	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0080217 (43) 공개일자 2018년07월11일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 14/47</i> (2006.01) <i>A61K 38/08</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 47/64</i> (2017.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07K 7/08</i> (2006.01) <i>C12N 5/00</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07K 14/4702</i> (2013.01) <i>A61K 38/08</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2018-7012506 (22) 출원일자(국제) 2016년10월20일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2018년05월02일 (86) 국제출원번호 PCT/GB2016/053282 (87) 국제공개번호 WO 2017/068353 국제공개일자 2017년04월27일 (30) 우선권주장 1518700.8 2015년10월21일 영국(GB)		(71) 출원인 혹스 테라퓨틱스 리미티드 영국, 케이티21 2엔피, 수레이, 아쉬테드, 스킨너 스 레인, 더 레인 하우스 (72) 발명자 모건 리차드 영국 비디7 1디피 요크셔 브래드퍼드 리치몬드 로 드 리치몬드 빌딩 브래드퍼드 대학교 (74) 대리인 특허법인우인
전체 청구항 수 : 총 29 항		
(54) 발명의 명칭 펩타이드		

#### (57) 요약

본 발명은 유전자 전사의 PBX-의존적 조절을 손상시키고, 따라서 비정상적인 세포 분열이 발생하는 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 신규 펩타이드에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 아미노산 서열 (I):  $Y^1X^1X^2KW^3X^4X^5X^6X^7Y^2$  (I)을 포함하는 펩타이드를 제공하며, 상기 식 (I)에서, 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은 적어도 7개의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이며, 이는 본원에 정의된 9개의 아미노산 위치들 중 하나 이상의 위치들 사이에서 1개 또는 2개의 아미노산 잔기에 의해 선택적으로 개재될 수 있으며;  $X^1$ 은 W, T, PE, KQI, VV, PQT, H, RI 및 부재로부터 선택되고;  $X^2$ 는 방향족 측쇄를 가진 아미노산 또는 시스테인이며;  $X^3$ 은 소수성 아미노산이며;  $X^4$ 는 하전된 측쇄를 가진 아미노산이며;  $X^5$ 는 염기성 측쇄를 가진 아미노산이며;  $X^6$ 은 아미노산이거나 부재하며;  $X^7$ 은 하나 이상의 아미노산이거나 부재하고;  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 부재하거나, 염기성 아미노산들의 양이온성 중합체를 포함하는 펩타이드이되,  $Y^1$  및  $Y^2$  중 적어도 하나가 존재한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 47/645* (2017.08)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 7/08* (2013.01)

*C12N 5/0018* (2013.01)

*C07K 2319/01* (2013.01)

*C12N 2501/998* (2013.01)

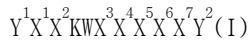
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드:



상기 식 (I)에서,

서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은 적어도 7개의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이며, 이는 본원에 정의된 9개의 아미노산 위치들 중 하나 이상의 위치들 사이에서 1개 또는 2개의 아미노산 잔기에 의해 선택적으로 개재될 수 있으며;

$X^1$ 은 W, T, PE, KQI, VV, PQT, H, RI 및 부재로부터 선택되고;

$X^2$ 는 방향족 측쇄를 가진 아미노산 또는 시스테인이며;

$X^3$ 은 소수성 아미노산이며;

$X^4$ 는 하전된 측쇄를 가진 아미노산이며;

$X^5$ 는 염기성 측쇄를 가진 아미노산이며;

$X^6$ 은 아미노산이거나 부재하며;

$X^7$ 은 하나 이상의 아미노산이거나 부재하고;

$Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 부재하거나, 염기성 아미노산들의 양이온성 중합체를 포함하는 펩타이드이되,  $Y^1$  및  $Y^2$  중 적어도 하나가 존재한다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

$Y^1$  및/또는  $Y^2$ 가 세포 침투 모이어티인, 펩타이드.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

$Y^1$  및/또는  $Y^2$ 가 염기성 아미노산들의 동중중합체인, 펩타이드.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

$Y^1$  및/또는  $Y^2$ 의 염기성 아미노산이 아르기닌, 라이신 및 히스티딘으로부터 선택되는, 펩타이드.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$Y^1$  및/또는  $Y^2$ 가 폴리아르기닌 펩타이드인, 펩타이드.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

$Y^1$  및/또는  $Y^2$ 가 (Arg)<sub>6-12</sub>인, 펩타이드.

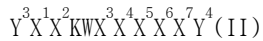
#### 청구항 7

제6항에 있어서,

$Y^1$  및/또는  $Y^2$ 가 (Arg)<sub>9</sub>인, 펩타이드.

#### 청구항 8

식 (II)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드:



상기 식 (II)에서,

서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은 적어도 7개의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이며, 이는 본원에 정의된 9개의 아미노산 위치들 중 하나 이상의 위치들 사이에서 1개 또는 2개의 아미노산 잔기에 의해 선택적으로 개재될 수 있으며;

$X^1$ 은 W, T, PE, KQI, VV, PQT, H, RI 및 부재로부터 선택되고;

$X^2$ 는 방향족 측쇄를 가진 아미노산 또는 시스테인이며;

$X^3$ 은 소수성 아미노산이며;

$X^4$ 는 하전된 측쇄를 가진 아미노산이며;

$X^5$ 는 염기성 측쇄를 가진 아미노산이며;

$X^6$ 은 아미노산이거나 부재하며;

$X^7$ 은 하나 이상의 아미노산이거나 부재하고;

$Y^3$  및  $Y^4$ 는 각각 부재하거나, 세포 침투 모이어티를 포함하는 서열을 포함하는 펩타이드이되,  $Y^3$  및  $Y^4$  중 적어도 하나가 존재하고;

상기 펩타이드의 적어도 N-말단 및 C-말단 아미노산은 D-형태이다.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 이 WYKWMKKHH, WYKWMKKAA 및 WYKWMKK로부터 선택되는, 펩타이드.

#### 청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

$Y^3$  및/또는  $Y^4$ 가  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 와 관련하여 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 염기성 아미노산들의 양이온성 중합체를 포함하는 펩타이드인, 펩타이드.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 펩타이드가

WYKWMKKHHRRRRRRRRR;

WYKWMKKAARRRRRRRRR; 및

WYKWMKKRRRRRRRRR

로부터 선택되는 서열을 가진, 펩타이드.

### 청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서,

상기 세포 침투 모이어티가 아미노산 서열:

$X^9$  Q  $X^{10}$   $X^{11}$   $X^{12}$  W F Q N  $X^{13}$   $X^{14}$  M  $X^{15}$  W  $X^{16}$   $X^{17}$

을 포함하며,

$X^9$ 가 R 또는 Q이거나 부재하며;

$X^{10}$ ,  $X^{12}$ 가 각각 독립적으로 I 또는 L이고;

$X^{11}$ ,  $X^{13}$ ,  $X^{14}$ ,  $X^{15}$ ,  $X^{16}$  및  $X^{17}$ 이 각각 독립적으로 K 또는 R인, 펩타이드.

### 청구항 13

제12항에 있어서,

상기 세포 침투 모이어티가 20개의 아미노산 서열:

QIKIWFQNRRMKWKK;

QIRIWFQNRRMKWKK;

QIKIWFQNKRMKWKK;

QIKIWFQNKMKKWKK;

QIRIWFQNRKMKWKK;

QIRIWFQNRRMRWKK;

QIRIWFQNRRMKWRK;

QIRIWFQNRRMKWKR;

QIRIWFQNRRMKWRR;

QIRIWFQNRRMKWKK;

QIKIWFQNRRMKWRK;

QIRIWFQNKRMKWRK;

QIKLWFQNRRMKWKK,

QLKLWFQNRRMKWKK; 또는

QLRIWFQNRRMKWKK

를 포함하는, 펩타이드.

### 청구항 14

제8항에 있어서,

상기 펩타이드가

WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWK;

WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWKK;

WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWK;  
WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWKK  
WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWK; 및  
WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWKK

로부터 선택되는 서열을 가진, 펩타이드.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,  
하나 이상의 추가의 치료제와 조합된 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,  
상기 하나 이상의 추가의 치료제가 각각 세포독성제 및 화학치료제로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
의약(pharmaceutical)으로서 사용하기 위한, 펩타이드.

#### 청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 펩타이드.

#### 청구항 20

제19항에 있어서,  
상기 장애가 암인, 제19항에 따라 사용하기 위한 펩타이드.

#### 청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,  
하나 이상의 세포독성제 또는 화학치료제와 조합된, 제19항 또는 제20항에 따라 사용하기 위한 펩타이드.

#### 청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 세포가 하나 이상의 Hox 유전자를 발현하는, 제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 펩타이드.

#### 청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  
PBX가 상기 세포 내에서 종양유전자로서 작용하지 않는, 제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 펩타이드.

#### 청구항 24

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
세포독성제 또는 화학치료제의 부작용을 감소시키는 데 사용하기 위한, 펩타이드.

#### 청구항 25

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
생체내에서 줄기세포 집단을 유지시키거나 증식(expanding)시키는 데 사용하기 위한, 펩타이드.

#### 청구항 26

비정상적인 세포 분열이 발생하는 장애의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드의 용도.

#### 청구항 27

비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법으로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 규정된 치료적 유효량의 펩타이드를 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 28

제27항에 있어서,  
상기 피험자에게 세포독성제 또는 화학치료제가 또한 투여되는, 방법.

#### 청구항 29

생체외에서 줄기세포의 유지 또는 증식 방법으로서, 상기 줄기세포를 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 규정된 펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 PBX-의존적 전사 조절을 손상시키는, 특히 HOX가 PBX에 결합하는 것에 영향을 미치는 신규 펩타이드들, 및 예를 들어 소정의 암 치료를 위해 비정상적인(aberrant) 세포 분열을 감소시키는 것 및 줄기세포의 만능성(pluripotency)을 유지시키는 것, 예를 들어 배양 증식(culture expansion) 동안 줄기세포의 만능성을 유지시키는 것을 포함하여 다수의 적용들에서 이들 신규 펩타이드의 용도에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 여러 가지 전사 인자들이 배아발생 및 성체 줄기세포 성숙 동안 단백질의 발현 조절에 관여한다. 호메오박스(HOX; homeobox) 유전자는, 약 60개 아미노산의 호메오도메인을 인코딩하는 약 180 bp의 고도로 보존된 뉴클레오타이드 서열을 함유한다. 호메오도메인은 다른 유전자들 내의 표적 서열들에 결합하여 발생 동안 이들의 발현을 조절할 수 있는 DNA-결합 단백질 도메인이다. 클러스터드(clustered) Hox 유전자들은 주요한 발생 조절자이고, 진화 전과정 동안 고도로 보존된다. 이들 Hox 유전자가 인코딩하는 호메오틱(homeotic) HOX 단백질은, 종속(subordinate) 다운스트림 유전자, 예를 들어 발생 유전자의 전사를 조절함으로써 축방향 패턴화(axial patterning)를 제어하기 위한 전사 인자로서 작용한다. 프리-B-세포 형질변환 관련 유전자(PBX) 또한, 표적 DNA에 결합하기 위해 HOX와 협력하여 상호작용함으로써 발생 동안 유전자 발현을 제어하는 중요한 조절 단백질이다(문헌[Mann et al., 1996, Trends Genet., 12(7), p258-262]).

[0003] PBX가 이의 결합 파트너에 결합하는 것을 저해함으로써, 비정상적인 세포 성장이 감소되어, 이러한 세포 성장이 발생하는 장애 또는 질환이 예방되거나 치료될 수 있는 것이 공지되어 있다. 이러한 저해는 줄기세포에 엄청나고 유용한 효과가 있어서, 이들 세포의 만능성이 유지될 수 있게 하는 것으로 확인되었다. 이러한 발견들은, 유해 세포의 성장이 방지될 수 있으면서도 원하는 세포는 보호되고 가능하다면 증식될 수 있는 유의한 임상적 적용을 제공한다(문헌[Morgan, R., Pirard, P. M., Shears, L., Sohal, J., Pettengell, R. & Pandha, H. S.

(2007) Antagonism of HOX/PBX dimer formation blocks the in vivo proliferation of melanoma. Cancer Res, 67, 5806-5813; Shears, L., Plowright, L., Harrington, K., Pandha, H. S. & Morgan, R. (2008) Disrupting the interaction between HOX and PBX causes necrotic and apoptotic cell death in the renal cancer lines CaKi-2 and 769-P. J Urol, 180, 2196-2201; Plowright, L., Harrington, K. J., Pandha, H. S. & Morgan, R. (2009) HOX transcription factors are potential therapeutic targets in non-small-cell lung cancer (targeting HOX genes in lung cancer). Br J Cancer, 100, 470-475; Daniels, T. R., Neacato, II, Rodriguez, J. A., Pandha, H. S., Morgan, R. & Penichet, M. L. (2010) Disruption of HOX activity leads to cell death that can be enhanced by the interference of iron uptake in malignant B cells. Leukemia, 24, 1555-1565; Morgan, R., Plowright, L., Harrington, K. J., Michael, A. & Pandha, H. S. (2010) Targeting HOX and PBX transcription factors in ovarian cancer. BMC Cancer, 10, 89; Morgan, R., Boxall, A., Harrington, K. J., Simpson, G. R., Gillett, C., Michael, A. & Pandha, H. S. (2012) Targeting the HOX/PBX dimer in breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 136, 389-398; Errico, M. C., Felicetti, F., Bottero, L., Mattia, G., Boe, A., Felli, N., Petrini, M., Bellenghi, M., Pandha, H. S., Calvaruso, M., Tripodo, C., Colombo, M. P., Morgan, R. & Care, A. (2013) The abrogation of the HOXB7/PBX2 complex induces apoptosis in melanoma through the miR-221&222-c-FOS pathway. Int J Cancer, 133, 879-892; Morgan, R., Boxall, A., Harrington, K. J., Simpson, G. R., Michael, A. & Pandha, H. S. (2014) Targeting HOX transcription factors in prostate cancer. BMC Urol, 14, 17]; 이들의 내용은 그 전체가 모든 목적을 위해 포함된다.).

### 발명의 내용

- [0004] 본 발명은 예를 들어 PBX와 이의 공동-인자, 바람직하게는 HOX, 및 이의 표적 DNA 사이의 상호작용을 방해함으로써 PBX-의존적 전사 조절(예를 들어 활성화 또는 억제)을 손상시키는 신규 펩타이드, 예를 들어 HOX와 PBX 단백질의 결합에 영향을 미치고, 비정상적인 세포 분열의 방지 또는 감소 및 줄기세포의 만능성의 유지와 같은 큰 이점들을 제공할 수 있는 다운스트림 효과를 가진 신규 펩타이드를 제공한다. 특히, 본 발명은 PBX 조정자, 특히 길항제, 보다 특히 HOX 단백질의 헥사펩타이드 영역과 PBX의 결합의 길항제로서 작용하는 신규 펩타이드를 제공한다.
- [0005] 일 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 아미노산 서열(서열 번호: 1)을 포함하거나 이로 구성된 펩타이드:
- [0006]  $Y^1X^1X^2KW^3X^4X^5X^6X^7Y^2(I)$
- [0007] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 제공하며, 이는 예를 들어 표지 또는 부착 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있으며,
- [0008] 상기 식 (I)에서,
- [0009] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은 적어도 7개의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이며, 이는 본원에 정의된 9개의 아미노산 위치들 중 하나 이상의 위치들 사이에서 1개 또는 2개의 아미노산 잔기에 의해 선택적으로 개재(interrupt)될 수 있으며;
- [0010]  $X^1$ 은 W, T, PE, KQI, VV, PQT, H, RI 및 부재로부터 선택되고;
- [0011]  $X^2$ 는 방향족 측쇄를 가진 아미노산 또는 시스테인이며;
- [0012]  $X^3$ 은 소수성 아미노산이며;
- [0013]  $X^4$ 는 하전된 측쇄를 가진 아미노산이며;
- [0014]  $X^5$ 는 염기성 측쇄를 가진 아미노산이며;
- [0015]  $X^6$ 은 아미노산이거나 부재하며;
- [0016]  $X^7$ 은 하나 이상의 아미노산이거나 부재하고;



[0017]  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 부재하거나, 염기성 아미노산들의 양이온성 중합체를 포함하는 펩타이드이되,  $Y^1$  및  $Y^2$  중 적어도 하나가 존재한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 명세서 및 후속하는 청구항 전체에서, 문맥상 다르게 필요로 하지 않는 한, 단어 "포함하다" 또는 변화형, 예컨대 "포함한다" 또는 "포함하는"은 언급된 정수 또는 단계, 또는 정수들 또는 단계들의 그룹을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수들 또는 단계들의 그룹을 배제하지 않음을 내포하는 것으로 이해되어야 한다.

[0019] 당업자는, 2개 이상의 아미노산들이 결합하여 펩타이드를 형성하는 경우, 물 원소가 제거되고 각각의 아미노산 중 잔여 기들은 아미노산 잔기로 지칭됨을 이해할 것이다. 아미노산 잔기는, 아미노산을 다른 모든 것들로부터 독특하게 만드는 아미노산의 일부이다. 이와 같이, 펩타이드 내에 함유된 아미노산 서열의 맥락에서 본원에서 '아미노산'이라는 지칭은, 적절하다면 각각의 아미노산 잔기를 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0020] 본원에서 지칭되는 바와 같이 "펩타이드"는 100개 미만의 아미노산 잔기; 특히 50개 미만 잔기의 길이; 보다 특히 30개 미만 잔기의 길이; 보다 특히 10개 내지 25개의 잔기의 길이를 가진 분자이다.

[0021] PBX 조정자 펩타이드가 염기성 아미노산들의 양이온성 중합체, 예컨대 폴리아르기닌 서열에 부착되면, 효능이 개선될 수 있다. 특히, 이러한 양이온성 중합체를 세포 침투 모이어티로서 사용함으로써, 펩타이드의 효과가, 다른 세포 침투 서열이 사용될 때보다 훨씬 더 신속하게 나타날 수 있다.

[0022] 일 실시형태에서,  $X^1$ 은 W, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^1$ 은 W이다.

[0023] 일 실시형태에서,  $X^2$ 는 C, Y, F 및 W로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^2$ 는 Y이다.

[0024] 일 실시형태에서,  $X^3$ 은 M, I, V 및 L로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^3$ 는 M이다.

[0025] 일 실시형태에서,  $X^4$ 는 K, D, R 및 H로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^4$ 는 K, D 및 R로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^4$ 는 K 또는 R이다. 또 다른 추가의 실시형태에서,  $X^4$ 는 K이다.

[0026] 일 실시형태에서,  $X^5$ 는 K 또는 R이다. 추가의 실시형태에서,  $X^5$ 는 K이다.

[0027] 일 실시형태에서,  $X^6$ 은 K, R, E, H, D, N, Q, S, T 및 A로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^6$ 은 H 또는 A이다. 보다 추가의 실시형태에서,  $X^6$ 은 A이다. 대안적인 실시형태에서,  $X^6$ 은 부재한다.

[0028] 일 실시형태에서,  $X^7$ 은 K, R, E, H, D, N, Q, S, T, A 및 G로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^7$ 은 H, HR, A, AR 또는 G이다. 보다 추가의 실시형태에서,  $X^7$ 은 H 또는 A이다. 보다 추가의 실시형태에서,  $X^7$ 은 A이다. 대안적인 실시형태에서,  $X^7$ 은 부재한다.

[0029] 일 실시형태에서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 가 각각 부재하거나, 염기성 아미노산의 양이온성 동중중합체를 포함하는 펩타이드고,  $Y^1$  및  $Y^2$  중 적어도 하나가 존재한다. 추가의 실시형태에서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 의 염기성 아미노산이 존재하는 경우 이러한 아미노산은 아르기닌으로부터 선택된다.

[0030] 일 실시형태에서,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 세포 침투 모이어티로서 작용하거나, 세포 침투 모이어티로서 작용하는 서열을 포함한다.

[0031] 적합하게는,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$  모이어티는, 펩타이드가 세포 내로 들어가는 것을 허용하거나 일조하는 세포 침투 모이어티로서 작용한다.

[0032] 적합하게는,  $X^1$  내지  $X^7$  서열은 생체내에서 HOX와 PBX 사이의 상호작용을 방해할 수 있는 서열에 상응한다.

[0033] 본 발명의 펩타이드는, 본원에 기재된 펩타이드  $Y^1$  및/또는  $Y^2$  중 임의의 펩타이드에 부착된 본원에 기재된 서열

$X^1$  내지  $X^7$  중 임의의 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 즉, 본원에 기재된 염기성 아미노산의 임의의 양이온성 중합체는 본원에 기재된 임의의  $X^1$  내지  $X^7$  서열과 조합하여 사용될 수 있고, 펩타이드  $X^1$  내지  $X^7$ 의 C-말단, N-말단 또는 양 말단 모두에 위치할 수 있다.

[0034] 상기 서열 (I)에서,  $X^1$  내지  $X^4$ 는 헥사펩타이드 서열을 형성한다.

[0035] 일 실시형태에서, 식 (I)의 펩타이드는 식:

[0036]  $Y^1WYKWMKKHHY^2$ (서열 번호: 3)

[0037] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가지며, 상기 식에서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0038] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은  $WYKWMKKHH$ (서열 번호: 10) 또는  $WYKWMKKHHR$ (서열 번호: 11)일 수 있거나,  $X^1$  내지  $X^7$ 은 서열  $WYKWMKKHH$ (서열 번호: 10)의 변이체, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산이 상기 식 (I)의 제약 내에서 다양해지는 변이체일 수 있다. 예를 들어, 위치  $X^1$ 에서 W는 부재할 수 있거나, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택되는 임의의 하나로 대체될 수 있으며; 위치  $X^2$ 에서 Y는 방향족 측쇄를 가진 또 다른 아미노산 또는 시스테인에 의해, 특히 C, F 및 W로부터 선택되어, 보다 특히 C에 의해 대체될 수 있으며;  $X^3$ 은 또 다른 소수성 아미노산에 의해, 특히 L, I 및 V로부터 선택되어 대체될 수 있으며; 위치  $X^4$ 에서 K는 하전된 측쇄를 가진 또 다른 아미노산에 의해, 특히 D, R 및 H로부터 선택되어, 보다 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^5$ 에서 K는 또 다른 염기성 측쇄를 가진 아미노산, 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^6$ 에서 H는 또 다른 아미노산에 의해, 특히 K, R, E, D, N, Q, S 및 T로부터 선택되어, 보다 특히 T에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^7$ 에서 H는 임의의 다른 하나 이상의 아미노산에 의해 대체될 수 있거나 부재할 수 있으며, 예를 들어  $X^7$ 은 T이거나 부재할 수 있다. 상기 식 (I)의 범위 내에 속하는 대안적인 펩타이드를 생성하기 위해, 이들 치환 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 치환이 수행될 수 있다.

[0039] 또 다른 실시형태에서, 식 (I)의 펩타이드는 식:

[0040]  $Y^1WYKWMKKAAY^2$ (서열 번호: 4)

[0041] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가지며, 상기 식에서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0042] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은  $WYKWMKKA$ (서열 번호: 12) 또는  $WYKWMKKAAR$ (서열 번호: 13)일 수 있거나,  $X^1$  내지  $X^7$ 은 서열  $WYKWMKKA$ (서열 번호: 12)의 변이체, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산이 상기 식 (I)의 제약 내에서 다양해지는 변이체일 수 있다. 예를 들어, 위치  $X^1$ 에서 W는 부재할 수 있거나, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택되는 임의의 하나로 대체될 수 있으며; 위치  $X^2$ 에서 Y는 특히 C, F 및 W로부터 선택되는, 보다 특히 C인, 방향족 측쇄를 가진 또 다른 아미노산 또는 시스테인에 의해 대체될 수 있으며;  $X^3$ 은 또 다른 소수성 아미노산에 의해, 특히 L, I 및 V로부터 선택되어 대체될 수 있으며; 위치  $X^4$ 에서 K는 하전된 측쇄를 가진 또 다른 아미노산에 의해, 특히 D, R 및 H로부터 선택되어, 보다 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^5$ 에서 K는 또 다른 염기성 측쇄를 가진 아미노산, 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^6$ 에서 A는 또 다른 아미노산에 의해, 특히 K, R, E, D, N, Q, S 및 T로부터 선택되어, 보다 특히 T에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^7$ 에서 A는 임의의 다른 하나 이상의 아미노산에 의해 대체될 수 있거나 부재할 수 있으며, 예를 들어  $X^7$ 은 T이거나 부재할 수 있다. 상기 식 (I)의 범위 내에 속하는 대안적인 펩타이드를 생성하기 위해, 이들 치환 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 치환이 수행될 수 있다.

