(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월29일
(11) 등록번호 10-1862291
(24) 등록일자 2018년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/17 (2006.01) *A61K 38/21* (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7029996
(22) 출원일자(국제) 2012년04월12일
심사청구일자 2016년05월09일
(85) 번역문제출일자 2013년11월12일
(65) 공개번호 10-2014-0063517
(43) 공개일자 2014년05월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/033368
(87) 국제공개번호 WO 2012/142320
국제공개일자 2012년10월18일
(30) 우선권주장
61/474,370 2011년04월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20100158968 A1*
WO2009085191 A2
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
모레 매트릭스 인코포레이티드
미국 뉴저지주 모리스타운 매디슨 에비뉴 55 슈트 400 (우: 07960)
(72) 발명자
랜더, 신시아
미국 뉴저지 멘드햄 힐탑 로드 30 (우: 07945)
브로피, 콜린
미국 테네시주 네시빌 아이비 스트리트 6385 (우: 37209)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

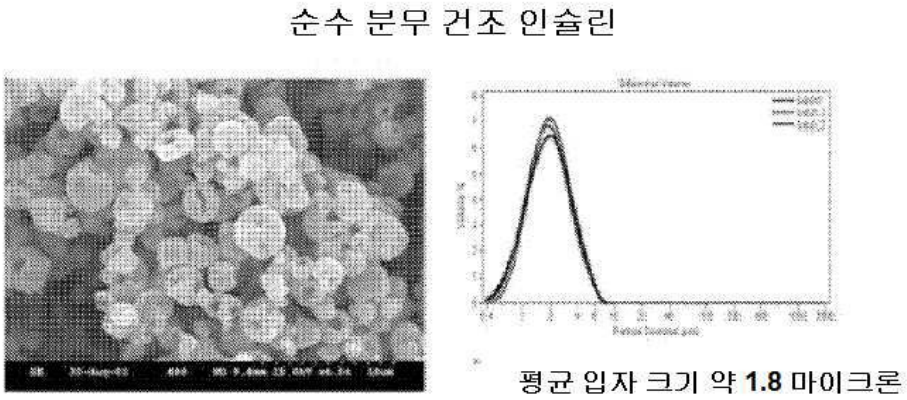
전체 청구항 수 : 총 78 항 심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 **이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 과정을 예방하거나 치료하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

기재된 본 발명은 피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 병리 과정을 예방하거나 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)을 갖는 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도 - 도1



명 세 서

청구범위

청구항 1

피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 약학적 조성물이 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고,

상기 치료량이 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이고,

상기 질병 또는 질환이 간질성 폐 질환, 폐섬유증, 급성 폐 손상(ALI), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 방사선-유발 섬유증, 또는 이식거부이고,

상기 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3)의 폴리펩티드; 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4)의 폴리펩티드; 및 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7)의 폴리펩티드로 구성되는 군으로부터 선택된, 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 질병 또는 질환이 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)인 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 질병 또는 질환이 방사선-유발 섬유증인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 질병 또는 질환이 이식거부인 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 조직이 폐 조직인 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 질병 또는 질환이 간질성 폐 질환인 약학적 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 질병 또는 질환이 폐섬유증인 약학적 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서, 폐섬유증이 특발성 폐섬유증인 약학적 조성물.

청구항 9

제 7항에 있어서, 폐섬유증이 블레오마이신의 투여로부터 발생하는 약학적 조성물.

청구항 10

제 7항에 있어서, 폐섬유증이 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 흡연, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생하는 약학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1항에 있어서, 질병 또는 질환이 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개되는 약학적 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 조직 내의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착이 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비해 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 15

제 7항에 있어서, 폐섬유증이 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 약학적 조성물이 기관내, 비경구, 정맥내, 또는 복막내 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

제 1항에 있어서, 약학적 조성물이 기관내 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 18

제 1항에 있어서, 약학적 조성물이 단일 용량으로서 1회 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 19

제 1항에 있어서, 약학적 조성물이 일정 기간에 걸쳐 복수의 용량으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 일정 기간이 1일, 1주, 1개월, 1개월, 1년, 또는 이들의 배수인 약학적 조성물.

청구항 21

제 1항에 있어서, 약학적 조성물이 매월 적어도 1회, 매주 적어도 1회, 또는 매일 적어도 1회 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 22

제 1항에 있어서, 약학적 조성물이 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 추가 치료제가 정제된 소 유형 V 콜라겐, IL-13 수용체 길항제, 단백질 티로신 키나제 억제제, 내피 수용체 길항제, 이중 엔도텔린 수용체 길항제, 프로스타사이클린 유사체, 항-CTGF 모노클로날 항체, 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성), AB0024, 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체, c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제, 피르페니돈(pirfenidone), IFN-γ1b, 3개 모두의 TGF-β 아이소형(isoform)에 대한 범-중화(pan-neutralizing) IgG4 인간 항체, TGF-β 활성화 억제제, 재조합 인간 펜트락신-2(Pentraxin-2) 단백질(rhPTX-2), 이특이적 IL-4/IL-13 항체, 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체, N-아세틸시

스테인, 실데나필(sildenafil), 종양 괴사 인자(TNF) 길항제(에타너셉트(etanercept)), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 24

제 22항에 있어서, 추가 치료제가 프레드니손(prednisone), 부데소니드(budesonide), 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate), 플루티카손 푸로에이트(fluticasone furoate), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 글루코코르티코이드인 약학적 조성물.

청구항 25

제 22항에 있어서, 추가 치료제가 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, 단기-작용 β2-효능제, 및 장기-작용 β2-효능제, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 기관지확장제인 약학적 조성물.

청구항 26

제 22항에 있어서, 추가 치료제가 진통제인 약학적 조성물.

청구항 27

제 22항에 있어서, 추가 치료제가 항-감염제인 약학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

제 1항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 30

제 1항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

제 1항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

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

제 1항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드가 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드가 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이고, 제 1 폴리펩티드가 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 48

제 1항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드가 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드가 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이고, 제 1 폴리펩티드가 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 49

제 1항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드가 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드가 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이고, 제 1 폴리펩티드가 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 50

제 1항에 있어서, 담체가 조절 방출 담체, 지연 방출 담체, 지속 방출 담체, 및 장기간 방출 담체로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 51

제 1항에 있어서, 약학적 조성물이 건조 분말 형태인 약학적 조성물.

청구항 52

제 51항에 있어서, 건조 분말이 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD)을 갖는 미세입자를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 53

제 1항에 있어서, 치료량의 약학적 조성물이 흡입 장치를 통해 투여되는 약학적 조성물.

청구항 54

제 53항에 있어서, 흡입 장치가 네뷸라이저(nebulizer)인 약학적 조성물.

청구항 55

제 53항에 있어서, 흡입 장치가 계량-용량 흡입기(metered-dose inhaler, MDI)인 약학적 조성물.

청구항 56

제 53항에 있어서, 흡입 장치가 건조 분말 흡입기(DPI)인 약학적 조성물.

청구항 57

제 53항에 있어서, 흡입 장치가 건조 분말 네뷸라이저인 약학적 조성물.

청구항 58

피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 약학적 조성물이 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고,

상기 치료량이 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이고,

상기 질병 또는 질환이 간질성 폐 질환, 폐섬유증, 급성 폐 손상(ALI), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 방사선-유발 섬유증, 또는 이식거부이고,

상기 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3)의 폴리펩티드; 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4)의 폴리펩티드; 및 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7)의 폴리펩티드로 구성되는 군으로부터 선택된, 약학적 조성물.

청구항 59

제 58항에 있어서, 질병 또는 질환이 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)인 약학적 조성물.

청구항 60

제 58항에 있어서, 질병 또는 질환이 방사선-유발 섬유증인 약학적 조성물.

청구항 61

제 58항에 있어서, 질병 또는 질환이 이식거부인 약학적 조성물.

청구항 62

제 58항에 있어서, 조직이 폐 조직인 약학적 조성물.

청구항 63

제 58항에 있어서, 질병 또는 질환이 간질성 폐 질환인 약학적 조성물.

청구항 64

제 58항에 있어서, 질병 또는 질환이 폐섬유증인 약학적 조성물.

청구항 65

제 64항에 있어서, 폐섬유증이 특발성 폐섬유증인 약학적 조성물.

청구항 66

제 64항에 있어서, 폐섬유증이 블레오마이신의 투여에 의해 야기되는 약학적 조성물.

청구항 67

제 64항에 있어서, 폐섬유증이 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 흡연, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생하는 약학적 조성물.

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

제 58항에 있어서, 질병 또는 질환이 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개되는 약학적 조성물.

청구항 71

제 58항에 있어서, 조직 내의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착이 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비해 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 72

제 64항에 있어서, 폐섬유증이 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 73

제 58항에 있어서, 약학적 조성물이 기관내, 비경구, 정맥내, 또는 복막내 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 74

제 58항에 있어서, 약학적 조성물이 기관내 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 75

제 58항에 있어서, 약학적 조성물이 단일 용량으로서 1회 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 76

제 58항에 있어서, 약학적 조성물이 일정 기간에 걸쳐 복수의 용량으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 77

제 76항에 있어서, 일정 기간이 1일, 1주, 1개월, 1개월, 1년, 또는 이들의 배수인 약학적 조성물.

청구항 78

제 58항에 있어서, 약학적 조성물이 매월 적어도 1회, 매주 적어도 1회, 또는 매일 적어도 1회 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 79

제 58항에 있어서, 약학적 조성물이 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 80

제 79항에 있어서, 추가 치료제가 정제된 소 유형 V 콜라겐, IL-13 수용체 길항제, 단백질 티로신 키나제 억제제, 내피 수용체 길항제, 이중 엔도텔린 수용체 길항제, 프로스타사이클린 유사체, 항-CTGF 모노클로날 항체, 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성), AB0024, 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체, c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제, 피르페니돈, IFN-γ1b, 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화 IgG4 인간 항체, TGF-β 활성화 억제제, 재조합 인간 펜트락신-2 단백질(rhPTX-2), 이특이적 IL-4/IL-13 항체, 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체, N-아세틸시스테인, 실데나필, 종양 괴사 인자(TNF) 길항제(에타너셉트), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 81

제 79항에 있어서, 추가 치료제가 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 글루코코르티코이드인 약학적 조성물.

청구항 82

제 79항에 있어서, 추가 치료제가 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, 단기-작용 β2-효능제, 및 장기-작용 β2-효능제, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 기관지확장제인 약학적 조성물.

청구항 83

제 79항에 있어서, 추가 치료제가 진통제인 약학적 조성물.

청구항 84

제 79항에 있어서, 추가 치료제가 항-감염제인 약학적 조성물.

청구항 85

삭제

청구항 86

제 58항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 87

제 58항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 아미노산 서열

KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

제 58항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

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

제 58항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드가 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드가 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이고, 제 1 폴리펩티드가 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 105

제 58항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드가 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드가 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이고, 제 1 폴리펩티드가 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 106

제 58항에 있어서, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물이 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드가 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드가 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이고, 제 1 폴리펩티드가 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드인 약학적 조성물.

청구항 107

제 58항에 있어서, 담체가 조절 방출 담체, 지연 방출 담체, 지속 방출 담체, 및 장기간 방출 담체로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 108

제 58항에 있어서, 약학적 조성물이 건조 분말 형태인 약학적 조성물.

청구항 109

제 108항에 있어서, 건조 분말이 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 110

제 58항에 있어서, 치료량의 약학적 조성물이 흡입 장치를 통해 투여되는 약학적 조성물.

청구항 111

제 110항에 있어서, 흡입 장치가 네뷸라이저인 약학적 조성물.

청구항 112

제 110항에 있어서, 흡입 장치가 계량-용량 흡입기(MDI)인 약학적 조성물.

청구항 113

제 110항에 있어서, 흡입 장치가 건조 분말 흡입기(DPI)인 약학적 조성물.

청구항 114

제 110항에 있어서, 흡입 장치가 건조 분말 네뷸라이저인 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 전후 참조**

[0002] 본 출원은 전체 내용이 참조로서 본원에 포함되는, "COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING AIRWAY OR LUNG TISSUE DISEASES"를 표제로 하는 미국 가출원 번호 61/474,370호(2011년 4월 12일에 출원됨)의 우선권의 이익을 주장한다.

[0003] **미국 정부 기금의 진술**

[0004] 기재된 본 발명은 Moerae Matrix, LLC.사에 대한 중소기업 혁신 조사(Small Business Innovation Research, SBIR) 조성금으로부터의 정부 지원에 의해 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에서 특정한 권리를 갖는다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 발명은 세포 및 분자 생물학, 폴리펩티드, 및 치료적 사용 방법의 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

[0008] **1. 상처 치유 및 섬유증의 메커니즘**

[0009] 용어 "상처 치유"는 신체가 이의 조직 중 임의의 조직에 대한 외상, 특히 물리적 수단에 의해 야기되고 연속성의 중단을 갖는 외상을 복구하는 과정을 나타낸다.

[0010] 상처-치유 반응은 종종 3개의 별개의 단계인 손상, 염증 및 복구를 갖는 것으로 기재된다. 일반적으로, 신체는 유기체의 건강 및 온전성을 유지시키는데 중요한 염증 반응으로 손상에 반응한다. 그러나, 이에 실패하는 경우, 이는 조직 파괴를 발생시킬 수 있다.

[0011] **단계 I: 손상**

[0012] 자가면역 또는 알레르기 반응, 환경 입자, 감염 또는 기계적 손상을 포함하나 이에 제한되지는 않는 요인에 의해 야기된 손상은 종종 정상 조직 구조를 파괴시켜, 치유 반응을 개시시킨다. 손상된 상피 및 내피 세포는 장벽 기능 및 온전성을 유지시키고 혈액 손실을 방지하기 위해 각각 대체되어야 한다. 내피 세포의 급성 손상은 염증성 매개체의 방출 및 항-섬유소용해 응고 캐스케이드(cascade)의 개시, 혈소판 및 섬유소-풍부 혈병을 이용한 손상된 혈관의 일시적인 플러깅(plugging)을 발생시킨다. 예를 들어, 특발성 폐섬유증(IPF) 환자로부터의 폐 균질액, 상피 세포 또는 기관지폐포 세척액은 만성폐쇄폐병(COPD) 및 대조군 환자에 비해 더 큰 수준의 혈소판-분화 인자, X-box-결합 단백질-1을 함유하며, 이는 혈병-형성 반응이 지속적으로 활성화되는 것을 암시한다. 또한, 트롬빈(섬유소원을 섬유소로 전환시키는데 필요한 세린 프로테아제)이 또한 여러 폐 섬유화 질환의 폐 및 폐포내 공간 내에서 용이하게 검출되며, 이는 추가로 응고 경로의 활성화를 입증한다. 트롬빈은 또한 섬유모세포를 직접적으로 활성화시키고, 증식을 증가시키고, 콜라겐-생성 근섬유모세포로의 섬유모세포 분화를 촉진시킬 수 있다. 기도 상피, 특히 폐포의 폐포세포에 대한 손상은 유사한 항-섬유소용해 캐스케이드를 발생시킬 수 있고, 간질 부종, 급성 염증 영역 및 기저막으로부터의 상피의 분리를 발생시킬 수 있다.

[0013] 혈소판 동원, 탈과립 및 혈병 형성은 증가된 투과성을 갖는 혈관수축의 단계로 신속히 진행되어, 혈관외유출(모세혈관으로부터 모세혈관 주위의 조직으로의 백혈구 세포의 이동) 및 손상된 부위로의 백혈구의 직접 동원을 가능케 한다. 실질 조직의 상피 및 내피 아래에 존재하는 세포외 기질을 형성하는 기저막은 손상된 조직으로의 직접적 접근을 방해한다. 상기 물리적 장벽을 붕괴시키기 위해, 기질 금속단백분해효소(MMP)로도 언급되는 아연-의존성 엔도펩티다제는 하나 이상의 세포외 기질 구성물을 분해하여, 손상된 부위로의 및 손상된 부위로부터의 세포의 혈관외유출을 가능케 한다. 특히, MMP-2(젤라틴분해효소 A, 타입 N 콜라겐분해효소) 및 MMP-9(젤라틴분해효소 B, 타입 IV 콜라겐분해효소)는 기저막의 중요한 두 구성성분인 타입 N 콜라겐 및 젤라틴을 분해한다. 최근의 연구에서 MMP-2 및 MMP-9가 상향조절되는 것이 밝혀졌고, 이는 조직-파괴 및 재생 과정이 섬유화 질환에서 통상적인 것을 강조한다. MMP의 활성은 전사 조절, 효소전구체 조절, 및 MMP의 특이적 조직 억제제를 포함하는 여러 메커니즘에 의해 조절된다. MMP와 다양한 억제 메커니즘 사이의 균형은 염증을 조절할 수 있고, 치유 반응 동안 침착되는 콜라겐의 순수량(net amount)을 결정할 수 있다.

[0014] 알레르기 기도 염증의 모델을 이용하고, MMP-2 $^{-/-}$, MMP-9 $^{-/-}$ 및 MMP-2 $^{-/-}$ MMP-9 $^{-/-}$ 이중 넉아웃(double knockout) 마우스를 이용하여 리모델링된 이전의 연구는 MMP-2 및 MMP-9가 염증이 발생한 조직의 외부로의 및 공간(airspace)으로의 염증 세포의 성공적인 배출 및 청소에 필요한 것을 나타내었다. 상기 MMP의 부재하에서, 세포는 폐의 실질 내에 트래핑(trapping)되었고, 공간으로 이동할 수 없었으며, 이는 치명적인 질식을 발생시켰다.

[0015] **단계 II: 염증**

[0016] 조직 손상 부위로의 접근이 달성된 후, 케모카인 구배는 염증 세포를 동원한다. 호중구, 호산구, 림프구, 및 대식세포가 식세포에 의해 청소되는 세포 조직파편 및 괴사 영역과 함께 급성 손상 부위에서 관찰된다.

[0017] 염증성 사이토카인 및 케모카인을 제공하는 호산구, 호중구, 림프구, 및 대식세포의 초기 동원은 국소 TGF-β 및 IL-13 축적의 원인이 될 수 있다. 최초 손상 및 염증성 세포의 웨이브 후, 염증성 세포의 후기-단계 동원은 포식작용, 세포 조직파편 청소, 및 과도한 세포 증식 조절을 도울 수 있고, 이와 함께 정상 치유에 기여할 수 있다. 후기-단계 염증은 항-섬유화 역할을 제공할 수 있고, 상처-치유 반응의 성공적인 해법에 필요할 수 있다. 예를 들어, 섬유모세포 청소를 돕는 포식 대식세포에 더하여 국소 케모카인 생성 및 TGF-β를 억제하는 IL-10-분비 조절 T 세포에서 풍부한 후기-단계 염증성 프로파일은 과도한 섬유모세포 활성화를 방지할 수 있다.

[0018] 손상 또는 병원체의 특성은 종종 잇따라 발생하는 염증 반응의 특성을 지정한다. 예를 들어, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP)과 같은 외인성 자극은 병원체 인지 수용체, 예를 들어, toll-유사 수용체 및 NOD-유사 수용체(염증 및 아폽토시스 반응의 조절에서 다양한 기능을 갖는 세포질 단백질)에 의해 인지되고, 침범 병원체에 대한 선천 세포의 반응에 영향을 미친다. 내인성의 위험 신호가 또한 국소 선천 세포에 영향을 미칠 수 있고, 염증 캐스케이드를 조직화시킬 수 있다.

[0019] 염증 반응의 특성은 상재 조직 세포 및 잇따라 발생하는 염증 세포에 크게 영향을 미친다. 염증 세포 자체는 또한 케모카인, 사이토카인, 및 성장인자의 분비를 통해 추가 염증을 증식시킨다. 다양한 조건에서 활성화되는 유전자의 특정 그룹을 갖는 많은 사이토카인이 상처-치유 및 섬유화 반응 전체에 걸쳐 수반된다. 예를 들어, 천식에서의 만성 알레르기 기도 질병은 상승된 타입-2 헬퍼 T 세포(Th_2) 관련 사이토카인 프로파일(인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-5(IL-5), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-13(IL-13), 및 인터루킨-9(IL-9)을 포함하나, 이에 제한되지는 않음)과 통상적으로 관련되는 반면, 만성폐쇄폐병 및 섬유화 폐 질환(예를 들어, 특발성 폐섬유증) 환자에는 전염증성 사이토카인 프로파일(인터루킨-1 알파(IL-1α), 인터루킨-1 베타(IL-1β), 인터루킨-6(IL-6), 종양 괴사 인자 알파(TNF-α), 전환 성장인자 베타(TGF-β), 및 혈소판-유래 성장인자(PDGF)를 포함하나, 이에 제한되지는 않음)이 더욱 빈번히 존재한다. 이들 사이토카인 각각은 유의한 섬유화전 활성, 동원을 통한 작용, 섬유모세포, 대식세포 및 근섬유모세포의 활성화 및 증식을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0020] **단계 III: 조직 복구 및 수축**

[0021] 상처 치유의 마지막 단계는 섬유소(중합되어 상처 부위 위에 혈병을 형성하는 "망(mesh)"을 형성하는 섬유성 단백질)-풍부 스캐폴드 형성에 의해 유도되는 조직화된 세포 재편, 상처 수축, 봉합 및 재상피화로 구성된다. 상처 복구의 상기 단계와 관련된 과정들을 설명하는 광범위한 대다수의 연구는 피부 상처 연구 및 시험관내 시스템으로부터 유래된다.

[0022] 근섬유모세포-유래 콜라겐 및 평활근 액틴(α-SMA)이 대식세포, 혈소판, 및 섬유소 스캐폴드를 형성하는 섬유모세포-유래 섬유결합소와 함께 임시 세포외 기질을 형성한다. 집합적으로, 이들 구조는 통상적으로 육아 조직으로 언급된다. 특발성 폐섬유증 환자로부터 분리된 일차 섬유모세포 또는 폐포 대식세포는 대조군 섬유모세포보다 현저하게 더 많은 섬유결합소 및 α-SMA를 생성하며, 이는 증가된 섬유모세포 활성화 상태를 나타낸다. 스테로이드 치료를 받는 IPF 환자가 치료 받지 않은 IPF 환자와 유사한 상승된 수준의 대식세포-유래 섬유결합소를 갖는 것이 보고되었다. 따라서, 스테로이드 내성 IL-13-매개 근섬유모세포 분화와 유사하게, 대식세포-유래 섬유결합소 방출은 또한 스테로이드 치료에 대해 내성이 있는 것으로 보이며, 이는 스테로이드 치료가 효과가 없을 수 있는 또 다른 이유를 제공한다. 동물 모델로부터, 섬유결합소의 나머지 타입 III 도메인(EDA)의 특정 결실을 갖는 마우스가 이들의 야생형 대응물에 비해 블레오마이신 투여 후에 현저하게 덜한 섬유증이 발달함에 따라, 섬유결합소는 폐섬유증의 발달에 필요한 것으로 보인다.

[0023] 섬유결합소에 더하여, 임시 세포외 기질은 당단백질(예를 들어, PDGF), 글리코사미노글리칸(예를 들어, 히알루론산), 프로테오글리칸 및 엘라스틴으로 구성된다. 성장인자 및 TGF-β-활성화 섬유모세포는 세포외 기질 네트

워크를 따라 이동하고, 상처를 복구한다. 피부 상처 내에서, TGF-β는 또한 수축 반응을 유도하고, 콜라겐 섬유의 배향을 조절한다. 상기 논의된 바와 같은 섬유모세포의 근섬유모세포로의 분화는 또한 스트레스 섬유 및 α-SMA의 신규-발현을 발생시키고, 이 둘 모두는 근섬유모세포 내에서 높은 수축 활성을 제공한다. "섬유연결체(fibronexus)" 또는 "초 성숙 국소 부착(super mature focal adhesion)"으로 언급되는 특화된 부위에서의 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착은 상처를 함께 끌어당겨, 수축 단계 동안 병변의 크기를 감소시킨다. 놓여진 세포외 기질의 정도 및 활성화된 근섬유모세포의 양이 콜라겐 침착의 양을 결정한다. 이 때문에, 기질 금속단백분해효소(MMP) 대 금속단백분해효소의 조직 억제제(TIMP) 및 콜라겐 대 콜라겐분해효소의 균형은 반응 전체에 걸쳐 상이하며, 이는 콜라겐에서의 순(net) 증가 없이 합성전 및 증가된 콜라겐 침착으로부터 조절된 균형으로 변화된다. 성공적인 상처 치유를 위해, 상기 균형은 종종 섬유모세포가 아폽토시스를 겪고, 염증이 가라앉기 시작하고, 과립화 조직이 감소하여 콜라겐-풍부 병변이 남겨지는 경우에 발생한다. 염증 세포, 특히 α-SMA-양성 근섬유모세포의 제거가 콜라겐 침착을 종결시키는데 필수적이다. 흥미롭게도, 상승된 수준의 아폽토시스전 및 FAS-신호전달 분자의 관찰에도 불구하고 아폽토시스 신호에 대한 내성인 세포를 갖는 특발성 폐섬유증 환자에서 섬유모세포의 제거가 지연될 수 있다. 이러한 아폽토시스에 대한 상대적 내성은 잠재적으로 상기 섬유화 질병의 기초가 될 수 있다. 그러나, 여러 연구에서 또한 특발성 폐섬유증에서 콜라겐-분비 섬유모세포 및 상피 세포 아폽토시스의 증가된 비율이 관찰되었고, 이는 또 다른 균형이 섬유모세포 아폽토시스 및 섬유모세포 증식의 모니터링을 필요로 하는 것을 암시한다. 피부 연구로부터, 상처 부위의 재상피화는 장벽 기능을 재확립시키고, 피막화된 세포 재편을 가능케 한다. 콜라겐 기질 상에서 성장된 인간 또는 래트 상피 세포, 또는 생체내 기관 상처를 이용하는 여러 시험관내 및 생체내 모델이 세포 이동, 증식, 및 세포 확산의 유의한 단계를 확인하기 위해 이용되었다. 신속하고 동적인 운동 및 증식과 함께 박피된 영역의 가장자리로부터의 상피 복구는 최초 상처의 수시간 이내에 발생한다. 또한, 상피 세포의 활주 시트(sliding sheet)가 상처 덮음을 돕기 위해 손상된 영역 상을 이동할 수 있다. 혈청-유래 전환 성장인자 알파(TGF-α), 및 기질 금속단백분해효소-7(MMP-7)(자체는 TIMP-1에 의해 조절됨)를 포함하는 여러 인자가 재상피화를 조절하는 것으로 밝혀졌다.

[0024] 집합적으로, 염증의 정도, 혈관형성, 및 세포외 기질 침착의 양이 모두 섬유화 병변의 최종 발달에 기여한다. 따라서, 섬유모세포 활성화, 증식, 또는 아폽토시스를 방해하는 치료적 개입은 상처 복구의 모든 단계의 철저한 이해 및 인지를 필요로 한다. 상기 3 단계는 종종 연속적으로 나타나지만, 만성 또는 반복 손상 동안, 상기 과정은 병행하여 작용하여, 조절 메커니즘이 유의하게 요구된다(Wilson and Wynn, *Mucosal Immunol*, 2009, 3(2): 103-121).

[0025] **2. 병리로서의 섬유증**

[0026] 섬유증은 반흔을 초래하는 정상 또는 비정상/반동적 상처 치유 반응의 결과로서 형성되는 기관 또는 조직에서의 과도한 섬유성 결합 조직의 형성 또는 발달을 나타낸다. 섬유증은, 예를 들어, 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 섬유모세포 집단의 근섬유모세포 집단으로의 분화의 이상 유도, 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진, 또는 이들의 조합을 특징으로 하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0027] **전염증성 매개체**

[0028] 누적되는 증거는 다양한 림포카인, 인터루킨, 및 케모카인을 포함하는 사이토카인으로 공지된 폴리펩티드 매개체가 섬유증에서의 콜라겐 침착에 대한 중요한 자극인 것을 암시한다. 상재 조직 세포 및 동원된 염증 세포에 의해 방출되는 사이토카인은 섬유모세포 증식 및 콜라겐을 포함하는 세포외 기질 단백질의 증가된 합성을 자극하는 것으로 생각된다. 예를 들어, 특발성 폐섬유증의 발병기전에서의 초기 특징은 폐포 상피 및/또는 모세혈관 세포 손상이다. 이는 순환 면역 세포, 예를 들어, 단핵구, 호중구, 림프구 및 호산구의 폐로의 동원을 촉진한다. 상재 폐 세포와 함께 상기 효과기 세포, 예를 들어, 대식세포, 폐포 상피 및 내피 세포는 이후 사이토카인을 방출하고, 이러한 사이토카인은 표적 세포, 통상적으로 섬유모세포를 자극하여 증가된 양의 콜라겐을 복제시키고 합성시킨다. 세포외 기질 단백질의 파괴가 또한 억제될 수 있고, 이에 의해 섬유화 과정에 기여할 수 있다(Coker and Laurent, *Eur Respir J*, 1998,; 11:1218-1221).

[0029] 전환 성장인자-β(TGF-β), 종양 괴사 인자-α(TNF-α), 혈소판-유래 성장인자(PDGF), 인슐린-유사 성장인자-1(IGF-1), 엔도텔린-1(ET-1) 및 인터루킨, 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-8(IL-8), 및 인터루킨-17(IL-17)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다수의 사이토카인이 섬유증의 발병기전과 연관되어 있다. 정상 T-세포에서의 활성화 후 조절, 발현 및 분비(Regulated upon Activation in Normal T-cells, Expressed and Secreted, RANTES) 인자를 포함하는 케모카인 백혈구 화학유인물질이 또한 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 말초 혈액에서의 전염증성 사이토카인, 예를 들어, 인터루킨 8(IL-8), 뿐만 아니라 관련 다운스트림

세포 부착 분자(CAM), 예를 들어, 세포내 부착 분자-1(ICAM-1) 및 혈관 세포 부착 분자-1(VCAM-1), 기질 금속단백분해효소, 예를 들어, 기질 금속단백분해효소-7(MMP-7), 및 신호전달 분자, 예를 들어, S100 칼슘-결합 단백질 A12(S100A12, 칼그래눌린 C(calgranulin C)로도 공지됨)의 상승된 수준이 특발성 폐섬유증을 갖는 환자에서의 사망률, 폐 이식이 없는 생존, 및 질병 진행과 관련된 것으로 밝혀졌다(Richards et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 67-76).

[0030] 단백질의 TGF-β 패밀리는 세포외 기질 침착에 대해 효능있는 자극 효과를 가지며, 사실, 유전자 전달을 통해 섬유증 유도 동물 모델을 작제하는데 사용되어 왔다. 시험관내 연구는 잠재 전구체로 분비되는 TGF-β1이 섬유모세포 프로콜라겐 유전자 발현 및 단백질 합성을 촉진하는 것을 나타낸다. 데이터는 다른 포유동물 아이소형(isoform)인 TGF-β2 및 TGF-β3가 또한 인간 폐 섬유모세포 콜라겐 합성을 자극하고, 시험관내에서의 파괴를 감소시키는 것을 암시한다. 폐섬유증의 동물 모델에서, 향상된 TGF-β1 유전자 발현은 증가된 콜라겐 유전자 발현 및 단백질 침착과 시간적 및 공간적으로 관련되어 있다. TGF-β1 항체는 뮤린 블레오마이신-유발 폐섬유증에서 콜라겐 침착을 감소시키고, 인간 섬유화 폐 조직은 향상된 TGF-β1 유전자 및 단백질 발현을 나타낸다.

[0031] TNF-α는 시험관내에서 섬유모세포 복제 및 콜라겐 합성을 자극할 수 있고, 폐 TNF-α 유전자 발현은 마우스에서 블레오마이신의 투여 후에 상승한다. 가용성 TNF-α 수용체는 뮤린 모델에서 폐섬유증을 감소시키고, 트랜스제닉 마우스에서의 TNF-α의 폐 과발현은 폐섬유증을 특징으로 한다. IPF 또는 석면증(석면 섬유의 흡입 및 보유에 의해 야기되는 폐의 실질 조직에 영향을 미치는 만성 염증성 및 섬유화 의학 질환)을 갖는 환자에서, 기관지폐포 세척액-유래 대식세포는 대조군에 비해 증가된 양의 TNF-α를 방출한다.

[0032] 엔도텔린(ET-1)이 또한 섬유화전 사이토카인에 대한 기준을 충족시킨다. 상기 분자는 섬유모세포 증식 및 화학주성을 촉진하고, 프로콜라겐 생성을 자극한다. 이는 폐섬유증을 갖는 환자의 폐에 존재하며, 최근의 보고는 ET-1 수용체 길항제인 보센탄(bosentan)이 실험 동물에 투여되는 경우 폐섬유증을 개선시키는 것을 암시한다.

[0033] **억제되지 않은 근섬유모세포 증식/활성화 및 섬유화 병소(Fibrotic Foci) 형성**

[0034] 섬유모세포의 근섬유모세포로의 분화는 상처 복구 및 섬유증을 포함하는 많은 질환에서 중요한 사건인 것으로 오랫동안 생각되어 왔다. 예를 들어, 근섬유모세포가 활성 섬유증 영역에서 발생하고, 폐섬유증에서의 세포외 기질(ECM) 단백질의 생성 및 침착을 담당하는 것으로 보고되었다(Liu, T. et al, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37:507-517).

[0035] 특발성 폐섬유증의 원인에 대한 한 가설은 여전히 확인되지 않은 자극이 급성 폐 손상의 반복된 에피소드를 발생시키는 것을 제안한다. 상기 손상 부위에서의 상처 치유는 폐 기능의 상실과 함께 궁극적으로 섬유증을 발생시킨다. 특발성 폐섬유증의 특징적 병소인 섬유모세포 병소는 중간엽 세포의 강한 복제 및 신선한 세포외 기질의 과다 침착을 특징으로 한다. 상기 병소는 관내 혈장 삼출 및 원위 공기 공간의 붕괴와 함께 특징적인 폐포상피-세포 손상이다. 상처 치유와 일반적으로 관련된 매개체, 예를 들어, 전환 성장인자-β1(TGF-β1) 및 결합조직 성장인자가 또한 상기 부위에서 발현된다. 상기 국소 급성 폐 손상 및 상처 복구에 대한 추진력은 공지되어 있지 않다.

[0036] **3. 섬유증이 일정한 역할을 하는 질병 또는 질환**

[0037] 섬유증은 간질성 폐 질환, 예를 들어, 특발성 폐섬유증, 급성 폐 손상(ALI), 방사선-유발 섬유증, 및 이식거부를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다수의 이종성 질병 또는 질환과 관련이 있다.

[0038] **3.1. 특발성 폐섬유증(IPF)**

[0039] 특발성 폐섬유증(IPF, 잠재성 섬유화 폐포염, CFA, 또는 특발성 섬유화 간질성 폐렴으로도 공지됨)은 노령의 성인에서 주로 발생하고, 폐로 제한되고, 통상성 간질성 폐렴(UIP)의 방사선학적 및 조직학적 패턴과 관련된 불명확한 병인의 만성 진행성 섬유화 간질성 폐렴의 특정 형태로 정의된다(Raghu G. et al., *Am J Respir Crit Care Med.*, 183(6):788-824, 2011; Thannickal, V. et al, *Proc Am Thorac Soc*, 3(4):350-356, 2006). 이는 폐 간질에서의 섬유화 조직의 이상 및 과도한 침착을 특징으로 할 수 있다. 고-해상도 컴퓨터 단층촬영(HRCT) 이미지에서, UIP는 견인성 기관지확장증과 종종 관련된 망상 혼탁의 존재를 특징으로 한다. IPF가 진행됨에 따라, 벌집모양이 더욱 현저해진다(Neininger A. et al, *J Biol Chem.*, 277(5):3065-8, 2002). 폐 기능 시험은 종종 제한된 장애 및 일산화탄소에 대한 감소된 확산능을 나타낸다(Thomas, T. et al, *J Neurochem.*, 105(5): 2039-52, 2008). 연구들은 IL-1β의 발현 수준에 기인(Kolb, M., et al. *J. Clin. Invest*, 107(12): 1529-1536, 2001)된, 특발성 폐섬유증(IPF)을 갖는 환자에서 TNF-α 및 IL-6 방출에서의 현저한 증가를 보고하였다(Zhang, Y, et al. *J. Immunol*. 150(9):4188-4196, 1993). IPF 증상인 숨참 및 기침의 발생은 보통 잠행성이

나, 점진적으로 진행되고, 진단 후 5년 이내에 환자의 70%에서 사망이 발생한다. 이러한 엄격한 예후는 유방암에 기인될 수 있는 연간 사망수와 유사하다(Raghu G. et al, *Am J Respir Crit Care Med.*, 183(6):788-824, 2011).

[0040] 미국에서 거의 130,000명의 환자가 IPF로 고통받으며, 매년 약 50,000명의 새로운 환자가 발생하고, 매년 세계적으로 거의 40,000명이 사망한다(Raghu G. et al, *Am J Respir Crit Care Med.*, 183(6):788-824, 2011). 상기 데이터는 주목할만 하나, 최근의 연구는 아마 증가하는 유병률 또는 향상된 진단 능력으로 인해 IPF가 이전의 생각보다 5-10배 더 유행되어 있을 수 있음을 보고하였다(Thannickal, V. et al., *Proc Am Thorac Soc.*, 3(4):350-356, 2006). IPF에 대한 최후 요법으로 폐 이식이 고려되나, 폐 이식 후 5년 생존은 50% 미만이다. 따라서, 폐 이식도 IPF에 대한 "치료"로 간주될 수 없다. 환자에서의 신체적 및 감정적 희생에 더하여, IPF는 치료 및 간호를 위해 매년 100,000명의 환자마다 28억 달러 범위의 국가적 건강관리 비용이 이용될 만큼 매우 비용이 든다.

[0041] 또한, 이전의 연구에서 중첩된 환경적 손상이 특발성 폐섬유증의 발병기전에서 중요할 수 있는 것이 제안되었다. 대부분의 보고된 일련의 사례에서, 특발성 폐섬유증을 갖는 지표 환자의 75 퍼센트 이하가 현재 또는 이전에 흡연자이다. 대규모 역학 연구에서, 담배 흡연은 특발성 폐섬유증과 강하게 관련이 있었다. 또한, 특발성 폐섬유증의 염증 특징 중 많은 특징은 내재성 폐 질병보다 흡연 상태와 더 강하게 연관된다. 따라서, 담배 흡연은 특발성 폐섬유증에 대한 독립적 위험 요소일 수 있다. 잠복 바이러스 감염, 특히 헤르페스 바이러스 패밀리의 잠복 바이러스 감염이 또한 특발성 폐섬유증과 관련된 것으로 보고되었다.

[0042] 폐 이식을 포함하여 IPF에 대해 공지된 효과적인 치료가 없으므로, 신규한 치료법의 개발이 중히 필요하다. 반흔 또는 섬유화 조직을 발생시키는 신체의 능력을 늦추거나 억제할 수 있는 항-섬유화 요법 및 폐에서의 가스 교환을 위해 조직 영역을 증가시키는 폐 혈관확장제를 포함하는 다양한 치료 접근법이 현재 연구되고 있다. 폐 이식은 차치하고, 잠재적 IPF 치료는 코르티코스테로이드, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 항응고제, 및 N-아세틸시스테인을 포함한다(Raghu G. et al, *Am J Respir Crit Care Med.*, 183(6):788-824, 2011). 또한, 산소 요법 및 폐 재활과 같은 지지 요법이 통상적으로 이용된다. 그러나, 상기 중 어느 것도 IPF 환자의 장기간 생존에 명확히 영향을 미치지 않으며, 이는 IPF에서의 치료 선택에 대해 충족되지 않은 의학적 필요성을 추가로 강조한다. 예로서, 혼합된 임상적 프로그램 결과에도 불구하고, InterMune의 경구용 소분자 Esbriet®(피르페나돈(pirfenadone))이 IPF를 갖는 환자에 대해 유럽 및 일본에서 승인을 받았다. 따라서, Esbriet®은 IPF의 치료를 위해 특별히 지정된 최초 의약이 되었으나; 모호한 시험 결과 및 약물 부작용으로 인해, 상기 약물의 사용은 미국에서 회의적으로 간주되고 있으며, 당시에 제출된 데이터를 기초로 하여 FDA에 승인을 받지 못했다. 따라서, 미국에서 신약 신청(New Drug Application)을 뒷받침하기 위해 상기 약물의 효능을 결정하기 위해 대규모의 3상 임상 시험이 진행중이다.

[0043] 조직병리학적으로, IPF는 섬유모세포 병소에서의 활성화된 근섬유모세포(또는 중간엽 세포)의 축적으로 기재될 수 있다(Thannickal, V. et al., *Proc Am Thorac Soc.*, 3(4):350-356, 2006). 근섬유모세포의 손상된 아폽토시스는 조직 섬유증에서 정점에 이르는 지속적이고 조절되지 않는 복구 과정을 발생시킬 수 있다. 틀림없이, 염증은 또한 아마 섬유모세포의 주기적인 급성 자극을 통해 IPF에서 중요한 역할을 한다. 상기 발견은 치료 개입을 위한 잠재적 표적을 시사한다.

[0044] **3.1.1. 특발성 폐섬유증(IPF)의 발병기전**

[0045] 발병 메커니즘은 불안전하게 이해되어 있으나, 현재 수용되는 패러다임은 폐포 상피에 대한 손상이 정상적인 조직 복구와 관련된 반응을 발생시키는 전염증성 및 섬유증식성 매개체의 폭발을 후속시키는 것을 제안한다. 불명확한 이유로, 상기 복구 과정은 결코 해소되지 않으며, 진행성 섬유증이 계속 발생한다(Selman M, et al, *Ann Intern Med*, 134(2): 136-151, 2001; Noble, P. and Homer R., *Clin Chest Med*, 25(4):749-58, 2004; Strieter, R., *Chest*, 128 (5 Suppl 1):526S-532S, 2005).

[0046] **3.1.2. 폐섬유증의 블레오마이신 마우스 모델**

[0047] 다수의 동물 모델이 존재하고, 유용할 수 있으나(예를 들어, TGF-β 아데노바이러스 형질도입 모델 또는 방사선-유발 섬유증 모델), 블레오마이신 모델이 잘 기록되어 있으며, 염증후/섬유화전/섬유예방 단계에서 특정 약물 또는 단백질 키나제 억제제의 효능을 입증하기 위해 현재 사용되는 가장 잘 특성규명된 뮤린 모델이다(Vittal, R. et al, *J Pharmacol Exp Ther.*, 321(1):35-44, 2007; Vittal, R. et al, *Am J Pathol*, 166(2):367-75, 2005; Hecker L. et al, *Nat Med.*, 15(9): 1077-81, 2009).

[0048] 항생제 블레오마이신은 최초에 스트렙토마이세스 버티실라투스(*Streptomyces verticillatus*)로부터 분리되었다(Umezawa, H. et al, *Cancer* 20: 891-895, 1967). 이러한 항생제는 이후에 편평세포 암종 및 피부 종양에 대해 효과적인 것으로 밝혀졌으나(Umezawa, H., *Fed Proc*, 33: 2296-2302, 1974); 이의 항-신생물 작용제로서의 유용성은 섬유증을 발생시키는 용량-의존적 폐 독성에 의해 제한되었다(Muggia, F. et al, *Cancer Treat Rev*, 10: 221-243, 1983). 기관내 경로를 통한 블레오마이신의 전달(일반적으로, 1.25-4 U/kg, 공급원에 따름)은 약물의 단일 주입이 설치류에서 폐 손상 및 결과로서 발생한 섬유증을 발생시키는 장점을 갖는다(Phan, S. et al, *Am Rev Respir Dis* 121:501-506, 1980; Snider, G. et al, *Am Rev Respir Dis*. 117:289-297, 1978; Thrall, R. et al, *Am J Pathol*, 95:117-130, 1979). 설치류로의 약물의 기관내 전달은 처음에 폐포 상피 세포에 직접적 손상을 발생시킨다. 이러한 사건에 이어 첫째 주 이내에 호중구성 및 림프구성 범-폐포염(pan-alveolitis)의 발달이 후속된다(Janick-Buckner, D. et al, *Toxicol Appl Pharmacol*., 100(3):465-73, 1989). 이후, 폐포 염증 세포는 청소되고, 섬유모세포 증식이 나타나고, 세포외 기질이 합성된다(Schrier D. et al., *Am Rev Respir Dis*., 127(1):63-6,1983). 상기 모델에서의 섬유증의 발달은 14일까지 생화학적 및 조직학적으로 관찰될 수 있고, 최대 반응은 일반적으로 약 21-28일에 나타난다(Izbicki G. et al., *Int J Exp Pathol*, 83(3): 111-9, 2002; Phan, S. et al, *Chest*., 83(5 Suppl):44S-45S, 1983). 그러나, 28일을 지나서는, 블레오마이신에 대한 반응은 보다 가변적이다. 최초 보고는 기관내 전달된 블레오마이신이 60-90일 동안 진행되거나 지속되는 섬유증을 유도할 수 있는 것을 암시하나(Thrall R. et al, *Am J Pathol*., 95(1): 117-30, 1979; Goldstein R., et al, *Am Rev Respir Dis*., 120(1):67-73, 1979; Starcher B. et al, *Am Rev Respir Dis*., 117(2):299-305, 1978); 다른 보고는 상기 기간 후에 해소되기 시작하는 자가-제한 반응을 설명한다(Thrall R. et al, *Am J Pathol*., 95(1):117-30, 1979; Phan, S. et al, *Chest*, 83(5 Suppl): 44S-45S, 1983; Lawson W. et al, *Am J Pathol* 2005;167(5): 1267-1277). 상기 모델의 해소 특성은 인간 질병을 모방하지 않지만, 상기 모델의 상기 양태는 상기 이후의 시점에서 섬유화 해소를 연구하기 위한 기회를 제공한다.

[0049] **3.2. 급성 폐 손상(ALI)**

[0050] 급성 폐 손상(ALI) 및 이의 보다 중증 형태인 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)은 급성 폐 부종 및 염증으로부터 발생하는 급성 호흡부전의 증후군이다. ALI/ARDS는 패혈증(폐성 및 비폐성), 폐렴(박테리아, 바이러스, 및 진균), 위 및 입인두 내용물의 흡인, 중증 외상, 및 여러 다른 임상 장애, 예를 들어, 중증 급성 췌장염, 약물 과다투여, 및 혈액 생성물을 포함하는 다양한 임상 장애로부터 모든 연령의 환자에서 발생하는 급성 호흡부전의 원인이다(Ware, L. and Matthay, M., *N Engl J Med*, 342: 1334-1349, 2000). 대부분의 환자는 양압을 이용한 보조 환기를 필요로 한다. 주요 생리학적 이상은 중증 동맥 저산소혈증 뿐만 아니라 폐 사강(dead space) 분획에서의 급격한 증가에 후속되는 분당 환기량에서의 현저한 증가이다. ALI/ARDS를 갖는 환자는 간질로의 유체의 삼출로부터 발생하는 단백질-풍부 폐 부종 및 장벽의 증가된 투과성에 후속되는 폐의 공간 분획이 발생한다. 추가의 병리적 변화는 폐 부종과 관련된 메커니즘이 복잡하고, 부종이 ALI/ARDS에서 병태생리학적 사건의 단지 하나임을 나타낸다. 하나의 생리학적 결과는 대부분의 환자를 지지하기 위해 보조 환기가 요구되는 이유 중 하나인 증가된 호흡 작용을 발생시키는 폐 순응도에서의 현저한 감소이다(Nuckton T. et al, *N Engl J Med*, 346:1281-1286, 2002).

[0051] ALI에 대한 주요 치료인 기계적 환기(MV)가 환기기-관련 폐 손상(VALI)을 야기시키는 호흡계의 다양한 구성요소에 대한 가혹한 기계적 스트레스에 의해 투과성에 잠재적으로 기여하고 이를 악화시키는 것으로 제안되었다(Fan, E. et al, *JAMA*, 294:2889-2896, 2005; Maclntyre N., *Chest*, 128:561S-567, 2005). 최근의 시험에서 높은 일회 환기량(HV_T)에 비해 낮은 일회 환기량(LV_T)으로 환기된 환자에서 생존에서의 유의한 개선이 입증되었다(The Acute Resporatory Distress Syndrome N. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*; 342:1301-1308, 2000). 추정상 낮은 기계적 스트레스를 제공하는 낮은 일회 환기량에서의 환기와 달리, 병태생리학의 기계적 이해는 거의 존재하지 않고, VALI에 대한 유도된 요법은 존재하지 않는다.

[0052] 높은 일회 환기량(HV_T)의 기계적 환기(MV)가 p38 MAP 키나제의 인산화, MK2의 활성화, 및 액틴이 HSPB1으로부터 해리되고 중합되어, 스트레스 섬유를 형성시키는 과정인 HSPB1의 인산화를 발생시키며, 이는 궁극적으로 세포주위 갭 및 증가된 혈관 투과성을 초래하는 것이 제안되었다. 또한, p38 MAP 키나제 또는 이의 다운스트림 효과기 MK2를 억제하는 것이 HSPB1의 인산화를 방지하고, 액틴 스트레스 섬유 형성 및 세포골격 재배열을 폐기함으로써 혈관 투과성으로부터 보호하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 MK2의 표적화된 억제가 급성 폐 손상의 치료를 위한 잠재적인 치료 전략일 수 있음을 암시한다(Damarla, M. et al, *PLoS ONE*, 4(2): E4600, 2009).

