



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0037196
(43) 공개일자 2016년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)

A61K 38/10 (2006.01) *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/475* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01) *A61K 39/39* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07K 14/705* (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/10 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7004770

(22) 출원일자(국제) 2014년07월31일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년02월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/049309

(87) 국제공개번호 WO 2015/017734

국제공개일자 2015년02월05일

(30) 우선권주장

61/860,827 2013년07월31일 미국(US)

(71) 출원인

더 보드 오브 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 아칸소
미국 72207 아칸소주 리틀 락 노쓰 유니버시티 애비뉴 2404

(72) 발명자

키버-에몬스, 토마스
미국 72212 아칸소주 리틀 록 이버네스 51

파쇼브, 아나스타스
미국 72211 아칸소주 리틀 록 아파트먼트 1318 나파 벨리 드라이브 501

카바시, 베자틀라
미국 72211 아칸소주 리틀 록 팔러먼트 스트리트 605

(74) 대리인

양영준, 김영

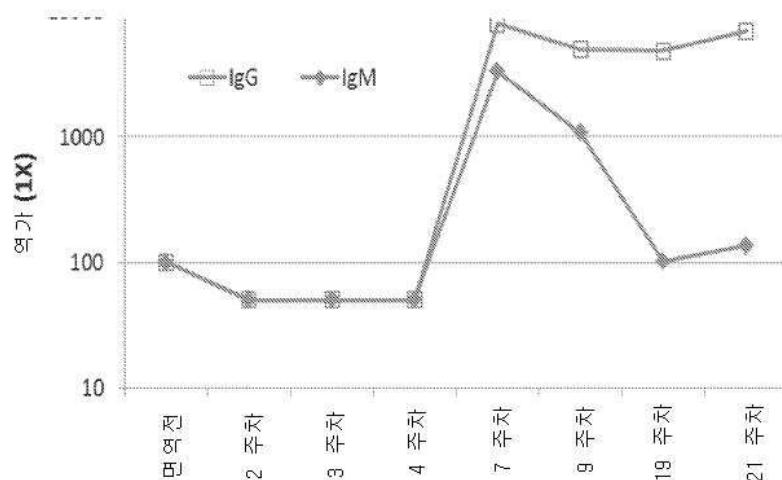
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 종양 연관된 탄수화물 항원을 표적으로 하는 암을 치료하고 예방하기 위한 조성물과 방법

(57) 요약

항-TACA 면역 반응을 유도하는데 유용한 조성물, 이들 조성물을 포함하는 키트, 그리고 암을 치료하고 예방하기 위해 이들 조성물을 이용하는 방법이 개시된다. 탄수화물 모방 펩티드에 결합하는 단리된 인간 항체, 이들을 만드는 방법, 그리고 암을 치료하고 예방하기 위해 이들을 이용하는 방법이 개시된다. 종양 세포를 사멸시키는데 유용한 단리된 인간 NK 세포, 그리고 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들을 만드는 방법, 그리고 암을 치료하고 예방하기 위해 이들을 이용하는 방법이 개시된다.

대 표 도 - 도13



(52) CPC특허분류

A61K 31/337 (2013.01)
A61K 31/475 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 38/16 (2013.01)
A61K 39/39 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07K 14/705 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s (서열 번호:1) 또는 이의 변이체를 포함하는 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 구조 Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂를 갖는 화합물을 포함하고, 여기서 Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 15에서 Ala는 CHAla로서 도시된 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

청구항 6에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

청구항 6에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

청구항 6에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

청구항 6에 있어서, 상기 조성물은 최소한 300 μg P10s-PADRE를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

청구항 11에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

청구항 11에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

청구항 11에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

청구항 6에 있어서, 상기 조성물은 최소한 500 μ g P10s-PADRE를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

청구항 16에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

청구항 16에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

청구항 16에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

청구항 6에 있어서, 상기 조성물은 최소한 1000 μ g P10s-PADRE를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23

청구항 21에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

청구항 21에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 25

청구항 21에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26

청구항 1에 있어서, CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s (서열 번호:1)를 포함하고, 여기서 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프는 dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂ (여기서 dAla는 D 형상 알라

닌이고, CHA1a는 시클로헥산 알라닌이고, 그리고 N 말단은 아미드화된다), dAla-Lys-CHA1a-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla (여기서 dAla는 D 형상 알라닌이고, CHA1a는 시클로헥산 알라닌이다), 서열 번호:3, 서열 번호:4 및 서열 번호:5로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 어쥬번트를 임의선택적으로 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28

청구항 26에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29

청구항 1에 있어서, CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s (서열 번호:1)를 포함하고, 여기서 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프는 dAla-Lys-CHA1a-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂ (여기서 dAla는 D 형상 알라닌이고, CHA1a는 시클로헥산 알라닌이고, 그리고 N 말단은 아미드화된다), dAla-Lys-CHA1a-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla (여기서 dAla는 D 형상 알라닌이고, CHA1a는 시클로헥산 알라닌이다), 서열 번호:3, 서열 번호:4 및 서열 번호:5로 구성된 군에서 선택되는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 이외에 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프이고, 그리고 어쥬번트를 임의선택적으로 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 30

청구항 29에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 31

청구항 29에 있어서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 32

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제, 항암 방사성 작용제 및 /또는 항암 방사선 요법으로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: 독소루비신, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈, 보르테조립, 아드리아마이신, 트라스투주맙, 파클리탁셀, 타목시펜 및

페르투주맙.

청구항 36

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제, 항암 방사성 작용제 및/또는 항암 방사선 요법으로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: 독소루비신, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈, 보르테조립, 아드리아마이신, 트라스투주맙, 파클리탁셀, 타목시펜 및 페르투주맙.

청구항 40

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제, 항암 방사성 작용제 및/또는 항암 방사선 요법으로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 6 내지 25 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: 독소루비신, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈, 보르테조립, 아드리아마이신, 트라스투주맙, 파클리탁셀, 타목시펜 및 페르투주맙.

청구항 44

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에

서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제, 항암 방사성 작용제 및/또는 항암 방사선 요법으로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 5 및 26 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하고, 상기 인간을 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: 독소루비신, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈, 보르테조립, 아드리아마이신, 트라스투주맙, 파클리탁셀, 타목시펜 및 페르투주맙.

청구항 48

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 49

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 50

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 51

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 52

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하거나, 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손; 또는

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 53

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하거나, 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제, 항암 방사성 작용제 및/또는 항암 방사선 요법으로 치료하고, 그리고 다음을 포함하는 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는

방법:

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손; 또는

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 54

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하거나, 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 상기 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하고, 그리고 다음을 포함하는 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손; 또는

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 55

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하거나, 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 상기 인간을 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하고: 독소루비신, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈, 보르테조립, 아드리아마이신, 트라스투주맙, 파클리탁셀, 타목시펜 및 페르투주맙, 그리고 다음을 포함하는 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 NK 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 이들의 자손;

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손; 또는

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 단리된 인간 수지상 세포: 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물로 탈체 활성화된, 미경험 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 이들의 자손.

청구항 56

P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 배양된 HCC1954 세포에 세포독성인 복수의 단리된 인간 항체를 포함하는 조성물.

청구항 57

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하거나, 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 56의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제, 항암 방사성 작용제 및/또는 항암 방사선 요법으로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

청구항 57에 있어서, 인간을 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 60

청구항 57에 있어서, 인간을 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 항암 화학요법제로 치료하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: 독소루비신, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈, 보르테조립, 아드리아마이신, 트라스투주맙, 파클리탁셀, 타목시펜 및 페르투주맙.

청구항 61

청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항에 있어서, 항암 화학요법제 또는 항암 방사성 작용제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 62

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하거나, 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에 있어서, 청구항 61의 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 63

청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 포함하는 첫 번째 용기, 그리고 항암 화학요법제 또는 항암 방사성 작용제를 포함하는 두 번째 용기를 포함하는 키트.

청구항 64

암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하거나, 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법에서 청구항 63의 키트의 용도.

청구항 65

P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 배양된 HCC1954 세포 항체에 세포독성인 복수의 단리된 인간 항체를 포함하는 조성물을 만드는 방법에 있어서, 다음 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a) 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 단계;
- b) 상기 인간으로부터 B 세포를 단리하는 단계;
- c) P10s에 결합하고 HCC1954 세포에 세포독성인 항체를 생산하는 B 세포를 확인하는 단계;
- d) 단계 c)에서 단리된 B 세포에 의해 생산된 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 단리하는 단계;
- e) 단계 c)에서 단리된 핵산 서열을, 인간 항체를 생산할 수 있는 세포주 내로 삽입하는 단계;
- f) 항체가 상기 세포에 의해 생산되는 조건 하에 단계 e)에서 생산된 세포를 배양하는 단계; 그리고
- g) 단계 f)에서 상기 배양된 세포로부터 항체를 단리하는 단계.

청구항 66

면역화된 개체에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있는 단리된 항종양 인간 NK 세포의 개체군을 만드는 방법에 있어서, 다음 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a) 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 단계;
- b) 상기 인간으로부터 NK 세포를 단리하는 단계;

- c) 면역화된 인간에 의해 산출된 혈청에 노출된 종양 세포를 사멸시키는 NK 세포를 확인하는 단계; 그리고
- d) 상기 NK 세포의 개체군을 확대하는 단계.

청구항 67

단리된 항종양 인간 수지상 세포의 개체군을 만드는 방법에 있어서, 다음 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a) 상기 인간으로부터 수지상 세포를 단리하는 단계;
- b) 수지상 세포를 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물에 노출하는 단계; 그리고
- c) 상기 수지상 세포의 개체군을 확대하는 단계.

청구항 68

단리된 항종양 인간 수지상 세포의 개체군을 만드는 방법에 있어서, 다음 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a) 청구항 1 내지 31 중에서 어느 한 항의 조성물을 상기 인간에 투여하는 단계;
- b) 상기 인간으로부터 수지상 세포를 단리하는 단계;
- c) P10s에 의해 활성화된 수지상 세포를 확인하는 단계; 그리고
- d) 상기 수지상 세포의 개체군을 확대하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

정부 권리의 진술

본 발명은 US Army Breast Cancer Program (W81XWH-06-1-0542)에 의한 Clinical Translation Research Award를 비롯한 미국 연방 정부로부터 후원 하에 만들어졌다. U.S. 정부는 본 발명에서 일정한 권리를 가질 수 있다.

발명의 분야

본 발명은 백신, 단리된 항체, 단리된 면역 세포, 그리고 유방암을 치료하고 예방하기 위해 이들을 만들고 이용하는 방법에 관계한다.

배경 기술

발명의 배경

본 출원은 2013년 7월 31일자 제출된 U.S. 특허가출원 번호 61/860,827에 우선권을 주장하고, 상기 출원은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

항종양 면역 반응은 조직 특이적 자가면역 현상의 단면이다. 조직 거부 항원에 대한 면역 반응의 산출은 이런 이유로, 암 면역요법에서 중요한 개념적 접근법을 나타낸다. 종양-연관된 탄수화물 항원 (TACAs)은 조직 특이적 변이를 전시하는 잠재적 조직 거부 항원 표적인데, 양쪽 T 세포 및 항체는 TACA의 모노-와 이당류 성분을 인식한다.

당화는 PI3K 경로를 통해 NK 세포-매개된 작동체 기능을 조절한다. N-당화로 간접은 MHC 클래스 I의 막 발현을 감소시킬 뿐만 아니라 NK 세포 죽음에 대한 종양 세포의 시험관내 감수성을 증가시키는 것으로 나타났다. 초기에, 당화 경로를 저해하는 화합물은 종양 보유 동물에서 종양 세포의 성장에 영향을 줄 수 있는 것으로 인식되었다. 카스타노스페르민, 스와인소닌 및 튜니카마이신은 당단백질 처리의 경로에서 상이한 단계를 차단하지만, 각각은 종양 세포 살포와 종양 집락형성의 강력한 저해제이다. 이것은 최소한 2개의 단계 중에서 한 가지에서 차단하는 것이 종양 세포 성장에 대한 유익한 효과를 가질 수 있다는 것을 제안하였다. 튜니카마이신의 항전이 효과는 종양 세포-세포의 기질 상호작용에서 간접에 관련될 수 있고, 반면 카스타노스페르민 또는 스와인소닌으

로 치료는 초기 종양 세포 정지의 원위의 무대에서 차단하는 것으로 보인다. 스와인소년은 특히 흥미로운데, 그 이유는 이것이 NK 세포 기능에서 증강과 상관하는 이러한 저해로 N-연결된 복합체 올리고사카라이드의 형성을 저해하기 때문이다. 결과적으로, N- 뿐만 아니라 O- 연결된 당화의 저해제는 음성 신호의 교란에 의해 NK 기능적 활성을 정동적으로 재설정함으로써 암의 치료에 유용할 것이다; 이것을 고려할 때, 저해제는 종양 조직에 특이적으로 표적화될 수 있다. 더욱 최근에, 프로테아좀 저해제로서 보르테조닙 (Velcade)은 MHC 클래스 I 발현을 하향 조정함으로써 NK 활성을 대한 종양 세포의 감수성을 증가시키는 것으로 주장된다. N-연결된 당화는 프로테아좀 분해를 손상시키지 않지만, 클래스 I MHC 제시에 영향을 준다. 프로테아좀 분해 산물에서 당화된 Asn (N)의 Asp (D)로의 전환은 PNGase에 의해 매개된다. PNGase는 프로테아좀 분해 이후에 행동할 수 있다. 결과적으로, 클래스 I MHC 항원 제시가 현저하게 감소된다.

[0009] 아노이키스에 대한 감수성을 재구성하기 위해 췌장 암종 세포에서 종양 억제인자 p16^{INK4a}에 의한 글리칸 재형성과 갈랙틴-1 상향조절의 편성은 이러한 렉틴의 잠재적이고 엄격한 제어를 강조한다. 항-글리칸 항체는 렉틴과 유사하게 기능할 수 있는데, 세포 사멸 신호 및 세포 성장 신호를 매개한다. 다른 갈랙틴은 독특한 표현형을 확대함으로써 NK 세포-매개된 항종양 활성을 증진할 수 있다. Ga1-9-처리된 생쥐로부터 대식세포와 함께 미경험 NK 세포의 공동배양은 비록 Ga1-9 그 자체는 NK 활성을 증강하지 않았지만, 증강된 NK 활성을 유발하였다. 항체는 동일한 일을 할 수 있다. 강글리오시드 GD2에 대한 IgM 항체에 유전자도입인 생쥐에서 자연 살해 세포의 확대는 동계 종양 세포로 공격 후 생존을 연장하는 것으로 증명되었다. 항-아시알로 GM1 토키 혈청으로 NK 세포의 고갈은 관찰된 항종양 효과를 감소시키거나 또는 제거하였는데, 이것은 NK 세포가 종양 근절 또는 억제에서 주요한 역할을 수행한다는 것을 암시한다. 이를 결과는 NK 세포 반응이 예방접종 후, 종양에 대한 NK 활성의 국부 확대를 위한 NK 표현형을 부여하는 방식으로 CMP-특이적 B 세포로부터 특이적으로 증강될 수 있다는 것을 암시한다.

[0010] 미국 특허 번호 20030017497과 20050181987은 각각, 탄수화물 항원의 웨티드 미모토프 및 암의 치료에서 이런 웨티드를 이용하는 방법을 개시한다. 탄수화물 모방 웨티드 (CMPs)는 암의 생쥐 모형에서 종양 성장 저해를 효과적으로 증진하는 TACAs를 표적으로 하는 면역 반응을 자극한다. CMPs는 광역 면역원이고, 복수 TACAs에 대한 반응을 유도하고, 그리고 이런 이유로, 다가 탄수화물-기초된 백신에 대한 필요를 배제한다. CMPs에는 항 탄수화물 항체에 CMPs의 결합을 조정하는 결정적인 화학적으로 방향족-방향족과 소수성 상호작용을 이용하는 것들이 포함된다. Tyr-Arg-Tyr 또는 Trp-Arg-Tyr의 중심 모티프를 갖는 CMPs로 면역화 시에 종양 성장 저해가 관찰되었다.

[0011] 유방암과 흑색종에 대한 탄수화물 모방 웨티드 백신의 전임상 연구는 Monzavi-Karbassi, B. et al. (2007) Vaccine 27:3022-3031에서 개시된다. 면역원은 P10s 복수 항원 웨티드 (MAP) 형태뿐만 아니라 3가지 다른 웨티드 P10, CMP 106과 CMP 107 (이들 역시 각각, MAP 형태로서 제공됨)을 포함한다. 웨티드의 MAP 형태는 웨티드의 복수 반복 서열을 갖는 폴리웨티드이다. 웨티드의 MAP 형태는 전형적으로, 웨티드의 2-10개 사본을 갖는다.

[0012] Hennings, L. et al. (2011) Cancers 3:4151-4169는 탄수화물 모방 웨티드가 면역 병리의 부재에서 탄수화물-반응성 면역 반응을 증대시킨다는 것을 개시한다. 웨티드 P10, CMP 106과 CMP 107이 지침되고, 그리고 데이터는 CMPs에 대한 면역 반응이 탄수화물을 내포하는 정상적인 세포에 대한 유해한 효과를 갖지 않는다는 것을 보여준다.

발명의 내용

해결하려는 과제

발명의 요약

[0014] CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s (서열 번호:1) 또는 이의 변이체를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 조성물은 P10s-PADRE를 포함하고, 여기서 "P10s-PADRE"는 다음을 지칭한다: H-Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂, 여기서 Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 15에서 Ala는 CHAla로서 도시된 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌이다. 일부 구체예에서, 조성물은 PADRE 웨티드에 연결된 P10s를 포함하고, PADRE 웨티드에 연결된 상기 P10s는 아미노산 서열 Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla를 포함하고, 여기서 Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 15에서 Ala는 CHAla로서 도시된 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌이

다. 일부 구체예에서, 조성물은 PADRE 웨티드 (가령, dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla, 서열 번호:3, 서열 번호:4 또는 서열 번호:5 또는 다른 PADRE 웨티드)에 연결된 P10s 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 PADRE 이외에 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구체예에서, 웨티드의 C 말단이 아미드화된다. 일부 구체예에서, 조성물은 서열 dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla를 갖는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 PADRE에 연결된 P10s를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 서열 dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla를 갖고 아미드화된 "C 말단"을 갖는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 PADRE에 연결된 P10s를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 서열 번호:3, 서열 번호:4, 서열 번호:5 또는 다른 PADRE 웨티드를 갖는 포괄적 PADRE에 연결된 P10s를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 PADRE 이외에 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s를 포함한다.

[0015] 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 조성물은 어쥬번트를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 더욱 포함한다.

[0016] 일부 구체예에서, 조성물은 P10s-PADRE, 그리고 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트와 QS21 어쥬번트를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 P10s-PADRE, 그리고 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 및 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트로 구성된 군에서 선택되는 어쥬번트를 포함한다. 이런 조성물은 최소한 300 μ g P10s-PADRE; 그리고 일부 구체예에서 최소한 500 μ g P10s-PADRE, 그리고 일부 구체예에서 최소한 1000 μ g P10s-PADRE를 포함할 수 있다.

[0017] 복수의 단리된 인간 항체를 포함하는 조성물이 제공되고, 여기서 상기 단리된 인간 항체는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 테노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성이다. P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 인간 유방 세포주 MDA-231 및 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 상기 복수의 단리된 인간 항체는 P10s 또는 이의 변이체, 또는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서 PADRE에 연결된 P10s 또는 이의 변이체로 예방접종된 개체로부터 단리될 수 있다.

[0018] 복수의 단리된 단일클론 항체를 포함하는 조성물이 제공되고, 여기서 상기 단리된 인간 항체는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 테노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성이다. P10s-PADRE에 결합하고 인간 유방 세포주 MDA-231 및 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 상기 복수의 단리된 단일클론 항체는 P10s 또는 이의 변이체, 또는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서 PADRE에 연결된 P10s 또는 이의 변이체로 예방접종된 개체로부터 단리된 하나 또는 그 이상의 B 세포로부터 유래될 수 있다.

[0019] 복수의 단리된 인간화 항체를 포함하는 조성물이 제공되고, 여기서 상기 단리된 인간 항체는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 테노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성이다. P10s-PADRE에 결합하고 인간 유방 세포주 MDA-231 및 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 상기 복수의 단리된 인간화 항체는 P10s 또는 이의 변이체, 또는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서 PADRE에 연결된 P10s 또는 이의 변이체로 예방접종된 개체로부터 단리된 하나 또는 그 이상의 B 세포로부터 유래될 수 있다.

[0020] 본원에서 설명된 조성물을 포함하고, 그리고 항암 화학요법제 또는 항암 방사성 작용제를 더욱 포함하는 조성물이 제공된다.

[0021] 본원에서 설명된 조성물을 포함하는 첫 번째 용기 및 항암 화학요법제 또는 항암 방사성 작용제를 포함하는 두 번째 용기를 포함하는 키트가 제공된다.

[0022] P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 배양된 암 세포에 세포독성인 인간 항체를 생산하는 복수의 단리된 세포가 제공된다. 배양된 암 세포는 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 테노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표될 수 있다. 상

기 복수의 단리된 세포는 P10s 또는 이의 변이체, 또는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서 PADRE에 연결된 P10s 또는 이의 변이체로 예방접종된 개체로부터, 또는 이런 개체로부터 유래된 유전 물질로부터 유래될 수 있다.

[0023] P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 배양된 암 세포에 세포독성인 단일클론 항체를 생산하는 복수의 단리된 세포가 제공된다. 배양된 암 세포는 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표될 수 있다. 상기 복수의 단리된 세포는 P10s 또는 이의 변이체, 또는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서 PADRE에 연결된 P10s 또는 이의 변이체로 예방접종된 개체로부터, 또는 이런 개체로부터 유래된 유전 물질로부터 유래될 수 있다.

[0024] P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 배양된 암 세포에 세포독성인 인간화 항체를 생산하는 복수의 단리된 세포가 제공된다. 배양된 암 세포는 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표될 수 있다. 상기 복수의 단리된 세포는 P10s 또는 이의 변이체, 또는 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서 PADRE에 연결된 P10s 또는 이의 변이체로 예방접종된 개체로부터 유래될 수 있다.

[0025] 단리된 B 세포 또는 이의 자손이 제공된다. 단리된 B 세포는 P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른 바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 인간 항체를 생산한다. 상기 단리된 B 세포는 본원에서 설명된 P10s, 이의 변이체, 또는 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득될 수 있다. B 세포는 면역화된 인간으로부터 단리되고, 그리고 P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 MDA-231 및 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 인간 항체를 생산하는 단리된 B 세포가 확인된다. B 세포는 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 단리하기 위해 처리된 자손 및/또는 이의 유전 물질을 생산하도록 배양될 수 있다. 항체를 인코딩하는 핵산 서열은 이후, 발현 벡터 내로 삽입되고, 그리고 항체를 생산할 수 있는 세포 내로 도입될 수 있다. P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 MDA-231 세포 및 HCC1954 세포에 세포독성인 인간 항체를 생산하는 단리된 B 세포는 i) 미경험 인간으로부터 B 세포를 단리하고, ii) 단리된 B 세포를 본원에서 설명된 P10s 또는 이의 변이체 및/또는 P10s-PADRE 또는 다른 면역화 조성물에 노출하고, iii) P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 MDA-231 세포 및 HCC1954 세포에 세포독성인 인간 항체를 생산하는 단리된 B 세포를 확인하고, 그리고 iv) 항-P10s/P10s-PADRE 항체를 생산하는 단리된 B 세포의 개체군을 확대함으로써 획득될 수 있다. B 세포는 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 단리하기 위해 처리된 자손 및/또는 이의 유전 물질을 생산하도록 배양될 수 있다. 항체를 인코딩하는 핵산 서열은 이후, 발현 벡터 내로 삽입되고, 그리고 항체를 생산할 수 있는 세포 내로 도입될 수 있다. 항-P10s/P10s-PADRE 항체를 생산하는 B 세포는 암으로 진단되거나 또는 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 것으로 확인된 환자에 투여될 수 있다.

[0026] P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 복수 인간 항체는 동물을 P10s-PADRE에 노출하고, 동물의 세포로부터 하이브리도마를 제조하고, 그리고 P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 항체를 생산하는 하이브리도마를 확인함으로써 생산될 수 있다. 하이브리도마는 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 단리하기 위해 처리된 항체 및/또는 이의 유전 물질을 생산하는 자손을 생산하도록 배양될 수 있다. 항체를 인코딩하는 핵산 서열은 이후, 발현 벡터 내로 삽입되고, 그리고 항체를 생산할 수 있는 세포 내로 도입될 수 있다. 항체를 인코딩하는 핵산 서열은 인간화 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 생산하는데 이용될 수 있고, 이런 뉴클레오티드 서열은 이후, 발현 벡터 내로 삽입되고, 그리고 인간화 항체를 생산할 수 있는 세포 내로 도입된다.

[0027] 단리된 인간 NK 세포가 제공된다. 일부 구체예에서, 단리된 인간 NK 세포는 본원에서 설명된 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 본원에서 설명된 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 NK 세포의 자손으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 미경험 인간으로부터 획득되고 본원에서 설명된 조성물로 탈체 활성화된 단리된 인간 NK 세포, 그리고 미경험 인간으로부터 획득되고 본원에서 설명된 조성물로 탈체 활성화된 단리된 인간 NK 세포의 자손.

- [0028] 단리된 인간 수지상 세포가 제공된다. 일부 구체예에서, 단리된 인간 수지상 세포는 본원에서 설명된 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 본원에서 설명된 조성물로 면역화된 인간으로부터 획득된 단리된 인간 수지상 세포의 자손으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 미경험 인간으로부터 획득되고 본원에서 설명된 조성물로 탈체 활성화된 단리된 인간 수지상 세포, 그리고 미경험 인간으로부터 획득되고 본원에서 설명된 조성물로 탈체 활성화된 단리된 인간 수지상 세포의 자손.
- [0029] 암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 본원에서 설명된 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함한다.
- [0030] 암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 종양 세포를 화학감작화시키는 본원에서 설명된 조성물을 상기 인간에 투여하고 화학요법제를 상기 인간에 투여하는 것을 포함한다.
- [0031] 암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 종양 세포를 방사성감작화시키는 본원에서 설명된 조성물을 상기 인간에 투여하고 상기 인간을 치료적 방사에 노출하는 것을 포함한다.
- [0032] 암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 본원에서 설명된 인간 단리된 NK 세포가 본원에서 설명된 조성물로 치료된 인간에 투여된다.
- [0033] 암을 앓는 것으로 진단된 인간을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 본원에서 설명된 인간 단리된 수지상 세포가 인간에 투여된다.
- [0034] 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 본원에서 설명된 조성물을 상기 인간에 투여하는 것을 포함한다.
- [0035] 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 종양 세포를 화학감작화시키는 본원에서 설명된 조성물을 상기 인간에 투여하고 화학요법제를 상기 인간에 투여하는 것을 포함한다.
- [0036] 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 종양 세포를 방사성감작화시키는 본원에서 설명된 조성물을 상기 인간에 투여하고 상기 인간을 치료적 방사에 노출하는 것을 포함한다.
- [0037] 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법이 제공되고, 여기서 본원에서 설명된 인간 단리된 NK 세포가 본원에서 설명된 조성물로 치료된 인간에 투여된다.
- [0038] 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 인간에서 암을 예방하는 방법이 제공되고, 여기서 본원에서 설명된 인간 단리된 수지상 세포가 인간에 투여된다.
- [0039] P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고 배양된 암 세포에 세포독성인 인간 항체를 만드는 방법이 제공된다.
- [0040] 본원에서 설명된 조성물로 면역화된 개체에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있는 단리된 항종양 인간 NK 세포의 개체군을 만드는 방법이 제공된다.
- [0041] 단리된 항종양 인간 수지상 세포의 개체군을 만드는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

도면의 간단한 설명

도면 1은 실시예 1에서 설명된 바와 같이, P10s-PADRE에서 친화성 정제된 정맥내 면역글로불린 (IVIg)으로부터 IgG 분획물의 다중반응성의 글리칸 어레이 분석으로부터 데이터를 보여준다. 도면 2는 IVIg에서 녹말분해 활성이 실시예 1에서 설명된 바와 같이, @P10s 분획물에서 강화된다는 보여준다. 도면 3a와 3b는 실시예 1에서 설명된 실험의 결과를 보여주는데, 여기서 CD19 발현 (FL4)에 대해 게이팅된 CD23⁺ (FL2)과 CD23⁻ BALB/c 생쥐 비장세포는 P10s-양자점 클러스터 (525 nm - FL1)로 염색되었다. 도면 4는 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 P10s-PADRE로 면역화된 IV 기 유방암 환자에서 IgM 항체 반응을 계측하는 실험으로부터 결과를 보여준다. 도면 4는 8개 시점에서 막대 그래프인데, 여기서 각 시점은 상이한 회석에 상응하는 8개 막대를 보여준다. x 축에 나타나 있는 바와 같이, 데이터는 8개 시점에 대해 제공된다: 면역전, 1 주차, 2 주차, 3 주차, 4 주차, 5 주차, 6 주차 및 7 주차. 각 시점에서 데이터는 8가지 회석에 대해 도시된다. 각 시점에서 원쪽 끝에서 막대는 1:100에 상응한다. 1:100 막대의 바로 오른쪽에 1:200 막대가 있다. 1:200 막

대의 바로 오른쪽에 1:400 막대가 있다. 1:400 막대의 바로 오른쪽에 1:800 막대가 있다. 1:800 막대의 바로 오른쪽에 1:1600 막대가 있다. 1:1600 막대의 바로 오른쪽에 1:3200 막대가 있다. 1:3200 막대의 바로 오른쪽에 1:6400 막대가 있다. 1:6400 막대의 바로 오른쪽에 1:12800 막대가 있다. 도면 4는 64개 데이터 포인트를 보여준다.

도면 5는 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 P10s-PADRE로 면역화된 IV 기 유방암 환자에서 IgG 항체 반응을 계측하는 실험으로부터 결과를 보여준다. 도면 4는 8개 시점에서 막대 그라프인데, 여기서 각 시점은 상이한 희석에 상응하는 8개 막대를 보여준다. x 축에 나타나 있는 바와 같이, 데이터는 8개 시점에 대해 제공된다: 면역전, 1 주차, 2 주차, 3 주차, 4 주차, 5 주차, 6 주차 및 7 주차. 각 시점에서 데이터는 8가지 희석에 대해 도시된다. 각 시점에서 왼쪽 끝에서 막대는 1:100에 상응한다. 1:100 막대의 바로 오른쪽에 1:200 막대가 있다. 1:200 막대의 바로 오른쪽에 1:400 막대가 있다. 1:400 막대의 바로 오른쪽에 1:800 막대가 있다. 1:800 막대의 바로 오른쪽에 1:1600 막대가 있다. 1:1600 막대의 바로 오른쪽에 1:3200 막대가 있다. 1:3200 막대의 바로 오른쪽에 1:6400 막대가 있다. 1:6400 막대의 바로 오른쪽에 1:12800 막대가 있다. 도면 4는 64개 데이터 포인트를 보여준다.

도면 6은 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 P10s-PADRE로 면역화된 IV 기 유방암 환자에서 유도된 항체가 세포독성 활성으로 HCC1954 세포에 교차반응성이었다는 것을 보여주는 데이터를 내포한다.

도면 7a와 7b는 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 P10s-PADRE로 면역화가 인간 HCC1954 암 세포에 결합하고 이를 세포에서 세포독성을 유도하는, P10s 웨티드의 MAP 형태와 반응성인 항체를 산출하였다는 것을 보여주는 데이터를 내포한다. 도면 7a와 7b는 각각, 8개 시점에서 4명 환자 계측으로부터 데이터를 갖는 막대 그라프이다. 각 도면에서 그라프의 x 축에 나타나 있는 바와 같이, 데이터는 4명 환자에 대해 제공된다: 개체 1, 개체 2, 개체 3 및 개체 4. 각 환자에 대해, 데이터는 8개 시점에서 계측되었다: 면역전, 2 주차, 3 주차, 4 주차, 7 주차, 9 주차, 19 주차 및 21 주차. 각 환자에 대해, 데이터는 8개 시점에 대해 도시된다. x 축에서 환자에서 왼쪽 끝에서 막대는 면역전에 상응한다. 면역전 막대의 바로 오른쪽에는 2 주차 막대가 있다. 2 주차 막대의 바로 오른쪽에는 3 주차 막대가 있다. 3 주차 막대의 바로 오른쪽에는 4 주차 막대가 있다. 4 주차 막대의 바로 오른쪽에는 7 주차 막대가 있다. 7 주차 막대의 바로 오른쪽에는 9 주차 막대가 있다. 9 주차 막대의 바로 오른쪽에는 19 주차 막대가 있다. 19 주차 막대의 바로 오른쪽에는 21 주차 막대가 있다. 도면 7a와 7b는 각각, 32개 데이터 포인트를 보여준다.

