

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2022-0035931
(43) 공개일자 2022년03월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) A61K 35/768 (2014.01)
A61P 35/00 (2006.01) C12N 7/00 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4745 (2013.01)
A61K 31/165 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7005152

(22) 출원일자(국제) 2022년07월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년02월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/042795

(87) 국제공개번호 WO 2021/016194

국제공개일자 2021년01월28일

(30) 우선권주장

62/876,191 2019년07월19일 미국(US)

(71) 출원인

더 트러스티스 오브 컬럼비아 유니버시티 인 더
시티 오브 뉴욕미국 10027 뉴욕주 뉴욕 웨스트 116 스트리트 535
로우 메모리얼 라이브러리 412

세네카 세라퓨틱스, 인크.

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 세인트 앤드류
스 코트 202

(72) 발명자

라카니엘로, 빈센트 알.

미국 97976 뉴저지주 스코치 플레인스 쿠퍼 로드
1211

로젠펠드, 에이미 비.

미국 10033 뉴욕주 뉴욕 포트 워싱턴 344 아파트
먼트 2에이

할렌백, 폴 엘.

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 세인트 앤드류
스 코트 202

(74) 대리인

양영준, 김영

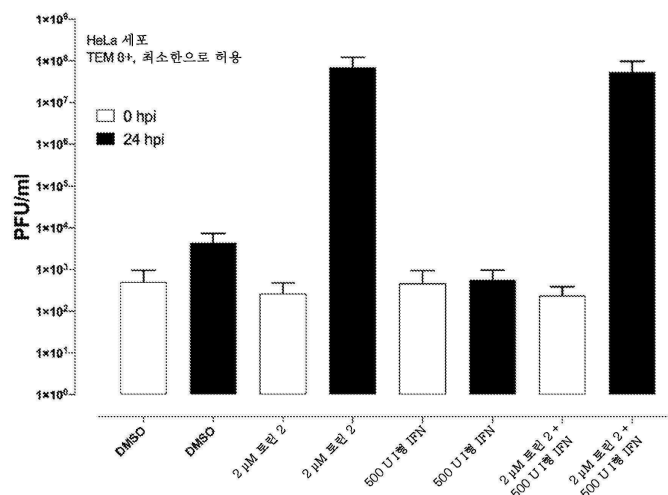
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 2세대 세네카 밸리 바이러스 종양용해 요법: 이의 조성물 및 방법

(57) 요약

대상체에서 암을 치료하기 위해 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 이의 유도체 및 mTOR 억제제를 포함하는 인터페론 I형 (IFN-I) 억제 작용제를 사용하는 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 개시된 방법은 특히 대상체로부터의 암에서 ANTXR1의 발현 수준 및 IFN-I의 발현 수준에 의존한다. 또한, IFN-I 억제 작용제를 포함하는 SVV 치료 효능을 예측하기 위한 방법이 본원에서 제공된다.

대표도 - 도4a



(52) CPC특허분류

A61K 31/553 (2013.01)

A61K 35/768 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C12N 7/00 (2013.01)

G01N 33/6893 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C12N 2770/32032 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

암의 치료가 필요한 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 인터페론 I형 (IFN-I) 억제 작용제 및 유효량의 세네카 벨리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 암은

- a. 탄저 독소 수용체 1 (ANTXR1) 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준, 및
- b. IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준

을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 2

암의 치료가 필요한 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제 및 유효량의 SVV 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 암은 ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준을 특징으로 하고, 여기서 IFN-I 억제 작용제는 암에서 IFN-I의 발현 수준을 감소시켜 SVV 또는 SVV 유도체의 복제를 유리하게 하고 암을 감소시키거나 또는 제거하는 것인 방법.

청구항 3

암의 세네카 벨리 바이러스 (SVV) 치료 또는 SVV 유도체 치료 효능의 예측이 필요한 대상체로부터의 암에서 ANTXR1의 발현 수준 및 IFN-I의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암의 SVV 치료 또는 SVV 유도체 치료 효능을 예측하는 방법이며, 여기서

- a. ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준 및
- b. IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준

은 치료가 효과적일 것으로 예측하고, 여기서 치료가 효과적일 것으로 예측되면 대상체의 치료를 권장하고;

여기서 치료는 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 5

암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하기 위한, mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물의 용도.

