



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0145826
(43) 공개일자 2022년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7028077
(22) 출원일자(국제) 2021년01월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월12일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2021/050044
(87) 국제공개번호 WO 2021/144798
국제공개일자 2021년07월22일
(30) 우선권주장
272074 2020년01월15일 이스라엘(IL)

(71) 출원인
이뮤니티 파르마 엘티디.
이스라엘 9076424 메바세레트 시온 머론 스트리트 28
(72) 발명자
오바디아, 예란
이스라엘 메바세레트 시온 9076424 메론 스트리트 28
벤-시몬, 아비
이스라엘 아야나트 7682000 메섹 넘버 6
코헨, 일라나
이스라엘 네스 지오나 7406137 심타트 달리아 20
(74) 대리인
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 펩티드 화합물 및 이를 이용한 질병의 치료 방법

(57) 요약

마우스에서 텍사메타손-유도된 비장 및/또는 흉선 체중 감소의 양을 감소시킬 수 있는 단리된 펩티드가 개시되어 있다. 염증성 또는 퇴행성 질환을 치료하기 위한 그의 용도가 또한 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

일반식 $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$ (서열번호: 45)로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 5개 또는 7개의 아미노산인 분리된 펩티드로서, 여기서

(i) X_1 은, 류신(leucine), d-류신(d-leucine), d-발린(d-valine), d-아르기닌(d-arginine) 및 부재(absent)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

(ii) X_2 는 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), 프롤린(proline), α -아미노이소부티르산(α -aminoisobutyric acid, Aib) 및 d-프롤린(d-proline)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

(iii) X_3 은 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), 프롤린(proline), α -아미노이소부티르산(α -aminoisobutyric acid, Aib) 및 d-프롤린(d-proline)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

(iv) X_4 는 히스티딘(histidine), 세린(serine), 발린(valine), 류신(leucine), d-류신(d-leucine) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

(v) X_5 는 프롤린(proline) 또는 알라닌(alanine)이고;

(vi) X_6 은 티로신(tyrosine), d-발린(d-valine), d-아스파르트산(d-aspartic acid), 트립토판(tryptophan) 및 페닐알라닌(phenylalanine)으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

(vii) X_7 은 프롤린(proline), 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), d-프롤린(d-proline) 및 부재(absent)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

마우스에서 텍사메타손-유도된(dexamethasone-induced) 비장(spleen) 및/또는 흉선(thymus)의 중량 감소(weight loss)의 양을 줄일 수 있되, 단 펩티드는 서열번호 42, 43 또는 44에 기재된 서열로 이뤄지지 않는, 분리된 펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열번호: 6 내지 33 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 분리된 펩티드.

청구항 3

제1항에 있어서, 서열번호: 6 내지 12 및 13으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 분리된 펩티드.

청구항 4

서열번호: 1 내지 33 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 10개 이하의 아미노산인 분리된 펩티드로서, 상기 펩티드는 마우스에서 텍사메타손-유도된 비장 및/또는 흉선의 중량 감소의 양을 줄일 수 있는, 분리된 펩티드.

청구항 5

제4항에 있어서, 서열번호: 1 내지 4 및 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 분리된

펩티드.

청구항 6

제4항에 있어서, 서열번호: 1 내지 33 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 분리된 펩티드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩티드는 스테이플 펩티드(stapled peptide)인 분리된 펩티드.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩티드는 고리형 펩티드(cyclic peptide)인 분리된 펩티드.

청구항 9

제4항에 있어서, 상기 서열의 순서가 역전되고 모든 아미노산이 D-형(D-type)인 분리된 펩티드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩티드는 세포 투과 모이어티(cell penetrating moiety)에 부착되는 것인 분리된 펩티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 세포 투과 모이어티는 펩티드의 N-말단(N-terminus)에 부착되는 것인 분리된 펩티드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 세포사멸(apoptosis)과 관련된 질환(disease)을 치료하는데 사용하기 위한 분리된 펩티드.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 세포사멸과 관련된 질환은 염증성(inflammatory) 또는 퇴행성(degenerative) 질환인 분리된 펩티드.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 염증성 질환은 자가면역 질환(autoimmune disease)인 분리된 펩티드.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 퇴행성 질환은 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease)인 분리된 펩티드.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 세포사멸과 관련된 질환은 노인황반변성(age-related macular degeneration, AMD), 색소성 망막염(retinitis pigmentosa), 뇌졸중(stroke) 및 심근경색(myocardial infarction)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 분리된 펩티드.

청구항 17

활성 성분(active agent)으로서 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 펩티드 및 생리학적으로 허용되는 담체(physiologically acceptable carrier)를 포함하는 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2020년 1월 15일자로 출원된 이스라엘 출원 번호 제272074호의 우선권의 이익을 청구하며, 그 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록 상태
- [0004] 2021년 1월 13일자로 생성된 84727 SequenceListing.txt라는 제목의 ASCII 파일은 12,288바이트로 구성되며, 본 출원의 제출과 동시에 제출되었으며 여기에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0005] 발명의 분야 및 배경
- [0006] 본 발명은, 일부 구체예에서, 염증성(inflammatory) 및 자가면역 질환(autoimmune disease)을 치료하기 위한 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0007] 특이적이고, 안전하며 효과적인 방식으로 정상 조직에서 세포 및 면역 스트레스 반응을 약화시켜 스트레스 관련 퇴행성 질환(stress associated degenerative disease) 및 스트레스-유발 염증(stress-induced inflammation)의 중증도를 감소시키는 역할을 할 수 있는 신규 조성물에 대한 요구가 충족되지 않고 있다.
- [0008] 펩티드 LPPLPYP(서열번호: 42, 또한 Stressin-1 및 IPL344로도 알려짐)는 다양한 유형의 세포를 전-세포사멸 압력(pro-apoptotic pressures)으로부터 보호하고 Akt 신호전달 시스템을 활성화하는 짧은 7개 아미노산 펩티드이다. IPL344의 구조는 어댑터 단백질의 결합 부위와 유사하다. 이러한 단백질을 모방하고 Akt 및 가능한 다른 경로를 통해 세포 보호 과정을 활성화하는 것을 포함하는 작용 메커니즘이 있는 것으로 제안되었다.
- [0009] 국제 특허 출원 공개 번호: WO 2006/021954 및 WO2012/160563은 ALS와 같은 질병을 치료하기 위한 LPPLPYP(서열 번호: 42) 펩티드의 용도를 개시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0010] 발명의 요약

- [0011] 본 발명의 일 양태에 따르면 일반식 $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$ (서열번호: 45)로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 5개 또는 7개의 아미노산인 분리된 펩티드가 제공되며, 여기서
- [0012] (i) X_1 은, 류신(leucine), d-류신(d-leucine), d-발린(d-valine), d-아르기닌(d-arginine) 및 부재(absent)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0013] (ii) X_2 는 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), 프롤린(proline), α -아미노이소부티르산(α -aminoisobutyric acid, Aib) 및 d-프롤린(d-proline)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0014] (iii) X_3 은 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), 프롤린(proline), α -아미노이소부티르산(α -aminoisobutyric acid, Aib) 및 d-프롤린(d-proline)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0015] (iv) X_4 는 히스티딘(histidine), 세린(serine), 발린(valine), 류신(leucine), d-류신(d-leucine) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0016] (v) X_5 는 프롤린(proline) 또는 알라닌(alanine)이고;
- [0017] (vi) X_6 은 티로신(tyrosine), d-발린(d-valine), d-아스파르트산(d-aspartic acid), 트립토판(tryptophan) 및 페닐알라닌(phenylalanine)으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및
- [0018] (vii) X_7 은 프롤린(proline), 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), d-프롤린(d-proline) 및 부재(absent)로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0019] 펩티드는 마우스에서 텍사메타손-유도된(dexamethasone-induced) 비장(spleen) 및/또는 흉선(thymus)의 중량 감소(weight loss)의 양을 줄일 수 있되, 단 펩티드는 서열번호 42, 43 또는 44에 기재된 서열로 이뤄지지 않는다.
- [0020] 본 발명의 일 양태에 따르면 활성 성분(active agent)으로서 본 명세서에 개시된 펩티드 및 생리학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0021] 본 발명의 일 양태에 따르면 서열 번호: 1 내지 33 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 10개 이하의 아미노산인 분리된 펩티드가 제공되고, 상기 펩티드는 마우스에서 텍사메타손-유도된 비장 및/또는 흉선의 중량 감소(weight loss)의 양을 줄일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 서열번호: 6 내지 33 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0023] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 서열번호: 6 내지 12 및 13으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0024] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 서열번호: 1 내지 4 및 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0025] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 서열번호: 1 내지 33 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0026] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 스테이플 펩티드(stapled peptide)이다.
- [0027] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 고리형 펩티드(cyclic peptide)이다.
- [0028] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기서열의 순서가 역전되고 모든 아미노산은 D-형(D-type)이다.
- [0029] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 세포 투과 모이어티(cell penetrating moiety)에 부착된다.
- [0030] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 세포 투과 모이어티는 펩티드의 N-말단(N-terminus)에 부착된다.
- [0031] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 펩티드는 세포사멸(apoptosis)과 관련된 질환(disease)을 치료하는데 사용하기 위한 것이다.
- [0032] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 세포사멸(apoptosis)과 관련된 질환은 염증성(inflammatory) 또는 퇴행성

(degenerative)질환이다.

[0033] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 염증성 질환은 자가면역 질환(autoimmune disease)이다.

[0034] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 퇴행성 질환은 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease)이다.

[0035] 본 발명의 구체예에 따르면, 세포사멸과 관련된 질병은 노인황반변성(age-related macular degeneration, AMD), 색소성 망막염(retinitis pigmentosa), 뇌졸중(stroke) 및 심근경색(myocardial infarction)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0036] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및/또는 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 발명의 실시예의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및/또는 재료가 하기에 기재되어 있다. 충돌하는 경우, 정의를 포함한, 특히 명세서가 우선한다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 예시에 불과하며 반드시 제한하려는 의도는 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 발명의 구체적인 구체예의 설명

[0038] 본 발명은, 일부 구체예에서, 염증성 및 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

[0039] 본 발명의 적어도 하나의 구체예를 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 하기 설명에 기재되거나 실시예에 의해 예시된 세부사항의 적용에 있어서 반드시 제한되는 것은 아님을 이해해야 한다. 본 발명은 다른 구체예가 가능하거나 다양한 방식으로 실시 또는 수행될 수 있다.

