(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0066128
(43) 공개일자 2024년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/64 (2017.01) *A61K 41/00* (2020.01)
A61K 47/65 (2017.01) *A61K 49/00* (2006.01)
A61K 49/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/64 (2017.08)
A61K 41/0071 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7007227
(22) 출원일자(국제) 2021년10월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/053867
(87) 국제공개번호 WO 2022/032244
국제공개일자 2022년02월10일

(71) 출원인
케이스 웨스턴 리저브 유니버시티
미국 44106 오하이오주 클리블랜드 유클리드 애비뉴 10900
(72) 발명자
브래디-칼네이, 수잔
미국 오하이오주 44106 클리블랜드 유클리드 애비뉴 10900
(74) 대리인
특허법인에이아이피

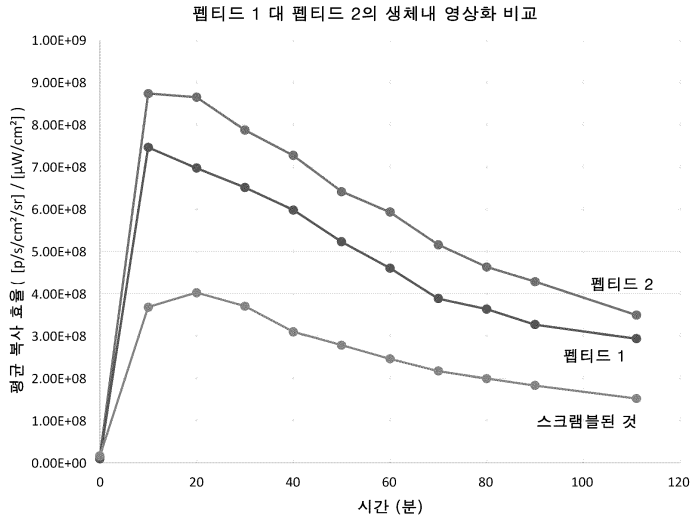
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **암의 검출 및 치료를 위한 방법 및 제제**

(57) 요 약

암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산 및/또는 침습을 검출, 모니터링 및/또는 영상화하는데 사용하고/하거나 대상체에서 암을 치료하기 위한 제제는 표적화 펩티드, 적어도 하나의 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제, 및 표적 펩티드를 적어도 하나의 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제에 직접적으로 또는 간접적으로 연결하는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/65 (2017.08)
A61K 49/0056 (2013.01)
A61K 49/223 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

제제로서,

표적화 펩티드로서, 암 세포에 의해 발현되거나, 암 세포 미세환경에서 다른 세포에 의해 발현되는, 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 특이적으로 결합하고/하거나 이와 복합체화하는, 표적화 펩티드;

검출가능한 모이어티, 치료제, 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나; 및

펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서로서, 상기 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나에, 표적화 펩티드를 직접적으로 또는 간접적으로 연결하고, 여기서 스페이서는 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 대해 연결된 표적화 펩티드의 결합 친화성 및 연결된, 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나의 활성을 적어도 유지하거나 보존하기에 효과적인 길이 및 구조를 갖는, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서

를 포함하는, 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산 및/또는 침습을 검출, 모니터링 및/또는 영상화, 및/또는 대상체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한, 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체에 대한 *생체내* 투여 또는 대상체의 생물학적 샘플에 대한 *생체외* 투여를 위해 구성되는, 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 천연 및/또는 비천연 아미노산을 포함하는, 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 적어도 3개의 천연 또는 비천연 아미노산을 포함하는, 제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 천연 또는 비천연 아미노산의 길이를 갖는, 제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 글리신 및/또는 세린 잔기를 포함하는, 제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80% 글리신 잔기를 포함하는, 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서인, 제제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 (GS)a, (GGS)b, 또는 (GGGS)c, 또는 (GGGGS)d 중 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 2, 3, 4, 5 또는 6인, 제제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서는 GGG(서열번호: 9), GGGG(서열번호: 10), GGGGG(서열번호: 11), GGGGGG(서열번호: 12), GGGGGGG(서열번호: 13), GGGGGGGG(서열번호: 14), GGGGGGGGG(서열번호: 15), GSGS(서열번호: 16), GSGSGS(서열번호: 17), GSGSGSGS(서열번호: 18), GSGSGSGSGS(서열번호: 19), GGSGGS(서열번호: 20), GGSGGSGGS(서열번호: 21), GGSGGSGGSGGS(서열번호: 22), GGGSGGGS(서열번호: 23), GGGSGGGSGGGS(서열번호: 24), GGGSGGGSGGGSGGGS(서열번호: 25), GGGGSGGGGS(서열번호: 26), 또는 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27)의 아미노산 서열을 갖는, 제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 스페이서를, 표적화 펩티드 및/또는, 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나에 연결하는 적어도 하나의 커플링제를 추가로 포함하는, 제제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 부착 분자는 세포 표면 수용체 단백질 티로신 포스파타제(PTP) 유형 IIb를 포함하는, 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 세포외 단편은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하고, 표적화 펩티드는 서열번호: 2에 특이적으로 결합하고/하거나 복합체화하는 폴리펩티드를 포함하는, 제제.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 펩티드는 서열번호: 3의 약 10 내지 약 50개 연속 아미노산에 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는, 제제.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 펩티드는 서열번호: 4, 서열번호: 5, 서열번호: 6, 서열번호: 7 및 서열번호: 8로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는, 제제.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 검출가능한 모이어티는 킬레이트제, 조영제, 영상화제, 방사성 표지, 반도체 입자, 나노입자, 나노버블 또는 나노사슬을 포함하는, 제제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 검출가능한 모이어티는 자기공명영상(MRI), 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상, 컴퓨터 단층촬영(CT) 영상, 감마 영상, 근적외선 영상 또는 형광 영상 중 적어도 하나에 의해 검출가능한, 제제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 테라노스틱 제제 또는 치료제는 감광제, 초음파 감작제, 열감작제, 방사선 감작제, 방사선치료제, 화학치료제 또는 면역치료제 중 적어도 하나를 포함하는, 제제.

청구항 20

검출을 필요로 하는 대상체에서 암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산 및/또는 침습을 검출하는 방법으로

서, 상기 방법은:

대상체에게 제17항 또는 제18항의 제제의 양을 투여하는 단계; 및

암 세포에 결합되고/되거나 암 세포와 복합체화된 제제를 검출하여 대상체에서 암 세포의 위치 및/또는 분포를 결정하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 암 세포는 신경교종, 폐암, 흑색종, 유방암 또는 전립선암 세포 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 제제는 대상체에게 전신으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 대상체에서 종양 변연부를 한정하기 위해 검출되는, 방법.

청구항 24

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 치료제 또는 테라노스틱 제제는 감광제, 방사선감작제 또는 방사선치료제이고, 제제가 결합되거나 내재화되는 암 세포를 조사하여, 감광제 또는 방사선치료제의 감광 또는 방사선감작 효과 및 암 세포의 세포자멸사 및/또는 괴사를 유도하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 감광제는 포르피린, 트리카르보쿠야닌 또는 프탈로시아닌 화합물인, 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 치료제 또는 테라노스틱 제제는 나노버블이고, 암 세포의 관성 공동현상 및/또는 세포자멸사 및/또는 괴사를 촉진하고/하거나 암 세포에 대한 화학치료제를 방출하는데 효과적인 초음파 에너지로 암 세포에 결합되거나 내재화된 나노버블을 방사하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2020년 8월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 63/062,053의 우선권을 주장하며, 이의 대상은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 암 검출 및 치료는 암 세포와 정상 세포를 구별할 수 없기 때문에 방해를 받는다. 암 또는 종양 영상화를 위한 더 나은 검출 도구가 암의 조기 진단을 위해 필요하다. 종양 세포의 분자 인식은 유도 수술 절제를 용이하게 할 것이다. 외과적 절제를 개선하기 위해, 표적화된 영상 도구는 주요 종양에서 뿐만 아니라 종양의 가장자리를 따라 그리고 몸 전체에 분산되는 작은 종양 세포 클러스터에서 종양 세포를 구체적으로 표지해야 한다.

[0004] 종양 미세환경에 축적되는 분자를 표지하도록 설계된 표적화된 영상 도구는 주요 종양 세포 모집단과 종양 재발에 기여하는 침윤 세포가 있는 영역 둘 모두를 식별할 수 있기 때문에 치료 표적화 제제로서 유리할 수 있다.

종양 세포 및/또는 그 미세환경을 직접적으로 표적화하는 능력은 현재 치료법의 특이성과 민감도 둘 모두를 증가시키고, 따라서 신체 전반에 걸쳐 세포에 영향을 미치는 화학치료의 비-특이적 부작용을 줄인다.

발명의 내용

[0005] 본원에 기재된 실시형태는 대상체에서 암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산 및/또는 침습을 검출, 모니터링 및/또는 영상화하고/하거나 암을 치료하기 위한 제제뿐만 아니라 그의 용도에 관한 것이다. 제제는 암 세포 또는 암 세포 미세환경에서 다른 세포에 의해 발현되는 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 특이적으로 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 표적화 펩티드; 적어도 하나의 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제; 및 표적화 펩티드를 적어도 하나의 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제에 직접적으로 또는 간접적으로 연결하는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함한다. 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 대한 연결된 표적화 펩티드의 결합 친화도 및 적어도 하나의 연결된 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제의 활성을 적어도 유지하거나 보존하기에 효과적인 길이 및 구조를 갖는다.

[0006] 일부 실시형태에서, 제제는 대상체에 대한 *생체내* 투여 또는 대상체의 생물학적 샘플에 대한 *생체외* 투여를 위해 구성된다.

[0007] 일부 실시형태에서, 스페이서는 천연 및/또는 비천연 아미노산을 포함한다.

[0008] 다른 실시형태에서, 스페이서는 적어도 3개의 천연 또는 비천연 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 스페이서는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 천연 또는 비천연 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0009] 일부 실시형태에서, 스페이서는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90%의 글리신 및/또는 세린 잔기를 포함한다.

[0010] 다른 실시형태에서, 스페이서는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80%의 글리신 잔기를 포함한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 스페이서는 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서이다.

[0012] 일부 실시형태에서, 스페이서는 적어도 하나의 (GS)a, (GGS)b 또는 (GGGS)c 또는 (GGGGS)d의 아미노산 서열을 포함하고 여기서 a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 예를 들어, 스페이서는 GGG(서열번호: 9), GGGG(서열번호: 10), GGGGG(서열번호: 11), GGGGGG(서열번호: 12), GGGGGGG(서열번호: 13), GGGGGGGG(서열번호: 14), GGGGGGGGG(서열번호: 15), GSGS(서열번호: 16), GSGSGS(서열번호: 17), GSGSGSGS(서열번호: 18), GSGSGSGSGS(서열번호: 19), GGSGGS(서열번호: 20), GGSGGSGGS(서열번호: 21), GGSGGSGGSGGS(서열번호: 22), GGGSGGGS(서열번호: 23), GGGSGGGSGGGS(서열번호: 24), GGGSGGGSGGGSGGGS(서열번호: 25), GGGGSGGGGS(서열번호: 26), 또는 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27)의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0013] 일부 실시형태에서, 제제는 스페이서를 표적화 펩티드 및/또는 적어도 하나의 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제에 연결하는 적어도 하나의 커플링제를 추가로 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 세포 부착 분자는 세포 표면 수용체 단백질 티로신 포스파타제(PTP) 유형 IIb를 포함할 수 있다.

[0015] 일부 실시형태에서, 세포외 단편은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 표적화 펩티드는 서열번호: 2에 특이적으로 결합하고/하거나 복합체화하는 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0016] 일부 실시형태에서, 표적화 펩티드는 서열번호: 3의 약 10 내지 약 50개 연속 아미노산에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0017] 다른 실시형태에서, 표적화 펩티드는 서열번호: 4, 서열번호: 5, 서열번호: 6, 서열번호: 7, 및 서열번호: 8로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0018] 일부 실시형태에서, 검출가능한 모이어티는 킬레이트화 제제, 조영 제제, 영상화 제제, 방사성 표지, 반도체 입자, 나노입자, 나노버블 또는 나노체인을 포함할 수 있다. 검출가능한 모이어티는 자기 공명 영상(MRI), 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상, 컴퓨터 단층촬영(CT) 영상, 감마 영상, 근적외선 영상, 초음파 또는 형광 영상에 중 적어도 하나에 의해 검출가능할 수 있다.

[0019] 일부 실시형태에서, 테라노스틱 제제 또는 치료제는 적어도 하나의 감광제, 초음파 감작제, 열 감작제, 방사선 감작제, 방사선치료제, 화학치료제 또는 면역치료제를 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 제제로 검출되거나 치료되는 암은 골암, 방광암, 뇌암, 신경모세포종, 유방암, 요로암, 암종, 자궁경부암, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 교모세포종, 신경내분비 종양, NCS 비정형 기형/횡문근 종양, CNS 배아 종양, CNS 생식 세포 종양, 두개인두종, 뇌실막종, 신장 종양, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 및 기타 유형의 백혈병; 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 유잉 육종, 뼈의 골육종 및 악성 섬유성 조직구종, 횡문근육종, 연조직 육종, 윌름스 종양, 대장암, 식도암, 위암, 두경부암, 간세포암, 간암, 폐암, 림프종 및 백혈병, 흑색종, 난소암, 자궁내막암, 췌장암, 뇌하수체암, 전립선암, 직장암, 신장암, 육종, 위암, 고환암, 갑상선암 및 자궁암을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 암일 수 있다.

[0021] 일부 실시형태에서, 암 세포는, 예를 들어, 전이성, 이동성, 분산성 및/또는 침습성 암 세포, 예컨대 전이성, 이동성, 분산성 및/또는 침습성 뇌암 세포(*예를 들어*, 신경교종 세포 및, 특히 다형교모세포종(GBM) 세포), 폐암 세포, 유방암 세포, 전립선암 세포, 난소암, 자궁내막암 세포 및/또는 흑색종일 수 있다.

[0022] 본원에 기재된 다른 실시형태는 이를 필요로 하는 대상체에서 암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산 및/또는 침습을 검출하는 방법에 관한 것이다. 방법은 제제가 진단적 제제 또는 테라노스틱 제제를 포함하는 본원에 기재된 제제의 양을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 암 세포에 결합되고/되거나 암 세포와 복합체화된 제제는 대상체에서 암 세포의 위치 및/또는 분포를 결정하기 위해 검출될 수 있다.

[0023] 일부 실시형태에서, 암 세포는 신경교종, 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암 세포, 자궁내막암 세포 또는 전립선암 세포 중 적어도 하나를 포함한다.

[0024] 일부 실시형태에서, 제제는 대상체에게 전신으로 투여될 수 있다.

[0025] 일부 실시형태에서, 제제는 대상체에서 종양 변연부를 한정하기 위해 검출될 수 있다.

[0026] 본원에 기재된 다른 실시형태는 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 치료적 또는 테라노스틱 제제를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 제제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0027] 일부 실시형태에서, 치료적 또는 테라노스틱 제제는 감광제, 방사선감작제, 또는 방사선치료제이고, 방법은 제제가 결합되거나 내재화되는 암 세포를 조사하는 것을 추가로 포함할 수 있으며, 이에 의해 감광제 또는 방사선치료제의 감광 또는 방사선감작 효과 및 암 세포의 세포자멸사 및/또는 괴사를 유도한다. 감광제는, 예를 들어, 포르피린, 트리카르보시아닌 또는 프탈로시아닌 화합물을 포함할 수 있다.

[0028] 다른 실시형태에서, 치료제 또는 테라노스틱 제제는 나노버블이고, 방법은 암 세포의 관성 공동현상 및 세포자멸사 및/또는 괴사를 촉진하고/하거나 암 세포에 대한 화학치료제를 방출하는데 효과적인 초음파 에너지로 암 세포에 결합되거나 내재화된 나노버블을 방사하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 이소성 이종이식 옆구리 U87 종양 임플란트를 갖는 마우스에 투여된, 펩티드 스페이서가 없는 제1 제제, 펩티드 스페이서를 갖는 제2 제제 및 펩티드 스페이서를 갖는 대조군 제제의 *생체내* 평균 복사 효율을 나타내는 플롯을 예시한다.

도 2는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스 또는 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 옆구리 U87 종양 임플란트를 갖는 마우스에 투여된, 펩티드 스페이서를 갖는 제2 제제 및 상이한 펩티드 스페이서를 갖는 제3 제제의 *생체내* 평균 복사 효율을 나타내는 플롯을 예시한다.

도 3은 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스 또는 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 옆구리 U87 종양 임플란트를 갖는 마우스에 투여된, 펩티드 스페이서를 갖는 제3 제제 및 상이한 펩티드 스페이서를 갖는 제4 제제의 *생체내* 평균 복사 효율을 나타내는 플롯을 예시한다.

도 4는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제1 제제 및 대조군 제제의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

도 5는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제2 제제, 제3 제제 및 대조군 제제의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

도 6은 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제2 제제, 제3 제제 및 대조군 제제의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

도 7은 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제3 제제, 제4 제제 및 대조군 제제의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

도 8은 동소성 이종이식 U87 두개내 종양을 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 대조군 제제와 비교하여 제1 제제의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

도 9는 동소성 이종이식 U87 두개내 종양을 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 대조군 제제와 비교하여 제3 제제의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

도 10은 제3 제제, 제4 제제 및 대조군 제제의 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 동소성 이종이식 U87 두개내 종양 또는 동소성 이종이식 LN229 두개내 종양의 *생체외* 이미지를 예시한다.

도 11은 제3 제제, 제4 제제 및 대조군 제제의 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 뇌의 흑백 사진 상에 오버레이된 *생체외* 마에스트로 이미지를 예시한다.

도 12는 동소성 이종이식 U87 두개내 종양을 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제3 제제, 제4 제제 및 대조군 제제의 최대 신호 강도를 나타내는 그래프를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 통상적인 분자 생물학 기술을 포함하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 이러한 기술은 일반적으로 당업계에 공지되어 있고 방법론 논문, 예컨대 Current Protocols in Molecular Biology, ed. Ausubel 등, Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York, 1992(주기적인 업데이트 포함)에 자세히 기재되어 있다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어는 본 출원이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로 이해되는 분자 생물학 용어의 정의는 예를 들어, Rieger 등, Glossary of Genetics: Classical and Molecular, 5th Edition, Springer-Verlag: New York, 1991, and Lewin, Genes V, Oxford University Press: New York, 1994에서 찾아볼 수 있다.

[0031] 관사 "a" 및 "an"은 본원에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)을 지칭하는데 사용된다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0032] 용어 "포함하다", "포함하는", "포괄하다", "포괄하는", "가지다" 및 "가지는"은 포괄적이고 열린 의미로 사용되며, 추가 요소가 포함될 수 있음을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "~와 같은", "*예를 들어*"는 비-제한적이고 단지 설명적 목적을 위한 것이다. "포함하는" 및 "포함하되 이에 제한되지 않는"은 상호교환가능하게 사용된다.

[0033] 본원에서 사용된 용어 "또는"은 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한 "및/또는"을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0034] 용어 "제제"는 본원에서 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자 또는 생물학적 물질로부터 제조된 추출물을 나타내기 위해 사용된다.

[0035] 용어 "암" 또는 "종양"은 초기 종양 및 임의의 전이를 포함하는 대상체에서의 임의의 신생물 성장을 지칭한다. 암은 액상 또는 고형 종양 유형일 수 있다. 액상 종양은, *예를 들어*, 골수종(*예를 들어*, 다발성 골수종), 백혈병(*예를 들어*, 발덴스트롬 증후군, 만성 림프구성 백혈병, 기타 백혈병) 및 림프종(*예를 들어*, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종)을 포함하는 혈액학적 기원의 종양을 포함한다. 고형 종양은 기관에서 기원할 수 있고 폐암, 뇌암, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 결장암, 신장암 및 간암을 포함한다.

[0036] 용어 "암 세포" 또는 "종양 세포"는 비정상적인(즉, 증가된) 속도로 분열하는 세포를 지칭할 수 있다. 암 세포는 암종, 예컨대 편평 세포 암종, 비소세포 암종(*예를 들어*, 비소세포 폐 암종), 소세포 암종(*예를 들어*, 소세포 폐 암종), 기저 세포 암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 선암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 미분화 암종, 기관지 암종, 흑색종, 신장 세포 암종, 간암-간 세포 암종, 담관 암종, 쓸개관암종, 유두상 암종, 이행 세포 암종, 융모막암종, 세모노마, 배아 암종, 유방 암종, 위장관 암종, 결장 암종, 방광 암종, 전립선 암종, 및 경부 및 머리 부위의 편평 세포 암종; 육종 예컨대 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭육종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 윤활육종 및 중피육종; 혈액암, 예컨대 골수종, 백혈병(*예를*

들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 과립구성 백혈병, 단구성 백혈병, 림프구성 백혈병), 림프종(*예를 들어*, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 악성 림프종, 형질세포종, 세망 세포 육종 또는 호지킨병), 및 신경교종, 다형성 교모세포종, 수막종, 수모세포종, 신경초종 및 부고환종을 포함하는 신경계의 종양을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0037] 용어 "키메라 단백질" 또는 "융합 단백질"은 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 아미노산 서열과 제1 폴리펩티드의 임의의 도메인에 대해 외래이고 이와 실질적으로 상동성이 아닌 도메인(*예를 들어*, 폴리펩티드 부분)을 한정하는 제2 아미노산 서열의 융합이다. 키메라 단백질은 또한 제1 단백질을 발현하는 유기체에서 발견되는(비록 다른 단백질일지라도) 외래 도메인을 제시할 수 있거나, 또는 다른 종류의 유기체에 의해 발현된 단백질 구조의 "종간", "유전자간" 등의 융합일 수 있다.

[0038] 용어 "에피토프"는 면역글로불린에 특이적 결합을 할 수 있는 임의의 단백질 결정인자를 포함한다. 에피토프 결정인자는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹화로 구성되고 일반적으로 특정 전하 특성뿐만 아니라 특정 3-차원 구조 특성을 갖는다.

[0039] 용어 "유전자" 또는 "재조합 유전자"는 엑손 및 (선택적으로) 인트론 서열 둘 모두를 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 개방 해독 틀을 포함하는 핵산을 지칭한다.

[0040] 용어 "상동성" 및 "동일성"은 전체적으로 동의어로 사용되고 두 펩티드 사이 또는 두 핵산 분자 사이의 서열 유사성을 지칭한다. 상동성은 비교를 위해 정렬될 수 있는 각각의 서열 내의 위치를 비교함에 의해 결정될 수 있다. 비교된 서열에서 위치가 동일한 염기 또는 아미노산에 의해 점유되면 분자는 그 위치에서 상동이거나 동일하다. 서열 사이의 상동성 또는 동일성의 정도는 서열에 의해 공유되는 매칭 또는 상동 위치의 수의 함수이다.

[0041] 용어 "돌연변이체"는 유기체의 유전 물질에서 임의의 변화, 특히 야생형 폴리뉴클레오티드 서열에서 변화(*즉*, 결실, 치환, 첨가 또는 변경) 또는 야생형 단백질에서 임의의 변화를 지칭한다. 용어 "변이체"는 "돌연변이체"와 상호교환가능하게 사용된다. 유전 물질에서 변화가 단백질의 기능의 변화를 초래한다고 종종 가정되지만, 용어 "돌연변이체" 및 "변이체"는 그 변화가 단백질의 기능을 변경하는지(*예를 들어*, 증가, 감소, 새로운 기능을 부여하는지) 또는 그 변화가 단백질의 기능에 영향을 미치지 않는지(*예를 들어*, 돌연변이 또는 변이가 침묵인지) 여부에 관계없이 야생형 단백질의 서열에서 변화를 지칭한다.

[0042] 용어 "핵산"은 데옥시리보핵산(DNA) 및 적절한 경우 리보핵산(RNA)과 같은 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 용어는 또한, 등가물로서, 뉴클레오티드 유사체로부터 만들어진 RNA 또는 DNA의 유사체를 포함하고 기재되는 단일(센스 또는 안티센스) 및 이중-가닥 폴리뉴클레오티드인 실시형태에 적용가능한 것으로 이해되어야 한다.

