

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2019-0140438
(43) 공개일자 2019년12월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7105 (2006.01) **A61K 31/4995** (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) **C12Q 1/6886** (2018.01)
G01N 33/50 (2017.01) **G01N 33/574** (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7105 (2013.01)
A61K 31/4995 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7028241
(22) 출원일자(국제) 2018년02월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/020124
(87) 국제공개번호 WO 2018/160636
국제공개일자 2018년09월07일
- (30) 우선권주장
62/464,811 2017년02월28일 미국(US)
62/542,241 2017년08월07일 미국(US)
- (71) 출원인
에피자임, 인코포레이티드
미국 02139 메사추세츠주 캄브리지 4th 플로어 테크놀로지 스퀘어 400
- (72) 발명자
그라씨안, 알렉산드라 로즈
미국, 메사추세츠 02139, 하이랜드 애비뉴 캄브리지 25에이
- 드류, 엘리슨**
미국, 메사추세츠 02476, 플로렌스 애비뉴 알링턴 254
- (74) 대리인
허용특

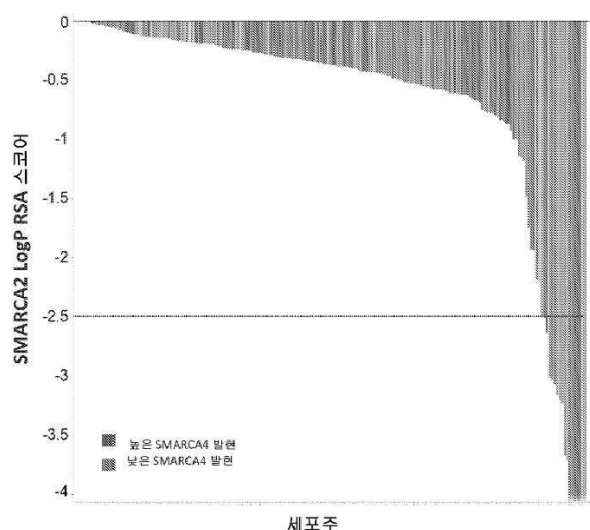
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 SMARCA2의 저해

(57) 요약

본 개시 내용은 장애, 예를 들어 특정 암과 같은 증식성 장애의 치료에 유용한 치료 방식, 예를 들어 전략, 치료 방법, 환자 계층화 방법, 조합, 및 조성물을 제공한다. 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2 길항제를 이용하여 세포 증식성 장애, 예를 들어 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소, 또는 작용의 손실을 갖는 암의 치료를 위한 치료 방식, 방법, 전략, 조성물, 조합 및 투여형을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/713 (2013.01)

C12Q 1/6886 (2018.05)

G01N 33/5011 (2013.01)

G01N 33/57484 (2013.01)

G01N 33/6893 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

G01N 2500/04 (2013.01)

G01N 2800/52 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타내는 세포 내에서 SMARCA2 활성을 조절하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 세포는 생체 내, 생체 외, 시험관 내, 또는 동일체 내(in situ)에 존재하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 세포는 대상체 내에 존재하고, 상기 방법은 SMARCA2 길항제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 생체 외 또는 시험관 내에 존재하고, 여기서 상기 세포는 종양을 갖는 대상체로부터 분리 또는 유도되는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 종양은 악성인 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 종양은 전이성인 방법.

청구항 7

치료학적 유효량의 SMARCA2 길항제를 대상체에게 또는 대상체의 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 상기 대상체 또는 대상체의 세포는, 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시, SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타내는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 대조군 수준은 암을 갖지 않은 대상체에서 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 세포 또는 대상체 내에서 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 기반으로 하여, SMARCA2 길항제를 세포 또는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

대상체에서 암 세포 내 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준을 탐지하는 단계,

암 세포 내에서 탐지된 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준을 대조군 또는 참조 수준에 비교하는 단계

를 포함하는, SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 대한 후보자로서 암을 갖는 대상체를 확인하는 방법으로서,

여기서 암 세포 내 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준이 대조군 또는 참조 수준에 비해 감소된 경우, 상기 대상체는 SMARCA2 길항제를 이용하는 치료에 대한 후보자로서 확인되는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 방법은 대상체로부터 암 세포를 포함하는 샘플을 수득하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 12

암 세포 내에서 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준을 탐지하는 단계,

암에서 탐지된 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준을 대조군 또는 참조 수준에 비교하는 단계

를 포함하는, SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 민감한 암 세포의 확인 방법으로서,

여기서 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준이 대조군 또는 참조 수준에 비교시 감소된 경우, 상기 세포는 SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 민감한 것으로서 확인되는 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA4 활성 또는 작용의 대조군 또는 참조 수준은 암 세포와 동일한 기원의 건강한 세포에서 관찰 또는 예측되는 SMARCA4의 수준인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 저해하거나, 또는 SMARCA2 활성을 제거하는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 저해하거나, 또는 SMARCA2 활성을 제거하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 선택적 SMARCA2 길항제인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는, SMARCA4 활성보다 SMARCA2 활성을 적어도 2배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 1000배, 적어도 10000배, 또는 적어도 100000배 더 효율적으로 저해하는 것인 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 SMARCA4를 저해하지 않는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 헬리카제 도메인을 표적화하는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 ATP아제 도메인을 표적화하는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 브로모도메인 활성을 표적화하지 않는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA4의 활성 감소는 유전적 돌연변이에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA4의 활성 감소는 후성적(epigenetic) 변경에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA4의 활성 감소는 SMARCA4 유전자 전사에서의 감소, SMARCA4 유전자 전사물 번역에서의 감소, 번역 후 변형, 단백질-단백질 상호작용의 손실, 또는 이들의 조합에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2 저해제인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 안티센스 RNA, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN), 항체, 항체 절편 및 항체 모방체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제15항 및 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SMARCA2 길항제는 PFI-3인 방법.

청구항 28

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제로서, 상기 대상체 또는 대상체의 세포가 SMARCA4의 활성 또는 작용의 대조군 수준에 비교시, SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타내는 SMARCA2 길항제.

청구항 29

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약으로서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제로서, 상기 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA4의 활성 또는 작용의 대조군 수준에 비교시, SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타내는 SMARCA2 길항제.

청구항 30

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 SMARCA2 길항제의 용도로서, 상기 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA4의 활성 또는 작용의 대조군 수준에 비교시, SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타내는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 2월 28일 출원된 미국 가출원 62/464,811, 및 2017년 8월 7일 출원된 62,542,241에 대한 이익 및 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시 내용은 암 치료를 위한 SMARCA2의 조절(예를 들어, 저해)에 관한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 개시 내용은 장애, 예를 들어 특정 암과 같은 증식성 장애의 치료에 유용한 치료 방식, 예를 들어 전략, 치

료 방법, 환자 계층화 방법, 조합, 및 조성물을 제공한다. 본 개시 내용의 일부 양태는 특정 바이오마커(biomarker)와 연관된, 세포 증식성 장애, 예를 들어 암의 치료를 위한 치료 방식, 방법, 전략, 조성물, 조합, 및 투여형, 또는 바이오마커의 탐지를 기반으로 한 환자 계층화 방법을 제공한다.

- [0006] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소(예를 들어, SMARCA4의 작용 손실)를 나타내는 세포 내에서 SMARCA2 활성을 조절(예를 들어, 저해)하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0007] 본 개시 내용의 일부 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법을 제공하며, 이는 치료학적 유효량의 SMARCA2 길항제(antagonist)를 대상체 또는 대상체의 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 대상체의 세포는 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0008] 본 개시 내용의 일부 양태는 세포 또는 대상체에서 암 치료에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제에 관한 것이며, 여기서 세포 또는 대상체는 대조군 수준의 SMARCA2의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0009] 본 개시 내용의 일부 양태는 세포 또는 대상체에서 암 치료를 위한 의약으로서의 용도를 위한 SMARCA2 길항제에 관한 것으로, 세포 또는 대상체는 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0010] 본 개시 내용의 일부 양태는 세포 또는 대상체에서 암의 치료를 위한 의약의 제조에서 SMARCA2 길항제의 용도에 관한 것으로, 세포 또는 대상체는 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0011] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2의 활성 저해 방법을 제공하며, 이는 SMARCA2 효소를 SMARCA2 길항제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 효소는 세포, 예를 들어 암 세포 내에 존재하며, 방법은 세포를 SMARCA2 저해제와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0012] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2의 활성 저해에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제를 제공하며, 여기서 SMARCA2 길항제는 SMARCA2 효소와 접촉된다. 일부 구현예에서, SMARCA2 효소는 세포 내, 예를 들어 암 세포 내에 존재하며, 여기서 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0013] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2의 활성을 저해하기 위한 의약으로서의 용도를 위한 SMARCA2 길항제를 제공하고, 여기서 의약은 SMARCA2 효소와 접촉된다. 일부 구현예에서, SMARCA2 효소는 세포 내, 예를 들어 암 세포 내에 존재하며, 여기서 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0014] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2의 활성을 저해하기 위한 의약 제조에서 SMARCA2 길항제의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 SMARCA2 효소와 접촉되어야 한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 효소는 세포 내, 예를 들어 암 세포 내에 존재하며, 여기서 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0015] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료학적 유효량의 SMARCA2 길항제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법을 제공하며, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0016] 본 개시 내용의 일부 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제를 제공하며, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0017] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약으로서의 용도를 위한 SMARCA2 길항제를 제공하며, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0018] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약 제조에서의 SMARCA2 길항제의 용도를 제공하며, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 바이오마커는 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소이다. 특정 구현예에서, 바이오마커는 SMARCA4 작용의 손실이다.
- [0020] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 민감한 대상체를 확인하는 방법을 제공하며, 이는

대상체에서 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 탐지하는 단계 및 SMARCA2 길항제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체는 암을 갖고, 암의 징후 또는 증상에서의 개선은 SMARCA2 길항제에 대한 대상체 또는 대상체의 암 세포의 민감성을 나타낸다.

- [0021] 일부 구현예에서, 대조군 수준은 암을 갖지 않는 대상체에서 SMARCA4의 활성 수준이다.
- [0022] 일부 구현예에서, 대상체는 임상 시험에서의 참여자이다. 일부 구현예에서, 임상 시험에서 대상체의 참여에 대한 기준은 상기 대상체 또는 상기 대상체의 세포에서 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소, 또는 SMARCA4 작용의 손실이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 본 개시 내용은 SMARCA4 작용의 손실을 나타내는 세포 내 SMARCA2 활성을 저해하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.
- [0024] 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, SMARCA2 활성은 ATP아제 활성이다.
- [0025] 본 명세서에 개시된 방법, 용도, 또는 의약의 특정 구현예에서, SMARCA2 활성은 브로모도메인 활성이 아니다.
- [0026] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 방법은 세포를 SMARCA2 길항제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 생체 내, 생체 외, 시험관 내, 또는 동일계 내(in situ)에 존재한다. 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 세포는 대상체 내에 존재한다.
- [0027] 일부 구현예에서, 세포는 생체 외 또는 시험관 내에 존재한다. 추가의 구현예에서, 세포는 암을 갖는 대상체로부터 분리 또는 유도된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 종양은 악성이다. 일부 구현예에서, 종양은 전이성이다.
- [0029] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 방법은 SMARCA2 길항제를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0030] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA4를 조절하지 않는다. 예를 들어, SMARCA2 길항제는 SMARCA4를 저해하지 않는다.
- [0031] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 헬리카제 도메인을 표적화한다.
- [0032] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 ATP아제 도메인을 표적화한다.
- [0033] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 바이오도메인 활성을 표적화하지 않는다.
- [0034] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 유전적 돌연변이에 의해 유발된다.
- [0035] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 후성적 (epigenetic) 변경에 의해 유발된다.
- [0036] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 SMARCA4 유전자 전사, SMARCA4 유전자 전사물 번역, 또는 이들의 조합에서의 감소에 의해 유발된다.
- [0037] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 안티센스 RNA, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN), 항체, 항체 절편 및 항체 모방체(mimetic)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0038] 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2 저해제이다. 특정 구현예에서, SMARCA2 저해제는 선택적인 SMARCA2 저해제이다.
- [0039] 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 세포는 대상체 내에 존재하며, 방법은 SMARCA2 저해제를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0040] 본 개시 내용의 특정 구현예에 있어서, SMARCA2 저해제는 SMARCA2의 ATP아제 활성을 저해한다.
- [0041] 본 개시 내용의 특정 구현예에 있어서, SMARCA2 저해제는 SMARCA2의 ATP아제 활성을 선택적으로 저해한다.
- [0042] 일부 양태에서, 본 발명의 개시 내용은, 치료를 필요로 하는 대상체에서 SMARCA2 활성을 저해하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 특징으로 하며, 여기서 대상체는 SMARCA4 작용의 손실에 의해 특징지어지는 암을 갖는다.
- [0043] 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2 저해제이다. 일부 구현예에서, SMARCA2 저해제는 BMCL 2968, I-BET151, JQ1, 및 PFI-3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, SMARCA2 저해제는 PFI-3이다.
- [0044] 일부 양태에서, 본 발명의 개시 내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 SMARCA2 활성, 예를 들어 SMARCA2 헬리

카제 활성 또는 SMARCA2 ATP아제 활성을 저해하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 특징으로 하고, 여기서 대상체는 SMARCA4 작용의 손실에 의해 특징지어지는 암을 갖는다.

- [0045] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타내는 세포 내에서 SMARCA2 활성을 조절하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 세포는 생체 내, 생체 외, 시험관 내, 또는 동일계 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 세포는 대상체 내에 존재하고, 본 발명은 SMARCA2 길항제를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 생체 외 또는 시험관 내이고, 여기서 세포는 종양을 갖는 대상체로부터 분리 또는 유도된다. 일부 구현예에서, 종양은 악성이다. 일부 구현예에서, 종양은 전이성이다.
- [0046] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료학적 유효량의 SMARCA2 길항제를 대상체 또는 대상체의 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 세포는 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0047] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제를 제공하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 세포는 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0048] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약으로서의 용도를 위한 SMARCA2 길항제를 제공하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 세포는 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0049] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약 제조에서의 SMARCA2 길항제의 용도를 제공하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 세포는 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0050] 일부 구현예에서, 대조군 수준은 암을 갖지 않는 대상체에서 SMARCA4의 활성 또는 작용의 수준이다. 일부 구현예에서, 방법은 세포 또는 대상체에서 SMARCA4의 감소된 활성 또는 작용을 기반으로, SMARCA2 길항제를 세포 또는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0051] 본 개시 내용의 일부 양태는, 대상체에서 암 세포 내 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준을 탐지하는 단계, 암 세포 내에서 탐지된 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준을 대조군 또는 참조 수준에 비교하는 단계를 포함하는, SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 대한 후보자로서, 암을 갖는 대상체를 확인하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포 내 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준이 대조군 또는 참조 수준에 비해 감소된 경우, 그 대상체는 SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 대한 후보자로서 확인된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 대상체로부터의 암 세포를 포함하는 샘플을 수득하는 단계를 포함한다.
- [0052] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 민감한 암 세포의 확인 방법을 제공하며, 이는 암 세포에서 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준을 탐지하는 단계, 암에서 탐지된 SMARCA4의 활성 또는 작용의 수준을 대조군 또는 참조 수준에 비교하는 단계를 포함하고, 여기서 SMARCA4의 활성 또는 작용 수준이 대조군 또는 참조 수준에 비교시 감소된 경우, 세포는 SMARCA4 길항제를 이용한 치료에 민감한 것으로서 확인된다. 일부 구현예에서, SMARCA4 활성 또는 작용의 대조군 또는 참조 수준은 암 세포와 동일한 기원의 건강한 세포에서 관찰 또는 예측되는 SMARCA4의 수준이다.
- [0053] 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 저해하거나, SMARCA2 활성을 없앤다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 저해하거나, SMARCA2 활성을 없앤다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 선택적 SMARCA2 길항제다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA4 활성보다 적어도 2 배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 1000배, 적어도 10000배, 또는 적어도 100000배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA4를 저해하지 않는다.
- [0054] 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 헬리카제 도메인을 표적화한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 ATP아제 도메인을 표적화한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 브로모도메인 활성을 표적화하지 않는다.
- [0055] 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 유전자 돌연변이에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성

감소는 후성적 변경에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 SMARCA4 유전자 전사에서의 감소, SMARCA4 유전자 전사물 번역에서의 감소, 번역후 변형, 단백질-단백질 상호작용의 손실, 또는 이들의 조합에 의해 유발된다.

- [0056] 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 소분자 SMARCA2 저해제이다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 안티센스 RNA, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, 전사 활성화-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN), 항체, 항체 절편 및 항체 모방체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0057] 상기 임의의 양태 및 구현예는 임의의 기타 양태 또는 구현예와 조합될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 기타 다른 특징 및 장점은 하기 도면, 상세한 설명, 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

과제의 해결 수단

- [0059] 본 개시 내용은, SMARCA4의 활성 또는 작용 감소(예를 들어, SMARCA4의 작용의 손실)와 연관된, 세포 증식성 장애, 예를 들어 암의 치료를 위한 치료 방식, 방법, 전략, 조성물, 조합, 및 투여형을 제공한다. 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소, 또는 작용의 손실의 탐지를 기반으로 한 환자 계층화 방법을 제공한다.
- [0060] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소(예를 들어, SMARCA4 작용의 손실)를 나타내는 세포 내에서 SMARCA2 활성을 조절하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.
- [0061] 일부 양태에서, 본 개시 내용은, 치료학적 유효량의 SMARCA2 길항제를 대상체 또는 대상체의 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0062] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제를 특징으로 한다.
- [0063] 일부 양태에서, 본 개시 내용은, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료용 의약으로서의 용도를 위한 SMARCA2 길항제를 특징으로 한다.
- [0064] 일부 양태에서, 본 개시 내용은, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료용 의약의 제조에서 SMARCA2 길항제의 용도를 특징으로 한다.
- [0065] 일부 구현예에서, 대상체 또는 대상체의 세포는, 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비하여 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 나타낸다.
- [0066] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 SMARCA2 활성을 조절하는 방법을 특징으로 하며, 이는 세포를 SMARCA2 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 세포는 SMARCA2 저해에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0067] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 SMARCA2 활성 조절에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제를 특징으로 하며, 여기서 상기 사용은 세포를 SMARCA2 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 세포는 SMARCA2 저해에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0068] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 SMARCA2의 활성 조절을 위한 의약으로서의 SMARCA2 길항제를 특징으로 하며, 여기서 상기 의약은 세포와의 접촉을 위한 것이며, 여기서 세포는 SMARCA2 저해에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0069] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 SMARCA2의 활성 조절을 위한 의약의 제조에 있어서 SMARCA2 길항제의 용도를 특징으로 하며, 여기서 상기 의약은 세포와의 접촉을 위한 것이며, 여기서 세포는 SMARCA2 저해에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0070] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 치료학적 유효량의 SMARCA2 길항제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 특징으로 하고, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0071] 일부 양태에서, 본 개시 내용은, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료에서의 사용을 위한 SMARCA2 길항제를 특징으로 하며, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0072] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약으로서의 용도를 위한 SMARCA2 길항제를 특징으로 하며, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커

를 포함한다.

- [0073] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 치료를 위한 의약의 제조에서 SMARCA2 길항제의 용도를 특징으로 하며, 여기서 대상체 또는 대상체의 세포는 SMARCA2 길항제에 민감성인 바이오마커를 포함한다.
- [0074] 일부 구현예에서, 바이오마커는 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소이다. 특정 구현예에서, 바이오마커는 SMARCA4 작용의 손실이다.
- [0075] 일부 양태에서, 본 발명의 개시 내용은 SMARCA2 길항제를 이용한 치료에 민감한 대상체의 확인 방법을 특징으로 하며, 대상체에서 대조군 수준의 SMARCA4의 활성 또는 작용에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소를 탐지하는 단계 및 SMARCA2 길항제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 암을 갖고, 암의 징후 또는 증상에서의 개선은 SMARCA2 길항제에 대한 대상체 또는 대상체의 암 세포의 민감성을 나타낸다.
- [0076] 일부 구현예에서, 대상체는 임상 시험에서의 참가자이다. 일부 구현예에서, 임상 시험에서 대상체의 참여에 대한 기준은 상기 대상체 또는 상기 대상체의 세포에서 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소, 또는 SMARCA4 작용의 손실이다.
- [0077] 일부 구현예에서, 대조군 수준은 암을 갖지 않은 대상체에서 SMARCA4의 활성 수준이다.
- [0078] 일부 구현예에서, 본 개시 내용은 SMARCA4 작용의 손실을 나타내는 세포에서 SMARCA2 활성을 저해하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.
- [0079] 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, SMARCA2 활성은 ATP아제 활성이다.
- [0080] 본 명세서에서 개시된 방법의 특정 구현예에서, SMARCA2 활성은 브로모도메인 활성이 아니다.
- [0081] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 방법은 세포를 SMARCA2 길항제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 생체 내, 생체 외, 시험관 내, 또는 동일계 내에 존재한다. 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 세포는 대상체 내에 존재한다.
- [0082] 일부 구현예에서, 세포는 생체 외 또는 시험관 내에 존재한다. 추가의 구현예에서, 세포는 암을 갖는 대상체로부터 분리 또는 유도된다.
- [0083] 일부 구현예에서, 종양은 악성이다. 일부 구현예에서, 종양은 전이성이다.
- [0084] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 방법은 SMARCA2 길항제를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0085] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA4를 조절하지 않는다. 예를 들어, SMARCA2 길항제는 SMARCA4를 저해하지 않는다.
- [0086] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 헬리카제 도메인을 표적화한다.
- [0087] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 ATP아제 도메인을 표적화한다.
- [0088] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2의 브로모도메인 활성을 표적화하지 않는다.
- [0089] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 유전자 돌연변이에 의해 유발된다.
- [0090] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 후성적 과정, 예를 들어 SMARCA4 유전자의 침묵(silencing), SMARCA4 유전자 생성물의 반감기의 전사후 또는 번역후 조절, 예를 들어 SMARCA4 전사물의 SMARCA4 단백질로의 번역의 저해, 또는 SMARCA4 단백질의 턴오버 증가에 의해 유발된다.
- [0091] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA4의 활성 감소는 SMARCA4 유전자 전사, SMARCA4 유전자 전사체 번역에서의 감소 또는 이들의 조합에 의해 유발된다.
- [0092] 본 개시 내용의 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 안티센스 RNA, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN), 항체, 항체 절편 및 항체 모방체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0093] 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 소분자 SMARCA2 저해제(예를 들어, ADP)이다. 특정 구현예에서, SMARCA2 저해제는, 예를 들어 SMARCA2는 저해하지만, SMARCA4 또는 상이한 헬리카제는 저해하지 않거나, SMARCA4보다 효율적으로 SMARCA2를 저해하는 점에서, 선택적 SMARCA2 저해제이다.

- [0094] 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 세포는 대상체 내에 존재하며, 방법은 SMARCA2 저해제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0095] 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, SMARCA2 저해제는 SMARCA2의 ATP아제 활성을 저해한다.
- [0096] 본 명세서에 개시된 방법의 특정 구현예에서, SMARCA2 저해제는 SMARCA2의 ATP아제 활성을 선택적으로 저해한다.
- [0097] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 SMARCA2 활성을 저해하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 SMARCA4 작용의 손실에 의해 특징지어지는 암을 갖는다.
- [0098] 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제는 SMARCA2 저해제이다. 일부 구현예에서, SMARCA2 저해제는 BMCL 2968, I-BET151, JQ1, 및 PFI-3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, SMARCA2 저해제는 PFI-3이다.
- [0099] 본 개시 내용의 일부 양태는, 치료를 필요로 하는 대상체에서, SMARCA2 활성, 예를 들어 SMARCA2 헬리카제 활성 또는 SMARCA2 ATP아제 활성을 저해하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 SMARCA4 작용의 손실에 의해 특징지어지는 암을 갖는다.
- [0100] **SMARCA2/SMARCA4**
- [0101] 본 개시 내용의 일부 양태는 SMARCA2가 SMARCA4-돌연변이된 암 또는 SMARCA4의 활성 또는 작용의 감소 또는 손실과 연관된 암에서 합성 치사 표적이라는 인식을 기반으로 한다. 따라서 본 개시 내용의 일부 양태는, 암 세포에서 SMARCA2를 저해함으로써 SMARCA4 작용의 손실을 나타내는 그러한 세포의 생존 및/또는 세포의 증식을 감소 또는 제거하기 위한 방법 또는 의약을 제공한다.
- [0102] SMARCA2 및 SMARCA4는 SWI/SNF 관련, 기질 회합된, 크로마틴의 액틴 의존성 조절제 및 SWI/SNF 복합체에서 상호 배타적인 패럴로그(paralog)이다. SWI/SNF 복합체는 뉴클레오솜성 구조물의 직접 조절에 의해 많은 세포 과정을 조절한다. 촉매적 하위유닛 SMARCA2 및 SMARCA4는 뉴클레오솜을 재위치시키는 ATP-의존성 헬리카제 활성을 갖는다.
- [0103] SWI/SNF 복합체 원은 약 20%의 인간 암에서 돌연변이된다(문헌 [Kardoch et al. *Nat. Genet.*, 2013, 45(6), 592-601], 전체가 참고로 본 명세서에 포함됨). 예를 들어, SMARCA4 돌연변이는 개체군 크기 및 임상적 요구를 변화시키며 다양한 범위의 암 유형에 걸쳐 일어난다.
- [0104] 하기 표 1은 특정 암 유형에서 SMARCA4 돌연변이의 빈도의 요약을 제공한다.

표 1

- [0105] 특정 암에서 SMARCA4 돌연변이

암 유형	SMARCA4 돌연변이 (%)	US 경우/년	5년의 생존(%)	예측된 SMARCA4-돌연변이 환자/년도
난소-SCCOHT	95% 초과	300 미만	33%	300 미만
방광	8%	75,000	77%	6000
위	6%	22,000	28%	1320
폐	4~5%(NSCLC)	220,000	17%	약 10,000
신경교종/GBM	2~5%	20,000	변동	약 360
두경부	4%	36,000	56%	1440
신장	3~4%(투명세포, 유두상)	64,000	72%	약 2000
자궁/자궁경부	3~4%	12,000	68%	약 400
췌장	3%	46,000	7%	1380

- [0106] 그러나, SMARCA4 발현은 또한 전사후 및 번역후 메커니즘에 의해 조절될 수 있다. 그와 같이, 돌연변이 빈도의 분석은 단지 단백질 손실을 과소평가할 수 있으며, 단지 SMARCA4의 돌연변이만의 관찰은 환자에서 SMARCA4의 활성 또는 작용의 감소 또는 손실을 과소평가할 수 있다. SMARCA4의 활성 또는 작용의 감소 또는 손실은 SMARCA4의 돌연변이를 갖지 않는 환자에서 나타날 수 있다. 이들 환자는 mRNA 또는 단백질 분석과 같은 방법에 의해 확인될 수 있다. 본 발명의 개시 내용의 일부 구현예에서, 세포 또는 조직에서 SMARCA4의 활성 또는 작용의 손실

의 탐지를 포함하는 방법은, 예를 들어 세포 또는 조직에서 발현된 단백질의 정량화를 가능하게 하는 항체-기반 분석과 같은 적합한 방법에 의해 SMARCA4 단백질 발현 수준을 분석하는 단계를 포함한다(예를 들어, 웨스턴 블롯, 면역조직화학, ELISA, 등).