[0040] 다중-프롤린 펩타이드 LPPLPYP(서열번호: 42, 또한 IPL344 및 Stressin-1로도 알려짐)는 다양한 유형의 세포를 전-세포사멸 압력(pro-apoptotic pressures)으로부터 보호하고 Akt 신호전달 시스템을 활성화하는 짧은 7개 아미노산 펩티드이다. 이는 퇴행성, 염증성 및 자가면역 질환 치료를 위한 후보이다.

[0041] 펩티드의 개별 아미노산의 기여도를 연구하는 동안, 본 발명자들은 놀랍게도 코어 서열의 특정 아미노산 대체는 마우스에서 텍사메타손-유도된 비장 및/또는 흉선의 중량 감소의 양을 줄이는데 상당한 개선을 나타낸 반면, 다른 대체 및/또는 결실은 줄이는 것을 강하게 감소시켰다. 또한, 이들 펩티드는 텍사메타손 유도된-비장 및 흉선 세포 수의 감소를 최소화하는 것으로 나타났다.

[0042] 본 발명자들은 이들 펩티드의 대부분이 서열번호: 45에 기재된 일반식에 부합함을 발견하고 퇴행성, 염증성 및 자가면역 질환을 치료하기 위한 이러한 펩티드의 용도를 제안한다.

[0043] 본 발명을 실시하기 위해 본 발명을 추가로 축소하는 동안 본 발명자들은 특정 위치에서 프롤린을 합성 아미노산 Aib로 대체하는 것이 마우스에서 텍사메타손-유도된 비장 및/또는 흉선 중량감소 개선이 향상되고 텍사메타손 유도된-비장 및 흉선 세포 수의 감소를 최소화 하는 점에 주목하였다.

[0044] 본 명세서에 사용된 용어 "펩티드"는 천연 또는 합성 아미노산의 중합체를 말하며, 천연 펩티드(분해 산물(degradation products), 종합적으로 합성된 폴리펩티드(synthetically synthesized polypeptides) 및 재조합 폴리펩티드(recombinant polypeptides)) 및 펩티드모방체(peptidomimetics)(전형적으로, 종합적으로 합성된 펩티드(synthetically synthesized peptides))뿐만 아니라, 폴리펩티드 유사체인 펩토이드(peptoids) 및 세미펩토이드(semipeptoids)를 포함하며, 이는, 예를 들어, 체내에 있는 동안 또는 세포 안으로 더 침투할 수 있는 동안 펩티드를 훨씬 더 안정하게 만드는 변형을 가질 수 있다.

[0045] 본 발명은 또한 유도체(derivatives)(펩티드 골격의 화학적 변화 없이, 아미노산 측쇄에 대한 화학적 기능의 변형 및/또는 추가 포함) 및 유사체(analogues)(펩티드 골격 내의 화학적 기능의 변형 및/또는 추가 포함, 예를 들어, N-말단 또는 C-말단 변형 또는 펩티드 결합 변형)를 포함한다.

[0046] 이러한 변형은 N 말단 변형, C 말단 변형, 폴리펩티드 결합 변형을 포함하지만 이에 제한되지 않고, CH₂-NH, CH₂-S, CH₂-S=O, O=C-NH, CH₂-O, CH₂-CH₂, S=C-NH, CH=CH 또는 CF=CH, 골격 변형, 및 잔기 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 펩티드모방 화합물의 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 본 명세서에 완전히 기재된 것처럼 참고로 포함되는 문헌 Quantitative Drug Design, C.A. Ramsden Gd., Chapter 17.2, F. Choplin Pergamon Press(1992)에 명시되어 있다. 이와 관련하여 더 자세한 내용은 이하에서 제공된다.

[0047] 폴리펩티드 내의 폴리펩티드 결합(-CO-NH-)은, 예를 들어, N-메틸화 결합(-N(CH₃)-CO-), 에스테르 결합(-C(R)H-C-O-O-C(R)-N-), 케토메틸렌 결합(-CO-CH₂-), α-아자 결합(-NH-N(R)-CO-)으로 치환될 수 있으며, 여기서 R은 임의의 알킬, 예를 들어, 메틸, 카르바 결합(-CH₂-NH-), 히드록시에틸렌 결합(-CH(OH)-CH₂-), 티오아미드 결합(-CS-NH-), 올레핀 이중 결합(-CH=CH-), 레트로 아미드 결합(-NH-CO-), 폴리펩타이드 유도체(-N(R)-CH₂-CO-)이고, 여기서 R은 탄소 원자에 자연적으로 존재하는 "정상" 측쇄이다.

[0048] 이러한 변형은 폴리펩타이드 사슬을 따라 임의의 결합에서 발생할 수 있으며 심지어 동시에 여러(2-3)개에서 발생할 수 있다.

[0049] 비천연 아미노산은 하기 표 2에 요약되어 있다.

[0050] 명세서 및 아래의 청구범위 부분에서 사용된 용어 "아미노산(amino acid)" 또는 "아미노산들(amino acids)"은 20개의 자연 발생 아미노산을 포함하는 것으로 이해되며; 생체 내(*in vivo*)에서 번역 후 종종 변형되는 아미노산, 예를 들어, 히드록시프롤린(hydroxyproline), 포스포세린(phosphoserine) 및 포스포트레오닌(phosphothreonine)을 포함하고; 기타 특이한 아미노산인 2-아미노아디프산(2-amino adipic acid), 하이드록시 라이신(hydroxylysine), 이소데스모신(isodesmosine), 노르-발린(nor-valine), 노르-류신(nor-leucine) 및 오르니틴(ornithine)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, "아미노산"이라는 용어는 D- 및 L-아미노산(입체이성질체)을 모두 포함한다.

[0051] 하기 표 1 및 2는 본 발명에 사용될 수 있는 자연 발생 아미노산(표 1) 및 비-통상적 또는 변형된 아미노산(표 2)을 나열한다.

표 1

[0052]

아미노산	세-글자 약어(Three-Letter Abbreviation)	한-글자 기호(One-letter Symbol)
알라닌(Alanine)	Ala	A
아르기닌(Arginine)	Arg	R
아스파라긴(Asparagine)	Asn	N
아스파르트 산(Aspartic acid)	Asp	D
시스테인(Cysteine)	Cys	C
글루타민(Glutamine)	Gln	Q
글루탐산(Glutamic Acid)	Glu	E
글라이신(Glycine)	Gly	G
히스티딘(Histidine)	His	H
이소류신(Isoleucine)	Ile	I
류신(Leucine)	Leu	L
라이신(Lysine)	Lys	K
메티오닌(Methionine)	Met	M
페닐알라닌(Phenylalanine)	Phe	F
프롤린(Proline)	Pro	P
세린(Serine)	Ser	S
트레오닌(Threonine)	Thr	T
트립토판(Tryptophan)	Trp	W
티로신(Tyrosine)	Tyr	Y
발린(Valine)	Val	V
상기와 같은 아미노산(Any amino acid as above)	Xaa	X

표 2

[0053]

비-통상적 아미노산(Non-conventional amino acid)	코드(Code)	비-통상적 아미노산(Non-conventional amino acid)	코드(Code)
오르니틴(ornithine)	Orn	하이드록시프롤린(hydroxyproline)	Hyp
알파-아미노뷰티르산(α-aminobutyric acid)	Abu	아미노노르보닐-카르복실화(aminonorbornyl-Carboxylate)	Norb

D-알라닌(D-alanine)	Dala	아미노사이클로프로판-카르복실레이트(aminocyclopropane-carboxylate)	Cpro
D-아르기닌(D-arginine)	Darg	N-(3-구아니디노프로필)글라이신(N-(3-guanidinopropyl)glycine)	Narg
D-아스파라긴(D-asparagine)	Dasn	N-(카르바밀메틸)글라이신(N-(carbamylmethyl)glycine)	Nasn
D-아스파르트산(D-aspartic acid)	Dasp	N-(카르복시메틸)글라이신(N-(carboxymethyl)glycine)	Nasp
D-시스테인(D-cysteine)	Dcys	N-(싸이오메틸)글라이신(N-(thiomethyl)glycine)	Ncys
D-글루타민(D-glutamine)	Dgln	N-(2-카르바미에틸)글라이신(N-(2-carbamylethyl)glycine)	Ngln
D-글루탐산(D-glutamic acid)	Dglu	N-(2-카르복시에틸)글라이신(N-(2-carboxyethyl)glycine)	Nglu
D-히스티딘(D-histidine)	Dhis	N-(이미다졸리에틸)글라이신(N-(imidazolylethyl)glycine)	Nhis
D-이소류신(D-isoleucine)	Dile	N-(1-메틸프로필)글라이신(N-(1-methylpropyl)glycine)	Nile
D-류신(D-leucine)	Dleu	N-(2-메틸프로필)글라이신(N-(2-methylpropyl)glycine)	Nleu
D-라이신(D-lysine)	Dlys	N-(4-아미노부틸)글라이신(N-(4-aminobutyl)glycine)	Nlys
D-메티오닌(D-methionine)	Dmet	N-(2-메틸싸이오에틸)글라이신(N-(2-methylthioethyl)glycine)	Nmet
D-오르니틴(D-ornithine)	Dorn	N-(3-아미노프로필)글라이신(N-(3-aminopropyl)glycine)	Norn
D-페닐알라닌(D-phenylalanine)	Dphe	N-벤질글라이신(N-benzylglycine)	Nphe
D-프롤린(D-proline)	Dpro	N-(하이드록시메틸)글라이신(N-(hydroxymethyl)glycine)	Nser
D-세린(D-serine)	Dser	N-(1-하이드록시에틸)글라이신(N-(1-hydroxyethyl)glycine)	Nthr
D-트레오닌(D-threonine)	Dthr	N-(3-인돌리에틸)글라이신(N-(3-indolylethyl)glycine)	Nhtrp
D-트립토판(D-tryptophan)	Dtrp	N-(p-하이드록시페닐)글라이신(N-(p-hydroxyphenyl)glycine)	Ntyr
D-티로신(D-tyrosine)	Dtyr	N-(1-메틸에틸)글라이신(N-(1-methylethyl)glycine)	Nval
D-발린(D-valine)	Dval	N-메틸글라이신(N-methylglycine)	Nmgly
D-N-메틸알라닌(D-N-methylalanine)	Dnmala	L-N-메틸알라닌(L-N-methylalanine)	Nmala
D-N-메틸아르기닌(D-N-methylarginine)	Dnmarg	L-N-메틸아르기닌(L-N-methylarginine)	Nmarg
D-N-메틸아스파라긴(D-N-methylasparagine)	Dnmasn	L-N-메틸아스파라긴(L-N-methylasparagine)	Nmasn
D-N-메틸아스파르트산(D-N-methylaspartate)	Dnmasp	L-N-메틸아스파르트산(L-N-methylaspartic acid)	Nmasp
D-N-메틸시스테인(D-N-methylcysteine)	Dnmcys	L-N-메틸시스테인(L-N-methylcysteine)	Nmcys
D-N-메틸글루타민(D-N-methylglutamine)	Dnmglu	L-N-메틸글루타민(L-N-methylglutamine)	Nmglu
D-N-메틸글루탐산(D-N-methylglutamate)	Dnmglu	L-N-메틸글루탐산(L-N-methylglutamic acid)	Nmglu
D-N-메틸히스티딘(D-N-methylhistidine)	Dnmhis	L-N-메틸히스티딘(L-N-methylhistidine)	Nmhis
D-N-메틸이소류신(D-N-methylisoleucine)	Dnmile	L-N-메틸이소류신(L-N-methylisoleucine)	Nmile
D-N-메틸류신(D-N-methylleucine)	Dnmleu	L-N-메틸류신(L-N-methylleucine)	Nmleu
D-N-메틸라이신(D-N-methyllysine)	Dnmlys	L-N-메틸라이신(L-N-methyllysine)	Nmlys