[0043] 문구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된다"는 당 분야에서 인정되는 용어이고, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 예컨대 주사를 포함하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 흉막내, 혈관내, 심막내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절-내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0044] 본원에서 사용된 어구 "전신 투여", "전신으로 투여된다", "말초 투여" 및 "말초로 투여된다"는, 그것이 동물의 시스템으로 들어가고, 따라서 대사 및 기타 유사 과정의 대상이 되도록, 치료되는 대상체의 특정 조직, 기관 또는 영역(*예를 들어*, 뇌) 안으로의 직접적으로보다는 화합물, 제제 또는 기타 물질의 투여, 예를 들어 피하 투여를 의미한다.

[0045] 용어 "환자", "대상체", "포유동물 숙주" 등은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 인간 및 수의학 대상체를 포함하는 포유동물을 지칭한다.

[0046] 용어 "펩티드(들)", "단백질(들)" 및 "폴리펩티드(들)"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 사용되는 "폴리펩티드"는 펩티드 결합 또는 변형된 펩티드 결합(*즉*, 펩티드 이성질체)에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 지칭한다. "폴리펩티드(들)"는 일반적으로 펩티드, 올리고펩티드 또는 올리고머로 지칭되는 짧은 사슬 및 일반적으로 단백질로 지칭되는 보다 더 긴 사슬 둘 모두를 지칭한다.

[0047] 용어 "폴리뉴클레오티드 서열" 및 "뉴클레오티드 서열"은 또한 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0048] 본원에서 사용되는 "재조합"은 단백질이 원핵 또는 진핵 발현 시스템으로부터 유래됨을 의미한다.

[0049] 용어 "치료제", "약물", "의약" 및 "생리활성 물질"은 당업계에서 인식되고 질환이나 병태를 치료하기 위해 환

자 또는 대상체에서 국소적으로 또는 전신적으로 작용하는 생물학적, 생리학적 또는 약학적으로 활성인 물질인 분자 및 기타 제제를 포함한다. 용어는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 제제는 산성, 염기성 또는 염일 수 있으며; 이들은 중성 분자, 극성 분자 또는 수소 결합이 가능한 분자 복합체일 수 있으며; 이들은 환자 또는 대상체에게 투여될 때 생물학적으로 활성화되는 에테르, 에스테르, 아미드 등의 형태인 전구약물일 수 있다.

[0050] 어구 "치료적 유효량" 또는 "약학적 유효량"은 당업계에서 인식되는 용어이다. 특정 실시형태에서, 용어는 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합당한 이익/위험 비율로 일부 원하는 효과를 생성하는 치료제의 양을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 용어는 특정 치료 섭생의 표적을 제거, 감소 또는 유지하는데 필요하거나 충분한 양을 지칭한다. 유효량은 치료되는 질환 또는 병태, 투여되는 특정 표적화된 구조물, 대상체의 크기 또는 질환 또는 병태의 중증도와 같은 요인에 의존하여 달라질 수 있다. 당업자는 과도한 실험을 필요로 하지 않고 특정 화합물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다. 특정 실시형태에서, *생체내* 사용을 위한 치료제의 치료적 유효량은 다음을 포함하는 다수의 요인에 따라 달라지기 쉬울 것이다: 부분적으로는 중합체의 화학적 및 물리적 특성에 따라 달라지는 중합체 매트릭스로부터 제제의 방출 속도; 제제의 동일성; 투여의 방식 및 방법; 및 제제 이외에 중합체 매트릭스에 혼입된 임의의 다른 물질.

[0051] 용어 "야생형"은 단백질, 또는 이의 일부, 또는 단백질 서열, 또는 이의 일부를 각각 인코딩하는 자연적으로-발생하는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭하며, 이는 일반적으로 *생체내*에 존재한다.

[0052] 설명 전반에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포괄하거나, 포함하는 것으로 기재되는 경우, 조성물은 또한 인용된 성분으로 필수적으로 구성되거나 구성된다는 것이 고려된다. 유사하게, 방법 또는 과정이 특정 과정 단계를 갖거나, 포괄하거나, 포함하는 것으로 기재되는 경우, 과정은 또한 인용된 처리 단계로 본질적으로 구성되거나 구성된다. 더욱이, 본원에 기재된 조성물 및 방법이 작동가능한 한 단계의 순서 또는 특정 작업을 수행하기 위한 순서는 중요하지 않음을 이해해야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 작업이 동시적으로 수행될 수 있다.

[0053] 본원에 기재된 실시형태는 대상체에서 암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산 및/또는 침습을 검출, 모니터링 및/또는 영상화하는데 사용하기 위한 제제, 대상체에서 암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산, 및/또는 침습을 검출, 모니터링 및/또는 영상화하는 방법, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 암 치료제 및/또는 암 요법의 효능을 결정 및/또는 모니터링하는 방법, 및 제제를 사용하여 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0054] 본원에 기재된 제제는, 암 세포의 생존을 지원하는, 암 세포 또는 내피 세포에 의해 발현되는 암 세포 미세환경에서 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 특이적으로 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 표적화 펩티드, 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나, 및 표적화 펩티드를 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나에 직접적으로 또는 간접적으로 연결하는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함한다.

[0055] 표적화 펩티드를 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나에 직접적으로 또는 간접적으로 연결하는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서가 연결된 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나의 활성 및 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 대한 연결된 표적 펩티드의 결합 친화도를 적어도 유지, 보존 또는 이를 방해하지 않는데 효과적인 길이 및 구조를 갖도록 선택될 수 있음이 밝혀졌다. 검출가능한 모이어티 또는 테라노스틱 제제의 활성은, 예를 들어 자기 공명 영상(MRI), 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상, 컴퓨터 단층촬영(CT) 영상, 감마 영상, 근적외선 영상, 초음파 영상, 형광 영상 또는 기타 검출 수단에 의해 *생체내, 생체외* 또는 *시험관내*에서 검출되거나 영상화되는 검출가능한 모이어티 또는 테라노스틱 제제의 능력을 의미한다. 치료제 또는 테라노스틱 제제의 활성은, 예를 들어, 질환 또는 병태를 치료하기 위한(*예를 들어*, 암을 치료하는) 치료제 또는 테라노스틱 제제의 생물학적, 생리학적 또는 약학적 활성을 의미한다.

[0056] 예를 들어, 제제가 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서에 의해 표적화 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 검출가능한 모이어티를 포함하는 경우, 제제는 조직 절편 및 종양 "가장자리" 샘플에서 종양 세포를 명확하게 구분하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 제제가 전이성, 분산성, 이동성 또는 침습성 암 또는 종양 변연부의 분자 영상화를 위한 진단 도구로 사용될 수 있음을 시사한다. 본원에 기재된 바와 같은 제제의 전신 도입은 수 분 내에 옆구리 종양 및 두개내 종양의 신속하고 특이적인 표지화를 초래하였다. 표지화는 주로 종양 내에서 발생했지만, 종양 변연부에서 제제의 구배도 관찰되었다. 시간이 지남에 따른 세포외 단편이 축적됨에 따라 신호 증

폭 효과도 있다.

[0057] 제제는 대상체에게 전신으로 투여될 수 있고 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편과 관련된 암 세포, 예컨대 전이성, 이동성, 분산성 및/또는 침습성 암 세포를 쉽게 표적화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 전신 투여 후 제제는 대상체에서 암 세포 위치, 분포, 전이, 분산, 이동 및/또는 침습뿐만 아니라 종양 세포 변연부를 한정하기 위해 혈액뇌장벽을 통과할 수 있다. 다른 실시형태에서, 전신 투여 후 제제는 암 세포 생존, 증식 및 이동을 억제 및/또는 감소시킬 수 있다.

[0058] 따라서 본원에 기재된 제제는 암 세포 및/또는 암 세포 전이, 이동, 분산 및/또는 침습을 검출하는 방법뿐만 아니라 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 방법은 암 세포 또는 종양 세포 미세환경에서 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 표적화 펩티드, 적어도 하나의 검출가능한 모이어티, 및 적어도 하나 검출가능한 모이어티에 표적화 펩티드를 직접적으로 또는 간접적으로 연결하는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 암 세포에 결합되고/되거나 암 세포와 복합체화된 제제는 대상체에서 암 세포의 위치 및/또는 분포를 결정하기 위해 검출될 수 있다.

[0059] 일부 실시형태에서, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자는 동종친화성 방식으로 결합하거나 대상체에서 동종친화성 결합에 관여할 수 있는 세포외 동종친화성 결합 부분을 포함할 수 있다. 일 예에서, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자는 RPTP 유형 IIb 세포 부착 분자를 포함한다. 또 다른 예에서, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자는 PTPμ, PTPκ, PTPρ 및 PCP-2(PTPλ라고도 함)와 같은 PTPμ-유사 서브패밀리의 RPTP를 포함할 수 있다. PTPμ-유사 RPTP는 MAM(Meprin/A5-단백질/PTPμ) 도메인, Ig 도메인 및 FNIII 반복을 포함한다. PTPμ는 Genbank 수탁 번호 AAI51843.1로 식별되는 서열번호: 1의 아미노산 서열을 가질 수 있다. PTPμ 유전자는 PTPμ의 아미노산 서열이 서열번호: 1과 다를 수 있도록 스플라이스 변이체를 생성할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, PTPμ는 Genbank 수탁 번호 AAH51651.1 및 Genbank 수탁 번호 AAH40543.1로 식별되는 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0060] Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자를 발현하고 검출가능한 세포외 단편을 생성하기 위해 단백질분해로 절단될 수 있는 암 세포 생존을 지원하는 암 세포 및/또는 내피 세포는, 예를 들어, 그 생존을 촉진하는 줄기 세포, 내피 세포, 간질 세포 및 면역 세포와 같은, 종양 미세환경에서 암 세포 및/또는 다른 세포를 포함할 수 있다.

[0061] 본원에 기재된 제제에 의해 검출 및/또는 치료되는 암은 다음을 포함할 수 있다: 백혈병, 예컨대 비제한적으로, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대, 골수모세포성, 전골수성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병 백혈병 및 골수이형성 증후군; 만성 백혈병, 예컨대 비제한적으로, 만성 골수성(과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 털 세포 백혈병; 진성적혈구증가증; 림프종 예컨대 비제한적으로 호지킨병, 비-호지킨병; 다발성 골수종, 예컨대 비제한적으로, 무증상 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화성 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립성 형질세포종 및 골수외 형질세포종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 불명확한 의미의 단클론성 감마글로불린병증; 양성 단클론성 감마병증; 중쇄 질환; 뼈 및 결합 조직 육종 예컨대 비제한적으로 뼈 육종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 거대 세포 종양, 뼈의 섬유육종, 척색종, 골막 육종, 연조직 육종, 안지오육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 신경림종, 횡문근육종, 윤활막 육종; 뇌 종양 예컨대 비제한적으로, 신경교종, 성상세포종, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 상의세포종, 핍지교종, 비신경교 종양, 청신경종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체세포종, 송과체모세포종, 원발성 뇌 림프종; 유방암 예컨대 비제한적으로 유관 암종, 선암종, 소엽(소세포) 암종, 관내 암종, 수질 유방암, 점액성 유방암, 관형 유방암, 유두상 유방암, 파제트병 및 염증성 유방암; 부신암 예컨대 비제한적으로 갈색세포종 및 부신피질 암종; 갑상선암 예컨대 비제한적으로 유두상 또는 여포상 갑상선암, 갑상선 수질암 및 역형성 갑상선암; 췌장암 예컨대 비제한적으로 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴-분비 종양 및 카르시노이드 또는 섬세포 종양; 뇌하수체암 예컨대 비제한적으로 쿠싱병, 프로락틴-분비 종양, 말단비대증 및 요붕증; 안암 예컨대 비제한적으로 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 모양체 흑색종과 같은 안구 흑색종, 및 망막모세포종; 편평 세포 암종, 선암종 및 흑색종과 같은 질암; 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병과 같은 외음부암; 자궁경부암 예컨대 비제한적으로 편평 세포 암종 및 선암종; 자궁암 예컨대 비제한적으로 자궁내막 암종 및 자궁 육종; 난소암 예컨대 비제한적으로 난소 상피 암종, 경계선 종양, 생식 세포 종양 및 간질 종양; 식도암 예컨대 비제한적으로 편평암, 선암종, 선양낭성 암종, 점막표피양 암종, 선편평 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀 암종 및 귀리 세포(소세포) 암종; 위암 예컨대 비제한적으로 선암종, 진균성(폴립양), 궤양성, 표재성 전이, 미만성 전이, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종; 결장암; 직장암; 간암 예컨대 비제한적으로 간세포 암종 및 간모세포종; 샘암종과

같은 담낭암; 담관암종 예컨대 비제한적으로 유두상, 결절성 및 미만성; 비소세포폐암, 편평세포암(표피암종), 선암, 대세포암 및 소세포폐암과 같은 폐암; 고환암 예컨대 비제한적으로 생식 종양, 정상피종, 역형성, 고전적(전형적), 정자세포, 비정상피종, 배아 암종, 기형종 암종, 융모막암종(난황-낭 종양), 전립선암 예컨대 비제한적으로 전립선 상피내 종양, 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종; 페날 암; 구강암 예컨대 비제한적으로 편평 세포 암종; 기저암; 침샘암 예컨대 비제한적으로 선암종, 점액표피양 암종 및 선양낭성 암종; 인두암 예컨대 비제한적으로 편평세포암 및 사마귀; 피부암 예컨대 비제한적으로 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절성 흑색종, 흑자 악성 흑색종, 말단 흑자성 흑색종; 신장암 예컨대 비제한적으로 신세포 암종, 선암종, 자궁경부종, 섬유육종, 이행 세포암(신우 및/또는 요관); 윌름스 종양; 방광암 예컨대 비제한적으로 전이 세포 암종, 편평 세포 암, 선암종, 암육종. 부가하여, 암은 점액육종, 골원성 육종, 내피육종, 림프관내피 육종, 중피종, 윤활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선암종, 기관지성 암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종을 포함한다(이러한 장애의 검토에 대해서는, Fishman 등, 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy 등, 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America를 참조한다).

[0062] 제제는 또한 다음을 포함하는(그러나 이에 제한되지 않는) 다양한 암 또는 다른 비정상적인 증식성 질환을 검출 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다: 방광, 유방, 전립선, 직장, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 자궁, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선 및 피부의 것을 포함하는 암종; 편평 세포 암종 포함; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 버킷 림프종을 포함하는 림프 계통의 조혈성 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전세포구성 백혈병을 포함하는 골수 계통의 조혈성 종양; 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 중간엽 기원의 종양; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 신경아세포종 및 신경교종을 포함하는 기타 종양; 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종, 교모세포종 및 신경초종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근육종 및 골육종을 포함하는 중간엽 기원의 종양; 및 흑색종, 색소성 피부건조증, 각화 극세포종, 정상피종, 갑상선 여포암 및 기형암종을 포함하는 기타 종양. 또한 세포자멸사에서의 이상에 의해 야기된 암도 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료될 것으로 고려된다. 이러한 암은 여포성 림프종, 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존성 종양, 및 가족성 선종성 폴립증과 같은 전암성 병변 및 골수이형성 증후군을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 피부, 폐, 결장, 직장, 유방, 전립선, 방광, 신장, 췌장, 난소 또는 자궁에서 악성종양 또는 이형성증식 변화(예컨대 화생 및 이형성) 또는 과증식 장애가 검출, 치료 또는 예방된다. 다른 특정 실시형태에서, 육종, 흑색종 또는 백혈병이 검출 및/또는 치료된다.

[0063] 또 다른 실시형태에서, 검출 및/또는 치료되는 암 세포는 신경교종 세포, 폐암 세포, 유방암 세포, 전립선암 세포 및 흑색종 세포, 예컨대 침습성, 분산성, 운동성 또는 전이성 암 세포를 포함할 수 있고 신경교종 세포, 폐암 세포, 유방암 세포, 전립선암 세포 및 흑색종 세포를 포함할 수 있다. 암 세포 생존을 지원하고, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자를 발현하고 단백질분해로 절단되어 검출가능한 세포외 단편을 생성할 수 있는 다른 암 세포 및/또는 내피 세포는, 예를 들어 암 세포 또는 내피 세포에 의해 발현되는 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자를 검출하는 면역학적검정을 사용하여 식별되거나 결정될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0064] 일부 실시형태에서, 표적화 펩티드(또는 표적화 폴리펩티드)는 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 폴리펩티드(또는 표적화 폴리펩티드)를 포함할 수 있다. 표적화 펩티드는 약 10 내지 약 50개 아미노산을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 구성될 수 있고, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편의 동종친화성 결합 부분 또는 도메인의 약 10 내지 약 50개 연속 아미노산과 실질적으로 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다. 실질적으로 상동성이라는 것은 표적화 폴리펩티드가 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편의 결합 부분의 아미노산 서열의 부분에 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 가짐을 의미한다.

[0065] 일 예에서, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 동종친화성 결합 부분은, 예를 들어 세포 부착 분자의 Ig 도메인을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자가 PTPμ인 경우, 동종친화성 결합 부분은 Ig 결합 도메인 및 MAM 도메인을 포함할 수 있다.

[0066] 또 다른 측면에서, 표적화 펩티드는 PTPμ의 Ig 결합 도메인 및/또는 MAM 도메인의 약 10 내지 약 50개 연속 아미노산과 실질적으로 상동성인 아미노산 서열(*예를 들어*, 서열번호: 1)을 가질 수 있고 대상체에게 전신적으로 투여될 때 혈액 뇌 장벽을 쉽게 가로지를 수 있다. PTPμ 표적화 펩티드의 개발은 많은 양의 구조적 및 기능적 데이터를 기반으로 할 수 있다. PTPμ-매개된 동종친화성 부착에 필요한 부위는 잘 특성화되어 있다. 부가하여,

PTPμ의 결정 구조는 각 기능 도메인의 어떤 영역이 외부 환경에 노출되어 동종친화성 결합이 가능하고 따라서 펩티드에 의한 검출이 가능할 수 있는지에 관한 정보를 제공할 수 있다.

[0067] 일부 실시형태에서, PTPμ의 단백질분해로 절단된 세포외 단편(*예를 들어*, 서열번호: 1)은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Ig 및 MAM 결합 영역은 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 폴리펩티드는 서열번호: 2 또는 서열번호: 3의 약 10 내지 약 50개 연속 아미노산에 실질적으로 상동인 아미노산 서열을 가질 수 있다. 서열번호: 2 또는 서열번호: 3에 특이적으로 결합할 수 있고 서열번호: 2 또는 서열번호: 3의 약 10 내지 약 50개 연속 아미노산에 실질적으로 상동인 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드의 예는 서열번호: 4, 서열번호: 5(SBK2), 서열번호: 6 및 서열번호: 7로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이다. 서열번호: 4, 5, 6 또는 7을 포함하는 폴리펩티드는 MAM, Ig 도메인 또는 FNIII 반복을 인식하거나 이에 결합할 수 있다. 특정 실시형태에서, 표적화 펩티드는 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 SBK2 폴리펩티드이다.

[0068] 다른 실시형태에서, 암 세포 또는 암 세포 미세환경에서 다른 세포에 의해 발현되는 Ig 수퍼패밀리 CAM의 단백질분해로 절단된 세포외 단편 또는 이의 수용체에 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 폴리펩티드는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 가질 수 있다. 서열번호: 8은 서열번호: 1 또는 서열번호: 2의 일부와 실질적으로 상동성이고 서열번호: 2 또는 서열번호: 3에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0069] 표적화 펩티드는 다양한 변화, 치환, 삽입 및 결실을 겪을 수 있으며, 여기서 그러한 변화는 그의 사용에 있어서 특정 이점을 제공한다. 이와 관련하여, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 부분에 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 표적화 펩티드는 하나 이상의 변화가 만들어진 인용된 폴리펩티드의 서열과 동일하기보다는 실질적으로 상동성일 수 있고, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 부분에 특이적으로 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 것으로 기능하는 능력을 유지한다.

[0070] 표적화 펩티드는 아미드, 단백질과의 접합체, 고리화된 폴리펩티드, 중합된 폴리펩티드, 레트로-인버소 펩티드, 유사체, 단편, 화학적으로 변형된 폴리펩티드 및 유사 유도체를 포함하는 임의의 다양한 형태의 폴리펩티드 유도체일 수 있다.

[0071] 용어 "유사체"는 하나 이상의 잔기가 기능적으로 유사한 잔기로 보존적으로 치환되고 본원에 기재된 바와 같은 Ig 수퍼패밀리 CAM의 단백질분해로 절단된 세포외 부분에 특이적으로 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 본원에 구체적으로 나타난 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 잔기 서열을 갖는 임의의 폴리펩티드를 포함한다. 보존적 치환의 예는 이소류신, 발린, 류신 또는 메티오닌과 같은 하나의 비-극성(소수성) 잔기의 다른 것으로의 치환, 아르기닌과 라이신 사이, 글루타민과 아스파리긴 사이, 글리신과 세린 사이와 같은 하나의 극성(친수성) 잔기의 다른 것으로의 치환, 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘과 같은 하나의 염기성 잔기의 다른 것으로의 치환 또는 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 하나의 산성 잔기의 다른 것으로의 치환을 포함한다.

[0072] 어구 "보존적 치환"은 또한 그러한 펩티드가 필요한 결합 활성을 나타낸다면 비-유도체화된 잔기 대신에 화학적으로 유도체화된 잔기의 사용을 포함한다.

[0073] "화학적 유도체"는 기능적 측기의 반응에 의해 화학적으로 유도체화된 하나 이상의 잔기를 갖는 대상 폴리펩티드를 지칭한다. 이러한 유도체화된 분자는, 예를 들어, 유리 아미노기가 유도체화되어 아민 하이드로클로라이드, p-톨루엔 술포닐기, 카르보벤족시기, t-부틸옥시카르보닐기, 클로로아세틸기 또는 포르밀기를 형성한 이들 분자를 포함한다. 유리 카르복실기는 유도체화되어 염, 메틸 및 에틸 에스테르 또는 다른 유형의 에스테르 또는 히드라지드를 형성할 수 있다. 유리 하이드록실기는 유도체화되어 O-아실 또는 O-알킬 유도체를 형성할 수 있다. 히스티딘의 이미다졸 질소는 유도체화되어 N-im-벤질히스티딘을 형성할 수 있다. 20개 표준 아미노산의 자연적으로 발생하는 아미노산 유도체를 하나 이상 함유하는 이들 폴리펩티드도 화학적 유도체로 포함된다. 예를 들어: 4-하이드록시프롤린은 프롤린으로 대체될 수 있으며; 5-하이드록시라이신은 라이신으로 대체될 수 있으며; 3-메틸히스티딘은 히스티딘으로 대체될 수 있으며; 호모세린은 세린으로 대체될 수 있으며; 오르니틴은 라이신으로 대체될 수 있다. 본원에 기재된 폴리펩티드는 또한 필요한 활성이 유지되는 한, 본원에 그의 서열이 나타난 폴리펩티드의 서열에 대해 하나 이상의 추가 및/또는 결실 또는 잔기를 갖는 임의의 폴리펩티드를 포함한다.

[0074] 레트로-인버소 펩티드는 그의 아미노산 서열이 역전되고 아미노산 서브유닛의 α-중심 키랄성도 역시 역전된 선형 펩티드이다. 이들 유형의 펩티드는 D-아미노산을 역순으로 포함함에 의해 설계되어 원래 L-아미노산 펩티드의 것에 유사한 측쇄 토폴로지를 유지하고 이를 단백질 분해에 대해 보다 내성으로 만든다. D-아미노산은 생물

학적 시스템에 존재하는 천연 단백질에서 발생하는 천연 L-아미노산의 형태적 거울상을 나타낸다. D-아미노산을 함유하는 펩티드는 L-아미노산만 함유하는 펩티드에 비해 장점이 있다. 일반적으로 이들 유형의 펩티드는 단백질 분해에 덜 민감하고 의약품으로 사용될 때 더 긴 유효 시간을 갖는다. 더욱이, D-아미노산만 또는 그 사이에 L-아미노산을 함유하는 서열 블록으로서 선택된 서열 영역에 D-아미노산의 삽입은 생체활성이고 단백질의 분해에 내성인 것에 부가하여 증가된 생체이용률을 갖는 펩티드 기반 약물의 설계를 허용한다. 더욱이, 적절하게 디자인된 경우 레트로-인버소 펩티드는 L-펩티드와 유사한 결합 특성을 가질 수 있다.