[0043] 또 다른 실시형태에서, 식 (I)의 펩타이드는 식:

[0044]  $Y^1WYKWMKKY^2$ (서열 번호: 5)

- [0045] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가지며, 상기 식에서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0046] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은 WYKWMKK(서열 번호: 14) 또는 WYKWMKKR(서열 번호: 15)일 수 있거나,  $X^1$  내지  $X^5$ 은 서열 WYKWMKK(서열 번호: 14)의 변이체, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산이 상기 식 (I)의 제약 내에서 다양해지는 변이체일 수 있다. 예를 들어, 위치  $X^1$ 에서 W는 부재할 수 있거나, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택되는 임의의 하나로 대체될 수 있으며; 위치  $X^2$ 에서 Y는 방향족 측쇄를 가진 또 다른 아미노산 또는 시스테인에 의해, 특히 C, F 및 W로부터 선택되어, 보다 특히 C에 의해 대체될 수 있으며;  $X^3$ 은 또 다른 소수성 아미노산에 의해, 특히 L, I 및 V로부터 선택되어 대체될 수 있으며; 위치  $X^4$ 에서 K는 하전된 측쇄를 가진 또 다른 아미노산에 의해, 특히 D, R 및 H로부터 선택되어, 보다 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^5$ 에서 K는 또 다른 염기성 측쇄를 가진 아미노산, 특히 R에 의해 대체될 수 있다. 상기 식 (I)의 범위 내에 속하는 대안적인 펩타이드를 생성하기 위해, 이들 치환 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환이 수행될 수 있다.
- [0047] 일 실시형태에서, 아미노산 치환은 위치  $X^2$ , 및  $X^3$  내지  $X^7$ 에서 발생한다. 추가의 실시형태에서, 아미노산 치환은 위치  $X^3$  내지  $X^7$  중 1개, 2개, 3개 또는 4개에서 발생한다.
- [0048] 예를 들어, 일 실시형태에서, 상기 식 (I)에서 잔기  $X^1$  내지  $X^7$ 은
- [0049]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$  또는 C;  $X^3 = M, I, V$  또는 L;  $X^4 = K, R$  또는 D;  $X^5 = K$  또는 R;  $X^6 = H, A, T$ 이거나 부재하며;  $X^7 =$  임의의 아미노산이거나 부재하며;
- [0050]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$  또는 C;  $X^3 = M, I, V$  또는 L;  $X^4 = K, R$  또는 D;  $X^5 = K$  또는 R;  $X^6 = H, A, T$ 이거나 부재하며;  $X^7 = H, HR, A, AR, T, G$ 이거나 부재하며;
- [0051]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$ ;  $X^3 = M, I, V$  또는 L;  $X^4 = K$  또는 R;  $X^5 = K$  또는 R;  $X^6 = H, A, T$ 이거나 부재하며;  $X^7 =$  임의의 아미노산이거나 부재하며;
- [0052]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$ ;  $X^3 = M, I, V$  또는 L;  $X^4 = K$  또는 R;  $X^5 = K$  또는 R;  $X^6 = H, A$  또는 T;  $X^7 = H, HR, A, AR, T, G$ 이거나 부재할 수 있다.
- [0053]  $X^1$  내지  $X^7$ 에 적합한 서열은
- [0054] WYKWMKKHH (서열번호: 10)
- [0055] WCKWLDRHG(서열번호: 19)
- [0056] WYKWVKKHH (서열번호: 20)
- [0057] WYKWIKKHH (서열번호: 21)
- [0058] WYKWMRKHH (서열번호: 22)
- [0059] WYKWMKRHH (서열번호: 23)
- [0060] WYKWMRRHH (서열번호: 24)
- [0061] WYKWMKKTH (서열번호: 25)
- [0062] WYKWMKKHT(서열번호: 26)
- [0063] WYKWMKKTT(서열번호: 27)
- [0064] WCKWMKKHH (서열번호: 28)
- [0065] WCKWMRKHH (서열번호: 29)

- [0066] WCKWMKRHH (서열번호: 37)
- [0067] WCKWMRRHH (서열번호: 38)
- [0068] WYKWMKRTH (서열번호: 39)
- [0069] WYKWMRKTH (서열번호: 40)
- [0070] WYKWMRRTTH (서열번호: 41)
- [0071] WYKWMRKHT (서열번호: 42)
- [0072] WYKWMKRHT(서열번호: 43)
- [0073] WYKWMRRHT(서열번호: 44)
- [0074] WYKWMRRTT(서열번호: 45)
- [0075] WYKWLRKHH (서열번호: 46)
- [0076] WYKWLRKHH (서열번호: 47)
- [0077] WYKWMKKH (서열번호: 48)
- [0078] WYKWMKKAA (서열번호: 12)
- [0079] WCKWLDrag(서열번호: 49)
- [0080] WYKWVKKAA (서열번호: 50)
- [0081] WYKWIKKAA (서열번호: 51)
- [0082] WYKWMRKAA (서열번호: 52)
- [0083] WYKWMKRAA (서열번호: 53)
- [0084] WYKWMRRAA (서열번호: 54)
- [0085] WYKWMKKTA (서열번호: 55)
- [0086] WYKWMKKAT(서열번호: 56)
- [0087] WCKWMKKAA (서열번호: 57)
- [0088] WCKWMRKAA (서열번호: 58)
- [0089] WCKWMKRAA (서열번호: 59)
- [0090] WCKWMRRAA (서열번호: 60)
- [0091] WYKWMKRTA (서열번호: 61)
- [0092] WYKWMRKTA (서열번호: 62)
- [0093] WYKWMRRTA (서열번호: 63)
- [0094] WYKWMRKAT (서열번호: 64)
- [0095] WYKWMKRAT(서열번호: 65)
- [0096] WYKWMRRAT(서열번호: 66)
- [0097] WYKWLRKAA (서열번호: 67)
- [0098] WYKWLRKAA (서열번호: 68)
- [0099] WYKWMKKA (서열번호: 69)
- [0100] WYKWMKK (서열번호: 14)
- [0101] 를 포함한다.

- [0102] 이들 변이체  $X^1$  내지  $X^7$  서열들 중 임의의 서열은 본원에 기재된 임의의  $Y^1$  및/또는  $Y^2$  잔기와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된  $X^1$  내지  $X^7$  서열들 중 임의의 서열은 C-말단, N-말단 또는 양 말단 모두에 부착된 (Arg)<sub>6-12</sub> 펩타이드, 예를 들어 (Arg)<sub>6</sub>[서열 번호:90], (Arg)<sub>7</sub>[서열 번호:91], (Arg)<sub>8</sub>[서열 번호:92], (Arg)<sub>9</sub>[서열 번호:9], (Arg)<sub>10</sub>[서열 번호:93], (Arg)<sub>11</sub>[서열 번호:94] 또는 (Arg)<sub>12</sub>[서열 번호:95] 펩타이드와 함께 사용될 수 있다.
- [0103] 상기 설명된 바와 같이,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 염기성 아미노산들의 양이온성 중합체이거나 포함한다. 전형적으로,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 세포 침투 모이어티로서 작용할 수 있는 서열을 포함한다.
- [0104] 일 실시형태에서,  $Y^1$ 은  $X^1$  상의 N-말단 아미노기를 통해 부착된다. 대안적인 실시형태에서,  $Y^1$ 은  $X^1$ 의 측쇄를 통해 부착된다. 일 실시형태에서,  $Y^2$ 는  $X^7$  상의 C-말단 카르복실기를 통해 부착된다. 대안적인 실시형태에서,  $Y^2$ 는  $X^7$ 의 측쇄를 통해 부착된다.  $Y^1$  및  $Y^2$ 가 존재하는 경우, 이들은 각각 적합하게는, 50개 이하의 아미노산의 펩타이드이며, 이러한 펩타이드는 선택적으로 치환된다.
- [0105] 본원에 사용된 바와 같이, "세포 침투 모이어티"는, 이러한 세포 침투 모이어티가 부착된 분자가 세포 내로 들어가는 것에 일조하거나 용이하게 하는 분자, 분자들의 구조체(sturcture) 또는 집합체(collection)를 지칭한다.
- [0106]  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 과 관련해서, 분자, 예컨대 염기성 아미노산의 임의의 양이온성 중합체가 부착된 펩타이드가 세포 내로 들어가는 것을 가능하게 하거나 도울 수 있는 염기성 아미노산의 임의의 양이온성 중합체가 사용될 수 있다. 모이어티는 여러 가지 세포 유형들에 들어갈 수 있는 일반적으로 작용하는 물질일 수 있거나, 치료되는 특정 세포 유형에 특이적이거나 표적화될 수 있다.
- [0107] 세포 침투 모이어티는 펩타이드  $X^1$  내지  $X^7$ 에 직접 연결될 수 있거나, 하나 이상의 아미노산의 링커 서열을 통해 부착될 수 있다. 링커 서열은 위치  $X^7$ 에 아미노산(들)을 포함할 수 있다. 전형적으로 링커는, 크기가 큰(bulky) 측기를 갖고 있지 않아 단백질의 접힘(folding)을 방해하지 않는 아미노산, 예컨대 세린 및 글리신을 포함한다. 링커는, 세포 침투 모이어티가 세포 내로 펩타이드의 진입을 일조하거나 용이하게 할 수 있게 하며, 또한 펩타이드의 HOX-PBX 상호작용 부분이 HOX-PBX 결합을 간섭할 수 있게 한다. 링커는 가요성(flexible) 아미노산 링커일 수 있다. 링커의 길이는 전형적으로, 20개 이하의 아미노산, 예컨대 5개 내지 18개, 또는 10개 내지 16개, 특히 15개의 아미노산이다.
- [0108] 세포 침투 모이어티는 대안적으로, 펩타이드  $X^1$  내지  $X^7$ 과 연관되어 있을 수 있으며, 예를 들어 리포펙션용 리포솜, 다가양이온(polycation) 또는 양이온성 지질을 사용함으로써 예를 들어 상기 펩타이드를 캡슐화하거나 복합체를 형성할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 "~과 연관된"은 모이어티가 펩타이드에 부착되어 있거나 어떤 방식으로 연결되어 있음을 지칭한다.
- [0109] 일 실시형태에서,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 양이온성 중합체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이거나 그것을 포함한다.
- [0110] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 효능 및 특성을 보유하고, 전형적으로 생물학적으로나 다른 방식으로 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 본 발명의 펩타이드는 아미노기 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기(group)의 존재 덕분에 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.
- [0111] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염, 예를 들어, 아세테이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비설페이트/설페이트, 캄포설포네이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 클로르테오펜로네이트(chlortheophyllonate), 시트레이트, 에탄다이설포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트(hippurate), 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트(isethionate), 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프토에이트, 납설페이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로젠 포스페이트/다이하이드로젠 포스페이트

트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 트리플루오로메틸설포네이트 염은 무기 산 및 유기 산을 이용하여 형성될 수 있다.

[0112] 염이 유래될 수 있는 무기 산으로는 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다.

[0113] 염이 유래될 수 있는 유기 산으로는 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르트산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 톨루엔설포산, 트리플루오로메틸설포산, 설포살리실산 등이 포함된다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 무기 염기 및 유기 염기를 이용하여 형성될 수 있다.

[0114] 염이 유래될 수 있는 무기 염기로는 예를 들어, 암모늄염 및 주기율표의 I족 내지 XII족 금속이 포함된다. 소정의 실시형태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유래되고; 특히 적합한 염으로는, 암모늄염, 칼륨염, 나트륨염, 칼슘염 및 마그네슘염이 포함된다.

[0115] 염이 유래될 수 있는 유기 염기로는 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 발생의 치환된 아민 등을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등이 포함된다. 소정의 유기 아민으로는, 이소프로필아민, 벤자민, 클로리네이트, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 라이신, 메글루민(meglumine), 피페라진 및 트로메타민이 포함된다.

[0116] 더욱이, 본 발명의 펩타이드들은 이들의 염을 포함하여, 이들의 수화물 형태로 수득될 수도 있거나, 이들의 결정화에 사용되는 다른 용매들을 포함할 수 있다.

[0117] 본 발명의 펩타이드, 즉, 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수여자로 작용할 수 있는 기를 함유하는 식 (I)의 펩타이드는 적합한 공동-결정 형성자와 함께 공동-결정을 형성할 수 있다. 이들 공동-결정은 공지된 공동-결정 형성 절차에 의해 식 (I)의 펩타이드로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차로는, 결정화 조건 하에 용액 내에서 식 (I)의 화합물을 공동-결정 형성자와 함께 분쇄, 가열, 공동-승화(co-subliming), 공동-용융 또는 접촉시키고, 그렇게 해서 형성된 공동-결정을 단리하는 단계를 포함한다. 적합한 공동-결정 형성자(co-crystal former)로는, WO 2004/078163에 기재된 것들이 포함된다. 그러므로, 본 발명은 식 (I)의 펩타이드를 포함하는 공동-결정을 추가로 제공한다.

[0118] 당업자는, 염기성 기 및 산 기가 둘 다 존재하는 경우, 본 발명의 펩타이드가 내부염(internal salt), 예를 들어 쌍성 이온(zwitterion)을 또한 형성할 수 있음을 이해할 것이다.

[0119]  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 염기성 아미노산들의 양이온성 중합체이거나 이를 포함한다. 적합하게는, 염기성 아미노산은 라이신, 아르기닌 및 히스티딘으로부터 선택된다. 이러한 폴리아미노산은 Sigma-Aldrich사로부터 쉽게 입수 가능하다.

[0120]  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 염기성 아미노산들의 동중중합체일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 예를 들어,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 폴리아르기닌, 폴리아리신 또는 폴리히스티딘일 수 있다. 대안적으로, 폴리아미노산은 하나 이상의 염기성 아미노산의 중합체일 수 있으며, 선택적으로 하나 이상의 비-염기성 아미노산을 또한 포함할 수 있다. 따라서, 폴리아미노산은 하나 이상의 염기성 아미노산 및 선택적으로 하나 이상의 다른 아미노산을 포함할 수 있다. 이러한 공중합체는 전형적으로 다수의 염기성 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 공중합체 내 아미노산의 50% 내지 100%가 염기성일 수 있다. 적합하게는, 60% 내지 90%, 또는 70% 내지 80%가 염기성이다. 일 실시형태에서, 공중합체 내 아미노산의 적어도 75%, 예를 들어 적어도 85%, 95%, 98% 또는 99%가 염기성이다. 일 실시형태에서, 이들 염기성 아미노산, 또는 이러한 염기성 아미노산들의 그룹은 공중합체 내의 오로지 염기성 아미노산들의 사슬로서 함께 위치할 수 있다. 일반적으로, 염기성 아미노산은 라이신, 히스티딘 및 아르기닌 중 하나 이상을 포함한다. 공중합체가 하나 이상의 비-염기성 아미노산을 포함하는 경우, 이들 아미노산은 바람직하게는 산성 아미노산, 예컨대 아스파테이트 또는 글루타메이트가 아니다. 하나 이상의 비-염기성 아미노산은 지방족 또는 방향족 측쇄를 가진 아미노산, 예를 들어 트레오닌, 프롤린, 트립토판, 세린 또는 페닐알라닌을 포함할 수 있다.

[0121] 상기 폴리아미노산들 중 임의의 폴리아미노산 내 아미노산은 L 또는 D 아미노산일 수 있다.

[0122] 일 실시형태에서, 폴리아민은 아르기닌의 동중중합체(Arg)<sub>x</sub> 또는 라이신의 동중중합체(Lys)<sub>x</sub>이다. 폴리-L-아르기닌 또는 폴리-L-라이신이 적합하며, 특히 폴리-L-아르기닌이 적합하다. 전형적으로, 동중중합체의 분자량은 약 500 내지 15000, 예를 들어 500 내지 10000, 500 내지 5000, 또는 500 내지 1000이다. 일 실시형태에서, 상기



식에서  $x$ 는 3 내지 100, 예를 들어 3 내지 50, 3 내지 30, 또는 3 내지 20의 범위일 수 있다.

- [0123] 저분자(small) 펩타이드 동중중합체가 특히 적합하며, 예를 들어, 분자량이 500 내지 1500, 예컨대 500 내지 1250, 또는 700 내지 1000의 범위인 것들이 적합하다. 전형적으로 저분자 펩타이드에서,  $x$ 는 3 내지 15, 예를 들어 6 내지 12의 값을 가진다. 예를 들어,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 는 6개 내지 12개의 아르기닌 잔기로 구성된 폴리아르기닌일 수 있거나 포함할 수 있다. 본원에서는,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 가 (Arg)<sub>9</sub>인 펩타이드, 예를 들어  $Y^1$ 이 부재하고  $Y^2$ 가 Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg(서열 번호: 9)인 펩타이드가 예시되어 있다.
- [0124] 따라서, 특히 적합한 펩타이드로는,  $Y^1$  및/또는  $Y^2$ 가 (Arg)<sub>9</sub>인 펩타이드들이 포함된다.
- [0125] 특히 적합한 펩타이드는 서열:
- [0126] WYKWMKKHHRRRRRRRRR(서열 번호: 6);
- [0127] WYKWMKKAARRRRRRRRR(서열 번호: 7);
- [0128] WYKWMKKRRRRRRRRR(서열 번호: 8)
- [0129] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가진다.
- [0130] 식 (I)의 펩타이드에서, 아미노산은 L 또는 D 아미노산일 수 있다.
- [0131] 펩타이드 내의 모든 아미노산들은 동일한 입체화학을 가질 수 있으며, 예를 들어 펩타이드는 오로지 L-아미노산 또는 오로지 D-아미노산으로만 구성될 수 있다. 대안적으로, 펩타이드는 L-아미노산과 D-아미노산의 조합을 포함할 수 있다. 하기 설명된 바와 같이, 펩타이드 내 L-아미노산 및 D-아미노산의 수 및 위치를 다르게 함으로써, 생성된 펩타이드의 안정성, 예를 들어 체내에 투여된 후 펩타이드의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 일 실시형태에서, 펩타이드의 N-말단 및 C-말단의 대부분의 아미노산은 D-형태인 한편, 잔여 아미노산은 L-형태이다.
- [0132] 선택적으로 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 추가의 아미노산은 또한, D-형태이다. 위치  $X^7$ 에 존재하거나 인접한 선택적으로 하나 이상의 아미노산은 D-형태이다. 선택적으로, 위치  $X^2$  내지  $X^3$ 에 존재하는 아미노산은 L-형태이다.
- [0133] PBX 조정자 펩타이드의 안정성은 하나 이상의 D-아미노산을 펩타이드에 도입함으로써 개선될 수 있는 것으로 공지되어 있다. 특히, 혈장 내 펩타이드의 반감기는 D 아미노산을 펩타이드의 적어도 N-말단 및 C-말단 위치에 사용함으로써 개선될 수 있다. 이러한 개선된 반감기는, 여러 가지 세포 침투 서열들을 포함하는 펩타이드에서 나타난다.
- [0134] 이에 제2 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 하기 식 (II)의 아미노산 서열(서열 번호: 2) 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 포함하거나 이로 구성된다:
- [0135]  $Y^3X^1X^2KWYX^3X^4X^5X^6X^7Y^4$  (II)
- [0136] 상기 식 (II)에서,
- [0137] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은 적어도 7개의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이며, 이는 본원에 정의된 9개의 아미노산 위치들 중 하나 이상의 위치들 사이에서 1개 또는 2개의 아미노산 잔기에 의해 선택적으로 개재될 수 있으며;
- [0138]  $X^1$ 은 W, T, PE, KQI, VV, PQT, H, RI 및 부재로부터 선택되고;
- [0139]  $X^2$ 는 방향족 측쇄를 가진 아미노산 또는 시스테인이며;
- [0140]  $X^3$ 은 소수성 아미노산이며;
- [0141]  $X^4$ 는 하전된 측쇄를 가진 아미노산이며;
- [0142]  $X^5$ 는 염기성 측쇄를 가진 아미노산이며;

- [0143]  $X^6$ 은 아미노산이거나 부재하며;
- [0144]  $X^7$ 은 하나 이상의 아미노산이거나 부재하고;
- [0145]  $Y^3$  및  $Y^4$ 는 각각 부재하거나, 세포 침투 모이어티를 포함하는 서열을 포함하는 펩타이드이되,  $Y^3$  및  $Y^4$  중 적어도 하나가 존재하고;
- [0146] 상기 펩타이드의 적어도 N-말단 및 C-말단 아미노산은 D-형태이다.
- [0147] 일 실시형태에서,  $X^1$ 은 W, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^1$ 은 W이다.
- [0148] 일 실시형태에서,  $X^2$ 는 C, Y, F 및 W로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^2$ 는 Y이다.
- [0149] 일 실시형태에서,  $X^3$ 은 M, I, V 및 L로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^3$ 은 M이다.
- [0150] 일 실시형태에서,  $X^4$ 는 K, D, R 및 H로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^4$ 는 K, D 및 R로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^4$ 는 K 또는 R이다. 보다 추가의 실시형태에서,  $X^4$ 는 K이다.
- [0151] 일 실시형태에서,  $X^5$ 는 K 또는 R이다. 추가의 실시형태에서,  $X^5$ 는 K이다.
- [0152] 일 실시형태에서,  $X^6$ 은 K, R, E, H, D, N, Q, S, T 및 A로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^6$ 은 H 또는 A이다. 보다 추가의 실시형태에서,  $X^6$ 은 A이다. 대안적인 실시형태에서,  $X^6$ 은 부재한다.
- [0153] 일 실시형태에서,  $X^7$ 은 K, R, E, H, D, N, Q, S, T, A 및 G로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서,  $X^7$ 은 H, A 또는 G이다. 보다 추가의 실시형태에서,  $X^7$ 은 H 또는 A이다. 보다 추가의 실시형태에서,  $X^7$ 은 A이다. 대안적인 실시형태에서,  $X^7$ 은 부재한다.
- [0154] 상기 서열에서,  $X^1$  내지  $X^4$ 는 헥사펩타이드 서열을 형성한다.
- [0155] 일 실시형태에서, 식 (II)의 펩타이드는 식:
- [0156]  $Y^3WYKWMKKHHY^4$ (서열 번호: 16)
- [0157] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가지며, 상기 식에서,  $Y^3$  및  $Y^4$ 는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0158] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은  $WYKWMKKHH$ (서열 번호: 10) 또는  $WYKWMKKHHR$ (서열 번호: 11)일 수 있거나,  $X^1$  내지  $X^7$ 은 서열  $WYKWMKKHH$ (서열 번호: 10)의 변이체, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산이 상기 식 (I)의 제약 내에서 다양해지는 변이체일 수 있다. 예를 들어, 위치  $X^1$ 에서 W는 부재할 수 있거나, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택되는 임의의 하나로 대체될 수 있으며; 위치  $X^2$ 에서 Y는 방향족 측쇄를 가진 또 다른 아미노산 또는 시스테인에 의해, 특히 C, F 및 W로부터 선택되어, 보다 특히 C에 의해 대체될 수 있으며;  $X^3$ 은 또 다른 소수성 아미노산에 의해, 특히 L, I 및 V로부터 선택되어 대체될 수 있으며; 위치  $X^4$ 에서 하전된 측쇄를 가진 또 다른 아미노산에 의해, K는 특히 D, R 및 H로부터 선택되어, 보다 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^5$ 에서 K는 또 다른 염기성 측쇄를 가진 아미노산, 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^6$ 에서 H는 또 다른 아미노산에 의해, 특히 K, R, E, D, N, Q, S 및 T로부터 선택되어, 보다 특히 T에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^7$ 에서 H는 임의의 다른 하나 이상의 아미노산에 의해 대체될 수 있거나 부재할 수 있으며, 예를 들어  $X^7$ 은 T이거나 부재할 수 있다. 상기 식 (II)의 범위 내에 속하는 대안적인 펩타이드를 생성하기 위해, 이들 치환 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 치환이 수행될 수 있다.
- [0159] 또 다른 실시형태에서, 식 (II)의 펩타이드는 식:



- [0160]  $Y^3WYKWMKKAAY^4$ (서열 번호: 17)
- [0161] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가지며, 상기 식에서,  $Y^3$  및  $Y^4$ 는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0162] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은  $WYKWMKKA$ (서열 번호: 12) 또는  $WYKWMKKAAR$ (서열 번호: 13)일 수 있거나,  $X^1$  내지  $X^7$ 은 서열  $WYKWMKKA$ (서열 번호: 12)의 변이체, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산이 상기 식 (II)의 제약 내에서 다양해지는 변이체일 수 있다. 예를 들어, 위치  $X^1$ 에서 W는 부재할 수 있거나, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택되는 임의의 하나로 대체될 수 있으며; 위치  $X^2$ 에서 Y는 방향족 측쇄를 가진 또 다른 아미노산 또는 시스테인에 의해, 특히 C, F 및 W로부터 선택되어, 보다 특히 C에 의해 대체될 수 있으며;  $X^3$ 은 또 다른 소수성 아미노산에 의해, 특히 L, I 및 V로부터 선택되어 대체될 수 있으며; 위치  $X^4$ 에서 K는 하전된 측쇄를 가진 또 다른 아미노산에 의해, 특히 D, R 및 H로부터 선택되어, 보다 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^5$ 에서 K는 또 다른 염기성 측쇄를 가진 아미노산에 의해, 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^6$ 에서 A는 또 다른 아미노산에 의해, 특히 K, R, E, D, N, Q, S 및 T로부터 선택되어, 보다 특히 T에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^7$ 에서 A는 임의의 다른 하나 이상의 아미노산에 의해 대체될 수 있거나 부재할 수 있으며, 예를 들어  $X^7$ 은 T이거나 부재할 수 있다. 상기 식 (II)의 범위 내에 속하는 대안적인 펩타이드를 생성하기 위해, 이들 치환 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 치환이 수행될 수 있다.
- [0163] 또 다른 실시형태에서, 식 (II)의 펩타이드는 식:
- [0164]  $Y^3WYKWMKKY^4$ (서열 번호: 18)
- [0165] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가지며, 상기 식에서,  $Y^3$  및  $Y^4$ 는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0166] 서열  $X^1$  내지  $X^7$ 은  $WYKWMKK$ (서열 번호: 14) 또는  $WYKWMKKR$ (서열 번호: 15)일 수 있거나,  $X^1$  내지  $X^5$ 은 서열  $WYKWMKK$ (서열 번호: 14)의 변이체, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산이 상기 식 (II)의 제약 내에서 다양해지는 변이체일 수 있다. 예를 들어, 위치  $X^1$ 에서 W는 부재할 수 있거나, T, PE, KQI, VV, PQT, H 및 RI로부터 선택되는 임의의 하나로 대체될 수 있으며; 위치  $X^2$ 에서 Y는 방향족 측쇄를 가진 또 다른 아미노산 또는 시스테인에 의해, 특히 C, F 및 W로부터 선택되어, 보다 특히 C에 의해 대체될 수 있으며;  $X^3$ 은 또 다른 소수성 아미노산에 의해, 특히 L, I 및 V로부터 선택되어 대체될 수 있으며; 위치  $X^4$ 에서 K는 하전된 측쇄를 가진 또 다른 아미노산에 의해, 특히 D, R 및 H로부터 선택되어, 보다 특히 R에 의해 대체될 수 있으며; 위치  $X^5$ 에서 K는 또 다른 염기성 측쇄를 가진 아미노산에 의해, 특히 R에 의해 대체될 수 있다. 상기 식 (II)의 범위 내에 속하는 대안적인 펩타이드를 생성하기 위해, 이들 치환 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환이 수행될 수 있다.
- [0167] 일 실시형태에서, 아미노산 치환은 위치  $X^2$ , 및  $X^3$  내지  $X^7$ 에서 발생한다. 추가의 실시형태에서, 아미노산 치환은 위치  $X^3$  내지  $X^7$  중 1개, 2개, 3개 또는 4개에서 발생한다.
- [0168] 예를 들어, 일 실시형태에서, 상기 식 (II)에서 잔기  $X^1$  내지  $X^7$ 은
- [0169]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$  또는 C;  $X^3 = M, I, V$  또는 L;  $X^4 = K, R$  또는 D;  $X^5 = K$  또는 R;  $X^6 = H, A, T$ 이거나 부재하며;  $X^7 =$  임의의 아미노산이거나 부재하며;
- [0170]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$  또는 C;  $X^3 = M, I, V$  또는 L;  $X^4 = K, R$  또는 D;  $X^5 = K$  또는 R;  $X^6 = H, A, T$ 이거나 부재하며;  $X^7 = H, HR, A, AR, T, G$ 이거나 부재하며;
- [0171]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$ ;  $X^3 = M, I, V$  또는 L;  $X^4 = K$  또는 R;  $X^5 = K$  또는 R;  $X^6 = H, A, T$ 이거나 부재하며;  $X^7 =$  임의

의 아미노산이거나 부재하며;

- [0172]  $X^1 = W$ ;  $X^2 = Y$ ;  $X^3 = M, I, V$  또는  $L$ ;  $X^4 = K$  또는  $R$ ;  $X^5 = K$  또는  $R$ ;  $X^6 = H, A, T$ ;  $X^7 = H, HR, A, AR, T, G$  이거나 부재할 수 있다.
- [0173] 이들 변이체  $X^1$  내지  $X^7$  서열들 중 임의의 서열은 본원에 기재된  $Y^3$  및/또는  $Y^4$  잔기와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된  $X^1$  내지  $X^7$  서열들 중 임의의 서열은 C-말단, N-말단 또는 양 말단 모두에 부착된 (Arg)<sub>6-12</sub> 펩타이드, 예를 들어 (Arg)<sub>7</sub>, (Arg)<sub>8</sub> 또는 (Arg)<sub>9</sub> 펩타이드와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된  $X^1$  내지  $X^7$  서열들 중 임의의 서열은 C-말단, N-말단 또는 양 말단 모두에 부착된 침투 펩타이드, 예컨대 하기에 기재된 것들과 함께 사용될 수 있다.
- [0174] 상기 정의된 바와 같이, "세포 침투 모이어티"는, 이러한 세포 침투 모이어티가 부착된 분자가 세포 내로 들어가는 것에 일조하거나 용이하게 하는 분자, 구조체 또는 분자들의 집합체를 지칭한다.
- [0175] 이러한 여러 가지 모이어티들은 당업계에 잘 공지되어 있고, 펩타이드, 예컨대 페네트라틴(penetratin), tat-유래 단백질, 세포가 들어가는 것을 가능하게 하는 펩타이드 신호 서열, 이러한 펩타이드 신호를 포함하는 펩타이드, 뿐만 아니라 합성 및/또는 키메라 세포-침투 펩타이드, 예컨대 트랜스포탄(transportan) 또는 모델 양친매성 펩타이드를 포함한다(문헌[Lindgren et al., 2000, TIPS, 21, p99-103 및 Derossi et al., 1998, Trends C. Biol., 8, p84-87]). 세포 내로 들어갈 수 있는 비-펩타이드 분자 또는 물질이 또한 사용될 수 있다. 적합하게는, 세포 침투 모이어티는 수용체-독립적 메커니즘에 의해 작용한다. 분자, 예컨대 본 발명의 펩타이드가 세포 내로 들어가는 것을 허용하거나 도울 수 있는 임의의 물질이 사용될 수 있다. 모이어티는 여러 가지 세포 유형들에 들어갈 수 있는 일반적으로 작용하는 물질일 수 있거나, 치료되는 특정 세포 유형에 특이적이거나 표적화될 수 있다.
- [0176] 세포 침투 모이어티는 펩타이드  $X^1$  내지  $X^7$ 에 직접 연결될 수 있거나, 하나 이상의 아미노산의 링커 서열을 통해 부착될 수 있다. 링커 서열은 위치  $X^7$ 에 아미노산(들)을 포함할 수 있다. 세포 침투 모이어티는 대안적으로, 펩타이드  $X^1$  내지  $X^7$ 와 연관되어 있을 수 있으며, 예를 들어 리포펙션용 리포솜, 다가양이온 또는 양이온성 지질을 사용함으로써 예를 들어 상기 펩타이드를 캡슐화하거나 복합체를 형성할 수 있다.
- [0177] 본원에 사용된 바와 같이 "~과 연관된"은 모이어티가 펩타이드에 부착되어 있거나 어떤 방식으로 연결되어 있음을 지칭한다.
- [0178] 일 실시형태에서,  $Y^3$  및/또는  $Y^4$ 는 상기 기재된 바와 같은 염기성 아미노산의 양이온성 중합체를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 상기 기재된 이러한 임의의 양이온성 중합체는 본 발명의 이러한 실시형태에 사용될 수 있다. 예를 들어,  $Y^3$  및/또는  $Y^4$ 는 폴리아르기닌 서열, 예컨대 (Arg)<sub>9</sub>을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.
- [0179] 대안적인 실시형태에서, 상기 세포 침투 모이어티는 하기 일반식을 가진 침투 서열(서열 번호: 30)을 기반으로 한 펩타이드를 포함하거나 이로 구성된다:
- [0180]  $X^9 Q X^{10} X^{11} X^{12} W F Q N X^{13} X^{14} M X^{15} W X^{16} X^{17}$
- [0181] 상기 일반식에서,
- [0182]  $X^9$ 는 R 또는 Q이거나 부재하며;
- [0183]  $X^{10}$ ,  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 L이고; 그리고
- [0184]  $X^{11}$ ,  $X^{13}$ ,  $X^{14}$ ,  $X^{15}$ ,  $X^{16}$  및  $X^{17}$ 은 각각 독립적으로 K 또는 R이다.