SMACA2 및 SMARCA4에 대한 예시적인 서열이 하기에 제공된다:

SMARCA2

[illegible]

<p>인간 SWI/SNF 관련, 기질 회합체, 크로마틴의 액틴 의존성 조절제, 하위군 a, 열배 2(SMARCA2), 전사본 변이형 2의 mRNA 서열(GenBank 수접번호 NM_139045.3)</p> <pre> GGCTCTTCCGGGCGCCGCGGAGAGGAGGCGGCTGGGACGCTGGGCGGAGCCGAGTTTAGGAAGAGGAGG GGAGCGGCTGTGATCAATGAAGTCATATTCATAAATCTAGTCCCTCTCTCCGCTCTGTTTCTGTACTCTGAGT ACTCAGAGAGGGGAGAGATTTCAGCGAGCACATCTCTCGGAGCGAGGATTTACTCTACTGACTGGGAGAGA CAGGAGAGGGTAGATGTCCAGCGCCACAGACCTGTGGTGGGATGCCCGAGCCAGGGGCTTCGCGGGGGGCTG GGCTCTTCCCTTGGGCAATTTCTGGGCTAGTTCAGAGGAGGAGGATTCGCGAGTTCGCTCCAGAGGAT GATGGGGGCAATGCTGGAGCTGCAAGTGTCTGGATGCTATGGGAGGATGGGGTTCGAGAGACTTCCGA CAGGAGAGGATGATCAATGCTAAGCGCATCGATGGTATACATGACAGAGGGAGTTGTAGAGAGAGATCC ATTGTGGATCGATGAAGGGACTGTGTATGGGAGCCTCAGCGAGGATGGGCGCTCCCGAGAGTCCAAT GGATCAAGCAGGCAAGGTTATATGTCCAGAGCCCATCTCCATTAGGAGCCCGAGAGCAGCTCTCGAGG GCTATGTCTGGAGAGGGGCAACTGGAGTCAGATGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG ATCGGAGGAGGATGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG AGCTCAGATTTTAGCTTATAAATGCTGGCGCGAGGCGAGCCCTCCCGAAGCGCTGCAGCTTGCAGTTC CAGGGGAAAGGAGGCTTGCCTGGCTTGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGC AGC GCCGGGCTTGTAACTACACAGAGCATCTGGCGCGGGGCGGAGCTGAGCGGCGCGAGCAGCAGCAGCAGC AAGCTCGCGGTCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCTCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG CGCGAGTCCCGCGCGCGCTCAGTGGCG GAAGCAGCGCGCGCATCAGCGCGCATCGAGAGAGCGGAGGCGCTGGAGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG GAATACAGAGCTTCAGCGCGCATCAGAGGATCAGAGGATCAGAGGATCAGAGGATCAGAGGATCAGAGGAT CAGATTTAAAGACCAAGAGCAGCGCGAGCAGAGCAGCTCGCTTACGAACTCAGATTCAGCTCAGCTCAG ACAGAGCTGCTGCGCTCGATCGCGCAGGAGCAGCAGCTTCAGAGCAGCTTCAGCTCAGAGCAGCAGCAG CCGAGCAGAGCAGCAGCTCAGAGCAGCTCCGATCAGCAGCAGCTCCGAGCAGCTCCGAGCAGCTCAGAGC AG ACTCAAGAGAGCAG ATGAGCAGGCTTATAG CGATGAGATGTAG AG ATGAG CAAGGCTTCTGCTGGAGCAGAGCAGCAGAGCAGCAGCTGAGCGCTGGCTGGAGAGAGAGAGAGAGAG TATGAGATGTGCGCTAGATCTGACATCTGAG AGTCCAGATGAG TGCTAG GGCTCCGAGCTCTACTACAGCTGGCTCATGCCATCTCGGAGAGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG TTATAG GAGCAGAGATTTAGCGGATGAAGTGGGGCTTGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG ATGAG ATGAATTTGAG CGTGTGCGCGCGAGCTAGGAG AGCAGCAGATCTTGCAG ACTGCAAGCTGAG GAGTGTGCTGAG TGCTATGCTGAG GAGTGTGCTGAG CGGCGAGCAG GCGCGAG GCCAG GCCAG ACCGGAG GACATGGAG TGCCCTCTGAGATCAATAG ATTTGGAG AGGCGCATCGAG GAATGTGAG CAGATGTGAG TAG TAG AATAGATGAG CCGAGCCTAGGCGAGCTGAG GATCTGAG AG GGCAAAATCAGTCAAGGTCAAAATTAAGCTCAATAAAAAAGATGACAAAGGCGGAGCAAGGGAGAGAG AGAGAAAGGCGCAATCGAGGAG AAGCTGAG AAGCTGAG TGAATCTCTGCTCGCGCTGTCTATTCTACCGAGTGAGTTGATTTGATATAGGAGAGAGAGAGAGAGAG TGATATCATGAGCTGTATGAAGTGGTGGATAGTGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG ACACACACATACAGAGATTTGTACATATTGTACAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG CAAGAGAGCTTTGATGGAGAGATGTGGGTGGATAGTATTTCTATGGGTGGGTCTAATTTGGTAAAGCG TTTGATTTGCTGCTGTTTATCAGCTGTTGAGAGAGAGATTTTGTCTTTGTAGCAGTGTATAGAGAG GAGAGAGAGATTAAG TATGTTTTTTTACAGCTGTGGTACATATAGAGAGAGATTTATAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG AAGCTGATATACATTTTCCATTTTATGCTCATGATCTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG ATGCTCTACTGTAAAGATTTGTTAATTTTGTGCTCTGATTTAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GATATATGAGATGATATAGTGTATGAG TAGGCTCTGCTCTCTCGCTAAGAGTAACTTAATCTTTGCTTTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG TAAGCTGTAGGAG AATTTAGCTGTAG AATTTAGCTGTAG </pre>
--

[0110]

[0112]

인간의 가능한 전체적 전사 활성제 SNF2L2 동형단백질 a의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001276325.1)
MSTPTDPCAMPHFGPSGPGFSPGPILGPSPGGSGSGSVHSMNGSPGPPSVSHPMPTMGSTDFPQEGM HQMHRPIGDIHDKGIVEDIHCGSMKGTGMRPPHPGMPGPPQSPMDQHSQGYMSPHSPPLGAPHEVSSPMSG GGPTFPQMPSPSQGALIPGDPQAMSPQNRGSPFSPVQLHLQRAQILAYKMLARGQPLPETLQLAVQGGK TLPLGLQQ PAPGGRRSPAPFAAAQFPAAAVPGSPVQPAFPQSPSVLQQLQQKQSRISPIQKPGQLDPEVLELQEREYRL QARIARHTQLENLPGSLPDLRTKATVELKALRLNLFQRQLQGSVACMRPDUTLETALNSKAYKRKR QTLREARMTKELGKQKI EQERRRRQKHQEYLSILQAKHDFKEYHRSVAGIKLSKAVATWHANTERE QKKETERIEKERMRRALMAEDBEGYRKLIQKKDRRLAYLLQQTDBYVANITNLVWEHKQAQAAKEKKRR RRKKKAENAGGESALGPDSEPIDESSQMSDLPVKVTHTEETGKVLFGPEAPKASQLDAWLENNPGYEVA PRSDSESDSYEEDEEESRQTEEEKILLDPNSEEVSSEKDAKQIETAKQDVDEYSMQYSARGSQS YTYVAHAISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLBMMVLYNNNLNGILADBMGLGKTIQTIALITYIMEHK RLNGEYLIIVPLSTLSNWTYEFQKWPSPVVKISYKGTFAHRSLVPLQSGKFNVLTTTYEYIIXKHIL AKIRKVMIVDEGHRMKNHHCKLTQVNLTHYAPRRILLTGTPLQNKLPKELWALLNPLPTIFKSCSTPE QKFNAPFAMTGERVDLNEETIILIRLHKVLPFLRLKKEVESQLPEKVEYVICKDMSALQKILYRPH MQAKGILLTDGSEKDKKGGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHI EESFAEHLGYSNGVINGAELYRAGS KFELLDRIILPKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNPLYRLDGTTKSEDRALLKKFNPEGQYF IFLLSTRAGGLGILNLQAADTVVIFDSWNPHQDLQAQDRAHRIQQNEVRVLRCTVNSVEEKILAAKY KLVNDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFQAILEHEEENEDEEVEFDDETNLQMIARREEFDLFMRMDMR REDARNPKRPRIMEEDELPSWIKDDAEVERLTCSEEEEEKIFGRGSRQRDDVYSDALTEKQWLRAIE DGNLEEMEEVRLKPKRRRRNVKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSNPPKLTQKQNAIIDTVINYKDR CNVEKVPNSQLEIEGMSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYSRGLDEKDV MMLCHNAQTFFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESDESNEEEEDEEESSEAKSVKVKIK LNKKDDKGRGKGRKPRNRGKAKPVVSDFSDSEEDEREQSEGSQTDD

인간의 가능한 전체적 전사 활성제 SNF2L2 동형단백질 b의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_620614.2)
MSTPTDPCAMPHFGPSGPGFSPGPILGPSPGGSGSGSVHSMNGSPGPPSVSHPMPTMGSTDFPQEGM HQMHRPIGDIHDKGIVEDIHCGSMKGTGMRPPHPGMPGPPQSPMDQHSQGYMSPHSPPLGAPHEVSSPMSG GGPTFPQMPSPSQGALIPGDPQAMSPQNRGSPFSPVQLHLQRAQILAYKMLARGQPLPETLQLAVQGGK TLPLGLQQ PAPGGRRSPAPFAAAQFPAAAVPGSPVQPAFPQSPSVLQQLQQKQSRISPIQKPGQLDPEVLELQEREYRL QARIARHTQLENLPGSLPDLRTKATVELKALRLNLFQRQLQGSVACMRPDUTLETALNSKAYKRKR QTLREARMTKELGKQKI EQERRRRQKHQEYLSILQAKHDFKEYHRSVAGIKLSKAVATWHANTERE QKKETERIEKERMRRALMAEDBEGYRKLIQKKDRRLAYLLQQTDBYVANITNLVWEHKQAQAAKEKKRR RRKKKAENAGGESALGPDSEPIDESSQMSDLPVKVTHTEETGKVLFGPEAPKASQLDAWLENNPGYEVA PRSDSESDSYEEDEEESRQTEEEKILLDPNSEEVSSEKDAKQIETAKQDVDEYSMQYSARGSQS YTYVAHAISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLBMMVLYNNNLNGILADBMGLGKTIQTIALITYIMEHK RLNGEYLIIVPLSTLSNWTYEFQKWPSPVVKISYKGTFAHRSLVPLQSGKFNVLTTTYEYIIXKHIL AKIRKVMIVDEGHRMKNHHCKLTQVNLTHYAPRRILLTGTPLQNKLPKELWALLNPLPTIFKSCSTPE QKFNAPFAMTGERVDLNEETIILIRLHKVLPFLRLKKEVESQLPEKVEYVICKDMSALQKILYRPH MQAKGILLTDGSEKDKKGGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHI EESFAEHLGYSNGVINGAELYRAGS KFELLDRIILPKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNPLYRLDGTTKSEDRALLKKFNPEGQYF IFLLSTRAGGLGILNLQAADTVVIFDSWNPHQDLQAQDRAHRIQQNEVRVLRCTVNSVEEKILAAKY KLVNDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFQAILEHEEENEDEEVEFDDETNLQMIARREEFDLFMRMDMR REDARNPKRPRIMEEDELPSWIKDDAEVERLTCSEEEEEKIFGRGSRQRDDVYSDALTEKQWLRAIE DGNLEEMEEVRLKPKRRRRNVKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSNPPKLTQKQNAIIDTVINYKDS SGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYSRGLDEKDVMLCHNAQTFFNLEGSQI YBDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESDESNEEEEDEEESSEAKSVKVKIKLNKKDDKGRGKGRKPR NRGKAKPVVSDFSDSEEDEREQSEGSQTDD

인간의 가능한 전체적 전사 활성제 SNF2L2 동형단백질 c의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001276326.1)
MSTPTDPCAMPHFGPSGPGFSPGPILGPSPGGSGSGSVHSMNGSPGPPSVSHPMPTMGSTDFPQEGM HQMHRPIGDIHDKGIVEDIHCGSMKGTGMRPPHPGMPGPPQSPMDQHSQGYMSPHSPPLGAPHEVSSPMSG GGPTFPQMPSPSQGALIPGDPQAMSPQNRGSPFSPVQLHLQRAQILAYKMLARGQPLPETLQLAVQGGK TLPLGLQQ PAPGGRRSPAPFAAAQFPAAAVPGSPVQPAFPQSPSVLQQLQQKQSRISPIQKPGQLDPEVLELQEREYRL QARIARHTQLENLPGSLPDLRTKATVELKALRLNLFQRQLQGSVACMRPDUTLETALNSKAYKRKR QTLREARMTKELGKQKI EQERRRRQKHQEYLSILQAKHDFKEYHRSVAGIKLSKAVATWHANTERE QKKETERIEKERMRRALMAEDBEGYRKLIQKKDRRLAYLLQQTDBYVANITNLVWEHKQAQAAKEKKRR RRKKKAENAGGESALGPDSEPIDESSQMSDLPVKVTHTEETGKVLFGPEAPKASQLDAWLENNPGYEVA PRSDSESDSYEEDEEESRQTEEEKILLDPNSEEVSSEKDAKQIETAKQDVDEYSMQYSARGSQS YTYVAHAISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLBMMVLYNNNLNGILADBMGLGKTIQTIALITYIMEHK RLNGEYLIIVPLSTLSNWTYEFQKWPSPVVKISYKGTFAHRSLVPLQSGKFNVLTTTYEYIIXKHIL AKIRKVMIVDEGHRMKNHHCKLTQVNLNEETIILIRLHKVLPFLRLKKEVESQLPEKVEYVICKDMSALQKILYRPH MQAKGILLTDGSEKDKKGGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHI EESFAEHLGYSNGVINGAELYRAGS VFELLDRIILPKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNPLYRLDGTTKSEDRALLKKFNPEGQYF IFLLSTRAGGLGILNLQAADTVVIFDSWNPHQDLQAQDRAHRIQQNEVRVLRCTVNSVEEKILAAKY KLVNDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFQAILEHEEENEDEEVEFDDETNLQMIARREEFDLFMRMDMR REDARNPKRPRIMEEDELPSWIKDDAEVERLTCSEEEEEKIFGRGSRQRDDVYSDALTEKQWLRAIE DGNLEEMEEVRLKPKRRRRNVKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSNPPKLTQKQNAIIDTVINYKDS SGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYSRGLDEKDVMLCHNAQTFFNLEGSQI YBDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESDESNEEEEDEEESSEAKSVKVKIKLNKKDDKGRGKGRKPR NRGKAKPVVSDFSDSEEDEREQSEGSQTDD

인간의 가능한 전체적 전사 활성제 SNF2L2 동형단백질 d의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001276327.1)
MWLAIEDGNLEEMEEVRLKPKRRRRNVKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSNPPKLTQKQNAIIDTV INYKDSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYSRGLDEKDVMLCHNAQTFFN LEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESDESNEEEEDEEESSEAKSVKVKIKLNKKDDKGRGKGRKPR NRGKAKPVVSDFSDSEEDEREQSEGSQTDD

[0117]

SMARCA4

인간 SWI/SNF 관련, 기질 회합된, 크로마틴의 액틴 의존성 조절제, 허위군 a, 멤버 4(SMARCA4), 전사물 변이형 1의 mRNA 서열(GenBank 수납번호 NM_001128849.1)

[illegible]

[0118]

인간 SWI/SNF 관련, 기질 회합된, 크로마틴의 액틴 의존성 조절제, 하위군 a, 멤버 4(SMARCA4), 전사율 변이형 2의 mRNA 서열(GenBank 수납번호 NM_001128844.1)

[illegible]

인간 SWI/SNF 관련, 기질 회합인, 크로마틴의 핵인 외존성 조절제, 하위군 a, 멤버 4(SMARCA4), 전사효 변이형 4의 mRNA 서열(GenBank 수납번호 NM_001128845.1)

[illegible]

CTCTCACTCCAGCAGCAAGCTCTGGCGGACCTCTCGGCCAGCTCTCCCGGGGGCTGGGGCTTCCT
CTGGACGAGCTGGTGGGCGCTAGCCCGGGCTGCTCGGGGGCTCGGCCACAGCTGAGAGCGAGCG
AGCGCGGGCTCTCCAGCAGCAAGCCCACTCCGCAACCTGGGGGCTTGAGAGGTACCTCTACCAACCAACTGCAC
CAGATCGACAGCAAGCCCATGGATCTCATCATCATAGAGGGACATCTGGACAGCCGGGCTTACCAACATGAG
AGGAATGGGGATGGGTGGGTTCAGGGGGGCTGGTGGGATGGGGGCGGCGCCAGCCCATGGACAGCACTCT
CCAGAGTTATACCTCTCGGGCTGGGTGAGCTCTGAGACATCTCTATGCTACTCTACAGCAAGTGGCGGTCT
TCGGAGCCGCAAGATGTCTCTCGGGCGAGAGGTGCCCGCTGGATGTCTGTCTGACCCCGTGGCTCTGGAGCG
ACGAGCAAGCGGGGCGTACCCCACTTTAAACGACAGCAAGCTGACAGGCTCTCAGAGCTCAGATCTGATGGCTCTA
CAGATGCTGGCGAGGGGGGAGCCGCTCTCCGCAAGCATCTGCAGATGGGGGCTCAGGGCGAAGCGGGGCTCTA
CGGGAGTCCAGCAGCAGATGGACAGCACTCATCCAGCTCTGGTGTCTGCCAGCAGAGCCCGGCTCTGGGCG
CTGGCGCTGGCGCGGGCGGGCTCTCGGGCGGGCAGCTCCAAATTCAGCAGAGCTCTATGTGTATGGGAAGT
CGCTCAACGTCTCCCGCAGGACCTCTGGAGGCTCTGGCCGGGGATCGAGAGCGAGCTCTCTGGAGGCGCTCT
CCCAAGCGCTGGCTCGAGGACCATGGGAGATCTGTCTCGCCCGCAGCAGCCCTCTCAGAGGCTGATCTCT
CGCGCAGCAGCAAGCGGGCGCTCTCGCGGGCGGCTCTGGGTCTCAGCAGCGCGCTCTGGAGCTGTATGGCG
CTCGCAGAGGCTCATCCCGCGCGCAGCGCGCGCGCGCTCTGGTCCGCTCTGACATGCACAGAAAGCAGAGCG
CGCATCACTCCATCTCAGAGGCGCTGGGGCTCTGACCTCTGGAGATCTCGAGGAGCGCGGATCAGAGCG
TGACGCTCTCGATCTGCACACGAAATCAGGAAGCTGAAACATCTTCGGGGTCTGGCGGGGGATTTGGC
CTCAAAAGCAGCAATTGAGCTGAAGGCGCTCAAGGCTGTGAATCTCAGAGGACGCTGGCGCAGGAGTG
GTGTGTGTCTATCGGGGAGCAGACGCGCTGGACACAGCTCAATCTCGAGCTCTACAGAGCGCCAGCAAC
CGCAGTCTCTCGCGGAGCGCGCTACTGAGGAAGCTGGAGAGGACAGAGATCGGACGAGCGAGCGCA
CGCGCGGCGCAGACACGGAATATCTCAATAGCAATCTCCAGCATGCCAAGGTTCTCAAGGAATATCAC
AGATCTCTCTCAGGCAAAATCAGGAAGCTCAGAAAGGAGCTGGCCATCTACATGCCACAGCGAGGG
AGCAAGAGAAAGAGAGAGCGAGCTCAGAGAGAGAGCGCTCGAGAGCTATGGCTGAGATAGAGAGAG
CTGACCAAGCTCTATGACACAGAGAGAGAGCAGCGCTGGCTACTCTCTCAGCAGACAGAGAGAGT
GTGGCTAACCTCCAGGAGCTCTGGCGCAGCAGCTGCGCGAGCTCGCAAGGAGAAAGAGAGAA
AGAAAGAAAGAGAGAGAGAGAAATCAGAGAGAGCAGCGCTCAGATCTGGGCGGGATGGGAGAGCTTGGA
CGAGCAGCAAGCAGATGAGCGAGCTCTCGCGTGAAGATGATCCACCTGGAGATGGGAAGATCTCTCAGAGCG
ACAGATCGGAGCGCGCGCGCTCGAGCGCTGGCTGGATGAGTCAAGCGGGGTATGAGTGAATCTCGA
GGTCTGTATATGAGAAAGATGGCTCAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGCGAGCGAGC
ACAGCTCTCCACGCTCCCGCTGGGAGGAGAGAGAGAGATCTCAGATCAGACAGAGTGAAGCTCTTGAG
GTGGACGCGGGGACCATGATGAGATGGAGCAGCAAGATGTGGATGATGAATGGGCTGTGCCAGCGCG
TGTACGCTGGTCTGAGSTGCTACTATCGCTGGCCCTGTGCTGTACTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGCTGAG
CTATGCTGAGCTGTGTCTCTCAACAGTCCAGGATCAAGGTTGGATGGTGGTGTCTCTGTCTCAAC
ACATCACTGAACGGCATCTCTGGCGAGCAGATGGGGCTGGGAGGACCATCAGACAGCTCGGCTCTATCA
CGTCACTATGGACAGCAACAGATGATGATGGGCGCTCTCTCATCTGGTGTGGCTCTCTCAGCGCTCTCCAA
CTGGGCTGATAGGTTTACAGAGTGGGCGCTCTGCTGTGATGGGTGTCTTACAGAGGATCGCGAGCAGCA
ACAGGGGGCTTTCTCCCCAGGCTCGAGATGGGAATGGAATCTCAAGCTCTCTCTCAGACAGTACAGATCATCA
CTAAGAGCAGACAGCATCTCTGCGCAGAGTCTGCTGGAATGATGATTTGTGGACAGAGCTCAGCGCATGA
AGCCACCATCTGAGAGCGAGCTGAGCAGAGTCTCAGACAGCACTATGTGGCAGCGGGCGCGCTGTGTCTGAG
GGCAGACCGCTTGAGAGAGAGTTCTCGAGATCTTGAGGCTGTCTGATCTCTCTGCTGCAAGCTCTTCA
AGAGCTGCAGCACTCTCGAGCTGTTTAAACGAGATCTGGCATCGAGCGGGAGAAAGTGGTGGACCTGAA
TGAGGAGAGAGTCTGAGGCGAGTCTCATCATCGGCGCTCTCCACAAATCTGTGGGCGGCTCTCTGTCTCG
AGAGAGAGTCTGAGGCGAGTCTGGCGGAAAGTGGATGATGATCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
AGCGCAAAGTCTGAGGCGAGTCTGAGGCGAGTCTGAGGCGAGTCTGAGGCGAGTCTGAGGCGAGTCTGAG
AGTGTTCAGCAGCATCGAGAGTCTTTTTCAGCAGCTTGGGGTTCAGTGGGGGATCTGCAAGGGTGG
ACCTGTCTCAGCGCTCTGGGTAATTTGAGCTCTGTGATGAGATTTCTTCCAAATCTCGGACAGCAGCA
CAAGTGGTCTGTCTCTGCAAAATGAGCTTCTCATGACCATCTGGAAGATTACTTGGGTATCGCGCGT
TTTAAATATCTCGGCTGTGATGGAG
AGCGCGCTCTGAGTACTATCTGTGCTGAGTCTGAGGCGAGTCTGGGGGCGTCTGAGGCGAGTCTGAG
TGCAGATCTGTGATCTTTTGAACAGCATGGAATGCTTCAACAGCATCTGCAKCGAGCAGCAGCGAGC
ACCGCATCTGCGCAGAGCAGAGCTGCTGTGTCTCGGCTCTGCAAGCTCAACAGCTGGAGAGAGAG
TCTGATCTGAGAGCTCTGAGCTCAGCGCAGAGAGAGAGAGTGTCTAGGGCGCGCTCTGAGCGAGAG
GCTGAGCAGCATCTGAG
GAGAGAGTCCGAGCAGAGAGAGCTCAACAGATGATGAGCGCGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG
GAGAGAGTCTGGCGCGCTCTGAG
AGTGGTCTCAAGCGCTGAGAGCATCTGAGAGAGGACAGCTGGAGAGATCTGAGAGAGAGAGTGGCGAGA
GAATCATCTACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGCGCGCTCTCTCACTCCGACAGCAGCAGCAGCAGC
CTGCACAGCAGCAGCAGAGCAGACAGCAGCAGCAGCAGCGCGCGCTCTCCAGCAAACTTCTCCCTA
AGCCACCAACTCTCAGCAAGAGATGAGAGAGATGGAGAGATGGAGCGGTGATGATGAGCAAGCAGTGG
AGTACGCTGAGCAGAGTCTTCTATCGAGCTGGCGTCTGGCGAGAGGAGCTGGCGGATCTACGAGCTAT
CGCAGAGAGCTGATGCTCTGTCTGTCTGACAGCAGCAGACATCTCACTTGAAGGCGCTGATCTATGAG
AGCATCTCATGCTTGTCAAGTCTGTCTCTCAGCGCTCGCGCAGAAATCAGAGAGAGTGAAGTGAAGTGA
GGCGAGAGAGATGAG
TGAGATCAAGCTTGGCCGCGGAG
AGGTTCCGAGCGAGCGAGTCTGTGATGATCAGTCAAGTGAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG
ATGGGACAGAGAGAGAGATGAGCGCGAGATTTCAAGTCTGACGCGCGAGCGGCTGTCTGAGAGTGA
TGGCATAGGCTTACAGTATAGAGGATGACAGAGATCTTCAAGTCTGAGGAGAGAGAGAGATTCGATTAACA
AAGATATCTTCATATTTTATACAGCAGAGAGAGTCTAGAGTCTTTGTGATCGGGCTCTCTGTGATCAT
GTAGATCTTGTACAGCATATTAAGCTCTTAAGAGAGAGAGAGAGATTCGAGTTGGGACACAGCAT
ACCTGTTTCTTTTCGTTGTGGCAGCTCTGGCGCGAGCTTTGAGATCACTGTGATGATGATGATGATGAT
ATGATCTGTGGTCAAGCTCCAGTCTGCTCATGTTTATTTAGAGAGAGTGGAGTCTGAGTCTGAGTGGTGG
CGAGGCTGTGATCTGATCTGATGATGATCAACAGTAAATAAATTAACACAGCAAGAAAGCGCAGCTCAA
AAAAA

[0122]

인간 SWI/SNF 관련, 기질 회합된, 크로마틴의 액틴 의존성 조절제, 하위군 a, 멤버 4(SMARCA4), 전사율 변이형 6의 mRNA 시열(GenBank 수납번호 NM_001128847.1)

[illegible]

<p>인간 8W/SNF 관련, 기질 회합된, 크로마틴의 액틴 의존성 조형제, 하위군 a, 오픈 4(SMARCA4), 전사물 변이형 7의 mRNA 서열(GenBank 수반번호 NM_001128848.1)</p>
<pre> ATGTCACCTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAATCTCTGGCCAGGTCCTTCCCGGGGCTTGGCCCTTCCC CTGGAGCGATCTGGGGCTTAAGCGGGCTTCTTCCCGGGCTTCCCGGACAGCATGATGGGGCCAGCGC AGGGCCCGCTCAGCAGGACACCCCATCTCCACCCAGGGGGCTTGGAGGGTACCTCTCAGGACACATGCAC CAGATGCACAGAGCCATGGAGTCCATGATGAGAGAGGGCATGTGGAGCGACCCGCTCAACCCAGATGA AAGGATGGGGATCGGGTCAGGGGGCATGCTGGGATGGGGCGCCCGCCAGCGCATGAGACGACACTG CCAGGGTACCTTCCCTTGGGCTTGGGCTTGGAGCATGCTTAGTCCAGTTCCAGCCAGTGGCCCTCT TGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGCGAGGGGTGCCCGCTGGATGGTGTGACCCCGAGGCTTGGGGG AGCAGAACCGGGGCCAACCCGATTAAACAGAGACAGCTGCACACBCTCAGAGCTCAGATCATGGCTTA CAGATGCTGGCGAGGGGGAGCCCTCCCGGACCCAGTCAGATGGGGTGCAGGGGCAAGCGGCCGATG CCCGGGATGACAGCAGAGATGCCAAGGCTACCTCCACCTCGGTGTGGGCAACAGGACCCGGCCCTGGCC CTGGCCCTTGGCCCGGGCGGGTCCCGGGCGGGGACCTCCAAATTACAGCAGCCCTCATGATATGGAGG GCCACATGCTCTCCCGAGGACCTCGGGGGTGGCCCGGGGATGCCAGGCCAGCTCTTGGAGGGGCT CCCAAGCGCTGGCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGTGGCGGCGACGAGCAGCCCTCAGAGGCTGATTG CCCGCAGGACAGGGGGCGCCCTTCCCGCGCGCCCTCCCTGCCACCCCGCCCTCGCCCTGATGGC ACCGCAGCCAGTCCCGGGGCGAGCGGGCGAGCGCGCCCATGTTGCCACTGCACCAAGAGCAGAGC CGCATACCCCATCAGAGAGCGCGGGGCTCGACCTGTGGAGATCTTGAAGAGCGCGAGATACAGG TGCGAGCTCGCATGCACACCGAATTCAGGAACCTTGAAGACCTTCCCGGGTCTTGGCCGGGATTTCG AACCAAGCGACCATTTAGCTCAAGGCTCAGGCTGCTGCACTTCCAGAGGAGCTGGCCAGGAGTG GTGGTGTGATGCGGAGAGGATCGAGCTGAGAGCTGGAGAGCAGCAGAGATCGAGCAGGAGGCGAA GGCCCGCAGAGACAGCAGGATACCTCAATAGCATTTCTCAGCATGCCAAGGATTCAAGGAATATCAC AGATCTCTCAGAGCAAAATTCAGAGAGCTGACCAAGGAGTGGCCAGTACATTCAGCAACAGAGAGGG AGCAGAGAGAGAGAGAGGAGCGGATCGAGAGGAGCGCATGGGAGGCTCATGGCTCAAGATGAGGAGGG GTACCGCAAGCTCATCGACAGAGAGAGAGAGAGAGCGGCTGGCGTACCTCTTGAAGCAGAGAGAGCATG GTGGCTAACCTCAGCGAGCTGTGGCGCAGCAGAGAGGCTGCCAGGTCGCCAAGAGAGAGAGAGAGAG AG ACAG ACAGATGCCCGCAAGCGGGGAGCTGGAGGCTTGGCTGAGATGAACCCGGGATGAAGTAGCTCCGA GGTCTGATAGTGAAGAGAGTGGCTCAG AGAGCTTCCCGCCTTGGCGCTGGAG GTGGAGCGCGGGCAGCATTTGAGAGTCCAGAGCAGATGTGATGATGAATATGGCTGTGCCAGGCGCT TTGAGAGTGGCTGAGTGTGATGATGAGTGTGGCGGATGCTGAGTGAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GCTTATGCTAATGGTGTCTCAACAGTACAGATCAAGAGTTGGAGTGGTGGTGTCTCTGTGACAC AACAGCTGAGCGGATCTTGGCGGAGAGATGGGCTGGGGAAGAGCATCGAGAGCATCGGCTCATCA GTGATCTGATGAGCAGAGAGAGATCAATGGGCTTCTGTCATCATGTGTCTCTGACGCTGTGCA CTGGGCTGACAGTTTGACAGTGGGCGGCTTCTGGTGGAGGTGCTTCAAGGGATCCCCAGCAGCA AGAGCGGCTTGTGCGCGAGCTCGGGGTGGAGAGTTCAGAGCTTGTGCTGACGAGGTACGAGTACATCA TCAGAGAGAGAGAGAGATCTCGCAGAGATCGGTTGAGAGTACATGATTGTGAGAGAGAGTCAACCGATGA GAACACCACTGCAAGCTGACGAGGTGCTCAACGAGCATATGTGGCAGCCCGCGGCTGCTGTCAGC GGCAGACCGCTGAGAGAGAGCTTCCGAGCTTGGGCGTGTCTCACTTCTGCTGCGCAGCATCTTCA AGAGCTGAGAGAGCTTGAAGAGTGGTTTAAAGAGAGCTTTCGAGTGAAGAGAGAGAGAGAGAGAG TGAG AG AGGAG AGGAG ATGTTTGAAG AGCTGAG CAAGAGTGTGCTGTTGCGCAATGACCTTCTCATGAGCATCATGGAAGATTACTTGGCTATGGCGG TTTAAATAGCTCAGGCTTGTATGAG AGCCGGGCTTGAAGTACTTCACTTCTGCTGAGCAGCCGGGCTGGGGGCTCGGCTGAAGCTCAAGT GGCAGACACTGTGATCACTTTTGAAGCGAGTGAATCTCAGCAGGAGCTGCAAGCGAGAGAGAGAGAG CAGCGCATCGGGCAGCAG TCTTAGCTGAG GTCTCTGAG GAG AGTGGCTCAAGGAG ACGAG GAG ACCTCAG AGCTCAG CAG GTGGACTTCAAG AGCTCATGCTCTGTCGAG GTCTTGTGAG AGTGAAG AGCTTGGCGAG AGCCAGCGGCTGTGAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGA GAAG CCTTAG TCCATATTTATACAG GTAG TCTTTTCCGCTGTGGAG GTGTCAGCTTCACTCTCTACTGATTTTATTTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GTGAGTGTCACTGGATGTCAACAGTAAATTAATTAACCAACCAACCAACCAACCAACCAACCAACCAAC </pre>