[0075] 용어 "단편"은 그의 아미노산 잔기 서열이 본원에 나타난 폴리펩티드의 아미노산 잔기 서열보다 더 짧은 아미노산 잔기 서열을 갖는 임의의 대상 폴리펩티드를 지칭한다.

[0076] 임의의 폴리펩티드 또는 화합물은 또한 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있다. 폴리펩티드와 염을 형성할 수 있는 산은 트리플루오로아세트산(TFA) 염산(HCl), 브롬화수소산, 과염소산, 질산, 티오시안산, 황산, 인산 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 안트라닐산, 신남산, 나프탈렌 술폰산, 술파닐산 등과 같은 무기산을 포함한다.

[0077] 폴리펩티드와 염을 형성할 수 있는 염기는 무기 염기 예컨대 수산화나트륨, 수산화암모늄, 수산화칼륨 등; 및 유기 염기 예컨대 모노-, 디- 및 트리-알킬 및 아릴-아민(*예를 들어*, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 메틸아민, 디메틸아민 등) 및 선택적으로 치환된 에탄올아민(*예를 들어*, 에탄올아민, 디에탄올아민 등)을 포함한다.

[0078] 표적화 펩티드는 재조합 DNA 기술을 포함하여 펩티드 분야의 당업자에게 공지된 임의의 기술에 의해 합성될 수 있다. 고체-상 Merrifield-유형 합성과 같은 합성 화학 기술이 순도, 항원 특이성, 바람직하지 않은 부산물의 부재, 생산의 용이성 등의 이유로 사용될 수 있다. 이용가능한 많은 기술의 요약은, 고체상 펩티드 합성에 대해 Steward 등, "Solid Phase Peptide Synthesis", W. H. Freeman Co., San Francisco, 1969; Bodanszky, 등, "Peptide Synthesis", John Wiley & Sons, Second Edition, 1976; J. Meienhofer, "Hormonal Proteins and Peptides", Vol. 2, p. 46, Academic Press (New York), 1983; Merrifield, Adv. Enzymol., 32:221-96, 1969; Fields 등, int. J. Peptide Protein Res., 35:161-214, 1990; 및 미국 특허 번호 4,244,946, 및 고전적 용액 합성에 대해, Schroder 등, "The Peptides", Vol. 1, Academic Press (New York), 1965에서 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다. 이러한 합성에 사용가능한 적절한 보호기는 상기 문헌 및, 본원에 참조로 포함된, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1973에 기재되어 있다.

[0079] 일반적으로, 고려되는 고체-상 합성 방법은 성장하는 펩티드 사슬에 하나 이상의 아미노산 잔기 또는 적합하게 보호된 아미노산 잔기의 순차적인 첨가를 포함한다. 일반적으로, 첫 번째 아미노산 잔기의 아미노 또는 카르복실기는 적합하고 선택적으로 제거가능한 보호기에 의해 보호된다. 라이신과 같은 반응성 측기를 함유하는 아미노산에는 다른 선택적으로 제거가능한 보호기가 이용된다.

[0080] 예로서 고체상 합성을 사용하여, 보호되거나 유도체화된 아미노산은 그의 비보호된 카르복실 또는 아미노 기를 통해 불활성 고체 지지체에 부착될 수 있다. 아미노 또는 카르복실기의 보호기는 그 다음 선택적으로 제거될 수 있고, 적합하게 보호된 상보적 (아미노 또는 카르복실) 기를 갖는 서열에서 다음 아미노산이 혼합되고, 고체 지지체에 이미 부착된 잔기와 아미드 연결을 형성하기에 적합한 조건 하에서 반응된다. 아미노 또는 카르복실기의 보호기는 그 다음 이 새롭게 첨가된 아미노산 잔기에서 제거될 수 있고, 다음 아미노산(적합하게 보호됨)이 그 다음 추가되는 식이다. 원하는 모든 아미노산이 적절한 서열로 연결된 후, 임의의 남아 있는 말단 및 측기 보호기(및 고체 지지체)를 순차적으로 또는 동시에 제거하여 최종 선형 폴리펩티드를 얻을 수 있다.

[0081] 표적화 펩티드는 PTP 외에, 다른 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편의 동종친화성 결합 도메인에 결합하고/하거나 이와 복합체화할 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 유사한 분자 검출 전략은 그 리간드 결합 부위가 알려진 동종친화성 결합 세포 표면 단백질을 갖는 임의의 다른 Ig 수퍼패밀리 CAM으로 사용될 수 있다. 다른 포스파타제를 포함하는 매우 다양한 세포 표면 단백질이 세포 표면에서 절단된다(Streuli M, Saito H (1992) Expression of the receptor-linked protein tyrosine phosphatase LAR: proteolytic cleavage and shedding of the CAM-like extracellular region. EMBO J 11:897-907; Anders L, Ullrich A (2006) Furin-, ADAM 10-, and gamma-secretase-mediated cleavage of a receptor tyrosine phosphatase and regulation of beta-catenin's transcriptional activity. Mol Cell Biol 26:3917-3934; Haapasalo A, Kovacs DM (2007) Presenilin/gamma-secretase-mediated cleavage regulates association of leukocyte-common antigen-related (LAR) receptor tyrosine phosphatase with beta-catenin. J Biol Chem 282:9063-9072; Chow JP, Noda M (2008) Plasmin-mediated processing of protein tyrosine phosphatase

receptor type Z in the mouse brain. Neurosci Lett 442:208-212; Craig SE, Brady-Kalnay SM. Tumor-derived extracellular fragments of receptor protein tyrosine phosphatases (RPTPs) as cancer molecular diagnostic tools. Anticancer Agents Med Chem. 2011 Jan;11(1):133-40. Review. PubMed PMID: 21235433; PubMed Central PMCID: PMC3337336; Craig SE, Brady-Kalnay SM. Cancer cells cut homophilic cell adhesion molecules and run. Cancer Res. 2011 Jan 15;71(2):303-9. Epub 2010 Nov 17. PubMed PMID: 21084269; PubMed Central PMCID: PMC3343737; Phillips-Mason PJ, Craig SE, Brady-Kalnay SM. Should I stay or should I go? Shedding of RPTPs in cancer cells switches signals from stabilizing cell-cell adhesion to driving cell migration. Cell Adh Migr. 2011 Jul 1;5(4):298-305. Epub 2011 Jul 1. PubMed PMID: 21785275; PubMed Central PMCID: PMC3210297). 이들 단백질은 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 치료용 폴리펩티드를 형성하기 위해 당업자에 의해 용이하게 사용될 수 있는 추가 표적을 나타낸다(Barr AJ, Ugochukwu E, Lee WH, King ON, Filippakopoulos P, Alfano I, Savitsky P, Burgess-Brown NA, Muller S, Knapp S (2009) Large-scale structural analysis of the classical human protein tyrosine phosphatome. Cell 136:352-363).

[0082] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 표적화 펩티드는 폴리펩티드가 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서에 편리하게 연결 및/또는 부착될 수 있는 "링커"를 제공할 목적으로 폴리펩티드의 어느 하나의 말단에 추가될 수 있는 추가 잔기를 포함할 수 있다. 연결에 사용되는 전형적인 아미노산 잔기는 글리신, 티로신, 시스테인, 라이신, 글루탐산 및 아스파르트산 등이다. 부가하여, 대상 폴리펩티드는 말단-NH2 아실화, *예를 들어* 아세틸화 또는 티오글리콜산 아미드화에 의해, *예를 들어* 암모니아, 메틸아민으로 말단-카르복실아미드화에 의해, 및 유사 말단 변형에 의해 변형되는 서열에 의해 상이할 수 있다. 말단 변형은 잘 알려진 바와 같이 프로테이나제 분해에 의한 민감성을 감소시키는데 유용하며, 따라서 용액, 특히 프로테아제가 존재할 수 있는 생물학적 유체에서 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 역할을 한다. 이와 관련하여, 폴리펩티드 고리화는 또한 유용한 말단 변형이고, 또한 고리화에 의해 형성되는 안정한 구조 때문에, 그리고 본원에 기재된 바와 같은 이러한 고리형 펩티드에 대해 관찰되는 생물학적 활성의 관점에서 특히 바람직하다.

[0083] 표적화 펩티드를 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나에 직접적으로 또는 간접적으로 연결하는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 표적화 펩티드(또는 링커 펩티드가 있는 표적 펩티드)의 어느 하나의 말단에서 추가된 추가의 천연 및/또는 비천연 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 적어도 3개의 천연 또는 비천연 아미노산을 포함할 수 있고, 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 대한 연결된 표적화 펩티드의 결합 친화도 및 연결된 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나의 활성을 적어도 유지하거나 보존하기에 효과적인 구조를 가질 수 있다. 스페이서에 사용되는 전형적인 아미노산 잔기는 글리신, 세린 티로신, 시스테인, 라이신, 글루탐산 및 아스파르트산 등이다.

[0084] 일부 실시형태에서, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 이의 원하는 용도에 따라 혐성을 변경하는(*예를 들어*, 제제가 보다 친수성 또는 소수성이 되도록 하는) 그 능력에 부분적으로 기반하여 선택된다.

[0085] 일부 실시형태에서, 스페이서는 표적화 펩티드를 다른 폴리펩티드, 단백질, 및/또는 분자, 예컨대 검출가능한 모이어티, 표지, 치료제, 테라노스틱 제제, 고체 매트릭스 또는 담체에 직접적으로 또는 간접적으로 연결하는 유연한 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서일 수 있다. 유연한 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는, 예를 들어, 길이가 적어도 약 3 내지 약 30 이하의 천연 또는 비천연 아미노산일 수 있다. 예를 들어, 스페이서는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 천연 또는 비천연 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 스페이서가 펩티드 스페이서인 경우, 펩티드 스페이서는 종래의 분자 생물학적/재조합 DNA 방법을 사용하여 단일 재조합 폴리펩티드로 생성될 수 있다.

[0086] 일부 실시형태에서, 스페이서는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 글리신 및/또는 세린 잔기를 포함한다.

[0087] 다른 실시형태에서, 스페이서는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80%의 글리신 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서의 나머지는 세린 잔기를 포함한다.

[0088] 일부 실시형태에서, 스페이서는 순수하게 글리신 잔기 또는 글리신 및 세린 잔기로 구성된 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서이다. 작은 크기의 글리신 잔기는 유연성을 제공하고 표적화 펩티드 및 검출가능한 모이어티, 치료제 또는 테라노스틱 제제 중 적어도 하나를 연결하는 것의 이동성을 허용한다. 세린의 혼입은 물 분자와 수소 결합을 형성함에 의해 수성 용액에서 스페이서의 안정성을 유지할 수 있고 따라서 스페이서와 표적화 펩티드 사이의 불리한 상호작용을 감소시킬 수 있다.

[0089] 일부 실시형태에서, 스페이서는 (GS)a, (GGS)b 또는 (GGGS)c 또는 (GGGGS)d 중 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하며 여기서 a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 예를 들어, 스페이서는 GGG(서열번호: 9), GGGG(서열번호: 10), GGGGG(서열번호: 11), GGGGGG(서열번호: 12), GGGGGGG(서열번호: 13), GGGGGGGG(서열번호: 14), GGGGGGGGG(서열번호: 15), GSGS(서열번호: 16), GSGSGS(서열번호: 17), GSGSGSGS(서열번호: 18), GSGSGSGSGS(서열번호: 19), GGSGGS(서열번호: 20), GGSGGSGGS(서열번호: 21), GGSGGSGGSGGS(서열번호: 22), GGGSGGGS(서열번호: 23), GGGSGGGSGGGS(서열번호: 24), GGGSGGGSGGGSGGGS(서열번호: 25), GGGGSGGGGS(서열번호: 26), 또는 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27)의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0090] 일부 실시형태에서, 스페이서는 링커 펩티드와 함께 또는 링커 펩티드 없이 표적화 펩티드의 N 말단 또는 C 말단 잔기에 직접적으로 커플링되는 표적화 펩티드의 인접 부분일 수 있다.

[0091] 예를 들어, 서열번호: 5를 갖는 SBK2 표적화 펩티드에 커플링된 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서는 다음의 아미노산 서열을 가질 수 있다:

[0092] GGG.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 28),

[0093] GGGG.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 29),

[0094] GGGGG.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 30),

[0095] GGGGGG.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 31),

[0096] GGGGGGG.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 32),

[0097] GGGGGGGG.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 33),

[0098] GGGGGGGGG.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 34),

[0099] GSGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 35),

[0100] GSGSGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 36),

[0101] GSGSGSGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 37),

[0102] GSGSGSGSGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 38),

[0103] GGSGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 39),

[0104] GGSGGSGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 40),

[0105] GGSGGSGGSGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 41),

[0106] GGGSGGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 42),

[0107] GGGSGGGSGGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 43),

[0108] GGGSGGGSGGGSGGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 44),

[0109] GGGGSGGGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 45), 또는

[0110] GGGGSGGGGSGGGGS.GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD (서열번호: 46).

[0111] 다른 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서가 표적화 펩티드의 N 말단 또는 C 말단 부분에서 본원에 기재된 SBK2 또는 다른 표적화 펩티드에 연결될 수 있음이 이해될 것이다.

[0112] 일부 실시형태에서, 인접 스페이서를 갖는 표적화 펩티드는 재조합 폴리펩티드로서 생성될 수 있다. 재조합 폴리펩티드의 생성을 위해 다양한 숙주 유기체가 사용될 수 있다. 숙주의 예는 박테리아, 예컨대 대장균, 효모 세포, 곤충 세포, 식물 세포 및 포유동물 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당업자는 재조합 폴리펩티드를 생성하기 위한 적합한 숙주를 선택함에 있어서 특정 기준을 고려하는 방법을 이해할 것이다. 숙주의 선택에 영향을 미치는 요인은, 예를 들어 인산화 및 글리코실화 패턴과 같은 번역-후 변형뿐만 아니라 일반적인 예상 수율 및 정제의 용이성과 같은 기술적 요인을 포함한다. 특정 번역-후 변형은 고도로 면역원성인 것으로 알려져 있기 때문에 *생체내*에서 사용되는 표적화 펩티드 또는 스페이서 펩티드의 숙주-특이적 번역-후 변형은 신중하게 고려되어야 한다.

[0113] 다른 실시형태에서, 스페이서는 커플링제 또는 접합제를 통해 표적화 펩티드에 간접적으로 커플링되거나 접합되

는 표적화 펩티드의 비-인접 부분일 수 있다. "비-인접 부분"은 표적화 펩티드 및 스페이서가 본질적으로 인접하고 링커로서 기능하는 표적화 펩티드 또는 스페이서의 일부 및/또는 펩티드 잔기가 아닌 추가 요소를 통해 연결됨을 의미한다.

[0114] 커플링제 및/또는 접합제는, 예를 들어, 티올기에 결합하는데 사용될 수 있는 말레이미딜 결합제, 유리 결합기에 결합할 수 있는 이소티오시아네이트 및 숙신이미딜(*예를 들어*, N-하이드록시숙신이미딜(NHS)) 결합제, 페놀에 결합하는데 사용될 수 있는 디아조늄 및 카르보디이미드 활성화를 사용하는 카르복실레이트기와 같은 유리 산과 결합하는데 사용될 수 있는 아민을 포함할 수 있다. 유용한 작용기는 존재하는 특정 아미노산에 기반한 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서 상에 존재할 수 있고, 추가의 기가 설계될 수 있다. 다양한 이작용성 또는 다작용성 시약, 호모- 및 이종-작용성 양자(예컨대 일리노이주 록포드 소재의 Pierce Chemical Co.의 카탈로그에 기재된 것)가 커플링제로 이용될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 커플링은, 예를 들어, 아미노 기, 카르복실 기, 설프하이드릴 기 또는 산화된 탄수화물 잔기를 통해 수행될 수 있다.

[0115] 커플링제 및/또는 접합제의 예는 Means and Feeney, CHEMICAL MODIFICATION OF PROTEINS, Holden-Day, 1974, pp. 39-43에 기재되어 있다. 이들 시약 중에는, 예를 들어, J-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP) 또는 N,N'-(1,3-페닐렌) 비스말레이미드(둘 모두 설프하이드릴기에 대해 매우 특이적이고 비가역적 연결을 형성함); N,N'-에틸렌-비스-(요오도아세트아미드) 또는 6 내지 11개 탄소 메틸렌 가교를 갖는 다른 그러한 시약(상대적으로 설프하이드릴기에 대해 특이적임); 및 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠(아미노 및 티로신 기와 비가역적 연결을 형성함)이 있다. 다른 커플링제 또는 접합제는: p,p'-디플루오로-m,m'-디니트로디페닐설폰(아미노 및 페놀 기와 비가역적 연결을 형성함); 디메틸 아디피미데이트(아미노기에 특이적임); 페놀-1,4-디술포닐클로라이드(주로 아미노기와 반응함); 헥사메틸렌디이소시아네이트 또는 디이소티오시아네이트, 또는 아조페닐-p-디이소시아네이트(주로 아미노기와 반응함); 글루타르알데히드(몇몇 다른 측쇄와 반응함) 및 디스디아조벤지딘(주로 티로신 및 히스티딘과 반응함)을 포함한다.

[0116] 커플링제 또는 접합은 동종이작용성일 수 있고, *즉* 동일한 반응을 겪는 2개의 작용기를 가질 수 있다. 동종이작용성 가교 시약의 예는 비스말레이미도헥산("BMH")이다. BMH는 온화한 조건(pH 6.5-7.7) 하에서 설프하이드릴-함유 화합물과 특이적으로 반응하는 2개의 말레이미드 작용기를 함유한다. 2개의 말레이미드기는 탄화수소 사슬에 의해 연결되어 있다. 따라서, BMH는 시스테인 잔기를 함유하는 폴리펩티드의 비가역적 연결에 유용하다.

[0117] 커플링제 또는 접합제는 또한 이종이작용성일 수 있다. 이종이작용성 커플링 또는 접합제는 2개의 상이한 작용기, 예를 들어 아민-반응성 기 및 티올-반응성 기를 가지며, 이는 각각 유리 아민 및 티올을 갖는 2개의 단백질을 가교결합할 것이다. 이종이작용성 가교제의 예는 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트("SMCC"), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르("MBS") 및 숙신이미드 4-(p-말레이미도페닐) 부티레이트("SMPB"), MBS의 확장 사슬 유사체이다. 이들 가교제의 숙신이미딜기는 1차 아민과 반응하고, 티올-반응성 말레이미드는 시스테인 잔기의 티올과 공유 결합을 형성한다.

[0118] 많은 커플링제 또는 접합제는 세포 조건 하에서 본질적으로 비-절단가능한 접합체를 생성한다. 그러나, 일부 제제는 세포 조건 하에서 절단가능한 디설파이드와 같은 공유 결합을 함유한다. 예를 들어, 트라우트 시약, 디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트)("DSP") 및 N-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트("SPDP")는 잘 알려진 절단가능한 가교제이다. 절단가능한 커플링 또는 접합제의 사용은 표적 세포로의 전달 후 표적화 펩티드, 스페이서 및/또는 검출가능한 모이어티, 치료제 및/또는 테라노스틱 제제의 분리를 가능하게 한다. 직접 디설파이드 연결도 유용할 수 있다.

[0119] 상기 논의된 것을 포함하는 수많은 커플링제가 상업적으로 이용가능하다. 그의 사용에 대한 자세한 지침은 상업적 공급업체로부터 쉽게 이용가능하다. 단백질 가교 및 접합체 제조에 대한 일반적인 참고문헌은 Wong, CHEMISTRY OF PROTEIN CONJUGATION AND CROSS-LINKING, CRC Press(1991)이다.

[0120] 일부 실시형태에서, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 예를 들어 본원에 기재된 커플링제 또는 접합제를 사용하여 검출가능한 모이어티, 치료제 및/또는 테라노스틱 제제에 직접적으로 또는 간접적으로 커플링될 수 있다.

[0121] 일부 실시형태에서, 검출가능한 모이어티는 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 대한 표적화 펩티드, 스페이서, 및 검출가능한 모이어티 및/또는 테라노스틱 제제를 포함하는 제제의 결합에 의해 형성된 복합체의 가시화를 허용함에 의해 진단 또는 치료 방법의 검출 단계를 용이하게 하는 임의의 조영제 또는 검출가능한 표지를 포함할 수 있다. 검출가능한 모이어티는 측정될 수 있고 그 강도가 분석되는 조직에

결합된 제제의 양과 관련된(바람직하게는 비례한) 신호를 생성하도록 선택될 수 있다. 폴리펩티드와 같은 생물학적 분자를 표지하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0122] 임의의 매우 다양한 검출가능한 모이어티가 본원에 기재된 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서에 의해 표적화 펩티드와 연결될 수 있다. 검출가능한 모이어티의 예는 다양한 리간드, 방사성핵종, 형광제 및 염료, 적외선 및 근적외선제, 화학발광제, 미세입자 또는 나노입자(*예를 들어*, 양자점, 나노결정, 반도체 입자, 나노입자, 나노버블 또는 나노사슬 등), 효소(*예를 들어*, ELISA에 사용되는 것, *즉*, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 베타-갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리 포스파타제), 비색 표지, 자기 표지, 킬레이트제, 비오틴, 디옥시게닌 또는 기타 합텐 및 항혈청 또는 단클론 항체에 이용가능한 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0123] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 검출가능한 모이어티를 포함하는 제제는 자기 공명 분광법(MRS) 또는 영상(MRI) 또는 감마 영상, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)과 같은 제제의 *생체내* 영상화를 위한 비-침습적 영상화(*예를 들어*, 신경영상화) 기술과 연계하여 사용될 수 있다. 용어 "*생체내* 영상화"는 상기 기재된 바와 같이 표지된 제제의 검출을 허용하는 임의의 방법을 지칭한다. 감마 영상화의 경우, 검사되는 기관이나 영역에서 방출되는 방사선을 측정하고 총 결합 또는 한 조직에서 총 결합을 동일한 *생체내* 영상 절차 동안 동일한 대상체의 다른 조직에서 총 결합으로 정규화한(예를 들어, 나눈) 비율로 표현한다. *생체내* 총 결합은 다량의 비표지되지만 달리 화학적으로 동일한 화합물과 함께 동일한 양의 제제의 2차 주입에 의해 보정할 필요 없이 *생체내* 영상화 기술에 의해 조직에서 검출된 전체 신호로 정의된다.

[0124] *생체내* 영상화의 목적을 위해, 이용가능한 검출 기구의 유형은 주어진 검출가능한 모이어티를 선택하는 주요 요인이다. 예를 들어, 사용되는 기기의 유형은 안정한 동위원소의 선택을 안내할 것이다. 반감기는 표적에 의한 최대 흡수 시점에 여전히 감지할 수 있을 만큼 충분히 길어야 하지만 숙주가 유해한 영향을 지속하지 않도록 충분히 짧아야 한다.

[0125] 일 예에서, 검출가능한 모이어티는 일반적인 유기 화학 기술을 사용하여 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서와 직접적으로 또는 간접적으로 연결(*예를 들어*, 부착 또는 복합체화)되는 방사성 표지를 포함할 수 있다. 방사성 표지는, 예를 들어, ^{68}Ga, ^{123}I, ^{131}I, ^{125}I, ^{18}F, ^{11}C, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{124}I, ^{13}N, ^{64}Cu, ^{32}P, ^{35}S일 수 있다. 이러한 방사성 표지는 그 내용이 참조로 본원에 포함된 POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND AUTORADIOGRAPHY (Phelps, M., Mazziota, J., and Schelbert, H. eds.) 391-450 (Raven Press, NY 1986)에서 Fowler, J. and Wolf, A.에 의해 기재된 것과 같은 PET 기술에 의해 검출될 수 있다. 검출가능한 모이어티는 또한 SPECT에 대해 ^{123}I를 포함할 수 있다. ^{123}I는 당업계에 공지된 임의의 여러 기술에 의해 펩티드 스페이서에 커플링될 수 있다. *예를 들어*, Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst. (Part B) 18: 647 (1991)을 참고하며, 그 내용은 참조로 본원에 포함된다. 부가하여, 검출가능한 모이어티는 ^{131}I, ^{125}I 또는 ^{123}I와 같지만 이에 제한되지는 방사성 요오드 동위원소를 포함할 수 있다. 방사성 요오드 동위원소는, Greenbaum, F. Am. J. Pharm. 108: 17 (1936)을 참조하며, 디아조늄 요오다이드를 통해 직접적으로 디아조화된 아미노 유도체의 요오드화에 의해, 또는 불안정한 디아조화된 아민의 안정한 트리아젠으로의 전환에 의해, 또는 비-방사성 할로겐화된 전구체의 안정한 트라이-알킬 주석 유도체로의 전환에 의해 펩티드 스페이서에 커플링될 수 있으며 이는 그 다음 당업계에 잘 알려진 몇몇 방법에 의해 요오도 화합물로 전환될 수 있다.

