



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년06월24일  
(11) 등록번호 10-1992282  
(24) 등록일자 2019년06월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/17 (2006.01) A61K 8/64 (2006.01)  
A61P 17/14 (2006.01) A61Q 7/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7006108  
(22) 출원일자(국제) 2012년08월10일  
심사청구일자 2017년08월07일  
(85) 번역문제출일자 2014년03월06일  
(65) 공개번호 10-2014-0083977  
(43) 공개일자 2014년07월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2012/051955  
(87) 국제공개번호 WO 2013/021212  
국제공개일자 2013년02월14일
- (30) 우선권주장  
1113770.0 2011년08월10일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02001084159 A2\*  
W02005066339 A2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
폴리쿰 에이비  
스웨덴 에스-223 63 룬드 셀레베겐 22
- (72) 발명자  
알렌팔 얀  
스웨덴 에스-234 37 롬마 뉘보바겐 79  
두네르 폰투스  
스웨덴 에스-227 62 룬드 오스텐 운텐스 가타 35  
홀트가르드 닐슨 안나  
스웨덴 에스-247 99 게나르프 토펠라두가르드 331
- (74) 대리인  
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항

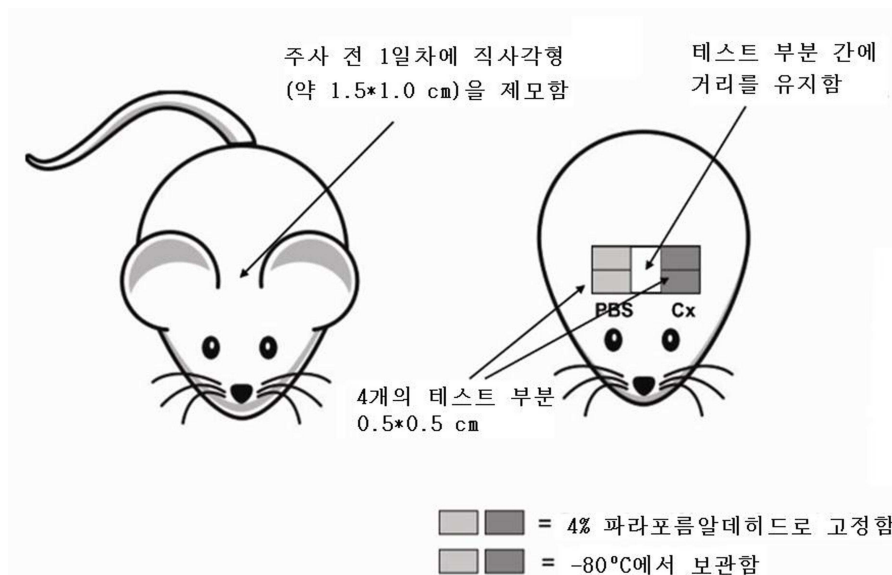
심사관 : 김영수

(54) 발명의 명칭 불활성화된 RGD 도메인을 갖는 변형된 오스테오폰틴 펩티드 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 RGD 도메인이 불활성화된 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드; 및 약학적으로 허용가능한 및/또는 미용적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 포유동물의 모발 성장 자극용 조성물을 제공한다. 본 발명은 포유동물에서 모발 성장 자극의 방법을 추가로 제공한다.

대표도 - 도1



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서열번호 63, 서열번호 5, 및 서열번호 1로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 폴리펩티드.

#### 청구항 2

(a) 청구항 1에 따른 폴리펩티드; 및

(b) 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는, 포유류의 모발 성장을 자극하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5 또는 63의 아미노산 서열로 구성되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 4

청구항 1에 따른 폴리펩티드를 적용하는 것을 포함하는, 생체 외(*ex vivo*) 또는 시험관 내에서(*in vitro*) 포유 동물의 모발 성장을 자극하는 방법.

#### 청구항 5

청구항 1에 따른 폴리펩티드를 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제와 혼합하는 단계를 포함하는, 청구항 2에 따른 약학 조성물을 제조하는 방법.

#### 청구항 6

(a) 청구항 1에 따른 폴리펩티드; 및

(b) 화장품학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는, 화장용 조성물.

#### 청구항 7

청구항 6에 있어서, 포유류의 모발 성장을 자극하기 위한 것인 화장용 조성물.

#### 청구항 8

청구항 1에 따른 폴리펩티드를 화장품학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제와 혼합하는 단계를 포함하는, 청구항 6에 따른 화장용 조성물을 제조하는 방법.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109



삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 포유동물의 모발 성장 자극용 작용제에 관한 것이다. 구체적으로, 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드를 포함하는 조성물, 및 (인간을 포함한) 포유동물의 모발 성장을 자극하기 위한 그의 약학적 및 미용 용도를 제공한다.

### 배경 기술

[0002] 모발 성장은 3 단계로 일어나는, 주기성이다: 성장기(anagen), 활성 성장기; 퇴화기(catagen), 퇴행기; 및 휴지기(telogen), 휴면기. 휴지기 후, 오래된 모발 섬유는 떨어지고 새로운 모발이 반복적인 주기의 일부로서 발생한다.

[0003] 탈모(Alopecia), 또는 모발 빠짐(hair loss)은 남자와 여자 모두에서 일어나고, 노화, 호르몬 수준, 스트레스, 및 화학요법을 포함한 수많은 원인에 기인된다. 이러한 상황에서, 점점 더 많은 모공들이 휴지기 단계에 남고, 모발 섬유 길이 및 직경의 점진적인 감소를 야기하고, 최종적으로 부분 또는 전체 대머리의 단계에 이르게 된다.

[0004] 원형 탈모, 남성형(androgenetic) 탈모, 성장기 탈모증, 자가-유도 모발 빠짐, 휴지기 탈모증, 및 흉터형성(scarring) 탈모를 포함한, 다양한 유형의 모발 빠짐이 알려져 있다. 자가-면역 질환(auto-immune disorder)이라고 생각되는, 원형 탈모는 두피의 원형 패치에서의 모발 빠짐으로 시작된다. 원형 탈모는 전두 탈모로 알려진 모든 두피 모발 빠짐, 및 전신 탈모로 알려진 모든 두피 및 체모 빠짐뿐만 아니라, 두피의 경증 패치성 모발 빠짐(mild patchy hair loss)을 포함한다. 남성형 및 여성형 대머리를 포함한, 안드로겐성(androgenetic) 탈모는 유전적 소인, 노화, 및 안드로겐 호르몬 수준의 조합에 의해 유발되는 것으로 생각된다. 안드로겐성 탈모는 증가된 안드로겐 자극과 연관되고, 이것은 모공을 불리하게 영향을 미친다. 증가된 안드로겐 자극은 상이한 메카니즘 중에서, 테스토스테론을 디하이드로테스토스테론으로 전환하는 효소인 5-알파-리덕타제의 상승된 수준에 의해 생성될 수 있다. 성장기 탈모증은 암을 위한 화학요법 또는 방사선 치료와 같은, 화학물질 또는 방사선으로 인한 탈모이다. 자가-유발성 모발 빠짐은 모발에 대한 의식적이거나 무의식적인 자기-초래(self-inflicted) 손상에 의해 유발된 모발 빠짐을 포함한다. 자기-유발성 모발 빠짐의 2가지 공통적인 유형은 발모벽(trichotillomania), 또는 어떤 사람이 자신의 모발을 지속적으로 당기거나 뽑는 경우 일어나는 모발 빠짐, 및 모발을 지속적으로 당기는 포니테일 또는 땃은머리(braid)와 같은 머리모양에 기인하는 견인성 탈모이다. 휴지기 탈모증은 예를 들어 수술, 출산, 또는 임신 중절과 같은 사건에 기인된 스트레스-관련 모발 빠짐이다. 휴지기 탈모의 추가적인 원인은 경구 피임약 또는 기타 처방 약물의 사용, 갑상선 이상, 당뇨, 루푸스, 및 정서적 스트레스를 포함한다. 흉터형성 탈모는 모공의 감염 및 염증에 기인한 모발 빠짐, 및 화상 또는 기타 외상에 기인한 모발 빠짐을 포함한다.

[0005] 모발 빠짐은 미용적으로 매력이 없는 것으로 생각되고 대개 관심 당사자에게 정서적인 괴로움의 원인이 되는 불편화된 문제이다. 결과로서, 탈모 치료에 대한 큰 요구가 있다. 많은 조성물이 예를 들어 성장기를 촉진하거나 또는 연장시킴으로써, 모발 성장을 자극하는 능력에 대해 검사되었다. 이러한 조성물의 예는 미녹시딜(Minoxidil, Regaine RTM., Pharmacia Corp.) 및 디아옥시드(diazoxide)와 같은 포타슘 채널 개방제(opener); 피나스테리드(finasteride)(Propecia RTM., Merck & Co.)와 같은 5-알파-리덕타제 저해제; 및 면역억제제 시클로스포린 A를 포함한다.

[0006] 그러나, 모발 성장을 자극하기 위한 이러한 알려진 치료법은 제한된 효과를 보이고 원치 않는 부작용을 야기한다. 예를 들어, 기타 원치 않는 부작용들 중에서, 포타슘 채널 개방제는 심혈관의 효과를 야기하고, 피나스테리드는 임신 중이거나 또는 임신이 될 수 있는 여성에게 안전하지 않고, 시클로스포린 A는 면역계를 억제한다. 또

한, 모발 성장이 필요한 부분에 국부적으로 적용되는 경우에도, 공지된 탈모 치료법은, 여성의 얼굴 털과 같은, 신체의 원하지 않는 부분에 모발 성장을 종종 야기한다. 공지된 탈모 치료용 조성물의 이러한 단점은 탈모를 경험하는 많은 사람들이 가발 및 부분 가발에 의존하게 한다. 다른 사람들은, 모발 이식술을 찾고, 이것은 비싸고 충분히 효과적이지 않고, 예를 들어 화학요법 환자에게는 때때로 가능하지 않다.

[0007] 따라서, 의학적 및 미용적 적용 모두에 사용하는데 적절한, 모발 성장을 자극하는 새로운 치료법의 요구가 있다.

## 발명의 내용

[0008] 발명의 요약

[0009] 발명의 제1 양태는 (a) RGD 도메인이 불활성화된, 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드; 및

[0010] (b) 약학적으로 허용가능하고 및/또는 미용적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는, 포유동물의 모발 성장 자극용 조성물을 제공한다.

[0011] 따라서, 본 발명의 조성물의 활성 성분은 천연(naturally-occurring) 오스테오폰틴 단백질로부터 유래된다(즉, 상기 폴리펩티드는 천연 오스테오폰틴 단백질의 변형된, 예를 들어 돌연변이된, 버전에 상응하는 아미노산 서열을 포함함).

[0012] 오스테오폰틴(osteopontin)은, 골 시알로프로테인 I(bone sialoprotein I; BSP-1 또는 BNSP), 조기 T-림프구 활성화(early T-lymphocyte activation; ETA-1), 분비된 인산단백질 1(secreted phosphoprotein 1; SPP1), 2ar 및 리케치아 내성(Rickettsia resistance: Ric)으로도 알려진 것으로, 일부 포유동물 중에서 보존된 유전자 산물이다.

[0013] 이 유전자는 7개의 엑손을 갖고, 길이가 5 킬로베이스(kilobase)에 달하고 인간에서 4번 염색체의 장완(long arm) 13번 영역(4q13)에 위치한다. 상기 단백질은 ~300개의 아미노산 잔기로 이루어지고 산성 잔기가 풍부하다: 30-36%는 아스파르트산 또는 글루탐산이다. 오스테오폰틴은 10개의 시알산(sialic acid) 잔기를 포함한, ~30개의 부착된 탄수화물 잔기를 갖고, 이들은 골지체(Golgi apparatus)에서 번역후 변형 동안 단백질에 부착된다.

[0014] 오스테오폰틴은 미네랄화된 골 기질에서 골 정착 파골세포(bone anchoring osteoclasts)의 새로운 시알로프로테인으로 처음 발견되었다(Franzen & Heinegard, 1985, *Biochem. J.* **232**(3):715-24). 명칭 오스테오폰틴은 골(osteos-) 중 단백질의 존재 및 골 세포와 미네랄 층(mineral phase) 간의 다리(-pons)를 형성하는 능력으로부터 유래된다. 서열 분석 및 후속 구조 연구는 오스테오폰틴이 오스테오폰틴의 미네랄 결합 특성을 매개하는 것으로 생각되는 10개의 아스파르트산 잔기의 고도로 산성인 영역으로 이루어진 32 KDa 당단백질이라는 것을 보여주었다. 또한, 오스테오폰틴 분자의 중간 부분에, R-G-D 서열을 통해 매개되는 세포 부착 도메인이 존재한다(Oldberg et al., 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**(23):8819-23).

[0015] 오스테오폰틴은 골아세포(osteoblast)와 여러 상피 세포 유형에서 구조적으로(constitutively) 발현되고, 결과적으로 오스테오폰틴이 많은 체액으로 분비된다. 골(bone)은 오스테오폰틴이 축적되고 그로부터 다량으로 회복될 수 있는 유일한 조직 유형이다. 오스테오폰틴의 발현은 또한 혈관 평활근 세포(vascular smooth muscle cell), 상이한 암세포 유형 및 염증 세포(구체적으로, 대식세포 및 T 림프구)에서 유도될 수 있다. 부착, 증식, 이동, 항-아포토시스 및 화학 인력(chemo attraction)과 같은, 여러 중요한 세포 기능이 오스테오폰틴에 기인하였다. 이러한 기능 중 일부는 상이한 인테그린, 주로  $\alpha v \beta 3$ 이지만 또한  $\alpha v \beta 1$ , 및  $\alpha v \beta 5$ 과도 상호작용하는 RGD 세포-접착 도메인을 통해 매개되는 것으로 믿어진다(검토를 위해, Scatena et al., 2007, *Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* **27**:2302-2309 참조).

[0016] 최근 수년 동안, 오스테오폰틴은 염증과 면역 반응에 관련된 여러 세포 유형을 조절할 수 있는 잠재적인 사이토카인으로 부상했다. 오스테오폰틴에 기인되는 다양한 범위의 기능은 난해하고 단일 세포-결합 RGD 서열에 의해 모두 설명될 수 없다. 오스테오폰틴 중 11개의 아미노산으로 이루어진 펩티드 R<sup>145</sup>-G-D-S-L-A-Y-G-L-R-S<sup>155</sup> (서열번호 122)(UniProt 코드 P10923의 144번 내지 154번 아미노산에 상응함)가 확인되고 후에 기능적으로 매핑(mapped)되었을 때 설명이 되었다. 공지된  $\alpha v \beta 3$  인테그린으로의 결합을 매개하는 R<sup>145</sup>-G-D<sup>147</sup> 부위에 추가하여, 오스테오폰틴 분자 중 2개의 추가적인 필수 영역, 즉 고도로 특이적인 트롬빈 절단 부위, 즉 R<sup>154</sup>-S<sup>155</sup>와,  $\alpha 9 \beta 1$  인테그린에 결합하는 비밀의(cryptic) 인테그린 결합 부위, 즉 S<sup>148</sup>-L-A-Y-G-L-R<sup>154</sup> (서열번호 123)이

발견되었다(Scatena *et al.*, *supra* 참조). 또한  $\alpha 4\beta 1$ 에 대한 추가적인 결합 부위가 확인되었다(Scatena *et al.*, *supra* 참조).