D-N-메틸메티오닌(D-N-methylmethionine)	Dnmmt	L-N-메틸메티오닌(L-N-methylmethionine)	Nmmt
D-N-메틸오르니틴(D-N-methylornithine)	Dnmorn	L-N-메틸오르니틴(L-N-methylornithine)	Nmorn
D-N-메틸페닐알라닌(D-N-methylphenylalanine)	Dnmphe	L-N-메틸페닐알라닌(L-N-methylphenylalanine)	Nmphe
D-N-메틸프롤린(D-N-methylproline)	Dnmpro	L-N-메틸프롤린(L-N-methylproline)	Nmpro
D-N-메틸세린(D-N-methylserine)	Dnmser	L-N-메틸세린(L-N-methylserine)	Nmser
D-N-메틸트레오닌(D-N-methylthreonine)	Dnmthr	L-N-메틸트레오닌(L-N-methylthreonine)	Nmthr
D-N-메틸트립토판(D-N-methyltryptophan)	Dnmtrp	L-N-메틸트립토판(L-N-methyltryptophan)	Nmtrp
D-N-메틸티로신(D-N-methyltyrosine)	Dnmtyr	L-N-메틸티로신(L-N-methyltyrosine)	Nmtyr
D-N-메틸발린(D-N-methylvaline)	Dnmval	L-N-메틸발린(L-N-methylvaline)	Nmval
L-노르류신(L-norleucine)	Nle	L-N-메틸노르류신(L-N-methylnorleucine)	Nmnle
L-노르발린(L-norvaline)	Nva	L-N-메틸노르발린(L-N-methylnorvaline)	Nmnva
L-에틸글라이신(L-ethylglycine)	Etg	L-N-메틸-에틸글라이신(L-N-methyl-ethylglycine)	Nmetg
L-t-부틸글라이신(L-t-butylglycine)	Tbug	L-N-메틸-t-부틸글라이신(L-N-methyl-t-butylglycine)	Nmtbug
L-호모페닐알라닌(L-homophenylalanine)	Hphe	L-N-메틸-호모페닐알라닌(L-N-methyl-homophenylalanine)	Nmhphe
α -나프틸알라닌(α -naphthylalanine)	Anap	N-메틸- α -나프틸알라닌(N-methyl- α -naphthylalanine)	Nmanap
페니실라민(penicillamine)	Pen	N-메틸페니실라민(N-methylpenicillamine)	Nmpen
γ -아미노뷰티르산(γ -aminobutyric acid)	Gabu	N-메틸- γ -아미노뷰티레이트(N-methyl- γ -aminobutyrate)	Nmgabu
사이클로헥실알라닌(cyclohexylalanine)	Chexa	N-메틸-사이클로헥실알라닌(N-methyl-cyclohexylalanine)	Nmchexa
사이클로펜틸알라닌(cyclopentylalanine)	Cpen	N-메틸-사이클로펜틸알라닌(N-methyl-cyclopentylalanine)	Nmcpen
α -아미노- α -메틸부티레이트(α -amino- α -methylbutyrate)	Aabu	N-메틸- α -아미노- α -메틸부티레이트(N-methyl- α -amino- α -methylbutyrate)	Nmaabu
α -아미노이소부티르산(α -aminoisobutyric acid)	Aib	N-메틸- α -아미노이소부티레이트(N-methyl- α -aminoisobutyrate)	Nmaib
D- α -메틸아르기닌(D- α -methylarginine)	Dmarg	L- α -메틸아르기닌(L- α -methylarginine)	Marg
D- α -메틸아스파라긴(D- α -methylasparagine)	Dmasn	L- α -메틸아스파라긴(L- α -methylasparagine)	Masn
D- α -메틸아스파테이트(D- α -methylaspartate)	Dmasp	L- α -메틸아스파테이트(L- α -methylaspartate)	Masp
D- α -메틸시스테인(D- α -methylcysteine)	Dmcys	L- α -메틸시스테인(L- α -methylcysteine)	Mcys
D- α -메틸글루타민(D- α -methylglutamine)	Dmgln	L- α -메틸글루타민(L- α -methylglutamine)	Mgln
D- α -메틸글루탐산(D- α -methylglutamic acid)	Dmglu	L- α -메틸글루탐레이트(L- α -methylglutamate)	Mglu
D- α -메틸히스티딘(D- α -methylhistidine)	Dmhis	L- α -메틸히스티딘(L- α -methylhistidine)	Mhis
D- α -메틸이소류신(D- α -methyloisoleucine)	Dmile	L- α -메틸이소류신(L- α -methyloisoleucine)	Mile
D- α -메틸류신(D- α -methylleucine)	Dmleu	L- α -메틸류신(L- α -methylleucine)	Mleu
D- α -메틸라이신(D- α -methyllysine)	Dmlys	L- α -메틸라이신(L- α -methyllysine)	Mlys

D- α -메틸메티오닌(D- α -methylethionine)	Dmmet	L- α -메틸메티오닌(L- α -methylethionine)	Mmet
D- α -메틸오르니틴(D- α -methyloornithine)	Dmorn	L- α -메틸오르니틴(L- α -methyloornithine)	Morn
D- α -메틸페닐알라닌(D- α -methylphenylalanine)	Dmphe	L- α -메틸페닐알라닌(L- α -methylphenylalanine)	Mphe
D- α -메틸프롤린(D- α -methylproline)	Dmpro	L- α -메틸프롤린(L- α -methylproline)	Mpro
D- α -메틸세린(D- α -methylserine)	Dmser	L- α -메틸세린(L- α -methylserine)	Mser
D- α -메틸트레오닌(D- α -methylthreonine)	Dmthr	L- α -메틸트레오닌(L- α -methylthreonine)	Mthr
D- α -메틸트립토판(D- α -methyltryptophan)	Dmtrp	L- α -메틸트립토판(L- α -methyltryptophan)	Mtrp
D- α -메틸티로신(D- α -methyltyrosine)	Dmtyr	L- α -메틸티로신(L- α -methyltyrosine)	Mtyr
D- α -메틸발린(D- α -methylvaline)	Dmval	L- α -메틸발린(L- α -methylvaline)	Mval
N-사이클로부틸글라이신(N-cyclobutylglycine)	Ncbut	L- α -메틸노르발린(L- α -methylnorvaline)	Mnva
N-사이클로헵틸글라이신(N-cycloheptylglycine)	Nchep	L- α -메틸에틸글라이신(L- α -methylethylglycine)	Metg
N-사이클로헥실글라이신(N-cyclohexylglycine)	Nchex	L- α -메틸- <i>t</i> -부틸글라이신(L- α -methyl- <i>t</i> -butylglycine)	Mtbug
N-사이클로데실글라이신(N-cyclodecylglycine)	Ncdec	L- α -메틸-호모페닐알라닌(L- α -methyl-homophenylalanine)	Mhphe
N-사이클로도데실글라이신(N-cyclododecylglycine)	Ncdod	α -메틸- α -나프틸알라닌(α -methyl- α -naphthylalanine)	Manap
N-사이클로옥틸글라이신(N-cyclooctylglycine)	Ncoct	α -메틸페니실라민(α -methylpenicillamine)	Mpen
N-사이클로프로필글라이신(N-cyclopropylglycine)	Ncpro	α -메틸- γ -아미노부티레이트(α -methyl- γ -aminobutyrate)	Mgab
N-사이클로운데실글라이신(N-cycloundecylglycine)	Ncund	α -메틸-사이클로헥실아민(α -methyl-cyclohexylamine)	Mchexa
N-(2-아미노에틸)글라이신(N-(2-aminoethyl)glycine)	Naeg	α -메틸-사이클로펜틸알라닌(α -methyl-cyclopentylalanine)	Mcpen
N-(2,2-다이페닐에틸)글라이신(N-(2,2-diphenylethyl)glycine)	Nbhm	N-(N-(2,2-다이페닐에틸)카르바밀메틸-글라이신(N-(N-(2,2-diphenylethyl)carbonylmethyl-glycine)	Nnbhm
N-(3,3-다이페닐프로필)글라이신(N-(3,3-diphenylpropyl)glycine)	Nbhe	N-(N-(3,3-다이페닐프로필)카르바밀메틸-글라이신(N-(N-(3,3-diphenylpropyl)carbonylmethyl-glycine)	Nnbhe
1-카르복시-1-(2,2-다이페닐 에틸아미노)사이클로프로판(1-carboxy-1-(2,2-diphenylethylamino)cyclopropane)	Nmbc	1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카르복실산(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid)	Tic
포스포세린(phosphoserine)	pSer	포스포트레오닌(phosphothreonine)	pThr
포스포티로신(phosphotyrosine)	pTyr	O-메틸-티로신(O-methyl-tyrosine)	
2-아미노아디피산(2-aminoadipic acid)		하이드록시라이신(hydroxylysine)	
다이메틸 프롤린(Dimethyl proline)	dmp		

[0054] 표 2 Cont.

[0055] 언급한 바와 같이, 본 발명의 펩티드의 N 및 C 말단은 작용기에 의해 보호될 수 있다. 적절한 작용기는 Green and Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Chapters 5 and 7, 1991에 기술되어 있으며, 이의 교시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. 바람직한 보호기는, 예를 들어, 화합물의 친수성

(hydrophilicity)을 감소시키고 친유성(lipophilicity)을 증가시킴으로써 그에 부착된 화합물의 세포 내로의 수송을 용이하게 하는 것이다.