[0126] 검출가능한 모이어티는 테크네튬-99m(^{99m}Tc), ^{153}Gd, ^{111}In, ^{67}Ga, ^{201}Tl, ^{82}Rb, ^{64}Cu, ^{90}Y, ^{188}Rh, T(삼중수소), ^{153}Sm, ^{89}Sr, 및 ^{211}At와 같은 공지된 금속 방사성 표지를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 금속 이온에 결합하는 리간드를 도입하기 위한 표적화 펩티드의 변형은 방사성 표지 분야의 통상의 기술자에 의해 과도한 실험 없이 수행될 수 있다. 그런 다음 금속 방사성 표지된 제제를 사용하여 대상체에서 GBM과 같은 암을 검출할 수 있다. Tc99m의 방사성 표지된 유도체를 제조하는 것은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Zhuang 등, "Neutral and stereospecific Tc-99m complexes: [99mTc]N-benzyl-3,4-di-(N-2-mercaptoethyl)-amino-pyrrolidines (P-BAT)" Nuclear Medicine & Biology 26(2):217-24, (1999); Oya 등, "Small and neutral Tc(v)O BAT, bisaminoethanethiol (N2S2) complexes for developing new brain imaging agents" Nuclear Medicine & Biology 25(2):135-40, (1998); 및 Hom 등, "Technetium-99m-labeled receptor-specific small-molecule radiopharmaceuticals: recent developments and encouraging results" Nuclear Medicine & Biology 24(6):485-98, (1997)를 참조한다.

[0127] 일부 실시형태에서, 검출가능한 모이어티는 킬레이트제(킬레이트된 방사성 표지 금속 기를 갖거나 갖지 않음)를

포함할 수 있다. 킬레이트제 예는 미국 특허 번호 7,351,401에 개시된 것을 포함할 수 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 킬레이트제는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA)이다.

[0128] 형광 표지제 또는 적외선제는 당업계에 공지된 것들을 포함하며, 이들 중 다수는 통상적으로 상업적으로 이용가능하며, 예를 들어, 형광단, 예컨대 ALEXA 350, PACIFIC BLUE, MARINA BLUE, ACRIDINE, EDANS, COUMARIN, BODIPY 493/503, CY2, BODIPY FL-X, DANSYL, ALEXA 488, FAM, OREGON GREEN, RHODAMINE GREEN-X, TET, ALEXA 430, CAL GOLD.TM., BODIPY R6G-X, JOE, ALEXA 532, VIC, HEX, CAL ORANGE.TM., ALEXA 555, BODIPY 564/570, BODIPY TMR-X, QUASAR.TM. 570, ALEXA 546, TAMRA, RHODAMINE RED-X, BODIPY 581/591, CY3.5, ROX, ALEXA 568, CAL RED, BODIPY TR-X, ALEXA 594, BODIPY 630/650-X, PULSAR 650, BODIPY 630/665-X, ALEXA 647, IR700, IR800, 인도시아닌 그린(ICG), TEXAS RED, 또는 QUASAR 670이다.

[0129] 형광 표지제는 또한 다른 공지된 형광단, 또는 당업계에 공지된 단백질, 예를 들어 녹색 형광 단백질을 포함할 수 있다. 개시된 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 형광 표지제에 직접적으로 또는 간접적으로 커플링될 수 있고, 대상체 또는 샘플에 투여될 수 있고, 대상체/샘플은 표지된 화합물을 검출하기 위해 형광 분광법 또는 영상화에 의해 검사된다.

[0130] 일부 실시형태에서, 검출가능한 모이어티는 형광 염료를 포함한다. 예시적인 형광 염료는 플루오레세인 이소티오시아네이트, 시아닌 예컨대 Cy5, Cy5.5 및 이의 유사체(*예를 들어*, 술포-시아닌 5 NHS 에스테르 및 Cy5.5 말레이미드)를 포함한다. 또한 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6th Ed., Agents, Inc., Eugene Oreg를 참조하며, 이는 참고로 본원에 포함된다.

[0131] 검출가능한 모이어티는 근적외선 영상화 그룹을 추가로 포함할 수 있다. 근적외선 영상화 그룹은, 예를 들어, Tetrahedron Letters 49(2008) 3395-3399; Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8998-9001; Anal. Chem. 2000, 72, 5907; Nature Biotechnology vol 23, 577-583; Eur Radiol(2003) 13: 195-208; 및 Cancer 67: 1991 2529-2537에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 참고로 본원에 포함된다. 애플리케이션에는 NIRF(근적외선) 영상화 스캐너의 사용이 포함될 수 있다. 일 예에서, NIRF 스캐너는 휴대용일 수 있다. 다른 예에서, NIRF 스캐너는 소형화되고 장치(*예를 들어*, 마이크로-머신, 메스, 신경외과적 세포 제거 장치)에 내장될 수 있다.

[0132] 양자점, *예를 들어* 반도체 입자는 또한, 그 전체 교시가 참고로 본원에 포함된, Gao, 등 "*In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots", Nature Biotechnology, 22, (8), 2004, 969-976에 기재된 바와 같이 검출가능한 모이어티로서 이용될 수 있다. 개시된 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 양자점에 커플링될 수 있고, 대상체 또는 샘플에 투여될 수 있고, 대상체/샘플은 표지된 화합물을 검출하기 위해 형광 분광법 또는 영상화에 의해 검사된다.

[0133] 특정 실시형태에서, 검출가능한 모이어티는 MRI 조영제를 포함한다. MRI는 자기 쌍극자의 변화에 의존하여 상세한 해부학적 영상화 및 기능 연구를 수행한다. MRI는 고주파 펄스에 의한 여기 후 자기장에서 양성자의 종방향 이완 시간인, T1 이완 시간을 측정하기 위한 영상화 방법으로 동적 정량적 T1 매핑을 이용할 수 있다. T1 이완 시간은 차례로 관심있는 영역에서 제제의 농도를 계산하는데 사용할 수 있으므로 제제의 유지 또는 제거를 정량화할 수 있다. 이 맥락에서 유지는 분자 조영제 결합의 척도이다.

[0134] 다수의 자기공명영상(MRI) 조영제, 예를 들어, 양성 조영제 및 음성 조영제가 당업계에 공지되어 있다. 개시된 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 MRI 제제에 커플링될 수 있고, 대상체 또는 샘플에 투여될 수 있고, 대상체/샘플은 표지된 화합물을 검출하기 위해 MRI 또는 영상화에 의해 검사된다. 양성 조영제(전형적으로 MRI에서 주로 밝게 나타남)는 쌍을 이루지 않은 외부 쉘 전자 스핀을 갖는 활성 요소, *예를 들어* 가돌리늄, 망간, 산화철 등을 킬레이트화하거나 함유하는 전형적으로 작은 분자량 유기 화합물을 포함할 수 있다. 전형적인 조영제는 거대고리-구조의 가돌리늄(III) 킬레이트, 예컨대 가도테레이트 메글루민(가도테린산), 가도펜테테이트 디메글루민, 가도테리돌, 망가포디피르 트리소듐, 가도디아미드 및 당업계에 공지된 기타를 포함한다. 특정 실시형태에서, 검출가능한 모이어티는 가도테레이트 메글루민을 포함한다. 음성 조영제(전형적으로 MRI에서 주로 어둡게 나타남)는 초상자성 물질, 예를 들어 초상자성 산화철(SPIO)의 입자로 구성된 작은 미립자 응집체를 포함할 수 있다. 음성 조영제는 또한 MRI 영상화에서 신호와 연관된 수소 원자를 결하는 화합물, 예를 들어 퍼플루오로카본(퍼플루오로케미칼)을 포함할 수 있다.

[0135] 일부 실시형태에서, 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 거대고리 킬레이터 DOTA와 같은 킬레이트제 및 단일 금속 방사성 표지에 커플링되거나 연결될 수 있다.

[0136] 다른 실시형태에서, 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서 또는 복수의 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 진단 및/또는 치료적 적용을 위해 나노버블에 커플링되거나 연결될 수 있다. 나노버블은 적어도 하나의 가스를 포함하는 내부 공극을 한정하는 지질막을 포함할 수 있다. 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서에 커플링될 수 있는 나노버블의 예는 예를 들어 미국 특허 번호 10,375,575, 10,434,194 및 10,973,935 뿐만 아니라 미국 특허 출원 공개 번호 2029/0061220 및 2021/0106699에 기재되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 참고로 포함된다.

[0137] 본원에 기재된 검출가능한 모이어티를 포함하는 제제는, 예를 들어 전신, 국소 및/또는 비경구 투여 방법에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 이들 방법은, *예를 들어* 주사, 주입, 침착, 이식 또는 국소 투여, 또는 제제에 의한 조직에 접근이 요구되는 임의의 다른 투여 방법을 포함한다. 일 예에서, 제제의 투여는 대상체에서 제제의 정맥 주사에 의할 수 있다. 탐침을 한 번 또는 여러 번 투여할 수 있다. 본원에서 사용된 "투여된"은 대상체에서 암 세포를 표지하기에 효과적인 양(들) 및 기간(들) 동안 제제의 제공 또는 전달을 의미한다.

[0138] 검출가능한 모이어티를 포함하는 본원에 기재된 제제는 환자에게 제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수용성 염을 함유하는 약학적 조성물의 검출가능한 양으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0139] 투여되는 제제의 제형은 선택된 투여의 경로에 따라 달라질 것이다(*예를 들어*, 용액, 에멀젼, 캡슐 등). 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 화합물의 생물학적 활성을 부당하게 억제하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 생체적합성, *예를 들어* 비-독성, 비-염증성, 비-면역원성이고 대상체에게 투여 시 다른 비바람직한 반응이 없어야 한다. Remington's Pharmaceutical Sciences 같은 책에 기재된 것과 같은 표준 약학적 제형 기술이 이용될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 약학적 담체는, 예를 들어, 멸균수, 생리 식염수, 정균 식염수(약 0.9% mg/ml 벤질 알코올을 함유하는 식염수), 인산염-완충 식염수, 행크스 용액, 링거-락테이트 등을 포함한다.

[0140] 그 안에 용해되거나 분산된 활성 성분을 함유하는 약리학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 이해된다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사제로서 제조되지만, 사용 이전에 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태도 제조될 수 있다. 제형은 선택된 투여의 경로에 따라 다양할 것이다(*예를 들어*, 용액, 에멀젼, 캡슐).

[0141] "검출가능한 양"은 투여되는 검출가능한 화합물의 양이 암 세포에 대한 화합물의 결합의 검출을 가능하게 하기에 충분하다는 것을 의미한다. "영상화 유효량"은 투여되는 검출가능한 화합물의 양이 암 세포에 대한 제제의 결합의 영상화를 가능하게 하기에 충분하다는 것을 의미한다.

[0142] 대상체에게 투여되는 검출가능한 모이어티를 포함하는 제제는 암 세포, 즉 환자의 장기 또는 신체 영역, *예를 들어* 대상체의 적어도 하나의 관심있는 영역(ROI)에서 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편과 회합된 암 세포의 존재, 위치 및/또는 분포를 검출 및/또는 결정하는 방법에 사용될 수 있다. ROI는 대상체의 특정 영역 또는 부분을 포함할 수 있고, 경우에 따라 전체 대상체에 걸쳐 둘 이상의 영역 또는 부분을 포함할 수 있다. ROI는 진단 및 치료적 목적 둘 모두를 위해 영상화되는 영역을 포함할 수 있다. ROI는 전형적으로 내부적이다; 그러나, ROI는 부가적으로 또는 대안적으로 외부적일 수 있음을 이해할 것이다.

[0143] 동물의 조직, *예를 들어*, 뇌 조직에서 제제의 존재, 위치 및/또는 분포는 (*예를 들어*, 상기 기재된 *생체내* 영상화 방식으로) 가시화될 수 있다. 본원에서 사용되는 "분포"는 영역 또는 부피에 걸쳐 흩어져 있는 공간적 특성이다. 이 경우, "암 세포의 분포"는 동물의 조직, *예를 들어* 뇌 조직에 포함된 영역 또는 부피에 걸쳐 흩어져 있는 암 세포의 공간적 특성이다. 제제의 분포는 그 다음 조직 내 암 세포의 존재 또는 부재와 상호관련될 수 있다. 분포는 암 세포의 존재 또는 부재에 대해 방향을 결정할 수 있거나, 이동 또는 분산하는 암 세포의 존재 또는 부재, 암 전이를 양성적으로 검출하거나 대상체에서 종양 변연부를 정의하기 위해 당업자에 의해 다른 요인 및 증상과 조합될 수 있다. 영상화 양식은 조성물의 투여 이전에 기준선 이미지를 생성하는데 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 이 경우에 기준선 및 투여-후 이미지를 비교하여 특정 질환 또는 병태의 존재, 부재 및/또는 정도를 확인할 수 있다.

[0144] 일 양태에서, 검출가능한 모이어티를 포함하는 제제는 대상체에서 암 세포의 분포를 평가하고 특정 위치에 대한 분포를 상관시키기 위해 대상체에게 투여될 수 있다. 외과의는 외과적 절제술에서 일상적으로 정위 기술과 수술-간 MRI(iMRI)를 사용한다. 이를 통해 종양 가장자리 또는 종양 중심과 같은 종양의 뚜렷한 영역에서 조직을 구체적으로 식별하고 샘플링할 수 있다. 종종, 그들은 또한 종양 가장자리 외부에 있는 종양 가장자리 상 뇌의 영역을 샘플링하여 전체적으로 정상으로 보이지만 조직학적 검사에 의해 종양 세포를 분산시켜 침윤시킨다. 예를

들어, 신경교종(뇌종양) 수술에서, 제제는 수술-전 정위 국소화 MRI 약 24시간 이전에 정맥내로 주어질 수 있다. 제제는 신경교종으로 국소화되는 조영제로서 경사 에코 MRI 시퀀스에서 이미지화될 수 있다.

[0145] 검출가능한 모이어티를 포함하고 세포와 회합된 단백질분해로 절단된 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자(PTPμ)에 특이적으로 결합하고/하거나 이와 복합체화하는 본원에 기재된 제제는 외과적 절제를 안내하고 외과의에 의한 종양 변연부의 위치의 "예리한 추측"을 제거하기 위한 수술-간 영상화(IOI) 기술에 사용될 수 있다. 이전 연구에서 더 광범위한 외과적 절제술이 환자의 생존율을 향상시킨다고 결정했다 Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ (2000) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. J Neurosurg 93:1003-1013. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ (2000) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. J Neurosurg 93:1003-1013. 따라서, 진단용 분자 영상화 제제로 기능하는 제제는 환자의 생존율을 증가시킬 가능성이 있다.

[0146] 일부 실시형태에서, 암 세포의 제거를 동정하고 용이하게 하기 위해, 현미경적 수술-간 영상화(IOI) 기술이 본원에 기재된 전신 투여 또는 국소 투여된 제제와 조합될 수 있다. 대상체에게 투여 시 제제는 환자의 기관 또는 신체 영역에서 암 세포, 즉 Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편과 회합된 암 세포의 존재, 위치 및/또는 분포를 표적화 및 검출 및/또는 결정할 수 있다. 일 예에서, 제제는 종양 뇌 변연부에서 침윤된 및/또는 침윤하기 시작한 악성 세포를 식별하기 위해 IOI와 조합될 수 있다. 방법은 뇌 또는 기타 수술 중에 실시간으로 수행할 수 있다. 방법은 검출가능한 모이어티, *예를 들어* 형광 또는 MRI 대조 모이어티를 포함하는 본원에 기재된 표적화된 제제의 국소 또는 전신 적용을 포함할 수 있다. 그런 다음 영상화 양식을 사용하여 이미지 데이터를 검출하고 후속으로 수집할 수 있다. 영상화 양식은 제제를 시각화할 수 있는 알려진 영상화 기술 중 하나 또는 조합을 포함할 수 있다. 결과적인 이미지 데이터는 수술 및/또는 방사선 치료를 적어도 부분적으로 결정하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 이 이미지 데이터는 적어도 부분적으로 자동화된 수술 장치(*예를 들어*, 레이저, 메스, 마이크로머신)를 제어하거나 수술의 수동 안내를 돕기 위해 사용될 수 있다. 더욱이, 이미지 데이터는 (*예를 들어*, 마이크로-전자 기계 또는 마이크로-기계에 의해) 치료제의 전달을 계획 및/또는 제어하는데 사용될 수 있다.

[0147] 일 예에서, 형광 검출가능한 모이어티에 연결된 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제는 외과의 및/또는 수술 기구를 남아있는 비정상 세포로 대화식으로 안내하기 위해 수술 동안 필요에 따라 국소적으로 적용될 수 있다. 제제는 낮은 농도로 국소적으로 적용될 수 있으므로 약학적으로 적절한 농도에 도달할 가능성이 낮다. 일 예에서, 과잉 물질은 일정 기간(*예를 들어*, 인큐베이션 기간) 후에 제거(*예를 들어*, 세정)될 수 있다.

[0148] 본원에 기재된 또 다른 실시형태는 대상체에게 투여된 암 치료제 또는 암 요법의 효능을 모니터링하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 방법 및 제제는 암 치료제 또는 암 요법의 투여 이전, 투여 동안 또는 치료 섭생 후 대상체에서 암의 침습, 이동, 분산 및 전이를 모니터링 및/또는 비교하는데 사용될 수 있다.

[0149] 본원에서 사용되는 "암 치료제" 또는 "암 요법"은, 예를 들어, 암 세포를 사멸하고, 암 세포에서 세포자멸사를 유도하고, 암 세포의 성장 속도를 감소시키고, 전이 발생률 또는 수를 감소시키고, 종양 크기를 감소시키고, 종양 성장을 억제하고, 종양 또는 암 세포로의 혈액 공급을 감소시키고, 암 세포 또는 종양에 대한 면역 반응을 촉진시키고, 암의 진행을 예방 또는 억제하고, 또는 암에 걸린 동물의 수명을 증가시킴에 의해, 동물에서 암에 부정적으로 영향을 미칠 수 있는 임의의 제제 또는 치료 섭생을 포함할 수 있다. 암 치료제는 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법 및/또는 생물학적 요법/면역요법과 같은 하나 이상의 요법을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 대상체에서 암 부피, 성장, 이동 및/또는 분산에서의 감소는 주어진 요법의 효능을 나타낼 수 있다. 이것은 암 치료제의 직접적인 임상 효능 평가변수 측정을 제공할 수 있다. 따라서, 또 다른 양태에서, 암 치료제의 효능을 모니터링하는 방법이 제공된다. 보다 구체적으로, 출원의 실시형태는 암 요법의 효능을 모니터링하는 방법을 제공한다.

[0150] 암 치료제는 생물학적으로 활성인 리간드, 소분자, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, DNA 단편, DNA 플라스미드, 간섭 RNA 분자, 예컨대 siRNA, 올리고뉴클레오티드, 및 shRNA를 인코딩하는 DNA의 형태일 수 있다.

[0151] 암 치료제의 효능을 모니터링하는 방법은 본원에 기재된 바와 같은 제제를 동물에게 *생체내* 투여하는 단계, 그 다음 (*예를 들어*, 본원에 기재된 바와 같은 *생체내* 영상화 방식으로) 동물에서 제제의 분포를 가시화하는 단계,

및 그 다음 제제의 분포를 암 치료제의 효능과 상호관련시키는 단계를 포함할 수 있다. 투여 단계는 선택된 치료 섭생의 효능을 결정하기 위해 치료 섭생의 과정 전, 도중 및 후에 일어날 수 있음이 고려된다. 암 치료제의 효능을 평가하는 한 가지 방식은 암 요법 전후에 제제의 분포를 비교하는 것이다.

[0152] 일부 실시형태에서, Ig 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편에 결합하고/하거나 이와 복합체화된 제제는 대상체에서 검출되어 대상체에서 암 세포의 위치 및/또는 분포를 검출 및/또는 제공한다. 대상체에서 암 세포의 위치 및/또는 분포는 그 다음 암 치료제 및/또는 암 요법의 효능을 결정하기 위해 대조군과 비교될 수 있다. 대조군은 암 치료제 및/또는 암 요법의 투여 이전 대상체에서 암 세포의 위치 및/또는 분포일 수 있다. 암 치료제 및/또는 암 요법의 투여 이전에 대상체에서 암 세포의 위치 및/또는 분포는 대상체에게 제제를 투여하고 암 치료제 및/또는 암 요법의 투여 이전 대상체에서 암 세포에 결합하고/하거나 복합체화된 제제를 검출함에 의해 결정될 수 있다.

[0153] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 방법 및 제제는 전이성, 침습성 또는 분산성 암을 치료하기 위해 대상체에게 투여되는 치료제의 효능을 측정하는데 사용될 수 있다. 이 실시형태에서, 제제는 치료 섭생의 투여 이전, 동안 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있고 암 세포의 분포는 치료 섭생의 효능을 결정하기 위해 영상화될 수 있다. 일 예에서, 치료 섭생은 전이성 암의 외과적 절제를 포함할 수 있고 제제는 외과적 절제의 효능을 결정하기 위해 수술-전 및 수술-후 전이성 암의 분포를 정의하는데 사용될 수 있다. 선택적으로, 방법 및 제제는 수술 동안 암 세포 덩어리 또는 부피를 보다 용이하게 정의 및/또는 영상화하기 위해 외과적 종양 절제와 같은 상기 기재된 바와 같은 수술-간 수술 과정에서 사용될 수 있다.

[0154] 다른 실시형태에서, 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서는 치료제 또는 테라노스틱 제제에 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일 예에서, 표적화 펩티드 및 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서에 연결된 테라노스틱 제제 또는 치료제는 암 또는 종양(*예를 들어*, 뇌 암 또는 종양)을 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 치료제 또는 테라노스틱 제제는 감광제를 포함할 수 있고, 표적화 펩티드, 스페이서 및 감광제를 포함하는 제제는 광역학 요법에 사용될 수 있다.

[0155] 광역학 요법(PDT)은 표적화된 종양을 파괴하기 위해 감광제, 빛, 및 적절한 양의 분자 산소의 존재를 요하는 부위 특이적 치료 방식이다(Grossweiner, Li, The science of phototherapy. Springer: The Netherlands, 2005). 조명 시, 광활성화된 감광제는 일중항 산소(O_2) 및 기타 활성 산소 종(ROS)의 생성을 초래하는 분자 산소로 에너지를 전달하여, 암 세포에 대한 세포자멸사 및 산화적 손상을 시작한다. 테라노스틱 PDT 약물(어두운 곳에서 비-독성임)과 빛에 동시에 노출된 세포만 파괴되는 반면, 주변의 건강한 비-표적화되고 비조사 세포는 광손상으로부터 보호된다. 더욱이, 감광제 분자의 형광은 PDT 암 치료를 안내하는데 사용될 수 있는 동시 진단 광학 영상화를 가능하게 한다.

[0156] 광역학 치료를 수행하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어 Thierry Patrice. Photodynamic Therapy; Royal Society of Chemistry, 2004를 참조한다. 표적화 펩티드, 스페이서, 및 스페이서에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 테라노스틱 제제를 포함하는, 제제를 포함하는 약학적 조성물은 PDT에서의 단계로서 장기 또는 조직에 적용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 조성물은 눈, 식도, 점막, 방광, 관절, 힘줄, 인대, 윤활낭, 위장, 비뇨생식기, 흉막, 심낭, 폐 또는 요상피 표면을 포함하지만 이에 제한되지 않는 상피, 중피, 윤활막, 근막 또는 장막 표면에 적용된다.