도면 8a와 8b는 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 4명 환자 (개체 1-4)로부터 수집된 면역화전 혈장과 면역화후 혈장으로 HCC1954 세포 및 MDA-MB-231 세포에 대한 세포독성 효과를 보여주는 데이터를 내포한다. 도면 8a는 HCC1954와 MDA-MB-231 세포에 대한, 4명 환자로부터 면역화전과 면역화후 혈장 표본의 효과를 보여준다. 상기 데이터는 면역화후 혈장이 HCC1954 세포 및 MDA-MB-231 세포 둘 모두에 대한 세포독성 효과를 갖는다는 것을 보여준다. 도면 8b는 4명 환자로부터 면역화전 혈장의 것과 비교하여 면역화후 혈장의 세포독성의 정량된 세포독성 데이터의 막대 그라프를 보여준다. 각 세포주에서 세포독성은 삼중 웰에서 생존 세포를 계수함으로써 정량되었다. 데이터는 막대 그라프에서 제공된다. 세포가 파종되었고, 그리고 24 시간 후, 배지가 10%의 면역전 또는 면역후 혈장 표본 중에서 한 가지를 내포하는 배지로 다시 채워졌다. 10% 혈청을 내포하는 배지가 대조로서 이용되었다. 처리후 24 시간에, 상충액이 제거되고, 웰이 세척되고, 그리고 생존 세포가 고정되고 염색되었다. 각 웰에 대해 3개 현미경적 시야가 계수되고 평균화되었다. 이를 시야 사이에서 변이는 오차 막대를 계산하는데 이용되었다. 퍼센트 독성은 대조 웰에서 세포 수에 기초하여 계산되었다.

도면 9는 도세탁셀 독성에 종양 세포 감수성에 대한, P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 한 환자로부터 수집된 면역화전 혈청과 면역화후 혈청과 함께 MDA-MB-231 세포의 전배양의 효과를 비교하는 데이터를 내포한다. 상기 데이터는 환자의 면역화후 혈청과 함께 MDA-MB-231 세포의 전배양이 종양 세포를 도세탁셀 독성에 감작화시켰다는 것을 보여준다. MDA-MB-231 세포가 10% FBS를 내포하는 RPMI 배지에서 하룻밤 동안 배양되었다. 배지가 이후, 면역전 혈청 또는 면역후 혈청 중에서 한 가지를 내포하는 것으로 대체되었다. FBS가 대조로서 이용되었다. 5 시간의 배양 후, 도세탁셀이 연속 희석에서 웰 내로 첨가되었다. 24 시간 후, 웰이 세척되고, 그리고 생존 세포가 고정되고, 염색되고, 계수되었다. 생존의 백분율이 소정의 약물 분량에서 세포 수 대 "0" 약물 분량에서 세포 수의 비율로서 계산되었다. Prism 5 소프트웨어가 생존 데이터를 이용하여 용량 반응 곡선을 적합시키는데 이용되었다. 각 곡선의 IC₅₀이 계산되었다. 면역후 혈청의 IC₅₀은 각각, 6.21E-08과 0.002의 P 값으로, FBS의 IC₅₀ 및 면역전 혈청의 IC₅₀과 유의미하게 상이하다.

도면 10은 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 P10s-PADRE 백신에 의해 인간 환자에서 유도된 P10s에 대한 항체의 반

응성을 조사하는 실험으로부터 데이터를 내포한다. ELISA 평판이 P10s의 MAP 이형으로 코팅되었고, 그리고 시험 개체로부터 면역전 혈청과 면역후 혈청의 2-배 연속 희석액의 반응성이 HRP-접합된 항인간 IgG에 의해 검출되었다. 예방접종된 개체에 대한 정규화된 혈청 종결점 역가가 채혈 주마다 도시된다. 면역화는 정규화된 종결점 역가에서 유의미한 증가를 야기하였고, 그리고 더욱 높은 웨티드 분량으로 면역화된 개체는 더욱 높은 역가를 보여주었다. 정규화된 종결점 역가는 아래에 설명된 바와 같이 추정되었다.

도면 11a와 11b는 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 P10s-PADRE 백신에 의해 유도된 항체의 세포독성을 보여주는 데이터를 내포한다. 도면 11a는 한 환자 (개체 6)로부터 수집된 면역화전 혈장과 면역화후 혈장으로 HCC1954 세포 및 MDA-MB-231 세포에 대한 세포독성 효과를 보여주는데, 이것은 도면 8a에서 도시된 데이터의 연장이다. 각 경우에서, 혈장은 면역화전과 면역화후 시험 개체로부터 수집되었다. 도면 8a, 8b, 11a와 11b에서 데이터는 P10s-PADRE 백신으로 예방접종에 의해 시험 개체에서 유도된 항체가 세포독성 항체이었다는 것을 보여준다. 도면 11a는 단일 환자 (개체 6)에서 HCC1954와 MDA-MB-231 세포에 대한 면역화전과 면역화후 혈장 표본의 효과를 보여준다. 도면 11a에서, 생존 세포는 사진을 촬영하기 전에, 고정되고 염색되었다. 도면 8a에서처럼, 데이터는 면역화후 혈장이 HCC1954 세포 및 MDA-MB-231 세포 둘 모두에 대한 세포독성 효과를 갖는다는 것을 보여준다. 도면 11b는 6명 환자 (개체 1-6)로부터 데이터를 이용하여 면역화전 혈장의 것과 비교하여 면역화후 혈장의 세포독성을 보여주는 데이터를 내포한다. 세포독성은 삼중 웰에서 남겨진 살아있는 세포를 계수함으로써 정량되었다. 라인 플롯은 6명 개체에 대해 면역전과 면역후 혈장의 세포독성을 보여준다. 각 개체에 대해 면역전과 면역후 사이에 이점 비교가 계산되었고, 그리고 평균 \pm SD가 도시된다. 1-표본 t 검증이 각 세포주에 대해 이점 비교에서 수행되었고, 그리고 P 값이 도시된다.

도면 12는 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 개체로부터 수집된 면역화전 혈장과 면역화후 혈장이 MCF-10A 세포와 접촉될 때, 세포독성 효과 없음이 관찰되었다는 것을 보여주는 데이터를 내포한다. 사진이 지정된 개체의 10% 혈장과 함께 24 시간의 배양 후 촬영되었다. 별개의 실험에서 72 시간까지 배양 시간의 연장은 세포의 생존력에 영향을 주지 않았다.

도면 13은 실시예 5에서 논의된 바와 같이 P10s-PADRE 백신으로 환자의 예방접종에서 유도된 IgM과 IgG 항체의 반응성을 보여주는 P10s-PADRE의 1 단계 시험으로부터 데이터를 내포한다. 면역화된 환자로부터 혈청 항체의 IgM과 IgG 분획들은 ELISA 검정에서 P10s의 MAP 형태에 결합한다. ELISA 평판은 탄산염-중탄산염 완충액에서 1 μ g/웰의 P10s MAP 웨티드로 하룻밤 동안 코팅되었다. 웰을 0.5% FBS와 0.2% Tween 20을 내포하는 PBS에서 37 °C에서 1 시간 동안 차단한 후에 연속 희석액이 첨가되었다. 혈청 희석액은 37 °C에서 2 시간 동안 배양되었다. 세척 후, 웰은 HRP-접합된 생쥐 항인간 IgM과 IgG와 함께 37 °C에서 1 시간 동안 배양되었고, 이후 기질이 첨가되었고, 그리고 반응이 20 분 후 중지되었다. 평판은 450 nM에서 ELISA 판독기에 의해 판독되었다. 역가는 선형 회귀에 의해 흡광도-대-희석 곡선으로부터 추정되었다. 각 개체의 면역전 혈청에 대한 회귀선의 인터셉트는 개체에 대한 종결점 역가를 결정하기 위한 흡광도 컷오프로서 규정되었고, 그리고 각 표본의 회귀선이 개체의 흡광도 컷오프를 뛰어넘은 희석은 표본의 종결점 역가인 것으로 규정되었다. 최소 실제 희석보다 아래로 또는 최대 실제 희석보다 위로 1 희석도를 초과하는 외삽은 허용되지 않았다. 이러한 절차는 각 개체의 면역전 역가를 1:100이 되도록 정규화시켰고, 그리고 종결점 역가에서 1:100 역가보다 10-배 또는 그 이상 증가를 갖는 개체는 반응자인 것으로 고려된다.

도면 14a와 14b는 실시예 5에서 논의된 바와 같이, 환자에서 P10s-PADRE의 1 단계 시험에서 P10s-PADRE 백신에 의해 유도된 항체의 세포독성을 연구하는 실험으로부터 데이터를 내포한다. 상기 데이터는 실시예 5에서 논의된 환자로부터 P10s-PADRE 유도된 IgG 혈청 항체가 HCC1954 세포에 결합하고 세포 사멸을 자극한다는 것을 보여준다. HCC1954 세포는 효소-없는 완충액으로 수학되고, 세척되고, 그리고 7 주차에서 환자로부터 수집된 면역전 혈청 또는 면역후 혈청과 함께 배양되었다. HCC1954 세포에 대한 혈청내 IgG 항체의 결합은 FITC-접합된 생쥐 항인간 IgG로 가시화되었다. 도면 14a에서, 채워진 히스토그램은 FITC-접합된 생쥐 항인간 IgG 항체 단독 세포의 노출을 보여준다. 파선 히스토그램은 HCC1954 세포에 대한 면역전 혈청으로부터 IgG의 결합을 보여준다. 혈청의 1:100 희석이 반응성을 위해 이용되었다. 도면 14b는 면역화후 7 주에 수집된 환자로부터 혈청이 HCC1954 유방암 세포를 시험관내에서 사멸시킨다는 것을 보여주는 막대 그래프이다. 1×10^4 세포가 10% FBS를 내포하는 배지에서 96-웰 평판의 웰에서 평균되었다. 24 시간 후, 배지가 10% 면역전 또는 면역후 혈청을 내포하는 배지로 다시 채워졌다. 대조 웰에서 배지는 10% FBS를 내포하였다. 배지는 24 시간 후 다시 채워졌다. 혈청의 첨가 후 48 시간에, 상충액이 제거되고, 세포가 고정되고 크리스탈 바이올렛으로 염색되었다. 세포독성의 백분율은 대조 웰에서 세포 수에 기초하여 계산되었다. 오차 막대는 3가지 반복에 기초된 SD를 나타낸다. 실험은 3회 반복되었

다. 양측 스튜던트 t 검증이 평균의 비교를 위해 이용되었다.

도면 15는 P10s-PADRE 면역화 전에 환자로부터 수집된 혈청에 의한 HCC1954 세포의 이주의 저해를 실시에 5에서 논의된 바와 같은 1 단계 시험에서 P10s-PADRE 백신에서 P10s-PADRE 면역화 후 7 주에 수집된 환자로부터 수집된 혈청의 것과 비교하는 실험으로부터 데이터를 내포한다. 세포는 하룻밤 동안 굽겨졌고, 그리고 이후, 수화되고 면역전 혈청 또는 면역후 혈청 중에서 한 가지와 혼합되었다. 세포-혈청 혼합물은 트랜스웰에서 20 시간 동안 배양되었다. 이들 세포는 이후, 염색되고, 그리고 표면 상에서 세포가 일소되었다. 이주된 세포는 이후, 광학 현미경 하에 가시화되고 계수되었다. SD와 함께 3가지 반복에서 평균이 도시된다.

도면 16은 MDA-MB-231 세포에서 면역전 혈청 유도된 아폽토시스 및 MDA-MB-231 세포에서 면역후 혈청 유도된 아폽토시스를 연구하는, 실시에 5에서 논의된 실험으로부터 데이터를 내포한다. 세포는 10% FBS (대조) 또는 면역 전 또는 면역후 혈청 중에서 한 가지와 함께 하룻밤 동안 배양되고, 그리고 이후, 수화되고 아넥신 V-FITC (FL1)와 프로페디움 요오드화물 (FL3)로 염색되었다. 사분면 J4, P4와 Q4는 각각, 대조 세포, 면역전 혈청 처리된 세포 및 면역후 혈청 처리된 세포에서 아폽토시스성 세포를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 구체예의 상세한 설명

새로운 백신과 면역조정 절차가 본원에서 제공된다. 보편적인 에피토프 서열 PADRE의 이형 (dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla)에 연결된 탄수화물 모방 웨티드 (CMP, 또한 미모토프로 불립) P10s (서열 번호:1)으로부터 서열을 포함하는 웨티드를 포함하는 백신 조성물이 생산된다. 이들 서열을 갖고 "C 말단"에서 아미드화된 웨티드는 P10s-PADRE로서 지정되고, 그리고 화학식 H-Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH2를 갖고, 여기서 Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 15에서 Ala는 CHAla로서 도시된 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌이다. 상기 웨티드는 어쥬번트, 예를 들면, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트와 합동되어, TACAs를 표적으로 하는 면역 반응을 유도하는 백신 조성물을 생산한다. 상기 백신 조성물은 인간에 투여될 때, 탄수화물 반응성 항체 및 다른 면역 반응을 비롯한 광범위한 항종양 면역 반응을 유도할 수 있다.

[0045] 면역 반응은 상이한 기능성, 예를 들면, 예로서, 종양 세포에 대한 세포독성 효과, 또는 NK 세포 항종양 세포 활성을 매개하는 효과, 또는 종양 세포에서 재형성 글리칸 표면을 생산하는 효과를 가질 수 있다. 백신 조성물을 이용하는 새로운 면역조정 절차는 암으로 진단된 환자에서 암을 치료하거나 또는 고위험 개체군에서 암의 발생/재발을 예방하는데 이용될 수 있다. 백신 조성물을 이용하는 새로운 면역조정 절차는 암의 치료 또는 암의 발생/재발의 예방에서 다른 치료적 양상과 합동으로 이용될 수 있다. 백신 조성물은 종양의 화학감수성 및/또는 방사선감수성을 증가시킬 수 있다. 이점에 관해서, 이전에 무효했거나 또는 준최적이었던 화학요법 또는 방사선 치료 처리가 종양을 더욱 화학감수성 또는 방사선감수성이 되게 만들거나, 화학요법 또는 방사선 치료 분량을 더욱 적은 부작용에서 더욱 안전한 수준까지 낮추거나 또는 화학내성 종양을 화학감수성으로 또는 방사선내성 종양을 방사선감수성으로 만들도록, 더욱 실행가능하게 될 수 있다. 백신 조성물은 고위험 개체에서 암 또는 재발의 발생을 낮출 수 있다.

[0046] 백신 조성물 및 이들을 이용하는 방법은 이들 항체가 종양 세포에 세포독성인 인간에서 면역 반응을 유도할 수 있다. 백신 조성물은 암 환자에서 항종양 반응을 비롯한 체액성 면역 반응을 유도한다. 유도된 항체는 세포독성이다. 유도된 항체의 이들 직접적인 세포독성 효과는 백신 조성물 및 이들을 이용하는 방법을, 암을 치료하고 예방하는데 있어서 특히 효과적인 진전으로 만든다. 면역화된 인간으로부터 항체는 ADCC, CDC와 NK 기전의 부재에서 세포독성인 것으로 관찰되었다.

[0047] 백신 조성물 및 이들을 이용하는 방법은 p46 발현 자연 킬러 (NK) 세포를 활성화시킬 수 있다. NK 세포의 표현형은 NK 세포가 기능화되는 암 환자에서 재설정되어, 이들을 생체내에서 종양에 대항하여 활성적으로 만든다. 백신, 구체적으로 P10s-PADRE가 투여된 인간 환자의 면역 반응의 분석은 NK 세포가 활성화된다는 것을 보여주었다. 이들 데이터는 예상치 못한 것이었는데, 그 이유는 생쥐에서 데이터가 어떤 NK 활성화도 보여주지 않았기 때문이다.

[0048] P10s-PADRE 백신은 더욱 지속적이고 더욱 높은 IgM 반응을 산출하는 다른 백신 형태와 비교하여, 훨씬 높고 지속적인 IgG 반응을 제공하긴 하지만, 세포독성 면역 반응을 유도한다.

[0049] 이들 백신 조성물을 이용하는 방법에 의해 생산된 인간 항체는 탄수화물 모방 펩티드와 반응성이고, 그리고 종양 세포의 이주를 차단할 수 있다. 탄수화물 모방 펩티드와 반응성인 인간 항체는 아밀라아제-유사 활성으로 어느 정도의 촉매 활성을 전시한다.

[0050] 이들 백신 조성물을 이용하는 방법에 의해 생산된 인간 항체는 표적 세포에서 탄수화물 항원 패턴을 재형성한다. 잠재적 Abzyme 매개된 글리칸 재형성 기전은 광범위하게 반응성 탄수화물 모방 펩티드에서 면역치료적 항종양 활성의 기초일 수 있다. 유사한 기전은 또한, 감염성 질환의 면역요법에서 새로운 치료적 양상을 추가할 수 있다. 다양한 글리코시다아제-유사 촉매성 항체에서 빠른 농축 및 P10s 표적을 이용하여 이런 항체를 생산하는 B 세포 클론의 단리는 이러한 분야의 발달을 가속화하고, 그리고 생공학적 산업과 제약 산업에서뿐만 아니라 기초 연구에서 다른 실질적인 적용에 대한 가능성을 확대할 것이다.

P10s

[0052] 탄수화물 모방 펩티드 (CMPs) P10s (서열 번호:1)는 CMP P10 (서열 번호:2)의 절두된 이형이다. P10은 항-강글리오시드 항체 ME361에 결합하는 펩티드로서 확인되었다. P10s는 P10의 단축된 이형인데, 이것은 P10의 첫 3개의 N 말단 잔기가 결실되어 P10s를 형성한다는 점에서, P10의 서열과 상이하다.

DAla1, CHA1a3과 DAla13을 갖는 PADRE

[0054] DAla1, CHA1a3과 DAla13을 갖는 PADRE (또한 "PADRE_{DAla1,CHA1a,DAla13}"으로서 지칭됨)는 Pan T 세포 펩티드 PADRE 펩티드의 바람직한 형태이다. PADRE_{DAla13,CHA1a,DAla25}는 1개의 변형된 L 아미노산을 포함하는 11개 L 아미노산 및 2개의 D 아미노산을 내포하는 13개 아미노산 펩티드이다. PADRE_{DAla13,CHA1a,DAla25}의 서열은 dAla-Lys-CHA1a-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla이고, 여기서 Ala1과 Ala13은 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 3에서 Ala은 CHA1a로서 도시된 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌이다.

어쥬번트

[0056] 주사가능 제제에서 어쥬번트를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 (Seppic SA, Paris, France)이다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 비누 수퍼 나무 (퀴라자 사포나리아 (Quillaja saponaria))로부터 정제된 사포닌 식물 추출물 어쥬번트인 QS21 어쥬번트 (Agenus, Lexington MA)이다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 몬타니드 ISA 어쥬번트 (Seppic SA, Paris, France)의 군의 다른 어쥬번트로 조제된다. 몬타니드 ISA 어쥬번트는 일군의 오일/계면활성제 기초된 어쥬번트인데, 여기서 상이한 계면활성제가 비-대사가능 무기질 오일, 대사가능 오일, 또는 이를 2가지의 혼합물과 합동된다. 이들은 수성 항원 용액과의 유제로서 이용을 위해 제조된다. MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 (ISA = 불완전 Seppic 어쥬번트)에 대한 계면활성제는 프로인드 어쥬번트에서 계면활성제의 주요 성분인 만니드 올레산염이다. 어쥬번트의 다양한 몬타니드 ISA 군이 유중수 유제, 수중유 유제, 또는 수중 유중수 유제로서 이용된다. MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트는 본원에서 특정한 산물로서 지칭된다. 다른 몬타니드 ISA 어쥬번트는 MONTANIDE™ ISA 730 VG 어쥬번트™을 포함한다. Seppic SA는 또한, 수의학적 백신 어쥬번트의 광범위한 라인을 제공한다. 본원에서 이용된 바와 같이, "MONTANIDE™ ISA 51 VG™ 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외의 어쥬번트"에 대한 언급 및 다른 어쥬번트에 대한 언급은 다른 몬타니드 ISA 어쥬번트가 포함되지만 이들에 한정되지 않는 다른 몬타니드 어쥬번트를 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 프로인드 완전 어쥬번트 (FCA)인데, 이것은 비-대사가능 오일 (무기질 오일), 계면활성제 (Arlacel A), 그리고 미코박테리아 (결핵균 (M. tuberculosis) 또는 미코박테리움 부티리쿰 (M. butyricum))의 혼합물이다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 프로인드 불완전 어쥬번트 (FIA)인데, 이것은 FCA와 동일한 오일/계면활성제 혼합물을 갖지만 임의의 미코박테리아를 내포하지 않는다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 Ribi 어쥬번트 (Ribi ImmunoChem Research, Inc., Hamilton, MT)인데, 이들은 대사가능 오일 (스쿠알렌) 및 변형된, 해독된 세균 산물을 포함하는 오일, 세정제, 그리고 면역자극제(들)의 혼합물이다. 트레할로스 디미콜레이트 (TDM)는 계면활성제로서, 면역자극제로서, 그리고 단백질 항원을 오일 비밀에 결합시키는데 있어서 부착 인자로서 조력하는 미코박테리아 성분이다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 Hunter의 TiterMax (CytRx Corp., Norcross, GA)인데, 이것은 대사가능 오일 (스쿠알렌) 및 비이온성 계면활성제를 이용하는 오일/계면활성제-기초된 어쥬번트이다. 계면활성제는 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 합성 비이온성 불록 공중합체를 이용하였다. 일부 구체예에서, 알루미늄 염 어쥬번트가 백반-침진된 백신 및 백반-흡착된 백신에서 이용된다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 니트로셀룰로오스-흡착된 단백질이다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 리포솜-포획된 항원, 예를 들면, 예로서 비분해성 에틸렌-비닐 아세트산염 공중합체-포획된 항원, 그리고 분해성 중합체-포획된 항원이다. 생물분해성, 생체적합성, 예를 들면, 폴리(DL-락ти드-코-글리콜리드) 중합체가

피포에 이용된다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 게르부 어쥬번트 (Gerbu Biotechnik GmbH, Gaiberg, Germany/C-C Biotech, Poway, CA)인데, 이것은 아연 프롤린과 합동으로 면역자극제를 활용한다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 Invivogen (San Diego, California)에 의해 시판된 어쥬번트의 군으로부터 한 가지이다. 이들 어쥬번트는 AddaVax™ 어쥬번트, 알하이드로겔 2%, IFA, c-di-AMP VacciGrade™ 어쥬번트, c-di-GMP VacciGrade™ 어쥬번트, 플라겔린 F1iC VacciGrade™ 어쥬번트, 가디퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, 이미퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA-SM VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA 합성 VacciGrade™ 어쥬번트, N-글리콜릴-MDP VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1585 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1826 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 2006 Vaccigrade™ 어쥬번트, ODN 2395 VacciGrade™ 어쥬번트, Pam3CSK4 VacciGrade™ 어쥬번트, 폴리(I:C) (HMW) VacciGrade™ 어쥬번트, R848 VacciGrade™ 어쥬번트, 그리고 TDB VacciGrade™ 어쥬번트를 포함한다.

[0057] 일부 구체예에서, 자연 저장소 효과를 갖는 어쥬번트가 선별되고 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 자연 저장소 효과를 갖지 않는 어쥬번트가 선별되고 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 저장소 효과를 창출하거나 또는 증가시키도록 조제될 수 있다.

P10s-PADRE

[0059] "P10s-PADRE"는 P10s 웨티드가 1개의 변형된 L 아미노산을 포함하는 23개의 L 아미노산 및 2개의 D 아미노산을 내포하는 25개 아미노산 웨티드를 형성하는 DAla1, CHAla3과 DAla13을 갖는 PADRE에 공유 연결된 웨티드이다. P10s-PADRE의 서열 (이것은 또한, "PADRE_{DAla13,CHAla15,DAla25}"로서 지칭될 수 있다)은 Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla이고, 여기서 Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 15에서 Ala는 CHAla로서 도시된 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌이다. 상기 웨티드는 N 말단에서 수소 및 C 말단에서 NH₂를 갖는다. P10s-PADRE의 구조를 나타내는 화학식은 H-Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂이고, 여기서 Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 15에서 Ala는 CHAla로서 도시된 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌이다.

P10s-PADRE + 어쥬번트

[0061] P10s-PADRE가 주사가능 제제에서 어쥬번트와 합동되는 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트이다. MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트는 인간에서 이용될 때 저장소 효과를 전시한다. 일부 구체예에서, 저장소 효과를 제공하는 다른 어쥬번트가 이용된다. 일부 구체예에서, 저장소 효과를 제공하지 않는 다른 어쥬번트가 이용된다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 QS21 어쥬번트 (Agenus, Lexington MA)이다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 몬타니드 ISA 어쥬번트 (Seppic SA, Paris, France)의 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 다음과 같이 구성된 군에서 선택된다: 프로인드 완전 어쥬번트 (FCA), 프로인드 불완전 어쥬번트 (FIA), 하나 또는 그 이상의 Ribi 어쥬번트, Hunter의 TiterMax, 알루미늄 염 어쥬번트, 니트로셀룰로오스-흡착된 단백질, 리포솜-포획된 항원, 예를 들면, 비분해성 에틸렌-비닐 아세트산염 공중합체-포획된 항원, 그리고 생물분해성, 생체적합성, 예를 들면, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드) 중합체를 이용한 것들을 비롯한 분해성 중합체-포획된 항원 및 게르부 어쥬번트. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 다음과 같이 구성된 군에서 선택된다: AddaVax™ 어쥬번트, 알하이드로겔 2%, IFA, c-di-AMP VacciGrade™ 어쥬번트, c-di-GMP VacciGrade™ 어쥬번트, 플라겔린 F1iC VacciGrade™ 어쥬번트, 가디퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, 이미퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA-SM VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA 합성 VacciGrade™ 어쥬번트, N-글리콜릴-MDP VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1585 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1826 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 2006 Vaccigrade™ 어쥬번트, ODN 2395 VacciGrade™ 어쥬번트, Pam3CSK4 VacciGrade™ 어쥬번트, 폴리(I:C) (HMW) VacciGrade™ 어쥬번트, R848 VacciGrade™ 어쥬번트, 그리고 TDB VacciGrade™ 어쥬번트.

[0062] 일부 구체예에서, 자연 저장소 효과를 갖는 어쥬번트가 선별되고 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 자연 저장소 효과를 갖지 않는 어쥬번트가 선별되고 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 어쥬번트는 저장소 효과를 창출하거나 또는 증가시키도록 조제될 수 있다.

P10s 변이체

[0064] P10s의 복수 항원 웨티드 (MAP) 형태는 반복하는 P10s 단위, 예를 들면, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 P10s 웨티드 반복을 가질 수 있다. CMPs의 이런 MAP 형태는 특히, IgM 면역 반응을 유도하는데 유용하다.

[0065] P10s는 변이체로서 제공될 수 있다. 마지막 4개 잔기 중에서 1 내지 4개의 결실에 의한 P10s의 단편 (P10s₁₋₁₁,

P10s₁₋₁₀, P10s₁₋₉, P10s₁₋₈)을 형성하기 위해, P10s의 12개 아미노산 서열이 변형될 수 있다. N 말단에서 연장된 P10s 변이체를 형성하기 위해, 1-3개 N 말단 잔기의 부가에 의해 P10s의 12개 아미노산 서열이 변형될 수 있다: P10s₁₊₁₋₁₂, P10s₂₊₁₋₁₂, 그리고 P10s₃₊₁₋₁₂. N 말단에서 연장된 P10s 변이체 (P10s₁₊₁₋₁₂, P10s₂₊₁₋₁₂, 그리고 P10s₃₊₁₋₁₂)는 절두될 수 있다, 가령, P10s₁₊₁₋₁₂는 절두되어 P10s₁₊₁₋₁₁, P10s₁₊₁₋₁₀, P10s₁₊₁₋₉, P10s₁₊₁₋₈이 생산될 수 있다; P10s₂₊₁₋₁₂는 절두되어 P10s₂₊₁₋₁₁, P10s₂₊₁₋₁₀, P10s₂₊₁₋₉, P10s₂₊₁₋₈이 생산될 수 있다; P10s₃₊₁₋₁₂는 절두되어 P10s₃₊₁₋₁₁, P10s₃₊₁₋₁₀, P10s₃₊₁₋₉, P10s₃₊₁₋₈이 생산될 수 있다. N 말단에서 단일 부가된 잔기를 갖는 N 말단에서 연장된 P10s 변이체는 바람직하게는, 그들의 N 말단에서 발린 잔기를 갖는다. N 말단에서 2개의 부가된 잔기를 갖는 N 말단에서 연장된 P10s 변이체는 바람직하게는, 그들의 N 말단에서 발린-발린 잔기를 갖는다. N 말단에서 3개의 부가된 잔기를 갖는 N 말단에서 연장된 P10s 변이체는 바람직하게는, 그들의 N 말단에서 글리신-발린-발린 잔기를 갖는다. P10s 및 이들 변이체 각각은 P10s₁₋₃에서 변형될 수 있다. P10s는 위치 1-3, 다시 말하면, P10s₁₋₃에서 WRY 모티프를 갖는다. 일부 변이체에서 P10s (P10s₁₋₁₂)의 P10s₁₋₃은 YRY, YPY 또는 WPY 모티프로 치환되어 P10s_{1-12Y1}, P10s_{1-12Y1P2}, P10s_{1-12P2}를 형성할 수 있다. 다른 변이체는 P10s₁₋₃에서 유사한 변형을 가질 수 있다. 가령, P10s₁₋₁₂ 단편 (P10s₁₋₁₁, P10s₁₋₁₀, P10s₁₋₉, P10s₁₋₈)과 유사하게, 단편은 위치 1-3에서 YRY, YPY 또는 WPY 모티프를 포함할 수 있다. P10s_{1-12Y1}, P10s_{1-12Y1P2}, P10s_{1-12P2}는 또한, 절두된 형태, 다시 말하면, P10s_{1-11Y1}, P10s_{1-11Y1P2}, P10s_{1-11P2}, P10s_{1-10Y1}, P10s_{1-10Y1P2}, P10s_{1-10P2}, P10s_{1-9Y1}, P10s_{1-9Y1P2}, P10s_{1-9P2}, P10s_{1-8Y1}, P10s_{1-8Y1P2}, 그리고 P10s_{1-8P2}로서 제공될 수 있다. P10s_{1-12Y1}, P10s_{1-12Y1P2}, P10s_{1-12P2}, P10s_{1-11Y1}, P10s_{1-11Y1P2}, P10s_{1-11P2}, P10s_{1-10Y1}, P10s_{1-10Y1P2}, P10s_{1-10P2}, P10s_{1-9Y1}, P10s_{1-9Y1P2}, P10s_{1-9P2}, P10s_{1-8Y1}, P10s_{1-8Y1P2}, 그리고 P10s_{1-8P2}는 1, 2 또는 3개의 부가된 N 말단 잔기로 N 말단에서 변형될 수 있다. P10s₁₋₁₂, P10s₁₋₁₁, P10s₁₋₁₀, P10s₁₋₉, P10s₁₋₈, P10s_{1-12Y1}, P10s_{1-12Y1P2}, P10s_{1-12P2}, P10s_{1-11Y1}, P10s_{1-11Y1P2}, P10s_{1-11P2}, P10s_{1-10Y1}, P10s_{1-10Y1P2}, P10s_{1-10P2}, P10s_{1-9Y1}, P10s_{1-9Y1P2}, P10s_{1-9P2}, P10s_{1-8Y1}, P10s_{1-8Y1P2}, 그리고 P10s_{1-8P2}는 N 말단에서 1개 아미노산 잔기의 부가에 의해 변형되어, P10s₁₊₁₋₁₂, P10s₁₊₁₋₁₁, P10s₁₊₁₋₁₀, P10s₁₊₁₋₉, P10s₁₊₁₋₈, P10s_{2+1-12Y1}, P10s_{2+1-12Y1P2}, P10s_{2+1-12P2}, P10s_{2+1-11Y1}, P10s_{2+1-11Y1P2}, P10s_{2+1-11P2}, P10s_{2+1-10Y1}, P10s_{2+1-10Y1P2}, P10s_{2+1-10P2}, P10s_{2+1-9Y1}, P10s_{2+1-9Y1P2}, P10s_{2+1-9P2}, P10s_{2+1-8Y1}, P10s_{2+1-8Y1P2}, 그리고 P10s_{2+1-8P2}가 생산될 수 있다. 일부 구체예에서, 1개의 잔기는 발린이다. N 말단에서 2개 아미노산 잔기의 부가는 P10s₂₊₁₋₁₂, P10s₂₊₁₋₁₁, P10s₂₊₁₋₁₀, P10s₂₊₁₋₉, P10s₂₊₁₋₈, P10s_{2+1-12Y1}, P10s_{2+1-12Y1P2}, P10s_{2+1-12P2}, P10s_{2+1-11Y1}, P10s_{2+1-11Y1P2}, P10s_{2+1-11P2}, P10s_{2+1-10Y1}, P10s_{2+1-10Y1P2}, P10s_{2+1-10P2}, P10s_{2+1-9Y1}, P10s_{2+1-9Y1P2}, P10s_{2+1-9P2}, P10s_{2+1-8Y1}, P10s_{2+1-8Y1P2}, 그리고 P10s_{2+1-8P2}를 생산한다. 일부 구체예에서, 2개의 잔기는 발린-발린이다. N 말단에서 3개 아미노산 잔기의 부가는 P10s₃₊₁₋₁₂, P10s₃₊₁₋₁₁, P10s₃₊₁₋₁₀, P10s₃₊₁₋₉, P10s₃₊₁₋₈, P10s_{3+1-12Y1}, P10s_{3+1-12Y1P2}, P10s_{3+1-12P2}, P10s_{3+1-11Y1}, P10s_{3+1-11Y1P2}, P10s_{3+1-11P2}, P10s_{3+1-10Y1}, P10s_{3+1-10Y1P2}, P10s_{3+1-10P2}, P10s_{3+1-9Y1}, P10s_{3+1-9Y1P2}, P10s_{3+1-9P2}, P10s_{3+1-8Y1}, P10s_{3+1-8Y1P2}, 그리고 P10s_{3+1-8P2}를 생산한다. 일부 구체예에서, 3개의 잔기는 글리신-발린-발린이다. P10s의 N 말단에 연결된 글리신-발린-발린은 P10 (서열 번호:2)를 산출한다. 이에 더하여, 각 P10s 변이체는 추가 P10s 변이체를 생산하기 위해 더욱 변형될 수 있다. P10s 변이체는 잔기 4-12에서 1 내지 4개의 결실을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-12를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-11에서 1 내지 4개의 결실을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-11을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-10에서 1 내지 4개의 결실을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-10을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-9에서 1 내지 4개의 결실을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-9를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-8에서 1 내지 4개의 결실을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-8을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-12에서 1 내지 4개의 삽입을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-12를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-11에서 1 내지 4개의 삽입을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-11을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-10에서 4개의 삽입을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-10을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-9에서 1 내지 4개의 삽입을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-9를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-8에서 1 내지 4개의 삽입을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-8을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-12에서 1 내지 4개의 치환

을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-12를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-11에서 1 내지 4개의 치환을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-11을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-10에서 1 내지 4개의 치환을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-10을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-9에서 1 내지 4개의 치환을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-9를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-8에서 1 내지 4개의 치환을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-8을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-12에서 1 내지 4개의 결실, 삽입과 치환의 조합을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-12를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-11에서 1 내지 4개의 결실, 삽입과 치환의 조합을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-11을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-10에서 1 내지 4개의 결실, 삽입과 치환의 조합을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-10을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-9에서 1 내지 4개의 결실, 삽입과 치환의 조합을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-9를 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 추가 변형은 잔기 4-8에서 1 내지 4개의 결실, 삽입과 치환의 조합을 갖는, 상기 진술된 잔기 4-8을 갖는 변이체 중에서 한 가지를 포함할 수 있다. 이들 구조적 특질에 더하여, 변이체는 P10s에 결합하는 항체를 유도한다. P10s 변이체의 복수 항원 웨티드 (MAP) 형태는 반복하는 P10s 변이체 단위, 예를 들면, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 P10s 변이체 웨티드 반복을 가질 수 있다. CMPs의 이런 MAP 형태는 특히, IgM 면역 반응을 유도하는데 유용하다.