청구항 6

암의 치료가 필요한 환자의 암 치료용 약물의 제조에 있어서 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물의 용도.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, ANTXR1의 발현 수준이 ANTXR1 mRNA 또는 ANTXR1 단백질의 수준에 기초하여 결정되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, IFN-I의 발현 수준이 IFN-I 바이오마커 mRNA 또는 IFN-I 바이오마커

단백질의 수준에 기초하여 결정되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 체크포인트 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, 시토키인, 성장 인자, 감광제, 독소, siRNA 분자, 신호전달 조정제, 항암 항생제, 항암 항체, 혈관형성 억제제, 화학요법 화합물, 항-전이 화합물, 면역요법 화합물, CAR 요법, 수지상 세포-기반 요법, 암 백신, 종양 용해성 바이러스, 조작된 항암 바이러스 또는 바이러스 유도체 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암 요법제가 투여되는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 적어도 하나의 항암 요법제가 SVV의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여되는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가 mTORC1 및 mTORC2 중 적어도 하나를 억제하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, mTOR 억제제가 토린 2인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 피부암, 간세포 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암, 연조직암 또는 ANTXR1을 발현하는 임의의 암을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 암이 자궁경부암을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 HDAC 억제제, JAK/STAT 억제제, IFN 억제제, IFN 항체, IFN- α 수용체 1 항체, IFN- α 수용체 2 항체 및 바이러스 펩티드 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가의 IFN-I 억제 작용제가 추가로 투여되는 것인 방법 또는 제약 조성물.

청구항 16

제16항에 있어서, HDAC 억제제가 트리코스타틴 A인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, JAK/STAT 억제제가 스타우로스포린인 방법.

청구항 18

탄저 독소 수용체 1 (ANTXR1) 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준을 특징으로 하는 암의 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제와 조합된 세네카 벨리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체이며, 여기서 IFN-I 억제 작용제는 암에서 IFN-I의 발현 수준을 감소시켜 SVV 또는 SVV 유도체의 복제를 유리하게 하고 암을 감소시키거나 또는 제거하는 것인 SVV 또는 SVV 유도체.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 2019년 7월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/876,191에 대한 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 정부의 권리

[0004] 본 발명은 국립 보건원 (NIH) 및 국립 알레르기 및 전염병 연구소 (NIAID)에 의해 수여된 계약 번호 R21AI139775 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 가질 수 있다.

[0005] 기술분야

[0006] 개시된 발명은 종양용해성 바이러스 및 암 치료에서의 이들의 용도 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 암은 미국에서 두 번째로 가장 흔한 사망 원인이다. 4명 중 1명은 이로 인해 사망하고, 매년 백만 명 초과로 새로운 암 진단이 이루어진다. 질환은 비정상적인 형질전환된 세포의 제어되지 않은 증식 및 성장으로 시작된다. 그러나, 이 정의는 하나의 질환에 대한 설명으로 끝나지 않고 수백 가지 상이한 질환에 대한 설명으로 끝난다. 2개의 암은 동일하지 않고 클론성도 아니다. 세포 형질전환 동안 유도되고 획득된 돌연변이는 유사할 수 있지만 결코 동일하지 않다. 이 난제는 환자에서 발병하는 병리의 복잡성 및 이질성을 더한다. 화학요법 및 방사선을 포함하는 현재의 암 요법은 항종양 미세환경을 생성하고 향상시키기 위해 면역조절제와 조합될 때 가장 효과적이다. 많은 악성 종양이 이들 전통적인 방법을 통한 치료에 내성을 가질 수 있다. 종양용해성 바이러스는 항암제로서 큰 잠재력을 나타낸다. 피코르나바이러스 세네카 밸리 바이러스(SVV)는 종양용해 요법으로 조사된 단일 가닥 (+) RNA 바이러스이다. SVV는 소세포 및 비소세포 폐암 및 소아 고형 종양을 포함한 많은 난치성 악성 종양을 표적으로 하고 퇴행을 촉진할 수 있는 것으로 나타났다. 그러나, 상당수의 종양은 바이러스 감염 후 퇴행하지 않았다.

[0008] 항암제를 개발하고 암을 치료하기 위해 종양용해성 바이러스의 현재 설계에 대한 개선 필요성이 지속되고 있다.

발명의 내용

[0009] 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 인터페론 I형 (IFN-I) 억제 작용제 및 유효량의 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 탄저 독소 수용체 1 (ANTXR1) 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준 및 IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준을 특징으로 한다.

[0010] 개시된 발명에 의해 치료 가능한 암은 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 피부암, 간세포 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암, 연조직암 또는 ANTXR1을 발현하는 임의의 암을 포함한다.

[0011] 또한, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 다른 방법이 본원에 제공된다. 방법은 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제 및 유효량의 SVV 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준을 특징으로 하고, 여기서 IFN-I 억제 작용제는 암에서 IFN-I의 발현 수준을 감소시켜 SVV 또는 SVV 유도체의 복제를 유리하게 하고 암을 감소시키거나 또는 제거한다.

