(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0060765
(43) 공개일자 2016년05월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/498 (2006.01) *A61K 31/538* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01) *G01N 33/50* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/498 (2013.01)
A61K 31/538 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7011914
(22) 출원일자(국제) 2014년10월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/060147
(87) 국제공개번호 WO 2015/054642
국제공개일자 2015년04월16일
(30) 우선권주장
61/890,041 2013년10월11일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
콘스텔레이션 파마슈티칼스, 인크.
미국 메사추세츠 02142 캠브리지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
(72) 발명자
알브레히트, 브라이언, 케이.
미국 02412 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
오디아, 제임스, 에드문드
미국 02142 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

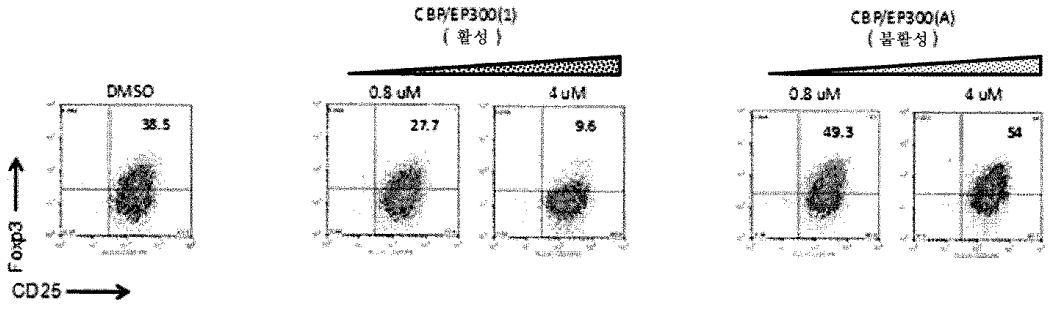
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **암 면역요법을 위한 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 암의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 38/16 (2013.01)
A61K 38/1709 (2013.01)
C07K 14/475 (2013.01)
G01N 33/5011 (2013.01)
G01N 2500/00 (2013.01)

(72) 발명자
벨론, 스티븐
미국 02142 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
코크란, 안드레아
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
코테, 알렉산드르
미국 02142 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
크로포드, 테리
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
포버, 벤자민
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
고쉬, 스리모이
미국 02142 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
하만지, 진-크리스토프
미국 02142 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
하치바실리오, 조르지아
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
자야람, 하리하란
미국 02142 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
킴, 정
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
로라, 조스, 엠.
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
매그누손, 스티븐
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
멜만, 이라
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
로메로, 에프., 안토니
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
테일러, 알렉산더, 엠.
미국 02142 매사추세츠주 캠브릿지 스위트 200 퍼스트 스트리트 215
추이, 빅키
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

명 세 서

청구범위

청구항 1

유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암의 치료 또는 진행 지연 방법.

청구항 2

유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 개체에서의 면역 기능의 강화 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 개체의 CD8 T 세포가 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 강화된 프라이밍, 활성화, 증식 및/또는 세포용해 활성을 가지는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, CD8 T 세포의 수가 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 상승되는 것인 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, CD8 T 세포가 항원-특이적 CD8 T 세포인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 상승된 T-세포 침윤 수준을 가지는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 증가된 종양내 Treg 세포 밀도와 연관되어 있는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 청신경종, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 T-세포 백혈병, 기저 세포 암종, 담관 암종, 방광암, 뇌암, 유방암, 기관지원성 암종, 자궁경부암, 연골육종, 척삭종, 융모막암종, 만성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 낭선암종, 미만성 대형 B-세포 림프종, 증식장애 변화, 배아성 암종, 자궁내막암, 내피육종, 상의세포종, 상피 암종, 적백혈병, 식도암, 에스트로겐-수용체 양성 유방암, 본태성 혈소판혈증, 유잉 종양, 섬유육종, 여포성 림프종, 배세포 고환암, 신경교종, 교모세포종, 신경교육종, 중쇄질환, 두경부 암, 혈관모세포종, 간세포암, 간세포성암, 호르몬 비감수성 전립선암, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 폐암, 림프관내피육종, 림프관육종, 림프모구성 백혈병, 림프종, T-세포 또는 B-세포 기원의 림프성 악성 종양, 수질성 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 중피종, 다발성 골수종, 골수 백혈병, 골수종, 점액육종, 신경모세포종, NUT 정중선 암종 (NMC), 비-소세포 폐암 (NSCLC), 핍지교종, 구강암, 골원성 육종, 난소암, 췌장암, 유두상 선암종, 유두상 암종, 송과체종, 진성 다혈구혈증, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 피지선 암종, 정상피종, 피부암, 소세포 폐 암종, 고형 종양 (암종 및 육종), 소세포 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 활막종, 한선 암종, 갑상선암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 고환 종양, 자궁암 및 윌름 종양에서 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 흑색종, NSCLC, 신장암, 난소암, 결장암, 췌장암, 간세포성암 또는 유방암인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 NSCLC, 난소암, 췌장암, 간세포성암 또는 유방암인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 흑색종, NSCLC 또는 신세포 암종인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제가 CBP를 억제하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제가 EP300을 억제하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Treg 기능을 억제하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, $CD8^+$ T 세포의 T 세포 소진을 감소시키는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제가 CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에는 결합하지 않는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 인간인 방법.

청구항 18

암의 요법 및/또는 치료를 포함한 의학적 치료 또는 진단에서 사용하기 위한 CBP/EP300 브로모도메인 억제제.

청구항 19

시험 화합물이 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 화합물인지 여부를 결정하며, 여기서 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 화합물인 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 포함하는, 항-암 화합물의 선택 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 시험 화합물이 CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에 결합하는지 여부를 결정하며, 여기서 CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에 결합하지 않는 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 시험 화합물이 Treg 기능을 억제하는지 여부를 결정하며, 여기서 Treg 기능을 억제하는 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 시험 화합물이 $CD8^+$ T 세포의 T 세포 소진을 감소시키는지 여부를 결정하며, 여기서 $CD8^+$ T 세포의 T 세포 소진을 감소시키는 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 추가적으로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **[관련 출원의 상호 참조]**

[0002] 본 출원은 2013년 10월 11일자 U.S. 가출원 제61/890,041호의 이익 및 우선권을 주장하며, 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] **[서열 목록]**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전문이 참조로 포함된다. 2014년 10월 10일자 작성된 상기 ASCII 사본 명칭은 01075.004WO1_SL.txt이고, 크기는 53,084 바이트이다.

[0005] **[기술 분야]**

[0006] 본 발명은 CBP/EP300 브로모도메인(bromodomain) 억제제의, 암의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 염색질은 염색체를 구성하는 DNA와 단백질의 복합 조합물이다. 이는 진핵 세포의 핵 내부에서 발견되는데, 이질염색질(heterochromatin) (응축) 및 진정염색질(euchromatin) (연장) 형태로 구분된다. 염색질의 주요 성분은 DNA 및 단백질이다. 히스톤은 염색질의 최고 단백질 성분으로서, 그 주위로 DNA가 권취되는 감개(spool)로 작용한다. 염색질의 기능은 세포에 적합한 더 작은 부피로 DNA를 패키징하고, 유사분열 및 감수분열을 가능케 하도록 DNA를 강화하며, 발현 및 DNA 복제를 제어하는 메카니즘으로 작용하는 것이다. 염색질 구조는 히스톤 단백질 특히 히스톤 H3 및 H4의, 통상 코어 뉴클레오솜 구조를 넘어 연장되는 "히스톤 꼬리(histone tail)" 내에서의 일련의 번역-후 변형에 의해 제어된다. 히스톤 꼬리는 단백질-단백질 상호작용에 대하여 자유로운 경향이 있어서, 번역-후 변형이 가장 쉬운 히스톤의 부분이기도 하다. 이러한 변형에는 아세틸화, 메틸화, 인산화, 유비퀴티닐화(ubiquitinylation), SUMO화(SUMOylation)가 포함된다. 이러한 후성유전학적 표시들은 히스톤 꼬리 내의 특정 잔기 상에 태그를 위치시킴으로써 후성적 코드를 형성하는 특정 효소에 의해 기록 및 삭제되며, 이 후성적 코드는 나중에 세포에 의해 해석되어 염색질 구조의 유전자 특이적 조절 및 그에 의한 전사가 가능하게 된다.

[0008] 모든 종류의 단백질들 중에서, 특히 히스톤이 번역-후 변형에 가장 감수성이다. 히스톤 변형은 특정 자극에 반응하여 첨가되거나 제거될 수 있기 때문에 동적이며, 이러한 변형은 염색질의 구조적 변화 및 유전자 전사에서의 변경 둘 다를 지시한다. 별개의 부류의 효소들, 즉 히스톤 아세틸트랜스퍼라제 (HAT) 및 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)는 특정 히스톤 리신 잔기를 아세틸화하거나 탈-아세틸화한다 (문헌 [Struhl K., *Genes Dev.*, 1989, 12, 5, 599-606]).

[0009] 히스톤의 공유 변형은 유전자 발현 조절의 기본적인 메카니즘이며, 진핵 세포에서 작용하는 주요 후성적 메카니즘들 중 하나이다 (문헌 [Kouzarides, *Cell*, 128, 693-705 (2007)]). 별개의 전사 상태들이 기본적인 세포 과정, 예컨대 세포 유형 특정화, 계통 수임(lineage commitment), 세포 활성화 및 세포 사멸을 규정하기 때문에, 그의 이상 조절은 일련의 질환에 있어서 핵심이 된다 (문헌 [Medzhitov *et al.*, *Nat. Rev. Immunol*, 9, 692-703 (2009)]; [Portela *et al.*, *Nat. Biotech.*, 28, 1057-1068 (2010)]). 유전자 발현의 후성적 조절의 기본적인 구성요소는 해당 변형에 결합하는 특수화된 모티프를 보유하는 단백질에 의한 히스톤 변형의 해석이다. 그 중, 브로모도메인은 아세틸화된 히스톤에 결합하도록 진화되었는데, 그렇게 함으로써 브로모도메인은 염색질 구조와 유전자 전사 사이의 기본적인 연결을 나타낸다 (문헌 [Fillipakoppoulos *et al.*, *Cell*, 149, 214-231 (2012)]).

[0010] 대략 110개 아미노산 길이인 브로모도메인은 많은 수의 염색질-연관 단백질에서 발견되며, 종종 다른 단백질 모티프에 인접하는 대략 70종의 인간 단백질에서 확인되어 있다 (문헌 [Jeanmougin F., *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, 1997, 22, 5, 151-153]; 및 [Tamkun J.W., *et al.*, *Cell*, 1992, 7, 3, 561-572]). 브로모도메인과 변형된 히스톤 사이의 상호작용은 염색질 구조 변화 및 유전자 조절의 기본이 되는 중요한 메카니즘일 수 있다. 브로모도메인-포함 단백질은 암, 염증 및 바이러스 복제를 비롯한 질환 과정들에 연루되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Prinjha *et al.*, *Trends Pharm. Sci.*, 33(3):146-153 (2012)] 및 [Muller *et al.*, *Expert Rev.*, 13(29):1-20 (September 2011)]을 참조하라.

[0011] 세포-유형 특이성 및 적합한 조직 기능성은 그의 환경에 의해 밀접하게 영향을 받는 별개의 전사 프로그램의 긴밀한 제어를 필요로 한다. 이와 같은 전사 항상성의 변경은 수많은 질환 상태, 가장 특히는 암, 면역-염증, 신

경학적 장애 및 대사 질환과 직접적으로 연관된다. 브로모도메인은 별개의 질환-연관 전사 경로들을 제어하는 작용을 하는 핵심 염색질 변형 복합체 내에 위치한다. 이는 브로모도메인-포함 단백질에서의 돌연변이가 암은 물론, 면역 및 신경학적 기능장애와 연결된다는 관찰로 알 수 있다. 따라서, 계열을 넘나드는 브로모도메인의 선택적 억제는 인간 기능장애에 있어서의 신규한 치료제로서의 다양한 기회를 창출한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 암, 면역학적 장애 및 기타 브로모도메인 관련 질환에 대한 치료의 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0013] **[발명의 개요]**

[0014] 본 발명의 일 측면은 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 암의 치료 방법이다.

[0015] 본 발명의 일 측면은 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암의 치료 또는 진행 지연 방법이다.

[0016] 본 발명의 일 측면은 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 개체에서의 면역 기능의 강화 방법이다.

[0017] 특정 실시양태에서는, 개체의 CD8 T 세포가 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 강화된 프라이밍(priming), 활성화, 증식 및/또는 세포용해 활성을 가진다.

[0018] 특정 실시양태에서는, CD8 T 세포의 수가 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 상승된다.

[0019] 특정 실시양태에서, 상기 CD8 T 세포는 항원-특이적 CD8 T 세포이다.

[0020] 특정 실시양태에서, 상기 암은 상승된 T-세포 침윤 수준을 가진다.

[0021] 특정 실시양태에서, 암은 증가된 종양내 Treg 세포 밀도와 연관된다.

[0022] 특정 실시양태에서, 암은 청신경종, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 T-세포 백혈병, 기저 세포 암종, 담관 암종, 방광암, 뇌암, 유방암, 기관지원성 암종, 자궁경부암, 연골육종, 척삭종, 융모막암종, 만성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 낭선암종, 미만성 대형 B-세포 림프종, 증식장애 변화, 배아성 암종, 자궁내막암, 내피육종, 상의세포종, 상피 암종, 적백혈병, 식도암, 에스트로겐-수용체 양성 유방암, 본태성 혈소판혈증, 유잉 종양, 섬유육종, 여포성 림프종, 배세포 고환암, 신경교종, 교모세포종, 신경교육종, 중쇄 질환, 두경부 암, 혈관모세포종, 간세포암, 간세포성암, 호르몬 비감수성 전립선암, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 폐암, 림프관내피육종, 림프관육종, 림프모구성 백혈병, 림프종, T-세포 또는 B-세포 기원의 림프성 악성종양, 수질성 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 중피종, 다발성 골수종, 골수 백혈병, 골수종, 점액육종, 신경모세포종, NUT 정중선 암종(NMC), 비-소세포 폐암 (NSCLC), 핍지교종, 구강암, 골원성 육종, 난소암, 췌장암, 유두상 선암종, 유두상 암종, 송과체종, 진성 다혈구혈증, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 피지선 암종, 정상피종, 피부암, 소세포 폐 암종, 고형 종양 (암종 및 육종), 소세포 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 활막종, 한선 암종, 갑상선암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 고환 종양, 자궁암 및 윌름 종양에서 선택된다.

[0023] 특정 실시양태에서, 암은 흑색종, NSCLC, 신장암, 난소암, 결장암, 췌장암, 간세포성암 또는 유방암이다.

[0024] 특정 실시양태에서, 암은 NSCLC, 난소암, 췌장암, 간세포성암 또는 유방암이다.

[0025] 특정 실시양태에서, 암은 흑색종, NSCLC 또는 신세포 암종이다.

[0026] 특정 실시양태에서, 상기 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP를 억제한다.

[0027] 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300을 억제한다.

[0028] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 Treg 기능을 억제한다.

[0029] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 $CD8^+$ T 세포의 T 세포 소진을 감소시킨다.

[0030] 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에 결합하지 않는다.

[0031] 특정 실시양태에서, 상기 개체는 인간, 예컨대 여성 또는 남성이다.

[0032] 본 발명의 일 측면은 암의 치료법 및/또는 치료를 포함한 의학적 치료 또는 진단에서 사용하기 위한 CBP/EP300 브로모도메인 억제제이다.

[0033] 본 발명의 일 측면은 시험 화합물이 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 화합물인지 여부를 결정하고, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 화합물인 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 포함하는, 항-암 화합물의 선택 방법이다.

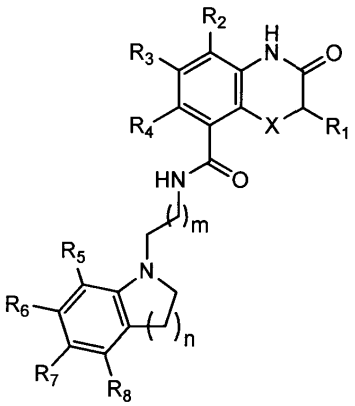
[0034] 특정 실시양태에서, 본원에서 개시되는 상기 방법은 시험 화합물이 CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에 결합하는지 여부를 결정하고, CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에 결합하지 않는 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 추가적으로 포함한다.

[0035] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 시험 화합물이 Treg 기능을 억제하는지 여부를 결정하고, Treg 기능을 억제하는 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 추가적으로 포함한다.

[0036] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 시험 화합물이 $CD8^+$ T 세포의 T 세포 소진을 감소시키는지 여부를 결정하고, $CD8^+$ T 세포의 T 세포 소진을 감소시키는 시험 화합물이 항-암 화합물로 선택되는 것을 추가적으로 포함한다.

[0037] 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 화합물에는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 이성질체 또는 이성질체 혼합물 (예컨대 거울상이성질체), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 포함될 수 있다. 이와 같은 화합물, 그리고 이와 같은 화합물을 제조하는 데에 유용한 공정 및 중간물에 대해서는 문헌 [*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, v53, pages 1-6] 및 상응하는 입증 정보에 기술되어 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에는 하기 화합물 또는 그의 염이 포함된다:

[0038] <화학식 I>



[0039]

[0040] 식 중:

[0041] X는 NH 또는 O이며;

[0042] m은 1 또는 2이고;

[0043] n은 1 또는 2이며;

[0044] R_1은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

[0045] R_2는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되며;

[0046] R_3는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_{2-6}

알키닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

[0047] R_4는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되며;

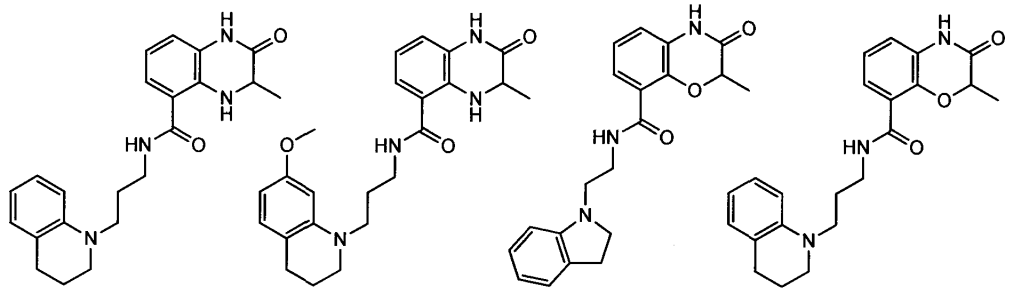
[0048] R_5는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

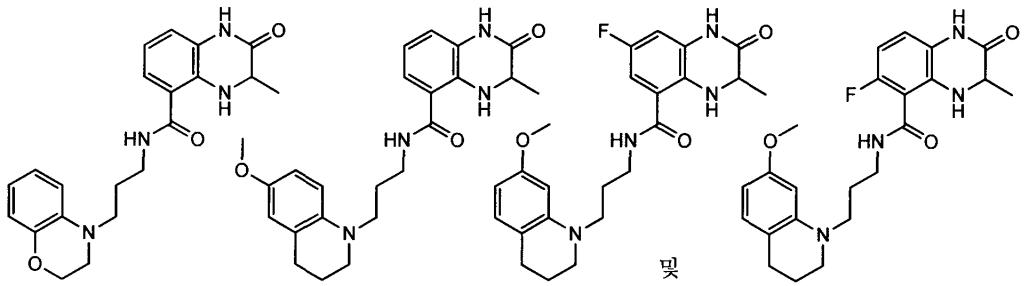
[0049] R_6은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되며;

[0050] R_7은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

[0051] R_8은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택된다.

[0052] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 또는 그의 염으로 구성되는 군에서 선택된다:





및

[0053]

도면의 간단한 설명

[0054] 도 1. CBP/EP300의 브로모도메인을 표적으로 하는 활성 화합물 또는 불활성인 대조 화합물의 존재하에 Treg-분화 조건하에서, 인간 미접촉(naive) T 세포를 배양하였다. 도 1에 도시되어 있는 바와 같이, CBP/EP300 억제제인 CBP/EP300(1)은 유동 세포측정법에 의해 나타난 바와 같이 생성되는 FOXP3+ 세포의 수를 감소시켰으나, 불활성 화합물인 CBP/EP300(A)는 그렇지 않았다.

도 2. 별개의 화학적 골격 유래의 2종의 전형적인 활성 화합물인 CBP/EP300(1) 및 CBP/EP300(2)를 사용하여 용량-반응 곡선을 결정하였다. 이들 활성 화합물은 용량-의존성인 방식으로 FOXP3+ 세포의 수를 감소시켰으나, 불활성인 것인 CBP/EP300(A) 및 CBP/EP300(B)는 그렇지 않았다 (도 2, 상부 패널). 활성화 마커 CD25는 어떠한 화합물 처리에 의해서도 영향을 받지 않았고, 이는 이들 세포가 Treg 계통으로 분화할 수는 없다 할지라도 기능성이라는 것을 제시한다 (도 2, 하부 패널).

도 3. 도 3 (상부 패널)에 나타낸 바와 같이, CBP/EP300(1)과의 인간 CD8 세포의 인큐베이션은 *LAG3*, *TIM3* 및 *CTLA4* 발현의 용량-의존성 감소를 초래하였으나, 불활성 화합물인 CBP/EP300(A)에서는 그렇지 않았다. 퍼포린,

그랜자임 B 및 EOMES를 코딩하는 유전자들 (도 3, 하부 패널)이 화합물 처리시 유의성 있게 변화되지 않았으므로, CBP/EP300(1)을 사용한 CBP/EP300 브로모도메인 억제는 CD8 세포의 이펙터 기능에는 영향을 주지 않았다.

도 4. 도 4에 도시되어 있는 바와 같이, 이펙터 시토카인인 IFN-γ 및 TNFα의 생성은 화합물 처리에 의해 영향을 받지 않았다.

도 5. 염료의 FACS-기반 정량에 의해 미접촉 T 세포의 증식을 모니터링하였다. 도 5에 나타낸 바와 같이, Treg 세포의 부재하에서는 CD3/CD28 자극시 ~50 %의 미접촉 T 세포가 증식을 할 수 있었다. 그러나, 미접촉 T 세포를 Treg 세포와 조합하였을 때에는, 10 % 미만이 증식할 수 있었다. 증식할 수 있는 미접촉 T 세포 백분율의 상응하는 증가에서 볼 수 있는 바와 같이, CBP/EP300(1)과의 인큐베이션은 Treg 억제 능력의 용량-의존성 억제를 초래하였다. 불활성인 화합물 CBP/EP300(A)는 영향이 없었고, 이는 특이성을 입증한다.

도 6. 항종양 면역의 발생 및 조절. 종양 세포는 다수의 면역 체크포인트를 회피할 수 있는데, 본원에서 기술되는 면역요법의 목표는 암 세포에 대하여 면역 시스템을 재무장하는 것이다 (예를 들면 문헌 [Mellman *et al.*, *Nature*, 480, 480 (2011)] 참조).

도 7. CBP 억제제인 CBP/EP300(3) 및 CBP/EP300(4)는 용량 의존성인 방식으로 iTreg 세포에서 Foxp3 발현을 감소시킨다. 데이터는 iTreg 분화 세포에서의 Foxp3 발현의 미자극 미접촉 T 세포에 대비한 배수 변화를 보여준다.

도 8. CBP 억제제인 CBP/EP300(3) 및 CBP/EP300(4)는 iTreg 세포에서 Foxp3 단백질 발현을 감소시킨다. 데이터는 자극 4일 후의, 대조로서의 DMSO 단독 (A), 및 상이한 농도의 CBP/EP300(4) (B) 또는 CBP/EP300(3) (C)를 사용하여 처리된 iTreg 분화 세포를 사용한 Foxp3 발현의 유동 세포측정 제브라 플롯(zebra plot)을 나타낸다.

도 9. CBP 억제제는 Lag3, CTLA4 및 TIM3 발현의 용량-의존성 감소를 초래하였다. 데이터는 자극된 CD8+ T 세포에서의 Lag3, CTLA4 및 TIM3 발현의 미자극 CD8+ T 세포에 대비한 배수 변화를 보여준다.

도 10. CBP 억제제인 CBP/EP300(3) 및 CBP/EP300(4)는 CD8+ T 세포의 이펙터 기능에는 영향을 주지 않았다. 데이터는 자극된 CD8+ T 세포에서의 GZMB 발현의 미자극 CD8+ T 세포에 대비한 배수 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 본 발명은 하기 단백질들: 본원에서 CBP/EP300으로도 기술되는 CBP 및/또는 EP300 중 1종 이상이 보유하는 브로모도메인을 약리학적으로 방해하는 것에 의한, 암의 치료 및/또는 진행 지연 방법에 관한 것이다. 본 발명의 실시양태들은 암 세포를 표적으로 하여 그를 제거하고/그의 수를 감소시키기 위한, 이하 암 면역요법으로 기술되는 인간 면역 시스템의 조작에 관한 것이다. 본원에서 기술되는 발견들은 특히 2종의 T 림프구 하위세트, 즉 이하 Treg 세포로 기술되는 조절성 CD4+ T 세포 및 이하 CD8 세포로 기술되는 CD8+ 세포독성 T 세포에 초점이 맞추어져 있는데, 이들 세포가 면역 시스템 항-종양 활성의 핵심 매개인자로 알려져 있기 때문이다. 이렇게 하여, 본 발명의 특정 실시양태들은 암의 예방적 또는 치료적 치료에서 사용하기 위한 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 제공한다.

[0056] ***정의***

[0057] 본원에서 사용될 때, "CBP/EP300 브로모도메인 억제제"라는 용어는 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인에 결합하여 CBP 및/또는 EP300의 생물학적 활성을 억제하고/거나 감소시키는 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 주로 (예컨대 전적으로) CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통하여 CBP 및/또는 EP300에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인은 물론, 추가적인 CBP 및/또는 EP300 잔기 및/또는 도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통하여 CBP 및/또는 EP300에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 및/또는 EP300의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 일부 실시양태에서, 상기 생물학적 활성은 염색질 (예컨대 DNA와 결합되어 있는 히스톤) 및/또는 또 다른 아세틸화된 단백질에 대한 CBP 및/또는 EP300 브로모도메인의 결합이다. 특정 실시양태에서, 상기 억제제는 약 50 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만 또는 약 10 nM 미만의 IC_{50} 또는 결합 상수를 가진다.

일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP/EP300 활성을 차단함으로써, 항원 자극에 대한 기능장애 상태로부터 T-세포에 의한 기능성 반응 (예컨대 증식, 시토카인 생성, 표적 세포 사멸)을 복구하도록 한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 브로모도메인에 결합하여 그것을 억제한다.

일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300 브로모도메인에 결합하여 그것을 억제한다.