- [0185] 적합하게는, 칩투 서열은  
QIKIWFQNRRMKWKK (서열 번호: 70);  
QIRIWFQNRRMKWKK (서열 번호: 71);  
QIKIWFQNRRMKWKK (서열 번호: 72);  
QIKIWFQNKMKWKK (서열 번호: 73);  
QIRIWFQNRKMKWKK (서열 번호: 74);  
QIRIWFQNRRMKWKK (서열 번호: 75);  
QIRIWFQNRRMKWRK (서열 번호: 76);  
QIRIWFQNRRMKWKR (서열 번호: 77);  
QIRIWFQNRRMKWRR (서열 번호: 78);  
QIRIWFQNRRMKWKK (서열 번호: 79);  
QIKIWFQNRRMKWRK (서열 번호: 80);  
QIRIWFQNRKMKWRK (서열 번호: 81);  
QIKLWFQNRRMKWKK (서열 번호: 82);  
QLKLWFQNRRMKWKK (서열 번호: 83); 또는  
[0186] QLRIWFQNRRMKWKK (서열 번호: 84).
- [0187] 의 형태를 가진다.
- [0188] 특히 적합한 펩타이드는 서열:
- [0189] WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWKK(서열 번호: 31)
- [0190] 또는 이의 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편을 가진다.
- [0191] 대안적인 펩타이드는 서열 WYKWMKKHHRQIKIWFQNRRMKWK(서열 번호: 34)를 가진다.
- [0192] 특히 적합한 펩타이드는 서열:
- [0193] WYKWMKKAARQIKIWFQNRRMKWKK(서열 번호: 32)
- [0194] 를 가진다.
- [0195] 대안적인 펩타이드는 서열 WYKWMKKAARQIKIWFQNRRMKWK(서열 번호: 35)를 가진다.
- [0196] 특히 적합한 펩타이드는 서열:
- [0197] WYKWMKKRQIKIWFQNRRMKWKK(서열 번호: 33)
- [0198] 를 가진다.
- [0199] 대안적인 펩타이드는 서열 WYKWMKKRQIKIWFQNRRMKWK(서열 번호: 36)를 가진다.
- [0200] 식 (II)의 펩타이드에서, 2개 이상의 아미노산들은 D 형태로 존재한다. 적어도 N-말단 및 C-말단 아미노산은 D-형태로 존재한다. 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 추가의 아미노산은 또한, D 아미노산일 수 있다. 예를 들어, 위치  $X^7$ 에 존재하거나 인접한 아미노산(들)은 D-아미노산(들)일 수 있거나 포함할 수 있다. 펩타이드 내의 모든 아미노산들은 D-형태일 수 있다. 일 실시형태에서, N-말단 및 C-말단 아미노산은 D-아미노산이고, 잔여 아미노산은 L-아미노산이다. 선택적으로, 위치  $X^2$  내지  $X^3$ 에 존재하는 아미노산은 L 형태이다. 일 실시형태에서, 적어도 N-말단 및 C-말단 아미노산은 D-아미노산이고, 위치  $X^2$  내지  $X^3$ 에 존재하는 아미노산은 L 아미노산이다.
- [0201] 이의 "기능적으로 동등한" 유도체, 변이체 또는 단편은, 아미노산 서열이 예를 들어 변형된 아미노산의 사용에 의해, 또는 (예를 들어 1개 내지 10개, 예를 들어 1개 내지 5개, 특히 1개 또는 2개의 잔기에서) 단일 또는 다수의 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실에 의해 변형되었으나 기능적인 활성은 보유하는, 본 발명의 펩타이드와

관련이 있거나 이로부터 유래된 펩타이드를 지칭한다. 예를 들어, 서열 번호: 6, 7, 8, 31, 32 및 33의 특정 펩타이드의 기능적으로 동등한 유도체는 HOX 모방체로서 작용하는 능력을 보유할 수 있고, 따라서 HOX 단백질과 PBX 단백질(특히 PBX1 또는 PBX2) 사이의 상호작용을 길항작용시킬 수 있다. 이러한 상호작용은 보편적인 실험실 기술을 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 하나의 방법은 2007년 1월 4일에 W02007/00601로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2006/002390에 나타나 있으며, 이의 내용은 그 전체가 모든 목적을 위해 포함되어 있다. (Arg)<sub>x</sub> 서열 또는 침투 서열의 기능적으로 동등한 유도체는 예를 들어, 부착된 펩타이드가 세포 내로 들어가는 것을 허용함으로써 세포 침투 모이어티로서의 활성을 보유할 수 있다. 이러한 능력 또한, 보편적으로 공지된 기술, 예컨대 실시예 1에 기재된 기술에 의해 평가될 수 있다.

[0202] 서열 번호: 6, 7 또는 8의 펩타이드의 적합한 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편은 서열 번호: 1의 서열의 범위 내에 속하거나 포함할 것이다. (Arg)<sub>9</sub>의 적합한 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편은 상기 기재된 바와 같은 Y<sup>1</sup> 및/또는 Y<sup>2</sup>의 범위 내에 속할 것이다.

[0203] 서열 번호: 31, 32 또는 33의 펩타이드의 적합한 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편은 서열 번호: 2의 서열의 범위 내에 속하거나 포함할 것이다. 침투 서열의 적합한 기능적으로 동등한 유도체, 변이체 또는 단편은 서열 번호:30의 서열의 범위 내에 속하거나 포함할 것이다.

[0204] "부가"의 의미 내에서, 펩타이드 서열에 융합된 부가적인 단백질 또는 폴리펩타이드를 포함하는 아미노 및/또는 카르복실 말단 융합 단백질 또는 폴리펩타이드인 변이체가 포함된다.

[0205] 상기 언급된 바와 같이, 펩타이드는 바람직하게는 N-말단 또는 C-말단에서 추가의 모이어티에 의해 치환될 수 있다. 이러한 모이어티, 예를 들어 표지(예를 들어 비오틴) 또는 지질 분자는 펩타이드의 기능, 이의 표적화 또는 이의 합성, 포착(capture) 또는 식별(identification)에 일조하기 위해 부가될 수 있다. 이러한 모이어티는 대안적으로 펩타이드 그 자체 내에서 확인될 수 있다. 예를 들어 모이어티, 예컨대 표지는 펩타이드 내에서 내부적으로 위치한 아미노산에 부착될 수 있다. 예를 들어, X<sup>7</sup>은 이러한 모이어티의 모두 또는 일부를 포함할 수 있거나, 상기 모이어티는 Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> 및/또는 Y<sup>4</sup>의 일부를 형성하거나 내부에 위치할 수 있다.

[0206] "치환" 변이체는 바람직하게는, 하나 이상의 아미노산을 동일한 수의 아미노산으로 대체하고, 보존적 아미노산 치환을 형성하는 단계를 수반한다. 예를 들어, 아미노산은 유사한 특성을 가진 대안적인 아미노산, 예를 들어 또 다른 염기성 아미노산, 또 다른 하전된 아미노산, 또 다른 친수성 아미노산 또는 또 다른 지방족 아미노산으로 치환될 수 있다. 주요 아미노산의 일부 특성은 하기와 같이 표 1에 나타나 있다:

표 1: 20 개 주요 아미노산들의 특성

Ala (A)	지방족, 소수성, 중성	Met (M)	소수성, 중성
Cys (C)	극성, 소수성, 중성	Asn (N)	극성, 친수성, 중성
Asp (D)	극성, 친수성, 하전된 (-)	Pro (P)	소수성, 중성
Glu (E)	극성, 친수성, 하전된 (-)	Gln (Q)	극성, 친수성, 중성
Phe (F)	방향족, 소수성, 중성	Arg (R)	극성, 친수성, 하전된 (+)
Gly (G)	지방족, 중성	Ser (S)	극성, 친수성, 중성
His (H)	방향족, 극성, 친수성 하전된 (+)	Thr (T)	극성, 친수성, 중성
Ile (I)	지방족, 소수성, 중성	Val (V)	지방족, 소수성, 중성
Lys (K)	극성, 친수성, 하전된 (+)	Trp (W)	방향족, 소수성, 중성
Leu (L)	지방족, 소수성, 중성	Tyr (Y)	방향족, 극성, 소수성

[0207]

[0208]

적합하게는, "유도체" 또는 "변이체"는, 서열 내에 나타나는 아미노산이 천연 발생 아미노산 대신에 이의 구조적 유사체인 것들을 포함한다. 서열에 사용되는 아미노산은 또한, 유도체화 또는 변형, 예를 들어 표지될 수 있어서, 펩타이드의 기능이 유의하게 손상을 받지 않는다.

[0209]

상기 기재된 바와 같은 유도체 및 변이체는 펩타이드의 합성 동안 또는 생성-후 변형에 의해 제조될 수 있거나, 펩타이드는 공지된 부위-지향적 돌연변이발생, 무작위 돌연변이발생 또는 효소적 절단 및/또는 핵산의 연결 기술을 사용하여 재조합 형태로 존재한다.

[0210]

본 발명에 따른 기능적으로 동등한 "단편"은 절단(truncation), 예를 들어 N 및/또는 C 말단으로부터 하나 이상의 아미노산의 제거에 의해 제조될 수 있다. 이러한 단편은 서열 번호: 1 또는 2의 서열로부터 유래될 수 있거나, 상기 기재된 바와 같은 기능적으로 동등한 펩타이드로부터 유래될 수 있다. 적합하게는, 이러한 단편은 길이가 6개 내지 30개 잔기, 예를 들어 6개 내지 25개, 또는 10개 내지 15개 잔기이다.

[0211]

적합하게는, 본 발명에 따른 기능적 변이체는 (하기 기재된 시험에 따라) 예를 들어, 서열 번호: 6, 7, 8, 31, 32 또는 33과 70% 초과, 예를 들어 75% 또는 80%, 바람직하게는 85% 초과, 예를 들어 90% 초과 또는 95%의 상동성을 갖는 아미노산 서열을 가진다.

[0212]

아미노산 서열과 관련하여, "서열 동일성"은 하기 파라미터와 함께 ClustalW(상기 문헌[Thompson et al., 1994])를 사용하여 평가된 경우, 언급된 값을 가진 서열을 지칭한다:

[0213]

페어와이즈 정렬(Pairwise alignment) 파라미터-방법: 정확함, 매트릭스: PAM, 갭 오픈 페널티(Gap open penalty): 10.00, 갭 익스텐션 페널티(Gap extension penalty): 0.10;

[0214]

멀티플 정렬(Multiple alignment) 파라미터-매트릭스: PAM, 갭 오픈 페널티: 10.00, 지연에 대한 동일성 %: 30, 페널라이즈 엔드 갭(Penalize end gap): 온(on), 갭 분리 거리(Gap separation distance): 0, 네거티브 매

트릭스: 없음(no), 갭 익스텐션 페널티: 0.20, 잔기-특이적 갭 페널티: 온, 친수성 갭 페널티: 온, 친수성 잔기: GPSNDQEKR. 특정 잔기에서의 서열 동일성은, 간단하게 유도체화된 동일한 잔기를 포함하고자 의도된다.

- [0215] 본원에 정의된 바와 같이 본 발명의 펩타이드는 화학적으로 변형, 예를 들어 번역-후 변형될 수 있다. 예를 들어, 이들 펩타이드는 글리코실화될 수 있거나, 변형된 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 이들은 아미드 및 폴리펩타이드와의 컨주게이트를 포함하여 여러 가지 형태의 폴리펩타이드 유도체들로 존재할 수 있다.
- [0216] 화학적으로 변형된 펩타이드는 또한, 기능적 측기의 반응에 의해 화학적으로 유도체화된 하나 이상의 잔기를 가진 것들을 포함한다. 이러한 유도체화된 측기는 아민 하이드로클로라이드, p-톨루엔 설포닐기, 카르보벤족시기, t-부틸옥시카르보닐기, 클로로아세틸기 및 포르밀기를 형성하기 위해 유도체화된 것들을 포함한다. 유리(free) 카르복실기는 염, 메틸 및 에틸 에스테르 또는 다른 유형의 에스테르 또는 하이드라자이드를 형성하기 위해 유도체화될 수 있다. 유리 하이드록실기는 O-아실 또는 O-알킬 유도체를 형성하기 위해 유도체화될 수 있다. 히스티딘의 이미다졸 질소는 N-im-벤질 히스티딘을 형성하기 위해 유도체화될 수 있다.
- [0217] 고리화된 펩타이드, 즉, 공유 결합에 의해 연결되어 고리를 형성하는 본 발명의 펩타이드가 또한, 화학적으로 변형된 펩타이드로서 포함된다. 전형적으로, 아미노 말단 및 카르복시 말단(소위 헤드-투-테일 고리화), 아미노 말단 및 측쇄(소위 헤드-투-측쇄 고리화), 카르복시 말단 및 측쇄(소위 측쇄-투-테일 고리화), 또는 측쇄 및 측쇄(소위 측쇄-투-측쇄 고리화)가 공유 결합에 의해 연결되어, 환형 펩타이드가 형성될 수 있다. 헤드-투-테일 환형 펩타이드는 전형적으로, 아미드 결합 형성에 의해 형성될 수 있다. 측쇄-투-측쇄 고리는 전형적으로, 환형 펩타이드 내에서 Cys-Cys 이황화 가교 형성 또는 아미드 결합 형성을 통해 형성될 수 있다. 대안적으로, 아미노 말단, 카르복시 말단 또는 측쇄는 펩타이드 백본에 공유 결합에 의해 연결되어, 환형 펩타이드를 형성할 수 있다.
- [0218] 20개의 표준 아미노산들의 하나 이상의 천연 발생 아미노산 유도체를 함유하는 것들이 또한, 화학적으로 변형된 펩타이드로서 포함된다.
- [0219] 예를 들어, 프롤린이 4-하이드록시프롤린으로 치환될 수 있거나, 세린이 호모세린으로 치환될 수 있다.
- [0220] 본 발명의 펩타이드는 표시(revealing) 표지를 가질 수 있다. 적합한 표지로는 방사성동위원소, 형광 표지, 효소 표지 또는 다른 단백질 표지, 예컨대 비오틴이 포함된다.
- [0221] 본원에 주어진 임의의 식은 또한, 비표지된 형태뿐만 아니라 동위원소적으로 표지된 형태의 펩타이드를 나타내 고자 한다. 동위원소적으로 표지된 펩타이드는, 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되는 점을 제외하고는, 본원에 주어진 식에 의해 도시된 구조를 가진다. 본 발명의 펩타이드 내에 도입될 수 있는 동위원소의 예로는 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ 가 포함된다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 동위원소적으로 표지된 다양한 펩타이드들, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대  $^3\text{H}$ , 및  $^{14}\text{C}$ 가 존재하는 펩타이드들이 포함된다. 이러한 동위원소적으로 표지된 펩타이드는 대사 연구( $^{14}\text{C}$ 를 이용), 반응 동력학 연구(예를 들어  $^2\text{H}$  또는  $^3\text{H}$ 를 이용), 검출 또는 이미징 기술, 예컨대 양전자 방출 단층 촬영(PET; positron emission tomography) 또는 단일-광자 방출 전산화 단층 촬영(SPECT; single-photon emission computed tomography), 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정법, 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히,  $^{18}\text{F}$  또는 표지된 펩타이드는 특히, PET 또는 SPECT 연구에 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소적으로 표지된 펩타이드 및 이의 전구약물은 일반적으로, 비-동위원소적으로 표지된 시약을 쉽게 입수 가능한 동위원소적으로 표지된 시약으로 치환함으로써, 반응식 또는 실시예에 개시된 절차 및 하기 기재된 제조를 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0222] 본 발명의 동위원소적으로-표지된 펩타이드는 일반적으로, 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해, 또는 이전에 이용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소적으로-표지된 시약을 사용하여 본원에 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.
- [0223] 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 용매화물은, 결정화 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것들, 예를 들어  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -아세톤,  $\text{d}_6$ -DMSO를 포함한다.
- [0224] 상기에 기재된 바와 같은 본 발명에 따라 사용될 펩타이드는 유전적 또는 화학적 수단을 포함한 종래의 합성 방식에 의해 제조될 수 있다.



- [0225] 합성 기술, 예컨대 고체상 메리필드(Merrifield)-유형 합성이 순도, 항원 특이성, 원치 않는 부산물로부터의 자유(freedom) 및 제조 용이성의 이유에서 바람직할 수 있다. 고체상 펩타이드 합성에 적합한 기술은 당업자에게 잘 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Merrifield *et al.*, 1969, Adv. Enzymol 32, 221-96 및 Fields *et al.*, 1990, Int. J. Peptide Protein Res, 35, 161-214] 참조). 화학적 합성은 말단 아미노산의 관능기의 선택적인 탈보호 및 선택적으로 보호된 아미노산 잔기의 커플링, 후속해서 마지막으로 모든 관능기들의 완전 탈보호의 순환적인 반응 세트를 수반하는 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0226] 합성은 용액 내, 또는 당업계에 공지된 적합한 고체상을 사용하여 고체 지지체 상에서 수행될 수 있다.
- [0227] 본 발명의 펩타이드들이 약제학적 조성물에 사용하기 위한 것이기 때문에, 이들 펩타이드는 각각 바람직하게는, 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 적어도 60% 순수한, 보다 적합하게는 적어도 75% 순수한 및 바람직하게는 적어도 85%, 특히 적어도 98% 순수한(%는 중량을 기준으로 한 중량임) 형태로 제공되는 것이 쉽게 이해될 것이다. 화합물의 불순한 조제물들은 약제학적 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태의 제조에 사용될 수 있으며; 이들 화합물의 덜 순수한 조제물들은 본 발명의 화합물을 적어도 1%, 보다 적합하게는 적어도 5% 및 바람직하게는 10% 내지 59%로 함유해야 한다.
- [0228] 대안적인 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는, 이러한 펩타이드를 인코딩하고 발현할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 형태로부터 제조되거나 전달될 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 문헌[Sambrook *et al* (1989, Molecular Cloning - a laboratory manual; Cold Spring Harbor Press)]에서 실시예로서 기재된 바와 같은 당업계에 잘 공지된 방법에 따라 합성될 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 시험관내에서 또는 생체내에서 본 발명의 펩타이드의 제조에 사용될 수 있다. 따라서, 이러한 폴리뉴클레오타이드는 본원에 기재된 바와 같은 암 또는 또 다른 질병 또는 질환의 치료에서 투여되거나 사용될 수 있다.
- [0229] 본 발명은 또한, 이러한 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 이러한 발현 벡터는 분자 생물학 분야에서 일상적으로 구축될 수 있고, 그리고 예를 들어 플라스미드 DNA 및 적절한 개시자, 프로모터, 인핸서 및 다른 요소들, 예컨대 본 발명의 펩타이드의 발현을 허용하기 위해 필요할 수 있고 정확한 배향으로 위치하는 폴리아데닐화 신호의 사용을 수반할 수 있다. 다른 적합한 벡터는 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 측면에서 추가의 예로서, 본 발명자들은 문헌[Sambrook *et al(ibid)*]을 참조한다.
- [0230] 따라서, 펩타이드는, 이러한 벡터를 세포에 전달하고 상기 벡터로부터 전사가 발생하도록 허용함으로써 제공될 수 있다. 적합하게는, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드, 또는 본 발명에서 벡터에 사용하기 위한 폴리뉴클레오타이드는 숙주 세포에 의한 코딩 서열의 발현을 제공할 수 있는 제어 서열에 작동적으로 연결되며, 즉 벡터는 발현 벡터이다. 용어 "작동적으로 연결된"은, 기재된 구성성분들이 이들의 의도된 방식으로 작용할 수 있게 하는 관계로 존재하는 병치(juxtaposition)를 지칭한다. 코딩 서열에 "작동적으로 연결된" 조절 서열, 예컨대 프로모터는, 조절 서열과 적합성(compatible)인 조건 하에 코딩 서열의 발현이 달성되는 방식으로 위치한다.
- [0231] 벡터는 예를 들어, 복제 기원, 선택적으로 상기 폴리뉴클레오타이드의 발현을 위한 프로모터 및 선택적으로 이러한 프로모터의 조절자가 제공된 플라스미드, 바이러스 또는 파지 벡터일 수 있다. 벡터는 하나 이상의 선별 마커 유전자, 예를 들어 박테리아 플라스미드의 경우 암피실린 내성 유전자 또는 진균류 벡터용 내성 유전자를 함유할 수 있다. 벡터는 예를 들어 DNA 또는 RNA의 생성을 위해 시험관내에서 사용될 수 있거나, 숙주 세포, 예를 들어 포유류 숙주 세포의 형질감염 또는 형질변환을 위해 사용될 수 있다. 벡터는 또한, 생체내에서 사용되기 위해, 예를 들어 폴리펩타이드의 생체내 발현을 허용하기 위해 적응될 수 있다.
- [0232] 프로모터 및 다른 발현 조절 신호는, 발현이 디자인되는 숙주 세포와 적합성이도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 효모 프로모터로는, 에스. 세레비지애(*S. cerevisiae*) GAL4 및 ADH 프로모터, 에스. 폼베(*S. pombe*) *nmt1* 및 *adh* 프로모터가 포함된다. 포유류 프로모터, 예컨대 b-액틴 프로모터가 사용될 수 있다. 조직-특이적 프로모터가 특히 바람직하다. 포유류 프로모터로는, 중금속, 예컨대 카드뮴에 반응하여 유도될 수 있는 메탈로티오네인(metallothionein) 프로모터가 포함된다. 바이러스 프로모터, 예를 들어 SV40 라지(large) T 항원 프로모터, 아데노바이러스 프로모터, 몰로니 뮤린(Moloney murine) 백혈병 바이러스 긴 말단 반복부(MMLV LTR; Moloney murine leukaemia long terminal repeat), 라우스 육종 바이러스(RSV; rous sarcoma virus) LTR 프로모터, SV40 프로모터, 인간 사이토메갈로바이러스(CMV) IE 프로모터, 아데노바이러스, HSV 프로모터(예컨대 HSY IE 프로모터) 또는 HPV 프로모터, 특히 HPV 업스트림 조절 영역(URR)이 또한, 사용될 수 있다. 이들 모든 프로모터들은 당업계에서 쉽게 입수 가능하다.
- [0233] 본 발명은 또한, 본 발명의 펩타이드를 발현하도록 변형된 세포를 포함한다. 이러한 세포로는, 일시적인 또는

바람직하게는 안정한 고차원(higher) 진핵 세포주, 예컨대 포유류 세포 또는 곤충 세포, 저차원(lower) 진핵 세포, 예컨대 효모 또는 원핵 세포, 예컨대 박테리아 세포가 포함된다. 본 발명의 펩타이드를 인코딩하는 벡터의 삽입에 의해 변형될 수 있는 세포의 특정한 예로는, 포유류 HEK293T, CHO, HeLa 및 COS 세포가 포함된다. 적합하게는, 선택되는 세포주는 안정할 뿐만 아니라 폴리펩타이드의 성숙한 글리코실화 및 세포 표면 발현을 허용하는 세포주일 것이다. 발현은 형질변환된 난모 세포에서 달성될 수 있다. 적합한 펩타이드는 형질전환(transgenic) 비-인간 동물, 특히 마우스의 세포에서 발현될 수 있다. 본 발명의 펩타이드를 발현하는 유전형질 전환(transgenic) 비-인간 동물은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 펩타이드는 또한, 제노푸스 래비스(*Xenopus laevis*) 난모 세포 또는 멜라닌보유세포(melanophore)에서 발현될 수 있다.

[0234] 본 발명은 또한, 상기에 정의된 바와 같은 펩타이드들에 대한 항체들(모노클로날 또는 폴리클로날) 및 이들의 항원-결합 단편들(예를 들어 F(ab)2, Fab 및 Fv 단편, 즉 항원 결합 부위를 포함하는 항체의 "가변" 영역의 단편)까지 확장되며, 즉 이들은 펩타이드 상에 존재하는 에피토프에 결합하고 따라서 이러한 펩타이드에 선택적으로 그리고 특이적으로 결합하며, 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다.

[0235] 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 펩타이드는 PBX와 HOX 사이의 상호작용을 특이적으로 차단할 수 있다. 본 발명의 펩타이드는 다양한 유형의 암세포들의 증식을 없애거나 감소시킬 수 있다. 이들 변화에 수반하여, 공지된 다수의 HOX 표적들의 하향조절이 관찰될 수 있다. 따라서, 하기에 보다 상세히 기재된 바와 같이, 본 발명의 펩타이드는 Hox 유전자가 발현되는 암의 치료에서, 다른 암 치료법 동안 세포보호제로서, 또는 줄기세포 배양물의 생체의 보호에서 치료 용도를 가질 수 있다.