[0066] CD4+ 보조 에피토프에 연결된 P10s 또는 P10s 변이체

[0067] 웨티드는 MHC와 복합체를 형성하고, 그리고 이러한 복합체는 특정 T 세포 수용체에 의해 인식될 수 있다. MHC/웨티드 및 T 세포 수용체 사이에 상호작용은 MHC를 발현하는 세포 및 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포 사이에 신호를 유발한다. MHC 클래스 II의 경우에, 웨티드 및 MHC 클래스 II 복합체에 의해 형성된 복합체는 CD4+ 보조 T 세포의 T 세포 수용체와 상호작용한다. 따라서, CD4+ 보조 T 세포의 T 세포 수용체에 의해 복합체로서 인식될 수 있는 MHC 클래스 II 문자와 복합체를 형성할 수 있는 웨티드는 CD4+ 보조 에피토프이다.

[0068] P10s 및 P10s 변이체가 CD4+ 보조 에피토프에 연결되는 조성물이 제공된다.

[0069] 일부 구체예에서, CD4+ T 세포 에피토프는 보편적인 HLA-DR 에피토프 PADRE로부터 유래된다. PADRE 웨티드는 HLA-DR의 16가지 가장 흔한 유형 중에서 최소한 15가지와 복합체를 형성한다. 상기 논의된 PADRE 웨티드 dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla는 보편적인 CD4+ 보조 에피토프의 실례이다. 인간이 최소한 하나의 DR을 갖고 PADRE가 이의 유형 중에서 다수에 결합하기 때문에, PADRE는 대부분의 인간에서 효과적 일 가능성성이 높다. PADRE 웨티드의 다른 실례는 KVAAWTLKA (여기서 X는 시클로헥실알라닌이다) (서열 번호:3)이다. PADRE 웨티드의 다른 실례는 AKXVAAWTLKAA (여기서 X는 시클로헥실알라닌이다) (서열 번호:4)이다. PADRE 웨티드의 다른 실례는 AKXVAAWTLKAAA (여기서 X는 시클로헥실알라닌이다) (서열 번호:5)이다.

[0070] PADRE 웨티드 및 다른 보편적인 CD4+ 보조 에피토프는 당업자에 의해 폭넓게 언급된다 (Alexander, J, delGuercio, M F, Maewal, A, Qiao L, Fikes Chestnut R W, Paulson J, Bundle D R, DeFrees S, 그리고 Sette A, 선형 PADRE T 보조 에피토프 및 탄수화물 B 세포 에피토프 접합체는 특정한 높은 역가 IgG 항체 반응을 유도한다, J. Immunol, 2000 Feb 1, 164(3):1625-33; Wei J, Gao W, Wu J, Meng K, Zhang J, Chen J, Miao Y. 합동된 PADRE/MUC4-유래된 폴리에피토프 DNA 백신을 발현하는 수지상 세포는 복수 세포독성 T-세포 반응을 유도한다. Cancer Biother Radiopharm 2008, 23:121-8; Bargieri D Y, Rosa D S, Lasaro M A, Ferreira L C, Soares I S, Rodrigues M M. 비내 루트를 통해 전달된 삼일열원충 (*Plasmodium vivax*) 분열소체 표면 단백질-1의 재조합 유도체로 성공적인 면역화를 위한 어쥬번트 요건. Mem Inst Oswaldo Cruz 2007, 102:313-7; Rosa D S, Iwai L K, Tzelepis F, Bargieri D Y, Medeiros M A, Soares I S, Sidney J, Sette A, Kalil J, Mello L E, Cunha-Neto E, Rodrigues M M. 비-인간 영장류 (코먼 마모셋 (*Callithrix jacchus jacchus*))에 투여된, 삼일열원충 (*Plasmodium vivax*) 백신 후보 MSP1(19) 및 2개의 인간 CD4+ T-세포 에피토프를 내포하는 재조합 단백질의 면역원성. Microbes Infect 2006, 8:2130-7; Zhang X, Issagholian A, Berg E A, Fishman J B, Nesburn A B, BenMohamed L. 냅실론-팔미토일 리신에 의해 연장된 Th-세포독성 T-림프구 키메라 에피토프는 단순 헤르페스 바이러스 유형 1-특이적 작동체 CD8+ Tel 반응을 유도하고 안구 감염에 대항하여 보호한다. J Virol 2005; 79:15289-301 및 Agadjanyan M G, Ghochikyan A, Petrushina I, Vasilevko V, Movsesyan N, Mkrtichyan M, Saing T, Cribbs D H. 베타-아밀로이드 및 불규칙한 T 세포 에피토프 pan HLA DR-결합 웨티드로부터 면역우세 B 세포 에피토프를 이용한 기본형 알츠하이머병 백신. J Immunol 2005; 174:1580-6). 보편적인 CD4+ 보조 에피토프, 예를 들면, PADRE 등은 1998년 4월 7일자 허여된 U.S. 특허 번호 5,736,142 (Sette, et al.); 2002년 7월 2일자 허여된 U.S. 특허 번호 6,413,935 (Sette, et al.); 그리고 2007년 4월 10일자 허여된 U.S. 특허 번호 7,202,351 (Sette, et al.)에서 개시된다. 여러 DR 유형에 결합하는 것으로 보고된 다른 웨티드는 Busch et

al., *Int. Immunol.* 2, 443-451 (1990); Panina-Bordignon et al., *Eur. J. Immunol.* 19, 2237-2242 (1989); Sinigaglia et al., *Nature* 336, 778-780 (1988); O'Sullivan et al., *J. Immunol.* 147, 2663-2669 (1991) Roache et al., *J. Immunol.* 144, 1849-1856 (1991); 그리고 Hill et al., *J. Immunol.* 147, 189-197 (1991)에서 설명된 것들을 포함한다. 부가적으로, 2002년 7월 2일자 허여된 U.S. 특허 번호 6,413,517 (Sette, et al.)은 광범위하게 반응성 DR 한정된 에피토프의 확인을 언급한다.

[0071] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 CD4+ T 세포 에피토프 키홀 립펫 해모시아닌에 연결된다.

[0072] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 파상풍 독소로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프에 연결된다 (Renard V, Sonderbye L, Ebbehoj K, Rasmussen P B, Gregorius K, Gottschalk T, Mouritsen S, Gautam A, Leach DR. 강력한 Th 세포 에피토프를 내포하는 HER-2 DNA와 단백질 백신은 HER-2 유전자도입 생쥐에서 상이한 보호적 및 치료적 항종양 반응을 유도한다. *J Immunol* 2003; 171:1588-95; Moro M, Cecconi V, Martinoli C, Dallegno E, Giabbai B, Degano M, Glaichenhaus N, Protti M P, Dellabona P, Casorati G. 병원체- 또는 종양-유래된 합성 웨티드로 적하에 수용적인 기능적 HLA-DR^{*}1101 사합체의 산출. *BMC Immunol* 2005; 6:24; BenMohamed L, Krishnan R, Longmate J, Auge C, Low L, Primus J, Diamond D J. HLA A^{*}0201/DR1 유전자도입 생쥐에서 최소 에피토프 백신에 의한 CTL 반응의 유도: HLA 클래스 II 한정된 T(H) 반응에 의존. *Hum Immunol* 2000; 61:764-79; 그리고 James EA, Bui J, Berger D, Huston L, Roti M, Kwok W W. 사합체-보도된 에피토프 지도화는 파상풍 독소-특이적 CD4+ T 세포의 광범위한, 개별화된 레퍼토리를 드러내고, 그리고 에피토프 인식에서 HLA-기초된 차이를 암시한다. *Int Immunol* 2007; 19:1291-301). HLA-DRB1^{*}0401--15 상이한 파상풍 특소이드 웨티드 (James E A, Bui J, Berger D, Huston L, Roti M, Kwok W W. 사합체-보도된 에피토프 지도화는 파상풍 독소-특이적 CD4+ T 세포의 광범위한, 개별화된 레퍼토리를 드러내고, 그리고 에피토프 인식에서 HLA-기초된 차이를 암시한다. *Int Immunol* 2007; 19:1291-301). HLA-DRB1^{*}0701--9 상이한 파상풍 특소이드 웨티드 (James E A, Bui J, Berger D, Huston L, Roti M, Kwok W W. 사합체-보도된 에피토프 지도화는 파상풍 독소-특이적 CD4+ T 세포의 광범위한, 개별화된 레퍼토리를 드러내고, 그리고 에피토프 인식에서 HLA-기초된 차이를 암시한다. *Int Immunol* 2007; 19:1291-301). HLA-DRB1^{*}1501--7 상이한 파상풍 특소이드 웨티드 (James E A, Bui J, Berger D, Huston L, Roti M, Kwok W W. 사합체-보도된 에피토프 지도화는 파상풍 독소-특이적 CD4+ T 세포의 광범위한, 개별화된 레퍼토리를 드러내고, 그리고 에피토프 인식에서 HLA-기초된 차이를 암시한다. *Int Immunol* 2007; 19:1291-301). HLA-DRB5^{*}0101--8 상이한 파상풍 특소이드 웨티드 (James E A, Bui J, Berger D, Huston L, Roti M, Kwok W W. 사합체-보도된 에피토프 지도화는 파상풍 독소-특이적 CD4+ T 세포의 광범위한, 개별화된 레퍼토리를 드러내고, 그리고 에피토프 인식에서 HLA-기초된 차이를 암시한다. *Int Immunol* 2007; 19:1291-301).

[0073] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 인플루엔자 적혈구응집소로부터 유래될 수 있다 (Mom M, Cecconi V, Martinoli C, Dallegno E, Giabbai B, Degano M, Glaichenhaus N, Protti M P, Dellabona P, Casorati G. 병원체- 또는 종양-유래된 합성 웨티드로 적하에 수용적인 기능적 HLA-DR^{*}1101 사합체의 산출. *BMC Immunol* 2005; 6:24).

[0074] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg)으로부터 유래될 수 있다 (Litjens N H, Huisman M, Baan C C, van Druningen C J, Betjes M G. B형 간염 백신-특이적 CD4(+) T 세포는 단일 세포 수준에서 검출되고 특징화될 수 있다: 신호 인핸서로서 수지상 세포의 제한된 유용성. *J Immunol Methods* 2008; 330:1-11).

[0075] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 세균 병원체 (가령, 아나플라즈마 마지날스 (*Anaplasma marginale*))의 외막 단백질 (OMPs)로부터 유래될 수 있다 (Macmillan H, Norimine J, Brayton K A, Palmer G H, Brown W C. 자연적으로 복합화된 세균 외막 단백질의 물리적 연쇄는 면역원성을 증강한다. *Infect Immun* 2008; 76:1223-9). 일부 구체예에서, 서열 번호:2가 세균 병원체의 외막 단백질 (OMPs)로부터 유래된 에피토프에 연결된다.

[0076] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 장바이러스 71 (EV71) 균주 41로부터 VP1 캡시드 단백질로부터 유래될 수 있다 (Wei Foo D G, Macary P A, Alonso S, Poh C L. 장바이러스 71의 VPI 캡시드 단백질 상에서 인간 CD4(+) T-세포 에피토프의 확인. *Viral Immunol* 2008).

[0077] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 EBV BMLF1로부터 유래될 수 있다

(Schlienger K, Craighead N, Lee K P, Levine B L, June C H. 단핵구-유래된 수지상 세포에 의한 단백질 항원 특이적 인간 CD4(+) T 세포의 효율적인 기폭. *Blood* 2000; 96:3490-8; Neidhart J, Allen K O, Barlow D L, Carpenter M, Shaw D R, Triozzi PL, Conry R M. 과립구 대식세포 집락 자극 인자와 함께, 그리고 이러한 인자 없이, 리포솜 유제에서 모노포스포릴 지질 A로 조제된 재조합 배클로바이러스-유래된 KSA (Ep-CAM)로 대장암 환자의 면역화. *Vaccine* 2004; 22:773-80; Piriou E R, van Dort K, Nanlohy N M, van Oers M H, Miedema F, van Baarle D. 바이러스-특이적 CD4+ T 세포의 검출을 위한 신규한 방법은 치료되지 않은 HIV-감염된 개체에서 줄어든 EBV-특이적 CD4+ T 세포 반응을 지시한다. *Eur J Immunol* 2005; 35:796-805; Heller K N, Upshaw J, Seyoum B, Zebroski H, Munz C. 상이한 기억 CD4+ T-세포 부분집합은 건강한 바이러스 보균자에서 엡스타인 바르 바이러스 핵 항원 1의 면역 인식을 매개한다. *Blood* 2007; 109:1138-46).

[0078] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 EBV LMPI로부터 유래될 수 있다 (Kobayashi H, Nagato T, Takahara M, Sato K, Kimura S, Aoki N, Azumi M, Tateno M, Harabuchi Y, Celis E. 자연 킬러 림프종 세포에 대항하여 EBV-감복성 막 단백질 1-특이적 MHC 클래스 한정된 T-세포 반응의 유도. *Cancer Res* 2008; 68:901-8).

[0079] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 HIV p2437로부터 유래될 수 있다 (Pajot A, Schnuriger A, Moris A, Rodallec A, Ojcius DM, Autran B, Lemonnier F A, Lone YC. HLA-A02.01 및 HLA-DRI를 발현하는 생쥐에서 HIV-1 Gag p24-유래된 웨티드에 대한 Th1 면역 반응. *Eur J Immunol* 2007; 37:2635-44).

[0080] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체에 연결된 CD4+ T 세포 에피토프는 아데노바이러스 핵손 단백질로부터 유래될 수 있다 (Leen A M, Christin A, Khalil M, Weiss H, Gee A P, Brenner M K, Heslop H E, Rooney C M, Bolland C M. 백신과 면역요법을 위한 핵손-특이적 CD4와 CD8 T-세포 에피토프의 확인. *J Viral* 2008; 82:546-54).

[0081] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 우두 단백질로부터 유래된 에피토프에 연결된다. 복수 MHC-II 일배체형, 우두 바이러스 단백질에 대한 >30개의 확인된 CD4+ T 세포 에피토프가 있고 (Calvo-Calle J M, Strug I, Nastke M D, Baker S P, Stern L J. 예방접종 또는 감염에 의해 유도된 우두 바이러스로부터 인간 CD4+ T 세포 에피토프. *PLoS Pathog* 2007; 3:1511-29), 그리고 24개의 상이한 우두 단백질로부터 복수 MHC-II 일배체형에 대한 >25개의 확인된 CD4+ T 세포 에피토프가 있다.

[0082] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 열 충격 단백질로부터 유래된 에피토프에 연결된다. CD4+ T 세포 에피토프는 열 충격 단백질로부터 유래된다 (Liu D W, Tsao Y P, Kung J T, Ding Y A, Sytwu H K, Xiao X, Chen S L. 자궁경부암에 대한 잠재적 백신으로서, 열 충격 단백질 DNA와 융합된 인간 유두종 바이러스 유형 16 E7 웨티드 DNA를 발현하는 재조합 아데노 연관된 바이러스. *J Virol* 2000; 74:2888-94.)

[0083] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 IgG의 Fc 부분으로부터 유래된 에피토프에 연결된다. 일부 구체예에서, CD4+ T 세포 에피토프는 IgG의 Fc 부분으로부터 유래된다 (You Z, Huang X F, Hester J, Rollins L, Rooney C, Chen S Y. 변형된 항원 표적화 수용체-매개된 내재화 경로를 발현하는 수지상 세포에 의한 활발한 보조와 세포독성 T 세포뿐만 아니라 B 세포 반응의 유도. *J Immunol* 2000; 165:4581-91).

[0084] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 리소좀-연관된 막 단백질로부터 유래된 에피토프에 연결된다. 일부 구체예에서, CD4+ T 세포 에피토프는 리소좀-연관된 막 단백질로부터 유래된다 (Su Z, Vieweg J, Weizer A Z, Dahm P, Yancey D, Turaga V, Higgins J, Boczkowski D, Gilboa E, Dannull J. 키메라 유전자 산물을 인코딩하는 RNA로 형질감염된 수지상 세포를 이용하여 텔로머라아제-특이적 CD4(+) T 세포의 증강된 유도. *Cancer Res* 2002; 62:5041-8).

[0085] HLA 일배체형의 표본뿐만 아니라 지정된 HLA 분자에 대한 대표적인 CD4+ T 세포 에피토프는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

[0086] HLA-DR^{*}1101--파상풍 톡소이드 웨티드 잔기 829-844, 적혈구응집소 웨티드 잔기 306-318 (Moro M, Cecconi V, Martinoli C, Dallegno E, Giabbai B, Degano M, Glaichenhaus N, Protti M P, Dellabona P, Casorati G. 병원체- 또는 종양-유래된 합성 웨티드로 적하에 수용적인 기능적 HLA-DR^{*}1101 사합체의 산출. *BMC Immunol* 2005; 6:24.) 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 파상풍 톡소 웨티드 잔기 829-844 또는 적혈구응집소 웨티드 잔기 306-318에 연결된다.

[0087] HLA-DRB1^{*}0101 (DR1)--파상풍 톡소이드 웨티드 잔기 639-652, 830-843 또는 947-967 및 14개의 다른 파상풍 톡소이드 웨티드 (BenMohamed L, Krishnan R, Longmate J, Auge C, Low L, Primus J, Diamond D J. HLA A^{*}0201/DR1 유전자도입 생쥐에서 최소 에피토프 백신에 의한 CTL 반응의 유도: HLA 클래스 II 한정된 T(H) 반응에 의존. *Hum Immunol* 2000; 61:764-79; 그리고 James E A, Bui J, Berger D, Huston L, Roti M, Kwok W W. 사합체-보도된 에피토프 지도화는 파상풍 독소-특이적 CD4+ T 세포의 광범위한, 개별화된 레퍼토리를 드러내고, 그리고 에피토프 인식에서 HLA-기초된 차이를 암시한다. *Int Immunol* 2007; 19:1291-301). 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 파상풍 독소 웨티드 잔기 639-652, 830-843 또는 947-967에 연결된다.

[0088] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 EV71 VP1 잔기 145-159 또는 247-261에 연결된다. HLA-DRB1^{*}0301--EV71 VP1 잔기 145-159 또는 247-261 및 5개의 상이한 파상풍 톡소이드 웨티드 (Wei Foo D G, Macary P A, Alonso S, Poh C L. 장바이러스 71의 VP1 캡시드 단백질 상에서 인간 CD4(+) T-세포 에피토프의 확인. *Viral Immunol* 2008; 그리고 James E A, Bui J, Berger D, Huston L, Roti M, Kwok W W. 사합체-보도된 에피토프 지도화는 파상풍 독소-특이적 CD4+ T 세포의 광범위한, 개별화된 레퍼토리를 드러내고, 그리고 에피토프 인식에서 HLA-기초된 차이를 암시한다. *Int Immunol* 2007; 19:1291-301). HLA-DRB1^{*}0405--EV71 VP1 잔기 145-159 또는 247-261 (Wei Foo D G, Macary P A, Alonso S, Poh C L. 장바이러스 71의 VP1 캡시드 단백질 상에서 인간 CD4(+) T-세포 에피토프의 확인. *Viral Immunol* 2008). HLA-DRB1^{*}1301--EV71 VPI 잔기 145-159 또는 247-261 (Wei Foo D G, Macary P A, Alonso S, Poh C L. 장바이러스 71의 VP 1 캡시드 단백질 상에서 인간 CD4(+) T-세포 에피토프의 확인. *Viral Immunol* 2008).

[0089] 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 엡스타인 바르 바이러스 (EBV) 잠복성 막 단백질 1 (LMP1) 잔기 159-175에 연결된다. HLA-DR9--엡스타인 바르 바이러스 (EBV) 잠복성 막 단백질 1 (LMP1) 잔기 159-175 (Kobayashi H, Nagato T, Takahara M, Sato K, Kimura S, Aoki N, Azumi M, Tateno M, Harabuchi Y, Celis E. 자연 퀄리 림프종 세포에 대항하여 EBV-잠복성 막 단백질 1-특이적 MHC 클래스 II-한정된 T-세포 반응의 유도. *Cancer Res* 2008; 68:901-8). HLA-DR53 EBV LMP1 잔기 159-175 (Kobayashi H, Nagato T, Takahara M, Sato K, Kimura S, Aoki N, Azumi M, Tateno M, Harabuchi Y, Celis E. 자연 퀄리 림프종 세포에 대항하여 EBV-잠복성 막 단백질 1-특이적 MHC 클래스 II-한정된 T-세포 반응의 유도. *Cancer Res* 2008; 68:901-8). HLA-DR15 EBV LMP1 잔기 159-175 (Kobayashi H, Nagato T, Takahara M, Sato K, Kimura S, Aoki N, Azumi M, Tateno M, Harabuchi Y, Celis E. 자연 퀄리 림프종 세포에 대항하여 EBV-잠복성 막 단백질 1-특이적 MHC 클래스 II-한정된 T-세포 반응의 유도. *Cancer Res* 2008; 68:901-8).

[0090] P10s 또는 P10s 변이체는 웨티드 결합에 의해 CD4+ T 세포 에피토프에 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, P10s 또는 P10s 변이체는 비웨티드 결합에 의해 CD4+ T 세포 에피토프에 공유 연결된다.

[0091] 일부 구체예에서, P10s가 다음의 군에서 선택되는 CD4+ 보조 에피토프에 연결되는 조성물이 제공된다: dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 변형되지 않고, 그리고 C 말단이 변형된다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 변형되지 않고, 그리고 C 말단이 변형되지 않는다면; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 변형되지 않고, 그리고 C 말단이 변형되지 않는다면; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되고, 그리고 C 말단이 아미드화된다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되지 않고, 그리고 C 말단이 아미드화된다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되지 않고, 그리고 C 말단이 아미드화된다; 그리고 dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되고, 그리고 C 말단이 아미드화되지 않는다면; 서열 번호:3; 서열 번호:4; 서열 번호:5. 일부 구체예에서, P10s가 다음의 군에서 선택되는 CD4+ 보조 에피토프에 연결되는 조성물이 제공된다: 키홀 림펫 해모시아닌; 파상풍 독소로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 인플루엔자 적혈구응집소로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; B형 간염 표면 항원 (HBsAg)으로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 세균 병원체 (가령, 아나플라즈마 마기날즈 (Anaplasma marginale)의 외막 단백질 (OMPs)로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 장바이러스 71 (EV71) 군 주 41로부터 VP1 캡시드 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; EBV BMLF1로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; EBV LMPI로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; HIV p2437로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 아데노바이러스 혼순 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 우두 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 열

충격 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; IgG의 Fc 부분으로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 리소좀-연관된 막 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 리소좀-연관된 막 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프. 일부 구체예에서, CD4+ 보조 에피토프는 다음의 군에서 선택된다: 파상풍 독소 웨티드 잔기 829-844; 적혈구응집소 웨티드 잔기 306-318; 파상풍 독소 웨티드 잔기 639-652 또는 830-843 또는 947-967; EV71 VP1 잔기 145-159 또는 247-261; 그리고 앱스타인 바르 바이러스 (EBV) 잠복성 막 단백질 1 (LMP1) 잔기 159-175. 일부 구체예에서, P10s가 이런 CD4+ 보조 에피토프에 연결되는 이와 같은 조성물에서, 부착된 P10s와 CD4+ 보조 에피토프 화합물은 주사가능 제제에서 어쥬번트와 합동되고, 여기서 어쥬번트는 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, QS21 어쥬번트, 상이한 몬타니드 ISA 어쥬번트; 프로인드 완전 어쥬번트 (FCA), 프로인드 불완전 어쥬번트 (FIA), 하나 또는 그 이상의 Ribi 어쥬번트, Hunter의 TiterMax, 알루미늄 염 어쥬번트, 니트로셀룰로오스-흡착된 단백질, 리포솜-포획된 항원, 예를 들면, 비분해성 에틸렌-비닐 아세트산염 공중합체-포획된 항원, 그리고 생물분해성, 생체적합성, 예를 들면, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드) 중합체를 이용한 것들을 비롯한 분해성 중합체-포획된 항원; 게르부 어쥬번트; AddaVax™ 어쥬번트, 알하이드로겔 2%, IFA, c-di-AMP VacciGrade™ 어쥬번트, c-di-GMP VacciGrade™ 어쥬번트, 폴라젤린 F1iC VacciGrade™ 어쥬번트, 가디퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, 이미퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA-SM VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA 합성 VacciGrade™ 어쥬번트, N-글리콜릴-MDP VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1585 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1826 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 2006 Vaccigrade™ 어쥬번트, ODN 2395 VacciGrade™ 어쥬번트, Pam3CSK4 VacciGrade™ 어쥬번트, 폴리(I:C) (HMW) VacciGrade™ 어쥬번트, R848 VacciGrade™ 어쥬번트, 그리고 TDB VacciGrade™ 어쥬번트에서 선택된다.

[0092]

일부 구체예에서, P10s 변이체가 다음의 군에서 선택되는 CD4+ 보조 에피토프에 연결되는 조성물이 제공된다: dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 변형되지 않고, 그리고 C 말단이 변형된다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 변형되지 않고, 그리고 C 말단이 변형되지 않는다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 변형되지 않고, 그리고 C 말단이 변형되지 않는다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되고, 그리고 C 말단이 아미드화된다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되지 않고, 그리고 C 말단이 아미드화된다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되지 않고, 그리고 C 말단이 아미드화된다; dAla-Lys-ChAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla 여기서 N 말단이 아세틸화되고, 그리고 C 말단이 아미드화되지 않는다; 서열 번호:3; 서열 번호:4; 그리고 서열 번호:5. 일부 구체예에서, P10s가 다음의 군에서 선택되는 CD4+ 보조 에피토프에 연결되는 조성물이 제공된다: 키홀 림펫 헤모시아닌; 파상풍 독소로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 인플루엔자 적혈구응집소로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; B형 간염 표면 항원 (HBsAg)으로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 세균 병원체 (가령, 아나플라즈마 마기날즈 (Anaplasma marginale))의 외막 단백질 (OMPs)로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 장바이러스 71 (EV71) 균주 41로부터 VP1 캡시드 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; EBV BMLF1로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; EBV LMP1로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; HIV p2437로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 아데노바이러스 핵손 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 우두 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 열충격 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; IgG의 Fc 부분으로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 리소좀-연관된 막 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프; 리소좀-연관된 막 단백질로부터 유래된 CD4+ T 세포 에피토프. 일부 구체예에서, CD4+ 보조 에피토프는 다음의 군에서 선택된다: 파상풍 독소 웨티드 잔기 829-844; 적혈구응집소 웨티드 잔기 306-318; 파상풍 독소 웨티드 잔기 639-652 또는 830-843 또는 947-967; EV71 VP1 잔기 145-159 또는 247-261; 그리고 앱스타인 바르 바이러스 (EBV) 잠복성 막 단백질 1 (LMP1) 잔기 159-175. 일부 구체예에서, P10s 변이체가 이런 CD4+ 보조 에피토프에 연결되는 이와 같은 조성물에서, 부착된 P10s와 CD4+ 보조 에피토프 화합물은 주사가능 제제에서 어쥬번트와 합동되고, 여기서 어쥬번트는 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, QS21 어쥬번트, 상이한 몬타니드 ISA 어쥬번트; 프로인드 완전 어쥬번트 (FCA), 프로인드 불완전 어쥬번트 (FIA), 하나 또는 그 이상의 Ribi 어쥬번트, Hunter의 TiterMax, 알루미늄 염 어쥬번트, 니트로셀룰로오스-흡착된 단백질, 리포솜-포획된 항원, 예를 들면, 비분해성 에틸렌-비닐 아세트산염 공중합체-포획된 항원, 그리고 생물분해성, 생체적합성, 예를 들면, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드) 중합체를 이용한 것들을 비롯한 분해성 중합체-포획된 항원; 게르부 어쥬번트; AddaVax™ 어쥬번트, 알하이드로겔 2%, IFA, c-di-AMP VacciGrade™ 어쥬번트, c-di-GMP VacciGrade™ 어쥬번트, 폴라젤린 F1iC VacciGrade™ 어쥬번트, 가디퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, 이미퀴모드 VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA-SM VacciGrade™ 어쥬번트, MPLA 합성 VacciGrade™ 어

쥬번트, N-글리콜릴-MDP VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1585 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 1826 VacciGrade™ 어쥬번트, ODN 2006 Vaccigrade™ 어쥬번트, ODN 2395 VacciGrade™ 어쥬번트, Pam3CSK4 VacciGrade™ 어쥬번트, 폴리(I:C) (HMW) VacciGrade™ 어쥬번트, R848 VacciGrade™ 어쥬번트, 그리고 TDB VacciGrade™ 어쥬번트에서 선택된다.