[0056] 이 모이어티(moiety)는 세포 내부에서 가수분해 또는 효소에 의해 생체내(*in vivo*)에서 절단될 수 있다. 하이드록실 보호기는 에스테르(esters), 탄산염(carbonates) 및 카르바메이트(carbamate) 보호기를 포함한다. 아민 보호기는 N-말단 보호기에 대해 상기 기재된 바와 같이 알콕시(alkoxy) 및 아릴옥시(aryloxy) 카르보닐기를 포함한다. 카르복실산 보호기는 C-말단 보호기에 대해 상기 기재된 바와 같이 지방족(aliphatic), 벤질기(benzylic) 및 아릴 에스테르(aryl esters)를 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 펩티드에서 하나 이상의 글루탐산(glutamic acid) 또는 아스파르트산(aspartic acid) 잔기의 측쇄에 있는 카르복실산 기는 바람직하게는 메틸, 에틸, 벤질 또는 치환된 벤질 에스테르로 보호된다.

[0057] N-말단 보호기의 예는 아실 기($-CO-R_1$) 및 알콕시 카르보닐(alkoxy carbonyl) 또는 아릴옥시 카르보닐(aryloxy carbonyl) 기($-CO-O-R_1$)를 포함하며, 여기서 R_1 은 지방족, 치환된 지방족, 벤질, 치환된 벤질, 방향족 또는 치환된 방향족기이다. 아실 기의 특정 예는 아세틸, (에틸)- $CO-$, n-프로필- $CO-$, 이소-프로필- $CO-$, n-부틸- $CO-$, sec-부틸- $CO-$, t-부틸- $CO-$, 헥실, 라우로일(lauroyl), 팔미토일(palmitoyl), 미리스토일(myristoyl), 스테아릴(stearyl), 올레오일(oleoyl) 페닐- $CO-$, 치환된 페닐- $CO-$, 벤질- $CO-$ 및 (치환된 벤질)- $CO-$ 를 포함한다. 알콕시 카르보닐 및 아릴옥시 카르보닐 기의 예는 $CH_3-O-CO-$, (에틸)- $O-CO-$, n-프로필- $O-CO-$, 이소-프로필- $O-CO-$, n-부틸- $O-CO-$, sec-부틸- $O-CO-$, t-부틸- $O-CO-$, 페닐- $O-CO-$, 치환된 페닐- $O-CO-$ 및 벤질- $O-CO-$, (치환된 벤질)- $O-CO-$ 를 포함한다. 아다만탄(Adamantan), 나프탈렌(naphtalen), 미리스토레일(myristoleyl), 툴루엔(tuluen), 비페닐(biphenyl), 신나모일(cinnamoyl), 니트로벤조일(nitrobenzoy), 톨루오일(toluoyle), 푸로일(furoyl), 벤조일(benzoyl), 사이클로헥산(cyclohexane), 노르보르난(norbornane), Z-카프로산(Z-caproic). N-아실화를 촉진하기 위해, 분자의 N-말단에 1 내지 4개의 글라이신 잔기가 존재할 수 있다.

[0058] 화합물의 C-말단에 있는 카르복실기는, 예를 들어, 아마이드(즉, C-말단에 있는 하이드록실기가 $-NH_2$, $-NHR_2$ 및 $-NR_2R_3$ 로 대체됨) 또는 에스테르(즉, C-말단의 하이드록실기는 $-OR_2$ 로 대체됨)에 의해 보호될 수 있다. R_2 및 R_3 는 독립적으로 지방족, 치환된 지방족, 벤질, 치환된 벤질, 아릴 또는 치환된 아릴기이다. 또한, 질소 원자와 함께 R_2 및 R_3 는 질소, 산소 또는 황과 같은 약 0-2개의 추가 헤테로원자(heteroatoms)와 함께 C4 내지 C8 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0059] 적합한 헤테로사이클릭 고리의 예는 피페리디닐(piperidinyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 모르폴리노(morpholino), 싸이오모르폴리노(thiomorpholino) 또는 피페라지닐(piperazinyl)을 포함한다. C-말단 보호기의 예는 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH$ (에틸), $-N$ (에틸) $_2$, $-N$ (메틸)(에틸), $-NH$ (벤질), $-N$ (C1-C4 알킬)(벤질), $-NH$ (페닐), $-N$ (C1-C4 알킬)(페닐), $-OCH_3$, $-O$ (에틸), $-O$ (n-프로필), $-O$ (n-부틸), $-O$ (이소-프로필), $-O$ (sec-부틸), $-O$ (t-부틸), $-O$ -벤질 및 $-O$ -페닐을 포함한다.

[0060] 본 발명의 펩티드는 또한 예를 들어, 펩티드에 부착된 소수성 모이어티(다양한 선형, 분지형, 환형, 다환형(polycyclic) 또는 헤테로고리형(heterocyclic) 탄화수소 및 탄화수소 유도체)와 같은 비-아미노산 모이어티; 비-펩티드 침투제(penetrating agents); 특히 화합물이 선형인 경우 분해를 줄이기 위해 화합물의 말단에 부착된 다양한 보호기를 포함할 수 있다. 화합물에 존재하는 화학(비-아미노산) 그룹은 분해(degradation) 또는 간격(clearance) 감소; 다양한 세포 펌프에 의한 반발(repulsion) 감소, 면역원성 활성 개선, 다양한 투여 방식 개선(예: 다양한 장벽, 내장 등을 통한 침투를 허용하는 다양한 서열의 부착, 등); 증가된 특이성, 증가된 친화성, 감소된 독성 등과 같은 다양한 생리적 특성(physiological properties)을 개선하기 위해 포함될 수 있다.

[0061] 본 발명의 펩티드의 아미노산 서열 성분(component)을 다른 비-아미노산 제제(agent)에 부착시키는 것은 공유 결합(covalent linking)에 의해, 예를 들어, 분해되거나 절단되어 지속 방출이 가능한 화합물을 생성할 수 있는 소수성 중합체(hydrophobic polymer)와의 착화에 의한 비-공유 착화(non-covalent complexion)에 의해; 펩티드의 아미노산 부분을 리포솜(liposome) 또는 미셀(micelle)에 포획하여 본 발명의 최종 펩티드를 생성하는 것일 수 있다. 상기 회합(association)은 본 발명의 최종 펩티드를 생성하기 위해 다른 성분(리포솜, 미셀) 내의 아미노산 서열의 포획(entrainment) 또는 중합체 내의 아미노산 서열의 함침(impregnation)에 의한 것일 수 있다.

[0062] 특정 구체예에 따르면, 펩티드는 세포 투과 모이어티(cell penetrating moiety)에 부착된다.

[0063] 본 명세서에 사용된 용어 "세포 투과 모이어티(cell penetrating moiety)"는 세포막을 가로질러 부착된 펩티

드의 전위(translocation)를 향상시키는 모이어티(예를 들어, 지질, 예컨대 팔미트산(palmitic acid))를 지칭한다. 특정 구체예에서, 세포 투과 모이어티는 펩티드 모이어티가 아니다. 상기 모이어티는 N 또는 C 말단에 부착될 수 있다.

- [0064] 본 발명의 펩티드는 선형 또는 고리형일 수 있다(고리화는 안정성을 향상시킬 수 있음). 고리화는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 일어날 수 있다. 화합물이 주로 아미노산으로 구성되는 경우, 고리화는 N-말단에서 C-말단으로, N-말단에서 측쇄로, N-말단에서 골격(backbone)으로, C-말단에서 측쇄로, C-말단에서 골격으로, 측쇄에서 골격으로 및 측쇄에서 측쇄로, 뿐만 아니라 골격에서 골격으로의 고리화를 통해 일어날 수 있다. 펩티드의 고리화는 또한 펩티드에 포함된 비-아미노산 유기 모이어티를 통해 일어날 수 있다.
- [0065] 본 발명자들은 또한 스테이플 펩티드(stapled peptide)를 구상한다.
- [0066] 본 명세서에 사용된 용어 "스테이플 펩티드"는 선택된 수의 표준 또는 비-표준 아미노산을 갖고, 탄소-탄소 결합 형성을 촉진하는 반응을 수행(undergoing) 할 수 있는 2개 이상의 모이어티를 추가로 갖는 펩티드를 의미하며, 이는, 예를 들어, 펩티드 안정성을 조절하는, 적어도 2개의 모이어티 사이에 적어도 하나의 가교제(cross-linker)를 생성하기 위한 시약과 접촉된다.
- [0067] 본 명세서에 사용된 용어 "스테이플링(stapling)"은 적어도 2개의 모이어티 사이에 적어도 하나의 가교제를 생성하기 위한 시약과 접촉할 수 있는 탄소-탄소 결합 형성을 촉진하는 반응을 수행할 수 있는 적어도 2개의 모이어티를 펩티드에 도입한다. 스테이플링은 알파-나선(alpha-helix) 구조와 같은 2차 구조에 대한 제약(constraint)을 제공한다. 가교제의 길이와 기하학적 구조는 원하는 2차 구조 함량의 수율을 향상시키기 위해 최적화될 수 있다. 제공된 제약은, 예를 들어, 2차 구조가 펼쳐지는 것을 방지 및/또는 2차 구조의 모양을 강화할 수 있다. 예를 들어, 펼쳐지는 것이 방지된 2차 구조가 더욱 안정적이다.
- [0068] 본 발명의 펩티드는 표준 고체상 기술(standard solid phase technique)을 사용하는 것과 같이 생화학적으로 합성될 수 있다. 이러한 방법에는 배타적인(exclusive) 고체상 합성, 부분 고체상 합성 방법, 단편 축합, 고전적 용액 합성(classical solution synthesis)이 포함된다. 고체상 폴리펩티드 합성 절차는 당업계에 잘 알려져 있으며 John Morrow Stewart 및 Janis Dillaha Young, Solid Phase Polypeptide Syntheses (2nd Ed., Pierce Chemical Company, 1984)에 추가로 기술되어 있다.
- [0069] 특히 작은 펩티드에 적합한 액상 기술(Liquid phase techniques)이 또한 본 발명자들에 의해 고려된다.
- [0070] 대규모 펩티드 합성은 Andersson Biopolymers 2000;55(3):227-50에 기술되어 있다.
- [0071] 합성 펩티드는 조제용 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있으며[Creighton T. (1983) Proteins, structures and molecular principles. WH Freeman and Co. N.Y.] 아미노산 시퀀싱을 통해 조성을 확인할 수 있다.
- [0072] 재조합 기술은 또한 본 발명의 펩티드를 생성하는데 사용될 수 있다. 재조합 기술을 사용하여 본 발명의 펩티드를 생성하기 위해, 본 발명의 펩티드를 인코딩(encoding)하는 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포에서 본 발명의 폴리펩티드의 구성적(constitutive), 조직 특이적(tissue specific) 또는 유도성 전사(inducible transcription)를 지시하는데 적합한 시스-조절 서열(cis-regulatory sequence)(예를 들어, 프로모터 서열)의 전사 제어 하에 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 발현 벡터에 연결(ligated)된다.
- [0073] 숙주 세포에서 합성될 수 있을 뿐만 아니라, 본 발명의 펩티드는 또한 시험관 내(in vitro) 발현 시스템을 사용하여 합성될 수 있다. 이들 방법은 당업계에 잘 알려져 있고 시스템의 구성요소는 상용화되었다.
- [0074] 본 명세서에 기재된 펩티드는 텍사메타손 100 μ g을 주사(IP)한-마우스에서 텍사메타손-유도된 비장 및/또는 흉선의 중량 감소의 양을 줄일 수 있다. 또한, 그들은 텍사메타손 유도된-비장 및 흉선 세포 수의 감소를 최소화할 수 있다.
- [0075] 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 펩티드는 지질다당류(LPS) 및 CpG 올리고뉴클레오티드와 같은 본질적인 활성제(innate activators)에 반응하여 대식세포에 의한 TNF- α 및 IL-6 분비 모두 방해하고 차단할 수 있다.
- [0076] 추가로 또는 대안적으로, 본 명세서에 기재된 펩티드는 진행 세포에서 세포사멸(apoptosis)을 감소, 예방 또는 억제할 수 있다.
- [0077] 스트레스 반응을 매개하는 본 발명의 펩티드에 의한 메카니즘과 상관 없이, 어떠한 이론이나 작용 메카니즘에도 얽매이지 않고, 펩티드가 Akt-CREB 축을 활성화할 수 있다고 가정된다. 펩티드는 참조로 여기에 포함된 내용인,