[0012] 또한, 암의 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 치료 또는 SVV 유도체 치료 효능의 예측이 필요한 대상체에서 암의 SVV 치료 또는 SVV 유도체 치료 효능을 예측하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 대상체로부터의 암에서 ANTXR1의 발현 수준 및 IFN-I의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준, 및 IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준은 치료가 효과적일 것으로 예측하고, 여기서 치료가 효과적일 것으로 예측되면 대상체의 치료를 권장하고; 여기서 치료는 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 또한, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[0014] 추가로, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위해 및/또는 암을 치료하기 위한 약물의 제조에서 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0015] 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 예시적이고 설명을 위한 것일 뿐이며 첨부된 청구범위에 정의된 바와

같이 본 발명을 제한하지 않는다. 본 발명의 다른 측면은 본원에 제공된 바와 같은 본 발명의 상세한 설명을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0016] 하기의 상세한 설명 뿐만 아니라 요약은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 이해된다. 본 발명을 예시할 목적으로, 본 발명의 예시적인 실시양태가 도면에 나타나 있다. 그러나, 본 발명은 개시된 특정 방법 및 조성물로 제한되지 않으며, 본 발명은 도면에 도시된 실시양태의 정확한 배열 및 수단으로 제한되지 않는다. 또한, 도면은 반드시 축척에 맞게 그려진 것은 아니다. 도면에서:

도 1은 IFN- α 에 의한 SVV 복제 억제제를 도시하는 히스토그램이다. Per.C6 세포는 MOI=1의 SVV로 감염되기 전에 500 단위 IFN- α 로 전처리되었다. 바이러스 수율은 감염 24시간 후 플라크 검정에 의해 결정되었다. 결과는 3개의 독립적인 실험을 대표한다.

도 2a-2b는 SVV 복제에 대한 스타우로스포린의 효과를 도시하는 일련의 히스토그램이다. 도 2a. HeLa 세포에서 SVV 복제는 스타우로스포린 (SSP)으로 향상될 수 있다. 도 2b. IFN- α 에 의한 SVV 복제 억제는 Per.C6 세포에서 SSP로 역전될 수 있다. TEM 8+ HeLa 세포 또는 Per.C6 세포는 MOI 1의 SVV로 감염되기 전에 500 단위 IFN- α 로 전처리되었다. 300 nM SSP는 시간 0에 첨가되었다. 바이러스 수율은 감염 24시간 후 플라크 검정에 의해 결정되었다. 결과는 3개의 독립적인 실험을 대표한다.

도 3a-3b는 SVV 복제에 대한 트리코스타틴 A의 효과를 도시하는 일련의 히스토그램이다. 도 3a. HeLa 세포에서 SVV 복제는 트리코스타틴 A로 향상될 수 있다. 도 3b. IFN- α 에 의한 SVV 복제 억제는 Per.C6 세포에서 트리코스타틴 A로 역전될 수 있다. TEM 8+ HeLa 세포 또는 Per.C6 세포는 MOI 1의 SVV로 감염되기 전에 500 단위 IFN- α 로 전처리되었다. 1 μ M 트리코스타틴 A는 시간 0에 첨가되었다. 바이러스 수율은 감염 24시간 후 플라크 검정에 의해 결정되었다. 결과는 3개의 독립적인 실험을 대표한다.

도 4a-4b는 SVV 복제에 대한 토린 2 A의 효과를 도시하는 일련의 히스토그램이다. 도 4a. HeLa 세포에서 SVV 복제는 토린 2 A로 향상될 수 있다. 도 4b. IFN- α 에 의한 SVV 복제 억제는 Per.C6 세포에서 토린 2로 역전될 수 있다. TEM 8+ HeLa 세포 또는 Per.C6 세포는 MOI 1의 SVV로 감염되기 전에 500 단위 IFN- α 로 전처리되었다. 2 μ M 토린 2는 시간 -30분에 첨가되었다. 바이러스 수율은 감염 24시간 후 플라크 검정에 의해 결정되었다. 결과는 3개의 독립적인 실험을 대표한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 예시적이고 설명을 위한 것일 뿐이며 첨부된 청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명을 제한하지 않는다. 본 발명의 다른 측면은 본원에 제공된 바와 같은 본 발명의 상세한 설명을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0018] 본 발명은 대상체에서 암 치료를 위해 세네카 벨리 바이러스 (SVV) 또는 이의 유도체 및 mTOR 억제제를 포함하는 인터페론 I형 (IFN-I) 억제 작용제를 사용하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 개시된 방법은 특히 대상체로부터의 암성 조직에서 ANT XR1 발현 수준 및 IFN-I 발현 수준에 의존한다. 또한, IFN-I 억제 작용제를 포함하는 SVV 치료 효능을 예측하는 방법이 본원에 제공된다.