[0058] 본원에서 사용될 때, "CBP" 및 "CREB 결합 단백질"이라는 용어는 달리 표시되지 않는 한 영장류 (예컨대 인간) 및 설치류 (예컨대 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한 임의 척추동물 공급원 유래의 임의의 자연 CBP를 지칭한다. 상기 용어는 "전체-길이"의 프로세싱되지 않은 CBP는 물론, 세포에서의 프로세싱으로부터 기인하는 임의 형태의 CBP도 포괄한다. 상기 용어는 또한 CBP의 자연 발생 변이, 예컨대 스플라이스 변이 또는 대립유전자 변이를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 대표적인 인간 CBP의 아미노산 서열은 UNIPROT Q92793-1이다. 일부 실시양태에서, 대표적인 인간 CBP의 아미노산 서열은 UNIPROT Q92793-2이다. 일부 실시양태에서는, 대표적인 인간 CBP의 아미노산 서열을 서열 1로 나타낸다.

[0059] 본원에서 사용될 때, "EP300" 및 "E1A 결합 단백질 p300"이라는 용어는 달리 표시되지 않는 한 영장류 (예컨대 인간) 및 설치류 (예컨대 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한 임의 척추동물 공급원 유래의 임의의 자연 EP300을 지칭한다. 상기 용어는 "전체-길이"의 프로세싱되지 않은 EP300은 물론, 세포에서의 프로세싱으로부터 기인하는 임의 형태의 EP300도 포괄한다. 상기 용어는 또한 EP300의 자연 발생 변이, 예컨대 스플라이스 변이 또는 대립유전자 변이를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 대표적인 인간 EP300의 아미노산 서열은 UNIPROT Q09472이다. 일부 실시양태에서는, 대표적인 인간 EP300의 아미노산 서열을 서열 2로 나타낸다.

[0060] 본원에서 사용될 때, "측정가능한 친화성" 및 "측정가능하게 억제하다"라는 용어는 하기: (i) CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 조성물, 및 해당 브로모도메인을 포함하는 샘플, 및 (ii) 상기 화합물 또는 그의 조성물의 부재하에 해당 브로모도메인을 포함하는 등가의 샘플 사이에서의 브로모도메인 활성의 측정가능한 감소를 지칭한다.

[0061] "제약상 허용되는 염"에는 산 및 염기 부가염 모두가 포함된다. 본원의 화합물 또는 실시예가 특정 염으로 제시되는 경우, 상응하는 유리-염기는 물론, 상응하는 유리-염기의 다른 염들 (상응하는 유리-염기의 제약상 허용되는 염 포함)도 고려된다는 것이 이해되어야 한다.

[0062] "제약상 허용되는 산 부가염"은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등과 형성된, 유리 염기의 생물학적 효과성 및 특성을 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭하는데, 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지방족, 헤테로시클릭, 카르복실 및 술폰 계열의 유기 산 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등으로부터 유기 산이 선택될 수도 있다.

[0063] "제약상 허용되는 염기 부가염"에는 무기 염기로부터 유래하는 것들, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등이 포함된다. 특히, 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 제약상 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래하는 염에는 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연 발생 치환 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트로메타민, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코스아민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페리진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염이 포함된다. 특히, 유기 비-독성 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트로메타민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0064] "용매화물"은 하나 이상 용매 분자와 본 발명 화합물의 결합체 또는 복합체를 지칭한다. 용매의 예에는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민이 포함된다. "수화물"이라는 용어는 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0065] "제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클"이라는 용어는 그것을 사용하여 제제화되는 화합물의 약학적 활성을 붕괴시키지 않는 비-독성의 담체, 아주반트 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클에는 이온 교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 디나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 나트륨 클로라이드, 아연염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레

이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0066] 본원에서 사용될 때, "실질적으로 유사한"이라는 구는 통상의 기술자라면 해당 값 (예컨대 Kd 값)에 의해 판단되는 생물학적 특징의 맥락에서 2개 값 사이의 차이가 통계적 유의성을 가지지 않는 것으로 생각하게 될 2개 숫자 값 (일반적으로 하나는 일 분자와 연관되어 있으며, 다른 하나는 참조/비교자 분자와 연관되어 있음) 사이의 충분히 높은 정도의 유사성을 지칭한다. 상기 2개 값 사이의 차이는 예를 들면 참조/비교자 값의 함수로서 약 20 % 미만, 약 10 % 미만 및/또는 약 5 % 미만일 수 있다. "실질적으로 정상인"이라는 구는 참조 (예컨대 정상 참조)와 실질적으로 유사하다는 것을 지칭한다.

[0067] "실질적으로 상이한"이라는 구는 통상의 기술자라면 해당 값 (예컨대 Kd 값)에 의해 판단되는 생물학적 특징의 맥락에서 2개 값 사이의 차이가 통계적 유의성을 가지는 것으로 생각하게 될 2개 숫자 값 (일반적으로 하나는 일 분자와 연관되어 있으며, 다른 하나는 참조/비교자 분자와 연관되어 있음) 사이의 충분히 높은 정도의 차이를 지칭한다. 상기 2개 값 사이의 차이는 예를 들면 참조/비교자 분자에 대한 값의 함수로서 약 10 % 초과, 약 20 % 초과, 약 30 % 초과, 약 40 % 초과 및/또는 약 50 % 초과일 수 있다.

[0068] 개체에 대한 증가된 임상적 이익과 연관되어 있는 바이오마커의 "존재", "양" 또는 "수준"은 생물학적 샘플에서 검출가능한 수준이다. 이는 통상의 기술자에게 알려져 있으며 또한 본원에서 개시되는 방법에 의해 측정될 수 있다. 평가되는 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 치료에 대한 반응을 측정하는 데에 사용될 수 있다.

[0069] "발현의 수준" 또는 "발현 수준"이라는 용어는 일반적으로 호환가능하게 사용되며, 일반적으로 생물학적 샘플 중 바이오마커의 양을 지칭한다. "발현"은 일반적으로 정보 (예컨대 유전자-코딩된 것 및/또는 후성적인 것)가 세포에 존재하면서 작동하는 구조로 전환되는 과정을 지칭한다. 따라서, 본원에서 사용될 때, "발현"은 폴리뉴클레오티드로의 전사, 폴리펩티드로의 번역, 또는 심지어는 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예컨대 폴리펩티드의 번역후 변형)을 지칭할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오티드, 번역된 폴리펩티드, 또는 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예컨대 폴리펩티드의 번역후 변형)의 단편 역시 그것이 대안적인 스플라이싱에 의해 생성된 전사체 또는 분해된 전사체로부터 기원하는지, 또는 예컨대 단백질분해에 의한 폴리펩티드의 번역-후 프로세싱으로부터 기원하는지에 관계없이 발현된 것으로 간주될 수 있다. "발현되는 유전자"에는 mRNA로서 폴리뉴클레오티드로 전사된 다음 폴리펩티드로 번역되는 것들, 및 또한 RNA로 전사되기는 하나 폴리펩티드로 번역되지는 않는 것들 (예를 들면, 전달 및 리보솜 RNA)이 포함된다.

[0070] "상승된 발현", "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은 대조, 예컨대 질환 또는 장애 (예컨대 암)로 고통받지 않는 개체 또는 개체들, 또는 내부 대조 (예컨대 하우스키핑 바이오마커)에 대비한 개체에서의 바이오마커의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다.

[0071] "감소된 발현", "감소된 발현 수준" 또는 "감소된 수준"은 대조, 예컨대 질환 또는 장애 (예컨대 암)로 고통받지 않는 개체 또는 개체들, 또는 내부 대조 (예컨대 하우스키핑 바이오마커)에 대비한 개체에서의 바이오마커의 감소된 발현 또는 감소된 수준을 지칭한다.

[0072] "하우스키핑 바이오마커"라는 용어는 통상적으로 모든 세포 유형에 유사하게 존재하는 바이오마커 또는 바이오마커 군 (예컨대 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하우스키핑 바이오마커는 "하우스키핑 유전자"이다. 본원에서 "하우스키핑 유전자"는 세포 기능의 유지에 그의 활성이 필수적이며 통상적으로 모든 세포 유형에 유사하게 존재하는 단백질을 코딩하는 유전자 또는 유전자 군을 지칭한다.

[0073] 본원에서 사용될 때, "샘플"이라는 용어는 예를 들면 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특징들을 기반으로 특성화 및/또는 식별되어야 하는 세포성 및/또는 기타 분자성 내용물을 함유하는, 해당 대상체 및/또는 개체로부터 수득되거나 유래하는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, "질환 샘플"이라는 구 및 그의 변이들은 특성화되어야 하는 세포성 및/또는 기타 분자성 내용물을 함유하는 것으로 예상될 수 있거나 알려져 있는, 해당 대상체로부터 수득된 임의의 샘플을 지칭한다. 샘플에는 초대 또는 배양 세포 또는 세포주, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체액, 림프액, 활액, 여포액, 정액, 양수, 유액, 전혈, 혈액-유래 세포, 소변, 뇌척수액, 타액, 가래, 눈물, 땀, 점액, 종양 용해물, 그리고 조직 배양 배지, 조직 추출물 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직, 세포 추출물 및 이들의 조합이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] "조직 샘플" 또는 "세포 샘플"은 대상체 또는 개체의 조직으로부터 수득된 유사한 세포들의 수집물을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선하거나, 냉동 및/또는 보존된 기관, 조직 샘플, 생검물 및/또는 흡인물로부터의 것과 같은 고형 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 성분 예컨대 혈장; 체액 예컨대 뇌척수액, 양수, 복막액

또는 간질액; 대상체의 임신 또는 발생 중 임의 시간에서의 세포일 수 있다. 조직 샘플은 초대 또는 배양 세포 또는 세포주일 수도 있다. 임의적으로, 조직 또는 세포 샘플은 질환 조직/기관으로부터 수득된다. 조직 샘플은 자연에서는 조직과 자연적으로 혼합되지 않는 화합물, 예컨대 보존제, 항응고제, 완충제, 고정액, 영양소, 항생제 등을 함유할 수 있다.

[0075] 본원에서 사용될 때, "참조 샘플", "참조 세포", "참조 조직", "대조 샘플", "대조 세포" 또는 "대조 조직"은 비교 목적으로 사용되는 샘플, 세포, 조직, 표준 또는 수준을 지칭한다. 일 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직은 동일한 대상체 또는 개체 신체의 건강하고/거나 비-질환성인 부분 (예컨대 조직 또는 세포)으로부터 수득된다. 예를 들면, 질환성인 세포 또는 조직에 인접한 건강하고/거나 비-질환성인 세포 또는 조직 (예컨대 종양에 인접한 세포 또는 조직)이다. 또 다른 실시양태에서, 참조 샘플은 동일한 대상체 또는 개체 신체의 처리되지 않은 조직 및/또는 세포로부터 수득된다. 또 다른 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 개체 신체의 건강하고/거나 비-질환성인 부분 (예컨대 조직 또는 세포)으로부터 수득된다. 또 다른 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 개체 신체의 처리되지 않은 조직 및/또는 세포로부터 수득된다.

[0076] 본원에서의 목적상, 조직 샘플의 "절편"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예컨대 조직 샘플로부터 절단된 조직 또는 세포의 얇은 슬라이스를 의미한다. 다수의 조직 샘플 절편이 채취되어 분석에 적용될 수 있는 것으로 이해되는데, 형태구조 및 분자 수준 모두에서 동일한 조직 샘플의 절편이 분석되거나, 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 모두와 관련하여 분석될 수 있는 것으로 이해됨을 전제로 한다.

[0077] "상관시키다" 또는 "상관시키는 것"은 첫 번째 분석 또는 프로토콜의 수행 및/또는 결과를 두 번째 분석 또는 프로토콜의 수행 및/또는 결과와 임의의 방식으로 비교하는 것을 의미한다. 예를 들면, 첫 번째 분석 또는 프로토콜의 결과를 두 번째 프로토콜을 수행하는 데에 사용할 수 있고/거나, 첫 번째 분석 또는 프로토콜의 결과를 두 번째 분석 또는 프로토콜이 수행되어야 하는지 여부를 결정하는 데에 사용할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 분석 또는 프로토콜의 실시양태와 관련하여서는, 폴리뉴클레오티드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 특정 치료 요법이 수행되어야 하는지 여부를 결정하는 데에 사용할 수 있다.

[0078] 작용제, 예컨대 제약 제제의 "유효량"은 필요한 투여량으로 필요한 시간 기간 동안 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하는 데에 효과적인 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 (i) 특정 질환, 이상 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 이상 또는 장애의 1종 이상 증상을 약화시키거나, 개선하거나 또는 제거하거나, (iii) 본원에서 기술되는 특정 질환, 이상 또는 장애의 1종 이상 증상 발현을 예방하거나 지연하는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 유효량은 암 세포의 수를 감소시키고/거나; 종양 크기를 감소시키고/거나; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제하고/거나 (즉 어느 정도까지 지연하거나 바람직하게는 중지시키고/거나); 종양 전이를 억제하고/거나 (즉 어느 정도까지 지연하거나 바람직하게는 중지시키고/거나); 종양 성장을 어느 정도까지 억제하고/거나; 및/또는 암과 연관되어 있는 1종 이상의 증상을 어느 정도까지 경감할 수 있다. 암 치료법의 경우, 효능은 예를 들면 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하는 것 및/또는 반응률 (RR)을 측정하는 것에 의해 측정될 수 있다. 면역학적 장애의 경우, 치료 유효량은 알레르기 장애, 자가면역 및/또는 염증 질환의 증상 또는 급성 염증 반응 (예컨대 천식)의 증상을 감소시키거나 경감하기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약물 내성 또는 약물 내성 지속 암 세포의 활성 또는 수를 유의성 있게 감소시키기에 충분한 본원에서 기술되는 화학 물질의 양이다.

[0079] 면역 기능장애 맥락에서의 "기능장애"라는 용어는 항원 자극에 대한 면역 반응성의 감소 상태를 지칭한다. 상기 용어는 항원 인식이 이루어질 수 있기는 하지만 이어지는 면역 반응이 감염 또는 종양 성장을 억제하기에는 비효과적인 소진 및/또는 무반응 둘 다의 일반적인 요소를 포괄한다.

[0080] 본원에서 사용될 때, "기능장애성"이라는 용어 역시 항원 인식에 대한 불응성 또는 미반응성, 특히 하류 T-세포 이펙터 기능, 예컨대 증식, 시토카인 생성 (예컨대 IL-2) 및/또는 표적 세포 사멸로 항원 인식을 번역하는 능력의 손상을 포괄한다.

[0081] "무반응"이라는 용어는 T-세포 수용체를 통하여 전달되는 불완전하거나 불충분한 신호 (예컨대 ras-활성화 부재하에서의 세포내 Ca^{+2}의 증가)에 기인하는, 항원 자극에 대한 비반응성 상태를 지칭한다. T 세포 무반응은 공동-자극 부재하에서의 항원을 사용한 자극에서 기인하여, 공동자극의 상황하에서도 이후의 항원에 의한 활성화에 대하여 세포가 불응성이 되는 것으로 이어질 수도 있다. 미반응성 상태는 종종 인터류킨-2의 존재에 의해 극복

될 수 있다. 무반응성 T-세포는 클론 확장을 겪지 못하고/거나 이펙터 기능을 획득하지 못한다.

[0082] "소진"이라는 용어는 많은 만성 감염 및 암 동안 이루어지는 지속적인 TCR 신호전달로부터 발생하는 T 세포 기능장애 상태로서의 T 세포 소진을 지칭한다. 그것은 불완전하거나 부족한 신호전달을 통하여서가 아니라 오히려 지속적인 신호전달로부터 그것이 발생한다는 점에서 무반응과 구별된다. 그것은 저조한 이펙터 기능, 억제 수용체의 지속적인 발현, 및 기능성인 이펙터 또는 메모리 T 세포의 것과 구별되는 전사 상태로 정의된다. 소진은 최적의 감염 및 종양 억제를 방해한다. 소진은 외인성 음성 조절 경로 (예컨대 면역조절 시토카인)은 물론, 세포 고유의 음성 조절 (공동자극) 경로 (PD-1, B7-H3, B7-H4 등) 모두에서 기인할 수 있다.

[0083] "T-세포 기능을 강화하는 것"은 지속적이거나 증폭된 생물학적 기능을 가지도록, 또는 소진되거나 불활성인 T-세포를 갱신하거나 재활성화하도록 T 세포를 유도, 야기 또는 자극하는 것을 의미한다. T-세포 기능을 강화하는 것의 예에는 하기가 포함된다: 개재 전 해당 수준 대비 $CD8^+$ T-세포로부터의 증가된 γ-인터페론 분비, 증가된 증식, 증가된 항원 반응성 (예컨대 클리어런스). 일 실시양태에서, 강화의 수준은 50 % 이상, 대안적으로는 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 120 %, 150 %, 200 %이다. 이와 같은 강화를 측정하는 방식에 대해서는 통상의 기술자에게 알려져 있다.

[0084] "T 세포 기능장애 장애"는 항원 자극에 대한 감소된 반응성을 특징으로 하는 T-세포의 장애 또는 이상이다. 특정 실시양태에서, T-세포 기능장애 장애는 특히 부적절한 CBP 및/또는 EP300 활성과 연관되어 있는 장애이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 기능장애 장애는 T-세포가 무반응하거나, 또는 감소된 시토카인 분비, 증식, 또는 세포용해 활성 실행 능력을 가지는 것이다. 특정 측면에서는, 감소된 반응성이 면역원을 발현하는 병원체 또는 종양의 비효과적인 억제를 초래한다. T-세포 기능장애를 특징으로 하는 T 세포 기능장애 장애의 예에는 종양 면역이 포함된다.

[0085] "종양 면역"은 종양이 면역 인식 및 제거를 회피하는 과정을 지칭한다. 따라서, 치료 개념으로서, 종양 면역은 이와 같은 회피가 약화됨으로써 면역 시스템에 의해 종양이 인식되어 공격당하는 경우에 "치료"되는 것이다. 종양 인식의 예에는 종양 결합, 종양 수축 및 종양 제거가 포함된다.

[0086] "면역원성"은 면역 반응을 유발하는 특정 물질의 능력을 지칭한다. 종양은 면역원성이며, 종양 면역원성을 강화하는 것은 면역 반응에 의한 종양 세포의 청소를 돕는다.

[0087] "지속 반응"은 치료 중단 후의 종양 성장을 감소시키는 것에 대한 지속되는 효과를 지칭한다. 예를 들면, 종양 크기가 투여 단계 개시시의 크기와 비교하였을 때 동일하거나 더 작게 유지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지속 반응은 적어도 치료 기간과 동일하거나, 치료 기간 길이의 1.5X, 2.0X, 2.5X 또는 3.0X 이상인 길이를 가진다.

[0088] "치료" (및 "치료하다" 또는 "치료하는 것"과 같은 변이)는 치료되는 개체 또는 세포의 자연적인 과정을 변경하려는 시도에서의 임상적 개재를 지칭하는데, 예방 또는 임상 병리학적 과정 중 어느 하나 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과에는 질환의 발생 또는 재발을 예방하는 것, 증상의 경감, 질환의 임의의 직간접적인 병리학적 결과의 감소, 안정화된 (즉 악화되지 않은) 질환 상태, 전이를 예방하는 것, 질환 진행 속도를 감소시키는 것, 질환 상태의 개선 또는 경감, 치료를 받지 않는 경우의 예상 생존율과 비교하였을 때 생존율을 연장하는 것, 및 예후의 완화 또는 개선 중 1종 이상이 포함된다. 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 질환 또는 장애의 발생을 지연하는 데에, 또는 질환 또는 장애의 진행을 늦추는 데에 사용된다. 치료를 필요로 하는 개체에는 이미 이상 또는 장애를 가지고 있는 개체는 물론, (예를 들면 유전자 돌연변이, 또는 유전자 또는 단백질의 이상 발현을 통하여) 이상 또는 장애에 걸리기 쉬운 개체, 또는 이상 또는 장애가 예방되어야 하는 개체가 포함된다.

[0089] 본원에서 사용될 때, "질환의 진행을 지연하는 것"은 질환 (예컨대 암)의 발생을 유예, 저해, 저속화, 저지, 안정화 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이와 같은 지연은 치료되는 질환 및/또는 개체의 이력에 따라 다양한 시간 길이의 것일 수 있다. 통상의 기술자라면 알고 있을 바와 같이, 개체가 질환을 발병하지 않는다는 점에서, 충분하거나 유의성 있는 지연은 사실상 예방을 포괄할 수 있다. 예를 들면, 전이의 발생과 같은 말기 단계의 암이 지연될 수 있다.

[0090] 본원에서 사용될 때의 "환자" 또는 "개체"라는 용어는 동물, 예컨대 포유동물, 예컨대 인간을 지칭한다. 일 실시양태에서, 환자 또는 개체는 인간을 지칭한다.

[0091] 본원에서 사용될 때의 "세포독성 작용제"라는 용어는 세포 기능을 억제 또는 방해하고/거나 세포 사멸 또는 붕

괴를 야기하는 물질을 지칭한다. 세포독성 작용제에는 방사성 동위원소 (예컨대 At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소들); 화학요법제; 성장 억제제; 핵산분해 효소와 같은 효소 및 그의 단편; 그리고 독소 예컨대 소형 분자 독소, 또는 그의 단편 및/또는 변이체를 포함한 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성인 독소가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 대표적인 세포독성 작용제는 항-미세관 작용제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제, 면역요법제, 세포자멸사촉진제, LDH-A의 억제제; 지방산 생합성의 억제제; 세포 주기 신호전달 억제제; HDAC 억제제, 프로테아솜 억제제; 및 암 대사의 억제제에서 선택될 수 있다.

[0092] 일 실시양태에서, 세포독성 작용제는 항-미세관 작용제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물질, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제, 면역요법제, 세포자멸사촉진제, LDH-A의 억제제, 지방산 생합성의 억제제, 세포 주기 신호전달 억제제, HDAC 억제제, 프로테아솜 억제제 및 암 대사의 억제제에서 선택된다. 일 실시양태에서, 세포독성 작용제는 탁산이다. 일 실시양태에서, 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀이다. 일 실시양태에서, 세포독성 작용제는 백금 작용제이다. 일 실시양태에서, 세포독성 작용제는 EGFR의 길항제이다. 일 실시양태에서, 상기 EGFR의 길항제는 N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (예컨대 에를로티닙)이다. 일 실시양태에서, 세포독성 작용제는 RAF 억제제이다. 일 실시양태에서, 상기 RAF 억제제는 BRAF 및/또는 CRAF 억제제이다. 일 실시양태에서, RAF 억제제는 베무라페닙이다. 일 실시양태에서, 세포독성 작용제는 PI3K 억제제이다.

[0093] "화학요법제"에는 암의 치료에 유용한 화합물이 포함된다. 화학요법제의 예에는 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)®, 제넨테크(Genentech)/OSI Pharm. 사), 보르테조밉 (벨케이드(VELCADE)®, 밀레니엄(Millennium) Pharm. 사), 디술피람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카르필조밉, 17-AAG (젤다나마이신), 라디시콜, 락테이트 데히드로제나제 A (LDH-A), 풀베스트란트 (파슬로덱스(FASLODEX)®, 아스트라제네카(AstraZeneca) 사), 수티닙 (수텐트(SUTENT)®, 화이자/수겐(Pfizer/Sugen) 사), 레트로졸 (페마라(FEMARA)®, 노파르티스(Novartis) 사), 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)®, 노파르티스 사), 피나수네이트 (바탈라닙(VATALANIB)®, 노파르티스 사), 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)®, 사노피(Sanofi) 사), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스(Sirolimus), 라파뮨(RAPAMUNE)®, 와이어스(Wyeth) 사), 라파티닙 (타이커브(TYKERB)®, GSK572016, 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline) 사), 로나파밉 (SCH 66336), 소라페닙 (넥사바르(NEXAVAR)®, 바이엘(Bayer) Labs 사), 제피티닙 (이레싸(IRESSA)®, 아스트라제네카 사), AG1478, 알킬화제 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN)® 시클로스포스파미드; 에틸렌이민, 및 알킬 술포네이트 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민, 및 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민을 포함한 메틸라멜라민; 아세토제닌 (특히 불라타신 및 불라타신온); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 아드레노코르티코스테로이드 (프레드니손 및 프레드니솔론 포함); 시프로테론 아세테이트; 피나스테리드 및 두타스테리드를 포함한 5α-리덕타제); 보리노스타트, 로미뎁신, 파노비노스타트, 발프로산, 모세티노스타트 돌라스타틴; 알데스류킨, 활석 듀오카르마이신 (합성 유사체 KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로마파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네다인 항생제 (예컨대 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 γ1I 및 칼리케아미신 ω1I (문헌 [*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* 1994 33:183-186]); 다이네미신 A를 포함한 다이네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신은 물론; 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색단백질 에네다인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-

독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜버시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-아드레날린제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 마이탄시노이드 예컨대 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS 내츄럴 프라덕츠(Natural Products) 사, 오리건 유진 소재); 라족산; 리족신; 시조퓨란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 톡소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 앙구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예컨대 탁솔(TAXOL) (파클리탁셀; 브리스톨-마이어스 스퀍 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology) 사, 뉴저지 프린세턴 소재), 아브락산(ABRAXANE)® (무-크레모포어), 파클리탁셀의 알부민-조작 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners) 사, 일리노이 샤움베르그 소재), 및 탁소테레(TAXOTERE)® (도세탁셀, 독세탁셀; 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis) 사); 클로람부실; 젬자르(GEMZAR)® (젬시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(크셀로다(XELODA)®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레틴산; 그리고 상기 중 어느 것의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체가 포함된다.

[0094] 화학요법제에는 또한 (i) 예를 들면 타목시펜 (놀바덱스(NOLVADEX)®; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 요오독시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 파레스톤(FARESTON)® (토레미핀 시트레이트)을 포함한, 종양에서 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬 작용제, 예컨대 항-에스트로겐제 및 선택성 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM); (ii) 예를 들면 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)® (메게스트롤 아세테이트), 아로마스틴(AROMASIN)® (엑세메스탄; 화이자 사), 포르메스타니에, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)® (보로졸), 페마라(FEMARA)® (레트로졸; 노파르티스 사), 및 아리미덱스(ARIMIDEX)® (아나스트로졸; 아스트라제네카 사)와 같은, 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제; (iii) 항-안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸스틸베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티온산, 펜레티니드는 물론, 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 억제제; (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 예를 들면 PKC-알파, Ralf 및 H-Ras와 같은, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 이상 세포 증식에서 실행되는 신호전달 경로의 유전자 발현을 억제하는 것들; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예컨대 안지오자임(ANGIOZYME)®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신 예컨대 유전자 치료법 백신, 예를 들면 알로벡틴(ALLOVECTIN)®, 류벡틴(LEUVECTIN)®, 및 박시드(VAXID)®; 프로류킨(PROLEUKIN)®, rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN)®; 아바렐릭스((ABARELIX)® rmRH; 및 (ix) 상기 중 어느 것의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체가 포함된다.