Herkel et al., Immunology, 2017, 151, pages 474-480에서 추가로 설명된 바와 같이, Akt 키나제 및/또는 cAMP 반응 요소 결합 단백질(CREB) 전사 인자를 활성화하는 능력을 분석하여 테스트할 수 있다.

- [0078] **세포사멸(apoptosis) 측정 방법:** 세포사멸은 세포의 능동적이고, 유전자에 의한 자기 파괴 과정이며 특징적인 형태 및 생화학적 변화와 관련이 있다. 핵 및 세포질 응축(cytoplasmic condensation) 및 죽어가는 세포가 막 결합된 세포사멸체로 단편화되는 것은 세포사멸의 전형적인 특징이다. 세포사멸의 또 다른 특징은 특정 뉴클레아제의 활성화 후 염색체 DNA가 올리고뉴클레오솜 단편으로 분해되는 것이다.
- [0079] “세포사멸 억제(inhibiting apoptosis)” 또는 “세포사멸 활성 억제(inhibits apoptotic activity)”는 미처리 대조군(즉, 본 발명의 펩티드에 노출되지 않은 세포)에 비해 세포사멸을 겪는 세포 수의 임의의 감소를 의미한다. 바람직하게는, 감소는 적어도 25%, 보다 바람직하게는 적어도 50%, 더욱 바람직하게 감소는 적어도 65%, 및 가장 바람직하게 감소는 적어도 80%이다.
- [0080] 유동 세포 분석법(Flow cytometry)은 세포사멸을 측정할 수 있는 다양한 가능성을 제공한다. 다른 방법이 확립되고 구현되었으며, 일부는 세포 표면에 염색되고 일부는 세포 내(intracellularly)에서 염색된다.
- [0081] 첫 번째 접근 방식 중 하나는, 세포 사멸 세포가 수축하고 세포 내 입자가 더 높다는 관찰 외에도, DNA 특이적 형광색소(예를 들어, 프로피디움 요오드화물(propidium iodide) [PI], 에티듐 브로마이드(ethidium bromide) [EtBr])로 염색하는 것이다. 치명적인 타격(lethal hit)이 유발되자마자 DNA는 그의 프로파일을 바꾸기 시작한다. 세포사멸 DNA는 단편화된 DNA(아가로스 겔에서, DNA 사다리라고 불리는, 더 짧은 밴드로 시각화됨)로 구성될 뿐만 아니라 부분적으로 단일 뉴클레오티드로 분해되어 PI 또는 EtBr과 같은 형광색소는 염색할 DNA가 적다(Nicoletti et al., 1991). 이는 일반적으로 FACScan?(미국 Becton Dickinson)의 특정 형광색소 검출 채널에서 sub-G1 피크라고 하는 왼쪽으로 이동에 의해 관찰된다.
- [0082] 또 다른 방법은 DNA 가닥 절단(TUNEL)의 말단 테옥시뉴클레오티딜 전이효소(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)-매개 말단 표지이다. TUNEL 방법은 세포사멸을 겪고 있는 세포에서 DNA 가닥 절단을 감지한다. TdT는 이중 또는 단일 가닥 DNA의 3'-OH 말단에 테옥시리보뉴클레오티드 삼인산의 첨가를 촉매하는 효소이다. 정상 세포와 달리, 세포사멸 세포 핵은 TdT의 존재하에 외인성(exogenous) 뉴클레오티드(dUTP)-DIG를 통합한다. 컨쥬게이션된 형광색소가 있는 항-DIG 항체 단편은 세포사멸 세포의 시각화를 가능하게 한다. 세포사멸 세포의 증가는 더 많은 수의 DNA 단편을 유발하고 결과적으로 더 밝은 형광을 유발한다. 이 방법의 장점은 매우 높은 특이성이다(Gavrieli et al., 1992). 이 방법의 단점은 시간이 많이 걸리기 때문에, 비용이 많이 들고 소량의 샘플에만 사용할 수 있다. 따라서, 대규모 집단검진 프로그램(large screening program)에는 적용되지 않는다.
- [0083] 세포막 극성의 손실과 세포사멸의 초기 단계에서 세포막 외부에 증가된 양의 포스파티딜 세린(phosphatidyl serine, PS)이 나타나는 것은 아직 새로운 접근 방식으로 이어졌다. Annexin V는 PS에 대해 높은 친화성을 갖는 칼슘-의존성 인지질 결합 단백질이다. 세포막 무결성(integrity)은 세포사멸의 초기 및 중간 단계에서 유지된다. 초기 및 중간 세포사멸 세포는 Annexin-FITC의 증가된 결합을 나타내며 주로 PI 염색에 대해 음성이다. 후기 세포사멸 단계와 괴사 세포는 표면의 PS 제시 및 막의 붕괴로 인한 세포내 핵산의 PI 염색으로 인해 이중 양성이다. 이 방법도 비용이 많이 들고 노동 집약적(labor intensive)이다.
- [0084] 생체내(in vivo) 및 시험관내(in vitro) 세포사멸을 측정하는 다른 방법은 미국 특허 제6,726,895호 및 제6,723,567호에 개시되어 있다.
- [0085] 따라서, 본 발명의 첫 번째 양태에 따르면, 일반식 $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$ (서열 번호: 45)로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 5개 또는 7개의 아미노산인 분리된 펩티드가 제공되며, 여기서
- [0086] (i) X_1 은, 류신(leucine), d-류신(d-leucine), d-발린(d-valine), d-아르기닌(d-arginine) 및 부재(absent)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0087] (ii) X_2 는 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), 프롤린(proline), α -아미노이소부티르산(α -aminoisobutyric acid, Aib) 및 d-프롤린(d-proline)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0088] (iii) X_3 은 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), 프롤린(proline), α -아미노이소부티르산(α -aminoisobutyric acid, Aib) 및 d-프롤린(d-proline)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0089] (iv) X_4 는 히스티딘(histidine), 세린(serine), 발린(valine), 류신(leucine), d-류신(d-leucine) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0090] (v) X_5 는 프롤린(proline) 또는 알라닌(alanine)이고;
- [0091] (vi) X_6 은 티로신(tyrosine), d-발린(d-valine), d-아스파르트산(d-aspartic acid), 트립토판(tryptophan) 및 페닐알라닌(phenylalanine)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0092] (vii) X_7 은 프롤린(proline), 디메틸프롤린(dimethylproline, dMP), d-프롤린(d-proline) 및 부재(absent)로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0093] 펩티드는 마우스에서 텍사메타손-유도된(dexamethasone-induced) 비장(spleen) 및/또는 흉선(thymus)의 중량 감소(weight loss)의 양을 줄일 수 있되, 단 펩티드는 서열번호 42, 43 또는 44에 기재된 서열로 이뤄지지 않는다.
- [0094] 본 발명의 이러한 양태에 따른 펩티드는 길이가 5개 또는 7개 아미노산일 수 있다. 따라서, X_1 이 부재이면, X_7 도 부재이다.
- [0095] 본 발명의 이러한 양태에 의해 고려되는 펩티드의 예는 서열번호: 6 내지 34에 제시되어 있다.
- [0096] 한 구체예에서, 펩티드는 서열번호: 6 내지 34에 제시된 서열 중 어느 하나로 이루어진다.
- [0097] 또 다른 구체예에서, 펩티드는 서열번호: 6 내지 13에 제시된 서열 중 하나로 이루어진다.
- [0098] 본 발명의 이러한 양태에 대해, 아미노산은 서열번호: 45에 따른 일반식으로 제시되고 명시된 것 이외의 보존적/비-보존적 돌연변이는 고려되지 않는다는 것을 이해해야 할 것이다. 또한, 특정 입체 이성질체가 일반식에 나타나는 경우 다른 입체 이성질체로 대체될 수 없음이 분명하다.
- [0099] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 서열번호: 1 내지 33 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 10개 이하의 아미노산인 분리된 펩티드가 제공되며, 상기 펩티드는 마우스에서 텍사메타손-유도된 비장 및/또는 흉선의 중량 감소의 양을 줄일 수 있다.
- [0100] 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 양태의 펩티드는 길이가 10개의 아미노산이다.
- [0101] 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 양태의 펩티드는 길이가 9개의 아미노산이다.
- [0102] 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 양태의 펩티드는 길이가 8개의 아미노산이다.
- [0103] 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 양태의 펩티드는 길이가 7개의 아미노산이다.
- [0104] 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 양태의 펩티드는 길이가 6개의 아미노산이다.
- [0105] 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 양태의 펩티드는 길이가 5개의 아미노산이다.
- [0106] 이러한 펩티드의 예는 서열 번호: 1 내지 34, 보다 구체적으로 서열 번호: 1 내지 5에 제시된 것들을 포함한다.
- [0107] 본 명세서에 기재된 임의의 펩티드에 대해, 본 발명은 또한 레트로-인버소(retro-inverso) 펩티드를 고려한다. 이러한 펩티드는 프로테아제에 내성이 있으며 역순으로 D-아미노산으로 구성되어, 결과적으로 변경된 펩티드 골격이지만 측쇄의 방향은 변경되지 않는다.
- [0108] 본 명세서에 기재된 펩티드는 스트레스-관련 반응과 관련된 질병을 비롯한 수많은 질병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 여기에는 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease)(예를 들어 뇌졸중(stroke), 파킨슨병 및 알츠하이머병(Parkinson's, and Alzheimer's disease)), 심근경색(myocardial infarction), 방사선(radiation) 또는 화학치료제(chemotherapeutic agent)에 노출, 염증(inflammation), 부상(injury)(예를 들어, 화상 및 중추신경계(central nervous system) 부상), 세포 노화(cell aging), 고열(hyperthermia), 발작(seizure), 저산소증(hypoxia)(예를 들어, 국소 빈혈(ischemia) 및 뇌졸중(stroke)), 이식 전 이식 조직(transplant tissue) 및 장기(organ)와 같은 병리학적(pathological) 상태가 포함된다.
- [0109] 이러한 상태는 신체의 정상 구성성분(constituent) 중 적어도 하나에 대한 개인의 면역 상태를 특징으로 하는 자가면역 질환(autoimmune diseases)도 포함된다. 이러한 현상은 특히 전신홍반루푸스병(Systemic Lupus Erythematosus disease, SLE), 구제르-쇼그렌(Gougerot-Sjogren) 증후군(또는 쇼그렌 질병(Sjogren's