[0123]

<p>인간 전사 활성제 BRG1 동형단백질 A의 단백질 서열(GenBank 수반번호 NP_001122321.1)</p>
<pre> MSTPDPPLGGTPEFGSPGPGPSGAMLGSPSPSPGSAHSMGSPSPGSPAGHPITDQPGGYPQDNMH QMKKPMESMHEKMSDDPRYNQMKMGMRSGGHAGNCPFPSPNDQHSQYSPFLGSGEASSVPVPSGSP SGPQMSGSPGSLDGDADPQALGQNRGPTFNQNLQHLQRAQIMAYRMLARGQPLPDHLQMAVQKRP PMQOQMPTLPPSVSATGPGPGPGPGPGGPPAPPNYSRPHGMGNMPPPGSGVPGMPGQPPGPG PKFWEFGPMANAAATSTPQKLIPTQGTGSPFAPPAVPAASVMPPTQSPGQPAQPAFVPLHQKQS RITPIQKPRGLDPVEILQREYRLQARIHRIQELNLPGLSLAGDLRTKATIELKALRLINFGRLQREV VCMRRDATALALNAKAYKRSKQSLREARITKLEKQKIKBQBRKPRKHQEYILNLIQKAKDFEYH RSVTGKIQKLTKAVATYHANTBREKKNERI EKBRMRPLMAEDBEGYRKLIDQKDKRLAYLLQQTDEY VANLVELVQRHQAQVAKKKKKKKKAENAEGQTFAIGPDGFLDSTQMSDLPVVKVHVESGKILTG TDAPKAGQLEAMLEMPGYEAPRSDESSE VDARHIIENARQDVDEYGVSQLARGLQSYAVAHAVTERVDKQALMVNGLVLYQYQIKGLEWLVSLYN NNLNLGILADEMGLGNTIQTALITYLMEHKRINGFLIIVPLSTLNNAYEFDRWAPSVVKVYKSGPAA RAFPVQLRSKENVLTYYEYIIRKDKILAKIRWKYIMVDEGHMKNHCKLTQVLNTHYVAPRLLLT GTFPLQNLKPELMALLNLLPTIFKSCSTFEQFNAPPMTGKVDLNEETELIIRLKHVLPFLRLRL KKEVGAQLPEKVEYVTKCDSALQRLVYRHMARGVLLTDGSEKDKKKGKGTKTLMNTINQLRKICNHFY MFQHESESSEHGLGPTGGIVQGLDLYRASGRFELLRL LPLKLRATNHKVLVLCQMTSINTIMEDYFAYRG FXYLLDGLDTKAEDRGMLLKTFNEPGSFTFFLLSTRAGGLGLNLQSAFTVIFDSDWPHQDLQAQDRA HRLIGQNEVRYLRCTVNSVEKILAAARYKLMVDQKVIQAGMFDKSSSHBRRAFLQAILHEHQDESR HCTGSGSASFAHARFPACVNPDLSEPLLEDEVDDETVNGLAHHESEFLDMFMMLDPRFEARN PKKPRFLMESEDLPSHIIKDDAEVRLTCEEEENMGSGSRKHEVDYDSFLTKQWKLKTGKDHDT ASSVARGLQFQGLQCTPRASKAIEBCTLEIEEVEQRKSSRKRKRDSBAGSSTPTTSRSDKDESK KQKKGPRPAKLSNPNPLTKMKKILVDVARIKYKSSSGRLSEVFIQLPSRKLPEBYELIRKVPDPK KIKERINRKYRLSLNLEKDM/LMLQCNQPTNLEGS LIYEDSVLQSVFTSVRQRIEKEDDESSESESESE EEGESESESESESRVVKIKLGRKEKAQDRKLGGRPRSRGSPAKFVVSDDSESESESESESESESESESE </pre>

[0124]

인간 전사 활성제 BRG1 동형단백질 B의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001122316.1)
MSTDPDFLGGTFRPGFSPGPGFSPGAMLGSPGSPGSAHSMGSPGPPSAGHP IPTQGGPGYPQDNMH QMHPKMESEHKGMSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEHASSPVPASGSPS SGPQMSSSGGGAPLDGADPQALGQGNRGPTFPFNQQLHQLRAQIMAYKMLARGQLPDHLQMAVQGRKPM PGMQQQMTLPPPSVSATGPGPGGPGGPGGPAFPNYSRPHGMGGGNMPPPGSGVPPGMPGQPPGGP PKFWPFGPMANAAAPTSTFQKLI PPQPTGRSPAPFAVPAASPVMPPTQTSFGQPAQAPMVPJLHQKS RTTPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGLAGDLRTKATIELKALRLNFQRQLRQEV VVCMRDRTALETALNAKAYKRSKQSLREARITTEKLEKQKIEQERKRQKHQEYLNLSILQAKDFKEYH RSVTGKIQLTKAVATYHANTEREQKKNERI EKERMRLMAEDEEGYRKLIQKDKRLAYLLQQTDEY VANITELVRQHKAQVAKEKKKKKKKAENAEQGTPAIGPDGPELDFTSQMSDLPVKVIHVESGKILTG TDAPKAGQLAEMLENNPGYEVAPRSDSESGSEEEEEEEEBEQPQAAPPTLPVEBKKKIPDPSDDVSE VDARHIENAKQDVDDGYGVSQLARGLSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQIKGLEWLVSLYN NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKMAPSVVKVSYKGS PAA RRAPVPLRSGKFNVLTTTYYEIIKDKHILAKIRWKYNIIVDEGHRMKNHCKLTQVLNTHYVAPRLLLT GTPFLQNKLELWALLNLLPTIIFKSCSTFQGNFAPFAMTGEKVDLNEETILIRLRLHKVLRPFLLRRL KKEVBAQLPEKVEYVIRKCMSALQVLYRHMQARGVLLTDGSEKDKKGGGTKLTMTIMQLRKICNHFY MFQHIIEESFSEHLGFTGGIVQGLDIYRASGKFELLDRI LPKLRATNHKVLVLCQMTSLMTIMEDYFAYRG FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFNEPGSEYFIPLLSTRAGGLGNLQSDATVII FDSWNPHQDLQAQDRA HRIQQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLVNDQKVIQAGMFDQKSSSHERAPFLQAILHEHEQDESR HCSTGGSGSFAHTAPPAGVNFDEEPLKEEDEVPDDETVMQIARHEEEDFLPMRMDLDRREARN PKRPRIMEDEELPSWIIKDDAEVERLTCEEESEEMFGSRSHPEVDVSDITKQWLKAIIEGTLEEI EEVEVRQKSSRRKRKSDAGSSTPTTSTRSDKDDSEKQKRGPRPAEKLSPNPNLTKRMKIVDAVI KYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYELIRKPFVDFKKIKERIRNHKYRSLNDEKDVMLLCQNAQTFN LEGLSIYEDSIVLQSVTSPVQKIEKEDDSEGESEEEEEEEEGESESRSRVKRIKLRKEKAQDRLK GGRRRPSRGSRAKPVVSDDSSEEGEDRSGSSEED

[0125]

인간 전사 활성제 BRG1 동형단백질 C의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001122317.1)
MSTDPDFLGGTFRPGFSPGPGFSPGAMLGSPGSPGSAHSMGSPGPPSAGHP IPTQGGPGYPQDNMH QMHPKMESEHKGMSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEHASSPVPASGSPS SGPQMSSSGGGAPLDGADPQALGQGNRGPTFPFNQQLHQLRAQIMAYKMLARGQLPDHLQMAVQGRKPM PGMQQQMTLPPPSVSATGPGPGGPGGPGGPAFPNYSRPHGMGGGNMPPPGSGVPPGMPGQPPGGP PKFWPFGPMANAAAPTSTFQKLI PPQPTGRSPAPFAVPAASPVMPPTQTSFGQPAQAPMVPJLHQKS RTTPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGLAGDLRTKATIELKALRLNFQRQLRQEV VVCMRDRTALETALNAKAYKRSKQSLREARITTEKLEKQKIEQERKRQKHQEYLNLSILQAKDFKEYH RSVTGKIQLTKAVATYHANTEREQKKNERI EKERMRLMAEDEEGYRKLIQKDKRLAYLLQQTDEY VANITELVRQHKAQVAKEKKKKKKKAENAEQGTPAIGPDGPELDFTSQMSDLPVKVIHVESGKILTG TDAPKAGQLAEMLENNPGYEVAPRSDSESGSEEEEEEEEBEQPQAAPPTLPVEBKKKIPDPSDDVSE VDARHIENAKQDVDDGYGVSQLARGLSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQIKGLEWLVSLYN NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKMAPSVVKVSYKGS PAA RRAPVPLRSGKFNVLTTTYYEIIKDKHILAKIRWKYNIIVDEGHRMKNHCKLTQVLNTHYVAPRLLLT GTPFLQNKLELWALLNLLPTIIFKSCSTFQGNFAPFAMTGEKVDLNEETILIRLRLHKVLRPFLLRRL KKEVBAQLPEKVEYVIRKCMSALQVLYRHMQARGVLLTDGSEKDKKGGGTKLTMTIMQLRKICNHFY MFQHIIEESFSEHLGFTGGIVQGLDIYRASGKFELLDRI LPKLRATNHKVLVLCQMTSLMTIMEDYFAYRG FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFNEPGSEYFIPLLSTRAGGLGNLQSDATVII FDSWNPHQDLQAQDRA HRIQQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLVNDQKVIQAGMFDQKSSSHERAPFLQAILHEHEQDEEE DEVPDETVMQIARHEEEDFLPMRMDLDRREARNPKRPRIMEDEELPSWIIKDDAEVRKLTCEEE EKMFGRGSRHPEVDVSDITKQWLKAIIEGTLEEI EEVEVRQKSSRRKRKSDAGSSTPTTSTRS RDKDDESKQKRGPRPAEKLSPNPNLTKRMKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYELI IRKPFVDFKKIKERIRNHKYRSLNDEKDVMLLCQNAQTFNLEGLSIYEDSIVLQSVTSPVQKIEKEDDS EGESEEEEEEGESESRSRVKRIKLRKEKAQDRLKGRRRPSRGSRAKPVVSDDSSEEGEDRS GSGSEED

[0126]

인간 전사 활성제 BRG1 동형단백질 D의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001122318.1)
MSTDPDFLGGTFRPGFSPGPGFSPGAMLGSPGSPGSAHSMGSPGPPSAGHP IPTQGGPGYPQDNMH QMHPKMESEHKGMSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEHASSPVPASGSPS SGPQMSSSGGGAPLDGADPQALGQGNRGPTFPFNQQLHQLRAQIMAYKMLARGQLPDHLQMAVQGRKPM PGMQQQMTLPPPSVSATGPGPGGPGGPGGPAFPNYSRPHGMGGGNMPPPGSGVPPGMPGQPPGGP PKFWPFGPMANAAAPTSTFQKLI PPQPTGRSPAPFAVPAASPVMPPTQTSFGQPAQAPMVPJLHQKS RTTPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGLAGDLRTKATIELKALRLNFQRQLRQEV VVCMRDRTALETALNAKAYKRSKQSLREARITTEKLEKQKIEQERKRQKHQEYLNLSILQAKDFKEYH RSVTGKIQLTKAVATYHANTEREQKKNERI EKERMRLMAEDEEGYRKLIQKDKRLAYLLQQTDEY VANITELVRQHKAQVAKEKKKKKKKAENAEQGTPAIGPDGPELDFTSQMSDLPVKVIHVESGKILTG TDAPKAGQLAEMLENNPGYEVAPRSDSESGSEEEEEEEEBEQPQAAPPTLPVEBKKKIPDPSDDVSE VDARHIENAKQDVDDGYGVSQLARGLSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQIKGLEWLVSLYN NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKMAPSVVKVSYKGS PAA RRAPVPLRSGKFNVLTTTYYEIIKDKHILAKIRWKYNIIVDEGHRMKNHCKLTQVLNTHYVAPRLLLT GTPFLQNKLELWALLNLLPTIIFKSCSTFQGNFAPFAMTGEKVDLNEETILIRLRLHKVLRPFLLRRL KKEVBAQLPEKVEYVIRKCMSALQVLYRHMQARGVLLTDGSEKDKKGGGTKLTMTIMQLRKICNHFY MFQHIIEESFSEHLGFTGGIVQGLDIYRASGKFELLDRI LPKLRATNHKVLVLCQMTSLMTIMEDYFAYRG FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFNEPGSEYFIPLLSTRAGGLGNLQSDATVII FDSWNPHQDLQAQDRA HRIQQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLVNDQKVIQAGMFDQKSSSHERAPFLQAILHEHEQDEEE DEVPDETVMQIARHEEEDFLPMRMDLDRREARNPKRPRIMEDEELPSWIIKDDAEVRKLTCEEE EKMFGRGSRHPEVDVSDITKQWLKAIIEGTLEEI EEVEVRQKSSRRKRKSDAGSSTPTTSTRS RDKDDESKQKRGPRPAEKLSPNPNLTKRMKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYELI IRKPFVDFKKIKERIRNHKYRSLNDEKDVMLLCQNAQTFNLEGLSIYEDSIVLQSVTSPVQKIEKEDDS EGESEEEEEEGESESRSRVKRIKLRKEKAQDRLKGRRRPSRGSRAKPVVSDDSSEEGEDRS GSGSEED

[0127]

인간의 전사 활성제 BRG1 동형단백질 E의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001122319.1)
MSTDPDFLGGTFRPGFSPGPGFSPGAMLGSPGSPGSAHSMGSPGPPSAGHP IPTQGGPGYPQDNMH QMHPKMESEHKGMSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEHASSPVPASGSPS SGPQMSSSGGGAPLDGADPQALGQGNRGPTFPFNQQLHQLRAQIMAYKMLARGQLPDHLQMAVQGRKPM PGMQQQMTLPPPSVSATGPGPGGPGGPGGPAFPNYSRPHGMGGGNMPPPGSGVPPGMPGQPPGGP PKFWPFGPMANAAAPTSTFQKLI PPQPTGRSPAPFAVPAASPVMPPTQTSFGQPAQAPMVPJLHQKS RTTPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGLAGDLRTKATIELKALRLNFQRQLRQEV VVCMRDRTALETALNAKAYKRSKQSLREARITTEKLEKQKIEQERKRQKHQEYLNLSILQAKDFKEYH RSVTGKIQLTKAVATYHANTEREQKKNERI EKERMRLMAEDEEGYRKLIQKDKRLAYLLQQTDEY VANITELVRQHKAQVAKEKKKKKKKAENAEQGTPAIGPDGPELDFTSQMSDLPVKVIHVESGKILTG TDAPKAGQLAEMLENNPGYEVAPRSDSESGSEEEEEEEEBEQPQAAPPTLPVEBKKKIPDPSDDVSE VDARHIENAKQDVDDGYGVSQLARGLSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQIKGLEWLVSLYN NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKMAPSVVKVSYKGS PAA RRAPVPLRSGKFNVLTTTYYEIIKDKHILAKIRWKYNIIVDEGHRMKNHCKLTQVLNTHYVAPRLLLT GTPFLQNKLELWALLNLLPTIIFKSCSTFQGNFAPFAMTGEKVDLNEETILIRLRLHKVLRPFLLRRL KKEVBAQLPEKVEYVIRKCMSALQVLYRHMQARGVLLTDGSEKDKKGGGTKLTMTIMQLRKICNHFY MFQHIIEESFSEHLGFTGGIVQGLDIYRASGKFELLDRI LPKLRATNHKVLVLCQMTSLMTIMEDYFAYRG FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFNEPGSEYFIPLLSTRAGGLGNLQSDATVII FDSWNPHQDLQAQDRA HRIQQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLVNDQKVIQAGMFDQKSSSHERAPFLQAILHEHEQDEEE DEVPDETVMQIARHEEEDFLPMRMDLDRREARNPKRPRIMEDEELPSWIIKDDAEVRKLTCEEE EKMFGRGSRHPEVDVSDITKQWLKAIIEGTLEEI EEVEVRQKSSRRKRKSDAGSSTPTTSTRS RDKDDESKQKRGPRPAEKLSPNPNLTKRMKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYELI IRKPFVDFKKIKERIRNHKYRSLNDEKDVMLLCQNAQTFNLEGLSIYEDSIVLQSVTSPVQKIEKEDDS EGESEEEEEEGESESRSRVKRIKLRKEKAQDRLKGRRRPSRGSRAKPVVSDDSSEEGEDRS GSGSEED

[0128]

인간의 전사 활성제 BRG1 동형단백질 F의 단백질 서열(GenBank 수납번호 NP_001123230.1)
MSTDPPLGGTFRPGSPGSPGSGAMLGSPSPGSPGSAHSMGSPGSPGSPGAGHPITQGGPGYQDNMH QMHKPMESMHEKMSDDFVYQMGKMGMRSGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEHASSVPASGSPS SGFQMSPGSGAPLDGAPQALGQNGGTPFNQNLHQLRAQIMAYKMLARGQLPDHLMQAVGGRFPM PGNQQMPTLPPSPVSATPGPGPGPGPGPGPAPFNYSRPHGMGPNMPPPGSPGVPPGMPPGPGPG PKPPEGPMANAAFTSTPQKLIPPQPTGPFSPAPPVPAASVMPPEQTQSPGQPAFPMVPLHQKQS RITPIQKPRGLDPVEILQREYRILQARIHRIQELENLPGSLAGDLMTKATIELKALRLNFORQLRQEV VVCMPRDTALETALNAKAYKRSQSLRPARITEKLEKQCKIDQERKRQKHQYVLSLILQAKDFEYH RSVTGRIQKLTAKAVATYHANTEREPQKKENRIEKRMRRLMADEEGYRKLIDQKKDKRLAYLLQQTDEY VANLTETVYRQHKQAVAKKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPDQTSQMSDLFVKVIHYESGKILTG TDAFKAGQLEAWLGMNPGYEVAPRSDSEBSGSEEEEEEEEPQAAQPTLPVEKKKIPDPDSDDVSE VDARHIIENAKQDQDDEYGVSGALAGLQSYVAHAHATVETVQKQSAIMVNGVLQYQIKGLEWVSLYN NNHNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMBHRIKINGPFLIIVPLSTLSMWAYEFDKQAPSVVVKYKSGSPAA RRAFVPLQRLSGKFNVLITYEYIYIKDRIILAKIRWKYMIYVDEGHRMKNHCKLTQVNLTHYVAPRRLLT GTFPLQNKLPFLMALLNLLPTIFKSCSTPEQWFAFPAMTGEKVDLNEESTILIRLHKVLPPLRLRL KKEVEAQLPEKVBVYKCDMSALQVLYRHMQAGVLLTDGSEKDKGKGKTLMNTIMQPKICNHYPY MFQHIEBSFSEHLGFTGGIVGLDLYRASGRFELDLRIPLKLRATNHKVLLFCQMTSMTIMEDYFAYRG FKYRLIDGTTKABDRGMLLKTFFNFGSEYIFLLSTFAGGLGIANQSDATVIFDSWNPQDLQADRA HRIQQQNEVVRILCTVNSVEERILAAKYRLNVQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFIQAILEHEBQDEBE DEVDDDEVNQMIARHEEEFDLFMRMDLDRRREEARMPKRPRIEDEDELPWSIKDAAEVERLTCSEEE EKMPGRGSRHRKEVDYDSLTERQWLKALIEGTLEEIEEVRQKSSRRKRKSDAGSSTPTTSTRSRUK DDESKQKQKGRPPAEKLSNPNLTCKMKRIVDVATKYKDSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYIELRKP VDFKKIKERIRNHKYSINLDEKVMILCQNAQTFNLEGSILYEDSIVLQSVFTSVRQKIEKEDDSGEBE SEEEEGEESSESRSVVKIKILGRKEKAQDLKGGRRPRFRGSRAPFVSDDDSEEQEEDRSGSGS EED

SMARCA2 길항제

SMARCA2 길항제는 당업계에서 알려져 있으며, 예를 들어 하기 표 2에 나타난 화합물을 포함한다:

표 2

SMARCA2 저해제

BMCL 2968	I-BET151	JQ1	PFI3

추가로 SMARCA2 저해제는 당업계에서 알려져 있거나, 본 개시 내용을 기반으로 하여 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시 내용은 이 점에 있어서 제한되지 않는다.

본 개시 내용의 특정 양태에서, SMARCA2의 길항제 또는 저해제는, 이것이 SMARCA4 활성을 저해하는 것보다 더 효과적으로 SMARCA2 활성을 저해하는 경우, 세포의 SMARCA2 활성을 "선택적으로 저해" 또는 "선택적으로 길항한다". 예를 들어, 일부 구현예에서, 선택적인 저해제 또는 길항제는 SMARCA4에 대한 IC50보다 적어도 40% 더 낮은 SMARCA2에 대한 IC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 선택적인 저해제 또는 길항제는 SMARCA4에 대한 IC50보다 적어도 50% 더 낮은 SMARCA2에 대한 IC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 선택적인 저해제 또는 길항제는 SMARCA4에 대한 IC50보다 적어도 60% 더 낮은 SMARCA2에 대한 IC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 선택적인 저해제 또는 길항제는 SMARCA4에 대한 IC50보다 적어도 70% 더 낮은 SMARCA2에 대한 IC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 선택적인 저해제 또는 길항제는 SMARCA4에 대한 IC50보다 적어도 80% 더 낮은 SMARCA2에 대한 IC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 선택적인 저해제 또는 길항제는 SMARCA4에 대한 IC50보다 적어도 90% 더 낮은 SMARCA2에 대한 IC50을 갖는다. 일부 구현예에서, SMARCA2의 선택적인 길항제 또는 저해제는 본질적으로 SMARCA4에 대해 저해 효과를 나타내지 않는다.

일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 2배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 5배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 10배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 20배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 50배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 100배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 1000배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2

길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 10000배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA4 활성보다 적어도 100000배 더 효율적으로 SMARCA2 활성을 저해한다.

[0136] 일부 구현예에서, SMARCA4의 발현 또는 작용 감소, 또는 작용의 손실은 상기 세포에 SMARCA2의 저해에 대한 민감성을 제공한다.

[0137] 본 개시 내용의 특정 양태에서, 저해제 또는 길항제는 SMARCA2의 헬리카제 도메인을 표적화한다. 일부 구현예에서, 저해제 또는 길항제는 SMARCA2의 ATP 도메인을 표적화한다. 일부 구현예에서, 저해제 또는 길항제는 SMARCA2의 브로모도메인을 표적화하지 않는다. 일부 구현예에서, 저해제 또는 길항제는 SMARCA2의 브로모도메인을 표적화한다.

[0138] 일부 양태에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 10% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 20% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 30% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 40% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 50% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 60% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 70% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 80% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 90% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 95% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 98% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 적어도 99% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 헬리카제 활성을 저해하고, SMARCA2 활성을 제거한다.

[0139] 일부 양태에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 10% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 20% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 30% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 40% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 50% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 60% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 70% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 80% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 90% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 95% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 98% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 적어도 99% 저해한다. 일부 구현예에서, SMARCA2 길항제(예를 들어, SMARCA2 저해제)는 SMARCA2 ATP아제 활성을 저해하고, SMARCA2 활성을 제거한다.

[0140] 본 개시 내용의 특정 양태에서, SMARCA2 길항제 또는 저해제는 SMARCA2 활성을 저해한다. SMARCA2 활성의 저해는 임의의 적합한 방법을 사용하여 탐지될 수 있다. 저해는, 예를 들어 SMARCA2 활성 비율의 관점에서 또는 SMARCA2 활성의 생성물로서 측정될 수 있다.

[0141] 저해는 적합한 대조군의 저해와 비교시 측정 가능한 저해이다. 일부 구현예에서, 저해는 적합한 대조군의 저해와 비교시 적어도 10%의 저해이다. 다시 말해서, 저해제가 존재할 때의 효소적 활성 비율 또는 생성물의 양은, 저해제가 존재하지 않을 때의 상기와 상응하는 비율 또는 양의 90% 이하이다. 일부 구현예에서, 저해는 적당한 대조군의 저해와 비교시 적어도 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% 또는 95% 저해이다. 일부 구현예에서, 저해는 적합한 대조군의 저해와 비교시 적어도 99% 저해이다. 다시 말해서, 저해제가 존재할 때의 효소적 활성 비율 또는 생성물의 양은 저해제가 존재하지 않을 때의 상기와 상응하는 비율 또는 양의 1% 이하이

다.

[0142] **약학 제형**

[0143] 본 개시 내용은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 용량으로, 약학적으로 허용가능한 운반체 또는 부형제(들)와 혼합된, 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 본 명세서에 개시된 하나 이상의 기타 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 개시 내용의 약학 조성물은 또한 기타 다른 치료제 또는 치료 방식과 조합되어 동시에, 순차적으로 또는 교번되어 투여될 수도 있다.

[0144] 본 개시 내용의 조성물의 혼합물은 또한 간단한 혼합물로서 또는 적합하게 제형화된 약학 조성물로 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시 내용의 일부 양태는 치료 유효 용량의 본 개시 내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 거울상이성질체 또는 입체이성질체; 하나 이상의 기타 다른 치료제, 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 운반체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0145] "약학 조성물"은 대상체로의 투여에 적합한 형태로 본 개시 내용의 화합물을 함유하는 제형이다. 본 개시 내용의 화합물 및 본 명세서에 기재된 하나 이상의 기타 다른 치료제 각각은 개별적으로 또는 활성 성분의 임의의 조합의 다중 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 이에 따라, 하나 이상의 투여 경로는 각각의 약학 조성물의 투여형을 기반으로 하여 적절하게 선택될 수 있다. 대안적으로, 본 개시 내용의 화합물 및 본 명세서에 기재된 하나 이상의 기타 다른 치료제는 하나의 약학 조성물로서 제형화될 수 있다.

[0146] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 벌크 형태 또는 단위 투여형의 형태를 가진다. 단위 투여형은, 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기상 단일 펌프, 또는 바이알을 포함하여, 다양한 형태 중 임의의 것이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제형)의 양은 유효량으로서, 관련된 구체적인 치료에 따라서 달라진다. 당업자는, 때때로 환자의 나이와 병태에 따라서 용량에 통상적인 변형이 가하여질 필요가 있음을 이해할 것이다. 용량은 또한 투여 경로에 따라 다를 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥 내, 근육 내, 복막 내, 흡입, 협측, 설하, 흉막 내, 초내, 비 내 등을 포함하여, 다양한 경로가 고려된다. 본 개시 내용의 화합물의 국소 투여 또는 경피 투여용 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일부 구현예에서, 활성 화합물은 멸균 조건들 하에서 약학적으로 허용가능한 운반체, 그리고 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.

[0147] 본 명세서에 사용된 바와 같은 어구 "약학적으로 허용가능한"이란, 올바른 의학적 판단 범위 내에 있으며, 과도한 독성, 염증, 알레르기 반응 또는 기타 다른 문제나 합병증을 일으키지 않고 인간 및 동물 조직과 접촉되어 사용되기 적당한 화합물, 음이온, 양이온, 재료, 조성물, 운반체 및/또는 투여형이 합리적인 이익/위험 비율(benefit/risk ratio)과 비례하는 경우를 지칭한다.

[0148] "약학적으로 허용가능한 부형제"란, 일반적으로 생물학적이거나 아니면 달리 요망될 때에도 안전하고 무독성인 약학 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 및 인간 대상의 약학적 용도로서 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구항들에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 이와 같은 부형제 1개 및 1개 초과 두 가지 경우를 모두 포함한다.

[0149] 본 개시 내용의 약학 조성물은 자체의 의도된 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화된다. 투여 경로의 예들은 비경구 경로, 예를 들어 정맥 내, 피내, 피하, 경구(예를 들어, 흡입), 경피(국소) 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음과 같은 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들어 주사용 물, 염수 용액, 불휘발성유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 프로필렌글리콜 또는 기타 다른 합성 용매; 향생제, 예를 들어 벤질알코올 또는 메틸파라벤; 향산화제, 예를 들어 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제, 예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들어 아세트산염, 시트르산염 또는 인산염; 그리고 긴장성 조정 제제, 예를 들어 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산이나 염기, 예를 들어 염화수소산 또는 수산화나트륨을 이용하여 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리나 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 시린지 또는 다수 투여용 바이알에 담길 수 있다.