[0053] 또한, 폐섬유증이 또한 ALI로부터 발생할 수 있는 것으로 연구에서 제안되었다. ALI는 완전히 해소되거나, 섬유화 폐포염으로 진행될 수 있고, 혈액에서의 지속적인 낮은 산소(저산소혈증) 및 호흡 때마다 폐가 팽창하는 능력 감소(감소된 폐탄성)가 수반된다. 손상-유발 폐섬유증의 병인은 특발성 폐섬유증과 상이하나, 둘 모두의 질병은 공통의 병리학적 메커니즘, 즉, 폐의 공간으로의 섬유모세포의 침윤을 공유하는 것이 제안되었다(Tager et al, *Nat. Med.* 14: 45-54, 2008; Ley, K. and Zarbock, A., *Nat. Med.* 14: 20-21; 2008).

[0054] **3.3. 방사선-유발 섬유증**

[0055] 섬유증은 방사선요법 및 사고 방사선조사에 의한 둘 모두의 암 치료의 공통의 후유증이다. 방사선요법 후의 섬유화 병변은 피부(Bentzen, S. et al, Radiother. *Oncol.* 15: 261-214, 1989; Brocheriou, C, et al, *Br. J. Radiol.* Suppl. 19: 101-108, 1986), 폐(Lopez Cardozo, B. et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11: 907-914, 1985), 심장(Fajardo, L. and Stewart, J., *Lab. Invest.*, 29: 244-257, 1973), 및 간(Ingold, J. et al, *Am. J. Roentgenol.*, 93: 200-208, 1965)을 포함하는 많은 조직에서 기재되었다.

[0056] 폐(후기 반응 조직)에서, 2개의 방사선 독성 증후군인 방사선 폐렴 및 폐섬유증이 발생할 수 있다. 폐렴은 방사선요법이 완료되고 2-3개월 후에 나타난다. 병리학적으로, 폐렴은 간질 부종, 간질 및 폐포 염증 세포의 존재, 및 타입 II 폐포세포의 수에서의 증가를 특징으로 한다(Gross, N. et al, *Radiat. Res.*, III: 143-50, 1981; Guerry-Force, M. et al, *Radiat. Res.* 114: 138-53, 1988). 폐렴에서, 조직에 대한 일차 손상은 실질 세포의 고갈에 의해 야기될 가능성이 가장 높다(Hendry, J., *Radiat. Oncol.* Vol. 4,2: 123-132, 1994; Rosiello, R. et al, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148: 1671-1676, 1993; Travis, E. and Terry, N., *Front. Radiat. Ther. Oncol.*, 23: 41-59, 1989).

[0057] 섬유화 반응은 증가된 간질 콜라겐 침착, 혈관벽의 비후화 및 혈관 폐쇄의 특질을 나타낸다(Vergava, J. et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 723-732, 1987). 섬유화 병변의 조직학적 시험은 섬유화 조직이 침윤 염증 세포, 섬유모세포, 및 많은 양의 다양한 세포외 기질 성분을 함유하는 것을 나타내었다. 섬유화 조직에서, 간질 콜라겐, 섬유결합소, 및 프로테오글리칸의 향상된 합성 및 침착이 기재되었으며(Maasiha, P. et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20: 973-980, 1991), 이는 섬유모세포 세포 시스템의 방사선-유발 조절의 결과로 해석되었다(Remy, J. et al., *Radiat. Res.* 125: 14-19, 1991).

[0058] 방사선-유발 섬유증, 특히 폐의 방사선-유발 섬유증은 섬유화 반응과 연동된 여러 세포 시스템 사이에서의 세포 및 분자 사건의 상호작용으로 인한 것으로 제안되었다. 방사선조사 단독은 섬유모세포/섬유세포 세포 시스템의 조기 말단 분화 과정을 유도하여, 간질 콜라겐의 합성에서의 수배의 증가를 특징으로 하는 감수분열후 섬유세포의 향상된 축적을 발생시킬 수 있다. 부수적으로, 수반하는 실질 세포 유형, 예를 들어, 폐포 대식세포 및 폐포 타입 II 폐포세포의 방사선조사는 TGF-β1과 같은 특정 사이토카인의 즉시 합성을 유도한 후, 실질 세포와 섬유모세포 세포 시스템의 상호작용을 변경시킨다. 섬유화 반응을 담당하는 주요 사이토카인 중 하나로서 TGF-β1은 프로제니터 섬유모세포 세포 유형의 확대 뿐만 아니라 프로제니터 섬유모세포의 감수분열후 섬유세포로의 조기 말단 분화를 통해 섬유모세포 증식을 유도한다. 이는 프로제니터 섬유모세포 및 감수분열후 섬유세포의 균형이 잡힌 세포 유형 비의 교란으로 인해 감수분열후 섬유세포의 축적을 발생시킨다. 방사선조사 후의 병태생리학적 조직 반응이 다세포 세포 시스템의 변경된 사이토카인-매개 및 성장인자-매개 상호작용에 의해 야기되어, 간질 섬유모세포/섬유세포 세포 시스템의 균형이 잡힌 세포 유형 비의 교란을 발생시키는 것이 제안되었다(Rodemann, H. and Bamberg, M., *Radiotherapy and Oncology*, 35, 83-90, 1995).

[0059] **3.4. 이식거부**

[0060] 이식은 한 부위로부터 또 다른 부위로 세포, 조직 또는 기관을 전달하는 작용이다. 기관 시스템의 기능장애는 공여자로부터의 기관(예를 들어, 신장, 간, 심장, 폐, 또는 췌장)의 이식을 이용하여 교정될 수 있다. 그러나, 면역계는 통상적인 의학적 치료로서의 이식에 대한 가장 만만치 않은 장벽으로 남아있으며, 상기 기관의 거부는 종종 이식된 기관에서의 섬유화 표현형에 해당한다. 면역계는 외래 작용제와 싸우기 위해 정교하고 효과적인 메커니즘을 개발하였다. 이들 메커니즘은 또한 숙주의 면역계에 의해 외래로 인지되는 이식된 기관의 거부와 관련된다.

[0061] 이식에 대한 면역 반응의 정도는 이식된 기관과 숙주 사이의 유전적 불일치의 정도에 부분적으로 좌우된다. 상이한 종의 일원 사이의 이식인 이종이식은 가장 큰 불일치를 갖고, 최대 면역 반응을 유도하여, 신속한 거부를 겪는다. 신체의 한 부분으로부터 또 다른 부분으로의 이식(예를 들어, 피부 이식)인 자가이식은 외래 조직이 아니고, 이에 따라, 거부를 유발시키지 않는다. 유전적으로 동일한 개체(예를 들어, 일란성 쌍둥이) 사이의 이

식인 동계이식(isograft)이 또한 거부를 겪지 않는다.

[0062] 동종이식(allograft)은 유전적으로 상이한 동일 종의 일원 사이의 이식이다. 이는 이식의 가장 흔한 형태이다. 동종이식이 거부를 겪는 정도는 부분적으로 공여자와 숙주 사이의 유사성 또는 조직적합성의 정도에 좌우된다.

[0063] 반응의 정도 및 유형은 또한 이식의 유형에 따라 다양하다. 일부 부위, 예를 들어, 안구 및 뇌는 면역학적으로 특권이 있다(즉, 이들은 면역계 세포가 없거나 이를 최소로 가져, 맞지 않는 이식에서도 용인될 수 있다). 피부 이식은 최초에는 혈관화되지 않아, 혈액 공급이 발생할 때까지는 거부를 나타내지 않는다. 폐, 심장, 신장, 및 간은 고도의 혈관 기관이며, 종종 숙주에서 강한 세포 매개 반응을 초래하며, 면역억제 요법을 필요로 한다.

[0064] 폐 이식 환자 폐색성 세기관지염으로도 언급되는 협착성 세기관지염(CB)은 이들의 루멘의 결과로서 발생된 협소화를 갖는 막성 및 호흡 세기관지의 연속적 조직 및 벽에서 주로 발생하는 염증 및 섬유증이다. CB는 다양한 환경에서, 가장 흔하게는 폐 및 심장-폐 이식(이식 후 처음 2년 이내에 보통 환자의 34% 내지 39%가 걸림) 및 골수 이식의 합병증으로 발견되나, 류머티스 관절염, 이산화질소와 같은 독성 작용제의 흡입 후, 페니실라민과 같은 특정 약물의 섭취 및 동아시아 야채 사우로푸스 안드로기노우스(Sauropus androgynous)의 섭취 후, 및 아동에서의 아데노바이러스, 인플루엔자 타입 A, 홍역, 및 미코플라스마 뉴모니애(Mycoplasma pneumoniae) 감염의 희귀한 합병증으로도 발견된다. 폐 이식에서, CB는 이후의 사망을 초래하는 단일한 가장 중요한 요인이다. 한 연구에서, 전체 사망률은 25%였다. 그러나, 동시에, 무증상이었고, 경기관지 생검에 의해 단독으로 진단된 환자의 87%는 질병의 해소 또는 안정화를 가졌었다. 기준선으로부터의 FEV_1에서의 감소는 이식 환자에서 CB를 임상적으로 뒷받침하기 위해 사용될 수 있고; 용어 세기관지 폐쇄 증후군은 상기 임상적 기능이상을 나타내기 위해 사용되며, 문헌에서 현재 널리 사용되는 등급화 시스템이 상기에 대해 확립되었다. 폐 이식에서의 CB의 발생에 대한 유의한 위험 요인은 동종항원-의존성 및 동종항원-독립적 메커니즘을 포함한다. 동종항원-의존성 메커니즘 군은 후기 급성 거부 및 A 유전자좌에서의 HLA 미스매치이고; 동종항원-독립적 메커니즘 군은 이식 수술 및 사이토메갈로바이러스 감염으로부터 발생하는 기도에 대한 허혈/재관류 손상이다(Schlesinger C. et al, *Curr Opin Pulm. Med.*, 4(5): 288-93, 1998).

[0065] **거부의 메커니즘**

[0066] 이식된 기관에 대한 면역 반응은 세포(림프구 매개) 및 체액성(항체 매개) 메커니즘 둘 모두로 구성된다. 다른 세포 유형이 또한 관련되나, T 세포가 이식의 거부에서 중추적이다. 거부 반응은 민감화 단계 및 효과기 단계로 구성된다.

[0067] **민감화 단계**

[0068] 이러한 단계에서, CD4 및 CD8 T 세포는 이들의 T-세포 수용체를 통해 외래 이식편의 세포 상에서 발현된 동종항원을 인지한다. 항원의 인지를 위해서는 2개의 신호가 요구되며; 첫번째 신호는 MHC 분자에 의해 제시된 항원과 T 세포 수용체의 상호작용에 의해 제공되며, 두번째 신호는 T 세포/APC 표면 상에서의 공동-자극성 수용체/리간드 상호작용에 의해 제공된다. 다수의 공동-자극성 경로 중, T 세포 표면 상의 CD28과 이의 APC 표면 리간드 B7-1 또는 B7-2(통상적으로 CD80 또는 CD86으로 각각 공지됨)의 상호작용은 대부분 연구되었다(Clarkson, M. and Sayegh, M., *Transplantation*; 80(5): 555-563, 2005). 또한, 세포독성 T 림프구-관련 항원-4(CTLA4)가 또한 상기 리간드에 결합하고, 억제 신호를 제공한다. 다른 공동-자극성 분자는 CD40 및 이의 리간드 CD40L(CD154)을 포함한다. 통상적으로, MHC 분자의 헬릭스는 펩티드-결합 그루브(groove)를 형성하고, 정상 세포 단백질로부터 유래된 펩티드에 의해 점유된다. 흉선 또는 중추 내성 메커니즘(클론 결손) 및 말초 내성 메커니즘(예를 들어, 무반응)은 상기 자가-펩티드 MHC 복합체가 T 세포에 의해 인지되지 않음으로써, 자가면역 반응을 방지하는 것을 보장한다.

[0069] **효과기 단계**

[0070] 동종항원-의존성 및 독립적 인자는 효과기 메커니즘에 기여한다. 최초에, 비면역적 "손상 반응"(허혈)은 비특이적 염증 반응을 유도한다. 이 때문에, T 세포로의 항원 제시는 부착 분자의 발현에 따라 증가되고, 클래스 II MHC, 케모카인, 및 사이토카인이 상향조절된다. 이는 또한 간접적인 동종인식 경로를 활성화시킬 수 있는 온전한 가용성 MHC 분자의 쉐딩(shedding)을 촉진한다. 활성화 후, CD4-양성 T 세포는 대식세포-매개 지연형 과민(DTH) 반응을 개시시키고, 항체 생성에 대해 B 세포에 도움을 준다.

[0071] 다양한 T 세포 및 T 세포-유래 사이토카인, 예를 들어, IL-2 및 IFN-γ가 이식 후 초기에 상향조절된다. 이후, β-케모카인, 예를 들어, RANTES(활성화 후 조절, 정상 T 세포 발현 및 분비), IP-10, 및 MCP-1이 발현되고, 이

는 동종이식편의 강한 대식세포 침윤을 촉진시킨다. IL-6, TNF-α, 유도성 산화질소 신타제(iNOS) 및 성장인자가 또한 상기 과정에서 일정한 역할을 한다. TGF-β 및 엔도텔린을 포함하는 성장인자가 평활근 증식, 내막 비후화, 간질섬유증, 및, 신장의 경우, 사구체경화증을 야기시킨다.

[0072] T 세포-유래 사이토카인 및 대식세포에 의해 활성화된 내피 세포는 클래스 II MHC, 부착 분자, 및 공동-자극성 분자를 발현한다. 이들은 항원을 제시함으로써, 보다 많은 T 세포를 동원하여, 거부 과정을 증폭시킬 수 있다. CD8-양성 T 세포는 "치사 가격(lethal hit)"을 제공하거나, 대안적으로 아폽토시스를 유도함으로써 세포-매개 세포독성 반응을 매개한다.

[0073] 또한, 최근의 연구는 기관 이식의 만성 이식거부에서 섬유화 과정의 관련을 제시하였다. 예를 들어, 만성 폐 동종이식거부는 동종이식 내피 세포-유래 HIF-1α의 상대적 결핍에 의해 매개되어, 이식된 기관의 섬유화 리모델링을 발생시키는 것으로 밝혀졌다(Wilkes, D., *J Clin Invest.*, 121(6): 2155-2157, 2011; Jiang, X. et al, *J Clin Invest.*, 121(6): 2336-2349, 2011).

[0074] **3.5. 만성폐쇄폐병(COPD)**

[0075] 만성폐쇄폐병(COPD)은 만성 폐쇄 기관지염, 폐기종, 및/또는 만성 천식의 일부 조합으로 인해 만성이고 비교적 비가역적인 호기성 기류 기능이상으로 나타나는 폐 질병의 집합적 기재이다. COPD는 상기 질병에 기여하는 흡연을 포함하는 일정 범위의 환경적 및 유전적 위험 요인에 의해 야기된다.

[0076] COPD의 유병률은 전세계적으로 증가하고 있고, COPD는 미국에서 사망의 네번째의 주요 원인이 되었다. 미국에서, 최근 수십년 동안의 담배 흡연에서의 감소에도 불구하고, COPD와 관련된 유병률 및 사망률은 증가하였고, 아직 몇년 동안 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 또한, COPD는 비용이 많이 들며, 중등증 또는 더 큰 중증의 COPD를 갖는 환자에서 1년에 대략 1회 발생하는 급성 악화가 대부분의 고비용의 구성요소를 이룬다.

[0077] COPD에서, 기류 폐쇄는 다음과 같은 폐에서의 2개의 매우 상이한 병태생리학적 과정 중 하나를 기초로 하여 발생할 수 있다: 1) 폐 실질의 단백질분해 및 폐 탄성의 상실(폐기종)을 발생시키는 실질의 염증; 및 2) 소기도의 염증, 반흔형성 및 협소화("소기도 질병"). 한 개별적 환자에서, 상이한 유전 인자에 의해 조절될 수 있는 상기 과정 중 하나가 우세할 수 있으나, 둘 모두가 보통 공존한다. 궁극적으로, 상기 과정 둘 모두는 유사한 패턴의 기능적 장애; 감소된 날숨 유량, 과다팽창 및 가스 교환의 이상을 발생시킨다.

[0078] COPD의 초기 단계에서, 하기 증상이 COPD 환자의 폐에서 발견된다: 1) 손상된 에어로졸에 의한 기도 상피의 파괴, 2) 염증성 점막 삼출물의 축적, 3) 염증성 면역 세포에 의한 기도 벽의 침윤, 4) 기도 리모델링/기도 벽의 비후화 및 루멘 공간 상의 잠식, 및 5) 기류에 대한 증가된 내성. 이러한 초기 단계 동안, 평활근 수축 및 과-반응성은 또한 내성을 증가시키나, 증가된 내성은 기관지확장제에 의해 경감된다.

[0079] 진전된 단계에서, COPD 환자는 기도 벽을 둘러싸는 상피하 및 외막(aventitial) 구획 내의 섬유성 결합조직의 침착이 특징적으로 발달한다. 상기 세기관지 주위 섬유증은 폐 팽창과 함께 발생하는 기도 구경(airway caliber)의 확장을 제한함으로써 고정된 기도 폐색에 기여한다.

[0080] **3.5.1. 만성 기관지염**

[0081] 만성 기관지염은 가래 생성을 야기시키는 것으로 인지되는 다른 질병의 부재하에서 2년의 연속적 해의 적어도 3개월 동안 만성 기침의 존재 및 가래 생성으로 정의된다. 만성 기관지염에서, 역학적으로 기관지 상피는 점액샘의 비대 및 술잔 세포의 증가된 수와 함께 만성적으로 염증이 발생된다. 섬모가 또한 파괴되고, 점액섬모 에스캘레이터(mucociliary escalator)의 효능이 크게 손상된다. 점액 점도 및 점액 생성이 증가되어, 객담(expectorating)에서 어려움을 초래한다. 점액의 푸울링(pooling)은 감염에 대한 민감성을 증가시킨다.

[0082] 현미경적으로, 염증 세포를 갖는 기도 벽의 침윤이 존재한다. 염증에 이어 벽을 비후화시키고, 또한 기도의 협소화를 발생시키는 반흔형성 및 리모델링이 후속된다. 만성 기관지염이 진행됨에 따라, 편평상피화생(기도의 내부의 조직 내층에서의 이상 변화) 및 섬유증(기도 벽의 추가 비후화 및 반흔형성)이 존재한다. 상기 변화의 결과는 기류의 제한이다. 시간 경과에 따른 반복된 감염 및 염증은 보다 작은 말초 기도의 협소화 및 왜곡과 함께 기도의 벽에 대한 비가역적 구조 손상 및 반흔형성을 발생시킨다.

[0083] **3.5.2. 폐기종**

[0084] 폐기종은 종말 세기관지의 벽의 파괴 및 폐 탄성의 상실과 함께 종말 세기관지의 원위의 종말 공기 공간의 이상 확장을 특징으로 하는 병리적 특징으로 정의된다. 수포(너비가 1 cm보다 큰 수포)가, 폐기종의 영역이 1 cm보

다 큰 직경인 경우에 과팽창의 결과로서 발생할 수 있다. 이상 공기 공간의 분포는 팽창을 발생시키는 전폐포성(전폐엽성) 폐기종, 및 세엽 전체, 특히 폐의 하부 절반의 파괴인 폐기종의 2개의 주요 패턴의 분류를 가능케 한다. 폐포중심성(중심소엽) 폐기종은 폐의 상엽 및 하엽의 상부 부분에 영향을 미치는 호흡세기관지 주위의 손상을 포함한다. 또한, 폐기종의 특정 형태는 섬유증과 관련된 것으로 공지되어 있다.

[0085] 폐기종의 파괴 과정은 주로 담배 흡연과 관련된다. 담배 연기는 자극물이며, 기도 및 폐포의 저-등급 염증을 발생시킨다. 담배는 폐 내의 항프로테아제(antiprotease)와 프로테아제 사이의 균형에 영향을 주어 영구적인 손상을 야기시키는 4,000개가 넘는 독성 화학물질을 함유하는 것으로 공지되어 있다. 염증 세포(대식세포 및 호중구)는 폐 조직의 중요 성분인, 엘라스틴을 파괴하는 엘라스타제로 공지된 단백질분해 효소를 생성한다.

[0086] 폐의 폐포 또는 기낭은 폐내 기도의 효능을 뒷받침하고 유지시키는 탄성 조직을 함유한다. 폐포 벽의 파괴는 기도가 개방된 채로 유지시키는 것을 돕는 가이 로프(guy rope)를 느슨하게 함으로써 소기도에서의 협소화를 가능케 한다. 정상 흡기 동안, 횡경막은 아래로 이동하는 한편, 늑골은 바깥쪽으로 이동하고, 생성되는 음압에 의해 공기가 폐로 들이 쉬어진다. 호기시, 늑골 및 횡경막은 완화되고, 폐 실질의 탄성 반동은 공기를 위 및 바깥으로 밀어낸다. 저긴장 폐 및 폐포 가이 로프의 상실을 발생시키는 폐 실질의 파괴와 함께, 소기도 허탈 및 공기 걸림(air trapping)이 발생하여, 폐의 과다팽창을 발생시킨다. 과다팽창은 횡경막을 편평화시키고, 이는 덜 효과적인 수축 및 감소된 폐포 효능을 발생시키고, 이는 차례로 추가의 공기 걸림을 발생시킨다. 시간 경과에 따라, 기재된 메커니즘은 심각한 기류 폐쇄를 발생시켜, 폐가 다음 흡기 전에 완전히 공기를 빼는 것을 가능케 하기 위한 호기를 불충분하게 발생시킨다.

[0087] **3.5.3 만성 천식**

[0088] 천식은 자연적으로 가역적이거나, 치료를 이용하여 가역적인, 널리 퍼지고 가변적인 기도 폐쇄를 발생시키는 기도의 만성 염증 질환으로 정의된다. 만성 천식을 갖는 일부 환자에서, 질병이 진행되어, 특히 진단되지 않거나 잘못 관리되어 천식이 치료되지 않거나, 천식이 특히 심각한 경우, 비가역적 기도 폐쇄가 발생된다. 천식을 갖는 아동은 비가역적 천식이 발생할 1/10의 확률을 갖는 한편, 성인-발병 천식의 위험은 1/4이다. 연구에서 또한 아동 및 성인 둘 모두에서, 이들의 천식이 적절히, 특히 코르티코스테로이드 요법으로 치료되지 않는 경우 폐 기능에서의 비가역적 악화를 발생시킬 수 있는 것이 밝혀졌다.

[0089] 시간 경과에 따른 천식에서의 기도 염증은 증가된 평활근을 통한 기도의 리모델링, 표면 상피 증가 콜라겐 침착의 파괴, 및 기저막의 비후화를 발생시킬 수 있다.

[0090] **3.6 다른 유형의 섬유증**

[0091] 섬유증의 다른 유형은 췌장 및 폐의 낭성섬유증, 주사 섬유증, 심내막심근 섬유증, 종격 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증, 및 신장기원 전신 섬유증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0092] 낭성섬유증(CF, 낭포성 섬유증(mucovidosis), 점액성 점착증(mucovisidosis))은 유전성 보통염색체 열성 장애이다. 이는 약 30,000명의 개체가 병에 걸린 미국에서 가장 흔한 치명적인 유전 장애 중 하나이고, 백인 집단에서 가장 유행하며, 3,300명의 새로 태어나는 사람 중 한명에서 발생한다. 1989년에 확인된 낭성섬유증과 관련된 유전자는 낭성섬유증 막횡단 전도 조절제(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)로 언급되는 단백질을 코딩한다. CFTR은 보통 신체 전체를 통해 외분비샘 상피에 의해 발현되고, 세포로의 및 세포로부터의 염화물 이온, 중탄산염 이온 및 글루타티온의 이동을 조절한다. 낭성섬유증 환자에서, CFTR 유전자에서의 돌연변이는 CFTR 단백질 기능의 변경 또는 전체 상실을 발생시켜, 외분비샘 분비의 몰랄삼투압농도(osmolality), pH 및 산화환원 특성의 결함을 발생시킨다. 폐에서, CF는 기도를 막는 진한 점액 분비의 존재에 의해 자체적으로 나타난다. 다른 외분비샘 기관, 예를 들어, 땀샘에서, CF는 폐쇄 표현형으로 자체적으로 나타나지 않을 수 있고, 오히려 분비액의 이상 염 조성으로 나타날 수 있다(이에 따라, CF 환자를 검출하기 위해 임상적 땀 몰랄삼투압농도 시험이 수행된다). 낭성섬유증 환자에서의 질환 및 사망의 주요 원인은 진행성 폐 질환이다. 기도 통로를 차단하는 CF 점액의 진하기는 분비액의 몰랄삼투압농도에서의 이상 뿐만 아니라 호중구로 언급되는 염증 세포의 서브셋으로부터 발생하는 DNA, 액틴, 프로테아제 및 산화촉진효소(prooxidative enzyme)의 대량의 양의 존재로부터 발생하는 것으로 생각된다. 게다가, CF 폐 질환은 바이러스 및 박테리아 병원체 둘 모두에 대한 초기의 과활성 호중구-매개 염증 반응을 특징으로 한다. CF 폐의 과염증 증후군은 여러 토대를 가지며, 이중 전염증성 케모카인, 주로 IL-8과 항염증성 사이토카인, 주로 IL-10 사이의 불균형이 주요 역할을 하는 것으로 보고되었다. 문헌[Chmiel et al., *Clin Rev Allergy Immunol*. 3(1):5-27 (2002)]을 참조하라. TNF-α, IL-6 및 IL-1β의 수준이 건강한 대조군의 기관지폐포 세척액에서보다 낭성섬유증 환자의 기관지폐포

세척액에서 높은 것으로 연구에서 보고되었다(Bondfield, T. L., et al. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 152(1):2111-2118, 1995).

[0093] 주사 섬유증(injection fibrosis, IF)은 병에 걸린 근육을 완전히 구부릴 수 없는 피검체인 유아 및 아동의 대퇴사두근, 삼두근 및 둔부근에서 종종 발생하는 근내 주사의 합병증이다. 이는 통상적으로 무통증이나, 진행성이다. 당단백질 오스테오폰틴(osteopontin, OPN)이 조직 리모델링에서 일정한 역할을 하고(Liaw, L., et al. *J. Clin. Invest*, 101(7): 1469-1478, 1998), 상기 전염증성 매개체가 인간 단핵구에서의 IL-1β 상향조절 및 수반하는 TNF-α 및 IL-6의 향상된 생성을 유도(Naldini, A., et al. *J. Immunol.* 177:4267-4270, 2006; Weber, G. F., and Cantor, H. *Cytokine Growth Factor Reviews.* 7(3):241-248, 1996)하는 것이 연구에서 보고되었다.

[0094] 심내막심근 질병(과다호산구 증후군(HS))은 혈액에서의 지속적으로 상승된 호산구 수(1500 호산구/mm^3)를 특징으로 하는 질병 과정이다. HS는 동시에 많은 기관에 영향을 미친다. IL-1β, IL-6 및 TNF-α가 바이러스-유발 심근염 환자에서 높은 수준으로 발현되는 것이 연구에서 보고되었다(Satoh, M., et al. *Virchows Archiv.* 427(5):503-509, 1996). 증상은 심근병증, 피부 병소, 혈전색전성 질병, 폐 질환, 신경병증, 간비장비대(간 및 비장의 일치하는 비대) 및 감소된 심실 크기를 포함할 수 있다. 치료는 호산구 수준을 감소시키기 위해 코르티코스테로이드를 이용하는 것을 포함할 수 있다.

[0095] 종격섬유증(MF)은 주요 혈관 및 기도를 차단하는 림프절 상에 집중된 침습성의 석회화 섬유증을 특징으로 한다. MF는 히스토플라스마증의 후기 합병증이다. IL-10 및 TNF-α가 현저히 상승되는 것이 섬유증의 뮤린 모델의 연구에서 보고되었다(Ebrahimi, B , et al. *Am. J. Pathol.* 158:2117-2125, 2001).

[0096] 골수섬유증(골수화생, 만성 특발성 골수섬유증, 원발성 골수섬유증)은 골수가 섬유증을 겪는 골수의 장애이다. 골수섬유증은 진행성 골수 기능부진을 발생시킨다. 평균 생존기간은 5년이며, 사망의 원인은 감염, 출혈, 기관 부전, 문맥 고혈압, 및 백혈병성 전환을 포함한다. TNF-α 및 IL-6 수준은 바이러스-유발 골수섬유증의 동물 모델에서 상승되는 것이 보고되었다(Bousse-Kerdiles, M., et al. *Ann. Hematol.* 78:434-444, 1999).

[0097] 후복막 섬유증(오르몬드병(Ormond's disease))은 후복막강에서의 섬유 조직의 증식을 특징으로 하는 질병이다. 후복막강은 신장, 대동맥, 신장관, 및 다른 구조를 함유하는 신체 구획이다. IL-1, IL-6 및 TNF-α가 후복막 섬유증의 발병기전에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다(Demko, T., et al, *J. Am. Soc. Nephrol.* 8:684-688, 1997). 후복막 섬유증의 증상은 낮은 등 통증, 신부전, 고혈압, 및 깊은 정맥 혈전증을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0098] 신장기원 전신 섬유증(NSF, 신장기원 섬유화 피부병증)은 피부, 관절, 안구 및 내부 기관의 섬유증을 포함한다. NSF는 가돌리늄에 대한 노출과 관련될 수 있다. 환자는 섬유화 결절 및 플라크를 갖는 경화된 피부의 큰 영역이 발생한다. 운동 범위의 제한이 수반되는 굽힘 구축이 또한 발생할 수 있다. NSF는 피부 섬유모세포 및 수지상 세포의 증식, 비후된 콜라겐 다발, 증가된 탄성 섬유, 및 점액소의 침착을 나타낸다. 전염증 상태가 신장기원 전신 섬유증을 야기시키기 위한 선행 요인을 제공하고(Saxena, S., et al. *Int. Urol. Nephrol.* 40:715-724, 2008), TNF-α의 수준이 신장기원 전신 섬유증의 동물 모델에서 상승(Steger-Hartmann, T., et al. *Exper. Tox. Pathol.* 61(6): 537-552, 2009)되는 것이 일부 보고에서 제안되었다.

[0099] **4. 위험 요인**

[0100] **4.1. 주요 위험 요인**

[0101] **4.1.1. 담배 흡연**

[0102] 섬유화 기도 질병에 대한 다수의 위험 요인이 확인되었으나(이중 일부는 이들의 원인에서 일정한 역할을 할 수 있음), 담배 연기는 주요하고 가장 중요한 COPD의 원인으로 남아있다. 흡연된 담배의 수가 많을수록, 섬유화 기도 질병이 발생할 위험이 높아진다. 섬유화 기도 질병이 발생한 사람 중 압도적인 다수가 흡연자이고, 이들의 폐 기능은 비-흡연자의 폐 기능보다 신속히 감소된다.

[0103] 가장 효과적인 개입은 바람직하게는 초기 단계에 금연하는 것이다. 금연한 흡연자는 손실된 폐 기능을 회복하지 않을 것이나, 저하 속도는 비-흡연자의 저하 속도로 복귀될 수 있다. 초기 단계에 금연하는 것은 금연하기 위해 얼마나 많은 시도가 필요한지와 상관 없이 예후를 개선시킨다. 담배 흡연과 관련하여 섬유화 기도 질병이 발생하는 것에 대한 개체 민감성은 다양하다. 흡연자의 약 15%는 임상적으로 유의한 COPD가 발생하는 한편, 약 50%는 어떠한 증상도 발생하지 않을 것이다. 폐 기능에서의 감소는 점진적이며, 환자는 호흡곤란의 증상에 적

응될 수 있거나 증상을 인지하지 않을 수 있으므로 질병은 보통 늦게 진단된다. 하루 당 흡연된 담배의 수에 따라, 흡연자의 24-47%가 기류 폐쇄가 발생하는 것으로 연구에서 밝혀졌다. 간접 흡연에 대한 노출은 상기 질병에 대한 민감성을 증가시킨다.

[0104] **4.1.2. 알파-1 항트립신 결핍**

[0105] 이러한 희귀한 유전적 질환은 폐에서의 중요한 항프로테아제 보호 시스템 중 하나의 완전한 부재를 발생시킨다. 이는 집단의 4000명 당 1명이 걸리는 열성 장애이다. 알파-1 항트립신 결핍을 갖는 환자는 20세 내지 40세 사이의 이른 연령에서 폐기종이 발생할 위험이 있으며, 종종 상기 질병의 강한 가족력을 갖는다. 상기 결핍 및 폐기종을 갖는 환자는 각각의 부모로부터 하나의 이상 유전자가 유전되며; 즉, 상기 부모는 상기 유전자의 보인자이다. 상기 부모는 혈액에 정상 수준의 항트립신의 절반을 가질 것이며, 이는 폐기종 발생으로부터 보호하기에 충분할 수 있다. 마찬가지로, 알파-1 항트립신 결핍 환자의 모든 아동은 하나의 이상 유전자를 보유할 것이나, 병에 걸리지는 않을 것이다. 알파-1 항트립신 결핍의 2개의 흔한 형태는 알파-1 항트립신을 코딩하는 유전자에서의 점 돌연변이로부터 발생한다.

[0106] **4.2. 관련 위험 요인**

[0107] **4.2.1. 환경오염**

[0108] 섬유화 기도 질병이 공기 오염에 의해 악화될 수 있으나, 섬유화 기도 질병의 병인에서의 오염의 역할은 담배 흡연의 역할과 비교하는 경우 작다는 확실한 증거가 존재한다. 석탄 및 석유 화석 연료의 연소에 의해 생성되는 중립자 물질, 탄소, 및 이산화황에 의한 공기 오염은 섬유화 기도 질병의 발생에서 중요한 원인 또는 보조인자이다. 이들은 주로 자동차 배기 방출로부터 발생하며, 특히 광화학 오염물질, 예를 들어, 오존이 원인이 된다. 환기가 불량한 가정에서의 요리 및 난방을 위해 연소된 생물량 연료로부터의 실내 공기 오염이 개발 도상국에서 특히 여성에 대한 섬유화 기도 질병, 예를 들어, COPD에 대한 중요한 위험 요인일 수 있다.

[0109] **4.2.2. 직업 요인**

[0110] 작업자가 석탄, 실리카 및 양이온에 노출되는 일부 직업, 예를 들어, 광부, 섬유 작업자 및 시멘트 작업자가 섬유화 기도 질병의 증가된 위험과 관련된다. 카드뮴, 중금속, 및 용접흄에 대한 노출이 1950년대 이래로 폐기종의 원인으로 인지되어 왔다.

[0111] 많은 산업 직업이 가스 또는 증기에 대한 노출보다 위험하고, 만성 기관지염 및 다양한 형태의 기도 폐쇄 질병의 발생과 관련된다. 조선소 용접공 및 코킹공 뿐만 아니라 시멘트 먼지에 노출되는 건설 산업의 작업자가 또한 섬유화 기도 질병이 발생할 증가된 위험을 갖는 것으로 공지되어 있다.

[0112] **4.2.3. 아동 호흡기 감염**

[0113] 생애 첫해에서의 흉부 감염, 예를 들어, 폐렴 및 세기관지염이 이후 생애에서 COPD의 발생을 쉽게 만들수 있다. 이는 출생에서 이른 성인기에서의 폐 성장이 끝날때까지 호흡계의 불완전한 발달 또는 결과일 수 있다. 발달하는 폐가 손상되는 경우, 최대의 잠재적 폐 기능이 달성되지 않아, 이른 연령에서 COPD의 증상이 발생할 것이다.

[0114] **4.3. 기타 위험 요인**

[0115] 섬유화 기도 질병, 예를 들어, 폐섬유증의 원인에서 일정한 역할을 할 수 있고/있거나 상기 섬유화 기도 질병, 예를 들어, 폐섬유증의 초기 증상으로 작용할 수 있는 기타 위험 요인은 과민성 폐렴(가장 흔하게는 박테리아, 진균, 또는 동물 생성물로 오염된 먼지의 흡입으로부터 발생함), 일부 통상적인 결합조직 질병(예를 들어, 류머티스 관절염, 전신홍반루푸스(SLE) 및 피부경화증), 결합조직과 관련된 기타 질병(예를 들어, 사코이드증 및 베게너육아종증), 감염, 특정 의약(예를 들어, 아미오다론(amiodarone), 블레오마이신, 부술판(busulfan), 메토트렉세이트(methotrexate), 및 니트로푸란토인(nitrofurantoin)), 및 흉부에 대한 방사선 요법을 포함한다.

[0116] **5. 섬유화 질병 또는 질환을 치료하기 위한 현재 및 최근의 치료적 접근법**

[0117] 섬유화 질병을 치료하기 위해 현재 사용되는 치료제는 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Datta et al, *British Journal of Pharmacology*, 163: 141-172, 2011]에 개시되어 있다. 상기 치료제의 비제한적 예는 정제된 소 유형 V 콜라겐(예를 들어, IW-001; ImmuneWorks; United Therapeutics), IL-13 수용체 길항제(예를 들어, QAX576; Novartis), 단백질 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 이마티니브(imatinib)(Gleevec®); Craig Daniels/Novartis), 내피 수용체 길항제(예를 들어, ACT-064992(마시텐탄(macitentan)); Actelion), 이중 엔도텔린 수용체 길항제(예를 들어, 보센탄(bosentan)(Tracleer®); Actelion), 프로스타사이클린 유사체(흡입되는

일로프로스트(inhaled iloprost)(예를 들어, Ventavis®; Actelion), 항-CTGF 모노클로날 항체(예를 들어, FG-3019), 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성)(예를 들어, 암브리센탄(ambrisentan)(Letairis®), Gilead), AB0024(아레스토(Arresto)), 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체(예를 들어, GS-6624(이전에는, AB0024); Gilead), c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제(예를 들어, CC-930; Celgene), 피르페니돈(Pirfenidone)(예를 들어, Esbriet® (InterMune), Pirespa® (Shionogi)), IFN-γ1b(예를 들어, Actimmune®; InterMune), 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화(pan-neutralizing) IgG4 인간 항체(예를 들어, GC1008; Genzyme), TGF-β 활성화 억제제(예를 들어, 스트로메딕스(Stromedix)(STX-100)), 재조합 인간 펜트락신-2(Pentraxin-2) 단백질(rhPTX-2)(예를 들어, PRM151; Promedior), 이특이적 IL-4/IL-13 항체(예를 들어, SAR156597; Sanofi), 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체(BIBF 1120; Boehringer Ingelheim), N-아세틸시스테인(Zambon SpA), 실데나필(sildenafil)(Viagra®;), TNF 길항제(예를 들어, 에타너셉트(etanercept)(Enbrel®); Pfizer), 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손(prednisone), 부데소니드(budesonide), 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate), 및 플루티카손 푸로에이트(fluticasone furoate)), 기관지확장제(예를 들어, 류코트리엔 개질제(예를 들어, 몬테루카스트(Montelukast)(SINGUAIR®)), 항콜린성 기관지확장제(예를 들어, 이프라트로퓸 브로마이드(Ipratropium bromide) 및 티오트로퓸(Tiotropium)), 단기-작용 β2-효능제(예를 들어, 이소에타린 메실레이트(isoetharine mesylate)(Bronkometer®), 아드레날린, 살부타놀(salbutanol)/알부테롤(albuterol), 및 테르부탈린(terbutaline)), 장기-작용 β2-효능제(예를 들어, 살메테롤(salmeterol), 포르모테롤(formoterol), 인데카테롤(indecaterol)(Onbrez®), 및 SYMBICORT®(부데소니드 및 포르모테롤 둘 모두를 함유함), 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트), 메틸화된 크산틴 및 이의 유도체(예를 들어, 카페인(caffeine), 아미노필린(aminophylline), IBMX, 파라크산틴(paraxanthine), 펜톡시필린(pentoxifylline), 테오브로민(theobromine), 및 테오필린(theophylline)), 호중구 엘라스타제 억제제(예를 들어, ONO-5046, MR-889, L-694,458, CE-1037, GW-311616, 및 TEI-8362, 및 전이-상태 억제제(transition-state inhibitor), 예를 들어, ONO-6818, AE-3763, FK-706, ICI-200,880, ZD-0892 및 ZD-8321), 포스포디에스테라제 억제제(예를 들어, 로플루밀라스트(roflumilast)(DAXAS®; Daliresp®), 및 실로밀라스트(cilomilast)(Ariflo®, SB-207499))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 조합 기관지확장제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0118] **5.1. 키나제 및 인산화**

[0119] 키나제는 포스페이트 공여체(보통, 아데노신-5'-트리포스페이트(ATP))로부터 수용체 기질로의 포스포릴 전이 반응을 촉매하는 효소의 편재성 그룹이다. 모든 키나제는 본질적으로 동일한 포스포릴 전이 반응을 촉매하나, 이들은 이들의 기질 특이성, 구조, 및 이들이 관여하는 경로에서 현저한 다양성을 나타낸다. 모든 이용가능한 키나제 서열(약 60,000개의 서열)의 최근의 분류는 키나제가 25개의 패밀리의 상동성(공통의 조상으로부터 유래되는 것을 의미함) 단백질로 그룹화될 수 있음을 나타낸다. 이들 키나제 패밀리는 구조적 폴드(fold)의 유사성을 기초로 하여 12개의 폴드 그룹으로 어셈블리된다. 추가로, 25개의 패밀리 중 22개(모든 서열의 약 98.8%)가 구조적 폴드가 공지된 10개의 폴드 그룹에 속한다. 다른 3개의 패밀리 중, 폴리포스페이트 키나제가 별개의 폴드 그룹을 형성하고, 2개의 나머지 패밀리는 둘 모두 통합 막 키나제이며, 최종 폴드 그룹을 포함한다. 이들 폴드 그룹은 가장 널리 확산된 단백질 폴드 중 일부, 예를 들어, 로스만-유사 폴드(Rossmann-like fold)(위상학적 순서 β-α-β-α-β에서 2개의 헬릭스에 의해 연결된 3개 이상의 평행한 β 가닥), 페레독신-유사 폴드(백본을 따라 기호 βαββαβ 이차 구조를 갖는 공통의 α+β 단백질 폴드), TIM-배럴 폴드(퀩티드 백본을 따라 번갈아 존재하는 8개의 α헬릭스 및 8개의 평행 β-가닥으로 구성되는 보존된 단백질 폴드를 의미함), 및 역평행 β-배럴 폴드(베타 배럴은 첫번째 가닥이 마지막 가닥에 수소 결합된 폐쇄 구조를 형성하기 위해 꼬이고 말린 큰 베타-시트임) 뿐만 아니라 단백질 구조의 모든 주요 부류(모든 α, 모든 β, α+β, α/β)를 포함한다. 폴드 그룹 내에서, 각각의 패밀리의 누클레오티드-결합 도메인의 코어는 동일한 구조를 가지며, 단백질 코어의 위상은 동일하거나, 원형 과변이에 의해 관련된다. 폴드 그룹 내에서의 패밀리 사이의 상동성을 의미하지는 않는다.

[0120] 그룹 I(23,124개의 서열) 키나제는 단백질 S/T-Y 키나제, 비정형 단백질 키나제, 지질 키나제, 및 ATP 그래스프(grasp) 효소를 포함하고, 단백질 S/T-Y 키나제, 및 비정형 단백질 키나제 패밀리(22,074개의 서열)을 추가로 포함한다. 이들 키나제는 콜린 키나제(EC 2.7.1.32); 단백질 키나제(EC 2.7.137); 포스포릴라제 키나제(EC 2.7.1.38); 호모세린 키나제(EC 2.7.1.39); I-포스파티딜이노시톨 4-키나제(EC 2.7.1.67); 스트렙토마이신 6-키나제(EC 2.7.1.72); 에탄올아민 키나제(EC 2.7.1.82); 스트렙토마이신 3'-키나제(EC 2.7.1.87); 카나마이신 키나제(EC 2.7.1.95); 5-메틸티오리보스 키나제(EC 2.7.1.100); 바이오마이신 키나제(EC 2.7.1.103); [하이드록시메틸글루타릴-CoA 환원효소(NADPH2)] 키나제(EC 2.7.1.109); 단백질-티로신 키나제(EC 2.7.1.112); [이소

시트레이트 데하이드로게나제(NADP+)] 키나제(EC 2.7.1.116); [미오신 경쇄] 키나제(EC 2.7.1.117); 하이그로마이신-B 키나제(EC 2.7.1.119); 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제(EC 2.7.1.123); 로돕신 키나제(EC 2.7.1.125); [베타-아드레날린-수용체] 키나제(EC 2.7.1.126); [미오신 중쇄] 키나제(EC 2.7.1.129); [타우 단백질] 키나제(EC 2.7.1.135); 마크롤라이드 2'-키나제(EC 2.7.1.136); I-포스파티딜이노시톨 3-키나제(EC 2.7.1.137); [RNA-중합효소]-서브유닛 키나제(EC 2.7.1.141); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제(EC 2.7.1.153); 및 포스파티딜이노시톨-4-포스페이트 3-키나제(EC 2.7.1.154)를 포함한다. 그룹 I은 지질 키나제 패밀리(321개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 키나제는 I-포스파티딜이노시톨-4-포스페이트 5-키나제(EC 2.7.1.68); I D-미오-이노시톨-트리포스페이트 3-키나제(EC 2.7.1.127); 이노시톨-테트라키스포스페이트 5-키나제(EC 2.7.1.140); I-포스파티딜이노시톨-5-포스페이트 4-키나제(EC 2.7.1.149); I-포스파티딜이노시톨-3-포스페이트 5-키나제(EC 2.7.1.150); 이노시톨-폴리포스페이트 멀티키나제(EC 2.7.1.151); 및 이노시톨-헥사키포스페이트 키나제(EC 2.7.4.21)를 포함한다. 그룹 I은 이노시톨-테트라키스포스페이트 I-키나제(EC 2.7.1.134)를 포함하는 ATP-그래스프 키나제(729개의 서열); 피루베이트, 포스페이트 디키나제(EC 2.7.9.1); 및 피루베이트, 물 디키나제(EC 2.7.9.2)를 추가로 포함한다.

[0121] 그룹 II(17,071개의 서열) 키나제는 로스만-유사 키나제를 포함한다. 그룹 II는 P-루프 키나제 패밀리(7,732개의 서열)를 포함한다. 이들은 글루코노키나제(EC 2.7.1.12); 포스포리불로키나제(EC 2.7.1.19); 티미딘 키나제(EC 2.7.1.21); 리보실니코틴아미드 키나제(EC 2.7.1.22); 데포스포-CoA 키나제(EC 2.7.1.24); 아데닐릴설페이트 키나제(EC 2.7.1.25); 판토테네이트 키나제(EC 2.7.1.33); 단백질 키나제(박테리아)(EC 2.7.1.37); 유리딘 키나제(EC 2.7.1.48); 시키메이트 키나제(EC 2.7.1.71); 데옥시시티딘 키나제(EC 2.7.1.74); 데옥시아데노신 키나제(EC 2.7.1.76); 폴리누클레오티드 5'-하이드록실-키나제(EC 2.7.1.78); 6-포스포프룩토-2-키나제(EC 2.7.1.105); 데옥시구아노신 키나제(EC 2.7.1.113); 테트라아실디사카라이드 4'-키나제(EC 2.7.1.130); 데옥시누클레오시드 키나제(EC 2.7.1.145); 아데노실코빈아미드 키나제(EC 2.7.1.156); 폴리포스페이트 키나제(EC 2.7.4.1); 포스포메발로네이트 키나제(EC 2.7.4.2); 아데닐레이트 키나제(EC 2.7.4.3); 누클레오시드-포스페이트 키나제(EC 2.7.4.4); 구아닐레이트 키나제(EC 2.7.4.8); 티미딜레이트 키나제(EC 2.7.4.9); 누클레오시드-트리포스페이트-아데닐레이트 키나제(EC 2.7.4.10); (데옥시)누클레오시드-포스페이트 키나제(EC 2.7.4.13); 시티딜레이트 키나제(EC 2.7.4.14); 및 유리딜레이트 키나제(EC 2.7.4.22)를 포함한다. 그룹 II는 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제 패밀리(815개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 단백질 키나제(HPr 키나제/포스파타제)(EC 2.7.1.37); 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제(GTP)(EC 4.1.1.32); 및 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제(ATP)(EC 4.1.1.49)를 포함한다. 그룹 II는 포스포글리세레이트 키나제(1,351개의 서열) 패밀리를 추가로 포함한다. 이들 효소는 포스포글리세레이트 키나제(EC 2.7.2.3) 및 포스포글리세레이트 키나제(GTP)(EC 2.7.2.10)를 포함한다. 그룹 II는 아스파르토키나제 패밀리(2,171개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 카르바메이트 키나제(EC 2.7.2.2); 아스파테이트 키나제(EC 2.7.2.4); 아세틸글루타메이트 키나제(EC 2.7.2.81); 글루타메이트 5-키나제(EC 2.7.2.1) 및 유리딜레이트 키나제(EC 2.7.4.)를 포함한다. 그룹 II는 포스포프룩토키나제-유사 키나제 패밀리(1,998개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 6-포스포프룩토키나제(EC 2.7.1.11); NAD(+) 키나제(EC 2.7.1.23); I-포스포프룩토키나제(EC 2.7.1.56); 디포스페이트-프룩토스-6-포스페이트 I-포스포트랜스퍼라제(EC 2.7.1.90); 스핑가닌 키나제(EC 2.7.1.91); 디아실글리세롤 키나제(EC 2.7.1.107); 및 세라미드 키나제(EC 2.7.1.138)를 포함한다. 그룹 II는 리보키나제-유사 패밀리(2,722개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 글루코키나제(EC 2.7.1.2); 케토헥소키나제(EC 2.7.1.3); 프룩토키나제(EC 2.7.1.4); 6-포스포프룩토키나제(EC 2.7.1.11); 리보키나제(EC 2.7.1.15); 아데노신 키나제(EC 2.7.1.20); 피리독살 키나제(EC 2.7.1.35); 2-데하이드로-3-데옥시글루코노키나제(EC 2.7.1.45); 하이드록시메틸피리미딘 키나제(EC 2.7.1.49); 하이드록시에틸티아졸 키나제(EC 2.7.1.50); I-포스포프룩토키나제(EC 2.7.1.56); 이노신 키나제(EC 2.7.1.73); 5-데하이드로-2-데옥시글루코노키나제(EC 2.7.1.92); 타가토스-6-포스페이트 키나제(EC 2.7.1.144); ADP-의존성 포스포프룩토키나제(EC 2.7.1.146); ADP-의존성 글루코키나제(EC 2.7.1.147); 및 포스포메틸피리미딘 키나제(EC 2.7.4.7)를 포함한다. 그룹 II는 티아민 피로포스포키나제(EC 2.7.6.2)를 포함하는 티아민 피로포스포키나제 패밀리(175개의 서열)를 추가로 포함한다. 그룹 II는 글리세레이트 키나제(EC 2.7.1.31)를 포함하는 글리세레이트 키나제 패밀리(107개의 서열)를 추가로 포함한다.