[0157] 스페이서 및 표적화 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 PDT에 대한 테라노스틱 제제 또는 치료제는 정맥내 투여와 같은 전신 투여에 의해 암을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 시, 표적화된 제제는 표적화된 종양 또는 암 부위에 국소화 및/또는 축적될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암 세포 또는 암 세포 미세환경에서 또 다른 세포에 의해 발현되는 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리 세포 부착 분자의 단백질분해로 절단된 세포외 단편과의 특이적 결합 및/또는 복합체화는 표적화 펩티드, 스페이서, 및 예를 들어 엔도사이토시스에 의해 표적화된 세포에 결합되고, 이와 복합체화되고 및/또는 이에 의해 흡수되는 PDT 제제를 포함하는 제제를 가능하게 한다. 이러한 결합 및/또는 흡수는 표적화된 세포에 특이적이며, 이는 표적화된 제제에 의해 대상체에서 암 세포 및/또는 암 세포 미세환경에서 세포의 선택적 표적화를 가능하게 한다.

[0158] 표적화된 암 세포에, 표적화 펩티드, 스페이서, 및 테라노스틱 제제 또는 치료제 제제를 포함하는 제제의 투여 및 국소화 후, 표적화된 암 세포는 암 세포 손상 및/또는 암 세포 성장의 억제를 유발하는 치료적 양의 빛에 노출될 수 있다. PDT 제제를 활성화할 수 있는 빛은 예를 들어 반도체 레이저, 염료 레이저, 광학 파라메트릭 발진기 등을 사용하여 표적화된 암 세포에 전달될 수 있다. 빛이 소수성 PDT 제제를 여기시키는 한 임의의 광원이

사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0159] 예로서, 표적화 펩티드, 스페이서 및 PDT 제제를 포함하는 제제는 신경교종 종양 절제를 위한 이미지 안내를 제공할 수 있고 후속 PDT가 절제불가능하거나 남아있는 암 세포를 제거하도록 허용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 표적화 모이어티는 서열번호:5를 갖는 펩티드를 포함할 수 있다.

[0160] 본원에 기재된 제제에 사용하기 위한 PDT 제제 감광제 화합물은 적절한 광원에 의해 여기되어 라디칼 및/또는 반응성 산소 종을 생성하는 화합물을 포함할 수 있다. 전형적으로 질환 조직(*예를 들어*, 종양 조직)에 충분한 양의 감광제가 나타나면 특정 기간 동안 빛에 노출에 의해 감광제가 활성화될 수 있다. 빛 용량은 감광제를 자극하기에 충분한 에너지를 공급하지만 인접한 건강한 조직을 손상시키기에는 충분하지 않다. 감광제 여기 후에 생성된 라디칼 또는 활성 산소는 표적 세포(*예를 들어*, 암 세포)를 사멸한다. PDT 제제가 축적되는 조직의 빛 치료도 면역 반응을 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화된 조직은 국부적으로 조명될 수 있다. 예를 들어, 빛은 광섬유에 커플링된 아르곤 또는 구리 펌핑된 염료 레이저, KTP(칼륨 티타닐 포스페이트)/YAG(이트륨 알루미늄 가넷) 매질로 구성된 이중 레이저, LED(발광 다이오드), 또는 고체 레이저를 통해 감광제에 전달될 수 있다.

[0161] 테라노스틱 제제 또는 치료제로 사용하기 위한 PDT 감작제는 1세대 감광제(*예를 들어*, 포토프린(포르피머 나트륨), 포토젬, 포토산-3 등과 같은 헤마토포르피린 유도체(HpD))를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, PDT 감작제는 포르피리노이드 유도체 및 전구체와 같은 2세대 및 3세대 감광제를 포함할 수 있다. 포르피리노이드 유도체 및 전구체는 포르피린 및 메탈로포르프린(*예를 들어*, 메타-테트라(하이드록시페닐)포르피린(m-THPP), 5,10,15,20-테트라키스(4-설파나토페닐)-21H,23H-포르피린(TPPS4), 및 내인성 프로토포르피린 IX(PpIX)의 전구체: 5-아미노레불린산(5-ALA, 신경교종의 광역동 요법(PDT)에 사용되어 일부 성공(Stummer, W. 등 J Neurooncol. 2008, 87(1) :103-9.).), 메틸 아미노레불리네이트(MAL), 헥사미노레불리네이트(HAL)), 클로린(*예를 들어*, 벤조포르피린 유도체 모노산 고리 A(BPD-MA), 메타-테트라(하이드록시페닐)클로린(m-THPC), N-아스파르틸 클로린 e6(NPe6) 및 주석 에틸 에티오푸르푸린(SnET2)), 페오포르바이드(*예를 들어*, 2-(1-헥실옥시에틸)-2-데비닐 피로페오포르바이드(HPPH)), 박테리오페오포르바이드(*예를 들어*, 박테리오클로르필 a, WST09 및 WST11), 텍사피린(*예를 들어*, 모텍사핀 루테튬(Lu-Tex)) 및 프탈로시아닌(PC)(*예를 들어*, 알루미늄 프탈로시아닌 테트라술포네이트(AlPcS4) 및 실리콘 프탈로시아닌(Pc4))을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, PDT 감작제는 양이온성 아연 에티닐페닐 포르피린을 포함할 수 있다. 포르피린계 구조가 대부분의 감광제를 구성하지만, 몇몇 비-포르피린 크로모겐은 광역학적 활성을 나타낸다. 이들 화합물은 안트라퀴논, 페노티아진, 크산텐, 시아닌 및 커큐미노이드를 포함한다. 대안적으로, 감광제는 인도시아닌 그린(ICG)을 포함할 수 있다.

[0162] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 테라노스틱 제제 또는 치료제는 프탈로시아닌 화합물을 포함할 수 있다. 이하 "Pcs"로도 약칭되는 프탈로시아닌은 프탈로시아닌 고리 시스템을 갖는 감광제 화합물의 군이다. 프탈로시아닌은 금속 및 준금속 양이온과 안정한 킬레이트를 형성하는 교호하는 탄소 및 질소 원자(즉, C32H16N8)의 16-원 고리에서 질소 가교에 의해 연결된 4개의 벤조인돌기로 구성된 아자포르피린이다. 이들 화합물에서 고리 중심은 이온에 따라 하나 또는 두 개의 리간드를 운반할 수 있는 금속 이온(반자성 또는 상자성 이온)에 의해 점유된다. 부가하여, 고리 주변은 비치환되거나 또는 치환될 수 있다. 프탈로시아닌은 약 600 내지 810nm 사이로 되는 흡수 피크로 임상적으로 유용한 적색 또는 근적외선 방사선을 강력하게 흡수하여 잠재적으로 빛에 의한 깊은 조직 침투를 허용한다. 광역학적 요법에서 매우 다양한 프탈로시아닌의 합성 및 사용은 국제 공개 WO 2005/099689에 기재되어 있다.

[0163] 일부 실시형태에서, 프탈로시아닌 화합물은 Pc4이다. Pc4는 상대적으로 광안정성이고 사실상 무-독성이다. 일부 실시형태에서, 프탈로시아닌 화합물은 대상체에서 암의 표적화된 바이오영상화 및 표적화된 PDT에서 효과적인 것으로 밝혀진 PDT 감광 약물 Pc4의 유사체이며, 예를 들어, 미국 특허 번호: 9,889,199를 참조하고, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, Pc4 유사체는 Pc413을 포함할 수 있다.

[0164] 다른 실시형태에서, 치료제 또는 테라노스틱 제제는 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 통해 표적화 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 나노버블이다. 나노버블은 적어도 하나의 내부 공극을 한정하는 막을 가질 수 있으며, 이는 적어도 하나의 가스 및 선택적으로 각 나노버블의 막에 결합되거나 막 내에 함유되는 적어도 하나의 치료제를 포함한다. 치료제는 예를 들어 적어도 하나의 화학치료제, 항-증식제, 살생물제, 생물정지제 또는 항-미생물제를 포함할 수 있다.

[0165] 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서, 및 나노버블을 포함하는 제제는 암이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 표적화 펩티드는 표적 암 세포에 결합할 수 있고, 나노버블은 표적화 펩티드가 암 세포에 결합할

때 표적 암 세포에 의한 암 세포 표적화된 나노버블의 내재화를 용이하게 하는 크기, 직경 및/또는 조성을 가질 수 있다. 대상체에게 표적화된 나노버블의 투여 후, 표적 세포 내로 내재화된 세포 표적화된 나노버블은 내재화된 나노버블의 관성 공동현상 및 표적 암 세포의 세포자멸사 및/또는 괴사 및/또는, 나노버블에서 암 세포까지 화학치료제와 같은 치료제의 방출을 촉진하는데 효과적인 초음파 에너지로 방사처리될 수 있다.

[0166] 다른 실시형태에서 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서 및 표적화 펩티드에 연결된 치료제는 항종양, 화학치료, 항바이러스, 항유사분열, 항종양 및/또는 면역치료 효과를 발휘하는, *예를 들어*, 생물학적 반응 변형과 같은 메커니즘을 통해 간접적으로가 아니라, *예를 들어* 세포증식억제 또는 세포사멸 효과에 의해 종양 세포 상에서 직접적으로 종양 세포의 발생, 성숙 또는 확산을 방지하는 항암제 또는 항증식제를 포함할 수 있다. 상업적 사용, 임상 평가 및 전-임상 개발에 이용할 수 있는 많은 수의 항-증식제가 있다. 논의의 편의를 위해, 항-증식제는 다음 부류, 하위유형 및 종으로 분류된다: ACE 억제제, 알킬화제, 혈관신생 억제제, 안지오스타틴, 안트라사이클린/DNA 인터칼레이터, 항암 항생제 또는 항생제-유형 제제, 항대사물질, 항전이 화합물 , 아스파라기나제, 비스포스포네이트, cGMP 포스포디에스테라제 억제제, 탄산칼슘, 사이클로옥시게나제-2 억제제, DHA 유도체, DNA 토포이소머라제, 엔도스타틴, 에피포도필로톡신, 제니스테인, 호르몬 항암 제제, 친수성 담즙산(URSO), 면역조절제 또는 면역학적 제제, 인테그린 길항제, 인터페론 길항제 또는 제제, MMP 억제제, 기타 항신생물제, 단클론 항체, 니트로소우레아, NSAID, 오르니틴 데카르복실라제 억제제, pBATT, 방사선/화학 민감제/보호제, 레티노이드, 내피 세포의 증식 및 이동의 선택적 억제제, 셀레늄, 스트로멜라이신 억제제, 탁산, 백신 , 빈카 알칼로이드.

[0167] 일부 항-증식제가 속하는 주요 카테고리는 항대사제, 알킬화제, 항생제-유형 제제, 호르몬 항암제, 면역제, 인터페론-유형 제제 및 다양한 항신생물제의 카테고리를 포함한다. 일부 항-증식제는 다중 또는 알려지지 않은 메커니즘을 통해 작동하므로 하나 이상의 범주로 분류될 수 있다.

[0168] 본원에 기재된 제제에서 표적화 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있는 항암 치료제의 예는 탁솔, 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 염산염; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스펠린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 염산염; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부술판; 칵티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카베타이머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 염산염; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시롤레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 염산염; 데시타빈; 덱소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로미틴 염산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염산염; 에불로졸; 에스루비신 염산염; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 인산나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 염산염; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 젬시타빈; 젬시타빈 염산염; 하이드록시우레아; 이다루비신 염산염; 이포스파마이드; 일모포신; 인터루킨 II(재조합 인터루킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 α-2a; 인터페론 α-2b; 인터페론 αn1; 인터페론 α-n3; 인터페론 β-Ia; 인터페론 γ-Ib; 이프로플라틴; 이리노테칸 염산염; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프로라이드 아세테이트; 리아로졸 염산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 염산염; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 염산염; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 마이토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 염산염; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 퍼포스파마이드; 피포브로만; 피포술판; 피록산트론 염산염; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 염산염; 퓨로마이신; 퓨로마이신 염산염; 피라조푸린; 리보프린; 로글티마이드; 사핑골; 사핑골 염산염; 세무스틴; 심트라젠; 스파포세이트 나트륨; 스파소마이신; 스피로게르마늄 염산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 염산염; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토렐린; 튜불로졸 염산염; 우라실 머스타드; 우데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빙글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설

페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 염산염을 포함한다.

[0169] 다른 항암 치료제는 20-에피-1,25 디하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-배측화 형태형성 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 항신생물약; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포자멸사 유전자 조절제; 세포자멸사 조절제; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베툴린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브리플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복스아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나제 억제제(ICOS); 카스타노스페민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 염소류; 클로로퀴녹살린 술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라신 A; 사이클로펜탄트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클리시맙; 데시타빈; 데히드로디뎀닌 B; 데스로렐린; 덱사메타손; 덱시포스파마이드; 덱스라족산; 덱스베라파밀; 디아지쿠온; 디뎀닌 B; 디독스; 디에틸노르스페민; 디히드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 두오카르마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 염산염; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 젬시타빈; 글루타티온 억제제; 헵설팜; 헤레큘린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극제 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 설페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프로라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 매트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나아제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스트; 불일치된 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단클론 항체, 인간 융모막 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 억제제; 다중 종양 억제인자 1-기반 요법; 머스타드 항암제; 마이카퍼옥사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스팁; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프터핀; 나토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다아제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 질산화물 항산화제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파마이드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 염산염; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-기반 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 억제제; 단백질 키나아제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제; 퍼푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실

단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 탈메틸화; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로글티마이드; 로히투킨; 로머타이드; 로퀴니멕스; 루비지논 B1; 루복실; 사핑골; 생토핀; SarCNU; 사코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유래된 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 변환 억제제; 신호 변환 조절제;; 단일 사슬 항원-결합 단백질; 실리콘 프탈로시아닌 (PC4) 시조푸란; 소부족산; 붕산나트륨; 페닐아세트산나트륨; 솔브롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소너민; 스파포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰기스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기-세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스티피아마이드; 스트로멜리신 억제제; 설피노신; 초활성 혈관활성 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스웨인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 탑센틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 유베니멕스; 비뇨생식동-유래된 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 벨라레졸; 베라민; 베르딘스; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 및 지노스타틴 스티말라머를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0170] 다른 항암제는 다음 시판된 약물 및 개발 중인 약물을 포함할 수 있다: Erbulozole(R-55104로도 알려짐), 돌라스타틴 10(DLS-10 및 NSC-376128로도 알려짐), 미보불린 이세티오네이트(CI-980으로도 알려짐), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코덜모라이드(NVP-XX-A-296으로도 알려짐), ABT-751(Abbott, E-7010으로도 알려짐), 알토르하이르틴(예컨대 알토르하이르틴 A 및 알토르하이르틴 C), 스폰기스타틴(예컨대 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴 염산염(LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 알려짐), 에포틸론(예컨대 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데옥시에포틸론 A 또는 dEpoA로도 알려짐), 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 데옥시에포틸론 B로도 지칭됨), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 A N-옥사이드, 16-아지-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(BMS-310705로도 알려짐), 21-하이드록시에포틸론 D(데옥시에포틸론 F 및 dEpoF로도 알려짐), 26-플루오로에포틸론), 아우리스타틴 PE(NSC-654663으로도 알려짐), 소블리도틴(TZT-1027로도 알려짐), LS-4559-P(Pharmacia, LS-4577로도 알려짐), LS -4578(Pharmacia, LS-477-P로도 알려짐), LS-4477(Pharmacia), LS-4559(Pharmacia), RPR-112378(Aventis), 빈크리스틴 설페이트, DZ-3358(Daiichi), FR-182877(Fujisawa, WS-9885B로도 알려짐), GS-164(Takeda), GS-198(Takeda), KAR-2(Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651(BASF, ILX-651 및 LU-223651로도 알려짐), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Arnad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), 크립토피신 52(LY-355703으로도 알려짐), AC-7739(Ajinomoto, AVE-8063A 및 CS-39.HCl로도 알려짐), AC-7700(Ajinomoto, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl 및 RPR-258062A로도 알려짐), 비틸레부아미드, 튜불리신 A, 카나덴솔, 센타우레이딘(NSC-106969로도 알려짐), T-138067(Tularik, T-67, TL- 138067 및 TI-138067로도 알려짐), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, DDE-261 및 WHI-261이라고도 함), H10(Kansas State University), H16(Kansas State University), 온코시딘 A1(BTO-956 및 DIME로도 알려짐), DDE-313(Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2(Parker Hughes Institute), SPA-1(Parker Hughes Institute, SPIKET-P로도 알려짐), 3-IAABU(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-569로도 알려짐), 나르코신(NSC-5366으로도 알려짐), 나스카핀, D-24851(Asta Medica), A-105972(Abbott), 헤미아스테를린, 3-BAABU(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-191로도 알려짐), TMPN(Arizona State University), 바나도센 아세틸아세토네이트, T-138026(Tularik), 몬사트롤, 이나노신(NSC-698666으로도 알려짐), 3-IAABE(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197(Abbott), T-607(Tularik, T-900607이라고도 함), RPR-115781(Aventis), 엘에우테로빈(예컨대 데스메틸엘에우테로빈, 데아세틸엘에우테로빈, 이소엘에우테로빈 A 및 Z-엘에우테로빈), 카리바에오시드, 카리바에올린, 할리콘드린 B, D-64131(Asta Medica), D-68144(Asta Medica), 디아존아미드 A, A-293620(Abbott), NPI-2350(Nereus), 타칼로놀리드 A, TUB-245(Aventis), A-259754(Abbott), 디오조스타틴, (-)-페닐아히스틴(NSCL-96F037로도 알려짐), D-68838(Asta Medica), D-68836(Asta Medica), 미오세베린 B, D-43411(Zentaris, D-81862로도 알려짐), A-289099(Abbott), A-318315(Abbott), HTI-286(SPA-110, 트리플루오로아세테이트염으로도 알려짐)(Wyeth), D-82317(Zentaris), D-82318(Zentaris), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴 인산 나트륨, BPR-OY-007(National Health Research

Institutes) 및 SSR-250411(Sanofi).

[0171] 또 다른 항암 치료제는 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드(*예를 들어*, 메클로로에타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(*예를 들어*, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(*예를 들어*, 부설판), 니트로소우레아(*예를 들어*, 카르무스틴, 로무시트네, 세무스틴, 스트렙토조신 등) 또는 트리아젠(데카르바진 등), 항대사물질, 예컨대 엽산 유사체(*예를 들어*, 메토트렉세이트) 또는 피리미딘 유사체(*예를 들어*, 플루오로우라실, 플록우리딘, 시타라빈), 퓨린 유사체(*예를 들어*, 메르캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴, 빈카 알칼로이드(*예를 들어*, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피포도필로톡신(*예를 들어*, 에토포사이드, 테니포사이드), 백금 배위 복합체(*예를 들어*, 시스플라틴, 카보블라틴), 안트라세네디온(*예를 들어*, 미톡산트론), 치환된 우레아(*예를 들어*, 하이드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체(*예를 들어*, 프로카바진), 부신피질 억제제(*예를 들어*, 미토탄, 아미노 글루테티미드)를 포함한다.

[0172] 일부 실시형태에서, 세포독성 화합물은 본원에 기재된 제제에 포함된다. 세포독성 화합물은 본원에서 항종양 제제로 지칭되는 독소루비신, 미톡산트론, 메토트렉세이트 및 피리미딘 및 퓨린 유사체와 같은 소분자 약물을 포함한다.

[0173] 본원에 기재된 표적화 펩티드, 스페이서 및 치료제를 포함하는 제제는 임의의 통상적인 약물 투여의 방법, 예를 들어 캡슐, 현탁액 또는 정제로 경구로 또는 비경구 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 비경구 투여는, 예를 들어, 근육내, 정맥내, 심실내, 동맥내, 척수강내, 피하 또는 복강내 투여를 포함할 수 있다. 개시된 화합물은 또한 경구(*예를 들어*, 캡슐, 현탁액, 정제 또는 식이), 비강(*예를 들어*, 용액, 현탁액), 경피, 피내, 국소(*예를 들어*, 크림, 연고), 흡입(*예를 들어*, 기관지내, 비강내, 경구 흡입 또는 비강내 점적) 경점막 또는 직장으로 투여될 수 있다. 전달은 또한 환자의 뇌 또는 체강 내로의 주사, 또는 시간제한 방출 또는 지속 방출 매트릭스 전달 시스템의 사용, 또는 마이셀, 겔 및 리포솜을 사용한 현장 전달에 의해 이루어질 수 있다. 분무 장치, 분말 흡입기 및 에어로졸 용액을 또한 사용하여 이러한 제제를 기도에 투여할 수 있다. 전달은 *생체내* 또는 *생체외*일 수 있다. 투여는 지시된 바와 같이 국소적이거나 전신적일 수 있다. 원하는 경우 하나 초과의 경로를 동시에 사용할 수 있다. 바람직한 투여의 방식은 선택된 특정 개시 화합물에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시형태에서, 경구, 비경구 또는 전신 투여가 치료를 위한 바람직한 투여의 방식이다.

[0174] 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제 및 치료제는 단일요법으로서 단독으로, 또는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 또는 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 치료제에 연결된 표적화 펩티드를 포함하는 제제는 추가 치료제의 투여 이전, 동안 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있고 전이성 세포의 분포는 치료제로 표적화될 수 있다. 제제는 제제 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 및 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약학적 조성물의 일부로서 동물에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제, 및 치료제 및 추가 치료제는 투여 이전에 함께 혼합되거나 별도로 투여될 수 있는 별도의 약학적 조성물의 성분일 수 있다. 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제 및 치료제는, 예를 들어 추가 치료제를 함유하는 조성물로 투여되고, 이에 의해 제제와 동시적으로 투여된다. 대안적으로, 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제 및 치료제는 혼합 없이(*예를 들어*, 치료제가 또한 투여되는 정맥내 라인 상에 제제를 전달함으로써, 또는 그 반대로) 동시적으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제 및 치료제는 개별적으로(*예를 들어*, 혼합되지 않음) 투여될 수 있지만, 치료제 투여의 짧은 시간 프레임 이내(*예를 들어*, 24시간 이내)에 투여될 수 있다.

[0175] 본원에 기재된 방법은 동시에 또는 연장된 기간에 걸쳐 주어지는 단일뿐만 아니라 다중 투여를 고려한다. 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제, 및 치료제(또는 제제를 함유하는 조성물)는 염증 장애의 효과의 특성 및 정도에 의존한 규칙적인 간격으로, 그리고 지속적으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 "규칙적인 간격"으로의 투여는 치료적 유효량이 주기적으로 투여됨을 나타낸다(1-회 용량과 구별됨). 일 실시형태에서, 제제 및/또는 추가 치료제는 주기적으로, *예를 들어* 규칙적인 간격으로(*예를 들어*, 격월로, 매월, 격주로, 매주, 매주 2회, 매일, 1일 2회 또는 1일 3회 이상 자주) 투여된다.

[0176] 단일 개체에 대한 투여 간격은 고정될 수 있거나, 개체의 필요에 따라 시간에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 신체적 질환이나 스트레스를 받거나 질환 증상이 악화되는 때에는 용량 사이의 간격을 줄일 수 있다. 대상체에서 검출가능한 모이어티, 치료적 또는 테라노스틱 제제의 반감기에 따라, 제제는 예를 들어 1일 1회 또는 1주 1회 사이에 투여될 수 있다.

[0177] 예를 들어, 제제 및/또는 추가 치료제의 투여는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40일차에 적어도 한 번, 또는 대안적으로 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20주차에 적어도 한 번, 또는 이들의 임의의 조합에서, 60, 48, 36, 24, 12, 8, 6, 4 또는 2시간마다 또는 이의 임의의 조합의 단일 또는 분할 용량을 사용하여, 일어날 수 있다. 투여는 하루 중 언제라도, 예를 들어 아침, 오후 또는 저녁에 이루어질 수 있다. 예를 들어, 투여는 아침에, *예를 들어* 오전 6:00에서 정오 12:00 사이; 오후에, *예를 들어* 정오 이후 및 오후 6:00 이전; 또는 저녁, *예를 들어* 오후 6:01에서 자정 사이에 이루어질 수 있다.

