료제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 작용제는 질병 또는 병태의 예방, 관리, 치료 및/또는 개선에 유용한 것으로 공지되거나 이를 위해 사용되어 왔거나 현재 사용된다. 예방 또는 치료제 이외에, 본원에 제공된 조성물은 또한 부형제를 포함할 수 있다.

[0213] 본원에 제공된 조성물은 단위 투여 형태의 제제에 사용될 수 있는 약학 조성물(예를 들어, 대상체 또는 환자에게 투여하기에 적합한 조성물)의 제조에 유용한 벌크 약물 조성물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약학 조성물이다. 이러한 조성물은 예방적 또는 치료적 유효량의 하나 이상의 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 펩티드 또는 다른 예방 또는 치료제) 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 약학 조성물은 대상체에 대한 투여 경로에 적합하도록 제형화될 수 있다.

[0214] 특정 실시양태에서, 용어 "부형제"는 희석제, 보조제(예를 들어, 프로인드 보조제(완전 또는 불완전) 또는 비히클을 지칭할 수 있다. 약학적 부형제는 멸균 액체, 예컨대, 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 것, 예컨대, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 오일 및 물일 수 있다. 물은 약학 조성물이 정맥내로 투여될 때 예시적인 부형제이다. 생리식염수 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액또한 액체 부형제, 특히 주사용 용액으로 사용될 수 있다. 적합한 약학적 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 몰트, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 모노스테아르산글리세롤, 탈크, 염화나트륨, 건조탈지우유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 조성물은, 원한다면, 소량의 습윤 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말 및 서방성 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 경구 제형은 표준 부형제, 예컨대 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산 마그네슘 등을 포함할 있다. 적합한 약학 부형제의 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences(1990) Mack Publishing Co., Easton, PA]에 기재된다. 이러한 조성물은 환자에게 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적절한 양의 부형제와 함께, 예컨대 정제된 형태로 본원에 제공된 펩티드의 예방적 또는 치료적 유효량을 함유할 것이다. 제형은 투여 방식에 적합해야 한다.

[0215] 하나의 실시양태에서, 조성물은 인간에 대한 정맥내 투여에 맞게 조정된 약학 조성물로서 관례적 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충제 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 주사 부위의 통증을 완화하기 위해 가용화제 및 리그노캄네(lignocamne)와 같은 국소 마취제를 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 조성물은 정맥내 이외의 경로로 투여될 수 있다.

[0216] 일반적으로, 본원에 제공된 조성물의 성분은 예를 들어 활성화제의 양을 나타내는 앰플 또는 사체트(sachette)와 같은 기밀하게 밀폐된 용기에 건조 동결건조 분말 또는 물 미함유 농축물의 단위 투여 형태로 개별적으로 또는 혼합되어 함께 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 멸균 약학적 등급의 물 또는 식염수를 함유한 주입 병으로 배분될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 투여 전에 성분이 혼합될 수 있도록, 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있다.

[0217] 본원에 제공된 펩티드는 펩티드의 양을 나타내는 앰플 또는 사체트와 같은 기밀하게 밀폐된 용기에 패키징될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 펩티드는 기밀하게 밀폐된 용기에 건조 멸균된 동결건조 분말 또는 물 미함유 농축물로서 공급되고, 예를 들어, 대상체에 투여하기에 적절한 농도까지 물 또는 식염수로 재구성될 수 있다. 동결건조된 펩티드는 원래의 용기에서 2 내지 8℃로 보관될 수 있고, 펩티드는 재구성된 후 12시간 이내, 예컨대 6시간 이내, 5시간 이내, 3시간 이내 또는 1시간 이내에 투여될 수 있다. 대안적인 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 펩티드의 양 및 농도를 나타내는 기밀하게 밀폐된 용기에 액체 형태로 공급된다.

[0218] 본원에 제공된 조성물은 중성 또는 염 형태로 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 염산, 인산, 아세

트산, 옥살산, 타르타르산 등으로부터 유래된 것과 같은 음이온으로 형성된 것 및 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 수산화3가철, 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 양이온으로 형성된 것을 포함한다.

[0219] 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료에 효과적일 본원에 제공된 조성물 또는 예방 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 펩티드)의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한 최적의 투여량 범위를 식별하는 데 도움이 되도록 시험관내 검정이 선택적으로 사용될 수 있다. 또한, 제형에 사용되는 정확한 약량은 투여 경로 및 질환 또는 병태의 심각성에 따라 달라질 것이고, 의사의 판단과 각 환자의 상황에 따라 결정해야 한다.

[0220] 유효 약량은 시험관내 또는 동물 모델 테스트 시스템으로부터 유도된 약량-반응 커브로부터 외삽될 수 있다.

[0221] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드의 약량을 위한 투여 경로는 비강내, 근육내, 정맥내 또는 이들의 조합이지만, 본원에 기재된 다른 경로 또한 허용가능하다. 각각의 약량은 동일한 투여 경로로 투여되거나 투여되지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 본원에 제공된 동일하거나 상이한 펩티드의 다른 약량에 대해 동시에 또는 후속적으로 다중 투여 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0222] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 펩티드는 대상체에게 예방적으로 또는 치료적으로 투여된다. 본원에서 제공되는 펩티드는 질병 또는 이의 증상을 예방, 경감 또는 개선하기 위해 대상체에게 예방적 또는 치료적으로 투여될 수 있다.

[0223] **5.7 키트**

[0224] 또한, 본원에 제공된 펩티드는 당업자에게 잘 알려진 패키징 물질을 사용하여 제조품으로 제공될 수 있다. 미국 특허 제5,323,907호; 제5,052,558호; 및 제5,033,252호를 참조하라. 약학적 패키징 물질의 예는, 비제한적으로, 블리스터 팩, 병, 튜브, 인핼러, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기 및 선택된 제형과 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키징 물질을 포함한다.