[0122] 그룹 III 키나제(10,973개의 서열)는 페레독신-유사 폴드 키나제를 포함한다. 그룹 III는 누클레오시드-디포스페이트 키나제 패밀리(923개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 누클레오시드-디포스페이트 키나제(EC 2.7.4.6)를 포함한다. 그룹 III는 HPPK 키나제 패밀리(609개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 2-아미노-4-하이드록시-6-하이드록시메틸디하이드로프테리딘 피로포스포키나제(EC 2.7.6.3)를 포함한다. 그룹 III는 구아니도 키나제 패밀리(324개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 구아니도아세테이트 키나제(EC

2.7.3.1); 크레아틴 키나제(EC 2.7.3.2); 아르기닌 키나제(EC 2.7.3.3); 및 롬브리신 키나제(EC 2.7.3.5)를 포함한다. 그룹 III는 히스티딘 키나제 패밀리(9,117개의 서열)를 추가로 포함한다. 이들 효소는 단백질 키나제(히스티딘 키나제)(EC 2.7.1.37); [피루베이트 데하이드로게나제(리포아미드)] 키나제(EC 2.7.1.99); 및 [3-메틸-2-옥시부타노에이트 데하이드로게나제(리포아미드)] 키나제(EC 2.7.1.115)를 포함한다.

[0123] 그룹 IV 키나제(2,768개의 서열)는 리보누클레아제 H-유사 키나제를 포함한다. 이들 효소는 헥소키나제(EC 2.7.1.1); 글루코키나제(EC 2.7.1.2); 프룩토키나제(EC 2.7.1.4); 람눌로키나제(EC 2.7.1.5); 만노키나제(EC 2.7.1.7); 글루코노키나제(EC 2.7.1.12); L-리불로키나제(EC 2.7.1.16); 크실룰로키나제(EC 2.7.1.17); 에리트리톨 키나제(EC 2.7.1.27); 글리세롤 키나제(EC 2.7.1.30); 판토테네이트 키나제(EC 2.7.1.33); D-리불로키나제(EC 2.7.1.47); L-푸콜로키나제(EC 2.7.1.51); L-크실룰로키나제(EC 2.7.1.53); 알로스 키나제(EC 2.7.1.55); 2-데하이드로-3-데옥시갈락토노키나제(EC 2.7.1.58); N-아세틸글루코사민 키나제(EC 2.7.1.59); N-아실만노스아민 키나제(EC 2.7.1.60); 폴리포스페이트-글루코스 포스포트랜스퍼라제(EC 2.7.1.63); 베타-글루코시드 키나제(EC 2.7.1.85); 아세테이트 키나제(EC 2.7.2.1); 부티레이트 키나제(EC 2.7.2.7); 분지된-사슬-지방산 키나제(EC 2.7.2.14); 및 프로피오네이트 키나제(EC 2.7.2.15)를 포함한다.

[0124] 그룹 V 키나제(1,119개의 서열)는 TIM β-배럴 키나제를 포함한다. 이들 효소는 피루베이트 키나제(EC 2.7.1.40)를 포함한다.

[0125] 그룹 VI 키나제(885개의 서열)는 GHMP 키나제를 포함한다. 이들 효소는 갈락토키나제(EC 2.7.1.6); 메발로네이트 키나제(EC 2.7.1.36); 호모세린 키나제(EC 2.7.1.39); L-아라비노키나제(EC 2.7.1.46); 푸코키나제(EC 2.7.1.52); 시키메이트 키나제(EC 2.7.1.71); 4-(시티딘 5'-디포스포)-2-C-메틸-D-에리트리올 키나제(EC 2.7.1.148); 및 포스포메발로네이트 키나제(EC 2.7.4.2)를 포함한다.

[0126] 그룹 VII 키나제(1,843개의 서열)는 AIR 신세타제-유사 키나제를 포함한다. 이들 효소는 티아민-포스페이트 키나제(EC 2.7.4.16) 및 셀레니드, 물 디키나제(EC 2.7.9.3)를 포함한다.

[0127] 그룹 VIII 키나제(565개의 서열)는 리보플라빈 키나제(565개의 서열)를 포함한다. 이들 효소는 리보플라빈 키나제(EC 2.7.1.26)를 포함한다.

[0128] 그룹 IX 키나제(197개의 서열)는 디하이드록시아세톤 키나제를 포함한다. 이들 효소는 글리세론 키나제(EC 2.7.1.29)를 포함한다.

[0129] 그룹 X 키나제(148개의 서열)는 추정 글리세레이트 키나제를 포함한다. 이들 효소는 글리세레이트 키나제(EC 2.7.1.31)를 포함한다.

[0130] 그룹 XI 키나제(446개의 서열)는 폴리포스페이트 키나제를 포함한다. 이들 효소는 폴리포스페이트 키나제(EC 2.7.4.1)를 포함한다.

[0131] 그룹 XII 키나제(263개의 서열)는 통합 막 키나제를 포함한다. 그룹 XII는 돌리콜 키나제 패밀리를 포함한다. 이들 효소는 돌리콜 키나제(EC 2.7.1.108)를 포함한다. 그룹 XII는 운데카프레놀 키나제 패밀리를 추가로 포함한다. 이들 효소는 운데카프레놀 키나제(EC 2.7.1.66)를 포함한다.

[0132] 키나제는 다수의 세포 대사 및 신호전달 경로에서 불가결의 역할을 하며, 이들은 구조 수준, 생화학적 수준, 및 세포 수준에서 가장 잘 연구된 효소 중 하나이다. 모든 키나제가 동일한 포스페이트 공여체(대부분의 경우, ATP)를 사용하고, 명백히 동일한 포스포릴 전이 반응을 촉매한다는 사실에도 불구하고, 이들은 이들의 구조적 폴드 및 기질 인지 메커니즘에서 현저한 다양성을 나타낸다. 이는 아마 주로 구조의 특별한 다양한 특성 및 이들 기질의 특성으로 인한 것이다.

[0133] **5.1.1 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제(MK2 및 MK3)**

[0134] MAPK-활성화 단백질 키나제(MAP-KAPK)의 다양한 그룹이 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK)의 다운스트림에서 규정되었다. 이들 효소는 MAPK의 직접적 기질이 아닌 표적 단백질에 신호를 전달하고, 따라서 MAPK 캐스케이드로 인산화-의존성 신호전달을 중계하는 역할을 하여 세포 기능을 다양화시킨다. 상기 그룹 중 하나는 3개의 MAPKAPK인 MK2, MK3(3pK로도 공지됨), 및 MK5(PRAK로도 지정됨)에 의해 형성된다. 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2("MAPKAPK2", "MAPKAP-K2", 또는 "MK2"로도 언급됨)는 세린/트레오닌(Ser/Thr) 단백질 키나제 패밀리의 키나제이다. MK2는 MK3와 고도로 상동성이다(약 75%의 아미노산 동일성). MK2 및 MK3의 키나제 도메인은 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제(CaMK), 포스포릴라제 b 키나제, 및 리보솜 S6 키나제(RSK) 아이소형의 C-말단 키나제 도메인(CTKD)과 가장 유사(약 35% 내지 40% 동일성)하다. mk2 유전자는 370개

의 아미노산(MK2A) 및 400개의 아미노산(MK2B)의 2개의 대안적으로 스플라이싱된 전사물을 엔코딩한다. mk3 유전자는 382개의 아미노산의 하나의 전사물을 엔코딩한다. MK2- 및 MK3 단백질은 고도로 상동성이나, MK2A는 보다 짧은 C-말단 영역을 갖는다. MK2B의 C-말단은 보다 짧은 MK2A 아이소형에 존재하지 않는 기능성 양분(bipartite) 핵 국소화 서열(NLS)(Lys-Lys-X_{aa10}-Lys-Arg-Arg-Lys-Lys;SEQ ID NO:23)을 함유하며, 이는 대안적 스플라이싱이 MK2 아이소형의 세포 국소화를 결정하는 것을 나타낸다. MK3는 유사한 핵 국소화 서열을 갖는다. MK2B 및 MK3 둘 모두에서 발견된 핵 국소화 서열은 MK2B 및 MK3와 p38α 및 p38β의 특이적 상호작용을 매개하는 것으로 연구에서 밝혀진 D 도메인(Leu-Leu-Lys-Arg-Arg-Lys-Lys;SEQ ID NO:24)을 포함한다. MK2B 및 MK3는 또한 NLS 및 D 도메인에 대해 N-말단에 위치된 기능성 핵 유출 신호(nuclear export signal, NES)를 갖는다. MK2B 내의 NES는 렙토마이신 B에 의해 억제될 수 있는 과정인 자극 후의 핵 유출을 촉발시키기에 충분하다. MK2 및 MK3 내의 촉매 도메인에 대해 N-말단의 서열은 프롤린이 풍부하고, MK2에 대해 시험관내에서 c-Abl의 SH3 도메인에 대한 결합을 매개하는 것으로 연구에서 밝혀진 1개(MK3) 또는 2개(MK2)의 추정 Src 상동성 3(SH3) 도메인-결합 부위를 함유한다. 최근의 연구는 상기 도메인이 MK2-매개 세포 이동과 관련된 것을 암시한다.

[0135] MK2B 및 MK3는 주로 정지 세포의 핵에 위치되는 반면, MK2A는 세포질에 존재한다. MK2B 및 MK3 둘 모두는 스트레스 자극 후 염색체 영역 유지 단백질(CRM1)-의존성 메커니즘을 통해 세포질로 신속히 유출된다. 키나제의 활성화 루프 내의 Thr334의 인산화모방 돌연변이(phosphomimetic mutation)가 MK2B의 세포질 국소화를 향상시킴에 따라 MK2B의 핵 유출은 키나제 활성화에 의해 매개되는 것으로 보인다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, MK2B 및 MK3가 활성 NLS 및 인산화-조절 NES를 구성적으로 함유할 수 있는 것으로 생각된다.

[0136] MK2 및 MK3는 심장, 골격근, 및 신장 조직에서의 현저한 발현과 함께, 편재성으로 발현되는 것으로 보인다.

[0137] **5.1.2. 활성화**

[0138] p38α 및 p38β의 다양한 활성제는 MK2 및 MK3 활성을 강하게 자극한다. p38은 4개의 프롤린-유도 부위인 Thr25, Thr222, Ser272, 및 Thr334에 대한 MK2의 시험관내 및 생체내 인산화를 매개한다. 이들 부위 중, Thr25 만이 MK3에서 보존되지 않는다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 인산화된 Thr25의 기능은 공지되어 있지 않지만, 2개의 SH3 도메인-결합 부위 사이의 이의 위치는 인산화된 Thr25가 단백질-단백질 상호작용을 조절할 수 있는 것을 암시한다. MK2 내의 Thr222(MK3 내의 Thr201)는 키나제 도메인의 활성화 루프에 위치되고, MK2 및 MK3 키나제 활성에 필수적인 것으로 밝혀졌다. MK2 내의 Thr334(MK3 내의 Thr313)는 촉매 도매인에 대해 C-말단에 위치되고, 키나제 활성에 필수적이다. MK2의 결정 구조는 분석되었으며, 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, Thr334 인산화가 MK2 핵 유입 및 유출에 대한 스위치로 작용할 수 있음을 암시한다. Thr334의 인산화는 또한 촉매 도메인에 대한 MK2의 C 말단의 결합을 약화시키거나 방해하여, NES를 노출시키고, 핵 유출을 촉진시킬 수 있다.

[0139] p38이 핵에서 MK2 및 MK3를 활성화시킬 수 있는 한편, 실험 증거가 MK2 및 MK3의 활성화 및 핵 유출이 p38 안정화 및 국소화를 또한 지시하는 인산화-의존성 입체형태 스위치에 의해 커플링되고, p38 자체의 세포 위치가 MK2 및 가능하게는 MK3에 의해 조절되는 것을 암시하는 것이 연구에서 밝혀졌다. 핵 p38이 MK2의 인산화 및 활성화 후 MK2와의 복합체로 세포질로 유출되는 것이 추가 연구에서 밝혀졌다. p38과 MK2 사이의 상호작용은 p38 안정화에 중요할 수 있는데, 이는 p38 수준이 MK2-결핍 세포에서 낮고, 촉매적으로 비활성인 MK2 단백질의 발현이 p38 수준을 회복하는 것을 연구가 나타내기 때문이다.

[0140] **5.1.3. 기질 및 기능**

[0141] 작은 열 충격 단백질 HSPB1(열 충격 단백질 27 또는 Hsp27로도 공지됨), 림프구-특이적 단백질 LSP-1, 및 비멘틴이 MK2에 의해 인산화되는 것이 추가 연구에서 밝혀졌다. HSPB1이 특히 흥미로운데, 이는 HSPB1이 분자 샤페론으로 작용할 수 있고, 열 충격 및 산화 스트레스로부터 세포를 보호하는 큰 올리고머를 형성하기 때문이다. 인산화 후, HSPB1은 이의 능력을 상실하여 큰 올리고머를 형성하고, 액틴 중합을 차단할 수 없으며, 이는 HSPB1의 MK2-매개 인산화가 스트레스 동안 그렇지 않으면 불안정화되는 액틴 동역학을 조절하는 것을 목표로 하는 항상성 기능을 제공하는 것을 암시한다.

[0142] MK3는 또한 시험관내 및 생체내에서 HSPB1을 인산화시키는 것으로 밝혀졌으나, 스트레스가 많은 조건 동안 이의 역할은 아직 설명되지 않았다. MK2는 MK3와 많은 기질을 공유한다. 둘 모두의 효소는 동등한 기질 선호를 가지며, 유사한 반응속도 상수로 펩티드 기질을 인산화시킨다. MK2에 의한 효과적인 인산화에 필요한 최소 서열은 Hyd-Xaa-Arg-Xaa-Xaa-pSer/Thr(SEQ ID NO:25)인 것으로 밝혀졌고, 여기서 Hyd는 부피가 큰 소수성 잔기이다.

[0143] 실험 증거는 사이토카인 생합성 및 세포 이동의 조절에서의 p38에 대한 역할을 뒷받침한다. 마우스에서의 mk2 유전자의 표적화된 결실은 p38이 많은 유사한 키나제의 활성화를 매개하나, MK2는 상기 p38-의존성 생물학적 과정을 담당하는 중요한 키나제인 것으로 보이는 것을 암시하였다. MK2의 상실은 (i) 종양 괴사 인자 알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 감마 인터페론(IFN-γ)과 같은 사이토카인의 지질다당류(LPS)-유발 합성에서의 결함, 및 (ii) 마우스 배아 섬유모세포, 평활근 세포, 및 호중구의 이동에서의 변화를 발생시킨다.

[0144] 염증 반응에서의 MK2에 대한 역할과 일치하게, MK2-결핍 마우스는 리스테리아 모노사이토게네스(Listeria monocytogenes) 감염에 대한 증가된 감수성 및 국소 허혈 후의 감소된 염증-매개 신경세포 사멸을 나타내었다. p38 단백질의 수준은 또한 MK2-결핍 세포에서 현저하게 감소되므로, 상기 표현형이 오로지 MK2의 상실로 인한 것인지 구분하는 것이 필요하였다. 이를 달성하기 위해, MK2 돌연변이가 MK2-결핍 세포에서 발현되었고, 결과는 MK2의 촉매 활성이 p38 수준을 회복시키는데 필요하지 않지만, 사이토카인 생합성을 조절하는데 필요한 것을 나타내었다.

[0145] MK2의 넉아웃 또는 넉다운 연구는 활성화된 MK2가 IL-6 mRNA의 AU-풍부한 3' 비번역 영역과 상호작용하는 단백질의 인산화를 통해 IL-6 mRNA의 안정성을 향상시키는 강한 근거를 제공하였다. 특히, MK2는 주로 IL-6 RNA를 안정화시키는 mRNA-결합 단백질인 hnRNPA0의 인산화를 담당하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 다양한 염증성 질병을 연구하는 여러 추가 연구에서 IL-6, IL-1β, TNF-α 및 IL-8과 같은 전염증성 사이토카인의 수준이 안정적인 만성폐쇄폐병(COPD)을 갖는 환자 또는 담배 흡연자의 폐포 대식세포로부터 유도된 가래에서 증가되는 것으로 밝혀졌다(Keatings V. et al, *Am J Resp Crit Care Med*, 1996, 153:530-534; Lim, S. et al, *J Respir Crit Care Med*, 2000, 162:1355-1360). 말초 혈액에서의 전염증성 사이토카인, 예를 들어, 인터루킨-8(IL-8) 및 인터루킨-6(IL-6), 뿐만 아니라 관련 다운스트림 세포 부착 분자(CAM), 예를 들어, 세포내 부착 분자-1(ICAM-1) 및 혈관 세포 부착 분자-1(VCAM-1), 기질 금속단백분해효소, 예를 들어, 기질 금속단백분해효소-7(MMP-7), 및 신호전달 분자, 예를 들어, S100 칼슘-결합 단백질 A12(S100A12, 칼그래뉼린 C로도 공지됨)의 상승된 수준은 특발성 폐섬유증을 갖는 환자에서 사망률, 폐 이식이 없는 생존, 및 질병 진행과 관련된 것으로 밝혀졌다(Richards et al., *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 67-76; Richards, T. et al, Am J Respir Crit Care Med, 181: A1120, 2010; Moodley, Y. et al, Am J Respir Cell Mol Biol, 29(4): 490-498, 2003). 일괄적으로 생각하여, 상기 연구는 MK2 활성화에 의해 유도된 염증성 사이토카인의 상승된 수준은 기도 또는 폐 조직 질병의 발병기전과 관련될 수 있음을 의미하며; 기도 또는 폐 조직 질병, 예를 들어, 특발성 폐섬유증 및 만성폐쇄폐병(COPD)을 치료하기 위한 항-사이토카인 요법에 대한 잠재성을 암시한다(Chung, K., *Eur Respir J*, 2001, 18: Suppl. 34: 50-59).

[0146] **5.1.4. mRNA 번역의 조절**

[0147] MK2 넉아웃 마우스 또는 MK2-결핍 세포를 이용한 이전의 연구에서 MK2가 이의 mRNA의 번역 속도를 증가시킴으로써 TNF-α, IL-1, 및 IL-6을 포함하는 염증성 사이토카인의 생성을 증가시키는 것이 밝혀졌다. TNF-α의 전사, 가공, 및 쉐딩(shedding)에서의 현저한 감소가 MK2-결핍 마우스에서 검출될 수 없었다. p38 경로는 mRNA 안정성을 조절하는데 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있고, MK2는 p38이 상기 기능을 매개함으로써 적당한 표적임을 나타낸다. MK2-결핍 마우스를 이용한 연구는 MK2의 촉매 활성이 사이토카인 생성 및 이동에 대한 이의 효과에 필요한 것을 나타내었으며, 이는 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만 MK2가 mRNA 안정성과 관련된 표적을 인산화시키는 것을 암시한다. 상기와 일치하게, MK2는 이종성 핵 리보핵산단백질(hnRNP) A0, 트리스테트라프롤린(tristetraprolin), 폴리(A)-결합 단백질 PABP1, 및 HuR, RNA-결합 단백질의 elav(드로소필라 멜라노가스터(*Drosophila melanogaster*)에서의 배아-치사 이상 시력) 패밀리의 편재성으로 발현되는 일원에 결합하고/하거나 이들을 인산화시키는 것으로 밝혀졌다. 이들 기질은 3' 비번역 영역 내에 AU-풍부 요소를 함유하는 mRNA에 결합하거나 동시정제(copurify)되는 것으로 공지되어 있으며, 이는 MK2가 TNF-α와 같은 AU-풍부 mRNA의 안정성을 조절할 수 있는 것을 암시한다. MK3가 유사한 기능을 하는지의 여부는 현재 공지되어 있지 않지만, MK2-결핍 섬유모세포의 LPS 치료는 hnRNP A0 인산화를 완전히 폐기하며, 이는 MK3가 MK2의 상실을 상쇄시킬 수 없음을 암시한다.

[0148] MK3은 진핵생물 신장 인자 2(eEF2) 키나제의 인산화에서 MK2와 관련된다. eEF2 키나제는 eEF2를 인산화시키고, 비활성화시킨다. eEF2 활성은 번역 동안 mRNA의 신장에서 중요하며, Thr56 상에서의 eEF2의 인산화는 mRNA 번역의 종료를 발생시킨다. Ser377 상에서의 eEF2 키나제의 MK2 및 MK3 인산화는 상기 효소가 eEF2 키나제 활성을 조절함으로써, mRNA 번역 신장을 조절할 수 있는 것을 암시한다.

[0149] **5.1.5. MK2 및 MK3에 의한 전사 조절**

[0150] 많은 MK와 유사한 핵 MK2는 cAMP 반응 요소 결합 단백질(CREB), 혈청 반응 인자(SRF), 및 전사 인자 ER81의 인산화에 기여한다. 야생형 및 MK2-결핍 세포의 비교는 MK2가 스트레스에 의해 유도된 주요 SRF 키나제인 것을 나타내었고, 이는 스트레스-매개 즉시-초기 반응에서의 MK2에 대한 역할을 암시한다. MK2 및 MK3 둘 모두는 생체내에서 기본적 헬릭스-루프-헬릭스 전사 인자 E47과 상호작용하고, 시험관내에서 E47을 인산화시킨다. E47의 MK2-매개 인산화는 E47의 전사 활성을 억제함으로써 E47-의존성 유전자 발현을 억제하는 것으로 밝혀졌고, 이는 MK2 및 MK3가 조직-특이적 유전자 발현 및 세포 분화를 조절할 수 있는 것을 암시한다.

[0151] **5.1.6. MK2 및 MK3의 기타 표적**

[0152] 여러 생물학적 과정에서 MK2 및 MK3의 다양한 기능을 반영하는 여러 다른 MK2 및 MK3 기질이 또한 확인되었다. 스캐폴딩 단백질 14-3-3ζ는 생리학적 MK2 기질이다. 연구는 14-3-3ζ가 단백질 키나제, 포스파타제, 및 전사 인자를 포함하는 세포 신호전달 경로의 다수의 구성요소와 상호작용하는 것을 나타낸다. Ser58 상에서의 14-3-3ζ의 MK2-매개 인산화가 이의 결합 활성을 손상시키는 것이 추가 연구에서 밝혀졌고, 이는 MK2가 14-3-3ζ에 의해 보통 조절되는 여러 신호전달 분자의 조절에 영향을 미칠 수 있음을 암시한다.

[0153] 추가 연구에서 MK2가 또한 Ser77 상에서의 7개 일원의 Arp2 및 Arp3 복합체(p16-Arc)의 p16 서브유닛과 상호작용하고, 이를 인산화시키는 것으로 밝혀졌다. p16-Arc는 액틴 세포골격을 조절하는데 있어서 역할을 가지며, 이는 MK2가 상기 과정과 관련될 수 있음을 암시한다.

[0154] MK2 및 MK3는 또한 5-리폭시게나제를 인산화시킬 수 있다. 5-리폭시게나제는 염증성 매개체 류코트리엔의 형성에서 최초 단계를 촉매한다. 티로신 하이드록실라제, 글리코겐 신타제, 및 Akt가 또한 MK2에 의해 인산화되는 것으로 밝혀졌다. 최종적으로, MK2는 Ser1210 상에서 종양 억제제 단백질 튜베린(tuberin)을 인산화시켜, 14-3-3ζ에 대한 도킹 부위(docking site)를 발생시킨다. 튜베린 및 하마르틴(hamartin)은 보통 mTOR-의존성 신호전달을 길항시킴으로써 세포 성장을 음성적으로 조절하는 기능성 복합체를 형성하며, 이는 MK2의 p38-매개 활성화가 튜베린에 대한 14-3-3ζ 결합을 증가시킴으로써 세포 성장을 조절할 수 있음을 암시한다.

[0155] **5.2. 키나제 억제**

[0156] 진핵생물 단백질 키나제는 이들의 촉매 도메인에 의해 관련되는 상동성 단백질의 가장 큰 상과 중 하나를 구성한다. 가장 관련된 단백질 키나제는 세린/트레오닌 또는 티로신 인산화에 특이적이다. 단백질 키나제는 세포외 자극에 대한 세포 반응에서 필수적인 역할을 한다. 따라서, 단백질 키나제의 자극은 신호전달 시스템에서 가장 일반적인 활성화 메커니즘 중 하나인 것으로 간주된다. 많은 기질이 다수의 단백질 키나제에 의한 인산화를 겪는 것으로 공지되어 있고, 다양한 단백질 키나제의 촉매 도메인의 일차 서열에 대한 상당한 양의 정보가 공표되었다. 이들 서열은 ATP 결합, 촉매작용, 및 구조적 온전성의 유지와 관련된 매우 많은 수의 잔기를 공유한다. 대부분의 단백질 키나제는 잘 보존된 30-32 kDa 촉매 도메인을 갖는다.

[0157] 단백질 키나제의 조절 성분을 확인하고 이용하기 위한 연구가 시도되었다. 이들 조절 성분은 억제제, 항체, 및 차단 펩티드를 포함한다.

[0158] **5.2.1. 억제제**

[0159] 효소 억제제는 효소에 결합함으로써 효소 활성을 감소시키는 분자이다. 억제제의 결합은 기질이 효소의 활성 부위에 진입하는 것을 중지시키고/시키거나 효소가 이의 반응을 촉매하는 것을 방해할 수 있다. 억제제 결합은 가역적이거나 비가역적이다. 비가역적 억제제는 보통 효소와 반응하고, 이를 화학적으로 변경(예를 들어, 효소 활성에 필요한 중요 아미노산 잔기를 변형시킴으로써 변경됨)시켜, 효소가 더 이상 이의 반응을 촉매할 수 없다. 대조적으로, 가역적 억제제는 비공유적으로 결합하고, 다양한 유형의 억제가 상기 억제제가 효소, 효소-기질 복합체, 또는 효소 및 효소-기질 복합체 둘 모두에 결합하는지의 여부에 따라 발생된다.

[0160] 효소 억제제는 종종 이들의 특이성 및 효능에 의해 평가된다. 이러한 상황에서 사용되는 용어 "특이성"은 억제제의 선택적 부착 또는 이의 다른 단백질에 대한 결합의 결핍을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "효능"은 효소를 억제하는데 필요한 억제제의 농도를 나타내는 억제제의 해리 상수를 나타낸다.

[0161] 단백질 키나제의 억제제가 단백질 키나제 활성 조절에서의 도구로 사용하기 위해 연구되었다. 예를 들어, 사이클린-의존성(Cdk) 키나제, MAP 키나제, 세린/트레오닌 키나제, Src 패밀리 단백질 티로신 키나제, 티로신 키나

제, 칼모듈린(CaM) 키나제, 카세인 키나제, 체크포인트 키나제(Chk1), 글리코겐 신타제 키나제 3(GSK-3), c-Jun N-말단 키나제(JNK), 미토겐-활성화 단백질 키나제 1(MEK), 미오신 경쇄 키나제(MLCK), 단백질 키나제 A, Akt (단백질 키나제 B), 단백질 키나제 C, 단백질 키나제 G, 단백질 티로신 키나제, Raf 키나제, 및 Rho 키나제와 함께 사용하기 위한 억제제가 연구되었다.

[0162] **5.2.2. 차단 펩티드**

[0163] 펩티드는 2개 이상의 아미노산의 사슬로 구성되는 화학적 화합물이며, 이에 의해 사슬에서의 하나의 아미노산의 카르복실기가 펩티드 결합을 통해 다른 아미노산의 아미노기에 연결된다. 단백질 구조 및 기능의 연구에서 특히 펩티드가 사용되었다. 단백질-펩티드 상호작용이 발생하는지 관찰하기 위한 프로브로서 합성 펩티드가 특히 사용될 수 있다. 단백질 키나제, 암 단백질 및 다른 장애의 억제에 대한 펩티드의 효과를 시험하기 위한 임상 연구에서 억제 펩티드가 특히 사용될 수 있다.

[0164] 여러 차단 펩티드의 용도가 연구되었다. 예를 들어, 세포외 신호-조절 키나제(ERK), MAPK 단백질 키나제가 세포 증식 및 분화에 필수적이다. MAPK의 활성화는 캐스케이드 메커니즘을 필요로 하며, 이에 의해 MAPK는 업스트림 MAPKK(MEK)에 의해 인산화된 후, 이는 차례로 세번째 키나제 MAPKKK(MEKK)에 의해 인산화된다. ERK 억제 펩티드는 ERK로의 결합에 의해 MEK 디코이(decoy)로 작용한다.

[0165] 기타 차단 펩티드는 오토캄티드-2(autocamtide-2) 관련 억제 펩티드(AIP)를 포함한다. 이러한 합성 펩티드는 고도로 특이적이며, Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 II(CaMKII)의 효능있는 억제제이다. AIP는 CaMKII에 대한 고도로 선택성인 펩티드 기질인 오토캄티드-2의 인산화가능하지 않은 유사체이다. AIP는 100 nM의 IC_{50}(IC_{50}은 50% 억제를 수득하는데 필요한 억제제의 농도임)으로 CaMKII를 억제한다. AIP 억제는 신티드-2(syntide-2)(CaMKII 펩티드 기질) 및 ATP와 관련하여 비경쟁적이나, 오토캄티드-2와 관련해서는 경쟁적이다. 억제는 Ca^{2+}/칼모듈린의 존재 또는 부재에 의해 영향을 받지 않는다. CaMKII 활성은 AIP(1μM)에 의해 완전히 억제되는 반면, PKA, PKC 및 CaMKIV는 영향을 받지 않는다.

[0166] 기타 차단 펩티드는 세포 분열 단백질 키나제 5(Cdk5) 억제 펩티드(CIP)를 포함한다. Cdk5는 p25와 결합하는 경우 알츠하이머병-특이적 포스포-에피토프에서 미세관 단백질 타우를 인산화시킨다. p25는 아밀로이드 β 펩티드에 대한 노출 후 생리학적 Cdk5 활성제 p35로부터 생성되는 트렁케이션된 활성제이다. CIP를 이용한 신경세포 감염 후, CIP는 p25/Cdk5 활성을 선택적으로 억제하고, 피질 뉴런에서 이상 타우 인산화를 억제한다. CIP에 의해 입증된 특이성에 대한 이유는 완전히 이해되어 있지 않다.

[0167] 추가 차단 펩티드가 세포외-조절 키나제 2(ERK2), ERK3, p38/HOG1, 단백질 키나제 C, 카세인 키나제 II, Ca^{2+}/칼모듈린 키나제 IV, 카세인 키나제 II, Cdk4, Cdk5, DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK), 세린/트레오닌-단백질 키나제 PAK3, 포스포이노시티드(PI)-3 키나제, PI-5 키나제, PSTAIRE(cdk 고도 보존 서열), 리보솜 S6 키나제, GSK-4, 배 중심 키나제(germinal center kinase)(GCK), SAPK(스트레스-활성화 단백질 키나제), SEK1(스트레스 신호전달 키나제), 및 국소 부착 키나제(FAK)에 대해 연구되었다.

[0168] **5.3. 세포 투과 펩티드(CPP)**

[0169] 세포 투과 펩티드(CPP)는 포유동물 세포의 형질막을 투과할 수 있고, 막을 가로질러 많은 유형 및 분자량의 화합물을 수송할 수 있는 펩티드의 한 부류이다. 상기 화합물은 효과기 분자, 예를 들어, 단백질, DNA, 컨쥬게이션된 펩티드, 올리고누클레오티드, 및 작은 입자, 예를 들어, 리포솜을 포함한다. CPP가 다른 단백질에 화학적으로 연결되거나 융합되는 경우, 생성된 융합 단백질은 여전히 세포에 진입할 수 있다. 형질도입의 정확한 메커니즘은 공지되어 있지 않으나, 이들 단백질의 내재화는 수용체 매개되거나 수송체 매개되는 것으로 생각되지 않는다. CPP는 일반적으로 10-16개의 아미노산 길이이고, 이들의 조성에 따라, 예를 들어, 아르기닌 및/또는 리신이 풍부한 펩티드로 그룹화될 수 있다.

[0170] 세포로 효과기 분자를 수송할 수 있는 CPP의 용도는, 이들이 적하(cargo) 분자의 세포 흡수를 촉진함에 따라 약물의 설계에서 매력이 증가하고 있다. 서열에 따라 양친매성(극성 및 비극성 말단 둘 모두를 갖는 것을 의미) 또는 양이온성(순수 양성으로 하전된 원자를 함유하거나 이와 관련된 것을 의미)으로 일반적으로 분류되는 상기 세포-투과 펩티드는 거대분자에 대한 비-침입성 전달 기술을 제공한다. CPP는 종종 "트로얀(Trojan) 펩티드", "막 전위 서열", "단백질 형질도입 도메인(PTD)" 또는 "세포 투과성 단백질(CPP)"로 언급된다. CPP는 또한 신규한 HSPB1 키나제 억제제가 세포막을 투과하는 것을 돕는데 사용될 수 있다(각각의 출원의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 2008년 1월 10일에 출원된 "Polypeptide Inhibitors of HSPB1 Kinase and Uses Therefo

r"의 제목의 미국 출원 일련 번호 11/972,459호, 및 2008년 8월 7일에 출원된 "Kinase Inhibitors and Uses Thereof"의 제목의 일련 번호 12/188,109호를 참조).

[0171] **5.3.1. 바이러스 CPP 함유 단백질**

[0172] 형질도입 특성을 갖는 것으로 기재된 첫번째 단백질은 바이러스 기원이었다. 이들 단백질은 여전히 CPP 작용에 대해 가장 통상적으로 허용되는 모델이다. 세포-투과 펩티드 중에서, TAT 펩티드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 아르기닌-풍부 세포-투과 펩티드가 가장 널리 연구되었다(El-Sayed, A. et al, *AAPS J.* 11, 13-22, 2009; Wender, P. et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 60, 452-472, 2008).

[0173] TAT(HIV-1 트랜스-활성제 유전자 생성물)는 86개의 아미노산 폴리펩티드이며, 이는 통합된 HIV-1 유전체의 강력한 전사 인자로 작용한다. TAT는 바이러스 유전체에 대해 작용하여 잠재적으로 감염된 세포에서 바이러스 복제를 자극한다. TAT 단백질의 전위 특성은 이러한 TAT 단백질이 감염된 정지 세포를 활성화시키는 것을 가능케 하고, 이는 사이토카인을 포함하는 많은 세포 유전자를 조절함으로써 이후의 감염에 대한 감염되지 않은 세포의 프라이밍(priming)과 관련될 수 있다. TAT의 최소 CPP는 9개의 아미노산 단백질 서열 RKKRRQRRR(TAT49-57; SEQ ID NO:20)이다. TAT의 보다 긴 단편을 이용한 연구는 120 kDa까지의 융합 단백질의 성공적인 형질도입을 나타내었다. 다수의 TAT-CPP 뿐만 아니라 합성 TAT 유도체의 첨가가 막 전위를 매개하는 것으로 입증되었다. TAT CPP 함유 융합 단백질은 암, 사망-단백질의 세포로의 수송, 및 신경변성 장애의 질병 모델을 포함하는 실험에서 치료 모이어티로 사용되었다.

[0174] VP22는 HSV 비리온의 구조적 부분인 HSV-1 외피 단백질이다. VP22는 수용체 독립적 전위를 발생시킬 수 있고, 핵에 축적될 수 있다. VP22의 상기 특성은 상기 단백질을 CPP 함유 펩티드로 분류시킨다. 전장 VP22를 포함하는 융합 단백질은 형질막을 가로질러 효과적으로 전위되었다.

[0175] **5.3.2. 세포내 전위 특성을 갖는 호메오단백질(homeoprotein)**

[0176] 호메오단백질은 형태학적 과정과 관련된 고도로 보존된 전이활성 전사 인자이다. 이들은 60개의 아미노산의 특이적 서열을 통해 DNA에 결합한다. DNA-결합 호메오도메인은 호메오단백질의 가장 고도로 보존된 서열이다. 여러 호메오단백질이 CPP-유사 활성을 나타내는 것으로 기재되었으며; 이들은 세포 유형 특이성이 없이 에너지-독립적 및 세포내이입-독립적 방식으로 세포막을 가로질러 효과적인 전위를 발생시킬 수 있다.

[0177] 안테나페디아(Antennapedia) 단백질(Antp)은 세포막을 가로질러 전위를 가능케 하는 전이활성 인자이며; 전위가 가능한 최소 서열은 단백질의 호메오도메인(HD)의 세번째 헬릭스에 해당하는 16개의 아미노산 펩티드이다. 상기 헬릭스의 내재화는 4℃에서 발생하며, 이는 상기 과정이 세포내이입 의존성이 아님을 암시한다. AntpHD를 갖는 융합 단백질로 생성된 100개 아미노산 이하의 펩티드가 세포막을 투과한다.

[0178] 전위를 가능케 하는 다른 호메오도메인은 Fushi tarazu(Ftz) 및 Engrailed(En) 호메오도메인을 포함한다. 많은 호메오도메인이 고도로 보존된 세번째 헬릭스를 공유한다.

[0179] **5.3.3. 인간 CPP**

[0180] 인간 CPP는 인간 환자로의 도입후 잠재적 면역원성 문제를 회피할 수 있다. CPP 서열을 갖는 펩티드는 Hoxa-5, Hox-A4, Hox-B5, Hox-B6, Hox-B7, HOX-D3, GAX, MOX-2, 및 FtzCPP를 포함한다. 이들 단백질은 모두 AntpCPP에서 발견되는 서열을 공유한다. 다른 CPP는 Islet-1, 인터루킨-1, 종양 괴사 인자, 및 카포시-섬유모세포 성장 인자로부터의 소수성 서열 또는 FGF-4 신호 펩티드를 포함하며, 이는 에너지-독립적, 수용체-독립적, 및 세포내이입-독립적 전위를 발생시킬 수 있다. 확인되지 않은 CPP는 섬유모세포 성장인자(FGF) 패밀리의 일원을 포함한다.

[0181] **6. MK2 억제제 및 섬유화 질병 또는 질환의 치료**

[0182] 미토겐-활성화 단백질 키나제 활성화 단백질 키나제 2(MAPKAPK2 또는 MK2), p38MAPK의 세린/트레오닌 키나제 기질 다운스트림은 반흔형성 및 섬유증에 의해 악화되는 많은 염증 질병과 관련되어 있다(Lopes, L. et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 382(3):535-9, 2009). 이들은 암, 내막증식증, 기관 섬유증, 복부 유착, 염증성 장질병, 및 류머티스 관절염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특발성 폐섬유증(IPF)에 더하여, 염증 및 섬유증을 수반하고, 폐에 영향을 주는 기타 장애는 급성 폐 손상(ALI), 기관 이식거부(IPF에 대한 후기-단계 치료를 위해 또한 폐 이식을 이용함), 폐혈증에 이차적인 기관 부전, 급성 폐 기능상실, 자가면역 질병, 예를 들어, 피부경화증, 및 만성 폐쇄폐병(COPD)을 포함한다.

[0183] 섬유증의 발생은 근섬유모세포 표현형의 세포를 발생시키는 염증, 증식 및 섬유모세포의 동원을 필요로 하는 것으로 공지되어 있다(Horowitz J. et al., *Semin Respir Crit Care Med.*, 27(6):600-612, 2006). MK2는 전사 및 전사후 수준에서 유전자 발현(Neininger A. et al., *J Biol Chem.* 2002;277(5):3065-8, Thomas T. et al, *J Neurochem.*, 105(5): 2039-52, 2008; Johansen C. et al, *J Immunol.*, 176(3): 1431-8, 2006; Rousseau S. et al, *EMBO J.* 21(23):6505-14, 2002) 뿐만 아니라 세포골격 구조(Lopes, L. et al, *Biochem Biophys Res Commun.*, 382(3):535-9, 2009)를 조절하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 활성화된 MK2가 염증성 사이토카인 mRNA의 번역 및 안정성을 증가시키고, 액틴 재구성을 야기시키고; MK2의 억제가 감소된 염증(Ward, B. et al, *J Surg Res.*, 169(1):e27-36, 2011) 및 근섬유모세포 분화(Lopes, L. et al, *Biochem Biophys Res Commun.*, 382(3):535-9, 2009)와 관련된 것으로 밝혀졌다.

[0184] 동시에, 상기 데이터는 MK2의 억제가 섬유화 장애 또는 질환, 예를 들어, 특발성 폐섬유증(IPF), 급성 폐 손상(ALI), 및 이식거부를 갖는 환자에게 치료적 이익을 제공할 수 있는 것을 암시한다. 이 점에서, 기재된 본 발명은 MK2의 세포-투과 펩티드 기반 억제제를 이용하여 염증 및 섬유증의 과정에 개입하기 위한 접근법을 제공한다.

발명의 내용

[0185] **발명의 개요**

[0186] 한 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 병리 과정을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 피검체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료량은 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이다.

[0187] 상기 방법의 한 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 방사선-유발 섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 이식거부이다. 또 다른 구체예에 따르면, 조직은 폐 조직이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 간질성 폐 질환이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 폐섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 특발성 폐섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 블레오마이신의 투여에 의해 야기된다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 흡연, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생한다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 조직 내의 염증을 추가 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 또는 만성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 조직 내의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비해 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 기관내(폐 흡입에 의한 기관내 투여를 포함함), 비경구, 정맥내, 또는 복막내로 발생한다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 기관내(폐 흡입에 의한 기관내 투여를 포함함)로 발생한다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 단일 용량으로서 1회 발생한다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 일정 기간에 걸쳐 복수의 용량으로 수행된다. 또 다른 구체예에 따르면, 일정 기간은 1일, 1주, 1개월, 1개월, 1년, 또는 이들의 배수이다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 매월 적어도 1회, 매주 적어도 1회, 또는 매일 적어도 1회로 수행된다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 정제된 소 유형 V 콜라겐, IL-13 수용체 길항제, 단백질 티로신 키나제 억제제, 내피 수용체 길항제, 이중 엔도텔린 수용체 길항제, 프로스타사이클린 유사체, 항-CTGF 모노클로날 항체, 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성), AB0024, 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체, c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제, 피르페니돈(pirfenidone), IFN-γ1b, 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화 IgG4 인간 항체, TGF-β 활성화 억제제, 재조합 인간 펜트락신-2 단백질(rhPTX-2), 이특이적 IL-4/IL-13 항체, 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체, N-아세틸시

스테인, 실데나필, 종양 괴사 인자(TNF) 길항제(에타너셉트), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 글루코코르티코이드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, 단기-작용 β2-효능제, 및 장기-작용 β2-효능제, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 기관지확장제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 진통제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항-감염제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 85 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLAVA(SEQ ID NO:5)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVA(SEQ ID NO:6)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)의 폴리펩티드이고, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열이 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)에 대해 실질적 동일성을 갖는 치료 도메인을 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLAVA(SEQ ID NO:8)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVA(SEQ ID NO:9)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:10)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드는 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRIKA(SEQ ID NO:12)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKA(SEQ ID NO:13)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:14)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRI(SEQ ID NO:15)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 담체는 조절 방출 담체, 지연 방출 담체, 지속 방출 담체, 및 장기간 방출 담체로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 건조 분말 형태이다. 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 치료량의 약학적 조성물은 흡입 장치를 통해 투여된다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 네뷸라이저(nebulizer)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 계량-용량 흡입기(metered-dose inhaler, MDI)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 건조 분말 흡입기(DPI)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 건조 분말 네뷸라이저이다.

[0188] 또 다른 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 병리 과정의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물을 제공하며, 상기 약학적 조성물은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 상기 치료량은 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이다.

[0189] 한 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 방사선-유발 섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 이식 거부이다. 또 다른 구체예에 따르면, 조직은 폐 조직이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 간질성 폐 질환이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 폐섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 특발성 폐섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 블레오마이신의 투여로부터 발생한다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 흡연, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생한다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 조직 내의 염증을 추가 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 또는 만성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 조직 내의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비해 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 기관내(폐 흡입에 의한 기관내 투여를 포함함), 비경구, 정맥내, 또는 복막내로 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 기관내(폐 흡입에 의한 기관내 투여를 포함함)로 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 단일 용량으로서 1회 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 일정 기간에 걸쳐 복수의 용량으로 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 일정 기간은 1일, 1주, 1개월, 1개월, 1년, 또는 이들의 배수이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 매월 적어도 1회, 매주 적어도 1회, 또는 매일 적어도 1회 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 정제된 소 유형 V 콜라겐, IL-13 수용체 길항제, 단백질 티로신 키나제 억제제, 내피 수용체 길항제, 이중 엔도텔린 수용체 길항제, 프로스타사이클린 유사체, 항-CTGF 모노클로날 항체, 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성), AB0024, 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체, c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제, 피르페니돈, IFN-γ1b, 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화 IgG4 인간 항체, TGF-β 활성화 억제제, 재조합 인간 펜트락신-2 단백질(rhPTX-2), 이특이적 IL-4/IL-13 항체, 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체, N-아세틸시스테인, 실데나필, 종양 괴사 인자(TNF) 길항제(에타너셉트), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 글루코코르티코이드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, 단기-작용 β2-효능제, 및 장기-작용 β2-효능제, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 기관지확장제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 진통제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항-감염제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 85 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLAVA(SEQ ID NO:5)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVA(SEQ ID NO:6)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)의 폴리펩티드이고, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열이 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 실질적 동일성을 갖는 치료 도메인을 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:

2)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLAVA(SEQ ID NO:8)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVA(SEQ ID NO:9)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:10)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드는 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRIKA(SEQ ID NO:12)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKA(SEQ ID NO:13)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:14)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRI(SEQ ID NO:15)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 담체는 조절 방출 담체, 지연 방출 담체, 지속 방출 담체, 및 장기간 방출 담체로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 건조 분말 형태이다. 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 치료량의 약학적 조성물은 흡입 장치를 통해 투여된다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 네뷸라이저이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 계량-용량 흡입기(MDI)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 건조 분말 흡입기(DPI)이다.

[0190] 또 다른 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 병리 과정을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 약학적 조성물의 용도를 제공하고, 상기 약학적 조성물은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 상기 치료량은 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이다.

[0191] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 방사선-유발 섬유증이다. 질병 또는 질환이 이식거부인 제 58항에 따른 용도. 또 다른 구체예에 따르면, 조직은 폐 조직이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 간질성 폐 질환이다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 폐섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 특발성 폐섬유증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 블레오마이신의 투여에 의해 야기된다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 흡연, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생한다. 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 조직 내의 염증을 추가 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 또는 만성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 조직 내의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비해 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 기관내(폐 흡입에 의한 기관내 투여를 포함함), 비경구, 정맥내, 또는 복막내로 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 기관내(폐 흡입에 의한 기관내 투여를 포함함)로 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 단일 용량으로서 1회 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 일정 기간에 걸쳐 복수의 용량으로 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 일정 기간은 1일, 1주, 1개월, 1개월, 1년, 또는 이들의 배수이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 매월 적어도 1회, 매주 적어도 1회, 또는 매일 적어도 1회로 투여되는 것이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 정제된 소 유형 V 콜라겐, IL-13 수용체 길항제, 단백질 티로신 키나제 억제제, 내피 수용체 길항제, 이중 엔도텔

린 수용체 길항제, 프로스타사이클린 유사체, 항-CTGF 모노클로날 항체, 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성), AB0024, 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체, c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제, 피르페니돈, IFN-γ1b, 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화 IgG4 인간 항체, TGF-β 활성화 억제제, 재조합 인간 펜트락신-2 단백질(rhPTX-2), 이특이적 IL-4/IL-13 항체, 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체, N-아세틸시스테인, 실데나필, 종양 괴사 인자(TNF) 길항제(에타너셉트), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 글루코코르티코이드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, 단기-작용 β2-효능제, 및 장기-작용 β2-효능제, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 기관지확장제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 진통제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항-감염제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 85 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLAVA(SEQ ID NO:5)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVA(SEQ ID NO:6)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)의 폴리펩티드이고, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열이 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 실질적 동일성을 갖는 치료 도메인을 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLAVA(SEQ ID NO:8)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVA(SEQ ID NO:9)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:10)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 제 1 폴리펩티드는 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRIKA(SEQ ID NO:12)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKA(SEQ ID NO:13)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:14)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRI(SEQ ID NO:15)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 담체는 조절 방출 담체, 지연 방출 담체, 지속 방출 담체, 및 장기간 방출 담체로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 건조 분말 형태이다. 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 치료량의 약학적 조성물은 흡입 장치를 통해 투여된다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 네뷸라이저이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 계량-용량 흡입기(MDI)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 건조 분말 흡입기(DPI)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 건조 분말 네뷸라이저이다.

[0192] **도면의 간단한 설명**

[0193] **도 1**은 순수 분무-건조된 인슐린의 전달 성능을 도시한다.

[0194] **도 2**는 앤더슨 캐스케이드 충격(Anderson Cascade Impaction, ACI)에 의해 결정되는 분무-건조된 인슐린의 입자 크기 분포를 도시한다.

