



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0147980  
(43) 공개일자 2024년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 33/68 (2006.01) A61K 38/19 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
G01N 33/6896 (2013.01)  
A61K 38/193 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2024-7024332  
(22) 출원일자(국제) 2023년02월10일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2024년07월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/062374  
(87) 국제공개번호 WO 2023/154855  
국제공개일자 2023년08월17일  
(30) 우선권주장  
63/309,220 2022년02월11일 미국(US)

(71) 출원인  
파트너 테라퓨틱스 인코포레이티드  
미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 19 머지 스트리트  
(72) 발명자  
록 에드윈  
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 19 머지 스트리트  
파트너 테라퓨틱스 인코포레이티드 내  
조쉬 일라  
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 19 머지 스트리트  
파트너 테라퓨틱스 인코포레이티드 내  
보이드 티모시  
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 19 머지 스트리트  
파트너 테라퓨틱스 인코포레이티드 내  
(74) 대리인  
특허법인아주

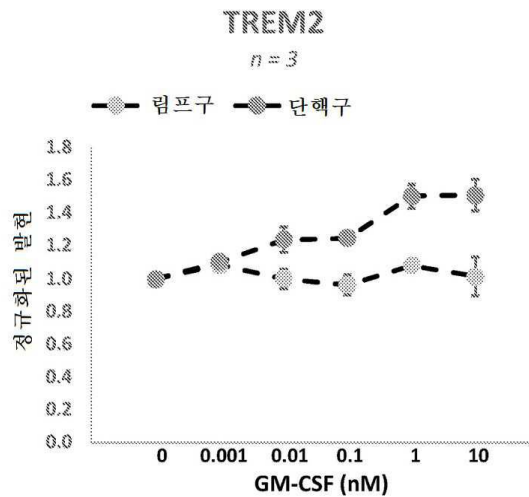
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 과립구-대식세포 집락-자극 인자-기반 치료

(57) 요약

본 개시내용은 과립구-대식세포 집락-자극 인자에 의한 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 치료에 관한 것이다.

대표도 - 도3a



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 25/00* (2018.01)

*A61P 25/16* (2018.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

*G01N 2800/28* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제로의 치료를 위한 환자를 선택하는 방법으로서,

상기 환자로부터의 샘플에서 분화 클러스터 26(CD26)의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 환자는 사전-치료된 상태 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 CD26의 증가된 또는 높은 발현 및/또는 활성을 나타내는 경우 상기 치료에 적합한, 방법.

#### 청구항 2

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제로의 치료를 위한 환자를 선택하는 방법으로서,

상기 환자로부터의 샘플에서 무사시-1(MSI-1) 또는 무사시-2(MSI-2)로부터 선택적으로 선택된 무사시(Musashi)(MSI) 패밀리 단백질의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 환자는 사전-치료된 상태 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 MSI 패밀리 단백질인 MSI-1 또는 MSI-2 중 하나의 증가된 또는 높은 발현 및/또는 활성을 나타내는 경우 상기 치료에 적합한, 방법.

#### 청구항 3

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제로의 치료를 위한 환자를 선택하는 방법으로서,

상기 환자로부터의 샘플에서 골수 세포 2 상에서 발현된 트리거링 수용체(Triggering receptor expressed on myeloid cells 2: TREM2)의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 환자는 사전-치료된 상태 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 TREM2의 감소된 및/또는 낮은 발현 및/또는 활성을 나타내는 경우 상기 치료에 적합한, 방법.

#### 청구항 4

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제로의 치료를 위해 환자를 선택하는 방법으로서,

상기 환자로부터의 샘플에서 인터페론 조절 인자 4(IRF4)의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 환자는 사전-치료된 상태 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 IRF4의 감소된 또는 낮은 발현 및/또는 활성을 나타내는 경우 상기 치료에 적합한, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위해 유효량의 약물(들) 또는 치료제를 투여하는 것을 포함하여 추가 제제(들)로 치료되는, 방법.

#### 청구항 6

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법으로서,

(a) 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 제제로 치료를 받고 있거나 받은 환자를 확인하고, 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 제제로의 치료에 실패, 불내성, 저항성 또는 불응성인 것으로 제시하는 단계;

(b) 상기 환자로부터의 샘플에서 CD26, 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질, TREM2 및/또는 IRF4의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계; 및

(c) (i) 사전 치료된 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 CD26 및/또는 MSI 패밀리 단백질의 증가된 또는 높은 발현 및/또는 활성을 나타내고/내거나;

(ii) 사전 치료된 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 TREM2 및/또는 IRF4의 감소되거나 낮은 발현 및/또는 활성을 나타내는

환자에게 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애가 알츠하이머병, 파킨슨병, 진행성 핵상 마비(PSP), 다계통 위축(MSA), 루이소체 치매, 파킨슨병 치매 간질, 뇌졸중, 헌팅턴 무도병 또는 헌팅턴병(HD), 뇌 저산소증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 신생혈관 녹내장, 시신경병증, 척수 근위축(SMA), 척수소뇌 운동실조(SCA) 및 말초 신경병증으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 신경계의 만성 진행성 장애를 앓고 있는, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 산화 스트레스, 신경돌기 완전성 상실, 아포토시스, 뉴런 손실 또는/및 염증 반응, 인지 장애, 인지 감퇴, 행동 및 성격 변화, 떨림, 운동완증, 강직, 손상된 자세 및 균형, 자율 운동의 상실, 운동 협응의 감소, 언어의 변화, 눈부심, 눈 근육 조절의 어려움, 느린 단속적 안구 운동, 연하곤란, 안검경련, 기립성 저혈압으로 인한 실신 또는 어지러움, 현기증, 방광 조절 문제, 잘 형성된 시각적 환각 및 망상, 기억, 집중력 및 판단력의 변화, 기억 상실, 우울증, 과민성, 불안, 급속 안구 운동(REM) 수면 장애, 간질 발작, 감각 이상, 무감각 또는 따끔거림, 경련, 저작 또는 연하의 어려움, 사지의 근육 경련 및 쇠약, 및/또는 발 또는 손의 까칠함 또는 따끔거림 중 하나 이상을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CD26, 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질, TREM2 및/또는 IRF4의 존재, 부재 또는 양이 단백질 및/또는 핵산의 검출에 의해 결정되는, 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, CD26, 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질, TREM2 및/또는 IRF4의 존재, 부재 또는 양이 ELISA, 면역조직화학 염색, 웨스턴 블롯팅, 인-셀 웨스턴(in-cell western), 면역형광 염색 또는 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 결정되는, 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플이 혈액, 피부 샘플 또는 조직 샘플, 혈장, 혈청, 고름, 소변, 발한, 눈물, 점액, 가래, 타액, 뇌척수액(CSF) 및/또는 다른 체액이거나 이를 포함하는 생물학적 샘플인, 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 환자에서 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 진행 및/또는 발달을 예방, 치료 및/또는 완화하는, 방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 질환-조절 반응을 유발하는, 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 인지 감퇴를 일시적으로 또는 영구적으로 지연시키는, 방법.

#### 청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 상기 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애 증상의 개선을 야기시키는, 방법.

#### 청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 상기 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 발병 및/또는 발달을 늦추는, 방법.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 중추 신경계(CNS)에서 만성 염증을 역전시키거나 예방하는, 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 방법이 내인성 또는 외인성 CNS 면역 세포의 기능장애를 감소시키거나 완화시키는, 방법.

#### 청구항 20

제17항에 있어서, 상기 방법이 CNS 정상세포 및 단핵 식세포의 활성화를 감소시키거나 완화시키는, 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 단핵 식세포가 혈관주위 대식세포 및 미세아교세포를 포함하는, 방법.

#### 청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 성상교병증(astrogliopathy)을 감소 또는 완화 또는 역전시키는, 방법.

#### 청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 CNS에서 글루타민-글루타메이트 균형을 조절 또는 유지 또는 지지하는, 방법.

#### 청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 만성 미세아교 세포 활성화를 감소 또는 완화 또는 역전시키는, 방법.

#### 청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 축삭 손상을 감소시키거나 역전시키는, 방법.

#### 청구항 26

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하나 이상의 염증성 사이토카인 및/또는 단백질의 과도한 생산 및/또는 신호전달을 감소시키거나 예방하는, 방법.

#### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 아밀로이드 병리(amyloid pathology)를 감소시키거나 예방하는, 방법.

#### 청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 타우병증을 감소시키거나 예방하는, 방법.

#### 청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질의 발현 및/또는 활성의 감소를 야기시키는, 방법.

#### 청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 TREM2 및/또는 IRF4의 발현 및/또는 활성의 증가를 야기시키는, 방법.

#### 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 서열번호 1의 아미노산 서열, 또는 이와 약 90%, 또는 약 93%, 또는 약 95%, 또는 약 97%, 또는 약 98% 동일성의 변이체를 갖는, 방법.

#### 청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4 중 하나의 아미노산 서열, 또는 이와 약 90%, 또는 약 93%, 또는 약 95%, 또는 약 97%, 또는 약 98% 동일성의 변이체를 갖는, 방법.

#### 청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 몰그라모스틴(molgramostim), 사그라모스틴(sargramostim) 및 레그라모스틴(regramostim) 중 하나인, 방법.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 GM-CSF가 사그라모스틴인, 방법.

#### 청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 약 125  $\mu$ g, 약 150  $\mu$ g 또는 약 200  $\mu$ g 또는 약 250  $\mu$ g 또는 약 300  $\mu$ g 또는 약 350  $\mu$ g의 총 용량으로 투여되는, 방법.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, 상기 GM-CSF가 약 250  $\mu$ g의 총 용량으로 투여되는, 방법.

#### 청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 GM-CSF가 매일 1회, 또는 매일 2회, 또는 매주 1회, 또는 매주 2회, 또는 매일 1회 또는 매일 2회의 투여 스케줄로 투여되는, 방법. 실시형태에서, 상기 GM-CSF는 매주 투여된다.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 상기 GM-CSF가 약 125  $\mu$ g의 용량으로 매주 1회 투여되는 사그라모스틴인, 방법.

#### 청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 정맥내 경로를 통해 투여되는, 방법.

#### 청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 도파민 전구체, 예컨대, 레보도파, 콜린에스테라제 저해제, 예컨대, 도네페질(ARICEPT), 리바스티그민(EXELON), 갈란타민(RAZADYNE), 세로토닌-도파민 길항제(SDA), 다작용 수용체-표적화된 항정신병제(MARTA), 및 D<sub>2</sub> 부분 작용제(예를 들어, ABILIFY/아리피프라졸)를 포함하는 비정형 항정신병제/2세대 항정신병제, NMDA 수용체 길항제 메만틴, 릴루졸(RILUTEK), NSAID(비스테로이드 항염증 약물), 카페인 A2A 수용체 길항제 및 CERE-120(아데노-관련 바이러스 혈청형 2-뉴르투린), 심부 뇌 자극, 에타너셉트를 포함하는 TNF- $\alpha$  길항제, 아달리무맙, 인플릭시맙, IFN- $\gamma$  저해제, TGF- $\beta$  조절제, IL-33 저해제,

IL-18 저해제, VEGF 저해제, IL-1 저해제, 병리학적 베타-아밀로이드(A $\beta$ ) 플라크의 저해제, 예컨대, A $\beta$ -지정된 단클론성 항체, 예컨대, 아두카누맙(aducanumab)(ADUHELM), NSAID, 예컨대, 메타세타몰 및 아스피린, 항당뇨병 약물, 예컨대, 리나글립틴, 타우-활성화 억제제, 예컨대, 리라글루타이드, A $\beta$ -플라크 형성 및 타우 단백질 인산화를 표적으로 하는 miRNA,  $\alpha$ -세크레타제 인헨서, 예컨대, 징코 빌로바(ginkgo biloba) 및 셀비어 밀티오리자(salvia miltiorrhiza),  $\beta$ -세크레타제 저해제, 예컨대, 황련(huanglian) 및 위안지(yuanzhi)로부터 선택된, 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 41

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서,

(a) 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애, 및 하기 중 하나 이상을 갖는 환자를 선택하는 단계:

- (i) 질환이 없는 상태에 비해 CD26의 증가된 발현 및/또는 활성;
- (ii) 질환이 없는 상태에 비해 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질의 증가된 발현 및/또는 활성;
- (iii) 질환이 없는 상태에 비해 TREM2의 감소된 발현 및/또는 활성;
- (iv) 질환이 없는 상태에 비해 IRF4의 감소된 발현 및/또는 활성, 및

(b) 유효량의 GM-CSF를 포함하는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 상기 방법이 치료 과정 동안 CD26의 발현 및/또는 활성을 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, CD26의 증가된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 지속적인 투여를 지시하는, 방법.