[0225] 특정 실시양태에서, 본원은 또한, 의사가 사용할 때 적절한 양의 활성 성분을 대상체에 투여하는 것을 단순화할 수 있는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 본원에 제공된 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물의 용기 및 투여 형태를 포함한다.

[0226] 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 제공된 펩티드 또는 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제(들)를 포함하는 용기에 이를 포함하는 약학 조성물의 투여 형태를 포함하는 용기를 포함한다.

[0227] 본원에 제공된 키트는 활성 성분을 투여하는 데 사용되는 디바이스를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 디바이스의 예는, 비제한적으로, 주사기, 무바늘 주입기 드립백, 패치 및 인핼러를 포함한다. 본원에 제공된 키트는 또한, 활성 성분의 투여를 위한 콘돔을 포함할 수 있다.

[0228] 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는 데 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분이 비경구적 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분이 용해되어 비경구적 투여에 적합한 미립자가 없는 멸균 용액을 형성할 수 있는 적합한 비히클의 밀폐된 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 예는 비제한적으로 다음을 포함한다: 비제한적으로, 주사용수 USP, 염화나트륨 주사제, 링거 주사제, 덱스트로스 주사제, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사제, 및 젖산 링거 주사제를 포함하는 수성 비히클; 비제한적으로, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하는 수-혼화성 비히클; 및 비제한적으로 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레에이트, 이소프로필 마이리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하는 비-수성 비히클.

[0229] 간결함을 위해, 특정 약어가 본원에 사용된다. 하나의 예는 아미노산 잔기를 나타내는 단일 문자 약어이다. 아미노산 및 해당하는 세 글자 및 한 글자 약어는 다음과 같다:

알라닌	Ala	(A)
아르기닌	Arg	(R)
아스파라긴	Asn	(N)
아스파르트산	Asp	(D)
시스테인	Cys	(C)
글루탐산	Glu	(E)
글루타민	Gln	(Q)
글리신	Gly	(G)
히스티딘	His	(H)
이소류신	Ile	(I)
류신	Leu	(L)
라이신	Lys	(K)
메티오닌	Met	(M)
페닐알라닌	Phe	(F)
프롤린	Pro	(P)
세린	Ser	(S)
트레오닌	Thr	(T)
트립토판	Trp	(W)
티로신	Tyr	(Y)
발린	Val	(V)

[0230]

[0231] 본 발명은 일반적으로 다수의 실시양태를 설명하기 위해 긍정적인 표현을 사용하여 본원에 개시된다. 본 발명은 또한 물질 또는 재료, 방법 단계 및 조건, 프로토콜, 절차, 검정 또는 분석과 같이, 특정 객체가 전체 또는 부분적으로 제외되는 실시양태를 구체적으로 포함한다. 따라서, 본 발명이 포함하지 않는 측면에서 본원에서 본 발명이 일반적으로 표현되지 않더라도, 본 발명에 명시적으로 포함되지 않은 측면은, 그럼에도 불구하고 본원에 개시된다.

[0232] **1. 실시예**

[0233] 이하는 연구에 사용된 다양한 방법과 물질에 대한 설명이고, 당업자에게 본 발명을 이행하고 이용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 발명자가 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 한정하기 위해 의도되지 않고, 하기에 실행된 모든 실험과 수행될 수 있는 모든 실험임을 나타내려 의도된 것도 아니다. 현재 시제로 작성된 예시적인 설명이 반드시 수행된 것은 아니고, 오히려 그 설명을 수행하여 발명의 교시와 관련된 데이터 등을 생성할 수 있음을 이해해야 한다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 백분율 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 수반되었으나, 일부 실험적 오류와 편차가 고려되어야 한다.

[0234] **6.1실시예 1 - P8 펩티드의 변이체의 생성**

[0235] P8 펩티드 및 이의 변이체를 고체상 펩티드 합성으로 합성하였다. p-벤조일옥시-벤질알코올 수지(왕 레진(Wang resin))을 사용하여 펩티드를 제조하였다. 모든 아미노산을 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)-유도체(노바 바이오켐(Nova Biochem))로 커플링시켰다. tert-부틸 기를 측쇄에 대한 보호 기로 적용하였다. 8M2 및 8M2D의 경우, 20%의 아세트산 무수물의 용액을 수지에 첨가하여 아세틸화 변형을 수행하였다. 8M1, 8M2, 8M1D 및 8M2D의 경우, 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄(HATU) 및 디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 첨가하여 아미드화를 수행한 후, 암모니아 가스를 통과시켜 처리하였다. 합성 완료 후, 펩티드를 수지로부터 절단하였다. 사용 전에 조 생성물을, 약 98% 초과하는 수준까지, 역상 컬럼(RP-HPLC)의 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하였다.

표 1. P8 및 이의 변이체 펩티드의 펩티드 서열

펩티드 이름	서열	분자량 (g/mol)	주석	서열 식별 번호.
P8	DEEEDEEL	1,007	모 펩티드	1
8M1	DEEEDEEL-NH2	1,006	P8 의 변형	2
8M2	Ac-DEEEDEEL-NH2		P8 의 변형	3
8M1D	dEEEDEEL-NH2	1,006	P8 의 변형	4
8M2D	Ac-dEEEDEEL-NH2		P8 의 변형	5

주석: -NH2 는 C-말단 아미드화(-$CONH_2$)를 의미함; Ac 는 N-말단 아세틸화를 의미함; d 는 D-아미노산을 의미함

[0236]

[0237] **6.2 실시예 2 - 신선한 인간 혈장에서 펩티드의 대사 안정성**

[0238] P8, 8M1 및 8M1D를 98.0% 내지 99.0% 범위의 순도로 실시예 1에 따라 생성하였다. 1차 1.00 mM의 원액을 각 펩티드에 대해 아세토니트릴 또는 아세토니트릴:물(1:1, v/v)에서 제조하였다. 0.200 mM의 수행 원료를, 반응에 사용한 아세토니트릴:물(1:1, v/v)의 1차 원료로부터 제조하였다. 1차 및 수행 원액을 사용하지 않을 때 -20℃에서 보관하고, 사용 시 가능한 짧은 시간 동안 실온에 두었다. 항응고제로 나트륨 헤파린을 첨가하여 신선한 인간 혈장을 유지하였다.