[0093] 항체

본 발명의 일부 구체예는 P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하는 단리된 항체에 관계한다. 이런 항체는 인간 항체 일 수 있다. 이런 항체는 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성일 수 있다.

단리된 항체는 i) 인간을 P10s, P10s 변이체, P10s-PADRE, P10s+다른 CD4+ 보조 T 세포 에피토프, P10s+다른 CD4+ 보조 T 세포 에피토프, 이들의 조합 또는 어쥬번트를 더욱 포함하는 조성물에서 이런 면역화 웹티드로 면역하고, ii) 면역화된 개체로부터 인간 B 세포를 단리하고, iii) 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 갖는 항체를 생산하는 B 세포를 확인하고, iv) B 세포로부터 항체 인코딩 유전자를 단리하고/클로닝하고, 그리고 v) 이들 유전자를, 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 갖는 항체를 생산할 세포 내로 도입함으로써 생산될 수 있다. 항체 생산 세포는 세포 배양액으로부터 단리될 수 있는 항체를 생산하는 조건 하에 배양될 수 있다. 대안으로, ii) 단계 ii)에서 단리되고, 그리고 단계 iii)에서처럼 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 갖는 항체를 생산하는 인간 B 세포로서 확인된, 면역화된 개체로부터 인간 B 세포는 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 갖는 항체를 생산하는 배양된 B 세포를 생산할 B 세포의 개체군을 확대하기 위해 배양될 수 있거나, 또는 이런 B 세포는 배양될 수 있고, 그리고 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 갖는 항체를 생산할 안정된 세포를 형성하도록 변형될 수 있다. 항체 생산 세포는 세포 배양액으로부터 단리될 수 있는 항체를 생산하는 조건 하에 배양될 수 있다.

P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 복수 인간 항체는 i) 동물을 P10s, P10s 변이체, P10s-PADRE, P10s+다른 CD4+ 보조 T 세포 에피토프, P10s+다른 CD4+ 보조 T 세포 에피토프, 이들의 조합 또는 어쥬번트를 더욱 포함하는 조성물에서 이런 면역화 웹티드에 노출하고, ii) 동물의 세포로부터 하이브리도마를 제조하고, 그리고 iii) P10s 및/또는 P10s-PADRE에 결합하고, 그리고 이른바 바젤-유사 또는 삼중 음성 종양 세포주인 인간 유방 세포주 MDA-231 및 Her2+ 세포이고 선별 암 투쟁 약물에 데노보 내성인 것으로 고려되는 HCC1954 세포에 의해 대표되는 배양된 암 세포에 세포독성인 항체를 생산하는 하이브리도마를 확인함으로써 생산될 수 있다. 선별된 하이브리도마는 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 단리하기 위해 처리된 항체 및/또는 이의 유전 물질을 생산하는 자손을 생산하도록 배양될 수 있다. 항체를 인코딩하는 핵산 서열은 이후, 발현 벡터 내로 삽입되고, 그리고 항체를 생산할 수 있는 세포 내로 도입될 수 있다. 항체를 인코딩하는 핵산 서열은 인간화 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 생산하는데 이용될 수 있고, 이런 뉴클레오티드 서열은 이후, 발현 벡터 내로 삽입되고, 그리고 인간화 항체를 생산할 수 있는 세포 내로 도입된다.

항체는 P10s/P10s-PADRE에 특이적으로 결합하는, 예로서 단일 사슬 항체, FAb 단편, 그리고 FAb₂ 단편이 포함되지만 이들에 한정되지 않는 항체의 단편을 지칭한다. 항체는 다중클론과 단일클론 항체뿐만 아니라 Fab 단편, F(ab)₂ 단편 및 항체 가공의 다른 변형과 산물을 포함한다. 면역원성이 덜하게 만들어지는 항체의 인간화 형태, 영장류화 형태 및 변형된 형태는 본 발명에 따른 항체이고 본 발명의 방법에서 이용될 수 있다. 당업자는 표준 기술 및 쉽게 가용한 시작 물질을 이용하여, P10s에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체를 생산할 수 있다. 이런 항체는 이들이 본원에서 제공된 항체의 특히 유용한 기능성을 소유하는지를 결정하기 위해 선별검사될 수 있다. 단일클론 항체를 생산하기 위한 기술은 Harlow, E. and D. Lane, (1988) ANTIBODIES: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y.에서 개설되는데, 이것은 본원에 참조로서 편입되고, 하이브리도마 및 표적 단백질에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체의 생산을 위한 상세한 보도를 제공한다. 간단히 말하면, 면역원이 생쥐 내로 주사된다. 생쥐의 비장이 제거되고, 비장 세포가 단리되고 영속화된 생쥐 세포와 융합된다. 하이브리드 세포, 또는 하이브리도마가 배양되고, 그리고 항체를 분비하는 세포가 선별된다. 항체가 분석되고, 그리고 관심되는 단백질에 특이적으로 결합하는 것으로 밝혀지면, 이들을 생산하는 하이브리도마가 배양되고 항원 특이적 항체의 연속적 공급을 생산한다. 항체를 가공하기 위한 기술은 U.S. 특허 번호 5,530,101, U.S. 특허 번호 5,585,089, U.S. 특허 번호 5,225,539, Winter and Millstein (1991) Nature

349:293, 그리고 Larrich and Fry (1991) *Hum. Antibod. and Hybridomas* 2:17에서 설명되고, 이들은 각각 본원에 참조로서 편입된다.

[0098] 항체는 접합되지 않은 항체로서 조제될 수 있거나 또는 약물, 독소 또는 방사성 화합물에 접합될 수 있다. 항체에 접합될 수 있는 화학요법제는 세포독성 약물 및 정균성 약물을 포함한다. 화학요법제의 실례는 통상적인 세포독성 또는 정균성 약물, 예를 들면, 예로서: 메토트렉사트 (아메톱테린), 독소루비신 (아드리아마이신), 다우노루비신, 시토신아라비노시드, 에토포시드, 5-4 플루오로우라실, 멜팔란, 클로람부실, 그리고 다른 질소 머스타드 (가령, 시클로포스파미드), 시스-백금, 빈데신 (및 다른 빈카 알칼로이드), 미토마이신 및 블레오마이신을 포함한다. 다른 화학요법제는 다음을 포함한다: 푸로티오닌 (보리 가루 올리고펩티드), 마크로모마이신, 1,4-벤조퀴논 유도체 및 트레니몬뿐만 아니라 니트로이미다졸, 메트로니다졸 및 미소니다졸. 독소의 실례는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 리신, 리신 A 사슬 (리신 독소), 슈도모나스 (*Pseudomonas*) 외독소 (PE), 디프테리아 독소 (DT), 클로스트리듐 퍼프린젠스 (*Clostridium perfringens*) 포스포리파아제 C (PLC), 소 췌장리보핵산분해효소 (BPR), 미국자리공 항바이러스 단백질 (PAP), 아브린, 아브린 A 사슬 (아브린 독소), 코브라독액 인자 (CVF), 젤로닌 (GEL), 사포린 (SAP), 모데신, 비스쿠민 및 볼켄신. 방사선 요법에서 독소로서 유용한 방사성핵종의 실례는 다음을 포함한다: ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{109}Pd , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{199}Au , ^{211}At , ^{212}Pb 및 ^{212}Bi . 당업자에 의해 이용되고 있는 다른 방사성핵종은 다음을 포함한다: ^{32}P , ^{33}P , ^{71}Ge , ^{109}Pd , ^{77}As , ^{103}Pb , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{119}Sb , ^{121}Sn , ^{131}Cs , ^{143}Pr , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{191}OS , ^{193}MPt , ^{197}Hg , 모든 베타 음성 및/또는 오제 방출체. 일부 바람직한 방사성핵종은 다음을 포함한다: ^{90}Y , ^{131}I , ^{211}At , 그리고 ^{212}Pb / ^{212}B .

[0099] 당업자는 널리 공지된 기술을 이용하여, 화학요법 약물, 독소 또는 방사성핵종에 항체를 접합할 수 있다. 가령, 본원에 참조로서 편입되는 Magerstadt, M. 항체 접합체 및 악성 질환. (1991) CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 110-152)는 항체의 아미노산에 다양한 정균성 약물의 접합을 교시한다. 암을 치료하는데 현재 이용되고 있는 화학요법 작용제 중에서 대부분은 단백질과의 직접적인 화학적 교차연결에 순응하는 기능기를 소유한다. 가령, 유리 아미노 기는 메토트렉사트, 독소루비신, 다우노루비신, 시토신아라비노시드, 시스-플라틴, 빈데신, 미토마이신 및 블레오마이신에서 가용하고, 반면 유리 카르복실산 기는 메토트렉사트, 멜팔란 및 클로람부실에서 가용하다. 유리 아미노와 카르복실산인 이들 기능기는 이들 약물을 항체의 단일 유리 아미노 기에 직접적으로 교차연결할 수 있는 다양한 동종이중기능성과 이종이중기능성 화학적 교차연결 작용제에 대한 표적이다. 바람직하게는, 탄소 사슬 스페이서를 갖는 동종이중기능성 숙신이미딜 에스테르, 예를 들면, 디숙신이미딜 수베르산염 (Pierce Co, Rockford, Ill.)이 이용될 수 있다. 개별가능한 접합 화합물이 필요한 경우에, 3,3'-디티오비스(술포숙신이미딜프로페온산염; Pierce Co.)를 활용하는 동일한 프로토콜이 이용될 것이다.

조합 산물과 키트

[0100] [0101] 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: i) P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s, P10s 변이체, "다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s", PADRE에 연결된 P10s 변이체, "PADRE 이외에 다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s 변이체", P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, 접합되지 않은 세포독성 항-P10s/P10s-PADRE 항체, 화학요법제에 접합된 항-P10s/P10s-PADRE 항체 및 방사성 화합물에 접합된 항-

P10s/P10s-PADRE 항체를 포함하는 조성물은 ii) 화학요법제 또는 방사선치료제를 더욱 포함할 수 있다. i) 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s, P10s 변이체, P10s-PADRE, PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s, PADRE에 연결된 P10s 변이체, PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, 접합되지 않은 세포독성 항-P10s/P10s-PADRE 항체, 화학요법제에 접합된 항-P10s/P10s-PADRE 항체 및 방사성 화합물에 접합된 항-P10s/P10s-PADRE 항체를 갖는 조성물을 포함하는 첫 번째 용기, 그리고 화학요법제 또는 방사선치료제를 포함하는 두 번째 용기를 포함하는 키트가 제공될 수 있다.

단리된 NK 세포

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트에 의해 활성화된 단리된 NK 세포가 면역화된 개체를 치료하는데 이용될 수 있다.

단리된 NK 세포는 i) 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체

+ MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트로 면역화된 인간으로부터 NK 세포를 단리하고; ii) 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포에 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트에 의해 활성화된 NK 세포를 확인하고; 그리고 iii) 확인된 NK 세포의 개체군을 확대함으로써 제조될 수 있다.

펩티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트에 의해 활성화된 NK 세포를 확인하고; 그리고 iii) 확인된 NK 세포의 개체군을 확대함으로써, 미경험 또는 면역화된 인간으로부터 NK 세포를 단리함에 의해 제조될 수 있다.

NK 세포의 확대된 개체군은 높은 위험에 처해 있는 것으로 확인된 개체에서 암을 치료하거나 또는 발생 재발을 예방하기 위해 환자에 투여될 수 있다.

단리된 수지상 세포

다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트에 의해 활성화된 단리된 수지상 세포가 제공되는데, 이들은 암을 치료하고 예방하는데 유용할 수 있다.

이들 단리된 수지상 세포는 i) 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트로 면역화된 인간으로부터 수지상 세포를 단리하고; ii) 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트로 면역화된 인간으로부터 수지상 세포를 단리하고;

MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트에 의해 활성화된 수지상 세포를 확인하고; 그리고 iii) 확인된 수지상 세포의 개체군을 확대함으로써 제조될 수 있다.

[0110]

이들 단리된 수지상 세포는 i) 미경험 인간으로부터 수지상 세포를 단리하고, ii) 수지상 세포를 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트에 노출하고; ii) 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 조성물: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트에 의해 활성화된 수지상 세포를 확인하고; 그리고 iii) 확인된 수지상 세포의 개체군을 확대함으로써 제조될 수 있다.

[0111]

수지상 세포의 확대된 개체군은 높은 위험에 처해 있는 것으로 확인된 개체에서 암을 치료하거나 또는 발생/재발을 예방하기 위해 환자에 투여될 수 있다.

[0112]

암

[0113]

암의 알파벳 순 목록은 다음을 포함한다: 급성 림프모구성 백혈병, 성체; 급성 림프모구성 백혈병, 아동기; 급성 골수성 백혈병, 성체; 부신 피질 암종; 부신 피질 암종, 아동기; AIDS-관련된 림프종; AIDS-관련된 악성; 항문 암; 성상세포종, 아동기 소녀; 성상세포종, 아동기 대녀; 담관암, 간외; 방광암; 방광암, 아동기; 골암, 골육종/악성 섬유성 조직구종; 뇌간 교종, 아동기; 뇌 종양, 성체; 뇌 종양, 뇌간 교종, 아동기; 뇌 종양, 소녀 성상 세포종, 아동기; 뇌 종양, 대녀 성상세포종/악성 신경교종, 아동기; 뇌 종양, 상의세포종, 아동기; 뇌 종양, 수모세포종, 아동기; 뇌 종양, 천막위 원시 신경외배엽 종양, 아동기; 뇌 종양, 시각 경로와 시상하부 신경교종, 아동기; 뇌 종양, 아동기 (기타); 유방암; 유방암과 임신; 유방암, 아동기; 유방암, 남성; 기관지 선종/카르시노이드, 아동기; 카르시노이드 종양, 아동기; 카르시노이드 종양, 위장관; 암종, 부신 피질; 암종, 도세포; 알려지지 않은 원발성 암종; 중추신경계 림프종, 원발성; 소녀 성상세포종, 아동기; 대녀 성상세포종/악성 신경교

종, 아동기; 자궁경부암; 아동기 암; 만성 림프성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 만성 골수증식성 질환; 건초의 투명 세포 육종; 결장암; 대장암, 아동기; 피부 T-세포 림프종; 자궁내막암; 상의세포종, 아동기; 상피암, 난소; 식도암; 식도암, 아동기; 종양의 유잉 패밀리; 두개외 생식세포 종양, 아동기; 고환외 생식세포 종양; 간 외 담관암; 눈암, 안구내 흑색종; 눈암, 망막모세포종; 담낭암; 위 (위) 암; 위 (위) 암, 아동기; 위장관 카르 시노이드 종양; 생식세포 종양, 두개외, 아동기; 생식세포 종양, 고환외; 생식세포 종양, 난소; 임신성 영양암 종양; 신경교종, 아동기 뇌간; 신경 교종, 아동기 시각 경로와 시상하부; 모양 세포성 백혈병; 두경부암; 간세포성 (간) 암, 성체 (원발성); 간세포성 (간) 암, 아동기 (원발성); 호지킨 림프종, 성체; 호지킨 림프종, 아동기; 임신 동안 호지킨 림프종; 하인두암; 시상하부와 시각 경로 신경교종, 아동기; 안구내 흑색종; 도세포 암종 (내분비 췌장); 카포시 육종; 신장암; 후두암; 후두암, 아동기; 백혈병, 급성 림프모구성, 성체; 백혈병, 급성 림프모구성, 아동기; 백혈병, 급성 골수성, 성체; 백혈병, 급성 골수성, 아동기; 백혈병, 만성 림프성; 백혈병, 모발상 세포; 구순암과 구강암; 간암, 성체 (원발성); 간암, 아동기 (원발성); 폐암, 비소세포; 폐암, 소세포; 림프모구성 백혈병, 성체 급성; 림프모구성 백혈병, 아동기 급성; 림프구성 백혈병, 만성; 림프종, AIDS-관련된; 림프종, 중추신경계 (원발성); 림프종, 피부 T-세포; 림프종, 호지킨, 성체; 림프종, 호지킨, 아동기; 림프종, 임신 동안 호지킨; 림프종, 비호지킨, 성체; 림프종, 비호지킨, 아동기; 림프종, 임신 동안 비호지킨; 림프종, 원발성 중추신경계; 마크로글로불린혈증, 발덴스트롬; 남성 유방암; 악성 중피종, 성체; 악성 중피종, 아동기; 악성 흉선종; 수모세포종, 아동기; 흑색종; 흑색종, 안구내; 메르켈 세포 암종; 중피종, 악성; 잠재적 원발성인 전이성 편평상피 경부암; 다발성 내분비성 종양형성 중후군, 아동기; 다발성 골수 종/형질 세포 신생물; 균상식육종; 골수형성이상 중후군; 골수성 백혈병, 만성; 골수성 백혈병, 아동기 급성; 골수종, 다발성; 골수증식성 장애, 만성; 비강암과 부비동암; 비인두암; 비인두암, 아동기; 신경모세포종; 비호지킨 림프종, 성체; 비호지킨 림프종, 아동기; 임신 동안 비호지킨 림프종; 비소세포 폐암; 구강암, 아동기; 구강암과 구순암; 구인두암; 뼈의 골육종/악성 섬유성 조직구종; 난소암, 아동기; 난소 상피암; 난소 생식세포 종양; 난소 낫은 악성 잠재적 종양; 췌장암; 췌장암, 아동기; 췌장암, 도세포; 부비동암과 비강암; 부갑상선암; 음경암; 크롬친화세포종; 송과체와 천막위 원시 신경외배엽 종양, 아동기; 뇌하수체 종양; 형질 세포 신생물/다발성 골수종; 흉막폐 모세포종; 임신과 유방암; 임신과 호지킨 림프종; 임신과 비호지킨 림프종; 원발성 중추신경계 림프종; 원발성 간암, 성체; 원발성 간암, 아동기; 전립선암; 직장암; 신장 세포 (신장) 암; 신장 세포 암, 아동기; 신우와 요관, 이행 세포 암; 망막모세포종; 횡문근육종, 아동기; 타액선암; 타액선암, 아동기; 육종, 종양의 유잉 패밀리; 육종, 뼈의 카포시 육종 (골육종)/악성 섬유성 조직구종; 육종, 횡문근육종, 아동기; 육종, 연조직, 성체; 육종, 연조직, 아동기; 세자리 중후군; 피부암; 피부암, 아동기; 피부암 (흑색종); 피부암종, 메르켈 세포; 소세포 폐암; 소장암; 연조직 육종, 성체; 연조직 육종, 아동기; 잠재성 원발성, 전이성의 편평상피 경부암; 위 (위) 암; 위 (위) 암, 아동기; 천막위 원시 신경외배엽 종양, 아동기; T-세포 림프종, 피부; 고환암; 흉선종, 아동기; 흉선종, 악성; 갑상선암; 갑상선암, 아동기; 신우와 요관의 이행 세포 암; 영양막 종양, 임신성; 미지의 원발성 부위, 암, 아동기; 아동기의 특이한 암; 요관과 신우, 이행 세포 암; 요도암; 자궁 육종; 질암; 시각 경로와 시상하부 신경교종, 아동기; 외음부암; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 그리고 빌리듬스 종양. 본원에서 진술된 조성물과 방법은 암으로 진단된 개체에서 암의 이런 유형을 치료하거나 또는 암의 높은 위험에 처해 있는 것으로 확인된 개체에서 암의 발생/재발을 예방하는데 유용할 수 있다.

[0114] 본 발명이 치료와 예방 프로토콜에서 이용될 수 있는 암의 본원에서 열거된 암 중에서, 유방암, 흑색종, 난소암, 전립선암, 췌장암, 폐암, 결장암, 입과 식도를 포함하는 두경부암, 간암, 뇌암 및 골암은 U.S에서 대다수의 암 사망의 원인이 되는 고형 종양을 갖는 대표적인 암이다. 유방암은 이들이 Her⁺, EGFRvIII⁺ 또는 Her⁺과 EGFRvIII⁺인지를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구체예에서, 유방암은 치료에 앞서, Her⁺, EGFRvIII⁺ 또는 Her⁺과 EGFRvIII⁺로서 확인된다.

[0115] 전이성 질환, 특히 통증 및/또는 삶의 질에서 하락을 유발하는 전이성 질환의 완화 치료는 본원에서 설명된 방법이 특히 유용한 질환을 포함한다.

환자

[0116] 암으로 진단된 인간은 본원에서 설명된 방법과 조성물을 이용하여 치료될 수 있다. 암에 대한 높은 위험에 처해 있는 것으로 확인된 인간은 본원에서 설명된 방법과 조성물을 이용하여 암의 발생 또는 재발을 예방하기 위해 치료될 수 있다.

[0117] 개체는 표준 기술과 방법에 의해 암을 앓는 것으로 진단될 수 있다. 이런 개체는 본원에서 설명된 방법과 조성물을 이용하여 치료될 수 있다. 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 암으로 처음 진단된 개체, 그리고 수술 및/또

는 화학요법으로 치료되고 난치성 질환, 치료에 대한 불완전 반응을 갖는 개체 또는 암이 없는 것으로 간주되었고 암의 재발을 갖는 것으로 진단된 개체를 포함한다.

[0119] 암에 대한 높은 위험 군에 있는 개체는 외과적으로 제거되었거나 또는 현재 관해 상태에 있는 암으로 진단되었던 개체 및/또는 상기 질환에 유전적으로 관련된 개체, 다시 말하면, 예로서 유전 선별검사 및/또는 가족력에 의해 유전적으로 소인이 있는 것으로 확인된 개체를 포함한다. 유전학의 이해에서 진전 및 기술뿐만 아니라 역학에서 발달은 개체에서 위암 또는 식도암이 발달할 확률과 위험도 평가의 결정을 허용한다. 가족 병력 및/또는 유전 선별검사를 이용하여, 특정 개체에서 일정한 유형의 암이 발달할 확률을 추정하는 것이 가능하다. 특정 형태의 암이 발달할 성향이 있는 것으로 확인된 개체는 면역화될 수 있다.

[0120] I, II 또는 III 기 암을 앓는 개체가 치료될 수 있다. 0 기, 다시 말하면, 검출가능한 램프절 전이가 없는 개체 역시 재발을 예방하기 위해 치료될 수 있다. 일부 구체예에서, IV 기 암을 앓는 개체가 치료될 수 있다.

면역화에 의해 암을 치료하는 방법

[0122] 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, 그리고 P10s-PADRE를 포함하는 조성물로 면역화된다. 전형적으로, 복수 분량, 예를 들면, 초기 분량 및 1년 이내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9, 또는 10회 추가 분량이 투여된다. 일부 구체예에서, 초기 분량 이후에, 추가 분량이 2, 3과 7 주차, 2, 3, 7과 19주차, 또는 2와 3주차에, 그리고 이후 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개월 동안 월 1회 제공된다.

[0123] 일부 구체예에서, 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, 그리고 P10s-PADRE를 포함하는 조성물을 이용하는 대신에, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: P10s, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s, PADRE에 연결된 P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웹티드에 연결된 P10s", "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웹티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웹티드에 연결된 P10s" + QS21 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웹티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웹티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웹티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웹티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트를 포함하는 조성물로 면역화된다.

[0124] 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 본원에서 설명된 바와 같이 면역화되거나 또는 본원에서 설명된 면역화와 합동으로 화학요법 및/또는 방사선 요법이 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 본원에서 설명된 면역화와 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 본원에서 설명된 바와 같은 초기 면역화 후 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 본원에서 설명된 바와 같은 초기 면역화 후, 1주 또는 그 이하, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 이상 후에 투여된다. 면역화는 효과적인 치료에 필요한 화학요법 및/또는 방사의 분량을 낮추고, 따라서 화학요법 및/또는 방사에 의해 유발된 유해한 부작용을 감소시킴으로써, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할 수 있다. 면역화는 암 세포를 화학감수성 및/또는 방사선감수성이 되게 만들고, 따라서 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적으로 만듦으로써, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할

수 있다.

[0125] 일부 구체예에서, 방사선내성 종양을 갖는 개체는 암을 방사선감수성이 되게 만드는 면역화에 의해 치료될 수 있다. 이것은 암 줄기 세포 및 다른 방사선내성 암 세포를 제거하는데 특히 유용하다. 일부 구체예에서, 방사선 내성 종양은 고통받는 개체에서 통증의 원인일 수 있고, 그리고 방사선 요법과 합동으로 면역화는 종양을 수축시키거나 제거하고, 이런 종양에 의해 유발된 통증을 감소시키거나 제거하고, 또는 삶의 질에 부정적인 충격을 주는, 이런 종양에 의해 유발된 다른 상황을 감소시키거나 제거하는데 효과적인 수단을 제공할 수 있다. 이런 치료는 완화성일 수 있지만, 삶의 질에 대한 효과가 심대할 수 있다. 방사선 요법과 합동으로 면역화 프로토콜은 수술이 처방되지 않는 사례에서 종양으로 고통받는 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 방사선 요법과 합동으로 면역화 프로토콜에 따라서, 종양 크기와 숫자가 감소될 수 있고 수술이 실행가능한 치료 옵션이 된다.

[0126] 일부 구체예에서, 화학내성 종양을 갖는 개체는 암을 화학감수성이 되게 만드는 면역화에 의해 치료될 수 있다. 이것은 암 줄기 세포 및 다른 화학내성 암 세포를 제거하는데 특히 유용하다. 일부 구체예에서, 화학내성 종양은 고통받는 개체에서 통증의 원인일 수 있고, 그리고 화학요법과 합동으로 면역화는 종양을 수축시키거나 제거하고, 이런 종양에 의해 유발된 통증을 감소시키거나 제거하고, 또는 삶의 질에 부정적인 충격을 주는, 이런 종양에 의해 유발된 다른 상황을 감소시키거나 제거하는데 효과적인 수단을 제공할 수 있다. 이런 치료는 완화성일 수 있지만, 삶의 질에 대한 효과가 심대할 수 있다. 화학요법과 합동으로 면역화 프로토콜은 수술이 처방되지 않는 사례에서 종양으로 고통받는 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 화학요법과 합동으로 면역화 프로토콜에 따라서, 종양 크기와 숫자가 감소될 수 있고 수술이 실행가능한 치료 옵션이 된다.

[0127] 일부 구체예에서, 유전적 소인으로 인해 높은 위험 개체군에 있는 개체의 수술, 관해 또는 확인 이후에 면역화로 치료된 개체는 암의 재발/발생 시에 더욱 효과적으로 치료될 수 있다. 면역화는 차후에 암이 더욱 화학감수성 또는 방사선감수성이 되도록 유발할 수 있거나, 또는 만약 그렇지 않으면, 면역화되지 않은 것들의 결과에 비하여 향상된 결과를 야기한다.

항체로 암을 치료하는 방법

[0129] 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 본원에서 설명된 바와 같은 단리된 인간 항체가 투여된다. 전형적으로, 복수 분량, 예를 들면, 초기 분량 및 1년 이내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9, 또는 10회 후속 분량이 투여된다. 일부 구체예에서, 초기 분량 이후에, 항체는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개월에 걸쳐 투여된다.

[0130] 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로, 본원에서 설명된 바와 같은 단리된 인간 항체가 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 단리된 인간 항체의 투여와 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 단리된 인간 항체의 최초 투여 후 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 단리된 인간 항체의 초기 투여 후, 1주 또는 그 이하, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 이상 후에 투여된다. 단리된 인간 항체의 투여는 효과적인 치료에 필요한 화학요법 및/또는 방사의 분량을 낮추고, 따라서 화학요법 및/또는 방사에 의해 유발된 유해한 부작용을 감소시킴으로써, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할 수 있다. 단리된 인간 항체의 투여는 암 세포를 화학감수성 및/또는 방사선감수성이 되게 만들고, 따라서 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적으로 만들고, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할 수 있다.

[0131] 일부 구체예에서, 방사선내성 종양을 갖는 개체는 암을 방사선감수성이 되게 만드는 단리된 인간 항체의 투여에 의해 치료될 수 있다. 이것은 암 줄기 세포 및 다른 방사선내성 암 세포를 제거하는데 특히 유용하다. 일부 구체예에서, 방사선내성 종양은 고통받는 개체에서 통증의 원인일 수 있고, 그리고 방사선 요법과 합동으로 단리된 인간 항체의 투여는 종양을 수축시키거나 제거하고, 그리고 이런 종양에 의해 유발된 통증을 감소시키거나 제거하는데 효과적인 수단을 제공할 수 있다. 방사선 요법과 합동으로 단리된 인간 항체의 투여는 수술이 처방되지 않는 사례에서 종양으로 고통받는 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 방사선 요법과 합동으로 단리된 인간 항체의 투여에 따라서, 종양 크기와 숫자가 감소될 수 있고 수술이 실행가능한 치료 옵션이 된다.

[0132] 일부 구체예에서, 화학내성 종양을 갖는 개체는 암을 화학감수성이 되게 만드는 단리된 인간 항체의 투여에 의해 치료될 수 있다. 이것은 암 줄기 세포 및 다른 화학내성 암 세포를 제거하는데 특히 유용하다. 일부 구체예에서, 화학내성 종양은 고통받는 개체에서 통증의 원인일 수 있고, 그리고 화학요법과 합동으로 면역화는 종양을 수축시키거나 제거하고, 그리고 이런 종양에 의해 유발된 통증을 감소시키거나 제거하는데 효과적인 수단을 제공할 수 있다. 이런 치료는 완화성일 수 있지만, 삶의 질에 대한 효과가 심대할 수 있다. 화학요법과 합동으

로 단리된 인간 항체의 투여 프로토콜은 수술이 처방되지 않는 사례에서 종양으로 고통받는 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 화학요법과 합동으로 단리된 인간 항체의 투여에 따라서, 종양 크기와 숫자가 감소될 수 있고 수술이 실행가능한 치료 옵션이 된다.

[0133] 일부 구체예에서, 유전적 소인으로 인해 높은 위험 개체군에 있는 개체의 수술, 관해 또는 확인 이후에 단리된 인간 항체의 투여에 의해 치료된 개체는 암의 재발/발생 시에 더욱 효과적으로 치료될 수 있다. 단리된 인간 항체의 투여는 차후에 암이 더욱 화학감수성 또는 방사선감수성이 되도록 유발할 수 있거나, 또는 만약 그렇지 않으면, 면역화되지 않은 것들의 결과에 비하여 향상된 결과를 야기한다.

단리된 NK 세포로 암을 치료하는 방법

[0135] 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 본원에서 설명된 바와 같은 단리된 NK 세포가 투여된다. 이런 개체는 면역화되었고, 그리고 백신에 의해 활성화된 NK 세포의 확대된 개체군의 투여는 종양을 제거하는데 효과적일 수 있다.

[0136] 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로, 본원에서 설명된 바와 같은 단리된 NK 세포가 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 NK 세포의 투여와 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 단리된 NK 세포의 최초 투여 후 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 단리된 NK 세포의 초기 투여 후, 1주 또는 그 이하, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 이상 후에 투여된다. 단리된 NK 세포의 투여는 효과적인 치료에 필요한 화학요법 및/또는 방사의 분량을 낮추고, 따라서 화학요법 및/또는 방사에 의해 유발된 유해한 부작용을 감소시킴으로써, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할 수 있다. 단리된 NK 세포의 투여는 암 세포를 화학감수성 및/또는 방사선감수성이 되게 만들고, 따라서 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적으로 만듦으로써, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할 수 있다.

[0137] 단리된 NK 세포는 만약 그렇지 않으면, NK 세포에 내성인 종양 세포를 NK 세포에 감수성이 되게 만드는, 체액성 면역 반응을 최대화하는 면역화 추가 접종과 협조된 방식으로 투여될 수 있다.

[0138] 단리된 NK 세포는 본원에서 설명된 항체의 투여와 협조된 방식으로 투여될 수 있는데, 그 이유는 이런 항체가 만약 그렇지 않으면, NK 세포에 내성인 종양 세포를 NK 세포에 감수성이 되게 만들 수 있기 때문이다.