#### 청구항 44

제43항에 있어서, CD86의 감소된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 투여 중단을 지시하는, 방법.

#### 청구항 45

제41항에 있어서, 상기 방법이 상기 치료 과정 동안 무사시-1 및/또는 무사시-2를 포함하는 하나 이상의 무사시(MSI) 패밀리 단백질의 발현 및/또는 활성을 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질의 증가된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 지속적인 투여를 지시하는, 방법.

#### 청구항 47

제45항에 있어서, 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질의 감소된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 투여 중단을 지시하는, 방법.

#### 청구항 48

제41항에 있어서, 상기 방법이 상기 치료 과정 동안 TREM2의 발현 및/또는 활성을 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, TREM2의 감소된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 지속적인 투여를 지시하는, 방법.

#### 청구항 50

제48항에 있어서, TREM2의 증가된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 투여 중단을 지시하는, 방법.

#### 청구항 51

제41항에 있어서, 상기 방법이 상기 치료 과정 동안 IRF4의 발현 및/또는 활성을 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 52

제51항에 있어서, IRF4의 감소된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 지속적인 투여를 지시하는, 방법.

#### 청구항 53

제51항에 있어서, IRF4의 증가된 발현 및/또는 활성이 GM-CSF의 투여 중단을 지시하는, 방법.

#### 청구항 54

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여되는 GM-CSF의 용량이 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질 및/또는 TREM2 및/또는 IRF4의 발현 및/또는 활성에 의존적인, 방법.

#### 청구항 55

제41항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, CD26, MSI 패밀리 단백질, TREM2 및/또는 IRF4의 수준이 상기 환자로부터의 생물학적 샘플에서 검정되는, 방법.

#### 청구항 56

제55항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈액, 조직 샘플, 혈장, 혈청, 고름, 소변, 발한, 눈물, 점액, 가래, 타액, 뇌척수액(CSF) 및/또는 다른 체액을 포함하는, 방법.

#### 청구항 57

제41항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애가 알츠하이머병, 파킨슨병, 진행성 핵상 마비(PSP), 다계통 위축(MSA), 루이소체 치매, 파킨슨병 치매 간질, 뇌졸중, 헌팅턴 무도병 또는 헌팅턴병(HD), 뇌 저산소증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 신생혈관 녹내장, 시신경병증, 척수 근육 위축(SMA), 척수소뇌 운동실조(SCA) 및 말초 신경병증 중 하나 이상인, 방법.

#### 청구항 58

제57항에 있어서, 상기 환자가 알츠하이머병 또는 파킨슨병을 앓고 있는, 방법.

#### 청구항 59

제41항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 산화 스트레스, 신경돌기 완전성의 손실, 아포토시스, 뉴런 손실 또는/및 염증 반응, 인지 장애, 인지 감퇴, 행동 및 성격 변화, 떨림, 운동완화증, 강직, 손상된 자세 및 균형, 자율 운동의 상실, 운동 협응의 감소, 언어의 변화, 눈부심, 눈 근육 조절의 어려움, 느린 단속성 안구 운동, 연하곤란, 안검경련, 기립성 저혈압으로 인한 실신 또는 현기증, 방광 조절 문제, 잘 형성된 시각적 환각 및 망상, 기억, 집중력 및 판단력의 변화, 기억 상실, 우울증, 과민성, 불안, 급속 안구 운동(REM) 수면 장애, 간질 발작, 감각 이상, 무감각 또는 따끔거림, 경련, 저작 또는 연하의 어려움, 사지의 근육 경련 및 쇠약, 및/또는 발 또는 손의 까칠함 또는 따끔거림을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

#### 청구항 60

제41항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 진행 및/또는 발달을 예방, 치료 및/또는 완화시키는, 방법.

#### 청구항 61

제41항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 환자에서 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 개선시키는, 방법.



#### 청구항 62

제41항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하나 이상의 사이토카인 및/또는 단백질의 발현을 조절하는, 방법.

#### 청구항 63

제62항에 있어서, 상기 사이토카인 및/또는 단백질이 IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, IFN- $\gamma$ , IP-10, M-CSF, TGF- $\beta$ , VEGF 및 TNF  $\alpha$  중 하나 이상인, 방법.

#### 청구항 64

제41항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 치료 전과 비교하여 상기 환자에서 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 후유증을 감소시키는, 방법.

#### 청구항 65

제41항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 서열번호 1의 아미노산 서열, 또는 이와 약 90%, 또는 약 93%, 또는 약 95%, 또는 약 97%, 또는 약 98% 동일성의 변이체를 갖는, 방법.

#### 청구항 66

제41항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4 중 하나의 아미노산 서열, 또는 이와 약 90%, 또는 약 93%, 또는 약 95%, 또는 약 97%, 또는 약 98% 동일성의 변이체를 갖는, 방법.

#### 청구항 67

제41항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 물그라모스틴, 사그라모스틴 및 레그라모스틴 중 하나인, 방법.

#### 청구항 68

제67항에 있어서, 상기 GM-CSF가 사그라모스틴인, 방법.

#### 청구항 69

제41항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 약 125  $\mu$ g, 약 150  $\mu$ g 또는 약 200  $\mu$ g 또는 약 250  $\mu$ g 또는 약 300  $\mu$ g 또는 약 350  $\mu$ g의 총 용량으로 투여되는, 방법.

#### 청구항 70

제69항에 있어서, 상기 GM-CSF가 약 250  $\mu$ g의 총 용량으로 투여되는, 방법.

#### 청구항 71

제41항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 약 125  $\mu$ g, 약 150  $\mu$ g 또는 약 200  $\mu$ g 또는 약 250  $\mu$ g 또는 약 300  $\mu$ g 또는 약 350  $\mu$ g의 용량으로 투여되는, 방법.

#### 청구항 72

제41항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 매월 1회, 또는 매월 2회, 또는 매주 1회, 또는 매주 2회, 또는 1일 1회 또는 1일 2회의 투여 스케줄로 투여되는, 방법. 실시형태에서, 상기 GM-CSF는 매주 투여된다.

#### 청구항 73

제72항에 있어서, 상기 GM-CSF가 약 125  $\mu$ g의 용량으로 매주 1회 투여되는 사그라모스틴인, 방법.

#### 청구항 74

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GM-CSF가 정맥내 경로를 통해 투여되는, 방법.

## 청구항 75

제41항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 도파민 전구체, 예컨대, 레보도파, 콜린에스테라제 저해제, 예컨대, 도네페질(ARICEPT), 리바스티그민(EXELON), 갈란타민(RAZADYNE), 세로토닌-도파민 길항제(SDA), 다작용 수용체-표적화된 항정신병제(MARTA), 및 D<sub>2</sub> 부분 작용제(예를 들어, ABILIFY/아리피프라졸)를 포함하는 비정형 항정신병제/2세대 항정신병제, NMDA 수용체 길항제 메만틴, 릴루졸(RILUTEK), NSAID(비스테로이드 항염증 약물), 카페인 A2A 수용체 길항제 및 CERE-120(아데노-관련 바이러스 혈청형 2-뉴르투린), 심부 뇌 자극, 에타너셉트를 포함하는 TNF- $\alpha$  길항제, 아달리무맙, 인플릭시맙, IFN- $\gamma$  저해제, TGF- $\beta$  조절제, IL-33 저해제, IL-18 저해제, VEGF 저해제, IL-1 저해제, 병리학적 베타-아밀로이드(A $\beta$ ) 플라크의 저해제, 예컨대, A $\beta$ -지정된 단클론성 항체, 예컨대, 아두카누맙(ADUHELM), NSAID, 예컨대, 메타세타몰 및 아스피린, 항당뇨병 약물, 예컨대, 리나글립틴, 타우-활성화 억제제, 예컨대, 리라글루타이드, A $\beta$ -플라크 형성 및 타우 단백질 인산화 표적으로 하는 miRNA,  $\alpha$ -세크레타제 인핸서, 예컨대, 징코 빌로바 및 셀비어 밀티오리자,  $\beta$ -세크레타제 저해제, 예컨대, 황련 및 위안지로부터 선택된, 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

#### 분야

[0002]

본 개시내용은 부분적으로 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 치료 및/또는 완화뿐만 아니라 진단, 예후 및 환자 선택 방법에 관한 것이다.

[0003]

#### 관련 출원에 대한 상호 참조

[0004]

본 출원은 2022년 2월 11일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/309,220호의 이익을 청구하며, 이의 전체 내용은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0005]

#### 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 설명

[0006]

본 출원은 특허 센터(Patent Center)를 통해 전자적으로 제출된 XML 형식의 서열 목록을 포함한다. 2023년 2월 9일자로 생성된 XML 사본의 내용은 "PNR-008PC 127114-5008.xml"로 명명되고 크기가 8,192 바이트이다. 서열 목록은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

### 배경 기술

[0007]

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애는 전 세계적으로 사망 및 장애(장애-보정 생존 연수(DALY); 상실한 수명[YLL]과 장애를 안고 살아가는 연수[YLD]의 합을 포함)의 주요 원인으로 점점 더 인식되고 있다. 전 세계적으로, 2016년에, 신경계 장애는 DALY의 주요 원인(약 2억7천6백만) 및 두 번째 주요 사망 원인(약 9.0백만)이었다. 1990년과 2016년 사이에 모든 신경계 장애로 인한 사망 및 DALY를 합한 절대 수는 증가한 반면(사망률 39% 및 DALY 15%), 이들의 연령-표준화 비율은 감소하였다(사망률 28% 및 DALY 27%). 사망 및 DALY의 비율 및 절대 수에서 감소한 유일한 신경계 장애는 파상풍, 수막염 및 뇌염이었다. 신경학적 DALY의 4가지 가장 큰 기여자는 뇌졸중(42.2%), 편두통(16.3%), 알츠하이머 및 기타 치매(10.4%) 및 수막염(7.9%)이었다. 이러한 신경계 장애는 파상풍, 수막염, 뇌염, 뇌졸중, 뇌 및 다른 CNS 암, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 알츠하이머병(AD) 및 다른 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 파킨슨병(PD), 원형 신경염증 질환 다발성 경화증(MS), 헌팅턴 병(HD) 또는 헌팅턴 무도병, 운동 뉴런 질환, 특발성 간질, 편두통, 긴장형 두통, 및 다른 덜 흔한 신경계 장애에 대한 나머지 카테고리들을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 문헌[Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD), *Lancet Neurol* 2019; 18: 459-80]을 참조한다.

[0008]

신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애는 이들의 임상적 표현에 의해 광범위하게 분류될 수 있으며, 추체외로(extrapyramidal) 및 피라미드 운동 장애 및 인지 또는 행동 장애가 가장 흔하다. 순수한 증후군을 갖는 환자는 거의 없으며, 대부분은 혼합된 임상 특징을 갖는다. 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애는 전형적으로 특정 단백질 축적 및 해부학적 취약성에 의해 정의되지만, 이러한 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애는 단백질 독성 스트레스 및 유비퀴틴-프로테아좀 및 자가포식체/리소솜 시스템에서의 이의 수반되는 이상, 산화

스트레스, 프로그램된 세포 사멸, 및 신경염증과 같은 진행성 신경 기능장애 및 사망과 관련된 여러 근본적인 과정을 공유한다. 문헌[Dugger BN and Dickson DW. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017. 9(7): a028035]을 참조한다.