[0236] 상기 기재된 펩타이드는 PBX와 이의 결합 파트너, 예를 들어 HOX의 상호작용을 차단하고, 바람직하게는 이로써 HOX와 이의 표적 DNA의 결합을 방지하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 PBX와 결합 파트너, 특히 HOX의 결합을 감소시키거나 저해하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 펩타이드의 용도, 또는 HOX와 이의 표적 DNA의 결합을 감소시키거나 저해하기 위한 이러한 펩타이드의 용도를 제공한다.

[0237] "PBX"는 프리-B-세포 형질변환 관련 유전자들의 패밀리의 단백질 생성물을 지칭하고, 엑스트라덴티클(extradenticle) 호메오단백질 단백질을 인코딩하는 유전자 및 드로소필라(*Drosophila*) 엑스트라덴티클 유전자, 예컨대 척추동물 내의 유전자의 호모로그를 포함한다. 척추동물 PBX 단백질은 호메오도메인을 함유하는 전사 인자이다(문헌[Mann et al., 1996]).

[0238] "HOX"는 약 60개의 아미노산의 호메오도메인을 인코딩하는 서열, 및 호메오도메인에 대해 N-말단의 헥사펩타이드 서열을 인코딩하는 서열을 함유하는 호메오박스 유전자의 단백질 생성물을 지칭한다(문헌[Morgan et al., 2000, TIG, 16(2), p66-67 및 Krumlauf, 1994, Cell, 78(2), p 191-201]). HOX 단백질은 초기 발생에서 전-후축 발생(anterior-posterior development)을 한정하는 작용을 하는 전사 인자이다. 본원에 기재된 바와 같은 이러한 PBX 또는 HOX 유전자 또는 단백질은 임의의 다세포 동물에 존재하는 호모로그를 포함하지만, 적합하게는 척추동물, 예를 들어 포유류, 특히 인간으로부터 유래된다.

[0239] 본원에 지칭된 바와 같이, "결합"은 가역적인 또는 비가역적인 반응에서 적어도 2개의 모이어티들의 상호작용 또는 연관을 지칭하며, 여기서, 상기 결합은 적합하게는 특이적이고 선택적이다.

[0240] 본원에 사용된 바와 같이, "결합 파트너"는 이의 결합 파트너를 특이적으로(즉, 다른 분자에의 결합보다 우선적으로) 인지하고 결합하는 분자를 지칭한다. 이러한 결합 쌍들은 함께 결합된 경우, 복합체를 형성한다.

[0241] "결합의 감소"는, 예를 들어 결합을 달성하는 데 필요한 결합 쌍 중 하나의 증가된 농도에 의해 나타나는 바와 같이 결합의 저하를 지칭한다. 감소는 특이적인 결합의 약간의 저하뿐만 아니라 완전한 폐지(abrogation)를 포함한다. 특이적인 결합의 총 감소는 결합의 방지와 동일한 것으로 간주된다.

[0242] "저해"는 파트너의 결합을 감소시키는 역할을 하는 펩타이드에 의한 결합 파트너의 결합의 경쟁적인 간섭을 지칭한다.

[0243] PBX-의존적 전사 조절을 방지하거나 감소시키는 제제는 비정상적인 세포 분열에 유리한 효과를 갖고 있는 것으로 확인되었다(2004년 7월 1일에 W02004/055049로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2003/005425 및 2007년 1월 4일에 W02007/00601로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2006/002390, 이들의 내용은 그 전체가 모든 목적을 위해 포함된다.).

[0244] 이러한 제제는 전형적으로, PBX와 이의 결합 파트너의 결합, 특히 PBX와 HOX 사이의 결합을 방지하거나, 감소시키거나 저해하는 것들(예컨대 HOX와 PBX 사이의 상호작용의 길항제, 예를 들어 상기 기재된 펩타이드)이다. 그



러나, 적합한 제제는 또한, 전사 인자와 표적 DNA의 결합에 영향을 미치는 것들, 예를 들어 PBX 또는 이의 결합 파트너, 예컨대 HOX와 표적 DNA의 상호작용을 차단하는 것들을 포함한다. 적합하게는, 이러한 제제는 HOX-의존적 전사 조절을 방지한다.

[0245] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, HOX:PBX 결합의 길항제는 다수의 중요한 HOX:PBX 단백질 결합 파트너들 사이에서 상호작용을 방지하고, 따라서 HOX 단백질들은 이들 단백질이 결합하는 유전자 상에서 전사 인자로서 작용할 수 없는 것으로 생각된다. 이들 유전자의 발현의 조절 실패는 세포 상에서 많은 효과들, 예를 들어 과도한 세포 분열을 감소시키거나 방지하고 세포 사멸을 유도하는 효과를 가질 수 있다. 유사하게는, PBX-의존적 전사 조절을 방지하거나 감소시키는, 예를 들어 HOX와 이의 표적 DNA의 상호작용을 차단하는 임의의 모이어티는 유사한 효과를 갖는 것으로 예상될 수 있다.

[0246] 이러한 목적에 적합한 제제로는, HOX 및/또는 PBX와 이들이 결합하는 DNA 표적 사이의 상호작용의 길항제, PBX와 이의 결합 파트너, 전형적으로 HOX 단백질 사이의 상호작용의 길항제, 또는 HOX/PBX 또는 표적 DNA의 결합 능력을 손상시키는 제제, 예를 들어 HOX/PBX 또는 표적 DNA 상의 관련 부위를 차단하거나 관련 부위에서 구조 변화를 유발하거나 결합에 이용 가능한 분자의 수를 감소시키는(이는 예를 들어 PBX/HOX의 발현/발현된 생성물을 변형시킴으로써 달성될 수 있음) 제제가 포함된다. 그러나 적합하게는, 길항제가 이용된다. 적합한 제제는 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 펩타이드이다.

[0247] 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 비정상적인 세포 분열의 감소 방법을 제공하며, 여기서, 상기 세포에는 본 발명의 펩타이드, PBX-의존적 전사 조절을 방지하거나 감소시키며, 적합하게는 PBX와 이의 결합 파트너, 바람직하게는 HOX(적합하게는 HOXB4, HOXB8 또는 HOXA9)의 결합을 감소 또는 방지하거나 또는 HOX와 이의 표적 DNA의 결합을 감소시키거나 방지하는, 이하 대안적으로 "본 발명의 제제"로서 지칭되는 펩타이드, 적합하게는 길항제, 적합하게는 HOX와 PBX 사이의 상호작용의 길항제 및 적합하게는 HOX-의존적 전사 조절을 저해하는 제제가 투여된다.

[0248] 본원에 기재된 바와 같이, "비정상적인 세포 분열"은 존재하는 조건 하에 적절한 것으로 간주되는 정상 수준을 초과하는 세포 분열(즉, 비정상적인(abnormal) 세포 분열)을 지칭한다. 비정상적인 세포 분열의 마커는 당업자에게 잘 공지되어 있고, 특정 세포가 영향을 받았는지의 여부를 확인하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 비정상적인 세포 분열을 수행하는 세포는 비정형 세포학(atypical cytology), 예를 들어 세포 다형태성(pleomorphism), 핵 다형태성, 핵 과크로마틴증(hyperchromatism) 또는 증가된 핵 세포질 비율을 보여줄 수 있다. 비정상적인 세포 분열을 수행하는 세포는 세포 분화의 실패를 보여줄 수 있다. 보다 특히, 이러한 비정상적인 세포 분열은 이하 기재된 바와 같은 소정의 질환 또는 질병/장애, 예컨대 암에 존재할 수 있다.

[0249] 세포 분열의 "감소"는 세포 성장 속도의 감소를 지칭한다. 적합하게는, 세포 성장은 동일한 기간에 걸쳐 대조군 성장(제제가 없음)(여기서 대조군 성장 = 1)과 비교하여 0.5 미만, 특히 0.25 미만, 예를 들어 0.1 미만까지 감소된다. 적합하게는, 감소된 세포 분열은 세포 성장의 감소에 더하여 또는 이에 대안적으로 발생할 수 있는 세포 사멸/생존력(viability)의 결여를 포함한다. 세포 사멸이 발생하는 경우, 적합하게는 기존의 세포의 50% 초과, 특히 세포의 75% 초과가 파괴된다.

[0250] 사용되는 제제의 용량을 조정함으로써, 일부 악성물을 완전히 없애는 것이 가능할 수도 있다. 따라서, 본 발명의 펩타이드는 암성 세포의 성장을 둔화시키거나 완전히 파괴하는 데 사용될 수 있다. 하기에 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 적합한 용량은 다수의 인자들에 의존할 것이고, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0251] 본원에 기재된 바와 같이, "PBX-의존적 전사 조절"은, PBX가 중추적인 역할을 하는 과정, 예를 들어 전사 조절 복합체에서 공동인자로서 작용하는 과정에 의한 유전자의 전사의 활성화 또는 억제를 지칭한다.

[0252] 방지 또는 감소는 전사의 정도(extent)의 측정 가능한 변화를 지칭한다.

[0253] 방지는, 전사를 비검출 가능한 수준까지 감소시키는 것과 동일하다.

[0254] "표적 DNA"는, PBX, HOX 또는 이러한 단백질을 함유하는 임의의 수의 전사 조절 복합체가 결합하는 조절 영역을 함유하는 유전자를 지칭한다.

[0255] 본원에 지칭된 바와 같이, "길항제"는, 결합 쌍 중 하나의 분자에 대한 구조적 유사성 덕분에 결합 쌍 중 다른 분자에의 결합에 대해 해당 분자와 경쟁하는 분자 또는 분자들의 복합체이다.

[0256] 본원에서 구체적으로 지칭된 바와 같이, 본 발명의 길항제는 HOX와 PBX 사이의 상호작용의 길항제로서, 이들 엔터티들 사이의 결합을 방지하거나 감소시킨다. 적합한 길항제는 HOX 또는 PBX 상의 결합 부위에 결합하거나 경

쟁한다. 전형적으로, 길항제는 HOX 상의 PBX 결합 부위를 모방함으로써, 즉 PBX에 결합함으로써 경쟁한다.

- [0257] 이러한 방법은 시험관내에서, 생체내에서 또는 생체외에서 수행될 수 있다.
- [0258] PBX와 HOX 사이의 상호작용을 특이적으로 차단하고 비정상적인 세포 분열을 저해하는 능력과 관련하여, 본 발명의 펩타이드, 이하 대안적으로 "본 발명의 제제"로 지칭되는 펩타이드는 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0259] 본 발명에 따른 치료는 증상성(symptomatic) 또는 예방성(prophylactic)일 수 있다.
- [0260] 따라서 추가의 양태에서, 본 발명은 의약(pharmaceutical)으로서 사용하기 위한 본 발명의 제제를 포함한다.
- [0261] 따라서 추가의 양태에 따르면, 본 발명은 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 제제를 제공한다.
- [0262] 따라서 추가의 양태에 따르면, 본 발명은 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서 본 발명의 제제의 용도를 제공한다.
- [0263] 따라서 추가의 양태에 따르면, 본 발명은 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 제제를 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0264] 전술한 내용에 따르면, 본 발명은 또한 추가의 양태로서, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애, 특히 암의 예방 또는 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 제제를 이를 필요로 하는 피험자, 특히 인간 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0265] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애, 특히 암의 예방 또는 치료를 위한 본 발명의 제제를 제공한다.
- [0266] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애, 특히 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조에서 본 발명의 제제의 용도를 제공한다.
- [0267] 본원에 지칭된 바와 같이, "장애" 또는 "질병"은 정상적인 유기체와 비교하여 증상성 또는 무증상성(asymptomatic) 유기체에서 근본적인 병리학적 혼란(disturbance)을 지칭하며, 이는 예를 들어 감염, 또는 후천적 또는 선천적 유전적 불완전(genetic imperfection)으로 인한 것일 수 있다.
- [0268] "질환(condition)"은 질병, 예를 들어 체내에서 모이어티, 예컨대 독소, 약물 또는 오염원의 존재를 통해 발생한 것이 아닌 유기체의 정신 또는 신체의 상태를 지칭한다.
- [0269] 일 실시형태에서 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 질병 또는 장애의 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질병 또는 장애의 개선(즉, 질병 또는 이의 적어도 하나의 임상적 증상의 발생의 둔화, 저지 또는 감소)을 지칭한다. 다른 실시형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 환자가 인식하지 못할 수 있는 파라미터를 포함하여 적어도 하나의 신체적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 보다 다른 실시형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애를 신체적으로(예를 들어 인식 가능한 증상의 안정화), 생리학적으로(예를 들어 신체적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다의 측면으로 조정하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애의 발병, 발생 또는 진행을 예방하거나 지연시키는 것을 지칭한다. 예를 들어, 영향을 받을 수 있는 증상은, 종양 크기 또는 주어진 시료 내 암성 세포의 수(또는 이하 기재된 바와 같이 감소된 줄기세포 수)를 포함한다.
- [0270] 질환 또는 장애의 "예방"은 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 출현 또는 정도에 의해 평가되는 바와 같이 상기 질환 또는 장애의 발병의 지연 또는 예방, 또는 이의 중증도의 감소를 지칭한다.
- [0271] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "피험자"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유류이다. 피험자는 또한, 예를 들어 영장류(예를 들어 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 새 등을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 피험자는 영장류이다. 또 다른 실시형태에서, 피험자는 인간이다.
- [0272] 본원에 사용된 바와 같이, 피험자는, 이러한 피험자가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질의 측면에서 이득을 얻는다면, 이러한 치료가 "필요하다".
- [0273] 본 발명의 제제의 "치료적 유효량"이라는 용어는, 피험자의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해를 이끌어 내거나 증상을 개선하거나, 질환을 완화하거나, 질병 진행을 둔화 또는

지연시키거나, 질병을 예방하는 등을 수행할 본 발명의 제제의 양을 지칭한다. 비제한적인 하나의 실시형태에서, "치료적 유효량"이라는 용어는, 피험자에게 투여된 경우, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애를 적어도 부분적으로 완화하며, 저해하며, 예방하고/거나 개선하는 데 효과적인 본 발명의 제제의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적인 실시형태에서, "치료적 유효량"이라는 용어는, 세포, 조직, 비-세포성 생물학적 물질 또는 배지에 투여된 경우, 비정상적인 세포 분열을 적어도 부분적으로 감소시키는 데 효과적인 본 발명의 제제의 양을 지칭한다.

[0274] 생체내에서 본 발명의 수행에 대한 대안으로서, 이러한 방법은 시료에서 예를 들어 비정상적인 세포 성장을 수행하는 세포의 세포 분열을 감소시키거나 이러한 세포를 없애기 위해 시험관내에서 수행될 수 있다. 적절한 배양 조건은 이하 기재된 바와 같이 본 발명의 다른 방법에 대해 기재된 바와 같다.

[0275] 이러한 방법은 특히, 비정상 세포가 제어/제거될 수 있는 정상 세포 및 비정상 세포 둘 다를 함유하는 세포 시료, 및 후속적인 절차에 사용되는, 예를 들어 공여자 신체로 되돌려지는 정상 세포를 함유하는 시료에 유용하다. 이러한 방법은 특히, 예를 들어 비정상적인 조혈모세포, 예를 들어 백혈병성(leukaemic) 세포를 환자의 혈액 시료로부터 없애는 데 유용할 수 있고, 그런 다음 잔여 세포는 해당 환자의 신체로 되돌려질 수 있다.

[0276] 따라서 보다 추가의 양태에서, 본 발명은 시료 내 세포에서 비정상적인 세포 분열의 감소(특히 암세포의 성장의 감소, 보다 특히 사멸을 수반하여 이의 수의 감소) 방법을 제공하며, 여기서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 제제가 상기 시료에 투여된다. 비정상적인 세포 분열에 의해 유형화된 장애 또는 질환을 앓고 있는 환자의 치료(또는 환자의 예방) 방법에서, 상기 시료는 상기 환자로부터 수합된 다음, 이하 기재된 바와 같이 해당 환자로 되돌려질 수 있다. 이러한 맥락에서, "시료"는 인간 또는 비-인간 동물의 배아, 태아, 미성숙 및 성체 단계를 포함하여 상기 동물로부터 수득되는 임의의 재료(material)를 지칭하며, 이러한 재료는 비정상적인 세포 분열을 수행하는 세포를 함유하고 조직 및 체액을 포함한다.

[0277] 이러한 경우, "체액"은 특히 혈액, 척수액 및 림프를 포함하고, "조직"은 수술 또는 다른 수단에 의해 수득된 조직을 포함한다.

[0278] 적합하게는, 비정상적인 세포 분열은 임의의 진핵 유기체, 예컨대 인간, 다른 포유류 및 동물, 새, 곤충 및 어류일 수 있는 진핵 유기체 유래의 세포에서 발생한다.

[0279] 세포가 유래될 수 있거나 본 발명의 방법이 수행될 수 있는 비-인간 동물로는, 포유류, 특히 영장류, 애완동물(domestic animal), 가축(livestock) 및 실험 동물 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 따라서, 동물로는, 마우스, 래트, 닭, 개구리, 기니피그, 고양이, 개, 돼지, 소, 염소, 양, 말 등이 포함된다. 적합하게는, 세포는 인간으로부터 유래되고, 이러한 방법은 인간에서 치료에 사용되거나 예방성일 수 있다.

[0280] 특히, 비정상적인 세포 분열을 수행하는 세포는 암세포이고, 치료 또는 예방되는 장애는 암이다. 이러한 방식으로 치료될 수 있는 암은, HOX 및 PBX 유전자의 발현을 수반하는 암이며, 여기서, HOX/PBX 이량체 발현은 본 발명의 펩타이드의 활성화에 의해 감소되며, 따라서 암성 세포의 성장을 차단하거나, 증식을 감소시키거나 사멸을 직접 초래한다.

[0281] 추가의 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 암성 세포들 상에 작용하여, 이들 세포를 휴지기 상태에서 세포 주기로 이동시키며, 따라서 이들 세포를 다른 항암 치료, 예를 들어 세포독성 항암 치료에 민감하게 만들 수 있다.

[0282] 적합하게는, 치료되는 상기 세포는 하나 이상의 Hox 유전자를 발현한다. 예를 들어, 상기 세포는 HOXA1, HOXA3, HOXA4, HOXA5, HOXA7, HOXA9, HOXB1, HOXB2, HOXB3, HOXB4, HOXB8, HOXB9, HOXC4, HOXC6, HOXC8, HOXD3, HOXD4, HOXD8 및 HOXD9 중 하나 이상을 발현할 수 있다. 상기 세포는 HOXB4, HOXB8 및 HOXA9 중 하나 이상을 발현할 수 있다. 세포 내 Hox 유전자의 발현 수준은 본 발명의 펩타이드에 대한 세포의 민감성에 직접적으로 관련될 수 있는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명의 펩타이드는 높은 수준의 HOX 유전자 발현, 예를 들어 주변 조직에서보다 더 높은 수준의 HOX 유전자 발현, 또는 세포가 암세포인 다른 유형의 암보다 더 높은 수준의 HOX 유전자 발현을 보여주는 세포의 치료에 보다 효과적일 것이다. 따라서, 본 발명의 방법은 특히, 치료되는 세포가 이러한 증가된 또는 더 높은 수준의 HOX 유전자 발현을 보여주는 경우 적합할 수 있다.

[0283] 적합하게는, 상기 암은 악성, 예비-악성 또는 양성 종양이고, 방광, 신장, 췌장, 뇌, 두경부, 유방, 소화관(gut), 전립선, 폐 및 난소의 암을 포함하여 암종, 육종, 신경교종, 흑색종 및 림프종, 및 백혈병 및 림프종, 특히, 결장직장암, 췌장암, 방광암, 전립선암, 자궁경부암, 난소암, 위암 및 비소세포폐암을 포함한다.

- [0284] 비정상적인 세포 분열을 특징으로 하는 질환 또는 장애는 비제한적으로, 중피종, 간담도 종양(간 및 담관), 원발성 또는 속발성 CNS 종양, 원발성 또는 속발성 뇌종양, 폐암(NSCLC 및 SCLC), 골암, 췌장암, 흑색종 및 비-흑색종성 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내(intraocular) 흑색종, 난소암, 결장암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 위장암(위, 결장직장 및 십이지장의 암), 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor), 유방암, 자궁암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 외음부암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직, 연골 또는 뼈의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 고환암, 고환 림프종, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관의 암, 신세포암종, 신우암종, 중추신경계(CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 비호지킨 림프종, 척추 종양(spinal axis tumor), 뇌간교종, 뇌하수체선종, 부신피질암, 담낭암, 다발성 골수종, 담관암종, 섬유육종, 신경아세포종, 망막아종 또는 상기 암들 중 하나 이상의 조합을 포함하는 암이다.
- [0285] 본 발명의 일 실시형태에서, 암은 폐암(NSCLC 및 SCLC), 흑색종, 두경부암, 난소암, 결장암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 유방암, 신장 또는 수뇨관의 암, 신세포암종, 신우암종, 갑상선암, 부갑상선암, 췌장암, 전립선암, 중추신경계(CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 비호지킨 림프종, 척추 종양 또는 상기 암들 중 하나 이상의 조합이다.
- [0286] 특정 실시형태에서, 암은 폐암(NSCLC 및 SCLC), 흑색종, 두경부암, 난소암, 유방암, 전립선암, 결장암 또는 신세포암종이다.
- [0287] 또 다른 실시형태에서, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 상기 질환 또는 장애는 비제한적으로 건선, 양성 전립선 비대증 또는 레스티노시스(restinosis)를 포함하는 양성 증식성 질병이다.
- [0288] 일 실시형태에서, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 상기 질환 또는 장애는 골수이형성(MDS; myelodysplasia)이다.
- [0289] 일부 암, 예를 들어 일부 형태의 인간 프리-B 세포 백혈병에서, PBX는 종양유전자로서 작용할 수 있다. 이러한 암에서 PBX의 효과는, PBX가 종양유전자가 아닌 다른 암 유형에서와 상이할 것이다. 따라서, 본 발명의 펩타이드의 효과가 또한 상이할 수 있다.
- [0290] 따라서 일 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드의 효과는 상기 기재된 PBX:HOX 효과와 상이한 메커니즘을 통할 것이기 때문에, 본 발명은 이러한 암에 적용되지 않는다. 따라서 이러한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는, 비정상적인 세포 분열이 발생하고 PBX가 종양유전자로서 작용하지 않는 암 또는 다른 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0291] 적합하게는, 암성 세포는 하나 이상의 Hox 유전자를 발현한다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 의한 치료에 적합한 암은 인간 프리-B 세포 백혈병이 아닌 백혈병일 수 있다.
- [0292] 일부 암, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML)에서, 본 발명의 펩타이드는 암성 세포의 증식을 차단할 수 있을 뿐만 아니라, 이들 세포가 G0/G1 휴지기 상태를 떠나 세포 주기로 들어가도록 자극할 수 있다. 이들 2개의 효과는 동일한 조건 하에 동일한 세포에서 관찰된다. 이는, 세포가 펩타이드에 의해 G0/G1을 떠나도록(즉 세포 주기로 들어가도록) 유도되지만, 그런 다음 분열하는 데 실패하고, 그 대신 분화하거나 세포자멸사를 수행하게 되어서일 것이다. 본 발명의 펩타이드는 원발성 AML 및 성숙한 골수성 백혈병 둘 다의 치료에 사용될 수 있다. 이는, 급성 골수성 및 림프성 백혈병에서 본 발명의 펩타이드에 대한 특이적인 유용성을 제시한다. 따라서, 이들 세포에서 본 발명의 펩타이드를 사용하여 PBX/HOX 상호작용을 차단하는 것은, 생체내에서 백혈병 세포 성장의 예방을 위한 효과적인 치료를 형성할 수 있다. 또한, 본 발명의 펩타이드는 또한, 세포 주기로 들어가는 백혈병 세포들의 비율을 증가시킴으로써, 다른 암 치료, 예컨대 화학요법에 대한 이들 세포의 민감성을 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 펩타이드는 하기에 추가로 기재된 바와 같은 또 다른 암 치료와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0293] PBX-의존적 전사 조절을 방지하거나 감소시키는 제제는 또한, 줄기세포에도 유익한 효과를 갖는 것으로 확인되었다.
- [0294] 본원에 지칭된 바와 같이, "줄기세포"는 다양한 세포들, 예를 들어 다양한 혈액 세포 유형들로 분화할 수 있는 미분화된 세포이고, 조혈모세포(예를 들어 골수에서 확인됨) 및 신경 및 간 줄기세포, 배아 줄기세포 및 배아 생식 세포를 포함하고, 만능성 세포 및 전능성(totipotent) 세포를 둘 다 포함한다. 배아 세포는 배반포의 속세포덩이(inner cell mass)로부터 유래된 세포인 것으로 간주되고, 배아 생식 세포는 5주 내지 10주령 태아의 생식선 융선(gonadal ridge)의 원시 생식 세포로부터 단리된 세포이다. 적합하게는, 세포는 이전에 기재된 바와



같이 진행 유기체로부터 유래된다.