단리된 수지상 세포로 암을 치료하는 방법

[0140] 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 본원에서 설명된 바와 같은 단리된 수지상 세포가 투여된다. 일부 구체예에서, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로, 본원에서 설명된 바와 같은 단리된 수지상 세포가 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 수지상 세포의 투여와 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 단리된 수지상 세포의 최초 투여 후 투여된다. 일부 구체예에서, 화학요법 및/또는 방사선 요법은 단리된 수지상 세포의 초기 투여 후, 1주 또는 그 이하, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 이상 후에 투여된다. 단리된 수지상 세포의 투여는 효과적인 치료에 필요한 화학요법 및/또는 방사의 분량을 낮추고, 따라서 화학요법 및/또는 방사에 의해 유발된 유해한 부작용을 감소시킴으로써, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할 수 있다. 단리된 수지상 세포의 투여는 암 세포를 화학감수성 및/또는 방사선감수성이 되게 만들고, 따라서 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적으로 만듦으로써, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 더욱 효과적이도록 만드는데 유용할 수 있다.

암을 예방하는 방법

[0142] 일부 구체예에서, 암의 상승된 위험에 처해있는 것으로 확인된 개체는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, 그리고 P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트를 포함하는 조성물로 면역화된다.

[0143] 일부 구체예에서, 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: P10s-PADRE, P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s-PADRE + QS21 어쥬번트, 그리고 P10s-PADRE + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트를 포함하는 조성물을 이용하는 대신에, 암을 앓는 것으로 진단된 개체는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 성분: P10s, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, P10s + QS21 어쥬번트, P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체, P10s 변이체 + MONTANIDE

TM ISA 51 VG 어쥬번트, P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s, PADRE에 연결된 P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s", "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, P10s 변이체, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + QS21 어쥬번트, PADRE에 연결된 P10s 변이체 + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + QS21 어쥬번트, "PADRE 이외에 다른 CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨티드에 연결된 P10s 변이체" + MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트 이외에 어쥬번트를 포함하는 조성물로 면역화된다.

[0144]

일부 구체예에서, 암의 상승된 위험에 처해있는 것으로 확인된 개체는 수술 및/또는 화학요법 및/또는 방사선요법에 의한 치료 이후에 면역화되고, 그 이후에 환자는 검출가능한 암이 없는 것으로 간주된다. 전형적으로, 복수 분량, 예를 들면, 초기 분량 및 1년 이내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9, 또는 10회 추가 분량이 투여된다. 일부 구체예에서, 초기 분량 이후에, 추가 분량이 2, 3과 7 주차, 2, 3, 7과 19주차, 또는 2와 3주차에, 그리고 이후 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개월 동안 월 1회 제공된다. 본원에서 설명된 면역화 조성물과 방법은 초기에, 초기 분량 + 1년 이내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9, 또는 10회 후속 분량으로서 이용된다. 일부 구체예에서, 연간 추가 접종이 투여된다.

[0145]

일부 구체예에서, 환자는 하나 또는 그 이상의 럼프절에서 검출가능한 암 세포를 갖는 것으로 간주될 수 있다. 통계학적으로, 이런 환자 중에서 소수는 비록 어떤 환자가 재발할지의 확인이 알려져 있지 않거나 또는 예측하기 어렵긴 하지만, 실질적으로 재발할 수 있다. 면역화는 재발할 것으로 예상되는 소수 사이에서 재발을 감소시키거나 또는 제거하는데 효과적인 수단으로서 이용될 수 있다.

[0146]

일부 구체예에서, 암의 상승된 위험에 처해있는 것으로 확인된 개체는 본원에서 설명된 바와 같은 단리된 인간 항체가 투여될 수 있다. 전형적으로, 복수 분량, 예를 들면, 초기 분량 및 1년 이내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9, 또는 10회 후속 분량이 투여된다. 일부 구체예에서, 초기 분량 이후에, 항체는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개월에 걸쳐 투여된다. 일부 구체예에서, 연간 투여가 그 후에 제공된다.

[0147]

암의 상승된 위험에 처해있는 것으로 확인되고 면역화된 개체 사이에서, 단리된 NK 세포가 본원에서 설명된 바와 같이 제조되고, 그리고 면역화된 개체 사이에서 발생 또는 재발을 더욱 예방하기 위해 투여될 수 있다.

[0148]

일부 구체예에서, 암의 상승된 위험에 처해있는 것으로 확인된 개체는 본원에서 설명된 바와 같이 제조된 단리된 수지상 세포로 치료될 수 있다.

복합 요법

[0150]

본원에서 설명된 바와 같이 면역 반응 또는 항체를 유도하는 조성물을 이용한 복합 요법은 암으로 진단된 개체를 치료하는 방법에서 이용하고, 그리고 암에 대한 높은 위험에 처해있는 것으로 확인된 개체에서 암을 예방하기 위해 논의된다. 일부 구체예에서, 복합 요법은 CD4⁺ T 세포 에피토프에 연결된 P10s 또는 이의 변이체를 포함하는 상기 논의된 화합물을 포함하고, 바람직하게는 어쥬번트로 조제된 백신을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트를 포함한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 다른 치료제의 투여 및/또는 방사선 요법을 포함하는 치료 섭생의 일부와 합동으로, TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 투여하는 것을 포함한다.

[0151]

화학요법과 합동으로 예방접종은 복수 화학요법제가 환자의 치료에 이용되는 섭생을 포함할 수 있다. 치료되는 환자는 암으로 진단되었고, 그리고 종양을 제거하는 수술을 받았을 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 검출가능한 암을 갖지 않는다; 일부 구체예에서, 환자는 전이성 질환을 비롯한 검출가능한 질환을 않는다. 비록 이런 질환에 한정되지 않지만, 일부 구체예에서, 치료되는 암은 유방암, 폐암, 흑색종, 혀장암, 대장암, 뇌암을 비롯한

두경부암, 예를 들면, 신경모세포종 및 교모세포종, 구강암, 식도암과 인후암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 갑상선암, 간암, 림프종, 골수종 및 다른 혈액 매개 암을 포함한다. 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로 예방접종이 특히 유용할 수 있는데, 그 이유는 산출된 면역 반응이 치료에 내성이고 치료하기 어려운 빠른 진행 암인 것으로 고려되는 세포에서 세포독성이었다는 것을 데이터가 보여주기 때문이다. 가령, 바젤-유사 암종은 일정한 개체군, 예를 들면, 아프리카계 미국인 및 히스페닉계 미국인에서 만연하다. 이들 공격적 암은 불량한 결과와 연관된다. 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로 예방접종은 이들 어려운 암을 치료하는 기회를 제공한다.

[0152] 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로 예방접종은 환자가 종양이 절제되고 검출가능한 암을 갖지 않는 사례에서 이용될 수 있다. 이런 수술후 치료는 재발의 가능성을 감소시킬 것이다. 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로 예방접종은 환자가 검출가능한 암을 앓는 사례에서 이용될 수 있다. 암을 앓는 환자는 0, I, II, III 또는 IV기 중에서 한 가지인 것으로 진단될 수 있고 화학요법 및/또는 방사선 요법과 합동으로 예방접종으로 치료될 수 있다.

[0153] 비록 이런 약물과 약물 조합에 한정되지 않지만, 일부 구체예에서, 독소루비신, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈뿐만 아니라 보르테조립, 아드리아마이신, 트라스투주맙, 파클리탁셀, 타목시펜 및 페르투주맙에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 화합물의 조합이 투여된다. 일부 구체예에서, P10s-PADRE는 하나 또는 그 이상의 이런 약물의 이용을 포함하는 조합 치료에서 투여된다. 본원에서 제공된 백신, 특히 P10s-PADRE와의 조합 내에 포함될 수 있는 다른 화학요법제의 실례는 다음을 포함한다: 대사길항물질, 예를 들면, 아시비신, 아미노프테린, 아피디콜린, 5-아자시티딘, 1-알라노신, 클라드리빈, 시클로시티딘, 시타라빈, 3-데아자우라딘, 2-아자시티딘, 디글리코알데히드, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 프토라푸르, 허드록시우레아, 6-메르캅토푸린, 메토트렉사트, PALA, 펜토스타틴, 6-티오구아닌, 티미딘; 알킬화제, 예를 들면, 부설판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 다카르바진 (DTIC), 메클로르에타민 (질소 머스타드), 멜팔란, 4-HC, J1, 미토마이신 C, P2, 그리고 사르클리신; 국소이성화효소 I-저해제, 예를 들면, 캄프토데신, SN-38 및 토포테칸; 국소이성화효소 II-저해제, 예를 들면, 암사크라인, 비산트렌, 다우노루비신, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 미톡산트론 및 테니포시드; 프로테아좀 저해제, 예를 들면, 락타시스틴, MG-132 및 MG-262; 그리고 튜불린 활성제, 예를 들면, 콜하친, 메이탄신, 포도필로토신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 에스트라무스틴. 데이터가 본원에서 제공된 백신, 특히 P10s-PADRE와 합동으로 특히 효과적일 것으로 지시하는 화학요법제의 다른 실례는 다음을 포함한다: 아클라루비신, 안구이딘, 시클로헥시미드, 플라본 아세트산염, Hoechst 33342, MBGB, MIBG, 스피로게르마늄, 그리고 헤르셉틴. 다른 화학요법제의 실례는 시토신 아라비노시드, 블레오마이신, 퓨로티오닌 (보리 가루 올리고펩티드), 마크로모마이신, 1,4-벤조퀴논 유도체, 트레니몬, 카르무스틴 (BCNU)로 무스틴 (CCNU), 닥티노마이신, 프레드니손, 텍사메타손, 타목시펜, 폴베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸, 메게스트롤 아세트산염, 비칼루타미드, 플루타미드, 류프롤라이드, 고세렐린, 아바스틴, L-아스파라기나아제 및 트레티노인을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 항암 화합물은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 한 부류의 화합물로부터 화합물이다: 대사길항물질, 알킬화제; 국소이성화효소 I-저해제, 국소이성화효소 II-저해제, 프로테오솜 저해제, 항체 요법제 및 튜불린 활성제. 일부 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 항암 화합물은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 한 부류의 화합물로부터 화합물이다: 니트로소우레아; 항종양 항생제; 코르티코스테로이드 호르몬; 항에스트로겐; 아로마타아제 저해제; 프로게스틴; 항안드로겐; LHRH 효현재; 그리고 다른 항암 요법제.

[0154] 화학요법은 예방접종을 선행하고 및/또는 면역화 치료 동안 및/또는 면역화가 중단된 후에 투여될 수 있다. 치료제의 공동투여는 차례에서 순차적 또는 동시적일 수 있다. 일부 구체예에서, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트를 포함하는 조성물, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물은 하나 이상의 추가 치료제와 공동투여된다.

[0155] 일부 구체예에서, 화학요법제의 투여는 백신에 대한 증강된 면역 반응을 유발한다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 B 세포의 항원 제시 능력을 증강한다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 "억제" T 세포를 제거함으로써 적응성 T 세포 면역성을 조장한다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 종양-침윤-대식세포의 사이토킨 생산을 IL-10으로부터 IFN-γ로 전환시키고 Th1/Th2 반응을 양극화한다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 작동체 T 세포와 조절 T 세포 (T_{reg}) 사이에 비율을 증가시키고 환자에서 후자의 면역억제 활성을 감소시킨다. 이런 연구는 암종 환자 사이에서 가장 유익한 임상적 결과를 달성하기 위해, 특정한 관리 기준 요법과 합동으로 활성 면역요법 섭생의 선택적 이용에 대한 이론적 근거를 제공한다.

[0156]

일부 구체예에서, 백신에 의해 유도된 면역 반응은 화학요법제에 의한 더욱 효율적인 사멸을 위해 종양 세포를 민감화시킨다. 일부 구체예에서, 면역화, 그 이후에 화학요법은 종양 성장의 저해를 조장한다. 일부 구체예에서, 면역화에 의해 유도된 면역 반응은 화학요법의 LC50 값을 낮추고 화학요법을 더욱 효과적이다. 이런 면역화는 화학요법을 증대시킨다.

[0157]

일부 구체예에서, 백신에 의해 유도된 면역 반응은 화학내성 종양 세포에 세포독성이다. 본원에서 설명된 바와 같이, 면역화된 개체로부터 혈청은 화학내성 세포를 화학감수성이 되도록 만들었다. 따라서, 일부 구체예에서, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물은 면역화가 암 약물이 투여되는 시점에서 암 세포를 화학감수성이 되게 만드는데 충분한 시간 동안 발생하는 면역 반응을 유도하도록, 항암제의 투여에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서, 이전에 면역화된 개체는 화학요법의 투여에 앞서 72 시간 또는 그 이하에서 추가 접종될 수 있다.

[0158]

유사하게, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트를 포함하는 조성물, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물은 방사선 요법과 합동으로 투여될 수 있다. 치료적 섭생은 차례로 또는 동시에, 조성물의 순차적 투여 및 방사선 요법의 개시를 포함할 수 있다. 당업자는 적절한 방사선 치료 섭생을 쉽게 공식화할 수 있다. 본원에 참조로서 편입되는 Carlos A Perez & Luther W Brady: 방사선종양학의 원리와 실시, 2nd Ed. JB Lippincott Co, Phila., 1992는 본 발명에서 이용될 수 있는 방사선 요법 프로토콜과 파라미터를 설명한다.

[0159]

GBMs (교모세포종, 가장 악성 신경교 뇌 종양)에 대해, 본원에 참조로서 편입되는 Simpson W. J. et al.: 다형성 교아종을 앓는 환자의 생존에 대한 수술적 절제의 위치와 정도의 영향: 3번의 연속 방사선 요법 종양학 그룹 (RTOG) 임상 시험의 결과. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:239-244, 1993은 본 발명의 방법에서 유용한 임상적 프로토콜을 설명한다. 유사하게, 본원에 참조로서 편입되는 Borgelt et al., 뇌 전이의 완화: 방사선 요법 종양학 그룹의 첫 2번의 연구의 최종 결과. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:1-9, 1980은 본 발명의 방법에서 유용한 임상적 프로토콜을 설명한다. 일부 바람직한 구체예에서, 감마선 방사를 이용한 방사선 요법이 제공된다.

[0160]

일부 구체예에서, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물은 면역화가 방사가 투여되는 시점에서 암 세포에 영향을 주는데 충분한 시간 동안 발생하는 면역 반응을 유도하도록, 방사선 요법에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서, 이전에 면역화된 개체는 방사선 요법에 앞서 72 시간 또는 그 이하에서 추가 접종될 수 있다.

[0161]

일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 독소루비신 및/또는 시클로포스파미드 및/또는 도세탁셀의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 동시에 투여된 독소루비신 및 시클로포스파미드의 투여, 그 이후에 도세탁셀 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 4 주기 동안 3 주마다 동시에 투여된 독소루비신 및 시클로포스파미드의 투여, 그 이후에 4 주기 동안 3 주마다 도세탁셀 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 4 주기 동안 3 주마다 동시에 투여된 독소루비신 및 시클로포스파미드의 투여, 그 이후에 4 주기 동안 3 주마다 도세탁셀 치료를 포함하고, 여기서 환자는 1 주차에 백신의 첫 번째 주사와 함께 화학요법의 첫 번째 주기, 1 주 간격에서 2번의 차후 2회 주사 (2와 3 주차), 4 주차에 화학요법의 두 번째 주기, 그리고 21 일마다 화학요법의 차후 주기 (7, 10, 13, 16, 19, 22 주차)를 제공받는다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 4 주기 동안 3 주마다 동시에 투여된 독소루비신 및 시클로포스파미드의 투여, 그 이후에 4 주기 동안 3 주마다 도세탁셀 치료를 포함하고, 여기서 환자는 1 주차에 화학요법의 첫 번째 주사와 함께 화학요법의 첫 번째 주기, 2 주차에 백신의 첫 번째 주사, 1 주 간격에서 백신의 차후 2회 주사 (3과 4 주차), 4 주차에 화학요법의 두 번째 주기 (두 번째 백신 주사와 함께) 및 21 일마다 화학요법의 차후 주기 (7, 10, 13, 16, 19, 22 주차)를 제공받는다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된

조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 4 주기 동안 3 주마다 동시에 투여된 독소루비신 및 시클로포스파미드의 투여, 그 이후에 4 주기 동안 3 주마다 도세탁셀 치료를 포함하고, 여기서 환자는 백신의 3번의 주 1회 주사 (1, 2, 3 주차), 이후 화학요법의 첫 번째 주기 (4 주차), 그리고 21 일마다 화학요법의 차후 주기 (7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 주차)를 제공받는다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 4 주기 동안 3 주마다 동시에 투여된 독소루비신 및 시클로포스파미드의 투여, 그 이후에 4 주기 동안 3 주마다 도세탁셀 치료를 포함하고, 여기서 환자는 1 주차에 백신의 첫 번째 주사, 1 주 간격에서 백신의 차후 2회 주사 (2와 3 주차), 2 주차에서 화학요법의 첫 번째 주기 (두 번째 백신 주사와 함께), 그리고 21 일마다 화학요법의 차후 주기 (5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 주차)를 제공받는다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 4 주기 동안 3 주마다 동시에 투여된 독소루비신 및 시클로포스파미드의 투여, 그 이후에 4 주기 동안 3 주마다 도세탁셀 치료를 포함하고, 여기서 환자는 1 주차에 백신의 첫 번째 주사, 1 주 간격에서 백신의 차후 2회 주사 (2와 3 주차), 3 주차에 화학요법의 첫 번째 주기 (세 번째 백신 주사와 함께), 그리고 21 일마다 화학요법의 차후 주기 (6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 주차)를 제공받는다.

[0162] 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 면역화 전에 도세탁셀의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 면역화와 동시에 및/ 또는 면역화 완결 후 도세탁셀의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 면역화와 동시에 및/ 또는 면역화 완결 후, 도세탁셀, 페르투주맙 및 트라스투주맙의 투여를 포함한다.

[0163] 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물, 예를 들면, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트로 면역화와 함께 이용된 화학요법은 면역화에 앞서 및/ 또는 면역화와 동시에 및/ 또는 면역화 완결 후, 아드리아마이신, 시클로포스파미드, 파클리탁셀 트라스투주맙 및 비노렐빈의 투여를 포함한다.

[0164] 고형 종양에 한정됨 없이, 고형 종양뿐만 아니라 림프종, 골수종 및 기타 혈액 매개 암인 것으로 특징화되는 것들을 비롯한 암은 벨케이드 (보르테조맙) 또는 HLA 클래스 I의 세포 표면 발현을 하향조절하고 자연 살해 세포-매개된 용해를 증강하는 유사한 작용 화합물과 합동으로, P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물로 치료될 수 있다. P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물로 치료될 수 있다. P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물로 치료될 수 있다. 벨케이드를 더욱 효과적이도록 만들고, 그리고 벨케이드는 P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물로 치료될 수 있다. 벨케이드 및 P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물의 조합은 고형 종양 또는 혈액 세포의 암의 형태를 비롯한 암으로 진단된 개체를 치료하는데 이용될 수 있다. 벨케이드 및 P10s-PADRE + 어쥬번트, 예를 들면, 예로서 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트 또는 QS21 어쥬번트, 또는 TACA에 대한 면역 반응을 유도하는데 이용될 수 있는 본원에서 진술된 다른 조성물, 또는 본원에서 설명된 항-TACA 항체를 포함하는 조성물의 조합은 암에 대한 높은 위험에 처해있는 것으로 확인된 개체에서 암 발생/재발을 예방하는데 이용될 수 있다.

[0165] 일부 복합 요법은 면역화된 환자에서 면역 반응을 증강하기 위해, 단백질로서 전달된 또는 핵산 운반체, 예를 들면, DNA 백신에 의해 인코딩된 IL-12의 이용을 포함한다. IL-12 전달은 면역화 방법에서 백신의 복용에 앞서, 복용과 동시에, 또는 복용 후 시간 맞춰질 수 있다.

조성물의 제조, 조제와 투여

[0167] 조성물은 생리학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 더욱 포함할 수 있다.

[0168] 웨티드는 널리 공지된 기술 및 쉽게 가용한 시작 물질을 이용하여 당업자에 의해 합성될 수 있다. 웨티드는 화학적 합성뿐만 아니라 진핵 또는 원핵 발현 시스템에서 시험관내 또는 생체내에서 생물학적 합성이 포함되지만 이들에 한정되지 않는, 당분야에서 공지된 임의의 방법을 이용하여 생산될 수 있다. 가령, 본 발명의 웨티드는 Merryfield, (1963) J. Am. Chem. Soc., 15:2149-2154 및 J. Stuart and J. D. Young, 고형상 웨티드 Synthelia, Pierce Chemical Company, Rockford, Ill. (1984)에 의해 교시된 바와 같이 고체상 합성 기술에 의해 생산될 수 있고, 이들은 각각 본원에 참조로서 편입된다.

[0169] 본 발명의 웨티드와 재조합 항체는 경구, 복막내, 근육내 및 제약학적 투여의 다른 전통적인 루트에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 제약학적 조성물은 개별 치료적/예방적 작용제로서 또는 다른 작용제와 합동으로 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 루트 및 표준 제약학적 관례의 기초에서 선별된 제약학적 담체와 함께 투여된다.

[0170] 투여된 용량은 당연히, 공지된 인자, 예를 들면, 특정 작용제의 약력학적 특징, 그리고 이의 투여 방식과 루트; 수용자의 연령, 건강 및 체중; 증상의 성격과 정도, 동시 치료의 종류, 치료의 빈도, 그리고 원하는 효과에 따라 변할 것이다. 통상적으로 활성 성분의 일일 용량은 체중 킬로그램당 약 0.0001 내지 1 그램, 일부 구체예에서 체중 킬로그램당 약 0.1 내지 100 밀리그램일 수 있다. 통상적으로 용량은 하루에 체중 킬로그램당 0.5 내지 50 밀리그램, 그리고 바람직하게는 킬로그램당 1 내지 10 밀리그램 범위 안에 있다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 하루 1 내지 6 회 분할된 분량에서 제공되거나 또는 지속된 방출 형태에서, 원하는 결과를 획득하는데 효과적이다. 내부 투여에 적합한 약형 (조성물)은 일반적으로, 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 내포한다. 이들 제약학적 조성물에서 활성 성분은 통상적으로, 조성물의 전체 중량에 기초하여 중량으로 약 0.5-95의 양으로 존재할 것이다.

[0171] 일부 구체예에서, P10s-PADRE는 최소한 300 μg P10s-PADRE, 일부 구체예에서 최소한 500 μg P10s-PADRE, 그리고 최소한 1000 μg 또는 그 이상 P10s-PADRE를 포함하는 주사가능 제제에서, MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트와 합동된다.

[0172] 일부 구체예에서, P10s-PADRE는 최소한 300 μg P10s-PADRE, 일부 구체예에서 최소한 500 μg P10s-PADRE, 그리고 최소한 1000 μg 또는 그 이상 P10s-PADRE를 포함하는 주사가능 제제에서 QS21 어쥬번트와 합동된다.

[0173] 일부 구체예에서, P10s-PADRE는 최소한 300 μg P10s-PADRE, 일부 구체예에서 최소한 500 μg P10s-PADRE, 그리고 최소한 1000 μg 또는 그 이상 P10s-PADRE를 포함하는 주사가능 제제에서 어쥬번트, 예를 들면, 예로서, 앞서 설명된 것과 합동된다.

[0174] 일부 구체예에서, CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s 웨티드, 다시 말하면, CD4^+ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서, 앞서 설명된 것들에 연결된 P10s를 포함하는 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s는 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 최소한 300 μg P10s 웨티드, 일부 구체예에서 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 최소한 500 μg P10s, 그리고 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 최소한 1000 μg 또는 그 이상 P10s를 포함하는 주사가능 제제에서 어쥬번트, 예를 들면, 예로서, 앞서 설명된 것과 합동된다.

[0175] 일부 구체예에서, CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 P10s 변이체, 다시 말하면, CD4^+ 보조 T 세포 에피토프, 예를 들면, 예로서, 앞서 설명된 것들에 연결된, 앞서 설명된 바와 같은 P10s의 변이체는 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 최소한 300 μg P10s 변이체, 일부 구체예에서 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 최소한 500 μg P10s 변이체, 그리고 CD4^+ 보조 T 세포 에피토프에 연결된 최소한 1000 μg 또는 그 이상 P10s 변이체를 포함하는 주사가능 제제에서 어쥬번트, 예를 들면, 예로서, 앞서 설명된 것과 합동된다.

[0176] 비경구 투여를 위해, 화합물은 제약학적으로 허용되는 비경구 운반체와 관련하여 용액, 혼탁액, 유제 또는 동결

건조된 분말로서 조제될 수 있다. 이런 운반제의 실례는 물, 식염수, 텅거액, 텍스트로스 용액, 그리고 5% 인간 혈청 알부민이다. 운반제 또는 동결건조된 분말은 등장성 (가령, 염화나트륨, 만니톨) 및 화학적 안정성 (가령, 완충액 및 보존제)을 유지시키는 첨가제를 내포할 수 있다. 제제는 통상적으로 이용되는 기술에 의해 살균된다. 적합한 제약학적 담체는 당분야에서 표준 참고 문서인 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro et al., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990의 가장 최신판에서 설명된다.

[0177] 일반적으로, 등장성을 위한 첨가제는 염화나트륨, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨 및 락토오스를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 등장성 용액, 예를 들면, 인산염 완충된 식염수가 이용된다. 안정제는 젤라틴 및 알부민을 포함한다. 일부 구체예에서, 혈관수축 작용제가 제제에 첨가된다. 본 발명에 따른 제약학적 제조물은 바람직하게는, 무균이고 밀폐성이 있다.

[0178] 제약학적 제제의 당업자, 예를 들면, 제약 또는 제약학적 과학에서 고급 학위를 갖는 자는 단지 일과적인 실험으로 본 발명의 조성물에 대한 다양한 적절한 약형과 제제를 제조할 수 있다. 이러한 분야에서 다수의 문서, 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences 및 The U.S. Pharmacopoeia/National Formulary, 최신판이 이 점에 관하여 상당한 보도를 제공한다.

[0179] 제약학적으로 허용되는 제제는 조제 환경 및 약물 전달 시스템에서 약형의 성격과 조성 및 약물 성분(들)의 성질에 적절하면, 이런 부형제, 희석제, 안정제, 보존제 및 기타 성분과 함께 적절한 물리적 형태에서 활성 성분(들)을 제공할 것이다.

[0180] 초기 투여 다음에, 개체는 재투여에 의해 추가 접종될 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 복수 투여가 수행된다. 일부 구체예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 이상 추가 접종이 치료의 첫해 내에 투여된다. 일부 구체예에서, 치료의 첫해 이후에, 추가 접종은 연 1회, 더욱 빈번하게, 또는 연 1회보다 덜 빈번하게 투여될 수 있다.

DNA 백신

[0182] MAP 구조체로서 또는 CMP + CD4⁺ 보조 T 세포 에피토프 웨პ티드로서, P10s과 변이체에 기초된 DNA 백신이 제조될 수 있다. 백신 개발에서 최근 진전은 가공된 DNA 백터의 투여를 통해, 다양한 병원체에 대한 방어 면역을 유도하는 실현가능성을 증명하였다. 탄수화물 웨პ티드 모방체의 내인성 발현을 유발하는 DNA 백신의 투여는 피포된 생물체, 다른 병원체 및 종양 세포에 대한 방어 면역을 유도할 것이다. DNA-기초된 백신과 연관된 이점은 구성과 표준화의 용이함, 안정성과 열 내성, 한 백터에서 여러 혈청군의 표현을 통합하는 능력, 강력한 면역원성 모티프, 예를 들면, CpG를 삽입하는 능력, T 보조 세포 유형 1 (Th1) 반응의 유도 및 극히 적은 생산 비용을 포함한다. 비내 면역화는 투여의 용이함의 조장, 적은 비용 및 효과적인 점막 면역 반응의 자극에 의해 이러한 백신 제조의 이익을 잠재적으로 증강할 것이다. 이것은 영어에서 특히 효과적인 전략일 수 있는데, 그 이유는 점막 면역성이 전신 면역성과 대조적으로, 생애 첫 몇 개월 내에 성체 수준까지 성숙하기 때문이다.

[0183] DNA 백신은 고유 다당류뿐만 아니라 접합체 다당류 백신 둘 모두와 연관된 문제점을 잠재적으로 극복할 수 있다.

[0184] DNA 백신은 U.S. 특허 번호 4,945,050, 5,036,006, 5,593,972, 5,739,118, 5,817,637, 5,830,876, 5,962,428, 5,981,505, 5,580,859, 5,703,055 및 5,676,594에서 설명된다. 유전자 구조체를 전달하기 위한 전기천공의 이용은 U.S. 특허 번호 5,273,525, 5,439,440, 5,702,359, 5,810,762, 5,993,434, 6,014,584, 6,055,453, 6,068,650, 6,110,161, 6,120,493, 6,135,990, 6,181,964, 6,216,034, 6,233,482, 6,241,701, 6,347,247, 6,418,341, 6,451,002, 6,516,223, 6,567,694, 6,569,149, 6,610,044, 6,654,636, 6,678,556, 6,697,669, 6,763,264, 6,778,853, 6,865,416, 6,939,862, 6,958,060 및 7,245,963에서 설명된다.

[0185] 본원에서 언급된 모든 참고문헌과 특허 및 공개된 특허 출원은 본원에 참조로서 편입된다.

실시예

실시예 1

[0188] P10s 웨პ티드에서 친화성 정제된 정맥내 면역글로불린 (IVIg)으로부터 IgG 분획물의 다중반응성의 글리칸 어레이 분석이 수행되었다. 결과는 도 1에서 도시된다. 상기 웨პ티드는 강글리오시드 GD2/GD3의 모방체이지만, 이것을 인식하는 기존 인간 IgG는 넓은 범위의 다른 당에 결합한다. 가장 강하게 강화된 반응성 중에는 전분, 글리코겐과 셀룰로오스뿐만 아니라 여러 유당의 분해 산물을 나타내는 올리고사카라이드 분자에 대한 것들이 있다. 양쪽

분획물은 0.1 mg/ml에서 시험된다. 각 축에서 개별 IgG 분획물의 반응성은 임의적인 형광 단위에서 로그 눈금에서 표시된다. 도면 1은 셀룰로오스에서 가장 강한 결합이 나타난다는 것을 보여준다. 단일 크로스 빗금된 음영된 사각형은 말토오스를 나타낸다. 단일 암화된 사각형은 글루코오스이고, 단일 비음영 사각형은 이소말토트리오스 글루코오스를 나타내고, 그리고 밝게 음영되고 반점으로 채워진 단일 사각형은 락토오스이다.

[0189] 도면 2에 나타나 있는 바와 같이, IVIg에서 녹말분해 활성이 @P10s 분획물에서 강화된다. 40 mg/ml에서 투석된 IVIg 용액은 세파로오스에 연계된 P10s와 함께 4 시간 동안 배양되었다. 관류 및 산/염기 용리된 분획물은 광범위하게 투석되고, 그리고 실온에서 2 시간 동안 0.05 mg/ml 가용성 전분 용액과 함께 배양함으로써 녹말분해 활성을 대해 시험되었다. 배양의 종결점에서 0.08% 요오드 텅크제가 첨가되었고, 그리고 칼라 강도가 595nm에서 계측되었다. 그래프 상에서 위쪽 곡선은 p10s이다; 아래쪽 곡선은 IVIg FT이다. 이들 값은 면역글로불린 없는 웰의 평균 강도로부터 차이의 평균과 SD를 나타낸다.

[0190] 도면 3a는 CD19 발현 (FL4)에 대해 게이팅된, CD23⁺ (FL2)과 CD23⁻ 작은 BALB/c 생쥐 비장세포의 P10s-양자점 클러스터 (525 nm - FL1)로 염색을 보여준다. 도면 3b는 CD19 발현 (FL4)에 대해 게이팅된, CD23⁺ (FL2)과 CD23⁻ 큰 BALB/c 생쥐 비장세포의 P10s-양자점 클러스터 (525 nm - FL1)로 염색을 보여준다. 염색은 다중특이적 반응성과 일치하는데, 그 이유는 P10s⁺ B 세포 개체군 크기가 표현형 아개체군 및 항원 특이적 세포 사이의 범위 안에 있기 때문이다. 다중특이적 세포와 탄수화물 반응 세포에 대해 예상한 대로, p10s⁺ B 세포는 두드러지게 CD23⁻ - 아마도 변연대 또는 비장 B1 세포이다. 도면 3a에서 데이터는 다음과 같다. D1로서 지정된 사분면은 79.8%를 보여준다. D2로서 지정된 사분면은 0.6%를 보여준다. D3으로서 지정된 사분면은 19.3%를 보여준다. D4로서 지정된 사분면은 0.4%를 보여준다. 도면 3b에서 데이터는 다음과 같다. D1로서 지정된 사분면은 34.6%를 보여준다. D2로서 지정된 사분면은 0.8%를 보여준다. D3으로서 지정된 사분면은 62.6%를 보여준다. D4로서 지정된 사분면은 2.0%를 보여준다.