[0095] 화학요법제에는 또한 항체 예컨대 알렘투주맙 (캄파트(Campath)), 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)®, 제넨테크 사); 세툭시맙 (에르비툭스(ERBITUX)®, 임클론(Imclone) 사); 파니투무맙 (벡티빅스(VECTIBIX)®, 암젠(Amgen)

사), 리툭시맙 (리툭산(RITUXAN)®, 제넨테크/바이오젠(Genentech/Biogen) Idec 사), 페르투주맙 (옴니타르그(OMNITARG)®, 2C4, 제넨테크 사), 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®, 제넨테크 사), 토시투모맙 (벡사르(Bexxar), 코릭시아(Corixia) 사), 및 항체 약물 접합체 젬투주맙 오조가미신 (밀로타르그(MYLOTARG)®, 와이어스 사)가 포함된다. 본 발명 화합물과 조합된 작용제로서 치료 잠재력을 가지는 추가적인 인간화 단일클론 항체에는 하기가 포함된다: 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세델리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에큘리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 젬투주맙 오조가미신, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루플리주맙, 시브로투주맙, 시플리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 투르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 그리고 인터류킨-12 p40 단백질을 인식하도록 유전자 변형된 재조합의 전적 인간-서열 전체-길이 IgG_1 λ 항체인 항-인터류킨-12 (ABT-874/J695, 와이어스 리서치 앤드 애보트 래보래토리즈(Wyeth Research and Abbott Laboratories) 사).

[0096] 화학요법제에는 또한 EGFR과 직접적으로 결합하거나 달리 상호작용하여 그의 신호전달 활성을 방해하거나 감소시키는 것으로써 다르게는 "EGFR 길항제"로 지칭되는 화합물을 지칭하는 "EGFR 억제제"가 포함된다. 이와 같은 작용제의 예에는 EGFR에 결합하는 항체 및 소형 분자가 포함된다. EGFR에 결합하는 항체의 예에는 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (멘델손(Mendelsohn) 등의 US 특허 제4,943,533호 참조) 및 이들의 변이, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세툭시맙; 에르부틱스(ERBUTIX)®) 및 재형성된 인간 225 (H225) (임클론 시스템즈(Imclone Systems) Inc. 사의 WO 96/40210호 참조); 완전 인간 EGFR-표적 항체인 IMC-11F8 (임클론 사); 유형 II 돌연변이 EGFR에 결합하는 항체 (US 특허 제5,212,290호); US 특허 제5,891,996호에 기술되어 있는 바와 같은 EGFR에 결합하는 인간화 및 키메라 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙 (아브제닉스/암젠(Abgenix/Amgen) 사의 WO98/50433호 참조); EMD 55900 (문헌 [Stragliotto *et al. Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996)]); EGFR 결합에 대하여 EGF 및 TGF-알파 양자와 경쟁하는 EGFR에 대해 유도되는 인간화 EGFR 항체인 EMD7200 (마투주맙) (EMD/머크(Merck) 사); 인간 EGFR 항체인 휴맥스(HuMax)-EGFR (젠맙(GenMab) 사); E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3으로 알려져 있으며 US 6,235,883호에 기술되어 있는 완전 인간 항체들; MDX-447 (메다렉스(Medarex) Inc 사); 그리고 mAb 806 또는 인간화 mAb 806 (문헌 [Johns *et al., J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)])이 포함된다. 항-EGFR 항체는 세포독성 작용제와 접할될 수 있으며, 그에 따라 면역접합체를 생성시킬 수 있다 (예컨대 머크 페이턴트(Merck Patent) GmbH 사의 EP659,439A2호 참조). EGFR 길항제에는 소형 분자 예컨대 US 특허 제5,616,582호, 5,457,105호, 5,475,001호, 5,654,307호, 5,679,683호, 6,084,095호, 6,265,410호, 6,455,534호, 6,521,620호, 6,596,726호, 6,713,484호, 5,770,599호, 6,140,332호, 5,866,572호, 6,399,602호, 6,344,459호, 6,602,863호, 6,391,874호, 6,344,455호, 5,760,041호, 6,002,008호, 및 5,747,498호는 물론, 하기의 PCT 공개들에 기술되어 있는 화합물들과 같은 소형 분자가 포함된다: WO98/14451호, WO98/50038호, WO99/09016호 및 WO99/24037호. 구체적인 소형 분자 EGFR 길항제에는 OSI-774 (CP-358774, 에롤리티닙, 타르세바(TARCEVA)® 제넨테크(Genentech)/OSI 파마슈티칼스(Pharmaceuticals) 사); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디히드로클로라이드, 화이자 Inc. 사); ZD1839, 제피티닙 (이레싸®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린, 아스트라제네카 사); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, 제네카(Zeneca) 사); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, 뵈링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim) 사); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-히드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아미드); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드) (와이어스 사); AG1478 (화이자 사); AG1571 (SU 5271; 화이자 사); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 라파티닙 (타이커브(TYKERB)®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3 플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[5[[[2메틸술포닐)에틸]아미노]메틸]2-퓨라닐]-4-퀴나졸린아민)이 포함된다.

[0097] 화학요법제에는 또한 선행 단락에서 주지된 EGFR-표적화 약물들; 소형 분자 HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 타케다(Takeda) 사로부터 구입가능한 TAK165; ErbB2 수용체 티로신 키나제의 경구 선택성 억제제인 CP-724,714 (화이자 앤드 OSI 사); EGFR에 우선적으로 결합하나 HER2 및 EGFR-과발현 세포 모두를 억제하는 이중-HER 억제제 예컨대 EKB-569 (와이어스 사로부터 구입가능); 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 억제제인 라파티닙 (GSK572016; 글락소-스미스클라인 사로부터 구입가능); PKI-166 (노파르티스 사로부터 구입가능); 범-HER 억제제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; 파마시아(Pharmacia) 사); Raf-1 억제제 예컨대 ISIS 파마슈티칼스(Pharmaceuticals) 사로부터 구입가능하며 Raf-1 신호전달을 억제하는 안티센스 작용제 ISIS-5132; 비-HER 표적화 TK 억제제 예컨대 이마티닙 메실레이트 (글리벡®, 글락소 스미스클라인 사로부터 구입가능); 다중-표적화 티로신 키나제 억제제 예컨대 수니티닙 (수텐트®, 화이자 사로부터 구입가능); VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, 노파르티스/셰링(Novartis/Schering) AG 사로부터 구입가능); MAPK 세포외 조절 키나제 I 억제제 CI-1040 (파마시아 사로부터 구입가능); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노)퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 큐르큐민 (디페룰로일 메탄, 4,5-비스(4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 니트로티오펜 잔기를 포함하는 티르포스틴; PD-0183805 (와너-람베르(Warner-Lamber) 사); 안티센스 분자 (예컨대 HER-코딩 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (US 특허 제5,804,396호); 트리포스틴 (US 특허 제5,804,396호); ZD6474 (아스트라 제네카 사); PTK-787 (노파르티스/셰링 AG 사); 범-HER 억제제 예컨대 CI-1033 (화이자 사); 아피니탁(Affinitac) (ISIS 3521; Isis/릴리(Lilly) 사); 이마티닙 메실레이트 (글리벡®); PKI 166 (노파르티스 사); GW2016 (글락소 스미스클라인 사); CI-1033 (화이자 사); EKB-569 (와이어스 사); 세막시닙 (화이자 사); ZD6474 (아스트라제네카 사); PTK-787 (노파르티스/셰링 AG 사); INC-1C11 (임클론 사), 라파마이신 (시롤리무스, 라파뮨®); 또는 하기 특허 공개들 중 어느 것에 기술되어 있는 것들을 포함한 "티로신 키나제 억제제"가 포함된다: US 특허 제5,804,396호; WO 1999/09016호 (아메리칸 시아나미드 사); WO 1998/43960호 (아메리칸 시아나미드 사); WO 1997/38983호 (와너 램버트 사); WO 1999/06378호 (와너 램버트 사); WO 1999/06396호 (와너 램버트 사); WO 1996/30347호 (화이자, Inc 사); WO 1996/33978호 (제네카 사); WO 1996/3397호 (제네카 사) 및 WO 1996/33980호 (제네카 사).

[0098] 화학요법제에는 또한 덱사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 시클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 아미포스틴, 비소 트리옥시드, 아스파라기나제, BCG 리브, 베바큐지맙, 벡사로텐, 클라드리빈, 클로파라빈, 다르베포에틴 알파, 데니류킨, 덱스라족산, 에포에틴 알파, 엘로티닙, 필그라스팀, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도미드, 레바미솔, 메스나, 메톡살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맙, 오프렐베킨, 팔리페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가제, 페그필그라스팀, 페메트렉세드 디나트륨, 플리카마이신, 포르피메르 나트륨, 퀴나크린, 라스뷰리카제, 사르그라모스팀, 테모졸로미드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트 및 졸레드론산, 그리고 이들의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

[0099] 화학요법제에는 또한 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 틱소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 알콜, 모메타손, 암시노니드, 부데소니드, 데소니드, 플루오시노니드, 플루오시놀론 아세토니드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 덱사메타손, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 히드로코르티손-17-부티레이트, 히드로코르티손-17-발러레이트, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발러레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니덴 아세테이트; 면역 선택성 항-염증 펩티드 (ImSAID) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 그의 D-이성질체 형태 (feG) (이뮬란 바이오 세라퓨틱스(IMULAN BioTherapeutics), LLC 사); 항-류마티스 약물 예컨대 아자티오프린, 시클로스포린 (시클로스포린 A), D-페니실라민, 금염, 히드록시클로로퀸, 레플루노미데미노시클린, 술파살라진, 종양 괴사 인자 알파 (TNFα) 차단제 예컨대 에타너셉트 (엔브렐(Enbrel)), 인플릭시맙 (레미케이드(Remicade)), 아달리무맙 (휴미라(Humira)), 세르톨리주맙 페골 (심지아(Cimzia)), 골리무맙 (심포니(Simponi)), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (키너렛(Kineret)), T 세포 공동자극 차단제 예컨대 아바타셉트 (오렌시아(Orencia)), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맙 (악테메라(ACTEMERA)®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맙; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맙; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMAb 베타 7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 프라임; 분비된 단일삼량체성 LTa3 및 막 결합 이종삼량체 LTa1/β2 차단제 예컨대 항-림포톡신 알파 (LTa); 방사성 동위원소 (예컨대 At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소들); 기타 조사중인 작용제들 예컨대 티오플라틴,

PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH_3, 또는 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 퀘르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄올, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베툴린산 및 그의 유도체; 자가포식 억제제 예컨대 클로로퀸; 델타-9-테트라히드로칸나비놀 (드로나비놀, 마리놀(MARINOL)®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베툴린산; 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신); 포도필로톡신; 테가푸르 (우프토랄(UFTORAL)®); 벡사로텐 (타르그레틴(TARGRETIN)®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면 보네포스(BONEFOS)® 또는 오스탁(OSTAC)®), 에티드로네이트 (디드로칼(DIDROCAL)®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (조메타(ZOMETA)®), 알렌드로네이트 (포사맥스(FOSAMAX)®), 파미드로네이트 (아레디아(AREDIA)®), 틸루드로네이트 (스켈리드(SKELID)®), 또는 리세드로네이트 (악토넬(ACTONEL)®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 테라토페(THERATOPE)® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예컨대 셀레콕시브 또는 에토리콕시브), 프로테오솜 억제제 (예컨대 PS341); CCI-779; 티피바르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (제나센스(GENASENSE)®); 픽산트론; 파르네실트랜스퍼라제 억제제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, 사라사르(SARASAR)™); 그리고 상기 중 어느 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체는 물론; 상기 중 2종 이상의 조합 예컨대 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 조합 치료법 약어인 CHOP; 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)™)을 사용한 치료 요법 약어인 FOLFOX가 포함된다.

[0100] 화학요법제에는 또한 진통, 해열 및 항-염증 효과를 가지는 비-스테로이드성 항-염증 약물이 포함된다. NSAID에는 효소 시클로옥시제나제의 비-선택성 억제제가 포함된다. NSAID의 구체적인 예에는 아스피린, 프로피온산 유도체 예컨대 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체 예컨대 인도메타신, 술린닥, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체 예컨대 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 및 이속시캄, 페남산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 및 COX-2 억제제 예컨대 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 파레콕시브, 로페콕시브, 및 발데콕시브가 포함된다. NSAID는 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 관절병증, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 급성 통풍, 월경통, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 손상으로 인한 경도-내지-중간 통증, 열, 장폐쇄증 및 신산통과 같은 이상들의 증상 경감용으로 표시될 수 있다.

[0101] "PD-1 축 결합 길항제"라는 용어는 PD-1 신호전달 축에 대한 신호전달로부터 야기되는 T-세포 기능장애를 제거하기 위하여 PD-1 축 결합 상대물의 그의 결합 상대물 중 어느 1종 이상과의 상호작용을 억제하는 분자로써 - 그 결과는 T-세포 기능 (예컨대 증식, 시토카인 생성, 표적 세포 사멸)을 복구하거나 강화하는 것이다. 본원에서 사용될 때, PD-1 축 결합 길항제에는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제가 포함된다.

[0102] "PD-1 결합 길항제"라는 용어는 PD-1의 PDL1, PDL2와 같은 그의 결합 상대물 중 1종 이상과의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나 또는 방해하는 분자이다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그의 결합 상대물에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 PDL1 및/또는 PDL2에 대한 PD-1의 결합을 억제한다. 예를 들면, PD-1 결합 길항제에는 항-PD-1 항체, 그의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 PD-1의 PDL1 및/또는 PDL2와의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나 또는 방해하는 기타 분자가 포함된다. 일 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1을 통한 T 림프구 매개 신호전달에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의하거나 그를 통하여 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킴으로써, 기능장애성 T-세포가 덜 기능장애가 되도록 한다 (예컨대 항원 인식에 대한 이펙터 반응을 강화함). 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 본원에서 기술되는 니볼루맙(MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558 및 옵디보(OPDIVO)®로도 알려져 있음)이다. 또 다른 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 본원에서 기술되는 펨브롤리주맙 (MK-3475, 머크(Merck) 3475, 키트루다(KEYTRUDA)® 및 SCH-900475로도 알려져 있음)이다. 또 다른 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 본원에서 기술되는 CT-011 (hBAT 또는 hBAT-1으로도 알려져 있음)이다. 또 다른 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 본원에서 기술되는 AMP-224 (B7-DCIg로도 알려져 있음)이다.

[0103] "PDL1 결합 길항제"라는 용어는 PDL1의 PD-1, B7-1과 같은 그의 결합 상대물들 중 어느 1종 이상과의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나 또는 방해하는 분자이다. 일부 실시양태에서, PDL1 결합 길항제는 PDL1의 그의 결합 상대물에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PDL1 결합 길항제는 PD-1 및/또는 B7-1에 대한 PDL1의 결합을 억제한다. 일부 실시양태에서, PDL1 결합 길항제에는 항-PDL1 항체, 그의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 PDL1의 PD-

1, B7-1과 같은 그의 결합 상대물들 중 1종 이상과의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나 또는 방해하는 기타 분자가 포함된다. 일 실시양태에서, PDL1 결합 길항제는 PDL1을 통한 T 림프구 매개 신호전달에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의하거나 그를 통하여 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킴으로써, 기능장애성 T-세포가 덜 기능장애가 되도록 한다 (예컨대 항원 인식에 대한 이펙터 반응을 강화함). 일부 실시양태에서, PDL1 결합 길항제는 항-PDL1 항체이다. 구체적인 측면에서, 항-PDL1 항체는 본원에서 기술되는 YW243.55.S70이다. 또 다른 구체적인 측면에서, 항-PDL1 항체는 본원에서 기술되는 MDX-1105 (BMS-936559로도 알려져 있음)이다. 또 다른 구체적인 측면에서, 항-PDL1 항체는 본원에서 기술되는 MPDL3280A이다. 또 다른 구체적인 측면에서, 항-PDL1 항체는 본원에서 기술되는 MEDI4736이다.

[0104] "PDL2 결합 길항제"라는 용어는 PD-L2의 PD-1과 같은 그의 결합 상대물들 중 어느 1종 이상과의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나 또는 방해하는 분자이다. 일부 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 그의 결합 상대물에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 억제한다. 일부 실시양태에서, PD-L2 길항제에는 항-PD-L2 항체, 그의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 PD-L2의 PD-1과 같은 그의 결합 상대물들 중 어느 1종 이상과의 상호작용으로부터 야기되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나 또는 방해하는 기타 분자가 포함된다. 일 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2를 통한 T 림프구 매개 신호전달에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의하거나 그를 통하여 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킴으로써, 기능장애성 T-세포가 덜 기능장애가 되도록 한다 (예컨대 항원 인식에 대한 이펙터 반응을 강화함). 일부 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 면역부착소이다.

[0105] 본원에서 다르게 표시되지 않는 한, 본원에서 값의 범위에 대한 언급은 단순히 범위 내에 속하는 각 별도 값을 개별적으로 언급하는 약기 방법으로 사용하고자 하는 것으로써, 각 별도 값은 그것이 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 개재된다.

[0106] 통상의 기술자라면 알고 있을 바와 같이, 본원에서 "약"인 값 또는 파라미터의 언급은 원래의 그 값 또는 파라미터와 관련된 실시양태를 포괄 (및 기술)하는 것이다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기술은 "X"의 기술을 포괄한다.

[0107] 본 발명의 실시양태를 기술하는 맥락에서의 "a" 및 "an" 및 "the"라는 용어 및 유사 용어의 사용은 본원에서 달리 표시되거나 문맥상 분명하게 부정되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 포괄하는 것으로 간주되어야 한다. "포함하는 것", "가지는 것", "포함되는 것" 및 "함유하는 것"이라는 용어는 달리 주지되지 않는 한, 개방형-종료 용어 (즉 "포함하나 그에 제한되지는 않는 것을 의미함)로 간주되어야 한다. 본원에서 기술되는 본 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태들로 "구성되는 것" 및/또는 "필수적으로 그것으로 구성되는 것"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0108] ***CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 용도***

[0109] 본원에서 제공되는 것은 CBP/EP300 브로모도메인의 억제 (시험관 내 또는 생체 내)를 위한 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 사용 방법이다. 예를 들면, 본원에서 제공되는 것은 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 브로모도메인-매개 장애의 치료 방법이다. 일부 실시양태에서, 상기 브로모도메인-매개 장애는 암이다.

[0110] 본원에서 제공되는 것은 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암의 치료 또는 진행 지연 방법이다. 일부 실시양태에서, 상기 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 5 (UniProt No. Q9279의 아미노산 잔기 1082-1197)의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 아미노산 서열인 서열 3 (UniProt No. Q92793의 아미노산 잔기 1103-1175)의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 아미노산 서열인 서열 6 (UniProt No. Q09472의 아미노산 잔기 1040-1161)의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 아미노산 서열인 서열 4 (UniProt No. Q09472의 아미노산 잔기 1067-1139)의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300의 브로모도메인 및 CBP의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 5 및 서열 6에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 3 및 서열 4에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 염색질에 대한 CBP/EP300 브로모도메인의 결합을 억제하고/거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메

인 억제제는 CBP/EP300의 히스톤 아세틸 트랜스퍼라제 활성은 억제하지 않는다.

[0111] 또한, 본원에서 제공되는 것은 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 개체에서의 면역 기능의 강화 방법이다. 일부 실시양태에서, 상기 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 3의 아미노산 서열 중 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 5의 아미노산 서열 중 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, 상기 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 4의 아미노산 서열 중 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 6의 아미노산 서열 중 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300의 브로모도메인 및 CBP의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 5 및 서열 6에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 3 및 서열 4에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 염색질에 대한 CBP/EP300 브로모도메인의 결합을 억제하고/거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP/EP300의 히스톤 아세틸 트랜스퍼라제 활성은 억제하지 않는다.

[0112] 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서는, 개체의 CD8 T 세포가 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 강화된 프라이밍, 활성화, 증식 및/또는 세포용해 활성을 가진다. 일부 실시양태에서는, CD8 T 세포의 수가 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 상승된다. 일부 실시양태에서, CD8 T 세포는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 감소된 하기 바이오마커들 중 1종 이상의 발현 수준을 가진다: IFNA17, IGF1, FSCN1, SUMO2, C1orf129, EIF2S2, TDGF1, AIDA, CCR4, CD160, MC4R, KRTAP2-2, MT1JP, OR4N2, KRTAP4-5, MT1L // MT1L, IL13, LCE1D, KIR2DL2, LOC158696, LIF, IL28A, TAS2R13, CTLA4, 및/또는 FOXP3. 일부 실시양태에서, CD8 T 세포는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 감소된 CD160 및/또는 KIR2DL2의 발현 수준을 가진다.

[0113] 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 강화된 면역 기능은 개체의 (예컨대 종양 부위(들)에서의) Treg 세포가 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 투여 전에 비해 감소된 하기 마커들 중 1종 이상의 발현 수준을 가지는 것을 특징으로 한다: IL28A, GPR87, ANKRD37, CABLES1, RAPGEF2, TRIM69, MT1L // MT1L, FAM113B, FOXP3, CSF2, OCM2, GLIPR1, FGFBP2, CTLA4, CST7, GOLGA6L1, IFIT3, FAM13A, APOD, AK2, CLDN1, HSD11B1, DNAJC12, PHEX, IL2, FOXD4L3, GNA15, ZBTB32, RDH10, OR52E5, CYP2A6, GZMH, CCL20, ADM, LOC100131541, RNF122, FAM36A, AMY2B, GPR183, MYOF, IL29, AIDA, SPRY1, ENOPH1, IL1RN, SLAMF1, PGM2L1, SSBP3, MMP23B, HIST1H3J, MYO1B, BEND5, S1PR1, CDK6, GPR56, ZC3H12A, DOK5, DUSP1, CYB5R2, KCNAB2, LAG3, KLF10, GK, SHC4, IL12RB2, CD109, HAVCR2 (TIM-3), LTA, FAM40B, HMGCS1, HSPA1A, ZNF705A, CMAH, KIF3A, CHN1, KBTBD8, TNF, MOP-1, RASGRP4, INSIG1, SLAMF7, OR10H4, LPL, HIST1H2BJ, LIF, IGF1, IL18RAP, OR52N4, OR1D2, CCR4, CXCR5, IL1R1, MICAL2, NRN1, PICALM, B3GNT5, IFI44L, CXCR3, ICOS, IFIT2, NCR3, HSPA1B, CD80, GNG2, C7orf68, GPR171, RPS10P7, IL23A, LOC283174, PLK2, EMP1, FNBP1L, CD226, RBMS3, IL23R, PTGER4, GZMB, F5, 및/또는 HIST1H2BK. 일부 실시양태에서, 상기 Treg 세포 바이오마커는 LAG3, CTLA4, 및/또는 FOXP3 중 1종 이상이다.

[0114] 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 강화된 면역 기능은 Treg 세포 존재하에서의 CD3/CD28 자극에 대한 강화된 미접촉(naive) T 세포 반응성을 특징으로 한다.

[0115] 일부 실시양태에서는, CD8 T 세포 프라이밍이 증가된 T 세포 증식, 및/또는 CD8 T 세포에서의 강화된 세포용해 활성을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, CD8 T 세포 활성화는 상승된 γ-IFN^{+} CD8 T 세포의 빈도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, CD8 T 세포는 항원-특이적 T-세포이다. 일부 실시양태에서는, 면역 회피가 억제된다.

[0116] 본원에서 제공되는 방법은 암의 치료를 위하여 종양 면역원성을 증가시키는 것과 같은 강화된 면역원성이 요구되는 이상을 치료하는 데에 유용하다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 것은 세포-매개 면역 반응을 상향조절하도록 T-세포 기능을 강화하기 위한 용도, 및 T 세포 기능장애성 장애인 종양 면역의 치료를 위한 CBP/EP300 브로모도메인 억제제이다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 조절 T (Treg) 세포의 억제 기능을 억제하는 것, 및/또는 만성적으로 자극되는 CD8^{+} T 세포에서의 T 세포 소진을 완화하는 것에 의해 항-종양 면역을 촉진한다.

[0117] CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 또한 흉선-외 Treg 세포 분화 동안 Foxp3 발현을 감소시키는 데에 유용하다. 계속적인 Foxp3 발현은 Treg 세포에서의 억제 활성을 유지하는 데에 필수적이다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제를 통한 감소된 Foxp3 발현은 Treg 세포의 억제 활성을 손상시켜 종양 항-면역을 촉진한다. Treg 세포는 흑색종, NSCLC, 신장암, 난소암, 결장암, 췌장암, 간세포성암 및 유방암을 포함한 다수의 암 징후로부터 유래하는 종양에서 매우 풍부하다. 이러한 일련의 징후들 중, 증가된 종양내 Treg 세포 밀도는 저조한 환자 예후와 연관된다. 이러한 징후에는 NSCLC, 난소암, 췌장암, 간세포성암 및 유방암이 포함된다. CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 이러한 암 징후들에서 종양내 Treg 세포 기능을 손상시킴으로써 이펙터 T 세포 활성을 강화하는 것으로 예상된다.

[0118] T 세포 소진은 항원 청소 부재하에서의 만성적인 $CD8^+$ T 세포 자극을 특징으로 한다. 미접촉이거나 활성화된 이펙터 T 세포와 비교하면, 소진된 T 세포는 PD-1, LAG-3 및 TIM-3을 포함한 억제성 수용체의 증가된 발현으로 인하여, T 세포 수용체 자극에 대하여 불응성이다. 이러한 억제성 수용체를 차단하는 길항제 항체는 T 세포 억제를 경감함으로써, 종양 세포 사멸을 촉진한다. CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 억제성 수용체인 LAG-3 및 TIM-3의 발현을 감소시킨다.

[0119] 또 다른 실시양태에는 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암 치료 (예컨대 제2 치료제를 포함하는 암 치료)의 효능 증가 방법이 포함된다.

[0120] 또 다른 실시양태에는 암 치료법을 받고 있는 개체에게 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 투여하는 것을 포함하며, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여될 경우의 상기 암 치료법에 대한 반응 기간이 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염 투여 부재하에서의 암 치료법에 대한 반응 기간에 비해 연장되는, 개체에서의 암 치료법 (예컨대 제2 치료제)에 대한 반응 기간의 연장 방법이 포함된다.