- [0017] 본 발명의 조성물 중 오스테오폰틴-유래 폴리펩티드의 특징적인 특성은 오스테오폰틴에 천연적으로 존재하는 RGD 도메인이 불활성화되어서 (적어도 부분적으로) 비기능적이라는 것이다. 예를 들어, RGD 도메인의 불활성화는 오스테오폰틴-유래 폴리펩티드가 천연(naturally occurring) 오스테오폰틴 단백질에 결합하는 하나 이상의 인테그린에 결합하는 것을 막을 수 있다.
- [0018] 따라서, "변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드(modified osteopontin polypeptide)"는 RGD 도메인이 (적어도 부분적으로) 비기능적인 천연 오스테오폰틴 단백질의 변형된 형태에 상응하는 폴리펩티드 및 '전장(full length)' 변형된 오스테오폰틴의 모발 촉진 성질을 보유하는 그의 단편 및 변이체를 포함한다. 예를 들어, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드의 비기능적 RGD 도메인은 인테그린  $\alpha v\beta 3$ 과 결합할 수 없다(Scatena *et al.*, *supra* 참조).
- [0019] 유리하게는, 상기 천연 오스테오폰틴 단백질은 포유동물, 예를 들어 인간 유래이다.
- [0020] 본 발명의 조성물에 존재하는 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 포유동물의 모발 성장을 자극할 수 있다.
- [0021] 일 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 인간 모발의 성장을 자극할 수 있다.
- [0022] 추가적인 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 생체 내에서(*in vivo*) 모발의 성장을 자극할 수 있다.
- [0023] 다른 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 야생형 인간 오스테오폰틴보다 더 큰 효능으로 생체 내에서 모발의 성장을 자극할 수 있다. 이 문맥의 "더 큰 효능(greater efficacy)"은 작용의 더 빠른 개시 및/또는 더 낮은 용량에서의 효능 및/또는 더 큰 최대 효과(예를 들어, 더 큰 수의 새로운 모낭 또는 모발의 밀도)를 포함한다. 일 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 작용의 더 빠른 개시와, 동일한 용량에서 야생형 인간 오스테오폰틴 보다 더 큰 최대 모발 성장 효과로, 생체 내에서 모발의 성장을 자극할 수 있다(예를 들어, 실시예 B 참조).
- [0024] 모발 성장의 자극이 기존 모공의 효과 및/또는 새로운 모공의 형성을 유도함으로써 매개될 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다.
- [0025] 따라서, 일 구체예에서, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 기존 모공을 자극할 수 있다(예를 들어, 성장을 연장시키고 및/또는 휴지기를 단축시킴으로써 휴면(resting) 모공이 활성화되게 한다).
- [0026] 추가적인 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 새로운 모공, 또는 이를 생성하기 위한 줄기 세포의 형성을 유도할 수 있다.
- [0027] 천연 오스테오폰틴 단백질은 길이가 전형적으로 약 300개의 아미노산이다. 그러나, 본 발명의 조성물에 존재하는 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 이 길이로부터 달라질 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다.
- [0028] 전형적으로, 상기 폴리펩티드는 길이가 500개 미만의 아미노산, 예를 들어 길이가 400개, 350개, 340개, 330개, 320개, 310개, 300개, 290개, 280개, 270개, 260개, 250개, 200개, 150개, 100개, 50개, 40개, 30개, 20개, 15개, 10개 또는 그 미만의 아미노산이다.
- [0029] 일 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 길이가 250개 내지 350개 아미노산, 예를 들어 길이가 280개 내지 300개 아미노산(예를 들어, 길이가 293개 아미노산)이다.
- [0030] 대안적인 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 길이가 10개 내지 20개 아미노산, 예를 들어 길이가 12개 내지 18개 아미노산(예를 들어, 길이가 15개 아미노산)이다.
- [0031] 상기에서 논의된 바와 같이, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 천연 오스테오폰틴 단백질에서 일반적으로 확인되는 트리-펩티드 서열 "아르기닌-글리신-아스파르트산"이 없다. 이 RGD 도메인은 다수의 상이한 전략에 의해 불활성화될 수 있는 것으로 인식될 것이다.
- [0032] 일 구체예에서, RGD 도메인은 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드 중 하나 이상의 아미노산이 돌연변이되어, 천연 오스테오폰틴 단백질과 비교하여, 하나 이상의 결실, 치환 및/또는 첨가, 또는 그의 조합을 함유한다.
- [0033] 예를 들어, 상기 RGD 도메인은 적어도 부분적으로, 결실되어 아르기닌 및/또는 글리신 및/또는 아스파르트산 잔기가 없는 것일 수 있다.

- [0034] 대안적으로, 또는 추가하여, 상기 RGD 도메인은 하나 이상의 아미노산에서 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 아르기닌 및/또는 글리신 및/또는 아스파르트산 잔기는 또다른 아미노산으로 치환될 수 있다. 이러한 치환은 보존적 또는 비-보존적일 수 있다.
- [0035] 유사하게, 상기 RGD 도메인은 하기를 포함한, 치환과 결실의 조합에 의해 불활성화될 수 있다:
- [0036] (a) 아르기닌 잔기의 치환 및 글리신과 아스파르트산 잔기의 결실;
- [0037] (b) 아르기닌과 글리신 잔기의 치환 및 아스파르트산 잔기의 결실(예를 들어, -RGD- 트리펩티드(tripeptide)가 디펩티드(dipeptide) 서열 -DI-로 대체될 수 있음);
- [0038] (c) 아르기닌과 아스파르트산 잔기의 치환 및 글리신 잔기의 결실; 또는
- [0039] (d) 아르기닌과 아스파르트산 잔기의 결실 및 글리신 잔기의 치환.
- [0040] 일 구체예에서, 상기 트리펩티드 -RGD- 서열은 상기 디펩티드 -DI- 서열에 의해 대체된다.
- [0041] 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 상기 RGD 서열의 불활성화는 (상응하는 천연 오스테오폰틴 단백질에 비하여) 오스테오폰틴 폴리펩티드에서 입체형태의 변화(conformational change)를 야기할 수 있고, 이것은 주변 환경에 새로운 부위의 생성/노출로 이어진다고 믿어진다.
- [0042] 바람직한 일 구체예에서, 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 하기 서열번호 1의 아미노산 서열(불활성화된 RGD 도메인을 포괄하는 영역은 밑줄침):
- [0043] MRLAVICFCLFGIASSLPVKVTDGSGSSEKLYSLHPDPIATWLPDPSQKQNLAPQNAVSSSEKDDFKQETLPSNSNESHDMDDDDDDDDGDHAESED  
SVDSDESDESHHSDSDTASTQADTFPIVPTVDVPNGDISLAYGLRSKRSRFSQVSDEQYPDATDEDLTSHMKSGESKESLDVIPVAQLLSMPDQDNN  
GKGSHESQLDEPSLETHRLHSKESQESADQSDVIDSQASSKASLEHQSHKFHSHKDKLVDPKSKEDDRYLKFRISHELESSSEVN
- [0044] **서열번호 1**
- [0045] 또는 서열번호 1의 아미노산 서열의 모발 성장 자극 활성을 (적어도 부분적으로) 보유하는, 그의 단편, 변이체, 유도체 또는 융합체 (또는 상기 단편, 변이체, 또는 유도체의 융합체)를 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
- [0046] 본 명세서에 사용된 용어 '아미노산(amino acid)'는 표준 20개의 유전적으로-코딩된 아미노산과 (천연 'L' 형태와 비교하여) 'D' 형태인 그의 상응하는 입체이성질체, 오메가-아미노산 및 기타 천연 아미노산, 독특한 (unconventional) 아미노산 (예를 들어,  $\alpha, \alpha$ -이중치환된(disubstituted) 아미노산, N-알킬 아미노산 등) 및 화학적으로 유도체화된 아미노산 (하기 참조)을 포함한다.
- [0047] '알라닌', 'Ala' 또는 'A'와 같이, 아미노산이 구체적으로 열거되는 경우, 그 용어는 명확하게 달리 언급되지 않는 한 L-알라닌과 D-알라닌 모두를 말한다. 또한 기타 독특한 아미노산은 요구되는 기능적 성질이 폴리펩티드에 의해 보유되는 한, 본 발명의 폴리펩티드를 위한 적절한 요소가 될 수 있다. 표시된 폴리펩티드의 경우, 각각의 코딩된 아미노산 잔기는, 적절한 경우, 통상적인 아미노산의 속명(trivial name)에 상응하는, 단일 문자 표시법에 의해 표시된다.
- [0048] 관례에 따라, 본 명세서에 개시된 상기 아미노산 서열은 N-말단에서 C-말단 방향으로 제공된다.
- [0049] 전형적으로, 본 발명의 조성물에 사용된 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 L-아미노산을 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
- [0050] 일 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열의 단편, 또는 그의 변이체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.
- [0051] "단편(fragment)"은 서열번호 1의 아미노산 서열의 6개 이상의 연속 아미노산, 예를 들어 서열번호 1의 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 30개, 40개, 50개, 100개, 150개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 255개, 260개, 265개, 270개, 275개, 280개, 285개, 286개, 287개, 288개, 289개, 290개, 291개 또는 292개 이상의 연속 아미노산을 포함한다.
- [0052] 유사하게는, 상기 단편은 하기 서열번호 2의 불활성화된 RGD 도메인 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다:
- [0053] DISLAYGLRS **서열번호 2**
- [0054] 예를 들어, 상기 단편은 서열번호 5 내지 62 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어

어질 수 있다.

- [0055] 일 특정 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
- [0056] VDVPNGDISLAYGLR                      **서열번호 5**                      ["FOL-004"]
- [0057] 추가적인 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열의 변이체, 또는 그의 단편을 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
- [0058] "변이체(variant)"는 상기 폴리펩티드가 서열번호 1과 100% 아미노산 서열 동일성을 공유하지 않고, 즉 서열번호 1의 하나 이상의 아미노산이 돌연변이되어야 한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열에 50% 이상의 동일성, 더욱 바람직하게는 상기 서열에 60%, 70% 또는 80% 또는 85% 또는 90% 이상의 동일성, 및 가장 바람직하게는 상기 아미노산 서열에 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.
- [0059] 퍼센트 동일성(percent identity)은 당해 기술 분야에 잘 알려진 방법, 예를 들어 Expasy 기관 사이트 ([http://www.ch.embnet.org/software/LALIGN\\_form.html](http://www.ch.embnet.org/software/LALIGN_form.html))에서 파라미터로 글로벌 얼라인먼트 옵션(global alignment option), 스코어링 매트릭스(scoring matrix BLOSUM62) BLOSUM62, 오픈닝 갭 페널티(opening gap penalty) -14, 익스텐딩 갭 페널티(extending gap penalty) -4를 사용하여 LALIGN 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다(Huang and Miller, *Adv. Appl. Math.* (1991) 12:337-357).
- [0060] 대안적으로, 두 개의 폴리펩티드 간의 퍼센트 서열 동일성은 적절한 프로그램, 예를 들어 위스콘신 대학교 유전학 컴퓨팅 그룹(University of Wisconsin Genetic Computing Group)의 GAP 프로그램을 사용하여 결정될 수 있고, 퍼센트 동일성은 서열이 최적으로 정렬된 폴리펩티드들에 대해 산출된다는 것이 인식될 것이다.
- [0061] "돌연변이된(mutated)"은 특정 위치의 아미노산이 서열번호 1에 따른 폴리펩티드의 아미노산과 비교하여 바뀐다는 것을 의미한다. 예를 들어, 특정 위치의 아미노산이 결실, 치환되거나 또는 하나 이상의 아미노산의 삽입/첨가의 부위일 수 있다. 치환이 보존적 또는 비-보존적일 수 있다는 것은 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다.
- [0062] 대안적으로, 또는 추가하여, 특정 위치의 아미노산은 화학적으로 변형(유도체화)될 수 있다; 하기 참조.
- [0063] 일 구체예에서, 변이체 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산이 보존적으로 치환된, 서열번호 1의 아미노산 서열, 또는 그의 단편을 포함하거나 또는 그로 이루어진다. "보존적으로 치환된(conservatively substituted)"은 하나의 아미노산의 유사한 성질(크기, 소수성 등)을 갖는 또다른 아미노산으로의 치환을 의미하고, 그 결과 폴리펩티드의 기능은 유의성 있게 바뀌지 않는다. 따라서, "보존적 치환(conservative substitution)"은 Gly, Ala; Val, Ile, Leu; Asp, Glu; Asn, Gln; Ser, Thr; Lys, Arg; 및 Phe, Tyr과 같은 의도된 조합이다.
- [0064] 유리하게는, 상기 변이체는 하기 서열번호 2의 불활성화된 RGD 도메인 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다:
- [0065] DISLAYGLRS                                      **서열번호 2**
- [0066] 또한 상기 변이체 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열의 N-말단 및/또는 C-말단에 및/또는 그 내부에 삽입된, 하나 이상의 추가 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개 또는 20개 이상의 추가 아미노산을 N-말단 및/또는 C-말단 및/또는 내부에 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.
- [0067] 유리하게는, 상기 변이체 폴리펩티드는 비-천연물이다.
- [0068] 일 바람직한 구체예에서, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열의 종 동족체(species homologue)이다.
- [0069] 따라서, 상기 폴리펩티드는 RGD 도메인이 불활성화된, 변형된 인간 오스테오폰틴 단백질의 아미노산 서열, 또는 그의 단편을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 적절한 인간 오스테오폰틴 단백질 서열은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어 데이터베이스 액세스 번호(Database Accession No) AAA59974.1, AAC28619.1, AAA86886.1을 참조한다.
- [0070] 예를 들어, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 서열번호 3의 아미노산 서열(불활성화된 RGD 도메인을 포괄하는 영역은 밑줄침)



- [0071] MRIAVICFLLGITCAIPVKQADSGSSEKQLYNKYPDAVATWLNPDPSQKQNLAPQTLPSKSNESHDMDDDDDDHVDSDSIDNSDDVDDTDD SHQSDSHSHSDESELVTFPTDLPATEVFTPVVPTVDTYDGDISVVYGLRSKSKKFRRPDIQYPDATDEDITSHMESEELNGAYKAIPVAQDLNAPSDWDS RGKDSYETSQLDQSAETHSHKQSRLYKRKANDESNEHSDVIDSQELSKVSREFHSHFEHSHEDMLVDPKSKEDKHLKFRISHELDSASSEVN
- [0072] **서열번호 3**
- [0073] 또는 서열번호 3의 아미노산 서열의 모발 성장 자극 활성을 보유하는, 그의 단편, 변이체, 유도체 또는 융합체 (또는 상기 단편, 변이체, 또는 유도체의 융합체)를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.
- [0074] 유리하게는, 상기 단편 또는 변이체는 하기 서열번호 4의 불활성화된 RGD 도메인 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다:
- [0075] DISVVYGLRS **서열번호 4**
- [0076] 예를 들어, 상기 단편 또는 변이체는 서열번호 63 내지 120 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다(하기 상세히 기재된 바와 같음).
- [0077] 일 특정 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
- [0078] VDTYDGDISVVYGLR **서열번호 63** ["FOL-005"]
- [0079] 추가적인 구체예에서, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 서열번호 1 또는 3의 아미노산 서열의 유도체, 또는 그의 단편, 변이체 또는 융합체를 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
- [0080] 유리하게는, 상기 유도체는 서열번호 3 또는 4의 불활성화된 RGD 도메인 서열을 포함한다.
- [0081] 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5 또는 63의 아미노산 서열의 유도체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.
- [0082] 하나 이상의 아미노산의 화학적 유도체는 기능적 측쇄기(side group)와의 반응에 의해 이루어질 수 있다. 이러한 유도체화된 분자는 예를 들어, 자유 아미노기가 유도체화되어 아민 히드로클로라이드, *p*-톨루엔 술폰닐기, 카르복시벤즈옥시기, *t*-부틸옥시카르보닐기, 클로로아세틸기 또는 포르밀기를 형성하는 분자를 포함한다. 자유 카르복시기는 유도체화되어 염, 메틸 및 에틸 에스테르 또는 기타 유형의 에스테르 및 히드라지드를 형성할 수 있다. 자유 히드록시기는 유도체화되어 0-아실 또는 0-알킬 유도체를 형성할 수 있다. 또한 화학적 유도체로 포함되는 것은 20개의 표준 아미노산의 천연 아미노산 유도체를 함유하는 펩티드이다. 예를 들어: 4-히드록시프롤린이 프롤린을 치환할 수 있다; 5-히드록시리신이 리신을 치환할 수 있다; 3-메틸히스티딘이 히스티딘을 치환할 수 있다; 호모세린이 세린을 치환할 수 있고 및 오르니틴은 리신을 치환할 수 있다. 또한 유도체는 필요한 활성이 유지되는 한, 하나 이상의 첨가 또는 결실을 함유하는 펩티드를 포함한다. 기타 포함된 변형은 아미드화, 아미노 말단 아실화(예를 들어, 아세틸화 또는 티오글리콜산 아미드화), 말단 카르복시아미드화 (예를 들어, 암모니아 또는 메틸아민), 및 유사 말단 변형이다.
- [0083] 상기 상술된 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드의 입체형태 및 원하는 특성을 모방하는, 펩티도미메틱(peptidomimetic) 화합물이 또한 유용할 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 추가로 인식될 것이다. 따라서, '폴리펩티드(polypeptide)'는 서열번호 1의 폴리펩티드의 모발 성장 자극 활성을 갖는 펩티도미메틱 화합물을 포함한다.
- [0084] 예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드는 아미노산 잔기가 펩티드(-CO-NH-) 결합에 의해 연결된 분자뿐만 아니라 펩티드 결합이 역전된 분자도 포함한다. 이러한 레트로-인버소(retro-inverso) 펩티도미메틱 화합물은 당해 기술 분야에서 알려진 방법, 예를 들어 본 명세서에 참조에 의해 포함된 Meziere *et al.* (1997) *J. Immunol.* **159**, 3230-3237에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 만들어질 수 있다. 이러한 접근법은 백본(backbone)을 포함하나, 측쇄의 배향은 포함하지 않는 변화를 함유하는 슈도펩티드(pseudopeptide)를 만드는 것을 포함한다. CO-NH 펩티드 결합 대신에 NH-CO 결합을 함유하는, 레트로-인버스(Retro-inverse) 펩티드는 단백질 가수분해에 훨씬 더 내성이 있다. 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산 잔기가 통상적인 아미드 결합 대신에 -y(CH<sub>2</sub>NH)- 결합에 의해 연결된 것인 펩티도미메틱 화합물일 수 있다.
- [0085] 추가적인 대안으로, 아미노산 잔기의 탄소 원자들 간의 간격을 유지하는 적당한 링커 모이어티(moiety)가 사용된다면 펩티드 결합은 모두 생략될 수 있다; 펩티드 결합과 실질적으로 동일한 전하 분포(charge distribution) 및 실질적으로 동일한 평면성(planarity)을 갖는 링커 모이어티가 유리할 수 있다.