실시예 2

[0191] 서열 H-Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂를 갖는 P10s-PADRE가 합성되었다. P10s-PADRE는 25개 아미노산 웨პ티드인데, 23개 아미노산은 L 형상이고 2개는 D 형상이다 (Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이다). 위치 15에서 Ala는 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌 (CHAla, CHAla15, Cha 또는 Cha15)이다. 아미노산의 1 문자 약어를 이용하면, P10s-PADRE 서열은 다음과 같다: [수소]-W-R-Y-T-A-P-V-H-L-G-D-G-dA-K-Cha-V-A-A-W-T-L-K-A-A-dA-NH₂. P10s-PADRE의 분자식은 C₁₂₈H₁₉₇N₃₅O₃₀이다. 아세트산염 웨პ티드 대 반대 이온 비율: 86.6% 대 4.5%. P10s-PADRE는 산성 pH에서 우수한 수성 용해도를 갖는 양이온성, 염기성 (연산된 등전점 = 9.7) 웨პ티드이다. 서열 내에 아미드화된 아미노산 또는 시스테인이 없다. 분자량: 2706.9 Da. 새로운 면역조정 절차가 설명되는데, 여기서 탄수화물 모방 웨პ티드 (CMP, 또한 미모토프로 불립; P10s-PADRE, 또한 P10s-PADRE_{DAla13,CHAla,DAAla25}로서 지칭됨)로 면역화가 탄수화물 반응성 항체를 이끌어내는데 이용된다.

실시예 3

[0192] 종양-세포 적응과 생존을 극복하는 것은 치료적 실패를 예방하는데 있어서 결정적이고, 그리고 새로운 면역치료적 전략의 기초로서 잠재적으로 조력한다. 종양 성장을 저해하는 광역 체액과 세포 반응을 유도하는 탄수화물 모방 웨პ티드 (CMPs)가 개발되었다. P10s (서열 번호:1)로서 지정된, 이들 CMPs 중에서 한 가지는 보편적인 CD4⁺ 보조 T 세포 애피토프 PADRE (dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla)를 포함하도록 변형되어 P10s-PADRE (H-Trp-Arg-Tyr-Thr-Ala-Pro-Val-His-Leu-Gly-Asp-Gly-dAla-Lys-CHAla-Val-Ala-Ala-Trp-Thr-Leu-Lys-Ala-Ala-dAla-NH₂)가 생산되었는데, 여기서 Ala13과 Ala25는 각각, dAla로서 도시된 D 아미노산이고, 그리고 위치 15에서 Ala는 변형된 L 형상 알라닌, 시클로헥실알라닌 (CHAla로서 도시됨)이다.

[0193] IV 기 유방암 환자에서 P10s-PADRE를 시험하는 인간에서 최초 1 단계 용량 증가 시험이 시작되었다. 면역화된 개체는 항-P10s 반응을 시작하였고, 그리고 면역화후 개체의 혈청과 혈장 항체는 트라스투주맙에 데노보 내성을 갖는 세포주를 비롯한 인간 유방암 세포주에 대항하여 세포독성을 매개하였다. P10s는 네오락토시리즈 (neolactoseries) 항원 Lewis Y (LeY) 및 강글리오시드 GD2를 비롯한 여러 TACA에 반응을 유도하도록 설계되었다. 이들 항원은 세포 사멸과 연관된 세포 신호전달 기전에 친밀하게 관련된다.

- [0196] 백신이 제조되고, 그리고 이의 안전성과 내약성을 사정하기 위해 IV 기 전이성 유방암 환자를 예방접종하는데 이용되었다. 이들 백신은 항-GD2 및 항-LeY 항체의 결정 구조에 기초되는 P10s 서열 (서열 번호:1)을 포함한다. P10s는 부모 펩티드 (P10 또는 P10 본래로서 지칭됨 - 서열 번호:2)보다 TACAs의 더욱 충실한 모방체로서 개발되었다.
- [0197] P10s는 GLP 검증을 이용하여 변형된 형태에서 Pan T 세포 펩티드 PADRE로 합성되었다. P10s-PADRE 백신이 질환 재발의 높은 위험을 갖는 유방암 환자의 치료를 위해 개발되었다. 1 단계 시험 연구 참가자는 조직학적으로 또는 세포학적으로 확증된 IV 기 유방암 (새로 진단되거나, 전이성이거나 또는 일차 또는 보조 요법 후 재발되고, 그리고 2 개월 동안 치료 변화를 필요로 하지 않음)을 앓는 모든 인종의 여성에 한정되었다. 3-6명 IV 기 유방암 환자의 두 코호트가 등록되었다.
- [0198] 초기에, 단일 코호트가 MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트™으로 조제된 P10s-PADRE (300 μ g/mL)가 투여되었다. MONTANIDE™ ISA 51 VG 어쥬번트™ 어쥬번트와 혼합된 P10s-PADRE의 분량이 배에서 회전 주사 부위에서 개체에 피하 투여되었다. 현재 4명 개체가 23 주에 걸쳐 5회 면역화의 면역화 코스를 완결하였다: 1-3 주차 고면역화, 7 주차 및 19 주차에서 추가 접종됨.
- [0199] 모든 개체는 백신에 대한 IgG와 IgM 반응을 전시하였다. 도면 4는 면역화된 개체에서 IgM 항체 반응을 보여준다. 도면 5는 면역화된 개체에서 IgG 항체 반응을 보여준다. 도면 6은 유도된 면역화된 개체로부터 항체가 세포독성 활성으로 HCC1954 세포에 교차반응성이었다는 것을 보여준다.
- [0200] 어떤 용량 제한 독성 (DLTs)도 첫 4명 개체에서 관찰되지 않았고, 그리고 지금까지, 어떤 DLT도 다섯 번째 개체에서 관찰되지 않았다. 이러한 정보는 주사마다 500 μ g P10s-PADRE의 초기 분량 수준에서 예방접종이 안전하고 내약성이어야 한다는 것을 지시한다.
- [0201] 도면 7a와 7b에 나타나 있는 바와 같이, P10s로 면역화는 인간 HCC1954 암 세포에 결합하고 이들 세포에서 세포독성을 유도하는 펩티드와 반응성인 항체를 산출한다. ELISA 평판이 P10s의 MAP 이형으로 코팅되었고, 그리고 면역전과 면역후 혈청의 2-배 연속 희석액의 반응성이 HRP-접합된 항인간 IgG (도면 7a)와 IgM (도면 7b)에 의해 검출되었다. 도면 7a와 도면 7b에서 도시된 종결점 역가는 선형 회귀에 의해 흡광도-대-희석 곡선으로부터 추정되었다. 각 개체의 면역전 혈청에 대한 회귀선의 인터셉트는 상기 개체에 대한 종결점 역가를 결정하기 위한 흡광도 컷오프로서 이용된 값이었고, 그리고 각 표본의 회귀선이 개체의 흡광도 컷오프를 뛰어넘은 희석은 표본의 종결점 역가인 것으로 규정되었다. 최소 실제 희석보다 아래로 또는 최대 실제 희석보다 위로 1 희석도를 초과하는 외삽은 허용되지 않았다. 이러한 절차는 각 개체의 면역전 역가를 1:100이 되도록 정규화시켰다.
- [0202] 도면 8a와 8b는 4명 환자로부터 수집된 면역화전과 면역화후 혈장의 HCC1954와 MDA-MB-231 세포에 대한 세포독성 효과를 보여준다. 도면 8a는 면역화된 개체가 P10s에 대한 면역 반응을 산출하고, 그리고 유도된 혈청과 혈장 항체가 MDA-MB-231 및 데노보 트라스투주맙-내성 HCC1954 세포주에 결합하고 이들에 세포독성이라는 것을 보여준다. 각 세포주에서 세포독성은 또한, 삼중 웰에서 남아있는 세포를 계수함으로써 정량되고, 그리고 도면 8b에서 막대 그래프에 제공되었다.
- [0203] 도면 9에서 데이터에 의해 보여진 바와 같이, 예비적 연구는 유도된 항체가 종양 세포를 도세탁셀 치료에 민감화시킬 수 있다는 것을 암시한다. 도면 9는 개체의 혈청과 함께 전배양이 종양 세포를 도세탁셀 독성에 감작화시켰다는 것을 보여준다. MDA-MB-231 세포는 10% FBS를 내포하는 RPMI 배지에서 하룻밤 동안 배양되었다. 배지는 이후, 면역전 또는 면역후 혈청을 내포하는 배지로 대체되었다. FBS가 대조로서 이용되었다. 5 시간 배양 후, 도세탁셀이 연속 희석액에서 웰 내로 첨가되었다. 24 시간 후, 웰은 세척되고, 그리고 생존 세포는 고정되고, 염색되고, 계수되었다. 생존의 백분율이 소정의 약물 분량에서 세포 수 대 "0" 약물 분량에서 세포 수의 비율로서 계산되었다. Prism 5 소프트웨어가 생존 데이터를 이용하여 용량 반응 곡선을 적합시키는데 이용되었다. 각 곡선의 IC₅₀이 계산되었다. 면역후 IC₅₀은 각각, 6.21E-08 및 0.002의 P 값으로, FBS와 면역전 IC₅₀과 유의미하게 상이하다.
- [0204] 5번째 개체는 500 μ g 분량에서 면역화 계획이 거의 완결되고, 그리고 6번째 개체는 500 μ g에서 2회 면역화를 제공받았다 - 500ug 코호트를 완결.
- [0205] **실시예 4**
- [0206] IV 기 유방암 환자에서 P10s-PADRE를 시험하는 인간에서 최초 1 단계 용량 증가 시험이 성공적으로 완결되었다. P10s-PADRE는 MONTANIDE™ ISA 51 VG로 조제되었다. 시험된 P10s-PADRE의 분량은 300 μ g/주사 및 500 μ g/주

사이였다.

방법

연구 설계 및 통계학적 고려 사항

IV 기 유방암을 앓는 개체에서 백신, P10s-PADRE의 안전성과 내약성을 사정하기 위해, 1 단계 용량 증가 시험이 수행되었다. 전통적인 3+3 코호트 설계 (Rosenberger, W.F. and Haines, L.M. I 기 임상 시험에 대한 경쟁적 설계: 검토. *Stat Med*. 21, 2757-2770. (2002))를 활용하는 이러한 시험은 University of Arkansas for Medical Sciences (UAMS)의 기관 윤리 위원회 (IRB)에 의해 승인되었고, 그리고 US FDA 임상 시험 [dot] 정부 웹사이트에서 NIH 임상-시험 등록소에 등록되었다.

시험은 "표준" 또는 "전통적인" 방법으로 불리는 것을 이용한 용량 증가 연구로서 설계되었다 (Rosenberger, W.F. and Haines, L.M. (2002) 상기 참조). 개체는 3가지 군에서 치료되는데, 첫 번째 군은 주사마다 300 μ g P10s-PADRE의 초기 분량에서 치료되었다. 이러한 첫 번째 군에서 용량 제한 독성 (DLTs)이 없으면, 최종 분량이 주사마다 500 μ g P10s-PADRE까지 증가되고, 그리고 다음 군은 이러한 최종 분량으로 치료될 것이다. 첫 번째 군에서 2가지 또는 3가지 DLTs가 있으면, 분량은 주사마다 100 μ g의 안전성 분량까지 점감되고, 그리고 이러한 안전성 분량에서 3명 환자를 치료할 것이다. 첫 번째 군에서 정확하게 1가지 DLT가 있으면, 3명 추가 환자가 초기 분량에서 예방접종되고, 그리고 어떤 추가 DLTs도 관찰되지 않는 경우에만 최종 분량까지 증가될 것이다. 이러한 방식으로 안전성의 사정은 일차적인 결과이었다. 모든 다른 종결점은 이차적인 것으로 간주되었고, 그리고 이들의 분석은 탐구적이고 가설-산출인 것으로 간주되었다. 모든 환자가 안전성과 효력 분석에 포함되었다.

항-P10s 항체의 종결점 역가는 Brunner 등 (요인 실험에서 경시적 자료의 비파라미터 분석. (John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.; 2002))의 비파라미터 반복된-계측 방법을 이용하여, 그리고 특히, 이러한 방법으로부터 권장된 ANOVA-유형 통계를 이용하여 시간, 분량 코호트, 그리고 이들의 상호작용에 대하여 변화에 대해 분석되었다. 세포주를 향한 혈장 세포독성에 대한 예방접종의 효과는 이점 비교에서 1-표본 t 검증에 의해 평가되었다. 모든 통계학적 시험은 양쪽이었고, 그리고 $P < 0.05$ 유의성 수준을 이용하였다. SAS 이형 9.3 (the SAS Institute, Cary, NC)이 비파라미터 반복된-계측 분석에 이용되었고, 반면 GraphPad Prism5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)가 1-표본 t 검증 및 모든 그래프에 이용되었다.

참가자

P10s-PADRE 백신이 그 중에서도 특히, 질환 재발의 높은 위험을 갖는 유방암 환자의 치료를 위해 개발되었다. 1 단계 시험에서, 연구 참가자는 조직학적 또는 세포학적 확증된 IV 기 유방암을 앓는 여성에 한정되었다. 조직학적으로 또는 세포학적으로 확증된 IV 기 유방암을 앓는, 모든 인종의 18 세 또는 그 이상의 여성이 적격이었고, 그리고 개체는 서면 동의서를 제공한 후에 등록되었다. 질환 병기결정은 American Joint Commission on Cancer (AJCC), 6판에 따라 행위되었다. 다음의 적격성 규준이 이용되었다: 암은 새로 진단되거나, 전이성이거나 또는 일차 또는 보조 요법 후 재발될 수 있고, 그리고 2 개월 동안 치료 변화를 필요로 하지 않아야 했다. 항에스트로겐 요법 또는 화학요법으로 치료가 허용되었다. 화학요법 섭생은 지지적 간호 전후에 약제에서 스테로이드를 내포할 수 없었다. 추가 적격성 규준은 다음을 포함하였다: 0-1의 Eastern Cooperative Oncology Group 수행도 및 적합한 장기 기능 (백혈구 수치 $\geq 3,000/\text{mm}^3$, 혈액구강 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$, 등록에 앞서 2 주 이내에 혈소판 $\geq 100,000/\text{mm}^3$, 전체 빌리루빈 $\leq 3.0 \text{ mg/dL}$, 아스파르테이트 아미노전달효소 $\leq 200 \text{ IU/L}$, 알라닌 아미노전달효소 $\leq 200 \text{ IU/L}$, 그리고 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$). 개체는 피부 검사에 의해 2개의 회상 항원에 대한 반응성에 의해 계측될 때 면역적격이었다. 다음의 배제 기준이 적용되었다: 공지된 뇌 전이; 임신 또는 젖분비; HIV 감염의 공지된 병력; 임상적으로 심각한 감염; 심각한 심장 부전증; 다른 활성 악성; 장기 동종이식의 전력; 면역결핍 또는 비장절제술의 전력; 스테로이드 또는 면역억제제로 동시 치료; 그리고 임상적 판단에 기초하여 시험에 대한 부적임.

절차

P10s-PADRE 백신이 아래와 같이 생산되었다. 웹티드 P10s (WRYTAPVHLGDG - 서열 번호:1)가 Pan T 세포 웹티드 PADRE의 이형 (dAKchAVAAWTLKAAdA: AmbioPharm, Inc., North Augusta, SC, USA)에 공유 부착되었다. 상기 웹티드는 의약품 제조 품질 관리 기준 지침에 따라 합성되었다. 웹티드 백신은 어쥬번트 몬타니드 ISA-51VG, (SEPPIC, Inc., Fairfield, NJ, USA)로 유화되었다.

백신이 1, 2, 3, 7, 그리고 19 주차 동안 5번의 별개 기회에서 액체 형태에서 피하 (SC) 주사에 의해 투여되었

다. 3명 환자에 각 분량의 투여가 계획되었다. 초기에, 단일 코호트에 *MONTANIDE™ ISA 51 VG*로 조제된 P10s-PADRE (300 μ g/mL)가 투여되었다. *MONTANIDE™ ISA 51 VG*와 혼합된 P10s-PADRE의 분량이 배에서 회전 주사 부위에서 개체에 피하 투여되었다.

[0217] 일차 종결점은 웨პ티드 예방접종의 안전성이었다. 두 번째 종결점은 항-P10s 항체 역가, 유방-암 세포에 항체 결합, 그리고 유방-암 세포를 향한 표본 세포독성이었다.

[0218] 예방접종 전후에 환자의 혈청에서 항-P10s 항체의 존재는 ELISA로 사정되었다. ELISA 평판이 탄산염-중탄산염 완충액 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)에서 P10s의 복수-항원 웨პ티드 (MAP) 이형의 1 μ g/웰로 하룻밤 동안 코팅되었다. 1:100 (희석 단계 0)으로부터 1:12800의 최종 희석 (희석 단계 7)까지 혈장과 혈청 표본의 연속 2-배 희석액이 웰을 0.5% FBS 및 0.2% Tween 20을 내포하는 PBS (차단 완충액)로 차단한 후에, 37 °C에서 1 시간 동안 첨가되었다. 차단 완충액에서 혈청 희석액이 37 °C에서 2 시간 동안 배양되었다. 세척 후, 웰이 HRP-접합된 생쥐 항인간 IgM과 IgG (Sigma-Aldrich)와 함께 37 °C에서 1 시간 동안 배양되었다. 이후, 테트라메틸벤지딘 기질 (Sigma-Aldrich)이 첨가되었고, 그리고 반응이 20 분 후에 중지되었다. 평판이 450 nM에서 ELISA 판독기를 이용하여 판독되었다.

[0219] 결과의 흡광도-대-희석 곡선은 아래와 같이, 정규화된 종결점 역가를 추정하는데 이용되었다. (1) 흡광도 대 희석의 선형 희귀 단계가 각 개체로부터 각 표본의 연속 희석액에서 수행되었고, 여기서 희석 단계는 앞서 설명된 바와 같이 넘버링되었다. (2) 각 개체의 면역전 표본에 대한 희귀선의 인터셉트는 상기 개체로부터 수집된 모든 표본의 종결점 역가를 결정하기 위한 흡광도 컷오프로서 이용된 값이었다. (3) 각 표본의 희귀선이 개체의 흡광도 컷오프를 뛰어넘은 희석 단계가 결정되고 X(c)로 불렸고, 그리고 정규화된 종결점 역가는 X(c)로부터 역가 = $1:(100*2^{X(c)})$ 로서 추정되었다. 이러한 절차는 각 개체의 면역전 역가를 1:100이 되도록 정규화시켰다. 희석 단계의 범위를 너무 벗어난 외삽을 예방하기 위해, -1보다 작은 또는 +8보다 큰 X(c)의 값은 각각, -1과 +8에 동등하게 세팅되었다; 이것은 정규화된 종결점 역가가 1:50의 최소 및 1:25600의 최대를 갖도록 유발하였다.

[0220] 예방접종 전후에 인간 유방-암 세포주에서 개체의 항체의 기능성이 사정되었다. 인간 유방-암 세포주는 ATCC (Manassas, VA)로부터 구입되었다. 세포는 10% 열-비활성화된 소 태아 혈청 (Life technologies), 50 단위/mL 페니실린, 그리고 50 μ g/mL 스트렙토마이신으로 보충된 기초 배지에서 배양되었다. MDA-MB-231과 HCC1954에 대한 기초 배지는 각각, DMEM과 RPMI (둘 모두 Fisher Scientific, Pittsburgh, PA로부터)이었다. 이들 세포주를 항한 개체의 표본의 세포독성을 사정하기 위해, 5×10^4 (24-웰 평판)의 개별 세포가 10% FBS를 내포하는 배지에서 과종되었다. 24 시간 후, 배지가 10% 면역전 또는 면역후 혈장을 내포하는 배지로 다시 채워졌다. 대조 웰에서 배지는 10% FBS를 내포하였다. 혈장의 첨가 후 24 시에, 상층액이 제거되고, 생존 세포가 고정되고 크리스털 바이올렛으로 염색되었다. 세포독성의 백분율은 100% 마이너스 (-) 대조 웰에서 세포의 숫자에 비하여 생존하는 세포의 백분율로서 계산되었다. 모든 표본은 삼중으로 검정되었고, 그리고 이를 삼중의 평균은 표본의 계측된 세포독성인 것으로 간주되었다.

결과

환자 특징

[0223] 본 연구는 전통적인 3+3 설계에 의해 필요하면, 18명 개체의 등록 목표를 허용하기 위해 24명 인간 개체에 대한 선별검사를 수용하였다. 이러한 설계에서, 어떤 독성도 발생하지 않으면 최소한 6명 개체가 필요할 것이다. 표 1은 연령과 인종에 의해 도표화된, 본 연구에 참가하는데 동의한 16명 개체를 열거한다. 6명 개체 (37.5%)는 회상 항원 트리코포톤 (*Trichophyton*)과 칸디다 (*Candida*) 항원에 대한 지연형 과민성 (DTH) 반응의 결여 때문에 선별검사를 통과하지 못하였다. 단지 1명의 개체 (39610)만 연구에 계속 참가하기를 거부하였고, 그리고 적격성을 결정하기 위한 예비 연구/선별검사를 완결하지 못하였다. 3-6명 IV 기 유방암 환자의 두 코호트가 성공적으로 등록되었고 23 주에 걸쳐 5회 면역화의 면역화 코스를 완결하였다 - 1, 2와 3 주차에서 고면역화, 7 주차에서 다른 면역화 및 19 주차에서 추가 면역화. 개체의 상태 및 P10s-PADRE 예방접종에 대한 임상적 반응의 요약은 표 2에서 열거된다.

P10s-PADRE로 면역화는 항-P10s 반응을 유도한다

[0225] P10s-PADRE 백신은 안전하고 내약성인 것으로 입증되었고, 그리고 면역화 일정은 실현가능한 것으로 입증되었다. P10s-PADRE 백신-면역화된 개체는 P10s의 MAP 형태에 대한 면역 반응을 산출하였고, 그리고 P10s-PADRE 백신 제제를 제공받은 6명 개체 모두 ELISA 검정에 의해 계측될 때, 면역화 후 P10s MAP 웨პ티드 형태에

대한 지속적인 IgG 반응을 전시하였다 (도면 10). MAP 펩티드에 대한 유사한 결합 패턴이 혈장 표본을 이용하여 관찰되었다. 항-펩티드 혈청 반응성이 4 주차에서 이미 급증한 개체 #6을 제외한 대부분의 개체에서, 항-펩티드 혈청 반응성이 연구의 4 주차로부터 7 주차까지 극적으로 급증하였다. 면역전과 비교하여 7 주차에서 이들 증가는 31 배 (개체 #2에서) 내지 256 배 (개체 #5와 #6에서) 범위에서 변하였고, 그리고 차후 주에서 역가는 그들의 7-주차 값으로부터 거의 변화 없음을 보여주었다. 더욱 높은 분량의 백신으로 면역화된 코호트는 더욱 높은 정규화된 종결점 역가를 전시하였다 (도면 10). 비파라미터 반복된-계측 분석에서, 용량과 주 (week)의 주효과는 통계학적으로 유의하였다 (양쪽 P 값 <0.0001), 분량 x 주 상호작용은 그렇지 않았다 ($P=0.40$) (표 3). 3명 개체에서 면역 반응의 추가 평가는 항-P10s 역가가 개체 중에서 일부의 경우에 최후 면역화 후 1 년 시점에 하락하기 시작한다는 것을 암시한다.

[0226] P10s-PADRE 면역화는 인간 유방암 세포주에 대한 세포독성 효과를 갖는다

백신 유도된 항체는 세포독성에서 유의미한 평균 증가를 전시하였다. P10s-PADRE로 면역화는 전신 요법에 내성인 2가지 인간 유방암 세포주에 대한 세포독성 활성을 야기하였다. MDA-MB-231 세포는 바젤-유사 암종을 대표하고, 반면 HCC1954 세포는 HER2를 발현하지만, 그럼에도 불구하고 트라스투주맙에 대한 테노보 내성을 갖는다 (도면 8a와 11a). 양쪽 세포주를 향한 세포독성은 면역전 혈장과 비교하여 6명 개체 중에서 5명으로부터 면역후 혈장에서 더욱 높았다. 6명 개체 사이에서 세포독성에서 면역후 증가는 HCC1954를 향한 26% (24%), 그리고 MDA-MB-231을 향한 30% (28%)의 평균 (표준 편차)을 가졌고, 그리고 양쪽 증가는 1-표본 t 검증을 통해 통계학적으로 유의하였다 (각각, $P=0.047$ 및 $P=0.044$) (도면 11b). 어떤 독성도 비종양형성 인간 유방 상피 세포주인 MCF-10A에서 관찰되지 않았다 (도면 12). 다른 실험에서, MCF-7 세포에 대항하여 어떤 독성도 관찰되지 않았지만, MCF-7과 유사하지만 MCF-7과 달리 무손상 카스파제-3 기능성을 갖는 것으로 고려되는 느린-성장 ER+ 세포주, ZR-75-1의 세포에 대항하여 독성이 관찰되었다.

[0228] 논의

[0229] 본 연구에서 어떤 용량 제한 독성도 관찰되지 않았다. 펩티드의 최대 내성 분량의 결정은 어쥬번트의 성격으로 인해 육아종을 형성하는 잠재력 때문에 방해되었다.

[0230] 백신이 피부 검사에 의해 2개 회상 항원에 대한 반응을 시작하는 능력을 비롯한 모든 적격성 규준에 부합하는 환자에 투여되었다. 이러한 후자 규준에 대한 이론적 근거는 항원 공격에 반응할 수 있는 능동 면역 시스템을 갖는 환자를 선별하는 것이었다. 16명 선별검사된 환자 중에서 6명 환자는 모든 규준 (37.5%)에 부합하였고, 반면 나머지 환자는 주로, 음성 회상 항원 피부 검사 때문에 스크린 실패인 것으로 고려되었다. 본 연구에 등록된 모든 환자는 유방암의 유형에 상관없이 P10s-PADRE 백신에 대한 반응성의 증거를 보여주었는데, 이것은 이러한 백신의 장래 개발이 유방암의 모든 유형에서 추구될 수 있다는 것을 암시한다.

[0231] 본 연구의 일차 종결점은 예방접종의 실행가능성과 안전성의 사정이었지만, P10s-PADRE로 면역화에 의해 산출된 면역 반응이 면역요법에 유관한 특질에 대해 분석되었다. P10s-PADRE 백신은 모든 개체에서 P10s-반응성 항체를 유도하였다. 관찰 결과는 P10s-PADRE로 면역화가 예정대로 5회 면역화 모두를 제공받은 개체의 비율에 의해 규정될 때 100% 실현가능하다는 것을 확증하였다. P10s에 대한 항체 반응의 평가는 비록 작은 코호트 크기 및 무작위화의 결여가 용량 효과에 관한 더욱 확고한 결론을 배제시키긴 하지만, 500 μ g 분량이 300 μ g 분량보다 항-P10s IgG의 더욱 높은 역가를 산출할 수 있다는 것을 암시한다. 이러한 역가 분석은 단지 3회 면역화가 7 주차로부터 지속된 IgG 역가로 효과적인 면역 반응을 산출하는데 충분하다는 것을 더욱 암시한다. 게다가, 500 μ g 분량에서 개체에서 어떤 독성도 목격되지 않았지만, 더욱 높은 분량에서 과도한 어쥬번트-관련된 피부 반응에 관한 우려가 존재하기 때문에, 장래 연구에서 주사마다 500 μ g를 권장하는 것은 분별 있는 것으로 간주된다.

[0232] 6명 개체 중에서 5명으로부터 P10s-산출된 항체는 표준 전신 요법에 극한 내성을 나타내는 것으로 고려되는 2가지 인간 유방암 세포주에서 세포독성이 것으로 입증되었다. 정상적인 상피 세포주 MCF10A에서 어떤 세포독성도 관찰되지 않았는데, 이것은 이들 산출된 항체의 암 세포를 향한 특이성을 지시한다. 증가된 β 1,6-분지, 그리고 세포 표면 상에서 군집화를 포함하는 증가된 TACA 발현은 종양 세포를 정상적인 세포로부터 구별한다. 정상적인 조직과 상이한, 암종 세포의 통상적으로 관찰된 N-연결된 글리칸과 O-연결된 글리칸의 발현 프로필은 불량한 예후와 연관된다. P10s-PADRE로 예방접종된 인간으로부터 유도된 항체는 생쥐 연구에서 면역병리의 결여 및 MCF10A 세포에 대한 비세포독성 효과로부터 증거된 바와 같이, 이러한 차별적 발현을 식별한다 (Monzavi-Karbassi, B. et al. (2007) 상기 참조; Hennings, L. et al. (2011) 상기 참조).

[0233] 종양 세포 사멸을 유발하는 면역 반응의 유도는 암-세포 살포를 표적으로 하는 면역 요법에서 유용하다. 이에

더하여, TACA 발현 프로필과 연관된 신호전달 기전을 간섭하는 면역 반응의 유도는 종양의 성장을 중지시키고, 그리고 전이의 발달을 예방할 수 있다. 게다가, 항탄수화물 항체는 정균성 또는 세포독성인 면역-감시 기전의 일부인 것으로 상정된다 (Vollmers, HP and S Brandlein, 자연 항체와 암. N Biotechnol 25, 294-298. Epub 2009 Apr 2011. (2009)). 따라서, 면역 반응의 유도는 악성 질환의 코스 및 장기간 환자 생존에 대한 유익한 효과를 가질 수 있다.

[0234] 혈청과 혈장에서 P10s-PADRE-유도된 항체는 극심한 치료적 내성을 나타내는 인간 유방-암 세포주와 반응성이고, 그리고 이들에 세포독성이었다. ZR-75-1 세포 역시 독성에 감수성이었지만, MCF-7 세포는 카스파제-3 경로를 포함할 수 있는 기전을 나타내지 않았다. 혈청 내에 항-TACA 항체는 다중클론이고, 그리고 시험판내 세포독성 효과를 발휘하는 것으로 나타났다. 항-TACA 항체는 종양 세포에 대항하여 면역계의 효과를 증대시킬 수 있다. 게다가, 항-TACA 항체는 예로서, 신호전달 경로, 예를 들면, 초점 부착-키나아제 경로의 차단에 의해, 합동된 세포독성 작용제 또는 방사선 요법의 더욱 효율적인 활성을 위해 종양 세포를 민감화시킬 수 있다.

표 1

연구 모집의 요약

개체	스크린 실패에 대한 이유	연령	인종
39601	해당 없음	77	백인
39602	상승된 SGOT	61	백인
39603	해당 없음	46	백인
39604	해당 없음	50	백인
39605	DTH 피부 검사에 대한 반응 없음	67	백인
39606	DTH 피부 검사에 대한 반응 없음	62	백인
39607	DTH 피부 검사에 대한 반응 없음	54	백인
39608	해당 없음	50	백인
39609	해당 없음	67	아프리카계 미국인
39610	환자는 요구되는 방문 횟수로 인해 거부하였다	44	백인
39611	DTH 피부 검사에 대한 반응 없음	67	백인
39612	DTH 피부 검사에 대한 반응 없음	62	알 수 없음
39613	치료 변화에서 진행성 질환	44	백인
39614	DTH 피부 검사에 대한 반응 없음	73	백인
39615	등록 전에 PI에 의해 취소됨	65	백인
39616	해당 없음	51	백인

[0236]

표 2

환자 특징, 화학요법 약물, 그리고 면역과 임상적 반응.

예방접종마다 펩티드 의 분량 (μ g)	개체	ER/PR/Her 2 상태	PS [*]	화학요법 (분량)	질환 진행	면역 반응	
						MAP에 대 한 면역화 된 혈장 결합 (ELISA)	암 세포에 대한 면역 화된 혈장 독성
300	39601 (#1)	+/-	0	데노수맙 (120 mg)	안정된	예	예
	39603 (#2)	+/-	0	카르보플라틴 (423 mg) 및 펩시타빈 (1395 mg)	진행된	예	예
	39604 (#3)	+/-	0	비노렐빈 (43 mg) 및 트라스투주맙 (141 mg)	안정된	예	예

500	39608 (#4)	+/-	1	조메타 (4 mg)	안정된	예	예
	39609 (#5)	+/-	0	파슬로텍스 (500 mg)	안정된	예	아니오 †
	39616 (#6)	-/-/+	0	트라스투주맙 (346 mg)	안정된	예	예

† 이 개체로부터 면역전 혈장에서 높은 배경 독성으로 인해, 혈장 독성에서 어떤 유의 미한 증가도 관찰되지 않았다. 상기 개체의 일정표의 면밀한 살핌은 면역전 채혈 전 2 일에 파슬로텍스 분량이 적용되었다는 것을 지시하였다.