[0009] 염증이 CNS의 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에서 중요한 역할을 할 수 있다는 인식이 증가하고 있다. 적응 면역 반응 대 선천 면역 반응은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 다양한 단계에서 관찰되었다. 이러한 차별적인 면역 반응은 질병 과정을 주도할 수도 있을 뿐만 아니라 치료 표적으로 작용할 수 있었다. 질환의 원인 및 진행에서 역할을 하는 특정 염증 기전에 대한 지속적인 조사는 이러한 질환의 출현을 이해하는 염증-유도 신경변성 및 이를 치료하기 위한 치료제에 대한 교훈을 밝혀냈다. MS에서 성공적이었던 증가하는 수의 면역치료 전략이 현재 다른 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 적용되고 있다. 일부 접근법은 CNS 면역 기전을 억제하는 반면, 다른 접근법은 유해한 생성물 및 세포를 제거하기 위해 면역계를 이용한다. 문헌[Mamun AA and Liu F. Neurol Neurother. 2017. 2(1); Chitnas T and Weiner HL. J Clin Invest. 2017. 127(10): 3577-3587]을 참조한다. CNS의 모든 면역 반응이 유해한 것은 아니며, 많은 경우에, 이들은 실제로 복구 및 재생을 돕는다. 예를 들어, 미세아교세포는 미엘린 손상 후 파편을 제거하고 이것이 방해될 때 지연된 재생이 발생한다. 면역 활성화는 또한 항신경성 바이러스 감염을 제한하고 허혈 후 괴사 세포를 제거하는데 중요하다. 따라서, 미세아교세포는 손상의 선동 인자(instigator) 및 뇌 항상성의 수호 인자(guardian) 둘 다로서 신경퇴행에서 이중 역할을 발휘할 수 있다. 미세아교세포 외에, T 세포는 또한 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애 동안 회복을 도울 수 있지만, T 세포의 이러한 유익한 역할에 대한 정확한 기전은 명확하지 않다. 세포 및 분자 수준 둘 다에서 신경면역 상호작용의 상세한 연구는 복잡한 상호작용을 밝혀냈고, 이는 면역 세포가 신경독성 및 신경보호 분자 둘 다를 분비할 수 있음을 입증하였다. 이와 같이, 신경계 장애에서 면역 반응의 조절은 치료적 가치를 갖는다. 문헌[Neumann H et al. Brain. 2009. 132: 288-95; Schwartz M et al. Neuroscience. 2009. 158: 1133-42; Amor S et al. Immunology. 2010. 129(2):154-69]을 참조한다.

[0010] 치료 반응은 이질적인 임상 및 분자 표현형에 기초하여 달라질 수 있기 때문에, 바이오마커 개발 및 검증을 포함하는 개인화 또는 정밀 의학 접근법으로의 전환은 많은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 관리를 개선시키는 것으로 생각되어 왔다. 번역 연구 및 개인화 의학에 대한 증가된 초점과 함께 분자 면역학의 실질적인 진보는 최근 몇 년 동안 면역 바이오마커 분야의 급속한 확장을 초래하였다. 이러한 바이오마커는 정상 대 병원성 과정의 객관적인 척도 또는 치료적 발명에 대한 약리학적 반응의 지표로서 사용될 수 있다. 문헌[Biomarkers Definitions Working Group. Clin Pharmacol Ther. 2001. 69(3): 89-95; Willis JCD and Lord GM. Nat Rev Immunol. 2015. 15:323-329; Renert-Yuval Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2021. 147(4): 1174-1190]을 참조한다.

[0011] 분화 클러스터-26(CD26)은 110 kD 세포-표면 당단백질 및 공지된 T-세포 활성화 분자이다. CD26은 이의 세포외 도메인에서 공지된 다이펩티달-펩티다제 IV(DPP-IV) 활성을 갖는다. 이러한 엑토-효소는 끝에서 두 번째 위치에 L-프롤린 또는 L-알라닌을 갖는 폴리펩타이드로부터 아미노 말단 다이펩타이드를 절단할 수 있다. 인간 T 세포에서, CD26 발현은 흥선 분화 후기에 나타나고, CD4+ 헬퍼/기억 집단으로 우선적으로 제한되며, CD26은 강력한 공동-자극 T-세포 활성화 신호를 전달할 수 있다. CD26은 또한 간, 신장 및 장을 포함하는 다양한 조직의 상피 세포에 존재한다. 인간 CD4+ 림프구의 서브세트의 상세한 분석은 CD26이 CD4 메모리/헬퍼(CD45RO+CD29+) 집단에서만 발현되기 때문에 대부분의 다른 부속 분자보다 더 제한된 것으로 보인다는 것을 나타낸다. 이러한 독특한 인간 CD4 세포 집단은 항원을 회수하고, 면역글로불린 G(IgG) 합성을 유도하고, MHC-제한된 세포독성 T 세포를 활성화시킬 수 있는 유일한 것이다. 류마티스 관절염(RA)과 같은 염증성 질환에서, 염증 부위의 T 세포는 표면에서 CD26 분자를 강하게 발현한다. 문헌[Morimoto C and Schlossman SF. Immunol Rev. 1998. 161: 55-70]을 참조한다.

[0012] 무사시(Musashi: MSI) 단백질은 종에 걸쳐 진화적으로 보존되는 RNA-결합 단백질(RBP)의 패밀리아다. 포유동물에서, 이러한 패밀리의 2개의 구성원, 즉, 무사시1(MSI1) 및 무사시2(MSI2)는 CNS 줄기 세포를 포함하는 신경 전구체 세포에서 강하게 공동-발현된다. MSI1 및 MSI2는 2개의 RNP-타입 RNA 인식 모티프(RRM)를 특징으로 하고 이들의 1차 구조 및 시험관내 이들의 RNA-결합 특이성 둘 다에서 서로 현저한 유사성을 나타내는 RNA-결합 단백질이다. 포유동물에서, MSI1 및 MSI2 발현은 발달적으로 조절된다. MSI1 및 MSI2 둘 다는 주로 증식하는 배아 다능성 신경 전구체에서 뿐만 아니라 출생 후 및 성인 CNS 줄기 세포의 공급원으로 여겨지는 세포 집단에서 공동-발현된다. 대뇌 피질에서, MSI1 및 MSI2의 발현은 MSI2를 독점적으로 계속 발현하는 일부 GABA성 개재뉴런을 제외하고, 새로 생성된 유사분열 후 뉴런에서 빠르게 하향-조절된다. MSI 패밀리의 구성원의 분자 기능은 여전히 불분명하지만, 이들의 발현 프로파일은 이들이 전사후 유전자 조절을 통해 CNS 줄기 세포의 발달 및 유지에서

유사한 역할을 할 수도 있음을 시사한다. 포유동물 MSI1은 태아 및 성인 NSC 및 성숙한 뉴런에서 발현된다. MSI2의 CNS 발현 패턴은 신경 줄기/전구 세포에서 높은 발현 수준의 관점에서 MSI1과 유사하고, MSI1 및 MSI2는 아직 밝혀지지 않은 상호 중복되는 역할을 하는 것으로 가정되었다. 그럼에도 불구하고, MSI2는 CNS 뉴런, 특히 GABA성 뉴런의 서브세트에서 지속적으로 발현된다. 타우 및 RNA-결합 단백질(RBP) 무사시(MSI)의 올리고머 어셈블리는 알츠하이머병(AD)에서 보고되었다. MSI1 단백질은 AD 및 픽병(PiD)에서 타우 봉입-보유 뉴런에 존재하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 이들 2개의 RBP는 생체의 인간 AD 뇌에서 이들의 가용성 응집된, 즉, 올리고머 형태로 존재하는 것으로 나타났다. 이러한 올리고머는 올리고머 타우와 공동-국소화될 수 있는 성숙한 뉴런에서 검출되었다. 문헌[Sakakibara S et al. Dev. Biol. 1996. 176: 230-242; Sakakibara S and Okano H. J Neurosci. 1997. 17: 8300-8312; Sakakibara S et al. J Neurosci. 2001. 21: 8091-8107; Keyoung HM et al. Nat. Biotechnol. 2001. 19: 843-850; Okano H et al. J Cell Sci. 2002. 115: 1355-1359; Sakakibara S et al. PNAS. 2002. 99(23): 15194-15199; Lovell MA, and Markesbery WR. J Neuropathol Exp Neurol. 2005. 64:675-680; Sengupta U et al. Acta Neuropathol Commun. 2018. 6(1):113; Montalbano M et al. Nat Commun. 2020. 11(1): 4305]을 참조한다.

[0013] 골수 세포 2에서 발현된 트리거링 수용체(Triggering receptor expressed on myeloid cells 2: TREM2)는 V-면역글로불린 세포의 도메인 및 세포질 꼬리를 갖는 세포 표면 막형단 당단백질의 TREM 패밀리에 속한다. TREM2 유전자는 수지상 세포, 과립구 및 과골세포, 쿠퍼 세포 및 폐포 대식세포와 같은 조직-특이적 대식세포를 포함하는 골수 세포의 서브그룹에서 발현된다. 뇌에서, TREM2는 미세아교세포에 의해 독점적으로 발현된다. TREM2의 발현은 중추 신경계(CNS)의 특정 영역에 따라 달라지며, 해마, 척수 및 백질에서 더 높은 발현을 갖는다. 항-염증 분자의 발현은 TREM2 발현을 향상시키는 것으로 나타난 반면, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  또는 리포다당류(LPS)와 같은 전-염증 분자의 발현은 시험관내에서 TREM2 발현을 감소시키는 것으로 나타났다. TREM2 발현은 파킨슨병(PD), 근위축성 측삭 경화증(ALS), 뇌졸중, 외상성 뇌 손상 및 AD와 같은 병리학적 병태에서 상향 조절된다. AD에서, TREM2의 증가된 발현은 환자 및 아밀로이드 및 타우 병리학의 마우스 모델에서 확인되었고, 아밀로이드 플라크에 대한 미세아교세포의 동원과 관련이 있는 것으로 보인다. 또한, 노화-관련 증가 TREM2 발현은 마우스 및 인간 둘 다에서 나타났다. 문헌[Gratuzé M et al. Mol Neurodegener. 2018. 13(1): 66; Carmona S et al. Lancet Neurol. 2018. 17(8): 721-730]을 참조한다.

[0014] 인터페론 조절 인자 4(IRF4)는 9개의 IRF 패밀리를 구성원 중 하나이다. 모든 IRF 단백질은 N-말단 DBD를 함유하는 유사한 구조를 공유하고, IRF1 및 IRF2를 제외하고, ETS 인자 및 AP1(활성제 단백질 1) 패밀리를 구성원을 포함하는 다른 패밀리를 구성원 또는 다른 전사 인자와 상호작용의 원인이 되는 C-말단 IRF-관련 도메인(IAD)을 전달한다. IRF4는 B- 및 T-세포 분화 및 세포 대사의 많은 양상의 중요한 조절인자이다. DC에서, Irf4는 CD4<sup>+</sup> 서브세트 및 분화 pDC에서 고도로 발현된다. 이러한 발현 패턴에 따라, 조직-상주 CD4<sup>+</sup> DC 및 거의 절반의 pDC 집단이 Irf4<sup>-/-</sup> 마우스의 비장에 존재하지 않는다. IRF-4는 미세아교세포/대식세포의 활성화 및 염증 반응의 조절에 중요한 조절 전사 인자이다. 염증에 대한 IRF4 신호전달의 효과는 다면발현성이고, 면역 세포 유형 및 전-및 항-염증 사이토카인 둘 다에 의해 조절되는 병리학적 미세환경에 따라 달라진다. 기계적으로, IRF4는 식세포, T-세포 서브타입 및 뉴런 세포를 포함하는 상이한 세포 유형에서의 이들의 활성화에 따라 차별적인 방식으로 염증 매개체의 별개의 그룹을 조절하는 전형적인 '컨텍스트-의존적(context-dependent)' 전사 인자이다. 문헌[Seillet C and Belz GT Advances in Immunology. 2013. V120: 185-210; Mamun AA and Liu F. Neurol Neurother. 2017. 2(1)]을 참조한다.

[0015] 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자(GM-CSF)는 조혈 세포의 생산, 이동, 증식, 분화 및 기능을 조절하는 혈액 성장 인자이다. 이는 시험관내에서 골수 전구체의 과립구 및 대식세포로의 분화 및 증식을 유도할 수 있는 것으로 처음 확인되었다. 염증성 자극에 반응하여, GM-CSF는 T 림프구, 대식세포, 섬유모세포 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 유형에 의해 방출된다. GM-CSF는 이후 호중구, 호산구 및 대식세포의 생산 및 생존을 활성화시키고 향상시킨다. 천연 GM-CSF는 일반적으로 조혈 전구 세포의 시험관내 증식, 분화 및 생존을 조절하는 작용 부위 근처에서 생산되지만, 순환 혈액에는 피코몰 농도( $10^{-10}$  내지  $10^{-12}$  M)로만 존재한다. 여러 연구는 GM-CSF가 골수 세포에 대한 작용에서 상이한 조직에 걸쳐 광범위한 기능을 갖는 것으로 나타났으며, GM-CSF 결실/고갈 접근법은 여러 염증성 및 자가면역 장애에서 중요한 치료 표적으로서의 이의 가능성을 나타내었다. 문헌[A Metcalf D. Immunol Cell Biology. 1987, 65:35-43; Gasson JC. Blood. 1991, 77:1131-1145; Shannon MF et al. Crit Rev Immunol. 1997, 17:301-323; Alexander WS. Int Rev Immunol. 1998, 16:651-682; Barreda DR et al. Dev Comp Immunol. 2004, 28:509-554; Lee KMC et al. Immunotargets. Ther 2020. 9:225-240]을 참조한다.