[0150] 본 개시 내용의 조성물은 현재 화학요법 치료에 사용되는, 널리 공지된 방법들 다수를 통해 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어 암 치료를 위해서 본 개시 내용의 화합물은 종양에 직접 주사될 수 있거나, 혈류나 체강에 주사될 수 있거나, 경구 섭취될 수 있거나, 또는 패치를 이용하여 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택되는 용량은 유효한 치료를 구성하는데 충분하되, 다만 허용되지 않는 부작용들을 유발할 정도로 많지는 않아야 한다. 질환

병태(예를 들어, 암, 전암 등)의 상태와 환자의 건강은, 바람직하게 치료 후 합리적인 기간 동안, 그리고 이와 같은 기간에 걸쳐 밀접하게 모니터링되어야 한다.

[0151] 본 명세서에 사용된 용어 "치료학적 유효량"이란, 특정된 질환이나 병태를 치료, 완화 또는 예방하거나, 또는 탐지가능한 치료 효과 또는 저해 효과를 보이기 위한 약학 제제의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 분석 방법에 의해 탐지될 수 있다. 대상체에 대해 정확한 유효량은 해당 대상체의 체중, 크기 및 건강 상태; 병태의 성질과 정도; 그리고 투여를 위해 선택되는 치료제 또는 치료제의 조합에 따라서 달라질 것이다. 소정의 상황에 대한 치료학적 유효량은, 숙련된 기술 범위 안에 속하는 통상의 실험과 임상치의 판단에 의해 결정될 수 있다. 일부 양태에서, 치료될 질환 또는 병태는 암이다. 일부 양태에서, 치료될 질환 또는 병태는 세포 증식성 질환이다.

[0152] 특정 구현예들에서, 조합되어 사용되는 약학적 제제 각각의 치료학적 유효량은 각각의 제제가 단독으로 이용되는 단일 요법과는 대조적으로, 조합 사용될 때 더 적을 것이다. 이와 같이 적은 치료학적 유효량은 치료 계획의 독성을 낮출 수 있었다.

[0153] 임의의 화합물에 대한 치료학적 유효량은 우선, 예를 들어 신생물 세포의 세포 배양 분석법에서, 또는 동물 모델, 보통은 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 추산될 수 있다. 상기 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 그 다음, 이러한 정보는 인간에 있어서의 유용한 투여 용량 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성, 예를 들어 ED₅₀(개체군의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량) 및 LD₅₀(개체군의 50%에 치사적인 용량)은 세포 배양액 또는 실험 동물에서의 표준적 약학 방법들에 의해 측정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과간 용량비는 치료 지수이고, 이는 비율, 즉 LD₅₀/ED₅₀으로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 보이는 약학 조성물이 바람직하다. 용량은 사용된 투여형, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라서 상기 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0154] 용량 및 투여는 활성 제제(들)의 충분한 수준을 제공하고, 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자들은 질환 상태의 심각성, 대상체의 전체적 건강 상태, 대상체의 나이, 체중 및 성별, 식습관, 투여 시간 및 투여 횟수, 약물 조합(들), 반응 민감성, 그리고 요법에 대한 관용성/반응을 포함한다. 장기 작용성 약학 조성물은 특정 제형의 반감기와 제거율(clearance rate)에 따라서 3일 내지 4일마다, 매 주 또는 2주에 1회씩 투여될 수 있다.

[0155] 본 개시 내용의 활성 화합물을 함유하는 약학 조성물은 일반적으로 공지된 방법, 예를 들어 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포집 또는 동결건조 방법으로 제조될 수 있다. 약학 조성물은 활성 화합물들의, 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 부형제 및/또는 조제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 운반체 1개 이상을 사용하여, 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 물론 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존적이다.

[0156] 주사 용도에 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조용 멸균 분말을 포함한다. 정맥 투여의 경우, 적합한 운반체는 생리식염수, 정균수, Cremophre EL제(BASF, 미국 뉴저지주 파시퍼니 소재) 또는 인산 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성물은 멸균되어야 하며, 주사성이 용이한 정도로 유체이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정적이어야 하며, 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대하여 보존되어야 한다. 운반체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산액 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 조성물 내에, 등장제, 예를 들어 당류, 만니톨과 소르비톨과 같은 폴리알코올, 및 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 흡수 연장은, 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물 내에 포함함으로써 유발될 수 있다.

[0157] 멸균 주사 용액은, 필요에 따라서 상기 나열된 성분 1개 또는 이의 조합과 함께, 필요량만큼의 활성 화합물을 적절한 용매에 혼합한 다음, 멸균 여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로 분산액은 활성 화합물을, 상기 나열된 것들 중 필요한 기타 다른 성분과 염기성 분산 매질을 함유하는 멸균 비이클에 혼합함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은, 미리 멸균 여과한 용액으로부터 원하는 임의의 부가 성분과 활성 성분의 분말을 제조하는 임의의 진공 건조법 및 동결 건조법이다.

- [0158] 경구 투여 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 약학적으로 허용가능한 식용 운반체를 포함한다. 이 조성물은 젤라틴 캡슐 내에 담기거나 정제로 압착될 수 있다. 경구 투여 치료제 투여를 위해서 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입되어, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 투여용 조성물은 또한 가글로서 사용되도록 유체 운반체를 사용하여 제조될 수 있는데, 여기서 이 유체 운반체 중 화합물은 경구 적용되고, 입안에서 획 소리를 내며 가글링된 후 뱉어지거나 삼켜질 수 있다. 약학적으로 양립가능한 결합제들 및/또는 보조제 재료들이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 다음과 같은 성분들 중 임의의 것, 또는 유사한 성질을 가지는 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 검 트래거 칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분 또는 락토스; 봉해제, 예를 들어 알긴산, Primogel 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 또는 Sterotes; 활강제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들어 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들어 페퍼민트, 살리실산메틸 또는 오렌지향.
- [0159] 흡입에 의한 투여를 위하여 화합물은, 적합한 추진제, 예를 들어 가스, 예를 들어 이산화탄소가 담긴 가압 용기나 분배기, 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.
- [0160] 전신 투여는 또한 경점막 수단이나 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 투여 또는 경피 투여를 위하여 투과할 장벽에 적절한 경피흡수 촉진제가 제형 중에 사용된다. 이러한 경피흡수 촉진제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 경점막 투여용 경피흡수 촉진제로는 세제, 담즙염 및 후시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비내 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경점막 투여를 위해 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 공지된 바와 같이 연고, 살브(salve), 겔 또는 크림으로 제형화된다.
- [0161] 활성 화합물은, 이 화합물이, 예를 들어 임플란트 및 미세캡슐화된 운반 시스템을 비롯하여 제어 방출형 제형으로서 체내에서 빠르게 없어지는 것을 막아줄, 약학적으로 허용가능한 운반체들과 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예를 들어 에틸렌아세트산비닐, 다가 무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형들을 제조하기 위한 방법들은 당업자들에게 명백할 것이다. 재료들은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 입수될 수 있다. 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체들과 함께, 감염된 세포들에 표적화된 리포솜 포함)도 또한 약학적으로 허용가능한 운반체로서 사용될 수 있다. 이와 같은 현탁액은 당업자들에게 공지된 방법들, 예를 들어 미국 특허 4,522,811에 기재된 바에 따라서 제조될 수 있다.
- [0162] 투여의 용이함과 용량의 균일함을 위해 경구 투여용 또는 비경구 투여용 조성물을 용량 단위형으로서 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용량 단위형이란, 치료될 대상체에 대한 단위 투여형으로서 적합한 물리적으로 구분된 단위를 지칭하는데; 이와 같은 각각의 단위는 필요한 약학 운반체와 함께, 원하는 치료 효과를 내도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시 내용의 용량 단위형에 관한 설명은 활성 화합물의 독특한 특징들과 달성될 구체적인 치료 효과에 의해 기술되고, 이에 직접적으로 의존한다.
- [0163] 치료 적용에서, 본 명세서에 기재된 SMARCA2 길항제(예를 들어, 저해제), 본 명세서에 기재된 기타 다른 치료제, 본 개시 내용의 화합물 및 하나 이상의 기타 다른 치료제를 포함하는 조성물, 또는 본 개시 내용에 따라 사용된 약학 조성물의 투여량은, 선택된 투여량에 영향을 미치는 인자들 중, 제제, 수형 환자의 연령, 체중, 및 임상적 상태, 및 치료제를 투여하는 임상의 또는 의사의 경험 및 판단에 따라 달라진다. 일반적으로, 용량은 종양의 성장을 느리게, 그리고 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 암의 완전한 퇴행을 유발하는 결과를 초래하기에 충분하여야 한다. 투여량은 일일 약 0.01 mg/kg 내지 약 5000 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 양태에서, 투여량은 일일 약 1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 양태에서, 용량은 단일, 분리된 또는 연속 용량으로(용량은 kg 단위의 환자의 체중, m^2 단위의 신체 표면적, 및 연령에 대하여 조정될 수 있음), 약 0.1 mg/일 내지 약 50 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 25 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 10 g/일; 약 0.1 mg 내지 약 3 g/일; 또는 약 0.1 mg 내지 약 1 g/일의 범위일 것이다. 약학 제제의 유효량은 임상의 또는 기타 다른 자격있는 관찰자에 의해 주목되는 바와 같이 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 것이다. 예를 들어, 환자에서 종양의 퇴행은 종양의 직경을 참조로 측정될 수 있다. 종양의 직경에서의 감소는 퇴행을 나타낸다. 퇴행은 또한 치료가 멈춘 후 종양의 재발 실패로도 표시된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "투여 효과적인 방식"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하는 활성 화합물의 양을 지칭한다.
- [0164] 약학 조성물은 투여 지침과 함께 용기, 팩 또는 분배기 내에 담길 수 있다.
- [0165] 본 개시 내용의 조성물은 추가로 염을 형성할 수 있다. 본 개시 내용의 조성물은 분자당 1개를 초과하는 염(예를 들어, 일염, 이염, 삼염)을 형성할 수 있다. 이러한 형태 모두는 또한 본 발명의 범주 내에서 고려된다.

- [0166] 본 명세서에 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이란, 본 개시 내용의 화합물의 유도체를 지칭하는데, 여기서 모체 화합물은 이의 산 염 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 약학적으로 허용가능한 염의 예들은 염기성 잔기, 예를 들어 아민의 무기염 또는 유기산염, 산성 잔기, 예를 들어 카르복실산의 알칼리염 또는 유기염 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모체 화합물의 4차 암모늄 염 또는 중래의 무독성 염을 포함한다. 예를 들어 이와 같은 중래의 무독성 염은, 2-아세톡시벤조산, 2-하이드록시에탄설폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄디설폰산, 1,2-에탄설폰산, 푸마르산, 글루코헵탄산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드라밤산, 브롬화수소산, 염화수소산, 요오드화수소산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프톤산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 납질산, 질산, 옥살산, 판산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 2차 아세트산, 숙신산, 설파산, 설파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 톨루엔설폰산, 그리고 통상적으로 발생하는 아민산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택되는 무기산 및 유기산으로부터 유래하는 염들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0167] 약학적으로 허용가능한 염의 기타 다른 예들은 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신납산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸비사이클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 뮌콘산 등의 염을 포함한다. 본 개시 내용은 또한 모체 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기, 예를 들어 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위결합할 때 형성되는 염을 포함한다.
- [0168] 약학적으로 허용가능한 염들에 대한 모든 언급에는 동일한 염의 용매 부가 형태(용매화물)들이 포함됨이 이해될 것이다.
- [0169] 본 개시 내용의 조성물은 또한 에스테르, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 에스테르로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물에서 카르복실산 작용기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 기타 다른 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 화합물에서 알코올 기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어 아세테이트, 프로피오네이트 또는 기타 다른 에스테르로 전환될 수 있다.
- [0170] 조성물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 경구, 비 내, 경피, 폐내, 흡입, 협측, 설하, 복막 내, 피하, 근육 내, 정맥 내, 직장, 흉막 내, 초 내 및 비경구 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자는 특정 투여 경로의 이점을 인지할 것이다.
- [0171] 화합물이 사용되는 용량 치료계획은 다양한 인자들, 예를 들어 환자의 유형, 종, 나이, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 병태의 심각성; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 그리고 사용된 구체적 화합물 또는 이의 염에 따라서 선택된다. 보통의 숙련된 전문의 또는 수의사는 상기 병태의 진행을 예방, 방지 또는 막는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다.
- [0172] 본 개시 내용에 개시된 화합물의 제형화 및 투여 기법들은 문헌[Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 발견될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 약학적으로 허용가능한 운반체 또는 희석제와 함께 약학 제제 중에 사용된다. 약학적으로 허용가능한 적합한 운반체는 비활성 고체 충전제 또는 희석제, 그리고 멸균 수용액 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 이와 같은 약학 조성물 중에 본 명세서에 기재된 범위의 원하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 것이다.
- [0173] 본 명세서에 사용된 모든 백분율과 비율은 달리 지정되지 않는 한 중량 기준이다. 본 개시 내용의 기타 특징들과 이점들은 상이한 실시예들로부터 분명해진다. 제공된 실시예들은 본 개시 내용을 수행함에 있어서 유용한 방법과 상이한 구성 요소들을 예시한다. 실시예들은 청구된 발명을 제한하지 않는다. 당업자는 본 명세서의 개시 내용을 기반으로 본 개시 내용을 수행하는 데 유용한 방법과 기타 다른 구성 요소들을 인지하여 사용할 수 있다.
- [0174] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "~를 필요로 하는 대상체"는 대조군 수준에 비교시 SMARCA4의 활성 또는 작용의 수준 감소와 연관된 장애를 갖는 대상체, 또는 대체로 개체군에 비해 그러한 장애 발전의 위험 증가를 갖는 대상체이다. 바람직하게는, "~를 필요로 하는 대상체"는 암을 갖는다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물

은 예를 들어 임의의 포유동물, 예를 들어 인간, 영장류, 새, 마우스, 래트, 가금, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 바람직하게는 포유동물은 인간이다.

- [0175] 일부 구현예에서, 대조군 수준은 암을 갖지 않는 대상체 또는 대상체로부터의 세포에서 SMARCA4 발현의 수준이다. 일부 구현예에서, 대조군 수준은 특정 개체군에 속하는 대상체 또는 대상체로부터의 세포에서 SMARCA4 발현의 수준일 수 있으며, 여기서 수준은 상기 개체군에서 관찰된 SMARCA4의 발현 또는 작용의 평균 수준과 균등하거나 대략 균등하다. 일부 구현예에서, 대조군 수준은 개체군 전체에서 SMARCA4의 발현 또는 작용의 평균 수준과 균등하거나 대략 균등한 SMARCA4의 발현 또는 작용의 수준일 수 있다.
- [0176] 본 개시 내용의 대상체는 암 또는 전암 상태를 진단받거나, 그 증상을 갖거나, 그의 발생의 위험이 있는 임의의 인간 대상체를 포함한다. 본 개시 내용의 대상체는 돌연변이 SMARCA4 유전자를 발현하는 임의의 인간 대상체를 포함한다. 예를 들어, 돌연변이 SMARCA4는 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 여기서 돌연변이는 치환, 점 돌연변이, 논센스 돌연변이, 미스센스(missense) 돌연변이, 결실 또는 삽입 또는 본 명세서에 기재된 임의의 기타 다른 SMARCA4 돌연변이, 또 다르게는 SMARCA4의 작용 손실과 연관된 당업계에서 공지된 것이다.
- [0177] "~를 필요로 하는 대상체"는 난치성 또는 내성 암을 가질 수 있다. "난치성 또는 저항성 암"은 수립된 치료 방법에 반응하지 않는 암을 의미한다. 암은 치료 개시에서 내성일 수 있거나, 치료 동안 내성이 될 수 있다. 일부 구현예에서, "~를 필요로 하는 대상체"는 가장 최근의 요법에서 차도를 보인 이후에 암 재발을 갖는다. 일부 구현예에서, "~를 필요로 하는 대상체"는 암 치료를 위한 모든 공지된 효과적인 치료를 받고 실패하였다. 일부 구현예에서, "~를 필요로 하는 대상체"는 적어도 하나의 선행 요법을 받았다. 특정 구현예에서, 선행 요법은 단일 요법이다. 특정 구현예에서, 선행 요법은 병용 요법이다.
- [0178] 일부 구현예에서, "~를 필요로 하는 대상체"는 이전의 요법으로 말미암아 속발성 암이 발병할 수 있다. "속발성 암"이란, 이전의 발암성 요법, 예를 들어 화학요법으로 기인하거나 이의 결과로서 발생하는 암을 의미한다.
- [0179] 대상체는 또한 SMARCA4의 작용 또는 발현 감소, 또는 SMARCA4 작용의 손실을 나타낼 수 있다.
- [0180] 일부 구현예에서, 대상체는 임상 시험에서의 참가자이다. 일부 구현예에서, 임상 시험에서 대상체의 참여에 대한 기준은, 상기 대상체 또는 상기 대상체의 세포에서 SMARCA4의 활성 또는 작용 감소, 또는 SMARCA4의 작용의 손실이다.
- [0181] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "반응성"은 용어들 "반응하는", "민감성인" 및 "민감성"과 호환되어 사용될 수 있으며, 이는, 본 개시 내용의 조성물이 투여되었을 때 대상체가 보이는 치료 반응, 예를 들어 대상체의 종양 세포 또는 종양 조직이 세포자살 및/또는 세포괴사를 진행하고/진행하거나, 감소된 성장, 분열 또는 증식을 보이는 경우를 의미한다. 이 용어는 또한 본 개시 내용의 조성물이 투여되었을 때 대상체가 치료 반응, 예를 들어 대상체의 종양 세포 또는 종양 조직이 세포자살 및/또는 세포괴사를 진행하고/진행하거나, 감소된 성장, 분열 또는 증식을 보일 것이거나, 개체군 전체에 비하여 이와 같은 치료 반응을 보일 확률이 높음을 의미하기도 한다.
- [0182] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "샘플"은 대상체로부터 유도된 임의의 생물학적 샘플을 의미하며, 이에 제한되지는 않지만, 세포, 조직 샘플, 체액(이에 제한되지는 않지만 점액, 혈액, 혈장, 혈청, 소변, 타액, 및 정액 포함), 종양 세포, 및 종양 조직을 포함한다. 바람직하게는, 샘플은 골수, 말초혈액세포, 혈액, 혈장 및 혈청으로부터 선택된다. 샘플은 치료 또는 시험 하에 있는 대상체에 의해 제공될 수 있다. 대안적으로 샘플은 당업계의 일상적 실시예에 따라 의사에 의해 수득될 수 있다.
- [0183] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "정상 세포"는 "세포 증식성 장애"의 일부로서 분류될 수 없는 세포이다. 정상 세포는, 원하지 않는 병태 또는 질환의 발생을 이끌 수 있는, 미조절된 또는 비정상 성장, 또는 이들 모두가 없다. 바람직하게는, 정상 세포는 정상적으로 작용하는 세포 주기 확인점 제어 메커니즘을 소유한다.
- [0184] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "세포를 접촉시키는 것"은, 중요 화합물 또는 기타 다른 중요 조성물이 세포와 직접 접촉하거나, 세포 내에서 원하는 생물학적 효과를 유도하기에 충분히 가까이 있는 상태를 지칭한다.
- [0185] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "후보 화합물"은, 해당 화합물이 연구자나 임상의로 인해 구하여진 세포, 조직, 계통, 동물 또는 인간에서 원하는 생물학적 또는 의학적 반응이 유도될 수 있을지 여부를 확인하기 위해서, 1개 이상의 시험관 내 또는 생체 내 생물학적 분석법에서 테스트된 바 있거나 테스트될, 본 개시 내용의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 지칭한다. 후보 화합물은 본 개시 내용의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다. 생물학적 또는 의학적 반응은 암의 치료일 수 있다. 생물학적 또는 의학

적 반응은 세포 증식성 장애의 치료 또는 예방일 수 있다. 시험관 내 또는 생체 내 생물학적 분석법은 효소 활성 분석법, 전기영동 이동도 변동 분석법, 리포터 유전자 분석법, 시험관 내 세포 자생력 분석법, 그리고 본 명세서에 기재된 분석법들을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0186] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "치료하는 것" 또는 "치료하다"란, 질환, 병태 또는 장애를 이겨낼 목적으로 환자를 관리 및 보호하는 것을 말하며, 질환, 병태 또는 장애의 증상이나 합병증을 완화하기 위하여, 또는 질환, 병태 또는 장애를 완치하기 위하여 본 개시 내용의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다.

[0187] 본 개시 내용의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 또한 질환, 병태 또는 장애를 예방하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "예방하는 것" 또는 "예방하다"란, 질환, 병태 또는 장애의 증상이나 합병증의 개시를 감소 또는 막는 것을 말한다.

[0188] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "완화하다"란, 장애의 증상이나 징후의 심각성이 감소하는 과정을 기재하는 것을 의미한다. 중요한 점은, 징후나 증상은 완치되지 않고 완화될 수 있다는 점이다. 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 조성물의 투여는 징후나 증상의 완치를 유도하지만, 이와 같은 완치는 반드시 필요한 것은 아니다. 유효 용량은 징후나 증상의 심각성을 감소시킬 것으로 예상된다. 예를 들어 다수의 병변에서 발생할 수 있는 장애, 예를 들어 암의 징후나 증상은, 만일 해당 암의 심각성이 다수의 병변들 중 적어도 한군데에서 감소된다면, 완화된 것이다.

[0189] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "심각성"은, 암이 전암성 또는 양성 상태에서 악성 상태로 변형될 가능성을 기재하는 것을 의미한다. 대안적으로 또는 추가적으로 심각성은, 예를 들어 (국제 암 연합(UICC) 및 미국 공동 암 위원회(AJCC)에 의해 승인된) TNM 시스템에 따르거나 또는 기타 다른 업계에 인식된 방법들에 의해 암의 단계를 기재하는 것을 의미한다. 암의 단계란, 인자들, 예를 들어 원발성 종양의 병변, 종양 크기, 종양의 수, 그리고 림프절 관련여부(암이 림프절로 확산되었는지 여부)를 기반으로 한 암의 정도 또는 심각성을 지칭한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 심각성은 업계에 인식된 방법에 의해 종양의 등급을 기재하는 것을 의미한다(국립 암 연구소, www.cancer.gov 참조). 종양의 등급은, 암 세포가 현미경 하에서 어떻게 비정상적으로 보이는지와, 종양이 어떻게 급속하게 성장하여 확산되는지의 관점에서, 암 세포들을 분류하는 데 사용되는 체계이다. 종양 등급이 결정될 때에는 세포의 구조와 성장 패턴을 포함한 다수의 인자들이 고려된다. 종양 등급을 결정하는 데 사용되는 특이적 인자들은 암의 유형 각각에 따라서 달라진다. 심각성은 또한, 얼마나 많은 종양 세포들이 동일 유형의 조직을 이루는 정상 세포들과 닮았는지를 말해주는 조직학적 등급("분화"라고도 칭하여짐)도 기재한다(국립 암 연구소, www.cancer.gov 참조). 또한, 심각성은, 종양 세포내 핵의 크기와 형태, 그리고 분열중인 종양 세포의 핵분열을 말해주는 핵 분화도를 기재한다(국립 암 연구소, www.cancer.gov 참조).

[0190] 본 개시 내용의 일부 양태에서, 심각성은, 종양이 성장 인자들을 분비한 정도나, 세포 외 매트릭스를 분해한 정도나, 백분화된 정도나, 나란히 있는 조직에 대한 부착성이 상실된 정도, 또는 전이된 정도를 기재한다. 더욱이, 심각성은 원발성 종양이 전이된 병변의 수를 기재한다. 마지막으로, 심각성은 다양한 유형의 종양들과 이 종양들이 발생한 병변을 치료함에 있어서의 난점을 포함한다. 예를 들어 수술이 불가능한 종양, 다수의 신체 계통에 대한 접근성이 더 큰 암(혈액학적 및 면역학적 종양)과, 전통적인 치료에 가장 큰 내성을 보이는 암이 가장 심각한 암으로 간주된다. 이와 같은 상황에서, 대상체의 기대 수명을 늘리는 것 및/또는 통증을 줄이는 것, 암 세포의 비율을 낮추는 것 또는 세포들을 하나의 계통에 제한시키는 것, 그리고 암의 단계/종양 등급/조직학적 등급/핵 분화도를 개선하는 것은 암의 징후나 증상을 완화하는 것으로 간주된다.

[0191] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "증상"은, 질환, 병증, 손상 또는 체내에서 일어나는 것이 바람직하지 않은 그 어떤 현상에 대한 표시로서 정의된다. 증상은, 해당 증상을 경험하고 있는 개체에 의하여 느껴지거나 지각되지, "타인"에 의해서는 쉽게 지각될 수 없다. 이때의 "타인"은 건강 관리 전문가가 아닌 사람으로서 정의된다.

[0192] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "징후"는 또한, 체내에서 일어나는 것이 바람직하지 않은 그 어떤 현상에 대한 표시로서 정의된다. 그러나 징후는 의사, 간호사 또는 기타 다른 건강 관리 전문가에 의해 관찰될 수 있는 그 어떤 현상으로서 정의된다.

[0193] **암**

[0194] "암 세포" 또는 "암성 세포"는 암인 세포 증식성 장애를 나타내는 세포이다. 임의의 재현가능한 측정 수단을 사용하여 암 세포 또는 전암 세포를 확인할 수 있다. 암 세포 또는 전암 세포는 조직 샘플(예를 들어, 생검 샘플)의 조직학적 타입화 또는 등급화에 의해 확인될 수 있다. 암 세포 또는 전암 세포는 적절한 분자 마커의 사

용을 통해 확인될 수 있다.

[0195] 예시적인 암은, 이에 제한되지는 않지만 부신피질 암종, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 항문암, 항문직장암, 항문관의 암, 충수암, 소아 소뇌 별아교세포종(astrocytoma), 소아 뇌혈관 별아교세포종, 기저세포암종, 피부암 (비-흑색종), 담관암, 간외 담관암, 간내 담관암, 방광암, 뇨방광암, 골관절암, 육종 및 악성 섬유성 조직구종, 뇌암, 뇌종양, 뇌간 신경교종, 소뇌 별아교세포종, 뇌혈관 별아교세포종/악성 신경교종, 상의세포종, 수모세포 종, 천막상 원시신경 외배엽 종양, 시각경로 및 시상하부 신경교종, 유방암, 기관지 선종/카르시노이드 (carcinoid), 카르시노이드 종양, 위장관, 신경계 암, 신경계 림프종, 중추신경계 암, 중추신경계 림프종, 자궁 경부암, 소아암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 림프구 신생물, 균상 식육종, 시자리 증후군(Seziary Syndrome), 자궁내막암, 식도암, 두개의 생식세포 종양, 성선의 생식세포 종양, 간외 담관암, 안암, 안내 흑색종, 망막모세포종, 쓸개암, 위(위장)암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 난소 생식세포 종양, 임신 용모성 종양 신경교종, 두경부암, 간세포(간) 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 안구암, 도세포(islet) 종양(내분 비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 콩팥암, 신장암, 후두암, 급성 림프아구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 털세포 백혈병, 입술 및 구강 암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐 암, AIDS-관련 림프종, 비호지킨성 림프종, 일차 중추 신경계 림프종, 왈덴스트렘 마크로글로불린혈증, 수모세 포종, 흑색종, 안내(눈) 흑색종, 메르켈(merkel) 세포 암종, 악성 중피종, 중피종, 전이성 편평상피세포성 (squamous) 경부암, 입암, 혀암, 다발성 내분비샘 종양 증후군, 균상 식육종, 골수형성이상 증후군, 골수형성이 상/골수증식성 질환, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 장애, 비인두 암, 신경모세포종, 구강암, 구강측 암, 구강인두암, 난소암, 난소 상피암, 난소 저악성위험도 종양, 췌장암, 도 세포 췌장암, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 송과체세포종 및 천막상 원시신경외 배엽 종양, 하수체 종양, 형질세포 종양/다발성 골수종, 흉막, 폐 모세포종, 전립선암, 직장암, 신우 및 요관 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종 종양의 유잉족(ewing family), 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁암, 자궁 육종, 피부암(비-흑색종), 피부암(흑색종), 메르켈 세포 피부 암종, 소장암, 연조직 육종, 편평상피세포 암종, 위(위장)암, 천막상 원시신경외배엽 종양, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관 및 기타 비뇨기관의 이행세포 암, 임신성 용모 종양, 요도암, 자궁내막성 자궁암, 자궁 육종, 자궁 체부암, 질암, 외음부암, 및 윌름스 종양(Wilm's Tumor)을 포함한다.

[0196] "혈액계의 세포 증식성 장애"는 혈액계의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 혈액계의 세포 증식성 장애는 림프종, 백혈병, 골수성 종양, 비만세포 종양, 골수이형성증, 양성 단일클론성 감마글로불린혈증, 림프종양 육 아종증, 림프종양 구진, 진성 적혈구증가증, 만성 골수성 백혈병, 원인불명 골수 화생, 및 본태성 혈소판증가증 을 포함할 수 있다. 혈액계의 세포 증식성 장애는 혈액계 세포의 과형성, 이형성, 및 화생을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 조성물은 본 개시 내용의 혈액암 또는 본 개시 내용의 혈액학적 세포 증식성 장 애로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 개시 내용의 혈액암은 다발성 골수종, 림프종(호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 소아 림프종, 및 림프구성 및 피부 기원의 림프종 포함), 백 혈병(소아 백혈병, 털세포 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수세포 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 비만세포 백혈병 포함), 골수성 종양 및 비만세포 종양을 포함할 수 있다.