- [0086] 상기 폴리펩티드는 외부 단백질 가수분해적 분해(exoproteolytic digestion)에 대한 민감성을 줄이는데 도움을 주기 위해 그의 N-말단 또는 C-말단에서 편리하게 블로킹될 수 있다는 것이 인식될 것이다.
- [0087] D-아미노산 및 N-메틸 아미노산과 같은 다양한 코딩되지 않거나(uncoded) 변형된 아미노산이 또한 포유동물 폴리펩티드를 변형하는데 사용되고 있다. 또한, 추정된(presumed) 생활성 입체형태는 고리화(cyclisation) 또는 락탐 또는 기타 유형의 다리의 삽입(incorporation)과 같은, 공유결합성 변형에 의해 안정화될 수 있고, 예를 들어 본 명세서에 참조에 의해 포함되는 Veber *et al.*, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**:2636 and Thursell *et al.*, 1983, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **111**:166을 참조한다.
- [0088] 많은 합성 전략 중 공통적인 테마는 펩티드-기초 프레임워크로 일부 고리 모이어티(cyclic moiety)의 도입이었다. 상기 고리 모이어티는 펩티드 구조의 입체형태적 공간을 제한하고 이것은 흔히 특정 생물학적 수용체에 대한 펩티드의 증가된 특이성을 야기한다. 이 전략의 추가된 장점은 펩티드로의 고리 모이어티의 도입은 또한 세포의 펩티다제에 대한 감소된 민감도를 갖는 펩티드를 야기할 수 있다는 것이다.
- [0089] 따라서, 본 발명의 예시적인 폴리펩티드는 말단 시스테인 아미노산을 포함한다. 이러한 폴리펩티드는 말단 시스테인 아미노산의 머캡티드(mercaptide)기의 이황화(disulphide) 결합 형성에 의해 헤테로데틱(heterodetic) 고리 형태, 또는 말단 아미노산 간의 아미드 펩티드 결합 형성에 의해 호모데틱(homodetic) 형태로 존재할 수 있다. 앞서 표시한 바와 같이, N-말단 및 C-말단 영역 시스테인 간에 이황화 또는 아미드 결합을 통해 작은 펩티드를 고리화하는 것은 단백질 분해를 감소시키고 또한 구조의 경직성(rigidity)을 증가시킴으로써, 선형 펩티드에서 가끔 발견되는 특이성 및 반감기의 문제를 피할 수 있고, 이것은 더 높은 특이성 화합물을 산출할 것이다. 이황화 결합에 의해 고리화된 폴리펩티드는 단백질 분해성 분해에 여전히 민감할 수 있는 자유 아미노 말단 및 카르복시-말단을 가지나, N-말단 아민과 C-말단 카르복시간의 아미드 결합의 형성에 의해 고리화된 펩티드는 따라서 더이상 자유 아미노 말단 또는 카르복시 말단을 함유하지 않는다. 따라서, 본 발명의 펩티드는 C-N 결합 또는 이황화 결합 중 어느 하나에 의해 연결될 수 있다.
- [0090] 본 발명은 펩티드의 고리화의 방법에 의해 어떠한 방식으로도 한정되지 않지만, 고리 구조가 합성의 어떠한 적절한 합성 방법에 의해 달성될 수 있는 펩티드를 포괄한다. 따라서, 헤테로데틱 결합은 이황화(disulphide), 알킬렌 또는 황화(sulphide) 다리를 통한 형성을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이황화, 황화 및 알킬렌 다리를 포함한, 고리형 호모데틱 펩티드와 고리형 헤테로데틱 펩티드의 합성 방법은 본 명세서에 참조로 포함된 US 5,643,872에 개시된다. 고리화 방법의 다른 예는 본 명세서에 참조로 포함된 US 6,008,058에 개시된 방법 및, 클릭(click) 화학, 에폭시드, 알데히드-아민 반응을 통한 고리화를 포함한다.
- [0091] 이러한 말단 변형은 잘 알려진 바와 같이, 프로테아제 분해에 의한 민감성을 감소시키고 그러므로 용액 중, 특히 프로테아제가 존재할 수 있는 생물학적 유체 중, 펩티드의 반감기를 지속시키는데 유용하다. 폴리펩티드 고리화는 또한 고리화에 의해 형성된 안정한 구조 때문에 및 고리 펩티드에서 관찰되는 생물학적 활성을 고려할 때 유용한 변형이다.
- [0092] 따라서, 일 구체예에서 본 발명의 제1 양태의 폴리펩티드는 고리이다.
- [0093] 그러나, 대안적인 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 선형이다.
- [0094] 일 바람직한 구체예에서, 그러나, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 페길화(PEGylation), 아미드화, 에스테르화, 아실화, 아세틸화 및/또는 알킬화에 의해 변형되거나 또는 유도체화된 하나 이상의 아미노산을 포함한다.
- [0095] 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드가 하나 이상의 아미노산에서 글리코실화된 것일 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 상응하는 ('모(parent)') 오스테오폰틴 단백질의 하나 이상의 글리코실화 부위를 보유할 수 있고, 여기에 카르보히드레이트가 부착될 수 있다.
- [0096] 추가적인 실시예에서, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 서열번호 1 또는 3의 아미노산 서열, 또는 그의 단편 또는 변이체의 융합체를 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
- [0097] 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5 또는 63의 아미노산 서열의 융합체를 포함할 수 있다.
- [0098] 폴리펩티드의 '융합체(fusion)'는 다른 폴리펩티드에 융합된 서열번호 1 또는 3(그의 단편 또는 변이체)에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드의 정제를 가능하게 하기 위한 글루타티온-S-트랜스퍼라제(glutathione-S-transferase; GST) 또는 단백질 A와 같은 폴리펩티드에 융합될 수 있다. 이러한 융합체의 예는 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다. 유사하게, 상기 폴리펩티드는

His6과 같은 올리고-히스티딘 태그 또는 잘 알려진 Myc 태그 에피토프와 같은 항체에 의해 인식되는 에피토프에 융합될 수 있다. 상기 폴리펩티드의 변이체 또는 유도체와의 융합체도 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

- [0099] 상기 융합체는 본 발명의 상기 폴리펩티드에 원하는 특징을 부여하는 추가적인 부분을 포함할 수 있다; 예를 들어, 상기 부분은 모발 성장 자극 효과를 증가시키거나 또는 연장하는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 일 구체예에서 상기 융합체는 인간 혈청 알부민 또는 유사 단백질을 포함한다(US 2009/0005312에 개시된 바와 같고, 그 개시는 본 명세서에 참조로서 포함됨).
- [0100] 대안적으로, 상기 융합된 부분은, 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려진 바와 같이, 상기 폴리펩티드의 세포내 흡수(cellular uptake)를 촉진할 수 있는 친지성 분자 또는 폴리펩티드 도메인일 수 있다.
- [0101] 추가적인 구체예에서, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 아미노산 서열의 연쇄 반복(tandem repeat)을 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 2 및/또는 4(또는 그의 조합)의 연쇄 반복을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있고, 이들은 직접 서로 인접하거나 또는 하나 이상의 끼어있는(intervening) 아미노산에 의해 분리될 수 있다.
- [0102] 대안적으로, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5 또는 63의 아미노산 서열의 연쇄 반복을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.
- [0103] 일 바람직한 구체예에서, 그러나 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 단순히 서열번호 1 또는 3의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 1 또는 3에 따른 폴리펩티드로 이루어질 수 있다.
- [0104] 추가적인 바람직한 구체예에서, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 단순히 서열번호 5 또는 63의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5 또는 63에 따른 폴리펩티드로 이루어질 수 있다.
- [0105] 본 발명의 조성물에서 사용하기에 적절한 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 시험관 내(in vitro) 세포-기초 발현 방법에 의해 만들어질 수 있다(예를 들어, 본 명세서에 참조로 포함된, Sambrook & Russell, 2000, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Third Edition, Cold Spring Harbor, New York 참조). 사용되는 발현 벡터 및 숙주 세포의 선택은 다수의 요인에 의존할 수 있다. 예를 들어, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드가 글리코시드화되는 경우, 포유동물 발현 시스템이 요구될 것이다.
- [0106] 적절한 발현 벡터 및 숙주 세포는 많은 구입처로부터 상업적으로 이용가능하다.
- [0107] 대안적으로, 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 액체상 및 고체상 합성(예를 들어, t-Boc 고체상 펩티드 합성 및 BOP-SPPS)과 같은, 알려진 수단에 의해 합성될 수 있다.
- [0108] 본 발명은 또한 상기 기재된 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드의 약학적으로 및/또는 미용적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가 염을 포함한다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다. 본 발명에서 유용한 전술된 염기 화합물의 약학적으로 및/또는 미용적으로 허용가능한 산 부가 염을 제조하는데 사용되는 산은 무독성 산 부가 염, 즉, 다른 것들 중에서, 특히 염산염, 히드로브로마이드, 히드로아이오디드, 나이트레이트, 술페이트, 비술페이트(bisulphate), 포스페이트, 인산(acid phosphate), 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 시트르산(acid citrate), 타르타레이트, 비타르타레이트(bitartrate), 숙시네이트, 말레에이트, 푸마에이트, 글루코네이트, 사카레이트(saccharate), 벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3 나프토에이트)] 염과 같은, 약학적으로 및/또는 미용적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것이다.
- [0109] 약학적으로 및/또는 미용적으로 허용가능한 염기 부가 염은 또한 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드의 약학적으로 및/또는 미용적으로 허용가능한 염 형태를 생성하는데 사용될 수 있다. 사실상 산성인 본 화합물의 약학적으로 및/또는 미용적으로 허용가능한 염기 염을 제조하는 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과 무독성 염기 염을 형성하는 것이다. 이러한 무독성 염기 염은 다른 것들 중에서 특히, 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 포타슘 및 소듐) 및 알칼리 토 금속 양이온(예를 들어, 칼슘 및 마그네슘), 암모늄 또는 N-메틸글루카민-(메글루민)과 같은 수용성 아민 부가 염, 및 저가(lower) 알카놀암모늄 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민의 기타 염과 같은, 약학적으로 및/또는 미용적으로 허용가능한 양이온으로부터 유래된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.



- [0110] 본 발명의 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 보관을 위해 동결건조(lyophilise)될 수 있고 사용 전 적절한 담체로 재구성될(reconstituted) 수 있다는 것이 또한 인식될 것이다. 적절한 동결건조 방법(예를 들어, 분무 건조, 케이크 건조) 및/또는 재구성 기법이 채용될 수 있다. 동결건조 및 재구성은 다양한 정도의 활성 감소를 가져올 수 있고 사용 수준이 보상을 위해 상향 조정되어야 할 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다. 바람직하게는, 상기 동결건조된(냉동 건조된(freeze dried)) 폴리펩티드는 재수화되었을 때(동결건조 전) 그의 활성의 약 20% 이하, 또는 약 25% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 35% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 45% 이하, 또는 약 50% 이하를 상실한다.
- [0111] 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드 및, 의도된 투여 경로 및 표준 약학적 또는 미용적 적용에 관련하여 선택되는, 약학적으로 허용가능한 및/또는 미용적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물의 형태로 제공된다(예를 들어, 본 명세서 참조로 포함되는, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, 1995, Ed. Alfonso Gennaro, Mack Publishing Company, Pennsylvania, USA 참조).
- [0112] "약학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable)"에 제제가 멸균이고 발열원(pyrogen)이 없는 것이 포함된다. 적절한 약학적 담체는 약학 분야에서 잘 알려져 있다. 상기 담체(들)은 본 발명의 화합물과 화합할 수 있고 그의 수용자(recipient)에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능(acceptable)"해야 한다. 전형적으로, 상기 담체는 멸균되고 발열원이 없는 것일 물 또는 식염수일 것이다; 그러나, 다른 허용가능한 담체가 사용될 수 있다. 따라서, "약학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)" 및 "약학적으로 허용가능한 부형제(pharmaceutically acceptable excipient)"는 단순히 담체로서 작용하도록 의도된, 즉, 그 자체의 생물학적 활성을 갖는 것으로 의도되지 않는, 제제의 일부를 형성하는데 사용된 화합물(들)을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적으로든 다른 식으로든 원하지 않는 것이 아니다. 본 명세서에 사용된 것과 같은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 하나 및 이러한 하나 이상의 담체 또는 부형제를 모두 포함한다.
- [0113] 마찬가지로, 용어 "미용적으로 허용가능한(cosmetically acceptable)"은 화장품으로서 사용하기에 적절한 제제를 나타내는데 사용된다. 적절한 미용적 담체는 샴푸, 로션, 크림 및 다른 이러한 제품에 일반적으로 사용되는 것과 같이, 당해 기술 분야에서 잘 알려져 있다.
- [0114] 부형제는 하나 이상의 탄수화물, 폴리머, 지질 및 미네랄일 수 있다. 탄수화물의 예는 락토스, 수크로스, 만니톨, 및 시클로덱스트린을 포함하고, 이것은 예를 들어, 동결건조를 가능하게 하기 위해 조성물에 첨가된다. 폴리머의 예는 전분, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 에틸히드록시에틸 셀룰로스, 알기네이트, 카라기난, 히알루론산 및 그의 유도체, 폴리아크릴산, 폴리술포네이트, 폴리에틸렌글리콜/폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 코폴리머, 상이한 가수분해도(degree of hydrolysis)의 폴리비닐알콜/폴리비닐아세테이트, 및 모든 상이한 분자량의 폴리비닐피롤리돈이고, 이들은 예를 들어, 점도 조절을 위해, 생접착을 이루기 위해, 또는 화학적 및 단백질 분해성 분해로부터 지질을 보호하기 위해 상기 조성물에 첨가된다. 지질의 예는 지방산, 인지질, 인산, 모노-, 디-, 및 트리글리세리드, 세라마이드, 모든 상이한 아실 사슬 길이 및 포화의 스펅고지질 및 당지질, 달걀 레시틴, 콩 레시틴, 수소화된 달걀 및 콩 레시틴이고, 이들은 폴리머에 대한 이유와 유사한 이유로 조성물에 첨가된다. 미네랄의 예는 탈크, 산화마그네슘, 산화아연 및 산화티타늄이고, 이들은 액체 축적의 감소 또는 유리한 색소 특성과 같은 이점을 획득하기 위해 상기 조성물에 첨가된다.
- [0115] 용어 "희석제(diluent)"는 약학적 제조에서 펩티드를 희석할 목적을 갖는 수성 또는 비-수성 용액을 의미하는 것으로 의도된다. 희석제는 하나 이상의 식염수(saline), 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올 또는 (홍화유, 옥수수유, 땅콩 기름, 면실유 또는 참기름과 같은) 오일일 수 있다.
- [0116] 희석제는 또한 완충액으로서 기능할 수 있다. 용어 "완충액(buffer)"은 pH를 안정화하는 목적을 갖는 산-염기 혼합물을 함유하는 수성 용액을 의미하는 것으로 의도된다. 완충액의 예는 Trizma, Bicine, Tricine, MOPS, MOPSO, MOBS, Tris, Hepes, HEPBS, MES, 포스페이트, 카르보네이트, 아세테이트, 시트레이트, 글리콜레이트, 락테이트, 보레이트, ACES, ADA, 타르타레이트, AMP, AMPD, AMPSO, BES, CABS, 카코딜레이트, CHES, DIPSO, EPPS, 에탄올아민, 글리신, HEPPSO, 이미다졸, 이미다졸락트산, PIPES, SSC, SSPE, POPSO, TAPS, TABS, TAPSO 및 TES이다.
- [0117] 선택적으로, 상기 조성물을 아쥬반트를 포함할 수 있다. 용어 "아쥬반트(adjuvant)"는 상기 펩티드의 생물학적

효과를 증가시키기 위해 제제에 첨가된 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 상기 아주반트는 상이한 음이온을 갖는 하나 이상의 아연, 구리 또는 은 염일 수 있고, 예를 들어 불화물, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 티오시아네이트, 아황산염, 수산화물, 포스페이트, 카르보네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 시트레이트, 보레이트, 타르타레이트, 및 다른 아실 조성의 아세테이트이나 이에 한정되지 않는다.