- [0295] PBX-매개 전사 조절의 방지는 감소되지만 계속되는 세포 분열 및 분화의 분자 마커(예를 들어 CD38)의 출현을 초래한다. 그러나, 해당 전사 조절을 차단하는 제제의 제거 시, 세포는 분자 마커(예를 들어 HOXB4, HOXB8, HOXA9, AC133)의 출현에 의해 평가된 바와 같이 줄기세포로 복귀하였으며, 따라서 세포의 만능성을 반영하였다 (2007년 1월 4일에 W02007/00601로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/GB2006/002390으로서, 이의 내용은 그 전체가 모든 목적을 위해 포함된다.). 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 분화/성숙 마커의 출현에도 불구하고, 분화의 증상적인 표현형 변화가 발생하지 않고, 그 대신 제제가 투여되는 동안 세포는 유의하게 감소된 세포 주기 속도를 가지는 것으로 생각된다. 제제의 제거 시, 세포는 줄기세포로 복귀하였다.
- [0296] 또한, 만능성 조혈모줄기 및 전구 세포(HSPC; haematopoietic stem and progenitor cell)에 본 발명의 펩타이드를 처리하면, 이들 세포의 증식을 차단하고 세포 주기 중 G0-G1기에서의 세포 비율을 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다. 배양물의 수명은 추정상(putative) 줄기세포뿐만 아니라 보다 분화된 전구 세포(전구 물질) 집단의 효과를 확인시켜 준다. 이들 유전자 표적에 대한 이러한 저해 효과의 특이성은 이의 가역성에 의해 강조되며, 유전자 전사 및 세포 성장은 펩타이드의 제거 시 재개된다.
- [0297] 이들 결과는, 예를 들어 줄기세포의 일시적인 저장을 위한 (예를 들어 배양물 내에서) 상기 세포의 유지 또는 증식을 포함하는 다수의 적용들을 가지며, 저장 기간 동안 증식이 가능하다. 그런 다음, 이러한 세포는 예를 들어, 연령, 질병(예를 들어 암 또는 자가면역 질병), 선천적 인자, 환경적 영향 또는 오염원 및/또는 투여된 화학물질로 인해, 예를 들어 줄기세포의 수 및/또는 소정의 유형의 분화된 세포 유형의 생성 능력이 감소된 환자에게 줄기세포의 첨가가 바람직한 임상적 적용에서 사용될 수 있다. 특히 줄기세포는 화학요법 또는 방사선요법 전에 환자로부터 수합되고, 유지 및/또는 증식된 다음, 화학요법 또는 방사선요법 후에 해당 환자에게 되돌려질 수 있다.
- [0298] 대안적인 일례로서, 줄기세포는, 특히 이러한 적합한 줄기세포가 부재하거나 오로지 낮은 수준으로 존재하는 성인 수여자에서 특정한 분화된 세포가 형성될 수 있는 세포, 예를 들어 신경 세포를 제공하는 데 사용될 수 있다. 줄기세포의 수여자는 적합하게는 또한 공여자이며, 뿐만 아니라 상이한 개체일 수도 있다. 따라서, 본 발명의 펩타이드는 시험관내에서 또는 생체외에서 배양 동안 줄기세포(예를 들어 골수 세포)를 함유하는 외식된 조직을 보호하는 데 사용될 수 있다.
- [0299] 세포는 또한, 예를 들어 이들 세포의 생존력에 정상적으로 영향을 미칠 치료 동안, 예를 들어 화학요법 또는 방사선요법 동안 생존력을 유지시키기 위해 생체외에서 또는 생체내에서 유지될 수 있다.
- [0300] 본원에 기재된 바와 같은 제제, 즉 본 발명의 펩타이드는 줄기세포의 세포 주기를 일시적으로 정지시키거나 둔화시킴으로써, 이러한 치료에 의한 손상에 대한 줄기세포의 감수성(susceptibility)을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 펩타이드는 다른 암 치료에 의해 야기되는 부작용, 예를 들어 많은 화학치료 계획과 연관된 세포독성 쇼크를 감소시키는 데 사용될 수 있다. 생체내에서 줄기세포에 미치는 본 발명의 펩타이드의 세포보호 효과는 또한, 생성된 부작용 저하로 인해, 이러한 암 치료에 사용되는 수준 또는 용량을 더 높일 수 있게 한다. 예를 들어, 더 높은 용량의 화학요법 또는 방사선요법이 가능할 수 있다.
- [0301] 따라서 추가의 양태에서, 본 발명은 줄기세포의 유지 또는 증식 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 적어도, 상기 세포를 상기 기재된 바와 같이 본 발명의 제제, 적합하게는 길항제, 적합하게는 HOX와 PBX 사이의 상호작용의 길항제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 줄기세포의 만능성 또는 전능성을 유지시키는 데 사용될 수 있다.
- [0302] 적합하게는, 이러한 방법은 시험관내에서 또는 생체외에서, 배양물 내에서 수행되며, 이러한 경우 상기 방법은 줄기세포를 공여자로부터 수합하는 최초의 단계를 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 방법은 또한, 특히 줄기세포 손상을 야기할 제제 또는 처리에의 노출 동안 개체에서 줄기세포의 수를 유지시키거나 개선하기 위해 생체내에서 사용될 수 있다. 이러한 상황에서, 본 발명은 환자에서 줄기세포의 유지 또는 증식 방법을 제공하며, 여기서, 상기 환자에게 본 발명의 제제, 적합하게는 길항제, 적합하게는 HOX와 PBX 사이의 상호작용의 길항제가 투여된다.
- [0303] 세포의 "유지"는 치료 과정 또는 배양 기간 동안, 최소로 세포 분열된 출발 세포, 예를 들어 수합된 세포의 대부분의 생존력을 유지시키는 것을 지칭한다.
- [0304] 세포의 "증식"은 치료 과정 또는 배양 동안 세포수를 증가시키기 위한 적어도 일부의 세포 분열, 적합하게는 유

의한 세포 분열을 지칭한다.

- [0305] 본원에 지칭된 바와 같이, "배양"은 제어된 인공 환경 내에서, 즉 생체외에서 세포의 성장 또는 유지를 지칭한다. 표준 세포 배양 기술은 잘 공지되어 있다. 적합하게는, 세포는 표준 배양 배지 내에서 보습화된 분위기에서, 5% CO<sub>2</sub>, 37℃에서 배양된다. 적합하게는, 상기 배양은 적어도 2시간, 적합하게는 24시간 초과; 예를 들어 24시간 내지 48주 동안 수행된다.
- [0306] 본원에 사용된 바와 같이, "접촉"은 예를 들어 배양 배지의 적용에 의해, 제제가 시료 내 세포에 접근하여 결합할 가능성을 허용하는 임의의 적합한 기술을 지칭한다.
- [0307] 세포가 유지되거나 증식된 후, 제제가 제거되어 만능성 또는 전능성이 회복될 수 있다. 이러한 방법이 생체내에서 수행되는 경우, 이는 투여를 중단하고 신체가 제제를 청소하도록 허용함으로써 달성될 수 있다. 시험관내에서 또는 생체외에서, 제제는 예를 들어 세척 및 새로운 배지로의 교환에 의해 배양 배지로부터 제거된다. 대안적으로, 제제는, 이러한 제제가 천연적으로 분해되도록 허용함으로써 제거될 수 있다.
- [0308] 따라서, 본 발명은 배양물, 적합하게는 줄기세포의 증식된 집단 내에서, 줄기세포의 유지 또는 증식 및/또는 만능성 또는 전능성 줄기세포의 수득 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 적어도,
- [0309] a) 배양물 내 상기 세포를, 상기 기재된 바와 같이 PBX-의존적 전사 조절을 감소시키거나 방지하는 본 발명의 제제, 적합하게는 길항제, 적합하게는 HOX와 PBX 사이의 상호작용의 길항제와 접촉시키는 단계;
- [0310] b) 상기 제제의 부재 하에 상기 세포를 배양하는 단계
- [0311] 를 포함한다.
- [0312] 펩타이드는 배양 동안 수일 이내에 분해되고, 따라서 활성 펩타이드가 고갈됨을 주목해야 한다. 따라서, 단계 b)는, 분해가 발생하기에 충분한 시간이 경과한다면 임의의 선행 세척 없이 수행될 수 있다. 이전에 언급된 바와 같이, 배양 시간은 적어도 2시간, 적합하게는 24시간 초과, 예를 들어 24시간 내지 8주이다.
- [0313] 본 방법은 줄기세포를 공여자로부터 수합하는 초기 단계를 포함할 수 있다.
- [0314] 본 발명의 이러한 방법 및 다른 방법에 의해 수득되는 세포들은 약제로서의 이들 세포의 용도와 같은 본 발명의 추가의 양태를 포함한다.
- [0315] 이어서, 상기 기재된 시험관내 또는 생체외 방법에 의해 제조된 세포는 이러한 줄기세포가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 선택적으로, 세포는 이식 전에, 예를 들어 배양 과정 동안 또는 이식 직전에, 예를 들어 결손 인자, 예를 들어 아데노신 데아미나제(ADA)를 제공함으로써, 예를 들어 유전자 도입(gene transfer)을 위해 또는 상기 세포에 이전에는 존재하지 않은 기능을 부여하기 위해, 예를 들어 유전적 결함(genetic deficit)을 보상하기 위해, 예를 들어 유전자 변형에 의해 변형될 수 있다.
- [0316] 따라서 보다 추가의 양태에서, 본 발명은 줄기세포가 필요한 개체의 치료 방법을 제공하며, 여기서, 상기 기재된 방법에 따라 제조된 줄기세포가 상기 개체에게 투여된다.
- [0317] 적합하게는, 상기 줄기세포가 필요한 상기 개체는 이러한 세포를 정상 수준 또는 바람직한 수준보다 낮은 수준으로 갖는(또는 가지게 될) 개체이며, 이러한 상태는 예를 들어 연령을 통해 또는 외부 인자의 결과로서, 예를 들어 화학요법 또는 방사선요법을 통해 정상적으로 존재할 수 있다. 적합하게는, 상기 줄기세포는 수여자 개체로부터 유래된다.
- [0318] 따라서, 본 발명은 수여자 개체에서 줄기세포의 수를 향상시키는 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 적어도,
- [0319] a) 공여자로부터 줄기세포를 수합하는 단계,
- [0320] b) 상기 줄기세포를 상기 기재된 방법에 따라 배양하는 단계;
- [0321] c) 상기 배양된 줄기세포를 상기 수여자 개체에게 투여하는 단계
- [0322] 를 포함한다.
- [0323] 적합하게는, 본 방법은 화학요법 또는 방사선요법을 받는 환자에서 줄기세포의 수를 향상시키는 방법이며, 여기서, 상기 방법은 적어도,

- [0324] a) 화학요법 또는 방사선요법 전에, 상기 환자로부터 줄기세포를 수합하는 단계,
- [0325] b) 상기 줄기세포를 상기 기재된 방법에 따라 배양하는 단계;
- [0326] c) 화학요법 또는 방사선요법의 완료 후, 상기 배양된 줄기세포를 상기 환자에게 투여하는 단계
- [0327] 를 포함한다.
- [0328] 대안적으로, 상기 방법에서 수합 단계 a)는 부재할 수 있고, 단계 b)는 공여자로부터 수합된 줄기세포를 상기 기재된 방법에 따라 배양하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 세포는 상기 공여자로부터 세포, 조직 또는 체액 시료를 수득하고, 선택적으로 이러한 시료로부터 세포를 추출함으로써 수합될 수 있다.
- [0329] 본원에 사용된 바와 같이, "시료"는 공여자, 예를 들어 인간 또는 비-인간 동물의 배아, 태아, 미성숙 및 성체 단계를 포함하여 상기 동물로부터 수득되는 임의의 재료를 지칭하며, 이러한 재료는 줄기세포를 함유하고 조직 및 체액을 포함한다.
- [0330] "체액"은 혈액 및 척수액을 포함한다.
- [0331] "조직 시료"는 수술적 개입에 의해 수득되는 조직(예를 들어 골수 또는 간) 또는 다른 수단에 의해 수득되는 조직, 예를 들어 태반 및 탯줄을 포함한다. 세포가 유래되거나 방법이 적용되는 동물은 바람직하게는, 비정상적인 세포 분열의 감소 방법과 관련하여 상기 기재된 바와 같다.
- [0332] 본원에 사용된 바와 같이, "줄기세포의 수를 향상시킨다"는 언급은, 투여가 이루어질 시점에서 개체에 존재하는 줄기세포의 수와 비교하여, 첨가되는 줄기세포(적합하게는 첨가되는 특정 유형의 줄기세포, 예를 들어 조혈모세포)의 수를 증가시키는 것을 지칭한다. 따라서, 화학요법 또는 방사선요법을 받는 환자의 경우, 관찰된 향상은 화학요법-후 또는 방사선요법-후 환자에서 줄기세포의 수에 있다. 향상은 또한, 이전에 부재하거나 매우 적은 수로 존재한 소정의 줄기세포, 예를 들어 신경 줄기세포의 첨가로 구성될 수 있다.
- [0333] 대안적으로, 본 발명은, 적합하게는 줄기세포의 수가 예를 들어 화학요법 또는 방사선요법으로 인해 정상보다 낮은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서, 또는 줄기세포의 제공이, 부재하거나 비정상적으로 낮은 수로 존재하거나 요망되는 수보다 낮은 수로 존재하는 하나 이상의 특정한 분화된 세포가 관심 부위에서 생성될 수 있게 하는 조건에서, 줄기세포에 대한 필요성에 의해 유형화된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 제제를 제공한다.
- [0334] 줄기세포 수가 정상보다 낮은 질환 또는 장애로는, 자가면역 장애, 방사선요법, 화학요법 및 소정의 바이러스 감염이 포함된다.
- [0335] 이식에 의한 줄기세포의 용도가, 부재하거나 정상 수준보다 낮게 또는 요망되는 수준보다 낮게 존재하는 적절한 분화된 세포를 제공할 수 있는 질환으로는, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 다른 연령-관련 장애 또는 질환(미용적 치료를 포함함), 다발성 경화증, 척수 손상, 당뇨병, 만성 심장병, 말기 신장병, 간부전, 및 파괴된 또는 고장 난 세포를 대체하기 위해 줄기세포가 사용되는 질환이 포함된다. 이러한 질환 또는 장애의 예방은 본 발명의 제제를 사용하여 줄기세포를 보호된 상태로 유지시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0336] 본 발명은 추가로, 상기 기재된 바와 같이 줄기세포에 대한 필요성에 의해 유형화된 질환 또는 장애의 치료를 위한 상기 기재된 방법에 의해 제조되는 세포를 제공한다.
- [0337] 비정상적인 세포 분열에 미치는 상기 언급된 제제의 효과로 인해, 심지어 이러한 비정상적인 세포를 함유하는 줄기세포 시료가 사용될 수 있고, 줄기세포를 증식시키면서도 비정상적인 분열을 감소시키는 이중 효과가 달성될 수 있음을 주목해야 한다. 따라서, 상기 언급된 제제는 비정상적인 세포 성장을 수행하는 세포를 제거하면서도, 정상 줄기/전구 세포를 보호하기 위해 시험관내에서, 생체외에서 또는 생체내에서 사용될 수 있다. 이는 특히, 예를 들어 백혈병/림프종을 치료하는 경우, 조혈모세포에 적용 가능하다.
- [0338] 따라서 특정 양태에서, 본 발명은 인간 또는 비-인간 피험자에서 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애, 예를 들어 암의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 본 발명의 제제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 제제는 상기 비정상적인 세포 분열을 감소시킬 뿐만 아니라 상기 피험자의 줄기세포를 유지 또는 증식시킬 수 있다.
- [0339] 상기 기재된 바와 같이, PBX-의존적 전사 조절을 감소시키거나 방지하는 본 발명의 제제, 특히 HOX:PBX 길항제는 다양한 임상적 적용들을 가지고, 따라서 본 발명의 추가의 양태는 본 발명의 제제를 함유하는 약제학적 조성

물을 제공한다. 약제로서의 이들 제제의 용도는 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.

- [0340] 따라서 추가의 양태에서, 본 발명은, 상기 기재된 바와 같이 PBX-의존적 전사 조절을 감소시키거나 방지하는 본 발명의 제제, 적합하게는 길항제, 적합하게는 HOX와 PBX 사이의 상호작용의 길항제, 또는 이러한 펩타이드를 발현할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0341] 본원에 기재된 바와 같이 약제로서 사용하기 위한, 특히 비정상적인 세포 분열에 의해 유형화된 장애 또는 질환, 또는 줄기세포에 대한 필요성에 의해 유형화된 장애 또는 질환, 예컨대 본원에 기재된 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물, 및 이러한 조성물을 사용한 치료 또는 예방 방법, 및 이러한 장애 또는 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 상기 제제의 용도는 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.
- [0342] 본원에 지칭된 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한"은, 조성물의 다른 성분들과 적합성일 뿐만 아니라 수여자에게 생리학적으로 허용 가능한 성분을 지칭한다.
- [0343] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"로는, 임의의 및 모든 용매, 분산 배지, 코팅제, 계면활성제, 향산화제, 보존제(예를 들어 항균제, 항진균제), 등장성제, 흡수지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 풍미제, 염료 등 및 이들의 조합이 포함되며, 당업자에게 공지되어 있을 것이다(예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 종래의 담체가 활성 성분과 비적합성인 경우를 제외하고는, 치료적 또는 약제학적 조성물에서의 이의 용도가 고려된다.
- [0344] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 쉽게 입수 가능한 성분을 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 따라서, 활성 성분(즉, 펩타이드)은 선택적으로 다른 활성 물질들과 함께, 하나 이상의 종래의 담체, 희석제 및/또는 부형제와 함께 포함되어, 종래의 생약 제제(galenic preparation), 예컨대 정제, 알약, 분말, 로젠지(lozenge), 사세(sachet), 카세제(cachet), 엘릭서, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, (고체로서 또는 액체 배지 내에서) 에어로졸, 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사액, 멸균 포장된 분말 등이 생성될 수 있다.
- [0345] 약제학적 조성물은 특정 경로의 투여, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등을 위해 제형화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 형태(비제한적으로 캡슐, 정제, 알약, 과립, 분말 또는 좌제를 포함함) 또는 액체 형태(비제한적으로 용액, 현탁액 또는 에멀전을 포함함)로 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 작업, 예컨대 멸균 처리될 수 있고/거나 종래의 불활성 희석제, 윤활제 또는 완충제, 뿐만 아니라 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.
- [0346] 전형적으로, 약제학적 조성물은 활성 성분을
- [0347] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 폴리락톤, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0348] b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 토탈컴(talcum), 스테아르산, 이의 마그네슘염 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한 정제를 위해
- [0349] c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 요망되는 경우
- [0350] d) 붕해제(disintegrant), 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨염, 또는 발포성(effervescent) 혼합물; 및/또는
- [0351] e) 흡수제, 착색제, 방향제 및 감미제
- [0352] 와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다.
- [0353] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.
- [0354] 경구 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭서 형태의 본 발명의 화합물을 유효량으로 포함한다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 약제학적으로 아취가 있고(elegant) 구미에 맞는(palatable) 조제물을 제공하기 위해 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 이러한 정제의 제조에 적합한 무독성의 약제학



적으로 허용 가능한 부형제와 함께 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 카르보네이트, 나트륨 카르보네이트, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 나트륨 포스페이트; 과립화 및 봉쇄 제제, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석(talc)이다. 정제는 코팅되지 않거나, 위장관에서 봉쇄 및 흡수를 지연시키고 이로써 보다 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 코팅된다. 예를 들어, 시간 지연 재료, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트가 이용될 수 있다. 경구용 제형은, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 함께 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 함께 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.

- [0355] 소정의 주사 가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 유리하게는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조된다. 상기 조성물은 멸균되고/거나 보존제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들 조성물은 또한, 다른 치료적으로 가치가 있는 성분들을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 종래의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되고, 활성 성분을 약 0.1% 내지 75%로 함유하거나 약 1% 내지 50%로 함유한다.
- [0356] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 제제를 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 숙주의 피부를 통한 통과에 일조하기 위해 흡수성의 약물학적으로 허용 가능한 용매를 포함한다. 예를 들어, 경피 장치는 배킹 부재(backing member), 화합물을 선택적으로 담체와 함께 함유하는 저장소(reservoir), 선택적으로 화합물을 숙주의 피부에 연장된 기간에 걸쳐 제어되고 예정된 속도로 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하기 위한 수단을 포함하는 봉대의 형태이다.
- [0357] 예를 들어 피부 및 눈에 국소 적용하기에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤, 또는 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무 가능한 제형 등을 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히, 예를 들어 피부암의 치료, 예를 들어 선크림, 로션, 스프레이 등에서의 예방적 용도를 위해 피부 적용에 적합할 것이다. 따라서, 이들 조성물은 특히, 당업계에 잘 공지된 미용 제형을 포함하여 국소 제형에 사용되도록 적합화된다. 이러한 조성물은 가용화제, 안정화제, 긴장성 증강제(tonicity enhancing agent), 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0358] 본원에 사용된 바와 같이, 국소 적용은 또한, 흡입 또는 비내 적용에 관한 것일 수 있다. 이들 조성물은 편리하게는, 적합한 압축가스의 사용과 함께 또는 없이, 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말(혼합물로서 단독으로, 예를 들어 락토스와 건조 블렌드, 또는 예를 들어 인지질과 혼합된 구성성분 입자로서) 형태 또는 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 네블라이저(nebuliser)로부터 에어로졸 스프레이 프레젠테이션 형태로 전달될 수 있다.
- [0359] 본 발명의 실시예에 이용되는 본 발명의 제제의 투여량은 당연히, 예를 들어 치료되는 특정 질환, 요망되는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입에 의한 투여에 적합한 일일 투여량은 대략 0.0001 mg/kg 내지 30 mg/kg, 전형적으로 환자 1명 당 0.01 mg 내지 10 mg인 한편, 경구 투여에 적합한 일일 용량은 대략 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg이다.
- [0360] 본 발명은 추가로, 물이 소정의 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문에, 본 발명의 제제를 활성 성분으로 포함하는 무수성 약제학적 조성물 및 투여량 형태를 제공한다.
- [0361] 본 발명의 무수성 약제학적 조성물 및 투여량 형태는 무수성 또는 저 수분(low moisture)-함유 성분 및 저 수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수성 약제학적 조성물은 이의 무수성 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 이에, 무수성 조성물은, 이들 조성물이 적합한 제형 키트에 포함될 수 있도록 물에의 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예로는, 기밀 봉인된(hermetically sealed) 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예를 들어 바이알), 블리스터 팩(blister pack) 및 스트립 팩(strip pack) 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0362] 본 발명은 추가로, 활성 성분으로서 본 발명의 화합물이 분해될 속도를 감소시키는 하나 이상의 제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 투여량 형태를 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 제제로는, 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0363] 본 발명의 제제는 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 본 발명의 제제는 개별적으로, 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해, 또는 다른 제제와 동일한 약제학적 조성물에서 투여될

수 있다.

- [0364] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 제제 및 적어도 하나의 다른 치료제를 포함하는 생성물을, 치료법에서 동시적인, 개별적인 또는 순차적인 사용을 위한 조합된 조제물로서 제공한다. 일 실시형태에서, 치료법은 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료이다. 조합된 조제물로서 제공되는 생성물은 본 발명의 제제 및 다른 치료제(들)를 동일한 약제학적 조성물에 함께 포함하는 조성물, 또는 본 발명의 제제 및 다른 치료제(들)를 개별 형태, 예를 들어 키트 형태에 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0365] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 제제 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 선택적으로, 약제학적 조성물은 상기 기재된 바와 같이 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0366] 당업자는, 본 발명의 제제가 피험자, 특히 인간 피험자에게 투여될 수 있음을 이해할 것이며, 여기서, 피험자는 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애에 대해 수술 또는 방사선요법으로 치료를 받고 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 피험자, 특히 인간 피험자에게 투여될 수 있으며, 여기서, 피험자는 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애에 대해 수술 또는 방사선요법으로 치료를 이전에(예를 들어 24시간 이내에) 받은 적이 있다. 피험자, 특히 인간 피험자는 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애에 대해 수술 또는 방사선요법으로 치료를 받을 수 있으며, 여기서, 본 발명의 화합물은 피험자에게 이전에(예를 들어 24시간 이내에) 투여된 적이 있다.
- [0367] 일 실시형태에서, 본 발명은 2개 이상의 개별 약제학적 조성물들을 포함하는 키트를 제공하며, 이들 조성물 중 적어도 하나는 본 발명의 제제를 함유한다. 일 실시형태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분리된 병 또는 분리된 호일 패킷(packet)을 포함한다. 이러한 키트의 일례는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 바와 같은 블리스터 팩이다.
- [0368] 본 발명의 키트는 상이한 투여량 형태, 예를 들어 경구 및 비경구 투여량 형태를 투여하기 위해, 개별 조성물들을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물들을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 준수에 일조하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.
- [0369] 본 발명의 병용 요법에서, 본 발명의 제제 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 제제 및 다른 치료제는: (i) 조합 생성물이 의사에게 제공(release)되기 전에(예를 들어 본 발명의 제제 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사의 지도 하에); (iii) 예를 들어 본 발명의 제제 및 다른 치료제의 순차적인 투여 동안 환자 자신에서, 병용 요법으로 조합될 수 있다.
- [0370] 이에, 본 발명은 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 본 발명의 제제의 용도를 제공한다. 여기서, 약제는 또 다른 치료제와 함께 투여되기 위해 제조된다. 본 발명은 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서, 약제는 본 발명의 제제와 함께 투여된다.
- [0371] 본 발명은 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 제제를 제공하며, 여기서, 본 발명의 제제는 또 다른 치료제와 함께 투여되기 위해 제조된다. 본 발명은 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서, 또 다른 치료제는 본 발명의 제제와 함께 투여되기 위해 제조된다. 본 발명은 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 제제를 제공하며, 여기서, 본 발명의 제제는 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서, 또 다른 치료제는 본 발명의 제제와 함께 투여된다.
- [0372] 본 발명은 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 본 발명의 제제의 용도를 제공한다. 여기서, 피험자는 이전에(예를 들어 24시간 이내에) 또 다른 치료제로 치료를 받은 적이 있다. 본 발명은 또한, 비정상적인 세포 분열이 발생하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서, 피험자는 이전에(예를 들어 24시간 이내에) 본 발명의 제제로 치료를 받은 적이 있다.
- [0373] 조성물은 본 발명의 제제의 작용에 일조하거나 증대시키는 분자, 예를 들어 세포독성제, 예컨대 항대사물질, 알킬화제, 세포독성 항생제, 토포이소머라제 I 및/또는 II 저해제, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid) 및 모노클로날 항체를 부가적으로 포함할 수 있다.
- [0374] 필요하다면, 조성물은 또한, 특정 세포 유형 또는 위치로의 표적화, 예컨대 림프구, 단핵구, 대식세포, 내피세포

포, 상피세포, 혈액 세포, 적혈구, 혈소판, 호산구, 중성구, 자연 사멸화 세포, 수지상세포, 뇌세포, 심장세포, 폐세포, 섬세포, 신장세포, 암세포, 호르몬샘 세포, 피부, 뼈, 관절, 골수, 위점막, 림프절, 페이에르판(peyers patch), 장막(omentum) 및 다른 적절한 조직으로의 표적화가 가능하도록, 활성 성분에 부착된 표적화 모이어티, 예를 들어 내인성 수용체에 특이적으로 및 선택적으로 결합하는 리간드를 함유할 수 있다.

[0375] 본 발명의 펩타이드는 예를 들어 치료 동안 줄기세포를 보호함으로써, 종래의 치료에 사용되는 제제, 예를 들어 세포독성제의 부작용을 감소시키기 위해, 이들 제제의 작용에 일조하거나 증대시키는 데 사용될 수 있다.

[0376] 일 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 하나 이상의 다른 치료적 활성제와 함께 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 펩타이드는 조합적인 화학치료제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 펩타이드는 일부 암세포, 예를 들어 AML 세포가 세포 주기에 들어가도록 유도할 수 있다. 따라서, 이러한 방식으로 자극된 세포는 종래의 항암 약물에 더 민감해질 수 있다. 따라서, 본 발명의 펩타이드는 암, 예컨대 백혈병, 예를 들어 AML을 표적화하기 위해, 다른 항암제, 예컨대 세포독성 약물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0377] 본 발명의 펩타이드는 또한, 내인성 줄기세포 집단을 보호하기 위해 다른 항암 요법들과 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 펩타이드는 정상 줄기/전구 세포를 G0/G1 휴지기 상태에서 유지시킬 수 있다. 따라서, 이러한 세포보호 능력은 이러한 줄기세포를 임의의 항암 치료의 효과로부터 보호할 수 있다. 이는 본 발명의 펩타이드가, 분열 세포를 표적화하는 세포독성제와 조합하여 사용되는 경우 특히 유용할 수 있다. 이러한 치료 동안 환자의 정상 줄기세포를 휴지기 상태에서 유지시킴으로써, 내인성 줄기세포 집단에 미치는 항암 치료의 부작용이 최소화될 수 있다.

[0378] 이러한 잠재적인 부작용의 감소는 또한, 환자에서 사용되는 종래의 치료의 용량 또는 수준을, 가능하거나 안전한 용량 또는 수준보다 더 높게 할 수 있다.

[0379] 일 실시형태에서, 다른 치료제는 항증식제, 키나제 저해제, 혈관신생 저해제, 성장 인자 저해제, cox-I 저해제, cox-II 저해제, 유사분열 저해제, 알킬화제, 항대사물질, 개재 항생제, 성장 인자 저해제, 방사선, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라제 저해제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제, 항호르몬, 스타틴, 항안드로겐 및 광화학요법 제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 항종양제이다.