[0197] "폐의 세포 증식성 장애"는 폐의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 폐의 세포 증식성 장애는 폐 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 장애는 폐암, 폐의 전암 또 는 전암성 상태, 폐의 양성 성장물 또는 병변, 및 폐의 악성 성장물 또는 병변, 및 폐 외의 신체에서 조직 및 기관에서 전이성 병변을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 조성물은 폐암 또는 폐의 세포 증식성 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 폐암은 모든 형태의 폐암을 포함할 수 있다. 폐암은 악성 폐 종양, 상피내 암, 통상적인 카르시노이드 종양, 및 비통상적 카르시노이드 종양을 포함할 수 있다. 폐암은 소세포 폐암 ("SCLC"), 비-소세포 폐암("NSCLC"), 편평상피세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 대세포 암종, 선편평상피세포 암종, 및 중피종을 포함할 수 있다. 폐암은 "스카(scar) 암종", 기관지폐포 암종, 거대세포 암종, 방추 세포 암 종, 및 대세포 신경내분비 암종을 포함할 수 있다. 폐암은 조직학적 및 초미세구조 이질성(예를 들어, 혼합된 세포 유형)을 갖는 폐 종양을 포함할 수 있다.

[0198] 폐의 세포 증식성 장애는 폐 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 장애는 폐암, 폐의 전암성 상태를 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 장애는 폐의 과형성, 화생, 및 이 형성을 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 장애는 석면-유도된 과형성, 편평성 화생, 및 양성 반응성 중피성 화

생을 포함할 수 있다. 폐의 세포 증식성 장애는 중증 편평 상피를 갖는 원주형 상피의 치환 및 점액성 이형성을 포함할 수 있다. 담배연기 및 석면과 같이 흡입된 유해 환경물질에 노출된 개인은 폐의 세포 증식성 장애 발생에 대해 위험이 증가될 수 있다. 개인을 폐의 세포 증식성 장애의 발생에 취약하게 할 수 있는 이전의 폐 질환은 만성 간질성 폐 질환, 괴사성 폐 질환, 경화증, 류마티즘성 질환, 유육종증, 간질성 폐렴, 결핵, 반복성 폐렴, 특발성 폐섬유증, 육아종, 석면증, 섬유성 폐렴, 및 호지킨 질환을 포함할 수 있다.

[0199] "결장의 세포 증식성 장애"는 결장의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 바람직하게는, 결장의 세포 증식성 장애는 결장암이다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 조성물은 결장암 또는 결장의 세포 증식성 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 결장암은 결장의 모든 형태의 암을 포함할 수 있다. 결장암은 산발성 및 유전성 결장암을 포함할 수 있다. 결장암은 악성 결장 종양, 상피내암, 통상적인 카르시노이드 종양, 및 비전형성 카르시노이드 종양을 포함할 수 있다. 결장암은 선암종, 편평상피세포 암종, 및 선편평상피세포 암종을 포함할 수 있다. 결장암은 유전성 비용종성 결장직장암, 가족성 선종성 용종증, 가드너 증후군, 포이즈-제거스(Peutz-Jeghers) 증후군, 터콧(Turcot) 증후군 및 소아 폴립증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전성 증후군과 연관될 수 있다. 결장암은 유전성 비용종성 결장직장암, 가족성 선종성 용종증, 가드너 증후군, 포이즈-제거스 증후군, 터콧 증후군 및 소아 폴립증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전성 증후군에 의해 유발될 수 있다.

[0200] 결장의 세포 증식성 장애는 결장 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 결장의 세포 증식성 장애는 결장암, 결장의 전암성 상태, 결장의 선종성 폴립, 및 결장의 속발성(metachronous) 병변을 포함할 수 있다. 결장의 세포 증식성 장애는 선종을 포함할 수 있다. 결장의 세포 증식성 장애는 결장의 과형성, 화생, 및 이형성에 의해 특징지어질 수 있다. 개인을 결장의 세포 증식성 장애의 발생에 취약하게 할 수 있는 이전의 결장 질환은 이전의 결장 암을 포함할 수 있다. 개인이 결장의 세포 증식성 장애의 발생에 취약하게 할 수 있는 현재의 질환은 크론병 및 궤양성 대장염을 포함할 수 있다. 결장의 세포 증식성 장애는 p53, ras, FAP 및 DCC로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전자에서의 돌연변이와 연관될 수 있다. p53, ras, FAP 및 DCC로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전자에서의 돌연변이의 존재로 인하여, 개인은 결장의 세포 증식성 장애의 발생의 상승된 위험을 가질 수 있다.

[0201] "췌장의 세포 증식성 장애"는 췌장의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 췌장의 세포 증식성 장애는 췌장 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 췌장의 세포 증식성 장애는 췌장암, 췌장의 전암 또는 전암성 상태, 췌장의 과형성, 및 췌장의 이형성, 췌장의 양성 성장 또는 병변, 및 췌장의 악성 성장 또는 병변, 및 췌장 외의 신체 내 조직 및 기관에서의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 췌장암은 췌장의 모든 암 형태를 포함한다. 췌장암은 관 선암종, 선편평세포 암종, 다형성 거대 세포 암종, 점액소 선암종, 파골세포-유사 거대 세포 암종, 점액소 낭선암종, 선포세포 암종, 미분류된 대세포 암종, 소세포 암종, 췌장아세포종, 유두상 종양, 점액소 낭샘종, 유두상 낭성 종양, 및 장액성 낭샘종을 포함할 수 있다. 췌장암은 또한 조직학적 및 초미세구조 이질성(예를 들어, 혼합 세포 유형)을 갖는 췌장 종양을 포함할 수 있다.

[0202] "전립선의 세포 증식성 장애"는 전립선의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 전립선의 세포 증식성 장애는 전립선 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 전립선의 세포 증식성 장애는 전립선암, 전립선의 전암 또는 전암성 상태, 전립선의 양성 성장 또는 병변, 전립선의 양성 성장 또는 병변, 전립선의 악성 성장 또는 병변 및 전립선 외의 신체 내 조직 및 기관에서의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 전립선의 세포 증식성 장애는 전립선의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0203] "피부의 세포 증식성 장애"는 피부의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 피부의 세포 증식성 장애는 피부 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 피부의 세포 증식성 장애는 피부의 전암 또는 전암성 상태, 피부의 양성 성장 또는 병변, 흑색종, 악성 흑색종 및 피부의 기타 다른 악성 성장 또는 병변, 및 피부 외에 신체 내 조직 및 기관에서의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 피부의 세포 증식성 장애는 피부의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0204] "난소의 세포 증식성 장애"는 난소의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 난소의 세포 증식성 장애는 난소의 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 난소의 세포 증식성 장애는 난소의 전암 또는 전암성 상태, 난소의 양성 성장 또는 병변, 난소암, 난소의 악성 성장 또는 병변, 및 난소 외의 신체 내 조직 및 기관에서 전이성 병변을 포함할 수 있다. 피부의 세포 증식성 장애는 난소의 세포의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0205] "유방의 세포 증식성 장애"는 유방의 세포를 포함하는 세포 증식성 장애이다. 유방의 세포 증식성 장애는 유방 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 장애를 포함할 수 있다. 유방의 세포 증식성 장애는 유방암, 유

방의 전암 또는 전암성 상태, 유방의 양성 성장 또는 병변, 및 유방의 악성 성장 또는 병변, 및 유방 외의 신체 내 조직 및 기관에서의 전이성 병변을 포함할 수 있다. 유방의 세포 증식성 장애는 유방의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0206] 유방의 세포 증식성 장애는 유방의 전암성 상태일 수 있다. 본 개시 내용의 조성물은 유방의 전암성 상태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 유방의 전암성 상태는 유방의 비통상적인 과형성, 관상피내암(DCIS), 관내암종, 소엽성 상피내암(LCIS), 소엽 종양 형성, 및 유방의 단계 0 또는 등급 0 성장 또는 병변(예를 들어, 단계 0 또는 등급 0 유방암, 또는 상피내암)을 포함할 수 있다. 유방의 전암성 상태는 미국 암 연합 위원회(American Joint Committee on Cancer: AJCC)에 의해 승인된 바와 같은 TNM 분류법에 따라 단계화될 수 있으며, 여기서 일차 암종(T)은 T0 또는 Tis 단계를 부여받고; 그리고 국소 림프절(N)은 N0의 단계를 부여받고; 여기서 원격 전이(M)는 M0의 단계를 부여받는다.

[0207] 유방의 세포 증식성 장애는 유방암일 수 있다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 조성물은 유방암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 유방암은 모든 형태의 유방의 암을 포함한다. 유방암은 일차 상피 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은, 유방이 림프종, 육종 또는 흑색종과 같은 기타 다른 종양에 의해 포함되는 암을 포함할 수 있다. 유방암은 유방의 암종, 유방의 관 암종, 유방의 소엽 암종, 유방의 미분화 암종, 유방의 엽상 낭상 육종, 유방의 혈관육종 및 유방의 일차 림프종을 포함할 수 있다. 유방암은 단계 I, II, IIIA, IIIB, IIIC 및 IV 유방암을 포함할 수 있다. 유방의 관 암종은 침윤성 암종, 우세한 유관성분을 갖는 침윤성 상피내암, 염증성 유방암, 및 먼포, 점액성(colloid), 수질, 림프구 침입을 갖는 수질, 유두상종, 경암, 및 관형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조직학적 유형을 갖는 유방의 관 암종을 포함할 수 있다. 유방의 소엽 암종은 우세한 상피내암 성분을 갖는 침입성 소엽성 암종, 침입성 소엽성 암종, 및 침윤성 소엽성 암종을 포함할 수 있다. 유방암은 파제트 병, 관내암종을 갖는 파제트 병, 및 침입성 관 암종을 갖는 파제트 병을 포함할 수 있다. 유방암은 조직학적 및 초미세구조 이질성(예를 들어, 혼합된 세포 유형)을 갖는 유방 종양을 포함할 수 있다.

[0208] 바람직하게는, 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 유방암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 치료될 유방암은 가족력의 유방암을 포함할 수 있다. 치료될 유방암은 산발성 유방암을 포함할 수 있다. 치료될 유방암은 남성 대상체에서 일어날 수 있다. 치료될 유방암은 여성 대상체에서 일어날 수 있다. 치료될 유방암은 갱년기 전 여성 대상체 또는 갱년기 후 여성 대상체에서 일어날 수 있다. 치료될 유방암은 30세 이상의 대상체, 또는 30세 미만의 대상체에서 일어날 수 있다. 치료될 유방암은 50세 이상의 대상체, 또는 50세 미만의 대상체에서 일어난다. 치료될 유방암은 70세 이상의 대상체, 또는 70세 미만의 대상체에서 일어날 수 있다.

[0209] 치료될 유방암은 BRCA1, BRCA2, 또는 p53에서 가족력 또는 자발성 돌연변이를 확인하기 위해 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 HER2/neu 유전자 증폭을 갖는 것으로서, HER2/neu 과발현으로서, 또는 낮은, 중간 또는 높은 수준의 HER2/neu 발현을 갖는 것으로서 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR), 인간 상피 세포 증식 인자 수용체-2, Ki-67, CA15-3, CA 27-29, 및 c-Met로 이루어진 군으로부터 선택되는 마커에 대해 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 ER-미지, ER-풍부 또는 ER-부족으로서 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 ER-음성 또는 ER-양성으로서 분류될 수 있다. 유방암의 ER-분류는 임의의 재현가능한 수단에 의해 수행될 수 있다. 유방암의 ER-분류는 문헌 [Onkologie 27: 175-179 (2004)]에서 설명된 바와 같이 수행될 수 있다. 치료될 유방암은 PR-미지, PR-풍부, 또는 PR-부족으로서 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 PR-음성 또는 PR-양성으로서 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 수용체 양성 또는 수용체 음성으로서 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 CA 15-3, 또는 CA 27-29, 또는 이들 둘 모두의 상승된 혈액 수준과 연관된 것으로 분류될 수 있다.

[0210] 치료될 유방암은 유방의 국소화된 종양을 포함할 수 있다. 치료될 유방암은 음성 감시 림프절(SLN) 생검과 연관된 유방의 종양을 포함할 수 있다. 치료될 유방암은 양성 감시 림프절(SLN) 생검과 연관된 유방암의 종양을 포함할 수 있다. 치료될 유방암은 하나 이상의 양성 액와 림프절과 연관된 유방의 종양을 포함할 수 있으며, 여기서 액와 림프절은 임의의 적용가능한 방법에 의해 단계화된다. 치료될 유방암은 림프절 음성 상태(예를 들어, 림프절 비전이(node-negative)) 또는 림프절 양성 상태(예를 들어, 림프절 전이(node-positive))를 갖는 것으로서 분류된 유방의 종양을 포함할 수 있다. 치료될 유방암은 신체 내 기타 다른 위치로 전이된 유방 종양을 포함할 수 있다. 치료될 유방암은 뼈, 폐, 간, 또는 뇌로 이루어진 군으로부터 선택되는 위치로 전이된 것으로서 분류될 수 있다. 치료될 유방암은 전이성, 국소화, 국부, 국소-지역, 국소적으로 진전된, 원위, 다심성, 양측성, 동측성, 대측성, 신규 진단된, 재발성 및 수술불가성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 특징에 따라 분류될 수 있다.

- [0211] 본 개시 내용의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 개체군 전체에 대해 유방암 발생의 위험이 증가된 대상에서 유방의 세포 증식성 장애를 치료 또는 예방, 또는 유방암을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 개체군 전체에 대해 유방암 발생의 위험이 증가된 대상체는 유방암의 가족력 또는 개인 이력을 갖는 여성 대상체이다. 개체군 전체에 대해 유방암 발생의 위험이 증가된 대상체는 BRCA1 또는 BRCA2, 또는 이들 둘 모두에서 생식계열 또는 자발성 돌연변이를 갖는 여성 대상체이다. 개체군 전체에 대해 유방암 발생의 위험이 증가된 대상체는 유방암의 가족력 및 BRCA1 또는 BRCA2, 또는 이들 둘 모두에서 생식계열 또는 자발성 돌연변이를 갖는 여성 대상체이다. 개체군 전체에 대해 유방암 발생의 위험이 증가된 대상체는 30세 초과, 40세 초과, 50세 초과, 60세 초과, 70세 초과, 80세 초과, 또는 90세 초과 여성이다. 개체군 전체에 대해 유방암 발생의 위험이 증가된 대상체는 유방의 비통상적 과형성, 관형 상피내암(DCIS), 관내암종, 소엽성 상피내암(LCIS), 소엽 종양형성, 또는 유방의 단계 0 성장 또는 병변(예를 들어, 단계 0 또는 등급 0 유방암, 또는 상피내암)을 갖는 대상체이다.
- [0212] 치료될 유방암은 스카프-블룸-리차드슨(Scarff-Bloom-Richardson) 체계에 따라 조직학적으로 등급화될 수 있으며, 여기서 유방 종양은 1, 2, 또는 3의 유사분열 횟수 스코어; 1, 2, 또는 3의 핵 다형태성 스코어; 1, 2 또는 3의 관 형성 스코어; 및 3 내지 9의 총 스카프-블룸-리차드슨 스코어를 부여받는다. 치료될 유방암은 등급 1, 등급 1-2, 등급 2, 등급 2-3, 또는 등급 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유방암의 치료에 대한 국제 컨센서스 패널(International Consensus Panel)에 따라 종양 등급을 부여받을 수 있다.
- [0213] 치료될 암은 미국 암 연합회(AJCC) TNM 분류 체계에 따라 단계화될 수 있으며, 여기서 종양(T)은 TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, 또는 T4d의 단계를 부여받고; 여기서 국부 림프절(N)은 NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, 또는 N3c의 단계를 부여받고; 여기서 원위 전이(M)는 MX, M0, 또는 M1의 단계를 부여받을 수 있다. 치료될 암은 미국 암 연합회(AJCC) 분류에 따라 단계 I, 단계 IIA, 단계 IIB, 단계 IIIA, 단계 IIIB, 단계 IIIC, 또는 단계 IV로서 단계화될 수 있다. 치료될 암은 AJCC 분류에 따라 등급 GX(예를 들어, 평가될 수 없는 등급), 등급 1, 등급 2, 등급 3 또는 등급 4로서 부여받을 수 있다. 치료될 암은 pNX, pN0, pN0(I-), pN0(I+), pN0(mol-), pN0(mol+), pN1, pN1(mi), pN1a, pN1b, pN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b, 또는 pN3c의 AJCC 병리학적 분류(pN)에 따라 단계화될 수 있다.
- [0214] 치료될 암은 직경 약 2 센티미터 이하로 결정된 종양을 포함할 수 있다. 치료될 암은 직경 약 2 내지 약 5 센티미터로 결정된 종양을 포함할 수 있다. 치료될 암은 직경 약 3 센티미터 이상으로 결정된 종양을 포함할 수 있다. 치료될 암은 직경 약 5 센티미터 초과로 결정된 종양을 포함할 수 있다. 치료될 암은 현미경적 외관에 의해서도 분화, 적절히 분화, 적게 분화, 또는 미-분화와 같이 분류될 수 있다. 치료될 암은 유사분열 횟수(예를 들어, 세포 분열의 양) 또는 핵다형태성(예를 들어, 세포 내 변화)과 관련하여 현미경 외관에 의해 분류될 수 있다. 치료될 암은 괴사 면적(예를 들어, 세포를 사멸 또는 퇴행시키는 면적)과 연관된 현미경적 외관에 의해 분류될 수 있다. 치료될 암은 비정상 핵형, 비정상적 수의 염색체, 또는 외관이 비정상인 하나 이상의 염색체를 갖는 것으로서 분류될 수 있다. 치료될 암은 이수체, 3배체, 4배체, 또는 변경된 배수체를 갖는 것으로서 분류될 수 있다. 치료될 암은 염색체 전좌, 또는 전체 염색체의 결실 또는 복제, 또는 염색체 부분의 결실, 복제 또는 증폭 영역을 갖는 것으로서 분류될 수 있다.
- [0215] 일부 구현예에서, 치료될 암은 SWI/SNF 복합체, 예를 들어, SMARCA4의 원이 돌연변이되거나, 작용의 손실(예를 들어, 효소 활성의 감소)을 나타내는 암이다. 예를 들어, 치료될 암은 SMARCA4가 돌연변이된 암일 수 있다. SMARCA4 돌연변이가 일어난 암의 비제한적인 예로는 고칼슘혈증(SCCOHT)의 난소의 소세포 암종, 방광암, 위암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 교모세포종 뇌종양(신경교종, GBM), 두경부암, 신장암, 자궁암, 자궁경부암, 및 췌장암을 포함한다.
- [0216] 치료될 암은 DNA 세포계산법, 유세포분석, 또는 영상 세포계산법에 의해 평가될 수 있다. 치료될 암은 세포 분열의 합성 단계(예를 들어, 세포 분열에서 S 기)에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%의 세포를 갖는 것으로서 분류될 수 있다. 치료될 암은 낮은 S-기 분획 또는 높은 S-기 분획을 갖는 것으로서 분류될 수 있다.
- [0217] 암은 거의 어떤 징후 또는 증상도 유발할 수 있는 질환의 군이다. 징후 또는 증상은 암이 존재하는 위치, 암의 크기, 및 그 가까이의 기관 또는 구조물에 얼마나 영향을 미치는지에 따라 달라질 것이다. 암이 퍼진 경우(전이), 증상은 신체의 상이한 부분에서 나타날 수 있다.
- [0218] 암 치료는 종양 부피에서의 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게는, 치료 후 종양 부피는 치료 전 크기에 비하여, 5% 이상 감소되고; 더 바람직하게는, 종양 부피는 10% 이상 감소되며; 더 바람직하게는, 20% 이상 감소

되고; 더 바람직하게는, 30% 이상 감소되며; 더 바람직하게는, 40% 이상 감소되고; 훨씬 더 바람직하게는, 50% 이상 감소되며; 가장 바람직하게는, 75% 이상 감소된다. 종양 부피는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다.

[0219] 암 치료는 종양 수의 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 치료 후 종양 수는, 치료 전 종양 수에 비하여 5% 이상까지 감소되고; 더 바람직하게 종양 수는 10% 이상까지 감소되며; 더 바람직하게 20% 이상까지 감소되고; 더 바람직하게 30% 이상까지 감소되며; 더 바람직하게 40% 이상까지 감소되고; 훨씬 더 바람직하게 50% 이상까지 감소되며; 가장 바람직하게 75% 이상까지 감소된다. 종양 수는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 종양 수는 나안으로 확인될 수 있거나 특정 배율로 확대되었을 때 확인될 수 있는 종양을 계수하여 측정될 수 있다. 바람직하게 특정 배율은 2X, 3X, 4X, 5X, 10X 또는 50X이다.

[0220] 암 치료는 원발성 종양 위치와 멀리 떨어져 있는 기타 다른 조직이나 장기에서의 전이 병변 수 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게, 치료 후 전이 병변 수는 치료 전 전이 병변 수에 비하여 5% 이상까지 감소되고; 더 바람직하게 전이 병변 수는 10% 이상까지 감소되며; 더 바람직하게 20% 이상까지 감소되고; 더 바람직하게 30% 이상까지 감소되며; 더 바람직하게 40% 이상까지 감소되고; 훨씬 더 바람직하게 50% 이상까지 감소되며; 가장 바람직하게 75% 이상까지 감소된다. 전이 병변 수는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 전이 병변 수는 나안으로 확인될 수 있거나 특정 배율로 확대되었을 때 확인될 수 있는 전이 병변 수를 계수하여 측정될 수 있다. 바람직하게 특정 배율은 2X, 3X, 4X, 5X, 10X 또는 50X이다.

[0221] 암 치료는 운반체만을 수령한 개체군에 비해 처리된 대상체의 개체군의 평균 생존 기간에서의 증가를 초래할 수 있다. 바람직하게는, 평균 생존 기간은 30일 초과; 더 바람직하게는, 60일 초과; 더 바람직하게는, 90일 초과; 가장 바람직하게는, 120일 초과로 증가된다. 개체군의 평균 생존 기간에서의 증가는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 기간에서의 증가는, 예를 들어 활성 화합물을 이용한 치료의 개시 후 개체군에 대해 생존의 평균 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 기간에서의 증가는 또한, 예를 들어 활성 화합물을 이용한 치료의 개시 후 제1 라운드 완료 후 개체군에 대해 평균 생존 길이를 계산함으로써 측정될 수 있다.

[0222] 암 치료는 비치료 대상체의 개체군에 비해, 치료된 대상체의 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가를 초래할 수 있다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과; 더욱 바람직하게는, 60일 초과; 더 바람직하게는, 90일 초과; 가장 바람직하게는, 120일 초과로 증가된다. 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가는, 예를 들어 활성 화합물을 이용한 치료의 개시 후 개체군에 대해 평균 생존 길이를 계산함으로써 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가는, 예를 들어, 활성 화합물을 이용한 치료의 제1 라운드 완료 후 개체군에 대해 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수도 있다.

[0223] 암 치료는, 본 개시 내용의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 유사체 또는 유도체가 아닌 약물을 이용한 단일 요법을 받는 개체군에 비교시, 치료된 대상체의 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가를 초래할 수 있다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과; 더 바람직하게는, 60일 초과; 더 바람직하게는, 90일 초과; 가장 바람직하게는, 120일 초과로 증가된다. 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가는, 예를 들어 활성 화합물을 이용한 치료 개시 후 개체군에 대해 평균 생존 길이를 계산함으로써 측정될 수 있다. 개체군의 평균 생존 시간에서의 증가는 또한, 예를 들어 활성 화합물을 이용한 치료의 제1 라운드 완료 후 개체군에 대해 평균 생존 길이를 계산함으로써 측정될 수 있다.

[0224] 암 치료는 운반체만을 처치받은 개체군의 사망률과 비교되었을 때, 치료된 대상체 개체군의 사망률의 감소를 초래할 수 있다. 암 치료는 비치료 개체군의 사망률과 비교되었을 때, 치료된 대상체 개체군의 사망률의 감소를 초래할 수 있다. 암 치료는 본 개시 내용의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 유사체 또는 유도체가 아닌 약물로 단일 요법을 처치받은 개체군의 사망률과 비교되었을 때, 치료된 대상체 개체군의 사망률의 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 사망률은 2% 초과; 더 바람직하게 5% 초과; 더 바람직하게 10% 초과; 가장 바람직하게 25% 초과까지 감소된다. 치료된 대상체 개체군의 사망률 감소는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 개체군의 사망률 감소는, 예를 들어 활성 화합물을 이용한 치료 개시 후 개체군에 대해 단위 시간당 질환 관련 사망자의 평균 수를 계산함으로써 측정될 수 있다. 개체군의 사망률 감소는 또한, 예를 들어 활성 화합물을 이용한 치료의 제1 라운드 완료 후 개체군의 단위 시간당 질환 관련 사망자의 평균 수를 계산함으로써 측정될 수 있다.

- [0225] 암 치료는 종양 성장 속도의 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 치료 후 종양 성장 속도는 치료 전 수에 비하여 적어도 5%까지 감소되고; 더 바람직하게 종양 성장 속도는 적어도 10%까지 감소되며; 더 바람직하게 적어도 20%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 30%까지 감소되며; 더 바람직하게 적어도 40%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 50%까지 감소되며; 훨씬 더 바람직하게 적어도 50%까지 감소되고; 가장 바람직하게 적어도 75%까지 감소된다. 종양 성장 속도는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 종양 성장 속도는 단위 시간당 종양 직경의 변화에 의해 측정될 수 있다.
- [0226] 암 치료는 종양 재성장률 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 치료 후 종양 재성장률은 5% 미만이고; 더 바람직하게 종양 재성장률은 10% 미만이며; 더 바람직하게 20% 미만이고; 더 바람직하게 30% 미만이며; 더 바람직하게 40% 미만이고; 더 바람직하게 50% 미만이며; 훨씬 더 바람직하게 50% 미만이고; 가장 바람직하게 75% 미만이다. 종양 재성장률은 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 종양의 재성장률은, 예를 들어 이전에 치료되었을 때 수축되었던 종양의 종양 직경 증가를 측정함으로써 측정된다. 종양 재성장률 감소는, 치료 중단 후 종양이 재발되지 않는 것에 의해 나타내어진다.
- [0227] 세포 증식성 장애의 치료 또는 예방은 세포 증식 속도의 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 치료 후 세포 증식 속도는 적어도 5%; 더 바람직하게 적어도 10%; 더 바람직하게 적어도 20%; 더 바람직하게 적어도 30%; 더 바람직하게 적어도 40%; 더 바람직하게 적어도 50%; 훨씬 더 바람직하게 적어도 50%; 가장 바람직하게 적어도 75%까지 감소된다. 세포 증식 속도는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 세포 증식 속도는, 예를 들어 단위 시간당 조직 샘플 중 분열하는 세포의 수를 측정함으로써 측정된다.
- [0228] 세포 증식성 장애의 치료 또는 예방은 증식 중인 세포의 비율 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 치료 후 증식 중인 세포의 비율은 적어도 5%; 더 바람직하게 적어도 10%; 더 바람직하게 적어도 20%; 더 바람직하게 적어도 30%; 더 바람직하게 적어도 40%; 더 바람직하게 적어도 50%; 훨씬 더 바람직하게 적어도 50%; 가장 바람직하게 적어도 75%까지 감소된다. 증식 중인 세포의 비율은 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 바람직하게 증식 중인 세포의 비율은, 예를 들어 조직 샘플 중 분열하지 않는 세포의 수에 비하여 분열 중인 세포의 수를 정량함으로써 측정된다. 증식 중인 세포의 비율은 분열 지수와 동일할 수 있다.
- [0229] 세포 증식성 장애의 치료 또는 예방은 세포 증식 영역 또는 대역의 크기 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 치료 후 세포 증식 영역 또는 대역의 크기는 치료 전 세포 증식 영역 또는 대역의 크기에 비하여 적어도 5%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 10%까지 감소되며; 더 바람직하게 적어도 20%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 30%까지 감소되며; 더 바람직하게 적어도 40%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 50%까지 감소되며; 훨씬 더 바람직하게 적어도 50%까지 감소되고; 가장 바람직하게 적어도 75%까지 감소된다. 세포 증식 영역 또는 대역의 크기는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 세포 증식 영역 또는 대역의 크기는 세포 증식 영역 또는 대역의 직경 또는 폭으로서 측정될 수 있다.
- [0230] 세포 증식성 장애의 치료 또는 예방은 비정상적인 외관 또는 형태를 가지는 세포의 수 또는 비율 감소를 초래할 수 있다. 바람직하게 치료 후 비정상적인 형태를 가지는 세포의 수는 치료 전 비정상적인 형태를 가지는 세포의 수에 비하여 적어도 5%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 10%까지 감소되며; 더 바람직하게 적어도 20%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 30%까지 감소되며; 더 바람직하게 적어도 40%까지 감소되고; 더 바람직하게 적어도 50%까지 감소되며; 훨씬 더 바람직하게 적어도 50%까지 감소되고; 가장 바람직하게 적어도 75%까지 감소된다. 비정상적인 세포 외관 또는 형태는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 비정상적인 세포 형태는, 예를 들어 반전된 조직 배양 현미경이 사용되는 현미경 관찰에 의해 측정될 수 있다. 비정상적인 세포 형태는 핵 다형태성의 형태를 취할 수 있다.
- [0231] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "선택적으로"는 다른 개체군에서보다 일정 개체군에서 더 높은 빈도로 발생하는 경향을 의미한다. 비교된 개체군은 세포 개체군일 수 있다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 암 또는 전암성 세포에 대해 선택적으로 작용하지만 정상 세포에서는 그렇지 않다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 선택적으로 작용하여 하나의 분자 표적(예를 들어, SMARCA2와 같은 표적 헬리카제)을 조절하지만, 다른 분자 표적(예를 들어, SMARCA4와 같은 상이한 헬리카제, 또는 비-헬리카제 효소, 예를 들어, SMARCA2 ATP아제 저해제의 경우, 상이한 헬리카제의 ATP아제 활성, 또는 ATP아제 활성을 갖는 상이한 단백질)은 현저하게 조절하지 않는다. 본 개시 내용은 또한 헬리카제(예를 들어, SMARCA2)와 같은 효소의 활성을 선택적으로 저해하는 방법을 또한 제공한다. 바람직하게는, SMARCA2 저해제는, SMARCA2의 저해가 제2의 상이한 효소의 저해보다 두 배 초과로 큰 경우, 제2의 상이한 효소, 예를 들어 상이한 헬리카제(예를 들어, SMARCA4) 또는 ATP아제 활성을

나타내는 상이한 효소의 저해에 대하여, SMARCA2, 예를 들어 SMARCA2의 헬리카제 또는 ATP아제 활성을 선택적으로 저해한다. 일부 구현예에서, 선택적인 SMARCA2 저해는 SMARCA2의 저해가 제2의 상이한 효소의 저해보다 5배 초과, 10배 초과, 50배 초과, 100배 초과, 또는 1000배 초과인 경우 일어난다. 예를 들어, 일부 구현예에서, SMARCA2 저해는 SMARCA2 헬리카제 활성 저해가 SMARCA4 저해의 2배 초과인 경우, SMARCA4 저해에 대해 선택적으로 발생하는 것으로 언급될 것이다.