[0118] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 생분해성 마이크로스피어(microsphere)의 형태일 수 있다. 폴리(락트산)(poly(lactic acid); PLA), 폴리(글리콜산)(poly(glycolic acid); PGA), PLA와 PGA의 코폴리머(PLGA) 또는 폴리(카르프로락톤)(poly(carpolactone); PCL), 및 폴리안하이드리드와 같은, 지방족 폴리에스테르가 마이크로스피어의 생성에서 생분해성 폴리머로서 널리 사용되어 왔다. 이러한 마이크로스피어의 제조는 US 5,851,451 및 EP0213303에서 확인될 수 있다.

[0119] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 폴리머 겔의 형태일 수 있고, 폴리머는 전분, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 에틸히드록시에틸 셀룰로스, 알기네이트, 카라기난, 히알루론산 및 그의 유도체, 폴리아크릴산, 폴리술포네이트 등이다.

[0120] 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드는 사용되는 특정 폴리펩티드의 효능/독성에 따라, 다양한 농도로 제제화될 수 있다. 바람직하게는, 상기 조성물은 1 nM 내지 1 M, 예를 들어 0.1  $\mu$ M 내지 1 mM, 1  $\mu$ M 내지 100  $\mu$ M, 5  $\mu$ M 내지 50  $\mu$ M, 10  $\mu$ M 내지 50  $\mu$ M, 20  $\mu$ M 내지 40  $\mu$ M 및 선택적으로 약 30  $\mu$ M의 농도로 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드를 포함한다. 생체 외(ex vivo) 및 시험관 내 적용을 위해, 조성물은 더 낮은 농도, 예를 들어, 0.0025  $\mu$ M 내지 1  $\mu$ M의 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0121] 본 발명의 조성물은 다양한 경로 예를 들어, 국부, 피하, 비경구 또는 경구 투여로 투여될 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다.

[0122] 유리하게는, 본 발명의 조성물은 국부 투여 또는 피내(intracutaneous) 투여에 적절하다.

[0123] 따라서, 본 발명의 조성물은 피부(예를 들어, 두피)에 국부적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 예를 들어, 하기 중 하나 이상을 갖는 혼합물에 현탁 또는 용해된 활성 폴리펩티드를 함유하는 연고의 형태로 제공될 수 있다: 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화(emulsifying) 왁스 및 물. 대안적으로, 상기 폴리펩티드는 예를 들어 하기 중 하나 이상의 혼합물에 현탁 또는 용해된, 적절한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다: 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 파라핀, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물.

[0124] 선택적으로, 국부 투여용 조성물은 투과 증진제(penetration enhancer)를 포함할 수 있다(예를 들어, 그 개시가 본 명세서에 참조로서 포함된, Osborne & Henke, 1997, *Pharmaceutical Technology*, November: 58-82 and Pathan & Setty, 2009, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 8(2): 173-179에 기재된 바와 같음).

[0125] 대안적으로, 본 발명의 조성물은 비경구적으로, 예를 들어 피내로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 다른 물질, 예를 들어 혈액과 등장성인 용액을 만드는데 충분한 염 또는 글루코스를 함유할 수 있는 멸균 수성 용액의 형태로 가장 잘 사용된다. 상기 수성 용액은 필요하면, 적절하게 (바람직하게는 pH 3 내지 9로) 완충되어야 한다. 멸균 상태 하의 적절한 비경구 제제의 제조는 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 표준 약학적 기법에 의해 손쉽게 달성된다.

[0126] 비경구 투여에 적절한 조성물은 항산화제, 완충액, 세균 발육 억제제(bacteriostat) 및 의도된 수득자의 혈액과 등장성인 제제를 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁액 및 점증제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 상기 제제는 단위-용량 또는 다회(multi)-용량 용기(container), 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용하기 직전에, 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 요구하는 냉동 건조된(동결건조된) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 전술된 종류의 멸균 파우더, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0127] 상기 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드를 전달하기 위해, 마이크로스피어 제제와 같은, 서방성 시스템을 사용하는 것이 이점일 수 있다.

[0128] 대안적으로, 조성물은 활성 폴리펩티드를 요구되는 부위(즉, 표피)에 직접 방출시키는 수술에 의해 이식된 장치에 의해 투여될 수 있다.

- [0129] 본 발명의 조성물은 또한 경피 방법으로 전달될 수 있다.
- [0130] 예를 들어, 전기천공 요법(electroporation therapy; EPT) 및/또는 이온영동(iontophoresis) 시스템이 단백질 또는 폴리펩티드의 투여를 위해 채용될 수 있다. 이러한 방법에서, 장치가 펄스된 전기장을 세포에 전달하는데 사용되어, 약물에 대한 세포막의 증가된 투과능 및 세포내 약물 전달의 현저한 증가를 야기한다.
- [0131] 대안적인 경피 방법, 전기 결합(electroincorporation)은 피부의 표면에서 직경 30 마이크론까지의 작은 입자가 전기 천공에 사용된 것과 동일하거나 유사한 전기 펄스를 경험한다는 것을 이용한다. 상기 입자는 각질층(stratum corneum)을 통해 피부의 더 깊은 층으로 들어간다. 상기 입자는 약물 또는 유전자로 충전 또는 코팅되거나, 약물이 들어갈 수 있는 피부의 구멍을 만드는 "총알(bullets)"로서 단순히 작용할 수 있다.
- [0132] 추가적인 경피 방법은 또한 PowderJect Pharmaceuticals (현재 Novartis AG에 의해 소유됨)에 의해 개발되었다.
- [0133] 본 발명의 폴리펩티드 및 조성물의 투여를 위한 적절한 방법은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어 *Therapeutic Protein and Peptide Formulation and Delivery*, Zahra Shahrokh *et al.*(Eds), 1997, American Chemical Society, ISBN13: 9780841235281을 참조한다.
- [0134] 본 발명의 제2 양태를 서열번호 63의 아미노산 서열, 또는 서열번호 63의 아미노산 서열의 모발 성장 자극 활성을 보유하는, 그의 단편, 변이체, 유도체 또는 융합체(또는 상기 단편, 변이체 또는 유도체의 융합체)를 포함하거나 또는 그로 이루어지는 폴리펩티드를 제공한다.
- [0135] 일 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 분리된 것이다(예를 들어, 포유동물 신체 외부에 존재함).
- [0136] 용어 "단편(fragment)", "변이체(variant)", "유도체(derivative)" 또는 "융합체(fusion)"는 본 발명의 제1 양태와 관련하여 앞서 정의된 바와 같다.
- [0137] 관련된 양태에서, 상기 폴리펩티드는 (RGD 도메인의 하나 이상의 아미노산의 치환 또는 결실에 의하여 및/또는 RGD 도메인의 하나 이상의 아미노산의 첨가에 의하여) 불활성화된 RGD 도메인을 포함하는 인간 오스테오폰틴의 단편이다. 예를 들어, 야생형 인간 오스테오폰틴 단백질의 "R-G-D" 도메인의 세개의 아미노산은 두개의 아미노산 "D-I"으로 대체될 수 있다. 바람직하게는, 상기 단편은 길이가 5개 내지 30개의 아미노산, 예를 들어 길이가 10개 내지 20개 아미노산이다.
- [0138] 예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5 내지 62 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 그의 단편, 변이체, 유도체 또는 융합체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.
- [0139] 바람직한 15개-아미노산 펩티드
- [0140] VDVPNGDISLAYGLR ["FOL-004"] 서열번호 5
- [0141] DVPNGDISLAYGLRS 서열번호 6
- [0142]
- [0143] 바람직한 14개-아미노산 펩티드:
- [0144] VDVPNGDISLAYGL 서열번호 7
- [0145] DVPNGDISLAYGLR 서열번호 8
- [0146] VPNGDISLAYGLRS 서열번호 9
- [0147]
- [0148] 바람직한 13개-아미노산 펩티드:
- [0149] VDVPNGDISLAYG 서열번호 10
- [0150] DVPNGDISLAYGL 서열번호 11
- [0151] VPNGDISLAYGLR 서열번호 12

[0152]	<u>PNGDISLAYGLRS</u>	서열번호 13
[0153]		
[0154]	<u>바람직한 12개-아미노산 펩티드:</u>	
[0155]	<u>VDVPNGDISLAY</u>	서열번호 14
[0156]	<u>DVPNGDISLAYG</u>	서열번호 15
[0157]	<u>VPNGDISLAYGL</u>	서열번호 16
[0158]	<u>PNGDISLAYGLR</u>	서열번호 17
[0159]	<u>NGDISLAYGLRS</u>	서열번호 18
[0160]		
[0161]	<u>바람직한 11개-아미노산 펩티드:</u>	
[0162]	<u>VDVPNGDISLA</u>	서열번호 19
[0163]	<u>DVPNGDISLAY</u>	서열번호 20
[0164]	<u>VPNGDISLAYG</u>	서열번호 21
[0165]	<u>PNGDISLAYGL</u>	서열번호 22
[0166]	<u>NGDISLAYGLR</u>	서열번호 23
[0167]	<u>GDISLAYGLRS</u>	서열번호 24
[0168]		
[0169]	<u>바람직한 10개-아미노산 펩티드:</u>	
[0170]	<u>VDVPNGDISL</u>	서열번호 25
[0171]	<u>DVPNGDISLA</u>	서열번호 26
[0172]	<u>VPNGDISLAY</u>	서열번호 27
[0173]	<u>PNGDISLAYG</u>	서열번호 28
[0174]	<u>NGDISLAYGL</u>	서열번호 29
[0175]	<u>GDISLAYGLR</u>	서열번호 30
[0176]	<u>DISLAYGLRS</u>	서열번호 31
[0177]		
[0178]	<u>바람직한 9개-아미노산 펩티드:</u>	
[0179]	<u>VDVPNGDIS</u>	서열번호 32
[0180]	<u>DVPNGDISL</u>	서열번호 33
[0181]	<u>VPNGDISLA</u>	서열번호 34
[0182]	<u>PNGDISLAY</u>	서열번호 35
[0183]	<u>NGDISLAYG</u>	서열번호 36
[0184]	<u>GDISLAYGL</u>	서열번호 37
[0185]	<u>DISLAYGLR</u>	서열번호 38
[0186]	<u>ISLAYGLRS</u>	서열번호 39

[0187]	<u>바람직한 8개-아미노산 펩티드:</u>	
[0188]	VDVPNGDI	서열번호 40
[0189]	DVPNGDIS	서열번호 41
[0190]	VPNGDISL	서열번호 42
[0191]	PNGDISLA	서열번호 43
[0192]	NGDISLAY	서열번호 44
[0193]	GDISLAYG	서열번호 45
[0194]	DISLAYGL	서열번호 46
[0195]	ISLAYGLR	서열번호 47
[0196]	<u>바람직한 7개-아미노산 펩티드:</u>	
[0197]	VDVPNGD	서열번호 48
[0198]	DVPNGDI	서열번호 49
[0199]	VPNGDIS	서열번호 50
[0200]	PNGDISL	서열번호 51
[0201]	NGDISLA	서열번호 52
[0202]	GDISLAY	서열번호 53
[0203]	DISLAYG	서열번호 54
[0204]	ISLAYGL	서열번호 55
[0205]	<u>바람직한 6개-아미노산 펩티드:</u>	
[0206]	DVPNGD	서열번호 56
[0207]	VPNGDI	서열번호 57
[0208]	PNGDIS	서열번호 58
[0209]	NGDISL	서열번호 59
[0210]	GDISLA	서열번호 60
[0211]	DISLAY	서열번호 61
[0212]	ISLAYG	서열번호 62
[0213]	바람직한 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다.	
[0214]	대안적인 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 5의 아미노산 서열의 변이체를 포함하거나 또는 그로 이루어진다.	
[0215]	예를 들어, 상기 폴리펩티드는 서열번호 63 내지 120 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 그의 단편, 변이체, 유도체 또는 융합체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.	
[0216]	<u>바람직한 15개-아미노산 펩티드:</u>	

[0217]	VDTYDGDISVVYGLR [ "FOL-005" ]	서열번호 63
[0218]	VDTYDGDISVVYGLS	서열번호 64
[0219]		
[0220]	<u>바람직한 14개-아미노산 펩티드:</u>	
[0221]	VDTYDGDISVVYGL	서열번호 65
[0222]	DTYDGDISVVYGLR	서열번호 66
[0223]	TYDGDISVVYGLRS	서열번호 67
[0224]		
[0225]	<u>바람직한 13개-아미노산 펩티드:</u>	
[0226]	VDTYDGDISVVYG	서열번호 68
[0227]	DTYDGDISVVYGL	서열번호 69
[0228]	TYDGDISVVYGLR	서열번호 70
[0229]	YDGDISVVYGLRS	서열번호 71
[0230]	<u>바람직한 12개-아미노산 펩티드:</u>	
[0231]	VDTYDGDISVVY	서열번호 72
[0232]	DTYDGDISVVYG	서열번호 73
[0233]	TYDGDISVVYGL	서열번호 74
[0234]	YDGDISVVYGLR	서열번호 75
[0235]	DGDISVVYGLRS	서열번호 76
[0236]	<u>바람직한 11개-아미노산 펩티드:</u>	
[0237]	VDTYDGDISVV	서열번호 77
[0238]	DTYDGDISVVY	서열번호 78
[0239]	TYDGDISVVYG	서열번호 79
[0240]	YDGDISVVYGL	서열번호 80
[0241]	DGDISVVYGLR	서열번호 81
[0242]	GDISVVYGLRS	서열번호 82
[0243]		
[0244]	<u>바람직한 10개-아미노산 펩티드:</u>	
[0245]	VDTYDGDISV	서열번호 83
[0246]	DTYDGDISVV	서열번호 84
[0247]	TYDGDISVVY	서열번호 85
[0248]	YDGDISVVYG	서열번호 86
[0249]	DGDISVVYGL	서열번호 87
[0250]	GDISVVYGLR	서열번호 88