disease)) 및 류마티스성 다발성 관절염(rheumatoid polyarthritis)과 관련된 감염뿐만 아니라 유육종증(sarcoidosis) 및 골감소증(osteopenia), 척추관절염(spondyloarthritis), 피부경화증(scleroderma), 다발성경화증(multiple sclerosis), 근위축성측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 갑상선기능항진증(hyperthyroidism), 애디슨병(Addison's disease), 자가면역용혈성빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 크론병(Crohn's disease), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 특발성 자반 출혈(idiopathic purpura hemorrhage), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin-dependent diabetes), 근무력증(myasthenia), 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 악성 빈혈(pernicious anemia), 연쇄구균감염후사구체신염(poststreptococcal glomerulonephritis), 건선(psoriasis) 및 자연 불임(spontaneous sterility)과 같은 병리학뿐만 아니라 이식편거부(graft rejections) 및 이식편대 숙주병(graft-versus host disease) 동안 관찰되는 즉각적 또는 지연된 현상을 포함하지만 이에 국한되지 않는 병리학에서도 관찰된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 펩티드는 국소 빈혈(ischemia) 또는 심근경색(myocardial infarction)의 치료에 유용하다.

[0110] 특정 구체예에 따르면, 질환은 ALS이다.

[0111] 본 발명에 의해 고려되는 다른 질병에는 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 외상 후 2차 변성(secondary degeneration after trauma), 뇌졸중(stroke), CNS 중독(CNS intoxication), 녹내장(glaucoma), 황반 변성(macular degeneration), 제1형 당뇨병(type 1 diabetes), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 자가면역 포도막염(autoimmune uveitis), 이식편대숙주병(graft versus host disease), 이식편거부(graft rejection), 관절염(arthritis), 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease, IBD), 성인 호흡 장애 증후군(adult respiratory distress syndrome, ARDS), 건선(psoriasis), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 심근경색(myocardial infarction), 방사선 질환(radiation disease), 고열(hyperthermia), 저산소증(hypoxia), 전격성 독성간경화(fulminant toxic liver), 신부전(kidney failure), 불임(infertility) 및 기타 다른 질병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0112] 이식 거부 현상은 의도적으로 환자에게 이식된 외부 성분(혈액, 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 등의 체액(bodily fluid), 세포, 조직, 장기, 항체 등)에 대한 개인의 면역상태이다.

[0113] 본 명세서에 사용된 용어 “퇴행성 장애(degenerative disorder)”, “퇴행성 질환 (degenerative disease)” 및 “퇴행성 상태(degenerative condition)”는 부적절한 세포 증식 또는 부적절한 세포사멸 또는 일부 경우에는, 둘 다, 또는 비정상적이거나 조절되지 않은 세포사멸을 특징으로 하는 임의의 장애, 질병 또는 상태에 관한 것이다. 이러한 상태는 또한 단일 세포 수준에서 적절하고 조절되더라도, 과도한 세포사멸은 장기 기능 장애(dysfunction) 또는 부전과 관련된 상태도 포함된다.

[0114] 한 구체예에서, 펩티드는 종양성 장애(neoplastic disorder)를 갖고 암 치료를 위한 화학요법 및/또는 방사선 요법을 받고 있는 대상체의 비-악성 조직(non-malignant tissue) 또는 세포에서 세포사멸을 예방하는 데 유용하다.

[0115] 본 명세서에 사용된, 용어 “염증성 질환(inflammatory disease)” 및 “염증성 상태(inflammatory condition)”는, 과도하거나 조절되지 않는 염증 반응이 과도한 염증 증상(excessive inflammatory symptom), 숙주 조직 손상 또는 조직 기능 상실을 초래하는 임의의 질병 또는 상태를 의미한다.

[0116] 한 구체예에서, 염증성 질환 또는 상태는 자가면역 질환이다.

[0117] 또 다른 구체예에서, 염증성 질환 또는 상태는 IL-6 및 TNF- α 로부터 선택되는 적어도 하나 이상의 전-염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 생성과 관련된 병인(etiology)을 갖는다.

[0118] 또 다른 구체예에서, 질병 또는 상태는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 알츠하이머병, 파킨슨병, 외상 후 2차 변성, 뇌졸중, CNS 중독, 녹내장, 황반 변성, 심근경색, 방사선 질환, 고열, 저산소증, 전격성독성간경화, 신부전 및 불임.

[0119] 또 다른 구체예에서, 질환은 색소성 망막염 및 황반 변성을 포함한다.

[0120] 또 다른 구체예에서, 질환은 뇌졸중 또는 심근경색을 포함한다.

[0121] 펩티드는 적절한 담체 또는 부형제(excipient)와 혼합되는 경우 그 자체로 또는 약학적 조성물의 일부로서 제공

될 수 있다.

- [0122] 본 명세서에 사용된 “약학적 조성물(pharmaceutical composition)”은 생리학적으로 적절한 담체 및 부형제와 같은 다른 화학 성분과 함께 본원에 기재된 활성 성분 중 하나 이상의 제제를 의미한다. 약학적 조성물의 목적은 유기체(organism)에 대한 화합물의 투여를 용이하게 하는 것이다.
- [0123] 본 명세서에서 “활성 성분(active ingredient)”이라는 용어는 생물학적 효과를 담당하는 펩티드를 의미한다.
- [0124] 이하, 혼용될 수 있는 “생리학적으로 허용되는 담체(physiologically acceptable carrier)” 및 “약학적으로 허용되는 담체(pharmaceutically acceptable carrier)”는 유기체에 상당한 자극(irritation)을 일으키지 않고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제(diluent)를 의미한다. 이 문구 아래에 보조제(adjuvant)가 포함된다.
- [0125] 활성 성분으로서 펩티드 또는 폴리펩티드를 함유하는 약학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 알려져 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액(suspension)으로서 지시 가능한 것으로 제조되지만, 주사 전에 현탁되거나 가용화될 수 있는 고체 형태도 제조될 수 있다. 제제는 또한 유화될 수 있다. 활성 치료 성분은 약학적으로 허용가능하고 활성 성분과 양립될 수 있는 무기 및/또는 유기 담체와 혼합된다. 담체는 조성물에 적절한 농도 또는 형태를 부여하기 위해 약학적 조성물에 첨가될 때 다소의 불활성 물질을 포함하는 약학적으로 허용되는 부형제(매개체(vehicle))이다. 적합한 담체는, 예를 들어, 물, 식염수(saline), 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 및 이들의 조합이다. 또한, 원하는 경우, 조성물은 활성 성분의 유효성을 향상시키는 습윤제 또는 유화제 및 pH 완충제와 같은 보조 물질을 소량 함유할 수 있다.
- [0126] 본 명세서에 기재된 펩티드의 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차, 예를 들어, 대상 화합물에 대한 IC_{50} (50% 억제를 제공하는 농도) 및 LD_{50} (시험 동물의 50%에서 사망을 유발하는 치사량)을 결정함으로써 결정될 수 있다. 이러한 세포 배양 분석 및 동물 연구에서 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 용량 범위를 공식화하는 데 사용할 수 있다. 투여량(dosage)은 사용된 제형(dosage form) 및 사용된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 정확한 제제(formulation), 투여 경로 및 용량은 환자의 상태를 고려하여 개별 의사가 선택할 수 있다. (참조, Fingl et al., 1975 참조).
- [0127] 본 발명의 투여 조성물에 사용되는 활성 성분(active agent)의 양은 표적 탐지(target indication)에 대한 특정 활성 성분의 목적을 달성하는데 효과적인 양이다. 조성물 중 활성 성분의 양은 전형적으로 약리학적으로(pharmacologically), 생물학적(biologically), 치료학적(therapeutically) 또는 화학적(chemically) 유효량이다. 그러나, 상기 양은 투여 단위 형태(dosage unit form)가 단일 조성물에 다수의 화합물 또는 활성 성분을 함유할 수 있거나 또는 분할된 약리학적으로, 생물학적, 치료학적, 또는 화학적 유효량을 함유할 수 있기 때문에 조성물이 투여 단위 형태로 사용될 때 상기 양보다 적을 수 있다. 그 다음, 총 유효량은 총 유효량의 활성 성분을 함유하는 누적 단위로 투여될 수 있다.
- [0128] 본 발명의 펩티드의 치료학적 유효량은 환자에게 투여될 때 항-세포사멸 활성(anti-apoptotic activity) 및/또는 항-염증 활성(anti-inflammatory activity)을 발휘할 수 있는 양이다. 본 발명의 펩티드의 항-세포사멸 활성을 검출하기 위한 분석은 프로피디움 요오드화물(propidium iodide) 및 이티디움 브로마이드(ethidium bromide), Annexin V 분석(Annexin V assays), TUNEL 분석(TUNEL assays) 등과 같은 특정 형광색소로 DNA를 염색하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않고; 이러한 분석의 특정 비-제한적 예는 하기 실시예에 제시되어 있다. 펩티드의 항염증 활성을 검출하기 위한 분석법은 또한 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0129] 비록 본 발명의 펩티드의 적절한 투여량은 투여 경로, 연령, 체중, 성별 또는 환자의 상태에 따라 달라지고, 결국 의사에 의해 결정되어야 하지만, 성인 인간에게 적합한 투여량(예를 들어, 정맥내 투여 시)은 일반적으로 약 2-6 mg 체중, 바람직하게는 약 2-4 mg/kg일 수 있다.
- [0130] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 하나 이상의 부형제 또는 희석제를 포함한다. 한 구체예에서, 하나 이상의 화합물, 또는 이들 화합물의 용매화물, 또는 염.
- [0131] 본 명세서에 사용된 용어 “약학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt)”은 살아있는 유기체에 주로 무독성인 염을 의미한다. 전형적인 약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 화합물과 약학상 허용되는 무기산 또는 유기산의 반응에 의해 제조된 염을 포함한다. 이러한 염은 또한 산 부가염으로 알려져 있다.
- [0132] 화합물 및 활성 성분을 포함하는 조성물은 선택된 생물학적 시스템(selected biological systems)으로 활성 성분을 전달하고 전달 성분(delivery agent) 없이 활성 성분을 투여하는 것과 비교하여 활성 성분의 증가 또는 개