[0121] 또 다른 실시양태에는 (a) CBP/EP300 브로모도메인 억제제 및 (b) 1종 이상의 제2 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암의 치료 방법이 포함된다. 또한 본원에서 제공되는 것은 (a) 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 및 (b) 유효량의 1종 이상 제2 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 개체에서의 반응 기간의 연장 방법이다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 치료제는 세포독성 작용제 및/또는 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 및 제2 치료제는 함께 투여된다. 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 1종 이상 제2 치료제의 이전에, 및/또는 그와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 및 제2 치료제는 공동 투여된다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 및 제2 치료제는 공동제제화된다.

[0122] 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 알렘투주맙, 드로나비놀, 다클리주맙, 미톡산트론, 크살리프로덴 히드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라머 아세테이트, 나탈리주맙, 신나비놀, 이뮤노카인 NNS03, ABR-215062, 아너지(Anergi)X.MS, 케모카인 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, LEM (리포좀 캡슐화된 미톡산트론), THC.CBD (칸나비오니드 작용제), MBP-8298, 메소프람 (PDE4 억제제), MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈 알로트랩 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, 탈람파넬, 테리플루노미드, TGF-베타2, 티플리모티드, VLA-4 길항제 (예컨대 TR-14035, VLA4 울트라홀러(Ultrahaler), 또는 안테그란-엘란(Antegran-ELAN)/바이오젠 사), 인터페론 감마 길항제, 또는 IL-4 작용제 중 1종 이상이다.

[0123] 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 T 세포 신호전달 억제제 (예컨대 티로신 키나제 억제제), 또는 T 세포 활성화를 표적으로 하는 분자 (예컨대 CTLA-4-IgG, 항-B7 계열 항체 또는 항-PD-1 계열 항체)이다. 예를 들어, 개체에서의 암의 치료 또는 진행 지연 방법은 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 및 T 세포 활성화를 표적으로 하는 분자를 투여하는 것을 포함한다. 또한 제공되는 것은 유효량의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 및 유효량의 T 세포 활성화를 표적으로 하는 분자를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 개체에서의 면역 기능의 강화 방법이다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제2 치료제는 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제2 치료제는 공동투여된다. 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 1종 이상 제2 치료제의 이전에, 및/또는 그와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제2 치료제는 공동제제화된다.

[0124] 예를 들면, 제공되는 것은 PD-1 축 결합 길항제와의 조합으로써의, 암을 치료하고/거나 그의 진행을 지연시키기 위한 CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 사용 방법이다. 또한 본원에서 제공되는 것은 유효량의 CBP/EP300 브로

모도메인 억제제 및 유효량의 PD-1 축 결합 길항제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 개체에서의 면역 기능의 강화 방법이다. PD-1 축 결합 길항제에는 PD-1 결합 길항제, PDL1 결합 길항제 및 PDL2 결합 길항제가 포함된다. "PD-1"의 대안적인 명칭으로는 CD279 및 SLEB2가 포함된다. "PDL1"의 대안적인 명칭으로는 B7-H1, B7-4, CD274 및 B7-H가 포함된다. "PDL2"의 대안적인 명칭으로는 B7-DC, Btdc 및 CD273이 포함된다. 일부 실시양태에서, PD-1, PDL1 및 PDL2는 인간 PD-1, PDL1 및 PDL2이다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그의 리간드 결합 상대물에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-1 리간드 결합 상대물은 PDL1 및/또는 PDL2이다. 또 다른 실시양태에서, PDL1 결합 길항제는 PDL1의 그의 결합 상대물에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PDL1 결합 상대물은 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 실시양태에서, PDL2 결합 길항제는 PDL2의 그의 결합 상대물에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PDL2 결합 상대물은 PD-1이다. 길항제는 항체, 그의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질 또는 올리고펩티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체 (예컨대 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펨브롤리주맙 및 CT-011로 구성되는 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 면역부착소 (예컨대 불변 영역 (예컨대 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PDL1 또는 PDL2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역부착소)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558 및 옵디보®로도 알려져 있는 니볼루맙은 WO2006/121168호에 기술되어 있는 항-PD-1 항체이다. MK-3475, 머크 3475, 람브롤리주맙, 키트루다® 및 SCH-900475로도 알려져 있는 펨브롤리주맙은 WO2009/114335호에 기술되어 있는 항-PD-1 항체이다. hBAT 또는 hBAT-1으로도 알려져 있는 CT-011은 WO2009/101611호에 기술되어 있는 항-PD-1 항체이다. B7-DCIg로도 알려져 있는 AMP-224는 WO2010/027827호 및 WO2011/066342호에 기술되어 있는 PDL2-Fc 융합 가용성 수용체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (CAS 등재 번호: 946414-94-4)이다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종, NSCLC, 및 신세포 암종이다.

[0125] 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 IL-11 항체, 항-시토카인 항체 (예컨대 포노톨리주맙 (항-IFNg 항체)), 또는 항-수용체 항체 (예컨대 항-IL-6 수용체 항체, 또는 B-세포 표면 분자에 대한 항체)이다.

[0126] 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 LJP 394 (아베티무스), B-세포를 고갈시키거나 불활성화하는 작용제 (예컨대 리툭시맙 (항-CD20 항체) 또는 림포스타트-B (항-BlyS 항체)), TNF 길항제 (예컨대 항-TNF 항체), D2E7 (아달리무맙), CA2 (인플릭시맙), CDP 571, TNFR-Ig 구성체 (p75TNFRigG (에타너셉트), 또는 p55TNFRigG (레너셉트™)) 중 1종 이상이다.

[0127] 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 표적화된 치료법이다. 특정 실시양태에서, 상기 표적화된 치료법은 EGFR 길항제, RAF 억제제 및/또는 PI3K 억제제 중 1종 이상이다.

[0128] 상기 방법들 중 어느 것의 특정 실시양태에서, 표적화된 치료법은 EGFR 길항제이다. 상기 방법들 중 어느 것의 특정 실시양태에서, 상기 EGFR 길항제는 N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 및/또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, EGFR 길항제는 N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민이다. 특정 실시양태에서, EGFR 길항제는 N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-(5-((2-(메틸술포닐)에틸아미노)메틸)퓨란-2-일)퀴나졸린-4-아민,디4-메틸벤젠술포네이트 (예컨대 라파티닙)이다. 상기 방법들 중 어느 것의 특정 실시양태에서, 표적화된 치료법은 RAF 억제제이다. 특정 실시양태에서, 상기 RAF 억제제는 BRAF 억제제이다. 특정 실시양태에서, RAF 억제제는 CRAF 억제제이다. 특정 실시양태에서, 상기 BRAF 억제제는 베무라페닙이다. 특정 실시양태에서, RAF 억제제는 3-(2-시아노프로판-2-일)-N-(4-메틸-3-(3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일아미노)페닐)벤즈아미드 (예컨대 AZ628 (CAS# 878739-06-1))이다. 상기 방법들 중 어느 것의 특정 실시양태에서, 표적화된 치료법은 PI3K 억제제이다.

[0129] 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 탁산이다. 특정 실시양태에서, 상기 탁산은 파클리탁셀이다. 특정 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀이다. 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 백금 작용제이다. 특정 실시양태에서, 상기 백금 작용제는 카르보플라틴이다. 특정 실시양태에서, 백금 작용제는 시스플라틴이다. 상기 방법들 중 어느 것의 특정 실시양태에서, 세포독성 작용제는 탁산 및 백금 작용제이다. 특정 실시양태에서, 상기 탁산은 파클리탁셀이다. 특정 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀이다. 특정 실시양태에서, 상기 백금 작용제는 카르보플라틴이다. 특정 실시양태에서, 백금 작용제는 시스플라틴이다. 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 빈카 알킬로이드이다. 특정 실시양태에서, 상기 빈카 알킬로이드는 비노렐빈이다. 상기 방

법들 중 어느 것의 특정 실시양태에서, 화학치료법은 뉴클레오시드 유사체이다. 특정 실시양태에서, 상기 뉴클레오시드 유사체는 젬시타빈이다. 상기 조합 치료 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제2 치료제는 방사선치료법이다.

[0130] 특정 실시양태에서, 치료는 1종 이상의 증상이 발생된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상의 부재하에서 투여될 수 있다. 예를 들면, 치료는 (예컨대 증상의 이력을 고려하여, 및/또는 유전적 또는 기타 감수성 인자를 고려하여) 증상의 발생 전에 감수성인 개체에게 투여될 수 있다. 치료는 증상이 해결된 후, 예를 들면 그의 재발을 예방하거나 지연하기 위하여 계속될 수도 있다.

[0131] 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 암은 상승된 T-세포 침윤 수준을 가진다. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 암은 증가된 종양내 Treg 세포 밀도와 연관되어 있다. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 암은 참조에 비해 상승된 수준의 하기 바이오마커들 중 1종 이상을 발현한다: IL28A, GPR87, ANKRD37, CABLES1, RAPGEF2, TRIM69, MT1L // MT1L, FAM113B, FOXP3, CSF2, OCM2, GLIPR1, FGFBP2, CTLA4, CST7, GOLGA6L1, IFIT3, FAM13A, APOD, AK2, CLDN1, HSD11B1, DNAJC12, PHEX, IL2, FOXD4L3, GNA15, ZBTB32, RDH10, OR52E5, CYP2A6, GZMH, CCL20, ADM, LOC100131541, RNF122, FAM36A, AMY2B, GPR183, MYOF, IL29, AIDA, SPRY1, ENOPH1, IL1RN, SLAMF1, PGM2L1, SSBP3, MMP23B, HIST1H3J, MYO1B, BEND5, S1PR1, CDK6, GPR56, ZC3H12A, DOK5, DUSP1, CYB5R2, KCNAB2, LAG3, KLF10, GK, SHC4, IL12RB2, CD109, HAVCR2 (TIM-3), LTA, FAM40B, HMGCS1, HSPA1A, ZNF705A, CMAH, KIF3A, CHN1, KBTBD8, TNF, MOP-1, RASGRP4, INSIG1, SLAMF7, OR10H4, LPL, HIST1H2BJ, LIF, IGF1, IL18RAP, OR52N4, OR1D2, CCR4, CXCR5, IL1R1, MICAL2, NRN1, PICALM, B3GNT5, IFI44L, CXCR3, ICOS, IFIT2, NCR3, HSPA1B, CD80, GNG2, C7orf68, GPR171, RPS10P7, IL23A, LOC283174, PLK2, EMP1, FNBP1L, CD226, RBMS3, IL23R, PTGER4, GZMB, F5, 및/또는 HIST1H2BK. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 암은 참조에 비해 상승된 수준의 LAG3, CTLA4, 및/또는 FOXP3 중 1종 이상을 발현한다. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 암은 참조에 비해 상승된 수준의 하기 바이오마커들 중 1종 이상을 발현한다: IFNA17, IGF1, FSCN1, SUMO2, C1orf129, EIF2S2, TDGF1, AIDA, CCR4, CD160, MC4R, KRTAP2-2, MT1JP, OR4N2, KRTAP4-5, MT1L // MT1L, IL13, LCE1D, KIR2DL2, LOC158696, LIF, IL28A, TAS2R13, CTLA4, 및/또는 FOXP3. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 암은 CD8 세포를 포함하며, 여기서 상기 CD8 세포는 참조에 비해 상승된 수준의 하기 바이오마커들 중 1종 이상을 발현한다: IFNA17, IGF1, FSCN1, SUMO2, C1orf129, EIF2S2, TDGF1, AIDA, CCR4, CD160, MC4R, KRTAP2-2, MT1JP, OR4N2, KRTAP4-5, MT1L // MT1L, IL13, LCE1D, KIR2DL2, LOC158696, LIF, IL28A, TAS2R13, CTLA4, 및/또는 FOXP3. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 암은 CD8 세포를 포함하며, 여기서 상기 CD8 세포는 참조에 비해 상승된 수준의 CD160 및/또는 KIR2DL2를 발현한다. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 상기 참조는 알려져 있는 해당 바이오마커의 발현 수준을 가지는 세포 또는 조직이다. 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 상기 조직은 낮은 T 세포 침윤 수준 및/또는 낮은 종양내 Treg 세포 밀도를 가지는 암 조직이다.

[0132] CBP/EP300 브로모도메인-매개 장애의 예에는 청신경종, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병 (단핵구성, 골수모구성, 선암종, 혈관육종, 별아교세포종, 골수단핵구성 및 전골수구성), 급성 T-세포 백혈병, 기저 세포 암종, 담관 암종, 방광암, 뇌암, 유방암, 기관지원성 암종, 자궁경부암, 연골육종, 척삭종, 융모막암종, 만성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 골수 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 낭선암종, 미만성 대형 B-세포 림프종, 증식장애 변화 (형성이상 및 화생), 배아성 암종, 자궁내막암, 내피육종, 상의세포종, 상피 암종, 적백혈병, 식도암, 에스트로겐-수용체 양성 유방암, 본태성 혈소판혈증, 유잉 종양, 섬유육종, 여포성 림프종, 배세포 고환암, 신경교종, 교모세포종, 신경교육종, 중쇄 질환, 혈관모세포종, 간세포암, 간세포성암, 호르몬 비감수성 전립선암, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 폐암, 림프관내피육종, 림프관육종, 림프모구성 백혈병, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 방광, 유방, 결장, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 피부 및 자궁의 암 및 과다증식 장애), T-세포 또는 B-세포 기원의 림프성 악성종양, 백혈병, 림프종, 수질성 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 중피종, 다발성 골수종, 골수 백혈병, 골수종, 점액육종, 신경모세포종, NUT 정중선 암종 (NMC), 비-소세포 폐암, 핍지교종, 구강암, 골원성 육종, 난소암, 췌장암, 유두상 선암종, 유두상 암종, 송과체종, 진성 다혈구혈증, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 피지선 암종, 정상피종, 피부암, 소세포 폐 암종, 고형 종양 (암종 및 육종), 소세포 폐암, 위암, 편평세포 암종, 활막종, 한선 암종, 갑상선암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 고환 종양, 자궁암 및 윌름 종양을 포함한 암들이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0133] 상기 방법들 중 어느 것의 특정 실시양태에서, 암은 폐암, 유방암, 췌장암, 결장직장암 및/또는 흑색종이다. 특정 실시양태에서, 암은 폐암이다. 특정 실시양태에서, 상기 폐암은 NSCLC이다. 특정 실시양태에서, 암은 유

방암이다. 특정 실시양태에서, 암은 흑색종이다.

[0134] 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 비제한적으로 DNA, mRNA, cDNA, 단백질, 단백질 단편 및/또는 유전자 사본 수를 포함하여, 업계에 알려져 있는 임의의 적합한 기준을 바탕으로 질 및/또는 양적으로 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서는, 제1 샘플에서의 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양이 제2 샘플에서의 존재/부재 및/또는 발현 수준/양과 비교하였을 때 증가된다. 특정 실시양태에서는, 제1 샘플에서의 바이오마커의 존재/부재 및/또는 발현 수준/양이 제2 샘플에서의 존재 및/또는 발현 수준/양과 비교하였을 때 감소된다. 특정 실시양태에서, 상기 제2 샘플은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직이다. 유전자의 존재/부재 및/또는 발현 수준/양을 측정하는 것에 대한 추가적인 개시는 본원에서 기술된다.

[0135] 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 상승된 발현은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직과 비교하였을 때의 본원에서 기술되는 것들과 같은 표준 업계 공지의 방법에 의해 검출된 바이오마커 (예컨대 단백질 또는 핵산 (예컨대 유전자 또는 mRNA)) 수준에 있어서의 대략 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 이들 초과 중 어느 것의 전체적인 증가를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상승된 발현은 증가가 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직에서의 각 바이오마커의 발현 수준/양의 적어도 대략 1.5X, 1.75X, 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X, 25X, 50X, 75X, 또는 100X 중 어느 것인, 샘플에서의 바이오마커의 발현 수준/양의 증가를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상승된 발현은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포, 대조 조직 또는 내부 대조 (예컨대 하우스키핑 유전자)와 비교하였을 때 약 1.5배, 약 1.75배, 약 2배, 약 2.25배, 약 2.5배, 약 2.75배, 약 3.0배, 또는 약 3.25배 초과인 전체적인 증가를 지칭한다.

[0136] 상기 방법들 중 어느 것의 일부 실시양태에서, 감소된 발현은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직과 비교하였을 때의 본원에서 기술되는 것들과 같은 표준 업계 공지의 방법에 의해 검출된 바이오마커 (예컨대 단백질 또는 핵산 (예컨대 유전자 또는 mRNA)) 수준에 있어서의 대략 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 이들 초과 중 어느 것의 전체적인 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 감소된 발현은 감소가 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직에서의 각 바이오마커의 발현 수준/양의 적어도 대략 0.9X, 0.8X, 0.7X, 0.6X, 0.5X, 0.4X, 0.3X, 0.2X, 0.1X, 0.05X, 또는 0.01X 중 어느 것인, 샘플에서의 바이오마커의 발현 수준/양의 감소를 지칭한다.

[0137] 샘플에서의 다양한 바이오마커들의 존재 및/또는 발현 수준/양은 수많은 방법론에 의해 분석될 수 있는데, 비제한적으로 면역조직화학 ("IHC"), 웨스턴 블럿 분석, 면역침전, 분자 결합 검정, ELISA, ELIFA, 형광 활성화 세포 분류 ("FACS"), 매스어레이, 단백질체학, 정량 혈액 기반 검정 (예를 들자면 혈청 ELISA), 생화학적 효소 활성 검정, 제자리 혼성화, 사우던 분석, 노던 분석, 전체 게놈 서열분석, 정량 실시간 PCR ("qRT-PCR") 및 기타 증폭 유형 검출 방법 (예를 들자면 분지된 DNA, SISBA, TMA 등)을 포함한 폴리머라제 연쇄 반응 ("PCR"), RNA-Seq, FISH, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현 프로파일링, 및/또는 유전자 발현의 일련 분석 ("SAGE")는 물론, 단백질, 유전자 및/또는 조직 어레이 분석에 의해 수행될 수 있는 매우 다양한 검정들 중 어느 것을 포함하여, 많은 것들이 업계에 알려져 있으며, 통상의 기술자에게 알려져 있다. 유전자 및 유전자 생성물의 상태를 평가하기 위한 통상적인 프로토콜들은 예를 들면 문헌 [Ausubel *et al.*, eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, Units 2 (Northern Blotting), 4 (Southern Blotting), 15 (Immunoblotting) and 18 (PCR Analysis)]에서 발견된다. 룰스 베이스드 메디신(Rules Based Medicine) 또는 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery) ("MSD")로부터 입수가능한 것들과 같은 다중화된 면역검정들이 사용될 수도 있다.

[0138] 단일 투여 형태를 생성시키기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염, 및 추가적인 작용제 (상기한 바와 같은 추가적인 치료제를 포함하는 조성물에서의 것) 양자의 양은 치료되는 숙주 및 구체적인 투여 양태에 따라 달라지게 된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명 0.01-100 mg/kg체중/일 사이의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화된다.

[0139] 추가적인 치료제와 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 상승작용성으로 작용할 수 있다. 따라서, 그와 같은 조성물 중 추가적인 치료제의 양은 그 치료제만을 이용하는 단일요법에서 요구되는 것 미만일 수 있거나, 또는 더 낮은 용량이 사용됨으로써 환자에 대한 부작용이 더 적을 수 있다. 그와 같은 조성물의 특정 실시양태에서는, 추가적인 치료제 0.01-1,000 μg/kg체중/일 사이의 투여량이 투여될 수 있다.

[0140] ***CBP/EP300 브로모도메인 억제제***

[0141] 특정 화합물이 CBP 및/또는 EP300 중 1종 이상이 보유하는 브로모도메인 모티프에 특이적으로 결합하는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제라는 것이 발견되었다.

[0142] 일부 실시양태에서, 상기 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, 상기 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 5 아미노산 서열의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 3 아미노산 서열의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 6 아미노산 서열의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 4 아미노산 서열의 하나 이상 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 EP300의 브로모도메인 및 CBP의 브로모도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 5 및 서열 6에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 서열 3 및 서열 4에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 하기의 CBP 잔기들 중 하나 이상 (예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개)에 결합한다: LEU 1109, PRO 1110, PHE 1111, VAL 1115, LEU 1120, ILE 1122, TYR 1125, ALA 1164, TYR 1167, ASN 1168, ARG 1173, VAL 1174 또는 PHE 1177. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 하기의 EP300 잔기들 중 하나 이상 (예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개)에 결합한다: LEU 1073, PRO 1074, PHE 1075, VAL 1079, LEU 1084, ILE 1086, TYR 1089, ALA 1128, TYR 1131, ASN 1132, ARG 1137, VAL 1138 또는 TYR 1141.

[0143] 일부 실시양태에서, 상기 CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 및/또는 EP300의 히스톤, 특히 히스톤의 아세틸화된 리신과의 결합을 방해한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 염색질 (예컨대 히스톤 결합 DNA)에 대한 CBP 및/또는 EP300의 결합을 억제한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 염색질 (예컨대 히스톤 결합 DNA)에 대한 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인의 결합을 억제하고/거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 염색질에 대한 CBP 및/또는 EP300의 다른 도메인의 결합에는 영향을 주지 않는다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 주로 (예컨대 전적으로) CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통하여 CBP 및/또는 EP300에 결합한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인은 물론, 추가적인 CBP 및/또는 EP300 잔기 및/또는 도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통하여 CBP 및/또는 EP300에 결합한다. 염색질과의 결합을 검정하는 방법에 대해서는 업계에 알려져 있는데, 염색질 분류, BRET 검정 (프로메가 사), FRAP 검정, 염색질 면역침전 (ChIP), 생물물리학적 결합 검정, 및/또는 히스톤 결합 검정이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들면, 문헌 [Das et al., *BioTechniques* 37:961-969 (2004)]을 참조하라.

[0144] 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CD8 세포의 이펙터 기능에는 영향을 주지 않는다 (즉, CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 존재 및/또는 부재하에서 이펙터 기능이 실질적으로 동일함). 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 퍼포린, 그랜자임 및/또는 EOMES의 발현 수준에는 영향을 주지 않는다 (즉, CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 존재 및/또는 부재하에서 1종 이상 퍼포린, 그랜자임 및/또는 EOMES의 발현 수준이 실질적으로 동일함). 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 이펙터 시토카인인 IFN-γ 및/또는 TNFα의 발현 수준에는 영향을 주지 않는다 (즉, CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 존재 및/또는 부재하에서 이펙터 시토카인인 IFN-γ 및/또는 TNFα의 발현 수준이 실질적으로 동일함). 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 Treg 세포의 존재하에서 CD3/CD28 자극에 대한 미접촉 T 세포 반응성을 강화한다.

[0145] 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에는 실질적으로 결합하지 않는다 (예컨대 결합하지 않음). 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 그 전체가 참조로 포함되는 문헌 [Delvecchio et al., *Nat. Struct. & Mol. Biol.* 20:1040-1046 (2013)]에 식별되어 있는 바와 같은 CBP 및/또는 EP300의 HAT 도메인에는 실질적으로 결합하지 않는다 (예컨대 결합하지 않음). 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 아미노산 서열인 서열 8 (UniProt No. Q92793의 아미노산 잔기 1321-1701)의 하나 이상 잔기에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 아미노산 서열인 서열 7 (UniProt No. Q09472의 아미노산 잔기 1285-1664)의 하나 이상 잔기에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 CBP 및/또는 EP300의 히스톤 아세틸트랜스퍼라제 (HAT) 촉매촉진 활성은 억제하지 않는다.

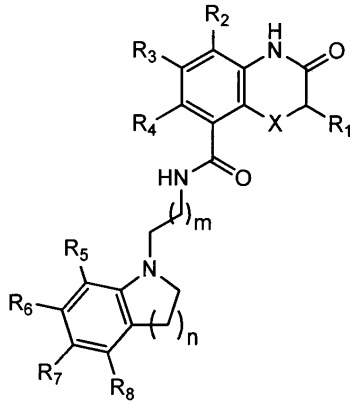
[0146] CBP/EP300 브로모도메인 억제제인 화합물은 "HAT" 억제제 화합물과 같은 다른 화합물에 비해 개선되고/거나 구별되는 특성을 가질 것으로 예상된다. HAT 억제제는 전체적인 단백질 아세틸화의 감소 (히스톤 및 비-히스톤)

를 초래함으로써 유의성 있는 방식으로 세포 생존력에 영향을 줄 가능성이 있을 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제는 표 2 및 표 3에 나타낸 바와 같이 (Treg 세포의 244개 유전자 및 CD8 세포의 25개 유전가가 2-배 이상 감소됨), 상대적으로 적은 일련 표적 유전자의 전사 활성 감소를 초래하면서도, 이러한 단백질의 HAT 활성은 보존한다.

[0147] 일부 실시양태에서, CBP 및/또는 EP300 억제제는 표적 조절 부위에서 전사의 전사활성화를 억제한다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제는 Treg 세포 및 CD8 세포의 하나 이상 표적 부위에서의 CBP 및/또는 EP300의 결합을 제거하거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, Treg 세포 및 CD8 세포의 상기 표적 부위는 IL28A, GPR87, ANKRD37, CABLES1, RAPGEF2, TRIM69, MT1L // MT1L, FAM113B, FOXP3, CSF2, OCM2, GLIPR1, FGFBP2, CTLA4, CST7, GOLGA6L1, IFIT3, FAM13A, APOD, AK2, CLDN1, HSD11B1, DNAJC12, PHEX, IL2, FOXD4L3, GNA15, ZBTB32, RDH10, OR52E5, CYP2A6, GZMH, CCL20, ADM, LOC100131541, RNF122, FAM36A, AMY2B, GPR183, MYOF, IL29, AIDA, SPRY1, ENOPH1, IL1RN, SLAMF1, PGM2L1, SSBP3, MMP23B, HIST1H3J, MYO1B, BEND5, S1PR1, CDK6, GPR56, ZC3H12A, DOK5, DUSP1, CYB5R2, KCNAB2, LAG3, KLF10, GK, SHC4, IL12RB2, CD109, HAVCR2 (TIM-3), LTA, FAM40B, HMGCS1, HSPA1A, ZNF705A, CMAH, KIF3A, CHN1, KBTBD8, TNF, MOP-1, RASGRP4, INSIG1, SLAMF7, OR10H4, LPL, HIST1H2BJ, LIF, IGF1, IL18RAP, OR52N4, OR1D2, CCR4, CXCR5, IL1R1, MICAL2, NRN1, PICALM, B3GNT5, IFI44L, CXCR3, ICOS, IFIT2, NCR3, HSPA1B, CD80, GNG2, C7orf68, GPR171, RPS10P7, IL23A, LOC283174, PLK2, EMP1, FNBP1L, CD226, RBMS3, IL23R, PTGER4, GZMB, F5, HIST1H2BK, IFNA17, IGF1, FSCN1, SUMO2, C1orf129, EIF2S2, TDGF1, AIDA, CCR4, CD160, MC4R, KRTAP2-2, MT1JP, OR4N2, KRTAP4-5, IL13, LCE1D, KIR2DL2, LOC158696, IL28A, 및/또는 TAS2R13 좌위 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, 표적 부위는 *FOXP3, LAG3, TIM3* 및 *CTLA4* 좌위 중 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제는 FOXP3에서의 CBP 및/또는 EP300의 결합을 감소시키는 것에 의해 FOXP3의 CBP 및/또는 EP300-매개 아세틸화를 억제하는데, 히스톤 아세틸트랜스퍼라제 촉매촉진 활성에는 영향을 주지 않는다.