[0016] 재조합 인간 과립구-대식세포 집락-자극 인자(rhu GM-CSF)는 화학요법과 함께 호중구감소증, 혈액병 및 백혈병과 같은 악성종양의 치료용으로 FDA에 의해 승인되었다. 병원에서, 화학요법 후 호중구감소증 및 재생불량성 빈혈의 치료에 사용되는 GM-CSF는 골수 이식과 관련된 감염 위험을 크게 감소시킨다. 골수성 백혈병 치료 및 백신 아주반트로서의 이의 유용성은 또한 잘 규명되어 있다. 문헌[Dorr RT. Clin Therapeutics. 1993. 15(1):19-29; Armitage JO. Blood 1998, 92:4491-4508; Kovacic JC et al. J Mol Cell Cardiol. 2007, 42:19-33; Jacobs PP et al. Microbial Cell Factory 2010, 9:93]을 참조한다.

[0017] 특정 바이오마커의 확인은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 진단, 예후, 또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 이들은 또한 단독요법에만 반응하지 않는 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애 및 질병, 및 조합 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 것들을 확인하는 데 사용될 수 있다. 이러한 조합 요법은 치료에 반응하는 환자의 백분율을 잠재적으로 증가시킬 수 있다. 따라서, 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 새롭고 보다 효과적인 바이오마커 및 조합 치료에 대한 요구가 여전히 존재한다.

### 발명의 내용

[0018] 따라서, 일 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 유효량의 GM-CSF를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 분화 클러스터 26(CD26)의 증가된 또는 높은 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.

[0019] 일 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 유효량의 GM-CSF를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 MSI 패밀리 단백질인 MSI-1 또는 MSI-2 중 하나 이상의 높은 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.

[0020] 일 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 유효량의 GM-CSF를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 TREM2의 낮은 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.

[0021] 일 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 유효량의 GM-CSF를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 IRF-4의 낮은 발현 및/또는 활성을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.

[0022] 일 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, (a) 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 제제로 치료를 받고 있거나 받은 환자를 확인하고 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패, 불내성, 저항성 또는 불응성을 제시하는 단계; (b) 환자로부터의 샘플에서 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질 및/또는 TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계; 및 (c) (i) 사전 치료된 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 CD26 및/또는 MSI 패밀리 단백질의 증가된 또는 높은 발현 및/또는 활성 및/또는 (ii) 사전 치료된 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 TREM2 및/또는 IRF4의 감소되거나 낮은 발현 및/또는 활성을 나타내는 환자에게 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0023] 일 양상에서, 본 개시내용은 환자로부터의 샘플에서 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질 및/또는 TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재 또는 양에 기반하여 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 GM-CSF로의 치료를 위해 환자를 선택하기 위한 방법을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 사그라모스틴(sargramostim)(LEUKINE)에 의해 유도된 CD26의 발현 동역학을 도시한 그래프를 예시한다. 다수의 인간 공여자(n=3)로부터의 단핵구 및 림프구는 다양한 농도 0.001pM 내지 10nM의 사그라모스틴(LEUKINE)으로 처리되었다. CD26의 발현은 1일에 단핵구 및 림프구 둘 다에서 평가되었다. 참고로, X-축에서 10nM에서, 상부 곡선은 림프구이고, 하부 곡선은 단핵구이다.

도 2는 사그라모스틴(LEUKINE)에 의해 유도된 무사시-2(MSI-2)의 발현 동역학을 도시한 그래프를 예시한다. 인간 공여자로부터의 단핵구는 다양한 농도 1pM 내지  $10^{3pM}$ 의 사그라모스틴(LEUKINE)으로 처리되었다. 무사시-2(MSI-2)의 발현은 1일에 단핵구에서 평가되었다(그래프에 곡선으로 표시됨).

도 3a는 사그라모스틴(LEUKINE)에 의해 유도된 TREM2의 발현 동역학을 도시한 그래프를 예시한다. 다수의 인간 공여자(n=3)로부터의 단핵구 및 림프구는 다양한 농도 0.001nM 내지 10nM의 사그라모스틴(LEUKINE)으로 처리되

었다. TREM2의 발현은 1일에 단핵구 및 림프구 둘 다에서 평가하였다. 참고로, X-축에서 10nM에서, 상부 곡선은 단핵구이고, 하부 곡선은 림프구이다.

도 3b는 사그라모스틴(LEUKINE)에 의해 유도된 TREM2의 발현 동역학을 도시한 그래프를 예시한다. 인간 공여자로부터의 단핵구는 다양한 농도 0.001nM 내지 10nM의 사그라모스틴(LEUKINE)으로 처리되었다. TREM2의 발현은 1일, 2일 및 3일에 단핵구에서 평가되었다. 참고로, X-축에서 10nM에서, 상부 곡선은 3일에 TREM2 발현이고, 중간 곡선은 2일에 TREM2 발현이고, 하부 곡선은 1일에 TREM2 발현이다.

도 4는 사르그라모스틴(LEUKINE)에 의해 유도된 IRF-4의 발현 동역학을 도시한 그래프를 예시한다. 다수의 인간 공여자(n=3)로부터의 단핵구 및 림프구는 다양한 농도 0.03nM 내지 100nM의 사그라모스틴(LEUKINE)으로 처리되었다. IRF-4의 발현은 1일에 단핵구 및 림프구 둘 다에서 평가되었다. 참고로, X-축에서 10nM에서, 상부 곡선은 단핵구이고, 하부 곡선은 림프구이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 본 개시내용은 부분적으로, 예를 들어, 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제제와 함께, 질환 후유증 및 현재 요법에 대한 반응성의 예측 마커로서 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질 및/또는 TREM2 및/또는 IRF-4를 사용하여 선택된, 특정 신경퇴행성 또는 신경계 질환에 대한 효과적인 치료로서의 GM-CSF의 용도에 관한 것이다.
- [0026] 양상에서, 본 개시내용은 사용 중인 현재 치료에 실패했거나, 불내성이거나, 저항성이거나, 불응성인 환자에서 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애에 대한 개선된 치료에 관한 것이다. 예를 들어, 실시형태에서, CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재, 수준 또는 활성의 평가는 환자에서의 질환 상태를 알리거나 예측하며, 비제한적으로, GM-CSF의 투여는 신경학적 적응증에 대한 현재 치료(들)에 대해 실패하였거나, 불내성이거나, 저항성이거나, 불응성인 환자를 신경학적 적응증에 대한 현재 치료(들)에 반응하는 환자로 전환시킨다. 실시형태에서, GM-CSF는 CD26 또는 이를 발현하는 세포를 조절하여 환자의 치료 결과를 개선시킨다. 실시형태에서, GM-CSF는 환자의 치료 결과를 개선시키기 위해 하나 이상의 MSI 단백질, 예를 들어, MSI-1 또는 MSI-2, 또는 이를 발현하는 세포를 조절한다. 실시형태에서, GM-CSF는 환자의 치료 결과를 개선시키기 위해 TREM-2, 또는 이를 발현하는 세포를 조절한다. 실시형태에서, GM-CSF는 IRF-4 또는 이를 발현하는 세포를 조절하여 환자의 치료 결과를 개선시킨다.
- [0027] 따라서, 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 실시형태에서, 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 진행성 핵상 마비(PSP), 다계통 위축(MSA), 루이소체 치매, 파킨슨병 치매 간질, 뇌졸중, 헌팅턴 무도병 또는 헌팅턴병(HD), 뇌 저산소증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 신생혈관 녹내장, 시신경병증, 척수 근육 위축(SMA), 척수소뇌 운동실조증(SCA) 및 말초 신경병증으로부터 선택된다.
- [0028] 면역조절제 및/또는 신경학적 제제의 조성물
- [0029] 실시형태에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물, 예를 들어, GM-CSF 및/또는 추가 치료제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0030] 실시형태에서, 추가의 면역조절제 또는 신경학적 제제는 도파민 전구체, 예컨대, 레보도파, 콜린에스테라제 저해제, 예컨대, 도네페질(ARICEPT), 리바스티그민(EXELON), 갈란타민(RAZADYNE), 세로토닌-도파민 길항제(SDA), 다작용 수용체-표적화된 항정신병제(MARTA) 및 D<sub>2</sub> 부분 작용제(예를 들어, ABILIFY/아리피프라졸)를 포함하는 비정형 항정신병제/2세대 항정신병제, NMDA 수용체 길항제 메만틴, 릴루졸(RILUTEK), NSAID(비스테로이드 항염증 약물), 카페인 A2A 수용체 길항제 및 CERE-120(아데노-관련 바이러스 혈청형 2-뉴르투린), 심부 뇌 자극, 예타네르셉트를 포함하는 TNF- $\alpha$  길항제, 아달리무맙, 인플릭시맙, IFN- $\gamma$  저해제, TGF- $\beta$  조절제, IL-33 저해제, IL-18 저해제, VEGF 저해제, IL-1 저해제, 병리학적 베타-아밀로이드(A $\beta$ ) 플라크의 저해제, 예컨대, A $\beta$ -지정된 단클론성 항체, 예컨대, 아두카누맙(ADUHELM), NSAID, 예컨대, 메타세타몰 및 아스프린, 항-당뇨병 약물, 예컨대, 리나글립틴, 타우-활성화 억제제, 예컨대, 리라글루티드, A $\beta$ -플라크 형성 및 타우 단백질 인산화 표적으로 하는 miRNA,  $\alpha$ -세크레타제 인헨서, 예컨대, 징코 빌로바 및 샬비어 밀티오리자(salvia miltiorrhiza),  $\beta$ -세크레타제 저해제, 예컨대, 황련(huanglian) 및 위안지(yuanzhi)로부터 선택된다.
- [0031] 실시형태에서, 면역조절제 또는 신경학적 제제는 단클론성 항체, 다클론성 항체, 항체 단편, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, 단일 사슬 Fv, 다이아마디, 선형 항체, 이중특이적 항체, 다중특이적 항체, 키메라 항체, 인

간화 항체, 인간 항체 및 항체의 항원-결합 부분을 포함하는 융합 단백질 중 하나 이상으로부터 선택된 항체 또는 항체 포맷이다.

[0032] GM-CSF의 조성물

[0033] 실시형태에서, GM-CSF는 임의의 약제학적으로 안전하고 효과적인 GM-CSF, 또는 GM-CSF의 생물학적 활성을 갖는 임의의 유도체를 포함한다. 실시형태에서, GM-CSF는 rhu GM-CSF, 예컨대, 사그라모스틴(LEUKINE)이다. 사그라모스틴은 위치 23에 프롤린 대신 류신을 가짐으로써 내인성 인간 GM-CSF와 상이한 단일 127개 아미노산 당 단백질을 갖는 생합성, 효모-유래, 재조합 인간 GM-CSF이다. 다른 천연 및 합성 GM-CSF, 및 천연 인간 GM-CSF의 생물학적 활성을 갖는 임의의 유도체는 실시형태에서 동등하게 유용할 수도 있다.

[0034] 실시형태에서, GM-CSF는 박테리아, 효모, 식물, 곤충 세포 및 포유동물 세포에서 생산되거나 생산 가능하다. 실시형태에서, GM-CSF는 대장균 세포에서 생산되거나 생산 가능하다. 실시형태에서, GM-CSF는 효모 세포에서 생산되거나 생산 가능하다. 실시형태에서, GM-CSF는 중국 햄스터 난소 세포(CHO)에서 생산되거나 생산 가능하다. 실시형태에서, GM-CSF는 대장균 세포에서 생산되지 않는다. 실시형태에서, GM-CSF는 글리코실화를 허용하는 세포, 예를 들어, 효모 또는 CHO 세포에서 생산된다.

[0035] 실시형태에서, GM-CSF는 서열번호 1의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98% 동일성의 변이체를 갖는다. 실시형태에서, GM-CSF는 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98% 동일성의 변이체를 갖는다. 실시형태에서, GM-CSF는 사그라모스틴, 몰그라모스틴(molgramostim) 및 레그라모스틴(regramostim) 중 하나이다. 실시형태에서, GM-CSF는 사그라모스틴이다.