[0239] 0.2 mM(수행 원액)의 상이한 펩티드 중 5.00 µL를 1.7-mL의 스냅 튜브에서 0.995 mL의 신선한 인간 혈장에 첨가할 때 항온처리 절차를 개시하였다. 3, 8, 24시간 동안 항온처리한 후, 혈장의 50.0 µL의 복제 분취량(aliquot)을 제거하고 150 µL의 메탄올을 함유한 추출 튜브에 넣고, 이것으로 임의의 반응을 퀀칭하도록 하여 항온처리를 종료하였다. 각 시점의 경우, 와류 혼합 및 원심분리로 분취량을 즉시 추출하였다. 생성된 상청액을 고-성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 바이알에 저장하고 모든 샘플을 추출한 후 LC/MS/MS로 분석하였다. 발라시클로버(Valacyclovir)를 양성 대조군으로 사용하였다.

[0240] 항온처리 용액의 LC/MS/MS 분석을 질량분석계에 의한 검출 전에 크로마토그래피를 사용하여 테스트 항목 피크의 초기 분별에 의해 수행하였다. LC/MS 시스템을 TQS-마이크로(TQS-Micro) 또는 퀴트로 프리미어(Quattro Premier)(매사추세츠주, 밀포드 소재의, 워터즈)와 연결된 HPLC로 구성하였다. 이동상을 펩티드에 대한 양이온화 모드에서 전자스프레이로 설정된 Z 스프레이 소스/인터페이스에서 가열된 질소를 사용하여 분무하였다. 이온화된 펩티드를 탠덤 4중극 질량분석(Tandem Quadropole Mass Spectrometry)(MS/MS)을 사용하여 검출하였다. 데이터를 매스링크스(MassLynx)(매사추세츠주, 밀포드 소재의, 워터즈)를 사용하여 획득하였다.

[0241] 펩티드 및 발라시클로버 대조군에 대한 HPLC을 가드 컬럼 없이 0.3 mL/분의 유속, 40℃의 컬럼 온도 및 10℃의 오토샘플러 온도로 수행하였다. 펩티드용 컬럼은 맥모드 에이스 2 엑셀(MacMod ACE 2 Excel) C18PFP, 100 X 2.1-mm, 2.0 µm였고, 대조군용 컬럼은 워터즈 아틀란티스(Waters Atlantis) T3, 150 X 2.1-mm, 5.0 µm였다. 펩티드용 주입 루프와 부피는 각각 50.0 µL 및 20.0 µL이었고, 대조군의 것의 경우 20.0 µL 및 2.00 µL였다. 펩티드 및 발라시클로버 대조군에 대한 질량분석계의 경우, 소스 온도를 150℃로 설정하였고, 탈용매화 온도를 350℃로 설정하였고, 극성을 전자스프레이 이온화의 파지티브 모드로 설정하였다. HPLC 및 질량분석계의 다른 매개변수를 하기 표 2.1, 표 2.2 및 표 3에 나타내었다.

표 2.1. 펩티드용 HPLC 선형 구배 프로그램

시간(분)	용매 A	용매 B	커브(curve)
0.00 - 0.50	80%	20%	6
0.50 - 2.00	5%로 감소	95%로 증가	6
2.00 - 3.00	5%	95%	6
3.00 - 3.10	80%로 증가	20%로 감소	6
3.10 - 6.00	80%	20%	6

[0242]

표 2.2. 발라시클로버용 HPLC 선형 구배 프로그램

시간(분)	용매 A	용매 B	커브(curve)
0.00	90%	10%	6
0.00 - 1.50	40%로 감소	60%로 증가	6
1.50 - 1.60	5%로 감소	95%로 증가	6
1.60 - 2.00	5%	95%	6
2.00 - 2.10	90%로 증가	10%로 감소	6
2.10 - 4.00	90%	10%	6

주석: 용매 A는 물 중 0.1%의 포름산; 용매 B는 메탄올 중 0.1%의 포름산

[0243]

표 3 펩티드 및 발라시클로버에 대한 질량분석계 조건

분석 대상	질량 변환	콘 에너지 (Cone Energy) (V)	충돌 에너지 (Collision Energy)(eV)
P8	1,007.5 > 876.4	10	25
8M1	1,006.6 > 876.4	10	30
8M1D	1,006.5 > 876.4	25	35
발라시클로버	325.1 > 152.0	5	15

[0244]

[0245] LC/MS/MS 분석의 결과가 하기 표 4에 요약되며, 이는, 8M1D가 가장 느리고 8M1이 가장 빠른, 상이한 속도로 상이한 펩티드가 신선한 인간 혈장에서 대사되었음을 보여준다. 구체적으로, 펩티드 P8 및 8M1D는 신선한 인간 혈장에서 상대적으로 안정했으며, 8M1D는 P8을 능가하였다.