[0148] CBP 및 EP300 (p300으로도 알려져 있음)에 대한 기술은 예를 들면 문헌 [Chrivia et al., Nature, 365, 855 (1993)] 및 [Teufel et al., PNAS, 104, 7009 (2007)]에서 찾아볼 수 있다. 특정 실시양태의 실시에 유용할 수 있는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 화합물의 예에는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 이성질체 또는 이성질체 혼합물 (예컨대 거울상이성질체), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 포함된다. 이와 같은 화합물, 그리고 이와 같은 화합물을 제조하는 데에 유용한 공정 및 중간물에 대해서는 문헌 [*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, v53, pages 1-6] 및 상응하는 입증 정보에 기술되어 있다. 이와 같은 화합물은 CBP/EP300의 브로모도메인에 결합하며, CBP 브로모도메인의 R1173 잔기와 양이온-π 상호작용을 형성한다.

[0149] <화학식 I>



[0150]

[0151] 또는 그의 염

[0152] (식 중:

[0153] X는 NH 또는 O이며;

[0154] m은 1 또는 2이고;

[0155] n은 1 또는 2이며;

[0156] R_1은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 치환

또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

[0157] R_2는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되며;

[0158] R_3는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

[0159] R_4는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되며;

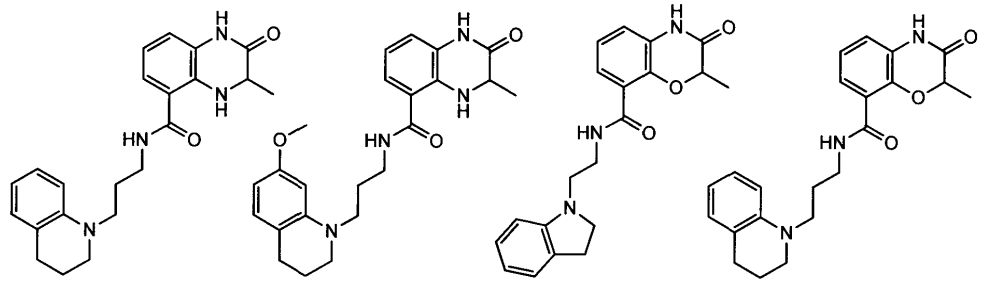
[0160] R_5는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

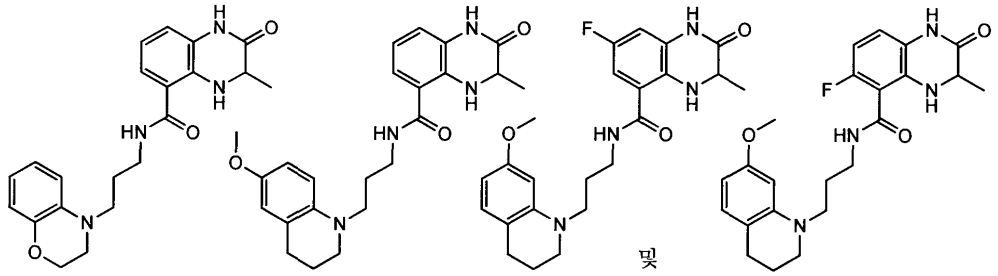
[0161] R_6은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되며;

[0162] R_7은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

[0163] R_8은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐 및 OC_1-C_6 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택됨).

[0164] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 또는 그의 염으로 구성되는 군에서 선택된다:



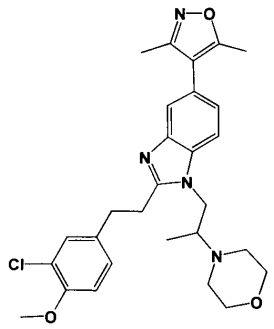


및

[0165]

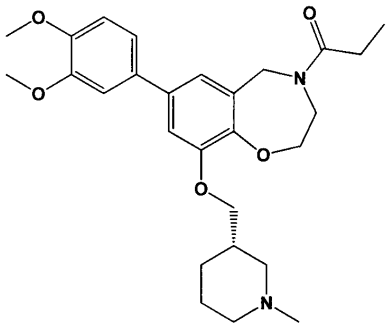
[0166] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 용도는 하기 화합물들은 모두 배제한다:

[0167] <화학식 II>



[0168]

[0169] <화학식 III>



[0170]

[0171] ***제약 조성물 및 투여 방법***

[0172] 본원에서 추가적으로 제공되는 것은 본원에서 기술되는 방법에서 사용하기 위한, CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 포함하는 제약 조성물이다. 일 실시양태에서, 상기 조성물은 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 추가적으로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 CBP/EP300 브로모도메인을 측정가능하게 억제하는 데에 효과적인 일정량의 화합물을 추가적으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 그를 필요로 하는 환자에 대한 투여용으로 제제화된다.

[0173] CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 포함하는 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 경피로, 직장으로, 비내로, 협측으로, 설하로, 질내로, 복강내로, 폐내로, 피내로, 경막외로, 또는 이식된 저장소를 통하여 투여될 수 있다. 본원에서 사용될 때의 "비경구"라는 용어에는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 수막강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술이 포함된다.

[0174] 일 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 포함하는 조성물은 경구 투여용 고체 투여 형태로 제제화된다. 경구 투여용 고체 투여 형태에는 캡슐, 정제, 환약, 분말 및 과립이 포함된다. 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 포함하는 고체 경구 투여 형태는 (i) 불활성의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, (ii) 충전재 또는 연장제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 또는 규산, (iii) 바인더 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리딘온, 수크로스 또는 아카시아, (iv) 습윤제 예컨대 글리세롤, (v) 붕해제 예컨대 아가, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 소정의 실리케이트 또는 나트륨 카르보네이트, (vi) 용해 지연제 예컨대 파라핀, (vii) 흡수 촉진제 예컨대 사차 암모늄염, (viii) 침윤제 예컨대 세틸 알콜 또는 글리세롤 모노스테아레이트, (ix) 흡수제 예컨대 카올린 또는 벤토나이트 점토, 및 (x) 윤활제 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 또는 나트륨 라우릴 술페이트 중 1종 이상을 추가적으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태는 캡슐, 정제 또는 환약으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태는 완충제를 추가적으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태용 상기 조성물은 락토스 또는 유당, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 1종 이상의 부형제를 포함하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전재로서 제제화될 수 있다.

[0175] 특정 실시양태에서, CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 포함하는 조성물의 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립은 임의적으로 코팅 또는 셸 예컨대 장 코팅을 포함한다. 그것은 임의적으로 불투명화제를 포함할

수 있으며, 임의적으로는 지연되는 방식으로 장관로의 특정 부분에서만, 또는 주로 거기에서 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수도 있다. 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함되는데, 그것은 락토스 또는 유당은 물론 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전재로서 사용될 수도 있다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 조성물은 미세-캡슐화 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 포함하며, 임의적으로 1종 이상의 부형제를 추가 포함한다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, 조성물은 경구 투여용 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 포함하는 액체 투여 제제를 포함하며, 임의적으로 제약상 허용되는 에멀션, 미세에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르 중 1종 이상을 추가 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 액체 투여 형태는 임의적으로 1종 이상의 불활성 희석제 예컨대 물 또는 기타 용매, 가용화제, 및 에멀션화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히 면실, 땅콩, 옥수수, 배, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 추가 포함한다. 특정 실시양태에서, 액체 경구 조성물은 임의적으로 1종 이상의 아주반트, 예컨대 침윤제, 현탁제, 감미제, 향미제 및 향수제를 추가 포함한다.

[0178] 주사가능 제제, 예를 들면 멸균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 침윤제 및 현탁제를 사용하여 공지의 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능 제제는 예를 들면 1,3-부탄디올 중 용액과 같은 비독성의 비경구용으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀션일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능 비히클 및 용매로는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 나트륨 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균 고정된 오일이 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이와 같은 목적으로는, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 비자극성인 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가능제의 제제에 사용된다.

[0179] 주사가능 제제는 예를 들면 세균-보류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 도입하는 것에 의해 멸균될 수 있다.

[0180] CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 효과를 연장하기 위해서는 종종 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 저조한 수 용해도를 가지는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 수행될 수 있다. 이후, 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 그것은 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해시키거나 현탁시키는 것에 의해 수행된다. 주사가능 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 중에 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성시키는 것에 의해 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용되는 구체적인 중합체의 특성에 따라, 화합물 방출의 속도는 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 데포 주사가능 제제는 신체 조직과 상용성인 리포좀 또는 미세에멀션 중에 화합물을 포획하는 것에 의해 제조되기도 한다.

[0181] 특정 실시양태에서는, 직장 또는 질 투여용 조성물이 좌약으로 제제화되는데, 그것은 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스, 예를 들면 주변 온도에서는 고체이나 신체 온도에서는 액체이어서 직장 또는 질 공강에서 용융되어 CBP/EP300 브로모도메인 억제제를 방출하는 것들과 혼합하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0182] CBP/EP300 브로모도메인 억제제의 국소 또는 경피 투여용 투여 형태의 예에는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 포함된다. CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염은 멸균 조건하에서 제약상 허용되는 담체, 및 임의적으로 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 추가적인 제제 예에는 안과 제제, 점이제, 점안약, 경피 패치가 포함된다. 경피 투여 형태는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 매체, 예를 들면 에탄올 또는 디메틸술폭시드에 용해시키거나 분산시키는 것에 의해 제조될 수 있다. 피부를 통과하는 화합물의 흐름을 증가시키기 위하여, 흡수 강화제가 사용될 수도 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하는 것, 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 중에 분산시키는 것 중 어느 하나에 의해 조절될 수 있다.

[0183] CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염의 비내 에어로졸 또는 흡입 제제는 벤질 알콜 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로탄소, 및/또는 기타 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중 용액으로 제조될 수 있다.

[0184] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 음식과 함께, 또는 그것 없이 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상

허용되는 조성물은 음식 없이 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 음식과 함께 투여된다.

[0185] 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 투여량 및 치료 처방계획은 연령, 체중, 일반적인 건강, 성, 식단, 투여 시간, 배설률, 약물 조합, 치료 의사의 판단, 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자들에 따라 달라지게 된다. 조성물에서의 제공되는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염의 양 역시 조성물 중 구체적인 화합물에 따라 달라지게 된다.

[0186] 일 실시양태에서, 용량당 비경구로 투여되는 본 발명 화합물의 유효량은 일 당 약 0.01-100 mg/kg환자체중, 대안적으로는 약 0.1 내지 20 mg/kg환자체중의 범위이게 되는데, 사용되는 화합물의 통상적인 개시 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일이다. 또 다른 실시양태에서, 정제 및 캡슐과 같은 경구용 단위 투여 형태는 약 5 내지 약 100 mg의 본 발명 화합물을 함유한다.

[0187] 예시적인 정제 경구 투여 형태는 약 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg의 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염을 포함하며, 약 5-30 mg의 무수 락토스, 약 5-40 mg의 나트륨 크로스카르멜로스, 약 5-30 mg의 폴리비닐피롤리돈 (PVP) K30 및 약 1-10 mg의 마그네슘 스테아레이트를 추가적으로 포함한다. 정제를 제제화하는 공정은 분말화된 성분들을 함께 혼합하는 것, 및 PVP의 용액과 추가 혼합하는 것을 포함한다. 생성 조성물은 건조되고, 과립화되어, 마그네슘 스테아레이트와 혼합된 후, 통상적인 장비를 사용하여 정제 형태로 압축될 수 있다. 에어로졸 제제의 예는 적합한 완충제 용액, 예컨대 포스페이트 완충제 중에 약 2-500 mg의 화학식 I 화합물 또는 그의 염을 용해시키는 것, 및 원할 경우 등장화제(tonicifier), 예컨대 나트륨 클로라이드와 같은 염을 첨가하는 것에 의해 제조될 수 있다. 불순물 및 오염물을 제거하기 위하여, 상기 용액은 예를 들면 0.2 마이크로미터 필터를 사용하여 여과될 수 있다.

[0188] CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염은 단독으로, 또는 다른 작용제와의 조합으로써 상기한 바와 같은 치료에 사용될 수 있다. 예를 들면, 그들이 서로 부정적인 영향을 주지 않도록, 제약 조합 제제 또는 투여 처방계획의 제2 제제는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제에 대하여 보완적인 활성을 가질 수 있다. 화합물들은 단일 제약 조성물로써 함께, 또는 별도로 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 제약상 허용되는 염은 증식성 질환 및 암을 치료하기 위하여 세포독성 작용제와 함께 공동-투여될 수 있다.

[0189] "공동-투여하는 것"이라는 용어는 CBP/EP300 브로모도메인 억제제 또는 그의 염과 세포독성 작용제 및 방사선 치료를 포함한 추가적인 활성 제약 성분 또는 성분들의 동시 투여, 또는 임의 방식의 별도 순차 투여 중 어느 하나를 지칭한다. 투여가 동시가 아닌 경우, 화합물들은 서로 근접한 가까운 시간 내에 투여된다. 또한, 화합물들이 동일한 투여 형태로 투여되는지는 문제가 되지 않는데, 예를 들면 일 화합물은 국소적으로 투여될 수 있으며, 또 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있다.

[0190] 통상적으로, 치료되는 질환 또는 이상에 대하여 활성을 가지는 모든 작용제가 공동-투여될 수 있다. 그와 같은 작용제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 통상의 기술자라면, 연관되어 있는 약물 및 질환의 구체적인 특징들을 바탕으로, 어떤 작용제 조합이 유용할 것인지를 구분할 수 있을 것이다.

[0191] **[실시예]**

[0192] 하기는 본 발명 방법 및 조성물의 실시예이다. 상기에서 제공된 일반적인 기술을 바탕으로 다양한 다른 실시양태들이 실시될 수 있을 것으로 이해된다.

[0193] **실시예 1: 암 면역요법의 소형 분자 표적으로서의 CBP/EP300**

[0194] 어떻게 CBP/EP300 브로모도메인이 암 치료의 표적이 될 수 있는지를 밝히기 위하여, CBP/EP300 브로모도메인에 결합함으로써 염색질 중 아세틸화된 히스톤과의 그의 결합을 방해하도록 설계된 강력하고 선택적인 소형 분자 억제제 화합물을 사용하는 것의 기능상의 영향을 조사하였다. 소형 분자 억제제는 표적-외 효과를 가질 수 있기 때문에, 일련의 생화학적 효능을 가지는 별개의 화학적 골격(scaffold) 유래의 일련의 화합물들 (활성 화합물들, 표 1)을 시험하여, 그와 같은 표적-외 효과를 배제하였다. 또한, 활성 화합물과 동일한 골격을 공유하나 CBP/EP300의 브로모도메인에 대하여 활성을 가지지 않는 화합물 (불활성 화합물, 표 1)을 음성 대조로 사용하였다.

[0195] <표 1>

화합물	효능 (IC50, uM)	
CBP/EP300(1)	0.5	활성
CBP/EP300(2)	0.27	활성
CBP/EP300(A)	>20	불활성
CBP/EP300(B)	>20	불활성

[0196]

[0197] 일련의 일차 실험에서, 정제된 미접촉 인간 CD4+ T 세포 유래의 Treg 세포를 제조하였다. 이러한 미접촉 T 세포는 그의 마커 CD45RA의 표면 발현에 의해 식별된 다음, 방법 부문에 기술되어 있는 바와 같이 표준으로써 잘 알려져 있는 시토카인 혼합물을 사용하여 시험관 내에서 Treg 세포로 분화될 수 있다. Treg 세포는 이와 같은 세포의 분화 및 기능에 필요한 전사 인자인 그의 FOXP3 발현에 의해 용이하게 식별될 수 있다 (문헌 [Josefowicz *et al., Immunity*, 30, 616-625 (2009)]). CBP/EP300의 브로모도메인을 표적으로 하는 활성 화합물 또는 불활성인 대조 화합물의 존재하에 Treg 분화 조건하에서, 인간 미접촉 T 세포를 배양하였다. 도 1에 나타낸 바와 같이, CBP/EP300 억제제인 CBP/EP300(1)은 유동 세포측정법에 의해 나타난 바와 같이 이와 같은 실험에서 생성된 FOXP3+ 세포의 수를 감소시키는 것으로 나타났으나, 불활성 화합물인 CBP/EP300(A)는 그렇지 않았다. 이러한 관찰은 별개의 화학적 골격 유래의 2종의 전형적인 활성 화합물인 CBP/EP300(1) 및 CBP/EP300(2)를 사용하여 상기한 동일 배양 조건하에서 용량-반응 곡선을 작성하는 것에 의해 확인 및 확장되었다. 이들 활성 화합물은 용량-의존성인 방식으로 FOXP3+ 세포의 수를 감소시켰으나, 불활성인 것인 CBP/EP300(A) 및 CBP/EP300(B)는 그렇지 않았다 (도 2, 상부 패널). 중요한 것은 활성화 마커 CD25가 어떠한 화합물 처리에 의해서도 영향을 받지 않았다는 것이며, 이는 이들 세포가 Treg 계통으로 분화할 수는 없다 할지라도 기능성이라는 것을 제시한다 (도 2, 하부 패널). 이러한 일련의 실험으로부터, CBP/EP300 브로모도메인 억제가 미접촉 T 세포의 Treg 세포로의 분화의 손상을 초래한다는 것이 결론지어졌다.

[0198] Treg 세포 유전자 발현에 있어서의 CBP/EP300 브로모도메인 억제의 영향을 추가적으로 조사하였다. 이를 목표로, 전체-게놈 전사 프로파일링을 수행하고, 활성 화합물인 CBP/EP300(1) 또는 DMSO (화합물 비히클, 대조)를 사용하여 인큐베이션된 도 1에 기술되어 있는 것들과 동일한 조건하에서의 배양물로부터의 샘플들을 비교하였다. 추가적인 대조로서, 이하 TH0 (방법 부문 참조)로 기술되는 분화 시토카인들의 부재하에서 미접촉 T 세포를 배양하였다. 244개의 유전자가 전사 수준에서 2-배 이상 하향-조절되었다. 하향-조절된 유전자에는 *FOXP3* (도 1 및 도 2에 나타나 있는 데이터로부터 예상된 바와 같음)는 물론, Treg 세포 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되는 다른 유전자들, 예컨대 *LAG3*, *TIM3* 및 *CTLA4*도 포함된다. 이러한 결과로부터, CBP/EP300 브로모도메인 억제가 Treg 세포, 및 통상적인 T 세포 증식의 억제를 포함한 그의 생물학적 기능들을 대부분 규정하는 유전자 네트워크의 억제를 초래한다는 것이 결론지어졌다.

[0199] <표 2> CBP/EP300 브로모도메인 억제는 Treg 세포에서 244개 유전자 전사 활성의 2배 이상 감소를 초래한다

IL28A	GPR87	ANKRD37	CABLES1	RAPGEF2	TRIM69
MT1L // MT1L	FAM113B	FOXP3	CSF2	OCM2	GLIPR1
FGFBP2	CTLA4	CST7	GOLGA6L1	IFIT3	FAM13A
APOD	AK2	CLDN1	HSD11B1	DNAJC12	PHEX
IL2	FOXD4L3	GNA15	ZBTB32	RDH10	OR52E5
CYP2A6	GZMH	CCL20	ADM	LOC100131541	RNF122
FAM36A	AMY2B	GPR183	MYOF	IL29	AIDA
SPRY1	ENOPH1	IL1RN	SLAMF1	PGM2L1	SSBP3
MMP23B	HIST1H3J	MYO1B	BEND5	S1PR1	CDK6
GPR56	ZC3H12A	DOK5	DUSP1	CYB5R2	KCNAB2
LAG3	KLF10	GK	SHC4	IL12RB2	CD109
HAVCR2 (TIM-3)	LTA	FAM40B	HMGCS1	HSPA1A	ZNF705A
CMAH	KIF3A	CHN1	KBTBD8	TNF	MOP-1
RASGRP4	INSIG1	SLAMF7	OR10H4	LPL	HIST1H2BJ
LIF	IGF1	IL18RAP	OR52N4	OR1D2	CCR4
CXCR5	IL1R1	MICAL2	NRN1	PICALM	B3GNT5
IFI44L	CXCR3	ICOS	IFIT2	NCR3	HSPA1B
CD80	GNG2	C7orf68	GPR171	RPS10P7	IL23A
LOC283174	PLK2	EMP1	FNBP1L	CD226	RBMS3
IL23R	PTGER4	GZMB	F5	HIST1H2BK	

[0200]

[0201] <표 3> CBP/EP300 브로모도메인 억제는 CD8 세포에서 25개 유전자 전사 활성의 2배 이상 감소를 초래한다

IFNA17	IGF1	FSCN1	SUMO2	C1orf129
EIF2S2	TDGF1	AIDA	CCR4	
CD160	MC4R	KRTAP2-2	MT1JP	
OR4N2	KRTAP4-5	MT1L // MT1L	IL13	
LCE1D	KIR2DL2	LOC158696	LIF	
IL28A	TAS2R13	CTLA4	FOXP3	

[0202]

[0203] 암 세포에 의한 면역 시스템 회피의 한 가지 주요 메카니즘은 T 세포 소진으로 알려져 있다. 이와 같은 상태에서, 암 세포는 T 세포, 특히 CD8+ T 세포에서 이들 세포를 미반응성이 되도록 하고 세포독성 기능을 부여할 수 없게 하는 전사 상태를 유도한다. 이와 같은 과정의 핵심적인 특징은 이러한 CD8 세포의 표면에서의 PD-1, LAG3, TIM3 및 CTLA4와 같은 억제성 수용체의 발현이다 (문헌 [Wherry, *Nat. Immunol.*, 12, 492-499 (2011)]). 본원에서 기술되는 바와 같이, LAG3, TIM3 및 CTLA4가 CBP/EP300 브로모도메인의 전사 조절하에 있다는 것이 발견되었기 때문에, CBP/EP300 억제제를 사용하여 그의 발현을 억제함으로써 CD8 소진을 반전시키기 위한 방법으로서, CBP/EP300 브로모도메인 억제가 CD8 세포에서의 이들 유전자의 억제도 초래하는지를 조사하였다. 도 3 (상부 패널)에 나타낸 바와 같이, CBP/EP300(1)과의 인간 CD8 세포의 인큐베이션은 *LAG3*, *TIM3* 및 *CTLA4* 발현의 용량-의존성 감소를 초래하였으나, 불활성 화합물인 CBP/EP300(A)에서는 그렇지 않았다. 마찬가지로, 도 9에 나타낸 바와 같이, CBP/EP300(3) 및 CBP/EP300(4) 양자는 *LAG3*, *TIM3* 및 *CTLA4* 발현의 용량-의존성 감소를 초래하였다. 흥미롭게도, CBP/EP300(1)을 사용한 CBP/EP300 브로모도메인 억제는 CD8 세포의 이펙터 기능에는 영향을 주지 않았는데, 퍼포린, 그랜자임 B 및 EOMES를 코딩하는 유전자들 (도 3, 하부 패널)이 화합물 처리시 유의성 있게 변화되지 않았기 때문이다. 또한, 이펙터 시토카인인 IFN-γ 및 TNFα의 생성 (도 4)은 화합물 처리에 의해 영향을 받지 않았다. 도 10에 나타낸 바와 같이, CBP/EP300(3) 및 CBP/EP300(4)에서 유사한 경향들이 관찰되었다. 또한, CBP/EP300(1)을 사용한 처리시 CD8 세포의 전체 게놈 전사 분석은 CD160 및 KIR2DL2와 같은 소진에 연관되어 있는 추가적인 유전자들 역시 감소되었다는 것을 밝혔다. 이러한 결과로부터, CBP/EP300 브로모도메인 억제가 CD8 세포 소진의 조절에 중요한 핵심 억제성 수용체들의 선택적인 봉쇄를 초래한다는 것이 결론지어졌다.

[0204] Treg 세포에 대한 CBP/EP300 브로모도메인 억제의 효과가 통상적인 T 세포의 증식을 억제하는 이와 같은 세포의 기능 손상을 초래하는지를 조사하기 위하여, Treg 및 CFSE-표지 미접촉 T 세포를 조합하는 억제 검정을 수행하였다. 이와 같은 연구에서는, 염료인 CFSE의 FACS-기반 정량에 의해 각 세포 분할 주기마다 그것이 희석됨에

따른 미접촉 T 세포의 증식을 모니터링하였다. 도 5에 나타낸 바와 같이, Treg 세포의 부재하에서는 CD3/CD28 자극시 ~50 %의 미접촉 T 세포가 증식을 할 수 있었다. 그러나, 미접촉 T 세포를 Treg 세포와 조합하였을 때에는, 10 % 미만이 증식할 수 있었다. 증식할 수 있는 미접촉 T 세포 백분율의 상응하는 증가에서 볼 수 있는 바와 같이, CBP/EP300(1)과의 인큐베이션은 Treg 억제 능력의 용량-의존성 억제를 초래하였다. 불활성인 화합물 CBP/EP300(A)는 영향이 없었고, 이는 특이성을 입증한다.

[0205] 요약하면, CBP/EP300 브로모도메인은 Treg 세포 및 CD8+ T 세포에서 예상치 못하였으나 중요한 역할을 한다. CBP/EP300 브로모도메인은 Treg 세포의 분화, 및 Treg 세포에서 핵심적인 생물학적 기능을 제어하는 중요한 유전자들의 발현을 제어한다. 또한, CBP/EP300 브로모도메인 억제는 Treg 세포의 억제 능력 손상을 초래한다. CD8+ T 세포에서, CBP/EP300 브로모도메인은 소진을 제어하는 중요한 것들을 포함한 일련의 유전자들을 제어한다. 따라서, 조화롭게 Treg 기능을 억제하고 CD8+ T 세포 소진을 반전시키는 것에 의해, CBP/EP300 브로모도메인 억제는 암 면역요법에 의한 인간 암의 치료에 유익하다.