*수행도 (ECOG)

표 3

개체간 효과로서 분량 및 개체내 효과로서 주 (week)로 종결점 역가의 비파라미터 반복된-계측 분석.

공급원	DF [†]	F [‡]	P-값
분량	1	38.9	<0.0001
주	2.93	27.22	<0.0001
분량 x 주	2.93	0.98	0.40

†: 자유도, ‡: 중심 $F(DF, \infty)$ -분포를 거의 추종하는 Brunner 등의 ANOVA-유형 통계.

실시예 5

미모토프-기초된 면역요법 후 유방암 환자의 임상적 반응

다음 개시는 1 단계 시험에 참가하고 P10s-PADRE 백신 제제로 예방접종된, 전이성 HER2+ 유방암을 앓는 환자에 대한 특이한 질환 코스 및 치료에 대한 반응을 언급한다.

방법 및 결과

상기 환자는 45세에 유방암으로 최초 진단되었는데, 이때 일과적인 유방촬영상이 왼쪽 유방에서 의심스러운 석회화를 보여주었고 코어 생검에 의해 침습성 관암종으로서 확증되었다.

0 시에서, 상기 환자는 전초 림프절 생검 (SLNB)으로 양측성 피부 보존 유방절제술, 그 이후에 양측성 식염수 이식물 재건을 받았다. 최종 병리는 오른쪽 유방에서 암 없음 및 왼쪽 유방에서 4 cm 침습성 관암종 (등급 III, 림프절관 침입 동반)을 보여주었다. 가장자리는 음성이었다. 에스트로겐 수용체 (ER)는 약하게 양성이고 프로게스테론 수용체 (PR)는 음성이었다. HER2가 FISH에 의해 증폭되었다. 왼쪽 SLNB는 음성이었다. PET 스캔은 전신 전이에 대해 음성이지만, 기관주위, 식도곁 및 폐문 림프절이 두드러졌다. 하지만, 구역 내에 석회화된 림프절이 있었기 때문에, 이들은 전이성 질환에 관련되지 않는 것으로 생각되었다.

2 개월 시점 (0 시 후 2 개월)에, 상기 환자는 4 주기 동안 격주로 분량 농후한 아드리아마이신/시클로포스파미드 ($60/600 \text{ mg}/\text{m}^2$), 그 이후에 4 주기 동안 격주로 파클리탁셀 ($175 \text{ mg}/\text{m}^2$)로 보조 화학요법을 시작하였다. 주 1회 트라스투주맙 치료가 파클리탁셀과 동시에 시작되었고, 그리고 총 1 년 동안 지속되었다. 환자는 또한, 화학요법의 완결 후, 그리고 트라스투주맙을 복용하면서 타목시펜으로 치료되었다. 연간 PET 스캔이 확대된 림프절을 점검하기 위해 획득되었고 완전한 회귀를 보여주었다.

34 개월 시점에, 상기 환자는 이식물에 근접한 왼쪽 흉벽에서 1 cm 덩어리가 국부 재발하였다. 이것은 음성 가장자리까지 절제되었다. 상기 덩어리는 ER 양성, PR 음성 및 15의 CEP17/HER2 비율로 HER2 양성이었다. 환자는 상기 구역에 방사선 요법으로 치료되었다. 병기결정 스캔은 전이성 질환의 증거 없음을 보여주었다.

52 개월 시점에, PET 스캔은 양쪽 필드에서 산재된 새로운 작은 폐 결절 및 생검-양성 왼쪽 흉근하 림프절을 보여주었다. 상기 환자는 비노렐빈 및 트라스투주맙 (VT)으로 치료되었고, 그리고 차후 PET 스캔은 폐에서 부분적인 반응 및 흉근하 림프절의 완전한 분해를 보여주었다. 이 시점에서, 상기 환자는 P10s-PADRE 백신 시험에 참가하도록 제의되었는데, 그 이유는 그녀의 질환이 안정적인 것으로 고려되었기 때문이다. 상기 환자는 평가되었고 백신 연구에 참가하는데 적격인 것으로 간주되었다.

[0248] 58 개월 시점에, 상기 환자는 VT의 표준 치료를 계속하면서, 300 mcg 백신의 첫 번째 피하 주사, 그 이후에 프로토콜에 따라 8, 15, 43과 126 일자에 유사한 분량을 제공받았다.

P10s-PADRE 백신에 대한 면역 반응

[0249] 상기 환자는 P10s 복수 항원 펩티드 (MAP)에 대한 면역 반응을 산출하였다. 면역화 후 MAP 펩티드에 IgM과 IgG 결합 둘 모두에서 증가가 ELISA 검정에 의해 관찰되었다 (도면 13). 항-펩티드 IgM과 IgG 둘 모두 연구의 7 주 차에서 피크에 도달하였다. IgM은 단기적이고 19 주차에 기준선으로 복귀하였지만, IgG 부분의 활성은 높게 남아있었다.

[0250] P10s-PADRE 백신-유도된 혈청은 HCC1954 세포주에 결합하였고 (도면 14a), 그리고 7 주차에 수집된 면역화후 혈청과 함께 HCC1954 세포의 배양은 세포 사멸의 유의미한 자극을 야기하였다 (도면 14b). 면역화전 혈청과 함께 HCC1954 세포의 배양은 면역화전 혈청이 어떤 상응하는 세포독성 효과도 갖지 않는다는 것을 보여주었다.

[0251] P10s-PADRE 백신-유도된 혈청은 또한, HCC1954 세포의 이주를 저해하였다 (도면 15). 혈장은 추후, 결합에서 시 험되었고 반응성의 매우 유사한 패턴이 관찰되었다. 면역후 혈장은 HCC1954와 MDA-MB-231 세포주 둘 모두에 세포독성이었다 (도면 8a과 8b에서 개체 3에 대한 데이터를 참조한다). 별개의 실험에서, 생존 세포가 혈청과의 하룻밤 배양 후 수확되고, 그리고 아넥신 발현을 검출함으로써 아폽토시스의 유도가 조사되었다. 결과는 항-P10s 혈청이 MDA-MB-231 세포에서 아폽토시스를 유도했다는 것을 지시한다 (도면 16). 공격적 삼중-음성 MDA-MB-231 및 데노보 트라스투주맙-내성 HCC1954 세포주에 대한 혈청과 혈장의 결합과 세포독성 효과는 이러한 백신에 대한 명백한 임상적 잠재력이다. 특히, HCC1954에 대항하여 관찰된 세포독성은 시험된 환자에 대한 잠재적으로 긍정적인 결과를 암시한다. 추가 연구는 유도된 항체가 종양 세포를 도세탁셀 치료에 민감화시킬 수 있다는 것을 제안하였다 (도면 9).

환자의 임상적 상태

[0252] 폐 전이의 퇴행. 주사 부위에서 경화를 동반한 국부 반응 이외에, 본 백신은 어떤 부작용도 갖지 않았다. 예방 접종이 시작된 후에, 연속 PET 스캔은 초기에, 폐 전이의 크기 또는 숫자에서 증가 없이 이전에 공지된 폐 전이에서 증가된 플루오로데옥시글루코오스 (FDG) 활성, 이후 전신 치료가 동일하게 지속되는 동안 FDG 활성의 감소를 보여주었다.

[0253] 뇌 병변. 66 개월 시점에, 그녀는 왼쪽 팔 쇠약과 운동실조를 호소하였다. 뇌의 MRI는 주변에 혈관성 부종이 없는, 뇌 실질에서 3개의 충분히 규정된 복합 낭성 덩어리를 보여주었다. 68 개월 시점에, 그녀는 왼쪽 소뇌 반구 병변의 적출을 위한 왼쪽 후두하 개두술, 그리고 왼쪽 아래 측두 낭성 변병의 적출을 위한 왼쪽 전두측두 개두술, 그 이후에 낭성 변병에 분획된 정위적 방사선 요법, 그 이후에 전뇌 방사선 요법을 받았다.

[0254] 뇌 병변의 적출로부터 검체는 주로 표재성 피질성 단편을 보여주고 백색질 단편이 산재된다. 양쪽 검체 부분에서 수행된 시토케라틴 (AE1/AE3)과 CAM 5.2 면역조직화학은 상피 세포에 대해 음성이다. 양쪽 검체 부분에서 획득된 복수 추가 섹션 (수준 x3)은 어떤 다른 조사 결과도 보여주지 않았다. 맥관 내강 및 출혈 구역과 주로 연관된 산재된 CD3+ T-세포가 실질 내에 존재하긴 했지만, 이것이 아마도 유의미한 염증성/감염성 과정을 지시하는 것이 아니라서 유의성이 명확하지 않았다. 맥관 내에서 간헐적인 경우를 제외하고, CD20+ 세포는 관찰되지 않았다. 카파와 람다 경쇄는 높은 배경을 갖지만, 아마도 정상적으로 예상되는 바와 같이, 혈장과 연관될 것으로 예상되는, 맥관 내에 더욱 강한 염색이 있는 것으로 보인다. CD20+ 세포의 사실상의 부재와 함께, 세포 염색 없음이 실질에서 확인되었다. CD56은 임의의 아마도 자연-킬러 세포 개체군을 확인하기 위해 시험되었고, 그리고 신경 조직에서 미만성으로 양성이었는데, 이것은 해석을 매우 어렵게 만들었다; 하지만, 이러한 항체에 대해 양성인 어떤 유의미한 세포도 확인되지 않았다. 이에 더하여, 이러한 새로운 정보에 비추어 슬라이드를 검토한 후에, 어떤 염증성, 감염성 또는 반응성 변화도 확인되지 않았다. 구체적으로, 어떤 바이러스 포함물, 소교 세포 증식 또는 결절, 대식세포, 반응성 별아교세포 또는 괴사성 세포도 확인되지 않았다. 이런 이유로, 이들 조사 결과는 방사선학으로 설명된 이를 낭성 변병의 성격을 설명하지 못하였다.

[0255] 그녀의 신경학적 결손은 대부분 회복되었지만, 그녀는 여전히, 왼쪽 팔에서 일부 부조정 및 단어 찾기의 어려움을 겪고 있다. 다른 모든 면에서, 그녀는 전일제 직장으로 복귀할 수 있었고, 그리고 그녀의 마지막 MRI는 병변의 크기에서 지속된 감소를 보여주었다. 그녀는 폐에서 질환의 진행으로 인해 70 개월 시점에 도세탁셀, 페르투주맙과 트라스투주맙으로 전환되었다. 76 개월 시점에서 그녀의 PET 스캔은 폐와 림프절에서 완전한 반응을 보여주었다.

[0258] **논의**

유도된 면역 반응은 다른 요법에 의한 종양 세포 사멸에 내성인 종양 세포 사이에서 종양 세포 사멸을 비롯하여, 종양 세포 사멸을 유발할 수 있다. 종양 세포 사멸에 대한 내성은 치료 실패의 핵심 원인이고 재발과 전이성 질환에 대한 근원이 될 수 있다.

[0259] P10s-PADRE 백신은 TACAs에 대한 반응을 유도하는 광역 면역원으로서 개발되었다. 상기 백신은 이러한 백신으로 면역화된 개체에서 P10s에 대한 항체를 유도하고, 그리고 이질적인 대표적인 인간 유방암 세포주에 결합하는 항체를 유도하여, 이주를 저해하고 세포독성을 매개하는 것으로 나타났다.

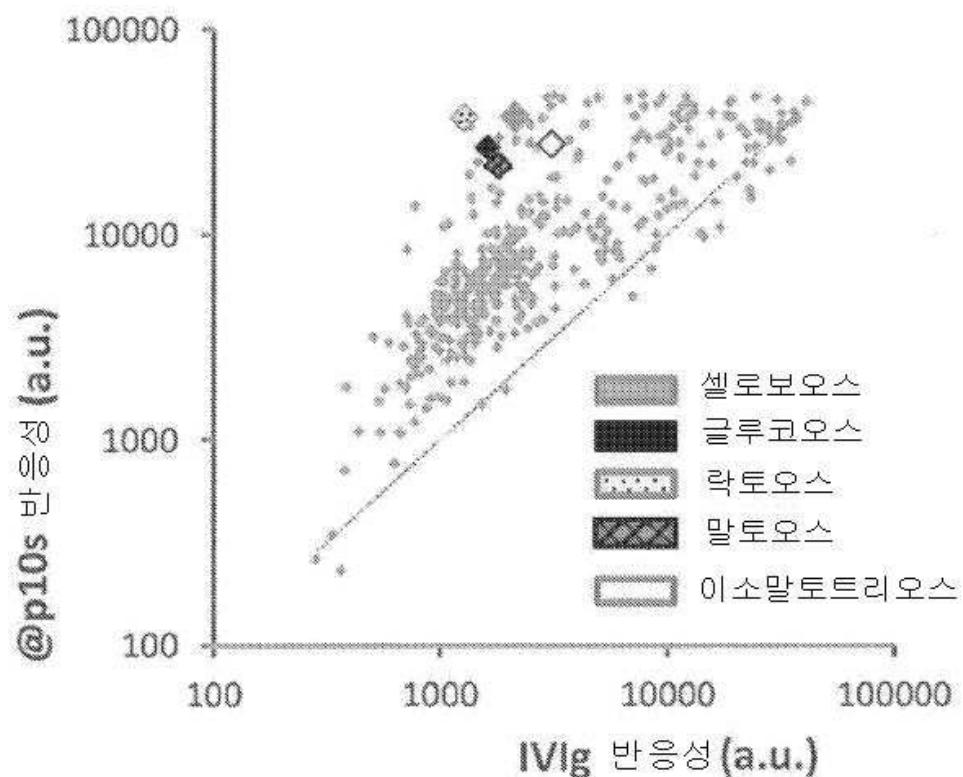
[0260] P10s-PADRE 백신 연구에서 참가자 중에는 특이한 질환 코스를 갖는 1명이 포함된다. 백신을 제공받은 후 14 주에, 그녀의 PET 스캔은 폐 병변의 크기에서 증가 없이 폐 병변에서 증가된 흡수를 보여주었다. 이것에 뒤이어, 6 개월 후 그녀가 복수 뇌 병변으로 진단되었던 시기에 폐 병변이 향상되었다. 폐 병변을 표적으로 하고 항-P10 역가의 상승과 일치하는 염증 반응은 상기 구역에서 PET 스캔에서 흡수의 증가를 유발할 수 있었다.

[0261] 항-P10 IgM과 IgG 항체 역가는 예방접종 후 7 주차에 피크에 도달하였고, 그리고 19 주차에 IgG의 경우 높게 존속하였고, 반면 IgM 역가는 그들의 기준선까지 하락하였다. 그녀가 뇌 병변으로 진단된 시기에, 그녀의 폐 전이은 그들의 기준선으로 복귀하였다. 이들 뇌 병변 중에서 2개의 적출은 암의 어떤 증거도 보여주지 않았다. 세 번째 병변은 작고 더욱 고형이고, 그리고 감마 나이프에 의해 처리되었다. 이 시점에서 그녀의 폐 병변에서 변화는 진행과 무관한 것으로 해석되었는데, 그 이유는 이들의 크기가 변하지 않았기 때문이다. 이들 뇌 병변은 악성의 어떤 증거도 보여주지 않았고, 또한 이들은 염증의 증거를 보여주지 않았다. 본 연구에서 모든 다른 개체는 뇌의 MRI로 평가되었고, 이들 중에서 어느 누구도 유사한 병변을 보여주지 않았다.

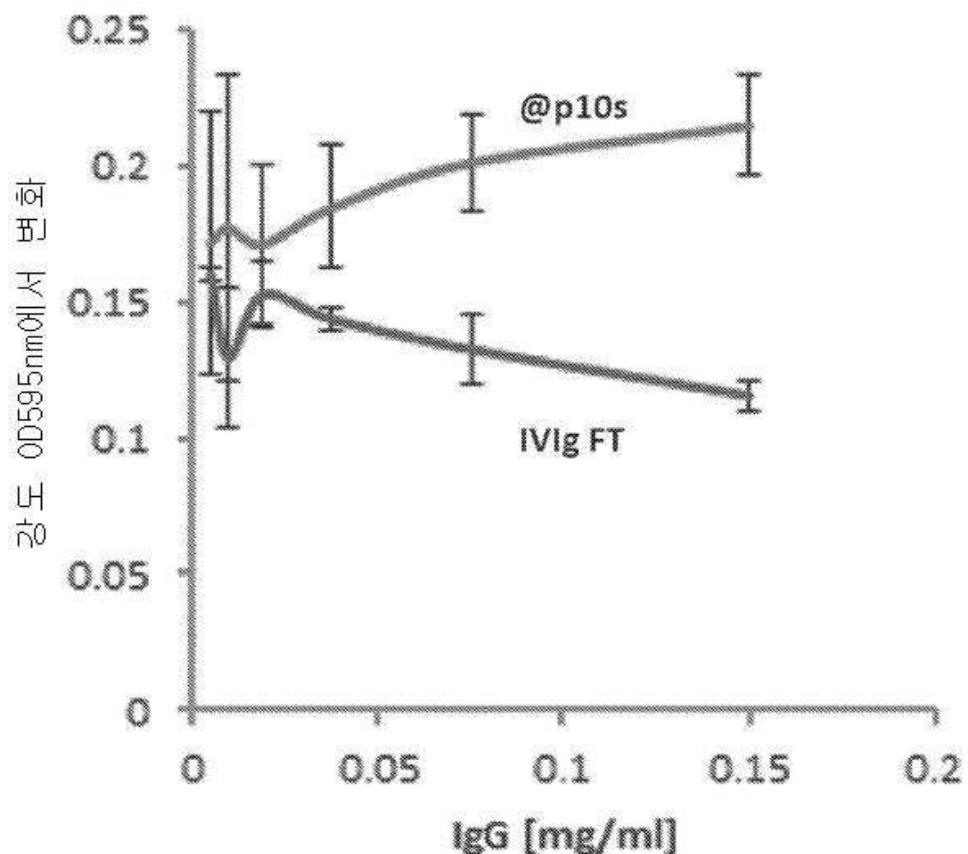
[0262] P10s-PADRE 백신에 의해 유도된 면역 반응, 예를 들면, IgG 항체는 도세탁셀 및/또는 폐르투주맙 및/또는 트라스투주맙에 대한 감수성을 증가시킴으로써, 도세탁셀, 폐르투주맙과 트라스투주맙 (DPT) 요법의 더욱 효율적인 활성을 위해 종양 세포를 민감화시킬 수 있다. DPT 활성을 초점 부착 키나아제 (FAK) 경로의 인산화 상태에 민감한 것으로 알려져 있다. P10s-반응성 항체는 탁산-민감한 세포주와 탁산-내성 세포주 둘 모두에서 도세탁셀의 시험관내 효력을 증진하는 것으로 알려진 FAK 침묵에 기여할 수 있고, 그리고 신규한 치료적 접근법으로서 조력 할 수 있다. 폐르투주맙과 트라스투주맙에 대해 동일한 결과가 관찰된다. 효과적인 치료는 도세탁셀 및/또는 폐르투주맙 및/또는 트라스투주맙 및/또는 다른 약물, 예를 들면, 초점 부착 키나아제 (FAK) 경로의 인산화 상태에 민감한 것들과 함께, P10s-PADRE 백신 또는 P10s-PADRE에 의해 유도된 항체의 조합을 포함할 수 있다.