표 4. P8, 8M1 및 8M1D의 대사 안정성 검정의 결과

펩티드	시간 (h)	피크 높이	평균 높이	% 나머지
8M1	0	12,282	12,093	100
		11,904		
	3	12,038	10,539	87.1
		9,040		
	8	8,129	7,874	65.1
		7,618		
	24	5,047	5,693	47.1
		6,339		
8M1D	0	15,325	16,043	100
		16,760		
	3	17,259	18,474	115.2
		19,688		
	8	17,405	16,111	100.4
		14,817		
	24	15,683	14,367	89.6
		13,051		
P8	0	10,793	10,043	100
		9,293		
	3	10,026	11,540	115
		13,054		
	8	7,629	10,011	99.7
		12,392		
	24	7,948	7,241	72
		6,533		

[0246]

[0247] **6.3 실시예 3 - 래트에서 약동학적 연구**

[0248] 혈장 및 CSF에서 펩티드 P8, 8M1D 및 8M2D의 약동학(PK)을 결정하기 위해 생체내 연구를 래트에서 수행하였다. 각 펩티드를 2가지 투여 경로인 정맥내(IV) 및 피하(SC)를 통해 평가하였다. 3마리의 래트를 각각의 펩티드를 갖는 각각의 약량 그룹에 할당하였다. 펩티드당 총 12마리의 래트를 이용하였다. 연구 디자인을 표 5에 나타내었다.

표 5. 각 펩티드에 대한 래트에서 약동학적 연구의 디자인

약량 그룹	투약 경로	N=	약량(mg/kg)	혈액 샘플링 시점	CSF 샘플링 시점
1	IV	3	10 mg/kg	투약 전 10, 30 분, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간	투약 전, 1, 4 및 12 시간
2	IV	3	10 mg/kg	투약 전, 10, 30 분, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간	30 분, 2, 8 및 24 시간
3	SC	3	10 mg/kg	투약 전, 10, 30 분, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간	투약 전, 1, 4 및 12 시간
4	SC	3	10 mg/kg	투약 전, 10, 30 분, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간	30 분, 2, 8 및 24 시간

[0249]

[0250] 경정맥 캐뉼러(cannula)를 통해 혈액을 수집하고, K_2EDTA가 있는 튜브로 샘플을 수집하였다. 2 내지 8℃의 온도에서 4,000xg으로 5분 동안 원심분리한 후, 생성된 혈장을 동일한 분취량으로 분할하고, 동결하고 -60 내지 -80 ℃에서 보관하였다. 하나의 분취량은 PK 분석을 위한 것이었고, 다른 것은 Aβ 분석을 위한 것이었다(실시예 4

참조).

[0251] CSF 수집을 80 mg/kg의 케타민 및 8 mg/kg의 자일라진의 혼합물로 지정된 시점(표 5 참조)에서 동물을 먼저 마취시켜 수행하였다. 마취의 깊이는 토 핀치(toe pinch)로 모니터링하였다. CSF를 시스테르나 마그나(cisterna magna)(~0.05mL)를 통해 수집하고 동일한 분취량으로 분할하고, 동결하고, -60 내지 -80℃ 에서 보관하였다.

[0252] 8M1D 및 8M2D 모두 C맥스(Cmax)와 대부분의 후속 시점에서 혈장 내 P8보다 더 나은 노출을 가졌다(하기 표 6, 7 및 8 참조). 노출은 8M2D보다 8M1D가 약간 더 높았다. 또한 8M1D 및 8M2D은 P8보다 더 오래 혈장에서 검출가능하였다. 구체적으로, 8M1D 및 8M2D는 투약 후 4시간 및 6시간 후에도 여전히 검출가능하였으나, P8은 2시간 후에 검출할 수 없었다.

표 6. 래트에서 P8 의 PK 연구 결과

[0253]

시간(hr)	래트 I.D.					
	그룹 1-P8; 10 mg/kg IV			그룹 3-P8; 10 mg/kg SC		
	821	822	823	827	828	829
0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0.167	9,770	12,800[a]	11,800[a]	5,610	14,400[a]	11,900[a]
0.5	2,340	2,080	2,710	3,030	7,010	7,250
1	257	219	189	670	1,300	1,970
2	26.3	22.7	18.9	105	191	245
4	3.23[b]	3.18[b]	2.89[b]	5.44[b]	9.41[b]	20.7
6	1.07[b]	-	0.794[b]	1.18[b]	4.35[b]	9.33[b]
8	BQL	-	BQL	BQL	1.32[b]	1.51[b]
12	BQL	-	BQL	BQL	BQL	0.900[b]
24	BQL	-	BQL	BQL	-	BQL

표 7. 래트에서 8M1D 의 PK 연구 결과

[0254]

시간(hr)	래트 I.D.					
	그룹 1-8M1D; 10 mg/kg IV			그룹 3-8M1D; 10 mg/kg SC		
	833	834	835	839	840	841
0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0.167	25,600	23,000	20,200	20,500[a]	19,100	25,900
0.500	7,140	8,630	6,650	12,300[a]	10,900	11,800
1	1,680	2,160	1,580	5,440	4,310	3,410
2	215	360	290	1,330	1,570	642
4	25.6	16.0	17.0	49.8	75.3	43.9
6	2.93[b]	0.805[b]	1.48[b]	11.4	8.83[b]	4.66[b]
8	BQL	BQL	BQL	1.29[b]	BQL	BQL
12	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

표 8. 래트에서 8M2D 의 PK 연구 결과

[0255]

시간(hr)	래트 I.D.					
	그룹 1-8M2D; 10 mg/kg IV			그룹 3-8M2D; 10 mg/kg SC		
	884	885	886	890	891	892
0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0.167	20,900	21,000	23,400	16,200	13,500	13,800[a]
0.500	5,620	5,680	5,940	9,030	9,010	7,190
1	1,450	1,040	1,190	3,250	4,160	3,110
2	417	114	136	609	987	1,040
4	10.2	7.54[b]	8.29[b]	59.2	82.8	125
6	2.09[b]	1.81[b]	BQL	3.77[b]	9.84[b]	21.6
8	BQL	BQL	BQL	1.61[b]	4.37[b]	5.19[b]
12	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL	-	BQL	BQL