[0380] 이에, 본 발명은 본 발명의 제제와 항증식제, 키나제 저해제, 혈관신생 저해제, 성장 인자 저해제, cox-I 저해제, cox-II 저해제, 유사분열 저해제, 알킬화제, 항대사물질, 개재(intercalating) 항생제, 성장 인자 저해제, 방사선, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라제 저해제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제, 항호르몬, 스타틴, 항안드로겐 및 광화학요법 제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 항종양제의 조합을 추가의 양태로서 포함한다.

[0381] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물과 함께 사용되는 항종양제는 항혈관신생제, 키나제 저해제, pan 키나제 저해제 또는 성장 인자 저해제이다.

[0382] 적합한 pan 키나제 저해제로는 미국 특허 6,573,293(Pfizer Inc)에 기재된 SU-11248(수티닙(sutinib) 말레이트)이 포함된다.

[0383] 항혈관신생제로는 하기 제제들, 예컨대 EGF 저해제, EGFR 저해제, VEGF 저해제, VEGFR 저해제, TIE2 저해제, IGF1 R 저해제, COX-II(사이클로옥시게나제 II) 저해제, MMP-2(매트릭스-메탈로프로티나제 2) 저해제 및 MMP-9(매트릭스-메탈로프로티나제 9) 저해제 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 적합한 VEGF 저해제로는 예를 들어, 미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 Genentech, Inc사의 항-VEGF 모노클로날 항체인 아바스틴(Avastin)(베바시주맙(bevacizumab))이 포함된다.

[0384] 부가적인 VEGF 저해제로는, CP-547,632(Pfizer Inc.), AG13736(악시티닙(axitinib), Pfizer Inc.), ZD-6474(AstraZeneca), AEE788(Novartis), AZD-2171), VEGF 트랩(VEGF Trap)(Regeneron/Aventis), 바탈라닙(Vatalanib)(PTK-787, ZK-222584로도 공지되어 있음: Novartis & Schering AG), 마쿠젠(Macugen)(게프타닙(pegaptanib) 옥타나트륨, NX-1838, EYE-001, Pfizer Inc./Gilead/Eyetech), IM862(미국 워싱턴주 커크랜드 소재의 Cytran Inc.); 및 Ribozyme사(미국 콜로라도주 볼더 소재) 및 Chiron사(미국 캘리포니아주 에머리빌 소재)의 합성 리보자임인 엔지오자임(Angiozyme) 및 이들의 조합 등이 포함된다. 본 발명의 실시예에 유용한 VEGF 저해제는 미국 특허 6,534,524 및 6,235,764에 개시되어 있으며, 이들은 둘 다 그 전체가 모든 목적을 위해 포함된다. 특히 적합한 VEGF 저해제로는, CP-547,632, 악시티닙, 바탈라닙, 마쿠젠 및 이들의 조합 등이 포함된다.

- [0385] 본 발명의 조성물과 함께 사용될 수 있는 다른 항증식제로는, 효소 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 저해제 및 수용체 티로신 키나제 PDGFR의 저해제 등이 포함된다. PDGFR 저해제로는, 2001년 7월 7일에 공개된 국제 특허 출원 공개 번호 W001/40217 및 2004년 3월 11일에 공개된 국제 특허 출원 공개 번호 W02004/020431에 개시된 것들이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니며, 이들의 내용은 그 전체가 모든 목적을 위해 포함된다. 적합한 PDGFR 저해제로는, Pfizer사의 CP-673,451 및 CP-868,596 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다.
- [0386] 적합한 GARF 저해제로는, Pfizer사의 AG-2037(펠리트렉솔(pelitrexol) 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)이 포함된다. 본 발명의 실시예에 유용한 GARF 저해제는 미국 특허 5,608,082에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 모든 목적을 위해 포함된다.
- [0387] 본원에 기재된 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 유용한 COX-II 저해제의 예로는, 셀레브렉스(CELEBREX)(셀레콕시브(celecoxib)), 파레콕시브(parecoxib), 데라콕시브(deracoxib), ABT-963, MK-663(에토리콕시브(eticorixib)), COX-189(루미라콕시브(Lumiracoxib)), BMS 347070, RS 57067, NS-398, 벅스트라(Bextra)(발데콕시브(valdecoxib)), 파라콕시브(paracoxib), 비옥스(Vioxx)(로페콕시브(rofecoxib)), SD-8381, 4-메틸-2-(3,4-다이메틸페닐)-1-(4-설펜모일-페닐)-1H-피롤, 2-(4-에톡시페닐)-4-메틸-1-(4-설펜모일페닐)-1H-피롤, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 및 아르콕시아(Arcoxia)(에토리콕시브) 등이 포함된다. 부가적으로, COX-II 저해제는 미국 특허 출원 10/801,446 및 10/801,429에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 그 전체가 모든 목적을 위해 포함된다.
- [0388] 본 발명의 조성물과 함께 사용되는 항종양제로서 유용한 다른 저해제로는, 프로스타글란딘을 제조하는 효소(사이클로옥시게나제 I 및 II)를 저해하여, 프로스타글란딘의 수준을 낮추는 아스피린 및 비-스테로이드성 항염증 약물(NSAID) 등이 포함되며, 하기: 살사레이트(Salsalate)(아미게식(Amigestic)), 디플루니살(Diflunisal)(돌로비드(Dolobid)), 이부프로펜(모트린(Motrin)), 케토프로펜(Ketoprofen)(오루디스(Orudis)), 나부메톤(Nabumetone)(렐라펜(Relafen)), 피록시캄(Piroxicam)(펠덴(Feldene)), 나프록센(Naproxen)(알레브(Aleve), 나프로신(Naprosyn)), 디클로페낙(Diclofenac)(볼타렌(Voltaren)), 인도메타신(인도신(Indocin)), 숄린닥(Sulindac)(클리노릴(Clinoril)), 톨메틴(Tolmetin)(톨렉틴(Tolactin)), 에토돌락(Etodolac)(로딘(Lodine)), 케톨락(Ketorolac)(토라돌(Toradol)), 옥사프로진(Oxaprozin)(다이프로(Daypro)) 및 이들의 조합 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0389] 적합한 COX-I 저해제로는, 이부프로펜(모트린), 누프린(nuprin), 나프록센(알레브), 인도메타신(인도신), 나부메톤(렐라펜) 및 이들의 조합 등이 포함된다.
- [0390] 본 발명의 조성물과 함께 사용되는 표적화된 제제로는, EGFR 저해제, 예컨대 이레싸(Iressa)(게피티닙(gefitinib), AstraZeneca), 타르세바(Tarceva)(에를로티닙(erlotinib) 또는 OSI-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), 에르비투스(Erbix)(세특시맵(cetuximab), Imclone Pharmaceuticals Inc.), EMD-7200(Merck AG), ABX-EGF(Amgen Inc. 및 Abgenix Inc.), HR3(Cuban Government), IgA 항체(에를랑겐-뉘른베르크 대학교), TP-38(IVAX), EGFR 융합 단백질, EGF-백신, 항-EGFR 면역리조폼(Hermes Biosciences Inc.) 및 이들의 조합 등이 포함된다. 적합하게는, EGFR 저해제로는, 이레싸, 에르비투스, 타르세바 및 이들의 조합 등이 포함된다. 다른 항종양제로는, pan erb 수용체 저해제 또는 ErbB2 수용체 저해제, 예컨대 CP-724,714(Pfizer, Inc.), CM 033(카네르티닙(canertinib), Pfizer, Inc.), 허셉틴(Herceptin)(트라스투주맵(trastuzumab), Genentech Inc.), 오미타르그(Omitarg)(2C4, 페르투주맵(pertuzumab), Genentech Inc.), TAK-165(Takeda), GW-572016(로나파밐(lonafamib), GlaxoSmithKline), GW-282974(GlaxoSmithKline), EKB-569(Wyeth), PKM 66(Novartis), dHER2(HER2 백신, Corixa 및 GlaxoSmithKline), APC8024(HER2 백신, Dendreon), 항-HER2/neu 이중특이적 항체(Decof Cancer Center), B7.her2.lgG3(Agensys), AS HER2(Research Institute for Rad Biology & Medicine), 삼관능성 이중특이적 항체(뮌헨 대학교) 및 mAB AR-209(Aronex Pharmaceuticals Inc) 및 mAB 2B-1(Chiron) 및 이들의 조합 등으로부터 선택되는 것들이 포함된다. 특정 erb 선택적 항종양제로는, 허셉틴(Herceptin), TAK-165, CP-724,714, ABX-EGF, HER3 및 이들의 조합 등이 포함된다. 적합하게는, pan erb 수용체 저해제로는, GW572016, CM 033, EKB-569 및 오미타르그 및 이들의 조합 등이 포함된다.
- [0391] 부가적으로, 다른 항종양제는 하기 제제들인 BAY-43-9006(Onyx Pharmaceuticals Inc.), 게나센스(Genasense)(오그메로센(augmerosen), Genta), 파니투무맵(Panitumumab)(Abgenix/Amgen), 제발린(Zevalin)(Schering), 벅싸(Bexxar)(Corixa/GlaxoSmithKline), 아바렐릭스(Abarelix), 알림타(Alimta), EPO 906(Novartis), 디스코데몰라이드(discodermolide)(XAA-296), ABT-510(Abbott), 네오바스타트(Neovastat)(Aeterna), 엔자스타우린(enzastaurin)(Eli Lilly), 콤브레스타틴(Combrestatin) A4P(Oxigene), ZD-6126(AstraZeneca), 플라보피리돌



(flavopiridol)(Aventis), CYC-202(Cyclacel), AVE-8062(Aventis), DMXAA(Roche/Antisoma), 티미탁(Thymitaq)(Eximias), 테모다르(Temodar)(테모졸로마이드, Schering Plough) 및 레빌림드(Revilimd)(Celegene) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0392] 다른 항종양제는 하기 제제들인 CyPat(사이프로테론 아세테이트), 히스테렐린(Histerelin)(히스트렐린 아세테이트), 플레나익시스(Plenaixis)(아바렐릭스 데팟), 아트라센탄(Atrasentan)(ABT-627), 사트라플라틴(Satraplatin)(JM-216), 탈로미드(thalomid)(탈리도마이드(thalidomide)), 테라토프(Theratope), 테밀리펜(Temilifene)(DPPE)1 ABI-007(파클리탁셀), 에비스타(Evista)(랄록시펜(raloxifene)), 아타메스탄(Atamestane)(Biomed-777), 자이오타스(Xyotax)(폴리글루타메이트 파클리탁셀), 타게틴(Targetin)(백사로틴(bexarotene)) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0393] 부가적으로, 다른 항종양제는 또한, 하기 제제들인 트리자온(Trizaone)(티라파자민), 아포신(Aposyn)(엑시술린드(exisulind)), 네바스타트(Nevastat)(AE-941), 세플렌(Ceplene)(히스타민 다이하이드로클로라이드), 오라테신(Orathecin)(루비테칸(rubitecan)), 비룰리진(Virulizin), 가스트리문(Gastrimmune)(G17DT), DX-8951f(엑사테칸 메실레이트), 옹코나제(Onconase)(란피마제(ranpimase)), BEC2(미투모압(mitumoab)), 엑시트린(Xcytrin)(모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium)) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 추가의 항종양제는 하기 제제들인 세아박(CeaVac)(CEA), 뉴트렉신(NeuTrexin)(트리메트레세이트 글루쿠로네이트) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 부가적인 항종양제는 하기 제제들인 오바렉스(OvaRex)(오레고보맵(oregovomab)), 오시덤(Osidem)(IDM-1) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0394] 부가적인 항종양제는 하기 제제들인 아드벡신(Advexin)(ING 201), 티라존(Tirazone)(티라파자민) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 부가적인 항종양제는 하기 제제들인 RSR13(에파프록시랄(efaproxiral)), 코타라(Cotara)(1311 chTNT 1/b), NBI-3001(IL-4) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 부가적인 항종양제는 하기 제제들인 칸박신(Canvaxin), GMK 백신, PEG 인테론 A, 탁소프렉신(Taxoprexin)(DHA/파클리탁셀) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0395] 다른 항종양제로는, Pfizer사의 MEK1/2 저해제 PD325901, Array Biopharm사의 MEK 저해제 ARRY-142886, Bristol Myers사의 CDK2 저해제 BMS-387,032, Pfizer사의 CDK 저해제 PD0332991 및 AstraZeneca사의 AXD-5438 및 이들의 조합 등이 포함된다.

[0396] 부가적으로, CCI-779(Wyeth) 및 라파마이신 유도체 RAD001(Novartis) 및 AP-23573(Ariad), HDAC 저해제 SAHA(Merck Inc/Aton Pharmaceuticals) 및 이들의 조합과 같은 mTOR 저해제가 또한 이용될 수 있다. 부가적인 항종양제로는, 오로라 2(aurora 2) 저해제 VX-680(Vertex), Chk1/2 저해제 XL844(Exilixis) 등이 포함된다.

[0397] 하기 세포독성제들, 예를 들어 에피루비신(epirubicin)(엘렌스(Ellence)), 도세탁셀(탁소테레(Taxotere)), 파클리탁셀, 진카드(Zinecard)(덱스라족산(dexrazoxane)), 리툭시맵(rituximab)(리툭산(Rituxan)), 이마티닙 메실레이트(글리벡(Glivec)) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 세포독성제가 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 조성물과 함께 사용될 수 있다.

[0398] 본 발명은 또한, 비제한적으로 엑세메스탄(exemestane)(아로마신(Aromasin), Pfizer Inc.), 류프로렐린(leuprorelin)(루프론(Lupron) 또는 류플린(Leuplin), TAP/Abbott/Takeda), 아나스트로졸(anastrozole)(아리미덱스(Arimidex), AstraZeneca), 고스렐린(gosreltin)(졸라덱스(Zoladex), AstraZeneca), 독세칼시페롤(doxercalciferol), 파드로졸(fadrozole), 포르메스탄(formestane), 타목시펜 시트레이트(타목시펜, 놀바덱스(Nolvadex), AstraZeneca), 카소텍스(Casodex)(AstraZeneca), 아바렐릭스(Praecis), 트렐스타(Trelstar) 및 이들의 조합을 포함하는 호르몬요법과 함께 본 발명의 조성물의 용도를 고려한다.

[0399] 본 발명은 또한, 비제한적으로 플베스트란트(fulvestrant), 토레미펜(toremifene), 랄록시펜, 라소폭시펜(lasofexifene), 레트로졸(페마라(Femara), Novartis), 항안드로젠, 예컨대 비칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드, 미페프리스톤(mifepristone), 닐루타미드(nilutamide), 카소텍스(R)(4'-시아노-3-(4-플루오로페닐설폰닐)-2-하이드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸) 프로피온아닐라이드, 비칼루타미드) 및 이들의 조합을 포함하는 항에스트로젠과 같은 호르몬요법 제제에 관한 것이다.

[0400] 추가로, 본 발명은 본 발명의 조성물을 단독으로, 또는 하나 이상의 지지 요법 제품(supportive care product), 예를 들어 필그라스티움(Filgrastim)(뉴포젠(Neupogen)), 온단세트론(ondansetron)(조프란(Zofran)), 프라그민(Fragmin), 프로크릿(Procrit), 알록시(Aloxi), 에멘드(Emend) 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제품과 조합하여 제공한다.

- [0401] 특히 적합한 세포독성제로는, 캄토사(Camptosar), 에르비투스(Erbitux), 이레싸, 글리백, 탁소테레 및 이들의 조합 등이 포함된다.
- [0402] 하기 토포이소머라제 I 저해제가 항종양제로서 이용될 수 있다: 캄토테신(camptothecin); 이리노테칸(irinotecan) HCl(캄토사); 에도테카린(edotecarin); 오라테신(Supergen); 엑사테칸(Daiichi); BN-80915(Roche); 및 이들의 조합. 특히 바람직한 토포이소머라제 II 저해제로는 에피루비신(엘렌스)이 포함된다.
- [0403] 알킬화제로는, 나이트로젠 머스타드 N-옥사이드, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 부술판, 미토브로니톨(mitobronitol), 카르보쿠온(carboquone), 티오테파(thiotepa), 라니무스틴(ranimustine), 니무스틴(nimustine), 테모졸로마이드, AMD-473, 알트레타민(altretamine), AP-5280, 아파지쿠온(apaziquone), 브로스탈리신(brostallicin), 벤다무스틴(bendamustine), 카무스틴(carmustine), 에스트라무스틴(estramustine), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스파미드(glufosfamide), 이포스파미드, KW-2170, 마포스파미드(mafosfamide) 및 미토라톨(mitolactol) 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니고; 백금-배위된 알킬화 화합물로는, 시스플라틴, 파라플라틴(Paraplatin)(카르보플라틴), 엡타플라틴(eptaplatin), 로바플라틴(lobaplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 엘록사틴(Eloxatin)(옥살리플라틴(oxaliplatin), Sanofi) 또는 사트플라틴(satrplatin) 및 이들의 조합 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 특히 바람직한 알킬화제로는 엘록사틴(옥살리플라틴)이 포함된다.
- [0404] 항대사물질로는, 메토티렉세이트, 6-머캅토피린 리보사이드, 머캅토피린, 단독 또는 류코보린(leucovorin)과 조합된 5-플루오로우라실(5-FU), 테가푸르(tegafur), LIFT, 독시플루리딘(doxifluridine), 카모푸르(carmofur), 시타라빈(cytarabine), 시타라빈 옥포스페이트, 에노시타빈(enocitabine), S-1, 알립타(프레메트렉세드 다이소듐, LY231514, MTA), 겐자(Gemzar)(겐시타빈, Eli Lilly), 플루다라빈(fludarabin), 5-아자시티딘(azacitidine), 카페시타빈(capecitabine), 클라드리빈(cladribine), 클로파라빈(clofarabine), 데시타빈(decitabine), 에플로르니틴(eflornithine), 에티닐시티딘(ethynylcytidine), 시토신 아라비노사이드, 하이드록시우레아, TS-1, 멜팔란, 넬라라빈(nelarabine), 놀라트렉세드(nolatrexed), 옥포스페이트(ocfosfate), 다이소듐 프레메트렉세드, 펜토스타틴(pentostatin), 펠리트렉소이(pelitrexoi), 랄티트렉세드(raltitrexed), 트리아핀(triapine), 트리메트렉세이트(trimetrexate), 비다라빈(vidarabine), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine); 또는 예를 들어, 유럽 특허 출원 239362에 개시된 바람직한 항대사물질 중 하나의 항대사물질, 예컨대 N-(5-[N-(3,4-다이하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테오닐)-L-글루탐산 및 이들의 조합 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0405] 항생제로는, 개재 항생제: 아클라루비신(aclarubicin), 액티노마이신 D, 암루비신(amrubicin), 아나마이신(annamycin), 아드리아마이신(adriamycin), 블레오마이신(bleomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 엘사미트루신(elsamitrucin), 에피루비신(epirubicin), 갈라루비신(galarubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토마이신 C, 네모루비신(nemorubicin), 네오카지노스타틴(neocarzinostatin), 페플로마이신(peplomycin), 피라루비신(pirarubicin), 레베카마이신(rebeccamycin), 스티말라메(stimalamer), 스트렙토조신(streptozocin), 발루비신(valrubicin), 지노스타틴(zinostatin) 및 이들의 조합 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0406] 식물-유래 항종양 물질로는 예를 들어 유사분열 저해제, 예를 들어 빈블라스틴(vinblastine), 도세탁셀(탁소테레), 파클리탁셀 및 이들의 조합 등으로부터 선택되는 것들이 포함된다.
- [0407] 세포독성 토포이소머라제 저해제로는, 아클라루비신(aclarubicin), 아모나파이드(amonafide), 벨로테칸(belotecan), 캄토테신, 10-하이드록시캄토테신, 9-아미노캄토테신, 디플로모테칸(diflomotecan), 이리노테칸 HCl(캄토사), 에도테카린, 에피루비신(엘렌스(Eilence)), 에토포사이드, 엑사테칸, 기마테칸(gimatecan), 루토테칸(lurtotecan), 미톡산트론(mitoxantrone), 피라루비신, 픽산트론(pixantrone), 루비테칸, 소부족산(sobuzoxane), SN-38, 타플루포사이드(tafluposide), 토포테칸(topotecan) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제가 포함된다. 바람직한 세포독성 토포이소머라제 저해제로는, 캄토테신, 10-하이드록시캄토테신, 9-아미노캄토테신, 이리노테칸 HCl(캄토사), 에도테카린, 에피루비신(엘렌스), 에토포사이드, SN-38, 토포테칸 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제가 포함된다.
- [0408] 면역학적 제제로는, 인터페론 및 다수의 다른 면역 증강제 등이 포함된다. 인터페론으로는, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론, 알파-2b, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a, 인터페론 감마-1b(액티뮌(Actimmune)), 또는 인터페론 감마-n1 및 이들의 조합 등이 포함된다. 다른 제제로는, 필그라스티ம், 이엔티난(ientinan), 시조필란(sizofilan), 테라시스(TheraCys), 유베니맥스(ubenimex), WF-10, 알데스류킨(aldesleukin), 알렘투주맙

(alemtuzumab), BAM-002, 다카바진(dacarbazine), 다클리주맙(daclizumab), 데니류킨(denileukin), 겐투주맙 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin), 이브리투모맙(ibrutinomab), 이미퀴모드(imiquimod), 레노그라스티움(lenograstim), 렌티난(lentinan), 흑색종 백신(Corixa), 몰그라모스티움(molgramostim), OncoV AX-CL, 사그라모스티움(sargramostim), 타소네르민(tasonermin), 테클류킨(tecleukin), 티말라신(thymalasin), 토시투모맙(tositumomab), 비롤리진, 2-100, 에프라투주맙(epratuzumab), 미투모맙(mitumomab), 오레고보맙, 펌투모맙(pemtumomab)(Y-muHMFGEI), 프로벤지(Provenge)(Dendreon) 및 이들의 조합 등이 포함된다.

[0409] 생물학적 반응 변형제는, 항종양 활성을 갖도록 지시하기 위해 살아 있는 유기체의 방어 메커니즘 또는 생물학적 반응, 예컨대 조직 세포의 생존(survival), 성장 또는 분화를 변형시키는 제제이다. 이러한 제제로는, 크레스틴(krestin), 렌티난, 시조피란(sizofiran), 피치바닐(picibanil), 유베니맥스 및 이들의 조합 등이 포함된다.

[0410] 다른 항암제로는, 알리트레티노인(alitretinoin), 암플리젠(ampligen), 아트라센탄 백사로텐, 보르테조미브(bortezomib), 보센탄(Bosentan), 칼시트리올(calcitriol), 엑시술인드(exisulind), 피나스테라이드(finasteride), 포테무스틴, 이반드론산(ibandronic acid), 밀테포신(miltefosine), 미톡산트론, 1-아스파라기나제, 프로카바진(procarbazine), 다카바진, 하이드록시카르바미드, 페가스파가제(pegaspargase), 펜토스타틴, 타자로틴(tazarotene), 텔시타(Telcyta)(TLK-286, Telik Inc.), 벨카드(Velcade)(보르테마지브(bortemazib), Millenium), 트레티노인(tretinoin) 및 이들의 조합 등이 포함된다.

[0411] 다른 항혈관생 화합물로는, 아시트레틴(acitretin), 펜레티나이드(fenretinide), 탈리도마이드(thalidomide), 졸레드론산(zoledronic acid), 엔지오스타틴, 아플리딘(aplidine), 실렐타이드(cilengitide), 콤브레타스타틴 A-4, 엔도스타틴, 할로푸기논(halofuginone), 레비마스탁트(rebimastat), 레모바브(removab), 레블리미드(Revlimid), 스쿠알라민(squalamine), 유크라인(ukrain), 비탁신(Vitaxin) 및 이들의 조합 등이 포함된다. 백금-배위된 화합물로는, 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴 및 이들의 조합 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0412] 캄토테신 유도체로는, 캄토테신, 10-하이드록시캄토테신, 9-아미노캄토테신, 이리노테칸, SN-38, 에도테카린, 토포테칸 및 이들의 조합 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 다른 항종양제로는, 미톡산트론, 1-아스파라기나제, 프로카바진, 다카바진, 하이드록시카르바미드, 펜토스타틴, 트레티노인 및 이들의 조합 등이 포함된다.

[0413] 항종양 면역 반응을 증강시킬 수 있는 항종양제, 예컨대 CTLA4(세포독성 림프구 항원 4) 항체, 및 CTLA4를 차단할 수 있는 다른 제제들, 예컨대 MDX-010(Medarex) 및 미국 특허 6,682,736에 개시된 CTLA4 화합물; 및 항증식성제, 예컨대 다른 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제, 예를 들어 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제가 또한, 이용될 수 있다. 부가적으로, 본 발명에 사용될 수 있는 특이적인 CTLA4 항체로는, 미국 가출원 60/113,647(1998년 12월 23일에 출원됨), 미국 특허 6,682,736에 기재된 것들이 포함되며, 이들은 둘 다 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0414] 본 발명에 사용될 수 있는 특이적인 IGF1R 항체로는 국제 특허 출원 WO 2002/053596에 기재된 것들이 포함되며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다. 본 발명에 사용될 수 있는 특이적인 CD40 항체는 국제 특허 출원 WO 2003/040170에 기재된 것들이 포함되며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0415] 유전자요법 제제, 예컨대 방사선요법에 반응하여 TNF알파를 발현하는 TNFerade(GeneVec)가 또한, 항종양제로서 이용될 수 있다.

[0416] 본 발명의 일 실시형태에서, 스타틴은 본 발명의 조성물과 함께 사용될 수 있다. 스타틴(HMG-CoA 리덕타제 저해제)은 아토바스타틴(Atorvastatin)(리피토(Lipitor), Pfizer Inc.), 프라바스타틴(Pravastatin)(프라바콜(Pravachol), Bristol-Myers Squibb), 로바스타틴(Lovastatin)(메바코(Mevacor), Merck Inc.), 심바스타틴(Simvastatin)(주코(Zocor), Merck Inc.), 플루바스타틴(Fluvastatin)(레스콜(Lescol), Novartis), 세리바스타틴(Cerivastatin)(베이콜(Baycol), Bayer), 로수바스타틴(Rosuvastatin)(크레스토(Crestor), AstraZeneca), 로보스타틴(Lovostatin) 및 니아신(Niacin)(아드비코(Advicor), Kos Pharmaceuticals), 이들의 유도체 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 스타틴은 아토바스타틴(Atorvastatin) 및 로바스타틴(Lovastatin), 이들의 유도체 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 항종양제로서 유용한 다른 제제로는 코멧(Caduet)이 포함된다.