[0232] 본 개시 내용의 조성물, 예를 들어 SMARCA2 저해제, 및 프레드니손과 같은 하나 이상의 기타 다른 치료제를 포함하는 조성물은 분자 표적(예를 들어, 표적 헬리카제)의 활성을 조절할 수 있다. 조절은 분자 표적의 활성을 자극 또는 저해하는 것을 지칭한다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은, 상기 화합물의 존재만 결여한 것을 제외하고 동일한 조건 하에서의 분자 표적의 활성에 비하여, 그것이 분자 표적의 활성을 적어도 2배 자극 또는 저해하는 경우, 분자 표적의 활성을 조절하는 것이다. 더 바람직하게는, 본 개시 내용의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은, 상기 화합물의 존재만 결여한 것을 제외하고 동일한 조건 하에서의 분자 표적의 활성에 비하여, 그것이 분자 표적의 활성을 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배 자극 또는 저해하는 경우, 분자 표적의 활성을 조절하는 것이다. 분자 표적의 활성은 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 분자 표적의 활성은 시험관 내 또는 생체 내에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 분자 표적의 활성은 효소 활성 분석 또는 DNA 결합 분석에 의해 시험관 내에서 측정될 수 있거나, 분자 표적의 활성은 리포터 유전자의 발현에 대한 분석에 의해 생체 내에서 측정될 수 있다.

[0233] 본 개시 내용의 조성물, 예를 들어 SMARCA2 저해제, 및 프레드니손과 같은 하나 이상의 기타 다른 치료제를 포함하는 조성물은 분자 표적의 활성(예를 들어, 표적 헬리카제)을 조절할 수 있다. 조절은 분자 표적의 활성을 자극 또는 저해하는 것을 지칭한다. 바람직하게는, 본 개시 내용의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은, 상기 화합물의 존재만 결여한 것을 제외하고 동일한 조건 하에서의 분자 표적의 활성에 비하여, 그것이 분자 표적의 활성을 적어도 2배 자극 또는 저해하는 경우, 분자 표적의 활성을 조절하는 것이다. 더 바람직하게는, 본 개시 내용의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은, 상기 화합물의 존재만 결여한 것을 제외하고 동일한 조건 하에서의 분자 표적의 활성에 비하여, 그것이 분자 표적의 활성을 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배 자극 또는 저해하는 경우, 분자 표적의 활성을 조절하는 것이다. 분자 표적의 활성은 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 분자 표적의 활성은 시험관 내 또는 생체 내에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 분자 표적의 활성은 효소 활성 분석 또는 DNA 결합 분석에 의해 시험관 내에서 측정될 수 있거나, 분자 표적의 활성은 리포터 유전자의 발현에 대한 분석에 의해 생체 내에서 측정될 수 있다.

[0234] 본 개시 내용의 조성물은, 상기 화합물의 존재만 결여한 것을 제외하고 동일한 조건 하에서의 분자 표적의 활성에 비하여, 화합물의 첨가가 분자 표적의 활성을 10% 초과까지 자극 또는 저해하지 않는 경우, 분자 표적의 활성을 유의적으로 조절하지 않는 것이다.

[0235] 투여를 필요로 하는 세포 또는 대상체에게 본 개시 내용의 조성물의 투여는 관심 대상의 헬리카제의 활성의 조절(즉, 자극 또는 저해)을 초래할 수 있다.

[0236] 투여를 필요로 하는 세포 또는 대상체에게 본 개시 내용의 화합물, 예를 들어 SMARCA2 저해제, 및 하나 이상의 기타 다른 치료제, 예컨대 프레드니손을 포함하는 조성물의 투여는 세포내 표적(예를 들어, 기질)의 활성의 조절(즉, 자극 또는 저해)을 초래한다. 몇몇 세포내 표적은, 이로 제한되지는 않지만 헬리카제를 포함하는 본 개시 내용의 화합물을 이용하여 조절될 수 있다.

[0237] 활성화란, 물질(예를 들어, 단백질 또는 핵산)의 조성물이 원하는 생물학적 작용을 수행하기에 적합한 상태로 만들어지는 것을 지칭한다. 활성화될 수 있는 물질의 조성물은 또한 불활성화된 상태를 가지기도 한다. 물질의 활성화된 조성물은 저해 생물 작용 또는 자극 생물 작용, 아니면 이 둘 다를 가질 수 있다.

[0238] 상승이란, 물질(예를 들어, 단백질 또는 핵산)의 조성물의 원하는 생물학적 활성의 증가를 지칭한다. 상승은 물질의 조성물 농도 증가를 통해 일어날 수 있다.

[0239] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "세포주기 확인점 경로"란, 세포주기 확인점 조절에 관여하는 생화학적 경로를 지칭한다. 세포주기 확인점 경로는 세포주기 확인점을 포함하는 1개 이상의 작용에 대해 자극 효과 또는 저해 효과, 아니면 이 둘 다를 발휘할 수 있다. 세포주기 확인점 경로는 물질, 바람직하게는 단백질의 조성물 적어도 2개로 구성되어 있는데, 이 조성물 둘 다는 세포주기 확인점의 조절에 기여한다. 세포주기 확인점 경로는 이 세

세포주기 확인점 경로에 관여하는 일원 1개 이상을 활성화함으로써 활성화될 수 있다. 바람직하게 세포주기 확인점 경로는 생화학적 신호 전달 경로이다.

[0240] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "세포주기 확인점 조절제"란, 세포주기 확인점 조절에 있어서 적어도 부분적으로나마 작용을 할 수 있는 물질의 조성물을 지칭한다. 세포주기 확인점 조절제는 세포주기 확인점을 포함하는 1개 이상의 작용에 대해 자극 효과 또는 저해 효과, 아니면 이 둘 다를 발휘할 수 있다. 세포주기 확인점 조절제는 단백질일 수 있거나 단백질이 아닐 수 있다.

[0241] 암 또는 세포 증식성 장애의 치료는 세포 사멸을 초래할 수 있고, 바람직하게 세포 사멸은 개체군 내 세포 수의 적어도 10% 감소를 초래한다. 더 바람직하게 세포 사멸이란, 세포 수의 적어도 20%의 감소; 더 바람직하게 적어도 30%의 감소; 더 바람직하게 적어도 40%의 감소; 더 바람직하게 적어도 50%의 감소; 가장 바람직하게 적어도 75%의 감소를 의미한다. 개체군 내 세포 수는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 개체군 내 세포 수는 형광도 활성화 세포 분류법(Fluorescence Activated Cell Sorting; FACS), 면역 형광도 현미경(immunofluorescence microscopy) 및 광학 현미경에 의해 측정될 수 있다. 세포 사멸 측정 방법은 문헌[Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 100(5): 2674-8, 2003]에 나타내어져 있다. 일부 양태에서, 세포 사멸은 세포자살에 의해 발생한다.

[0242] 바람직하게 본 개시 내용의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 유효량은 정상 세포에 대해 유의적으로 세포 독성을 나타내지는 않는다. 화합물의 치료학적 유효량은, 만일 화합물의 치료학적 유효량만큼의 투여가 정상 세포의 10% 초과에서 세포 사멸을 유도하지 않는다면, 정상 세포에 대해 유의적으로 세포 독성을 나타내지 않는 것이다. 화합물의 치료학적 유효량은, 만일 화합물의 치료학적 유효량만큼의 투여가 정상 세포의 10% 초과에서 세포 사멸을 유도하지 않는다면, 정상 세포의 자생력에 유의적으로 영향을 미치지 않는 것이다. 일부 양태에서, 세포 사멸은 세포자살에 의해 일어난다.

[0243] 본 개시 내용의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물과 세포의 접촉은 암 세포 내에서 세포 사멸을 선택적으로 유도 또는 활성화할 수 있다. 본 개시 내용의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 투여를 필요로 하는 대상체에 이러한 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것은, 암 세포 내에서 세포 사멸을 선택적으로 유도 또는 활성화할 수 있다. 본 개시 내용의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물과 세포의 접촉은 세포 증식성 장애에 의해 영향을 받은 세포 1개 이상에서 세포 사멸을 선택적으로 유도할 수 있다. 바람직하게 본 개시 내용의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 투여를 필요로 하는 대상체에 이러한 조성물, 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것은, 세포 증식성 장애에 의해 영향을 받은 세포 1개 이상에서 세포 사멸을 선택적으로 유도한다.

[0244] 본 개시 내용은, 본 개시 내용의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 암 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에 투여함으로써 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것인데, 여기서, 본 개시 내용의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 투여는, 다음과 같은 것들 중 1개 이상을 초래한다: 세포주기의 1개 이상의 기(예를 들어, G1, G1/S, G2/M)에 있는 세포의 축적, 또는 세포 노화의 유도, 또는 종양 세포 분화의 축진을 통한 암 세포 증식의 예방; 동물에서의 세포 독성, 세포 괴사 또는 세포 자살(정상 세포는 유의적인 양만큼의 세포 사멸이 초래되지 않음), 항종양 활성(치료 지수 2 이상)을 통한 암 세포에서의 세포 사멸 촉진. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "치료 지수"는 최대 허용 용량이 유효 용량에 의해 나누어졌을 때의 값이다.

[0245] 당업자는 본 명세서에 논의된 공지의 기법들 또는 이와 균등한 기법들에 관한 상세한 설명이 기술되어 있는 일반 참고 서적을 참조할 수 있다. 이러한 서적은 문헌[Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)]; [Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)]; [Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; [Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; [Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975)], [Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)]을 포함한다. 이와 같은 문헌은 물론 본 개시 내용의 하나의 양태를 이루거나 사용함에 있어서 참고될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0246]

본 특허 또는 출원 파일은 컬러로 그려진 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)이 있는 본 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요한 수수료의 지불에 따라 사무국이 제공할 것이다.

상기 및 추가의 특징은, 첨부 도면과 함께 취해진 경우 하기의 상세한 설명으로부터 더 명확하게 이해될 것이다.

도 1은 CRISPR 풀링된(pooled) 스크린 데이터를 나타내는 그래프로, SMARCA2 녹아웃에 대한 민감도(LogP RSA)를 예시한다. 세포주는 SMARCA4 발현에 의해 착색되며: 청색은 높은 SMARCA4 발현을 나타내고, 적색은 낮은 SMARCA4 발현을 나타낸다. SMARCA2 녹아웃에 대해 민감한 세포주는 낮은 SMARCA4 발현을 갖는 경향이 있다.

도 2는 암 세포주 백과사전(Cancer Cell Line Encyclopedia: CCLE)에서 입수가능한 RNA 서열 데이터를 갖는 NSCLC 세포주의 전사체 분석을 나타내는 그래프이다. 도 2는 낮은 SMARCA4 발현을 갖는 세포주만이 SMARCA2 녹아웃에 민감함을 입증한다.

도 3은, SMARCA2/4 단백질 발현에 대해 스크리닝된 비소세포 폐암 종양 샘플의 면역조직화학(IHC) 슬라이드의 일련의 이미지이다. 패널 A 내지 F는 다음과 같은 단백질 발현을 갖는 샘플을 나타낸다: 패널 A: 이중 음성 샘플(SMARCA2 및 SMARCA4의 손실); 패널 B: SMARCA4 음성 샘플; 패널 C: SMARCA2 음성 샘플; 패널 D: 야생형 샘플; 패널 E: 이중 양성 샘플(SMARCA2 및 SMARCA4 발현 존재).

도 4는 SMARCA4 돌연변이 세포주에서 SMARCA2 녹아웃의 항-증식 효과를 입증하는 그래프이다. 도 4는 SMARCA4 돌연변이 세포주에서 CRISPR 작제물에 대한 바이러스성 전달 벡터로 감염 후 시간 경과에 따른 표적 CRISPR 세포주에서의 % 변화를 나타낸다.

도 5는 ATP아제 도메인의 저해가 세포 내 항증식 효과를 유도함을 입증하는 그래프이다. 그래프는 CRISPR 가이드 표적에 따른 SMARCA2 녹아웃의 항증식 효과를 나타낸다.

도 6은 브로모도메인 저해제 PFI-3의 항증식 효과를 예시하는 일련의 그래프이다. 패널 A는 PFI-3이 나노몰의 친화성으로 SMARCA2에 결합함을 나타낸다. 패널 B는 PFI-3이 SMARCA4-wt 또는 돌연변이 세포주에서 세포 성장에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

도 7은 분리된 전장 SMARCA2가 활성 분석에서 잘 거동됨을 입증하는 일련의 그래프이다. 패널 A는 ATP아제 고산출량 생물발광 분석에서 신호 대 백그라운드 비율(S:B)을 요약한다. S:B 비율은 5 nM의 SMARCA2에서 10의 값을 갖고, 90분 동안 선형으로 존재하는 것으로 발견되었다. 패널 B는 SMARCA2 농도에 따른 발광 그래프이다. 패널 C는 생물기질 분석의 결과를 나타내는 그래프이다. K_M 의 값은 ATP 및 모노뉴클레오타이드에 대해 각각 640 μ M 및 5.8 mM인 것으로 결정되었다. 패널 D는 DMSO 내성을 예시한다. 패널 E는 분석의 균일성을 예시한다. z -인자는 0.70으로 결정되었다. 패널 F는 참조 저해제에 대한 IC_{50} 값의 결정을 예시한다.

도 8은 활성 분석에서 SMARCA4의 거동을 입증하는 일련의 그래프이다. 패널 A는 ATP아제 고산출량 생물발광 분석에서 신호 대 백그라운드 비율(S:B)을 요약한다. S:B 비율은, 5 nM의 SMARCA4에서 7의 값을 갖고, 90분 동안 선형으로 존재하는 것으로 발견되었다. 패널 B는 SMARCA4 농도에 따른 발광 그래프이다. 패널 C는 ATP에 대한 생물기질 분석의 결과를 나타내는 그래프이다. K_M 의 값은 133 mM으로 결정되었다. 패널 D는 모노뉴클레오타이드에 대한 생물기질 분석의 결과를 나타내는 그래프이다. K_M 의 값은 2.1 mM인 것으로 결정되었다. 패널 E는 분석의 균일성을 예시한다. z -인자는 0.71로 결정되었다. 패널 F는 참조 저해제에 대한 IC_{50} 값의 결정을 예시한다.

도 9는 ATP아제 분석에서 정제된 SWI/SNF 복합체의 거동을 예시하는 일련의 그래프이다. 패널 A는 SMARCB-1 플래그(flag)를 사용한 HEK293 세포로부터의 SWI/SNF 복합체 정제의 예시이다.

도 10은 정제된 SWI/SNF 단백질 복합체가 SMARCA2에 유사한 동역학 파라미터를 입증한다는 것을 예시하는 일련의 그래프이다. 패널 A는 모노뉴클레오타이드 농도에 따른 SWI/SNF 및 SMARCA2 활성의 그래프이다. 패널 B는 ATP 농도에 따른 SWI/SNF 및 SMARCA2 활성의 그래프이다. 패널 C는 SWI/SNF 단백질 복합체의 각종 농도에 있어서 시간에 따른 ATP 수준의 그래프이다. 패널 D는 SWI/SNF 단백질 복합체 농도에 따른 발광의 그래프이다.

도 11은 소분자 SMARCA2 ATP아제 저해제(ADP)의 탐지 및 입증을 예시한다. 패널 A는 시간에 따른 절단된 SMARCA2에 대한 SMARCA2 저해제의 결합 친화성의 표면 플라즈몬 공명의 그래프이다. 패널 B는 저해제 농도에 따른 절단된 SMARCA2에 대한 SMARCA2 저해제의 결합 친화성의 표면 플라즈몬 공명의 그래프이다. K_d 값은 7 μ M인 것으로 결정되었다. 패널 C는, 2-아미노-6-메르캅토-7-메틸퓨린 리보뉴클레오타이드/퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴

라제(MESG/PNP) 분석을 사용하여 측정된, 전장(FL) 및 절단된(TR) SMARCA2에서 ATP아제 저해의 그래프이다. SMARCA2 저해제의 IC₅₀ 값은, FL-SMARCA2 및 TR-SMARCA2 IC₅₀ 대해 각각 28 μ M 및 23 μ M인 것으로 결정되었다.

도 12는 각종 비소세포 폐암 세포주에 대한 SMARCA4 및 SMARCA2에 대한 웨스턴 블롯 분석이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1:

CRISPR/Cas9-매개 유전자 녹아웃을 통한 SMARCA2의 녹아웃에 대한 민감성을 CRISPR/Cas9 풀링된 스크리닝에 의해 결정하였다. 큰 세포 개체군을 관심 대상의 유전자에 대해 바코딩된 sgRNA 가이드의 풀링된 라이브러리로부터 감염시켰다. 증식-기반 스크린을 위해, 게놈 DNA의 서열분석에 의해, 실험의 시작 및 종료 시점에서 바코드/CRISPR 표현을 측정하였으며, CRISPR sgRNA에서의 상대적인 풍부화/감소로 녹아웃이 그 증식 속도를 변경시킨 유전자들을 확인하였다. 600개의 후성적 유전자에 대해 표적화하는 6500개의 소형 가이드 RNA를 이용한 주문제작 CRISPR 렌티바이러스 라이브러리를 생성하였으며, 40일 이하의 기간에 걸쳐 195개의 세포주에 대해 스크리닝하였다. CRISPR/Cas9 라이브러리 내에 양성 대조군으로서 KRas를 포함하였으며, KRas 녹아웃에 대한 민감성은 KRas 돌연변이와 고도로 상관되어 있음을 관찰하였다. A549 및 NCIH1299 폐암 세포주를 포함하여, SMARCA4 널(null) 또는 돌연변이 세포는 SMARCA2 녹아웃에 대해 민감한 것으로 발견되었다(도 1). SMARCA2와 SMARCA4 사이의 합성 치사 관계는 문헌[Hoffman et al. PNAS, 2013, 111(8), 3128-3133]; [Wilson et al, Mol. Cell Biol., 2014, 34(6), 1136-44]; [Vangamundi et al. Cancer Res. 2015, 75(18):3865-78]; 및 [Oike et al., Cancer Res. 2013 Sep 1;73(17), 5508-18](이들 각각의 내용은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함됨)에서 추가로 입증되었다.

SMARCA4 발현 및 SMARCA2 저해에 대한 민감성 사이의 관계를 추가로 연구하기 위해, 비소세포 폐암(NSCLC) 계열의 패널을 SMARCA2 및 SMARCA4의 단백질 수준에 대해 시험하였다. 암 세포주 백과사전(CCLE)에서 입수가 가능한 RNA 서열 데이터를 갖는 NSCLC 세포주의 전사체 분석은 도 2에 나타나어져 있다. 낮은 SMARCA4 발현을 갖는 세포주는 SMARCA2 저해에 대해 민감한 것으로 발견되었으며, 이는 SMARCA4의 손실이 SMARCA2 저해에 대한 반응을 예측하며, 잠재적인 환자 계층화 바이오마커임을 시사한다. SMARCA4 돌연변이는 단백질 손실을 예측하기 어렵고, 이에 따라 SMARCA2 및 SMARCA4 발현의 단백질 수준의 이해는 매우 중요하며, 이는 예를 들어 임상적 샘플에서의 단백질 발현을 평가하기 위해 면역조직화학 분석 또는 다중 단백질 분석을 통한 환자 개체군의 더 양호한 분석을 필요로 함을 또한 시사한다.

실시예 2: 임상적 샘플에서 단백질 발현 평가를 위한 SMARCA2/4 면역조직화학 분석

226개의 비소세포 폐암 종양 샘플의 패널을, SMARCA2 및 SMARCA4 탐지에 대해 최적화된 면역조직화학분석(IHC) 분석을 통해 SMARCA2/4 단백질 발현에 대해 스크리닝하였다. IHC 슬라이드는 도 3a 내지 도 3e에 나타나어져 있다. 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3

NSCLC 종양 샘플에서 SMARCA2 SMARCA4 손실의 빈도

	SMARCA2	
SMARCA4	음성	양성
음성	3% (6)	1% (2)
양성	35% (80)	61% (138)

실시예 3: 세포 내에서 SMARCA2 저해의 항증식 효과

실시예 1에 기재된 CRISPR 풀링된 스크린 결과에 의해 시사된, SMARCA4 돌연변이 세포주에서 SMARCA2 녹아웃 또는 저해의 항증식 효과를 3개의 표적 입증 분석, 즉 유전자형 서열 분석, 형광 경쟁 분석, 및 CRISPR 도메인-중심 스크리닝에서 추가로 평가하였다.

유전자형 서열 분석(NGS)으로 SMARCA2 민감성에 대한 세포 증식의 의존성을 확인하였다. 형광 경쟁 분석은, CRISPR 풀링된 스크린 결과의 표현형 입증이 야생형 또는 비작용성 돌연변이에 대한 강한 선발로 인해 단일 유전자에 대한 도전임을 입증하였다.

[0256] CRISPR 도메인-중심 스크리닝은 표적화된 촉매 도메인에 대한 항증식 효과의 의존성을 입증하였다. 구체적으로, SMARCA2 ATP아제 도메인의 저해는 세포에서 SMARCA2 녹아웃의 항증식 효과를 구동하는 것으로 발견되었다.

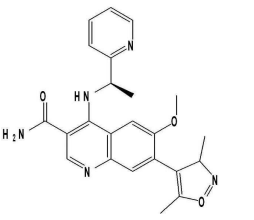
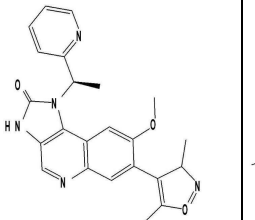
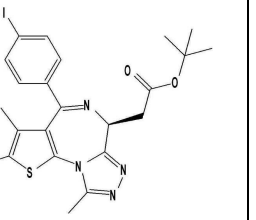
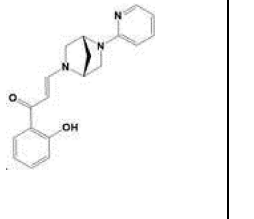
[0257] SMARCA2 헬리카제 도메인을 표적화하는 CRISPR 가이드는 가장 강한 항증식 효과를 갖는 것으로 발견되었다. SMARCA2 브로모도메인을 표적화하는 가이드는 최소 효과를 나타내었다(도 5). 나아가, SMARCA2/4 브로모도메인 저해제 PFI-3를 이용한 처리는 SMARCA4 야생형 또는 돌연변이 세포주에서 세포 성장에 대한 작용 효과가 없다(도 6, 패널 A 내지 C).

[0258] 실시예 4: ATP아제 저해제에 대한 스크리닝

[0259] 브로모도메인을 표적화하는 것으로 공지된 저해제는 SMARCA2 ATP아제 활성화에 대한 효과를 갖지 않는 것으로 발견되었다(표 4 참조). SMARCA2의 브로모도메인 작용은 아닌 ATP아제는 SMARCA4의 작용 손실 세포의 생존능에 요구된다. 그와 같이, 생존가능한 길항제 또는 저해제(즉, ATP아제 저해제)의 개발은 ATP아제 활성을 모니터링하는 방법을 필요로 한다.

표 4

[0260] 공지된 브로모도메인 저해제를 이용한 SMARCA2의 저해

	BMCL 2968	I-BET151	JQ1	PFI3
				
10 nM에서 % 인치SMARCA2	9.8	-5.2, 15	4.9	5

[0261] SMARCA2는 다중도메인 복합체에서 정상적으로 발견된다. 이에 따라, 적합한 화합물의 스크리닝 및 개발에서의 제1 단계는, 분리된 전장 단백질이 세포계에 유사하게 거동하는지의 여부, 생물물리학에 적합한 작제물을 생산할 수 있는지의 여부를 결정하기 위한 것이었다.

[0262] 분리된 전장 SMARCA2(FL-SMARCA2)는 활성 분석에서 잘 거동되는 것으로 발견되었다. 신호 대 백그라운드 비율, 단백질 농도에 따른 ATP아제 활성, 및 모노뉴클레오타이드 기질에 대한 ATP 활성의 의존성을, 고산출량 스크리닝 생체발광 분석에서 분리된 전장 SMARCA2 및 SMARCA4에 대해 결정하였다(HTS ADP-GloTM 포맷). 결과는 도 7의 패널 A 내지 C 및 도 8의 패널 A 내지 C에 각각 요약되어 있다. 정제된 SWI/SNF 복합체는 ATP아제 분석에서 모노뉴클레오타이드 의존성 ATP아제 활성을 입증하였다. 정제된 복합체에 대한 농도에 따른 ATP아제 활성은 모노뉴클레오타이드의 존재 하에 16 내지 18배 더 높은 경사를 나타내는 것으로 발견되었다(도 9, 패널 C). 뉴클레오타이드에 대한 활성 및 의존성은 분리된 전장 SMARCA2와 SWI/SNF 복합체간에 유사한 것으로 나타났다. 추가적으로, 정제된 단백질 복합체 및 분리된 SMARCA2는 유사한 동역학 파라미터를 입증하였다(도 10, 패널 A 내지 D). 결과적으로, 분리된 SMARCA2는 추가의 개발을 위해 사용되었으며, 474K HTS를 완성하였다.

[0263] HTS 분석으로부터의 히트(hit)를 추가로 평가하였으며, 표면 플라즈몬 공명(Surface Plasmon Resonance: SPR)에서 IC₅₀ 및 친화도 상호작용(SMARCA2 결합)을 위해 우선처리하였으며, 여기서 IC₅₀을 2-아미노-6-메르캅토-7-메틸퓨린 리보뉴클레오타이드/퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라제(MESG/PNP) 분석에서 결정하였다(도 11).

[0264] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속한 기술 분야에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 명세서에서, 문맥이 명확하게 다르게 지시하지 않는 한, 단수 형태는 또한 복수 형태를 포함한다. 구체적으로 언급되거나 문맥에서 명확하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같은 단수 용어("a," "an," 및 "the")는 단수 또는 복수로 이해된다. 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다.

[0265] 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 당업계에서 정상의 허용 범위 내인 것으로서 이해되며, 예를 들어 평균의 2 표준편차 내이다. "약"은 언급된 값의 10%, 9%,

8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 내의 것으로서 이해될 수 있다. 문맥으로부터 다른 것이 명확하지 않은 한, 본 명세서에서 제공된 모든 수치는 용어 "약"으로 수식된다.

[0266] 본 명세서에 기재된 것들에 유사하거나 균등한 방법 및 재료는 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 아래에 기재된다. 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 다른 참고문헌은 참고로 포함된다. 본 명세서에 언급된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 선행 문헌으로 인정되지 않는다. 상충되는 경우, 정의를 포함하여, 본 발명의 명세서가 우선할 것이다. 추가적으로, 재료, 방법 및 실시 예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 세포주 또는 유전자의 이름이 사용된 경우, 약자 및 이름은 달리 표시되거나 문맥으로부터 명백하지 않으면, 미국 균주 은행(American Type Culture Collection: ATCC) 또는 생물정보센터(National Center for Biotechnology Information: NCBI)의 명명법을 따른다.

[0267] 본 발명은 본 발명의 사상이나 본질적인 특징들로부터 벗어나지 않고 다른 특정 형태로서 구현될 수 있다. 따라서, 상기 구현예들은 모든 관점에서 본 명세서에 기재된 발명을 제한한다기보다는 예시하는 것으로서 간주될 것이다. 그러므로 본 발명의 범주는 상기 기재에 의하기보다는 첨부된 청구범위에 의해 지정되며, 청구항의 균등 범위와 의미에 속하는 모든 변화들은 본 발명에 포함되어야 한다.