[0256] 표 9, 10 및 11에 나타낸 바와 같이, 8M1D 및 8M2D 모두 C맥스와 대부분의 후속 시점에서, CSF 내 P8보다 더 나

은 노출을 가졌다. CSF에서의 노출은 8M1D보다 8M2D가 더 높았다. 또한, 8M1D 및 8M2D은 P8보다 훨씬 더 오랜 시간 동안 CSF에서 검출가능하였다. 구체적으로, 투약 후 8M1D은 8시간에 여전히 검출가능하였고 8M2D는 12시간에 여전히 검출가능했던 반면에, P8은 2시간 후에는 검출할 수 없었다.

표 9. 래트에서 P8 의 PK 연구 결과

시간(hr)	평균 IV	평균 SC
0	0	0
0.5	42.4	79.4
1	14.2	19.3
2	4.89	23.3
4	0	0
8	0	0
12	0	0
24	0	0

[0257]

표 10. 래트에서 8M1D 의 PK 연구 결과

시간(hr)	평균 IV	평균 SC
0	0	0
0.5	67.8	50.9
1	80.8	66.1
2	65	62.9
4	23.4	18.9
8	0.913	3.85
12	0	0
24	0.261	0

[0258]

표 11. 래트에서 8M2D 의 PK 연구 결과

시간(hr)	평균 IV	평균 SC
0	0	0
0.5	104	59
1	55.6	53.4
2	68	172
4	11.5	13.3
8	1.75	15.3
12	0.378	0.113
24	1.2	0

[0259]

[0260] 펩티드 P8 및 8M2D의 약동학(PK)을 특히 혈장 및 CSF에서 비교하였다. 유사하게, 각 테스트 항목을 IV 및 SC의 두 가지 투여 경로를 통해 평가하였다. 테스트 항목당 약량 그룹당 3=N. 결과를 **도 1a-1d**에 도시하였다. 도시된 바와 같이, 혈장에서 8M2D는 C맥스 및 대부분의 후속 시점에서 P8보다 더 나은 노출을 가졌다. 8M2D는 또한 P8

보다 더 오래(투약-2시간 후 더 이상 검출가능하지 않았던 P8과 비교하여 투약 4시간 및 6시간 후) 혈장에서 검출가능하였다. 유사하게, CSF에서 8M2D는 C맥스 및 대부분의 후속 시점에서 P8보다 더 높은 노출을 가졌다. 8M2D는 또한 P8보다 훨씬 더 오래(투약-2시간 후 더 이상 검출가능하지 않은 P8과 비교하여 투약-후 최대 12시간) CSF에서 검출가능하였다.

[0261] 8M2D의 약동학(PK)을 유전자 도입 마우스(APPSWE(B6; SJL 2576 Kha; 타코닉(Taconic)))에서 1일 및 13일차에 다양한 약량으로 추가 분석하였다. 문헌 [Hsiao *et al.*, Correlative memory deficits, Aβ elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274:99-102 (1996)]; 및 문헌 [Haugabook *et al.*, Reduction of Abeta accumulation in the Tg2576 animal model of Alzheimer's disease after oral administration of the phosphatidyl- inositol kinase inhibitor wortmannin. *Faseb J* 15:16-18 (2001)]를 참조하라. 결과를 표 12 및 **도 2**에 나타내었다.

표 12. 유전자 도입 마우스에서 8M2D의 PK 분석

일	약량 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	Vz/F (L/kg)	Cl/F (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)
1	10	0.17	14400	12800	8.84	13.0	7.9
	50	0.17	111000	70500	7.59	11.8	7.4
	250	0.17	207000	176000	5.84	23.6	2.9
	N	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
	평균	**0.167**	**111000**	**86400**	**7.42**	**16.1**	**6.06**
	SD	**0.00**	**96400**	**82800**	**1.50**	**6.52**	**2.78**
	CV%	**0.00**	**87.0**	**95.8**	**20.3**	**40.5**	**45.9**
13	10	0.17	12400	11600	10.2	14.1	8.4
	50	0.17	73000	49700	148	12.9	130
	250	0.17	278000	290000	33.4	13.5	29
	N	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
	평균	**0.167**	**121000**	**117000**	**63.8**	**13.5**	**56.5**
	SD	**0.00**	**139000**	**151000**	**73.6**	**0.610**	**66.6**
	CV%	**0.00**	**115**	**129**	**115**	**4.52**	**118**

[0262]

[0263] **6.4 실시예 4 - 래트 혈장에서 Aβ40을 감소시키는 P8, 8M1D 및 8M2D의 효험**

[0264] 래트(펩티드당 n=3)에 P8, 8M1D 또는 8M2D(10mg/kg)를 피하 투여하고, 투약 0, 6, 12 및 24시간 후 혈장을 수집하고 Aβ40 분석을 엘리사(ELISA)(인비트로젠)로 수행하였다.

[0265] 결과(**도 3** 참조)는 Aβ40의 양을 더 큰 정도로 감소시킨다는 점에서 8M2D가 P8 및 8M1D보다 더 강력함을 보여주었다. 구체적으로, 투약 12시간 후, 8M2D는 Aβ40을 약 35% 감소시켰고; P8은 Aβ40을 약 22% 감소시켰고; 8M1D는 Aβ40을 약 27% 감소시켰다. 투약 24시간 후, 8M2D는 여전히 약 27%로 Aβ40 감소에 장기-지속 효과를 나타내었으며, 이는 약 13%의 Aβ40 감소를 초래한 P8과 비교할 때 2배를 초과한다. 또한, 8M2D는 24시간에 약 19%의 Aβ40 감소를 초래한 8M1D보다 우수하였다.