[0036] 이론으로 국한시키려는 것은 아니지만, hGM-CSF의 코어는 비스듬히 패킹되는 4개의 나선으로 이루어진다. rhGM-CSF의 결정 구조 및 돌연변이유발 분석(Rozwarski DA et al., Proteins 26:304-13, 1996)은 단백질 코어의 무극성 측쇄 외에, 10개의 매립된 수소 결합 잔기가 다른 측쇄 원자에 수소 결합하는 잔기보다 더 잘 보존된 주쇄 원자에 대한 분자내 수소 결합을 포함한다는 것을 보여주었으며; 24개의 용매화 부위가 비대칭 단위의 2개의 분자에서 동등한 위치에서 관찰되었고, 이들 중 가장 강한 것은 2차 구조 요소들 사이의 틈(cleft)에 위치되었다. 소수성 측쇄의 2개의 표면 클러스터는 예상되는 수용체 결합 영역 근처에 위치한다. 나선 A/나선 C 면 상의 잔기의 돌연변이유발은 특정 Glu, Gly 및 Gln 잔기의 중요성을 확인시켜 주었다. 따라서, 이들 잔기는 본 개시내용에서 사용하기 위한 hGM-CSF의 기능적 치환 변이체에서 치환되지 않으며, 이러한 나선은 본 개시내용에서 사용하기 위해 hGM-CSF의 기능적 단편 또는 결실 변이체에 보유되어야 한다. 또한, 실시형태에서, 당업자는 변이체의 정체성을 알리기 위해 구조 정보에 대해 UniProtKB 항목 P04141을 참조할 수 있다.

[0037] hGM-CSF의 N-말단 나선은 임의의 수용체에 대한 고 친화성 결합을 제어한다(Shanafelt AB et al., EMBO J 10:4105-12, 1991). GM-CSF의 생물학적 효과의 전달은 적어도 2개의 세포 표면 수용체 성분들과의 상호작용을 필요로 한다. (이들 중 하나는 사이토카인 IL-5와 공유한다). 상기 연구는 일련의 인간-마우스 하이브리드 GM-CSF 사이토카인에서 독특한 수용체 결합 도메인을 위치시킴으로써 GM-CSF에서 수용체 결합 결정인자를 확인하였다. GM-CSF와 이들의 고친화성 수용체 복합체의 공유 서브유닛의 상호작용은 펩타이드 사슬의 매우 작은 부분에 의해 제어되었다. N-말단 α-나선에서 몇 개의 주요 잔기의 존재는 상호작용에 특이성을 부여하기에 충분하였다.

[0038] 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이고, 보존적 및/또는 비보존적 치환을 포함할 수도 있다.

[0039] "보존적 치환"은, 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양친매성 성질의 유사성에 기초하여 이루어질 수도 있다. 20개의 천연 발생 아미노산은 하기 6개의 표준 아미노산 기로 그룹화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 "보존적 치환"은 상기 제시된 6개의 표준 아미노산 기의 동일한 그룹 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Glu에 의한 Asp의 교환은 그렇게 변형된 폴리펩타이드에서 하나의 음전하를 유지한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 파괴하는 이들의 능력에 기반하여 서로 치환될 수도 있다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 "비보존적 치환"은 상기 제시된 6개의 표준 아미노산 기 (1) 내지 (6)의 상이한 그룹에

열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

- [0042] 실시형태에서, 치환은 또한 비-고전적인 아미노산(예를 들어, 셀레노시스테인, 피롤리신, N-포르밀메티오닌  $\beta$ -알라닌, GABA 및  $\delta$ -아미노레불린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산,  $\alpha$ -아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산,  $\gamma$ -Abu,  $\epsilon$ -Ahx, 6-아미노헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코스메, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌,  $\beta$ -알라닌, 플루오로-아미노산, 설계자 아미노산, 예컨대,  $\beta$  메틸 아미노산, C  $\alpha$ -메틸 아미노산, N  $\alpha$ -메틸 아미노산 및 일반적으로 아미노산 유사체)을 포함할 수도 있다.
- [0043] 아미노산 서열의 변형은 당 분야에 공지된 임의의 기술, 예를 들어, 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성될 수도 있다. 이러한 기술은, 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y., 1989]에 기술되어 있다. 이론에 구속되지 않을 원하지만, 생합성 GM-CSF의 글리코실화 정도는 반감기, 분포 및 제거에 영향을 미치는 것으로 보인다(Lieschke and Burgess, N. Engl. J. Med. 327:28-35, 1992; Dorr, R. T., Clin. Ther. 15:19-29, 1993; Horgaard et al., Eur. J. Hematol. 50:32-36, 1993). 실시형태에서, 본 발명의 GM-CSF 분자는 글리코실화된다.
- [0044] 바이오마커
- [0045] 양상에서, 본 방법은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 치료에서 GM-CSF의 용도를 결정하기 위한 예측 바이오마커의 유용성에 관한 것이다.
- [0046] 일 양상에서, 본 개시내용은 요법을 필요로 하는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 환자는 면역조절제 또는 신경학적 제제에 의한 치료에 실패했거나 불내성 또는 불응성을 갖는 것을 특징으로 한다. 다른 양상에서, 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나, 불내성 또는 불응성인 환자의 평가는 환자의 샘플에서 바이오마커의 측정을 포함한다.
- [0047] 실시형태에서, 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나 불내성 또는 불응성인 환자의 평가는 다양한 환자 파라미터를 측정하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 환자 샘플은, 예를 들어, 면역조직화학을 이용하여 분석될 수도 있거나, 면역형광 기술은 면역 침윤물, 예를 들어, 면역 서브세트, 예컨대, CD4<sup>+</sup> Th 세포(T 헬퍼 세포), IL-17-생산 CD4<sup>+</sup> Th 세포(Th17 세포), CD8<sup>+</sup> T 세포(세포독성 T 세포), 및 전신 또는 순환 중간 단핵구를 평가하는 데 사용될 수도 있다. 실시형태에서, 다색 유세포분석은 다중 표면 및 세포내 마커를 측정하는 데 사용되어, 세포 표현형 및 활성화 상태를 특성화할 수 있다. 실시형태에서, 전혈은 요법에 의한 세포 수의 변화 또는 사이토카인 수준, 예를 들어, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, IFN- $\gamma$ , IP-10, M-CSF, TGF- $\beta$ , VEGF 및 TNF $\alpha$ 의 변화를 평가하는 데 사용될 수 있다. 실시형태에서, 딥 시퀀싱 기술은 개별 세포 클론형에서 변화의 정량화를 산출하는 데 사용될 수 있다.
- [0048] 실시형태에서, 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나 불내성 또는 불응성인 환자의 평가는 환자의 샘플에서 분화 클러스터 26(CD26) 아이소형의 존재, 부재 또는 양을 측정하는 것을 포함한다.
- [0049] 실시형태에서, 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나 불내성 또는 불응성인 환자의 평가는 환자의 샘플에서 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질 아이소형의 존재, 부재, 또는 양을 측정하는 것을 포함한다.
- [0050] 실시형태에서, 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나 불내성 또는 불응성인 환자의 평가는 환자의 샘플에서 TREM2 아이소형의 존재, 부재 또는 양을 측정하는 것을 포함한다.
- [0051] 실시형태에서, 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나 불내성 또는 불응성인 환자의 평가는 환자의 샘플에서 IRF-4 아이소형의 존재, 부재 또는 양을 측정하는 것을 포함한다.
- [0052] 실시형태에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 여기서 CD26은 GM-CSF를 이용한 치료의 필요성을 예측하거나 결정하기 위한 바이오마커로서 사용된다.
- [0053] 실시형태에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 여기서 하나 이상의 MSI 패밀리 단백질은 GM-CSF로의 치료의 필요성을 예측하거나 결정하기 위한 바이오마커로서 사용된다.



- [0054] 실시형태에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 여기서 TREM2는 GM-CSF를 이용한 치료의 필요성을 예측하거나 결정하기 위한 바이오마커로서 사용된다.
- [0055] 실시형태에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 여기서 IRF-4는 GM-CSF를 이용한 치료의 필요성을 예측하거나 결정하기 위한 바이오마커로서 사용된다.
- [0056] 실시형태에서, 환자의 샘플에서 단백질 및/또는 핵산의 검출에 의해 CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재 또는 양.
- [0057] 실시형태에서, CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재 또는 양은 환자의 샘플에서 ELISA, 면역조직화학 염색, 웨스턴 블롯팅, 인-셀 웨스턴(in-cell western), 면역형광 염색 또는 형광 활성화 세포 분류(FACS), 등에 의해 결정된다.
- [0058] 실시형태에서, CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재 또는 양을 결정하기 위한 방법은 환자를 특성화하거나 GM-CSF를 포함하는 치료를 위한 환자를 선택하는 방법이다.
- [0059] 실시형태에서, CD26, MSI 패밀리 단백질, TREM2 및/또는 IRF4의 수준을 결정하는 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플에서 CD26, MSI 패밀리 단백질, TREM2 및/또는 IRF4의 수준을 검정하는 것을 포함한다.
- [0060] 실시형태에서, 본 방법, 예를 들어, 환자 선택을 위한 CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재, 수준 또는 활성을 결정하는 방법은 혈액, 피부 샘플 또는 조직 샘플, 혈장, 혈청, 고름, 소변, 발한, 눈물, 점액, 가래, 타액, 뇌척수액(CSF) 및/또는 다른 체액으로부터 선택된 샘플을 이용한다.
- [0061] 실시형태에서, 환자 선택 방법은 환자의 샘플을 사용하여 수행되며, 여기서 샘플은 혈액, 피부 샘플 또는 조직 샘플, 조직 생검, 포르말린-고정 또는 파라핀-포매된 조직 표본, 세포학적 샘플, 배양된 세포, 혈장, 혈청, 고름, 소변, 발한, 눈물, 점액, 가래, 타액, 뇌척수액(CSF) 및/또는 다른 체액으로부터 선택된다.
- [0062] 실시형태에서, 본 방법은 환자 치료 결정을 지시한다. 예를 들어, 실시형태에서, 방법은 치료 과정 동안 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질의 발현 및/또는 활성을 모니터링하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 방법은 높거나 증가된 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질 발현 또는 활성을 검출할 수도 있으며, 이는 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나 불내성이거나 불응성인 환자와 상관관계가 있다. 이러한 실시형태에서, 비제한적으로, 이는 GM-CSF 제제에 의한 환자의 치료를 지시한다. 실시형태에서, CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 환자는 GM-CSF의 지속적인 투여를 지시한다. 실시형태에서, CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질의 증가되거나 높은 발현 또는 활성을 갖는 환자는, 예를 들어, 더 많은 용량의 GM-CSF 및/또는 추가의 신경학적 요법을 받는다. 실시형태에서, CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질의 발현 및/또는 활성이 감소된 환자는 GM-CSF의 투여 중단을 지시한다.
- [0063] 실시형태에서, 본 방법은 치료 과정 동안 TREM2 및/또는 IRF-4의 발현 및/또는 활성을 모니터링하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 방법은 낮거나 감소된 TREM2 및/또는 IRF-4 발현 또는 활성을 검출할 수도 있으며, 이는 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 실패했거나 불내성 또는 불응성인 환자와 상관관계가 있다. 이러한 실시형태에서, 비제한적으로, 이는 GM-CSF 제제에 의한 환자의 치료를 지시한다. 실시형태에서, TREM2 및/또는 IRF-4의 감소된 발현 및/또는 활성을 갖는 환자는 GM-CSF의 지속적인 투여를 지시한다. 실시형태에서, TREM2 및/또는 IRF-4의 감소되거나 낮은 발현 또는 활성을 갖는 환자는, 예를 들어, 더 많은 용량의 GM-CSF 및/또는 추가적인 신경학적 요법을 받는다. 실시형태에서, TREM2 및/또는 IRF-4의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 환자는 GM-CSF의 투여 중단을 지시한다.
- [0064] 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 GM-CSF 제제는 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료를 강화한다. 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 GM-CSF 제제는, 예를 들어, CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 발현 및/또는 활성을 감소 또는 증가시킴으로써 환자의 면역계를 조절하는 데 사용된다.
- [0065] 치료 방법
- [0066] 일 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 유효량의 조성물 GM-CSF를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0067] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 면역조절제 또는 신경학적 제제와 함께 유효량의 GM-CSF를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 환자의 샘플에서 CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재 또

는 양을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.