[0268] 본 개시 내용은 모든 변형, 조합, 및 순열을 포괄하는 것으로 이해되어야 하며, 여기서 하나 이상의 청구항 또는 명세서 중 하나 이상의 관련 부분으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절, 또는 서술 용어는 또 다른 청구항 내로 도입된다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속된 청구항은 동일한 기준 청구항에 종속한 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하는 것으로 변형될 수 있다. 나아가, 청구항이 조성물을 언급하는 경우, 달리 표시되거나 모순 또는 상충이 일어날 수 있음이 당업자에게 명백한 경우가 아니면, 존재하는 경우, 본 명세서에 개시된 임의의 제조 또는 사용 방법에 따른 조성물의 제조 또는 사용 방법이 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

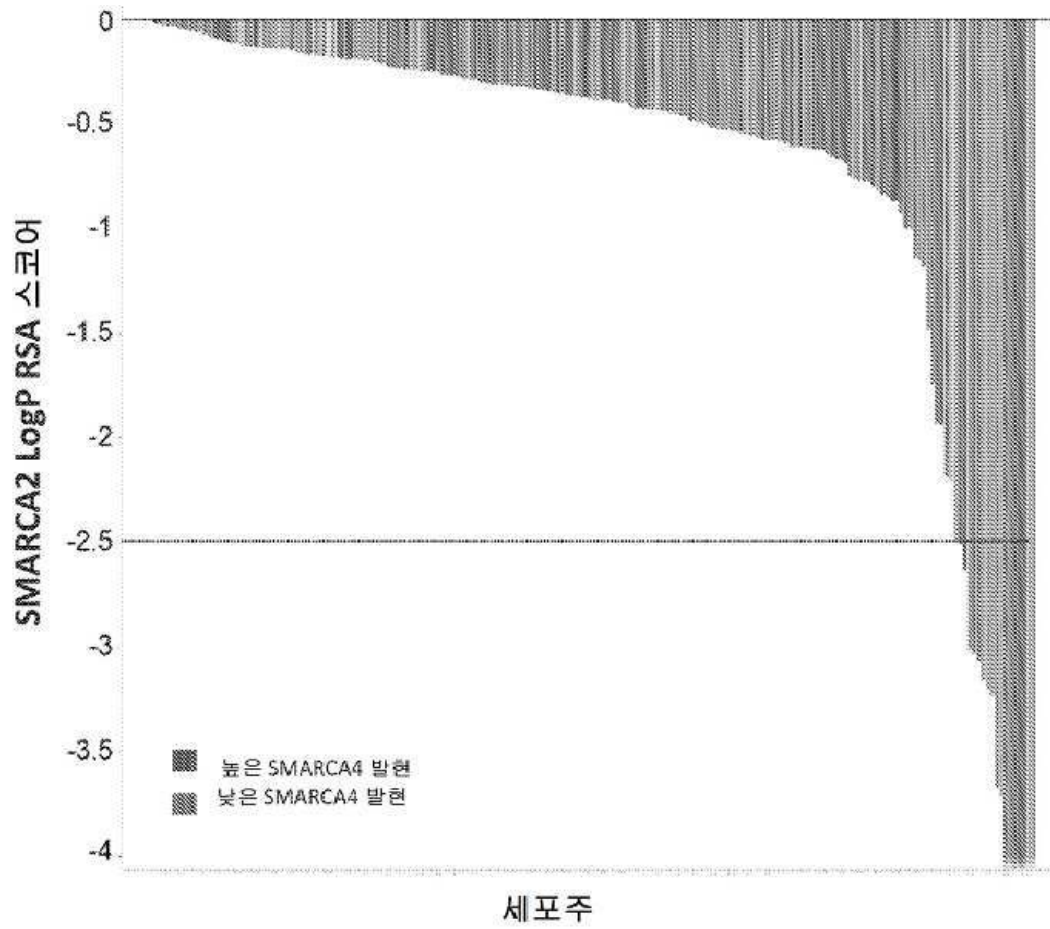
[0269] 요소들이 예를 들어 마쿠쉬 군 형태로 목록으로서 제시된 경우, 요소들의 모든 가능한 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소 또는 임의의 하위군은 군으로부터 제거될 수 있음이 이해되어야 한다. 용어 "포함하는"은 개방형으로 의도되고, 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 것에 유의하여야 한다. 일반적으로, 구현예, 생성물 또는 방법이 특정 요소, 특징 또는 단계를 포함하는 것으로서 지칭되는 경우, 그러한 요소, 특징 또는 단계로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 구현예, 생성물, 또는 방법 또한 제공되는 것으로 이해되어야 한다. 간결함을 위해, 이들 구현예는 본 명세서에서 개별적으로 설명되지 않았지만, 이들 구현예 각각이 본 명세서에 제공되고, 구체적으로 청구 또는 포기될 수 있음이 이해될 것이다.

[0270] 범위가 제공된 경우, 말단 값들은 포함된다. 나아가, 달리 표시되지 않거나, 문맥 및/또는 당업자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 일부 구현예에서, 문맥이 명확하게 달리 언급하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 언급된 범위 내의 임의의 특정 값으로 추정할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 간결함을 위해, 각 범위 내에서 값은 본 명세서에 개별적으로 설명되지 않는 않지만, 이들 값들은 각각 본 명세서에 제공되고, 구체적으로 청구 또는 포기될 수 있음이 이해되어야 할 것이다. 달리 표시되거나 본 기술 분야의 맥락 및/또는 당업자의 이해로부터 다른 것이 명백하지 않는 한, 범위로서 나타낸 값들은 소정의 범위 내에서 임의의 하위 범위를 추정할 수 있는 것으로 또한 이해되어야 하며, 여기서 하위 범위의 말단 지점들은 범위의 하한치의 단위의 1/10과 동일한 정도의 정확도로 표시된다.

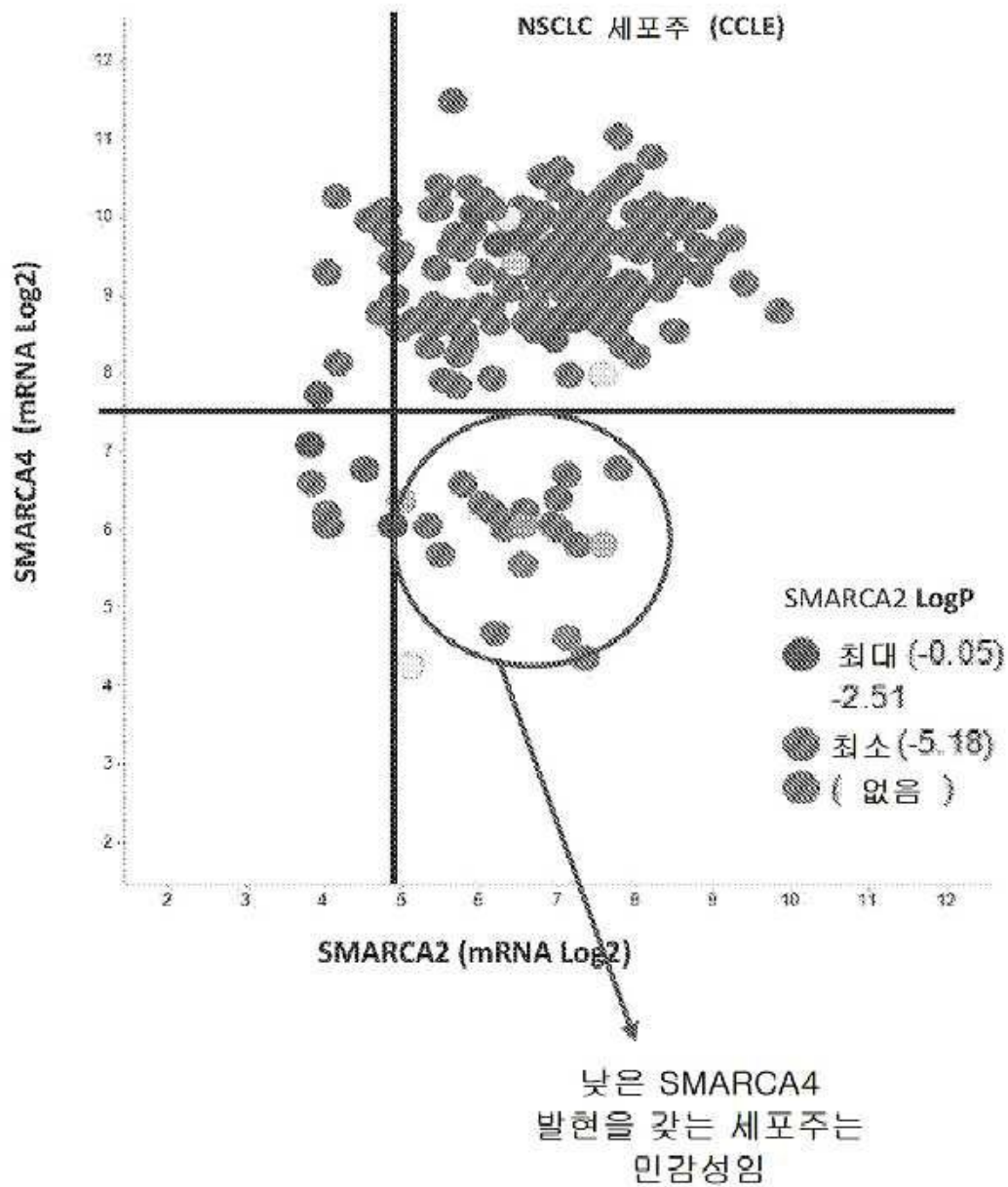
[0271] 추가적으로, 본 개시 내용의 임의의 특정 구현예는 임의의 하나 이상의 청구범위로부터 명시적으로 제외될 수 있음이 이해되어야 한다. 범위가 제공된 경우, 그 범위 내의 임의의 값은 임의의 하나 이상의 청구범위로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 본 발명의 조성물 및/또는 방법의 임의의 구현예, 요소, 특징, 적용, 또는 양태는 임의의 하나 이상의 청구범위로부터 제외될 수 있다. 간결함을 위해, 하나 이상의 요소, 특징, 목적, 또는 양태가 제외된 구현예 모두가 본 명세서에서 명시적으로 설명되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

도면

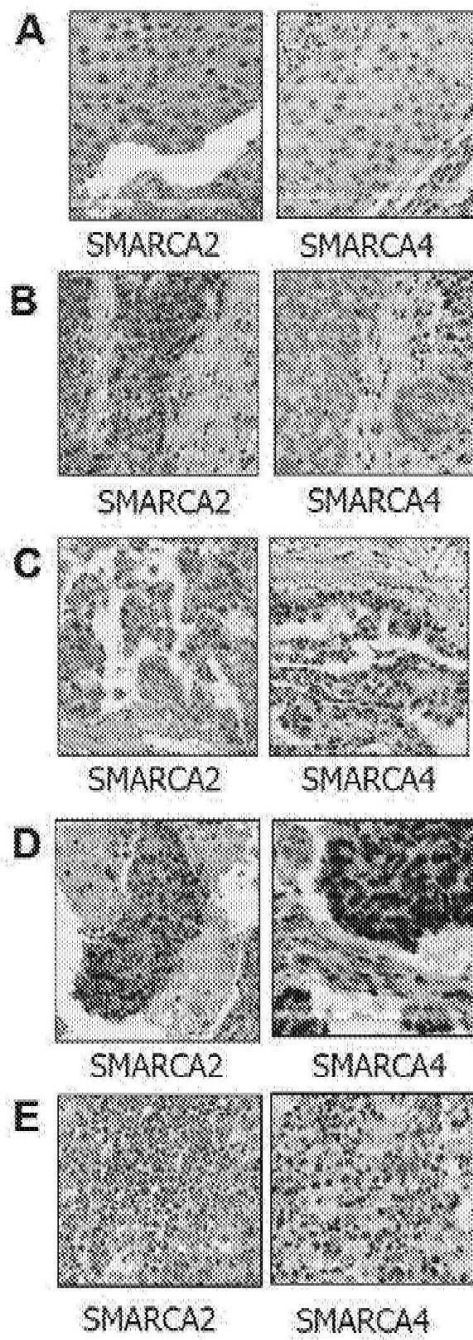
도면1



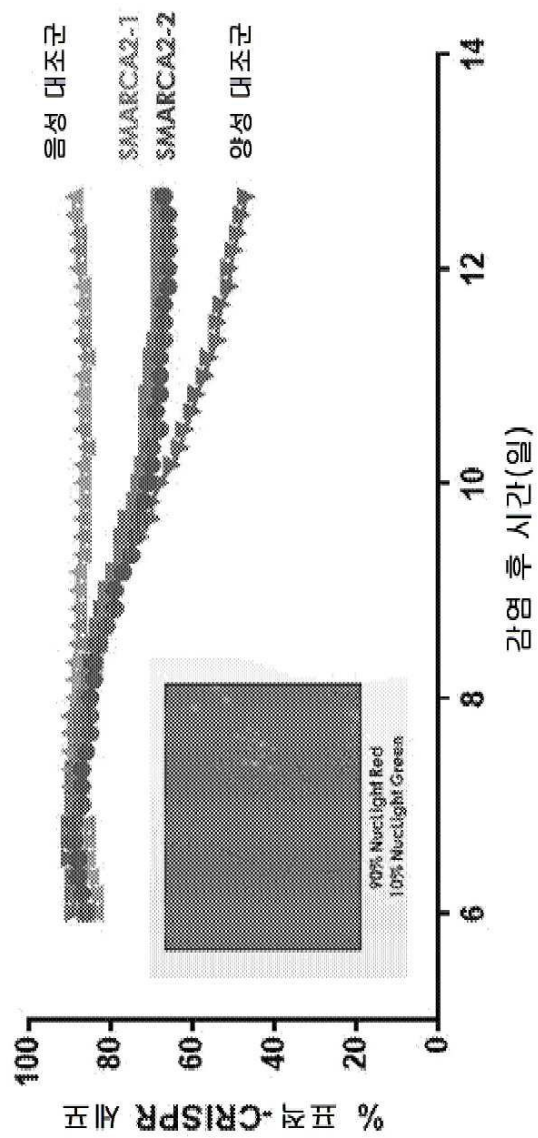
도면2



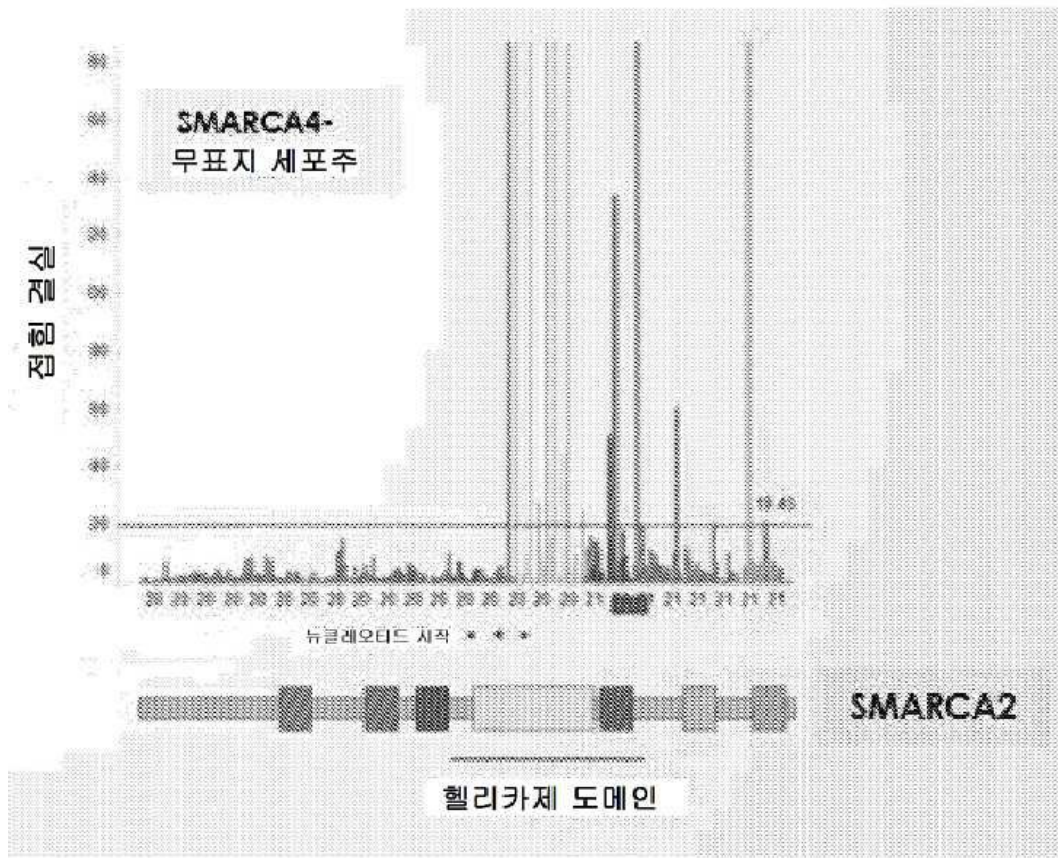
도면3



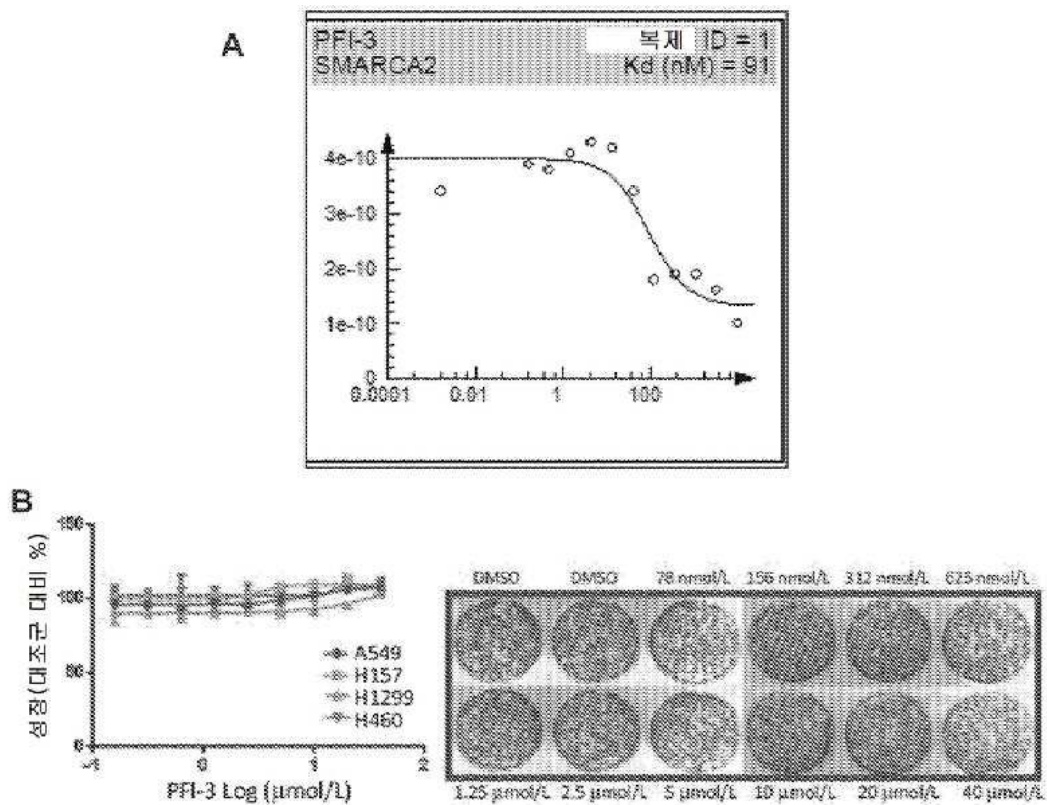
도면4



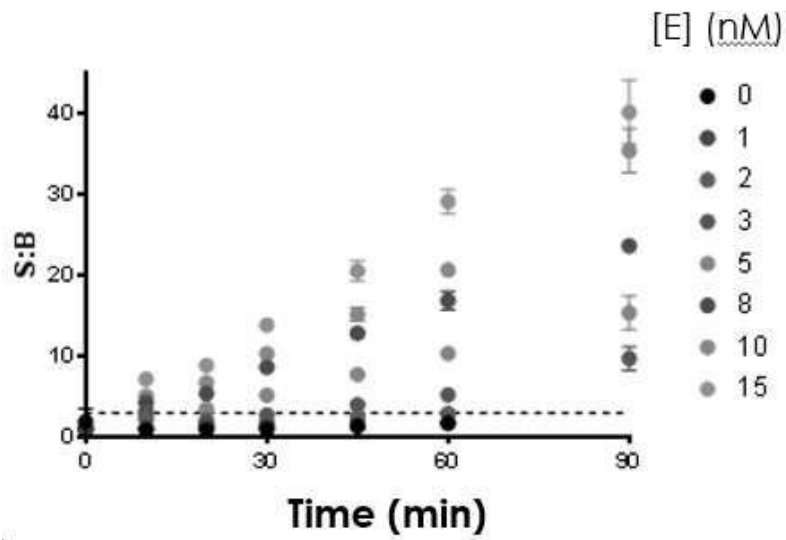
도면5



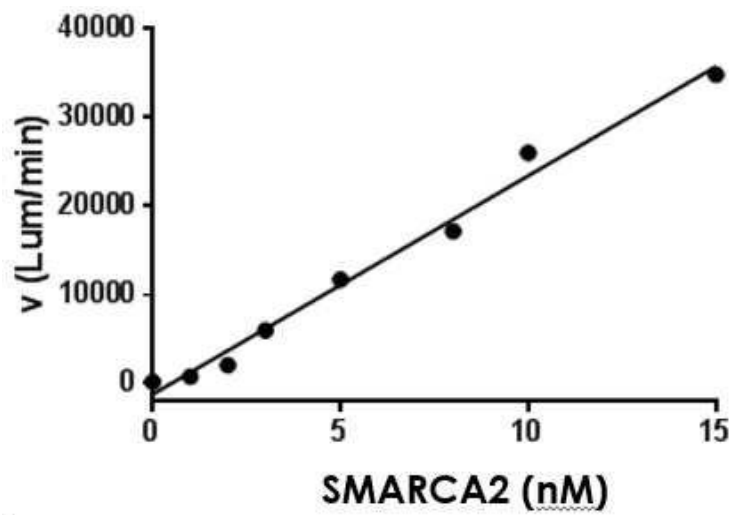
도면6



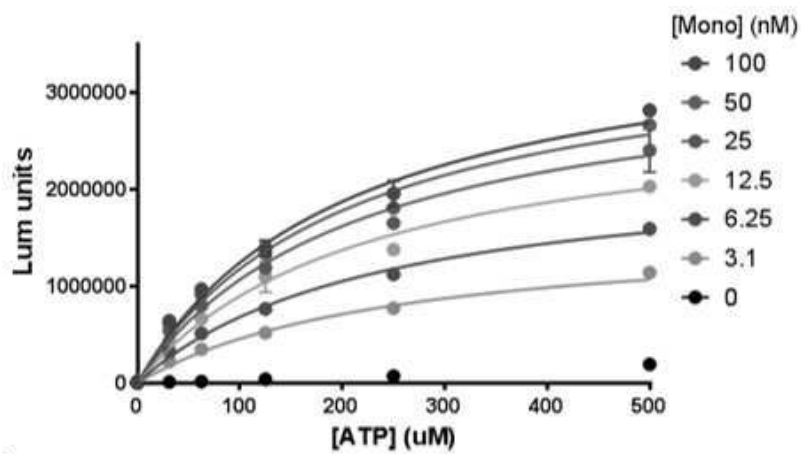
도면7a



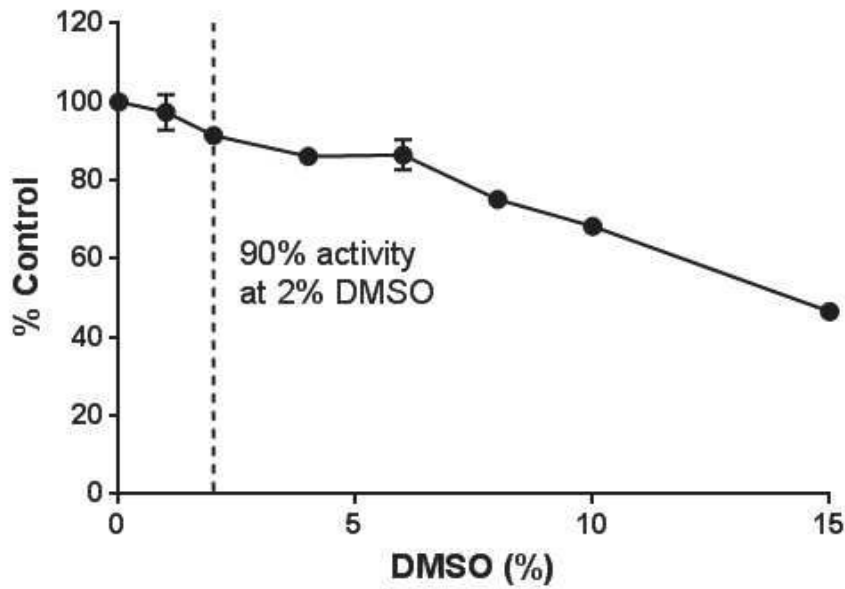
도면7b



도면7c



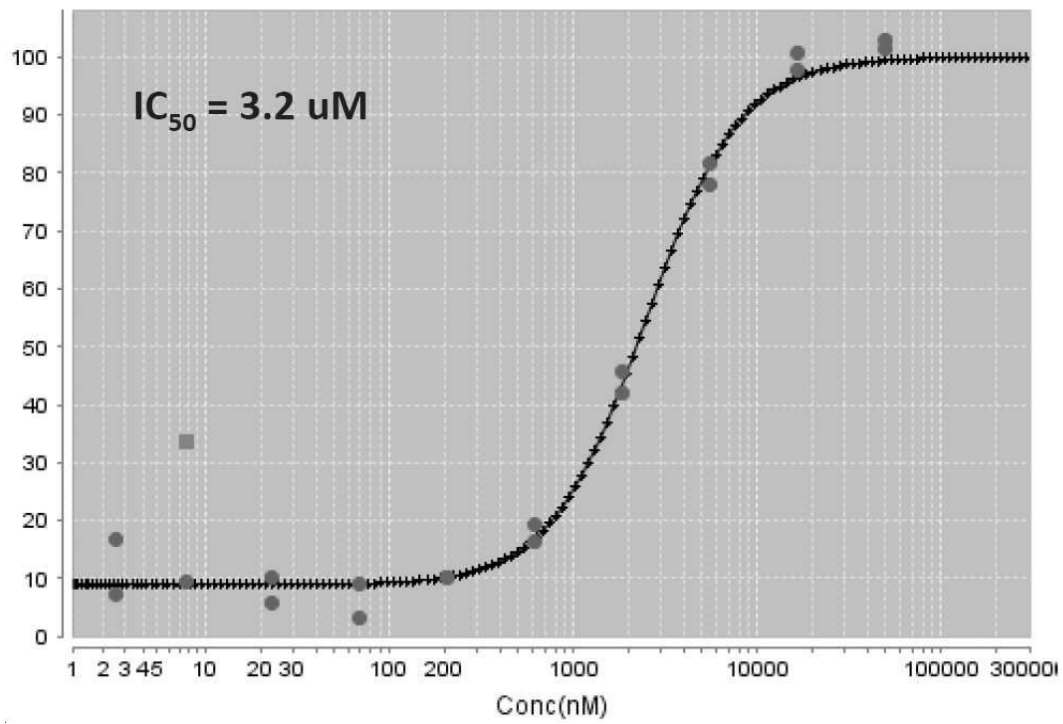
도면7d



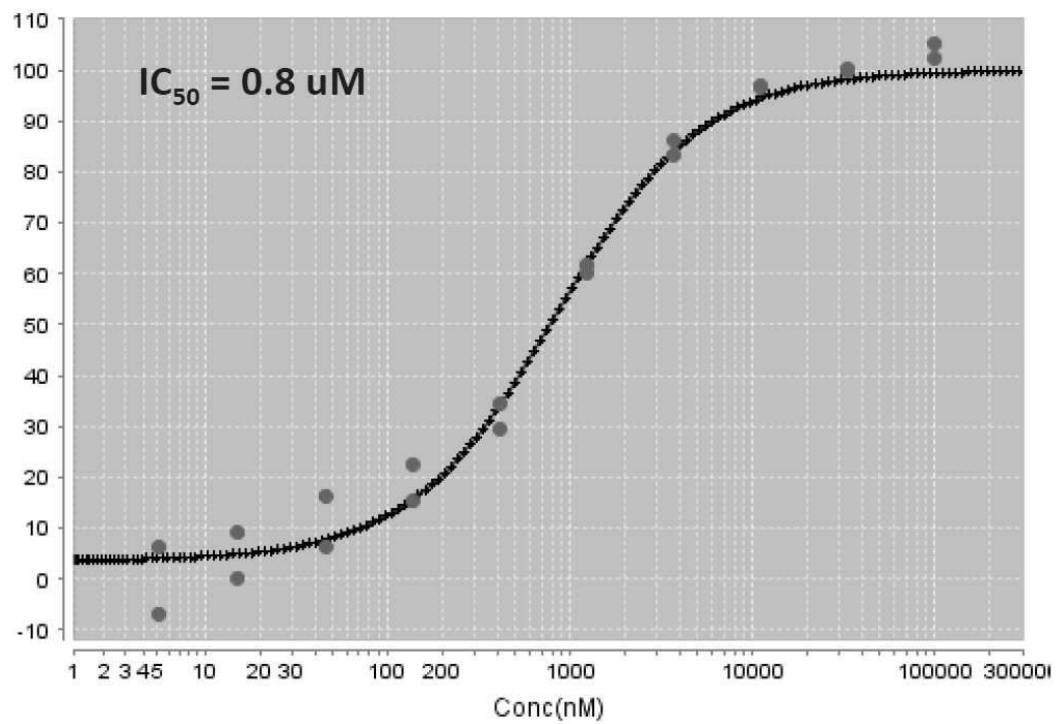
도면7e

518320	438000	529640	514760	530440	488880	497920	505000	506040	497360	516720	502240	457600	521120	507600	445320	503160	486000	488000	491200	438160	470680	81040	80560
458600	474720	484080	439560	488640	478760	487880	502880	488120	486520	511520	511120	491160	493280	499760	434320	499440	456800	478600	532560	484040	474160	91000	79640
468760	475760	438760	467720	458640	504960	421400	456720	450520	476400	451120	486880	491320	473520	454480	413360	457960	508040	486920	438440	463040	408120	71680	68440
444960	451560	469400	396440	443480	436080	447680	431720	434360	451040	413480	449720	471080	436760	439160	442400	403160	404680	477760	442760	421760	464800	75800	72080
486120	448320	446280	471800	511000	478840	456440	458320	469320	423640	477440	424120	487520	470120	481040	454040	410560	462000	463640	450960	440880	445040	79120	68520
463000	493080	437400	468600	499800	417800	466760	470280	488320	488600	497160	420520	456800	471840	452920	447480	437840	410760	419040	484000	447920	471760	77520	76320
485080	445240	476240	474720	493200	489760	520520	468760	470040	516800	434920	517040	517320	436120	470000	485240	461120	467160	439040	459160	489440	443640	76320	74800
473880	463880	454680	421840	478440	426880	438040	446400	461320	470840	457360	487440	460040	484440	400600	480720	413960	423200	431600	427840	454520	442600	79680	77240
435040	485160	470600	460440	447040	414600	431600	461040	446040	455360	461240	440000	473800	467200	435320	459280	443480	414480	422320	416160	462560	437320	72680	76840
401800	430360	399000	424440	431240	412920	436880	417160	438720	436400	434640	455400	446760	427880	437280	400760	456880	389680	443640	441040	424480	439080	74880	76360
478640	509760	492360	476680	462240	453960	406940	494160	515360	469120	368600	412240	524320	497400	428880	474560	462600	447960	408560	461280	474080	478240	86000	69280
470480	432720	393320	416200	487200	469080	447640	455040	406600	436080	458840	451600	440200	462720	454040	443560	445120	445040	455920	459040	447600	434760	78240	75120
492840	509520	451720	468360	468160	474000	479000	461720	473720	464720	476160	422800	417840	465120	479400	501640	474480	507160	460840	462120	463800	457280	74520	76720
471360	450240	433520	434880	445400	435520	411160	448200	400240	465440	408680	445840	460640	478920	487280	453520	424880	501960	472640	465280	468600	458400	77600	86000
431160	483560	438440	480400	488000	461720	468440	453200	470040	468960	453400	459360	380600	464680	417920	423480	409800	403240	454480	414040	467320	407880	80600	72920
434200	439160	496760	430920	429280	453720	454240	389680	439560	435480	440360	428560	427200	415680	228640	429000	445000	437840	403120	412520	460560	437640	76440	69000