[0251]	<u>DISVVYGLRS</u>	서열번호 89
[0252]		
[0253]	<u>바람직한 9개-아미노산 펩티드:</u>	
[0254]	<u>VDTYDGDIS</u>	서열번호 90
[0255]	<u>DTYDGDISV</u>	서열번호 91
[0256]	<u>TYDGDISVV</u>	서열번호 92
[0257]	<u>YDGDISVVY</u>	서열번호 93
[0258]	<u>DGDISVVYG</u>	서열번호 94
[0259]	<u>GDISVVYGL</u>	서열번호 95
[0260]	<u>DISVVYGLR</u>	서열번호 96
[0261]	<u>ISVVYGLRS</u>	서열번호 97
[0262]	<u>바람직한 8개-아미노산 펩티드:</u>	
[0263]	<u>VDTYDGD</u>	서열번호 98
[0264]	<u>DTYDGD</u>	서열번호 99
[0265]	<u>TYDGD</u>	서열번호 100
[0266]	<u>YDGD</u>	서열번호 101
[0267]	<u>DGDISVVY</u>	서열번호 102
[0268]	<u>GDISVVYG</u>	서열번호 103
[0269]	<u>DISVVYGL</u>	서열번호 104
[0270]	<u>ISVVYGLR</u>	서열번호 105
[0271]	<u>바람직한 7개-아미노산 펩티드:</u>	
[0272]	<u>VDTYDGD</u>	서열번호 106
[0273]	<u>DTYDGD</u>	서열번호 107
[0274]	<u>TYDGD</u>	서열번호 108
[0275]	<u>YDGD</u>	서열번호 109
[0276]	<u>DGD</u>	서열번호 110
[0277]	<u>GDISVVY</u>	서열번호 111
[0278]	<u>DISVVYG</u>	서열번호 112
[0279]	<u>ISVVYGL</u>	서열번호 113
[0280]	<u>바람직한 6개-아미노산 펩티드:</u>	
[0281]	<u>DTYDGD</u>	서열번호 114
[0282]	<u>TYDGD</u>	서열번호 115
[0283]	<u>YDGD</u>	서열번호 116



- p>
[0284] DGDISV 서열번호 117
[0285] GDISVV 서열번호 118
[0286] DISVVY 서열번호 119
[0287] ISVVYG 서열번호 120
[0288] 바람직한 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다.
[0289] 본 발명의 폴리펩티드는 모발 빠짐과 연관된 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 의학적으로 사용하기 위한 것일 수 있다(하기에 상세히 설명한 바와 같음).
[0290] 본 발명은 또한 포유동물에서 모발 성장을 자극하기 위한 본 발명의 폴리펩티드의 용도를 제공하고, 상기 용도는 미용용 또는 상업용이다(하기에 상세히 설명한 바와 같음).
[0291] 본 발명의 제3 양태를 포유동물에서 모발 성장을 자극하는데 사용하기 위한 본 발명의 제1 양태에 따른 조성물을 제공한다.
[0292] 따라서, 상기 조성물은 기존 모공을 자극하고 및/또는 새로운 모공(또는 이를 생성할 수 있는 줄기 세포)의 성장을 유도하기 위해 사용하는 것일 수 있다.
[0293] 일 구체예에서, 상기 조성물은 탈모(alopecia)와 같은, 모발 빠짐과 연관된 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.
[0294] 탈모는 전형적으로 성장기 모발 빠짐과 연관된다. 그러나, 본 발명의 조성물은 또한 휴지기 모발 빠짐과 연관된 상태의 치료를 위해 사용될 수 있다는 것이 인식될 것이다.
[0295] 일 구체예에서, 상기 탈모는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
[0296] (a) 안드로젠 탈모(androgenic alopecia) (안드로겐성(androgenetic) 탈모, 알로페시아 안드로게네틱카(alopecia androgenetica), 남성형 대머리(baldness) 또는 여성형 대머리로도 알려짐);
[0297] (b) 견인성 탈모(traction alopecia);
[0298] (c) 성장기 탈모증(anagen effluvium);
[0299] (d) 휴지기 탈모증(telogen effluvium);
[0300] (e) 원형 탈모(alopecia areata);
[0301] (f) 전두 탈모(alopecia totalis);
[0302] (g) 전신 탈모(alopecia universalis);
[0303] (h) 모낭염성 탈모(alopecia barbae);
[0304] (i) 점액 탈모(alopecia mucinosa);
[0305] (j) 신생물 탈모(alopecia neoplastica);
[0306] (k) 반흔성 탈모(cicatricial alopecia); 및
[0307] (l) 흉터형성 탈모(scarring alopecia)
[0308] 예를 들어, 상기 탈모는 안드로젠 탈모일 수 있다.
[0309] 대안적으로, 상기 탈모는 성장기 탈모증일 수 있다. 모발의 휴지기로의 조기 진입에 기인하는, 이러한 상태는 섭식 장애, 열, 출산, 만성 질병, 대수술, 빈혈, 심각한 정서 장애, 속성 다이어트, 갑상선 기능 저하증, 및 약물을 포함하는, 다양한 원인 때문일 수 있다.
[0310] 따라서, 일 구체예에서, 모발 빠짐은 방사선요법 및/또는 화학요법 작용제에 의해 유도된다. 예를 들어, 모발 빠짐은 시스플라틴, 에토포시드 및 파클리탁셀과 같은 화학요법 약물에 의한 치료의 일반적이고 고통스러운 부작용이다.



- [0311] 알맞게, 상기 포유동물은 인간이다.
- [0312] 연관된, 본 발명의 제4 양태는 포유동물에서 모발 성장을 자극하기 위한 의약의 제조에서 본 발명의 제1 양태에 관련하여 상기 정의된 바와 같은 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드의 용도를 제공한다.
- [0313] 따라서, 상기 의약은 기존 모공을 자극하고 및/또는 새로운 모공(또는 이를 생성할 수 있는 줄기 세포)의 성장을 유도하기 위한 것일 수 있다.
- [0314] 일 구체예에서, 상기 의약은 탈모와 같은, 모발 빠짐과 연관된 질병 또는 상태의 치료용 또는 예방용이다.
- [0315] 일 구체예에서, 상기 탈모는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0316] (a) 안드로겐 탈모 (안드로젠성 탈모, *알로페시아 안드로게네티카(alopecia androgenetica)*, 남성형 대머리 또는 여성형 대머리로도 알려짐);
- [0317] (b) 건인성 탈모;
- [0318] (c) 성장기 탈모증;
- [0319] (d) 휴지기 탈모증;
- [0320] (e) 원형 탈모;
- [0321] (f) 전두 탈모;
- [0322] (g) 전신 탈모;
- [0323] (h) 모낭염성 탈모;
- [0324] (i) 점액 탈모;
- [0325] (j) 신생물 탈모;
- [0326] (k) 반흔성 탈모; 및
- [0327] (l) 흉터형성 탈모.
- [0328] 예를 들어, 상기 탈모는 안드로겐 탈모일 수 있다.
- [0329] 대안적으로 상기 탈모는 예를 들어 방사선요법 및/또는 화학요법에 의해 유도된, 성장기 탈모증일 수 있다(상기 참조).
- [0330] 알맞게, 상기 포유동물은 인간이다.
- [0331] 연관된, 본 발명의 제5 양태를 본 발명의 제1 양태에 관련하여 상기 정의된 바와 같은 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 모발 성장을 자극하는 방법을 제공한다.
- [0332] 따라서, 상기 방법은 기존 모공을 자극하고 및/또는 새로운 모공(또는 이를 생성할 수 있는 줄기 세포)의 성장을 유도하기 위한 것일 수 있다.
- [0333] 본 발명의 폴리펩티드 조성물은 유효량으로 환자에 투여된다. 본 명세서에 사용된, '치료적 유효량 (therapeutically effective amount)', 또는 '유효량(effective amount)', 또는 '치료적으로 유효한 (therapeutically effective)'은 모발 성장에 자극 효과를 제공하는 양을 말한다. 이것은 원하는 치료 효과를 생성하도록 산출된 활성 물질의 미리 결정된 양이다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식되는 바와 같이, 화합물의 양은 그의 특이적 활성에 따라 달라질 수 있다. 적절한 용량은 요구되는 희석제와 함께 원하는 치료적 효과를 생성하도록 산출된 활성 물질의 미리 결정된 양을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물의 제조를 위한 방법 및 용도에서, 활성 성분의 치료적 유효량이 제공된다. 치료적 유효량은 당해 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이, 연령, 체중, 성별, 상태, 합병증, 기타 질병 등과 같은, 환자 특성에 기초하여 통상의 의료계 또는 수의계 종사자에 의해 결정될 수 있다.
- [0334] 일 구체예에서, 상기 방법은 (예를 들어 성장기 모발 빠짐과 연관된) 탈모와 같은, 모발 빠짐과 연관된 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 것이다.
- [0335] 일 구체예에서, 상기 탈모는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [0336] (a) 안드로겐 탈모 (안드로겐성 탈모, *알로페시아 안드로게네티카(alopecia androgenetica)*, 남성형 대머리 또는 여성형 대머리로도 알려짐);
- [0337] (b) 건인성 탈모;
- [0338] (c) 성장기 탈모증;
- [0339] (d) 휴지기 탈모증;
- [0340] (e) 원형 탈모;
- [0341] (f) 전두 탈모;
- [0342] (g) 전신 탈모;
- [0343] (h) 모낭염성 탈모;
- [0344] (i) 점액 탈모;
- [0345] (j) 신생물 탈모;
- [0346] (k) 반흔성 탈모; 및
- [0347] (l) 흉터형성 탈모.
- [0348] 예를 들어, 상기 탈모는 안드로겐 탈모일 수 있다.
- [0349] 대안적으로, 상기 탈모는 예를 들어 방사선요법 및/또는 화학요법에 의해 유도된, 성장기 탈모증일 수 있다(상기 참조).
- [0350] 알맞게, 상기 포유동물은 인간이다.
- [0351] 본 발명의 제1 양태의 조성물은 의학적 용도에 한정되지 않고 (그들이 어떠한 신체적 건강 개선을 제공하는 것이 아니라, 단순히, 포유동물에 심미적 이점을 제공한다는 의미에서) 미용적 작용제로서도 사용될 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다.
- [0352] 따라서, 본 발명의 제6 양태를 포유동물의 모발 성장을 자극하기 위한 본 발명의 제1 양태에 따른 조성물의 용도를 제공하고, 상기 용도는 미용용이다.
- [0353] 따라서, 상기 미용 조성물은 기존 모공을 자극하고 및/또는 새로운 모공(또는 이를 생성할 수 있는 줄기 세포)의 성장을 유도하기 위한 것일 수 있다.
- [0354] 일 구체예에서, 상기 미용 조성물은 대머리의 치료 또는 예방을 위해 사용되고, 이것은 후퇴하는 머리선(receding hairline) 및/또는 숄이 적어지는 머리(thinning hair)와 연관될 수 있다.
- [0355] 이러한 조성물은 두피에 사용하는 것에 한정되지 않고, (수염, 속눈썹 또는 눈썹의 성장을 촉진하기 위해 얼굴을 포함하여) 신체의 어디라도 적용될 수 있다.
- [0356] 알맞게, 상기 포유동물은 인간이다.
- [0357] 본 발명의 조성물은 그 자체로 또는 다른 치료용 또는 미용 작용제와 조합하여 사용될 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 기존 모발 빠짐을 예방하고 및/또는 새로운 모발 성장을 자극하는 기존 치료법, 예를 들어, 미녹시딜(Regaine RTM., Pharmacia Corp.) 및 디아옥시드(diazoxide)와 같은 포타슘 채널 개방제(opener); 피나스테리드(finasteride)(Propecia RTM., Merck & Co.)와 같은 5-알파-리덕타제 저해제; 및 면역억제제 시클로스포린 A와의 병용 요법에 사용될 수 있다.
- [0358] 본 발명의 조성물은 생체 내, 생체 외 또는 시험관 내에서 사용될 수 있다는 것이 또한 통상의 기술자에게 인식될 것이다.
- [0359] 따라서, 포유동물에 직접 적용 또는 투여되는 것에 추가하여, 상기 조성물은 생체 외, 예를 들어 포유동물의 피부에 이식하기 전 피부 체외배양조직(explant)에서, 모발 성장을 자극하기 위해 사용될 수 있다.
- [0360] 대안적으로, 상기 조성물은 시험관 내, 예를 들어 세포 배양에서 모공을 성장기시키기 위해 사용될 수 있고, 이것은 그 후 환자에게 이식될 수 있다.

- [0361] 따라서, 본 발명의 추가적인 양태를 시험관 내 또는 생체 외 모발 성장을 자극하기 위한 본 발명의 제1 양태에 따른 폴리펩티드의 용도를 제공한다.
- [0362] 일 구체예에서, 상기 폴리펩티드는 모공 (또는 이를 생성할 수 있는 줄기 세포)의 성장을 자극하기 위해 사용된다.
- [0363] 본 발명의 추가적인 양태는 RGD 도메인이 불활성화된 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드를 약학적으로 허용가능한 및/또는 미용적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제와 혼합하는 단계를 포함하는, 본 발명의 제1 양태에 따른 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0364] 본 발명의 특정 양태를 구체화하는, 바람직한 비-한정적인 실시예가 하기 도면을 참조하여 기재될 것이다:
- 도 1은 마우스에서 피부의 시료 채취(sampling) 부분의 개략도를 나타낸다.
- 도 2는 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드로 처리 후 48 시간에 마우스 유래 피부의 횡단면을 보여주는 사진이다. 표피 내의 모공은 화살표로 표시된다. 모공의 선 밀도(linear density)는 mm 당 18.3개의 모공이었다(32.65 mm의 표피 중 598개의 모공).
- 도 3은 음성 대조군 조성물로 처리 후 48 시간에 마우스 유래 피부의 횡단면을 보여주는 사진이다. 표피 내의 모공은 화살표로 표시된다. 모공의 선 밀도(linear density)는 mm 당 11.7개의 모공이었다(32.50 mm의 표피 중 379개의 모공).
- 도 4는 (a) 모발 성장 점수 0을 갖는, 14일차의 대조군 처리된 동물, (b) 모발 성장 점수 1.5를 갖는, 14일차의 예시적인 '전장(full length)' 폴리펩티드 "Cx"(서열번호 1에 상응하지만 최초 16개의 아미노산 신호 펩티드는 없음, 60 nM)로 처리된 동물, (c) 모발 성장 점수 2.5를 갖는, 5일차의 예시적인 짧은 펩티드 "FOL-004"(서열번호 5, 60 nM)로 처리된 동물, 및 (d) 모발 성장 점수 2.0을 갖는, 5일차의 예시적인 짧은 펩티드 "FOL-005"(서열번호 5, 63 nM)로 처리된 동물의 대표적인 사진을 나타낸다.
- 도 5는 모발 성장에 대한 본 발명의 예시적인 '전장' 폴리펩티드 "Cx" 및 폴리펩티드 서열번호 5 및 63의 효과를 나타낸다.
- 도 6은 야생형 마우스 오스테오폰틴으로부터의 상응하는 폴리펩티드 서열번호 121과 비교하여, 모발 성장에 대한 예시적인 폴리펩티드 서열번호 5의 효과를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0365] 실시예 A - 마우스에서 돌연변이된 마우스 오스테오폰틴의 모발 성장 효과의 생체 내 연구
- [0366] **재료 및 방법**
- [0367] 테스트 폴리펩티드의 생성 및 생산
- [0368] 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드 서열 서열번호 1을 *Xho I* 과 *BamH I* 제한효소 부위를 이용하여 pCEP4 발현 벡터로 클로닝하였다. 상기 pCEP4 발현 벡터는 박테리아에서 발현을 위한 암피실린(ampicillin) 내성 유전자와 진핵 EBNA 세포에서 발현을 위한 하이그로마이신(hygromycin) 내성 유전자를 함유한다. 폴리펩티드 함유 벡터를 형질 전환성(competent) XL-10 박테리아 세포에 형질전환하고, 증식시키고 Qiagen 미디 프랩 키트로 분리하였다. 그 다음, 분리된 벡터를 제조 프로토콜(Invitrogen)에 따라 Eugene 형질감염 시약을 사용하여 인간 EBNA 세포에 형질감염시켰다.
- [0369] 테스트 폴리펩티드의 분리
- [0370] 3일 내지 4일의 배양 후에 생성된 폴리펩티드를 함유하는 EBNA 세포 배양액으로부터 배지(media)를 수집하였다. pCEP4 플라스미드에 의해 생성된 폴리펩티드는 삽입된 His-태그를 함유하고, 이것은 Ni-세파로스 겔 크로마토그래피(Invitrogen)에 의한 분리를 가능하게 하는데 사용된다. 수집된 배지를 결합 완충액(20mM 인산 나트륨, 500mM 염화 나트륨, pH 7.8)으로 희석하고, Ni-세파로스 현탁액을 첨가한 후 4℃에서 밤새 웨이커에서 인큐베이

선하였다. Ni-세파로스 겔을 7분 동안 1000g에서 원심분리하여 침전(pellet)시키고 BioRad 일회용 미니 컬럼에 부었다. 결합하지 않은 단백질을 결합 완충액으로 몇 뒤이어 세척 완충액(20mM 인산 나트륨, 500mM 염화 나트륨, pH 6.0)으로 제거하였다. 폴리펩티드를 500mM 이미다졸로 컬럼으로부터 용출시켰다.