- [0068] 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, (a) 신경학적 문제(neurological issue)에 대한 제제로 치료를 받고 있거나 받았고, 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 대해 실패했거나, 불내성, 저항성 또는 불응성인 것으로 제시하는 환자를 확인하는 단계; (b) 환자로부터의 샘플에서 CD26, 하나 이상의 MSI 단백질, TREM2 및/또는 IRF-4의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계; 및 (c) (i) 사전 치료된 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 CD26 및/또는 하나 이상의 MSI 단백질의 증가되거나 높은 발현 및/또는 활성을 나타내는 환자에게 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제를 투여하는 단계, 또는 (c) (ii) 사전 치료된 및/또는 질환이 없는 상태에 비해 TREM2 및/또는 IRF-4의 감소되거나 낮은 발현 및/또는 활성을 나타내는 환자에게 유효량의 과립구-대식세포 집락-자극 인자(GM-CSF) 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0069] 양상에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, (a) 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애 및 (i) 질환이 없는 상태에 비해 CD26의 증가된 발현 및/또는 활성; (ii) 질환이 없는 상태에 비해 하나 이상의 MSI 단백질의 증가된 발현 및/또는 활성; (iii) 질환이 없는 상태에 비해 TREM2의 감소된 발현 및/또는 활성; (iv) 질환이 없는 상태에 비해 IRF-4의 감소된 발현 및/또는 활성 중 하나 이상을 갖는 환자를 선택하는 단계 및 (b) 유효량의 GM-CSF를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0070] 실시형태에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 유효량의 GM-CSF를 단독으로 또는 면역조절제 또는 신경학적 제제와 함께 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 신경학적 치료에 대해 부분 반응자 또는 무반응자인 것을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.
- [0071] 실시형태에서, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 방법으로서, 유효량의 GM-CSF를 단독으로 또는 면역조절제 또는 신경학적 제제와 함께 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 면역조절제 또는 신경학적 제제로의 치료에 대해 실패했거나 불내성 또는 불응성인 것을 특징으로 하는, 방법에 관한 것이다.
- [0072] 실시형태에서, 치료 방법은 CD26의 발현 및/또는 활성의 감소를 야기한다. 실시형태에서, 치료 방법은 하나 이상의 MSI 단백질의 발현 및/또는 활성의 감소를 야기한다.
- [0073] 실시형태에서, 치료 방법은 TREM2의 발현 및/또는 활성의 증가를 야기한다. 실시형태에서, 치료 방법은 IRF-4의 발현 및/또는 활성의 증가를 야기한다.
- [0074] 실시형태에서, 치료 방법은 환자에서 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 진행 및/또는 발달을 예방, 치료 및/또는 완화시킨다. 실시형태에서, 치료 방법은 환자에서 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애를 개선한다. 실시형태에서, 치료 방법은 환자에서 질환-조절 반응을 유발한다. 다른 실시형태에서, 치료 방법은 환자에서 인지 감퇴를 일시적으로 또는 영구적으로 늦춘다. 또 다른 실시형태에서, 치료 방법은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애 증상의 개선을 야기한다. 또 다른 실시형태에서, 치료 방법은 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 발병 및/또는 발달을 늦춘다.
- [0075] 실시형태에서, 치료 방법은 중추 신경계(CNS)에서 만성 염증을 감소시키거나 완화시키거나, 역전시키거나, 예방한다. 실시형태에서, 치료 방법은 내인성 또는 외인성 CNS 면역 세포의 기능장애를 감소시키거나 완화시킨다. 실시형태에서, 방법은 CNS 정상세포 및 단핵 식세포, 예를 들어, 혈관주위 대식세포 및 미세아교세포의 활성화를 감소시키거나 완화시킨다.
- [0076] 실시형태에서, 치료 방법은 성상교세포증을 감소시키거나 완화시키거나 역전시킨다. 실시형태에서, 치료 방법은 하나 이상의 사이토카인 및/또는 단백질의 발현을 조절한다.
- [0077] 실시형태에서, 치료 방법은 CNS에서 글루타민-글루타메이트 균형을 조절하거나 유지하거나 지지한다. 실시형태에서, 치료 방법은 만성 미세아교세포 활성화를 감소시키거나 완화시키거나 역전시킨다. 실시형태에서, 치료 방법은 축삭 손상을 감소시키거나 역전시킨다.
- [0078] 실시형태에서, 치료 방법은 아밀로이드 병리를 감소시키거나 예방한다. 실시형태에서, 치료 방법은 타우병증을 감소시키거나 예방한다.
- [0079] 실시형태에서, 치료 방법은 치료 전과 비교하여 환자에서 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애의 후유증을

감소시킨다.

- [0080] 실시형태에서, 치료 방법은 하나 이상의 염증성 사이토카인, 예컨대, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, IFN- $\gamma$ , IP-10, M-CSF, TGF- $\beta$ , VEGF 및 TNF  $\alpha$ 의 과도한 생산 및/또는 신호전달을 역전시키거나 예방한다.
- [0081] 실시형태에서, 치료 방법은 아밀로이드 병리를 감소시키거나 예방한다. 실시형태에서, 치료 방법은 타우병증을 감소시키거나 예방한다.
- [0082] 실시형태에서, 호중구, 대식세포 및/또는 수지상 세포의 생존, 증식 및 활성화를 자극하는 제제는 (i) 면역조절제 또는 신경학적 제제와 동시에; (ii) 상기 신경학적 제제의 투여 후 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 72시간 또는 약 96시간 또는 약 1주 또는 약 2주 내; (iii) 신경학적 제제의 투여 전 적어도 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 72시간 또는 약 96시간 또는 약 1주 또는 약 2주에; 그리고/또는 (iv) CD86, CD109 및/또는 CD122와 같은 세포의 마커의 발현이 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40% 또는 약 50% 감소한 후의 시간으로부터 선택된 시간에 투여된다.
- [0083] 실시형태에서, 신경퇴행성 또는 신경계 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 진행성 핵상 마비(PSP), 다계통 위축(MSA), 루이소체 치매, 파킨슨병 치매 간질, 뇌졸중, 헌팅턴 무도병 또는 헌팅턴병(HD), 뇌 저산소증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 신생혈관 뇌내장, 시신경병증, 척수 근육 위축(SMA), 척수소뇌 운동실조(SCA) 및 말초 신경병증 중 하나 이상으로부터 선택된다. 실시형태에서, 환자는 알츠하이머병 또는 파킨슨병을 앓고 있다.
- [0084] 실시형태에서, 환자는 신경계의 만성 진행성 장애를 앓고 있다.
- [0085] 실시형태에서, 환자는 산화 스트레스, 신경돌기 완전성의 상실, 아포토시스, 뉴런 손실 또는/및 염증 반응, 인지 장애, 인지 감퇴, 행동 및 성격 변화, 떨림, 운동완증, 강직, 손상된 자세 및 균형, 자율 운동의 상실, 운동협응의 감소, 언어의 변화, 눈부심, 눈 근육 조절의 어려움, 느린 단속적 안구 운동, 연하 곤란, 안검경련, 기립성 저혈압으로 인한 실신 또는 어지러움, 현기증, 방광 조절 문제, 잘 형성된 시각적 환각 및 망상, 기억력, 집중력 및 판단력의 변화, 기억 상실, 우울증, 과민성, 불안, 급속 안구 운동(REM) 수면 장애, 간질 발작, 감각 이상, 무감각 또는 따끔거림, 경련, 저작 또는 연하의 어려움, 사지의 근육 경련 및 쇠약, 및/또는 발 또는 손의 까칠함 또는 따끔거림을 가짐을 특징으로 한다.
- [0086] 실시형태에서, 상기 방법은 도파민 전구체, 예컨대, 레보도파, 콜린에스테라제 저해제, 예컨대, 도네페질 (ARICEPT), 리바스티그민(EXELON), 갈란타민(RAZADYNE), 세로토닌-도파민 길항제(SDA), 다작용 수용체-표적화된 항정신병제(MARTA) 및 D<sub>2</sub> 부분 작용제(예를 들어, ABILIFY/아리피프라졸)를 포함하는 비정형 항정신병제/2세대 항정신병제, NMDA 수용체 길항제 메만틴, 릴루졸(RILUTEK), NSAID(비스테로이드 항염증제), 카페인 A2A 수용체 길항제 및 CERE-120(아데노-관련 바이러스 혈청형 2-뉴르투린), 심부 뇌 자극, 에타너셉트를 포함하는 TNF- $\alpha$  길항제, 아달리무맙, 인플릭시맙, IFN- $\beta$  저해제, TGF- $\beta$  조절제, IL-33 저해제, IL-18 저해제, VEGF 저해제, IL-1 저해제, 병리학적 베타-아밀로이드(A $\beta$ ) 플라크의 저해제, 예컨대, A $\beta$ -지정된 단클론성 항체, 예컨대, 아두카누맙(ADUHELM), NSAID, 예컨대, 메타세타몰 및 아스프린, 항-당뇨병 약물, 예컨대, 리나글립틴, 타우-활성화 억제제, 예컨대, 리라글루티드, A $\beta$ -플라크 형성 및 타우 단백질 인산화를 표적화하는 miRNA,  $\alpha$ -세크레타제 인핸서, 예컨대, 징코 빌로바 및 셀비어 밀티오리자,  $\beta$ -세크레타제 저해제, 예컨대, 황련 및 위안지로부터 선택된, 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0087] 약제학적으로 허용 가능한 염 및 부형제
- [0088] 본 명세서에 기재된 조성물은 무기 또는 유기 산과 반응할 수 있는 충분히 염기성인 작용기, 또는 무기 또는 유기 염기와 반응하여 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있는 카복실기를 가질 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 당 분야에 널리 공지된 바와 같이 약제학적으로 허용 가능한 산으로부터 형성된다. 이러한 염은, 예를 들어, 문헌[*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) and *The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use*. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002]에 나열된 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 이러한 문헌은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0089] 약제학적으로 허용 가능한 염은 비제한적인 예로서, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이

드, 브로마이드, 아이오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트, 캄포르설폰네이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 아크릴레이트, 클로로벤조에이트, 다이나이트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 나프탈렌-2-벤조에이트, 아이소부티레이트, 페닐부티레이트, α-하이드록시부티레이트, 부틴-1,4-다이카복실레이트, 헥신-1,4-다이카복실레이트, 카프레이트, 카프릴레이트, 신나메이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 히푸레이트, 말레이트, 하이드록시말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 프탈레이트, 테라프탈레이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 세바케이트, 수베레이트, p-브로모벤젠설폰네이트, 클로로벤젠설폰네이트, 에틸설폰네이트, 2-하이드록시에틸설폰네이트, 메틸설폰네이트, 나프탈렌-1-설폰네이트, 나프탈렌-2-설폰네이트, 나프탈렌-1,5-설폰네이트, 자일렌설폰네이트 및 타르타레이트 염을 포함한다.

[0090] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 또한 카복실산 작용기와 같은 산성 작용기 및 염기를 갖는 본 개시내용의 조성물의 염을 지칭한다. 적합한 염기는 소듐, 포타슘 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 하이드록사이드; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속의 하이드록사이드; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 하이드록사이드; 암모니아 및 유기 아민, 예컨대, 비치환 또는 하이드록시-치환된 모노-, 다이- 또는 트라이-알킬아민, 다이사이클로헥실아민; 트라이부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 다이에틸아민; 트라이에틸아민; 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬아민), 예컨대, 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, 2-하이드록시-3차-부틸아민 또는 트리스-(하이드록시메틸)메틸아민, N,N-다이-저급 알킬-N-(하이드록실-저급 알킬)-아민, 예컨대 N,N-다이메틸-N-(2-하이드록시에틸)아민 또는 트라이-(2-하이드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0091] 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태이다.