[0178] 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제, 및 치료제 및/또는 추가 치료제는, 예를 들어, 1일당 0.1 내지 100mg/kg, 예컨대 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100mg/kg의 복용량으로 투여될 수 있다. 내부 투여에 적합한 복용량 형태(조성물)는 일반적으로 단위당 약 0.1 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 함유한다. 이들 약학적 조성물에서 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0179] 대상체에게 투여되는 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 개시된 제제, 및 치료제 및/또는 추가 치료제의 양은 대상체의 특성, 예컨대 일반 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물에 대한 내성뿐만 아니라 거부의 정도, 중증도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 표준 임상 기술을 사용하여 이들 및 기타 요인에 따라 적절한 복용량을 결정할 수 있을 것이다.

[0180] 부가하여, 원하는 복용량 범위를 식별하기 위해 시험관내 또는 *생체내* 검정이 이용될 수 있다. 이용되는 용량은 또한 투여의 경로, 질환의 심각성 및 대상체의 상황에 따라 달라질 수 있다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 테스트 시스템에서 유래된 용량-반응 곡선에서 외삽될 수 있다. 본원에 기재된 표적화 펩티드, 펩티드 또는 펩티드모방체 스페이서를 포함하는 제제 및 치료제의 양은 또한 임상적 요인 및 화합물의 투여 경로와 함께 치료되는 질환 상태 또는 병태에 따라 달라질 수 있다.

[0181] 개시된 제제 및/또는 본원에 기재된 추가 치료제는 치료를 위한 약학적 조성물의 일부로서 허용가능한 약학적 담체 또는 희석제와 조합하여 대상체에게 투여될 수 있다. 투여되는 화합물의 제형은 선택된 투여의 경로(*예를 들어*, 용액, 에멀젼, 캡슐 등)에 따라 달라질 것이다. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 화합물의 생물학적 활성을 부당하게 억제하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 생체적합성, *예를 들어* 비독성, 비염증성, 비면역원성이고 대상체에게 투여시 다른 바람직하지 않은 반응이 없어야 한다. Remington's Pharmaceutical Sciences 같은 책에 기재된 것과 같은 표준 약학적 제형 기술이 이용될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 약학적 담체는, 예를 들어, 멸균수, 생리 식염수, 정균 식염수(약 0.9% mg/ml 벤질 알코올을 함유하는 식염수), 인산염-완충 식염수, 행크스 용액, 링거-락테이트 등을 포함한다. (경질 젤라틴 또는 사이클로덱스트란의 코팅에서와 같이) 조성물을 캡슐화하는 방법은 당업계에 공지되어 있다(Baker, 등, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

[0182] 그 안에 용해되거나 분산된 활성 성분을 함유하는 약리학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 이해된다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사제로서 제조되지만, 사용 이전에 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태도 제조될 수 있다. 제형은 선택된 투여의 경로에 따라 다양할 것이다(*예를 들어*, 용액, 에멀젼, 캡슐).

[0183] 약학적 조성물을 위한 약학적으로 허용가능한 담체는 또한 항암 약물과 같은 약물을 연행 또는 캡슐화하기 위해 당업계에 공지된 전달 시스템을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물은 예를 들어 리포솜, 나노입자, 나노구, 나노디스크, 덴드리머 등을 포함하는 이러한 전달 시스템과 함께 이용될 수 있다. 예를 들어 Farokhzad, O. C., Jon, S., Khademhosseini, A., Tran, T. N., Lavan, D. A., and Langer, R. (2004). "Nanoparticle-aptamer bioconjugates: a new approach for targeting prostate cancer cells." Cancer Res., 64, 7668-72; Dass, C. R. (2002). "Vehicles for oligonucleotide delivery to tumours." J. Pharm. Pharmacol., 54, 3-27; Lysik, M. A., and Wu-Pong, S. (2003). "Innovations in oligonucleotide drug delivery." J. Pharm. Sci., 92, 1559-73; Shoji, Y., and Nakashima, H. (2004). "Current status of delivery systems to improve target efficacy of oligonucleotides." Curr. Pharm. Des., 10, 785-96; Allen, T. M., and Cullis, P. R. (2004). "Drug delivery systems: entering the mainstream." Science, 303, 1818-22 참조. 이 문단에 인용된 각 참고문헌의 전체 교시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0184] 다음 실시예는 바람직한 실시형태를 설명하기 위해 포함된다.

[0185] 실시예

[0186] 방법

[0187] 펩티드 합성 및 접합

[0188] SBK 표적화 펩티드(*예를 들어*, GEGDDFNWEQVNTLTKPTSD(서열번호: 5)) 및 스크램블된(GTQDETGNFDWPVSEDLNKT(서열번호: 47)) 펩티드를 Case Western Reserve University에서의 합성기 상에서 합성하거나 PolyPeptide Group(캘리포니아주 샌디에고 소재)에서 구입했다. N-말단 글리신 또는 글리신/세린 스페이서를 합성 동안 펩티드에 첨가하였다. 합성 후, 각 펩티드 스페이서의 N-말단 글리신 잔기는 N-말단 아민과 형광단에 커플링하는 석신이미드 기 사이에 5개-탄소 스페이서를 갖는 Texas Red(TR)-X(단일 이성질체)에 특이적으로 커플링되었다. 대안적으로, 펩티드는 인도시아닌 그린(ICG)에 커플링되었다. 다양한 길이의 아미노산 스페이서를 또한 펩티드 합성 동안 추가할 수 있다. N-말단 시스테인 잔기가 또한 접합에 사용될 수 있다.

[0189] 세포 배양 및 이소성 이종이식 옆구리 종양 임플란트

[0190] 인간 U87-MG 및 LN-229 신경교종 세포주는 American Type Culture Collection(미국 버지니아주 매너서스 소재)에서 구입하여 배양하였다. NIH 무흉선 누드 마우스(도착 시 5-8주 및 20-25g; NCI-NIH)는 기관 정책에 따라 Case Western Reserve University에서 무흉선 동물 핵심 시설에서 유지되었다. 모든 동물 프로토콜은 기관 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC)의 승인을 받았다. 세포를 PBS와 BD MATRIGEL 매트릭스(BD Biosciences, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재)의 1:1 혼합물에 희석하고 누드 무흉선 마우스(NCr-nu/+, NCr-nu/nu, 각 20-25g)의 오른쪽 옆구리 안으로 주사했다. 마트리겔-세포 혼합물을 26-게이지 바늘이 장착된 1-ml 주사기 안으로 장입하고 얼음에 보관했다. 혼합물을 마우스의 오른쪽 옆구리 부위에 피하로 주사하였다. 옆구리 종양은 2 내지 3주 동안 성장했다. 각 옆구리에 1.4-2 x 10^6개 세포를 이식했다. 종양 위치를 GFP 형광과 연관시키기 위해, 마우스를 Perkin-Elmer MAESTRO FLEX *생체내* 영상 시스템을 사용하여 이미지화했다. *생체내* 분석을 위해, 마우스를 흡입된 이소플루란/산소로 마취하고 이미지화했다. *생체외* 분석을 위해, 마우스를 참수하여 희생시켰다. 그런 다음 옆구리 종양을 절제하고 이미지화했다.

[0191] 옆구리 종양의 *생체내* 영상화

[0192] 이소성(옆구리) 종양이 있는 누드 마우스는 전형적으로 종양 개시 후 3 내지 6주에 이미지화되었다. 동소성(두개내) 종양이 있는 누드 마우스는 전형적으로 종양 세포 이식 후 7 내지 14일에 이미지화되었다. 형광단-접합된 PTPμ 펩티드를 100μM-200μM로 희석하고 측면 꼬리 정맥을 통해 주사하여 제제의 원하는 용량, 일반적으로 100-400nmol/kg을 투여했다. 녹색 형광 단백질(GFP)-발현 종양 세포를 사용하여 종양 성장 및/또는 이동 모니터링을 용이하게 하는 동물에서, GFP에 대한 스펙트럼 중복이 제한된 형광단을 이용했다. 특정 조직의 생체내 및 생체외 이미지는 내장된 자동-노출 기능과 함께, 주어진 형광단에 대해 제조업체 권장된 여기 및 방출 필터를 갖는 IVIS 스펙트럼 *생체내* 영상화 시스템(Perkin Elmer, 미국 메사추세츠주 월섬 소재)을 사용하여 얻었다. 다음은 다양한 형광단에 사용되는 몇 가지 필터 쌍 예이다: GFP의 경우 465/520; 텍사스 레드, 570/620; Cy5, 640/680; IR800CW, 745/800; 인도시아닌 그린(ICG), 745/820. 기준선 측정을 허용하기 위해 임의의 형광 펩티드를 주입하기 이전에 배경 이미지를 획득했다. 동물을 펩티드를 주사한 후 10분, 필요에 따라 10분 간격으로 최대 2시간까지 영상화했다. 일부 형광 펩티드의 경우, 8시간에서 24시간 사이에 추가 생체내 이미지를 획득했다. 최종 생체내 이미지에 이어 마우스를 안락사시켰다. 옆구리 종양 또는 관심있는 다른 기관과 함께 두개내 종양이 있는 손상되지 않은 뇌를 절제하고 *생체외*에서 이미지화했다. 이미지 분석을 위해 데이터를 LivingImage 소프트웨어(PerkinElmer)로 가져오고 비닝을 1로 설정했다. 관심있는 영역(ROI) 분석을 정의된 크기의 ROI를 사용하여 특정 위치에서, 또는 신체 또는 기관 개요를 나타내는 ROI를 사용하여 전체 마우스 또는 기관에서 얻은 형광 신호를 시험하기 위해 사용하였다. LivingImage 소프트웨어로 계산한 평균 방사 강도 단위를 각 ROI에 대해 얻었다. 각각의 형광 PTPμ 펩티드는 최소 3마리 종양-담지 동물에서 테스트되었다. 마이크로소프트 엑셀과 비쌍의 스튜던트스 t 테스트를 사용하여 통계 분석을 수행했다. 스펙트럼 형광 이미지는 또한 GFP(종양; 여기 = 445-490nm, 방출 = 515nm 롱-패스 필터, 획득 설정 = 10-nm 단계에서 500-720), TR(펩티드; 여기 = 575-605nm, 방출 = 645nm; 획득 설정 = 10-nm 단계에서 630-850) 또는 Alexa-750(펩티드; 여기 = 671-705nm, 방출 = 750nm 롱-패스 필터, 획득 설정 = 10-nm 단계에서 730-950)에 적합한 필터를 사용하는 Maestro FLEX *생체내* 영상화 시스템을 사용하여 획득했다. 획득 설정은 GFP의 경우 53 밀리초, TR 또는 Alexa-750-표지된 펩티드의 경우 1000 밀리초였다. 펩티드 주입 전에, 배경 이미지를 피부를 통해 획득하여 자가형광 스펙트럼을 제공했다. 펩티드 주

입 후, 형광 이미지를 2 내지 3시간 동안 5- 내지 15-분 간격으로 획득하였다. 멀티스펙트럼 형광 이미지는 Maestro 소프트웨어(Cambridge Research & Instrumentation, Inc, 메사추세츠주 워번 소재)를 사용하여 배경을 차감하고 혼합하지 않고 자가형광 동물 신호를 펩티드 신호에서 분광적으로 분리했다. 관심있는 영역(ROI)은 종양 또는 비종양 피부에 걸쳐서 선택되었다. 동물의 표면에서 측정된 광자 단위의 펩티드 신호에 대한 픽셀 값은 이들 ROI 내에서 결정되었다. 더 높은 픽셀 값은 종양의 존재에 해당한다. 종양 ROI에서 픽셀 값을 비종양 ROI 및 펩티드 농도로 정규화한 다음 플로팅했다. 각 PTPμ 펩티드는 옆구리 종양을 함유하는 최소 3마리 동물에서 테스트되었다. 마이크로소프트 엑셀과 비쌍의 스튜던트스 t 테스트를 사용하여 통계 분석을 수행했다.

[0193] 종양의 *생체외* 영상화

[0194] 비결합된 제제의 제거를 허용하기 위해 종양을 담지하는 살아있는 마우스에 SBK 펩티드 제제의 주사 후 *생체외* 영상화를 수행하였다. 비결합된 제제의 제거를 위한 다양한 간격 후, 동물을 희생시키고 *생체외* 광학 영상화 및 조직학을 위해 뇌를 절제하였다. 스펙트럼 또는 MAESTRO FLEX *생체내* 영상화 시스템(Cambridge Research & Instrumentation(CRi), 메사추세츠주 워번 소재)으로 영상화는 이전에 기재된 바와 같이 수행되었다. 절제된 전체 뇌는 기재된 바와 같이 GFP(종양 세포)에 적합한 필터 및 다양한 형광단을 사용하여 이미지화되었다.

[0195] 동소성 이종이식 두개내 종양

[0196] NIH 무흉선 누드 암컷 마우스(NCr-nu/+, NCr-nu/nu)는 무흉선 동물 핵심 시설에서 사육되었고 기관 동물 관리 및 사용 위원회 승인된 동물 프로토콜에 따라 Case Western Reserve University에서 영상화 연구 사례 센터에 수용되었다. 인간 U-87 MG 신경교종 세포는 American Type Culture Collection에서 수득했다. CNS-1 설치류 신경교종 세포는 Mariano S. Viapiano에서 수득했다. SJ-GBM2 세포는 GBM이 있는 사후 5-년령 여성 환자에서 유래되었고 Children's Oncology Group Cell Line & Xenograft Repository에서 수득했다. 지시된 경우, 세포를 렌티바이러스로 감염시켜 녹색 형광 단백질(GFP) 또는 m-Cherry를 발현시키고 종양 세포의 두개내 이식을 기재된 바와 같이 수행하였다. 간략하게, 6 내지 7주령 마우스를 마취시키고 정위 설치류 프레임(David Kopf Instruments, 캘리포니아주 투정가 소재)에 장착하였다. 작은 버 구멍을 브레그마에서 전방 0.7㎜ 및 측면 2㎜에 만들었다. 세포를 두개내 이식을 위해 수확하고 10μL 주사기를 사용하여 경막에서 -3㎜ 깊이의 우측 선조체 안으로 침착시켰다. 총 2 x 10^5 U-87 MG 세포, 4.5 x 10^4 CNS-1 세포 또는 3 x 10^5 SJ-GBM2 세포를 주입하였다. 바늘을 천천히 빼내고 봉합사로 절개부를 봉합했다. 마우스를 하기 기재된 바와 같이 영상화한 다음 종양 이식 후 8-21일에 희생시켰다. 뇌 조직을 영상화 및 조직학적 처리를 위해 수집했다.

[0197] 두개내 종양의 *생체내 표지화*

[0198] 두개내 종양이 있는 누드 마우스를 GBM 세포 이식 후 9 내지 12일에 이미지화했다. 형광단 접합된 PTPμ 펩티드는 꼬리 정맥을 통해 주입되었다. 비결합된 PTPμ 펩티드의 제거를 위해 25-분 인큐베이션 후, 동물을 희생시키고 뇌를 제거하고 전체 또는 1-㎜ 간격으로 관상 절편으로 슬라이스하여 이미지화했다. 종양을 함유하는 개별 뇌 절편을 검은색 슬라이드 상에 놓고 상기에 기재된 바와 같이 스펙트럼 또는 Maestro FLEX *생체내* 영상화 시스템을 사용하여 검사했다. 두개내 종양을 함유하는 처리되지 않은 뇌를 사용하여 자가형광 스펙트럼을 제공했다. ROI는 각 뇌 슬라이스의 종양 영역에 걸쳐서 선택되었다. 슬라이스에서 측정된 광자 단위의 펩티드 신호에 대한 픽셀 값은 이들 ROI 내에서 결정되었다. 다중 스펙트럼 형광 이미지는 이전에 기재된 바와 같이 Maestro 소프트웨어를 사용하여 배경-차감되고 분석되었다. 마이크로소프트 엑셀과 비쌍의 스튜던트스 t 테스트를 사용하여 통계 분석을 수행했다.

[0199] 결과

[0200] 도 1 내지 7은 이소성 이종이식 옆구리 U87 종양 임플란트를 갖는 마우스에 투여된 다양한 영상화제의 결합 및 *생체내* 평균 복사 효율을 비교한다. 영상화제는 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 SBK 표적화 펩티드 또는 형광단에 직접적으로 연결되거나 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서 상의 대조 스크램블 펩티드를 포함한다.

[0201] 도 1은 이소성 이종이식 옆구리 U87 종양 이식을 가진 마우스에 투여된 제1 제제(펩티드 스페이서 없이 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 1), 제2 제제(폴리글리신 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 2), 및 대조군 제제(폴리글리신 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 것)의 *생체내* 평균 복사 효율을 나타내는 플롯을 예시한다. 마우스의 옆구리 종양의 *생체내* 영상화는 폴리글리신 펩티드 스페이서를 포함하는 제2 제제가 스페이서 없는 제1 제제 및 폴리글리신 펩티드 스페이서를 포

함하는 대조군 제제에 비해 증가된 평균 복사 효율을 가짐을 보여준다.

[0202] 도 2는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스 또는 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 옆구리 U87 종양 임플란트를 갖는 마우스에 투여된 제2 제제(폴리글리신 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 2) 및 제3 제제(글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3)의 *생체내* 평균 복사 효율을 나타내는 플롯을 예시한다. U87 옆구리 종양 및 PTPmu를 과발현하는 U87 옆구리 종양의 *생체내* 영상화는 글리신/세린 펩티드 스페이서를 포함하는 제3 제제가 폴리글리신 스페이서를 갖는 제2 제제에 비해, U87 옆구리 종양 및 PTPmu를 과발현하는 U87 옆구리 종양 둘 모두에서 증가된 평균 복사 효율을 가짐을 보여준다.

[0203] 도 3은 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트가 있는 마우스 또는 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 옆구리 U87 종양 임플란트가 있는 마우스에 투여된 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3) 및 제4 제제(제2 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 4)의 *생체내* 평균 복사 효율을 나타내는 플롯을 예시한다.

[0204] 도 4는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제1 제제(펩티드 스페이서 없이 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 1) 및 대조군 제제(펩티드 1의 폴리글리신 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 1)의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

[0205] 도 5는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제2 제제(폴리글리신 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 2), 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3) 및 대조군 제제(펩티드 2의 폴리글리신 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 2, 및 펩티드 3의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 3)의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

[0206] 도 6은 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제2 제제(폴리글리신 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 2), 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3) 및 대조군 제제(펩티드 2의 폴리글리신 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 2, 및 펩티드 3의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 3)의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

[0207] 도 7은 PTPmu를 과발현하는 이소성 이종이식 U87 옆구리 종양 임플란트를 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3), 제4 제제(제2 글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 4) 및 대조군 제제(펩티드 3의 폴리글리신 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 3, 및 펩티드 4의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 4)의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

[0208] 도 8 내지 12는 동소성 이종이식 U87 두개내 종양을 갖는 마우스에 투여된 다양한 영상화제의 결합 및 *생체내* 평균 복사 효율을 비교한다. 영상화제는 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 SBK 표적화 펩티드, 또는 형광단에 직접적으로 연결되거나 폴리글리신 또는 글리신/세린 스페이서 상으로 연결된 대조군 스크램블된 펩티드를 포함한다.

[0209] 도 8은 동소성 이종이식 U87 두개내 종양을 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 대조군 제제(폴리글리신 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 것)와 비교하여 제1 제제(펩티드 스페이서 없이 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 1)의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

[0210] 도 9는 동소성 이종이식 U87 두개내 종양을 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 대조군 제제(펩티드 3의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 3)와 비교하여 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3)의 평균 복사 효율을 나타내는 *생체외* 이미지 및 그래프를 예시한다.

[0211] 도 10은 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3), 제4 제제(제2 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 4), 및 대조군 제제(펩티드 3의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 3, 및 펩티드 4의 글리신/세린 스페이서로

형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 4)의 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 동소성 이종이식 U87 두개내 종양 또는 동소성 이종이식 LN229 두개내 종양의 *생체외* 이미지를 예시한다.

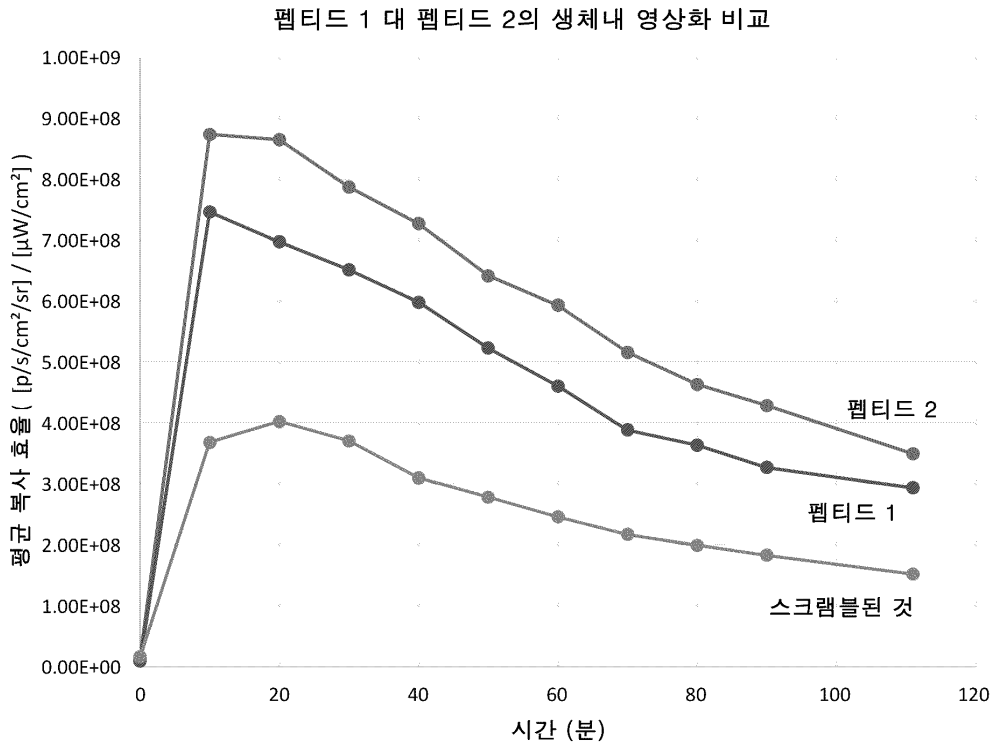
[0212] 도 11은 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3), 제4 제제(제2 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 4), 및 대조군 제제(펩티드 3의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 3, 및 펩티드 4의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 4)의 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 뇌의 흑백 사진상에 중첩된 *생체외* 마에스트로 이미지를 예시한다.

[0213] 도 12는 동소성 이종이식 U87 두개내 종양을 갖는 마우스에 대한 *생체내* 투여 후 제3 제제(글리신/세린 펩티드 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 3), 제4 제제(제2 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 SBK를 포함하는 펩티드 4), 및 대조군 제제(펩티드 3의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 3, 및 펩티드 4의 글리신/세린 스페이서로 형광단에 연결된 스크램블된 펩티드를 포함하는 스크램블된 4)의 최대 신호 강도를 나타내는 그래프를 예시한다.