[0206] ***방법***

[0207] 도 1-6에 제시되어 있는 데이터를 위한 방법

[0208] 인간 T 세포 배양: 밀테나이(Miltenyi) 미접촉 인간 T 세포 단리 키트 (Cat# 130-094-131)를 사용하여, 건강한 인간 공여자 류코팩(leukopak)으로부터 > 95 % 순도까지 미접촉 CD4+ CD45RA+ T 세포를 단리하였다. 비드 대 세포 비 1:1의 인간 T 활성화인자 다이나비드(Dynabead) (인비트로겐(Invitrogen) 사; Cat# 11132D), 10 ng/mL의 인간 TGFβ 및 10 U/mL의 인간 IL-2 (R&D 사, 각각 Cat# 100-B 및 202-IL)를 사용하여 iTreg-분극화 조건하에서, 단리된 세포를 10^6 세포/mL로 배양하였다. 활성화 16시간 후, 배양물 중 0.5 % DMSO의 최종 농도로 화합물들을 첨가하였다. "비분극" Th0 배양물용으로, 외인성 시토카인의 첨가 없이 다이나비드 단독을 사용하여 단리된 세포를 배양하였다. 밀테나이 인간 CD8 T 세포 단리 키트 (Cat# 130-095-236)를 사용하여, 건강한 인간 공여자 류코팩으로부터 CD8 T 세포를 단리한 후, 100 U/mL의 인간 IL-2 존재하에서 비드 대 세포 비 1:1의 인간 T 활성화인자 다이나비드를 사용하여 10^6 세포/mL로 배양하였다.

[0209] FACS: iTreg 배양물로부터의 세포를 먼저 CD25:PE (이바이오사이언스(eBioscience) 사; Cat# 12-0259-42)로 염색하였으며; 고정/투과화 단계, 및 인간 FOXP3 염색 키트 (이바이오사이언스 사; Cat# 77-5774-40)를 사용한 제조자의 프로토콜에 따른 세포내 FOXP3에 대한 염색이 여기에 후속하였다. FACS에 의한 FOXP3 발현은 통상적으로 활성화 4일 후에 측정하였다.

[0210] 발현 분석: RNeasy 플러스 키트 (키아젠(Qiagen) 사; Cat# 74136)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 타크만(Taqman) 프라이머 및 프로브 (인비트로겐 사)를 사용한 cDNA 합성 및 qPCR이 여기에 후속하였다. 반응은 2중 또는 3중으로 진행하였으며, 결과는 DMSO 대조에 대하여 표준화하는 deldelCT법에 의해 분석하였고; 하우스키핑 유전자 (로체(Roche) 사; Cat# 05 046 246 001)로는 글루코스-6-포스페이트 데히드로제나제 (G6PD)를 사용하였다. 전체적인 전사 프로파일링을 위하여, 어피메트릭스(Affymetrix) 엑손 어레이에서 샘플을 처리 및 혼성화한 후, ALMAC 다이아그노스틱스(Diagnostics)에서 데이터를 획득하였다. 어피메트릭스 익스프레션 콘솔(Affymetrix' Expression Console) 프로그램을 사용하는 코어 프로브 세트상에서 RMA 알고리즘으로 CEL 파일을 처리하였다. 2중의 log2 발현 값을 평균하여 차감함으로써, log 배수 변화를 수득하였다. 히트 맵(heat map) 용으로는, 2-배 이상 변화를 가지는 유전자 및 비조정 스투던츠 T-검정 p-값 < 0.10을 선택하였다.

[0211] 억제 검정: 기술된 바와 같이 iTreg 세포를 84시간 동안 배양하고, CFSE (몰큘라 프로브스(Molecular Probes) 사; Cat# C34554; 제조자의 프로토콜)로 염색된 미접촉 CD4 T 세포와 1:1 비로 첨가하였다. 96-웰 둥근 바닥 플레이트에서 200 μL의 최종 부피로 다이나비드를 사용하여 세포를 활성화하였다. 활성화 16시간 후, 배양물 중 0.5 % DMSO의 최종 농도로 화합물들을 첨가하였다. 활성화 60시간 후에, CFSE의 희석 및 더 낮은 강도 피크의 출현에 의해 검정되는 바와 같은 증식을 측정하였다.

[0212] 도 7-10에 제시되어 있는 데이터를 위한 방법

[0213] 인간 T 세포 배양: 밀테나이 바이오텍(Miltenyi Biotec) 미접촉 인간 T 세포 단리 키트 (Cat# 130-094-131)를 사용하여, 건강한 인간 PBMC로부터 미접촉 CD4+ CD45RA+ T 세포를 단리하였다. 비드 대 세포 비 1:1의 다이나비드 (인비트로겐 사; Cat# 11132D) + 인간 재조합 IL-2 (10 ng/ml) (R&D 사, cat# 202-IL-010) + 인간 재조합 TGFb (10 ng/ml) (인비트로겐 사; cat# PHG9204)를 사용하여 iTreg-분화 조건하에서, 단리된 세포를 10e6 세포/mL로 배양하였다. 16시간 후, DMSO를 대조로 사용하여 CBP 억제제인 CBP/EP300(3) 및 CBP/EP300(4)를 첨가하였다. 밀테나이 바이오텍 인간 CD8 T 세포 단리 키트 (Cat# 130-095-236)를 사용하여, 건강한 인간 PBMC로부터

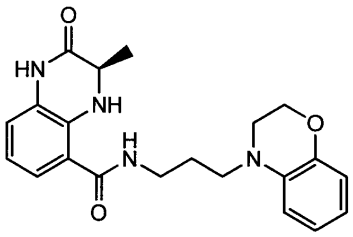
CD8+ T 세포를 단리한 후, 10 ng/ml의 재조합 인간 IL-2의 첨가를 동반한 세포 대 세포 비 1:1의 인간 T 활성화 인자 다이나비드를 사용하여, 10e6 세포/mL로 배양하였다. CD8+ T 세포 자극 3일 후, 상청액을 수집하고, 루미넥스(Luminex)에 의해 CD8+ T 세포 연관 이펙터 기능 시토카인인 IFNg 및 TNFa에 대해 분석하였다. 도 10의 데이터는 DMSO를 대조로 사용하고 화합물 CBP/EP300(3) 및 CBP/EP300(4)를 사용하여 자극된 CD8+ T 세포의 상청액에서 분비된 IFNγ (A) 및 TNFα (B) (pg/ml)를 보여준다. CBP 억제제는 CD8+ T 세포에 의한 시토카인 생성에는 최소한으로 영향을 주었다.

[0214] FACS: iTreg 배양물로부터의 세포를 먼저 CD4 APC-CY7 및 CD25 퍼시픽 블루(Pacific blue) (모두 BD 파미젠(pharmigen) 사, 각각 cat# 557811 및 560355)로 염색하였으며; 고정/투과화 단계, 및 인간 FOXP3 염색 키트(이바이오사이언스 사; Cat# 77-5774-40)를 사용한 제조자의 프로토콜에 따른 세포내 FOXP3 FITC에 대한 염색이 여기에 후속하였다. FACS에 의한 FOXP3 발현은 통상적으로 활성화 4일 후에 측정하였다.

[0215] 발현 분석: CD8+ T 세포 자극 3일 후, mRNA 캐처(Catcher)™ 플러스 정제 키트 (인비트로겐 사; K1570-02)를 사용하여 mRNA를 추출하였다. q-RT-PCR에 의해, CD8+ T 세포 표면상 억제성 수용체들을 코딩하고 있으며 CBP/p300의 전사 조절하에 있는 유전자인 Lag3, CTLA4 및 TIM3의 유전자 발현을 분석하였다. CD8+ T 세포의 이펙터 기능을 코딩하는 유전자인 Foxp3 발현 및 그랜자임 B (GZMB) 발현도 q-RT-PCR에 의해 분석하였다. 베타-2-마이크로글로불린 (B2M)을 하우스키핑 유전자로 사용하였다. CBP 억제제는 Lag3, CTLA4 및 TIM3 발현의 용량-의존성 감소를 초래하였다.

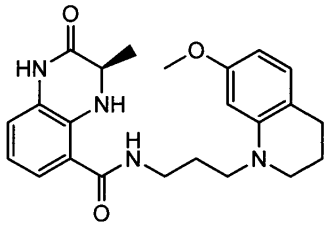
[0216] CBP/EP300 브로모도메인 억제제:

[0217] CBP/EP300(3)은 하기의 구조를 가진다:



[0218]

[0219] CBP/EP300(4)는 하기의 구조를 가진다:



[0220]

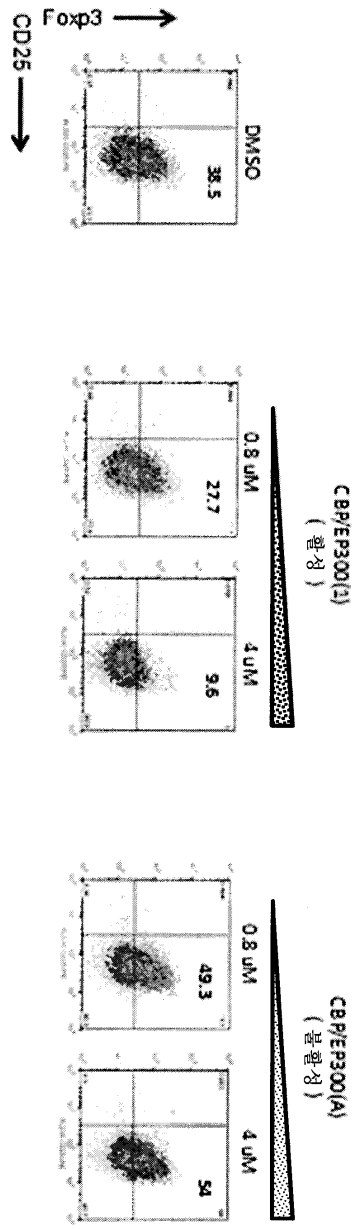
[0221] 본원에서 상술된 순서 이외에, 본원에서 기술되는 방법들은 본원에서 달리 표시되거나 아니면 문맥상 분명하게 부정되지 않는 한, 어떠한 적합한 순서로도 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는 임의의 모든 예 또는 대표적인 언어 (예컨대 "예컨대")의 사용은 단순히 본 발명의 실시양태를 더 잘 설명하고자 하는 것으로써, 청구범위에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한 본 발명의 영역에 대해 필연적으로 한계를 부과하는 것은 아니다. 명세서 내의 어떠한 언어도 임의의 비-청구 요소가 본 발명의 실시에 필수적임을 표시하는 것으로 간주되어서는 아니 된다.

[0222] 본원에서 인용되는 모든 문헌은 참조로 포함된다.

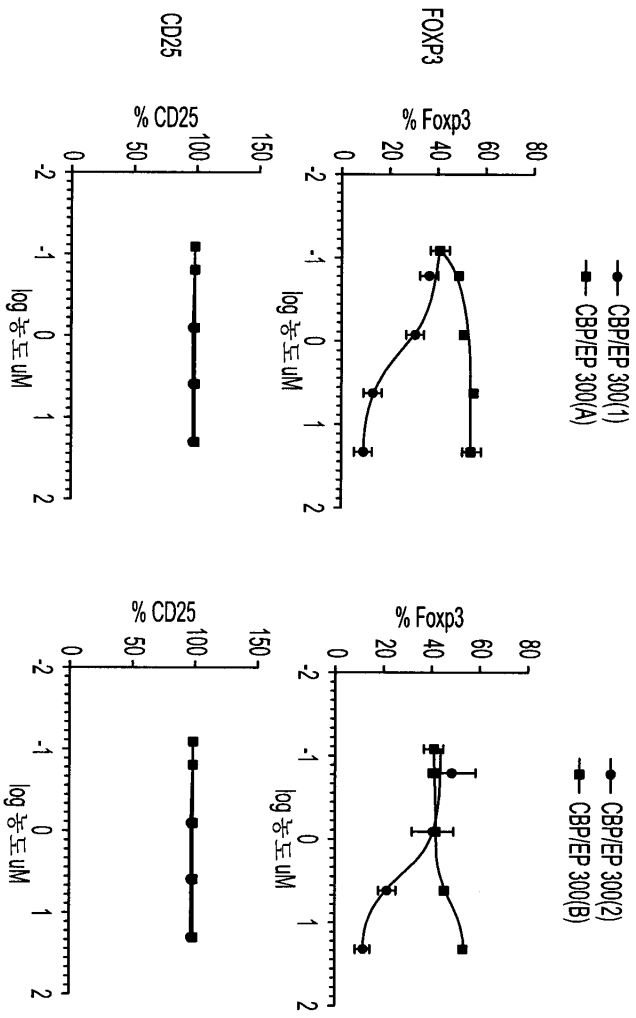
[0223] 수많은 실시양태들이 기술되었지만, 본원에서 기술되는 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시양태를 제공하기 위하여 해당 예들은 변경될 수 있다. 따라서, 본 발명의 영역은 예로써 제시된 구체적인 실시양태에 의하기보다는 첨부된 청구범위에 의해 한정되어야 한다.

도면

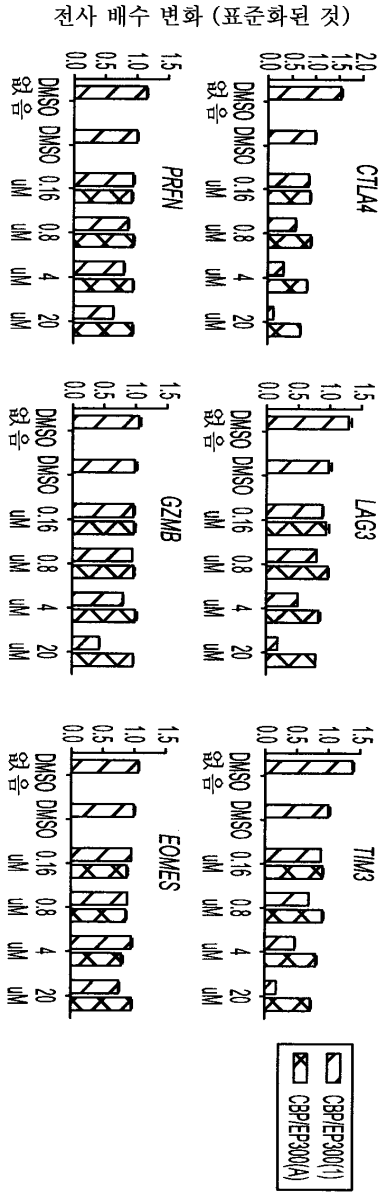
도면1


Foxp3
CD25
DMSO
38.5
0.8 uM
27.7
4 uM
9.6
CBP/EP300(I)
(활성)
0.8 uM
49.3
4 uM
54
CBP/EP300(A)
(불활성)

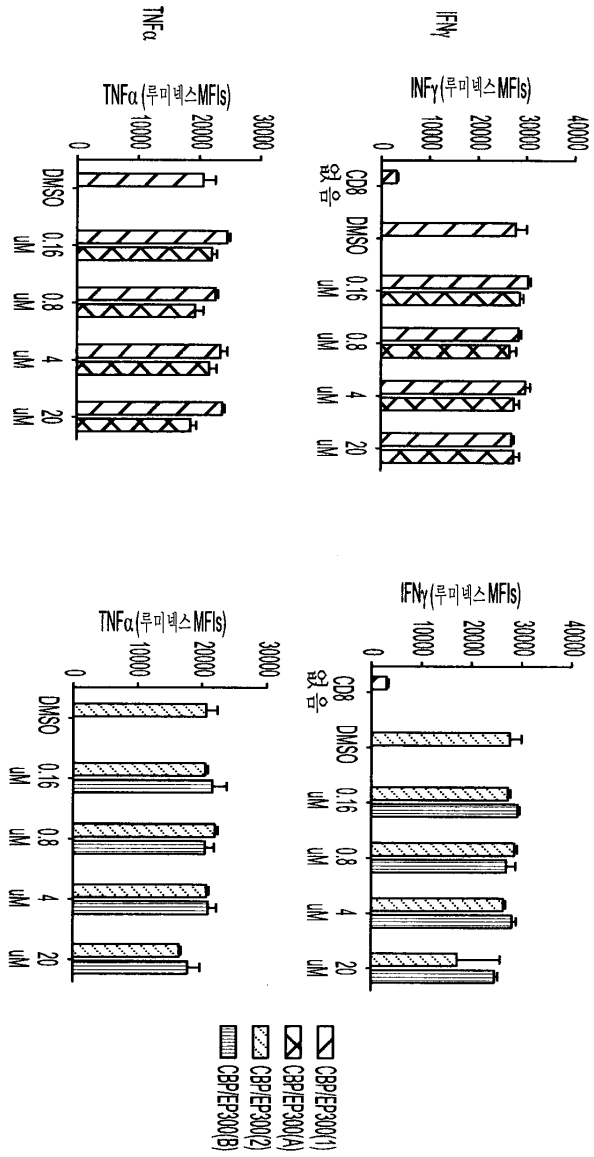
도면2


CD25
FOXP3
% CD25
% Foxp3
log 농도 uM
CBP/EP 300(1)
CBP/EP 300(A)
CBP/EP 300(2)
CBP/EP 300(B)

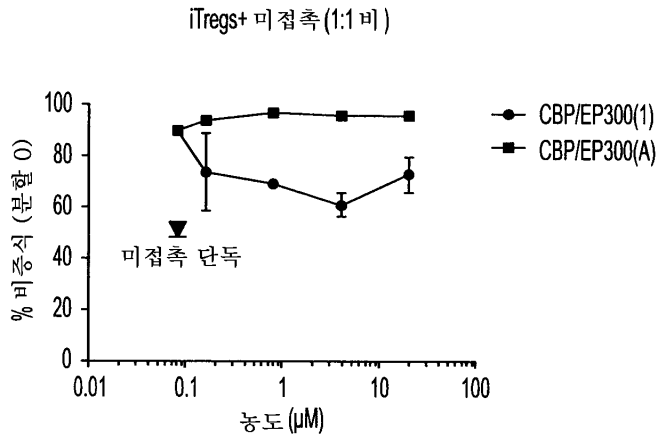
도면3


전사 배수 변화 (표준화된 것)
CTLA4
LAG3
TIM3
PRFN
GZMB
EOMES
없음
DMSO
0.16 uM
0.8 uM
4 uM
20 uM
CBP/EP300(1)
CBP/EP300(A)

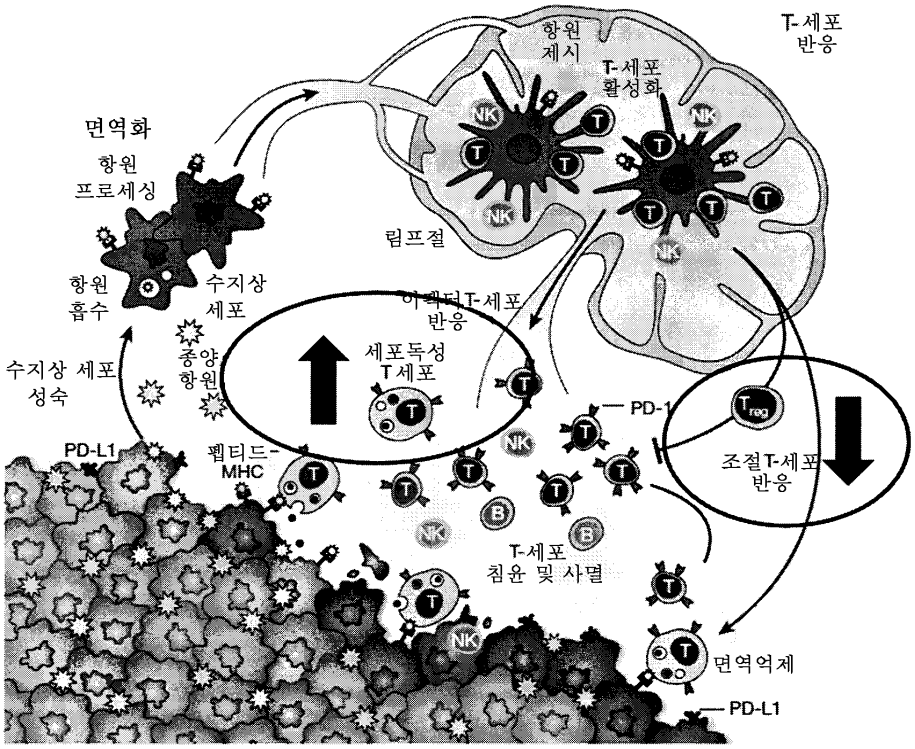
도면4


TNFα
IFNγ
TNFα (루미넥스MFIs)
INFγ (루미넥스MFIs)
IFNγ (루미넥스MFIs)
CD8 없음
DMSO
0.16 uM
0.8 uM
4 uM
20 uM
CBP/EP300(1)
CBP/EP300(A)
CBP/EP300(2)
CBP/EP300(B)

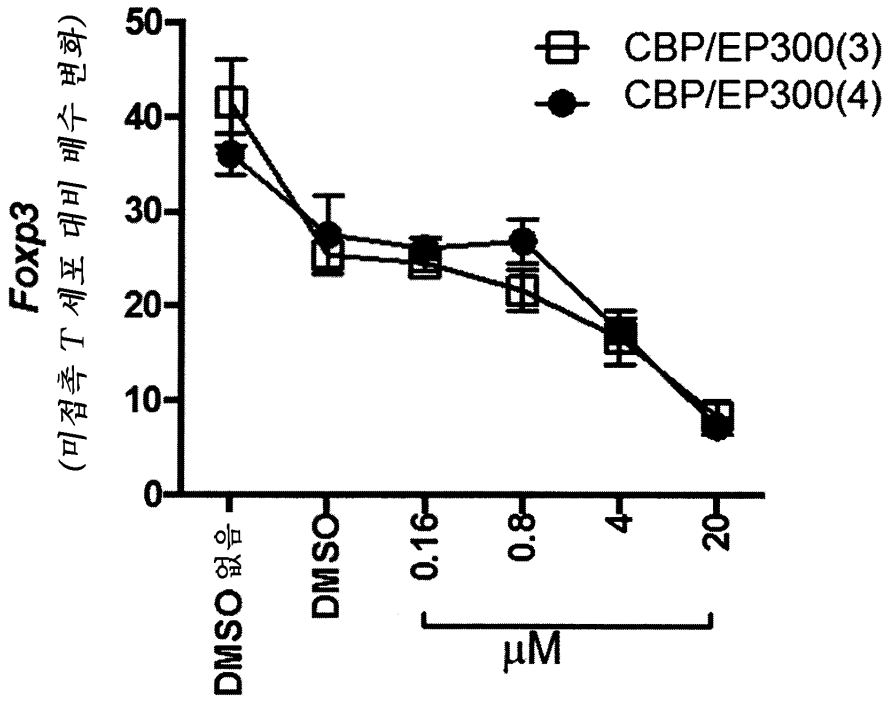
도면5


iTregs+ 미접촉 (1:1 비)
% 비증식 (분할 0)
농도 (μM)
미접촉 단독
CBP/EP300(1)
CBP/EP300(A)

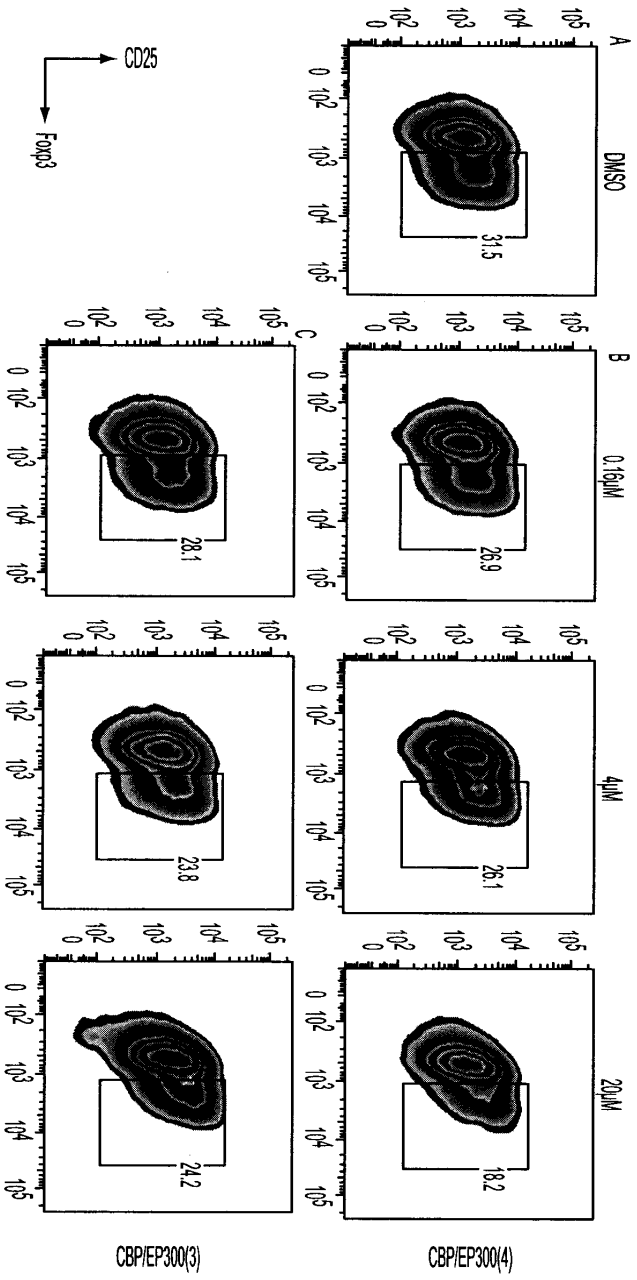
도면6


면역화
항원
프로세싱
항원
흡수
수지상
세포
수지상 세포
성숙
종양
항원
PD-L1
펩티드-
MHC
항원
제시
T-세포
활성화
T-세포
반응
림프절
이펙터T-세포
반응
세포독성
T세포
PD-1
조절T-세포
반응
T-세포
침윤 및 사멸
면역억제
PD-L1

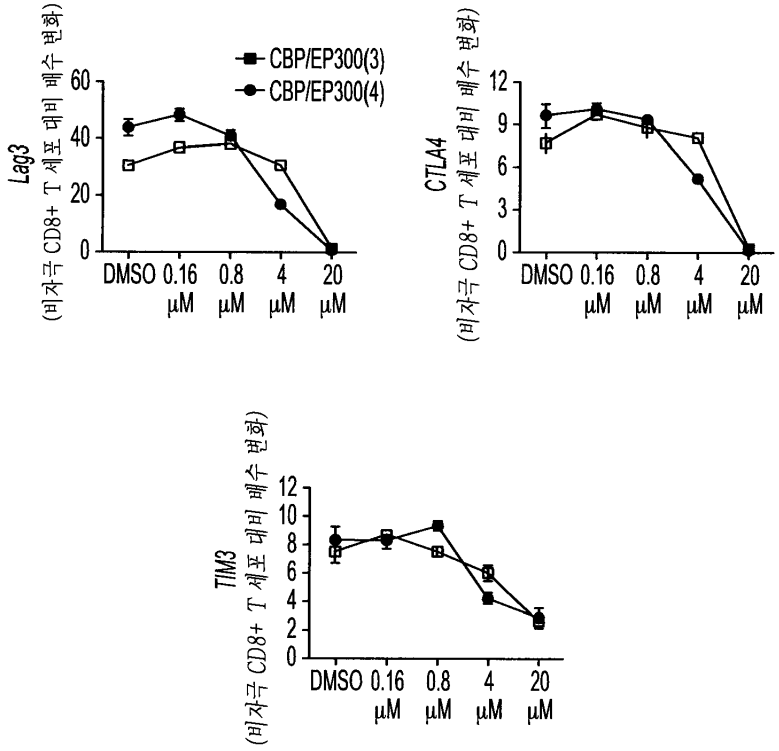
도면7


Foxp3
(미접촉 T 세포 대비 배수 변화)
50
40
30
20
10
0
CBP/EP300(3)
CBP/EP300(4)
DMSO 없음
DMSO
0.16
0.8
4
20
μM

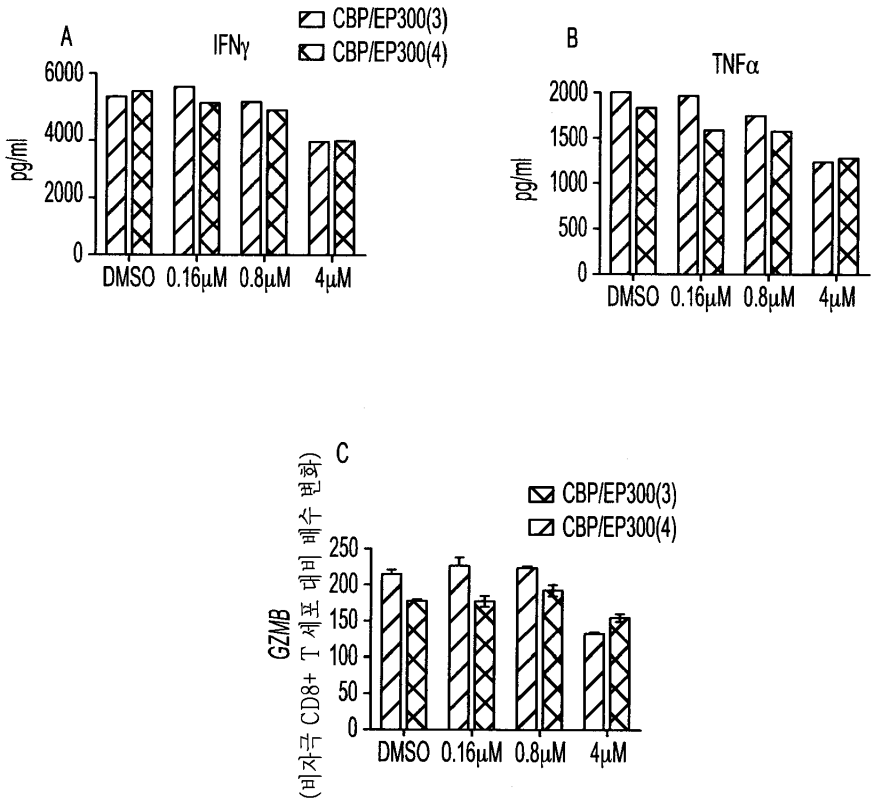
도면8


CD25
Foxp3
A
DMSO
31.5
B
0.16μM
26.9
4μM
26.1
20μM
18.2
C
28.1
23.8
24.2
CBP/EP300(3)
CBP/EP300(4)

도면9



도면10



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC.
CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.