[0417] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 반응성 산소종을 국소적으로 발생시키는 데 사용되는 광화학요

법 제제와 함께 사용될 수 있다. 광화학요법 제제의 예로는, 광역학요법(photodynamic therapy)에 사용되는 팔라듐 박테리오포파이드(palladium bacteriophephorbide)(TOOKAD); 소랄렌(psoralen), 8-메톡시소랄렌 / 메톡살렌(methoxsalen)(옥솔랄렌-울트라(Oxsoralen-Ultra)®, 8-MOP®, 옥솔랄렌®, 유바덱스(Uvadex)®), PUVA(소랄렌 울트라 바이올렛 A 광)에 사용되는 4,5,8-트리메틸소랄렌 / 트리옥살렌(trioxsalen)(트리소랄렌(Trisoralen)®); UVAR 또는 UVAR® XTS™ 포토페레시스(Photopheresis) 시스템(Therakos, Inc., 미국 펜실베이니아주 엑스턴 소재); 테라플렉스 ECP(Theraflex ECP)®(Macopharma); 코브스펙트라(CobeSpectra) + 포토 이뮤노 시스템(Photo Immune System) UVA PIT(Med Tech Solution); 감광제, 예컨대 칼시포트리엔(calcipotriene), 타자로텐(tazarotene), 크리사로빈(chrysarobin) 및 이의 합성 유도체 안트라린(anthralin) / 1,8-다이하이드록시-9-안트론 / 디트라놀(dithranol)(드리토크렘(Drithocreme)®); (생물발광 활성화된 파괴(BLAde; BioLuminescence Activated Destruction))에 사용되는 반딧불이(포티누스 피랄리스(*Photinus pyralis*)) 루시페라제; 에리트로신 B(EB; erythrosin B); 에리트로신 나트륨; *m*-테트라(하이드록시페닐)클로린(*m*-THPC) / 테모포핀(temoporfin)(포스칸(Foscan)®, Biolitec AG); 포르피린(porphyrin), 예컨대 d-아미노레불린산(d-ALA)(레부란 케라스틱(Levulan Kerastick)®; DUSA Pharmaceuticals, Inc.), 5-ALA 메틸에스테르(MLA / M-ALA)(메트빅스(Metvix)®; PhotoCure ASA), 5-ALA 벤질에스테르(벤즈빅스(Benzvix)®); 5-ALA 헥실에스테르(헥스빅스(Hexvix)®), 주석(tin) 에틸 에티오프루핀(SnET2) / Sn 에티오프루핀 / 로스타포르핀(rostoporfin)(포트렉스(Photrex)®, 푸를리틴(Purlytin)®; Miravant Medical Technologies, 붕소화된 프로토포르피린(BOPP®), 2-(1-헥실옥시에틸)-2-다이비닐 피로페오포파이드-a(HPPH)(포토클로르(Photochlor)®; Rosewell Park Cancer Institute), 텍사피린(texaphyrin), 예컨대 유로폼 텍사피린(Eu-TeX), 디스프로슘 텍사피린(Dy-TeX), 망간 텍사피린(Mn-TeX), 루테튬 텍사피린 / PCI-0123(Lu-TeX®), 루텍스(Lutex)®, 루트린(Lutrin)®, 모텍사핀 루테튬(MLu) / 루테튬(III) 텍사피린(Lu-TeX)(안트린(Antrin)®, 루트린(Lutrin)®, 옵트린(Optrin)®; Pharmacyclics Inc.), 모텍사핀 가돌리늄(MGd) / PCI-0120(엑시트린®; 공급원: Pharmacyclics Inc.), 프탈로시아닌-4(Pc 4), 타포르핀 소듐(taporfin sodium) / NPe6 / 모노-L-아스파틸 클로린 e6 / 타포르핀 소듐 / LS11(탈라포르핀(Talaporfin)®; Light Science Corporation), 벤조포르피린 유도체-모노산 고리 A(BPD-MA) / 베르테포르핀(verteporfin)(비수다인(Visudyne)®, Novartis Pharmaceuticals), 부분적으로 정제된 헤마토프로피린 유도체(HpD), 포르피머 소듐(porfimer sodium)(포토프린(Photofrin)®; Axcan Pharma, Inc.), 다이헤마토프로피린 에테르(DHE), 포토산-3(PS-3; photosan-3), 포토프린-II, 메조-테트라키스-페닐포르피린(TPP) 및 테트라페닐포르피린설포네이트(TPPS4) 등이 포함된다.

[0418] 하기 실시예는 본 발명을 예시하고 있다:

[0419] **실시예 1: 시험관내에서 세포 생존력에 미치는 펩타이드의 효과**

[0420] 실시예에서, 본 발명의 펩타이드를 시험관내 검정법에서 사용하여, 여러 가지 세포주들에서 세포 사멸 및 세포 증식에 미치는 이들 펩타이드의 효과를 확인하였다.

[0421] **방법**

[0422] 1. **펩타이드 디자인**

[0423] 하기 펩타이드를 구축하였다:

[0424] HXR9(서열 번호: 86)는 시험관내 및 마우스 모델 둘 다에서 PBX와 HOX 단백질 사이의 상호작용을 방지하여, 다수의 상이한 암들의 성장을 저해하는 것으로 공지되어 있다(문헌[Morgan, R., Pirard, P. M., Shears, L., Sohal, J., Pettengell, R. & Pandha, H. S. (2007) Antagonism of HOX/PBX dimer formation blocks the in vivo proliferation of melanoma. *Cancer Res*, **67**, 5806-5813; Shears, L., Plowright, L., Harrington, K., Pandha, H. S. & Morgan, R. (2008) Disrupting the interaction between HOX and PBX causes necrotic and apoptotic cell death in the renal cancer lines CaKi-2 and 769-P. *J Urol*, **180**, 2196-2201; Plowright, L., Harrington, K. J., Pandha, H. S. & Morgan, R. (2009) HOX transcription factors are potential therapeutic targets in non-small-cell lung cancer (targeting HOX genes in lung cancer). *Br J Cancer*, **100**, 470-475; Daniels, T. R., Neacato, II, Rodriguez, J. A., Pandha, H. S., Morgan, R. & Penichet, M. L. (2010) Disruption of HOX activity leads to cell death that can be enhanced by the interference of iron uptake in malignant B cells. *Leukemia*, **24**, 1555-1565; Morgan, R., Plowright, L., Harrington, K. J., Michael, A. & Pandha, H. S. (2010) Targeting HOX and PBX transcription factors in ovarian cancer. *BMC Cancer*, **10**, 89; Morgan, R., Boxall, A., Harrington, K. J., Simpson, G. R., Gillett, C., Michael, A. & Pandha, H. S. (2012) Targeting the HOX/PBX dimer in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, **136**,



389-398; Errico, M. C., Felicetti, F., Bottero, L., Mattia, G., Boe, A., Felli, N., Petrini, M., Bellenghi, M., Pandha, H. S., Calvaruso, M., Tripodo, C., Colombo, M. P., Morgan, R. & Care, A. (2013) The abrogation of the HOXB7/PBX2 complex induces apoptosis in melanoma through the miR-221&222-c-FOS pathway. *Int J Cancer*, **133**, 879-892; Morgan, R., Boxall, A., Harrington, K. J., Simpson, G. R., Michael, A. & Pandha, H. S. (2014) Targeting HOX transcription factors in prostate cancer. *BMC Urol*, **14**, 17].

[0425] HXR9(서열 번호: 86)는, 세포막을 가로질러 단백질의 효율적인 이동을 매개하는 것으로 이전에 나타내어진 폴리 아르기닌 펩타이드에 연결된 고도로 보존된 HOX 헥사펩타이드 서열 WYPWMKK(서열 번호: 85)를 함유하며, 이는 이러한 과정을 매개하는 것으로 공지되어 있다.

[0426] CXR9(서열 번호: 87)를, HXArg9 서열을 기반으로 하지만 HOX/PBX-방해 펩타이드 서열에 아미노산 치환을 가진 대조군 펩타이드로서 생성하였으며, 이는 상기 기재된 압 모델에서 불활성이다.

[0427] HXR9AS7(서열 번호: 88)은 HXArg9 서열을 기반으로 하며, 여기서 HOX 헥사펩타이드 서열 WYPWMKK(서열 번호: 50)는 보존된다.

[0428] HXR9noH(서열 번호: 89)는 HXArg9 서열을 기반으로 하며, 여기서 HOX 헥사펩타이드 서열 WYPWMKK(서열 번호: 50)는 보존된다.

[0429] HXR9KS3(서열 번호: 6)은 HXArg9 서열을 기반으로 하지만 HOX/PBX-방해 펩타이드 서열에 아미노산 치환을 가진다.

[0430] HXR9KS3/7(서열 번호: 7)은 HXArg9AS7 서열을 기반으로 하지만 HOX/PBX-방해 펩타이드 서열에 아미노산 치환을 가진다.

[0431] HXR9KS3noH(서열 번호: 8)는 HXArg9noH 서열을 기반으로 하지만 HOX/PBX-방해 펩타이드 서열에 아미노산 치환을 가진다.

[0432] 이들 펩타이드의 서열은 하기와 같다. 모든 펩타이드들을 일상적인 화학 합성에 의해 제조하였다. 이들 펩타이드는 Sigma-Aldrich사에 의해 90%의 순도로 합성되었으며, 동결건조된 분말로서 제공되었다. 이러한 분말을 물에 용해시켜, 100 mM 스탁(stock) 농도의 각각의 펩타이드를 수득하였다.

[0433] HXR9(서열 번호: 86): WYPWMKKHHRRRRRRRRR

[0434] CXR9(서열 번호: 87): WYPAMKKHHRRRRRRRRR

[0435] HXR9AS7(서열 번호: 88): WYPWMKKAARRRRRRRRRR

[0436] HXR9noH(서열 번호: 89): WYPWMKKRRRRRRRRRR

[0437] HXR9KS3(서열 번호: 6): WYKWMKKHHRRRRRRRRR

[0438] HXR9KS3/7(서열 번호: 7): WYKWMKKAARRRRRRRRRR(이하 'HTL001')

[0439] HXR9KS3noH(서열 번호: 8): WYKWMKKRRRRRRRRRR

## [0440] 2. 검정법

[0441] 전립선암-유래 세포주인 DU145 및 PC3에 미치는 펩타이드의 세포독성을, 이전에 기재된 바와 같이(문헌[Morgan *et al.* 2014]) 대사 활성에 대한 MTT 검정법을 사용하여 시험하였다. 세포독성 약물인 도세탁셀(표준 화학치료 약물)을 양성 대조군으로서 포함시켰다. 검정법을 3회 반복하였으며, 그 결과를 세포 사멸화에 대한 평균 IC50 ± 표준 편차로서 제공한다.

## [0442] 결과

[0443] 2시간 및 96시간 후 50%의 세포를 사멸화하는 데 필요한 용량(IC50)을 하기 표 2에 나타낸다. 용량은  $\mu\text{M}$ (마이크로몰)이고, 3회의 실험의 평균값을 표준 편차와 함께 제공한다. HXR9에 대한 IC50의 배수 차이(fold difference)를 또한, 이탤릭체로 나타낸다.

표 2: 시험관내에서 PC3 세포 생존력에 미치는 펩타이드의 효과

펩타이드	PC3 2hr IC50 (±SD) (HXR9 와 비교한 변화)	PC3 96hr IC50 (±SD) (HXR9 와 비교한 변화)
CXR9	>80	>80
HXR9KS3/7 (HTL001)	13 (±5) (2.23)	11 (±4) (3.91)
HXR9AS7	45 (±19) (0.64)	40 (±30) (1.08)
HXR9KS3	19 (±10) (1.53)	17 (±1) (2.53)
HXR9	29 (±20) (1)	43 (±22) (1)
HXR9KS3noH	22 (±6) (1.32)	21 (±11) (2.05)
HXR9noH	60 (±13) (0.48)	54 (±18) (0.80)
도세탁셀	4 (±6)	0 (±0)

## 실시예 2: 시험관내에서 세포 생존력에 미치는 펩타이드의 효과

### 방법

#### 펩타이드

HXR9(서열 번호: 86): WYPWMKKHHRRRRRRRRR

CXR9(서열 번호: 87): WYPAMKKHHRRRRRRRRR

HXR9KS3/7(서열 번호: 7): WYKWMKKAARRRRRRRRR(이하 'HTL001')

이들 펩타이드는 Sigma-Aldrich사에 의해 90%의 순도로 합성되었으며, 동결건조된 분말로서 제공되었다. 이러한 분말을 물에 용해시켜, 100 mM 스타크 농도의 각각의 펩타이드를 수득하였다.

#### 검정법

#### 세포 사멸화에 대한 시험관내 검정법

전립선암-유래 세포주인 DU145, LnCaP 및 PC3, 및 유방암-유래 세포주인 MDA-MB-231에 미치는 펩타이드의 세포 독성을, 이전에 기재된 바와 같이(문헌[Morgan *et al.* 2014]) 대사 활성에 대한 MTT 검정법을 사용하여 시험하였다. 세포주에 따라 7,000개 내지 16,000개의 세포를 96웰 세포 플레이트에 접종하고, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 40  $\mu$ M 및 80  $\mu$ M의 CXR9, HXR9 및 HTL001로 2시간 동안 처리하였다. 처리 후, 최종 농도 0.5 mg/ml에서 MTT를 첨가하였다. 4시간 동안 인큐베이션 시, 형성된 포르마잔 결정을 DMSO에 용해시키고, 광학 밀도(OD; optical density)를, 분광 형광계를 이용하여 540 nm에서 측정하였다. 세포 생존율(survival)의 퍼센트를 처리된 세포 대(vs.) 비처리된 세포의 평균 OD 값의 비율로서 계산하였다. 실험을 3회 반복하였으며, 통계학적 분석을 스튜던츠 t-테스트(Student's t-test)를 사용하여 수행하였다. 모든 세포주들을 10% FBS, 1% 나트륨 피루베이트 및 1% L-글루타민이 첨가된 RPMI 배지에서 배양하였다. 이들 세포주를 모두 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이터에서 배양하였다. 검정법을 3회 반복하였으며, 그 결과를 세포 사멸화에 대한 평균 IC50  $\pm$  표준 편차로서 제공한다.

### 결과

도 1에 나타난 바와 같이, HTL001(HXR9KS3/7)은 시험된 각각의 유형의 세포를 사멸화시키는 데 있어서 HXR9보다 유의하게 더 효과적이다:

## 실시예 3: PC3 세포에서 HTL001의 위치화

### 방법

- [0459] HTL001이 세포 전체를 통해 PBX 단백질에 얼마나 양호하게 결합하였는지 평가하기 위해, PC3 세포에 FAM5-표지된 펩타이드(HTL001/7FAM5)를 처리하고, 이러한 PC3 세포를 고정하고, 다피(Dapi)(Vector Laboratories)와 함께 벡타실드 하드셋 안티페이드 마운팅 배지(Vectashield HardSet Antifade Mounting Medium)를 이용하여 마운팅(mounting)하였다. 그런 다음, 이들 PC3 세포를 레이카(Leica) 형광 현미경 하에 관찰하였다.
- [0460]  $1.5 \times 10^5$  개의 PC3 세포를 6웰 플레이트 내에서  $22 \times 22$  mm 커버슬립 상에 접종하였다. 24시간 내지 48시간 동안 인큐베이션한 후, 세포에 HTL001/7FAM5를 2시간 동안 처리하였다. 인큐베이션 기간 후, 배지를 제거하고, PBS로 3회 세척하였다. 냉각된 메탄올을 첨가하고, 커버슬립을 10분 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, 메탄올을 제거하고, 암실에서 20분 동안 기건(air dry)하였다. 그런 다음, 커버슬립을 PBS로 2회 세척하고, DAPI와 함께 벡타실드 하드셋 안티페이드 마운팅 배지를 사용하여 슬라이드 상에 마운팅하였다.
- [0461] **결과**
- [0462] HTL001은 PC3 세포에 의해 흡수되었으며, 도 2에 나타난 바와 같이 세포질 및 핵 둘 다에 존재하는 것으로 확인되었다.
- [0463] **실시예 4: HTL001 처리 후, PC3 세포에서 cFOS 발현**
- [0464] **방법**
- [0465] PC3 세포를  $25 \text{ cm}^2$  플레이트에 접종하고, 80% 포화(confluence) 시  $33 \mu\text{M}$  CXR9, HXR9 및 HTL001로 2시간 동안 처리하였다. RNA를, QIAGEN사의 RNeasy Mini 키트를 제조업체의 설명서에 따라 사용하여 단리하고, NanoDrop ND-1000을 이용하여 정량화하였다.  $25 \mu\text{L}$ 의 최종 반응 부피에서 고성능 cDNA 역전사 키트(High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit)를 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 총  $1 \mu\text{g}$ 의 RNA로부터 cDNA를 생성하였다. cFOS의 발현을 qRT-PCR에 의해 정량화하였다. 택맨 유니버설 PCR 마스터 믹스(TaqMan Universal PCR Master Mix) 및 택맨 유전자 발현 검정법 Hs00170630\_m1 FOS에 첨가된 각각의 cDNA의 1:10 희석물( $5 \mu\text{L}$ /웰)을 사용하여 실시간 PCR 반응을 수행하였다. 글리세르알데하이드 3-포스페이트 탈하이드로게나제(GAPDH) 프로브의 증폭을 내인성 대조군으로서 수행하였다. 비교(comparative) Ct 방법( $\Delta\Delta\text{Ct}$  알고리즘)을 분석에 사용하였다. 독립적인 실험을 3별 중복하여 수행하고, 3회 반복하였다. 통계학적 분석을 스튜던츠 t-테스트를 이용하여 수행하였다.
- [0466] **결과**
- [0467] HXR9 처리 및 HTL001 처리는 둘 다, 도 3에 나타난 바와 같이, 비처리된 PC3 세포와 비교하여 cFos 발현의 유의한 증가를 야기하였다. cFos 발현은 또한, HXR9로 처리된 세포와 비교하여 HTL001로 처리된 세포에서 유의하게 더 높았다.
- [0468] 이들 결과는, cFos가 본 발명의 펩타이드에 대한 종양 반응의 바이오마커로서 작용할 수 있고, 이와 같이 cFos의 상승된 발현은 잠재적인 대리(surrogate) 임상 시험 종점임을 가리킨다.
- [0469] **실시예 5: 아넥신 V-FITC 검정법**
- [0470] 세포자멸사에 미치는 HTL001의 효과를 아넥신 V 검정법을 사용하여 평가하였다. 아넥신 V는, 세포자멸사를 개시하자마자 내부 혈장막으로부터 세포 표면으로 전좌(translocation)하는 포스파티딜세린에 결합한다. 세포자멸사와 괴사 사이의 구별은, 프로피듐 요오다이드(PI)를 첨가함으로써 수행한다.
- [0471] **방법**
- [0472] PC3 세포를  $25 \text{ cm}^2$  플레이트에 접종하고, 80% 포화 시  $33 \mu\text{M}$  CXR9, HXR9 및 HTL001로 2시간 동안 처리하였다. 노출의 종료 시, 부유 세포 및 부착 세포를 트립신처리에 의해 수합하고, PBS에서 세척한 다음,  $4 \times 10^5$  내지  $5 \times 10^5$  개의 세포를  $100 \mu\text{L}$ 의 결합 완충제 내에서 재현탁하였다.  $5 \mu\text{L}$ 의 아넥신 V-FITC 및  $0.5 \mu\text{L}$ 의 PI를 첨가하고, 혼합한 다음, 암실, RT에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후,  $400 \mu\text{L}$ 의 결합 완충제를 첨가하고, 시료를 유세포분석에 의해 분석하였다.  $2 \mu\text{M}$  STS로 8시간 동안 처리한 양성 대조군을 두 신호의 보상 설정을 위해, 오로지 아넥신 V(채널 FL-1), 오로지 PI(채널 FL-2), 및 둘 다를 이용하여 개별적으로 염색하였다.  $10^4$  개의 세포를 각각의 시료에서 평가하고, 분석을 셀퀘스트 프로(CellQuest Pro) 소프트웨어에서 수행하였다. 도트-플롯(dot-plot)(FL-1H/FL-2H)을 생성하고, 세포를 살아 있는 세포, 조기 세포자멸사 세포, 후기 세포자멸사 세포 및 괴사 세포로 나누었다. 실험을 3회 반복하였으며, 통계학적 분석을 스튜던츠 t-테스트를 사용

하여 수행하였다.

[0473] **결과**

[0474] HXR9 처리 및 HTL001 처리는 둘 다, 도 4에 나타난 바와 같이, 비처리된 PC3 세포와 비교하여 아넥신 염색의 유의한 증가를 야기하였다. 아넥신 염색은 HXR9로 처리된 세포와 비교하여 HTL001로 처리된 세포에서 유의하게 더 높았다.

[0475] **실시예 6: PC3 세포 종양 이종이식편에 미치는 HTL001의 효과**

[0476] **방법**

[0477] PC3 세포를 6주령 내지 12주령의 암컷 또는 수컷 Balb-c 누드 마우스(영국 소재의 Harlan사)에게 피하 주사하였다. 종양 크기가 100 mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때, 마우스에게 PBS, HXR9 또는 HTL001을 도 3에 나타난 간격으로 종양 내 주사하였다. 종양 크기가 1,000 mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때 또는 시험의 종료 시(36일째), 마우스를 안락사시켰다. 그런 다음, 종양을 절제하고, 10% 포르말린에 24시간 동안 침지한 다음, 파라핀 포매 처리하였다. 파라핀 블록(block) 내 5 µm 이종이식편 슬라이스를 마이크로톰(microtome)을 사용하여 제작하고, 상이한 단백질을 면역조직화학에 의해 검출하였다.

[0478] PC3 세포주 이종이식편의 파라핀 절편을 탈파라핀화하고, 재수화시킨 다음, 항원들을 시트레이트 완충제를 사용하여 회수(retrieve)하고, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 사용하여 내인성 퍼옥시다제를 퀀치하였다(quench). 그런 다음, 슬라이드를 적절한 블라킹 혈청을 이용하여 블라킹하고, 블라킹 혈청 내에서 1차 항체와 함께 RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. DUSP1에 대한 1차 항체를 PBS를 이용하여 세척해 내고, 슬라이드를 2차 항체 내에서 30분 동안 인큐베이션하였다. ABC 키트를 제조업체의 설명서에 따라 사용하여, 퍼옥시다제 H를 2차 항체에 결합시켰다. 시각화를 위해 DAB 퍼옥시다제 기질을 사용하고, 핵을 헤마톡실린으로 염색하였다. 절편을 산 알코올 내에서 대조염색하고, 스코트 탭 워터(Scott's tap water)에서 파랗게 하고(blued), 탈수시킨 다음, 세척(clear)하고, DPX를 이용하여 마운팅하였다.

[0479] **결과**

[0480] HTL001은 표 3 및 도 5, 6 및 7에 나타난 바와 같이, 마우스에서 PC3 종양의 유의한 성장 지체를 야기하였다.

표 3: PC3 세포 종양 이종이식편에 미치는 HTL001의 효과

그룹	RTV2까지의 평균 시간 (일(day))	RTV2까지의 종양 시간 (일(day))	성장 지연 (일(day))	유의성	최대 체중 손실 %
PBS 대조군	9.2	10.5	-	-	0
HXR9	17.8	18.4	7.9	p>0.05 ns	0
HTL001	21.0	17.2	6.7	p<0.05	0
그룹	RTV3까지의 평균 시간 (일(day))	RTV3까지의 종양 시간 (일(day))	성장 지연 (일(day))	유의성	최대 체중 손실 %
PBS 대조군	12.1	13.6	-	-	0
HXR9	20.8	20.8	7.2	p>0.05 ns	0
HTL001	26.5	25.1	11.5	p<0.01	0

[0481]

[0482] 도 5는 PBS가 주사된 마우스와 비교하여 HTL001로 처리된 평균 상대 종양 부피를 시간의 함수로서 보여준다.

- [0483] 도 6은 PBS가 주사된 마우스와 비교하여 HTL001로 처리된, 종양을 가진 마우스의 평균 상대 체중 %를 시간의 함수로서 보여준다.
- [0484] 도 7은 PBS가 주사된 마우스와 비교하여 종양이 2배 및 3배로 될 때까지의 시간을 보여준다.
- [0485] **실시예 7: HOX/PBX 결합에 대한 세포-기반 검정법**
- [0486] HOX와 PBX 사이의 상호작용과 관련하여 본 발명의 펩타이드의 길항작용 활성을 확인하는 데 적합한 검정법이 하기에 기재되어 있다.
- [0487] **방법**
- [0488] 각각의 펩타이드가 HOX/PBX 결합을 방해하는 능력을 직접적으로 평가하기 위해, HOX/PBX/DNA 이량체의 형성을 허용할 수 있는 세포-기반 검정법 시스템을 개발하였다. 배양된 MDA-MB-231 세포에 10  $\mu$ M의 각각의 펩타이드를 4시간 동안 처리한 다음, 하기 기재된 바와 같이 표준 제조 방법을 사용하여 세포 용해물을 생성하는 데 사용하였다. 그런 다음, HOXB4/PBX2 이량체를 하기 표에 상술된 바와 같이 ELISA-기반 시스템을 사용하여 측정하였다. 이 검정법으로부터의 값을 음성 대조군(DMSO)과 비교하여 이량체 형성의 저해 %로서 표현한다.
- [0489] **용해물 제조:**
- [0490] 1. 대략  $5.0 \times 10^7$  개의 세포를 RT에서 5분 동안 저속 원심분리에 의해 수합한다. 배양 배지를 조심스럽게 제거한다.
- [0491] 2. 세포 찌꺼기(펠렛)를 RT에서 PBS로 세척하고, 저속 원심분리에 의해 수합한다. 상층액(총 단백질을 조심스럽게 제거한다).
- [0492] 3. 1.0 ml의 예비-냉각된 RIPA 완충제(또는 다른 적절한 완충제)를 새로 첨가된 (프로테아제 저해제) 및/또는 (포스파타제 저해제)와 함께 첨가한다. 세포를 RIPA 완충제에서 피펫을 이용해 부드럽게 재현탁하고, 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션한다.
- [0493] 4. 세포를 21-게이지 바늘에 통과시키거나 다운스 균질화(dounce homogenization) 또는 초음파처리에 의해 추가로 분해시키고(disrupt) 균질화하되, 용해물의 온도를 상승시키지 않도록 주의한다. (선택적: 10  $\mu$ l의 10 mg/ml PMSF 스탁을 첨가함)
- [0494] 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션한다.
- [0495] 5. 마이크로원심분리 튜브(들)로 옮기고, 4°C, 10,000  $\times$  g에서 10분 동안 원심분리한다. 상층액 유체는 총 세포 용해물이다. 상층액을 새 마이크로원심분리 튜브로 옮기고, 펠렛을 폐기한다.
- [0496] **검정법 방법:**

[0497] 명시되지 않는 한 모든 부피는 0.1 ml이며; RT이다. 플레이트를 침지(submersion)에 의해 세척한다.

단계	과정	시간 (min)	리소스
1	플레이트 코팅	60	0.2mg/ml 스트렙타비딘 (Sigma 85878 1mg, 5ml PBST 에 용해됨)
2	세척	×4	PBST
3	항-마우스 Ab 비오틴	30	당나귀 항-마우스-비오틴, ab7060, 1:1000 으로 사용
4	세척	×4	PBST
5	항-PBX2	30	PBX2 에대한 mAb, ab55498, 1:500 으로 사용
6	세척	×4	PBST
7	블라킹(block)	60	T20
8	세척	×4	PBST
7	세포 용해물	30	PBST 에서 100µg/ml 까지 희석됨
8	세척	×4	PBST
9	항-HOXB4	30	토끼 항-HOXB4, ab56049, 1:10,000 으로 사용
10	세척	×4	PBST
11	항-토끼 AP	30	염소 항-토끼 AP, ab6722, 1:3000 으로 사용
12	세척	×4	PBST
13	세척	×1	TBS
14	발색	30	pNpp 용액

[0498]

[0499] HOXB4/PBX2 이량체 검정법에 대한 도식적인 다이어그램을 도 8에 나타낸다.

[0500] **결과**

[0501] HTL001은 HOXB4/PBX2 이량체 형성의 28.2(SEM 4.4)% 저해를 보여주었다.