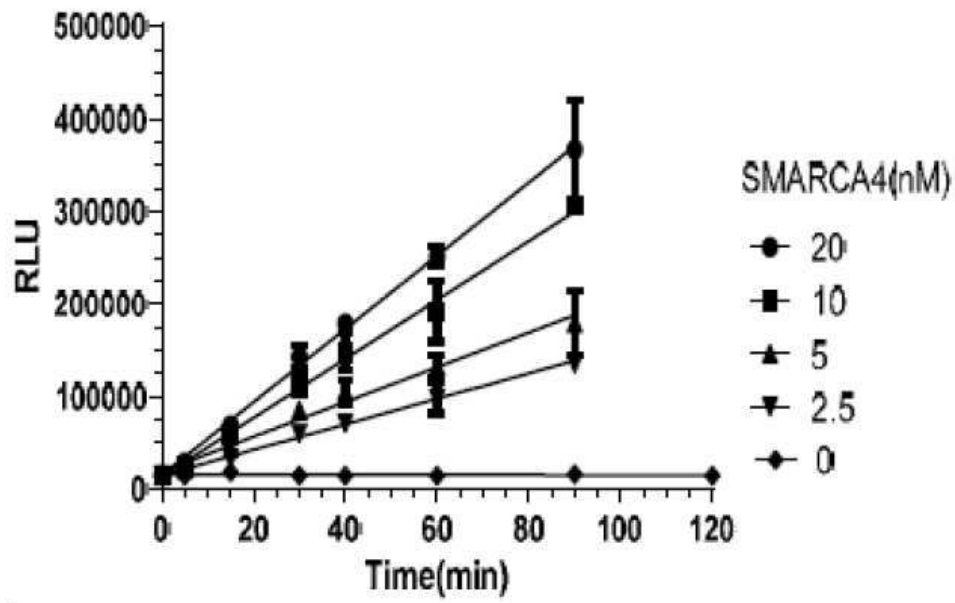
도면7f



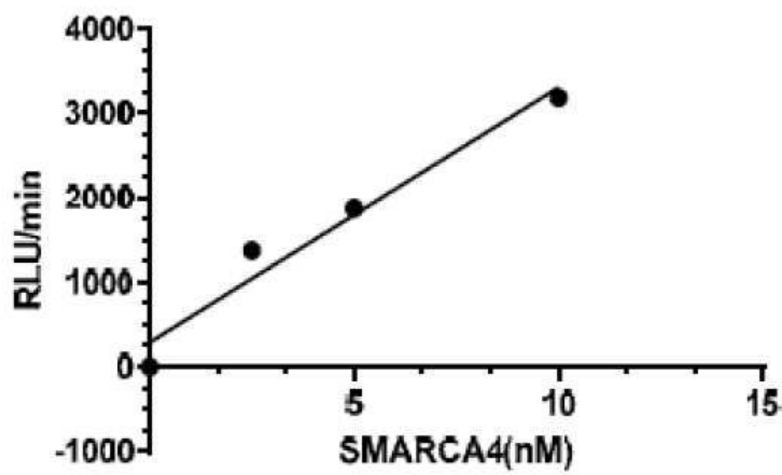
도면7g



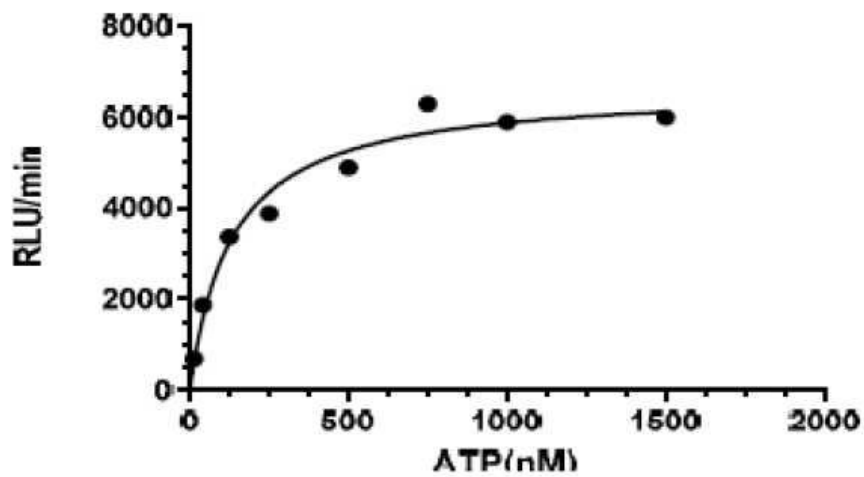
도면8a



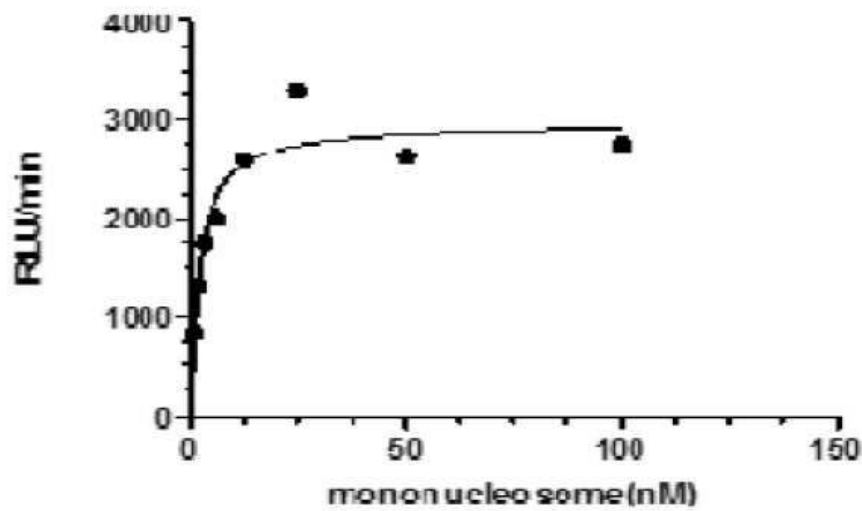
도면8b



도면8c



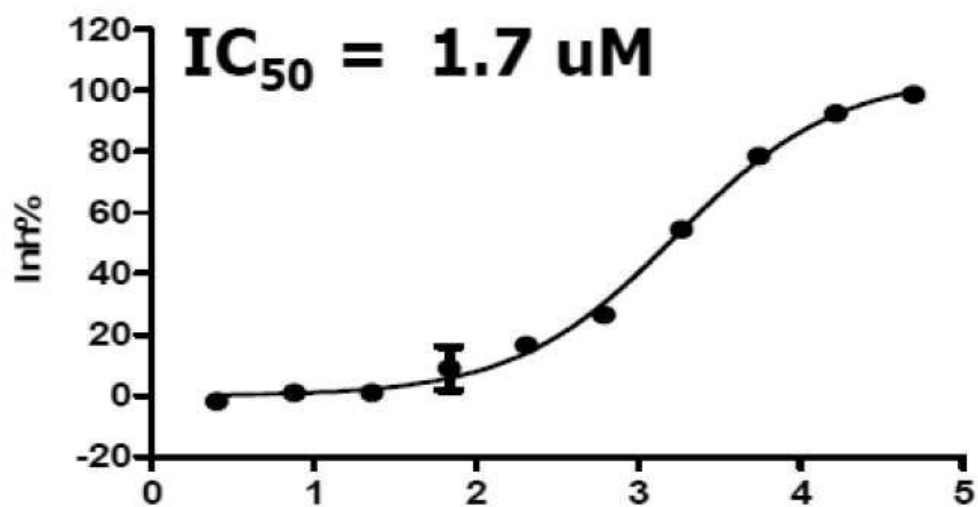
도면8d



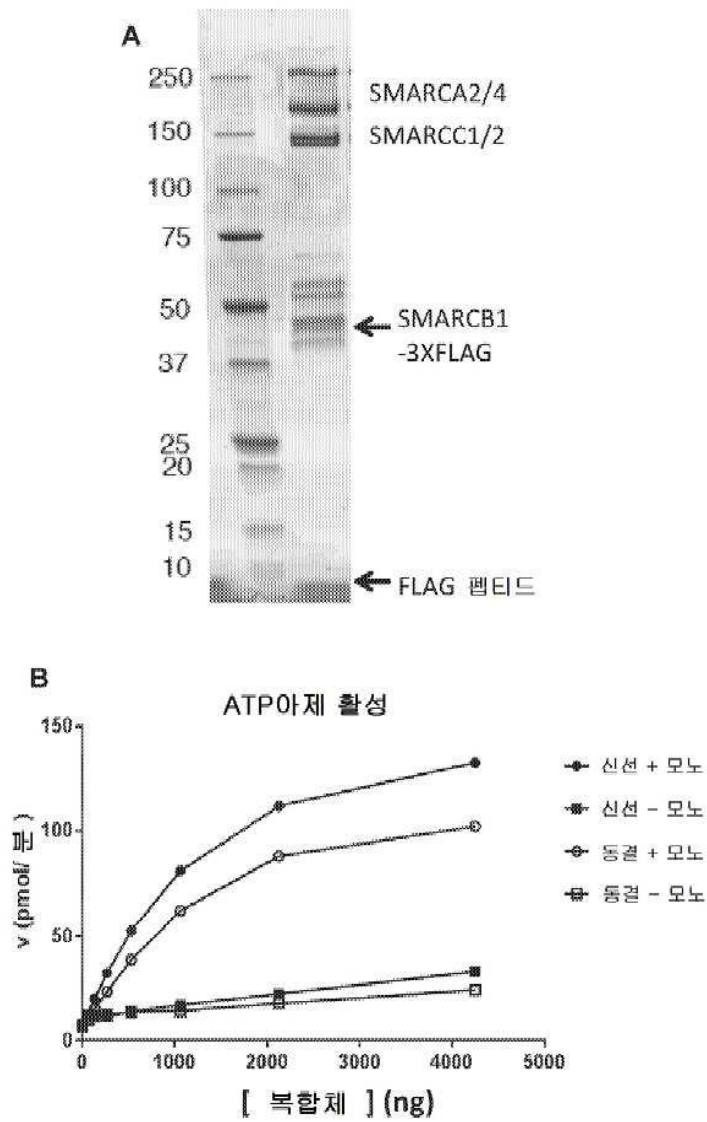
도면8e

11310	10340	12590	11790	11880	11550	11140	13000	11760	11540	11400	11300
12700	11540	12280	13160	12000	11920	11740	11680	10860	11580	11000	11180
12120	11780	118240	119300	114680	119120	113940	116140	116520	114800	113040	111740
120480	119100	112220	98140	114020	114780	101820	114380	122200	112880	112320	108800
118280	122580	120760	122120	112940	120460	104760	115180	120960	116940	108020	117780
120580	121960	121160	121880	117920	117480	122940	114680	114700	115180	117880	112480
116440	121980	121680	117080	115000	118880	130320	119480	118680	121640	118920	118040
122780	118980	118080	117720	124000	103880	108620	121840	118080	111180	118800	113040
115900	118240	108160	116780	116800	101240	104080	115900	115880	75120	19480	18780
116800	115920	116880	114820	113220	117040	117460	112280	108100	109760	19300	18200
120080	124420	128100	128280	119180	113440	123700	113680	117520	114860	19740	19160
118280	123420	119620	122440	128880	116800	124840	118820	119180	114480	19180	18840
112880	116800	115240	119380	97500	114840	118340	115700	114460	108040	19420	17880
112220	87820	119260	119300	115720	118880	124040	119920	112540	111960	17880	17400
112180	114740	118820	107980	116880	114080	112460	113440	117260	116420	18440	17140
117880	118480	118080	108900	113720	116340	107760	108080	108820	117940	20100	18420

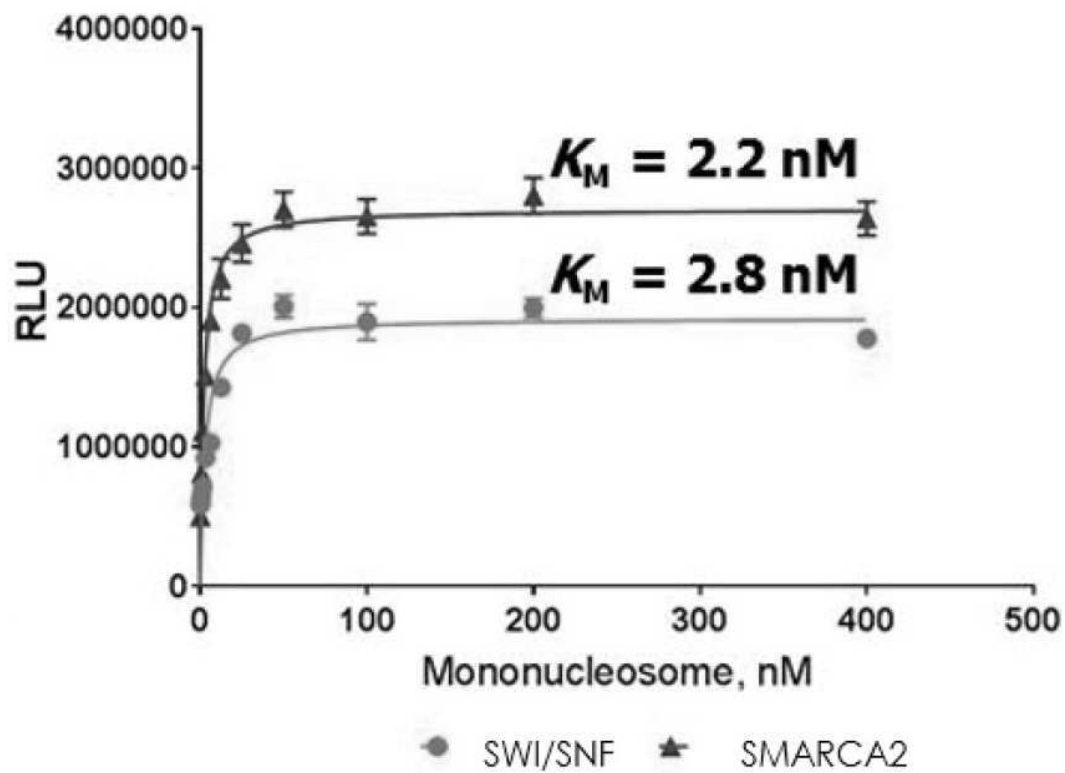
도면8f



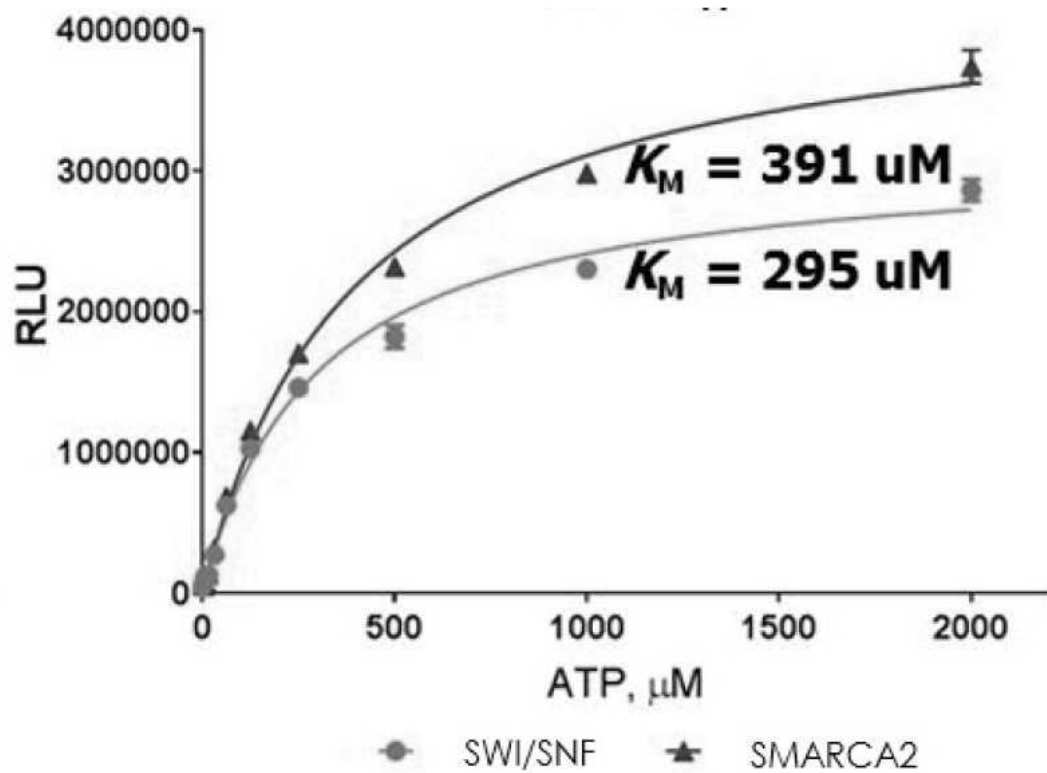
도면9



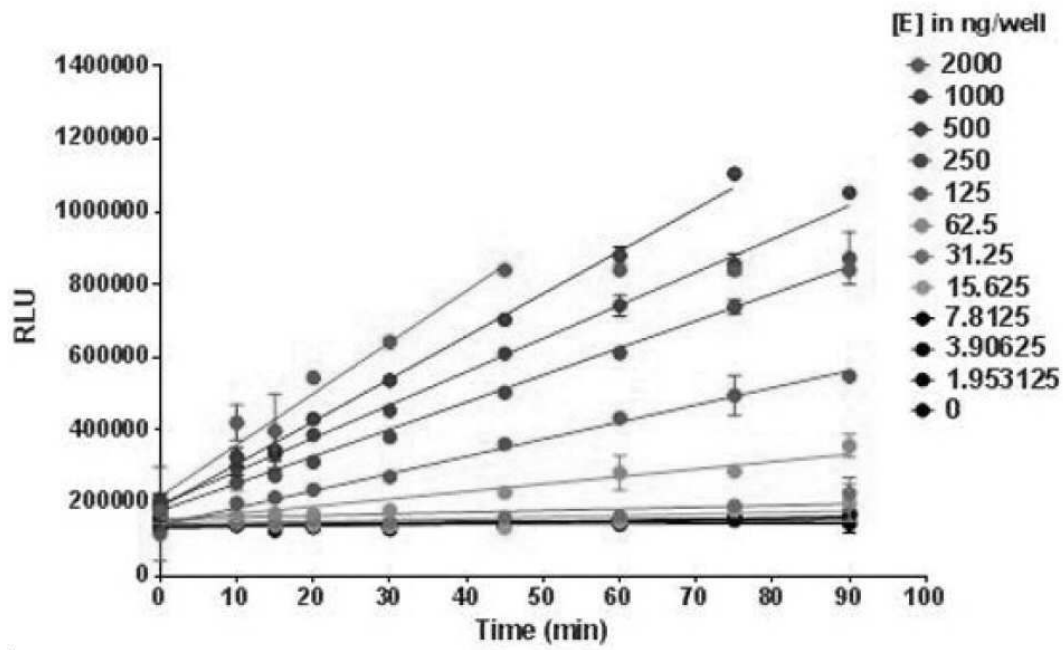
도면10a



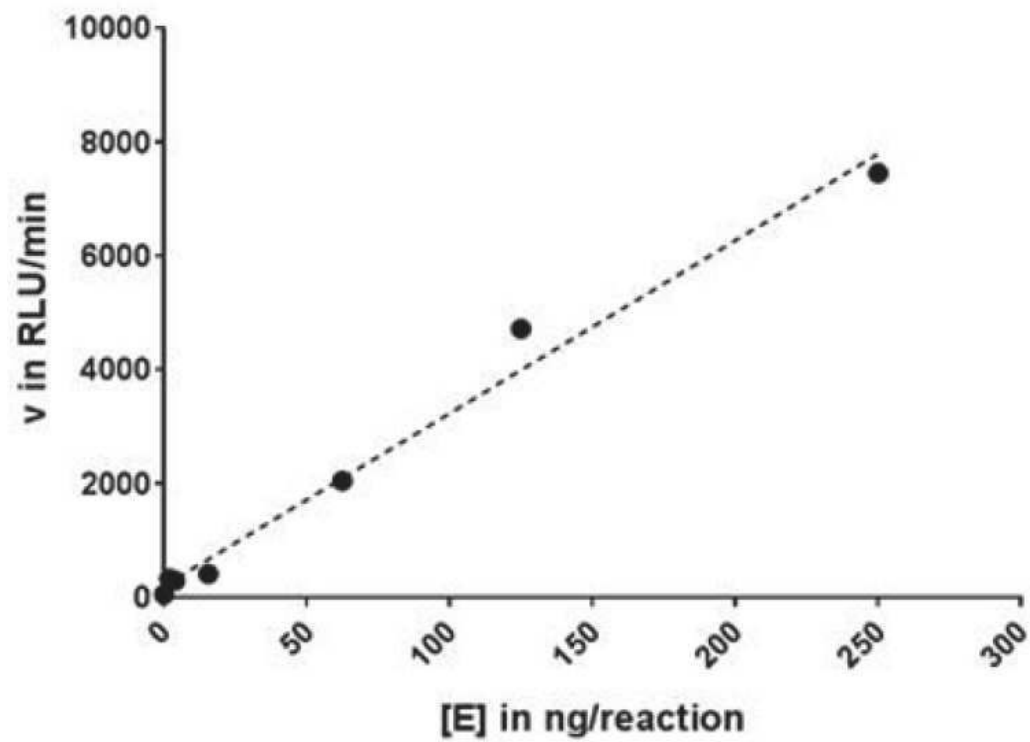
도면10b



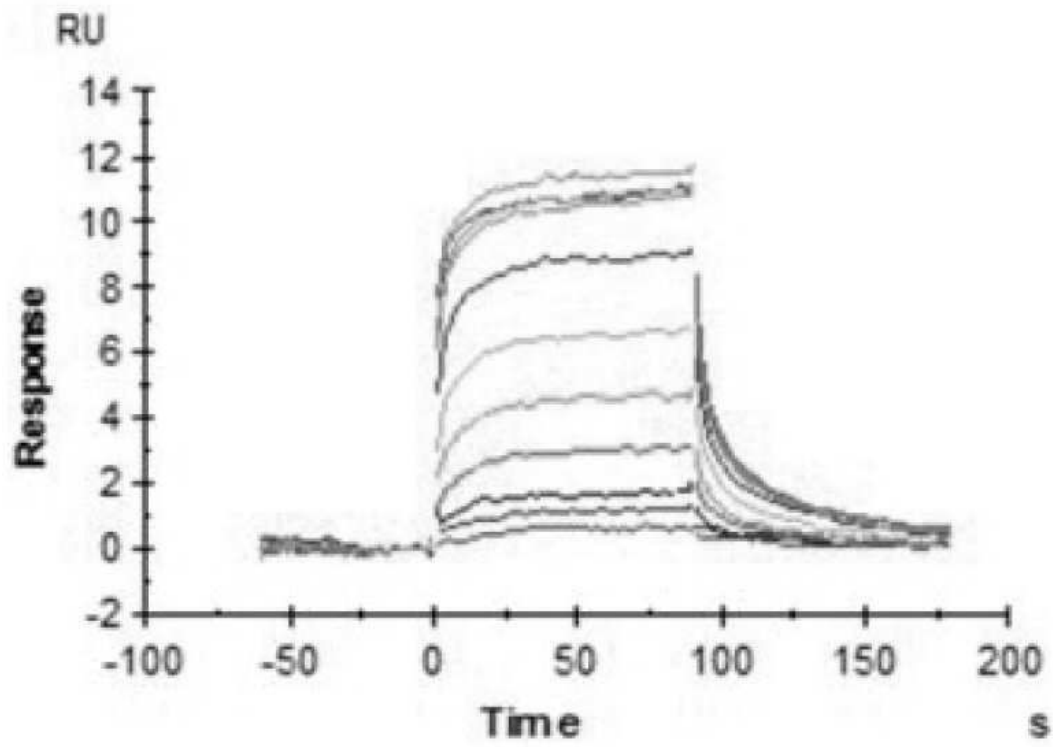
도면10c



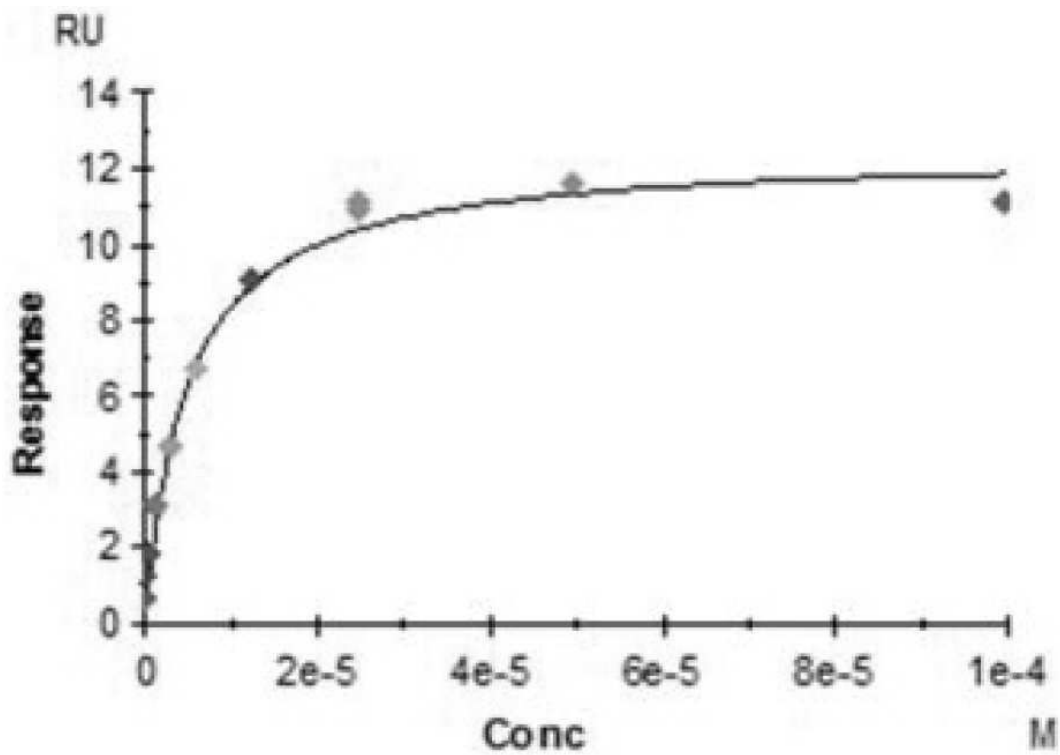
도면10d



도면11a

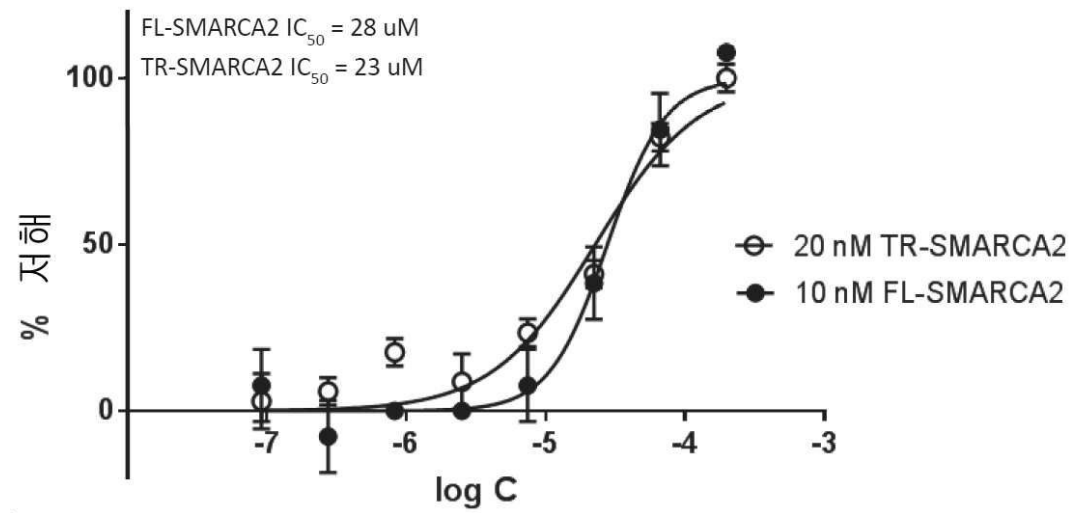


도면11b



도면11c

SMARCA2 ATP 아제 활성



도면12