[0092] 약제학적 조성물 및 제형

[0093] 실시형태에서, 본 개시내용은 조성물, 예를 들어, GM-CSF 및/또는 추가 치료제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 치료제, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0094] 실시형태에서, 추가 치료제는 도파민 전구체, 예컨대, 레보도파, 콜린에스테라제 저해제, 예컨대, 도네페질 (ARICEPT), 리바스티그민 (EXELON), 갈란타민 (RAZADYNE), 세로토닌-도파민 길항제 (SDA), 다작용 수용체-표적화된 항정신병제 (MARTA), 및 D<sub>2</sub> 부분 작용제(예를 들어, ABILIFY/아리피프라졸)를 포함하는 비정형 항정신병제/2세대 항정신병제, NMDA 수용체 길항제 메만틴, 릴루졸 (RILUTEK), NSAID(비스테로이드 항염증 약물), 카페인 A2A 수용체 길항제 및 CERE-120(아데노-관련 바이러스 혈청형 2-뉴르투린), 심부 뇌 자극, 에타너셉트를 포함하는 TNF-α 길항제, 아달리무맙, 인플릭시맙, IFN-α 저해제, TGF-β 조절제, IL-33 저해제, IL-18 저해제, VEGF 저해제, IL-1 저해제, 병리학적 베타-아밀로이드(Aβ) 플라크의 저해제, 예를 들어, Aβ-지정된 단클론성 항체, 예컨대, 아두카누맙(ADUHELM), NSAID, 예컨대, 메타세타몰 및 아스프린, 항-당뇨병 약물, 예컨대, 리나글립틴, 타우-활성화 억제제, 예컨대, 리라글루타이드, Aβ-플라크 형성 및 타우 단백질 인산화를 표적화하는 miRNA, α-세크레타제 인핸서, 예컨대, 징코 빌로바 및 셀비어 밀티오리자, β-세크레타제 저해제, 예컨대, 황련 및 위안지, 및 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 중 임의의 것의 산 또는 유도체를 포함하고/하거나 이로부터 선택된다.

[0095] 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 성분으로서 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적합한 양의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 선택적으로 포함할 수 있다.

[0096] 실시형태에서, 약제학적 부형제는 땅콩유, 대두유, 광물유, 참기름 등과 같은 식유, 동물, 식물성, 또는 합성 기원을 포함하는, 액체, 예컨대, 물 및 오일일 수 있다. 약제학적 부형제는, 예를 들어, 염수, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 탭크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 및 착색제가 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 환자에게 투여될 때 멸균된다. 물은 본 명세서에 기재된 임의의 제제가 정맥내 투여될 때 유용한 부형제이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스와 및 글리세롤 용액은 또한 특히 주사 가능한 용액을 위한, 액체 부형제로서 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 또한 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 소듐



스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 셀크, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 제제는, 요망되는 경우, 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 부형제의 다른 예는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995)]에 기재되어 있으며, 이러한 문헌은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0097] 본 개시내용은 다양한 제형의 기재된 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)은 용액, 현탁액, 에멀션, 점적제, 정제, 알약, 펠릿, 캡슐, 액체를 함유하는 캡슐, 젤라틴 캡슐, 분말, 서방형 제형, 좌제, 에멀션, 에어로졸, 스프레이, 현탁액, 동결건조된 분말, 냉동 현탁액, 건조된 분말의 형태 또는 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 캡슐의 형태이다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 정제의 형태이다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 연질-젤 캡슐의 형태로 제형화된다. 실시형태에서, 약제학적 조성물은 젤라틴 캡슐의 형태로 제형화된다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 액체로서 제형화된다.

[0098] 필요한 경우, 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)은 또한 가용화제를 포함할 수 있다. 또한, 제제는 당 분야에 공지된 적합한 비히클 또는 전달 디바이스로 전달될 수 있다. 본 명세서에 개략된 조합 요법은 단일 전달 비히클 또는 전달 디바이스에서 공동-전달될 수 있다.

[0099] 본 개시내용의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)을 포함하는 제형은 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수도 있고, 약제학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수도 있다. 이러한 방법은 일반적으로 치료제를 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다. 전형적으로, 제형은 치료제를 액체 담체, 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합하고 이후, 필요한 경우 생성물을 요망되는 제형의 투여 형태로 형상화(예를 들어, 습식 또는 건식 과립화, 분말 블렌드 등, 이후 당 분야에 공지된 통상적인 방법을 사용하는 정제화)시킴으로써 제조된다.

[0100] 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)은 일상적인 절차에 따라 본 명세서에 기재된 투여 방식에 적합한 조성물로서 제형화된다.

[0101] 투여 경로는, 예를 들어, 국소, 경구, 피내, 경피, 피하, 근육내, 복강내, 정맥내, 비강내, 경막외, 설하, 비강내, 뇌내, 질내, 직장, 또는 흡입에 의한 것을 포함한다. 투여는 국소적 또는 전신적일 수 있다. 실시형태에서, 투여는 정맥내 경로에 의한 것이다. 투여 방식은 의사의 재량에 맡길 수 있고, 의학적 상태의 부위에 부분적으로 의존한다. 대부분의 경우, 투여는 본 명세서에 기재된 임의의 제제를 영향을 받은 부위 상으로 또는 내로 방출시킨다.

[0102] 특정 실시형태에서, GM-CSF(및/또는 추가 치료제)는 정맥내 경로를 통해 투여된다.

[0103] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)은 일상적인 절차에 따라 투여에 적합한 조성물로서 제형화된다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리식염수, 정균수, Cremophor ELTM(BASF, 뉴저지 파시페니 소재) 또는 포스페이트 완충 염수(PBS)를 포함한다. 담체는 제조 및 저장 조건 하에서 안정적이어야 하고, 미생물로부터 보호되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0104] 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 관절내 주사 및 주입)에 적합한 투여 형태는, 예를 들어, 용액, 현탁액, 분산액, 에멀션 등을 포함한다. 이들은 또한 사용 직전에 멸균 주사용 매질에 용해되거나 현탁될 수 있는 멸균 고체 조성물(예를 들어, 동결건조된 조성물)의 형태로 제조될 수도 있다. 이들은, 예를 들어, 당 분야에 공지된 현탁제 또는 분산제를 함유할 수도 있다. 비경구 투여에 적합한 제형 성분은 주사용 물, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 소듐 바이셀파이트와 같은 산화방지제; EDTA와 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제; 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 장성 조절용 제제를 포함한다.

[0105] 경구 전달을 위한 조성물은, 예를 들어, 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 분말, 에멀션, 캡슐, 시럽, 또는 엘릭서의 형태일 수 있다. 경구 투여되는 조성물은 하나 이상의 제제, 예를 들어, 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린과 같은 감미제; 페퍼민트, 윈터그린 오일, 또는 체리와 같은 향미제; 착색제; 및 보존제를 포함하여, 약제학적으로 맛이 좋은 제조물을 제공할 수 있다.

- [0106] 국소 전달을 위한 조성물은, 예를 들어, 크림, 젤, 연고, 로션, 스프레이, 수성 또는 유성 현탁액, 분말, 또는 에멀션의 형태일 수 있다. 증가된 피부 투과성 및 침투는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)과 조합된 임의의 나노담체(nanocarrier)의 사용과 함께, 비-침습적 방법에 의해 달성될 수 있다. 피부는 저장소로서 작용할 수 있고, 본 명세서에 기재된 조성물(및/또는 추가 치료제)을 지속된 방식으로 보다 연장된 기간 동안 전달하는 데 사용될 수 있다.
- [0107] 본 명세서에 기재된 임의의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가 치료제)은 제어-방출 또는 지속-방출 수단에 의해 또는 당업자에게 널리 공지된 전달 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 및 제5,733,556호에 기재된 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않으며, 이러한 문헌들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 이러한 투여 형태는, 다양한 비율로 요망되는 방출 프로파일을 제공하기 위해 예를 들어, 하이드로프로필 셀룰로스, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 다른 폴리머 매트릭스, 젤, 투과성 막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 미소구체 또는 이들의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 제어- 또는 지속-방출을 제공하는 데 유용할 수 있다. 본 명세서에 기재된 것들을 포함하여 당업자에게 공지된 적합한 제어- 또는 지속-방출 제형은 본 명세서에 기재된 제제의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 제어- 또는 지속-방출에 적합한 정제, 캡슐, 겔캡(gelcap) 및 캐플릿(caplet)과 같은(그러나, 이로 제한되지 않음) 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0108] 활성 성분의 제어- 또는 지속-방출은 pH의 변화, 온도의 변화, 적절한 광 파장에 의한 자극, 효소의 농도 또는 이용 가능성, 물의 농도 또는 이용 가능성, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.
- [0109] 또 다른 실시형태에서, 제어-방출 시스템은 치료될 표적 영역 근처에 배치될 수 있고, 따라서 전신 용량의 단지 일부만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조). 문헌[Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533]의 리뷰(review)에서 논의된 다른 제어 방출 시스템이 사용될 수도 있다.
- [0110] 약제학적 제형은 바람직하게는 멸균된다. 멸균은, 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 필터 멸균이 수행될 수 있다.
- [0111] 투여 및 투여량
- [0112] 본 개시내용에 따라 투여되는 조성물의 실제 용량은 특정 투여 형태, 및 투여 방식에 따라 달라질 것이라는 것이 인식될 것이다. 조성물의 작용을 변형시킬 수도 있는 많은 인자(예를 들어, 체중, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 환자의 상태, 약물 조합, 유전적 소인 및 반응 민감도)는 당업자에 의해 고려될 수 있다. 투여는 최대 허용 용량 내에서 연속적으로 또는 하나 이상의 개별 용량으로 수행될 수 있다. 주어진 조건 세트에 대한 최적 투여 속도는 통상적인 투여량 투여 시험을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다.
- [0113] 실시형태에서, GM-CSF는 약 125 µg, 약 150 µg 또는 약 200 µg 또는 약 250 µg 또는 약 300 µg 또는 약 350 µg의 총 용량으로 투여된다. 실시형태에서, GM-CSF는 약 250 µg의 총 용량으로 투여된다.
- [0114] 실시형태에서, GM-CSF는 약 125 µg, 약 150 µg 또는 약 200 µg 또는 약 250 µg 또는 약 300 µg 또는 약 350 µg의 용량으로 투여된다.
- [0115] 실시형태에서, GM-CSF는 매일 1회, 또는 매일 2회, 또는 매주 1회, 또는 매주 2회, 또는 매일 1회 또는 매일 2회의 투여 스케줄로 투여된다. 실시형태에서, GM-CSF는 매주 투여된다.
- [0116] 실시형태에서, GM-CSF는 주 1회 약 125 µg의 용량으로 투여되는 사그라모스틴이다.
- [0117] 조합 요법 및 추가 치료제
- [0118] 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 추가 작용제(들), 예를 들어, 면역조절제 또는 신경학적 제제, 예컨대, 체크포인트 저해제와 함께 공동-투여된다. 공동-투여는 동시적 또는 순차적일 수 있다.
- [0119] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 추가 면역조절제 또는 신경학적 제제 및 GM-CSF는 환자에게 동시에 투여된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "동시에"는 면역조절제 또는 신경학적 제제 및 GM-CSF가 약 60분 이하, 예컨대, 약 30분 이하, 약 20분 이하, 약 10분 이하, 약 5분 이하, 또는 약 1분 이하의 시간 간격으로 투여됨을 의미한다.

다. 면역조절제 또는 신경학적 제제 및 GM-CSF의 투여는 단일 제형(예를 들어, 추가 치료제 및 GM-CSF 조성물을 포함하는 제형) 또는 별도의 제형(예를 들어, 면역조절제 또는 신경학적 제제를 포함하는 제1 제형 및 GM-CSF 조성물을 포함하는 제2 제형)의 동시 투여에 의한 투여일 수 있다.

[0120] 공동-투여는, 이들의 투여 시점이 면역조절제 또는 신경학적 제제와 GM-CSF의 약리학적 활성이 시간적으로 중첩되어 조합된 치료 효과를 발휘하는 경우, 치료제가 동시에 투여되는 것을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, 면역조절제 또는 신경학적 제제 및 표적화 모이어티, GM-CSF 조성물은 순차적으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "순차적으로"는 면역조절제 또는 신경학적 제제 및 GM-CSF가 약 60분 초과 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 면역조절제 또는 신경학적 제제와 GM-CSF의 순차적 투여 사이의 시간은 약 60분 초과, 약 2시간 초과, 약 5시간 초과, 약 10시간 초과, 약 1일 초과, 약 2일 초과, 약 3일 초과, 약 1주 초과, 약 2주 초과 또는 약 1개월 초과일 수 있다. 최적의 투여 시간은 대사, 배설 및/또는 투여되는 추가 치료제 및 GM-CSF의 약력학적 활성의 속도에 의존할 것이다. 면역조절제 또는 신경학적 제제 또는 GM-CSF 조성물이 먼저 투여될 수도 있다.