[0195] **도 3**은 MicroDose 건조 분말 흡입기(DPI) 대 2개의 시판되는 "수동" 건조 분말 흡입기(DPI)의 효율 및 유량 비교를 도시한다.

[0196] **도 4**는 분무-건조 순수 펩티드의 유량 독립성을 도시한다.

[0197] **도 5**는 분무-건조 펩티드(인슐린이 아님)의 대표적 현미경 사진을 도시한다.

[0198] **도 6**은 분무-건조 펩티드(인슐린이 아님)의 입자 크기 분포를 도시한다.

[0199] **도 7**은 차세대 임팩터(Next Generation Impactor, NGI)에 의해 결정되는 미분화/락토스 블렌드 조합물의 입자 크기 분포를 도시한다.

[0200] **도 8**은 미분화 소분자(장기-작용 무스카린 작용제(LAMA)/락토스 블렌드)의 전달 성능을 도시한다.

[0201] **도 9**는 섬유모세포 병소에서의 활성화된 MK2(즉, 포스포-Thr^{334}-MAPKAPK2)의 핵 국소화를 나타내는 파라핀-포매된 인간 특발성 폐섬유증 IPF 폐의 면역조직화학 분석을 도시한다. 정상 폐(좌측 패널); IPF 폐 조직 생검 절편(우측 패널). 삽입사진(inset)은 활성화된 MK2에 대해 양성으로 염색된 세포(어두운 회색)를 갖는 병소에서의 상피 내층의 파괴를 도시한다. **도 9**에 제시된 약어는 다음과 같다: NL(폐포낭을 갖는 정상 폐 구조); AW(기도); FF(IPF를 갖는 폐 조직 체외이식편으로부터의 섬유모세포 병소).

[0202] **도 10**은 폐섬유증의 블레오마이신 마우스 모델(특발성 폐섬유증(IPF) 예방 모델)에서의 섬유증의 발달을 억제하기 위한 화합물의 능력을 시험하기 위한 개략적 도표를 도시한다. 인산염-완충 염수(PBS) 또는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))는, 염증이 가라앉고 섬유화 메커니즘이 활성화되는 블레오마이신 전달 7일 후에 시작하여 유의한 섬유증이 관찰되는 블레오마이신 전달 21일 후까지 매일 네뷸라이제이션(nebulization) 또는 복막내를 통해 투여된다.

[0203] **도 11**은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 흡입 요법 및 전신 투여가 마우스에서 블레오마이신-유발 폐섬유증에 대해 보호하는 것을 도시한다. **상부 패널**: 21일에서의 대표적 마우스 폐 조직의 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색. **하부 패널**: 동일 영역의 마송 블루 트리크롬(Masson's blue trichrome) 염색은 블레오마이신 손상을 갖는 광범위한 콜라겐 침착(화살표)을 나타낸다. 약어: AW: 기도; NL: 정상 폐 구조; FF: 섬유화 병소; V: 정맥.

[0204] **도 12**는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)이 블레오마이신 손상으로 인한 유의한 콜라겐 침착을 방지하는 것을 도시한다. 값은 평균 ± SEM을 나타낸다. n = 그룹 당 5 동물. '*' $p<0.05$; '**' $p<0.01$; '***' $p<0.001$. 콜라겐 지수 = 콜라겐에 대한 상수 인자 7.5 x 하이드록시프롤린 농도.

[0205] **도 13**은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)이 용량-의존 방식으로 블레오마이신 손상으로 인한 섬유증을 예방하는 것을 도시한다. 블레오마이신 마우스의 폐 절편의 마송 블루 트리크롬 염색. (A) MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1); (B) MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19).

[0206] **도 14**는 전신-투여된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)이 블레오마이신 손상으로 인한 전신 T 세포 활성화를 폐기시키는 것을 도시한다. 값은 평균 ± SEM을 나타낸다. 'p' 값 <0.01. n = 4 동물/그룹. 도 14에 제시된 약어는 다음과 같다: (i) PBS로 처리된 야생형 마우스(PBS); (ii) PBS로 처리된 블레오마이신 마우스(BLEO); (iii) 네뷸라이제이션된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))로 처리된 블레오마이신 마우스(BLEO + MMI-0100(NEB)); 및 (iv) 복막내 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))로 처리된 블레오마이신 마우스(BLEO + MMI-0100(IP)).

[0207] **도 15**는 특발성 폐섬유증의 블레오마이신 모델(IPF 치료 모델)에서 섬유증 진행을 폐기시키는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA;SEQ ID NO:1)의 능력을 시험하기 위한 개략적 도표를 도시한다. PBS 또는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))는 블레오마이신 전달 14일 후에 시작하여 블레오마이신 전달 28일 후까지 매일 50 μg/kg의 용량으로 네뷸라이제이션 또는 복막내를 통해 투여된다.

[0208] **도 16**은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA;SEQ ID NO:1)의 전신(IP) 또는 네뷸라이제이션(NEB) 투여가 마우스에서 블레오마이신-유발 폐섬유증을 개선시키는 것을 도시한다. **상부 패널**: 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색;

하부 패널: 동일 영역의 마송 블루 트리크롬 염색. **도 16**에 제시된 약어는 다음과 같다: PBS(PBS로 처리된 야생형 마우스); BLEO(PBS로 처리된 블레오마이신 마우스); MMI-0100(NEB)(네뷸라이제이션된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)로 처리된 블레오마이신 마우스); MMI-0100(IP)(복막내 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)로 처리된 블레오마이신 마우스); NL(폐포낭을 갖는 정상 폐 구조); AW(기도); FF(IPF를 갖는 폐 조직 체외이식편으로부터의 섬유모세포 병소).

[0209] **도 17**은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))이 블레오마이신 손상으로 인한 유의한 콜라겐 침착을 억제하는 것을 도시한다. **도 17**에 제시된 약어는 다음과 같다: PBS(PBS로 처리된 야생형 마우스); BLEO(PBS로 처리된 블레오마이신 마우스); BLEO+MMI-0100(NEB)(네뷸라이제이션된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)로 처리된 블레오마이신 마우스); BLEO+MMI-0100(IP)(복막내 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)로 처리된 블레오마이신 마우스). 값은 평균 ± SEM을 나타낸다. n = 그룹 당 5 동물. 콜라겐 지수 = 콜라겐에 대한 상수 인자 7.5 x 하이드록시프롤린 농도.

[0210] **도 18**은 (i) PBS로 처리된 야생형 마우스(PBS); (ii) PBS로 처리된 블레오마이신 마우스(BLEO); (iii) 네뷸라이제이션된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))로 처리된 블레오마이신 마우스(BLEO + MMI-0100(NEB)); 및 (iv) 복막내 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))로 처리된 블레오마이신 마우스(BLEO + MMI-0100(IP))로부터의 폐 절편(블레오마이신 손상 28일 후)의 항-포스포-Thr^{334}-MAPKAPK2(MK2의 활성화 형태) 염색의 대표적 현미경 사진을 도시한다. C57-BL/6 마우스를 0일에 블레오마이신 손상에 적용시켰다. 14일에, 블레오마이신 손상 28일 후까지 복막내(IP) 주사 또는 네뷸라이저(NEB)에 의해 매일 50 ㎍/kg의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA;SEQ ID NO:1)이 마우스에 투여되었다. 본래의 배율: 20X.

[0211] **도 19**는 TGF-β-매개 염증 및 섬유화 경로와 관련된 중요 신호전달 분자를 도시한다.

[0212] **도 20**은 최종 투여 24시간 후, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA;SEQ ID NO:1)이 특발성 폐섬유증의 블레오마이신 마우스 모델(치료 모델)에서 순환 염증 사이토카인의 수준을 하향조절하는 것을 도시한다.

[0213] **도 21**은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)이 특발성 폐섬유증 치료 모델에서 근섬유모세포 알파-평활근 액틴(α-SMA) 활성화를 억제하는 것을 도시한다. C57-BL/6 마우스는 0일에 블레오마이신 손상에 적용되었다. 14일부터 28까지, 복막내(IP) 주사 또는 네뷸라이저(NEB)에 의해 50 ㎍/kg/일의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA;SEQ ID NO:1)이 마우스에 투여되었다. 포르말린-고정 폐 조직 절편이 α-SMA에 대해 면역염색되었다. 대조군 염색이 비오티닐화된 이차 IgG 항체로 수행되었다. 스트렙타비딘-컨쥬게이션된 호스라디쉬 퍼옥시다제가 기질로서 3,3'-디아미노벤지덴과 함께 사용되었고, 핵이 헤마톡실린으로 대조염색되었다. 본래의 배율: 20X.

[0214] **도 22**는 정상 인간 태아 폐 섬유모세포(IMR-90)에서의 MK2 펩티드 억제제에 의한 TGF-β-유발 근섬유모세포 활성화의 조절을 도시한다. IMR-90 세포는 1시간 표시된 용량의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA;SEQ ID NO:1) 또는 MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA;SEQ ID NO:19)으로 전처리된 후, 48시간 동안 TGF-β1(2 ng/㎖)의 존재 또는 부재하에서 배양되었다. 세포 용해질이 α-SMA(근섬유모세포 활성화에 대한 마커)에 대한 항체 및 GAPDH(로딩 대조군)에 대해 면역블로팅되었다.

[0215] **도 23**은 인간 태아 폐 섬유모세포(IMR-90)에서의 TGF-β-매개 섬유결합소 발현의 조절을 도시한다. IMR90 세포는 1시간 동안 표시된 용량의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA;SEQ ID NO:1) 또는 MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA;SEQ ID NO:19)으로 전처리된 후, 72시간 동안 TGF-β1(2 ng/㎖)의 존재 또는 부재하에서 배양되었다. 피브로넥션(Fibronection)을 적응용 배지에서 분비된 단편으로 측정하였다. 적응용 배지로부터의 동등한 양(14 ㎍)의 전체 단백질이 각각의 레인에 로딩되었다.

[0216] **도 24**는 PDGFR-β의 α5β1-인테그린-매개 활성화를 통한 섬유결합소에 의한 중간엽 줄기 세포 이동의 조절과 관련된 주요 신호전달 분자를 도시한다(Veevers-Lowe J et al, *J Cell Sci*, 124: 1288-1300, 2011).

[0217] **도 25**는 IPF 환자에서의 MK2 키나제 활성화 형태의 수준에서의 증가를 도시한다. (A) 정상 및 IPF 조직에서의 포스포-Thr^{334} 수준의 정량적 분석; (C) 폐 기능과 MK2 활성화 사이의 상관 관계.

[0218] **발명의 상세한 설명**

[0219] 기재된 본 발명은 폐섬유증을 치료할 필요가 있는 피검체에서 폐섬유증을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(MMI-0100;SEQ ID NO:1)를 갖는 폴리펩티드

또는 이의 기능성 동등물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0220] **용어풀이**

[0221] 본원에서 사용되는 용어 "기도"는 공기가 진입하고 신체를 떠나는 통로를 나타낸다. 폐 기도는 호흡 동안 공기가 통과하는 호흡기도의 부분을 포함한다.

[0222] 본원에서 사용되는 용어 "기도 폐쇄"는 기류에서의 임의의 이상 감소를 나타낸다. 기류에 대한 저항은 상기도로부터 종말 기관지까지 기도 내의 어느 곳에서도 발생할 수 있다.

[0223] 본원에서 사용되는 용어 "기도 질병"은 폐로 및 폐로부터 산소 및 다른 기체를 운반하는 관(기도)에 영향을 미치는 질병을 나타낸다. 기도 질병은 천식을 포함하는 만성폐쇄폐병(COPD), 폐기종, 및 만성 기관지염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0224] 본원에서 사용되는 용어 "폐 조직 질병"은 폐 조직, 예를 들어, 폐 간질의 구조에 영향을 미치는 질병을 나타낸다. 폐 조직의 반흔형성 또는 염증은 폐가 충분히 팽창할 수 없게 만든다("구속성 폐 질병"). 이는 또한 폐가 산소(산소공급)를 덜 받아들이고 이산화탄소를 덜 방출할 수 있도록 만든다. 폐 조직 질병의 예는 특발성 폐섬유증(IPF), 급성 폐 손상(ALI), 폐 내의 방사선-유발 섬유증, 및 폐 이식과 관련된 섬유화 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 사코이드증은 림프절, 폐, 간, 안구, 피부, 또는 다른 조직 내에서 팽창(염증)이 발생하는 질병이다.

[0225] 용어 "폐 간질(lung interstitium)" 또는 "폐 간질(pulmonary interstitium)"은 폐 내의 공간 상피와 흉막 중피 사이에 위치된 영역을 나타내기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 기질 단백질, 콜라겐 및 엘라스틴의 섬유가 폐 간질의 주요 구성요소이다. 상기 섬유의 일차 기능은 환기 동안 구조 온전성을 유지시키는 기계적 스캐폴드를 형성시키는 것이다.

[0226] 본원에서 사용되는 용어 "접근가능한 표면 영역" 또는 "ASA"는 용매에 노출되는 생체분자의 표면 영역을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "용매 접근가능한 표면" 또는 "SAS"는 용매에 접근가능한 제공된 잔기의 표면 영역의 백분율을 나타낸다. 이는 3차원 구조의 잔기의 ASA와 이의 연장된 펩티드 확인의 최대 ASA 사이의 비로 계산된다.

[0227] 용어 "아미노산 잔기" 또는 "아미노산" 또는 "잔기"는 자연 발생 아미노산 및 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용할 수 있는 자연 아미노산의 공지된 유사체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드에 통합되는 아미노산을 나타내기 위해 상호교환적으로 사용된다. 아미노산은 L-아미노산 또는 D-아미노산일 수 있다. 아미노산은 펩티드의 반감기를 증가시키거나, 펩티드의 효능을 증가시키거나, 펩티드의 생체이용률을 증가시키기 위해 변경되는 합성 아미노산에 의해 대체될 수 있다.

[0228] 아미노산에 대한 단일 문자 명칭이 본원에서 주로 사용된다. 당업자에 의해 널리 공지된 바와 같이, 상기 단일 문자 명칭은 하기와 같다:

[0229] A는 알라닌이고; C는 시스테인이고; D는 아스파르트산이고; E는 글루탐산이고; F는 페닐알라닌이고; G는 글리신이고; H는 히스티딘이고; I는 이소류신이고; K는 리신이고; L은 류신이고; M은 메티오닌이고; N은 아스파라긴이고; P는 프롤린이고; Q는 글루타민이고; R은 아르기닌이고; S는 세린이고; T는 트레오닌이고; V는 발린이고; W는 트립토판이고; Y는 티로신이다.

[0230] 서로 보존성 치환인 아미노산의 그룹은 다음과 같다: 1) 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T); 2) 아스파르트산(D), 글루탐산(E); 3) 아스파라긴(N), 글루타민(Q); 4) 아르기닌(R), 리신(K); 5) 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V); 및 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W).

[0231] 본원에서 사용되는 단수 형태는 문맥이 명백히 달리 지정하지 않는 한 복수의 지시대상물을 포함한다. 예를 들어, "폴리펩티드"에 대한 언급은 하나 이상의 폴리펩티드를 의미한다.

[0232] 본원에서 사용되는 용어 "첨가"는 하나 이상의 염기 또는 하나 이상의 아미노산의 서열로의 삽입을 나타낸다.

[0233] 본원에서 사용되는 용어 "투여하다"는 분산, 공급, 적용, 제공, 배분 또는 보급을 나타낸다. 용어 "투여하는" 또는 "투여"는 상호교환적으로 사용되며, 이는 생체내 투여 뿐만 아니라 생체외에서의 조직으로의 직접 투여를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 요망되는 통상적인 비독성의 약학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트, 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제형으로 경구, 협측, 비경구, 국소, 흡입 또는 통기(즉, 구강 또는 코를 통함), 또는 직장으로 전신적으로 투여될 수 있거나, 비제한적인 예로 주사, 삽입, 이식, 국소 적용에 의해 국소적, 또는 비

경구적으로 투여될 수 있다. 추가 투여는, 예를 들어, 정맥내, 특히, 경구, 이식 경유, 경점막, 경피, 국소, 근내, 피하, 복막내, 수막강내, 림프관내, 병소내, 또는 경막외로 수행될 수 있다. 투여는, 예를 들어, 1회, 복수의 차례로, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0234] 본원에서 사용되는 용어 "알레르기 반응"은 면역계의 과민 반응을 나타낸다. 알레르기 반응은 알레르겐(allergen)으로 공지된 일반적으로 무해한 환경 물질에 대해 발생하며; 이들 반응은 후천적이고, 예측가능하며, 신속하다. 알레르기 반응은 IgE로 공지된 항체의 한 유형에 의해 비만 세포 및 호염기구로 언급되는 특정 백혈구 세포의 과도한 활성화, 및 결과로서 발생하는 극심한 염증 반응을 특징으로 한다. 통상적인 알레르기 반응은 습진, 두드러기, 건초열, 천식 발작, 음식 알레르기, 및 쏘는 곤충, 예를 들어, 장수말벌 및 꿀벌의 독액에 대한 반응을 포함한다.

[0235] 본원에서 사용되는 용어 "α-평활근 액틴" 또는 "α-SMA"는 액틴 단백질인 혈관 평활근 세포에서 처음 분리된 알파-액틴-2(ACTA2; 액틴 또는 대동맥 평활근 액틴으로도 공지됨)를 나타낸다. 액틴은 모든 진핵생물 세포에서 발현되는 고도로 보존된 단백질이다. 액틴 필라멘트는 세포골격의 일부를 형성하고, 세포 형태 및 운동의 조절에서 필수적인 역할을 한다. 6개의 별개의 액틴 아이소형이 포유동물 세포에서 확인되었다. 이들 각각은 분리된 유전자에 의해 엔코딩되며, 발생적으로 조절되고 조직 특이적인 방식으로 발현된다. 알파 및 베타 세포질 액틴은 매우 다양한 세포에서 발현되는 반면, 알파 골격, 알파 심장, 알파 혈관, 및 감마 장 액틴의 발현은 특화된 근육 세포 유형으로 더욱 한정된다. 알파-평활근 액틴에 대한 유전자는 발현이 혈관 평활근 세포로 비교적 제한되는 소수의 유전자 중 하나이나, 이는 근섬유모세포 형성의 마커로서 현재 가장 통상적으로 사용된다. 알파 평활근 액틴의 발현은 호르몬 및 세포 증식에 의해 조절되며, 이는 종양형성 형질전환 및 죽상경화증을 포함하는 병리 질환에 의해 변경된다.

[0236] 본원에서 사용되는 용어 "폐포" 또는 "폐포들"은 속이 빈 공동 형태를 갖는 해부학적 구조를 나타낸다. 폐로부터 발견되는 경우, 폐 폐포는 구상으로 노출되는 혈액과의 가스 교환의 호흡 부위이다. 폐포는 약간의 콜라겐 및 탄성 섬유를 함유한다. 탄성 섬유는 숨을 들이쉬는 경우 폐포가 공기로 채워짐에 따라 폐포가 신장되는 것을 가능케 한다. 이후, 이들은 이산화탄소가 풍부한 공기를 배출하기 위해 숨을 내쉬는 동안 다시 복원(spring back)된다.

[0237] 본원에서 사용되는 용어 "블레오마이신"은 박테리움 스트렙토마이세스 버티실루스(*Streptomyces verticillus*)에 의해 생성되는 당펩티드 항생제를 나타낸다. 이는 DNA 가닥 파괴를 유도하여, DNA 가닥으로의 티미딘의 포함을 억제함으로써 작용한다. 블레오마이신의 가장 심각한 합병증은 폐섬유증 및 손상된 폐 기능이다.

[0238] 본원에서 사용되는 용어 "기관지폐포세척" 또는 "BAL"은 기관지경이 구강 또는 코를 통해 폐로 통과하고, 폐의 적은 부분으로 액체가 분출된 후, 시험을 위해 재수거되는 의학 절차를 나타낸다. BAL은 통상적으로 폐 질환을 진단하기 위해 수행된다. BAL은 통상적으로 면역계의 문제를 갖는 사람에서의 감염, 환기기를 이용하는 환자에서의 폐렴, 일부 유형의 폐암, 및 폐의 반흔형성(간질성 폐 질환)을 진단하기 위해 사용된다. BAL은 상피표면액(epithelial lining fluid, ELF)의 성분을 샘플링하고, 폐 기도의 단백질 조성을 결정하기 위한 가장 흔한 방식이며, 이는 폐 내의 세포 또는 병원체 수준을 샘플링하는 수단으로서 면역학 연구자에 의해 종종 이용된다.

[0239] 본원에서 사용되는 용어 "담체" 및 "약학적 담체"는 하나 이상의 활성 작용제를 피검체에 전달하기 위한 약학적으로 허용되는 불활성 작용제 또는 비히클을 나타내며, 이는 종종 "부형제"로 언급된다. (약학적) 담체는 치료되는 피검체로의 투여에 적합하게 되도록 하기 위해 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성이어야 한다. (약학적) 담체는 추가로 활성 작용제, 예를 들어, 기재된 본 발명의 폴리펩티드의 안정성 및 생체이용률을 유지시켜야 한다. (약학적) 담체는 액체 또는 고체일 수 있고, 활성 작용제 및 제공된 조성물의 다른 성분과 조합되는 경우 요망되는 벌크, 일관성 등을 제공하기 위해 생각하는 투여의 계획된 방식과 함께 선택된다. (약학적) 담체는, 비제한적인 예로, 결합제(예를 들어, 호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 등), 충전제(예를 들어, 락토스 및 다른 당, 미정질 셀룰로스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 칼슘 수소 포스페이트 등), 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탤크(talc), 실리카, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 스테아르산, 금속 스테아레이트, 수소처리된 식물성 오일, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트 등), 붕해제(예를 들어, 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 등), 또는 습윤제(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트 등)일 수 있다. 기재된 본 발명의 조성물에 대한 다른 적합한 (약학적) 담체는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌, 글리콜, 젤라틴, 아밀로스, 마그네슘 스테아레이트, 탤크, 실리식산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 기재된 본 발명의 폴리펩티드의 비경구 투여를 위한 조성물은 (약학적) 담체, 예를 들어, 멸균

수용액, 알콜과 같은 통상적인 용매 중의 비수성 용액, 또는 액체 오일 베이스 중 폴리펩티드의 용액을 포함할 수 있다.

[0240] 본원에서 사용되는 용어 "콜라겐"은 포유동물의 살 및 결합조직에서 발견되는 자연 발생 단백질의 그룹을 나타낸다. 이는 결합조직의 주요 성분이고, 전체 신체 단백질 함량의 약 25% 내지 35%를 구성하는 포유동물에서 가장 풍부한 단백질이다. 신장된 원섬유의 형태인 콜라겐은 섬유성 조직, 예를 들어, 힘줄, 인대, 및 피부에서 대부분 발견되며, 이는 각막, 연골, 뼈, 혈관, 장, 및 추간판에도 풍부하다. 이제까지, 29개 유형의 콜라겐이 확인되었으며, 신체 내의 콜라겐의 90% 초과는 유형 I(피부, 힘줄, 혈관, 결찰(ligature), 기관, 뼈), 유형 II(연골), 유형 III(망(망상 섬유의 주요 성분)), 및 유형 IV(세포 기저막의 기부를 형성함)의 콜라겐이다.

[0241] 본원에서 사용되는 용어 "질환"은 다양한 건강 상태를 나타내며, 이는 임의의 근원적인 메커니즘, 장애, 또는 손상에 의해 야기되는 장애 또는 질병을 포함하는 것을 의미한다.

[0242] 다른 세포에 대해 다양한 효과를 갖는 세포에 의해 분비되는 작은 가용성 단백질 물질을 나타내는 용어 "사이토카인"은 림포카인, 인터루킨, 및 케모카인을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 많은 신호전달 분자를 나타내는 것으로 포괄적으로 사용된다. 사이토카인은 성장, 발달, 상처 치유, 및 면역 반응을 포함하는 많은 중요한 생리학적 기능을 매개한다. 이들은 세포막 내에 위치된 이들의 세포 특이적 수용체에 결합함으로써 별개의 신호 전달 캐스케이드가 세포 내에서 시작하는 것을 가능케 하도록 작용하며, 이는 궁극적으로 표적 세포에서의 생화학 및 표현형 변화를 초래할 것이다. 일반적으로, 사이토카인은 국소적으로 작용하나, 일부는 호르몬과 유사한 다표현형발현성 자가분비, 주변분비, 및 내분비 효과와 함께 전신 면역조절 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들은 많은 인터루킨 뿐만 아니라 여러 조혈 성장인자를 포함하는 타입 I 사이토카인; 인터페론 및 인터루킨-10을 포함하는 타입 II 사이토카인; 종양 괴사 인자("TNF")-관련 분자, 예를 들어, TNF-α 및 림프독소; 면역글로불린 상과 일원, 예를 들어, 인터루킨 1("IL-1"); 및 매우 다양한 면역 및 염증 작용에서 중요한 역할을 하는 분자의 패밀리인 케모카인을 포함한다. 동일한 사이토카인은 세포의 상태에 따라 세포에 대한 상이한 효과를 가질 수 있다. 사이토카인은 종종 다른 사이토카인의 발현을 조절하고, 다른 사이토카인의 캐스케이드를 촉발시킨다.

[0243] 본원에서 사용되는 용어 "질병" 또는 "장애"는 원인(유전성, 환경성, 식이성, 감염성, 외상으로 인함, 또는 다른 원인의 여부)과 관계 없이 건강의 손상 또는 이상 기능의 상태를 나타낸다. 장애는, 예를 들어, 염증성 및 섬유화 질병, 섬유증, 급성 폐 손상, 방사선-유발 섬유증, 이식거부, 만성폐쇄폐병(COPD), 내독소 쇼크(endotoxic shock), 국소 염증 질병, 죽상경화성 심장혈관병, 알츠하이머병, 종양학적 질병, 신경 허혈, 결합조직 및 전신 자가면역 질병, 류머티스 관절염, 크론병, 염증성장질환, 전신홍반루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군, 피부경화증, 혈관염, 내막증식증, 협착, 재협착, 죽상경화증, 평활근 세포 종양 및 전이, 평활근 연축, 협심증, 프린츠메탈 협심증, 허혈, 뇌졸중, 서맥, 고혈압, 심장 비후, 신부전, 뇌졸중, 폐고혈압, 천식, 임신중독증, 조기분만, 자간전증, 자간증, 레이노병 또는 레이노현상, 용혈-요독증(hemolytic-uremia), 항문열창, 이완불능증, 발기부전, 편두통, 평활근 연축과 관련된 허혈 근손상, 혈관병증, 서맥성부정맥, 울혈심부전, 기절심근, 폐고혈압, 확장기 기능이상, 신경아교증(별아교세포의 증식, 중추신경계의 손상된 영역 내의 세포외 기질(ECM) 침착의 침착을 포함할 수 있음), 만성폐쇄폐병(즉, 기류 폐쇄 또는 제한을 특징으로 하는 호흡관 질병; 만성 기관지염, 폐기종, 및 만성 천식을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 골감소증, 내피 기능이상, 염증, 퇴행관절염, 강직척추염, 길랑-바레병, 감염성 질병, 패혈증, 내독소혈증성 쇼크(endotoxemic shock), 건선, 방사선장염, 경화증, 간질섬유증, 폐섬유증(특발성 폐섬유증을 포함함), 대장염, 충수염, 위염, 후두염, 수막염, 췌장염, 귀염, 재관류 손상, 외상뇌손상, 척수손상, 말초신경병증, 다발경화증, 알레르기, 심혈관대사병, 비만, 타입 II 당뇨병, 타입 I 당뇨병, 및 NASH/경화증을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0244] 본원에서 사용되는 용어 "도메인"은 특징적인 3차 구조 및 기능을 갖는 단백질의 영역, 및 이의 선형 펩티드 사슬의 폴딩에 의해 형성된 이의 3차 구조를 함께 구성하는 단백질의 3차원 서브유닛 중 임의의 서브유닛을 나타낸다.

[0245] 본원에서 사용되는 용어 "치료 도메인"("TD"로도 언급됨)은 펩티드 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2) 또는 이의 세그먼트와 실질적 동일성을 갖는 펩티드, 펩티드 세그먼트 또는 변이체, 또는 이의 유도체를 나타낸다. 치료 도메인 자체는 일반적으로 포유동물 세포의 형질막을 투과할 수 없다. 세포 내로 진입한 후, 치료 도메인은 특정 그룹의 키나제의 키나제 활성을 억제할 수 있다.

[0246] 본원에서 사용되는 용어 "세포 투과 펩티드"("CPP", "단백질 형질도입 도메인", "PTD", "트로얀(Trojan) 펩티드", "막 전위 서열", 및 "세포 투과 단백질"로도 언급됨)는 일반적으로 포유동물 세포의 형질막을 투과할

수 있는 펩티드의 부류를 나타낸다. 이는 또한 펩티드 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11) 또는 이의 기능성 세그먼트와 실질적 동일성을 갖는 펩티드, 펩티드 세그먼트, 또는 이의 변이체 또는 유도체, 및 SEQ ID NO:11과 기능적으로 동등한 펩티드, 펩티드 세그먼트, 또는 이의 변이체 또는 유도체를 나타낸다. CPP는 일반적으로 10-16개의 아미노산 길이이고, 이는 포유동물 세포를 가로질러 많은 유형 및 분자량의 화합물을 수송할 수 있다. 상기 화합물은 효과기 분자, 예를 들어, 단백질, DNA, 컨쥬게이션된 펩티드, 올리고누클레오티드, 및 작은 입자, 예를 들어, 리포솜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 단백질에 화학적으로 결합되거나 융합된 CPP("융합 단백질")는 여전히 형질막을 투과하고 세포로 진입할 수 있다.

[0247] 본원에서 사용되는 용어 "세포외 기질"은 특이적 세포 표면 수용체를 통해 세포와 상호작용하는 세포의 외부 환경의 스캐폴드를 나타낸다. 세포외 기질은 섬유성 단백질 및 글리코사미노글리칸(GAG)의 연결 망으로 구성된다. 세포외 기질에서 발견되는 섬유성 단백질의 예는 콜라겐, 엘라스틴, 섬유결합소, 및 라미닌을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 세포외 기질에서 발견되는 GAG의 예는 프로테오글리칸(예를 들어, 헤파린 설페이트), 콘드로이틴 설페이트, 케라틴 설페이트, 및 비-프로테오글리칸 다당류(예를 들어, 히알루론산)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "프로테오글리칸"은 하나 이상의 글리코사미노글리칸이 부착되는 코어 단백질을 함유하는 당단백질의 그룹을 나타낸다. 세포외 기질은 세포에 대한 지지 및 고정을 제공하고, 또 다른 조직으로부터 한 조직을 격리시키고, 세포내 소통을 조절하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 많은 작용을 한다.

[0248] 용어 "기능성 동등물" 또는 "기능적으로 동등한"은 유사하거나 동일한 효과 또는 용도를 갖는 물질, 분자, 폴리누클레오티드, 단백질, 펩티드, 또는 폴리펩티드를 나타내기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 기능적으로 동등한 폴리펩티드는, 예를 들어, SEQ ID NO:1의 발현된 폴리펩티드와 실질적으로 유사하거나 동일한 생물학적 활성, 예를 들어, 억제 활성, 동역학 파라미터, 염 억제, 보조인자-의존성 활성, 및/또는 기능적 단위 크기를 가질 수 있다.

[0249] YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 기능적으로 동등한 폴리펩티드의 예는 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLAVA(SEQ ID NO:5)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVA(SEQ ID NO:6)의 폴리펩티드, 및 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0250] 본 발명에 기재된 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 펩티드는 세포 투과 펩티드(CPP; YARAAARQARA; SEQ ID NO:11)가 치료 도메인(KALARQLGVAA; SEQ ID NO:2)에 작동가능하게 연결되어 치료 효능이 향상된 융합 단백질을 포함한다.

[0251] 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 치료 도메인(TD; KALARQLGVAA;SEQ ID NO:2)과 기능적으로 동등한 폴리펩티드의 예는 아미노산 서열 KALARQLAVA(SEQ ID NO:8)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 KALARQLGVA(SEQ ID NO:9)의 폴리펩티드, 및 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:10)의 폴리펩티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0252] 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 세포 투과 펩티드(CPP; YARAAARQARA; SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 폴리펩티드의 예는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRIKA(SEQ ID NO:12)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 WLRRIKA(SEQ ID NO:13)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:14)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRI(SEQ ID NO:15)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드, 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드, 및 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0253] 본원에서 사용되는 용어 "내인성"은 내부로부터 성장하거나 발생하거나, 내부적으로 유래되는 것을 의미한다.

[0254] 본원에서 사용되는 용어 "내피"는 혈관의 내부 표면을 라이닝(lining)하여, 루멘 내의 순환 혈액과 혈관의 나머지 사이의 계면을 형성시키는 세포의 얇은 층을 나타낸다. 내피 세포는 심장으로부터 가장 작은 모세혈관까지 전체 순환계를 라이닝할 것이다. 이들 세포는 혈액의 유동의 와류를 감소시키고, 이는 유체가 더 멀리 펌핑되도록 한다.

[0255] 본원에서 사용되는 용어 "호산구" 또는 "호산구 과립구"는 척추동물 내에서 다세포 기생충 및 특정 감염과 싸우는 것을 담당하는 백혈구 세포를 나타낸다. 이들은 혈액으로 이동하기 전에 골수에서 조혈 동안 발달하는 과립구이다. 비만 세포와 함께, 이들은 또한 알레르기 및 천식과 관련된 메커니즘을 조절한다. 활성화 후, 호산구

는 (1) 양이온 과립 단백질의 생성 및 탈과립에 의한 이들의 방출, (2) 활성산소종, 예를 들어, 초과산화물, 과산화물, 및 하이포브롬산(호산구 퍼옥시다제에 의해 우선적으로 생성되는 하이포아브롬산)의 생성, (3) 지질 매개체, 예를 들어, 류코트리엔 및 프로스타글란딘 패밀리로부터의 에이코사노이드의 생성, (4) 성장인자, 예를 들어, 전환 성장인자(TGF-β), 혈관 내피 성장인자(VEGF), 및 혈소판-유래 성장인자(PDGF)의 생성, 및 (5) 사이토카인, 예를 들어, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, 및 TNF-α의 생성을 포함하는 다양한 기능을 발휘한다.

[0256] 본원에서 사용되는 용어 "상피"는 신체 전체에 걸친 구조의 공동 및 표면을 라이닝하는 세포로 구성된 조직을 나타낸다. 상피의 기저면은 밑에 있는 결합 조직을 면하며, 2개의 층이 기저막에 의해 분리된다.

[0257] 본원에서 사용되는 용어 "혈관외유출"은 모세관으로부터 모세관 주위의 조직으로의 혈액 세포 성분의 이동(혈구누출)을 나타낸다. 악성 암 전이의 경우, 이는 모세관으로부터 나가고 기관으로 진입하는 암세포를 나타낸다.

[0258] 본원에서 사용되는 용어 "삼출"은 순환계로부터의 액체가 혈관의 벽을 통해 병소 또는 염증의 영역으로 통과하는 과정을 나타낸다. 혈액 삼출물은 일부 또는 모든 혈장 단백질, 백혈구 세포, 혈소판 및 적혈구 세포를 함유한다.

[0259] 본원에서 사용되는 용어 "섬유소"는 혈액의 응고와 관련된 섬유성 단백질을 나타낸다. 이는 상처 부위 상에서 지혈전 또는 혈병(혈소판과 결합됨)을 형성하는 "망"을 형성하도록 중합되는 원섬유(fibrillar) 단백질이다. 섬유소는 신호전달, 혈액 응고, 혈소판 활성화, 및 단백질 중합과 관련된다.

[0260] 본원에서 사용되는 용어 "섬유모세포"는 콜라겐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 세포외 기질 단백질을 제조하고 분비하는 결합조직 세포를 나타낸다. 결합조직에서 발견되는 가장 흔한 세포 유형인 섬유모세포는 상처 치유에서 중요한 역할을 한다. 결합조직의 다른 세포와 마찬가지로, 섬유모세포는 원시 중간엽(모든 3개의 배엽층으로부터 유래되고, 배아에 위치되는 느슨한 결합조직의 유형)으로부터 유래된다. 특정 상황에서, 상피 세포는 상피-중간엽 이행으로 언급되는 과정인 섬유모세포를 발생시킬 수 있다. 섬유모세포 및 섬유세포는 동일 세포의 두 상태이고, 섬유모세포는 활성화된 상태이고, 섬유세포는 유지 및 조직 대사와 관련된 덜한 활성 상태이며, 섬유모세포 및 섬유세포의 둘 모두의 용어는 때때로 상호교환적으로 사용된다.

[0261] 본원에서 사용되는 용어 "근섬유모세포"는 평활근의 일부 특징, 예를 들어, 수축 특성 및 섬유를 갖고, 타입 III 콜라겐을 일시적으로 생성시키는 것으로 생각되는 상처 영역 내의 섬유모세포를 나타낸다. 근섬유모세포 발달의 많은 가능한 방식이 있으나, 근섬유모세포는 이의 분화에 있어서 섬유모세포와 평활근 세포 사이인 세포이다. 간, 폐, 및 신장과 같은 많은 기관에서, 이들은 섬유증과 주로 관련된다. 상처 조직에서, 이들은 상처 강화(세포외 콜라겐 섬유 침착), 및 이후 상처 수축(콜라겐 다발로의 인테그린 매개 당김에 의한 콜라겐 섬유의 세포내 수축 및 동시 정렬에 의함)과 관련된다.

[0262] 본원에서 사용되는 용어 "섬유결합소"는 막-스패닝(spanning) 세포-표면 기질 수용체 단백질("인테그린") 및 세포외 기질 성분, 예를 들어, 콜라겐, 섬유소 및 헤파란 설페이트 프로테오글리칸(예를 들어, 신데칸(syndecan))에 결합하는 고분자량(~440 kDa)의 세포외 기질 당단백질을 나타낸다. 섬유결합소는 한쌍의 이황화결합에 의해 결합된 2개의 거의 동일한 단량체로 구성되는 이합체로 존재한다. 섬유결합소의 다수의 아이소형이 존재한다. 혈장 섬유결합소는 가용성이고, 혈액 및 다른 신체 유체에서 순환되며, 여기서 이는 혈액 응고, 상처 치유 및 식작용을 향상시키는 것으로 생각된다. 다른 아이소형은 세포의 표면 상에서 어셈블리되고, 고도로 불용성인 섬유결합소 원섬유로 세포외 기질에 침착된다. 섬유모세포의 표면 또는 표면 근처에서 형성되는 섬유결합소 원섬유는 보통 인접한 세포내 액틴 스트레스 섬유와 함께 정렬되며, 이는 원섬유로의 분비된 섬유결합소 분자의 어셈블리를 촉진하고, 원섬유 배향에 영향을 미친다. 섬유결합소는 세포 부착, 세포 성장, 세포 이동 및 세포 분화에서 중요한 역할을 하며, 이는 상처 치유 및 배 발생과 같은 과정에 중요하다.

[0263] 본원에서 사용되는 용어 "섬유증"은 기관 또는 조직 부분의 손상 또는 염증, 또는 이의 혈액 공급의 방해의 결과로서의 기관 또는 조직 내의 과도한 섬유성 결합조직의 형성 또는 발달을 나타낸다. 이는 반흔을 초래하는 정상적인 치유 반응, 비정상의 반응 과정, 또는 공지되지 않거나 이해되지 않은 원인의 결과일 수 있다.

[0264] 본원에서 사용되는 용어 "흡입"은 호흡과 함께 약물첨가 증기를 호흡하는 작용을 나타낸다.

[0265] 본원에서 사용되는 용어 "통기"는 신체의 공동 또는 방(chamber)으로의 압력하에서 공기, 가스, 또는 분말을 전달하는 작용을 나타낸다. 예를 들어, 비내 통기는 코를 통한 압력하에서 공기, 가스, 또는 분말을 전달하는 작용에 관한 것이다.

[0266] 본원에서 사용되는 용어 "흡입 전달 장치"는 액체 또는 건조 분말 에어로졸 제형으로부터 작은 비말 또는 에어로졸을 생성시키는 기계/장치 또는 구성요소를 나타내며, 이는, 예를 들어, 용액, 분말 등의 형태의 약물의 폐 투여를 달성하기 위해 구강을 통한 투여에 사용된다. 흡입 전달 장치의 예는 네뷸라이저, 계량-용량 흡입기, 및 건조 분말 흡입기(DPI)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0267] 본원에서 사용되는 용어 "네뷸라이저"는 폐로 흡입되는 연무 형태의 액체 약제를 투여하기 위해 사용되는 장치를 나타낸다.

[0268] 본원에서 사용되는 용어 "계량-용량 흡입기", "MDI", 또는 "퍼퍼(puffer)"는 환자의 폐로 특정량의 약제("계량 용량")를 전달하기 위해 추진제를 사용하는 가압된 손에 쥘 만한 크기의 장치를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "추진제"는 보통 수렴하는 분기 노즐을 통한 가스 압력에 의해 물질을 분출시키기 위해 사용되는 물질을 나타낸다. 압력은 가압된 가스, 또는 화학 반응에 의해 생성된 가스로부터 발생할 수 있다. 배출 물질은 가스, 액체, 플라스마, 또는 화학 반응 전, 고체, 액체 또는 겔일 수 있다. 가압 계량 용량 흡입기에서 사용되는 추진제는 액화 가스, 전통적으로 클로로플루오로카본(CFC) 및 더욱더 하이드로플루오로알칸(HFA)이다. 적합한 추진제는, 예를 들어, 클로로플루오로카본(CFC), 예를 들어, 트리클로로플루오로메탄(추진제 11로도 언급됨), 디클로로디플루오로메탄(추진제 12로도 언급됨), 및 1,2-디클로로-1,1,2,2-테트라플루오로에탄(추진제 114로도 언급됨), 하이드로클로로플루오로카본, 하이드로플루오로카본(HFC), 예를 들어, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(추진제 134a, HFC-134a, 또는 HFA-134a로도 언급됨) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(추진제 227, HFC-227, 또는 HFA-227로도 언급됨), 이산화탄소, 디메틸 에테르, 부탄, 프로판, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다른 구체예에서, 추진제는 클로로플루오로카본, 하이드로클로로플루오로카본, 하이드로플루오로카본, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 다른 구체예에서, 하이드로플루오로카본이 추진제로 사용된다. 다른 구체예에서, HFC-227 및/또는 HFC-134a가 추진제로 사용된다.

[0269] 본원에서 사용되는 용어 "건조 분말 흡입기" 또는 "DPI"는 계량-용량 흡입기와 유사하지만, 약물이 분말 형태로 존재하는 장치를 나타낸다. 환자는 숨을 완전히 내쉬고, 마우스피스 주위에 입술을 둔 후, 분말을 신속히 들이쉰다. 건조 분말 흡입기는 MDI를 이용하는데 필요한 시기 및 조정을 필요로 하지 않는다.

[0270] 본원에서 사용되는 용어 "입자"는 본원에 기재된 바와 같은 조성물 내 또는 상에 함유되는 극도로 작은 성분(예를 들어, 나노입자, 미세입자, 또는 일부 예에서, 더 큰 성분)을 나타낸다.

[0271] 본원에서 사용되는 용어 "폐섬유증", "특발성 폐섬유증", 및 "특발성 섬유화 폐포염"은 정상의 폐 조직 구조를 개조시키고, 이의 기능을 손상시키는 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 단백질의 침착을 특징으로 하는 간질성 폐 질환의 주요 구성요소를 나타낸다. 특발성 폐섬유증의 특징적 병변은 섬유모세포 병소이다. 이들 부위는 중간엽 세포의 강한 복제 및 신선한 세포외 기질의 과다 침착을 특징으로 한다.

[0272] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "섬유화 반점(fibrotic loci)" 또는 "섬유화 병소"는 과다 섬유화 조직에 의해 형성되거나 발달한 조직 내의 특정 위치를 나타낸다.

[0273] 본원에서 사용되는 용어 "융합 단백질"은 본래의 단백질 또는 폴리펩티드 각각으로부터 유래된 기능적 특성을 갖는 단일 폴리펩티드 또는 단백질을 생성시키기 위해 다수의 단백질 도메인 또는 폴리펩티드를 조합시킴으로써 작제된 단백질 또는 폴리펩티드를 나타낸다. 융합 단백질의 생성은 재조합 DNA 기술을 통해 각각의 단백질 도메인 또는 폴리펩티드를 엔코딩하는 2개의 상이한 누클레오티드 서열을 작동가능하게 라이게이션시키거나 결합시켜, 이에 의해 요망되는 융합 단백질을 코딩하는 신규한 폴리누클레오티드 서열을 생성시킴으로서 달성될 수 있다. 대안적으로, 융합 단백질은 요망되는 단백질 도메인을 화학적으로 연결시킴으로써 생성될 수 있다.

[0274] 본원에서 사용되는 용어 "특발성"은 자연적으로 발생하거나, 불명료하거나 공지되지 않은 원인으로부터 발생하는 것을 의미한다.

[0275] 본원에서 사용되는 용어 "염증"은 혈관화된 조직이 손상에 반응하는 생리학적 과정을 나타낸다. 예를 들어, 참조로서 본원에 포함되는 문헌[FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY, 4th Ed., William E. Paul, ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1999) at 1051-1053]을 참조하라. 염증 과정 동안, 해독 및 복구와 관련된 세포가 염증성 매개체에 의해 손상된 부위로 이동된다. 염증은 종종 염증 부위에서의 백혈구, 특히 호중구(다형핵 세포)의 강한 침윤을 특징으로 한다. 이들 세포는 혈관벽 또는 손상되지 않은 조직에서 독성 물질을 방출함으로써 조직 손상을 촉진시킨다. 전통적으로, 염증은 급성 및 만성 반응으로 나뉘어져 왔다.

[0276] 본원에서 사용되는 용어 "급성 염증"은 유체, 혈장 단백질, 및 호중성 백혈구의 축적을 특징으로 하는 급성 손

상에 대한 신속하고 일시적(수분 내지 수일)인 비교적 균일한 반응을 나타낸다. 급성 염증을 야기시키는 유해한 작용제의 예는 병원체(예를 들어, 박테리아, 바이러스, 기생충), 외인성 공급원(exogenous source)(예를 들어, 석면) 또는 내인성 공급원(endogenous source)(예를 들어, 요산염 결정, 면역 복합체)으로부터의 외래 소체, 및 물리적(예를 들어, 화상) 또는 화학적(예를 들어, 부식제) 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0277] 본원에서 사용되는 용어 "만성 염증"은 보다 긴 기간을 갖고, 분명치 않고 명확하지 않은 종지를 갖는 염증을 나타낸다. 만성 염증은 최초 염증 작용제(예를 들어, 담배 흡연)의 불완전한 제거를 통하거나, 동일 위치에서 발생하는 다수의 급성 사건의 결과로서 급성 염증이 지속되는 경우에 발생한다. 림프구 및 대식세포의 유입 및 섬유모세포 성장을 포함하는 만성 염증은 연장되거나 반복된 염증 활성 부위에서 조직 반흔형성을 발생시킬 수 있다.

[0278] 본원에서 사용되는 용어 "염증성 매개체"는 염증 및 면역 과정의 분자 매개체를 나타낸다. 이들 가용성의 분산 가능한 분자는 조직 손상 및 감염 부위 및 보다 원위의 부위에서 둘 모두 국소적으로 작용한다. 일부 염증성 매개체는 염증 과정에 의해 활성화되는 한편, 다른 염증성 매개체는 급성 염증에 반응하거나 다른 가용성의 염증성 매개체에 의해 세포원으로부터 합성되고/되거나 방출되며; 또 다른 염증성 매개체는 항-염증 특성을 나타낸다. 염증 반응의 염증성 매개체의 예는 혈장 프로테아제, 보체, 키닌, 응고 및 섬유소용해 단백질, 지질 매개체, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 혈소판-활성화 인자(PAF), 펩티드, 호르몬(스테로이드 호르몬, 예를 들어, 글루코코르티코이드를 포함함), 및 아민, 비제한적인 예로, 히스타민, 세로토닌, 및 신경펩티드, 및 전염증성 사이토카인, 비제한적인 예로, 인터루킨-1-베타(IL-1β), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-8(IL-8), 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터페론-감마(IF-γ), 인터루킨-12(IL-12), 및 인터루킨-17(IL-17)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0279] 전염증성 매개체 중에서, IL-1, IL-6, 및 TNF-α는 보체를 활성화시키는 급성기 단백질을 합성하는 급성기 반응에서 간세포를 활성화시키는 것으로 공지되어 있다. 보체는 병원체와 상호작용하여, 식세포에 의한 파괴를 위해 병원체를 담당하는 혈장 단백질 시스템이다. 보체 단백질은 병원체에 의해 직접적으로 활성화되거나 병원체-결합된 항체에 의해 간접적으로 활성화되어, 병원체의 표면 상에서 발생하고 다양한 효과기 기능을 갖는 활성 성분을 생성시키는 반응의 캐스케이드를 발생시킬 수 있다. IL-1, IL-6, 및 TNF-α는 또한 호중구를 동원하기 위해 골수 내피를 활성화시키고, 내인성 발열원으로 작용하여 체온을 상승시키며, 이는 신체로부터 감염을 제거하는데 도움이 된다. 사이토카인의 주요 효과는 시상하부에 작용하여 체온 조절을 변경시키고, 근육 및 지방 세포에 작용하여 근육 및 지방 세포의 이화작용을 자극하여 체온을 상승시키는 것이다. 상승된 온도에서, 박테리아 및 바이러스 복제가 감소되는 한편, 적응 면역계가 더욱 효과적으로 작용한다.