[0502] **실시예 8: HTL001(HXR9KS3/7)로 처리된 PC3 세포주 종양 이중이식편에서 DUSP1 단백질의 발현**

[0503] 이전에(문헌[(Morgan *et al.* 2007)]) HXR9의 표적으로서 식별된 DUSP1 단백질의 발현을, PBS 단독, HXR9 또는 HTL001로 종양내 처리한 후 마우스로부터 제거한 PC3 종양에서 검사하였다. 도 9에 나타낸 바와 같이, DUSP1 발현(갈색 염색)은 HTL001 처리 후 상당히 증가된다.

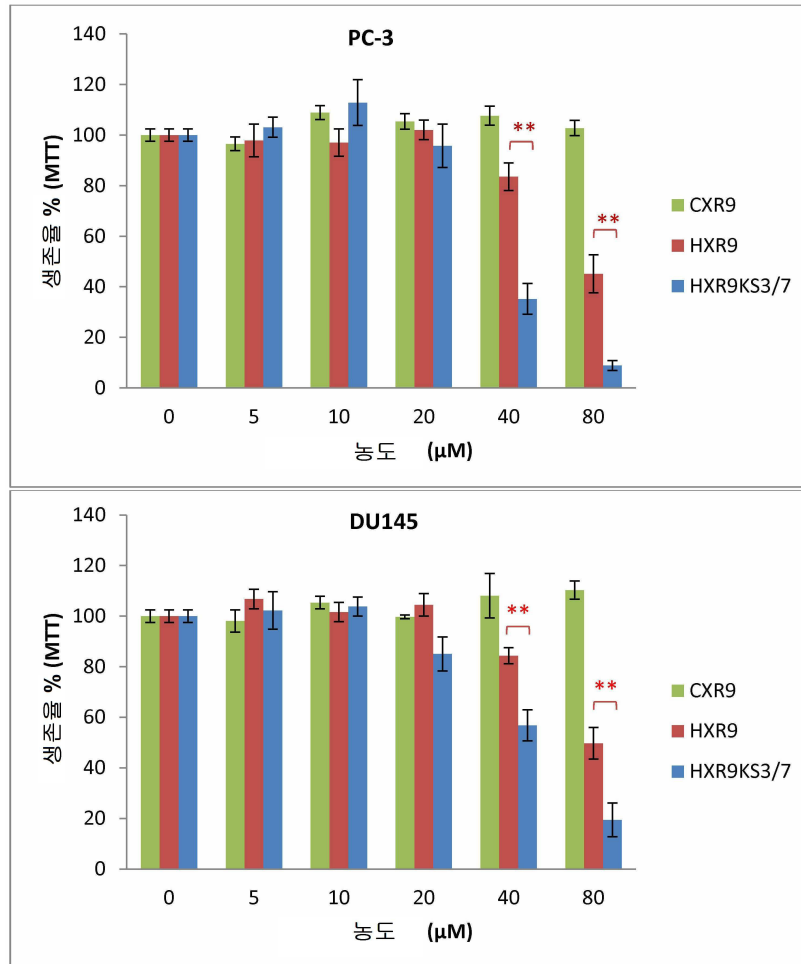
[0504] 이들 결과는, DUSP1 단백질이 본 발명의 펩타이드에 대한 종양 반응의 바이오마커로서 작용할 수 있고, 이와 같이 DUSP1 단백질의 상승된 발현은 잠재적인 대리 임상 시험 종점임을 가리킨다.



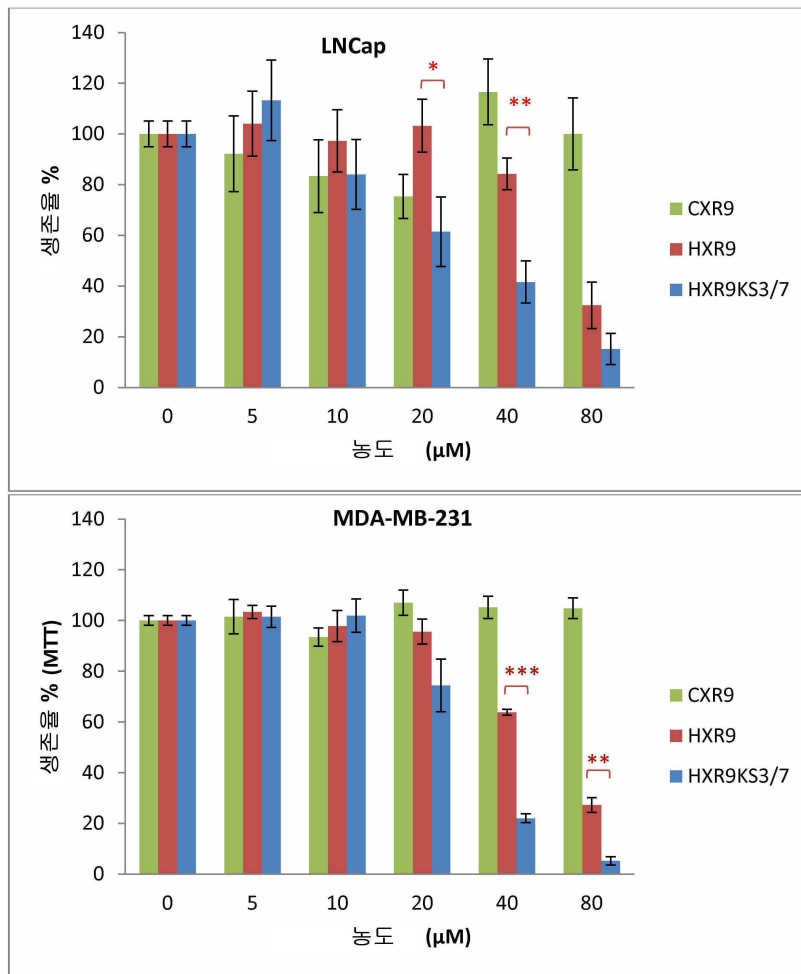
## 도면

### 도면1a

도 1: 시험관내에서 세포 생존력에 미치는 펩타이드의 효과

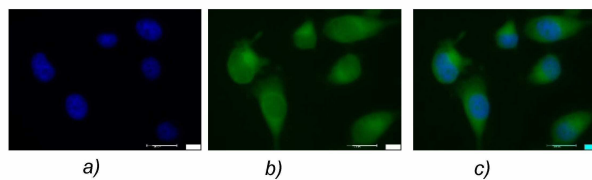


## 도면1b



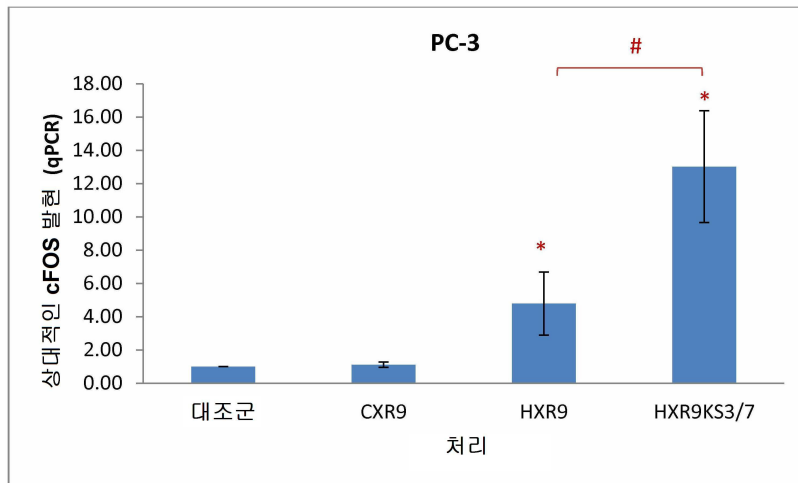
## 도면2

도 2: DAPI 로 염색된 세포 (a); HTL001-FITC 와 함께 인큐베이션된 세포 (b); 및 결과적인 복합 이미지 (c). HTL001/7FAM5 는 2 시간 동안 1.3 μM 의 FAM5-표지된 HTL001(녹색)과 함께 인큐베이션된 후, 시험관내에서 PC3 세포의 세포질 및 핵 내로 들어간다. 세포의 핵은 DAPI(청색)를 사용하여 염색되었다. 배율 x40



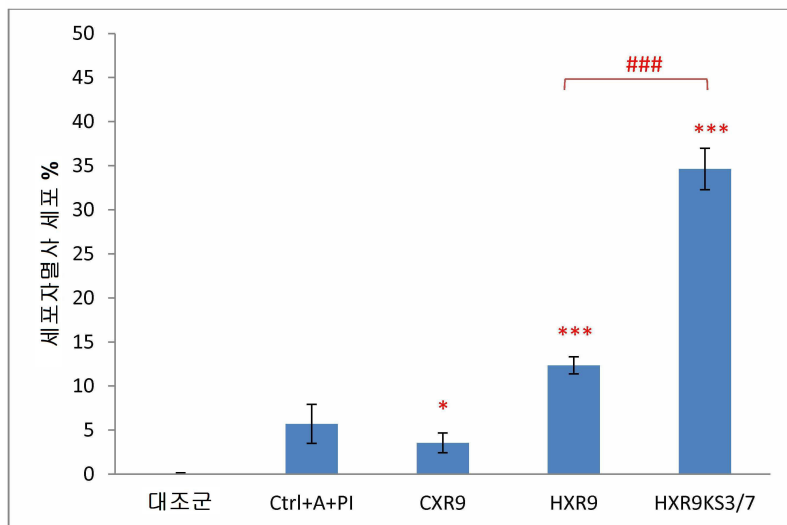
### 도면3

도 3: HTL001 처리 후, PC3 세포에서 *cFOS* 발현



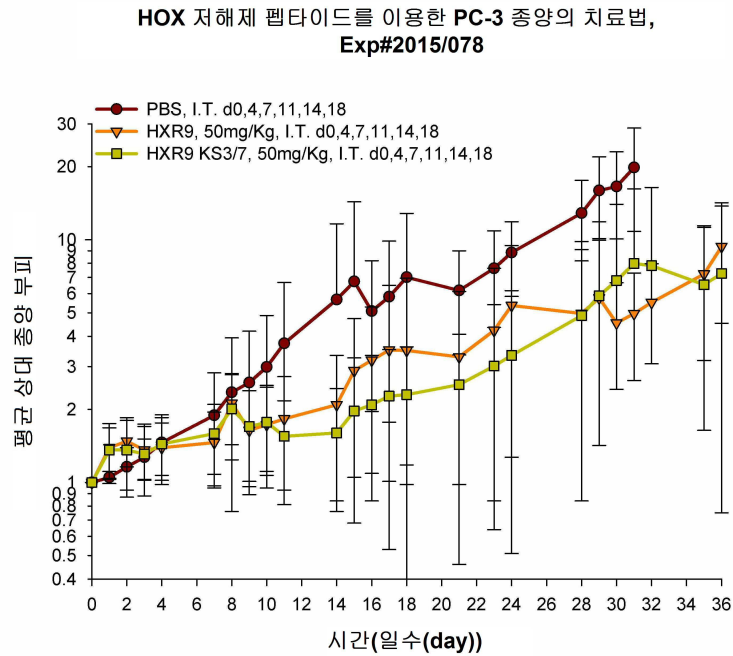
### 도면4

도 4: Annexin V-FITC 검정법(세포자멸사에 대한 것)



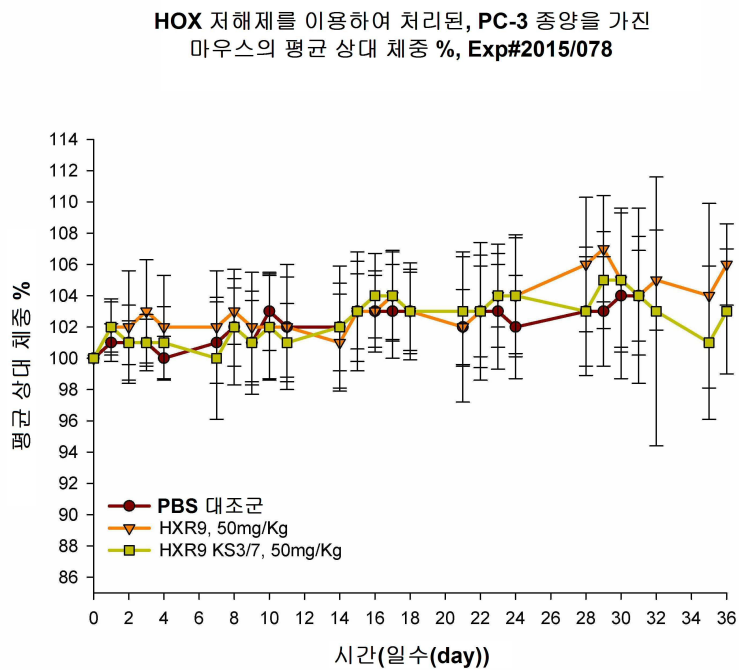
## 도면5

도 5: 시간의 함수로서, PBS 가 주사된 마우스와 비교하여, HXR9KS3/7(HTL001)로 처리된 평균 상대 종양 부피



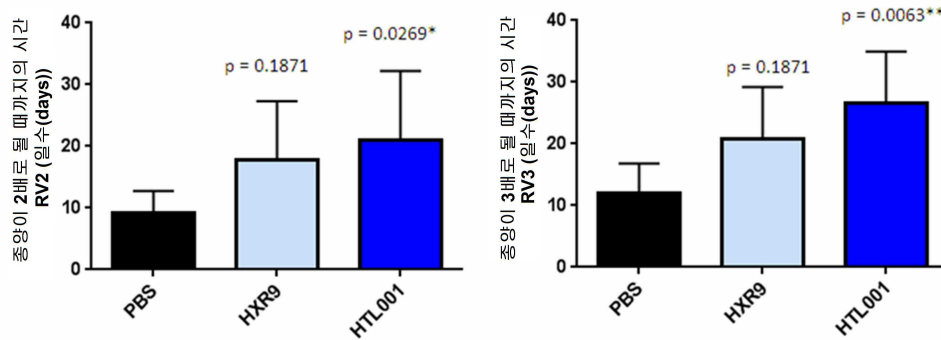
## 도면6

도 6: 시간의 함수로서, PBS 가 주사된 마우스와 비교하여, HXR9KS3/7(HTL001)로 처리된, 종양을 가진 마우스의 평균 상대 체중 %



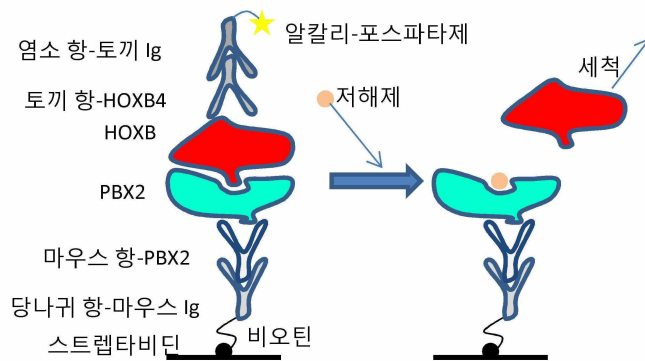
## 도면7

도 7: PBS 가 주사된 마우스와 비교하여, 종양이 2 배 및 3 배로 될 때까지의 시간



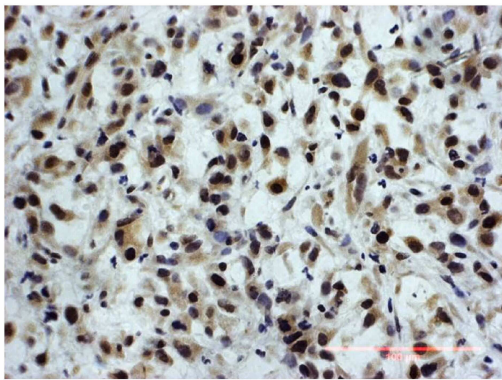
## 도면8

도 8: HOXB4/PBX2 이량체 검정법에 대한 도식



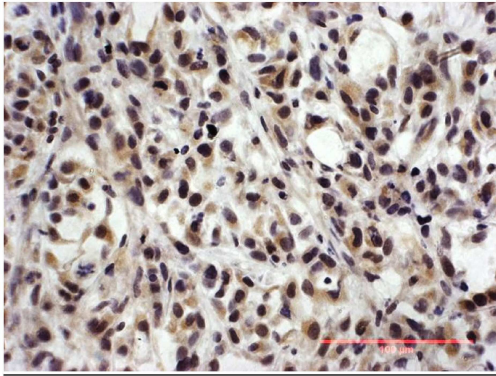
## 도면9a

도 9: PC3 세포주 종양 이종이식편에서 DUSP1 단백질의 발현



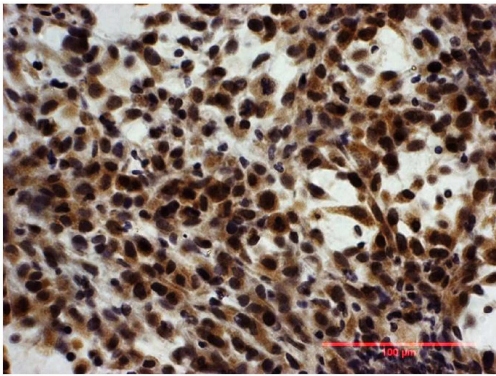
도 9a: PBS 가 주사된 PC3 세포주 종양 이종이식편에서 DUSP1 단백질의 발현

도면9b



도 9b: HXR9로 처리된 PC3 세포주 종양 이종이식편에서 DUSP1 단백질의 발현

도면9c



도 9c: HTL001로 처리된 PC3 세포주 종양 이종이식편에서 DUSP1 단백질의 발현

## 서 열 목 록

### SEQUENCE LISTING

<110> HOX THERAPEUTICS LIMITED

<120> Peptides

<130> P215.001GB

<160> 95

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide of Formula (I). Sequence is linked to Y1 at the N-terminus and to Y2 at the C-terminus. Y1 and Y2 are each either



absent or a peptide comprising a cationic polymer of basic amino acids, provided that at least one of Y1 and Y2 is present.

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> X1 in Formula (I). Any Xaa may be present or absent - indicates a range of 0 - 3 amino acids. If present, X1 is selected from W, T, PE, KQI, VV, PQT, H, and RI.

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> X2 in Formula (I). Xaa is an amino acid with an aromatic side chain or cysteine

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> X3 in Formula (I). Xaa is a hydrophobic amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223>

X4 in Formula (I). Xaa is an amino acid with a charged side chain.

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> X5 in Formula (I). Xaa is an amino acid with a basic side chain.

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> X6 in Formula (I). Xaa is an amino acid or absent.

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> X7 in Formula (I). Xaa is one amino acid or absent. If present, linked to Y2 (if present), either direct or via one or more amino acids. (Y2 is a peptide comprising a cationic polymer of basic amino acids).

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1                      5                      10

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide of Formula (II). Sequence is linked to Y3 at the N-terminus and to Y4 at the C-terminus. Y3 & Y4 are each either absent or a peptide comprising a cell penetrating moiety, provided that at least one of Y3 and Y4 is present.

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(11)

<223> At least the N-terminal and C-terminal amino acids of the synthetic peptide of Formula (II), that is SEQ ID NO: 2 with at least one of Y3 and Y4 present, are in the D-conformation.

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> X1 in Formula (II). Any Xaa may be present or absent - indicates a range of 0 - 3 amino acids. If present, X1 is selected from W, T, PE, KQI, VV, PQT, H, and RI.

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> X2 in Formula (II). Xaa is an amino acid with an aromatic side chain or cysteine

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> X3 in Formula (II). Xaa is a hydrophobic amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> X4 in Formula (II). Xaa is an amino acid with a charged side chain.

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> X5 in Formula (II). Xaa is an amino acid with a basic side chain.

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> X6 in Formula (II). Xaa is an amino acid or absent.

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> X7 in Formula (II). Xaa is one amino acid or absent. If present, linked to Y4 (if present), either direct or via one or more amino acids. (Y4 is a peptide comprising a cell penetrating moiety).

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide of Formula (I). Sequence is linked to Y1 at the N-terminus and to Y2 at the C-terminus. Y1 and Y2 are each either

absent or a peptide comprising a cationic polymer of basic amino acids, provided that at least one of Y1 and Y2 is present.

<400> 3

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His His

1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide of Formula (I). Sequence is linked to Y1 at the N-terminus and to Y2 at the C-terminus. Y1 and Y2 are each either

absent or a peptide comprising a cationic polymer of basic amino

acids, provided that at least one of Y1 and Y2 is present.

<400> 4

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide of Formula (I). Sequence is linked to Y1 at the N-terminus and to Y2 at the C-terminus. Y1 and Y2 are each either absent or a peptide comprising a cationic polymer of basic amino acids, provided that at least one of Y1 and Y2 is present.

<400> 5

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys

1 5

<210> 6

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His His Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg

<210> 7

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg

<210> 8

<211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 8  
 Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10 15

<210> 9  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 9

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5

<210> 10  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220>

><223> Synthetic peptide  
 <400> 10

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His His  
 1 5

<210> 11  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 11

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His His Arg  
 1 5 10

<210> 12  
 <211> 9  
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala

1 5

<210> 13

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala Arg

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys

1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 15

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Arg

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence



<220><223> Synthetic peptide of Formula (II). Sequence is linked to Y3 at the N-terminus and to Y4 at the C-terminus. Y3 & Y4 are each either absent or a peptide comprising a cell penetrating moiety, provided that at least one of Y3 and Y4 is present.

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(9)

<223> At least the N-terminal and C-terminal amino acids of the synthetic peptide of Formula (II), that is SEQ ID NO: 16 with at

least one of Y3 and Y4 present, are in the D-conformation.

<400> 16

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His His

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide of Formula (II). Sequence is linked to Y3 at the N-terminus and to Y4 at the C-terminus. Y3 & Y4 are each either absent or a peptide comprising a cell penetrating moiety, provided that at least one of Y3 and Y4 is present.

<220><221>

> VARIANT

<222> (1)..(9)

<223> At least the N-terminal and C-terminal amino acids of the synthetic peptide of Formula (II), that is SEQ ID NO: 17 with at least one of Y3 and Y4 present, are in the D-conformation.

<400> 17

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala

1 5

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide of Formula (II). Sequence is linked to Y3 at

the N-terminus and to Y4 at the C-terminus.

Y3 & Y4 are each

either absent or a peptide comprising a cell penetrating moiety,  
provided that at least one of Y3 and Y4 is present.

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(7)

<223> At least the N-terminal and C-terminal amino acids of the  
synthetic peptide of Formula (II), that is SEQ ID NO: 18 with at  
least one of Y3 and Y4 present, are in the D-conformation.

<400> 18

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys

1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

Trp Cys Lys Trp Leu Asp Arg His Gly

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 20

Trp Tyr Lys Trp Val Lys Lys His His

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 21

Trp Tyr Lys Trp Ile Lys Lys His His

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 22

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Lys His His

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 23

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Arg His His

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Arg His His

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Thr His

1 5  
 <210> 26  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 26  
 Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His Thr

1 5  
 <210> 27  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400>  
 27  
 Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Thr Thr

1 5  
 <210> 28  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 28  
 Trp Cys Lys Trp Met Lys Lys His His

1 5  
 <210> 29  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 29  
 Trp Cys Lys Trp Met Arg Lys His His

1 5  
 <210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be present or absent. If present, Xaa is Arg or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(16)

<223> Xaa is Lys or Arg

<400> 30

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Trp Phe Gln Asn Xaa Xaa Met Xaa Trp Xaa Xaa

1

5

10

15

<210> 31

<211> 25



<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 31

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His His Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe

1 5 10 15

Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

20 25

<210> 32

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe

1 5 10 15

Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

20 25

<210> 33

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 33

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn

1 5 10 15

Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

20

<210> 34

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 34

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His His Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe

1 5 10 15

Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys

20

<210> 35

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223

> Synthetic peptide

<400> 35

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe

1 5 10 15

Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys

20

<210> 36

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn

1 5 10 15

Arg Arg Met Lys Trp Lys

20

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

Trp Cys Lys Trp Met Lys Arg His His

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

Trp Cys Lys Trp Met Arg Arg His His

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 39

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Arg Thr His

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 40

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Lys Thr His

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 41

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Arg Thr His

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

42

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Lys His Thr

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Arg His Thr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Arg His Thr

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 45

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Arg Thr Thr

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 46  
 Trp Tyr Lys Trp Leu Arg Lys His His  
 1 5  
 <210> 47  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 47  
 Trp Tyr Lys Trp Leu Lys Arg His His  
 1 5  
 <210> 48  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 48  
 Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys His  
 1 5  
 <210> 49  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 49  
 Trp Cys Lys Trp Leu Asp Arg Ala Gly  
 1 5  
 <210> 50  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 50

Trp Tyr Lys Trp Val Lys Lys Ala Ala

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 51

Trp Tyr Lys Trp Ile Lys Lys Ala Ala

1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 52

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Lys Ala Ala

1 5

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 53

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Arg Ala Ala

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 54



Trp Tyr Lys Trp Met Arg Arg Ala Ala

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 55

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Thr Ala

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

56

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala Thr

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 57

Trp Cys Lys Trp Met Lys Lys Ala Ala

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 58

Trp Cys Lys Trp Met Arg Lys Ala Ala

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 59

Trp Cys Lys Trp Met Lys Arg Ala Ala

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 60

Trp Cys Lys Trp Met Arg Arg Ala Ala

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 61

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Arg Thr Ala

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 62

Trp Tyr Lys Trp Met Arg Lys Thr Ala

1 5

<210> 63

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 63  
 Trp Tyr Lys Trp Met Arg Arg Thr Ala  
 1 5

<210> 64  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 64  
 Trp Tyr Lys Trp Met Arg Lys Ala Thr  
 1 5

<210> 65  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 65  
 Trp Tyr Lys Trp Met Lys Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 66  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 66  
 Trp Tyr Lys Trp Met Arg Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 67  
 <211> 9  
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 67

Trp Tyr Lys Trp Leu Arg Lys Ala Ala

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 68

Trp Tyr Lys Trp Leu Lys Arg Ala Ala

1 5

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 69

Trp Tyr Lys Trp Met Lys Lys Ala

1 5

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 70

Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 71

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 71

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 72

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 72

Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Lys Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 73

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 73

Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Lys Lys Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 74

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Lys Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 75

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Arg Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 76

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Arg Lys

1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 77

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Arg

1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 78

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Arg Arg

1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 79

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 80

Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Arg Lys

1 5 10 15

<210> 81

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 81

Gln Ile Arg Ile Trp Phe Gln Asn Lys Arg Met Lys Trp Arg Lys

1 5 10 15

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 82

Gln Ile Lys Leu Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 83

Gln Leu Lys Leu Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys



1                      5                      10                      15

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 84

Gln Leu Arg Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1                      5                      10                      15

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide (HOX hexapeptide sequence)

<400> 85

Trp Tyr Pro Trp Met Lys Lys

1                      5

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Control synthetic peptide HXR9

<400> 86

Trp Tyr Pro Trp Met Lys Lys His His Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1                      5                      10                      15

Arg Arg

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Control synthetic peptide CXR9

<400> 87

Trp Tyr Pro Ala Met Lys Lys His His Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10 15  
 Arg Arg

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Control synthetic peptide HXR9AS7

<400> 88

Trp Tyr Pro Trp Met Lys Lys Ala Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10 15  
 Arg Arg

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Control synthetic peptide HXR9noH

<400> 89

Trp Tyr Pro Trp Met Lys Lys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10 15

<210> 90

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 90

Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 91

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 92

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

><223> Synthetic peptide

<400> 93

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 94

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 95

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 95

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1

5

10