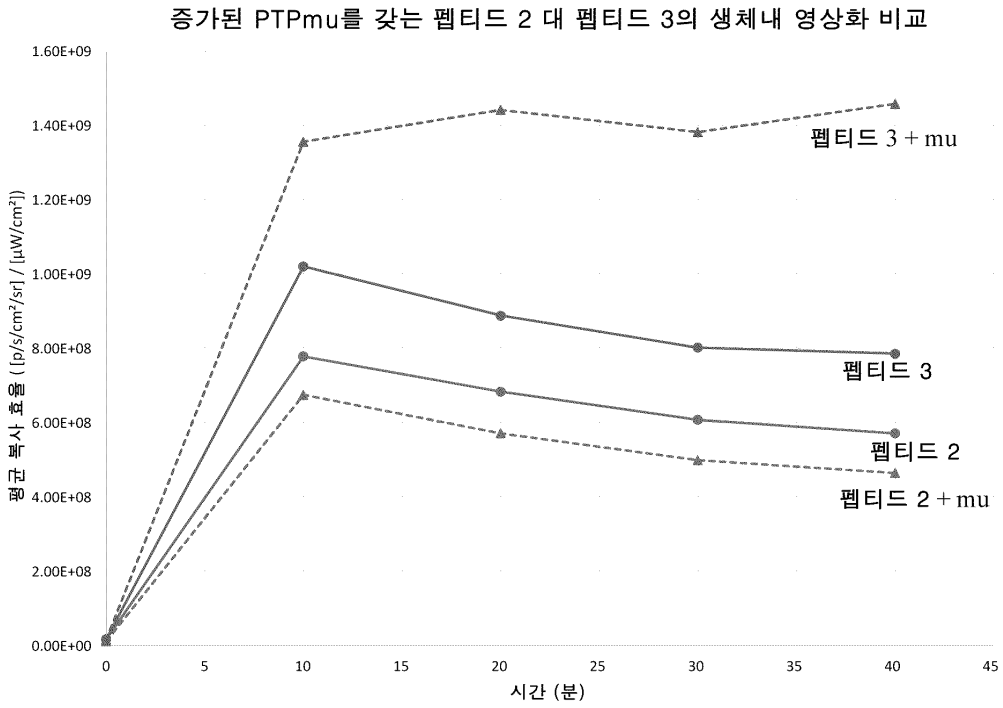
[0214] 본 발명은 특히 그의 바람직한 실시형태를 참조하여 도시되고 기재되었지만, 당업자는 형태 및 세부사항에서 다양한 변경이 첨부된 청구항에 의해 포괄되는 발명의 범주를 벗어남이 없이 그 안에서 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 전술한 명세서에 인용된 모든 특허, 간행물 및 참고문헌은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

도면

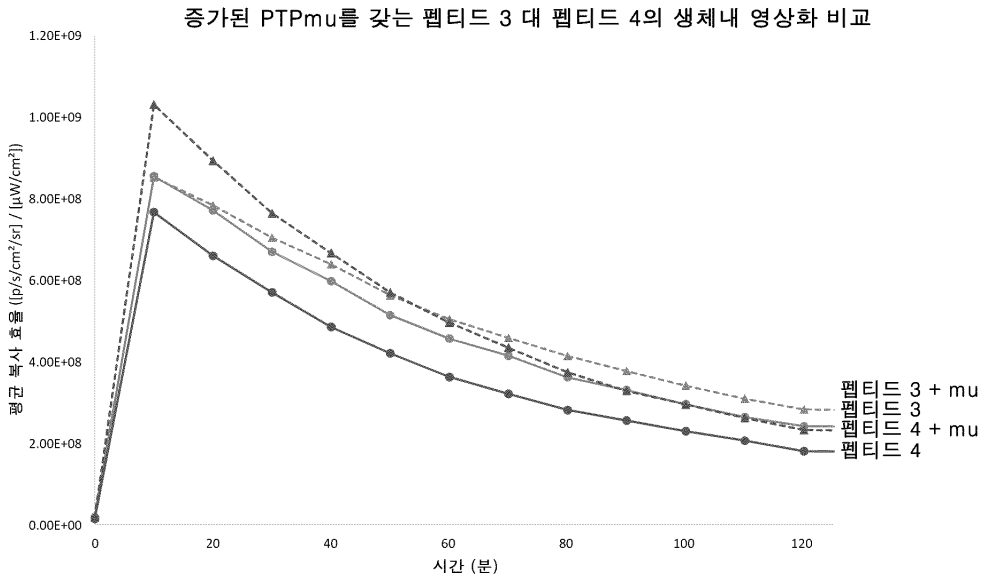
도면1



도면2

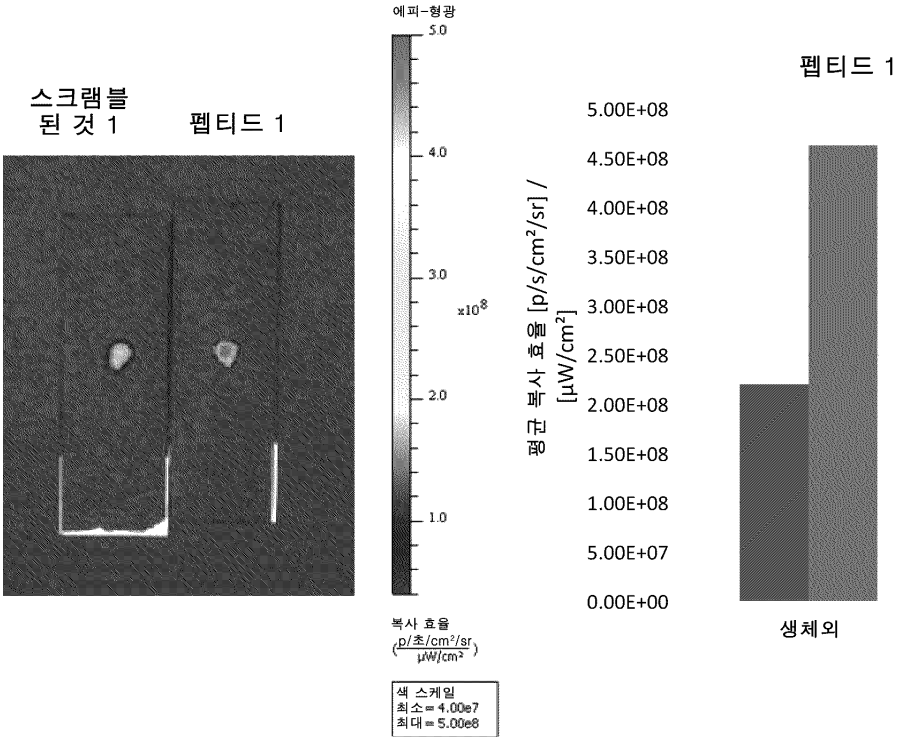

증가된 PTPmu를 갖는 펩티드 2 대 펩티드 3의 생체내 영상화 비교
평균 복사 효율 ([p/s/cm²/sr] / [μW/cm²])
1.60E+09
1.40E+09
1.20E+09
1.00E+09
8.00E+08
6.00E+08
4.00E+08
2.00E+08
0.00E+00
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
시간 (분)
펩티드 3 + mu
펩티드 3
펩티드 2
펩티드 2 + mu

도면3


증가된 PTPmu를 갖는 펩티드 3 대 펩티드 4의 생체내 영상화 비교
평균 복사 효율 ([p/s/cm²/sr] / [μW/cm²])
1.20E+09
1.00E+09
8.00E+08
6.00E+08
4.00E+08
2.00E+08
0.00E+00
0
20
40
60
80
100
120
시간 (분)
펩티드 3 + mu
펩티드 3
펩티드 4 + mu
펩티드 4

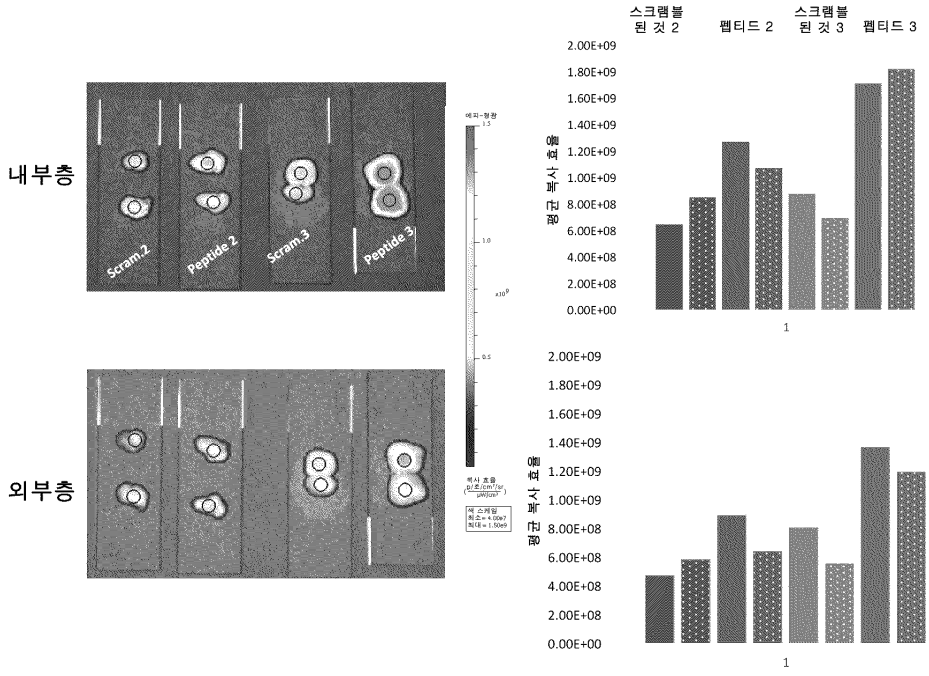
도면4

생체내 투여 후 펩티드 1의 생체외 영상화



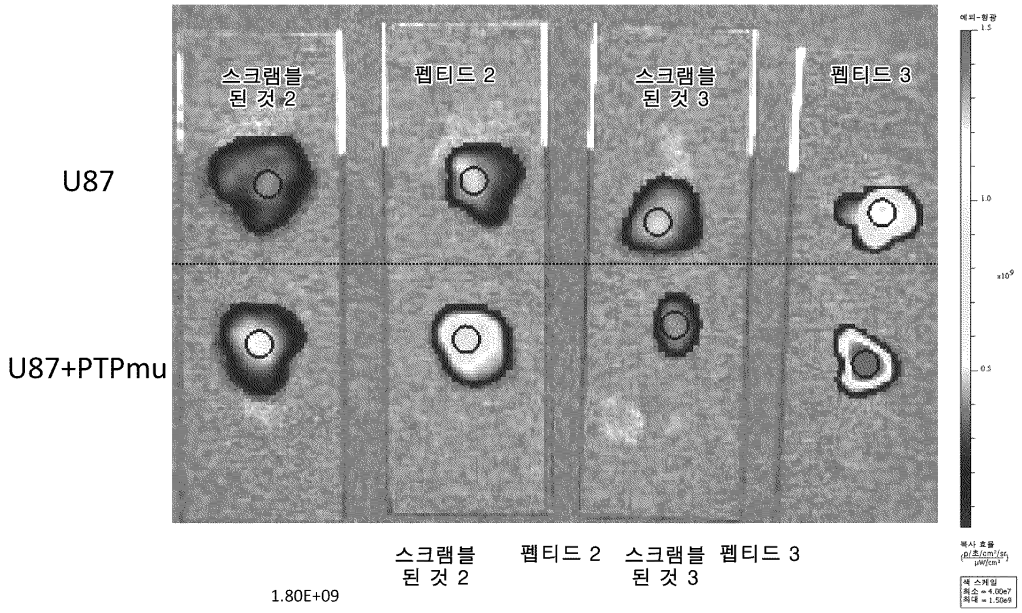
도면5

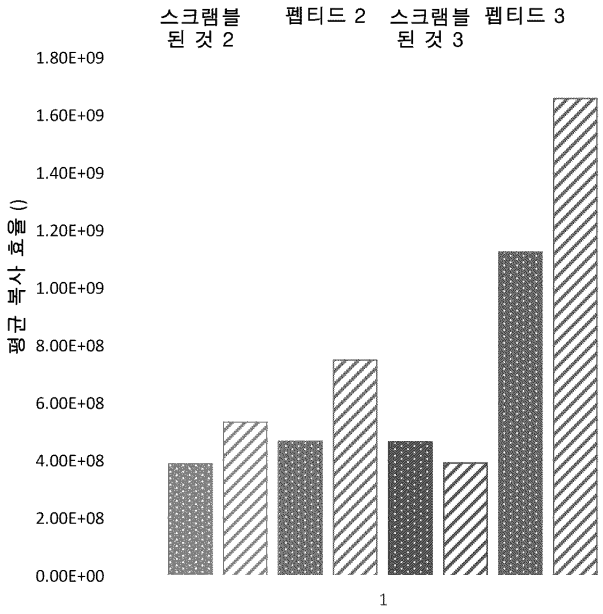
생체내 투여 후 펩티드 2 대 펩티드 3의 생체외 영상화



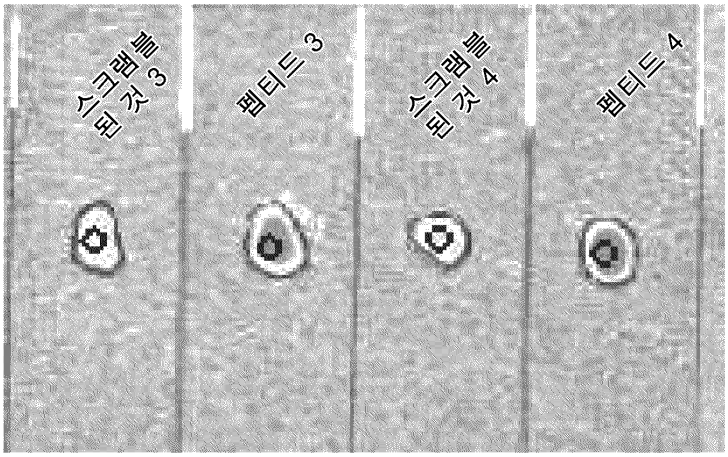
도면6

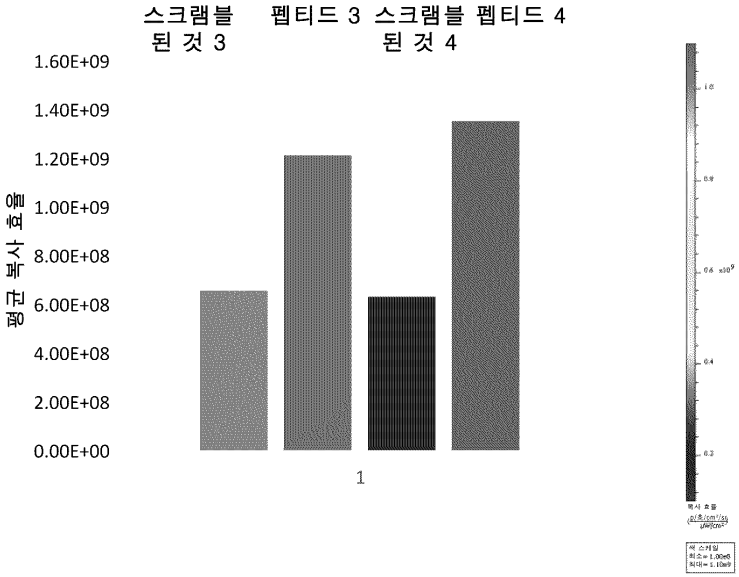
증가된 PTPmu를 갖는- 생체내 투여 후
펩티드 2 및 펩티드 3의 생체외 영상화



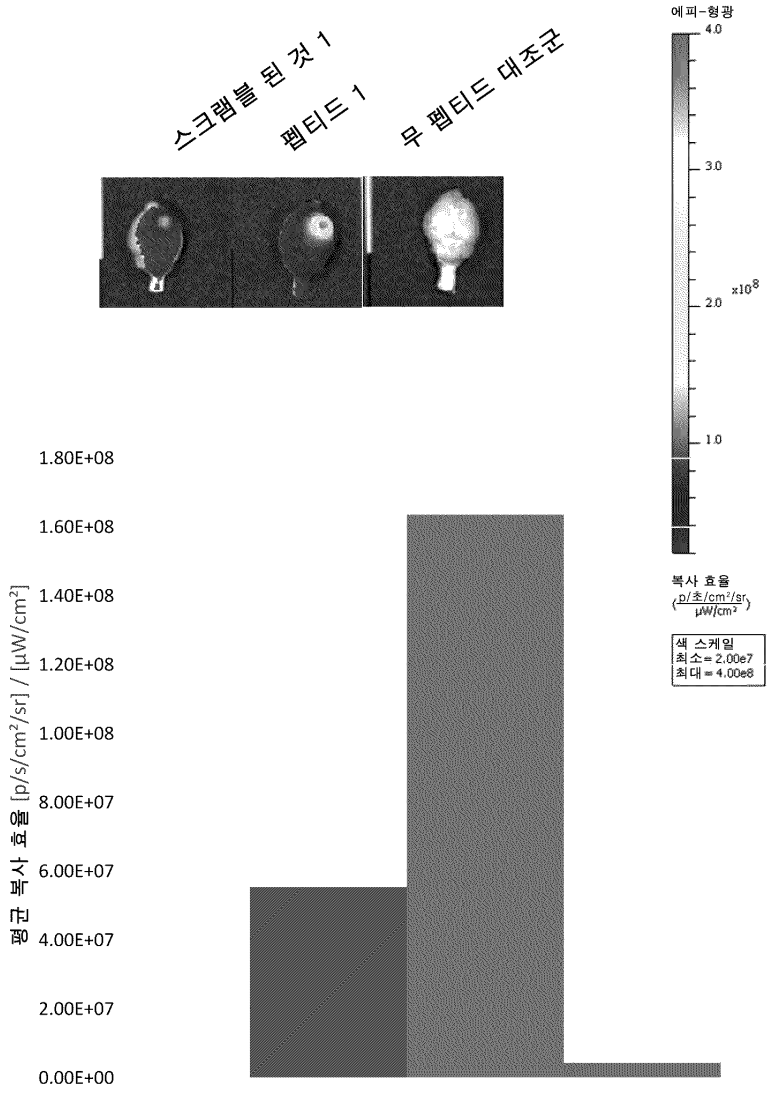


도면7

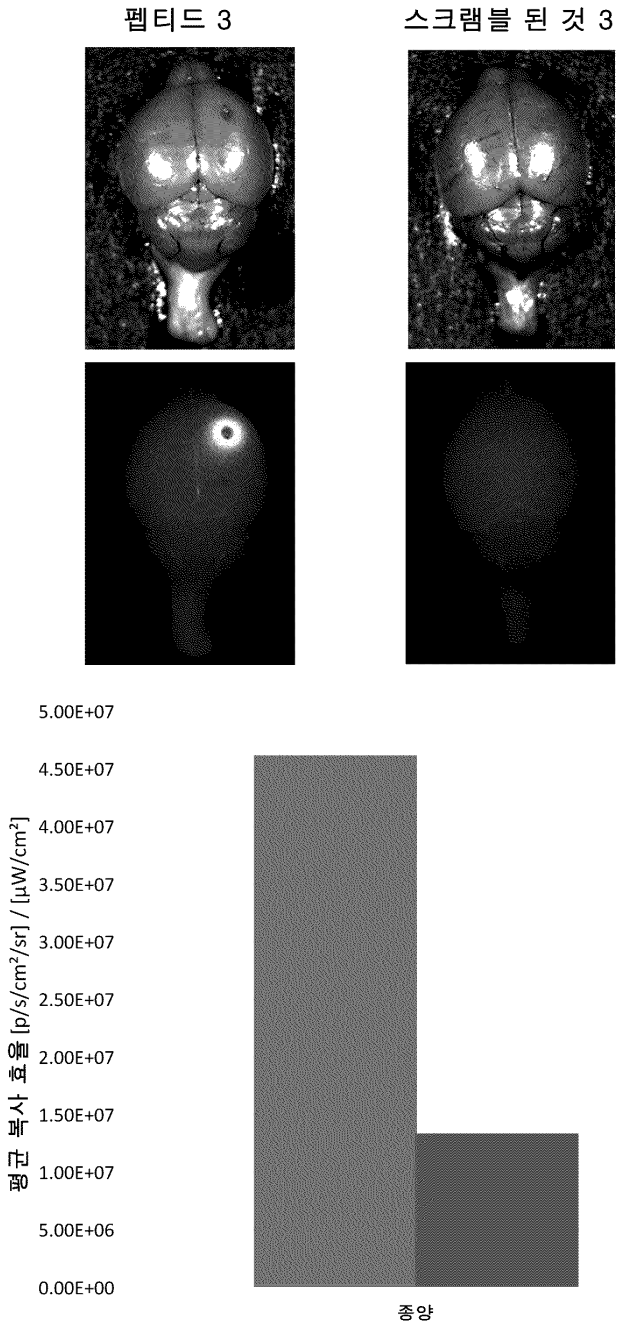

스크램블 된 것 3
펩티드 3
스크램블 된 것 4
펩티드 4


스크램블 된 것 3
펩티드 3
스크램블 된 것 4
펩티드 4
1.60E+09
1.40E+09
1.20E+09
1.00E+09
8.00E+08
6.00E+08
4.00E+08
2.00E+08
0.00E+00
평균 형광 효율
1

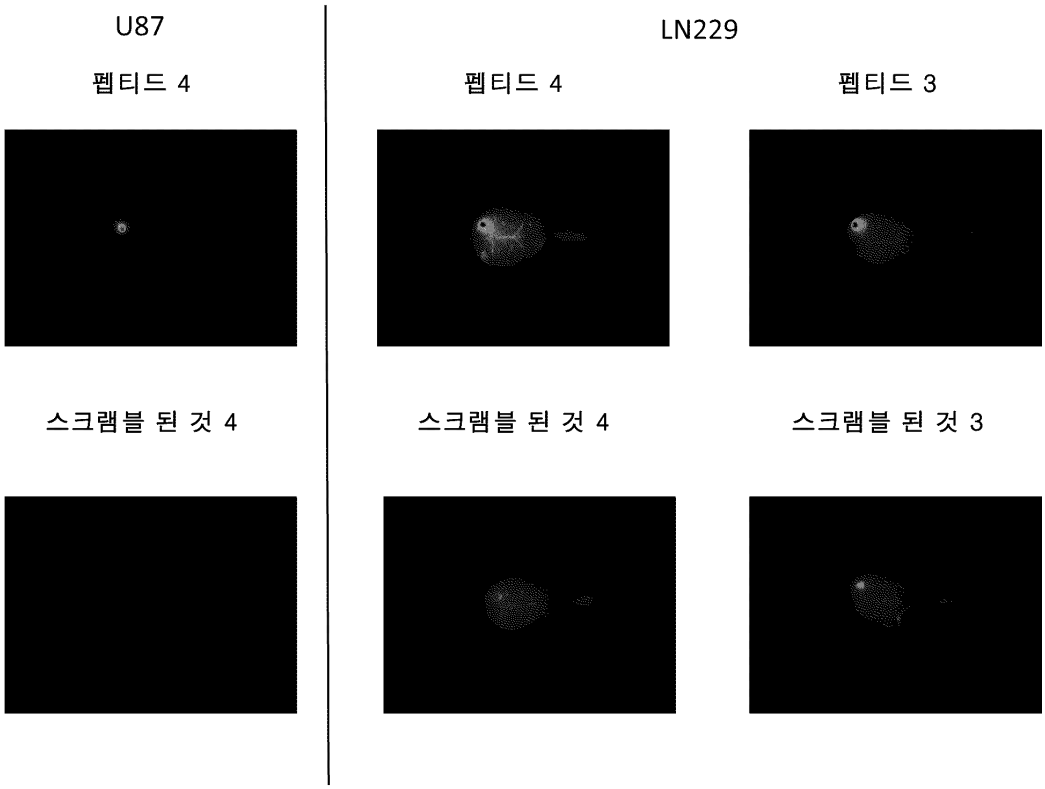
도면8


스크램블 된 것 1
펩티드 1
무 펩티드 대조군
에피-형광
4.0
3.0
2.0
1.0
x10^8
복사 효율
(p/초/cm²/sr / μW/cm²)
색 스케일
최소 = 2.00e7
최대 = 4.00e8
평균 복사 효율 [p/s/cm²/sr] / [μW/cm²]
1.80E+08
1.60E+08
1.40E+08
1.20E+08
1.00E+08
8.00E+07
6.00E+07
4.00E+07
2.00E+07
0.00E+00