<120> USE OF CBP/EP300 BROMODOMAIN INHIBITORS FOR CANCER IMMUNOTHERAPY

<130> 01075.004WO1

<140><141><150> 61/890,041

<151> 2013-10-11

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2442

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Glu Asn Leu Leu Asp Gly Pro Pro Asn Pro Lys Arg Ala Lys
1 5 10 15
Leu Ser Ser Pro Gly Phe Ser Ala Asn Asp Ser Thr Asp Phe Gly Ser

20 25 30
Leu Phe Asp Leu Glu Asn Asp Leu Pro Asp Glu Leu Ile Pro Asn Gly
35 40 45
Gly Glu Leu Gly Leu Leu Asn Ser Gly Asn Leu Val Pro Asp Ala Ala
50 55 60
Ser Lys His Lys Gln Leu Ser Glu Leu Leu Arg Gly Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Ser Ile Asn Pro Gly Ile Gly Asn Val Ser Ala Ser Ser Pro Val Gln

85 90 95
Gln Gly Leu Gly Gly Gln Ala Gln Gly Gln Pro Asn Ser Ala Asn Met
100 105 110
Ala Ser Leu Ser Ala Met Gly Lys Ser Pro Leu Ser Gln Gly Asp Ser
115 120 125
Ser Ala Pro Ser Leu Pro Lys Gln Ala Ala Ser Thr Ser Gly Pro Thr
130 135 140

Pro Ala Ala Ser Gln Ala Leu Asn Pro Gln Ala Gln Lys Gln Val Gly

145 150 155 160

Leu Ala Thr Ser Ser Pro Ala Thr Ser Gln Thr Gly Pro Gly Ile Cys

165 170 175

Met Asn Ala Asn Phe Asn Gln Thr His Pro Gly Leu Leu Asn Ser Asn

180 185 190

Ser Gly His Ser Leu Ile Asn Gln Ala Ser Gln Gly Gln Ala Gln Val

195 200 205

Met Asn Gly Ser Leu Gly Ala Ala Gly Arg Gly Arg Gly Ala Gly Met

210 215 220

Pro Tyr Pro Thr Pro Ala Met Gln Gly Ala Ser Ser Ser Val Leu Ala

225 230 235 240

Glu Thr Leu Thr Gln Val Ser Pro Gln Met Thr Gly His Ala Gly Leu

245 250 255

Asn Thr Ala Gln Ala Gly Gly Met Ala Lys Met Gly Ile Thr Gly Asn

260 265 270

Thr Ser Pro Phe Gly Gln Pro Phe Ser Gln Ala Gly Gly Gln Pro Met

275 280 285

Gly Ala Thr Gly Val Asn Pro Gln Leu Ala Ser Lys Gln Ser Met Val

290 295 300

Asn Ser Leu Pro Thr Phe Pro Thr Asp Ile Lys Asn Thr Ser Val Thr

305 310 315 320

Asn Val Pro Asn Met Ser Gln Met Gln Thr Ser Val Gly Ile Val Pro

325 330 335

Thr Gln Ala Ile Ala Thr Gly Pro Thr Ala Asp Pro Glu Lys Arg Lys

340 345 350

Leu Ile Gln Gln Gln Leu Val Leu Leu Leu His Ala His Lys Cys Gln

355 360 365

Arg Arg Glu Gln Ala Asn Gly Glu Val Arg Ala Cys Ser Leu Pro His

370 375 380

Cys Arg Thr Met Lys Asn Val Leu Asn His Met Thr His Cys Gln Ala

385 390 395 400

Gly Lys Ala Cys Gln Val Ala His Cys Ala Ser Ser Arg Gln Ile Ile

405 410 415

Ser His Trp Lys Asn Cys Thr Arg His Asp Cys Pro Val Cys Leu Pro

420 425 430

Leu Lys Asn Ala Ser Asp Lys Arg Asn Gln Gln Thr Ile Leu Gly Ser

435 440 445

Pro Ala Ser Gly Ile Gln Asn Thr Ile Gly Ser Val Gly Thr Gly Gln

450 455 460

Gln Asn Ala Thr Ser Leu Ser Asn Pro Asn Pro Ile Asp Pro Ser Ser

465 470 475 480

Met Gln Arg Ala Tyr Ala Ala Leu Gly Leu Pro Tyr Met Asn Gln Pro

485 490 495

Gln Thr Gln Leu Gln Pro Gln Val Pro Gly Gln Gln Pro Ala Gln Pro

500 505 510

Gln Thr His Gln Gln Met Arg Thr Leu Asn Pro Leu Gly Asn Asn Pro

515 520 525

Met Asn Ile Pro Ala Gly Gly Ile Thr Thr Asp Gln Gln Pro Pro Asn

530 535 540

Leu Ile Ser Glu Ser Ala Leu Pro Thr Ser Leu Gly Ala Thr Asn Pro

545 550 555 560

Leu Met Asn Asp Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ile Gly Thr Leu Ser Thr

565 570 575

Ile Pro Thr Ala Ala Pro Pro Ser Ser Thr Gly Val Arg Lys Gly Trp

580 585 590

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

595 600 605

Val Gln Ala Ile Phe Pro Thr Pro Asp Pro Ala Ala Leu Lys Asp Arg

610 615 620

Arg Met Glu Asn Leu Val Ala Tyr Ala Lys Lys Val Glu Gly Asp Met

625 630 635 640

Tyr Glu Ser Ala Asn Ser Arg Asp Glu Tyr Tyr His Leu Leu Ala Glu
645 650 655
Lys Ile Tyr Lys Ile Gln Lys Glu Leu Glu Glu Lys Arg Arg Ser Arg

660 665 670
Leu His Lys Gln Gly Ile Leu Gly Asn Gln Pro Ala Leu Pro Ala Pro
675 680 685
Gly Ala Gln Pro Pro Val Ile Pro Gln Ala Gln Pro Val Arg Pro Pro
690 695 700
Asn Gly Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Arg Met Gln Val Ser Gln Gly
705 710 715 720
Met Asn Ser Phe Asn Pro Met Ser Leu Gly Asn Val Gln Leu Pro Gln

725 730 735
Ala Pro Met Gly Pro Arg Ala Ala Ser Pro Met Asn His Ser Val Gln
740 745 750
Met Asn Ser Met Gly Ser Val Pro Gly Met Ala Ile Ser Pro Ser Arg
755 760 765
Met Pro Gln Pro Pro Asn Met Met Gly Ala His Thr Asn Asn Met Met
770 775 780
Ala Gln Ala Pro Ala Gln Ser Gln Phe Leu Pro Gln Asn Gln Phe Pro

785 790 795 800
Ser Ser Ser Gly Ala Met Ser Val Gly Met Gly Gln Pro Pro Ala Gln
805 810 815
Thr Gly Val Ser Gln Gly Gln Val Pro Gly Ala Ala Leu Pro Asn Pro
820 825 830
Leu Asn Met Leu Gly Pro Gln Ala Ser Gln Leu Pro Cys Pro Pro Val
835 840 845
Thr Gln Ser Pro Leu His Pro Thr Pro Pro Pro Ala Ser Thr Ala Ala

850 855 860
Gly Met Pro Ser Leu Gln His Thr Thr Pro Pro Gly Met Thr Pro Pro
865 870 875 880
Gln Pro Ala Ala Pro Thr Gln Pro Ser Thr Pro Val Ser Ser Ser Gly

885 890 895

Gln Thr Pro Thr Pro Thr Pro Gly Ser Val Pro Ser Ala Thr Gln Thr

900 905 910

Gln Ser Thr Pro Thr Val Gln Ala Ala Ala Gln Ala Gln Val Thr Pro

915 920 925

Gln Pro Gln Thr Pro Val Gln Pro Pro Ser Val Ala Thr Pro Gln Ser

930 935 940

Ser Gln Gln Gln Pro Thr Pro Val His Ala Gln Pro Pro Gly Thr Pro

945 950 955 960

Leu Ser Gln Ala Ala Ala Ser Ile Asp Asn Arg Val Pro Thr Pro Ser

965 970 975

Ser Val Ala Ser Ala Glu Thr Asn Ser Gln Gln Pro Gly Pro Asp Val

980 985 990

Pro Val Leu Glu Met Lys Thr Glu Thr Gln Ala Glu Asp Thr Glu Pro

995 1000 1005

Asp Pro Gly Glu Ser Lys Gly Glu Pro Arg Ser Glu Met Met Glu

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

Ala Glu Gln Lys Ser Glu Pro Met Glu Val Asp Glu Lys Lys Pro

1040 1045 1050

Glu Val Lys Val Glu Val Lys Glu Glu Glu Glu Ser Ser Ser Asn

1055 1060 1065

Gly Thr Ala Ser Gln Ser Thr Ser Pro Ser Gln Pro Arg Lys Lys

1070 1075 1080

Ile Phe Lys Pro Glu Glu Leu Arg Gln Ala Leu Met Pro Thr Leu

1085 1090 1095

Glu Ala Leu Tyr Arg Gln Asp Pro Glu Ser Leu Pro Phe Arg Gln

1100 1105 1110

Pro Val Asp Pro Gln Leu Leu Gly Ile Pro Asp Tyr Phe Asp Ile

1115 1120 1125

Val Lys Asn Pro Met Asp Leu Ser Thr Ile Lys Arg Lys Leu Asp

1130 1135 1140

Thr Gly Gln Tyr Gln Glu Pro Trp Gln Tyr Val Asp Asp Val Trp

1145 1150 1155

Leu Met Phe Asn Asn Ala Trp Leu Tyr Asn Arg Lys Thr Ser Arg

1160 1165 1170

Val Tyr Lys Phe Cys Ser Lys Leu Ala Glu Val Phe Glu Gln Glu

1175 1180 1185

Ile Asp Pro Val Met Gln Ser Leu Gly Tyr Cys Cys Gly Arg Lys

1190 1195 1200

Tyr Glu Phe Ser Pro Gln Thr Leu Cys Cys Tyr Gly Lys Gln Leu

1205 1210 1215

Cys Thr Ile Pro Arg Asp Ala Ala Tyr Tyr Ser Tyr Gln Asn Arg

1220 1225 1230

Tyr His Phe Cys Glu Lys Cys Phe Thr Glu Ile Gln Gly Glu Asn

1235 1240 1245

Val Thr Leu Gly Asp Asp Pro Ser Gln Pro Gln Thr Thr Ile Ser

1250 1255 1260

Lys Asp Gln Phe Glu Lys Lys Lys Asn Asp Thr Leu Asp Pro Glu

1265 1270 1275

Pro Phe Val Asp Cys Lys Glu Cys Gly Arg Lys Met His Gln Ile

1280 1285 1290

Cys Val Leu His Tyr Asp Ile Ile Trp Pro Ser Gly Phe Val Cys

1295 1300 1305

Asp Asn Cys Leu Lys Lys Thr Gly Arg Pro Arg Lys Glu Asn Lys

1310 1315 1320

Phe Ser Ala Lys Arg Leu Gln Thr Thr Arg Leu Gly Asn His Leu

1325 1330 1335

Glu Asp Arg Val Asn Lys Phe Leu Arg Arg Gln Asn His Pro Glu

1340 1345 1350

Ala Gly Glu Val Phe Val Arg Val Val Ala Ser Ser Asp Lys Thr

1355 1360 1365

Val Glu Val Lys Pro Gly Met Lys Ser Arg Phe Val Asp Ser Gly

1370 1375 1380

Glu Met Ser Glu Ser Phe Pro Tyr Arg Thr Lys Ala Leu Phe Ala

1385 1390 1395

Phe Glu Glu Ile Asp Gly Val Asp Val Cys Phe Phe Gly Met His

1400 1405 1410

Val Gln Glu Tyr Gly Ser Asp Cys Pro Pro Pro Asn Thr Arg Arg

1415 1420 1425

Val Tyr Ile Ser Tyr Leu Asp Ser Ile His Phe Phe Arg Pro Arg

1430 1435 1440

Cys Leu Arg Thr Ala Val Tyr His Glu Ile Leu Ile Gly Tyr Leu

1445 1450 1455

Glu Tyr Val Lys Lys Leu Gly Tyr Val Thr Gly His Ile Trp Ala

1460 1465 1470

Cys Pro Pro Ser Glu Gly Asp Asp Tyr Ile Phe His Cys His Pro

1475 1480 1485

Pro Asp Gln Lys Ile Pro Lys Pro Lys Arg Leu Gln Glu Trp Tyr

1490 1495 1500

Lys Lys Met Leu Asp Lys Ala Phe Ala Glu Arg Ile Ile His Asp

1505 1510 1515

Tyr Lys Asp Ile Phe Lys Gln Ala Thr Glu Asp Arg Leu Thr Ser

1520 1525 1530

Ala Lys Glu Leu Pro Tyr Phe Glu Gly Asp Phe Trp Pro Asn Val

1535 1540 1545

Leu Glu Glu Ser Ile Lys Glu Leu Glu Gln Glu Glu Glu Glu Arg

1550 1555 1560

Lys Lys Glu Glu Ser Thr Ala Ala Ser Glu Thr Thr Glu Gly Ser

1565 1570 1575

Gln Gly Asp Ser Lys Asn Ala Lys Lys Lys Asn Asn Lys Lys Thr

1580 1585 1590

Asn Lys Asn Lys Ser Ser Ile Ser Arg Ala Asn Lys Lys Lys Pro
1595 1600 1605
Ser Met Pro Asn Val Ser Asn Asp Leu Ser Gln Lys Leu Tyr Ala
1610 1615 1620
Thr Met Glu Lys His Lys Glu Val Phe Phe Val Ile His Leu His
1625 1630 1635
Ala Gly Pro Val Ile Asn Thr Leu Pro Pro Ile Val Asp Pro Asp

1640 1645 1650
Pro Leu Leu Ser Cys Asp Leu Met Asp Gly Arg Asp Ala Phe Leu
1655 1660 1665
Thr Leu Ala Arg Asp Lys His Trp Glu Phe Ser Ser Leu Arg Arg
1670 1675 1680
Ser Lys Trp Ser Thr Leu Cys Met Leu Val Glu Leu His Thr Gln
1685 1690 1695
Gly Gln Asp Arg Phe Val Tyr Thr Cys Asn Glu Cys Lys His His

1700 1705 1710
Val Glu Thr Arg Trp His Cys Thr Val Cys Glu Asp Tyr Asp Leu
1715 1720 1725
Cys Ile Asn Cys Tyr Asn Thr Lys Ser His Ala His Lys Met Val
1730 1735 1740
Lys Trp Gly Leu Gly Leu Asp Asp Glu Gly Ser Ser Gln Gly Glu
1745 1750 1755
Pro Gln Ser Lys Ser Pro Gln Glu Ser Arg Arg Leu Ser Ile Gln

1760 1765 1770
Arg Cys Ile Gln Ser Leu Val His Ala Cys Gln Cys Arg Asn Ala
1775 1780 1785
Asn Cys Ser Leu Pro Ser Cys Gln Lys Met Lys Arg Val Val Gln
1790 1795 1800
His Thr Lys Gly Cys Lys Arg Lys Thr Asn Gly Gly Cys Pro Val
1805 1810 1815
Cys Lys Gln Leu Ile Ala Leu Cys Cys Tyr His Ala Lys His Cys

1820 1825 1830

Gln Glu Asn Lys Cys Pro Val Pro Phe Cys Leu Asn Ile Lys His

1835 1840 1845

Lys Leu Arg Gln Gln Gln Ile Gln His Arg Leu Gln Gln Ala Gln

1850 1855 1860

Leu Met Arg Arg Arg Met Ala Thr Met Asn Thr Arg Asn Val Pro

1865 1870 1875

Gln Gln Ser Leu Pro Ser Pro Thr Ser Ala Pro Pro Gly Thr Pro

1880 1885 1890

Thr Gln Gln Pro Ser Thr Pro Gln Thr Pro Gln Pro Pro Ala Gln

1895 1900 1905

Pro Gln Pro Ser Pro Val Ser Met Ser Pro Ala Gly Phe Pro Ser

1910 1915 1920

Val Ala Arg Thr Gln Pro Pro Thr Thr Val Ser Thr Gly Lys Pro

1925 1930 1935

Thr Ser Gln Val Pro Ala Pro Pro Pro Pro Ala Gln Pro Pro Pro

1940 1945 1950

Ala Ala Val Glu Ala Ala Arg Gln Ile Glu Arg Glu Ala Gln Gln

1955 1960 1965

Gln Gln His Leu Tyr Arg Val Asn Ile Asn Asn Ser Met Pro Pro

1970 1975 1980

Gly Arg Thr Gly Met Gly Thr Pro Gly Ser Gln Met Ala Pro Val

1985 1990 1995

Ser Leu Asn Val Pro Arg Pro Asn Gln Val Ser Gly Pro Val Met

2000 2005 2010

Pro Ser Met Pro Pro Gly Gln Trp Gln Gln Ala Pro Leu Pro Gln

2015 2020 2025

Gln Gln Pro Met Pro Gly Leu Pro Arg Pro Val Ile Ser Met Gln

2030 2035 2040

Ala Gln Ala Ala Val Ala Gly Pro Arg Met Pro Ser Val Gln Pro

2045 2050 2055

Pro Arg Ser Ile Ser Pro Ser Ala Leu Gln Asp Leu Leu Arg Thr

2060 2065 2070

Leu Lys Ser Pro Ser Ser Pro Gln Gln Gln Gln Gln Val Leu Asn

2075 2080 2085

Ile Leu Lys Ser Asn Pro Gln Leu Met Ala Ala Phe Ile Lys Gln

2090 2095 2100

Arg Thr Ala Lys Tyr Val Ala Asn Gln Pro Gly Met Gln Pro Gln

2105 2110 2115

Pro Gly Leu Gln Ser Gln Pro Gly Met Gln Pro Gln Pro Gly Met

2120 2125 2130

His Gln Gln Pro Ser Leu Gln Asn Leu Asn Ala Met Gln Ala Gly

2135 2140 2145

Val Pro Arg Pro Gly Val Pro Pro Gln Gln Gln Ala Met Gly Gly

2150 2155 2160

Leu Asn Pro Gln Gly Gln Ala Leu Asn Ile Met Asn Pro Gly His

2165 2170 2175

Asn Pro Asn Met Ala Ser Met Asn Pro Gln Tyr Arg Glu Met Leu

2180 2185 2190

Arg Arg Gln Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

2195 2200 2205

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Ser Ala Gly Met Ala Gly

2210 2215 2220

Gly Met Ala Gly His Gly Gln Phe Gln Gln Pro Gln Gly Pro Gly

2225 2230 2235

Gly Tyr Pro Pro Ala Met Gln Gln Gln Gln Arg Met Gln Gln His

2240 2245 2250

Leu Pro Leu Gln Gly Ser Ser Met Gly Gln Met Ala Ala Gln Met

2255 2260 2265

Gly Gln Leu Gly Gln Met Gly Gln Pro Gly Leu Gly Ala Asp Ser

2270 2275 2280

Thr Pro Asn Ile Gln Gln Ala Leu Gln Gln Arg Ile Leu Gln Gln

2285 2290 2295

Gln Gln Met Lys Gln Gln Ile Gly Ser Pro Gly Gln Pro Asn Pro

2300 2305 2310

Met Ser Pro Gln Gln His Met Leu Ser Gly Gln Pro Gln Ala Ser

2315 2320 2325

His Leu Pro Gly Gln Gln Ile Ala Thr Ser Leu Ser Asn Gln Val

2330 2335 2340

Arg Ser Pro Ala Pro Val Gln Ser Pro Arg Pro Gln Ser Gln Pro

2345 2350 2355

Pro His Ser Ser Pro Ser Pro Arg Ile Gln Pro Gln Pro Ser Pro

2360 2365 2370

His His Val Ser Pro Gln Thr Gly Ser Pro His Pro Gly Leu Ala

2375 2380 2385

Val Thr Met Ala Ser Ser Ile Asp Gln Gly His Leu Gly Asn Pro

2390 2395 2400

Glu Gln Ser Ala Met Leu Pro Gln Leu Asn Thr Pro Ser Arg Ser

2405 2410 2415

Ala Leu Ser Ser Glu Leu Ser Leu Val Gly Asp Thr Thr Gly Asp

2420 2425 2430

Thr Leu Glu Lys Phe Val Glu Gly Leu

2435 2440

<210> 2

<211> 2414

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Glu Asn Val Val Glu Pro Gly Pro Pro Ser Ala Lys Arg Pro

1 5 10 15

Lys Leu Ser Ser Pro Ala Leu Ser Ala Ser Ala Ser Asp Gly Thr Asp

20 25 30

Phe Gly Ser Leu Phe Asp Leu Glu His Asp Leu Pro Asp Glu Leu Ile

35 40 45

Asn Ser Thr Glu Leu Gly Leu Thr Asn Gly Gly Asp Ile Asn Gln Leu

50 55 60

Gln Thr Ser Leu Gly Met Val Gln Asp Ala Ala Ser Lys His Lys Gln

65 70 75 80

Leu Ser Glu Leu Leu Arg Ser Gly Ser Ser Pro Asn Leu Asn Met Gly

85 90 95

Val Gly Gly Pro Gly Gln Val Met Ala Ser Gln Ala Gln Gln Ser Ser

100 105 110

Pro Gly Leu Gly Leu Ile Asn Ser Met Val Lys Ser Pro Met Thr Gln

115 120 125

Ala Gly Leu Thr Ser Pro Asn Met Gly Met Gly Thr Ser Gly Pro Asn

130 135 140

Gln Gly Pro Thr Gln Ser Thr Gly Met Met Asn Ser Pro Val Asn Gln

145 150 155 160

Pro Ala Met Gly Met Asn Thr Gly Met Asn Ala Gly Met Asn Pro Gly

165 170 175

Met Leu Ala Ala Gly Asn Gly Gln Gly Ile Met Pro Asn Gln Val Met

180 185 190

Asn Gly Ser Ile Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gln Asn Met Gln Tyr Pro