[0121] 공동-투여는 또한 치료제가 동일한 투여 경로에 의해 환자에게 투여되는 것을 필요로 하지 않는다. 오히려, 각각의 치료제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 비경구 또는 비-비경구로 투여될 수 있다.

[0122] 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 GM-CSF는 면역조절제 또는 신경학적 제제와 공동-투여될 때 상승적으로 작용한다. 이러한 실시형태에서, 표적화 모이어티, GM-CSF 조성물 및 면역조절제 또는 신경학적 제제는 제제가 단일 요법의 맥락에서 사용될 때 사용되는 용량보다 낮은 용량으로 투여될 수도 있다.

[0123] 샘플

[0124] 실시형태에서, 샘플은 생검, 조직 및/또는 체액으로부터 선택된다.

[0125] 실시형태에서, 샘플은 혈액, 피부 샘플 또는 조직 샘플, 조직 생검, 포르말린-고정 또는 파라핀-포매된 조직 표본, 세포학적 샘플, 배양된 세포, 혈장, 혈청, 고름, 소변, 발한, 눈물, 점액, 가래, 타액 및/또는 다른 체액으로부터 선택된다.

[0126] 서열

[0127] 서열번호 1은 야생형 GM-CSF이다:

[0128] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRDAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS�TKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDFLLVIPDCWEPVQE.

[0129] 서열번호 2는 사그라모스틴이다:

[0130] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEALRLNLSRDAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS�TKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDFLLVIPDCWEPVQE.

[0131] 서열번호 3은 물그라모스틴이다:

[0132] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRDAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS�TKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDFLLVIPDCWEPVQE

[0133] 서열번호 4는 레그라모스틴이다:

[0134] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRDAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS�TKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQTTFESFKENLKDFLLVIPDCWEPVQE

[0135] 정의

[0136] 하기 정의는 본 명세서에 개시된 본 발명과 관련하여 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0137] 코로나바이러스 감염의 치료에 효과적인 제제와 관련하여 사용될 때, "유효량"은 코로나바이러스 감염을 치료하거나 완화시키는데 효과적인 양이다.

[0138] 본 명세서에서 사용되는 단수 형태는 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 또한, 언급된 숫자 표시와 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 언급된 숫자 표시의 플러스 또는 마이너스 언급된 숫자 표시의 최대 10%를 의미한다.



예를 들어, 언어 "약 50"은 45 내지 55의 범위를 포함한다.

[0139] 본 명세서에서 언급되는 바와 같이, 모든 조성 백분율은 달리 명시되지 않는 한 총 조성물의 중량을 기준으로 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하다" 및 이의 변형어는 비제한적인 것으로 의도되므로, 목록에서 항목의 언급은 이러한 기술의 물질, 조성물, 디바이스 및 방법에서 유용할 수도 있는 기타 유사한 항목의 배제는 아니다. 유사하게, 용어 "할 수 있다" 및 "할 수도 있다" 및 이들의 변형어는 비제한적인 것으로 의도되어, 실시형태가 특정 요소 또는 특징을 포함할 수 있거나 포함할 수도 있다는 언급은 그러한 요소 또는 특징을 포함하지 않는 본 기술의 다른 실시형태를 배제하지 않는다.

[0140] 포함하는(including), 함유하는(containing) 또는 갖는(having) 것과 같은 용어의 동의어로서, 개방형 용어 "포함하는(comprising)"이 본 발명을 기술하고 청구하기 위해 본 명세서에서 사용되지만, 본 발명 또는 이의 실시형태는 "~로 이루어지는(consisting of)" 또는 "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)" 것과 같은 대안적인 용어를 사용하여 대안적으로 기술될 수도 있다.

[0141] **실시예**

[0142] *실시예 1: 인간 단핵구에서 CD26, MSI 단백질, TREM2 및 IRF-4의 발현 및 동역학*

[0143] 건강한 지원자로부터의 말초 혈액 단핵 세포를 0.001nM 내지 100nM의 다양한 농도의 사그라모스탐(LEUKINE)의 존재 하에 밤새 배양하였다. 배양 기간의 완료 시, 세포를 수확하고 1일에 단핵구 및 림프구에서 CD26, 무사시-2(MSI-2) 또는 IRF-4의 발현을 위해 수확하고 염색하였다. 단핵구 및 림프구에서 TREM2의 발현을 또한 처리 후 1, 2 및 3일에 측정하였다. 단핵구의 확인을 위해 세포를 CD14 발현에 대해 공동-염색하였다. 다양한 표면 수용체의 발현을 LEUKINE이 첨가되지 않은 수준에 대해 정규화하고 다양한 농도의 LEUKINE에 대해 플로팅하였다. 절차를 별개의 공여자(n = 3)로 복제하고, 발현 수준에 대한 오차 막대를 나타낸다. 사그라모스탐(LEUKINE)으로의 치료는 CD26(도 1) 및 무사시-2(MSI-2)(도 2)의 발현을 감소시켰다. 그러나, 사그라모스탐(LEUKINE)으로의 치료는 림프구가 아닌 단핵구에서 TREM2(도 3a 및 도 3b) 및 IRF-4(도 4)의 발현을 증가시켰다.

[0144] **등가물**

[0145] 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 구체적으로 기재된 특정 실시형태에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.

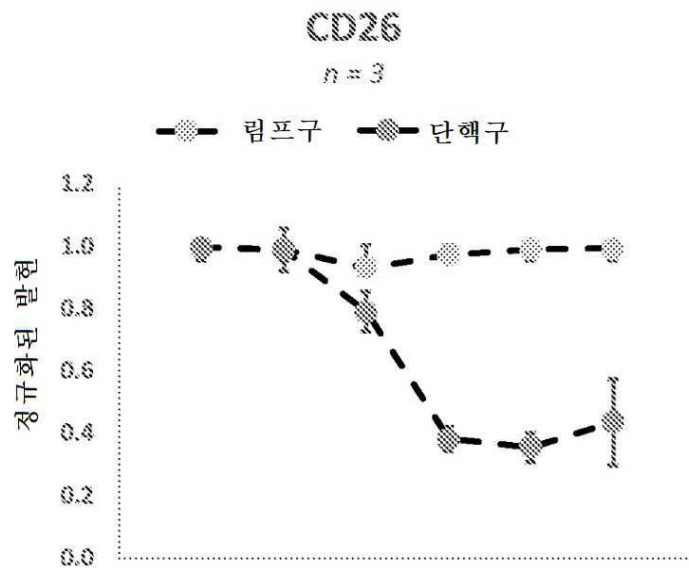
[0146] **참조에 의한 인용**

[0147] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

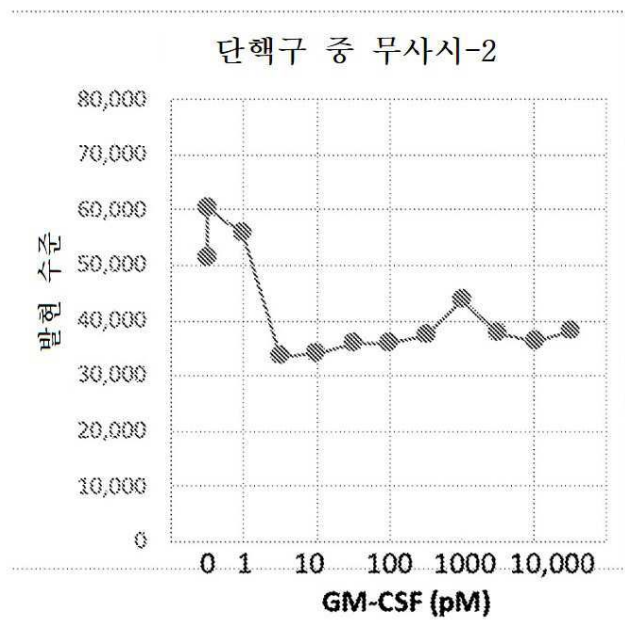
[0148] 본 명세서에서 사용되는 모든 제목은 단순히 구성을 위한 것이고 어떠한 방식으로든 본 개시를 제한하려는 것은 아니다. 임의의 개별 섹션의 내용은 모든 섹션에 동일하게 적용될 수도 있다.

도면

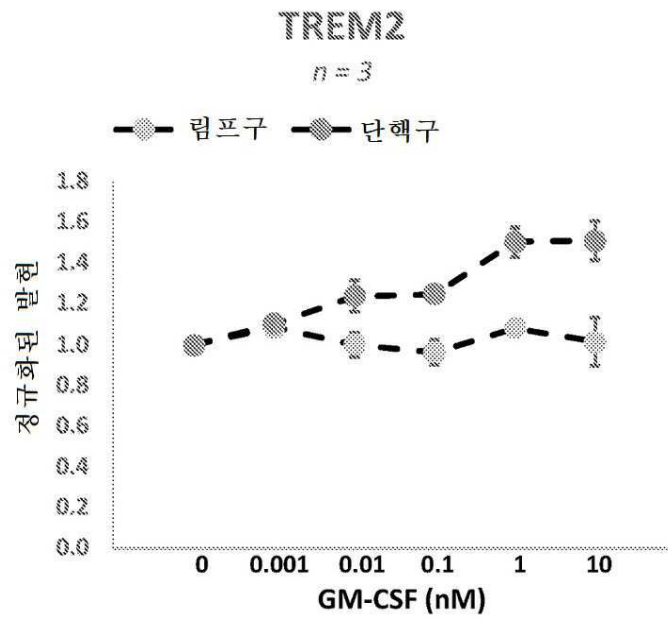
도면1



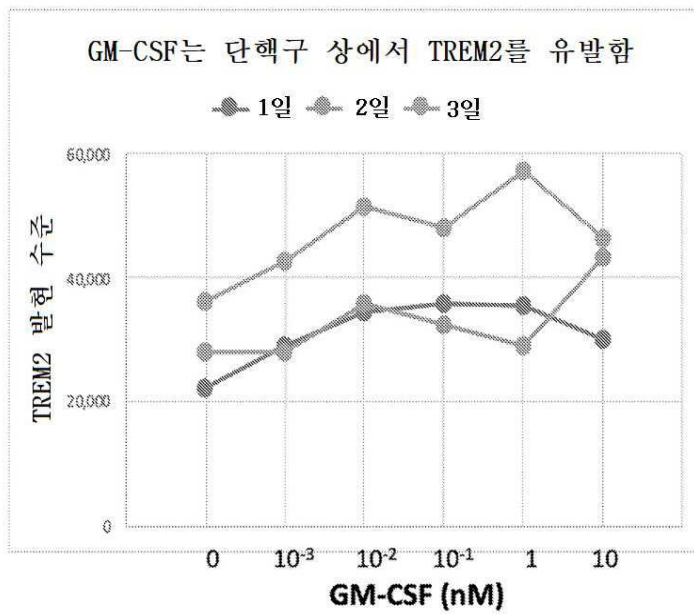
도면2



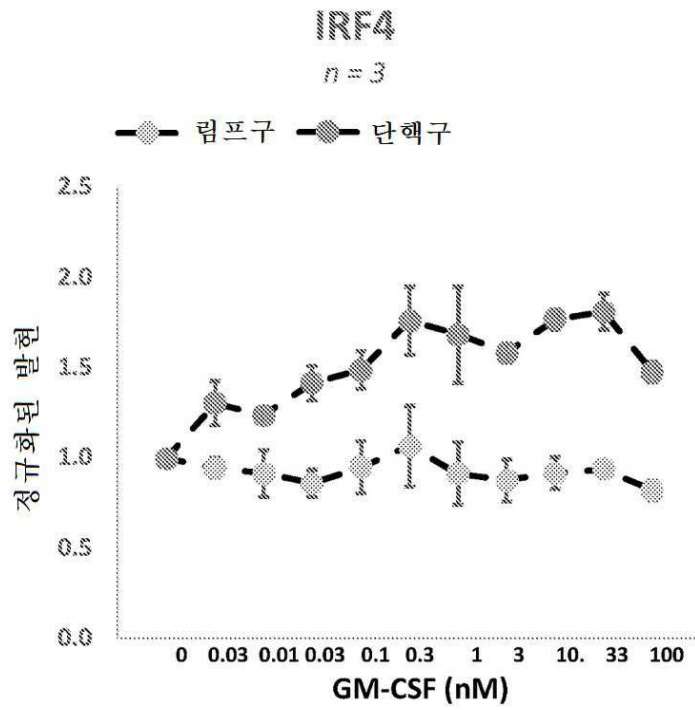
도면3a



도면3b



도면4



## 서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.