표 13. P8, 8M1D 및 8M2D 로 치료된 래트혈장에서 Aβ40 의 퍼센트 감소(결과는 펩티드당 3 마리의 래트에 대한 평균값을 나타냄)

샘플 ID	0 시간	6 시간	12 시간	24 시간
P8	0.00	-18.13	-22.70	-13.22
8M1D	0.00	-23.61	-27.34	-19.13
8M2D	0.00	-26.62	-35.27	-27.36

[0266]

[0267] 유사한 연구를 수행하여, Aβ42를 감소시킴에 있어서 펩티드의 효율을 분석하였다.

[0268] **6.5 실시예 5 - 유전자 도입 마우스에서 Aβ를 감소시킴 있어서 P8 및 8M2D의 뇌 전달 및 효험**

[0269] AD와 같은 질환에 대한 임의의 치료제의 개발에 있어 중요한 것은 그것이 뇌에 전달될 수 있는 요건이다. Aβ를 감소시킴에 있어 P8 및 8M2D의 효험과 뇌 전달은 상기 섹션 6.3에 기재된 유전자 도입 마우스에서 분석되었다.

[0270] **도 4a-4b** 및 하기 표 14에 도시된 바와 같이, SC 투여는 APPTg 마우스 뇌에 P8 및 8M2D를 전달하고, 뇌에서 Aβ를 감소시키는 데 충분한 양으로 전달한다. 구체적으로, P8(**도 4a**) 및 8M2D(**도 4b**) 투여 후 APP 유전자 도입 마우스의 CSF에서 Aβ 분석은 SC 투약을 사용한 표적 결합, 뇌 침투 및 효험을 보여준다(CSF 및 뇌에서 분석). A

β를 과발현하는 Tg 마우스에서 8M2D의 최대 유효 약량은 50mg/kg을 약간 넘는다. 이것은 Aβ 42에서 65%의 감소를 제공한다. 약량을 5X로 증가시키면 효험은 단지 약간 증가한다. 실험은 Tg 마우스에서 최소 유효 약량을 확립하기 위해 수행된다.

표 14. 뇌 농도

동물 ID	약량(mg/kg)에 따른 뇌 농도(ng/g)		
	10	**50**	**250**
11	BQL		
12	BQL		
13	BQL		
14	BQL		
15		9.38	
16		8.73	
17		BQL	
18		BQL	
19		BQL	
20			5.10
21			14.6
22			16.9
23			19.9
24			20.3
N	**0**	**2**	**5**
평균		**9.06**	**15.4**
SD		**0.460**	**6.19**
CV%		**5.08**	**40.3**

[0271]

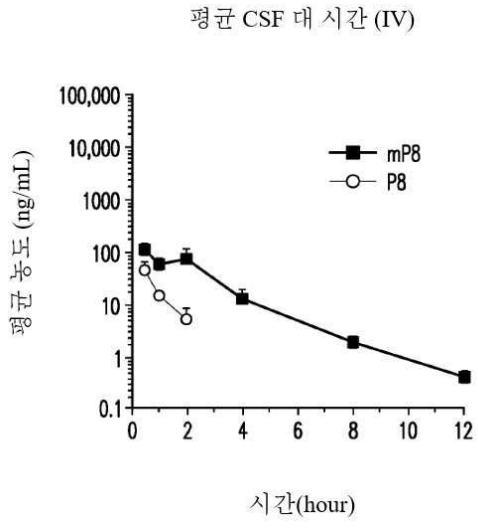
[0272] **6.6 실시예 6 - 망막에서 Aβ의 감소**

[0273] 망막에서 Aβ의 축적을 본 실시예에서 연구하였다. 망막 세포를 알츠하이머병 환자로부터 유래한 유도만능줄기세포(iPSC)로부터 분화하였다. 결과는 이러한 망막 세포가 Aβ의 증가된 생성을 보이는 것을 나타내고, 이는 P8 또는 8M2D의 존재에서 감소될 수 있다.

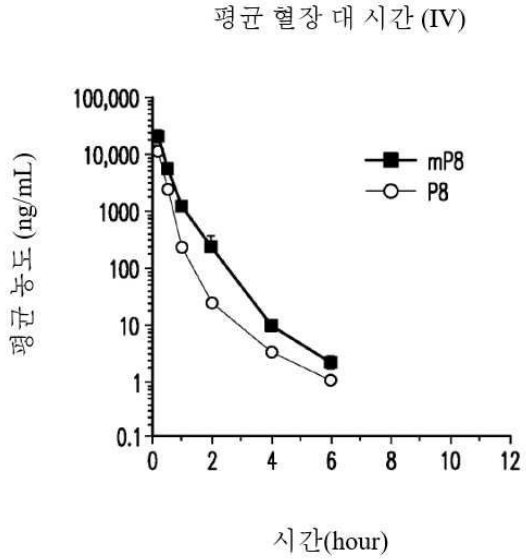
[0274] 유사한 실험을 수행하여 노화-관련 황반변성을 갖는 환자의 망막 세포에서 Aβ를 감소시킴에 있어서 P8 및 8M2D의 기능을 테스트한다.