195 200 205

Asn Pro Gly Met Gly Ser Ala Gly Asn Leu Leu Thr Glu Pro Leu Gln

210 215 220

Gln Gly Ser Pro Gln Met Gly Gly Gln Thr Gly Leu Arg Gly Pro Gln

225 230 235 240

Pro Leu Lys Met Gly Met Met Asn Asn Pro Asn Pro Tyr Gly Ser Pro

245 250 255

Tyr Thr Gln Asn Pro Gly Gln Gln Ile Gly Ala Ser Gly Leu Gly Leu

260 265 270

Gln Ile Gln Thr Lys Thr Val Leu Ser Asn Asn Leu Ser Pro Phe Ala

275 280 285

Met Asp Lys Lys Ala Val Pro Gly Gly Gly Met Pro Asn Met Gly Gln

290 295 300

Gln Pro Ala Pro Gln Val Gln Gln Pro Gly Leu Val Thr Pro Val Ala

305 310 315 320

Gln Gly Met Gly Ser Gly Ala His Thr Ala Asp Pro Glu Lys Arg Lys

325 330 335

Leu Ile Gln Gln Gln Leu Val Leu Leu Leu His Ala His Lys Cys Gln

340 345 350

Arg Arg Glu Gln Ala Asn Gly Glu Val Arg Gln Cys Asn Leu Pro His

355 360 365

Cys Arg Thr Met Lys Asn Val Leu Asn His Met Thr His Cys Gln Ser

370 375 380

Gly Lys Ser Cys Gln Val Ala His Cys Ala Ser Ser Arg Gln Ile Ile

385 390 395 400

Ser His Trp Lys Asn Cys Thr Arg His Asp Cys Pro Val Cys Leu Pro

405 410 415

Leu Lys Asn Ala Gly Asp Lys Arg Asn Gln Gln Pro Ile Leu Thr Gly

420 425 430

Ala Pro Val Gly Leu Gly Asn Pro Ser Ser Leu Gly Val Gly Gln Gln

435 440 445

Ser Ala Pro Asn Leu Ser Thr Val Ser Gln Ile Asp Pro Ser Ser Ile

450 455 460

Glu Arg Ala Tyr Ala Ala Leu Gly Leu Pro Tyr Gln Val Asn Gln Met

465 470 475 480

Pro Thr Gln Pro Gln Val Gln Ala Lys Asn Gln Gln Asn Gln Gln Pro

485 490 495

Gly Gln Ser Pro Gln Gly Met Arg Pro Met Ser Asn Met Ser Ala Ser

500 505 510

Pro Met Gly Val Asn Gly Gly Val Gly Val Gln Thr Pro Ser Leu Leu

515 520 525

Ser Asp Ser Met Leu His Ser Ala Ile Asn Ser Gln Asn Pro Met Met

530 535 540

Ser Glu Asn Ala Ser Val Pro Ser Leu Gly Pro Met Pro Thr Ala Ala

545 550 555 560

Gln Pro Ser Thr Thr Gly Ile Arg Lys Gln Trp His Glu Asp Ile Thr

565 570 575

Gln Asp Leu Arg Asn His Leu Val His Lys Leu Val Gln Ala Ile Phe

580 585 590

Pro Thr Pro Asp Pro Ala Ala Leu Lys Asp Arg Arg Met Glu Asn Leu

595 600 605

Val Ala Tyr Ala Arg Lys Val Glu Gly Asp Met Tyr Glu Ser Ala Asn

610 615 620

Asn Arg Ala Glu Tyr Tyr His Leu Leu Ala Glu Lys Ile Tyr Lys Ile

625 630 635 640

Gln Lys Glu Leu Glu Glu Lys Arg Arg Thr Arg Leu Gln Lys Gln Asn

645 650 655

Met Leu Pro Asn Ala Ala Gly Met Val Pro Val Ser Met Asn Pro Gly

660 665 670

Pro Asn Met Gly Gln Pro Gln Pro Gly Met Thr Ser Asn Gly Pro Leu

675 680 685

Pro Asp Pro Ser Met Ile Arg Gly Ser Val Pro Asn Gln Met Met Pro

690 695 700

Arg Ile Thr Pro Gln Ser Gly Leu Asn Gln Phe Gly Gln Met Ser Met

705 710 715 720

Ala Gln Pro Pro Ile Val Pro Arg Gln Thr Pro Pro Leu Gln His His

725 730 735

Gly Gln Leu Ala Gln Pro Gly Ala Leu Asn Pro Pro Met Gly Tyr Gly

740 745 750

Pro Arg Met Gln Gln Pro Ser Asn Gln Gly Gln Phe Leu Pro Gln Thr

755 760 765

Gln Phe Pro Ser Gln Gly Met Asn Val Thr Asn Ile Pro Leu Ala Pro

770 775 780

Ser Ser Gly Gln Ala Pro Val Ser Gln Ala Gln Met Ser Ser Ser Ser

785 790 795 800

Cys Pro Val Asn Ser Pro Ile Met Pro Pro Gly Ser Gln Gly Ser His

805 810 815

Ile His Cys Pro Gln Leu Pro Gln Pro Ala Leu His Gln Asn Ser Pro

820 825 830

Ser Pro Val Pro Ser Arg Thr Pro Thr Pro His His Thr Pro Pro Ser

835 840 845

Ile Gly Ala Gln Gln Pro Pro Ala Thr Thr Ile Pro Ala Pro Val Pro

850 855 860

Thr Pro Pro Ala Met Pro Pro Gly Pro Gln Ser Gln Ala Leu His Pro

865 870 875 880

Pro Pro Arg Gln Thr Pro Thr Pro Pro Thr Thr Gln Leu Pro Gln Gln

885 890 895

Val Gln Pro Ser Leu Pro Ala Ala Pro Ser Ala Asp Gln Pro Gln Gln

900 905 910

Gln Pro Arg Ser Gln Gln Ser Thr Ala Ala Ser Val Pro Thr Pro Thr

915 920 925

Ala Pro Leu Leu Pro Pro Gln Pro Ala Thr Pro Leu Ser Gln Pro Ala

930 935 940

Val Ser Ile Glu Gly Gln Val Ser Asn Pro Pro Ser Thr Ser Ser Thr

945 950 955 960

Glu Val Asn Ser Gln Ala Ile Ala Glu Lys Gln Pro Ser Gln Glu Val

965 970 975

Lys Met Glu Ala Lys Met Glu Val Asp Gln Pro Glu Pro Ala Asp Thr

980 985 990

Gln Pro Glu Asp Ile Ser Glu Ser Lys Val Glu Asp Cys Lys Met Glu

995 1000 1005

Ser Thr Glu Thr Glu Glu Arg Ser Thr Glu Leu Lys Thr Glu Ile

1010 1015 1020

Lys Glu Glu Glu Asp Gln Pro Ser Thr Ser Ala Thr Gln Ser Ser

1025 1030 1035

Pro Ala Pro Gly Gln Ser Lys Lys Lys Ile Phe Lys Pro Glu Glu

1040 1045 1050

Leu Arg Gln Ala Leu Met Pro Thr Leu Glu Ala Leu Tyr Arg Gln

1055 1060 1065

Asp Pro Glu Ser Leu Pro Phe Arg Gln Pro Val Asp Pro Gln Leu

1070 1075 1080

Leu Gly Ile Pro Asp Tyr Phe Asp Ile Val Lys Ser Pro Met Asp

1085 1090 1095

Leu Ser Thr Ile Lys Arg Lys Leu Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Glu

1100 1105 1110

Pro Trp Gln Tyr Val Asp Asp Ile Trp Leu Met Phe Asn Asn Ala

1115 1120 1125

Trp Leu Tyr Asn Arg Lys Thr Ser Arg Val Tyr Lys Tyr Cys Ser

1130 1135 1140

Lys Leu Ser Glu Val Phe Glu Gln Glu Ile Asp Pro Val Met Gln

1145 1150 1155

Ser Leu Gly Tyr Cys Cys Gly Arg Lys Leu Glu Phe Ser Pro Gln

1160 1165 1170

Thr Leu Cys Cys Tyr Gly Lys Gln Leu Cys Thr Ile Pro Arg Asp

1175 1180 1185

Ala Thr Tyr Tyr Ser Tyr Gln Asn Arg Tyr His Phe Cys Glu Lys

1190 1195 1200

Cys Phe Asn Glu Ile Gln Gly Glu Ser Val Ser Leu Gly Asp Asp

1205 1210 1215

Pro Ser Gln Pro Gln Thr Thr Ile Asn Lys Glu Gln Phe Ser Lys

1220 1225 1230

Arg Lys Asn Asp Thr Leu Asp Pro Glu Leu Phe Val Glu Cys Thr

1235 1240 1245

Glu Cys Gly Arg Lys Met His Gln Ile Cys Val Leu His His Glu

1250 1255 1260

```
Ile Ile  Trp Pro Ala Gly Phe  Val Cys Asp Gly Cys  Leu Lys Lys
    1265                1270                1275
Ser Ala  Arg Thr Arg Lys Glu  Asn Lys Phe Ser Ala  Lys Arg Leu
    1280                1285                1290
Pro Ser  Thr Arg Leu Gly Thr  Phe Leu Glu Asn Arg  Val Asn Asp

    1295                1300                1305
Phe Leu  Arg Arg Gln Asn His  Pro Glu Ser Gly Glu  Val Thr Val
    1310                1315                1320
Arg Val  Val His Ala Ser Asp  Lys Thr Val Glu Val  Lys Pro Gly
    1325                1330                1335
Met Lys  Ala Arg Phe Val Asp  Ser Gly Glu Met Ala  Glu Ser Phe
    1340                1345                1350
Pro Tyr  Arg Thr Lys Ala Leu  Phe Ala Phe Glu Glu  Ile Asp Gly

    1355                1360                1365
Val Asp  Leu Cys Phe Phe Gly  Met His Val Gln Glu  Tyr Gly Ser
    1370                1375                1380
Asp Cys  Pro Pro Pro Asn Gln  Arg Arg Val Tyr Ile  Ser Tyr Leu
    1385                1390                1395
Asp Ser  Val His Phe Phe Arg  Pro Lys Cys Leu Arg  Thr Ala Val
    1400                1405                1410
Tyr His  Glu Ile Leu Ile Gly  Tyr Leu Glu Tyr Val  Lys Lys Leu

    1415                1420                1425
Gly Tyr  Thr Thr Gly His Ile  Trp Ala Cys Pro Pro  Ser Glu Gly
    1430                1435                1440
Asp Asp  Tyr Ile Phe His Cys  His Pro Pro Asp Gln  Lys Ile Pro
    1445                1450                1455
Lys Pro  Lys Arg Leu Gln Glu  Trp Tyr Lys Lys Met  Leu Asp Lys
    1460                1465                1470
Ala Val  Ser Glu Arg Ile Val  His Asp Tyr Lys Asp  Ile Phe Lys

    1475                1480                1485
Gln Ala  Thr Glu Asp Arg Leu  Thr Ser Ala Lys Glu  Leu Pro Tyr
```

1490 1495 1500

Phe Glu Gly Asp Phe Trp Pro Asn Val Leu Glu Glu Ser Ile Lys

1505 1510 1515

Glu Leu Glu Gln Glu Glu Glu Glu Arg Lys Arg Glu Glu Asn Thr

1520 1525 1530

Ser Asn Glu Ser Thr Asp Val Thr Lys Gly Asp Ser Lys Asn Ala

1535 1540 1545

Lys Lys Lys Asn Asn Lys Lys Thr Ser Lys Asn Lys Ser Ser Leu

1550 1555 1560

Ser Arg Gly Asn Lys Lys Lys Pro Gly Met Pro Asn Val Ser Asn

1565 1570 1575

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

1580 1585 1590

Val Phe Phe Val Ile Arg Leu Ile Ala Gly Pro Ala Ala Asn Ser

1595 1600 1605

Leu Pro Pro Ile Val Asp Pro Asp Pro Leu Ile Pro Cys Asp Leu

1610 1615 1620

Met Asp Gly Arg Asp Ala Phe Leu Thr Leu Ala Arg Asp Lys His

1625 1630 1635

Leu Glu Phe Ser Ser Leu Arg Arg Ala Gln Trp Ser Thr Met Cys

1640 1645 1650

Met Leu Val Glu Leu His Thr Gln Ser Gln Asp Arg Phe Val Tyr

1655 1660 1665

Thr Cys Asn Glu Cys Lys His His Val Glu Thr Arg Trp His Cys

1670 1675 1680

Thr Val Cys Glu Asp Tyr Asp Leu Cys Ile Thr Cys Tyr Asn Thr

1685 1690 1695

Lys Asn His Asp His Lys Met Glu Lys Leu Gly Leu Gly Leu Asp

1700 1705 1710

Asp Glu Ser Asn Asn Gln Gln Ala Ala Ala Thr Gln Ser Pro Gly

1715 1720 1725

```
Asp Ser  Arg Arg Leu Ser Ile  Gln Arg Cys Ile Gln  Ser Leu Val
    1730                1735                1740
His Ala  Cys Gln Cys Arg Asn  Ala Asn Cys Ser Leu  Pro Ser Cys
    1745                1750                1755
Gln Lys  Met Lys Arg Val Val  Gln His Thr Lys Gly  Cys Lys Arg
    1760                1765                1770
Lys Thr  Asn Gly Gly Cys Pro  Ile Cys Lys Gln Leu  Ile Ala Leu

    1775                1780                1785
Cys Cys  Tyr His Ala Lys His  Cys Gln Glu Asn Lys  Cys Pro Val
    1790                1795                1800
Pro Phe  Cys Leu Asn Ile Lys  Gln Lys Leu Arg Gln  Gln Gln Leu
    1805                1810                1815
Gln His  Arg Leu Gln Gln Ala  Gln Met Leu Arg Arg  Arg Met Ala
    1820                1825                1830
Ser Met  Gln Arg Thr Gly Val  Val Gly Gln Gln Gln  Gly Leu Pro

    1835                1840                1845
Ser Pro  Thr Pro Ala Thr Pro  Thr Thr Pro Thr Gly  Gln Gln Pro
    1850                1855                1860
Thr Thr  Pro Gln Thr Pro Gln  Pro Thr Ser Gln Pro  Gln Pro Thr
    1865                1870                1875
Pro Pro  Asn Ser Met Pro Pro  Tyr Leu Pro Arg Thr  Gln Ala Ala
    1880                1885                1890
Gly Pro  Val Ser Gln Gly Lys  Ala Ala Gly Gln Val  Thr Pro Pro

    1895                1900                1905
Thr Pro  Pro Gln Thr Ala Gln  Pro Pro Leu Pro Gly  Pro Pro Pro
    1910                1915                1920
Ala Ala  Val Glu Met Ala Met  Gln Ile Gln Arg Ala  Ala Glu Thr
    1925                1930                1935
Gln Arg  Gln Met Ala His Val  Gln Ile Phe Gln Arg  Pro Ile Gln
    1940                1945                1950
His Gln  Met Pro Pro Met Thr  Pro Met Ala Pro Met  Gly Met Asn
```

1955 1960 1965

Pro Pro Pro Met Thr Arg Gly Pro Ser Gly His Leu Glu Pro Gly

1970 1975 1980

Met Gly Pro Thr Gly Met Gln Gln Gln Pro Pro Trp Ser Gln Gly

1985 1990 1995

Gly Leu Pro Gln Pro Gln Gln Leu Gln Ser Gly Met Pro Arg Pro

2000 2005 2010

Ala Met Met Ser Val Ala Gln His Gly Gln Pro Leu Asn Met Ala

2015 2020 2025

Pro Gln Pro Gly Leu Gly Gln Val Gly Ile Ser Pro Leu Lys Pro

2030 2035 2040

Gly Thr Val Ser Gln Gln Ala Leu Gln Asn Leu Leu Arg Thr Leu

2045 2050 2055

Arg Ser Pro Ser Ser Pro Leu Gln Gln Gln Gln Val Leu Ser Ile

2060 2065 2070

Leu His Ala Asn Pro Gln Leu Leu Ala Ala Phe Ile Lys Gln Arg

2075 2080 2085

Ala Ala Lys Tyr Ala Asn Ser Asn Pro Gln Pro Ile Pro Gly Gln

2090 2095 2100

Pro Gly Met Pro Gln Gly Gln Pro Gly Leu Gln Pro Pro Thr Met

2105 2110 2115

Pro Gly Gln Gln Gly Val His Ser Asn Pro Ala Met Gln Asn Met

2120 2125 2130

Asn Pro Met Gln Ala Gly Val Gln Arg Ala Gly Leu Pro Gln Gln

2135 2140 2145

Gln Pro Gln Gln Gln Leu Gln Pro Pro Met Gly Gly Met Ser Pro

2150 2155 2160

Gln Ala Gln Gln Met Asn Met Asn His Asn Thr Met Pro Ser Gln

2165 2170 2175

Phe Arg Asp Ile Leu Arg Arg Gln Gln Met Met Gln Gln Gln Gln

2180 2185 2190

Gln Gln Gly Ala Gly Pro Gly Ile Gly Pro Gly Met Ala Asn His

2195 2200 2205

Asn Gln Phe Gln Gln Pro Gln Gly Val Gly Tyr Pro Pro Gln Gln

2210 2215 2220

Gln Gln Arg Met Gln His His Met Gln Gln Met Gln Gln Gly Asn

2225 2230 2235

Met Gly Gln Ile Gly Gln Leu Pro Gln Ala Leu Gly Ala Glu Ala

2240 2245 2250

Gly Ala Ser Leu Gln Ala Tyr Gln Gln Arg Leu Leu Gln Gln Gln

2255 2260 2265

Met Gly Ser Pro Val Gln Pro Asn Pro Met Ser Pro Gln Gln His

2270 2275 2280

Met Leu Pro Asn Gln Ala Gln Ser Pro His Leu Gln Gly Gln Gln

2285 2290 2295

Ile Pro Asn Ser Leu Ser Asn Gln Val Arg Ser Pro Gln Pro Val

2300 2305 2310

Pro Ser Pro Arg Pro Gln Ser Gln Pro Pro His Ser Ser Pro Ser

2315 2320 2325

Pro Arg Met Gln Pro Gln Pro Ser Pro His His Val Ser Pro Gln

2330 2335 2340

Thr Ser Ser Pro His Pro Gly Leu Val Ala Ala Gln Ala Asn Pro

2345 2350 2355

Met Glu Gln Gly His Phe Ala Ser Pro Asp Gln Asn Ser Met Leu

2360 2365 2370

Ser Gln Leu Ala Ser Asn Pro Gly Met Ala Asn Leu His Gly Ala

2375 2380 2385

Ser Ala Thr Asp Leu Gly Leu Ser Thr Asp Asn Ser Asp Leu Asn

2390 2395 2400

Ser Asn Leu Ser Gln Ser Thr Leu Asp Ile His

2405 2410

<210> 3

<211> 73

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Arg Gln Asp Pro Glu Ser Leu Pro Phe Arg Gln Pro Val Asp Pro Gln

1 5 10 15

Leu Leu Gly Ile Pro Asp Tyr Phe Asp Ile Val Lys Asn Pro Met Asp

20 25 30

Leu Ser Thr Ile Lys Arg Lys Leu Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Glu Pro

35 40 45

Trp Gln Tyr Val Asp Asp Val Trp Leu Met Phe Asn Asn Ala Trp Leu

50 55 60

Tyr Asn Arg Lys Thr Ser Arg Val Tyr

65 70

<210> 4

<211> 73

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Arg Gln Asp Pro Glu Ser Leu Pro Phe Arg Gln Pro Val Asp Pro Gln

1 5 10 15

Leu Leu Gly Ile Pro Asp Tyr Phe Asp Ile Val Lys Ser Pro Met Asp

20 25 30

Leu Ser Thr Ile Lys Arg Lys Leu Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Glu Pro

35 40 45

Trp Gln Tyr Val Asp Asp Ile Trp Leu Met Phe Asn Asn Ala Trp Leu

50 55 60

Tyr Asn Arg Lys Thr Ser Arg Val Tyr

65 70

<210> 5

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Lys Lys Ile Phe Lys Pro Glu Glu Leu Arg Gln Ala Leu Met Pro Thr
1 5 10 15

Leu Glu Ala Leu Tyr Arg Gln Asp Pro Glu Ser Leu Pro Phe Arg Gln
20 25 30

Pro Val Asp Pro Gln Leu Leu Gly Ile Pro Asp Tyr Phe Asp Ile Val
35 40 45

Lys Asn Pro Met Asp Leu Ser Thr Ile Lys Arg Lys Leu Asp Thr Gly
50 55 60

Gln Tyr Gln Glu Pro Trp Gln Tyr Val Asp Asp Val Trp Leu Met Phe
65 70 75 80

Asn Asn Ala Trp Leu Tyr Asn Arg Lys Thr Ser Arg Val Tyr Lys Phe
85 90 95

Cys Ser Lys Leu Ala Glu Val Phe Glu Gln Glu Ile Asp Pro Val Met
100 105 110

Gln Ser Leu Gly
115

<210> 6

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Pro Gly Gln Ser Lys Lys Lys Ile Phe Lys Pro Glu Glu Leu Arg
1 5 10 15

Gln Ala Leu Met Pro Thr Leu Glu Ala Leu Tyr Arg Gln Asp Pro Glu
20 25 30

Ser Leu Pro Phe Arg Gln Pro Val Asp Pro Gln Leu Leu Gly Ile Pro
35 40 45

Asp Tyr Phe Asp Ile Val Lys Ser Pro Met Asp Leu Ser Thr Ile Lys
50 55 60

Arg Lys Leu Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Glu Pro Trp Gln Tyr Val Asp

65 70 75 80

Asp Ile Trp Leu Met Phe Asn Asn Ala Trp Leu Tyr Asn Arg Lys Thr

85 90 95

Ser Arg Val Tyr Lys Tyr Cys Ser Lys Leu Ser Glu Val Phe Glu Gln

100 105 110

Glu Ile Asp Pro Val Met Gln Ser Leu Gly

115 120

<210> 7

<211> 380

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Glu Asn Lys Phe Ser Ala Lys Arg Leu Pro Ser Thr Arg Leu Gly Thr

1 5 10 15

Phe Leu Glu Asn Arg Val Asn Asp Phe Leu Arg Arg Gln Asn His Pro

20 25 30

Glu Ser Gly Glu Val Thr Val Arg Val Val His Ala Ser Asp Lys Thr

35 40 45

Val Glu Val Lys Pro Gly Met Lys Ala Arg Phe Val Asp Ser Gly Glu

50 55 60

Met Ala Glu Ser Phe Pro Tyr Arg Thr Lys Ala Leu Phe Ala Phe Glu

65 70 75 80

Glu Ile Asp Gly Val Asp Leu Cys Phe Phe Gly Met His Val Gln Glu

85 90 95

Tyr Gly Ser Asp Cys Pro Pro Pro Asn Gln Arg Arg Val Tyr Ile Ser

100 105 110

Tyr Leu Asp Ser Val His Phe Phe Arg Pro Lys Cys Leu Arg Thr Ala

115 120 125

Val Tyr His Glu Ile Leu Ile Gly Tyr Leu Glu Tyr Val Lys Lys Leu

130 135 140

Gly Tyr Thr Thr Gly His Ile Trp Ala Cys Pro Pro Ser Glu Gly Asp

145 150 155 160

Asp Tyr Ile Phe His Cys His Pro Pro Asp Gln Lys Ile Pro Lys Pro

165 170 175

Lys Arg Leu Gln Glu Trp Tyr Lys Lys Met Leu Asp Lys Ala Val Ser

180 185 190

Glu Arg Ile Val His Asp Tyr Lys Asp Ile Phe Lys Gln Ala Thr Glu

195 200 205

Asp Arg Leu Thr Ser Ala Lys Glu Leu Pro Tyr Phe Glu Gly Asp Phe

210 215 220

Trp Pro Asn Val Leu Glu Glu Ser Ile Lys Glu Leu Glu Gln Glu Glu

225 230 235 240

Glu Glu Arg Lys Arg Glu Glu Asn Thr Ser Asn Glu Ser Thr Asp Val

245 250 255

Thr Lys Gly Asp Ser Lys Asn Ala Lys Lys Lys Asn Asn Lys Lys Thr

260 265 270

Ser Lys Asn Lys Ser Ser Leu Ser Arg Gly Asn Lys Lys Lys Pro Gly

275 280 285

Met Pro Asn Val Ser Asn Asp Leu Ser Gln Lys Leu Tyr Ala Thr Met

290 295 300

Glu Lys His Lys Glu Val Phe Phe Val Ile Arg Leu Ile Ala Gly Pro

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Asp Leu Met Asp Gly Arg Asp Ala Phe Leu Thr Leu Ala Arg Asp

340 345 350

Lys His Leu Glu Phe Ser Ser Leu Arg Arg Ala Gln Trp Ser Thr Met

355 360 365

Cys Met Leu Val Glu Leu His Thr Gln Ser Gln Asp

370 375 380

<210> 8

<211> 381

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Glu Asn Lys Phe Ser Ala Lys Arg Leu Gln Thr Thr Arg Leu Gly Asn
1               5                  10                  15
His Leu Glu Asp Arg Val Asn Lys Phe Leu Arg Arg Gln Asn His Pro
            20                  25                  30
Glu Ala Gly Glu Val Phe Val Arg Val Val Ala Ser Ser Asp Lys Thr
        35                  40                  45

Val Glu Val Lys Pro Gly Met Lys Ser Arg Phe Val Asp Ser Gly Glu
    50                  55                  60
Met Ser Glu Ser Phe Pro Tyr Arg Thr Lys Ala Leu Phe Ala Phe Glu
65                  70                  75                  80
Glu Ile Asp Gly Val Asp Val Cys Phe Phe Gly Met His Val Gln Glu
                85                  90                  95
Tyr Gly Ser Asp Cys Pro Pro Pro Asn Thr Arg Arg Val Tyr Ile Ser
            100                 105                 110

Tyr Leu Asp Ser Ile His Phe Phe Arg Pro Arg Cys Leu Arg Thr Ala
        115                 120                 125
Val Tyr His Glu Ile Leu Ile Gly Tyr Leu Glu Tyr Val Lys Lys Leu
    130                 135                 140
Gly Tyr Val Thr Gly His Ile Trp Ala Cys Pro Pro Ser Glu Gly Asp
145                 150                 155                 160
Asp Tyr Ile Phe His Cys His Pro Pro Asp Gln Lys Ile Pro Lys Pro
                165                 170                 175

Lys Arg Leu Gln Glu Trp Tyr Lys Lys Met Leu Asp Lys Ala Phe Ala
            180                 185                 190
Glu Arg Ile Ile His Asp Tyr Lys Asp Ile Phe Lys Gln Ala Thr Glu
        195                 200                 205
Asp Arg Leu Thr Ser Ala Lys Glu Leu Pro Tyr Phe Glu Gly Asp Phe
    210                 215                 220
Trp Pro Asn Val Leu Glu Glu Ser Ile Lys Glu Leu Glu Gln Glu Glu
```

225 230 235 240

Glu Glu Arg Lys Lys Glu Glu Ser Thr Ala Ala Ser Glu Thr Thr Glu
245 250 255

Gly Ser Gln Gly Asp Ser Lys Asn Ala Lys Lys Lys Asn Asn Lys Lys
260 265 270

Thr Asn Lys Asn Lys Ser Ser Ile Ser Arg Ala Asn Lys Lys Lys Pro
275 280 285

Ser Met Pro Asn Val Ser Asn Asp Leu Ser Gln Lys Leu Tyr Ala Thr
290 295 300

Met Glu Lys His Lys Glu Val Phe Phe Val Ile His Leu His Ala Gly
305 310 315 320

Pro Val Ile Asn Thr Leu Pro Pro Ile Val Asp Pro Asp Pro Leu Leu
325 330 335

Ser Cys Asp Leu Met Asp Gly Arg Asp Ala Phe Leu Thr Leu Ala Arg
340 345 350

Asp Lys His Trp Glu Phe Ser Ser Leu Arg Arg Ser Lys Trp Ser Thr
355 360 365

Leu Cys Met Leu Val Glu Leu His Thr Gln Gly Gln Asp
370 375 380