#### [0371] 일반적인 연구 디자인

[0372] 본 연구는 5 마리의 웅성 wtC57BL/6N 마우스를 각각 포함하는 4개의 실험군으로 이루어졌다.

[0373] -1일차에 모든 참여(participating) 마우스의 목을 약 1.5 x 1.0 cm의 직사각형으로 조심스럽게 제모하고 작은 남아있는 모발 부분(hairpiece)을 제거하였다. 다음날에(0일차), 각 동물에 제모한 직사각형 내의 떨어진 위치에(각각 약 0.5 x 0.5 cm) 각각 25 $\mu$ l를 4회 피내 주사하였다(도 1 참조).

[0374] 각각 동물에 서열번호 1의 예시적인 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드를 포함하는 25 $\mu$ l의 조성물("테스트 폴리펩티드" 또는 "Cx", PBS 중 60 nmol/ $\ell$ )을 2회 주사하고 25 $\mu$ l PBS의 음성 대조군을 2회 주사하였다(표 1에 개요를 설명한 계획(scheme)에 따름).

[0375] 표 1: 연구 디자인

그룹		피내 적용		동물의 수
		부피	적용 후 일정	
1	테스트 폴리펩티드 + PBS	25 $\mu$ l	24 시간(1일차) 후 부검	5
2	테스트 폴리펩티드 + PBS	25 $\mu$ l	48 시간(2일차) 후 부검	5
3	테스트 폴리펩티드 + PBS	25 $\mu$ l	96 시간(4일차) 후 부검	5
4	테스트 폴리펩티드 + PBS	25 $\mu$ l	336 시간(14일차) 후 부검	5

[0376] 처리군 1 내지 4의 동물을 화합물 적용 후 각각 24 시간(그룹 1), 48 시간(그룹 2), 96 시간(그룹 3) 및 336 시간(14일차, 그룹 4)에 희생시켰다.

[0377] 모든 경우에, 목의 표시된 피부 부분을 제거하고 하기와 같이 처리하였다: 폴리펩티드-처리된 피부 시료 중 하나와 PBS-처리된 대조군 피부 시료 중 하나를 4% 파라포름알데히드에 고정시키고 그 뒤에 파라핀에 포매(embed)시켰다. 두 개의 다른 피부 시료(폴리펩티드-처리된 시료 및 PBS-처리된 시료)를 액체 질소에서 급속-동결(snap-frozen)시키고 약 -80 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

[0378] 파라핀-포매된 절편의 헤마톡실린(Hematoxylin)-염색을 수행하였다.

# 동물

근거(Rationale)	연구의 목적을 위해 허용된 테스트 시스템
스트레인	웅성 wtC57BL/6N
구입처	Charles River GmbH Sandhofer Weg 7 D 97633 Sulzfeld
동물의 총 수	20
인도시 연령	5-6 주
(적응기의) 체중 및 범위	약 30g
식별	귀 표지(ear mark)로 표지
적응기(Acclimatisation)	2011 년 2 월 17 일부터 3 월 1 일

[0380]

# 사육(Husbandry)

조건	최적 위생 조건, 시간당 10-15 회 공기 순환(air change)으로 공기 조절됨, 및 22 ± 3℃의 온도 및 상대 습도 30-70%, 12 시간 인공 형광 / 12 시간 어둠을 표적 범위로 지속적으로 모니터링된 환경
사육 밀도(Accommodation)	케이지 당 최대 3 마리
식이	M-Zucht ssniff Spezialdiäten GmbH Ferdinand Gabriel Weg 16 D-59494 Soest
물	지역 수돗물(평균)

[0381]

# 테스트 폴리펩티드

식별	서열번호 1 의 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드
보관 조건	4℃에서 Hepes 완충액 중 보관
안전 대책	접취, 흡입을 막고, 장갑 및 피부 마스크를 착용하고, 피부 접촉 후 비누와 물로 씻음: 특별한 대책은 없음
시료 준비	전달된(delivered) 스톡(stock) 용액을 PBS 로 15x 희석하여 주사 전 60nM 워킹(working) 용액을 수득함

[0382]

비히클(Vehicle)

정체(Identity) PBS pH 7.4

처리

투여 경로: 피내(intracutaneously)

투여의 빈도 0 일차에 단일 적용

투여 용량 25  $\mu$ l

관찰

하기 파라미터를 기록함:

생존률(Viability) / 사망률 매일

임상적 신호 매일

그룹 1의 파라핀-포매된 절편의 헤마톡실린-염색을 위한 프로토콜

1. 자일렌 용기(bath) 5분

2. 자일렌 용기 5분

3. EtOH 100% 용기 5분

4. EtOH 95% 용기 5분

5. EtOH 70% 용기 5분

6. PBS 용기 5분

7. 헤마톡실린 용기 약 20초 (해리스 헤마톡실린)<sup>a), b)</sup>

8. 물 용기 3회 3분

9. EtOH 70% 용기 5분

10. EtOH 95% 용기 5분

11. EtOH 100% 용기 5분

12. 자일렌 용기 5분

13. 자일렌 용기 5분

14. 퍼마운트(Permount)와 커버슬립(coverslip)을 사용하여 슬라이드에 탑재(Mount)함.

a) 시간은 사용된 헤마톡실린의 유형에 따라, 20초 내지 10분임(테스트 슬라이드의 용도에 의해 결정될 수 있음)

b) 사용 전 여과됨



[0403] **결과**

[0404] 모공 밀도에 대한 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드(서열번호 1)의 처리의 효과를 하기 표 1(a) 및 (b)에 요약하였다.

[0405] 표 1(a) - 폴리펩티드-처리된 동물

폴리펩티드 처리 슬라이드 1	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	18	0.90
부분 a2	21	0.90
부분 a3	25	0.95
부분 b1	13	0.90
부분 b2	21	0.90
부분 b3	26	0.95
합계	124	5.50

폴리펩티드 처리 슬라이드 2	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	16	0.90
부분 a2	18	0.90
부분 a3	25	0.95
부분 b1	14	0.90
부분 b2	18	0.90
부분 b3	19	0.95
합계	110	5.50

폴리펩티드 처리 슬라이드 3	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	18	0.90
부분 a2	13	0.90
부분 a3	19	0.95
부분 b1	20	0.90
부분 b2	17	0.90
부분 b3	14	0.90
합계	101	5.45

폴리펩티드 처리 슬라이드 4	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	18	0.90
부분 a2	17	0.90
부분 a3	15	0.90
부분 b1	18	0.90
부분 b2	17	0.90
부분 b3	13	0.90
합계	98	5.40

[0406]

[0407] 표 1(a) - 계속

폴리펩티드 처리 슬라이드 5	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	13	0.90
부분 a2	10	0.90
부분 a3	21	0.90
부분 b1	12	0.90
부분 b2	10	0.90
부분 b3	16	0.90
합계	82	5.40

폴리펩티드 처리 슬라이드 6	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	18	0.90
부분 a2	10	0.90
부분 a3	10	0.90
부분 b1	18	0.90
부분 b2	17	0.90
부분 b3	10	0.90
합계	83	5.40

폴리펩티드 처리 슬라이드 7	모공의 수	표피의 길이, mm
슬라이드 34	124	5.50
슬라이드 38	110	5.50
슬라이드 42	101	5.45
슬라이드 46	98	5.40
슬라이드 50	82	5.40
슬라이드 54	83	5.40
총합	598	32.65

[0408]



[0409] 표 1(b) - 대조군-처리된 동물

대조군 처리 슬라이드 1	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	9	0.90
부분 a2	17	0.90
부분 a3	7	0.90
부분 b1	11	0.90
부분 b2	14	0.95
부분 b3	10	0.90
합계	68	5.45

대조군 처리 슬라이드 2	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	12	0.90
부분 a2	17	0.90
부분 a3	7	0.90
부분 b1	12	0.90
부분 b2	13	0.90
부분 b3	10	0.90
합계	71	5.40

대조군 처리 슬라이드 3	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	8	0.90
부분 a2	7	0.90
부분 a3	11	0.90
부분 b1	19	0.95
부분 b2	8	0.90
부분 b3	14	0.90
합계	67	5.45

대조군 처리 슬라이드 4	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	21	0.90
부분 a2	5	0.90
부분 a3	2	0.90
부분 b1	16	0.90
부분 b2	11	0.90
부분 b3	3	0.90
합계	58	5.40

[0410]

[0411] 표 1(b) - 계속

대조군 처리 슬라이드 5	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	13	0.90
부분 a2	2	0.90
부분 a3	9	0.90
부분 b1	12	0.90
부분 b2	7	0.90
부분 b3	15	0.90
합계	58	5.40

대조군 처리 슬라이드 6	모공의 수	표피의 길이, mm
부분 a1	7	0.90
부분 a2	11	0.90
부분 a3	10	0.90
부분 b1	6	0.90
부분 b2	8	0.90
부분 b3	15	0.90
합계	57	5.40

대조군 처리 슬라이드 7	모공의 수	표피의 길이, mm
슬라이드 18	68	5.45
슬라이드 22	71	5.40
슬라이드 26	67	5.45
슬라이드 34	58	5.40
슬라이드 38	58	5.40
슬라이드 42	57	5.40
총합	379	32.50

[0412]

[0413] 결과의 요약은 하기 표 2에 보여준다.

[0414] 표 2

	분석된 모공의 수	mm 당 모공의 수
서열번호 1로 처리	356	18.3
대조군	356	11.7

[0415]

[0416] 처리군 및 대조군 동물의 모공을 보여주는 조직 절편을 도 2 및 3에 나타낸다.

[0417] 비교로서, 야생형 마우스 오스테오폰틴은 모발 성장에 검출가능한 효과를 갖지 않는 것으로 관찰되었다(데이터 미공개).

## [0418] 결론

[0419] 상기 데이터는 서열번호 1의 예시적인 변형된 오스테오폰틴 폴리펩티드에 의한 처리가 모공의 수/mm 표피를 약 60% 증가시킨다는 것을 나타낸다.

[0420] 이러한 결과는 모발 성장의 자극에서 본 발명의 오스테오폰틴-유사 폴리펩티드의 유용성을 확인해준다.

## [0421] 실시예 B - 마우스에서 서열번호 5 및 63의 모발 성장 효과의 생체 내 연구

[0422]        **재료 및 방법**

[0423]        동물

[0424]        6 내지 8 주령의 마우스 (C57BL/6)를 사용했다.

[0425]        연구 디자인의 개요

- [0426]        • 모발 성장의 휴지기인 동물의 선별
- [0427]        • 동물의 등(dorsal back)의 제모(Clipping)
- [0428]        • 테스트 펩티드/비히클(vehicle)의 피하 주사
- [0429]        • 시각적 분석: 성장기 유도 백분율; 평균 모발 성장 점수; 시각적 멜라닌형성(melanogenesis):
- [0430]        • 조직학적 분석: 피하 조직의 모공 계수; 피부 두께에 대한 형태 계측(Morphometry).

[0431]        처리군

- [0432]        • 동물을 무작위적으로 처리군에 배치시켰다(표 3 참조).

[0433]        표 3

처리	동물의 수	용량	부피
“Cx”	5	60 nM	25 µl
“FOL-004” (= 서열번호 5)	5	60 nM	25 µl
“FOL-005” (= 서열번호 63)	5	60 nM	25 µl
비히클 대조군	5	-	25 µl

[0434]

- [0435]        • 동물에 1, 5, 및 9일차에 특정된 처리를 투여하였다.

- [0436]        • 처리는 등의 제모된 피부에 피하 주사로 투여하였다.

[0437]        점수 기준

[0438]        처리의 효과를 표 4의 기준에 따라 매일 관찰하고 점수화하였다.

[0439] 표 4

등 피부의 관찰	모공 성장 점수
모발 성장 없음, 분홍색 피부	0
가시적인 모발 성장 없이 분홍색에서 회색으로 피부색 변화	0.5
가시적인 모발 성장 없이 분홍색에서 회색 또는 검정색으로 피부색 변화, 성장기의 개시를 나타냄	1
희박한 모발 성장	1.5
분산된 짧은 모발 성장	2
중간의 모발 성장	2.5
조밀한, 보통의 모발	3

[0440]

[0441] 결과

[0442] 모발 성장에 대한 본 발명의 예시적인 폴리펩티드의 효과를 표 5에 나타낸다.

[0443] 표 5

동물	일											
	1	2	5	6	7	8	9	12	13	14	15	16
(A) 비히클 (대조군)												
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
5	0	0	0	0	0	0	0	0.5	1	1	NA	NA
평균	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.2	-	-
(B) "Cx" (최초 16 개 아미노산 신호 펩티드를 제외한 서열번호 1)												
1	0	0	0	1	1.5	2	2.5	3	3	3	NA	NA
2	0	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1	NA	NA
3	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1.5	1.5	1.5	NA	NA
4	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1.5	1.5	1.5	NA	NA
5	0	0	0	0	0	0	0.5	1	1.5	2	NA	NA
평균	0.0	0.0	0.0	0.5	0.6	0.7	1.1	1.6	1.7	1.8	-	-
(C) FOL-004 (서열번호 5)												
1	0	0	0.5	1	1	1	1	1.5	1.5	1.5	2.5	3
2	0	0	2.5	2.5	3	3	3	3	3	3	3	3
3	0	0	2.5	2.5	2.5	3	3	3	3	3	3	3
4	0	0	1.5	2.5	3	3	3	3	3	3	3	3
5	0	0	1.5	2	2.5	2.5	3	3	3	3	3	3
평균	0.0	0.0	1.7	2.1	2.4	2.5	2.6	2.7	2.7	2.7	2.9	3.0

[0444]

동물	일											
	1	2	5	6	7	8	9	12	13	14	15	16
(D) FOL-005 (서열번호 63)												
1	0	0	2	2.5	3	3	3	3	3	3	3	3
2	0	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	0	0	0.5	0.5	1	1	1.5	2.5	2.5	2.5	3	3
4	0	0	2	2.5	2.5	3	3	3	3	3	3	3
5	0	0	0	0	0	0.5	1	2	2.5	2.5	3	3
평균	0.0	0.0	1.3	1.7	1.9	2.1	2.3	2.7	2.8	2.8	3.0	3.0

[0445]

[0446]

도 4는 (a) 모발 성장 점수 0을 갖는, 14일차의 대조군 처리된 동물, (b) 모발 성장 점수 1.5를 갖는, 14일차의 예시적인 '전장(full length)' 폴리펩티드 "Cx"(서열번호 1, 60 nM)로 처리된 동물, (c) 모발 성장 점수 2.5를 갖는, 5일차의 예시적인 짧은 펩티드 "FOL-004"(서열번호 5, 60 nM)로 처리된 동물, 및 (d) 모발 성장 점수 2.0을 갖는, 5일차의 예시적인 짧은 펩티드 "FOL-005"(서열번호 5, 63 nM)로 처리된 동물의 대표적인 사진을 나타낸다.

[0447]

그 결과를 도 5에 요약한다.

[0448]

예시적인 폴리펩티드 FOL-004(서열번호 5)와 FOL-005(서열번호 63)는 모두 빠른 모발 성장을 유도하였고, 이것은 5일차부터 명확하였고 평가 기간의 종료(16일차)까지 유지되었다.

[0449]

본 발명의 '전장' 폴리펩티드("Cx")도 또한, FOL-004(서열번호 5) 또는 FOL-005(서열번호 63)보다 느린 시작이나, 확연한 모발 성장을 유도하였다.

[0450]

비히클 대조군으로 처리된 동물은 실험 기간 내내 모발 성장의 징후를 거의 나타내지 않았다.

[0451]

테스트된 폴리펩티드 중 어느 것도 동물에서 어떠한 역효과를 초래하지 않았다(체중 감소 또는 어떠한 다른 식별가능한 부정적인 증상이 없음).