도면

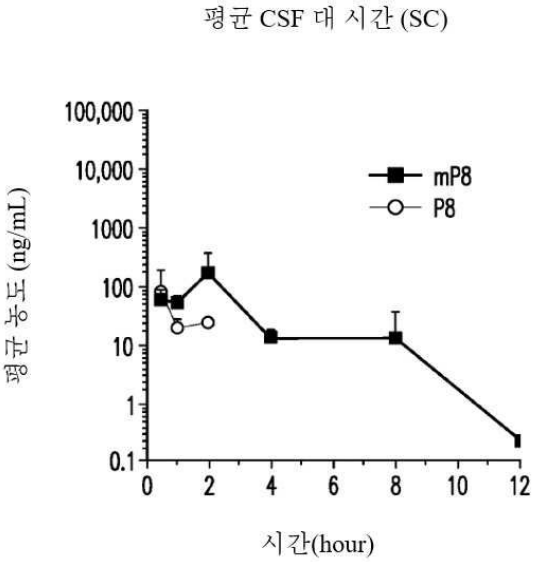
도면1a



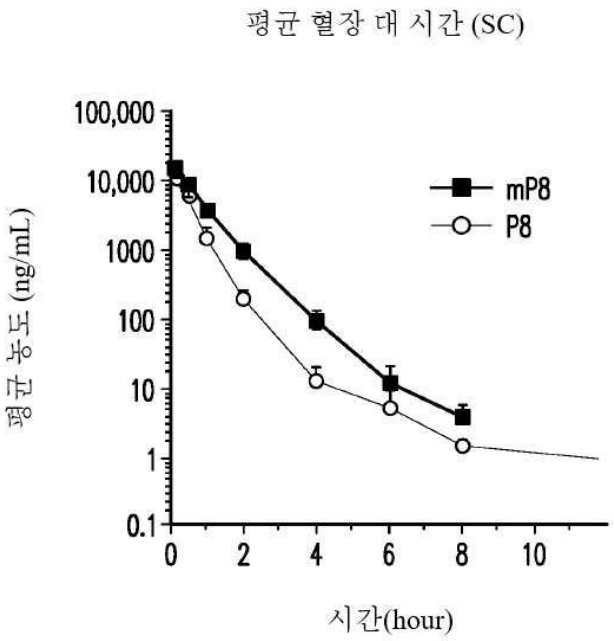
도면1b


평균 혈장 대 시간 (IV)
평균 농도 (ng/mL)
100,000
10,000
1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
10
12
mP8
P8
시간(hour)

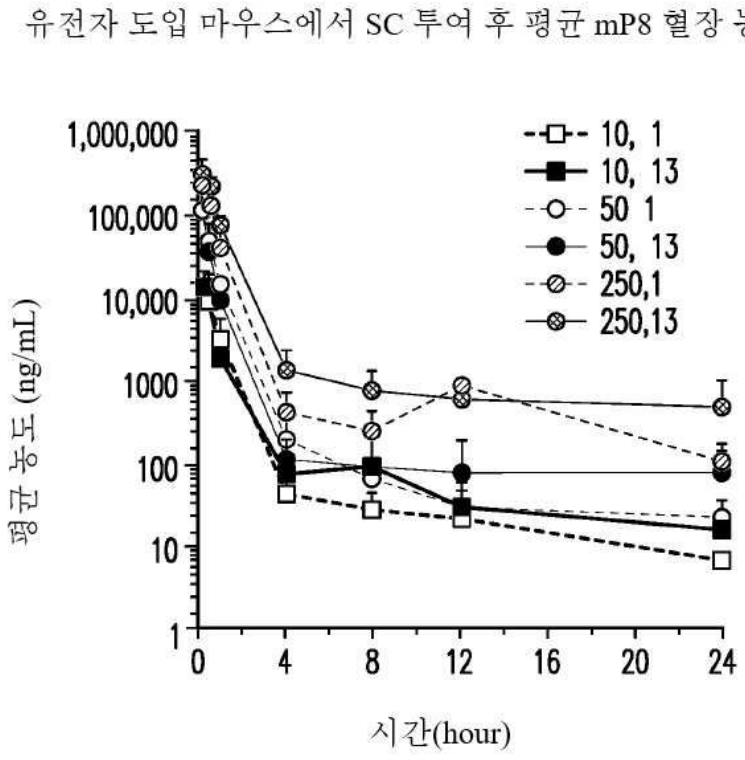
도면1c


평균 CSF 대 시간 (SC)
평균 농도 (ng/mL)
100,000
10,000
1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
10
12
mP8
P8
시간(hour)

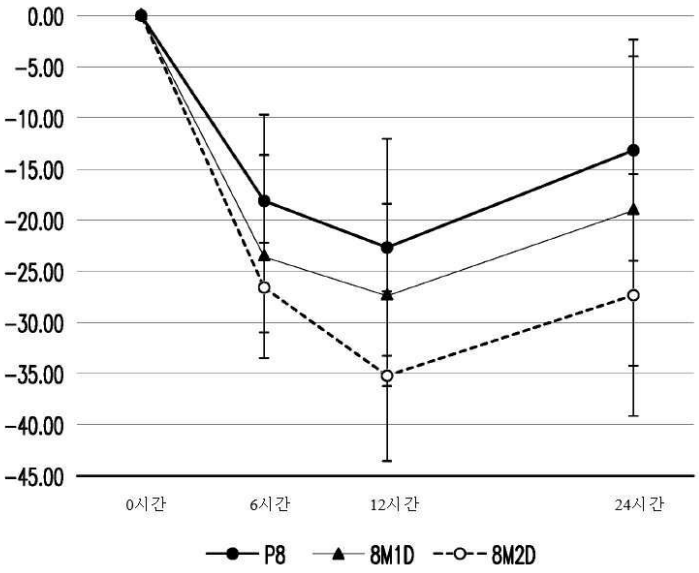
도면1d


평균 혈장 대 시간 (SC)
100,000
10,000
1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
10
mP8
P8
평균 농도 (ng/mL)
시간(hour)