[0280] 본원에서 사용되는 용어 "종양 괴사 인자"는 항원 또는 감염에 반응하여 백혈구 세포에 의해 제조되는 사이토카인을 나타내며, 이는 종양 세포의 괴사(사멸)을 유도하고, 광범위한 전염증성 작용을 갖는다. 종양 괴사 인자는 또한 지질 대사, 응고, 인슐린 내성, 및 내피세포 내층 혈관의 기능에 대해 효과를 갖는 다기능성 사이토카인이다.

[0281] 본원에서 사용되는 용어 "인터루킨(IL)"은 백혈구에 의해 분비되고, 백혈구에 대해 작용하는 것으로 처음 관찰된 상동성으로 관련된 단백질의 부류로부터의 사이토카인을 나타낸다. 인터루킨은 매우 다양한 체세포에 의해 생성되는 것으로 내내 밝혀졌다. 인터루킨은 세포 성장, 분화, 및 이동을 조절하고, 면역 반응, 예를 들어, 염증을 자극한다. 인터루킨의 예는 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-1β(IL-1β), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-8(IL-8), 인터루킨-12(IL-12), 및 인터루킨-17(IL-17)을 포함한다.

[0282] 용어 "억제하는", "억제하다" 또는 "억제"는 과정의 양 또는 속도를 감소시키거나, 과정 전체를 중지시키거나, 과정의 작용 또는 기능을 감소시키거나, 제한하거나, 차단하는 것을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 억제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%까지의 물질의 양, 속도, 작용 기능, 또는 과정의 축소 또는 감소를 포함할 수 있다.

[0283] 본원에서 사용되는 용어 "억제제"는 제 1의 분자에 결합함으로써 제 1의 분자의 활성을 감소시키는 제 2의 분자를 나타낸다. 효소 억제제는 효소에 결합함으로써 효소 활성을 감소시키는 분자이다. 억제제의 결합은 기질이 효소의 활성 부위로 진입하는 것을 중지시키고/시키거나 효소가 이의 반응을 촉매하는 것을 방해할 수 있다. 억제제 결합은 가역성이거나 비가역성이다. 비가역성 억제제는 보통 효소와 반응하고, 예를 들어, 효소 활성에

필요한 주요 아미노산 잔기를 변형시킴으로써 효소를 화학적으로 변화시킨다. 대조적으로, 가역성 억제제는 비공유적으로 결합하고, 상기 억제제가 효소, 효소-기질 복합체, 또는 효소 및 효소-기질 복합체 둘 모두에 결합하는지의 여부에 따라 상이한 유형의 억제를 발생시킨다. 효소 억제제는 종종 이의 특이성 및 효능에 의해 평가된다.

[0284] 본원에서 사용되는 용어 "손상"은 물리적이거나 화학적일 수 있는 외부 작용제 또는 힘에 의해 야기되는 신체의 구조 또는 기능에 대한 손상 또는 손해를 나타낸다.

[0285] 용어 "분리된"은, (1) 자연 발생 환경에서 발견되는 바와 같은 물질, 비제한적인 예로, 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질과 통상적으로 수반되거나 상호작용하는 성분이 실질적 또는 본질적으로 없는 물질, 비제한적인 예로, 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 용어 "실질적으로 없는" 또는 "본질적으로 없는"은 상기 성분이 상당히 또는 유의하게 없거나, 약 95% 초과로 없거나, 약 99% 초과로 없는 것을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 분리된 물질은 임의로 물질의 자연 환경에서 이러한 물질과 함께 발견되지 않는 물질을 포함하거나; (2) 물질이 이의 자연 환경에서 존재하는 경우, 이러한 물질은 조성에 대한 계획적인 인간 개입에 의해 합성적(비-자연적)으로 변경되고/되거나, 상기 환경에서 발견되는 물질에 대해 자연적이지 않은 세포 내의 위치(예를 들어, 유전체 또는 세포하 소기관)에 위치된다. 합성 물질을 생성시키는 변경은 이의 자연 상태 내에서 물질에 대해 수행될 수 있거나, 이의 자연 상태로부터 분리된 물질에 대해 수행될 수 있다. 예를 들어, 자연 발생 핵산은 유래되는 세포 내에서 수행되는 인간 개입에 의해 변경되거나, 변경된 DNA로부터 전사되는 경우에 분리된 핵산이 된다. 예를 들어, 각각의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Compounds and Methods for Site Directed Mutagenesis in Eukaryotic Cells, Kmiec, U.S. Pat. No. 5,565,350; In Vivo Homologous Sequence Targeting in Eukaryotic Cells; Zarling et al, PCT/US93/03868]을 참조하라. 마찬가지로, 자연 발생 핵산(예를 들어, 프로모터)는, 상기 핵산에 대해 자연적이지 않은 유전체의 유전자좌로 비-자연 발생 수단에 의해 도입되는 경우에 분리된 것이 된다. 본원에 정의된 바와 같이 "분리된" 핵산은 또한 "이종성" 핵산으로 언급된다.

[0286] 본원에서 사용되는 용어 "키나제"는 고-에너지 공여 분자로부터 특정 표적 분자 또는 기질로 포스페이트기를 전달하는 효소의 한 유형을 나타낸다. 고-에너지 공여기는 ATP를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0287] 본원에서 사용되는 용어 "백혈구" 또는 "백혈구 세포(WBC)"는 면역 세포의 한 유형을 나타낸다. 대부분의 백혈구는 골수에서 만들어지고, 혈액 및 림프 조직에서 발견된다. 백혈구는 신체가 감염 및 다른 질병과 싸우는 것을 돕는다. 과립구, 단핵구, 및 림프구가 백혈구이다.

[0288] 본원에서 사용되는 용어 "림프구"는 질병에 대해 신체를 방어하는데 큰 역할을 하는 작은 백혈구 세포(백혈구)를 나타낸다. 2개의 주요 유형의 림프구인 B 세포 및 T 세포가 있다. B세포는 박테리아 및 독소를 공격하는 항체를 만드는 한편, T 세포는 체세포가 바이러스에 의해 점거되거나 암성 세포가 되는 경우 체세포를 자신이 공격한다. 림프구는 많은 다른 유형의 세포의 기능적 활성을 조절하는 생성물(림포카인)을 분비하며, 이는 종종 만성 염증 부위에 존재한다.

[0289] 본원에서 사용되는 용어 "대식세포"는 미생물을 둘러싸고 사멸시키고, 사멸된 세포를 제거하고, 다른 면역계 세포의 작용을 자극하는 백혈구 세포의 한 유형을 나타낸다. 병원체를 소화시킨 후, 대식세포는 상응하는 헬퍼 T 세포에게 병원체의 항원(식별을 위해 면역계에 의해 이용되는, 병원체의 표면에서 발견되는 분자, 가장 흔하게는 단백질)을 제시한다. 상기 제시는 세포막으로 항원을 통합시킨 후, MHC 클래스 II 분자에 부착된 상기 항원을 전시함으로써 수행되고, 이는 대식세포가 이의 표면 상에 항원을 가짐에도 불구하고 병원체가 아닌 것을 다른 백혈구 세포에게 표시한다. 결국, 항원 제시는 병원체의 항원에 부착되는 항체의 생성을 발생시키며, 이는 대식세포가 병원체의 세포막에 부착하여 식작용하는 것을 더 용이하게 만든다.

[0290] 본원에서 사용되는 용어 "중간엽 세포" 또는 "중간엽"은 결합조직, 뼈, 연골, 림프계통, 및 순환계통으로 발달할 수 있는 3개 모두의 배엽층으로부터 유래된 세포를 나타낸다.

[0291] 본원에서 사용되는 용어 "MK2 키나제" 또는 "MK2"는 세린/트레오닌(Ser/Thr) 단백질 키나제 패밀리의 일원인 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2("MAPKAPK2", "MAPKAP-K2", "MK2"로도 언급됨)를 나타낸다.

[0292] 본원에서 사용되는 용어 "공기역학 중량 평균 지름" 또는 "MMAD"는 공기역학 지름과 관련하여 공중에 뜬 입자 중량의 분포의 중간을 나타낸다. MMAD는 보통 입자 크기 분포의 변동성을 특징으로 하는 기하 표준 편차(g 또는 시그마 g)가 수반된다.

[0293] 본원에서 사용되는 용어 "조절하다"는 특정 치수 또는 비율을 조절하거나, 변경시키거나, 적합시키거나, 조정하

는 것을 의미한다.

[0294] 본원에서 사용되는 용어 "단핵구"는 골수에서 제조되어 혈액을 통해 신체 내의 조직으로 이동하고, 여기서 대식세포가 되는 면역 세포의 한 유형을 나타낸다. 단핵구는 백혈구 세포의 한 유형 및 식세포의 한 유형이다.

[0295] 본원에서 사용되는 용어 "호중구" 또는 "다형핵 호중구(PMN)"는 선천 면역계의 필수적 부분을 형성하는 포유동물의 가장 풍부한 유형의 백혈구 세포를 나타낸다. 이들은 호염기구 및 호산구와 함께 다형핵 세포 패밀리(PMN)의 일부를 형성한다. 호중구는 일반적으로 혈류에서 발견된다. 염증의 시작(급성) 단계 동안, 특히 박테리아 및 일부 암의 결과로서, 호중구는 염증 부위를 향해 이동하는 염증 세포의 일차-반응자 중 하나이다. 이들은 끌어당겨지고/지거나 기피제를 발견하는 경우 그 주위로부터 멀어지는 것으로 생각되는 환경 조건을 향한 화학적 농도 구배에 따른 운동 세포 또는 이의 일부의 유도된 이동인 화학주성으로 언급되는 과정에서 인터루킨-8(IL-8) 및 C5a와 같은 화학적 신호에 따라 혈관, 및 이후 간질 조직을 통해 이동한다.

[0296] 본원에서 사용되는 용어 "정상의 건강한 대조군 피검체"는 기도 또는 폐 조직 질병의 증상 또는 다른 임상적 증거를 갖지 않는 피검체를 나타낸다.

[0297] 용어 "핵산"은 단일-가닥 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보누클레오티드 또는 리보누클레오티드 중합체를 나타내기 위해 본원에서 사용되며, 달리 제한하지 않는 한, 이들이 자연 발생 누클레오티드(예를 들어, 펩티드 핵산)와 유사한 방식으로 단일-가닥의 핵산에 하이브리드화되는 바와 같은 자연 누클레오티드의 본질적 특성을 갖는 공지된 유사체를 포함한다.

[0298] 용어 "누클레오티드"는 헤테로사이클릭 염기, 당, 및 하나 이상의 포스페이트기로 구성되는 화학적 화합물을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 가장 일반적인 누클레오티드에서, 염기는 퓨린 또는 피리미딘의 유도체이며, 당은 펜토스 데옥시리보스 또는 리보스이다. 누클레오티드는 핵산을 형성하기 위해 함께 3개 이상의 결합을 갖는 핵산의 단량체이다. 누클레오티드는 RNA, DNA, 및 CoA, FAD, DMN, NAD 및 NADP를 포함하나 이에 제한되지는 않는 여러 보조인자의 구조적 단위이다. 퓨린은 아데닌(A), 및 구아닌(G)을 포함하고; 피리미딘은 시토신(C), 티민(T), 및 우라실(U)을 포함한다.

[0299] 하기 용어는 2개 이상의 핵산 또는 폴리누클레오티드 사이의 서열 관계를 기재하기 위해 본원에서 사용된다: (a) "참조 서열", (b) "비교 윈도우", (c) "서열 동일성", (d) "서열 동일성의 백분율", 및 (e) "실질적 동일성."

[0300] (a) 용어 "참조 서열"은 서열 비교를 위한 기초로 사용되는 서열을 나타낸다. 참조 서열은 특정된 서열의 서브셋 또는 전체, 예를 들어, 전장 cDNA 또는 유전자 서열의 세그먼트, 또는 완전한 cDNA 또는 유전자 서열일 수 있다.

[0301] (b) 용어 "비교 윈도우"는 폴리누클레오티드 서열의 연속적 및 특정된 세그먼트를 나타내며, 상기 폴리누클레오티드 서열은 참조 서열과 비교될 수 있고, 비교 윈도우 내의 폴리누클레오티드 서열의 일부는 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열(첨가 또는 결실을 포함하지 않음)에 비해 첨가 또는 결실(즉, 갭(gap))을 포함할 수 있다. 일반적으로, 비교 윈도우는 적어도 20개의 연속적 누클레오티드 길이이고, 임의로 적어도 30개의 연속적 누클레오티드 길이, 적어도 40개의 연속적 누클레오티드 길이, 적어도 50개의 연속적 누클레오티드 길이, 적어도 100개의 연속적 누클레오티드 길이일 수 있거나, 이보다 길 수 있다. 당업자는 폴리누클레오티드 서열 내의 갭의 포함으로 인해 참조 서열과의 높은 유사성을 피하기 위해, 갭 페널티가 통상적으로 도입되고, 일치의 수로부터 공제되는 것을 이해한다.

[0302] 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 문헌[Smith and Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981)]의 국소 상동성 알고리듬; 문헌[Needleman and Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리듬; 문헌[Pearson and Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:2444 (1988)]의 유사성 조사 방법; Intelligenetics, Mountain View, Calif에 의한 PC/Gene 프로그램의 CLUSTAL; Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, Wis., USA의 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 TFASTA를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 상기 알고리듬의 컴퓨터로 처리되는 수행에 의해 수행될 수 있고; 상기 CLUSTAL 프로그램은 문헌[Higgins and Sharp, *Gene* 73:237-244 (1988); Higgins and Sharp, *CABIOS* 5: 151-153 (1989); Corpet, et al, Nucleic Acids Research 16: 10881-90 (1988); Huang, et al, Computer Applications in the *Biosciences*, 8:155-65 (1992), 및 Pearson, et al., *Methods in Molecular Biology*, 24:307-331 (1994)]에 충분히 기재되어 있다. 데이터베이스 유사성 조사를 위해 사용될 수 있는 프로그램의 BLAST 패밀리는 누클레오티드 데이터베이스 서열에 대하여 누클레오티드 질

의 서열에 대한 BLASTN; 단백질 데이터베이스 서열에 대하여 누클레오티드 질의 서열에 대한 BLASTX; 단백질 데이터베이스 서열에 대하여 단백질 질의 서열에 대한 BLASTP; 누클레오티드 데이터베이스 서열에 대하여 단백질 질의 서열에 대한 TBLASTN; 및 누클레오티드 데이터베이스 서열에 대하여 누클레오티드 질의 서열에 대한 TBLASTX를 포함한다. 문헌[*Current Protocols in Molecular Biology*, Chapter 19, Ausubel, et al, Eds., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York (1995)]을 참조하라.

[0303] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제공된 서열 동일성/유사성 값은 디폴트(default) 파라미터를 이용하는 프로그램의 BLAST 2.0 스위트(suite)를 이용하여 수득된 값을 나타낸다. 문헌[Altschul et al, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 (1997)] 참조. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는, 예를 들어, 미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology-Information)를 통해 공적으로 이용가능하다. 이러한 알고리듬은 먼저 데이터베이스 서열 내의 동일 길이의 워드와 정렬되는 경우 일치하거나, 일부 양성-값의 역치 스코어 T를 만족시키는 질의 서열 내의 길이 W의 짧은 워드를 확인함으로써 높은 스코어링 서열 쌍(HSP)을 확인하는 것을 포함한다. T는 근접한 워드 스코어 역치로 언급된다(Altschul et al, 상기). 이들 최초의 근접 워드 적중(hit)은 이를 함유하는 보다 긴 HSP를 찾기 위한 조사를 개시하기 위한 시드(seed)로 작용한다. 이후, 워드 적중은 누적 정렬 스코어가 증가될 수 있는 한 멀리까지 각각의 서열을 따라 양 방향으로 신장된다. 누적 스코어는 누클레오티드 서열에 대해 파라미터 M(일치하는 잔기의 쌍에 대한 보상 스코어; 항상>0) 및 N(일치하지 않는 잔기에 대한 페널티 스코어; 항상<0)을 이용하여 계산된다. 아미노산 서열에 대해, 누적 스코어를 계산하기 위해 스코어링 매트릭스가 사용된다. 각 방향의 워드 적중의 신장은 누적 정렬 스코어가 이의 최대로 달성된 값으로부터 양 X까지 떨어지거나; 누적 스코어가 하나 이상의 음성-스코어링 잔기 정렬의 누적으로 인해 0 또는 그 미만이 되거나; 어느 한 서열의 말단에 도달되는 경우에 정지된다. BLAST 알고리듬 파라미터 W, T, 및 X는 정렬의 민감도 및 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램(누클레오티드 서열에 대한 프로그램)은 디폴트로서 11의 워드 길이(W), 10의 기대값(expectation)(E), 100의 컷오프(cutoff), M=5, N=-4, 및 양 가닥의 비교를 이용한다. 아미노산 서열에 대해, BLASTP 프로그램은 디폴트로서 3의 워드 길이(W), 10의 기대값(E), 및 BLOSUM62 스코어링 매트릭스를 사용한다(문헌[Henikoff & Henikoff (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915)]을 참조하라).

[0304] 서열 동일성 퍼센트를 계산하는 것에 더하여, BLAST 알고리듬은 또한 2개의 서열 사이의 유사성의 통계적 분석을 수행한다(예를 들어, 문헌[Karlin & Altschul, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5787 (1993)] 참조). BLAST 알고리듬에 의해 제공되는 유사성의 한 척도는 2개의 누클레오티드 또는 아미노산 서열 사이의 일치가 우연히 발생할 확률의 지표를 제공하는 최소 누적 확률(smallest sum probability)(P(N))이다. BLAST 조사는 단백질이 무작위 서열로서 모델링될 수 있음을 가정한다. 그러나, 많은 실제 단백질은 동종중합체 트랙, 짧은-주기 반복, 또는 하나 이상의 아미노산이 풍부화된 영역일 수 있는 무작위적이지 않은 서열의 영역을 포함한다. 상기 저-복잡성의 영역은 단백질의 다른 영역이 전적으로 닮지 않은 경우에도 관련되지 않은 단백질 사이에 정렬될 수 있다. 다수의 저-복잡성 필터 프로그램이 상기 저-복잡성 정렬을 감소시키기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, SEG(Wooten and Federhen, *Comput. Chem.*, 17:149-163 (1993)) 및 XNU(Claverie and States, *Comput. Chem.*, 17: 191-201 (1993)) 저-복잡성 필터가 단독으로 또는 조합하여 이용될 수 있다.

[0305] (c) 2개의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 상황에서의 용어 "서열 동일성" 또는 "동일성"은 특정 비교 윈도우에 걸쳐 최대 일치로 정렬되는 경우에 동일한 2개의 서열 내의 잔기를 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 단백질과 관련하여 서열 동일성의 백분율이 사용되는 경우, 동일하지 않은 잔기 위치가 종종 보존성 아미노산 치환, 즉, 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 다른 아미노산 잔기로 대체되는 보존성 아미노산 치환에 의해 상이하고, 이에 따라 분자의 기능적 특성이 변경되지 않는 것이 인지된다. 보존성 치환에서 서열이 상이한 경우, 서열 동일성 퍼센트는 치환의 보존성 특성에 대해 보정하는 방향으로 조정될 수 있다. 상기 보존성 치환에 의해 상이한 서열은 "서열 유사성" 또는 "유사성"을 갖는 것으로 언급된다. 상기 조정을 수행하는 수단은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 통상적으로, 이는 완전한 불일치보다는 부분적 불일치로서 보존성 치환을 스코어링함으로써 서열 동일성 백분율을 증가시키는 것을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 동일한 아미노산이 1의 스코어로 제공되고 비-보존성 치환이 0의 스코어로 제공되는 경우, 보존성 치환은 0과 1 사이의 스코어로 제공된다. 보존성 치환의 스코어링은, 예를 들어, 프로그램 PC/GENE(Intelligenetics, Mountain View, Calif., USA)에서 수행되는 바와 같은, 예를 들어, 문헌[Meyers and Miller, *Computer Applic. Biol. Sci.*, 4:11-17 (1988)]의 알고리듬에 따라 계산된다.

[0306] (d) 용어 "서열 동일성의 백분율"은 비교 윈도우에 걸친 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정된 값을 의미하는 것으로 본원에서 사용되며, 상기 비교 윈도우 내의 폴리누클레오티드 서열의 일부는 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열(첨가 또는 결실을 포함하지 않음)에 비해 첨가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있

다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 둘 모두의 서열에서 발생하여 일치된 위치의 수를 발생시키는 위치의 수를 결정하고, 일치된 위치의 수를 비교 윈도우 내의 위치의 전체 수로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성 백분율을 발생시킴으로써 계산된다.

[0307] (e) 폴리누클레오티드 서열의 용어 "실질적 동일성"은 폴리누클레오티드가 표준 파라미터를 이용하는 기재된 정렬 프로그램 중 하나를 이용하여 참조 서열에 비해 적어도 70%의 서열 동일성, 적어도 80%의 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성 및 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것을 의미한다. 당업자는 상기 값이 코돈 축퇴성(codon degeneracy), 아미노산 유사성, 열린해독틀 위치결정 등을 고려하여 2개의 누클레오티드 서열에 의해 엔코딩되는 단백질의 해당 동일성을 결정하기 위해 적절히 조정될 수 있음을 인지할 것이다. 상기 목적을 위한 아미노산 서열의 실질적 동일성은 보통 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 의미한다. 누클레오티드 서열이 실질적으로 동일한 또 다른 지표는 2개의 분자가 엄격한 조건하에서 서로 하이브리드화되는 경우이다. 그러나, 엄격한 조건하에서 서로 하이브리드화되지 않는 핵산은, 이들이 엔코딩하는 폴리펩티드가 실질적으로 동일한 경우에 여전히 실질적으로 동일하다. 이는, 예를 들어, 핵산의 카피가 유전 부호에 의해 허용되는 최대 코돈 축퇴성을 이용하여 생성되는 경우에 발생할 수 있다. 2개의 핵산 서열이 실질적으로 동일한 한 지표는 제 1의 핵산이 엔코딩하는 폴리펩티드가 제 2의 핵산에 의해 엔코딩되는 폴리펩티드와 면역학적으로 교차반응하는 것이다.

[0308] 본원에서 사용되는 구 "작동가능하게 연결된"은 2개 이상의 단백질 도메인 또는 폴리펩티드가 재조합 DNA 기술 또는 화학적 반응을 통해 라이게이션되거나 조합되어, 생성된 융합 단백질의 각각의 단백질 도메인 또는 폴리펩티드가 이의 본래의 기능을 보유하는 결합을 나타낸다. 예를 들어, SEQ ID NO:1은 세포 투과 펩티드(SEQ ID NO:11)와 치료 도메인(SEQ ID NO:2)을 작동가능하게 연결시킴으로써, SEQ ID NO:11의 세포 투과 기능 및 SEQ ID NO:2의 키나제 억제제 기능 둘 모두를 갖는 융합 펩티드를 생성시킴으로써 작제된다.

[0309] 본원에서 사용되는 용어 "실질"은 결합조직 또는 혈관과 대조되는 바와 같은 기관의 필수적 부분을 구성하는 동물 조직을 나타낸다. 용어 "실질"은 기관의 실질에 속하는 것을 의미한다.

[0310] 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 예를 들어, 피하(즉, 피부 아래로의 주사), 근내(즉, 근육으로의 주사), 정맥내(즉, 정맥으로의 주사), 수막강내(즉, 척수 주위 또는 뇌의 거미막 아래의 공간으로의 주사), 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함하고, 체강(예를 들어, 복막)으로의 복막내 주사 또는 주입을 포함하는 주사(즉, 주사에 의한 투여)에 의한 신체로의 도입을 나타낸다. 비경구 투여되는 조성물은 바늘, 예를 들어, 외과용 바늘, 또는 다른 체내 접근 장치를 이용하여 전달된다. 본원에서 사용되는 용어 "외과용 바늘"은 선택된 해부학적 구조로의 유체(즉, 유동할 수 있는) 조성물의 전달에 적합된 임의의 접근 장치를 나타낸다. 주사가능한 제조물, 예를 들어, 멸균의 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액이 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0311] 본원에서 사용되는 용어 "입자"는 가스 또는 액체에 현탁된 고체 또는 액체 물질의 미세한 입자를 나타낸다.

[0312] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 본 발명의 분리된 폴리펩티드가 안정적이고 생체이용가능하게 남아있는, 제약의 투여에 통상적으로 이용가능한 임의의 실질적으로 비독성인 담체를 나타낸다. 약학적으로 허용되는 담체는 치료되는 포유동물로의 투여에 적합하도록 만들기에 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성이어야 한다. 이는 추가로 활성제의 안정성 및 생체이용률을 유지해야 한다. 약학적으로 허용되는 담체는 액체 또는 고체일 수 있고, 이는 제공된 조성물의 활성제 및 다른 성분과 조합되는 경우 요망되는 벌크, 일관성 등을 제공하기 위해 염두한 계획 투여 방식과 함께 선택된다.

[0313] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 충분한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 또는 보다 저등한 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 의미한다.

[0314] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 나타내기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학 유사체인 아미노산 중합체 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체에 적용된다. 자연 발생 아미노산의 상기 유사체의 본질적 특성은 단백질에 통합되는 경우 상기 단백질이 동일 단백질에 대해 유도되었으나, 자연 발생 아미노산으로 전적으로 구성되는 항체에 특이적으로 반응성이 있다는 점이다.

[0315] 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 또한 서브유닛 아미노산, 아미노산 유사체, 또는 펩티도미메틱(peptidomimetic)의 서열을 나타내기 위해 이들의 가장 넓은 의미로 본원에서 사용된다. 서브유닛은 기재되는

경우를 제외하고는 펩티드 결합에 의해 연결된다. 본원에 기재된 폴리펩티드는 화학적으로 합성되거나 재조합적으로 발현될 수 있다. 기재된 본 발명의 폴리펩티드는 또한 화학적으로 합성될 수 있다. 고체상, 액체상, 또는 펩티드 축합 기술, 또는 이들의 임의의 조합의 널리 공지된 기술을 이용하여 제조된 합성 폴리펩티드는 자연 및 비자연 아미노산을 포함할 수 있다. 펩티드 합성에 사용된 아미노산은 문헌[Merrifield (1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154)]의 본래의 고체상 절차의 표준 탈보호, 중화, 커플링 및 세척 프로토콜을 이용한 표준 Boc (N-α-아미노 보호된 N-α-t-부틸옥시카르보닐) 아미노산 수지, 또는 문헌[Carpino and Han (1972, *J. Org. Chem.* 37:3403-3409)]에 의해 처음 기재된 염기-불안정 N-α-아미노 보호된 9-플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc) 아미노산일 수 있다. Fmoc 및 Boc N-α-아미노 보호된 아미노산 둘 모두는 Sigma, Cambridge Research Biochemical, 또는 당업자에게 친숙한 다른 화학 회사로부터 수득될 수 있다. 또한, 폴리펩티드는 상기 당업자에게 친숙한 다른 N-α-보호기와 함께 합성될 수 있다. 고체상 펩티드 합성은 당업자에게 친숙하고, 예를 들어, 문헌[Stewart and Young, 1984, *Solid Phase Synthesis*, Second Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, III; Fields and Noble, 1990, *Int. J. Pept. Protein Res.* 35:161-214]에 제공된 기술에 의하거나, 자동화된 합성기를 이용하여 달성될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 특별한 특성을 전달하기 위해 D-아미노산(생체내에서 L-아미노산 특이적 프로테아제에 대해 내성임), D-아미노산 및 L-아미노산의 조합물, 및 다양한 "디자이너(designer)" 아미노산(예를 들어, β-메틸 아미노산, C-α-메틸 아미노산, 및 N-α-메틸 아미노산 등)을 포함할 수 있다. 합성 아미노산은 리신에 대해 오르니틴, 및 류신 또는 이소류신에 대해 노르류신을 포함한다. 또한, 폴리펩티드는 신규한 특성을 갖는 펩티드를 제조하기 위해 펩티도미메틱 결합, 예를 들어, 에스테르 결합을 가질 수 있다. 예를 들어, 감소된 펩티드 결합이 포함된 펩티드, 즉, R1-CH_2-NH-R2(여기서, R1 및 R2는 아미노산 잔기 또는 서열임)가 생성될 수 있다. 감소된 펩티드 결합은 디펩티드 서브유닛으로 도입될 수 있다. 이러한 폴리펩티드는 프로테아제 활성에 대해 내성일 것이며, 생체내에서 연장된 반감기를 가질 것이다. 따라서, 이들 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학 유사체인 아미노산 중합체, 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체에도 적용된다. 자연 발생 아미노산의 상기 유사체의 본질적 특성은 단백질로 통합되는 경우, 상기 단백질이 동일 단백질에 대해 유도되나, 자연 발생 아미노산으로 전적으로 구성되는 항체에 특이적으로 반응성이 있다는 점이다.

[0316] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 또한 당화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마-카르복실화, 하이드록실화, 및 ADP-리보실화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 변형을 포함한다. 널리 공지되고, 상기 언급된 바와 같이, 폴리펩티드는 전적으로 선형이 아닐 수 있음이 인지될 것이다. 예를 들어, 폴리펩티드는 유비퀴틴화의 결과로서 분지될 수 있고, 이들은 일반적으로 자연 가공 사건 및 자연적으로 발생하지 않는 인간 조작에 의해 발생되는 사건을 포함하는 번역후 사건의 결과로서 분지를 갖거나 분지를 갖지 않는 원형일 수 있다. 원형, 분지형 및 분지된 원형 폴리펩티드는 비-번역 자연 과정 및 전적으로 합성 방법에 의해 또한 합성될 수 있다. 일부 구체예에서, 펩티드는 임의의 길이 또는 크기의 펩티드이다.

[0317] 본원에서 사용되는 용어 "효소전구체" 또는 "효소원"은 비활성의 효소 전구체를 나타낸다. 효소원은 이러한 효소원이 활성 효소가 되기 위해 생화학적 변화(예를 들어, 활성 부위를 노출시키는 가수분해 반응, 또는 활성 부위를 노출시키는 형태 변화)를 필요로 한다. 생화학적 변화는 보통 용해소체에서 발생하며, 여기서 전구체 효소의 특정 부분이 분해되어 이를 활성화시킨다. 활성화 후 방출되는 아미노산 사슬은 활성화 펩티드로 언급된다.

[0318] 본원에서 사용되는 용어 "증식"은 동일한 딸세포로의 단일 세포의 연속적 분열에 의한 세포 집단의 확장을 나타낸다.

[0319] 본원에서 사용되는 용어 "폐 간질"은 폐의 기낭 주위의 조직 및 공간을 나타낸다.

[0320] 본원에서 사용되는 용어 "폐 폐포"는 속이 빈 공동의 형태를 갖는 해부학적 구조를 나타낸다. 폐포는 폐포관 및 폐포방의 원위 말단에서 폐의 호흡 구역에 위치되어, 기도의 말단 지점을 형성한다. 폐 폐포는 혈액과의 가스 교환의 호흡 부위의 구상 노출이며, 이는 포유동물 폐에서만 발견된다. 폐포막은 가스-교환 표면이다. 혈액은 방출을 위해 신체의 나머지로부터 폐포로 이산화탄소를 가져오며, 폐포 내의 산소는 폐포 혈관 내의 혈액에 의해 흡수되어, 신체 내의 모든 세포에 운반된다. 폐포는 약간의 콜라겐 및 탄성 섬유를 함유한다. 탄성 섬유는 숨을 들이쉬는 경우 폐포가 공기로 채워짐에 따라 폐포가 신장되는 것을 가능케 한다. 이후, 이들은 이산화탄소가 풍부한 공기를 배출하기 위해 숨을 내쉬는 동안 다시 복원(spring back)된다. (1) 폐포벽의 구조를 형성하는 편평 폐포 세포, (2) 물의 표면 장력을 낮추기 위해 폐 계면활성제를 분비하고, 막이 분리되는 것을 가능케 함으로써, 가스를 교환하는 능력을 증가시키는 큰 폐포 세포, (3) 외래 병원체, 예를 들어, 박테리아를

파괴하는 대식세포의 3개의 주요 폐포 세포 유형이 폐포벽에 존재한다.

[0321] 용어 "유사한"은 용어 유사하거나, 동등하거나, 닮음과 상호교환적으로 사용되며, 이는 공통의 특성 또는 특징을 갖는 것을 의미한다.

[0322] 본원에서 사용되는 용어 "용액"은 2개 이상의 물질의 균질한 혼합물을 나타낸다. 이는 종종 액체이나, 반드시 그러한 것은 아니다. 용액에서, 용질(또는 용해된 물질)의 분자는 상기 용매 중에 균일하게 분산된다.

[0323] 용어 "가용성" 및 "용해도"는 특정 유체(용매)에 용해되는 것에 민감한 특성을 나타낸다. 용어 "불용성"은 특정 용매에서 최소 또는 제한된 용해도를 갖는 물질의 특성을 나타낸다. 용액에서, 용질(또는 용해된 물질)의 분자는 상기 용매 중에 균일하게 분산된다.

[0324] 본원에서 사용되는 용어 "스트레스 섬유"는 액틴 필라멘트, 가교 단백질(2개 이상의 필라멘트를 함께 결합시키는 단백질), 및 미오신 II 모터(motor)로 구성되는 세포에서 매우 정연한 구조를 나타낸다. 액틴은 서로 주위를 둘러싸는 2개의 프로토필라멘트를 갖는 정연한 필라민트 구조로 중합되고 이를 형성하여, "마이크로필라멘트"로도 공지된 단일한 "액틴 필라멘트"를 형성하는 구상 단백질(~43 kDa)이다. 스트레스 섬유 내의 미오신 모터가 이동하고, 액틴 필라멘트가 서로를 지나 활주하여, 섬유가 수축할 수 있다. 힘을 발생시키는 수축을 위해, 섬유는 무언가에 고정되어야 한다. 스트레스 섬유는 세포막에 고정될 수 있고, 종종 상기 공정이 발생하는 부위는 또한 세포 외부의 구조(매트릭스 또는 일부 다른 기질)에 연결된다. 이들 연결 부위는 국소 부착으로 언급된다. 적절한 국소 부착 생성 및 유지를 위해 많은 단백질이 필요하다. 상기 고정된 외부 기질에 대한 수축은 미오신 모터 및 필라멘트 성장 및 재배열에 의해 생성된 힘이 세포를 이동시키고 재형태를 취하게 하는 것을 가능케 하는 것이다.

[0325] 본원에서 사용되는 용어 "현탁액"은 미세하게-나누어진 종이 또 다른 종과 조합된 분산액(혼합물)을 나타내고, 미세하게-나누어진 종은 신속히 가라앉지 않도록 매우 미세하게 나누어지고 혼합된다. 일상 생활에서, 가장 흔한 현탁액은 액체 중의 고체의 현탁액이다.

[0326] 용어 "피검체" 또는 "개체" 또는 "환자"는 마우스, 래트, 고양이, 염소, 양, 말, 햄스터, 페렛, 오리너구리, 돼지, 개, 기니아 피그, 토끼 및 영장류, 예를 들어, 원숭이, 유인원, 또는 인간을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 포유동물 기원의 동물 종의 일원을 나타내기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0327] 본원에서 사용되는 구 "상기 치료를 필요로 하는 피검체"는 질병, 장애, 질환, 또는 병리 과정으로 고통받는 환자를 나타낸다. 일부 구체예에서, 용어 "상기 치료를 필요로 하는 피검체"는 또한 문맥 및 상기 구의 사용이 달리 지정하지 않는 한, (i) 본 발명의 적어도 하나의 폴리펩티드가 투여되거나; (ii) 본 발명의 적어도 하나의 폴리펩티드를 수용하거나; (iii) 본 발명의 적어도 하나의 폴리펩티드가 수용되는 환자를 나타내기 위해 사용된다.

[0328] 용어 "치환"은 염기 또는 염기들이 DNA 서열 내에서 또 다른 염기 또는 염기들로 교환되는 상황을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 치환은 유의한 치환 또는 유의하지 않은 치환일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "유의한 치환"은 생성된 아미노산 서열이 변형되지 않도록 하는, 단백질을 코딩하는 유전자의 엑손에서의 한 염기의 또 다른 염기로의 치환을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "유의하지 않은 치환"은 생성되는 아미노산 서열이 변형되도록 하는, 단백질을 코딩하는 유전자의 엑손에서의 한 염기의 또 다른 염기로의 치환을 나타낸다.

[0329] 용어 활성제의 "치료량", "효과적인 양" 또는 "약학적 유효량"은 의도한 치료 이익을 제공하기에 충분한 양을 나타내기 위해 상호교환적으로 사용된다. 예를 들어, 기재된 본 발명의 키나제 억제 조성물의 "치료량"은 (1) 적어도 하나의 섬유화 반점을 제거하거나, 이의 크기를 감소시키거나, (2) 폐섬유증 환자의 폐 내의 간질에서의 콜라겐 및 섬유결합소를 포함하는 세포외 기질 침작의 비율을 감소시키기에 충분한 양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 용어는 또한 폐섬유증 환자의 적어도 하나의 증상을 억제하거나 경감시키기에 충분한 양을 포함하며, 상기 증상은 산소 포화, 호흡곤란(숨쉬기가 어려움), 마른 기침(nonproductive cough)(자극 또는 염증에 의해 야기될 수 있고, 기도로부터 가래를 제거하지 않는 폐로부터의 공기의 갑작스럽고 시끄러운 압박방출을 의미함), 클러빙(clubbing)(구근 외형으로의 손가락의 변형), 및 크래클(crackle)(종종, 수포음 또는 비빔소리로 언급되는 흡입 동안의 폐 내의 크래클링 소리)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0330] 일반적으로, 기재된 본 발명에 따라 사용될 수 있는 활성제의 유효량은 일반적으로 약 0.001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 g/kg 체중의 범위이다. 그러나, 투여량 수준은 손상 유형, 환자의 연령, 체중, 성별, 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정 활성제를 포함하는 다양한 요인을 기초로 한다. 따라서, 투

여 요법은 매우 다양할 수 있으나, 이는 표준 방법을 이용하여 의사에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0331] 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 질병, 질환 또는 장애의 진행을 폐기시키거나, 실질적으로 억제하거나, 늦추거나, 역전시키고, 질환의 임상적 또는 미용적 증상을 실질적으로 개선시키고, 질병, 질환, 또는 장애의 임상적 또는 미용적 증상의 출현을 실질적으로 방지하고, 해롭거나 귀찮은 증상으로부터 보호하는 것을 포함한다. 치료는 추가로, (a) 장애의 중증도를 감소시키고; (b) 치료되는 장애(들)의 특징적인 증상의 발달을 제한하고; (c) 치료되는 장애(들)의 특징적인 증상의 악화를 제한하고; (d) 이전에 장애(들)을 가졌던 환자에서 장애(들)의 재발을 제한하고; (e) 이전에 장애(들)에 대해 증상이 없었던 환자에서 증상의 재발을 제한하는 것 중 하나 이상을 달성하는 것을 나타낸다.

[0332] 용어 "변이체", "돌연변이" 및 "유도체"는 참조 누클레오티드 또는 폴리펩티드 서열과 실질적 동일성을 갖는 누클레오티드 또는 폴리펩티드 서열을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 서열에서의 차이는 서열 또는 구조에서의 자연적 또는 설계에 의한 변화의 결과일 수 있다. 자연 변화는 정상적인 복제 또는 특정 핵산 서열에서 본질적인 중복의 과정 동안 발생할 수 있다. 설계된 변화가 특별히 설계될 수 있고, 특정 목적을 위해 서열에 도입될 수 있다. 상기 특정 변화는 다양한 돌연변이유발 기술을 이용하여 시험관 내에서 이루어질 수 있다. 특별히 생성된 이러한 서열 변이체는 본래의 서열의 "돌연변이" 또는 "유도체"로 언급될 수 있다.

[0333] 당업자는 마찬가지로 하나 또는 다수의 아미노산 치환, 결실, 첨가 또는 대체를 갖지만, SEQ ID NO:1과 기능적으로 동등한 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 변이체를 생성시킬 수 있다. 이들 변이체는 특히, (a) 하나 이상의 아미노산 잔기가 보존성 또는 비-보존성 아미노산으로 대체된 변이체; (b) 하나 이상의 아미노산이 첨가된 변이체; (c) 적어도 하나의 아미노산이 치환기를 포함하는 변이체; (d) 하나의 종으로부터의 아미노산 잔기가 보존성 또는 비-보존성 위치에서 또 다른 종의 상응하는 잔기로 대체된 변이체; 및 (d) 표적 단백질이 표적 단백질, 예를 들어, 항체에 대한 에피토프에 유용한 특성을 제공할 수 있는 또 다른 펩티드 또는 폴리펩티드, 예를 들어, 융합 파트너, 단백질 태그 또는 다른 화학적 모이어티와 융합된 변이체를 포함할 수 있다. 유전적(억제, 결실, 돌연변이 등), 화학적, 및 효소적 기술을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 상기 변이체를 수득하기 위한 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 본원에서 사용되는 용어 "돌연변이"는 모(parental) 유형에서 발견되지 않는 새로운 특징 또는 소질을 생성시키는 유기체의 유전자 또는 염색체 내에서의 DNA 서열의 변화, 또는 유전자를 코딩하는 DNA의 누클레오티드 서열에서의 변화를 통하거나 염색체의 물리적 배열에서의 변화를 통해 상기 변화가 염색체에서 발생하는 과정을 나타낸다. 돌연변이의 3개의 메커니즘은 치환(하나의 염기쌍의 또 다른 염기쌍으로의 변화), 첨가(하나 이상의 염기의 서열로의 삽입), 및 결실(하나 이상의 염기쌍의 상실)을 포함한다.

[0334] 본원에서 사용되는 용어 "비히클"은 이와 혼합되는 약물 또는 다른 물질의 사용을 촉진하는 물질을 나타낸다.

[0335] 본원에서 사용되는 용어 "상처 치유" 또는 "상처 복구"는 일반적으로 외상 후에 조직을 복구하는 신체의 자연 과정을 나타낸다. 개체가 상처입는 경우, 지혈, 염증, 증식, 및 리모델링을 포함하는 손상을 복구하는 복잡한 생화학적 사건의 세트가 발생한다.

[0336] **I. 조성물: 이상 섬유모세포 증식 및 콜라겐 침착을 특징으로 하는 질병을 예방하거나 치료하기 위한 치료 펩티드**

[0337] 한 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 과정의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물을 제공하며,

[0338] 상기 약학적 조성물은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고,

[0339] 상기 치료량은 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이다.

[0340] 한 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이다.

[0341] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 방사선-유발 섬유증이다.

[0342] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 이식거부이다.

[0343] 또 다른 구체예에 따르면, 조직은 폐 조직이다.

[0344] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 간질성 폐 질환이다.

[0345] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 폐섬유증이다.

[0346] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 특발성 폐섬유증이다.

[0347] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 블레오마이신의 투여로부터 발생한다.

[0348] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 흡연, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생한다.

[0349] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 조직에서의 염증을 추가 특징으로 한다.

[0350] 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 또는 만성 염증이다.

[0351] 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개된다.

[0352] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 한다.

[0353] 또 다른 구체예에 따르면, 조직에서의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비해 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 한다.

[0354] 또 다른 구체예에 따르면, 조직에서의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 활성화된 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 양 또는 분포에 비한 조직에서의 활성화된 (인산화된) 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 양 또는 분포로 나타난다.

[0355] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 본원의 **표 1**에 나열된 군으로부터 선택된 키나제의 키나제 활성을 억제한다.

[0356] 또 다른 구체예에 따르면, 이러한 억제는, 예를 들어, 피검체의 조직에서의 섬유모세포 증식, 세포외 기질 침착, 또는 이들의 조합을 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0357] 또 다른 구체예에 따르면, 이러한 억제는, 예를 들어, 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0358] 일부 구체예에 따르면, 생체내에서의 MMI 억제제의 억제 프로파일은 투여량, 투여 경로, 및 억제제에 반응하는 세포 유형에 좌우된다.

[0359] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 억제한다.

[0360] 일부 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2 키나제)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 억제한다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학

적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 억제한다.

[0361] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3 키나제)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 70%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 억제한다.

[0362] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 80%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 85%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 90%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 95%를 추가로 억제한다.

[0363] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다.

[0364] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성 및 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성을 억제한다.

[0365] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성 및 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성을 억제한다.

[0366] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0367] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0368] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0369] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0370] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나

제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0371] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0372] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0373] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0374] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0375] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0376] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0377] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 본원의 **표 1**에 나열된 나머지 그룹으로부터의 하나 이상의 다른 선택된 키나제의 활성을 실질적으로 억제함이 없이 MK2, MK3, CaMKI, TrkB의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 키나제의 키나제 활성을 억제한다.

[0378] 일부 구체예에 따르면, 생체내에서의 MMI 억제제의 억제 프로파일은 투여량, 투여 경로, 및 억제제에 반응하는 세포 유형에 좌우된다.

[0379] 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 50% 미만을 억제한다. 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 65% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 50% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 40% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 20% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 15% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 10% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 5% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제의 키나제 활성을 증가시킨다.

[0380] 바로 위의 단락의 구체예에 따르면, 실질적으로 억제되지 않는 하나 이상의 다른 선택된 키나제는 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 II(CaMKII, 이의 서브유닛 CaMKIIδ를 포함함), 원종양유전자 세린/트레오닌-단백질 키나제(PIM-1), 세포-육종(c-SRC), 비장 티로신 키나제(SYK), C-src 티로신 키나제(CSK), 및 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF-1R)의 군으로부터 선택된다.

[0381] 일부 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0382] 일부 상기 구체예에 따르면, 추가 치료제는 정제된 소 유형 V 콜라겐(예를 들어, IW-001; ImmuneWorks; United Therapeutics), IL-13 수용체 길항제(예를 들어, QAX576; Novartis), 단백질 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 이마티니브(Gleevec®); Craig Daniels/Novartis), 내피 수용체 길항제(예를 들어, ACT-064992(마시텐탄); Actelion), 이중 엔도텔린 수용체 길항제(예를 들어, 보센탄(Tracleer®); Actelion), 프로스타사이클린 유사체(흡입되는 일로프로스트(예를 들어, Ventavis®); Actelion), 항-CTGF 모노클로날 항체(예를 들어, FG-3019), 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성)(예를 들어, 암브리센탄(Letairis®), Gilead), AB0024(아레스토), 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체(예를 들어, GS-6624(이전에는, AB0024); Gilead), c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제(예를 들어, CC-930; Celgene), 피르페니돈(예를 들어, Esbriet®(InterMune), Pirespa®(Shionogi)), IFN-γ1b(예를 들어, Actimmune®; InterMune), 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화

IgG4 인간 항체(예를 들어, GC1008; Genzyme), TGF-β 활성화 억제제(예를 들어, 스트로메딕스(STX-100)), 재조합 인간 펜트락신-2 단백질(rhPTX-2)(예를 들어, PRM151; Promedior), 이특이적 IL-4/IL-13 항체(예를 들어, SAR156597; Sanofi), 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체(BIBF 1120; Boehringer Ingelheim), N-아세틸시스테인(Zambon SpA), 실데나필(Viagra®;), TNF 길항제(예를 들어, 에타너셉트(Enbrel®); Pfizer), 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 및 플루티카손 푸로에이트), 기관지확장제(예를 들어, 류코트리엔 개질제(예를 들어, 몬테루카스트(SINGUAIR®)), 항콜린성 기관지확장제(예를 들어, 이프라트로퓸 브로마이드 및 티오트로퓸), 단기-작용 β2-효능제(예를 들어, 이소에타린 메실레이트(Bronkometer®), 아드레날린, 살부타놀/알부테롤, 및 테르부탈린), 장기-작용 β2-효능제(예를 들어, 살메테롤, 포르모테롤, 인데카테롤(Onbrez®), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0383] 일부 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, β2-효능제, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 기관지확장제를 포함한다.

[0384] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0385] 일부 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항염증제이다.

[0386] 일부 상기 구체예에 따르면, 항염증제는 비스테로이드성 항염증제이다. 본원에서 사용되는 용어 "비스테로이드성 항염증제"는 이부프로펜(ibuprofen)(Advil®), 나프록센 소듐(naproxen sodium)(Aleve®), 및 아세트아미노펜(Tylenol®)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 작용에 있어서 아스피린과 유사한 작용제의 큰 군을 나타낸다. 기재된 본 발명의 상황에서 이용가능한 비스테로이드성 항염증제의 추가 예는 옥시캄(oxicam), 예를 들어, 피록시캄(piroxicam), 이속시캄(isoxicam), 테녹시캄(tenoxicam), 수독시캄(sudoxicam), 및 CP-14,304; 디스알시드(disalcid), 베노릴레이트(benorylate), 트릴리세이트(trilisate), 사파프린(safapryn), 솔프린(solprin), 디플루니살(diflunisal), 및 펜도살(fendosal); 아세트산 유도체, 예를 들어, 디클로페낙(diclofenac), 펜클로페낙(fenclofenac), 인도메타신(indomethacin), 술린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 이속세팍(isoxepac), 푸로페낙(furofenac), 티오피낙(tiopinac), 지도메타신(zidometacin), 아세마타신(acematacin), 펜티아작(fentiazac), 조메피락(zomepirac), 클린다낙(clindanac), 옥세피낙(oxepinac), 펠비낙(felbinac), 및 케토롤락(ketorolac); 페나메이트(fenamate), 예를 들어, 메페나믹(mefenamic), 메클로페나믹(meclofenamic), 플루페나믹(flufenamic), 니플루믹(niflumic), 및 톨페남산(tolfenamic acid); 프로피온산 유도체, 예를 들어, 베녹사프로펜(benoxaprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 페노프로펜(fenoprofen), 펜부펜(fenbufen), 인도프로프펜(indopropfen), 피르프로펜(pirprofen), 카르프로펜(carprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 프라노프로펜(pranoprofen), 미로프로펜(miroprofen), 티옥사프로펜(tioxaprofen), 수프로펜(suprofen), 알미노프로펜(alminoprofen), 및 티아프로페닉(tiaprofenic); 피라졸(pyrazole), 예를 들어, 페닐부타존(phenylbutazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 페프라존(feprazone), 아자프로파존(azapropazone), 및 트리메타존(trimethazone)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 비스테로이드성 항염증제의 혼합물뿐만 아니라 이들 작용제의 피부과적으로 허용되는 염 및 에스테르가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 에토페나메이트(etofenamate), 플루페남산(flufenamic acid) 유도체가 국소 적용에 특히 유용하다.