[0452]

## 결론

[0453]

테스트된 모든 돌연변이 폴리펩티드는, 생체 내에서 확연한 모발 성장 효과를 보였고, 더 짧은 예시적인 폴리펩티드 FOL-004(서열번호 5)과 FOL-005(서열번호 63)는 특히 빠른 작용 개시를 보였다.

[0454]

실시예 C - 서열번호 5에 대응하는 야생형 오스테오폰틴 단편의 마우스 모발 성장 효과의 생체 내 연구

[0455]

## 재료 및 방법

[0456]

실시예 B에 기재된 바와 같은 동물을, 표 6에 기재한 바와 같이 처리하였다.

표 6

처리	동물의 수	용량	부피
"FOL-001" * (= 서열번호 121)	6	60 nM	25 µl

\* "FOL-001"은 하기 아미노산 서열로 이루어진다:

VDVPNGRGDSLAYGLR

[서열번호 121]

이 서열은 야생형 마우스 오스테오폰틴의 단편이고, "FOL-004"이 유래된 단백질의 영역에 상응한다(즉, "FOL-004"은 야생형 단편 "FOL-001"의 돌연변이된 버전임).

- 동물에 1, 5, 및 9일차에 특정된 처리를 투여하였다.
- 처리는 등의 제모된 피부에 피하 주사로 투여하였다.

#### 점수 기준

- 처리의 효과를 실시예 B에 기재된 바와 같이 매일 관찰하고 점수화하였다.

#### 결과

모발 성장에 대한 폴리펩티드 "FOL-001"의 효과를 표 7 및 도 6에 나타낸다.

표 7

동물	일											
	1	2	5	6	7	8	9	12	13	14	15	16
FOL-001 (서열번호 121, 60 nM)												
1	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	1	2	2	2.5	2.5	NA
2	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	1	2	2	2.5	2.5	NA
3	0	0	0	0	0	0	0.5	1	1	1	1	NA
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
5	0	0	0	0	0	0	0.5	1	1	1	1	NA
6	0	0	0	0	0	0	0.5	1	1	1	1	NA
평균	0	0	0.17	0.17	0.17	0.17	0.58	1.17	1.17	1.33	1.33	-

펩티드 FOL-001(서열번호 121)은 마우스에서 지연되었지만 검출가능한 모발 성장 효과를 생성하였고, 이것은 약 9일차에 명확하게 되었고 약 1.3의 점수에서 안정기(plateau)에 도달하였다.

#### 결론

본 발명의 상응하는 돌연변이된 펩티드 서열(FOL-004; 서열번호 5)과 비교하여, 대응하는(equivalent) 비-돌연

변이 야생형 서열은 FOL-004에서 관찰된 최대 효과의 50% 미만의 최대 효과로 모발 성장 자극의 지연된 개시를 보였다.

[0473] 따라서, 상기 예시적인 폴리펩티드는 대응하는 비-돌연변이 야생형 서열보다 훨씬 더 큰 효능을 나타낸다.

[0474] 실시예 D - 벗겨진 피부에서 성장기 유도의 생체 내 연구

[0475] **재료 및 방법**

[0476] 동물 및 처리는 실시예 B에 기술된 바와 같다.

[0477] 모든 동물은 16일차에 희생시켰다.

[0478] 멜라닌형성의 관찰

[0479] 실시예 B를 위한 모발 성장 평가의 기간의 완료 후에, 동물을 안락사시키고 등 피부를 내부 표면의 관찰을 위해 벗기고 제거하였다.

[0480] 조직학적 분석

[0481] 벗겨진 피부 절편을 실시예 A에 기재된 바와 같이 조직학적 분석을 위해 준비하였다. 그 후 피하조직의 모공 계수(follicle count) 및 피부 두께를 측정하였다.

[0482] **결과**

[0483] 결과를 하기 표 8 및 9에 요약한다.

[0484] **표 8**

[0485] 멜라닌형성의 관찰

그룹	피부색 (외부)	% 성장기 유도*	벗겨진 피부에서 검정색(16일차)	% 휴지기 유도**	모발 성장을 나타내는 동물의 수
Cx (60nM)	검정색 (5/5 동물)	100	3/5	60	5/5
FOL-004 (60nM)	검정색 (5/5 동물)	100	1/5	20	5/5
FOL-005 (60nM)	검정색 (5/5 동물)	100	3/5	60	5/5
비히클	분홍색 (4/5 동물)	20	1/5	20	1/5

[0486]

[0487] \* 분홍색으로부터 검정색으로 외부 피부색 변화에 관한 것임

[0488] \*\* 벗겨진 피부에서 검정색에 관한 것임



[0489] 표 9a (모든 동물)

그룹	고려된 동물의 수	평균 $\pm$ 표준 평균 오차 (sem)	
		피하 조직의 모공 계수 (개)	피부 두께
Cx (60nM)	5	22.20 $\pm$ 10.69	308.8 $\pm$ 21.94
FOL-004 (60nM)	5	6.20 $\pm$ 5.80	312.2 $\pm$ 15.60
FOL-005 (60nM)	5	34.80 $\pm$ 14.58	348.80 $\pm$ 40.05
비히클	4*	0 $\pm$ 0	246.5 $\pm$ 8.35

[0490]

[0491] \* 5번 동물은 현저한 이상치(outlier)인 것으로 확인되고( $p < 0.05$ , 그러브 검정(Grubb's test)) 따라서 분석에서 무시되었다.

[0492] 표 9b (휴지기의 동물만)

그룹	고려된 동물의 수	평균 $\pm$ 표준 평균 오차 (sem)	
		피하 조직의 모공 계수 (개)	피부 두께
Cx (60nM)	3/5	36.67 $\pm$ 10.69	308.8 $\pm$ 21.94
FOL-004 (60nM)	1/5	29 $\pm$ 5.8	312.2 $\pm$ 15.60
FOL-005 (60nM)	3/5	58 $\pm$ 14.58	348.80 $\pm$ 40.05
비히클	0/4*	0 $\pm$ 0	246.5 $\pm$ 8.35

[0493]

[0494] 모발 성장 주기는 3 단계로 이루어진다: 휴면하는 휴지기(C57BL/6 피부는 옅은 분홍색임), 활성 모발 성장 성장기(피부는 어두운 회색 또는 검정색이 됨), 및 마지막으로 퇴화기(모발 성장이 멈추고, 피부는 휴지기로 돌아가고, 옅은 분홍색으로 복귀됨).

[0495] 본 연구에서, 동물을 분홍색 피부(휴지기)로 미리 선별하고 테스트 폴리펩티드를 피하/국부 경로로 투여하였다. 우수한 모발 성장 촉진자(promoter)는 휴면하는 휴지기로부터 활성 성장기로의 전이, 따라서 밝은(light) 피부로부터 거무스름한(dark) 피부로의 전이를 촉발시킨다. 이러한 길은 착색은, 성장기 동안의 새로운 모발 성장을 위한 준비로, 모공 중 멜라닌의 축적(collection)으로부터 기인할 수 있다. 모공 멜라닌세포(melanocytes)의 멜라닌 합성은 성장기와 엄격하게 연관되어 있고, 퇴화기 동안에는 중단되고, 휴지기에는 없다. 따라서 우수한 모발 성장 촉진자는 등 피부의 흑변(blackening)의 원인이 된다. 종료 후, 동물의 등 피부를 필링(peeling)에 의해 잘라내고 그 벗겨진 피부를 뒤집어서 시각적 흑변에 의해 표시된 멜라닌형성의 유도에 대해 관찰하였다. 조직학적 분석은 모공의 수 및 피부 두께를 밝힌다. 우수한 모발 성장 촉진자는 피하 조직에서 모공의 수 및 피부 두께를 증가시킨다.

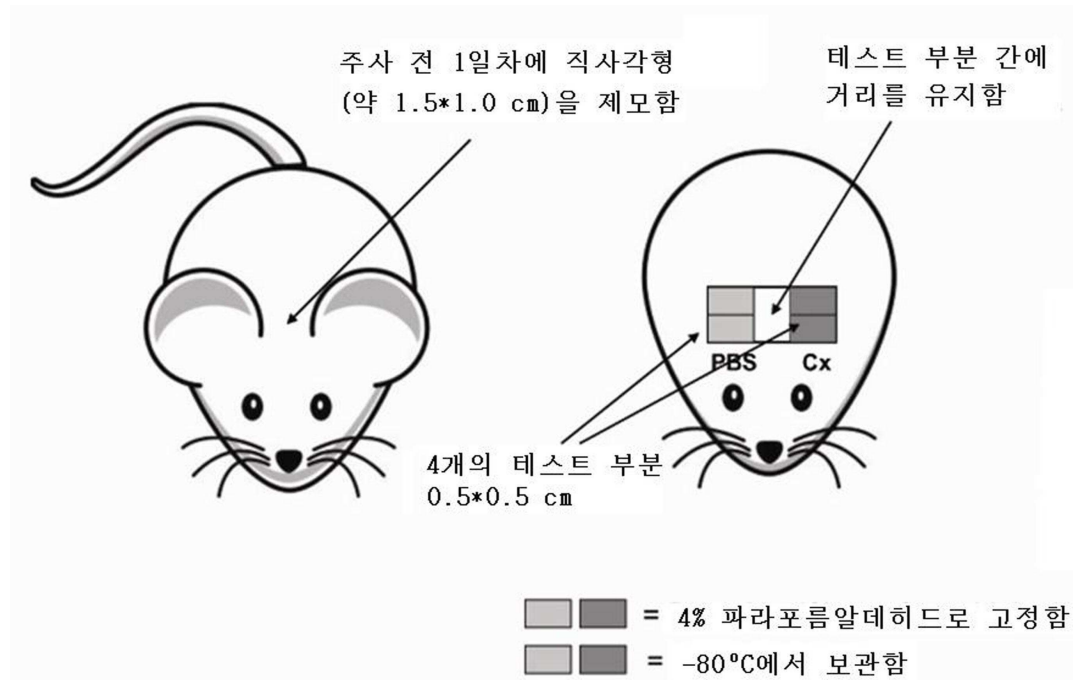
[0496] 본 연구에서, 세 개의 모든 테스트 폴리펩티드는 3회의 피하 주사 후 조밀한 모발 성장의 출현을 가져왔다(실시예 B 참조). 또한, 일부 동물에서, 모발의 완전한 성장의 다음에, 피부색이 퇴화기의 특징인 검정색으로부터 회색으로 분홍색으로 변하는 것을 또한 관찰하였다. 본 연구에서 수집된 벗겨진 피부는 멜라닌세포 격리로 인한 모발 성장 주기의 성장기(활성기)의 표시인, 흑반(black patch)을 나타냈다. 이 동물들에서, 조직학적 결과는 많은 수의 모공과 피부 두께의 증가를 나타냈다. 그러나 퇴화기가 일어났었던 일부 동물에서, 모발 코트(hair coat)는 온전함에도 불구하고, 벗겨진 피부는 분홍색으로 된 것이 확인되었다. 따라서, 이러한 벗겨진 피부 절편의 분석은 피하 조직의 모공의 부족, 그러나 여전히 피부 두께의 우수한 증가를 증명하였다.

[0497] 결론

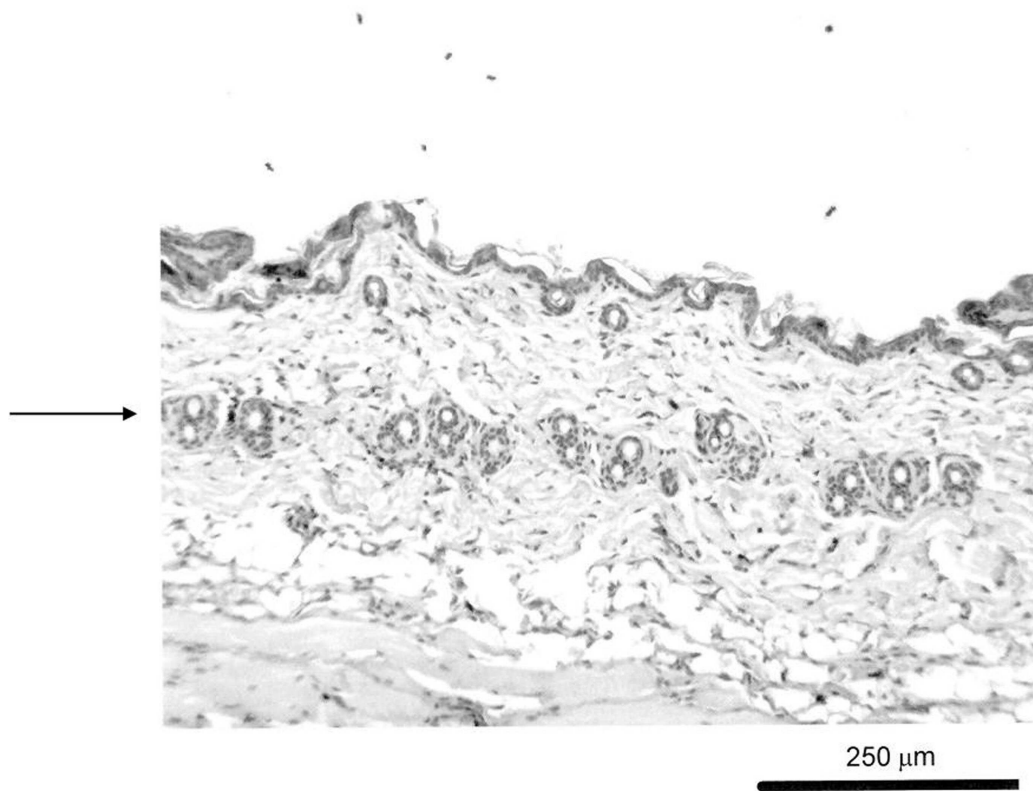
[0498] 본 발명의 예시적인 돌연변이 오스테오폰틴 폴리펩티드는 피하 조직에서 모공 수의 증가 및/또는 증가된 피부 두께에 의해 입증된 바와 같이, 성장기의 확연한 유도를 나타냈다.