선된 생체이용률(bioavailability)에서 유용성을 갖는다. 일정 기간 동안 더 많은 활성 성분을 전달하거나, 특정 기간(예를 들어 더 빠르거나 지연된 전달에 영향을 미치기 위해) 또는 일정 기간(예를 들어 지속 전달)에 활성 성분을 전달함으로써 전달을 개선할 수 있다.

- [0133] 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 다르다.
- [0134] 약학적 조성물은 경구(oral), 복강내(intraperitoneal), 비경구(parenteral), 정맥내(intravenous), 근육내(intramuscular), 피하(subcutaneous), 경피(transdermal), 척수강내(intrathecal), 국소(topical), 직장(rectal), 협측(buccal), 흡입(inhalational) 또는 비강(intranasal)을 포함하나 이에 제한되지 않고, 임의의 통상적이고 적절한 경로에 의해 국소(locally) 또는 전신으로(systemically) 투여될 수 있다.
- [0135] 주사의 경우, 본 발명의 화합물은 수용액(aqueous solution), 바람직하게는 행크 용액(Hank's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 또는 생리식염수 완충액과 같은 생리학적으로 양립가능한 완충액으로 제형화될 수 있다. 경정막 투여의 경우, 투과되는 장벽에 적합한 침투제(penetrant)가 제제로 사용된다. 이러한 침투제, 예를 들어 DMSO, 또는 폴리에틸렌 글리콜은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.
- [0136] 경구로 사용할 수 있는, 약학적 조성물은, 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐(push-fit capsule) 뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제(plasticizer)로 만들어진 부드러운 캡슐을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및, 선택적으로, 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0137] 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정제를 첨가할 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 선택한 투여 경로에 적합한 용량이어야 한다.
- [0138] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르제(elixirs)와 같은 경구 액체 제제에 혼입될 수 있다. 더욱이, 이들 화합물을 함유하는 제형은 사용 전에 물 또는 기타 적합한 매개체(vehicle)로 체질(constitution)하기 위한 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 소르비톨 시럽(sorbitol syrup), 메틸 셀룰로스(methyl cellulose), 포도당/설탕 시럽(glucose/sugar syrup), 젤라틴(gelatin), 하이드록시에틸셀룰로스(hydroxyethylcellulose), 카르복시메틸 셀룰로스(carboxymethyl cellulose), 알루미늄 스테아레이트 겔(aluminum stearate gel), 및 수소화된 식용 지방과 같은 현탁제(suspending agent); 레시틴(lecithin), 소르비탄 모노올레에이트(sorbitan monooleate) 또는 아카시아(acacia)와 같은 유화제; 아몬드 오일, 분획된 코코넛 오일(fractionated coconut oil), 유성 에스테르(oily ester), 프로필렌 글리콜(propylene glycol) 및 에틸 알코올(ethyl alcohol)과 같은 비수성 매개체(nonaqueous vehicles)(식용 오일을 포함할 수 있음); 및 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 및 소르브산과 같은 방부제(preservative)와 같은 통상적인 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0139] 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩티드는 적절한 추진제(propellant), 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄(dichlorodifluoromethane), 트리클로로플루오로메탄(trichlorofluoromethane), 디클로로-테트라플루오로에탄(dichloro-tetrafluoroethane) 또는 이산화탄소(carbon dioxide)를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 제공 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기(insufflator)에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 펩티드 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다.
- [0140] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 국소(topical) 및 병변내(intralesional) 적용에 유용하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “국소”는 “특정 표면 부위에 관련된”, 예를 들어, 피부와 점막, 및 표면의 특정 부위에 도포된 국소제는 도포된 부위에만 영향을 미친다. 펩티드/펩티드 유사체의 제형은 겔, 연고(ointment), 크림, 에멀전, 경피 패치(transdermal patch)를 포함하는 서방성 제형(sustained release formulation)으로서 국소 투여될 수 있고, 리포솜 및 약물의 국소 투여에 적합한 임의의 다른 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 약학적 조성물은 또한 겔상 담체 또는 부형제의 적합한 고체를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘(calcium carbonate), 인산칼슘(calcium phosphate), 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0141] 본 발명의 조성물은, 원하는 경우, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 FDA 승인 키트와 같은 팩 또는 디스펜서 장치(dispenser device)로 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어, 블리스터 팩(b blister pack)과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 지침이 포함될 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형식의 용기와 관련된 고지에 의해 수용될 수도 있으며, 이러한 고지는 조성물의 형태 또는 인간 또는 수의학적 투여에 대한 기관의 승인을 반영한다. 예를 들어, 그러한 통지는 미국 식품의약국(FDA)에서 처방약에 대해 승인된 라벨 또는 승인된 제품 삽입물(product insert)에 대한 것일 수 있다. 상용할 수 있는 약학적 담체에 제형화된 본 발명의 제제를 포함하는 조성물은 또한 제조되고, 적절한 용기에 둘 수 있으며, 상기 추가로 상세히 기재된 바와 같이 지시된 상태의 치료를 위해 라벨링될 수 있다.
- [0142] 본원에서 사용된 용어 “약”은 $\pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0143] 용어 “포함하다(comprises)”, “포함하는(comprising)”, “포함한다(includes)”, “포함하는(including)”, “가지는(having)” 및 이들의 결합체는 “포함하지만 이에 제한되지 않는(including but not limited to)”을 의미한다.
- [0144] “~로 구성된(consisting of)”이라는 용어는 “포함하고 제한되는(including and limited to)”을 의미한다.
- [0145] “본질적으로 구성되는(consisting essentially of)”이라는 용어는 조성물, 방법 또는 구조가 추가 성분, 단계 및/또는 부분을 포함할 수 있지만, 추가 성분, 단계 및/또는 부분이 청구된 조성물, 방법 또는 구조의 기본적인 고 신규한 특성을 실질적으로 변경하지 않는 경우에만 의미한다.
- [0146] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수형 “a”, “an” 및 “the”는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 예를 들어, 용어 “화합물(a compound)” 또는 “적어도 하나의 화합물(at least one compound)”은 이들의 혼합물을 포함하는 복수의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0147] 본 출원 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 구체예는 범위 형식(range format)으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의성과 간결성을 위한 것이며 본 발명의 범위(scope)에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위(range)에 대한 기재는 가능한 모든 하위 범위뿐만 아니라 해당 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주된다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 해당 범위내의 개별 숫자뿐만 아니라 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위를 구체적으로 개시한 것으로 간주된다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.
- [0148] 수치 범위(numerical range)가 본 명세서에 표시될 때마다, 표시된 범위 내의 임의의 인용된 숫자(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 첫번째 지시 숫자와 두번째 지시 숫자 사이의 “ranging/ranges between” 문구와 첫 번째 지시 숫자로부터 “ranging/ranges from” 두 번째 지시 숫자로 “to”는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 첫 번째 및 두 번째 지시 숫자와 그 사이의 모든 분수 및 정수를 포함하는 것을 의미한다.
- [0149] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 “방법(method)”이라는 용어는 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야의 종사자에 의해 방식, 수단, 기술 및 절차가 공지되었거나, 또는 공지된 방식, 수단, 기술 및 절차로부터 쉽게 개발된 방식, 수단, 기술 및 절차를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 주어진 작업을 수행하기 위한 방식, 수단, 기술 및 절차를 의미한다.
- [0150] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “치료하는(treating)”은 병태(condition)의 진행을 폐지(abrogating), 실질적으로 억제(inhibiting), 감속(slowing) 또는 역전(reversing)시키거나, 병태의 임상적 또는 미적 증상을 실질적으로 개선(ameliorating)하거나, 또는 병태의 임상적 또는 미적 증상의 출현을 실질적으로 예방하는 것을 포함한다.
- [0151] 명확성을 위해, 별도의 구체예의 맥락에서 설명된, 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 구체예에서 조합하여 제공될 수 있다는 것이 이해된다. 반대로, 간결함을 위해, 단일 구체예의 맥락에서 설명된, 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 하위 조합으로 또는 본 발명의 다른 개시된 구체예에서 적절한 것으로 제공될 수 있다. 다양한 구체예의 맥락에서 설명된 특정 기능은 구체예가 그러한 요소 없이 작동하지 않는 경우를 제외하고, 이러한 구체예의 필수 특징으로 간주되어서는 안된다.
- [0152] 상기에서 기술되고 하기 청구항 섹션에서 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 구체예 및 측면은 하기 실시예에서 실험적 뒷받침으로 알아낼 수 있다.

[0153] 실시예

[0154] 이제 위의 설명과 함께 비제한적인 방식으로 본 발명의 일부 구체예를 보여주는 하기 실시예를 참조한다.