[0387] 또 다른 구체예에 따르면, 비스테로이드성 항염증제는 전환 성장인자-β3(TGF-β3), 항-종양 괴사 인자-알파(TNF-α) 작용제, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0388] 또 다른 구체예에 따르면, 항염증제는 스테로이드성 항염증제이다. 본원에서 사용되는 용어 "스테로이드성 항염증제"는 17-탄소 4-고리 시스템을 함유하는 다수의 화합물 중 어느 하나를 나타내고, 이는 스테롤, 다양한 호르몬(합성대사 스테로이드로서의 다양한 호르몬), 및 글리코시드를 포함한다. 스테로이드성 항염증 약물의 대표적 예는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 하이드로코르티손(hydrocortisone), 하이드록실트리암시놀론(hydroxyltriamcinolone), 알파-메틸 덱사메타손(alpha-methyl dexamethasone), 덱사메타손-포스페이트, 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionate), 클로베타솔 발러레이트(clobetasol valerate), 데소니드(desonide), 데스옥시메타손(desoxymethasone), 데스옥시코르티코스테론 아세테이트(desoxycorticosterone acetate), 덱사메타손(dexamethasone), 디클로리손(dichlorisone), 디플루코르톨론 발러레이트(diflucortolone valerate), 플루아드레놀론(fluadrenolone), 플루클로롤론 아세토니드(fluclorolone acetonide), 플루메타손 피발레이트(flumethasone pivalate), 플루오시놀론 아세토니드(fluosinolone acetonide), 플루오시노니드(fluocinonide), 플루코르틴 부틸에스테르(flucortine butylesters), 플루오코르톨

론(fluocortolone), 플루프레드니덴(fluprednidene)(플루프레드닐리덴(fluprednylidene)) 아세테이트, 플루란드레놀론(flurandrenolone), 할시노니드(halcinonide), 하이드로코르티손 아세테이트(hydrocortisone acetate), 하이드로코르티손 부티레이트(hydrocortisone butyrate), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide), 코르티손(cortisone), 코르토독손(cortodoxone), 플루세토니드(flucetonide), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 디플루오로손 디아세테이트(difluorosone diacetate), 플루라드레놀론(fluradrenolone), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 디플로로손 디아세테이트(diflorosone diacetate), 플루라드레놀론 아세토니드(fluradrenolone acetonide), 메드리손(medrysone), 암시나펠(amcinafel), 암시나피드(amcinafide), 베타메타손(betamethasone) 및 이의 에스테르의 밸런스(balance), 클로로프레드니손(chloroprednisone), 클로르프레드니손 아세테이트(chlorprednisone acetate), 클로코르텔론(clocortelone), 클레스시놀론(clescinolone), 디클로리손(dichlorisone), 디플루르프레드네이트(diflurprednate), 플루클로로니드(flucloronide), 플루니솔리드(flunisolide), 플루오로메탈론(fluoromethalone), 플루페롤론(fluperolone), 플루프레드니솔론(fluprednisolone), 하이드로코르티손 발러레이트(hydrocortisone valerate), 하이드로코르티손 사이클로펜틸프로피오네이트(hydrocortisone cyclopentylpropionate), 하이드로코르타메이트(hydrocortamate), 메프레드니손(meprednisone), 파라메타손(paramethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니손(prednisone), 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionate), 트리암시놀론(triamcinolone), 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0389] 또 다른 구체예에 따르면, 스테로이드성 항염증제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0390] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 크산틴 또는 크산틴 유도체, 예를 들어, 메틸크산틴을 포함한다.

[0391] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 호중구 엘라스타제 억제제를 포하한다.

[0392] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 ICI 200355, ONO-5046, MR-889, L-694,458, CE-1037, GW-311616, TEI-8362, ONO-6818, AE-3763, FK-706, ICI-200,880, ZD-0892, ZD-8321, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 호중구 엘라스타제 억제제이다.

[0393] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 포스포디에스테라제 4 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 포스포디에스테라제 억제제를 포함한다. 포스포디에스테라제 4 억제제의 예는 로플루밀라스트(roflumilast), 실로밀라스트(cilomilast) 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0394] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 진통제이다. 일부 구체예에 따르면, 진통제는 의식을 방해하거나 다른 감각 종류를 변경시킴이 없이 통증 역치를 상승시킴으로써 통증을 경감시킨다. 일부 상기 구체예에 따르면, 진통제는 비-아편 진통제이다. "비-아편 진통제"는 통증을 감소시키나 아편 진통제는 아닌 자연 또는 합성 물질이다. 비-아편 진통제의 예는 에토돌락(etodolac), 인도메타신(indomethacin), 술린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 나부메톤(nabumetone), 피록시캄(piroxicam), 아세트아미노펜(acetaminophen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 나프록센(naproxen), 나프록센 소듐(naproxen sodium), 옥사프로진(oxaprozin), 아스피린(aspirin), 콜린 마그네슘 트리살리실레이트(choline magnesium trisalicylate), 디플루니살(diflunisal), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메페남산(mefenamic acid), 및 페닐부타존(phenylbutazone)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 진통제는 아편 진통제이다. "아편 진통제", "아편", 또는 "마약성 진통제"는 중추신경계의 아편 수용체에 결합하여 효능 작용을 발생시키는 자연 또는 합성 물질이다. 아편 진통제의 예는 코데인(codeine), 펜타닐(fentanyl), 하이드로모르폰(hydromorphone), 레보르파놀(levorphanol), 메페리딘(meperidine), 메타돈(methadone), 모르핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 옥시모르폰(oxymorphone), 프로폭시펜(propoxyphene), 부프레노르핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 데조신(dezocine), 날부핀(nalbuphine), 및 펜타조신(pentazocine)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0395] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항-감염제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 항-감염제는 항생제이다. 본원에서 사용되는 용어 "항생제"는 감염성 질병의 치료에서 주로 사용되는, 박테리아 및 다른 미생물의 성장을 억제하거나, 박테리아 및 다른 미생물을 파괴하는 능력을 갖는 화학 물질의 군 중 임의의 것을 의미한다. 항생제의 예는 페니실린 G(Penicillin G); 메티실린(Methicillin); 나프실린(Nafcillin); 옥사실린(Oxacillin); 클록사실린(Cloxacillin); 디클록사실린(Dicloxacillin); 앰피실린(Ampicillin); 아목시실린(Amoxicillin); 티카르실린(Ticarcillin); 카르베니실린(Carbenicillin); 메즐로실린(Mezlocillin); 아즐로실린(Azlocillin); 피페

라실린(Piperacillin); 이미페넴(Imipenem); 아즈트레오남(Aztreonam); 세팔로틴(Cephalothin); 세파클로르(Cefaclor); 세폭시틴(Cefoxitin); 세푸록심(Cefuroxime); 세포니시드(Cefonicid); 세프메타졸(Cefmetazole); 세포테탄(Cefotetan); 세프프로질(Cefprozil); 로라카르베프(Loracarbef); 세페타메트(Cefetamet); 세포페라존(Cefoperazone); 세포탁심(Cefotaxime); 세프티족심(Ceftizoxime); 세프트리악손(Ceftriaxone); 세프타지딤(Ceftazidime); 세페핌(Cefepime); 세픽심(Cefixime); 세프포독심(Cefpodoxime); 세프술로딘(Cefsulodin); 플레록사신(Fleroxacin); 날리딕스산(Nalidixic acid); 노르플록사신(Norfloxacin); 시프로플록사신(Ciprofloxacin); 오플록사신(Ofloxacin); 에녹사신(Enoxacin); 로메플록사신(Lomefloxacin); 시녹사신(Cinoxacin); 독시사이클린(Doxycycline); 미노사이클린(Minocycline); 테트라사이클린(Tetracycline); 아미카신(Amikacin); 젠타마이신(Gentamicin); 카나마이신(Kanamycin); 네틸미신(Netilmicin); 토브라마이신(Tobramycin); 스트렙토마이신(Streptomycin); 아지트로마이신(Azithromycin); 클라리트로마이신(Clarithromycin); 에리트로마이신(Erythromycin); 에리트로마이신 에스톨레이트(Erythromycin estolate); 에리트로마이신 에틸 석시네이트(Erythromycin ethyl succinate); 에리트로마이신 글루코헵토네이트(Erythromycin glucoheptonate); 에리트로마이신 락토비오네이트(Erythromycin lactobionate); 에리트로마이신 스테아레이트(Erythromycin stearate); 반코마이신(Vancomycin); 테이코플라닌(Teicoplanin); 클로람페니콜(Chloramphenicol); 클린다마이신(Clindamycin); 트리메토프림(Trimethoprim); 설파메톡사졸(Sulfamethoxazole); 니트로푸란토인(Nitrofurantoin); 리팜핀(Rifampin); 무피로신(Mupirocin); 메트로니다졸(Metronidazole); 세팔렉신(Cephalexin); 록시트로마이신(Roxithromycin); 코-아목시클라부아네이트(Co-amoxiclavuanate); 피페라실린(Piperacillin) 및 타조박탐(Tazobactam)의 조합물; 및 이들의 다양한 염, 산, 염기, 및 다른 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항-박테리아 항생제는 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바세펨(carbacephem), 세파마이신(cephamycin), 카르바페넴(carbapenem), 모노박탐(monobactam), 아미노글리코시드(aminoglycoside), 글리코펩티드(glycopeptide), 퀴놀론(quinolone), 테트라사이클린(tetracycline), 마크롤리드(macrolide), 및 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0396] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 피검체의 폐에서 발생하는 염증을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 만성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α)에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 인터루킨-6(IL-6)에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 인터루킨-1β(IL-1β)에 의해 매개된다.

[0397] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 폐에서의 종양 괴사 인자-알파(TNF-α)의 양을 조절한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 폐에서의 인터루킨-6(IL-6)의 양을 조절한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 폐에서의 인터루킨-1β(IL-1β)의 양을 조절한다.

[0398] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 열 충격 27 kDa 단백질 1(HSPB1)의 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 섬유모세포 증식의 이상 유도이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 근섬유모세포 분화의 이상 유도이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 폐 간질로의 세포외 기질 단백질의 침착이다. 또 다른 구체예에 따르면, 세포외 기질 단백질은 콜라겐이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 섬유화 반점 형성의 촉진이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 근섬유모세포 수축 활성의 증가이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 세포외 기질에 대한 근섬유모세포 부착의 촉진이다.

[0399] 일부 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 실질적 서열 동일성을 갖는다.

[0400] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다.

[0401] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드이다.

[0402] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드이다.

[0403] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLAVA(SEQ ID NO:5)의 폴리펩티드이다.

[0404] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVA(SEQ ID NO:6)의 폴리펩티드이다.

[0405] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드이다.

[0406] 일부 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이며, 상기 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)의 폴리펩티드이고, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열이 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 실질적 동일성을 갖는 치료 도메인을 포함한다.

[0407] 일부 상기 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다.

[0408] 일부 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLAVA(SEQ ID NO:8)의 폴리펩티드이다.

[0409] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVA(SEQ ID NO:9)의 폴리펩티드이다.

[0410] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:10)의 폴리펩티드이다.

[0411] 일부 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이며, 상기 제 1 폴리펩티드는 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)에 대해 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이다.

[0412] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRIKA(SEQ ID NO:12)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKA(SEQ ID NO:13)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:14)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRI(SEQ ID NO:15)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드이다.

[0413] 또 다른 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 또한 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 70%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩하는 분리된 핵산을 제공한다. 일부 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 80%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다. 일부 다른 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다. 일부 다른 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다.

[0414] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.00001 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.0001 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.001 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예

에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.01 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.1 mg/kg(또는 100 μg/kg) 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 1 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 10 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 2 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 3 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 4 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 5 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 60 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 70 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 80 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 90 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 90 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 80 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 70 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 60 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 50 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 40 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 30 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 20 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 1 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 0.1 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 0.1 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 0.01 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 0.001 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 0.0001 mg/kg 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 0.00001 mg/kg 체중의 양이다.

[0415] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 μg/kg/일 내지 25 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 μg/kg/일 내지 2 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 2 μg/kg/일 내지 3 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 3 μg/kg/일 내지 4 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 4 μg/kg/일 내지 5 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 μg/kg/일 내지 6 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 6 μg/kg/일 내지 7 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 7 μg/kg/일 내지 8 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 8 μg/kg/일 내지 9 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 9 μg/kg/일 내지 10 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 μg/kg/일 내지 5 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 μg/kg/일 내지 10 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 10 μg/kg/일 내지 15 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 15 μg/kg/일 내지 20 μg/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량

은 25 ㎍/kg/일 내지 30 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 30 ㎍/kg/일 내지 35 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 35 ㎍/kg/일 내지 40 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 40 ㎍/kg/일 내지 45 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 45 ㎍/kg/일 내지 50 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 50 ㎍/kg/일 내지 55 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 55 ㎍/kg/일 내지 60 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 60 ㎍/kg/일 내지 65 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 65 ㎍/kg/일 내지 70 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 70 ㎍/kg/일 내지 75 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 80 ㎍/kg/일 내지 85 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 85 ㎍/kg/일 내지 90 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 90 ㎍/kg/일 내지 95 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 95 ㎍/kg/일 내지 100 ㎍/kg/일의 범위이다.

[0416] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/kg/일이다.

[0417] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 2 ㎍/kg/일이다.

[0418] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 ㎍/kg/일이다.

[0419] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 10 ㎍/kg/일이다.

[0420] 일부 구체예에 따르면, 본 발명의 폴리펩티드는 특별한 특성을 전달하기 위해 D-아미노산(생체내에서 L-아미노산 특이적 프로테아제에 대해 내성임), D-아미노산 및 L-아미노산의 조합물, 및 다양한 "디자이너(designer)" 아미노산(예를 들어, β-메틸 아미노산, C-α-메틸 아미노산, 및 N-α-메틸 아미노산 등)을 포함한다. 합성 아미노산 치환의 예는 리신에 대한 오르니틴, 및 류신 또는 이소류신에 대한 노르류신을 포함한다.

[0421] 일부 구체예에 따르면, 폴리펩티드는 생체내에서 증가된 반감기를 촉진시키기 위한 다른 화합물, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 또는 덱스트란에 결합될 수 있다. 이러한 결합은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 공유 또는 비공유 결합일 수 있다. 일부 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드는 마이셀(micelle), 예를 들어, 폴리(에틸렌글리콜)-블록-폴리(폴리프로필렌글리콜) 또는 폴리(에틸렌글리콜)-블록-폴리락티드로 제조된 마이셀 내에 피막화될 수 있다. 일부 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드는 폴리락트산, 폴리글리콜리드, 및 폴리카프롤락톤을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 분해가능한 폴리에스테르로 구성된 분해가능한 나노입자 또는 미세입자 내에 피막화될 수 있다.

[0422] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드는 고체 형태(과립, 분말 또는 좌약을 포함함) 또는 액체 형태(예를 들어, 용액, 좌약, 또는 에멀젼)의 형태로 제조될 수 있다.

[0423] 또 다른 구체예에 따르면, 기재된 본 발명의 조성물은 흡입 또는 통기(각각 구강 또는 코를 통함)에 의한 전달을 위한 분산가능한 건조 분말의 형태로 존재할 수 있다. 건조 분말 조성물은 개시내용이 참조로서 포함되는 국제 특허 공개 번호 WO 91/16038호 및 미국 특허 번호 6,921,527호에 개시된 바와 같이 동결건조 및 제트 밀링(jet milling)과 같은 당 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 기재된 본 발명의 조성물은 단위 투여 치료를 피검체에게 제공하기에 충분한 양으로 적합한 투여 용기 내에 위치된다. 투여 용기는 에어로졸을 형성시키기 위해 가스 스트림으로의 분산에 의한 건조 분말 조성물의 에어로졸화 후, 이렇게 생성된 에어로졸을 치료를 필요로 하는 피검체에 의한 이후의 흡입을 위해 부착된 마우스피스를 갖는 챔버 내에 포획시키는 것을 가능케 하는 적합한 흡입 장치 내에 적합된 것이다. 이러한 투여 용기는 용기로 향하게 되는 가스(예를 들어, 공기)의 스트림이 건조 분말 조성물을 분산시키는 것을 가능케 하는 분리가능한 부분을 갖는 젤라틴 또는 플라스틱 캡슐과 같은 당 분야에 공지된 조성물을 에워싸는 임의의 용기를 포함한다. 이러한 용기는 미국 특허 번호 4,227,522호; 미국 특허 번호 4,192,309호; 및 미국 특허 번호 4,105,027호에 제시된 것에 의해 예시된다. 적합한 용기는 또한 Glaxo의 Ventolin® Rotohaler 상표의 분말 흡입기 또는 Fison의 Spinhaler® 상표의 분말 흡입기와 함께 사용되는 것을 포함한다. 우수한 수분 장벽을 제공하는 또 다른 적합한 단위-용량 용기는 알루미늄 호일 플라스틱 라미네이트로부터 형성된다. 제약-기반 분말이 포머블 호일(formable foil) 내의 함몰 부위로 중량 또는 부피에 의해 충전되고, 덮개 호일-플라스틱 라미네이트로 기밀적으로 밀봉된다. 분말 흡입 장

치와 함께 사용하기 위한 상기 용기는 미국 특허 번호 4,778,054호에 기재되어 있으며, Glaxo의 Diskhaler®와 함께 사용된다(미국 특허 번호 4,627,432호; 4,811,731호; 및 5,035,237호). 상기 참고문헌 모두는 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0424] 또 다른 구체예에 따르면, 기재된 본 발명의 조성물의 담체는 방출 작용제, 예를 들어, 지속성 방출 또는 지연 방출 담체를 포함한다. 상기 구체예에서, 담체는 보다 효과적인 투여를 제공하기 위해, 예를 들어, 폴리펩티드의 덜 빈번한 투여 및/또는 감소된 투여를 발생시키고, 취급의 용이성을 개선시키고, 치료되거나, 예방되거나, 촉진되는 질병, 장애, 질환, 증후군 등에 대한 효과를 연장시키거나 지연시키기 위해 폴리펩티드의 지속되거나 연장된 방출을 가능하게 하는 임의의 물질일 수 있다. 상기 담체의 비제한적인 예는 자연 및 합성 중합체 등의 리포솜, 마이크로스폰지, 미세구, 또는 마이크로캡슐을 포함한다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

[0425] 작은 펩티드의 합성 및 제조 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,352,461호; 5,503,852호; 6,071,497호; 6,331,318호; 6,428,771호 및 미국 공개 번호 20060040953호에 개시되어 있다. 미국 특허 번호 6,444,226호 및 6,652,885호에는 입자에 활성제를 결합시키기 위해 활성제의 용액이 첨가되는 수성 현탁액 중에 디케토피페라진의 미세입자를 제조하고 제공하는 것이 기재되어 있다. 이들 특허에는 활성제를 포함하는 미세입자를 생성시키기 위해 동결건조에 의해 액체 매질을 제거하는 방법이 추가로 기재되어 있다. 입자에 대한 활성제의 결합을 촉진시키기 위해 상기 현탁액의 용매 조건을 변경시키는 것은 미국 출원 번호 60/717,524호; 11/532,063호; 및 11/532,065호; 미국 특허 번호 6,440,463호; 및 미국 출원 번호 11/210,709호 및 11/208,087호에 개시되어 있다. 상기 특허 및 특허 출원 각각은 본원에 참조로서 포함된다.

[0426] 일부 구체예에서, 본 발명의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물은, 예를 들어, 미국 출원 번호 11/678,046호(본원에 참조로서 포함됨)에 개시된 바와 같은 분무 건조 방법에 의해 건조될 수 있다.

[0427] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리펩티드는 다양한 용액에 적용될 수 있다. 적합한 제형은 멸균되며, 충분한 양의 폴리펩티드를 용해시키며, 제안된 적용에 해롭지 않다. 예를 들어, 기재된 본 발명의 조성물은 수성 현탁액으로서 제형화될 수 있으며, 여기서 활성 성분(들)은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된다.

[0428] 상기 부형제는 현탁제(예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트래거캔쓰, 및 검 아카시아), 분산제 또는 습윤제, 예를 들어, 자연-발생 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸-엔옥시세탄올), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분적 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분적 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물(예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0429] 기재된 발명의 조성물은 또한 활성 성분을 식물성 오일(예를 들어, 땅콩 기름, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일) 또는 광유(예를 들어, 액체 파라핀)에 현탁시킴으로써 오일성 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 오일성 현탁액은 비후제(예를 들어, 밀랍, 경성 파라핀 또는 세틸 알콜)를 함유할 수 있다.

[0430] 기재된 본 발명의 조성물은 또한 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산가능한 분말 및 과립의 형태로 제형화될 수 있다. 상기 분말 및 과립의 활성 성분은 분산제 또는 습윤제, 현탁제, 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공된다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제가 상기 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 추가 부형제가 또한 존재할 수 있다.

[0431] 일부 구체예에 따르면, 건조 분말은 분무 건조 방법에 의해 생성된다.

[0432] 일부 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 미분화에 의해 생성된다.

[0433] 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다.

[0434] 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 약 2 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다.

[0435] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은, 예를 들어, 네뷸라이저, 계량-용량 흡입기(MDI), 및 건조 분말 흡

입기(DPI)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 흡입 장치 내에 패키징된다.

[0436] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 네뷸라이저를 이용한 에어로졸화된 전달을 위한 액체이다. 일부 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 유량은 적어도 0.3 ㎖/분이고, 약학적 조성물은 가장 깊은 폐포로의 분포와 함께 2 ㎜ 입자로 전달된다.

[0437] 기재된 본 발명의 조성물은 또한 에멀젼의 형태로 존재할 수 있다. 에멀젼은 2개의 비혼화성 액체 담체를 조합시킴으로써 제조되며, 상기 2개의 비혼화성 액체 담체 중 하나는 나머지 하나의 전체에 걸쳐 균일하게 제공되고, 이는 가장 큰 콜로이드성 입자의 직경과 동일하거나 이보다 큰 직경을 갖는 소구체로 구성된다. 소구체 크기는 중요하고, 시스템이 최대 안정성을 달성하도록 해야 한다. 보통, 제 3의 물질인 유화제가 포함되지 않는 한 2개의 상의 분리는 발생하지 않을 것이다. 따라서, 기본적인 에멀젼은 적어도 3개의 성분, 2개의 비혼화성 액체 담체 및 유화제 뿐만 아니라 활성 성분을 함유한다. 대부분의 에멀젼은 비수성상으로 수성상을 통합시킨다(또는 수성상으로 비수성상을 통합시킨다). 그러나, 기본적으로 비수성인 에멀젼, 예를 들어, 비수성의 비혼화성 시스템의 음이온성 및 양이온성 계면활성제인 글리세린 및 올리브유를 제조하는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명의 조성물은 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 땅콩 기름, 또는 광유, 예를 들어, 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예를 들어, 검 아카시아(gum acacia) 또는 검 트래거캔쓰(gum tragacanth), 자연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분적 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트, 및 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다.

[0438] 일부 구체예에 따르면, 기재된 본 발명의 폴리펩티드는 화학적으로 합성된다. 고체상, 액체상, 또는 펩티드 축합 기술, 또는 이의 임의의 조합의 널리 공지된 기술을 이용하여 제조된 상기 합성 폴리펩티드는 자연 및 비자연 아미노산을 포함할 수 있다. 펩티드 합성에 사용되는 아미노산은 문헌[Merrifield (1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154)]의 본래의 고체상 절차의 표준 탈보호, 중화, 커플링 및 세척 프로토콜을 이용한 표준 Boc (N-α-아미노 보호된 N-α-t-부틸옥시카르보닐) 아미노산 수지, 또는 문헌[Carpino and Han (1972, *J. Org. Chem.* 37:3403-3409)]에 처음 기재된 염기-불안정 N-α-아미노 보호된 9-플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc) 아미노산일 수 있다. Fmoc 및 Boc N-α-아미노 보호된 아미노산 둘 모두는 Sigma, Cambridge Research Biochemical, 또는 당업자에게 친숙한 다른 화학 회사로부터 수득될 수 있다. 또한, 폴리펩티드는 당업자에게 친숙한 다른 N-α-보호기를 이용하여 합성될 수 있다. 고체상 펩티드 합성은 당 분야의 기술과 친숙하고, 예를 들어, 문헌[Stewart and Young, 1984, *Solid Phase Synthesis*, Second Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, III.; Fields and Noble, 1990, *Int. J. Pept. Protein Res.* 35:161-214]에 제공된 기술에 의하거나, 자동화된 합성기를 이용하여 달성될 수 있고, 상기 참고문헌 각각은 전체내용이 참조로서 포함된다.

[0439] **II. 이상 섬유모세포 증식 및 콜라겐 침착을 특징으로 하는 질병을 예방하거나 치료하기 위한 방법**

[0440] 또 다른 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 과정을 치료하기 위한 방법을 제공하며,

[0441] 상기 방법은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 피검체에 투여하는 것을 포함하고,

[0442] 상기 치료량은 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이다.

[0443] 상기 방법의 한 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이다.

[0444] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 방사선-유발 섬유증이다.

[0445] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 이식거부이다.

[0446] 또 다른 구체예에 따르면, 조직은 폐 조직이다.

[0447] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 간질성 폐 질환이다.

[0448] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 폐섬유증이다.

[0449] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 특발성 폐섬유증이다.

[0450] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 블레오마이신의 투여에 의해 야기된다.

[0451] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 흡연, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생한다.

[0452] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 조직에서의 염증을 추가 특징으로 한다.

[0453] 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 또는 만성 염증이다.

[0454] 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6(IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개된다.

[0455] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 한다.

[0456] 또 다른 구체예에 따르면, 조직에서의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비해 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 한다.

[0457] 또 다른 구체예에 따르면, 조직에서의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 활성화된 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 양 또는 분포에 비한 조직에서의 활성화된 (인산화된) 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 양 또는 분포로 나타난다.

[0458] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 집단으로의 섬유모세포 집단의 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 한다.

[0459] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 만성폐쇄폐병(COPD)이다. 또 다른 구체예에 따르면, 만성폐쇄폐병(COPD)은 흡연에 의해 야기된다. 또 다른 구체예에 따르면, 만성폐쇄폐병(COPD)은 환경 입자에 의해 야기된다. 또 다른 구체예에 따르면, 만성폐쇄폐병(COPD)은 알파-1 항트립신 결핍에 의해 야기된다. 또 다른 구체예에 따르면, 만성폐쇄폐병(COPD)은 아동 호흡기 감염에 의해 야기된다.

[0460] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 피검체의 폐에서의 열 충격 27 kDa 단백질 1(HSPB1)의 이상 활성을 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 피검체의 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착이다. 또 다른 구체예에 따르면, 세포외 기질 단백질은 콜라겐이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐에서의 근섬유모세포 분화의 이상 유도이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐에서의 섬유화 반점 형성의 촉진이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐에서의 근섬유모세포 수축 활성의 증가이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐에서의 세포외 기질에 대한 근섬유모세포 부착의 이상 촉진이다.

[0461] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 피검체의 폐에서 발생하는 염증을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 만성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α)에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 인터루킨-1β(IL-1β)에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 인터루킨-6(IL-6)에 의해 매개된다.

[0462] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 처리되지 않은 대조군에 비해 피검체의 폐에서의 종양 괴사 인자-알파(TNF-α)의 양을 조절한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 피검체의 폐에서 인터루킨-1β(IL-1β)의 양을 조절한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 피검체의 폐에서 인터루킨-6(IL-6)의 양을 조절한다.

[0463] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 피검체의 폐에서 정상의 건강한 대조군 피검체에 비해 HSPB1의 이상 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간

질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착이다. 또 다른 구체예에 따르면, 세포외 기질 단백질은 콜라겐이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐에서의 근섬유모세포로의 섬유모세포 분화의 이상 유도이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 섬유화 반점 형성의 이상 촉진이다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 근섬유모세포의 수축 활성에서의 이상 증가이다. 또 다른 구체예에 따르면, 근섬유모세포 수축 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 알파 평활근 액틴(α-SMA)의 상승된 수준을 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, 근섬유모세포 수축 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 스트레스-섬유 형성에서의 증가를 특징으로 한다. 또 다른 구체예에 따르면, HSPB1의 이상 활성은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 세포외 기질로의 금섬유모세포 부착의 이상 촉진이다.

[0464] 한 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2 키나제)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 억제한다.

[0465] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3 키나제)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 추가로 억제한다.

[0466] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 80%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 85%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 90%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 95%를 추가로 억제한다.

[0467] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다.

[0468] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나

제 활성 및 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성을 억제한다.

[0469] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성 및 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성을 억제한다.

[0470] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0471] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0472] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0473] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0474] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0475] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0476] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0477] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0478] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0479] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0480] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0481] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 본원의 **표 1**에 나열된 나머지 그룹으로부터의 하나 이상의 다른 선택된 키나제의 활성을 실질적으로 억제함이 없이 MK2, MK3, CaMKI, TrkB의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 키나제의 키나제 활성을 억제한다.

[0482] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 본원의 **표 1**에 나열된 군으로부터 선택된 키나제의 키나제 활성을 억제한다.

[0483] 또 다른 구체예에 따르면, 이러한 억제는, 예를 들어, 피검체의 조직에서의 섬유모세포 증식, 세포외 기질 침착, 또는 이들의 조합을 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0484] 또 다른 구체예에 따르면, 이러한 억제는, 예를 들어, 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0485] 일부 구체예에 따르면, 생체내에서의 MMI 억제제의 억제 프로파일은 투여량, 투여 경로, 및 억제제에 반응하는

세포 유형에 좌우된다.

[0486] 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 50% 미만을 억제한다. 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 65% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 50% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 40% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 20% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 15% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 10% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 5% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제의 키나제 활성을 증가시킨다.

[0487] 바로 위의 단락의 구체예에 따르면, 실질적으로 억제되지 않는 하나 이상의 다른 선택된 키나제는 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 II(CaMKII, 이의 서브유닛 CaMKIIδ를 포함함), 원종양유전자 세린/트레오닌-단백질 키나제(PIM-1), 세포-육종(c-SRC), 비장 티로신 키나제(SYK), C-src 티로신 키나제(CSK), 및 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF-1R)의 군으로부터 선택된다.

[0488] 일부 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0489] 일부 상기 구체예에 따르면, 추가 치료제는 정제된 소 유형 V 콜라겐(예를 들어, IW-001; ImmuneWorks; United Therapeutics), IL-13 수용체 길항제(예를 들어, QAX576; Novartis), 단백질 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 이마티니브(Gleevec®); Craig Daniels/Novartis), 내피 수용체 길항제(예를 들어, ACT-064992(마시텐탄); Actelion), 이중 엔도텔린 수용체 길항제(예를 들어, 보센탄(Tracleer®); Actelion), 프로스타사이클린 유사체(흡입되는 일로프로스트(예를 들어, Ventavis®); Actelion), 항-CTGF 모노클로날 항체(예를 들어, FG-3019), 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성)(예를 들어, 암브리센탄(Letairis®), Gilead), AB0024(아레스토), 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체(예를 들어, GS-6624(이전에는, AB0024); Gilead), c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제(예를 들어, CC-930; Celgene), 피르페니돈(예를 들어, Esbriet® (InterMune), Pirespa® (Shionogi)), IFN-γ1b(예를 들어, Actimmune®; InterMune), 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화 IgG4 인간 항체(예를 들어, GC1008; Genzyme), TGF-β 활성화 억제제(예를 들어, 스트로메딕스(STX-100)), 재조합 인간 펜트락신-2 단백질(rhPTX-2)(예를 들어, PRM151; Promedior), 이특이적 IL-4/IL-13 항체(예를 들어, SAR156597; Sanofi), 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체(BIBF 1120; Boehringer Ingelheim), N-아세틸시스테인(Zambon SpA), 실데나필(Viagra®;), TNF 길항제(예를 들어, 에타너셉트(Enbrel®); Pfizer), 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 및 플루티카손 푸로에이트), 기관지확장제(예를 들어, 류코트리엔 개질제(예를 들어, 몬테루카스트(SINGUAIR®)), 항콜린성 기관지확장제(예를 들어, 이프라트로퓸 브로마이드 및 티오트로퓸), 단기-작용 β2-효능제(예를 들어, 이소에타린 메실레이트(Bronkometer®), 아드레날린, 살부타놀/알부테롤, 및 테르부탈린), 장기-작용 β2-효능제(예를 들어, 살메테롤, 포르모테롤, 인데카테롤(Onbrez®), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0490] 일부 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, β2-효능제, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 기관지확장제를 포함한다.

[0491] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0492] 일부 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, β2-효능제, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 기관지확장제를 포함한다.

[0493] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0494] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항염증제이다.

[0495] 또 다른 구체예에 따르면, 항염증제는 비스테로이드성 항염증제이다. 비스테로이드성 항염증제의 혼합물 뿐만 아니라 이들 작용제의 피부과적으로 허용되는 염 및 에스테르가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 에토페나메이트, 플루페남산 유도체가 국소 적용에 특히 유용하다.

[0496] 또 다른 구체예에 따르면, 비스테로이드성 항염증제는 전환 성장인자-β3(TGF-β3), 항-종양 괴사 인자-알파(TNF-α) 작용제, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0497] 또 다른 구체예에 따르면, 항염증제는 스테로이드성 항염증제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 스테로이드성 항염증제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0498] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 메틸크산틴을 포함한다.

[0499] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 호중구 엘라스타제 억제제를 포함한다.

[0500] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 ICI 200355, ONO-5046, MR-889, L-694,458, CE-1037, GW-311616, TEI-8362, ONO-6818, AE-3763, FK-706, ICI-200,880, ZD-0892, ZD-8321, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 호중구 엘라스타제 억제제이다.

[0501] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 포스포디에스테라제 4 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 포스포디에스테라제 억제제를 포함한다. 포스포디에스테라제 4 억제제의 예는 로플루밀라스트, 실로밀라스트 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0502] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 진통제이다. 일부 상기 구체예에 따르면, 진통제는 비-아편 진통제이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 진통제는 아편 진통제이다.

[0503] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항-감염제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 항-감염제는 항생제이다.

[0504] 일부 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 실질적 서열 동일성을 갖는다.

[0505] 일부 상기 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다.

[0506] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드이다.

[0507] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드이다.

[0508] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLAVA(SEQ ID NO:5)의 폴리펩티드이다.

[0509] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVA(SEQ ID NO:6)의 폴리펩티드이다.

[0510] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드이다.

[0511] 일부 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2의 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이며, 상기 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)의 폴리펩티드이고, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열이 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 실질적 동일성을 갖는 치료 도메인을 포함한다.

[0512] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제

2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다.

[0513] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLAVA(SEQ ID NO:8)의 폴리펩티드이다.

[0514] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVA(SEQ ID NO:9)의 폴리펩티드이다.

[0515] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:10)의 폴리펩티드이다.

[0516] 일부 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이며, 상기 제 1 폴리펩티드는 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)와 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이며, 상기 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성 둘 모두를 억제한다.

[0517] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRIKA(SEQ ID NO:12)의 폴리펩티드이다.

[0518] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKA(SEQ ID NO:13)의 폴리펩티드이다.

[0519] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:14)의 폴리펩티드이다.

[0520] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRI(SEQ ID NO:15)의 폴리펩티드이다.

[0521] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드이다. 일부 상기 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드이다. 일부 상기 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드이다.

[0522] 또 다른 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 또한 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 70%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩하는 분리된 핵산을 제공한다.

[0523] 일부 상기 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 80%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다. 일부 다른 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다. 일부 다른 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다.

[0524] 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 경구, 협측, 비경구, 국소, 흡입, 통기, 또는 직장에 의해 전신적으로 발생할 수 있거나, 비제한적인 예로 주사, 삽입, 이식, 국소 적용에 의해 국소적, 또는 비경구적으로 발생할 수 있다. 추가 투여는, 예를 들어, 정맥내, 경점막, 경피, 근내, 피하, 기관내(폐 흡입에 의한 기관내를 포함함), 복막내, 수막강내, 림프관내, 병소내, 또는 경막외로 수행될 수 있다. 투여는, 예를 들어, 개별적 단위 용량으로서 또는 다수의 약물 및/또는 물질의 다수의 단위 용량을 포함하는 치료 요법의 형태로 1회, 복수의 차례로, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0525] 일부 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 단일 용량으로서 1회로 발생한다. 일부 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 일정 기간에 걸쳐 복수의 용량으로 수행된다. 일부 상기 구체예에 따르면, 일정 기간은 1일, 1주, 1개월, 1개월, 1년, 또는 이들의 배수이다. 일부 구체예에 따르면, 투여 단계는 적어도 1주의 기간 동안 매일 수행된다. 일부 구체예에 따르면, 투여 단계는 적어도 1개월의 기간 동안 매주 수행된다. 일부 구체예에 따르면, 투여 단계는 적어도 2개월의 기간 동안 매월 수행된다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 적어도 1년의 기간에 걸쳐 반복적으로 수행된다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 매월 적어도 1회로 수행된다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 매주 적어도 1회로 수행된다. 또 다른 구체예에 따르면, 투여 단계는 매일 적어도 1회로 수행된다.

[0526] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료량은 흡입 장치를 통해 투여된다. 약학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있는 흡입 장치의 예는 네뷸라이저, 계량-용량 흡입기(MDI), 건조 분말 흡입기(DPI), 및 건조 분말 네뷸라이저를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0527] 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 약 2 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다.

[0528] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 mg/kg 체중 내지 약

100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.00001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.0001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.01 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.1 ㎎/㎏(또는 100 ㎍/㎏) 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 1 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 10 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 2 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 3 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 4 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 5 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 60 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 70 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 80 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 90 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 90 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 80 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 70 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 60 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 50 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 40 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 30 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 20 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 1 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.1 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.1 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.01 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.001 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.0001 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.00001 ㎎/㎏ 체중의 양이다.

[0529] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/㎏/일 내지 25 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/㎏/일 내지 2 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 2 ㎍/㎏/일 내지 3 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 3 ㎍/㎏/일 내지 4 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 4 ㎍/㎏/일 내지 5 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 ㎍/㎏/일 내지 6 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 6 ㎍/㎏/일 내지 7 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 7 ㎍/㎏/일 내지 8 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 8 ㎍/㎏/일 내지 9 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 9 ㎍/㎏/일 내지 10 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/㎏/일 내지 5 ㎍/㎏/일의 범위이다.

일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 ㎍/kg/일 내지 10 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 10 ㎍/kg/일 내지 15 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 15 ㎍/kg/일 내지 20 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 25 ㎍/kg/일 내지 30 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 30 ㎍/kg/일 내지 35 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 35 ㎍/kg/일 내지 40 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 40 ㎍/kg/일 내지 45 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 45 ㎍/kg/일 내지 50 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 50 ㎍/kg/일 내지 55 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 55 ㎍/kg/일 내지 60 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 60 ㎍/kg/일 내지 65 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 65 ㎍/kg/일 내지 70 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 70 ㎍/kg/일 내지 75 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 80 ㎍/kg/일 내지 85 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 85 ㎍/kg/일 내지 90 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 90 ㎍/kg/일 내지 95 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 95 ㎍/kg/일 내지 100 ㎍/kg/일의 범위이다.

[0530] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/kg/일이다.

[0531] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 2 ㎍/kg/일이다.

[0532] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 ㎍/kg/일이다.

[0533] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 10 ㎍/kg/일이다.

[0534] **III. 이상 섬유모세포 증식 및 콜라겐 침착을 특징으로 하는 질병을 예방하거나 치료하기 위한 시스템**

[0535] 또 다른 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 피검체의 조직에서 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 특징으로 하는 질병, 질환, 또는 과정의 치료를 위한 시스템을 제공하며,

[0536] 여기서, 약학적 조성물은 치료량의 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 폴리펩티드 또는 이의 기능성 동등물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고,

[0537] 상기 치료량은 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착을 감소시키는데 효과적이다.

[0538] 상기 방법의 한 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이다.

[0539] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 방사선-유발 섬유증이다.

[0540] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 이식거부이다.

[0541] 또 다른 구체예에 따르면, 조직은 폐 조직이다.

[0542] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 간질성 폐 질환이다.

[0543] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 폐섬유증이다.

[0544] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 특발성 폐섬유증이다.

[0545] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 블레오마이신의 투여로부터 발생한다.

[0546] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 알레르기 반응, 환경 입자의 흡입, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 피검체의 폐에 대한 기계적 손상, 폐 이식거부, 자가면역 장애, 유전 장애, 또는 이들의 조합으로부터 발생한다.

[0547] 또 다른 구체예에 따르면, 질병 또는 질환은 조직 내의 염증을 추가 특징으로 한다.

[0548] 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 또는 만성 염증이다.

[0549] 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α), 인터루킨-6 (IL-6), 및 인터루킨-1β(IL-1β)

로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 사이토카인에 의해 매개된다.

[0550] 또 다른 구체예에 따르면, 조직에서의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 활성에 비한 조직에서의 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 활성을 특징으로 한다.

[0551] 또 다른 구체예에 따르면, 조직에서의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 활성화된 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 양 또는 분포에 비한 조직에서의 활성화된 (인산화된) 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 양 또는 분포로 나타난다.

[0552] 또 다른 구체예에 따르면, 폐섬유증은 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 폐에서의 근섬유모세포 집단으로의 섬유모세포 집단의 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 특징으로 한다.

[0553] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적으로 허용되는 담체는 조절 방출 담체, 지연 방출 담체, 지속 방출 담체, 및 장기간 방출 담체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0554] 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 네뷸라이저이다.

[0555] 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 계량-용량 흡입기(MDI)이다.

[0556] 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 건조 분말 흡입기(DPI)이다.

[0557] 또 다른 구체예에 따르면, 흡입 장치는 건조 분말 네뷸라이저이다.

[0558] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 건조 분말의 형태이다.

[0559] 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 1 내지 5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다.

[0560] 또 다른 구체예에 따르면, 건조 분말은 약 2 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)을 갖는 미세입자를 포함한다.

[0561] 일부 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0562] 일부 상기 구체예에 따르면, 추가 치료제는 정제된 소 유형 V 콜라겐(예를 들어, IW-001; ImmuneWorks; United Therapeutics), IL-13 수용체 길항제(예를 들어, QAX576; Novartis), 단백질 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 이마티니브(Gleevec®); Craig Daniels/Novartis), 내피 수용체 길항제(예를 들어, ACT-064992(마시텐탄); Actelion), 이중 엔도텔린 수용체 길항제(예를 들어, 보센탄(Tracleer®); Actelion), 프로스타사이클린 유사체(흡입되는 일로프로스트(예를 들어, Ventavis®); Actelion), 항-CTGF 모노클로날 항체(예를 들어, FG-3019), 엔도텔린 수용체 길항제(A-선택성)(예를 들어, 암브리센탄(Letairis®), Gilead), AB0024(아레스토), 리실 산화효소-유사 2(LOXL2) 모노클로날 항체(예를 들어, GS-6624(이전에는, AB0024); Gilead), c-Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제(예를 들어, CC-930; Celgene), 피르페니돈(예를 들어, Esbriet® (InterMune), Pirespa®(Shionogi)), IFN-γ1b(예를 들어, Actimmune®; InterMune), 3개 모두의 TGF-β 아이소형에 대한 범-중화 IgG4 인간 항체(예를 들어, GC1008; Genzyme), TGF-β 활성화 억제제(예를 들어, 스트로메딕스(STX-100)), 재조합 인간 펜트락신-2 단백질(rhPTX-2)(예를 들어, PRM151; Promedior), 이특이적 IL-4/IL-13 항체(예를 들어, SAR156597; Sanofi), 인테그린 αvβ6을 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체(BIBF 1120; Boehringer Ingelheim), N-아세틸시스테인(Zambon SpA), 실데나필(Viagra®;), TNF 길항제(예를 들어, 에타너셉트(Enbrel®); Pfizer), 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손, 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 및 플루티카손 푸로에이트), 기관지확장제(예를 들어, 류코트리엔 개질제(예를 들어, 몬테루카스트(SINGUAIR®)), 항콜린성 기관지확장제(예를 들어, 이프라트로퓸 브로마이드 및 티오트로퓸), 단기-작용 β2-효능제(예를 들어, 이소에타린 메실레이트(Bronkometer®), 아드레날린, 살부타놀/알부테롤, 및 테르부탈린), 장기-작용 β2-효능제(예를 들어, 살메테롤, 포르모테롤, 인데카테롤(Onbrez®), 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0563] 일부 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, β2-효능제, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 기관지확장제를 포함한다.

[0564] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0565] 일부 상기 구체예에 따르면, 추가 치료제는 류코트리엔 개질제, 항콜린성 기관지확장제, β2-효능제, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 기관지확장제를 포함한다.

[0566] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0567] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항염증제이다.

[0568] 또 다른 구체예에 따르면, 항염증제는 비스테로이드성 항염증제이다. 비스테로이드성 항염증제의 혼합물 뿐만 아니라 이들 작용제의 피부과적으로 허용되는 염 및 에스테르가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 에토페나메이트, 플루페남산 유도체가 국소 적용에 특히 유용하다.

[0569] 또 다른 구체예에 따르면, 비스테로이드성 항염증제는 전환 성장인자-β3(TGF-β3), 항-종양 괴사 인자-알파(TNF-α) 작용제, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0570] 또 다른 구체예에 따르면, 항염증제는 스테로이드성 항염증제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 스테로이드성 항염증제는 프레드니손, 부데소니드, 모메타손, 베클레메타손, 및 이들의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0571] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 메틸크산틴을 포함한다.

[0572] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 호중구 엘라스타제 억제제를 포함한다.

[0573] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 ICI 200355, ONO-5046, MR-889, L-694,458, CE-1037, GW-311616, TEI-8362, ONO-6818, AE-3763, FK-706, ICI-200,880, ZD-0892, ZD-8321, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 호중구 엘라스타제 억제제이다.

[0574] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 포스포디에스테라제 4 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 포스포디에스테라제 억제제를 포함한다. 포스포디에스테라제 4 억제제의 예는 로플루밀라스트, 실로밀라스트 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0575] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 진통제이다. 일부 상기 구체예에 따르면, 진통제는 비-아편 진통제이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 진통제는 아편 진통제이다.

[0576] 또 다른 구체예에 따르면, 추가 치료제는 항-감염제이다. 또 다른 구체예에 따르면, 항-감염제는 항생제이다.

[0577] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 피검체의 폐에서 발생하는 염증을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 급성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 만성 염증이다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 종양 괴사 인자-알파(TNF-α)의 상승된 수준에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 인터루킨-6(IL-6)의 상승된 수준에 의해 매개된다. 또 다른 구체예에 따르면, 염증은 인터루킨-1β(IL-1β)의 상승된 수준에 의해 매개된다.

[0578] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 폐에서의 종양 괴사 인자-알파(TNF-α)의 양을 조절한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 폐에서의 인터루킨-6(IL-6)의 양을 조절한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 대조군에 비해 폐에서의 인터루킨-1β(IL-1β)의 양을 조절한다.

[0579] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 HSPB1의 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 섬유모세포 증식의 이상 유도이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 근섬유모세포 집단으로의 섬유모세포 집단의 분화의 이상 유도이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 폐 간질로의 세포외 기질 단백질의 침착이다. 또 다른 구체예에 따르면, 세포외 기질 단백질은 콜라겐이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 섬유화 반점 형성의 촉진이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 근섬유모세포 수축 활성의 증가이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물에 의해 억제되는 HSPB1의 활성은 세포외 기질에 대한 근섬유모세포 부착의 촉진이다.

[0580] 또 다른 구체예에 따르면, 조직에서의 이상 섬유모세포 증식 및 세포외 기질 침착은 정상의 건강한 대조군 피검체의 조직에서의 활성화된 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 양 또는 분포에 비한

조직에서의 활성화된 (인산화된) 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 이상 양 또는 분포로 나타난다.

[0581] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 본원의 **표 1**에 나열된 그룹으로부터 선택된 키나제의 키나제 활성을 억제한다.

[0582] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 억제한다.

[0583] 일부 구체예에 따르면, 생체내에서의 MMI 억제제의 억제 프로파일은 투여량, 투여 경로, 및 억제제에 반응하는 세포 유형에 좌우된다.

[0584] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 상기 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 억제한다.

[0585] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2 키나제)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK2 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 억제한다.

[0586] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3 키나제)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 80%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 85%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 90%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 MK3 키나제의 키나제 활성의 적어도 95%를 추가로 억제한다.

[0587] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 80%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 85%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성

물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 90%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 95%를 추가로 억제한다.

[0588] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 50%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 70%를 추가로 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 75%를 추가로 억제한다.

[0589] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 및 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성을 억제한다.

[0590] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 및 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성을 억제한다.

[0591] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0592] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0593] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성을 억제한다.

[0594] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0595] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0596] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0597] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0598] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0599] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0600] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0601] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2)의 키나제 활성의 적어도 65%, 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3)의 키나제 활성의 적어도 65%, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI)의 키나제 활성의 적어도 65%, 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB)의 키나제 활성의 적어도 65%를 억제한다.

[0602] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 본원의 **표 1**에 나열된 나머지 그룹으로부터의 하나 이상의 다른 선택된 키나제의 활성을 실질적으로 억제함이 없이 MK2, MK3, CaMKI, TrkB의 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의

키나제의 키나제 활성을 억제한다.

[0603] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 본원의 **표 1**에 나열된 그룹으로부터 선택된 키나제의 키나제 활성을 억제한다.