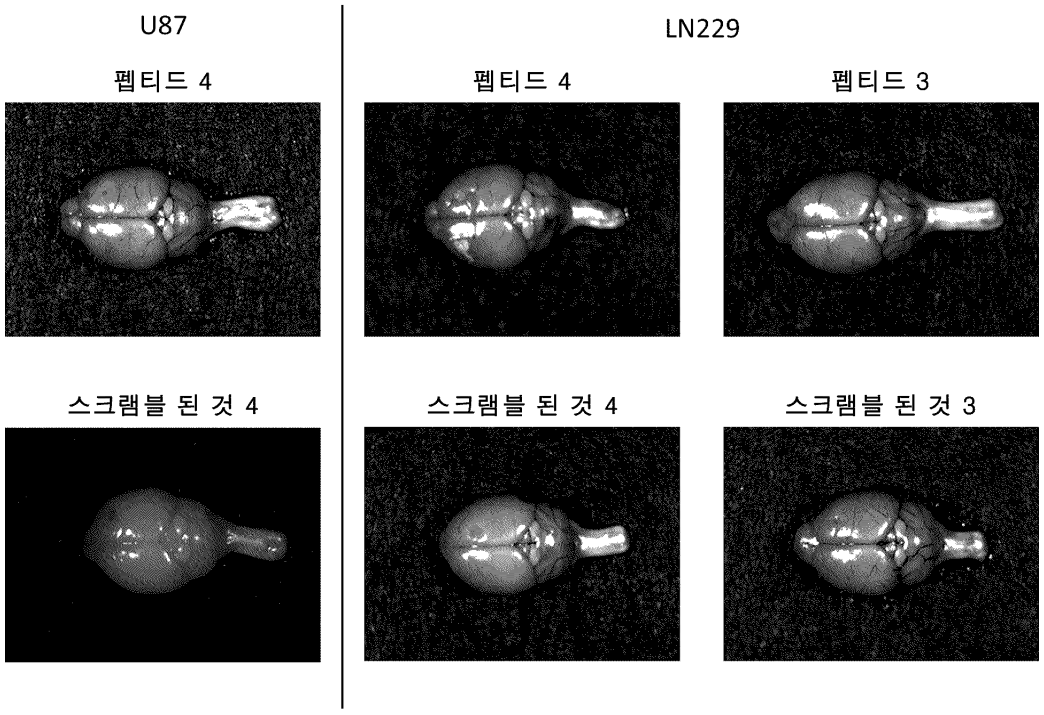
도면9


펩티드 3
스크램블 된 것 3
5.00E+07
4.50E+07
4.00E+07
3.50E+07
3.00E+07
2.50E+07
2.00E+07
1.50E+07
1.00E+07
5.00E+06
0.00E+00
평균 복사 효율 [p/s/cm²/sr] / [µW/cm²]
종양

도면10

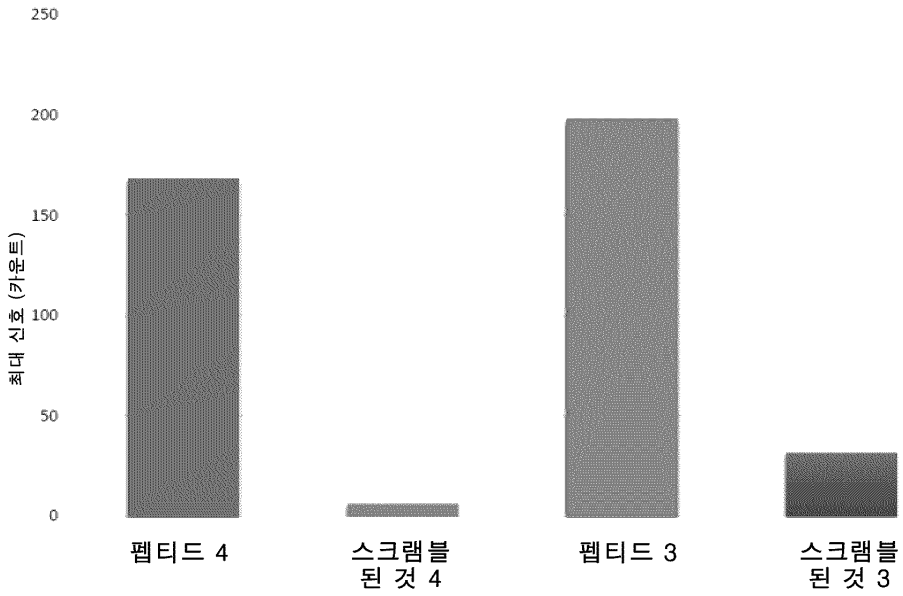


도면11



각 뇌의 BW 사진 상에 중첩된 마에스트로 이미지

도면12



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY

Susann, BRADY-KALNAY

<120> METHODS AND AGENTS FOR THE DETECTION AND TREATMENT OF CANCER

<130> CWR-029758WO ORD

<150> 63/062,053

<151> 2020-08-06

<160> 47

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1465

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Gly Leu Gly Thr Cys Leu Ala Thr Leu Ala Gly Leu Leu Leu

1 5 10 15

Thr Ala Ala Gly Glu Thr Phe Ser Gly Gly Cys Leu Phe Asp Glu Pro

20 25 30

Tyr Ser Thr Cys Gly Tyr Ser Gln Ser Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp

35 40 45

Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp Pro Trp Met Pro

50 55 60

Ser Gly Ser Phe Met Leu Val Asn Ala Ser Gly Arg Pro Glu Gly Gln

65 70 75 80

Arg Ala His Leu Leu Leu Pro Gln Leu Lys Glu Asn Asp Thr His Cys

85 90 95

Ile Asp Phe His Tyr Phe Val Ser Ser Lys Ser Asn Ser Pro Pro Gly

100 105 110

Leu Leu Asn Val Tyr Val Lys Val Asn Asn Gly Pro Leu Gly Asn Pro

115 120 125

Ile Trp Asn Ile Ser Gly Asp Pro Thr Arg Thr Trp Asn Arg Ala Glu

130 135 140

Leu Ala Ile Ser Thr Phe Trp Pro Asn Phe Tyr Gln Val Ile Phe Glu

145 150 155 160

Val Ile Thr Ser Gly His Gln Gly Tyr Leu Ala Ile Asp Glu Val Lys

165 170 175

Val Leu Gly His Pro Cys Thr Arg Thr Pro His Phe Leu Arg Ile Gln

180 185 190

Asn Val Glu Val Asn Ala Gly Gln Phe Ala Thr Phe Gln Cys Ser Ala

195 200 205

Ile Gly Arg Thr Val Ala Gly Asp Arg Leu Trp Leu Gln Gly Ile Asp

210 215 220

Val Arg Asp Ala Pro Leu Lys Glu Ile Lys Val Thr Ser Ser Arg Arg

225 230 235 240

Phe Ile Ala Ser Phe Asn Val Val Asn Thr Thr Lys Arg Asp Ala Gly

245 250 255

Lys Tyr Arg Cys Met Ile Arg Thr Glu Gly Gly Val Gly Ile Ser Asn

260 265 270

Tyr Ala Glu Leu Val Val Lys Glu Pro Pro Val Pro Ile Ala Pro Pro

275 280 285

Gln Leu Ala Ser Val Gly Ala Thr Tyr Leu Trp Ile Gln Leu Asn Ala
290 295 300
Asn Ser Ile Asn Gly Asp Gly Pro Ile Val Ala Arg Glu Val Glu Tyr
305 310 315 320
Cys Thr Ala Ser Gly Ser Trp Asn Asp Arg Gln Pro Val Asp Ser Thr
325 330 335
Ser Tyr Lys Ile Gly His Leu Asp Pro Asp Thr Glu Tyr Glu Ile Ser

340 345 350
Val Leu Leu Thr Arg Pro Gly Glu Gly Gly Thr Gly Ser Pro Gly Pro
355 360 365
Ala Leu Arg Thr Arg Thr Lys Cys Ala Asp Pro Met Arg Gly Pro Arg
370 375 380
Lys Leu Glu Val Val Glu Val Lys Ser Arg Gln Ile Thr Ile Arg Trp
385 390 395 400
Glu Pro Phe Gly Tyr Asn Val Thr Arg Cys His Ser Tyr Asn Leu Thr

405 410 415
Val His Tyr Cys Tyr Gln Val Gly Gly Gln Glu Gln Val Arg Glu Glu
420 425 430
Val Ser Trp Asp Thr Glu Asn Ser His Pro Gln His Thr Ile Thr Asn
435 440 445
Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Val Ser Val Lys Leu Ile Leu Met Asn Pro
450 455 460
Glu Gly Arg Lys Glu Ser Gln Glu Leu Ile Val Gln Thr Asp Glu Asp

465 470 475 480
Leu Pro Gly Ala Val Pro Thr Glu Ser Ile Gln Gly Ser Thr Phe Glu
485 490 495
Glu Lys Ile Phe Leu Gln Trp Arg Glu Pro Thr Gln Thr Tyr Gly Val
500 505 510
Ile Thr Leu Tyr Glu Ile Thr Tyr Lys Ala Val Ser Ser Phe Asp Pro
515 520 525
Glu Ile Asp Leu Ser Asn Gln Ser Gly Arg Val Ser Lys Leu Gly Asn

530 535 540

Glu Thr His Phe Leu Phe Phe Gly Leu Tyr Pro Gly Thr Thr Tyr Ser

545 550 555 560

Phe Thr Ile Arg Ala Ser Thr Ala Lys Gly Phe Gly Pro Pro Ala Thr

565 570 575

Asn Gln Phe Thr Thr Lys Ile Ser Ala Pro Ser Met Pro Ala Tyr Glu

580 585 590

Leu Glu Thr Pro Leu Asn Gln Thr Asp Asn Thr Val Thr Val Met Leu

595 600 605

Lys Pro Ala His Ser Arg Gly Ala Pro Val Ser Val Tyr Gln Ile Val

610 615 620

Val Glu Glu Glu Arg Pro Arg Arg Thr Lys Lys Thr Thr Glu Ile Leu

625 630 635 640

Lys Cys Tyr Pro Val Pro Ile His Phe Gln Asn Ala Ser Leu Leu Asn

645 650 655

Ser Gln Tyr Tyr Phe Ala Ala Glu Phe Pro Ala Asp Ser Leu Gln Ala

660 665 670

Ala Gln Pro Phe Thr Ile Gly Asp Asn Lys Thr Tyr Asn Gly Tyr Trp

675 680 685

Asn Thr Pro Leu Leu Pro Tyr Lys Ser Tyr Arg Ile Tyr Phe Gln Ala

690 695 700

Ala Ser Arg Ala Asn Gly Glu Thr Lys Ile Asp Cys Val Gln Val Ala

705 710 715 720

Thr Lys Gly Ala Ala Thr Pro Lys Pro Val Pro Glu Pro Glu Lys Gln

725 730 735

Thr Asp His Thr Val Lys Ile Ala Gly Val Ile Ala Gly Ile Leu Leu

740 745 750

Phe Val Ile Ile Phe Leu Gly Val Val Leu Val Met Lys Lys Arg Lys

755 760 765

Leu Ala Lys Lys Arg Lys Glu Thr Met Ser Ser Thr Arg Gln Glu Met

770 775 780

Thr Val Met Val Asn Ser Met Asp Lys Ser Tyr Ala Glu Gln Gly Thr

785 790 795 800

Asn Cys Asp Glu Ala Phe Ser Phe Met Asp Thr His Asn Leu Asn Gly

805 810 815

Arg Ser Val Ser Ser Pro Ser Ser Phe Thr Met Lys Thr Asn Thr Leu

820 825 830

Ser Thr Ser Val Pro Asn Ser Tyr Tyr Pro Asp Pro Phe Val Pro Thr

835 840 845

Ala Ile Leu Val Pro Ile Asn Asp Glu Thr His Thr Met Ala Ser Asp

850 855 860

Thr Ser Ser Leu Val Gln Ser His Thr Tyr Lys Lys Arg Glu Pro Ala

865 870 875 880

Asp Val Pro Tyr Gln Thr Gly Gln Leu His Pro Ala Ile Arg Val Ala

885 890 895

Asp Leu Leu Gln His Ile Thr Gln Met Lys Cys Ala Glu Gly Tyr Gly

900 905 910

Phe Lys Glu Glu Tyr Glu Ser Phe Phe Glu Gly Gln Ser Ala Pro Trp

915 920 925

Asp Ser Ala Lys Lys Asp Glu Asn Arg Met Lys Asn Arg Tyr Gly Asn

930 935 940

Ile Ile Ala Tyr Asp His Ser Arg Val Arg Leu Gln Thr Ile Glu Gly

945 950 955 960

Asp Thr Asn Ser Asp Tyr Ile Asn Gly Asn Tyr Ile Asp Gly Tyr His

965 970 975

Arg Pro Asn His Tyr Ile Ala Thr Gln Gly Pro Met Gln Glu Thr Ile

980 985 990

Tyr Asp Phe Trp Arg Met Val Trp His Glu Asn Thr Ala Ser Ile Ile

995 1000 1005

Met Val Thr Asn Leu Val Glu Val Gly Arg Val Lys Cys Cys Lys

1010 1015 1020

Tyr Trp Pro Asp Asp Thr Glu Ile Tyr Lys Asp Ile Lys Val Thr

1025 1030 1035

Leu Ile Glu Thr Glu Leu Leu Ala Glu Tyr Val Ile Arg Thr Phe

1040 1045 1050

Ala Val Glu Lys Arg Gly Val His Glu Ile Arg Glu Ile Arg Gln

1055 1060 1065

Phe His Phe Thr Gly Trp Pro Asp His Gly Val Pro Tyr His Ala

1070 1075 1080

Thr Gly Leu Leu Gly Phe Val Arg Gln Val Lys Ser Lys Ser Pro

1085 1090 1095

Pro Ser Ala Gly Pro Leu Val Val His Cys Ser Ala Gly Ala Gly

1100 1105 1110

Arg Thr Gly Cys Phe Ile Val Ile Asp Ile Met Leu Asp Met Ala

1115 1120 1125

Glu Arg Glu Gly Val Val Asp Ile Tyr Asn Cys Val Arg Glu Leu

1130 1135 1140

Arg Ser Arg Arg Val Asn Met Val Gln Thr Glu Glu Gln Tyr Val

1145 1150 1155

Phe Ile His Asp Ala Ile Leu Glu Ala Cys Leu Cys Gly Asp Thr

1160 1165 1170

Ser Val Pro Ala Ser Gln Val Arg Ser Leu Tyr Tyr Asp Met Asn

1175 1180 1185

Lys Leu Asp Pro Gln Thr Asn Ser Ser Gln Ile Lys Glu Glu Phe

1190 1195 1200

Arg Thr Leu Asn Met Val Thr Pro Thr Leu Arg Val Glu Asp Cys

1205 1210 1215

Ser Ile Ala Leu Leu Pro Arg Asn His Glu Lys Asn Arg Cys Met

1220 1225 1230

Asp Ile Leu Pro Pro Asp Arg Cys Leu Pro Phe Leu Ile Thr Ile

1235 1240 1245

Asp Gly Glu Ser Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ala Leu Met Asp Ser

1250 1255 1260

Tyr Lys Gln Pro Ser Ala Phe Ile Val Thr Gln His Pro Leu Pro

1265 1270 1275

Asn Thr Val Lys Asp Phe Trp Arg Leu Val Leu Asp Tyr His Cys

1280 1285 1290

Thr Ser Val Val Met Leu Asn Asp Val Asp Pro Ala Gln Leu Cys

1295 1300 1305

Pro Gln Tyr Trp Leu Glu Asn Gly Val His Arg His Gly Pro Ile

1310 1315 1320

Gln Val Glu Phe Val Ser Ala Asp Leu Glu Glu Asp Ile Ile Ser

1325 1330 1335

Arg Ile Phe Arg Ile Tyr Asn Ala Ala Arg Pro Gln Asp Gly Tyr

1340 1345 1350

Arg Met Val Gln Gln Phe Gln Phe Leu Gly Trp Pro Met Tyr Arg

1355 1360 1365

Asp Thr Pro Val Ser Lys Arg Ser Phe Leu Lys Leu Ile Arg Gln

1370 1375 1380

Val Asp Lys Trp Gln Glu Glu Tyr Asn Gly Gly Glu Gly Arg Thr

1385 1390 1395

Val Val His Cys Leu Asn Gly Gly Gly Arg Ser Gly Thr Phe Cys

1400 1405 1410

Ala Ile Ser Ile Val Cys Glu Met Leu Arg His Gln Arg Thr Val

1415 1420 1425

Asp Val Phe His Ala Val Lys Thr Leu Arg Asn Asn Lys Pro Asn

1430 1435 1440

Met Val Asp Leu Leu Asp Gln Tyr Lys Phe Cys Tyr Glu Val Ala

1445 1450 1455

Leu Glu Tyr Leu Asn Ser Gly

1460 1465

<210> 2

<211> 477

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Gly Leu Gly Thr Cys Leu Ala Thr Leu Ala Gly Leu Leu Leu
1 5 10 15

Thr Ala Ala Gly Glu Thr Phe Ser Gly Gly Cys Leu Phe Asp Glu Pro
20 25 30

Tyr Ser Thr Cys Gly Tyr Ser Gln Ser Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp
35 40 45

Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp Pro Trp Met Pro

50 55 60

Ser Gly Ser Phe Met Leu Val Asn Ala Ser Gly Arg Pro Glu Gly Gln
65 70 75 80

Arg Ala His Leu Leu Leu Pro Gln Leu Lys Glu Asn Asp Thr His Cys
85 90 95

Ile Asp Phe His Tyr Phe Val Ser Ser Lys Ser Asn Ser Pro Pro Gly
100 105 110

Leu Leu Asn Val Tyr Val Lys Val Asn Asn Gly Pro Leu Gly Asn Pro

115 120 125

Ile Trp Asn Ile Ser Gly Asp Pro Thr Arg Thr Trp Asn Arg Ala Glu
130 135 140

Leu Ala Ile Ser Thr Phe Trp Pro Asn Phe Tyr Gln Val Ile Phe Glu
145 150 155 160

Val Ile Thr Ser Gly His Gln Gly Tyr Leu Ala Ile Asp Glu Val Lys
165 170 175

Val Leu Gly His Pro Cys Thr Arg Thr Pro His Phe Leu Arg Ile Gln

180 185 190

Asn Val Glu Val Asn Ala Gly Gln Phe Ala Thr Phe Gln Cys Ser Ala
195 200 205

Ile Gly Arg Thr Val Ala Gly Asp Arg Leu Trp Leu Gln Gly Ile Asp
210 215 220

Val Arg Asp Ala Pro Leu Lys Glu Ile Lys Val Thr Ser Ser Arg Arg
225 230 235 240

Phe Ile Ala Ser Phe Asn Val Val Asn Thr Thr Lys Arg Asp Ala Gly

245 250 255

Lys Tyr Arg Cys Met Ile Arg Thr Glu Gly Gly Val Gly Ile Ser Asn

260 265 270

Tyr Ala Glu Leu Val Val Lys Glu Pro Pro Val Pro Ile Ala Pro Pro

275 280 285

Gln Leu Ala Ser Val Gly Ala Thr Tyr Leu Trp Ile Gln Leu Asn Ala

290 295 300

Asn Ser Ile Asn Gly Asp Gly Pro Ile Val Ala Arg Glu Val Glu Tyr

305 310 315 320

Cys Thr Ala Ser Gly Ser Trp Asn Asp Arg Gln Pro Val Asp Ser Thr

325 330 335

Ser Tyr Lys Ile Gly His Leu Asp Pro Asp Thr Glu Tyr Glu Ile Ser

340 345 350

Val Leu Leu Thr Arg Pro Gly Glu Gly Gly Thr Gly Ser Pro Gly Pro

355 360 365

Ala Leu Arg Thr Arg Thr Lys Cys Ala Asp Pro Met Arg Gly Pro Arg

370 375 380

Lys Leu Glu Val Val Glu Val Lys Ser Arg Gln Ile Thr Ile Arg Trp

385 390 395 400

Glu Pro Phe Gly Tyr Asn Val Thr Arg Cys His Ser Tyr Asn Leu Thr

405 410 415

Val His Tyr Cys Tyr Gln Val Gly Gly Gln Glu Gln Val Arg Glu Glu

420 425 430

Val Ser Trp Asp Thr Glu Asn Ser His Pro Gln His Thr Ile Thr Asn

435 440 445

Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Val Ser Val Lys Leu Ile Leu Met Asn Pro

450 455 460

Glu Gly Arg Lys Glu Ser Gln Glu Leu Ile Val Gln Thr

465 470 475

<210> 3

<211> 280

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Arg Gly Leu Gly Thr Cys Leu Ala Thr Leu Ala Gly Leu Leu Leu
1 5 10 15
Thr Ala Ala Gly Glu Thr Phe Ser Gly Gly Cys Leu Phe Asp Glu Pro

20 25 30
Tyr Ser Thr Cys Gly Tyr Ser Gln Ser Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp
35 40 45
Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp Pro Trp Met Pro
50 55 60
Ser Gly Ser Phe Met Leu Val Asn Ala Ser Gly Arg Pro Glu Gly Gln
65 70 75 80
Arg Ala His Leu Leu Leu Pro Gln Leu Lys Glu Asn Asp Thr His Cys

85 90 95
Ile Asp Phe His Tyr Phe Val Ser Ser Lys Ser Asn Ser Pro Pro Gly
100 105 110
Leu Leu Asn Val Tyr Val Lys Val Asn Asn Gly Pro Leu Gly Asn Pro
115 120 125
Ile Trp Asn Ile Ser Gly Asp Pro Thr Arg Thr Trp Asn Arg Ala Glu
130 135 140
Leu Ala Ile Ser Thr Phe Trp Pro Asn Phe Tyr Gln Val Ile Phe Glu

145 150 155 160
Val Ile Thr Ser Gly His Gln Gly Tyr Leu Ala Ile Asp Glu Val Lys
165 170 175
Val Leu Gly His Pro Cys Thr Arg Thr Pro His Phe Leu Arg Ile Gln
180 185 190
Asn Val Glu Val Asn Ala Gly Gln Phe Ala Thr Phe Gln Cys Ser Ala
195 200 205
Ile Gly Arg Thr Val Ala Gly Asp Arg Leu Trp Leu Gln Gly Ile Asp

210 215 220

Val Arg Asp Ala Pro Leu Lys Glu Ile Lys Val Thr Ser Ser Arg Arg

225 230 235 240

Phe Ile Ala Ser Phe Asn Val Val Asn Thr Thr Lys Arg Asp Ala Gly

245 250 255

Lys Tyr Arg Cys Met Ile Arg Thr Glu Gly Gly Val Gly Ile Ser Asn

260 265 270

Tyr Ala Glu Leu Val Val Lys Glu

275 280

<210> 4

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

Glu Thr Phe Ser Gly Gly Cys Leu Phe Asp Glu Pro Tyr Ser Thr Cys

1 5 10 15

Gly Tyr Ser Gln

20

<210> 5

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 5

Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys

1 5 10 15

Pro Thr Ser Asp

20

<210> 6

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

Thr Pro His Phe Leu Arg Ile Gln Asn Val Glu Val Asn Ala Gly Gln

1 5 10 15

Phe Ala Thr

<210> 7

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Gly Ile Asp Val Arg Asp Ala Pro Leu Lys Glu Ile Lys Val Thr Ser

1 5 10 15

Ser Arg

<210> 8

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

Cys Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr

1 5 10 15

Lys Pro Thr Ser Asp

20

<210> 9

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Gly Gly Gly

1

<210> 10

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Construct

<400> 10

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 16

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 25

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 28

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

Gly Gly Gly Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr

1 5 10 15

Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20

<210> 29

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn

1 5 10 15

Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20

<210> 30

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 31

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln

1 5 10 15

Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 32

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu

1 5 10 15

Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 33

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp

1 5 10 15

Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 34

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn

1 5 10 15

Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 35

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Gly Ser Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn

1 5 10 15

Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20

<210> 36

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln

1 5 10 15

Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 37

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp

1 5 10 15

Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 38

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe

1 5 10 15

Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25 30

<210> 39

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln

1 5 10 15

Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 40

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn

1 5 10 15

Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 41

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Glu Gly Asp

1 5 10 15

Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25 30

<210> 42

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp

1 5 10 15

Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25

<210> 43

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Gly Asp

1 5 10 15

Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25 30

<210> 44

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 44

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys

20 25 30

Pro Thr Ser Asp

35

<210> 45

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu Gly Asp Asp Phe

1 5 10 15

Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro Thr Ser Asp

20 25 30

<210> 46

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Glu Gly Asp Asp Phe Asn Trp Glu Gln Val Asn Thr Leu Thr Lys Pro

20 25 30

Thr Ser Asp

35

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

Gly Thr Gln Asp Glu Thr Gly Asn Phe Asp Trp Pro Val Ser Glu Asp

1 5 10 15

Leu Asn Lys Thr

20