[0155] 일반적으로, 여기에서 사용된 명명법 및 본 발명에서 사용된 실험 절차는 분자, 생화학적, 미생물학적 및 재조합 DNA 기술을 포함한다. 이러한 기술은 문헌에 자세히 설명되어 있다. 예를 들어, “Molecular Cloning: A lab Manual” Sambrook et al., (1989); “Current Protocols in Molecular Biology” Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994); Ausubel et al., “Current Protocols in Molecular Biology”, John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland(1989); Perbal, “A Practical Guide to Molecular Cloning”, John Wiley & Sons, New York(1988); Watson et al., “Recombinant DNA”, Scientific American Books, New York; Birren et al. (eds) “Genome Analysis: A Laboratory Manual Series”, Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998); 미국 특허. 제4,666,828호; 제4,683,202호; 제4,801,531호; 제5,192,659호 및 제5,272,057호에서 명시된 방법론; “Cell Biology: A Laboratory Handbook”, Volumes I-III Cellis, J. E., ed. (1994); “Culture of Animal Cells - A Manual of Basic Technique”, by Freshney, Wiley-Liss, N.Y.(1994), Third Edition; “Current Protocols in Immunology” Volumes I-III Coligan J. E., ed. (1994); Stites et al. (eds), “Basic and Clinical Immunology” (8th Edition), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell and Shiigi (eds), “Selected Methods in Cellular Immunology”, W. H. Freeman and Co., New York(1980) 참조; 이용가능한 면역분석은 특허 및 과학 문헌에 광범위하게 기술되어 있다, 예를 들어, 미국 특허. 제 3,791,932호; 제3,839,153호; 제3,850,752호; 제3,850,578호; 제3,853,987호; 제3,867,517호; 제3,879,262호; 제3,901,654호; 제3,935,074호; 제3,984,533호; 제3,996,345호; 제4,034,074호; 제4,098,876호; 제4,879,219호; 제5,011,771호 및 제5,281,521호 참조; “Oligonucleotide Synthesis” Gait, M. J., ed. (1984); “Nucleic Acid Hybridization” Hames, B. D. 및 Higgins S. J., eds.(1985); “Transcription and Translation” Hames, B. D. 및 Higgins S. J., eds.(1984); “Animal Cell Culture” Freshney, R.I., ed.(1986), “Immobilized Cells and Enzymes” IRL Press, (1986), “A Practical Guide to Molecular Cloning” Perbal, B., (1984) 및 “Methods in Enzymology” Vol. 1-317, Academic Press, “PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications”, Academic Press, San Diego, CA(1990); Marshak et al., “Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual” CSHL Press(1996); 이들 모두는 여기에서 완전히 설명된 것처럼 참조로 포함된다. 기타 일반 참조는 이 문서 전체에 제공된다. 그 안에 있는 절차는 당업계에 잘 알려진 것으로 믿어지며 독자의 편의를 위해 제공된다. 그 안에 포함된 모든 정보는 참조로 여기에 포함된다.

[0156] 실시예 1

[0157] 방법:

[0158] 텍사메타손(Dexamethasone)은 면역 세포와 림프 골수 조직(lymphomyeloid tissues)의 세포사멸을 유도하는 코르티코 스테로이드(corticosteroid) 약물이다. BALB/c 마우스를 사용하여 세포사멸로부터 림프구 세포를 구하는 후보 펩티드의 능력을 조사하였다. 마우스에 100 μ g의 텍사메타손을 복강내(IP) 주사했다. 텍사메타손-처리된 마우스는 텍사메타손 처리 직후 및 24시간 후에 후보 펩티드(200 μ g 펩티드/마우스)를 정맥내(IV) 주사했다. 첫 번째 처리 후 48시간 후에 마우스를 희생시켰다. 비장(spleen)과 흉선(thymus)의 중량을 측정하고 두 장기의 전체 세포 계수를 수행했다.

[0159] 스크린에 사용된 펩티드는 서열번호: 1 내지 13이었다. 서열번호: 42의 펩티드를 양성 대조군으로 사용했다. 서열번호: 35 내지 41에 제시된 펩티드를 음성 대조군으로 사용했다.

[0160] 결과:

[0161] 결과는 표 3 및 표 4에 요약되어 있다.

표 3

서열번호:	정상(Normal)	이중 에너지 방사선 흡수 계측(DEXA)	42	13	11	12	3	4	8	9	10	1	2	6	7	5
비장 중량(Spleen Weight)	100%	62%	79%	82%	81%	89%	85%	77%	76%	76%	84%	89%	89%	80%	84%	81%

비장 세포 수(Spleen Cell number)	100%	59%	78%	84%	91%	85%	79%	82%	82%	82%	85%	82%	85%	80%	82%	91%
흉선 중량(Thymus Weight)	100%	44%	47%	49%	52%	63%	60%	55%	53%	55%	56%	59%	61%	48%	72%	52%
흉선 세포 수(Thymus Cell number)	100%	23%	34%	44%	49%	51%	33%	31%	30%	31%	33%	28%	25%	23%	29%	49%
평균(Average)	100%	47%	59%	65%	68%	72%	64%	61%	60%	61%	65%	65%	65%	58%	67%	68%

표 4

서열번호:	서열번호: 37	서열번호: 39	서열번호: 35	서열번호: 36	서열번호: 40	서열번호: 41	서열번호: 38
비장 중량(Spleen Weight)	69%	69%	62%	64%	72%	69%	67%
비장 세포 수(Spleen Cell number)	77%	73%	65%	69%	72%	61%	66%
흉선 중량(Thymus Weight)	48%	50%	42%	43%	41%	49%	50%
흉선 세포 수(Thymus Cell number)	24%	27%	39%	40%	34%	25%	24%
평균(Average)	55%	55%	52%	54%	55%	51%	52%

[0163]

[0164]

[0165]

[0166]

[0167]

[0168]

텍사메타손은 비장과 흉선의 중량 감소와 비장 세포 수의 약 50% 감소를 유도했다. 흉선 세포 수는 정상 마우스에 비해 거의 60% 감소했다.

표 3의 모든 펩티드는 서열번호: 42에 비해 상당한 개선을 보였다. 표 4의 모든 펩티드는 서열번호: 42와 비교하여 감소된 효과를 나타냈다.

비록 본 발명이 특정 구체예와 관련하여 설명되었더라도, 많은 대안, 수정 및 변형이 당업자에게 명백할 것이 분명하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 정신(spirit)과 넓은 범위에 속하는 그러한 모든 대안, 수정 및 변형을 포함하도록 의도된다.

본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조에 의해 여기에 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로, 참조에 의해 그 전체가 명세서에 포함된다. 또한, 본 명세서에서 참조의 인용 또는 식별은 그러한 참조가 본 발명에 대한 선행 기술로서 이용 가능하다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 섹션 제목이 사용되는 범위 내에서 반드시 제한적인 것으로 해석되어서는 안 된다.

또한, 본 출원의 우선권 문서는 그 전체가 참고로 여기에 포함된다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Immunity Pharma Ltd.

OVADIA, Eran

BEN-SHIMON, Avi

COHEN, Ilana

<120> PEPTIDE COMPOUNDS AND METHODS OF TREATING DISEASES USING SAME

<130> 84727

<150> IL 272074
 <151> 2020-01-15
 <160> 45
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)
 <400> 1

Leu Pro Pro Leu Xaa Tyr Pro

1 5
 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)
 <400> 2

Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Xaa

1 5
 <210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X is D-leucine
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> C terminal amidated

<400> 3

Xaa Pro Pro Leu Xaa Tyr Xaa

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-proline

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> C terminal amidated

<400> 4

Xaa Pro Leu Xaa Tyr

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> C terminal amidated

<400> 5

Xaa Pro Pro His Xaa Tyr

1 5

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X is D-leucine

<400> 6

Leu Pro Pro Xaa Pro Tyr Pro

1 5

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> dimethylproline

<400> 7

Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 8
 Leu Pro Pro Val Pro Tyr Pro
 1 5
 <210> 9
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 9
 Leu Pro Pro Ser Pro Tyr Pro
 1 5
 <210> 10
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 10
 Leu Pro Pro His Pro Tyr Pro
 1 5
 <210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><
 223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X is D-leucine
 <400> 11

Xaa Pro Pro His Pro Tyr Pro

1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 12

Xaa Pro Xaa Leu Ala Tyr Pro

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> dimethylproline

<400> 13

Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 14

Leu Pro Xaa Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 15

Leu Xaa Pro Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 16

Leu Pro Pro Ala Pro Tyr Pro

1 5

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<

222> (7)..(7)

<223> X is D-proline

<400> 17

Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Xaa

1 5
 <210> 18
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Acetylated
 <400> 18

Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Pro

1 5
 <210> 19
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 19

Leu Pro Pro Asn Pro Tyr Pro

1 5
 <210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 20

Pro Pro Leu Ala Tyr

1 5
 <210> 21
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 21

Leu Pro Pro Leu Tyr Tyr Pro

1 5

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 22

Leu Pro Pro Leu His Tyr Pro

1 5

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 23

Leu Pro Pro Leu Leu Tyr Pro

1 5

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

Leu Pro Pro Leu Pro Phe Pro

1 5

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-arginine

<400> 25

Xaa Pro Pro Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 26

Leu Pro Pro Thr Pro Tyr Pro

1 5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 27

Leu Pro Pro Leu Pro Trp Pro

1 5

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X is D-valine

<400> 28

Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X is D-aspartic acid
 <400> 29
 Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
 1 5
 <210> 30
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 30
 Pro Pro His Pro Tyr
 1 5
 <210> 31
 <211> 7

 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 31
 Leu Pro Pro His Pro Tyr Pro
 1 5
 <210> 32
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X is D-leucine
 <400> 32
 Xaa Pro Pro His Ala Tyr Pro

1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 33

Xaa Xaa Pro Leu Ala Tyr Pro

1 5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X is D-proline

<400> 34

Leu Pro Xaa Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 35

Leu Pro Pro His Xaa Tyr Pro

1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 36

Xaa Pro Pro His Xaa Tyr Pro

1 5

<210

> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Acetylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> C terminal amidated

<400> 37

Pro Pro Leu Xaa Tyr

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 38

Xaa Pro Pro Leu Xaa Tyr Pro

1 5

<210> 39

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 39

Xaa Pro Pro Leu Xaa Tyr

1 5

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<400> 40

Xaa Pro Pro Leu Ala Tyr

1 5

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is D-leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X is 2-Aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 41

Xaa Pro Pro Leu Ala Tyr Xaa

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Pro Pro Leu Pro Tyr

1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Leu Pro Pro Leu Ala Tyr Pro

1 5

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is either leucine, d-leucine, d-valine, d-arginine or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is either dimethylproline (dMP), proline, a-aminoisobutyric acid (Aib) or d-proline;

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X is either dimethylproline (dMP), proline, Aib or d-proline

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (4)..(4)

<223> X is either histidine, serine, valine, leucine, d-leucine or threonine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is either proline or alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X is either tyrosine, d-valine, d-aspartic acid, tryptophan or
phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X is either proline, dMP, d-proline or absent

<400> 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5