[0604] 또 다른 구체예에 따르면, 이러한 억제는, 예를 들어, 피검체의 조직에서 섬유모세포 증식, 세포외 기질 침착, 또는 이들의 조합을 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0605] 또 다른 구체예에 따르면, 억제는, 예를 들어, 정상의 건강한 대조군 피검체에 비한 폐 간질에서의 세포외 기질 단백질의 이상 침착, 폐에서의 섬유모세포 증식의 이상 촉진, 근섬유모세포 분화의 이상 유도, 및 세포외 기질에 대한 근섬유모세포의 부착의 이상 촉진으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 병리를 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0606] 일부 구체예에 따르면, 생체내에서의 MMI 억제제의 억제 프로파일은 투여량, 투여 경로, 및 억제제에 반응하는 세포 유형에 좌우된다.

[0607] 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 50% 미만을 억제한다. 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 65% 미만을 억제한다. 상기 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 50% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 40% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 20% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 15% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 10% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제(들)의 키나제 활성의 5% 미만을 억제한다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 다른 선택된 키나제의 키나제 활성을 증가시킨다.

[0608] 바로 위의 단락의 구체예에 따르면, 실질적으로 억제되지 않는 하나 이상의 다른 선택된 키나제는 Ca^{2+}/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 II(CaMKII, 이의 서브유닛 CaMKIIδ를 포함함), 원종양유전자 세린/트레오닌-단백질 키나제(PIM-1), 세포-육종(c-SRC), 비장 티로신 키나제(SYK), C-src 티로신 키나제(CSK), 및 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF-1R)의 그룹으로부터 선택된다.

[0609] 일부 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 실질적 서열 동일성을 갖는다.

[0610] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다.

[0611] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 FAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:3)의 폴리펩티드이다.

[0612] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(SEQ ID NO:4)의 폴리펩티드이다.

[0613] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLAVA(SEQ ID NO:5)의 폴리펩티드이다.

[0614] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVA(SEQ ID NO:6)의 폴리펩티드이다.

[0615] 또 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 아미노산 서열 HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(SEQ ID NO:7)의 폴리펩티드이다.

[0616] 일부 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩

티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이며, 상기 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)의 폴리펩티드이고, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열이 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 실질적 동일성을 갖는 치료 도메인을 포함한다.

[0617] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 70 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 80 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 90 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)와 적어도 95 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다.

[0618] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLAVA(SEQ ID NO:8)의 폴리펩티드이다.

[0619] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVA(SEQ ID NO:9)의 폴리펩티드이다.

[0620] 또 다른 구체예에 따르면, 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:10)의 폴리펩티드이다.

[0621] 일부 다른 구체예에 따르면, 폴리펩티드 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)의 기능성 동등물은 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이며, 상기 제 1 폴리펩티드는 YARAAARQARA(SEQ ID NO:11)에 대해 기능적으로 동등한 세포 투과 펩티드를 포함하고, 상기 제 2 폴리펩티드는 아미노산 서열 KALARQLGVAA(SEQ ID NO:2)의 폴리펩티드이다.

[0622] 한 추가 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRIKA(SEQ ID NO:12)의 폴리펩티드이다.

[0623] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKA(SEQ ID NO:13)의 폴리펩티드이다.

[0624] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:14)의 폴리펩티드이다.

[0625] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 WLRRIKAWLRRI(SEQ ID NO:15)의 폴리펩티드이다.

[0626] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 FAKLAARLYR(SEQ ID NO:16)의 폴리펩티드이다.

[0627] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 KAFAKLAARLYR(SEQ ID NO:17)의 폴리펩티드이다.

[0628] 또 다른 구체예에 따르면, 제 1 폴리펩티드는 아미노산 서열 HRRIKAWLKKI(SEQ ID NO:18)의 폴리펩티드이다.

[0629] 또 다른 양태에 따르면, 기재된 본 발명은 또한 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 70%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩하는 분리된 핵산을 제공한다. 일부 상기 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 80%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다. 일부 상기 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다. 일부 상기 구체예에 따르면, 분리된 핵산은 아미노산 서열 YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1)와 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 엔코딩한다.

[0630] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.00001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.0001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.01 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 0.1 ㎎/㎏(100 ㎍/㎏) 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 1 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 10 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 2 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 3 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 4 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 5 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 60 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은

약 70 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 80 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제 펩티드의 치료량은 약 90 ㎎/㎏ 체중 내지 약 100 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 90 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 80 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 70 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 60 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 50 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 40 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 30 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 20 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 1 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.1 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.1 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.01 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.001 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.0001 ㎎/㎏ 체중의 양이다. 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 약 0.000001 ㎎/㎏ 체중 내지 약 0.00001 ㎎/㎏ 체중의 양이다.

[0631] 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/㎏/일 내지 25 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/㎏/일 내지 2 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 2 ㎍/㎏/일 내지 3 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 3 ㎍/㎏/일 내지 4 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 4 ㎍/㎏/일 내지 5 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 ㎍/㎏/일 내지 6 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 6 ㎍/㎏/일 내지 7 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 7 ㎍/㎏/일 내지 8 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 8 ㎍/㎏/일 내지 9 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 9 ㎍/㎏/일 내지 10 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/㎏/일 내지 5 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 ㎍/㎏/일 내지 10 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 10 ㎍/㎏/일 내지 15 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 15 ㎍/㎏/일 내지 20 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 25 ㎍/㎏/일 내지 30 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 30 ㎍/㎏/일 내지 35 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 35 ㎍/㎏/일 내지 40 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 40 ㎍/㎏/일 내지 45 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 45 ㎍/㎏/일 내지 50 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 50 ㎍/㎏/일 내지 55 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 55 ㎍/㎏/일 내지 60 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 60 ㎍/㎏/일 내지 65 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 65 ㎍/㎏/일 내지 70 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 70 ㎍/㎏/일 내지 75 ㎍/㎏/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제

제 펩티드의 치료량은 80 ㎍/kg/일 내지 85 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 85 ㎍/kg/일 내지 90 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 90 ㎍/kg/일 내지 95 ㎍/kg/일의 범위이다. 일부 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 95 ㎍/kg/일 내지 100 ㎍/kg/일의 범위이다.

[0632] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 1 ㎍/kg/일이다.

[0633] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 2 ㎍/kg/일이다.

[0634] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 5 ㎍/kg/일이다.

[0635] 또 다른 구체예에 따르면, 약학적 조성물의 치료 억제제 펩티드의 치료량은 10 ㎍/kg/일이다.

[0636] 본 출원 내에서, 달리 언급하지 않는 한, 이용된 기술은 문헌[Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), Gene Expression Technology (Methods in Enzymology, Vol. 185, edited by D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), "Guide to Protein Purification" in Methods in Enzymology (M.P. Deutshcer, ed., (1990) Academic Press, Inc.); PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2nd Ed. (R.I. Freshney. 1987. Liss, Inc. New York, NY), and Gene Transfer and Expression Protocols, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.)]에서와 같이 여러 널리 공지된 참고문헌 중 임의의 참고문헌에서 발견될 수 있으며, 상기 참고문헌 모두는 참조로서 본원에 포함된다.

[0637] 달리 규정되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 기재된 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으나, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물은 인용된 그 간행물과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 참조로서 본원에 포함된다.

[0638] 일정 범위의 값이 제공되는 경우, 문맥이 달리 명백히 지정하지 않는 한 상기 범위의 상한과 하한 사이의 하한 단위의 1/10까지의 각각의 사이에 존재하는 값 및 상기 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급되거나 사이에 존재하는 값이 본 발명에 포함되는 것이 이해된다. 상기 언급된 범위 내에서 임의의 특별히 배제되는 한계가 존재하는 경우, 상기 보다 작은 범위 내에 독립적으로 포함될 수 있는 상기 보다 작은 범위의 상한 및 하한이 또한 본 발명에 포함된다. 상기 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 상기 포함된 한계 둘 모두 중 어느 하나를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0639] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 문맥이 달리 명백히 지정하지 않는 한 복수의 지시대상물을 포함하는 것이 또한 인지되어야 한다. 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 동일한 의미를 갖는다.

[0640] 본원에 논의된 간행물은 이들의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되고, 본 출원의 출원일 전의 이들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본원의 어떠한 것도 기재된 본 발명이 종래 발명에 의해 상기 간행물에 앞설 자격이 없음을 시인하는 것으로 해석되어선 안된다. 추가로, 제공된 공개일은 실제 공개일과 상이할 수 있으며, 이는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있다.

[0641] 본 발명의 진정한 사상 및 범위를 벗어남이 없이 다양한 변화가 이루어질 수 있고, 등가물이 대체될 수 있음이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 또한, 기재된 본 발명의 목적, 사상 및 범위에 대해 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 방법, 방법의 단계 또는 단계들을 적합화시키기 위해 많은 변형이 이루어질 수 있다. 모든 상기 변형은 하기 첨부되는 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0642] **실시예**

[0643] 하기 실시예는 당업자에게 기재된 본 발명을 제조하고 이용하는 방법의 완전한 개시 및 기재를 제공하기 위해 제공되며, 하기 실시예가 본 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하거나, 하기 실험이 전부이거나 유일하게 수행된 실험인 것을 나타내기 위한 것이 아니다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였으나, 약간의 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 표시하지 않

는 한, 부(part)는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0644] **I. 재료 및 방법**

[0645] **MMI-0100 약물 개발**

[0646] MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 의약품제조관리기준(GMP) 생성을 위해, 약 1 kg의 Fmoc-Ala-Wang 수지를 기계 교반기가 장비된 50 L 유리 고상 합성 반응 용기로 옮겼다. 수지를 2시간 이상(NLT) 동안 디메틸포름아미드(DMF)에서 팽창시키고, DMF를 배출시켰다. 이후, 수지 비드를 DMF의 연속 헹굼을 이용하여 세척하였다. N-말단 보호기(즉, Fmoc)를 DMF 중 20% 피페리딘을 이용한 처리에 의해 제거(디블로킹(de-blocking) 단계)하고, 수지를 DMF로 세척하였다. 서열 내의 다음 아미노산을 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 및 디이소프로필카르보디이미드(DIC)의 존재하에서 커플링시켰다. 일반적으로, 합성 규모에 대해 2.5-3.5 몰당량의 Fmoc-아미노산(Fmoc-AA)을 커플링에 사용하였다. Fmoc-AA를 DMF에 용해시키고, HOBt 및 DIC의 첨가에 의해 활성화시켰다. 각각의 커플링의 완료를 닌히드린(Ninhydrin) 시험에 의해 모니터하였다. 커플링이 불완전한 경우, 동일한 아미노산과의 두번째 커플링을 대칭 무수물 방법을 이용하여 수행하였다. 일반적으로, 합성 규모에 대해 3.0-6.0 몰당량의 Fmoc-AA를 커플링에 사용하였다. Fmoc-AA를 디클로로메탄(DCM) 및 최소 부피의 DMF에 용해시키고, Fmoc-AA/DIC = 1.0/0.5의 몰비의 DIC의 첨가를 통해 활성화시켰다. 완전한 펩티드 서열이 완료된 경우, 펩티드 수지를 DMF 및 MeOH의 연속적 세척을 통해 충분히 헹구었다. 이후, 수지를 3시간 이상 동안 진공하에서 건조시켰다. 전체 건조된 펩티드 수지의 통상적 회수는 약 2800 그램이며, 이는 약 65%의 펩티드 수지 수율이다.

[0647] 이후, 약 370-500 그램의 펩티드 수지를 자기 교반 막대가 장비된 적합하게 크기조절된 유리병으로 옮겼다. 펩티드 수지를 함유하는 플라스크를 30분 이내 동안 얼음/물 배쓰 또는 냉장고에서 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(TFA) 칵테일(95 ㎖:2.5 ㎖:2.5 ㎖의 비의 TFA, TIS, 및 물의 혼합물)을 30분 이내 동안 얼음/물 배쓰에서 예비 냉각시켰다. 수지 그램 당 약 8-12 ㎖의 TFA 절단 칵테일을 상기 용기에 첨가하였다. 펩티드 수지 및 TFA 칵테일을 조합하자마자, 얼음/물 배쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 2-3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 거친 유리 필터를 통해 여과시키고, 수지를 세척 마다 수지 그램 당 0.5-1.0 ㎖의 TFA로 2회 세척하였다. 조합된 여과액을 수거하고, 수지를 폐기하였다. 이후, 여과액을 10 ㎖의 에테르 당 1 ㎖의 여과액의 비로 30분 미만 동안 냉장고에서 예비 냉각된 에테르에 첨가하여 절단된 펩티드를 침전시켰다. 펩티드-에테르 혼합물을 30분 이내 동안 실온으로 평형화시켰다. 침전된 펩티드를 중간 유리 필터 상에서 수거하였다. 침전물을 적어도 필터 상의 모든 침전물을 덮기에 충분한 에테르를 이용하여 3회로 저온 에테르를 이용하여 충분히 세척하였다. 이후, 에테르를 동일한 중간 유리 필터를 통해 용리시켰다. 미정제 펩티드를 플라스틱 병으로 옮기고, 12시간 이내 동안 기계 진공 펌프에 연결된 건조기에 두어 건조시켰다. 건조 후, 미정제 펩티드를 5 ± 3℃에서 저장하였다. 절단 절차를 모든 펩티드 수지가 절단될때까지 다수의 횟수로 반복하였다. 전체 건조된 미정제 펩티드의 통상적인 배치 회수는 약 1250그램이며, 이는 약 110%의 절단 수율이다.

[0648] 절단으로부터의 미정제 펩티드를 20 mg/㎖의 최종 미정제 펩티드 농도로 HPLC 완충액에 펩티드를 용해시킴으로써 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 정제를 위해 제조하였다. 펩티드 용액을 1 ㎛ 유리 필터 막을 통해 여과시키고, C18 역상 컬럼에 로딩하고, 분취용 HPLC 시스템에 의해 수행하였다. 컬럼을 세척하고, 평형화시켰다. 컬럼으로부터 미정제 펩티드를 용리시키기 위해 선형 구배를 이용하였다. 각각의 미정제 정제 후, 분획을 Kromasil C18, 5 ㎛, 100Å, 4.6 x 250 mm 컬럼을 이용하는 분석 HPLC 시스템에 의해 분석하였다. 최초 정제로부터 생성된 분획을 각각의 분획의 HPLC 순도 및 불순물 프로파일을 기초로 하여 푸울링시켰다. 펩티드 푸울을 추가 가공때까지 2-8℃에서 저장하였다. 이러한 과정을 모든 미정제 펩티드가 HPLC 컬럼을 통해 정제되고, 주요 푸울 순도 기준을 충족시킬때까지 반복하였다. 아세테이트 염으로의 염 교환을 HPLC에 의해 수행하였다. 최종 펩티드 용액을 0.22 ㎛ 필터를 통해 여과시키고, 트레이 동결건조기에 로딩하였다. 펩티드를 720분 이내 동안 40℃에서 예비 동결시키고, 동결건조 주기를 시작하였다. 동결건조를 약 5일 동안 수행하였다. 약 50-55%의 최종 수율이 정제 및 동결건조 단계로부터 발생하였다.

[0649] **방사선계측 IC_{50} 결정**

[0650] 절반 log 희석의 10-포인트 곡선으로부터 IC_{50} 값을 산정하였다. 펩티드를 디메틸 설폭시드(DMSO) 내에 공급하였다. 특히, 인간 재조합 MK2(h)(5-10 mU)를 실온에서 40분 동안 50 mM 소듐 3-글리세로포스페이트(pH = 7.5), 0.1 mM EGTA, 30 μM의 기질 펩티드(KKLNRTLSVA; SEQ ID NO:21), 10 mM 마그네슘 아세테이트, 및 90 uM

γ-^{33}P-ATP(25 ㎕의 최종 부피)와 함께 인큐베이션하였다. 이후, 3% 인산을 이용하여 반응을 중지시켰다. 10 ㎕의 상기 혼합물을 P30 필터맷(filtermat) 상에 스포팅(spotting)하고, 75 mM 인산을 이용하여 5분 동안 3회 및 메탄올을 이용하여 1회 세척하였다. 최종적으로, 막을 건조시키고, 섬광 계수기를 사용하였다. ATP에 대한 겉보기 Km의 15 μM 이내의 ATP 농도를 선택하였는데, 이는 하예스 및 벤도르프(Hayess and Benndorf)(*Biochem Pharmacol*, 1997, 53(9): 1239-47)가 이들의 본래의 억제제 펩티드(즉, 펩티드 KKKALNRQLGVAA; SEQ ID NO:22)의 메커니즘이 ATP 결합과 경쟁적이지 않은 것을 나타냈기 때문이다.

[0651] MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)에 대한 IC_{50} 값을 결정하는 것에 더하여, 266개의 인간 키나제에 대한 억제 활성을 Millipore의 IC_{50} Profiler Express 서비스(Millipore, Billerica, MA)를 이용하여 시험하였다.

[0652] 특이성 분석을 위해, 디메틸 설폭시드(DMSO)에 용해된 100 μM의 각각의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1), MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19), MMI-0300(FAKLAARLYRKALARQLGVAA; SEQ ID NO:3), MMI-0400(KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA; SEQ ID NO:4), 및 MMI-0500(HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA; SEQ ID NO:7)를 사용하였다. 100 μM의 농도를 선택하였는데, 이는 상기 농도가 생체내 연구에서 부착 형성을 억제하였기 때문이다(전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 2009년 10월 20일에 출원된 미국 출원 번호 12/582,516호에 개시된 바와 같음). 모든 키나제 활성 측정을 이중으로 수행하였다.

[0653] **조직화학 및 면역조직화학**

[0654] 폐섬유증의 마우스 모델을 C57BL/6 마우스에 0.025U의 블레오마이신/PBS를 기관내 투여함으로써 생성시켰다. MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 또는 MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19)(하루당 50 ㎍/kg, 75 ㎍/kg, 및 100 ㎍/kg의 투여량)을 블레오마이신 손상 7일 후(염증후/섬유화전 단계의 분석용; 예방 모델) 또는 블레오마이신 손상 14일 후(섬유화후 단계의 분석용; 치료 모델)에 시작하여 블레오마이신 전달 21 또는 28일 후까지 복막내 또는 네뷸라이제이션을 통해 매일 투여하였다. 블레오마이신 전달 21일 후(예방 모델용) 또는 블레오마이신 전달 28일 후(치료 모델용)에, 마우스 그룹을 소듐 펜토바르비탈 주사(120 mg/kg)를 이용하여 희생시키고, 흉강을 개방하였다. 우측 주 기관지를 결찰시키고, 우측 폐를 분리시켰다. 기관에 관삽입하고, 좌측 폐를 21cm H_2O 압력에서 4% 포름알데하이드로 관류시켰다. 이후, 조직 블록을 파라핀에 포매시키고, 4-mm 절편을 염색을 위해 제조하였다. 각각의 동물로부터의 절편을 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하여 세포를 시각화시키거나, 마송 트리크롬(Masson's Trichrome)으로 염색하여 콜라겐 침착을 강조하였다. 인큐베이션 후, 절편을 0.2% 아세트산으로 세척하고, 95% 알콜로 침지시켜 탈수시키고, 염색 접시에서 크실렌(3-4회)으로 명료화시켰다. 염색된 절편을 유기 마운팅(mounting) 매질을 갖는 표지된 유리 슬라이드에 마운팅시켰다.

[0655] **II. 결과**

[0656] **실시예 1. MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 IC_{50} 및 특이성**

[0657] MK2 억제제 펩티드(MMI-0100; YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))에 대한 IC_{50}(최대 절반 억제 농도) 값을 Millipore의 IC_{50} Profiler Express 서비스를 이용하여 결정하였다. 이러한 정량 검정은 얼마나 많은 억제제가 제공된 생물학적 과정 또는 과정의 구성요소(즉, 효소, 세포, 또는 세포 수용체)의 50%를 억제[IC_{50}]하는데 필요한지를 측정한다. 특히, 상기 검정에서, 키나제가 억제제 펩티드에 의해 억제되지 않는 경우, 양성으로 하전된 기질을 ATP로부터의 방사선 표지된 포스페이트기로 인산화시켰다. 이후, 양성으로 하전된 기질이 음성으로 하전된 필터 막으로 유인되고, 섬광계수기로 정량하고, 100% 활성 대조군과 비교하였다.

[0658] ATP에 대해 15 μM의 겉보기 Km 내의 ATP 농도를 선택하였는데, 이는 Km 근처의 ATP 농도가 키나제가 인산화 활성의 동일한 상대량을 갖는 것을 가능케 할 수 있기 때문이다. MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 IC_{50}은 22 μM인 것으로 결정되었다.

[0659] 화합물의 IC_{50}을 결정하는 것에 더하여, MK2 억제 펩티드의 특이성을 Millipore 키나제 프로파일링 서비스에서의 시험에 이용가능한 모든 266개의 인간 키나제의 활성을 시험함으로써 평가하였다(**표 1**). 분석을 위해, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1); MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19); MMI-0300(FAKLAARLYRKALARQLGVAA; SEQ ID NO:3); MMI-0400(KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA; SEQ ID NO:4); 및 MMI-0500

(HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA; SEQ ID NO:7)에 의해 65% 초과로 억제된 키나제를 결정하였다.

[0660] **표 1**에 제시된 바와 같이, 100 μM에서, MK2 억제 펩티드 MMI-0100(SEQ ID NO:1), MMI-0200(SEQ ID NO:19), MMI-0300(SEQ ID NO:3); MMI-0400(SEQ ID NO:4); 및 MMI-0500(SEQ ID NO:5)은 키나제의 특정 그룹을 억제하였고, 매우 제한된 표적외(off-target) 키나제 억제를 나타내었다. 더욱 특히, MK2 억제 펩티드 MMI-0100(SEQ ID NO:1), MMI-0200(SEQ ID NO:19), MMI-0300(SEQ ID NO:3); MMI-0400(SEQ ID NO:4); 및 MMI-0500(SEQ ID NO:5)은 시험관내에서 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 2(MK2), 미토겐-활성화 단백질 키나제-활성화 단백질 키나제 3(MK3), 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 I(CaMKI, 세린/트레오닌-특이적 단백질 키나제), 및 BDNF/NT-3 성장인자 수용체(TrkB, 티로신 키나제)의 키나제 활성의 65% 초과를 억제하였다.

[0661] **표 1. 키나제 프로파일링 검정**

[0662]

	MMI-0100 (SEQ ID NO: 1) (100 μM)	MMI-0200 (SEQ ID NO: 19) (100 μM)	MMI-0300 (SEQ ID NO: 3) (100 μM)	MMI-0400 (SEQ ID NO: 4) (100 μM)	MMI-0500 (SEQ ID NO: 7) (100 μM)
Abl(h)	136	107	69	84	16
Abl (H396P) (h)	130	121	101	105	51
Abl (M351T)(h)	128	119	90	121	61
Abl (Q252H) (h)	105	107	82	98	40
Abl(T315I)(h)	98	108	97	105	16
Abl(Y253F)(h)	104	102	86	78	29
ACK1(h)	106	97	104	95	64
ALK(h)	118	95	19	16	12
ALK4(h)	124	152	140	130	81
Arg(h)	89	82	72	84	22
AMPKα1(h)	107	108	71	87	35
AMPKα2(h)	121	88	54	58	9
ARK5(h)	108	93	78	69	20
ASK1(h)	100	101	80	69	-4
Aurora-A(h)	120	107	92	119	110
Aurora-B(h)	94	166	128	150	5
Axl(h)	81	99	52	41	12
Bmx(h)	62	76	N/D	26	45
BRK(h)	70	127	35	18	41
BrSK1(h)	100	93	67	76	72

[0663]

	MMI-0100 (SEQ ID NO: 1) (100 μM)	MMI-0200 (SEQ ID NO: 19) (100 μM)	MMI-0300 (SEQ ID NO: 3) (100 μM)	MMI-0400 (SEQ ID NO: 4) (100 μM)	MMI-0500 (SEQ ID NO: 7) (100 μM)
BrSK2(h)	129	102	83	86	84
BTK(h)	112	100	102	94	18
BTK(R28H)(h)	91	104	74	24	10
CaMKI(h)	13	21	1	0	-1
CaMKIIβ(h)	58	53	2	11	3
CaMKIIγ(h)	106	94	5	3	3
CaMKIδ(h)	59	47	10	17	0
CaMKIIδ(h)	89	2	1	2	1
CaMKIV(h)	87	71	17	18	-1
CDK1/사이클린 B(h)	96	115	73	74	57
CDK2/사이클린 A(h)	97	114	86	92	87
CDK2/사이클린 E(h)	106	112	94	83	19
CDK3/사이클린 E(h)	106	104	94	92	8
CDK5/p25(h)	114	97	89	92	66
CDK5/p35(h)	94	92	79	76	59
CDK6/사이클린 D3(h)	103	100	86	85	23
CDK7/사이클린 H/MAT1(h)	89	67	65	47	15
CDK9/사이클린 T1(h)	228	103	91	235	6
CHK1(h)	97	115	91	87	65
CHK2(h)	104	105	66	54	13
CHK2(I157T)(h)	97	85	43	41	3
CHK2(R145W)(h)	97	81	33	31	3
CK1γ1(h)	110	98	111	116	109
CK1γ2(h)	119	104	123	114	119
CK1γ3(h)	105	96	125	115	114
CK1δ(h)	115	92	92	93	78
CK2(h)	90	83	90	101	93
CK2α2(h)	104	88	105	96	103
CLK2(h)	88	97	103	116	116
CLK3(h)	108	76	61	84	76
cKit(h)	95	110	53	43	45
cKit(D816V)(h)	117	118	60	35	30
cKit(D816H)(h)	79	106	126	143	194
cKit(V560G)(h)	94	115	102	124	198
cKit(V654A)(h)	69	113	134	150	223
CSK(h)	70	33	49	16	2
c-RAF(h)	97	115	107	102	19
cSRC(h)	70	32	26	14	30
DAPK1(h)	97	113	46	36	0
DAPK2(h)	41	92	32	16	3
DCAMKL2(h)	146	131	81	70	56
DDR2(h)	105	104	94	95	79
DMPK(h)	60	66	59	54	12
DRAK1(h)	47	34	14	14	8
DYRK2(h)	99	142	155	195	127

[0664]

	MMI-0100 (SEQ ID NO: 1) (100 μM)	MMI-0200 (SEQ ID NO: 19) (100 μM)	MMI-0300 (SEQ ID NO: 3) (100 μM)	MMI-0400 (SEQ ID NO: 4) (100 μM)	MMI-0500 (SEQ ID NO: 7) (100 μM)
eEF-2K(h)	113	136	91	43	43
EGFR(h)	95	83	21	16	-1
EGFR(L858R)(h)	76	120	N/D	52	26
EGFR(L861Q)(h)	53	74	25	22	15
EGFR(T790M)(h)	106	113	100	106	70
EGFR(T790M,L858R)(h)	93	108	85	78	53
EphA1(h)	114	136	73	61	40
EphA2(h)	58	95	31	17	N/D
EphA3(h)	107	117	6	12	33
EphA4(h)	110	127	88	65	48
EphA5(h)	110	123	18	24	42
EphA7(h)	193	220	159	222	189
EphA8(h)	181	133	93	146	337
EphB2(h)	68	128	18	22	70
EphB1(h)	99	95	44	58	37
EphB3(h)	109	128	62	47	79
EphB4(h)	62	131	44	28	38
ErbB4(h)	73	82	40	0	2
FAK(h)	98	110	111	96	94
Fer(h)	117	101	130	108	196
Fes(h)	44	74	20	16	23
FGFR1(h)	120	97	55	59	18
FGFR1(V561M)(h)	108	72	74	74	113
FGFR2(h)	49	73	14	18	12
FGFR2(N549H)(h)	95	104	116	112	105
FGFR3(h)	73	208	102	0	10
FGFR4(h)	67	75	28	19	3
Fgr(h)	54	71	60	47	109
Flt1(h)	109	96	69	48	27
Flt3(D835Y)(h)	120	115	80	71	65
Flt3(h)	104	99	84	18	17
Flt4(h)	135	105	83	89	73
Fms(h)	89	92	45	37	14
Fms(Y969C)(h)	126	88	72	91	N/D
Fyn(h)	71	75	74	54	83
GCK(h)	98	99	70	66	30
GRK5(h)	117	135	136	131	116
GRK6(h)	131	132	147	141	174
GRK7(h)	111	124	122	100	93
GSK3α(h)	183	119	157	164	175
GSK3β(h)	113	132	205	202	238
Haspin(h)	127	71	48	36	25
Hck(h)	354	107	72	72	78
활성화된 Hck(h)	58	100	82	81	67
HIPK1(h)	94	115	74	91	47

[0665]

	MMI-0100 (SEQ ID NO: 1) (100 μM)	MMI-0200 (SEQ ID NO: 19) (100 μM)	MMI-0300 (SEQ ID NO: 3) (100 μM)	MMI-0400 (SEQ ID NO: 4) (100 μM)	MMI-0500 (SEQ ID NO: 7) (100 μM)
HIPK2(h)	98	102	73	90	38
HIPK3(h)	105	105	93	105	85
IGF-1R(h)	102	49	119	90	117
활성화된 IGF-1R(h)	126	94	80	77	45
IKKα(h)	108	104	93	87	50
IKKβ(h)	105	109	84	84	71
IR(h)	112	90	96	85	95
활성화된 IR(h)	127	105	79	59	90
IRR(h)	85	69	8	8	10
IRAK1(h)	97	101	95	93	5
IRAK4(h)	100	110	59	59	3
Itk(h)	99	98	77	63	7
JAK2(h)	89	131	133	119	49
JAK3(h)	150	117	121	122	95
JNK1α1(h)	91	106	97	98	109
JNK2α2(h)	114	109	98	96	81
JNK3(h)	104	90	89	70	171
KDR(h)	100	110	101	94	15
Lck(h)	346	113	-2	228	359
활성화된 Lck(h)	106	90	243	216	76
LIMK1(h)	103	109	88	92	87
LKB1(h)	111	99	101	89	51
LOK(h)	37	67	37	18	7
Lyn(h)	113	98	69	3	31
MAPK1(h)	108	97	107	100	102
MAPK2(h)	98	105	98	93	60
MAPKAP-K2(h)	19	35	5	5	9
MAPKAP-K3(h)	27	39	3	7	9
MEK1(h)	86	116	77	77	21
MARK1(h)	109	102	132	120	110
MELK(h)	74	59	16	17	0
Mer(h)	47	90	52	50	17
Met(h)	104	71	65	62	27
Met(D1246H)(h)	99	139	125	68	150
Met(D1246N)(h)	114	149	82	31	90
Met(M1268T)(h)	114	143	255	265	239
Met(Y1248C)(h)	77	141	84	36	73
Met(Y1248D)(h)	87	118	102	31	218
Met(Y1248H)(h)	88	153	117	63	126
MINK(h)	96	103	48	52	5
MKK6(h)	74	98	48	44	18
MKK7β(h)	137	117	100	94	102
MLCK(h)	85	103	2	1	0
MLK1(h)	77	84	40	33	43
Mnk2(h)	94	106	89	86	6

	MMI-0100 (SEQ ID NO: 1) (100 μM)	MMI-0200 (SEQ ID NO: 19) (100 μM)	MMI-0300 (SEQ ID NO: 3) (100 μM)	MMI-0400 (SEQ ID NO: 4) (100 μM)	MMI-0500 (SEQ ID NO: 7) (100 μM)
MRCKα(h)	98	103	104	97	5
MRCKβ(h)	103	102	83	71	-10
MSK1(h)	52	50	32	28	8
MSK2(h)	105	88	56	52	14
MSSK1(h)	82	100	77	75	22
MST1(h)	85	72	14	6	3
MST2(h)	98	104	19	11	2
MST3(h)	104	95	45	36	4
mTOR(h)	102	110	91	93	135
mTOR/FKBP12(h)	117	118	145	125	140
MuSK(h)	85	106	93	93	27
NEK2(h)	102	97	78	61	0
NEK3(h)	100	100	92	85	20
NEK6(h)	109	98	82	85	49
NEK7(h)	97	96	84	87	89
NEK11(h)	102	95	53	33	2
NLK(h)	100	106	87	90	19
p70S6K(h)	89	84	35	33	3
PAK2(h)	71	69	65	59	44
PAK4(h)	92	98	94	89	86
PAK3(h)	N/D	50	140	121	102
PAK5(h)	97	100	110	117	125
PAK6(h)	121	105	104	100	107
PAR-1Bα(h)	62	110	113	109	97
PASK(h)	81	60	29	28	9
PDGFRα(h)	104	108	65	40	40
PDGFRα(D842V)(h)	103	107	114	118	170
PDGFRα(V561D)(h)	58	106	82	100	146
PDGFRβ(h)	116	137	81	53	40
PDK1(h)	144	143	135	159	178
PhKγ2(h)	62	86	46	38	16
Pim-1(h)	44	18	8	7	0
Pim-2(h)	117	74	76	92	46
Pim-3(h)	98	94	80	80	37
PKA(h)	138	110	119	119	118
PKBα(h)	140	110	57	67	30
PKBβ(h)	284	250	84	98	21
PKBγ(h)	105	103	20	41	20
PKCα(h)	94	100	89	86	3
PKCβI(h)	88	98	78	78	1
PKCβII(h)	102	100	82	75	3
PKCγ(h)	94	101	89	79	6
PKCδ(h)	100	101	101	90	61
PKCε(h)	102	98	79	59	23
PKCη(h)	105	101	103	98	45

[0666]

	MMI-0100 (SEQ ID NO: 1) (100 μM)	MMI-0200 (SEQ ID NO: 19) (100 μM)	MMI-0300 (SEQ ID NO: 3) (100 μM)	MMI-0400 (SEQ ID NO: 4) (100 μM)	MMI-0500 (SEQ ID NO: 7) (100 μM)
PKCι(h)	110	97	68	46	7
PKCμ(h)	79	73	22	14	10
PKCθ(h)	102	101	88	76	62
PKCζ(h)	82	98	81	75	7
PKD2(h)	84	78	33	25	10
PKG1α(h)	82	70	64	58	25
PKG1β(h)	71	57	50	53	24
Plk1(h)	109	128	115	119	104
Plk3(h)	107	107	127	129	122
PRAK(h)	159	115	128	118	95
PRK2(h)	72	74	33	27	7
PrKX(h)	84	112	61	76	57
PTK5(h)	135	108	132	129	96
Pyk2(h)	113	127	47	34	46
Ret(h)	108	96	140	145	174
Ret (V804L)(h)	113	100	79	73	20
Ret(V804M)(h)	92	105	95	87	36
RIPK2(h)	92	98	97	98	30
ROCK-I(h)	99	117	79	73	17
ROCK-II(h)	102	85	74	77	2
Ron(h)	117	120	93	79	46
Ros(h)	107	86	95	99	150
Rse(h)	109	88	88	89	63
Rsk1(h)	86	102	46	54	34
Rsk2(h)	65	101	51	38	14
Rsk3(h)	76	109	76	71	23
Rsk4(h)	99	125	90	91	29
SAPK2a(h)	110	107	90	85	52
SAPK2a(T106M)(h)	101	100	97	99	32
SAPK2b(h)	99	95	81	82	42
SAPK3(h)	106	97	84	79	24
SAPK4(h)	98	106	96	91	48
SGK(h)	128	115	48	54	2
SGK2(h)	103	119	56	98	-1
SGK3(h)	95	58	10	8	-3
SIK(h)	113	102	66	68	40
Snk(h)	94	109	114	131	122
Src(1-530)(h)	95	75	23	19	21
Src(T341M)(h)	98	56	70	76	59
SRPK1(h)	69	93	90	96	80
SRPK2(h)	92	100	106	97	80
STK33(h)	99	98	45	52	16
Syk(h)	45	36	24	9	5
TAK1(h)	116	124	122	177	N/D
TAO1(h)	99	105	82	73	24

[0667]

	MMI-0100 (SEQ ID NO: 1) (100 μM)	MMI-0200 (SEQ ID NO: 19) (100 μM)	MMI-0300 (SEQ ID NO: 3) (100 μM)	MMI-0400 (SEQ ID NO: 4) (100 μM)	MMI-0500 (SEQ ID NO: 7) (100 μM)
TAO2(h)	95	93	70	74	15
TAO3(h)	45	102	77	67	12
TBK1(h)	106	98	37	39	16
활성화된 Tec(h)	100	77	56	29	33
Tie2(h)	28	53	26	21	22
Tie2(R849W)(h)	102	89	117	108	106
Tie2(Y897S)(h)	99	85	83	87	80
TLK2(h)	113	129	114	151	133
TrkA(h)	74	N/D	25	17	24
TrkB(h)	4	7	5	8	12
TSSK1(h)	99	98	79	79	46
TSSK2(h)	107	91	98	94	92
Txk(h)	87	98	48	37	10
ULK2(h)	123	132	122	131	124
ULK3(h)	142	164	167	147	177
WNK2(h)	95	94	64	54	8
WNK3(h)	100	97	77	74	9
VRK2(h)	112	109	161	185	169
Yes(h)	49	93	67	14	N/D
ZAP-70(h)	79	58	75	33	1
ZIPK(h)	80	67	28	13	1

N/D : % 활성은 이중으로 결정될 수 없었음.

MMI-0100: YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1)

MMI-0200: YARAAARQARAKALNRQLGVA (SEQ ID NO: 19)

MMI-0300: FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3)

MMI-0400: KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4)

MMI-0500: HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7)

[0668]

[0669] **실시예 2. MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물의 제형**

[0670] 일부 구체예에 따라, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물을 분무 건조, 미분화(예를 들어, 제트-밀링)를 통한 동결건조된 분말, 또는 네뷸라이제이션을 위한 액체 제형으로 제형화시켰다.

[0671] **분무 건조**

[0672] 일부 구체예에서, 분무 건조는 하기 요인의 고려하에서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물을 제조하는데 이용하였다:

[0673] (a) 단백질 및 펩티드는 변성, 즉, 3차 및 때때로 이차 구조로 붕괴하기 쉽고;

[0674] (b) 변성은 가역적이거나 비가역적일 수 있고, 다양한 조건, 예를 들어, 온도의 증가, 온도의 감소, 극도의 pH, 용매의 첨가, 압력, 및 전단 변성(이는 미분화에 적용됨)에 의해 야기될 수 있으며;

[0675] (c) 변성된 단백질은 덜 활성이고, 치료적이지 않고, 때때로 완전히 비활성이며;

[0676] (d) 분무 건조는 상기 무정형의 큰 분자를 가공 파라미터에 의해 조절되는 특정 입자 크기 분포를 갖는 분리된 구상 입자로 변화시킬 수 있고; 분무 건조된 입자는 매우 구상이거나, 도넛 형태일 수 있고, 통상적으로 공동이며, 이는 5 ㎛를 초과하는 입자가 여전히 호흡가능하나, 폐에서의 청소 메커니즘에 대해 내성일 수 있음을 의미하며;

[0677] (e) 부형제와 함께 또는 부형제 없이 분무 건조는 일반적으로 단백질의 안정성을 개선시킨다.

[0678] MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물의 동결건조된 제형을 펩티드 안정성의 보호를 보장하기 위해 분무 건조 방법과의 잠재적 상승작용(예를 들어, 최적 수분 수준 완충액 농도/pH, 부형제 선택 등의 매칭)에 대해 평가하였다.

[0679] 최초 분무 건조 수행은 분무 건조 작업에 대한 공정 파라미터를 규정하는 목적을 갖는 상호 동의된 허용 기준을 목표로 하였다. 흡입 생성물에 대해, 입자 크기는 중요한 기준으로 간주된다. 관심 영역(타입 II)에서의 폐포

침착에 대해, 1-5 마이크론의 공기역학 중량 평균 지름(MMAD)이 일반적으로 폐포 공간 내의 주변 침착에 대해 적합한 것으로 허용된다(Heyder, J. Proc Am Thorac Soc, 1(4): 315-320, 2004, 참조로서 본원에 포함됨). 1-3 마이크론의 MMAD가 분무 건조 방법을 위한 요망되는 시작 표적 입자 크기인 것이 다른 연구에서 제안되었다. MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)에 대한 가능한 생체공간(biospace) 표적은 폐포 영역이므로, 폐포 공간으로의 침착을 보장하기 위해 약 2 마이크론 범위 내의 MMAD가 먼저 표적화된다.

[0680] 허용 기준은 (1) 입자 크기(즉, 약 2 ㎛의 D_{90}); (2) 수분 수준(즉, 3% w/w 미만의 수분); (3) 분말 밀도; 및 (4) 표면 모양(구상, 거친 모양, 도넛형)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0681] 이후, 방법 설계 실험을, 예를 들어, (1) 입구 압력 및 건조 온도; (2) 공급원료 농도 및 페더레이트(federate); 및 (3) 펩티드/부형제 비(부형제는, 예를 들어, 완충제 염 및 단당류임)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 분무 건조 방법 파라미터를 최적화시키기 위해 수행하였다.

[0682] **실시예 3. 지속 에어로졸 성능 평가를 위한 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 배치의 생성**

[0683] 에어로졸 성능 평가를 위한 물질을 생성시키기 위해 상기 기재된 규정된 방법 파라미터에서의 2-3회의 분무 건조 작업을 수행하였다.

[0684] 분무-건조된 분말이 흡입기, 비제한적인 예로, MicroDose 흡입기로부터의 전달에 매우 적합하다. MicroDose는 통상적으로 순수 분무-건조된 분말 뿐만 아니라 공동-분무-건조된 블렌드 둘 모두에 대해 상기 제형화 접근법을 이용하여 높은 방출 용량, 및 높은 미세 입자 분획 및 용량 둘 모두를 달성한다. 분무-건조 인슐린에 대한 예시적 에어로졸 성능이 **도 1 및 2**에 제시된다.

[0685] 건조 미분화는 분무-건조와 대조적으로 폐 전달을 위한 소분자에 대해 바람직한 분말 생성 방법이나, 이는 높은 전단력을 이용하는 스트레스가 많은 방법이다. 높은 전단력의 사용은 단백질 및 펩티드의 분쇄를 초래할 수 있으므로, 큰 분자에 대해서는 건조 미분화가 통상적으로 사용되지 않는다. 또한, 용량 크기가 적은 경우, 유동성을 개선시키고, 충전 작업에서 분말의 정확한 측정을 가능케 하기 위해 벌킹 작용제가 필요하다. 주요 부형제이자, 상기 목적을 위해 폐 전달에 대해 승인된 유일한 부형제 중 하나는 락토스이며, 락토스는 특정 펩티드와 양립되지 않음에 따라 상기 락토스는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 또는 이의 기능성 동등물과의 화학적 양립성에 대해 시험될 필요가 있을 수 있다.

[0686] 미분화 방법은 상당히 간단하며, 당 분야에 널리 공지되어 있다. 간단히, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물의 동결건조된 건조 분말은 규정된 표적 입자 크기 분포(즉, MMAD, D10, D50, D90)가 달성될때까지 밀링 단계를 통해 수행된다. 이러한 순수 미분화 분말을 미분화 후의 이의 활성을 보장하기 위해 효능에 대해 시험하고, 흡입기로부터의 전달에 대해 최적화시키고, 일차(열 밀봉된 수포) 패키징에서 이의 화학적 및 물리적 안정성을 시험하였다. 이후, 순수 분말을 표적에 대한 승인된 폐 락토스 등급의 우선 순위 선택과 블렌딩시키고, 블렌드 균질성에 대해 시험하고, 동일 흡입기 최적화 및 안정화 시험을 통해 수행하였다.

[0687] **MicroDose 건조 분말 흡입기(DPI)**

[0688] 일부 구체예에 따르면, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물은 건조 분말 흡입기(DPI)를 이용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, MicroDose 건조 분말 흡입기(DPI)는 호흡 구동되고, 환자의 흡입 유량 및 부피와 독립적인 폐 전달의 높은 효율을 달성하는 '능동' 피에조(piezo) 구동 에어로졸 발생기를 갖는다. 효과적인 폐 전달을 위한 약 40-60 분당 리터(liters per minute, LPM) 유량의 확실하고 강한 흡입을 필요로 하는 '수동' DPI와는 달리, MicroDose DPI에 대해 요구되는 호흡 조작방법이 존재하지 않는데, 이는 상기 MicroDose DPI가 동등한 성능과 함께 10 LPM만큼 낮은 유량으로부터 90 LPM 유량까지의 매우 광범위한 유량에 걸쳐 효과적으로 전달할 수 있기 때문이다(**도 3 및 4**의 성능 예 참조).

[0689] 일부 다른 구체예에 따르면, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물은 상시 호흡(tidal breathing) 적용, 예를 들어, '건조 분말 네뷸라이저(DPN)'를 이용하여 투여될 수 있다. DPN은 성인 IPF 환자에서 예상되는 것보다 훨씬 더 도전적인 조건인 2의 분당 리터(LPM)만큼 낮은 유발, 5 내지 15 LPM의 예상 피크 유량 및 30 ㎖만큼 낮은 상시 호흡량으로 흡입 상시 호흡에 동기화된 건조 분말 용량을 전달한다. 이러한 신규한 DPN은 2011년 11월의 이의 첫번째 연구의 완료와 함께 성인에서 이의 두번째 임상 시험이 성공적으로 완료되었다. 이들 결과는 URL "clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489306?spons=Microdose&rank=1"의 월드 와이드 웹(www)의 인터넷을 통해 접근가능하다.

[0690] MicroDose 전자 흡입기 시스템은 극도로 유연성이 있는 제형이며, 분무 건조된 약물 생성물을 이용하여 특히 높은 효율로 상기 둘 모두의 제형 양식을 정확하고 효율적으로 전달할 수 있고, 30개의 크고 작은 분자와 상기 성능이 밝혀졌다. 일차 패키징 내의 분무-건조된 인슐린은, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 지속될 수 있다. 분무-건조된 펩티드 및 미분화된 소분자 둘 모두에 대한 전달 성능의 예는 **도 5-8**에 제시된다.

[0691] 폐 막에 대한 건조 분말 제형의 효과, 예를 들어, 민감화에 대해, 특히 낮은 분말 로드(<4-5 ㎎)에서의 건조 분말 전달은 폐 막에 영향을 미치거나, 민감화가 활성 분자의 고유의 특성(본 발명자는 동물 연구에서 이를 관찰한 바 없음)이 아닌 한 민감화(기침 등)를 야기시킬 가능성이 낮다. 우수한 폐 생체적합성으로 폐적으로 이미 승인된 부형제가 선택되고, 이는 매우 적은 양(즉, 낮은 ㎎ 범위)으로 존재한다. 예를 들어, 적은 양의 만니톨이 효과를 가질 가능성은 없다.

[0692] **액체 네뷸라이제이션**

[0693] 대안적으로, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 또는 이의 기능성 동등물은 액체 네뷸라이제이션을 통해 전달될 수 있다. 이전의 전임상 연구에서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)은 동물 사용에 적합된 AeroGen® 네뷸라이저 시스템을 통해 설치류에 전달될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0694] 블레오마이신 동물 모델 효능 실험에서 손상된 폐에 긍정적으로 영향을 미치기 위해 전달되는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 능력을 명확히 교시하기 위해, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 용액을 효과적으로 에어로졸화시켰다. 국소 폐 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 투여를 Aerogen®(www.aerogen.com)에 의해 설계되고 제조된 설치류 네뷸라이저 장치를 통해 달성하였다. Aeroneb® Lab Micropump 네뷸라이저는 전임상 에어로졸 연구 및 흡입 연구에서 사용하기 위해 고효율 에어로졸화 기술을 이용하였고, 이는 전임상 제품 개발과 임상 제품 개발 사이의 가치있는 연관성을 제공한다. 유량은 > 0.3 ㎖/분이었고, 가장 깊은 폐포로의 분포와 함께 2 ㎜-크기의 입자를 전달하도록 설계하였다. 네뷸라이제이션된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 효능 및 폐를 통한 세포 흡수가 폐섬유증의 블레오마이신 마우스 모델에서 입증되었다(**도 16** 참조). 국소화된 임상적으로 관련된 흡입된 투여는 MK2 활성화를 약화시키는데 있어서 통상적인 전신 주사만큼 효과가 있었다.

[0695] **실시예 4. 특발성 폐섬유증(IPF)을 갖는 환자의 폐의 섬유화 병변에서 증가되는 활성화된 MK2의 수준**

[0696] 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK)-활성화 단백질 키나제 2(MK2)는 p38MAPK-α 및 β에 의한 스트레스 후에 활성화된다. p38MAPK의 상기 두 아이소형은 MK2의 카르복시 말단 내의 기본적인 도킹 모티프에 결합하고, 이는 이후에 이의 조절 부위를 인산화시킨다. 활성화의 결과로서, MK2는 핵으로부터 세포질로 유출되고, 상기 구획에 활성 p38 MAPK를 공동-수송한다. MK2는 p38MAPK 국소화를 안정화시키고, 이는 분화, 이동 및 사이토카인 생성에 필수적이다(Kotlyarov, A., Mol Cell Biol. 22(13): 4827-4835, 2002).

[0697] 따라서, p38MAPK-MK2 신호전달 경로가 IPF에 걸린 폐에서 활성화되는지의 여부를 시험하기 위해, 정상 및 IPF 환자로부터 수득된 폐 절편을 MK2의 활성화된 형태에 대한 포스포-특이적 항체(항-포스포-Thr^{334}-MAPKAPK2)를 이용하여 염색하였다. 정상 폐 및 IPF 폐 조직을 DAB를 이용하여 면역염색시키고, 핵을 헤마톡실린으로 대조염색시켰다. **도 9**에 제시된 바와 같이, 활성화된 MK2의 증가된 발현이 정상 폐 생검 조직에 비해 IPF를 갖는 환자로부터 유래된 폐 조직 체외이식편으로부터의 섬유화 병소 내의 세포에서 관찰되었다(좌측). 상기 결과는 IPF 환자의 폐에서의 섬유증 형성이 p38MAPK-MK2 신호전달 경로의 이상 활성화를 특징으로 함을 암시한다.