도면

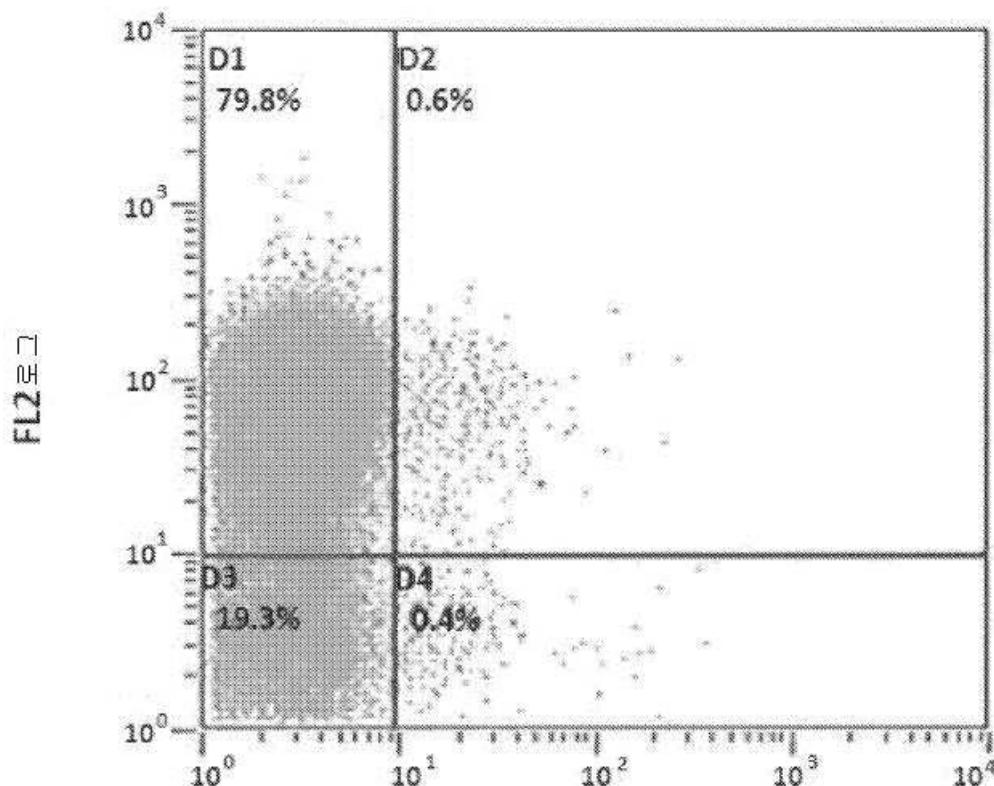
도면1



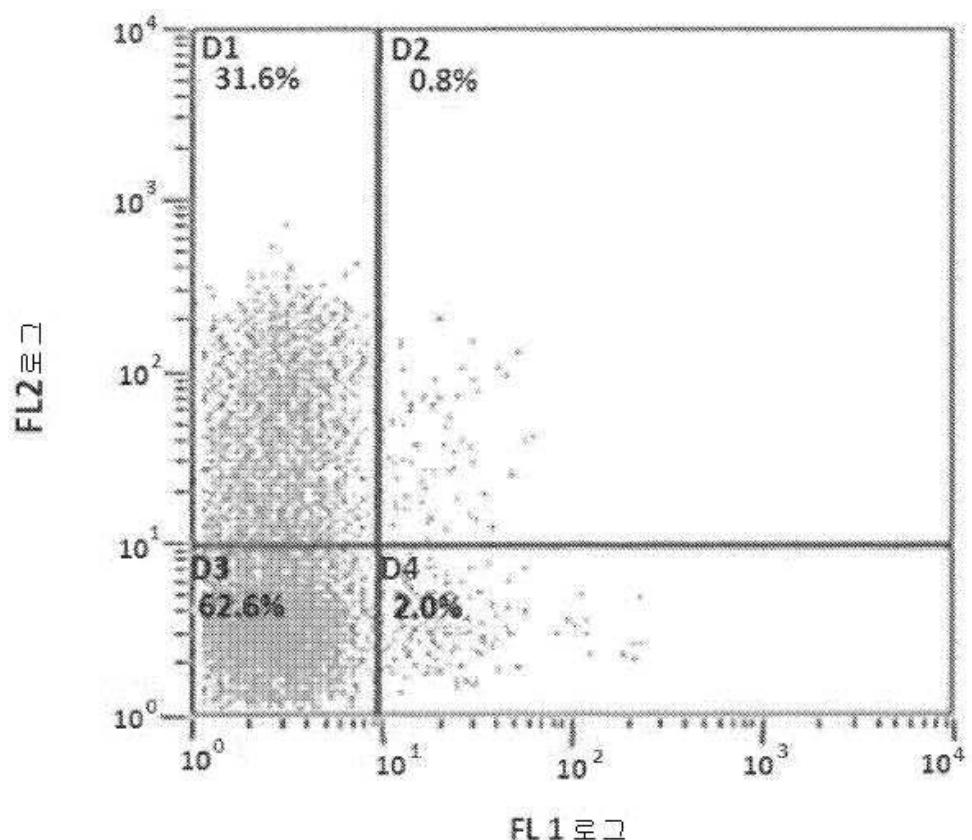
도면2



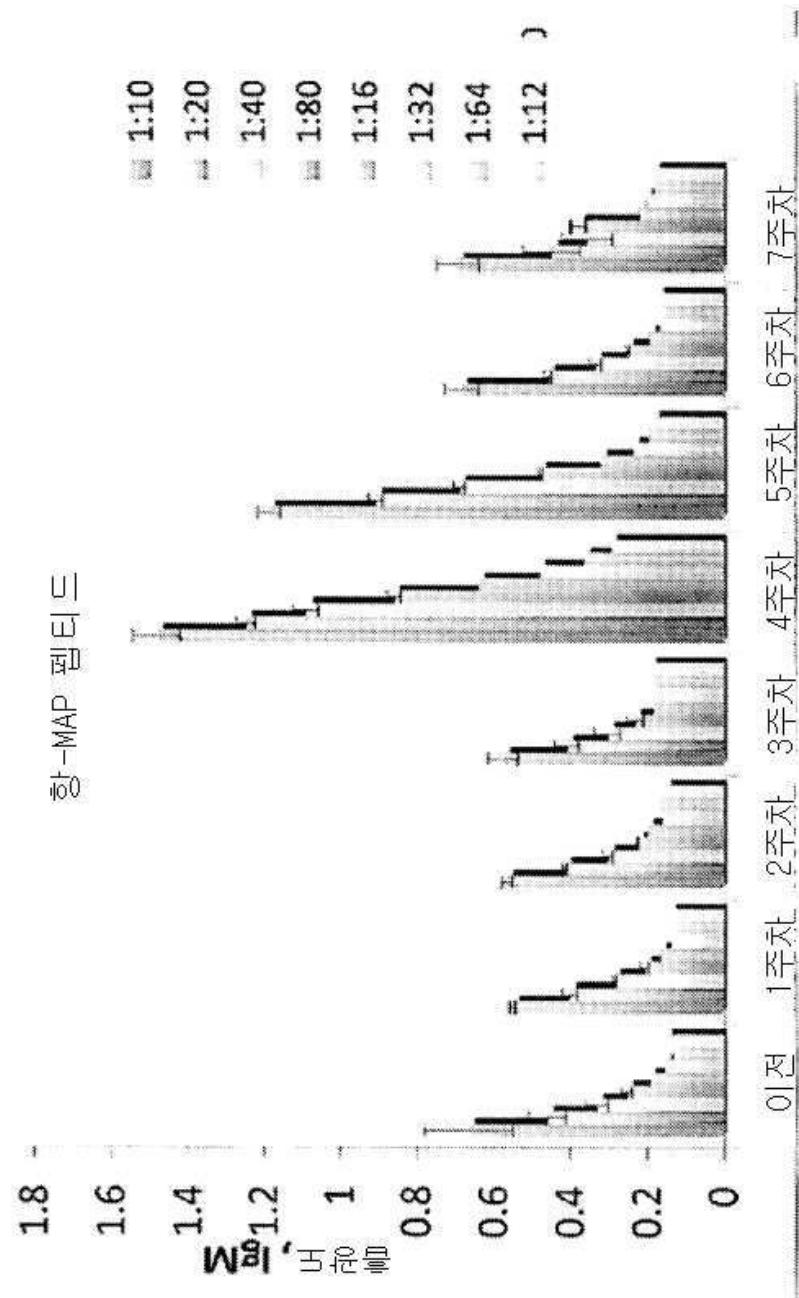
도면3a



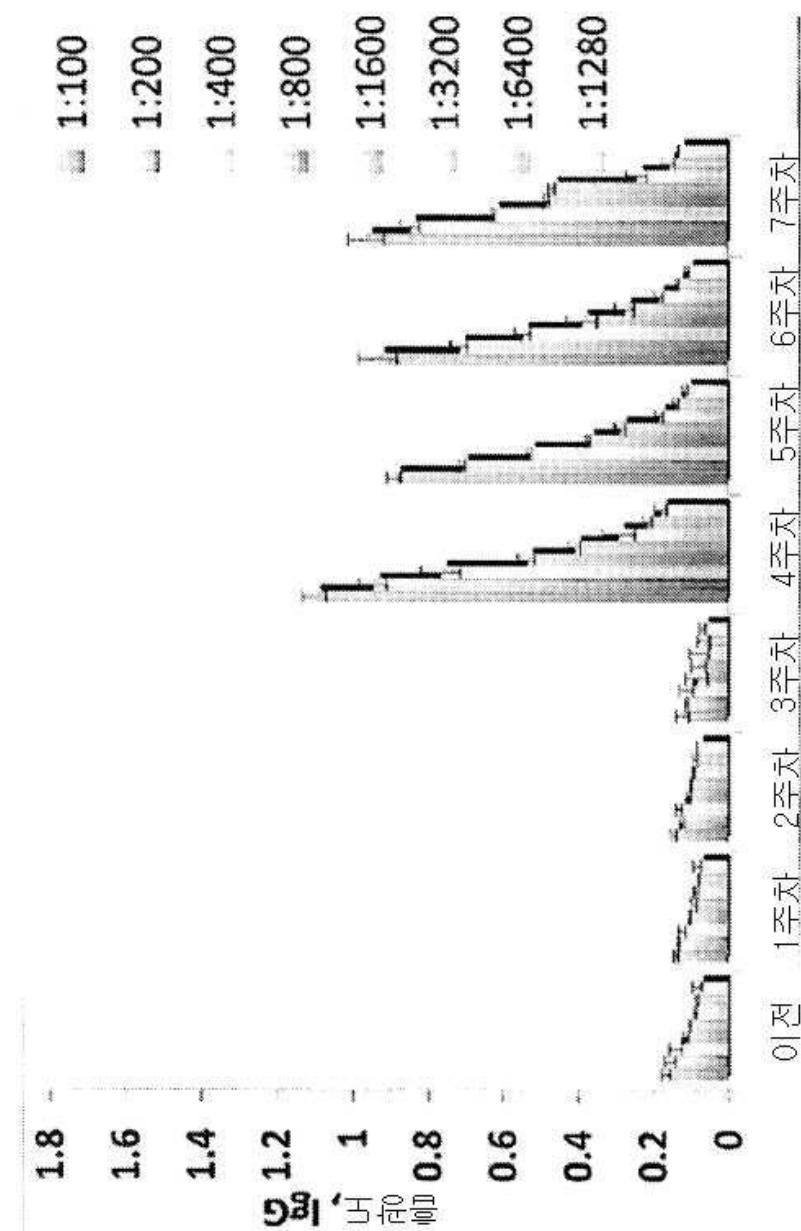
도면3b



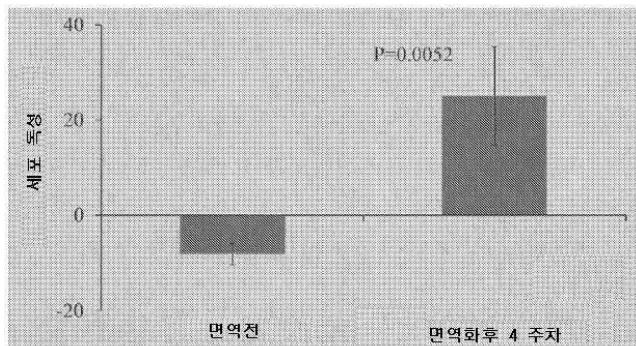
도면4



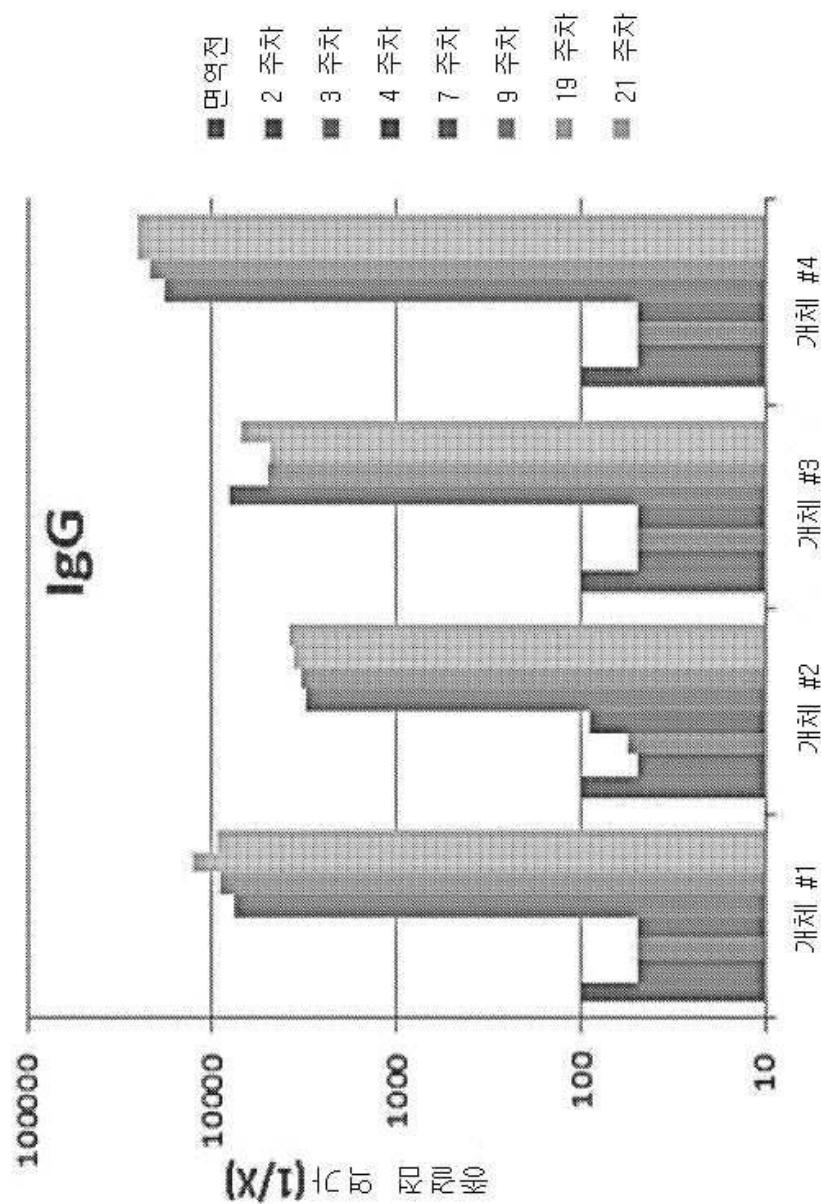
도면5



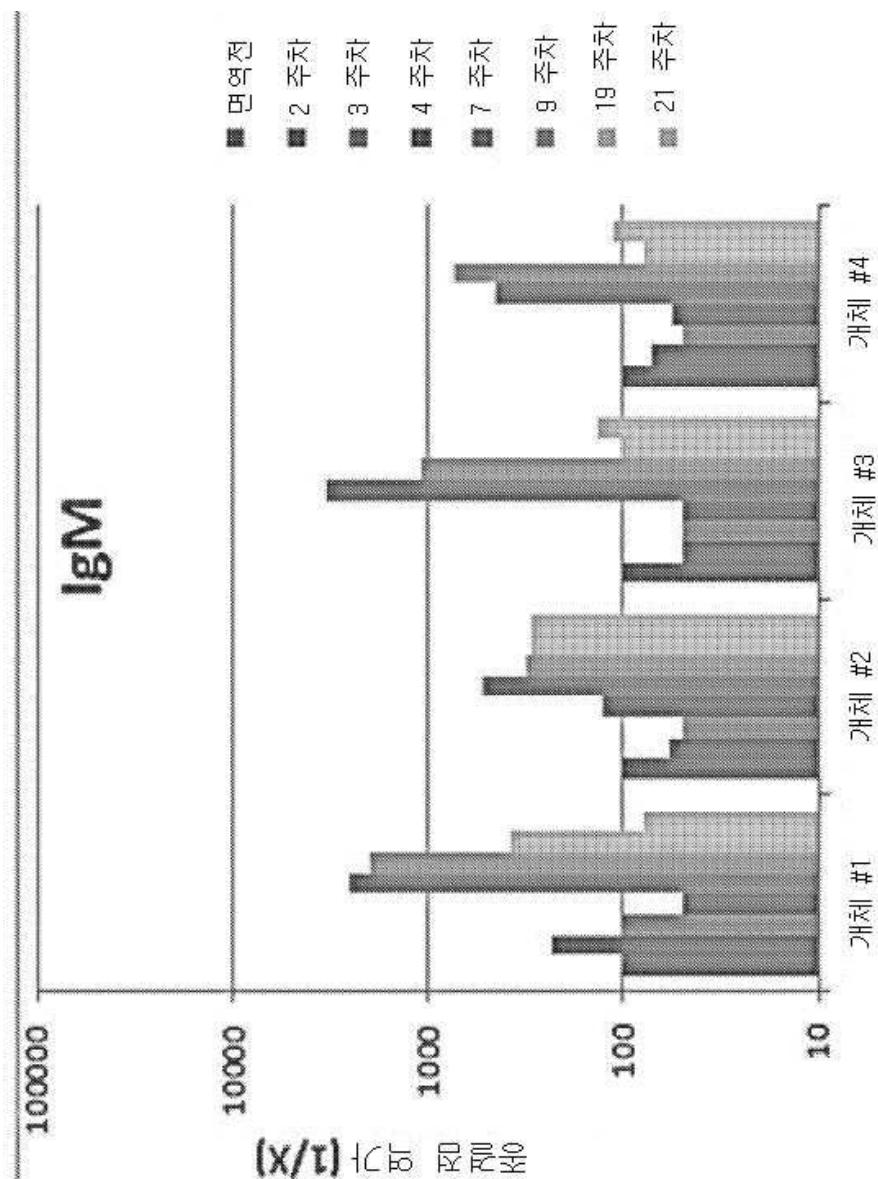
도면6



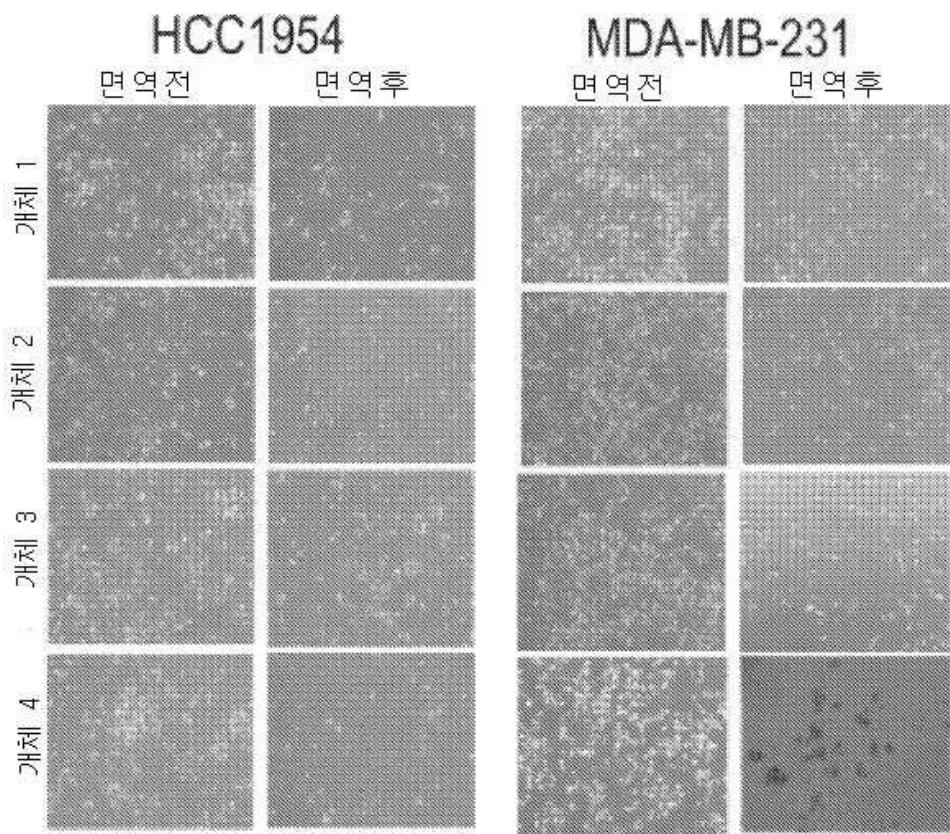
도면7a



도면7b

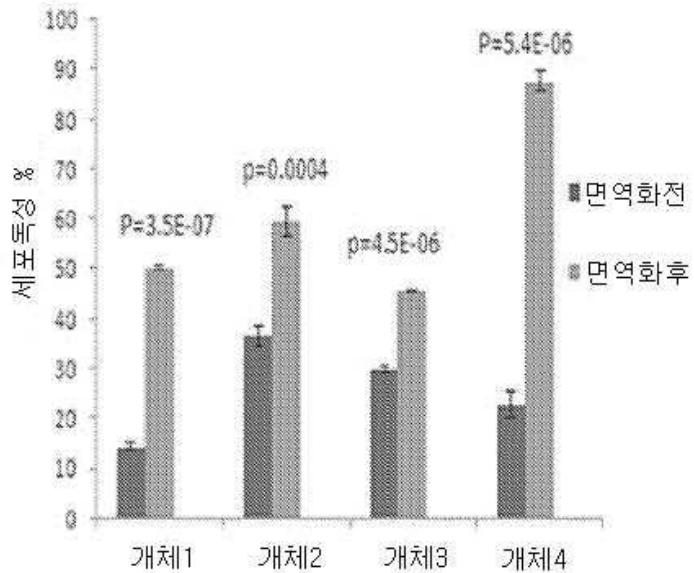


도면8a

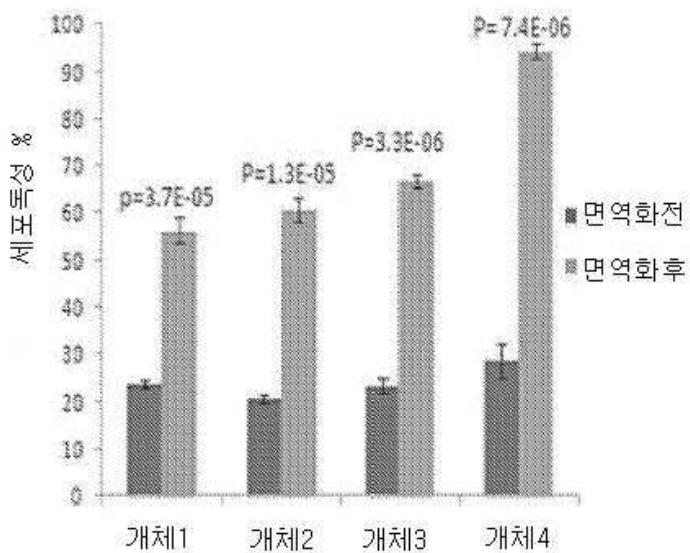


도면8b

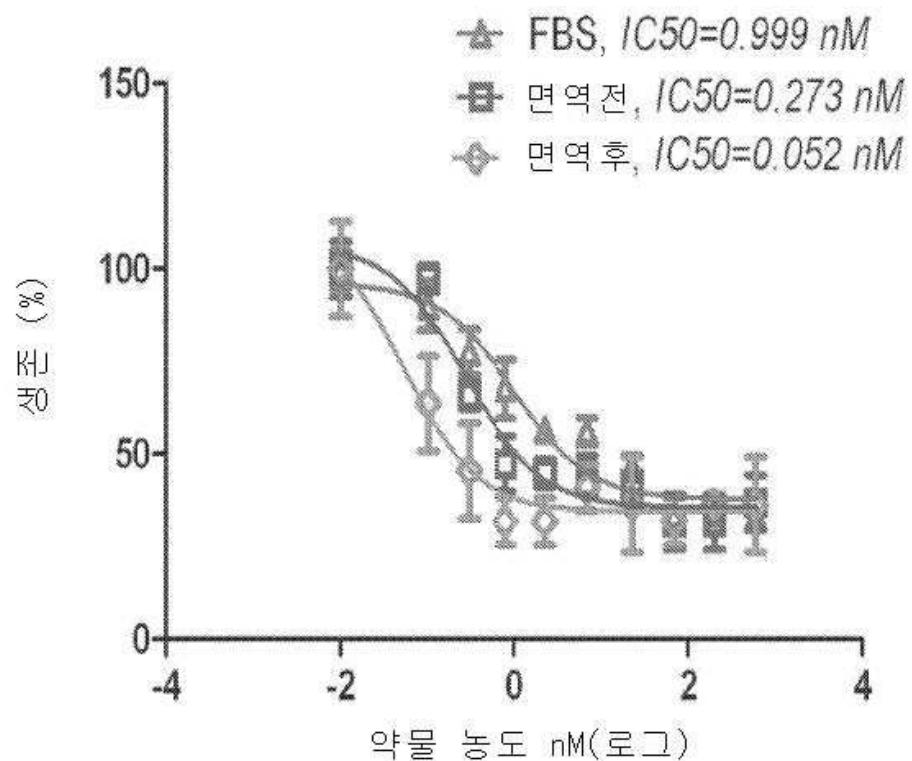
HCC194 세포



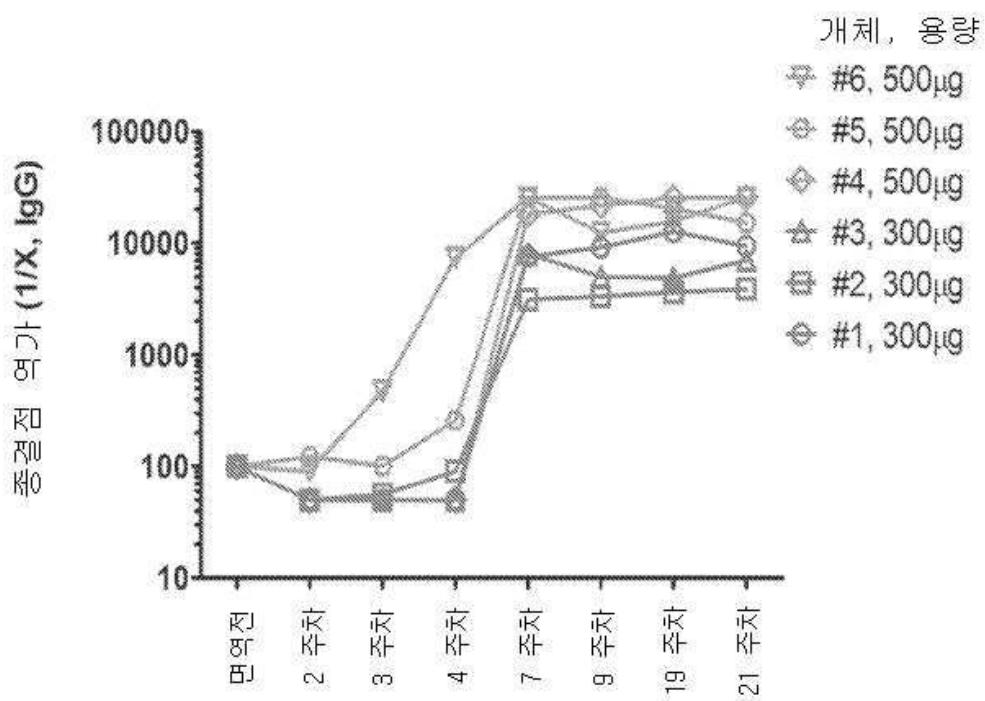
MDA-MB-231 세포



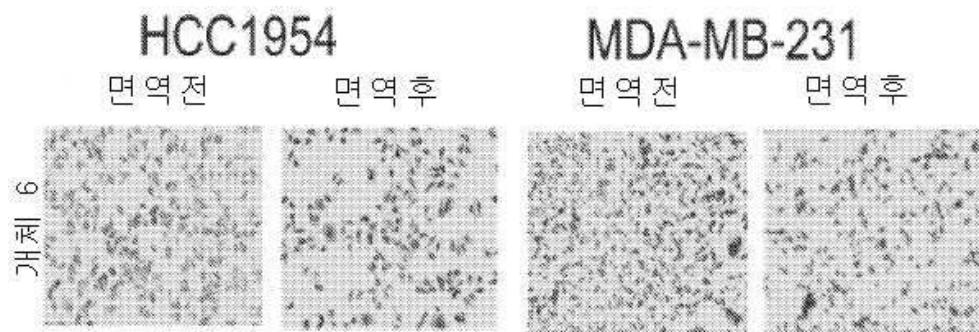
도면9



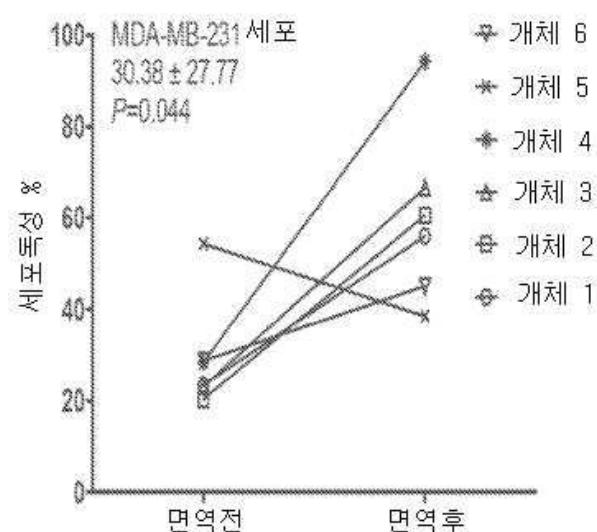
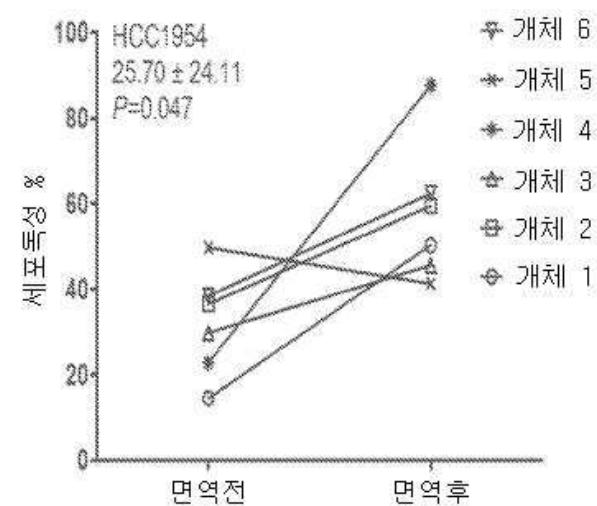
도면10



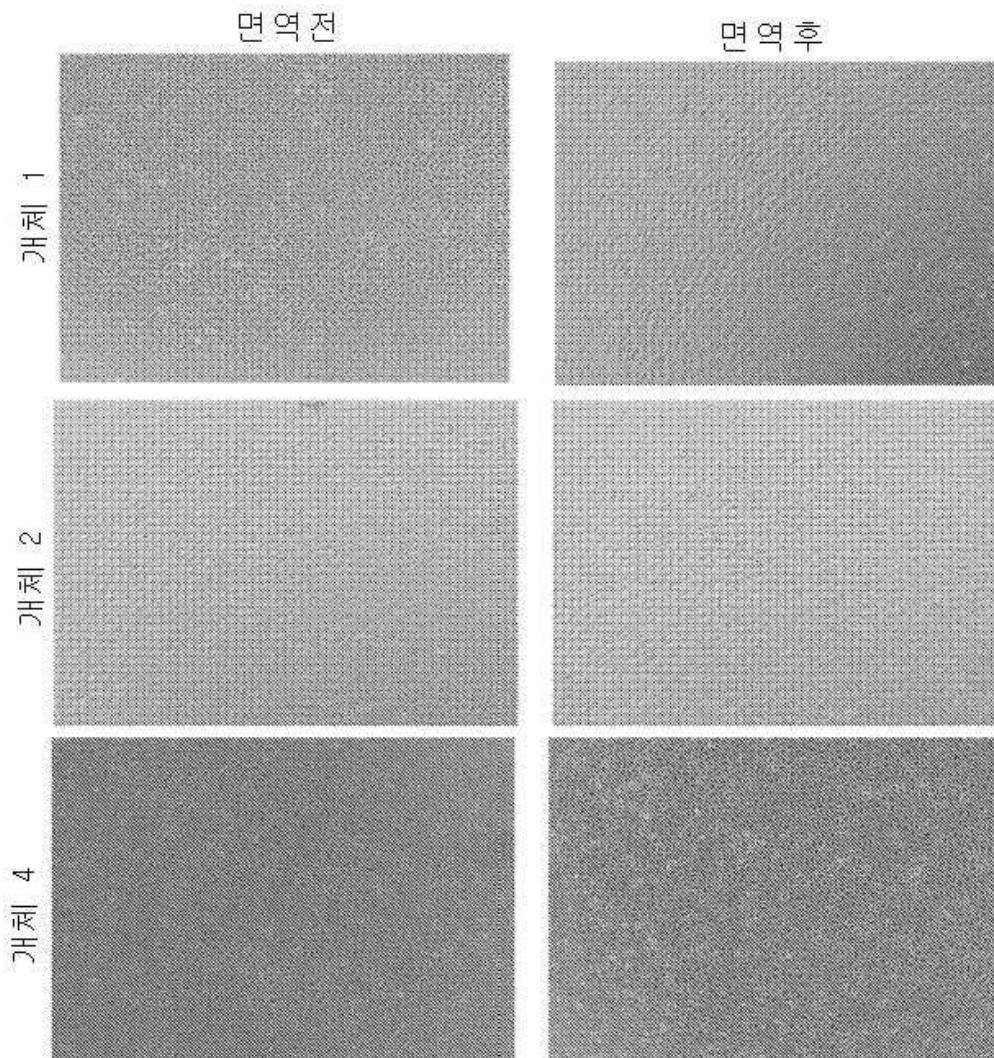
도면11a



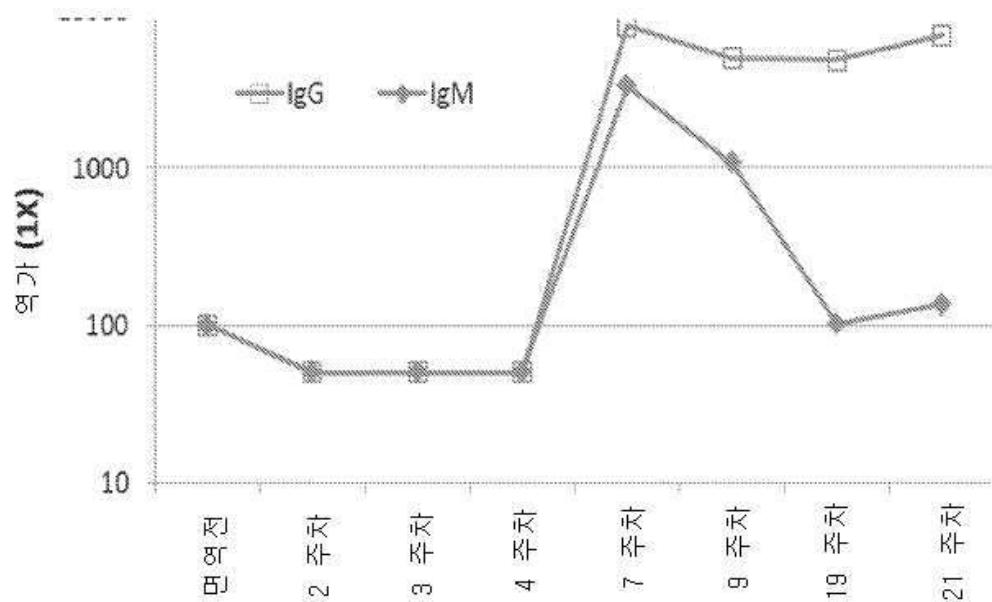
도면11b



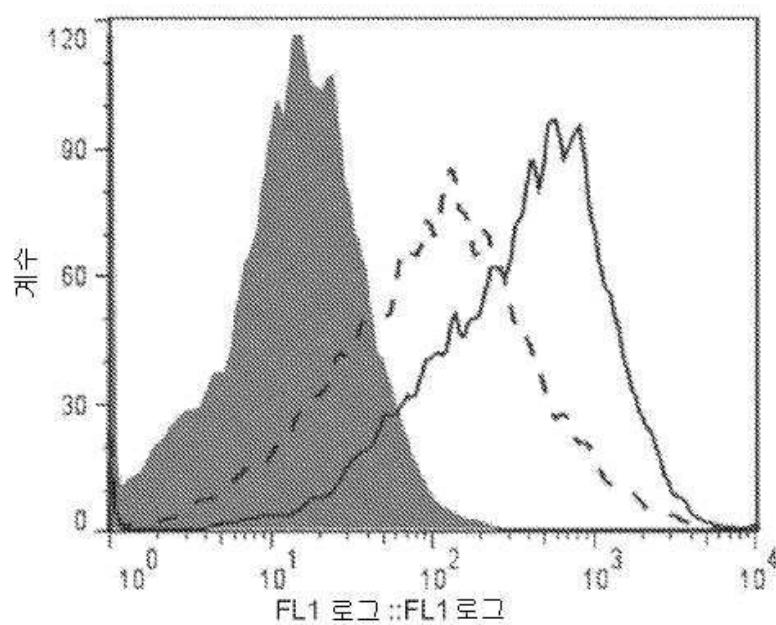
도면12



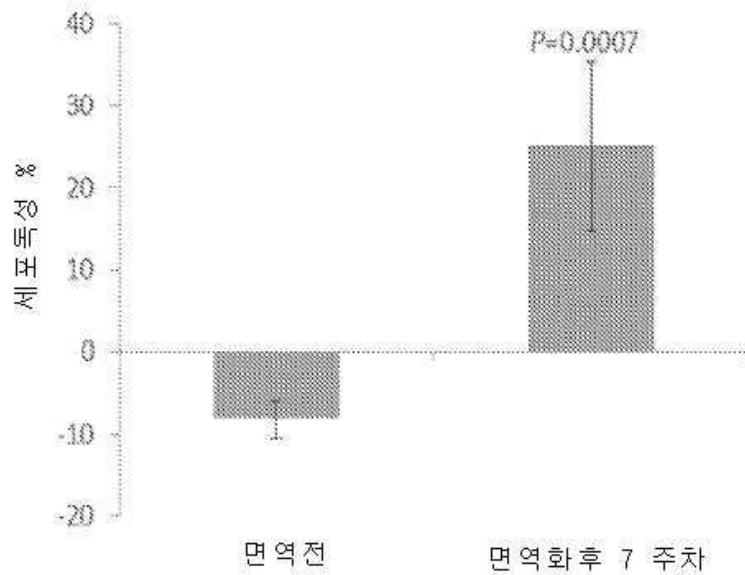
도면13



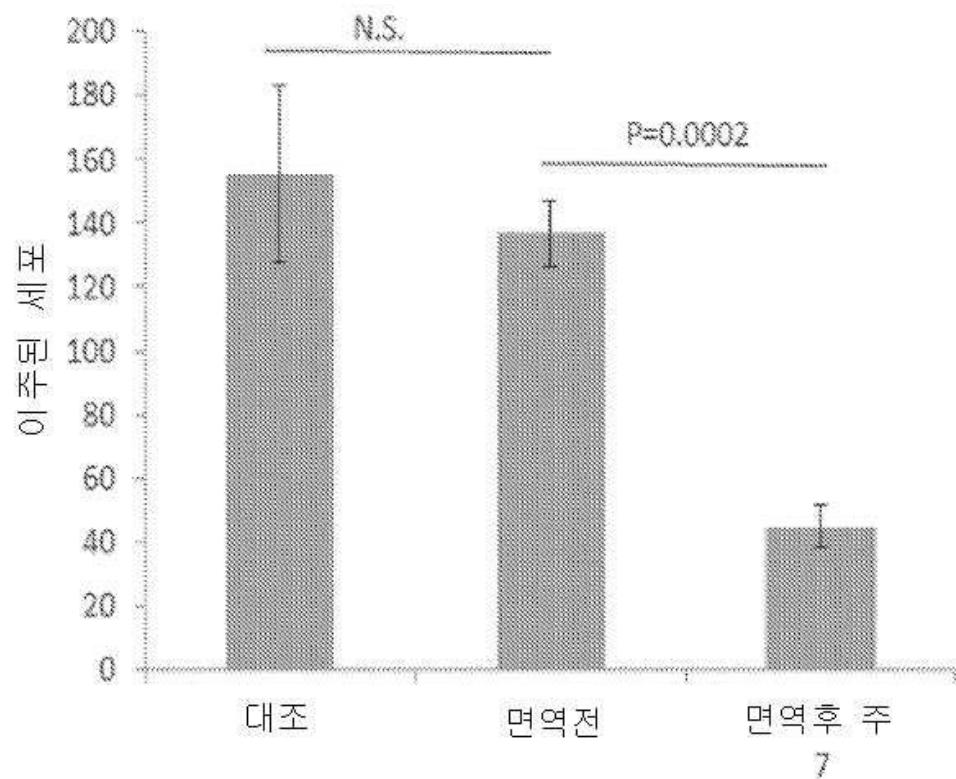
도면14a



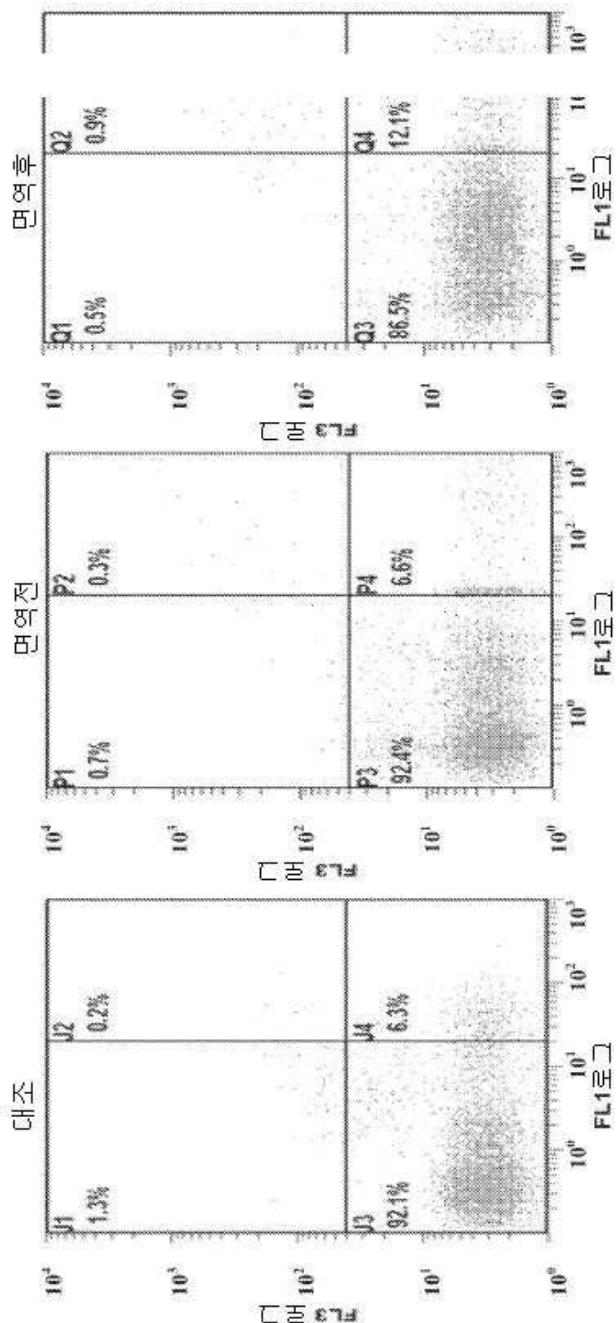
도면14b



도면15



도면16



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Board of Trustees of University of Arkansas
 Kieber-Emmons, Thomas
 Pashov, Anastas
 Karbassi, Behjatolah

<120> Induction of Functional Antibodies to Tumor Cells by Carbohydrate

Mimetic Peptides

<130> 140871.00102

<150> US 61/860,827

<151> 2013-07-31

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 1

Trp Arg Tyr Thr Ala Pro Val His Leu Gly Asp Gly

1 5 10

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 2

Gly Val Val Trp Arg Tyr Thr Ala Pro Val His Leu Gly Asp Gly

1 5 10 15

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> cyclohexylalanine

<400> 3

Lys Xaa Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala

1 5 10

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> cyclohexylalanine
<400> 4

Ala Lys Xaa Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala

1 5 10

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> cyclohexylalanine
<400> 5

Ala Lys Xaa Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala Ala

1 5 10