도면

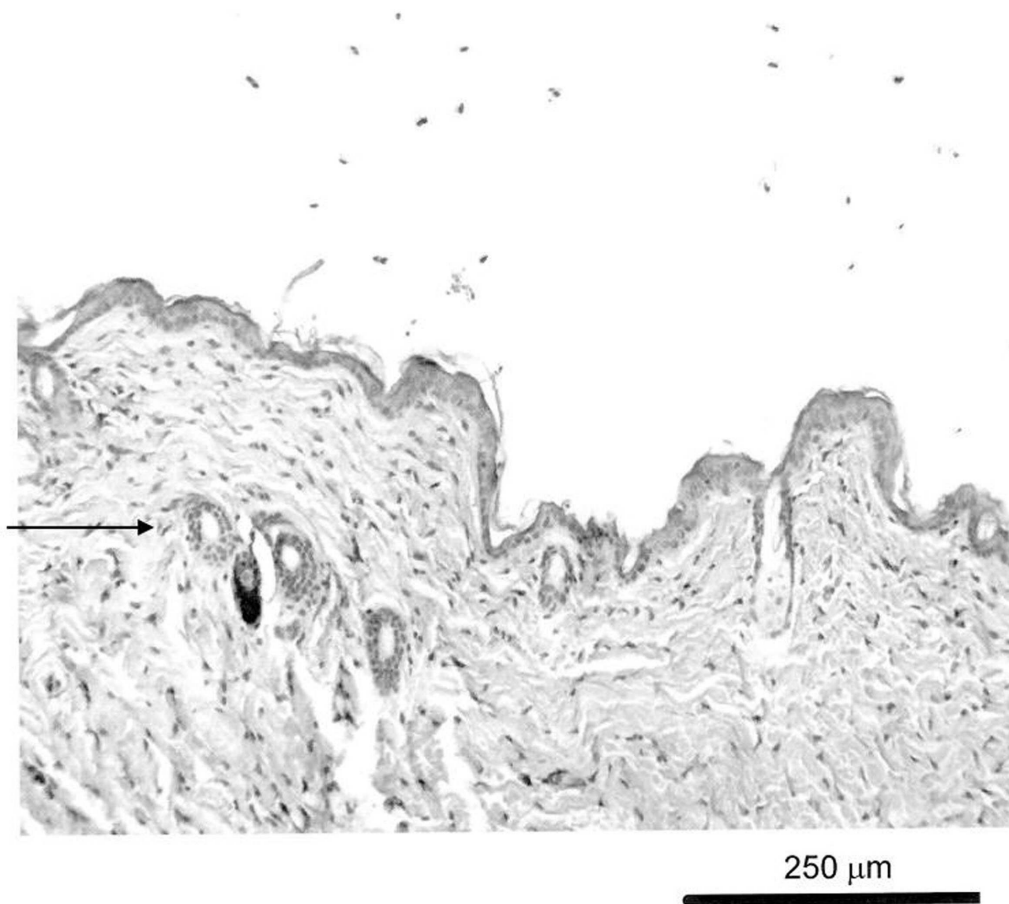
도면1



도면2



도면3



도면4a



도면4b



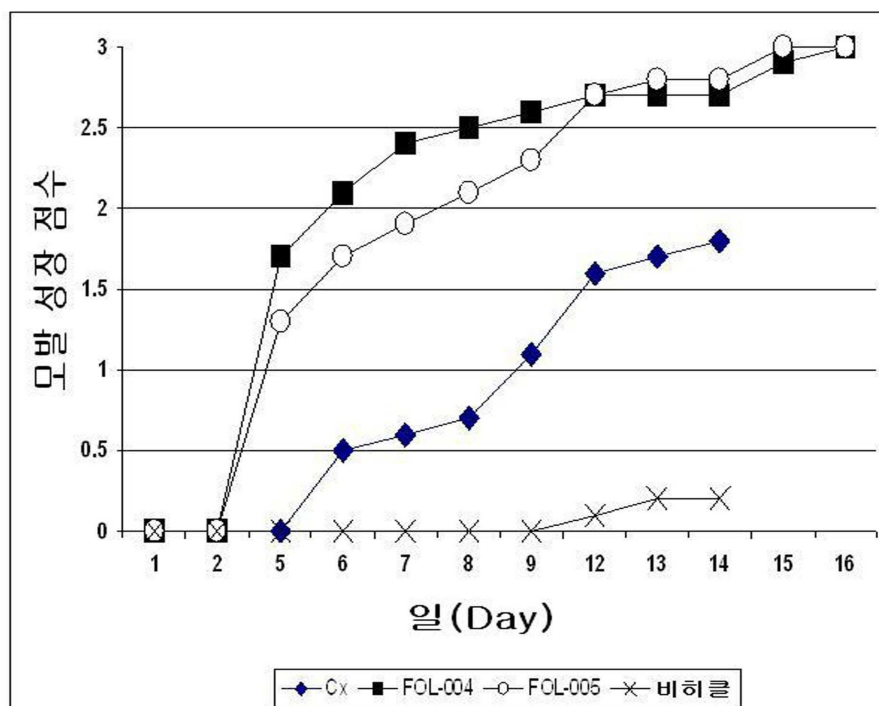
도면4c



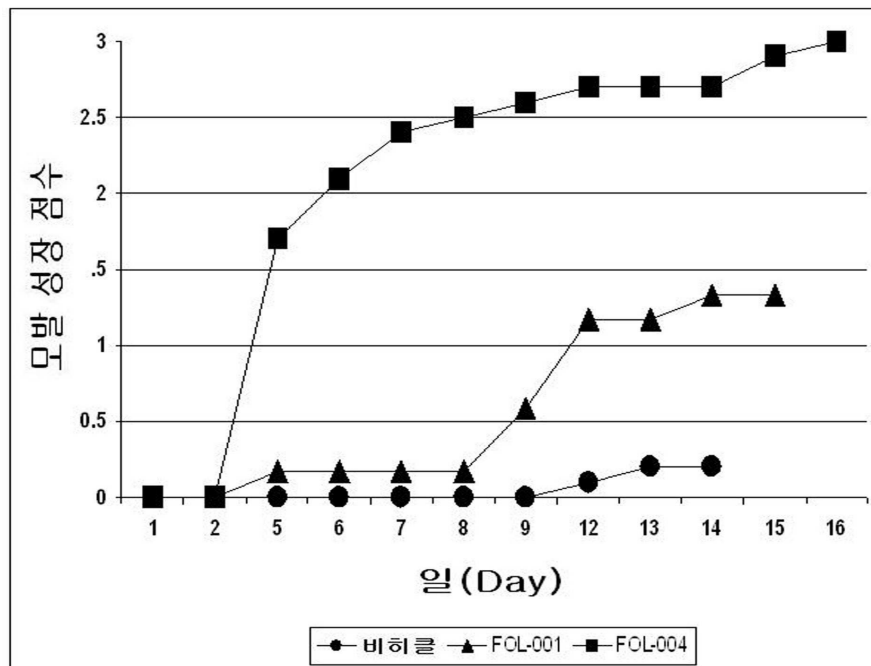
도면4d



도면5



도면6



### 서열 목록

- <110> FOLLICUM AB
- <120> Novel compositions and uses thereof
- <130> PM14-30385PCT
- <140> PCT/GB2012/051955
- <141> 2012-08-10
- <150> GB 1113770.0
- <151> 2011-08-10
- <160> 123
- <170> Kopatent In 2.0
- <210> 1
- <211> 293
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Modified osteopontin
- <400> 1

Met Arg Leu Ala Val Ile Cys Phe Cys Leu Phe Gly Ile Ala Ser Ser

1 5 10 15

Leu Pro Val Lys Val Thr Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Leu Tyr

20

25

30



Ser Leu His Pro Asp Pro Ile Ala Thr Trp Leu Val Pro Asp Pro Ser  
 35 40 45  
 Gln Lys Gln Asn Leu Leu Ala Pro Gln Asn Ala Val Ser Ser Glu Glu  
 50 55 60  
 Lys Asp Asp Phe Lys Gln Glu Thr Leu Pro Ser Asn Ser Asn Glu Ser  
 65 70 75 80  
 His Asp His Met Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Gly Asp  
 85 90 95  
  
 His Ala Glu Ser Glu Asp Ser Val Asp Ser Asp Glu Ser Asp Glu Ser  
 100 105 110  
 His His Ser Asp Glu Ser Asp Glu Thr Val Thr Ala Ser Thr Gln Ala  
 115 120 125  
 Asp Thr Phe Thr Pro Ile Val Pro Thr Val Asp Val Pro Asn Gly Asp  
 130 135 140  
 Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Arg Ser Phe Gln Val  
 145 150 155 160  
 Ser Asp Glu Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Leu Thr Ser His  
  
 165 170 175  
 Met Lys Ser Gly Glu Ser Lys Glu Ser Leu Asp Val Ile Pro Val Ala  
 180 185 190  
 Gln Leu Leu Ser Met Pro Ser Asp Gln Asp Asn Asn Gly Lys Gly Ser  
 195 200 205  
 His Glu Ser Ser Gln Leu Asp Glu Pro Ser Leu Glu Thr His Arg Leu  
 210 215 220  
 Glu His Ser Lys Glu Ser Gln Glu Ser Ala Asp Gln Ser Asp Val Ile  
 225 230 235 240  
  
 Asp Ser Gln Ala Ser Ser Lys Ala Ser Leu Glu His Gln Ser His Lys  
 245 250 255  
 Phe His Ser His Lys Asp Lys Leu Val Leu Asp Pro Lys Ser Lys Glu  
 260 265 270  
 Asp Asp Arg Tyr Leu Lys Phe Arg Ile Ser His Glu Leu Glu Ser Ser  
 275 280 285

Ser Ser Glu Val Asn

290

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Inactivated RGD domain

<400> 2

Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 3

<211> 299

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified osteopontin

<400> 3

Met Arg Ile Ala Val Ile Cys Phe Cys Leu Leu Gly Ile Thr Cys Ala

1 5 10 15

Ile Pro Val Lys Gln Ala Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Gln Leu

20 25 30

Tyr Asn Lys Tyr Pro Asp Ala Val Ala Thr Trp Leu Asn Pro Asp Pro

35 40 45

Ser Gln Lys Gln Asn Leu Leu Ala Pro Gln Thr Leu Pro Ser Lys Ser

50 55 60

Asn Glu Ser His Asp His Met Asp Asp Met Asp Asp Glu Asp Asp Asp

65 70 75 80

Asp His Val Asp Ser Gln Asp Ser Ile Asp Ser Asn Asp Ser Asp Asp

85 90 95

Val Asp Asp Thr Asp Asp Ser His Gln Ser Asp Glu Ser His His Ser

100 105 110

Asp Glu Ser Asp Glu Leu Val Thr Asp Phe Pro Thr Asp Leu Pro Ala

115 120 125

Thr Glu Val Phe Thr Pro Val Val Pro Thr Val Asp Thr Tyr Asp Gly

130

135

140

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Lys Lys Phe Arg

145

150

155

160

Arg Pro Asp Ile Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Ile Thr Ser

165

170

175

His Met Glu Ser Glu Glu Leu Asn Gly Ala Tyr Lys Ala Ile Pro Val

180

185

190

Ala Gln Asp Leu Asn Ala Pro Ser Asp Trp Asp Ser Arg Gly Lys Asp

195

200

205

Ser Tyr Glu Thr Ser Gln Leu Asp Asp Gln Ser Ala Glu Thr His Ser

210

215

220

His Lys Gln Ser Arg Leu Tyr Lys Arg Lys Ala Asn Asp Glu Ser Asn

225

230

235

240

Glu His Ser Asp Val Ile Asp Ser Gln Glu Leu Ser Lys Val Ser Arg

245

250

255

Glu Phe His Ser His Glu Phe His Ser His Glu Asp Met Leu Val Val

260

265

270

Asp Pro Lys Ser Lys Glu Glu Asp Lys His Leu Lys Phe Arg Ile Ser

275

280

285

His Glu Leu Asp Ser Ala Ser Ser Glu Val Asn

290

295

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Inactivated RGD domain

<400> 4

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser

1

5

10

<210> 5

<211> 15

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 15-amino acid peptide (FOL-004)  
 <400> 5  
 Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg  
 1 5 10 15

<210> 6  
 <211> 15

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 15-amino acid peptide  
 <400> 6  
 Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser  
 1 5 10 15

<210> 7  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 14-amino acid peptide  
 <400> 7

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu  
 1 5 10

<210> 8  
 <211> 14

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 14-amino acid peptide  
 <400> 8  
 Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg  
 1 5 10

<210> 9

<211> 14  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 14-amino acid peptide

<400> 9

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 10

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 11

Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu

1 5 10

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 12

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1 5 10

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 13

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 14

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr

1 5 10

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 15

Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly

1 5 10

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 16

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu

1 5 10

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 17

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1	5	10
<210>	18	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Preferred 12-amino acid peptide	
<400>	18	

Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1	5	10
<210>	19	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Preferred 11-amino acid peptide	
<400>	19	

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala

1	5	10
<210>	20	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Preferred 11-amino acid peptide	
<400>	20	

Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr

1	5	10
<210>	21	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Preferred 11-amino acid peptide	
<400>	21	

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly



1	5	10
<210>	22	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> Preferred 11-amino acid peptide

<400> 22

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu

1	5	10
---	---	----

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 11-amino acid peptide

<400> 23

Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1	5	10
---	---	----

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 11-amino acid peptide

<400> 24

Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide

<400> 25

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu

1	5	10
---	---	----

<210> 26  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 26  
 Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala  
 1 5 10

<210> 27  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 27  
 Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 28  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 28  
 Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 29  
 Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu  
 1 5 10  
 <210> 30

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 30

Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg  
 1 5 10

<210> 31  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 31

Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 32  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 9-amino acid peptide  
 <400> 32

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser

1 5  
 <210> 33  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 9-amino acid peptide  
 <400> 33

Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu

1 5  
 <210> 34  
 <211> 9  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 34

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala

1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 35

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 36

Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 37

Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 38

Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 39

Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 40

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 41

Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser

1 5

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 42

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu

1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 43

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala

1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 44

Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr

1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 45

Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly

1 5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 46

Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu

1 5  
 <210> 47  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 8-amino acid peptide  
 <400> 47  
 Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1 5  
 <210> 48  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 48  
 Val Asp Val Pro Asn Gly Asp

1 5  
 <210> 49  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 49  
 Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile

1 5  
 <210> 50  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 50  
 Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser

1 5



<210> 51  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 51  
 Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu  
 1 5  
 <210> 52  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 52  
 Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala  
 1 5  
 <210> 53  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 53  
 Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr  
 1 5  
 <210> 54  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 54  
 Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly  
 1 5  
 <210> 55  
 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 7-amino acid peptide

<400> 55

Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu

1 5

<210> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 56

Asp Val Pro Asn Gly Asp

1 5

<210> 57

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 57

Val Pro Asn Gly Asp Ile

1 5

<210> 58

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 58

Pro Asn Gly Asp Ile Ser

1 5

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 59

Asn Gly Asp Ile Ser Leu

1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 60

Gly Asp Ile Ser Leu Ala

1 5

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 61

Asp Ile Ser Leu Ala Tyr

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 62

Ile Ser Leu Ala Tyr Gly

1 5

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 15-amino acid peptide

<400> 63

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1 5 10 15

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 15-amino acid peptide

<400> 64

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Ser

1 5 10 15

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 14-amino acid peptide

<400> 65

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5 10

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 14-amino acid peptide

<400> 66

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1 5 10

<210> 67

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 14-amino acid peptide

<400> 67

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 68

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1 5 10

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 69

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5 10

<210> 70

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 70

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1 5 10

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 13-amino acid peptide

<400> 71

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser

1	5	10
<210>	72	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 72

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 73

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 73

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1	5	10
---	---	----

<210> 74

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 74

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1	5	10
---	---	----

<210> 75

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 12-amino acid peptide

<400> 75

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1	5	10
---	---	----

<210> 76  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 12-amino acid peptide  
 <400> 76  
 Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 77  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 11-amino acid peptide  
 <400> 77  
 Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val

1	5	10
---	---	----

<210> 78  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 11-amino acid peptide  
 <400> 78  
 Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 79  
  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 11-amino acid peptide  
 <400> 79

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1	5	10
---	---	----

<210> 80

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 11-amino acid peptide  
 <400> 80

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5 10

<210> 81  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 11-amino acid peptide  
 <400> 81

Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1 5 10

<210> 82  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 11-amino acid peptide  
 <400> 82

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 83  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 83

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val

1 5 10

<210> 84  
 <211> 10



<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 10-amino acid peptide  
 <400> 84

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val

1 5 10

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide

<400> 85

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr

1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide

<400> 86

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide

<400> 87

Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide

<400> 88

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1 5 10

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 10-amino acid peptide

<400> 89

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 90

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 91

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 92

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 93

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr

1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 94

Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 95

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 96

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 9-amino acid peptide

<400> 97

Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 98

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile

1 5

<210> 99

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 99

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser

1 5

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 100

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val

1 5

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 101

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val

1 5

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 102

Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr

1 5

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 103

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1 5

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 8-amino acid peptide

<400> 104

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5

<210> 105  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 8-amino acid peptide  
 <400> 105  
 Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg  
 1 5  
 <210> 106  
 <211> 7  
  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 106  
 Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp  
 1 5  
 <210> 107  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 107  
 Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile  
 1 5  
 <210> 108  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 108  
 Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser  
  
 1 5  
 <210> 109

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 109

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val

1 5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 7-amino acid peptide

<400> 110

Asp Gly Asp Ile Ser Val Val

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 7-amino acid peptide

<400> 111

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr

1 5

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 7-amino acid peptide

<400> 112

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1 5

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Preferred 7-amino acid peptide  
 <400> 113

Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5

<210> 114

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide  
 <400> 114

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp

1 5

<210> 115

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide  
 <400> 115

Thr Tyr Asp Gly Asp Ile

1 5

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide  
 <400> 116

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser

1 5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 117

Asp Gly Asp Ile Ser Val

1 5

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 118

Gly Asp Ile Ser Val Val

1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 119

Asp Ile Ser Val Val Tyr

1 5

<210> 120

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred 6-amino acid peptide

<400> 120

Ile Ser Val Val Tyr Gly

1 5

<210> 121

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FOL-001

<400> 121

Val Asp Val Pro Asn Gly Arg Gly Asp Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1 5 10 15

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Arg Gly Asp Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1 5