[0698] **실시예 5. 마우스에서의 블레오마이신-유발 폐섬유증에 대해 보호하는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 네뷸라이제이션 투여 및 전신 투여.**

[0699] 특발성 폐섬유증(IPF)의 특징 중 하나는 중간엽 세포의 활성화 및 기질, 특별히 콜라겐의 과다 침착이다. 결과로서 발생된 폐 내의 콜라겐의 축적은, 가장 특히 폐 내의 콜라겐으로부터 거의 대부분 유래되고, 이에 따라 전체 폐 콜라겐 함량에 대한 대용물로 작용하는 하이드록시프롤린의 축적을 통해 조직학적 및 생화학적 기술 둘 모두로 측정될 수 있다(Umezawa H. et al., Cancer, 20(5):891-895, 1967).

[0700] 따라서, 폐섬유증 치료에 대한 MMI-0100 펩티드(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 치료 효능을 예방 또는 섬유화전 단계 동안 전신적(복막내) 또는 국소적(네뷸라이제이션된 투여를 통함)으로 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 펩티드를 전달(즉, 블레오마이신 손상 7일 후에 시작하는 약물 투여; **도 10** 참조)하고, 블레오마이신 마우스에서 섬유증의 지표로서 콜라겐의 수준을 측정함으로써 블레오마이신-유발 폐섬유증의 마우스 모델을 이용하여 평가하였다.

[0701] 간단히, 마우스의 폐 내의 섬유화 반점을 C57BL/6 마우스에 약 0.025U의 블레오마이신(PBS에 용해됨)을 기관내 전달함으로써 유도하였다. 예방/섬유화전 단계에서 블레오마이신-손상된 폐의 치료에서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 효능을 시험하기 위해, 블레오마이신 전단 7일 후(염증이 가라앉고, 섬유화 메커니즘이 활성화되는 경우)에 시작하여 블레오마이신 전달 21일 후(유의한 섬유증이 관찰되는 경우)까지 복막내 또는 네뷸라이제이션을 통해 대조군(PBS) 또는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)를 매일 투여하였다(**도 10**). 블레오마이신 전달 21일 후에, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 또는 대조군(PBS)으로 처리된 블레오마이신 마우스로부터의 폐 조직을 분리시키고, 고정시키고, 파라핀에 포매시키고, 염색을 위해 절편화시켰다. 간단히, 마우스를 소듐 펜토바르비탈 주사(120 mg/kg)로 희생시키고, 흉강을 개방시켰다. 우측 주 기관지를 결찰시키고, 우측 폐를 제거하였다. 기관에 관삽입하고, 좌측 폐를 21cm H_2O 압력에서 4% 포름알데하이드로 관류시켰다. 이후, 조직 블록을 파라핀에 포매시키고, 4-mm 절편을 제조하고, 헤마톡실린 및 에오신(H&E; 병리학적 시험용) 또는 마송 트리크롬(콜라겐 염색용)으로 염색하였다.

[0702] **도 11**에 제시된 바와 같이, PBS-처리된 마우스로부터의 폐 절편은 정상 폐 구조(NL) 및 기도(AW)를 나타내었다. 대조적으로, 블레오마이신 마우스로부터의 폐 절편(21일)은 IPF 환자에서 발견되는 것을 생각나게 하는 것인 폐 조직에서의 섬유화 병소(FF)의 형성(**상부 패널**; 헤마톡실린 & 에오신(H&E) 염색) 및 콜라겐의 증가된 축적(**하부 패널** 내의 화살표; 마송 트리크롬 염색)과 함께 협소화된 기도(AW) 구조를 나타내었다. 그러나, 네뷸라이제이션 또는 복막내를 통한 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 투여는 블레오마이신 마우스의 폐에서 섬유화 반점 형성의 발생을 현저히 감소시켰고(**상부 패널**, MMI-0100(NEB) 및 MMI-0100(IP)), 콜라겐 축적을 감소시켰다(**하부 패널**, MMI-0100(NEB) 및 MMI-0100(IP)).

[0703] 다음으로, 블레오마이신-손상된 마우스의 폐 내의 전체 콜라겐 수준(**도 12**)을 하이드록시프롤린 농도로부터의 콜라겐에 대해 일정한 변환 인자(7.5)를 계산함으로써 정량적으로 분석하였다(Neuman R. and Logan M, *J Biol Chem.*, 186(2):549-56, 1950, 참조로서 포함됨). **도 12**에 제시된 바와 같이, 염증후/섬유화전 단계 동안 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 네뷸라이제이션(BLEO+NEBULIZED) 및 전신(BLEO+IP) 투여 둘 모두는 블레오마이신 대조군에 비해 콜라겐 침착을 현저히 감소시켰다.

[0704] **실시예 6. 특발성 폐섬유증 예방 모델에서의 MK2 펩티드 억제제의 용량-반응 데이터**

[0705] 다음으로, 콜라겐 침착에 대한 MK2 펩티드 억제제의 증가하는 용량의 효과를 특발성 폐섬유증의 블레오마이신 마우스 모델(예방 모델)을 이용하여 생체내에서 시험하였다. 간단히, C57-BL/6 마우스를 0일에 블레오마이신 손상에 적용시켰다. 7일에 시작하고 21일까지 지속적으로, 복막내(IP) 주사를 통해 매일 마우스에 25, 50 또는 75 μg/kg의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 또는 MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19)을 투여하였다. **도 13**에 제시되는 바와 같이, 마송 블루 트리크롬 염색은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)으로 처리된 블레오마이신 손상된 마우스의 폐에서 콜라겐 수준의 감소를 나타내었고, 이는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)가 용량-의존 방식으로 블레오마이신 손상으로 인해 폐에서 섬유증을 보호할 수 있음을 암시한다. 이들 데이터는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)이 높은 용량에서도 섬유보호 화합물로서의 이의 잠재성을 보유함을 암시한다.

[0706] 대조적으로, MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19)을 이용한 블레오마이신 손상된 마우스의 처리는 시험된 용량에서 폐 내의 콜라겐 침착을 감소시키지 않았고, 오히려 증가시켰다. 그러나, 이러한 결과는 악화된 섬유증 표현형을 나타낸 모든 MK2 활성이 제거된 MK2 넉아웃 마우스 및 MK2 -/- 마우스 배아 섬유모세포(MEF)를 포함하는 이전 연구와 일치한다(Liu et al., Am J Respir Cell Mol Biol, 37: 507-517, 2007).

[0707] 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 상기 결과는 (1) 기재된 본 발명의 MK2 억제 펩티드가 특정 그룹의 키나제에 대해 일정 스펙트럼의 억제 활성을 나타낼 수 있고; (2) MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19)가 MK2 및 다른 키나제를 차별적으로 억제할 수 있고, 이는 적용되는 용량에 따라 억제 활성의 상기 스펙트럼에 기여하고; (3) 근섬유모세포 형성 및/또는 이동이 또한 활성 손상의 복구 단계가 아니라 섬유증의 복구 단계의 일부일 수 있고; (4) 따라서, 특정 수준의 MK2 활성이 상기 과정이 발생하는데 필요한 것을 암시한다(Liu et al., Am J Respir Cell Mol Biol, 37: 507-517, 2007).

[0708] 또한, 기재된 본 발명의 MK2 억제 펩티드를 MK2 다운스트림 표적 HSPB1의 기질 결합 부위로부터 유도시켰다. 따라서, 이들은 HSPB1에 대한 MK2의 키나제 활성을 경쟁적으로 억제할 수 있다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 섬유증에 대한 MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19)의 차별적 효과는 이의 서열

차이, HSPB1 결합 부위에 대한 이의 상동성, 별개의 표적 단백질 결합 부위에 대한 MK2 키나제 활성의 이의 차별적 억제, 또는 이들의 조합에 기인될 수 있다.

[0709] **실시예 7. 특발성 폐섬유증 예방 모델에서 전신 T-세포 활성화를 효과적으로 차단하는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 투여**

[0710] 최근의 연구는 블레오마이신-유발 섬유증에서 T 림프구에 대한 중요한 역할을 강조하였다(Wilson, M. et al., *The Journal of Experimental Medicine*, 207(3): 535-552, 2010). 따라서, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)로 처리된 블레오마이신 손상된 마우스에서 비장(범) T 세포의 기능적 역할을 연구하기 위해, 자가 혼합된 림프구 반응(MLR)을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다(Wilkes, D. et al., *Journal of Leukocyte Biology*, 64(5):578-586, 1998, 본원에 참조로서 포함됨). 특히, C57BL/6 T 림프구에서 증식을 유도하는 C57BL/6 정제된 항원-제시 세포의 능력을 본 검정에서 시험하였다.

[0711] C57-BL/6 마우스를 0일에 블레오마이신 손상에 적용시켰다. 7일에, 마우스에 복막내(IP) 주사 또는 네뷸라이저(NEB)에 의해 21일까지 50 ㎍/kg/일의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)을 매일 투여하였다. 비장 T 세포를 분리시키고, 단독으로 또는 자가 항원 제시 세포(C57-BL/6 마우스로부터의 APC)의 존재하에서 배양하거나, 48시간 동안 CD3에 대한 항체(α-CD3)로 자극하였다. 이후, 세포를 16시간 동안 분쇄된 티미딘으로 방사선 표지시키고, 증식 속도에 대해 평가하였다.

[0712] **도 14**에 제시된 바와 같이, 처리와 상관 없이 T 세포 단독은 매우 낮은 증식 능력을 나타내었다. 그러나, T 세포가 자가 항원 제시 세포(즉, C57-BL/6 마우스로부터 분리된 APC)와 공동 배양되는 경우, 증식 능력은 대조군 마우스보다 블레오마이신-손상된 마우스에 대해 현저하게 높았다. 흥미롭게도, 항원 제시 세포의 존재하에서 관찰된 블레오마이신 처리된 마우스로부터의 T 세포의 증식은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 전신 투여에 의해 현저히 감소되었으나, 예상된 바와 같이 흡입 방식에 의해서는 감소되지 않았다. 이들 데이터는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)에 의한 비장 T 세포 활성화의 억제를 암시하고, 펩티드 MK2 억제제가 섬유-보호적임을 나타낸다.

[0713] T 세포의 가변성을 또한 세포를 α-CD3에 대한 항체, 폴리클로날 T 세포 활성제로 자극함으로써 확인하였다. α-CD3는 처리 그룹과 관계 없이 세포의 강한 증식을 유도하였다. 폴리클로날 활성제에 대한 증식 반응은 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 펩티드 억제제가 비장 T 세포의 기능적 특성에 영향을 미치지 않고, 상기 특정 용량에서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 투여를 이용하여 독성이 없음을 암시한다. 또한, 네뷸라이제이션된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)에 대한 비장 T 세포 반응의 결핍은 펩티드 전달의 상기 모드를 이용하여 적은 전신 분포가 발생하는 것을 암시한다.

[0714] **실시예 8. 섬유화후 단계에서의 블레오마이신 손상 폐를 보호하는 전신 또는 네뷸라이제이션된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 처리**

[0715] **도 10**에 도시된 바와 같이 임의의 개입의 효능을 시험하기 위해 섬유화전 단계에서 고전적 블레오마이신 모델이 문헌에서 널리 사용되었다. MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 네뷸라이제이션 및 전신 투여 둘 모두가 블레오마이신-유발 섬유증으로부터 폐를 현저하게 보호했으므로, 블레오마이신 손상 폐의 치료에서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 전신(복막내) 또는 국소(네뷸라이제이션) 투여의 효과를 폐가 현저하게 섬유화되는 시점인 14일에 시작되는 약물 개입을 이용하여 섬유화후 단계에서 추가로 시험하였다(**도 15**)(Pottier, N. et al., *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(11): 1098-1107, 2007, 참조로서 본원에 포함됨). IPF 환자의 폐가 이미 진단 시점에서 반흔형성되는 경우, 상기 모델에서 제시되는 반흔형성된 폐의 구조가 임상적으로 관련이 있다.

[0716] 더욱 특히, 폐 내의 섬유화 반점을 C57BL/6 마우스에 약 0.025 U의 블레오마이신(PBS에 용해됨)을 기관내 전달함으로써 유도하였다. 섬유화후 단계에서 블레오마이신-손상 폐의 치료에서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 효능을 시험하기 위해, PBS(대조군) 또는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)을 블레오마이신 전달 14일 후에 시작하여 블레오마이신 전달 28일 후까지 매일 복막내 또는 네뷸라이제이션을 통해 마우스에 투여하였다. 블레오마이신 전달 28일 후, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 또는 대조군(PBS)으로 처리된 블레오마이신 마우스의 폐 조직을 분리시키고, 고정시키고, 파라핀에 포매시키고, 염색을 위해 절편화시켰다. 마우스를 소듐 펜토바르비탈 주사(120 mg/kg)로 희생시키고, 흉강을 개방시켰다. 우측 주 기관지를 결찰시키고, 우측 폐를 제거하였다. 기관에 관삽입하고, 좌측 폐를 21cm H_2O 압력에서 4% 포름알데하이드로 관류시켰다. 이후, 조직 블록을 파라핀에 포매시키고, 4-mm 절편을 제조하고, 헤마톡실린 및 에오

신(H&E; 병리학적 시험용) 또는 마송 트리크롬(콜라겐 염색용)으로 염색하였다.

[0717] **도 16**에 제시된 바와 같이, 약물 투여 방식, 즉, 폐로 복막내 전달되거나 국소 적용되는지의 여부와 상관 없이, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 처리는 심각하게 반흔형성된 폐를 "구조"하였다. 폐 구조(헤마톡실린 & 에오신(H&E) 염색, 상부 패널) 및 콜라겐 분포(마송 블루 트리크롬 염색, 하부 패널)를 시험하기 위해 조직학적 평가를 이용하였다. 조직화학 결과는 블레오마이신-손상 폐가 심각하게 반흔형성되는 한편, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)-처리 마우스가 더욱 뚜렷한 폐 실질을 갖는 것을 나타낸다.

[0718] 다음으로, 콜라겐 침착을 전체 좌측 폐와 함께 표준 하이드록시프롤린 검정을 이용함으로써 정량적으로 결정하였다. 전체 콜라겐(가용성 및 불용성) 침착을 블레오마이신 손상 28일 후에 뮤린 폐에서 하이드록시프롤린 농도를 분석함으로써 평가하였다. MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA(SEQ ID NO:1))를 블레오마이신 손상 14일 후에 시작하여 복막내 주사(IP) 또는 네뷸라이저(NEB)에 의해 50 ㎍/kg/일의 용량으로 투여하였다.

[0719] **도 17**에 제시된 바와 같이, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)처리는 블레오마이신 손상 28일 후 및 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 처리의 개시에서 기준선에 비해 콜라겐 침착의 추가 진행을 현저하게 억제하였다. 이는 현재 문헌이 약물 개발에서 효과적인 예방을 나타내는 한편, IPF 환자가 진단되는 경우, 미리 존재하는 섬유증이 존재하므로 유의하다. 상기 결과는 또한 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)이 질병의 추가 진행을 효과적으로 정지시키거나 늦추고, 삶의 질을 개선시키는 잠재성을 갖고; 높은 용량으로 사용되고/되거나 보다 긴 처리 기간 동안 사용되는 경우 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 펩티드가 폐 조직학 및 생리학에서 더 큰 개선을 발생시킬 수 있고, 섬유증을 감소시킬 수 있는 것을 암시한다.

[0720] **실시예 9. 특발성 폐섬유증의 블레오마이신 마우스 모델에서 감소된 활성화 MK2와 서로 관련된 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 전신 또는 국소 투여**

[0721] 상기 논의된 바와 같이, 폐에서의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 및 이의 기능성 동등물의 주요 표적 중 하나는 MK2 키나제이며, 이는 병에 걸린 폐에서 염증 및 섬유화 반응을 유도한다. 따라서, 생체내에서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 효과를 추가로 확인하기 위해, 활성화된 MK2(포스포-Thr^{334}-MAPKAPK2)의 수준을 미처리된 블레오마이신 손상 마우스 뿐만 아니라 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)-처리 마우스에서 시험하였다.

[0722] 간단히, 0일에 C57-BL/6 마우스를 블레오마이신 손상에 적용시켰다. 14일에, 마우스에 블레오마이신 손상 28일 후까지 복막내(IP) 주사 또는 네뷸라이저(NEB)에 의해 매일 50 ㎍/kg의 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)을 투여하였다. 포르말린-고정 폐 조직 절편을 포스포-Thr^{334} MK2에 대해 면역염색하였다. 대조군 염색을 비오티닐화된 이차 IgG 항체로 염색하였다. 스트렙타비딘-컨쥬게이션된 호스라디쉬 퍼옥시다제를 기질로서 3,3'-디아미노벤지덴과 함께 사용하였고, 핵을 헤마톡실린으로 대조염색하였다. 블레오마이신 마우스는 가장 특히 현저한 콜라겐 침착의 영역에서 치료되지 않고 방치되는 경우 활성화된 MK2 존재(어두운 결절)에서 가시적인 증가를 나타낸 반면, MMI-0100로 처리된 마우스는 기도주위 및 혈관 영역 내에서 농축된 상기 분포를 갖는 정상 조직과 유사한 활성화된 MK2 존재를 나타내었다.

[0723] **도 18**에 제시된 바와 같이, 전달 방식, 즉, 전신 또는 국소 투여와 상관 없이, 대조군과 대조적으로, 네뷸라이제이션 또는 복막내 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 투여는 블레오마이신 마우스 모델에서 감소된 포스포-Thr^{334}-MAPKAPK2 염색(MK2의 활성화된 형태)와 관련이 있었다.

[0724] **실시예 10. 특발성 폐섬유증 치료 모델에서 염증성 사이토카인을 하향조절하는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)**

[0725] MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)가 폐에서 섬유증 형성을 억제할 수 있는 하나의 잠재적 메커니즘은 전염증성 사이토카인의 국소 농도를 감소시킴으로써, 이에 의해 단핵구의 동원 및 폐 내의 대식세포에 의한 이상 세포외 리모델링(예를 들어, 콜라겐 침착의 증가, 세포 부착 및 이동의 증가, 기질 분해의 감소)을 저지함에 의한 것이다. 상기 가능성을 조사하기 위해, 전염증성 사이토카인의 생성을 억제하는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1) 펩티드의 능력을 복막내 또는 네뷸라이제이션을 통한 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)을 이용한 처리 후에 인터루킨-6(IL-6) 및 종양 괴사 인자-알파(TNF-α) 수준에서의 변화를 측정함으로써 시험하였다.

[0726] 인터루킨-6(IL-6)은 주요 작용이 면역글로불린 합성의 향상, T 세포의 활성화, 및 급성기 단백질 합성의 조절을

포함하는 다기능성 사이토카인이다. 단핵구, 대식세포, 내피 세포, 및 섬유모세포를 포함하는 많은 다양한 유형의 세포가 IL-6을 생성시키는 것으로 공지되어 있고, 상기 세포에서의 IL-6 유전자의 발현은 다양한 유도인자에 의해 조절된다. 인터루킨-1β(IL-1β) 및 종양 괴사 인자(TNF-α)는 IL-6 유전자 발현의 2개의 중요한 공지된 유도인자이다. 다른 유도인자는 단백질 키나제 C의 활성제, 칼슘 이노포어 A23187, 및 세포내 사이클릭 AMP(cAMP) 수준의 상승을 야기시키는 다양한 작용제를 포함한다.

[0727] 종양 괴사 인자(TNF, TNF-α로도 언급됨)는 전신 염증과 관련된 사이토카인이고, 급성기 반응을 자극하는 사이토카인의 그룹의 일원이다. TNF-α가 세포 내부의 3개의 별개의 신호전달 경로, 즉, 1) NF-κB 경로, 2) MAPK 경로, 및 3) 사망 신호전달 경로를 통해 IL-6의 발현을 유도하는 것이 연구에서 밝혀졌다.

[0728] **도 20**에 제시된 바와 같이, 복막내(BLEO+MMI-0100(IP)) 또는 네뷸라이제이션(BLEO+MMI-0100(NEB)) MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 투여는 특발성 폐섬유증의 블레오마이신 마우스 모델에서 TNF-α(A, 상부 패널) 및 IL-6(B, 하부 패널) 둘 모두의 혈장 수준을 현저히 감소시켰다.

[0729] **실시예 11. 블레오마이신-손상으로 인해 현저히 반흔형성되는 뮤린 폐에서 근섬유모세포 활성화 축적을 효과적으로 차단하는 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 전신 또는 국소 투여.**

[0730] 특발성 폐섬유증(IPF)의 특징은 섬유화 병변에서의 근섬유모세포의 축적, 및 근섬유모세포 활성화에 대한 마커인 많은 알파-평활근 액틴(α-SMA)의 발현이다. 또한, 활성화된 근섬유모세포는 폐 실질의 경축 및 폐 기능의 악화를 부분적으로 담당한다.

[0731] 따라서, 블레오마이신-손상 폐에서의 α-SMA의 발현 수준을 전신적(복막내 투여를 통함) 또는 국소적(네뷸라이제이션을 통함)으로 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)으로 처리된 블레오마이신-손상 마우스의 폐에서 평가하였다. **도 21**에 제시된 바와 같이, α-SMA의 수준은 미처리된 블레오마이신-손상 폐에서 α-SMA의 수준에 비해 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)-처리된 폐에서 현저히 약화되었다.

[0732] **실시예 12. 시험관내에서 TGF-β1-유발 근섬유모세포 활성화를 조절하는데 있어서 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 용량 반응 연구**

[0733] 특발성 폐섬유증(IPF)의 주요 특징은 풍부한 양의 콜라겐, 섬유결합소 및 기질 금속단백분해효소를 포함하는 기질 단백질을 분비하는 활성화된 근섬유모세포와 함께 비정형 및 아폽토시스 상피 세포의 존재이다(Horowitz, J and Thannickal, V., *Treatments in Respiratory Medicine*, 5(5):325-42, 2006). 정상 상처 치유 과정하에서, 일시적인 기질이 일시적 스캐폴딩으로서 근섬유모세포에 의해 형성된다. 일시적 기질의 수축은 이후의 재상피화 및 결과로서 발생하는 상처 치유를 발생시킨다. 그러나, 활성화된 근섬유모세포가 아폽토시스에 대해 내성인 경우, 생성된 풍부한 콜라겐 침착은 기질의 안정화를 야기시킨다(Tomasek, J. et al., *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(5): 349-63, 2002). 저지되지 않은 근섬유모세포 증식, 활성화, 및 아폽토시스에 대한 내성의 최종-결과는 콜라겐 침착으로 인한 안정화된 기질을 갖는 섬유화 병소, 및 이에 따른 폐 구조의 종국적 왜곡을 발생시킨다(Yamashita, C. et al., *The American Journal of Pathology*, 179(4): 1733-45, 2011).

[0734] 따라서, 섬유모세포가 반흔 형성과 관련된 중요 세포이므로, 근섬유모세포 활성화에 대한 MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)의 효과를 TGF-β로 처리된 배양된 인간 태아 폐 섬유모세포(IMR-90 세포)에서의 α-평활근 액틴(α-SMA) 및 섬유결합소의 단백질 수준을 시험함으로써 평가하였다. **도 22** 및 **23**에 제시된 바와 같이, MMI-0100(YARAAARQARAKALARQLGVAA; SEQ ID NO:1)은 α-평활근 액틴(α-SMA)(**도 22**) 및 섬유결합소(**도 23**) 둘 모두의 수준에서의 감소에 의해 제시되는 바와 같이 용량-의존 방식으로 TGF-β에 의해 유도된 근섬유모세포 활성화를 효과적으로 방지하였다.

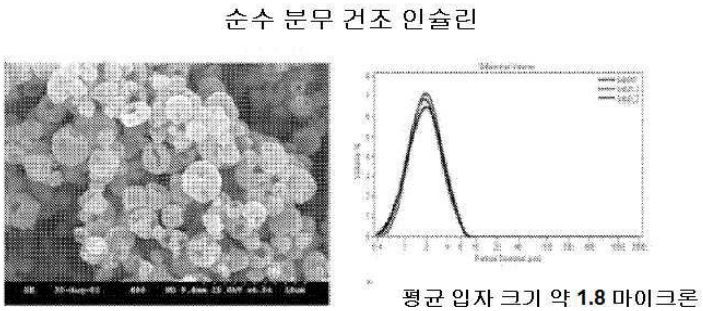
[0735] 대조적으로, 시험된 용량의 MMI-0200(YARAAARQARAKALNRQLGVA; SEQ ID NO:19)은 근섬유모세포 활성화 마커 α-평활근 액틴(**도 21**) 및 섬유결합소(**도 23**)의 단백질 수준에서의 변화 없음으로 나타나는 바와 같이 TGF-β-매개 근섬유모세포 활성화에 영향을 미치지 않았다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 상기 결과는 (1) 기재된 본 발명의 MK2 억제 펩티드가 특정 그룹의 키나제에 대해 일정 스펙트럼의 억제 활성을 나타낼 수 있고; (2) MMI-0100(SEQ ID NO:1) 및 MMI-0200(SEQ ID NO:19)이 MK2 및 다른 키나제를 차별적으로 억제할 수 있고, 이는 적용되는 용량에 따라 억제 활성의 상기 스펙트럼에 기여하고; (3) α-평활근 액틴을 조절하는 보상 경로가 존재할 수 있고; (4) 근섬유모세포 형성 및/또는 이동이 또한 활성 손상의 복구 단계가 아니라 섬유증의 복구 단계의 일부일 수 있고; (5) 따라서, 특정 수준의 MK2 활성이 상기 과정이 발생하는데 필요한 것을 암시한다(Liu et al., Am J Respir Cell Mol Biol, 37: 507-517, 2007).

[0736] 또한, 기재된 본 발명의 MK2 억제 펩티드는 MK2 다운스트림 표적 HSPB1의 기질 결합 부위로부터 유래되었다. 따라서, 이들은 HSPB1에 대한 MK2의 키나제 활성을 경쟁적으로 억제할 수 있다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 섬유증에 대한 MMI-0200(SEQ ID NO:19)의 차별적 효과는 이의 서열 차이, 이의 HSPB1 결합 부위에 대한 상동성, 및 별개의 표적 단백질 결합 부위에 대한 MK2 키나제 활성의 이의 차별적 억제에 기인될 수 있다.

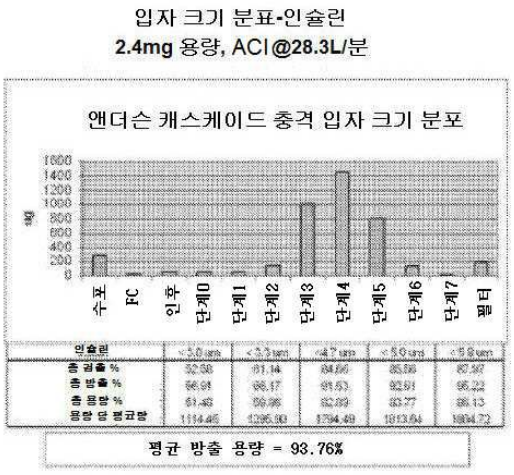
[0737] 기재된 본 발명은 이의 특정 구체예와 관련하여 기재되었으나, 본 발명의 진정한 사상 및 범위로부터 벗어남이 없이 다양한 변화가 이루어질 수 있고 등가물이 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 또한, 기재된 본 발명의 목적 사상 및 범위에 대해 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 방법, 방법의 단계 또는 단계들을 채택하기 위해 많은 변형이 이루어질 수 있다. 모든 상기 변형은 하기에 첨부된 청구항의 범위 내이다.

도면

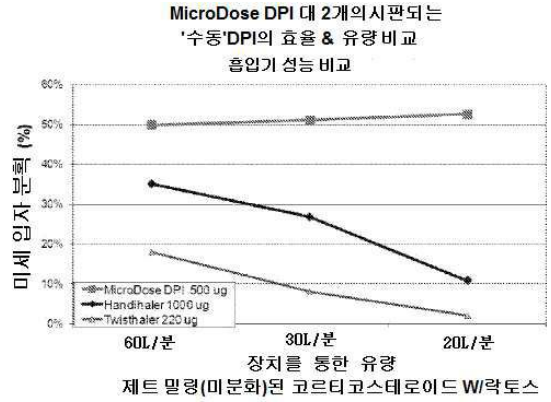
도면1



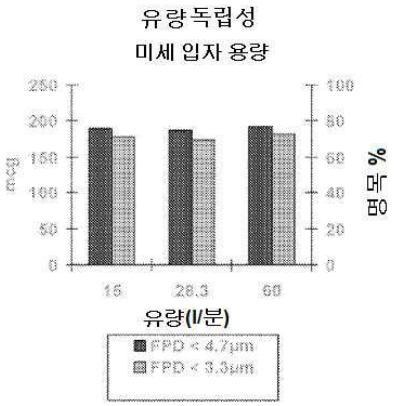
도면2



도면3



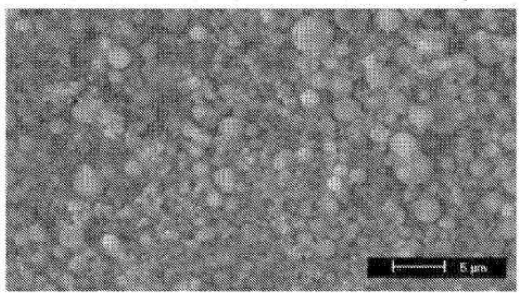
도면4



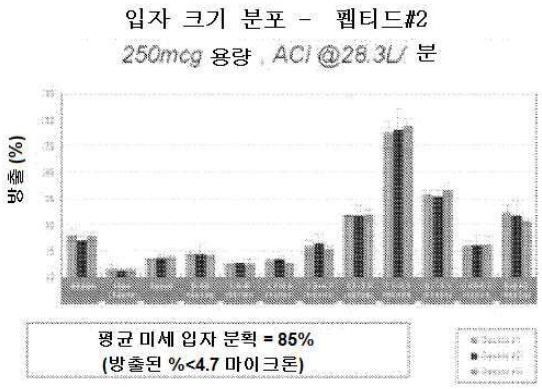
분무 - 건조 순수 펩티드 250mcg

도면5

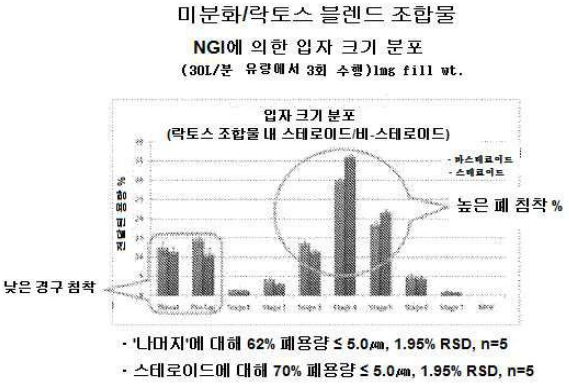
분무 - 건조 펩티드 #2 (인슐린이 아님)



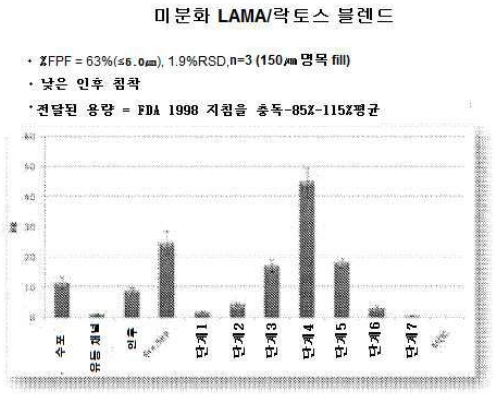
도면6


입자 크기 분포 - 펩티드#2
250mcg 용량 , ACI @28.3L/ 분
방출 (%)
평균 미세 입자 분획 = 85%
(방출된 %<4.7 마이크론)

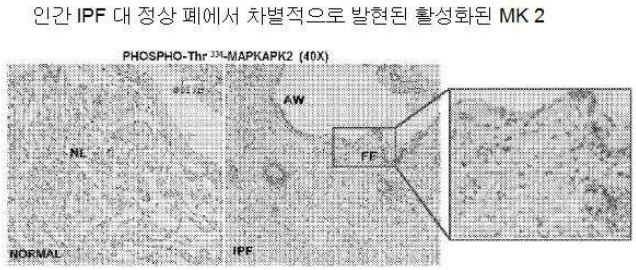
도면7


미분화/락토스 블렌드 조합물
NGI에 의한 입자 크기 분포
(30L/분 유량에서 3회 수행)1mg fill wt.
입자 크기 분포
(락토스 조합물 내 스테로이드/비-스테로이드)
높은 폐 침착 %
낮은 경구 침착
· '나머지'에 대해 62% 폐용량 ≤ 5.0㎛, 1.95% RSD, n=5
· 스테로이드에 대해 70% 폐용량 ≤ 5.0㎛, 1.95% RSD, n=5

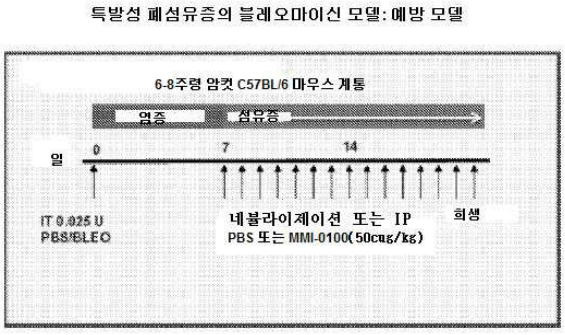
도면8


미분화 LAMA/락토스 블렌드
· %FPF = 63%(≤5.0㎛), 1.9%RSD,n=3 (150㎛ 명목 fill)
· 낮은 인후 침착
· 전달된 용량 = FDA 1998 지침을 충족-85%-115%평균
수포
입구
단계1
단계2
단계3
단계4
단계5
단계6
단계7

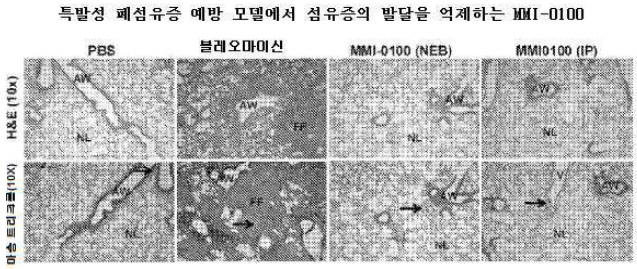
도면9



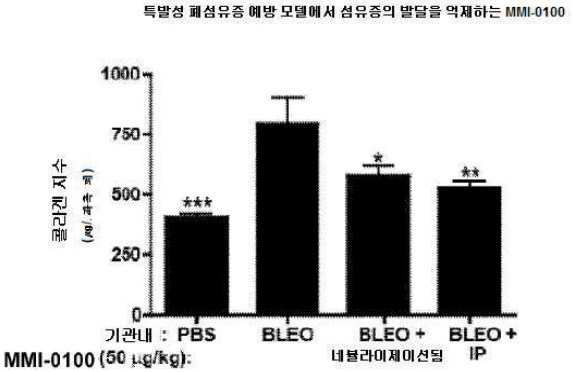
도면10



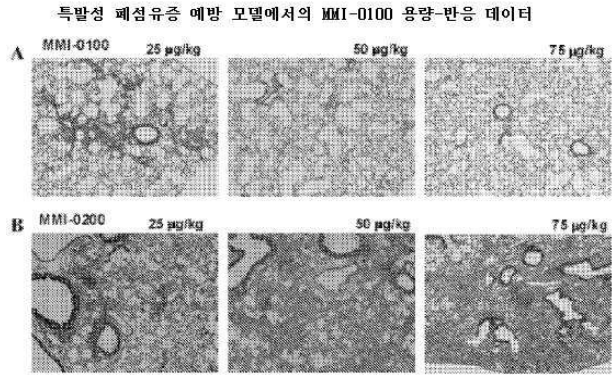
도면11



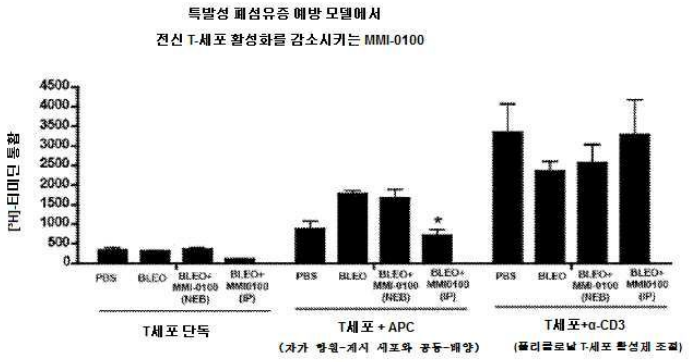
도면12



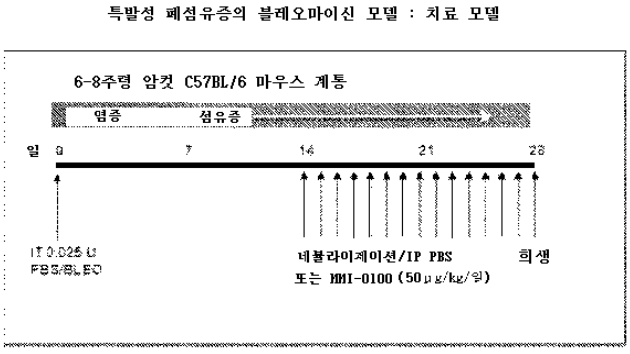
도면13



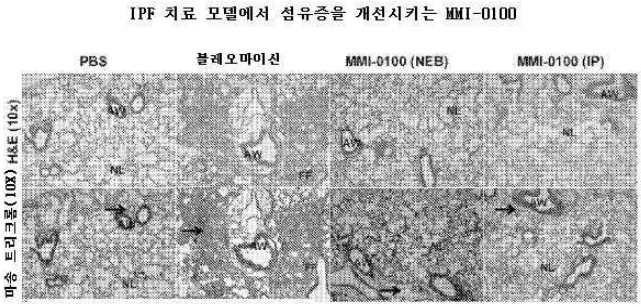
도면14



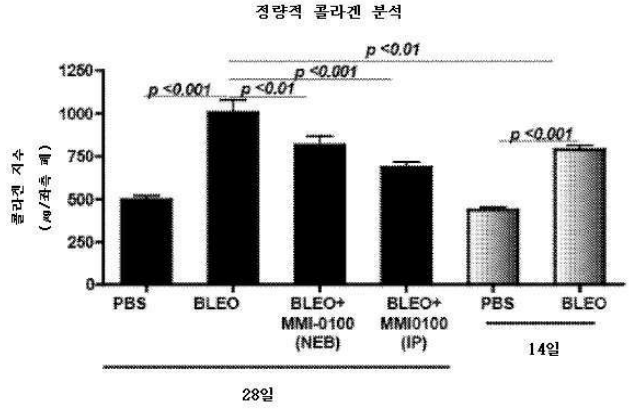
도면15



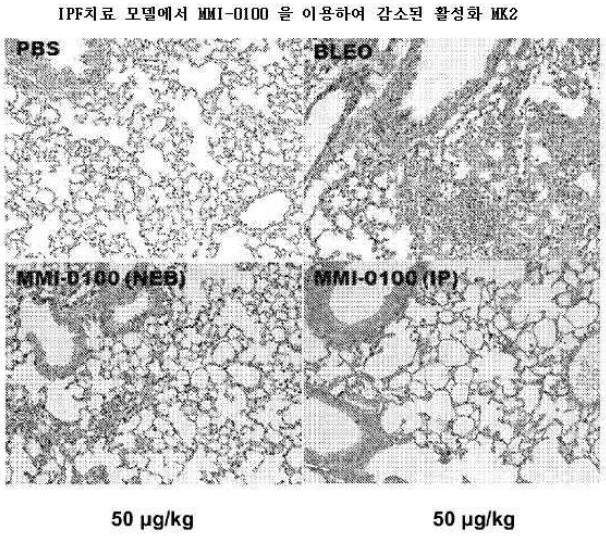
도면16



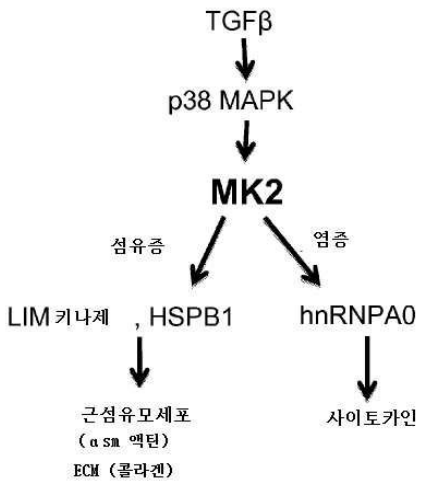
도면17



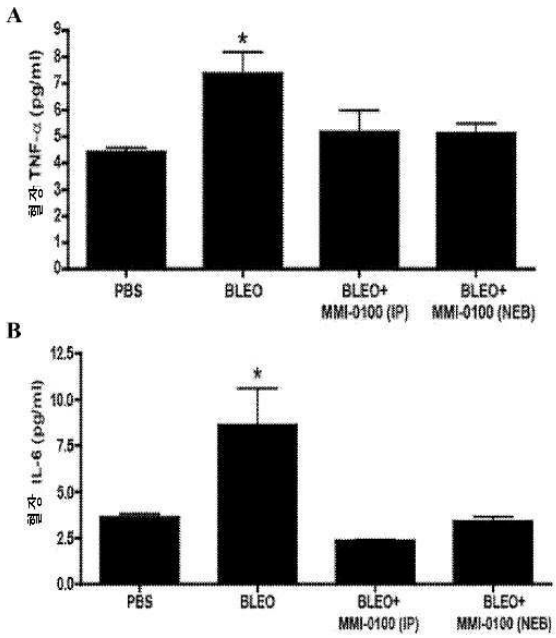
도면18



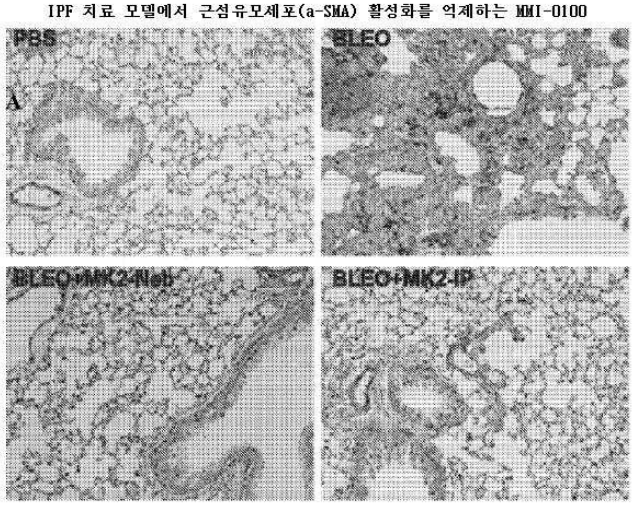
도면19


TGFβ
p38 MAPK
MK2
섬유증
염증
LIM 키나제
, HSPB1
hnRNPA0
근섬유모세포
(α sm 액틴)
ECM (콜라겐)
사이토카인

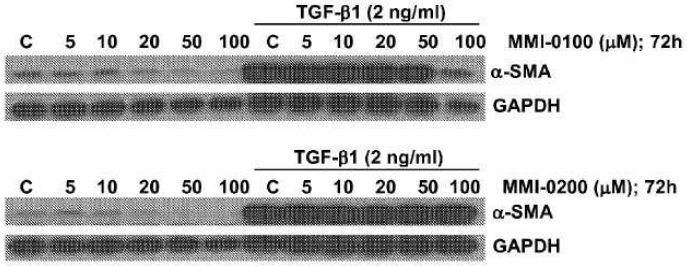
도면20


A
폐장 TNF-α (pg/ml)
PBS
BLEO
BLEO+ MMI-0100 (IP)
BLEO+ MMI-0100 (NEB)
B
폐장 IL-6 (pg/ml)
PBS
BLEO
BLEO+ MMI-0100 (IP)
BLEO+ MMI-0100 (NEB)

도면21



도면22



도면23

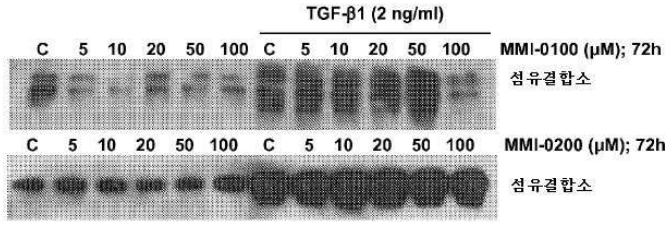
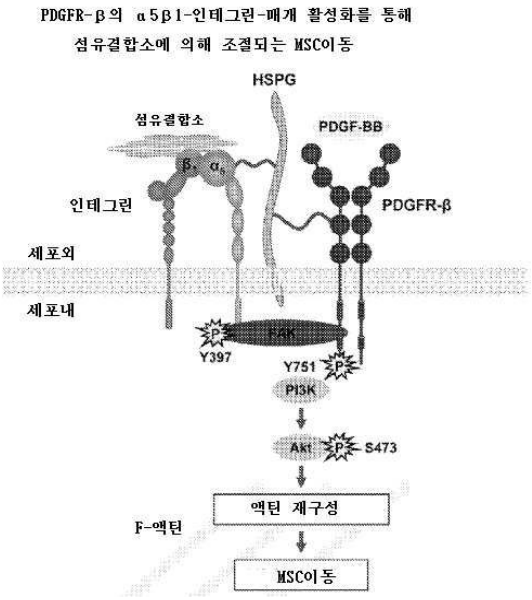
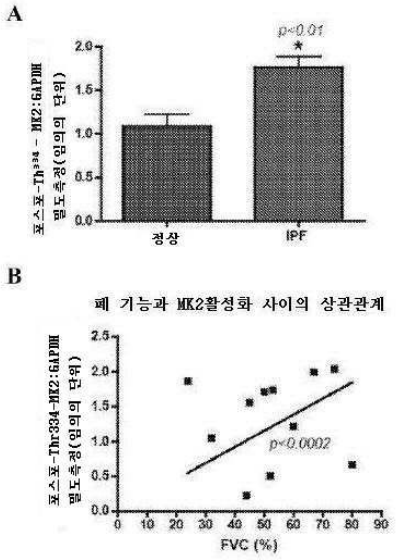


FIGURE 23

도면24



도면25



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Moerae Matrix, LLC

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DISEASES, CONDITIONS, OR PROCESSES CHARACTERIZED BY ABERRANT FIBROBLAST PROLIFERATION AND EXTRACELLULAR MATRIX DEPOSITION

<130> 117477.010802

<150> US 61/474,370

<151> 2011-04-12

<160> 25

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 1

Tyr Ala Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala Lys Ala Leu Ala Arg

1 5 10 15

Gln Leu Gly Val Ala Ala

20

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 2

Lys Ala Leu Ala Arg Gln Leu Gly Val Ala Ala

1 5 10

<210> 3

<211> 21

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 3

Phe Ala Lys Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Leu Ala Arg Gln

1 5 10 15

Leu Gly Val Ala Ala

20

<210> 4

<211> 23

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 4

Lys Ala Phe Ala Lys Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Leu Ala

1 5 10 15

Arg Gln Leu Gly Val Ala Ala

20

<210> 5

<211> 21

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 5

Tyr Ala Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala Lys Ala Leu Ala Arg

1 5 10 15

Gln Leu Ala Val Ala

20

<210> 6

<211> 21

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 6

Tyr Ala Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala Lys Ala Leu Ala Arg

1 5 10 15

Gln Leu Gly Val Ala

20

<210> 7

<211> 22

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 7

His Arg Arg Ile Lys Ala Trp Leu Lys Lys Ile Lys Ala Leu Ala Arg

1 5 10 15

Gln Leu Gly Val Ala Ala

20

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 8

Lys Ala Leu Ala Arg Gln Leu Ala Val Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 9

Lys Ala Leu Ala Arg Gln Leu Gly Val Ala

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 10

Lys Ala Leu Ala Arg Gln Leu Gly Val Ala Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 11

Tyr Ala Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala

1 5 10

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 12

Trp Leu Arg Arg Ile Lys Ala Trp Leu Arg Arg Ile Lys Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 13

Trp Leu Arg Arg Ile Lys Ala

1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 14

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 15

Trp Leu Arg Arg Ile Lys Ala Trp Leu Arg Arg Ile

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 16

Phe Ala Lys Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg

1 5 10

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 17

Lys Ala Phe Ala Lys Leu Ala Ala Arg Leu Tyr Arg

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 18

His Arg Arg Ile Lys Ala Trp Leu Lys Lys Ile

1 5 10

<210> 19

<211> 21

<212> PRT

<213>

Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 19

Tyr Ala Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala Lys Ala Leu Asn Arg

1 5 10 15

Gln Leu Gly Val Ala

20

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 20

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 21

Lys Lys Leu Asn Arg Thr Leu Ser Val Ala

1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 22

Lys Lys Lys Ala Leu Asn Arg Gln Leu Gly Val Ala Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(12)

<223> Wherein the "Xaa's" represent any amino acid and a sequence of amino acids with a length of 10 residues

<400> 23

Lys Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Arg Arg Lys

1 5 10 15

Lys

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<400> 24

Leu Leu Lys Arg Arg Lys Lys

1 5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mammalian

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Wherein the "Xaa" represents a bulky hydrophobic residue selected from the group consisting of Val, Ile, Leu, Met, and Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Wherein the "Xaa" represents any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Wherein the "Xaa's" represent any amino acid and a sequence of amino acids with a length of 2 residues

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Wherein the "Xaa" represents phosphorylated Ser or phosphorylated Thr

<400> 25

Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa

1 5