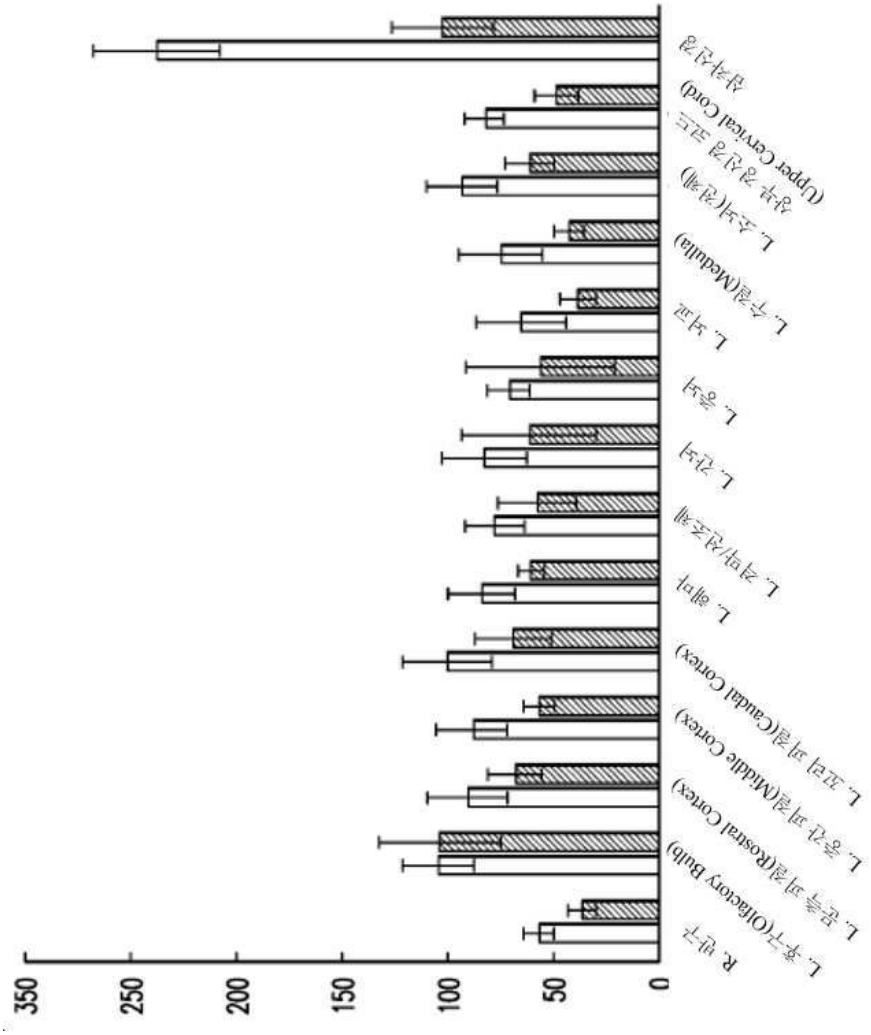
도면2


유전자 도입 마우스에서 SC 투여 후 평균 mP8 혈장 농도
1,000,000
100,000
10,000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
10, 1
10, 13
50 1
50, 13
250,1
250,13
평균 농도 (ng/mL)
시간(hour)

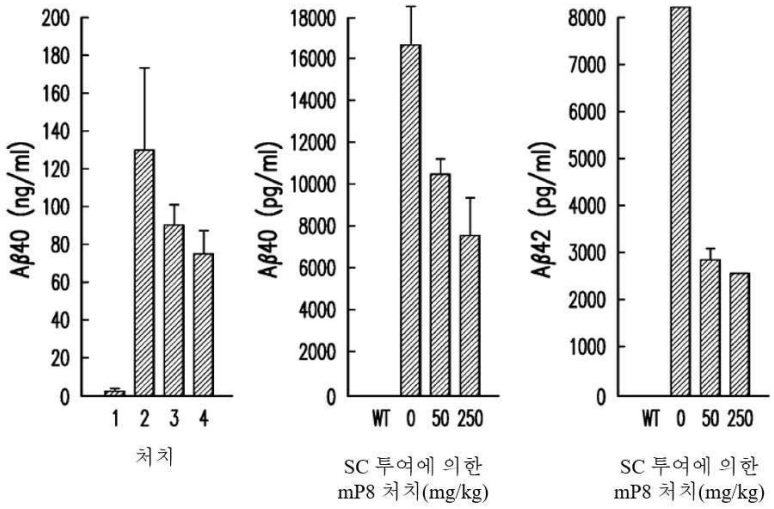
도면3


0.00
-5.00
-10.00
-15.00
-20.00
-25.00
-30.00
-35.00
-40.00
-45.00
0시간
6시간
12시간
24시간
P8
8M1D
8M2D

도면4a


350
250
200
150
100
50
0

도면4b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CENNA BIOSCIENCES INC.

<120> NOVEL PEPTIDES AND USES THEREOF

<130> 14461-003-228

<140> TBA

<141>

<150> 62/789,114

<151> 2019-01-07

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Parent peptide of P8

<400> 1

Asp Glu Glu Glu Asp Glu Glu Leu

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modification of peptide P8 - 8M1

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDATION

<400> 2

Asp Glu Glu Glu Asp Glu Glu Leu

1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modification of peptide P8 - 8M2

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDATION

<400> 3

Asp Glu Glu Glu Asp Glu Glu Leu

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modification of peptide P8 - 8M1D

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDATION

<400> 4

Xaa Glu Glu Glu Asp Glu Glu Leu

1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modification of peptide P8 - 8M2D

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDATION

<400> 5

Xaa Glu Glu Glu Asp Glu Glu Leu

1 5