[0019] 정의

[0020] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험을 위한 실시예에 사용될 수 있지만, 바람직한 재료 및 방법이 본원에 기재된다. 본 발명을 설명하고 청구함에 있어, 하기와 같은 용어가 사용될 것이다.

[0021] 또한, 본원에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 설명하기 위한 것이며, 한정하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태의 표현은 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 대상을 지칭하는데 사용된다. 예컨대, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "탄저 독소 수용체 1 (ANT XR1) 또는 종양 내피 마커 8 (TEM8)은 상호교환적으로 사용된다. ANT XR1 유전자에 의해 코딩된 단백질은 I형 막관통 단백질이다. ANT XR1/TEM8은 다양한 암 (예컨대,

결장직장암)의 종양 혈관구조 형성과 관련된 종양-특이적 내피 마커이다.

- [0024] 양, 시간적 지속기간 등과 같은 측정 가능한 값을 지칭할 때 본원에 사용된 용어 "약"은 명시된 값으로부터 $\pm 20\%$ 또는 $\pm 10\%$, 보다 바람직하게는 $\pm 5\%$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 1\%$, 더욱 더 바람직하는 $\pm 0.1\%$ 의 변화를 포괄하는 것을 의미하며, 이러한 변화는 개시된 방법을 수행하는데 적합하기 때문이다.
- [0025] 용어 "생물학적" 또는 "생물학적 샘플"은 유기체로부터 또는 유기체의 성분 (예컨대, 세포)으로부터 수득된 샘플을 지칭한다. 샘플은 임의의 생물학적 조직 또는 유체일 수 있다. 종종, 샘플은 환자로부터 유래된 샘플인 "임상 샘플"일 것이다. 이러한 샘플은 골수, 심장 조직, 가래, 혈액, 림프액, 혈액 세포 (예컨대, 백혈구), 조직 또는 미세 바늘 생검 샘플, 소변, 복막액, 흉막액, 또는 이들로부터의 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 생물학적 샘플은 조직학적 목적으로 채취된 동결된 절편과 같은 조직 절편을 포함할 수도 있다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "유도체"는 바이러스의 유도체가 주형 바이러스 핵산 또는 아미노산 서열에 관하여 핵산 또는 아미노산 서열 차이를 가질 수 있음을 명시한다. 예컨대, SVV 유도체는 ATCC 특허 기탁 번호 PTA-5343의 야생형 SVV 핵산 또는 아미노산 서열에 대해 상이한 핵산 또는 아미노산 서열을 갖는 SVV를 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, SVV 유도체는 SVV 돌연변이체, SVV 변이체 또는 변형된 SVV (예컨대, 유전자 조작된 SVV 또는 트랜스진을 갖는 SVV)를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 변형된 SVV 유도체는 상이한 세포 수용체 (예컨대, 다양한 암 항원 또는 신생항원)를 인식할 수 있거나 면역계를 회피할 수 있으면서도 여전히 관심 세포 (예컨대, 암 세포)를 침입하고, 이에서 복제하고, 이를 사멸시킬 수 있도록 변형된다. 일반적으로, SVV 또는 SVV 유도체는 더 많은 바이러스를 생성하기 위해 계대되는 이미 존재하는 바이러스 스톱에서 유래될 수 있다. SVV 또는 SVV 유도체는 또한 플라스미드로부터 유래될 수 있다.
- [0027] 본원에 사용된 "더 높은"은 대조군 참조보다 적어도 10% 또는 그 초과, 예컨대, 20%, 30%, 40%, 또는 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 더 높은, 및/또는 1.1배, 1.2배, 1.4배, 1.6배, 1.8배, 2.0배 또는 그 초과로 더 높은 발현 수준, 및 그 사이의 임의의 모든 전체 또는 부분적 증분을 지칭한다. 참조 값보다 높은 본원에 개시된 발현 수준은 건강한 대상체에서 측정되거나 관련 기술분야에서 정의되거나 사용되는 발현 (mRNA 또는 단백질)으로부터의 정상 또는 대조군 수준보다 높은 발현 수준 (mRNA 또는 단백질)을 지칭한다.
- [0028] 본원에 사용된 "더 낮은"은 대조군 참조보다 적어도 10% 또는 그 초과로 더 낮은, 예컨대, 20%, 30%, 40%, 또는 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 더 낮은, 및/또는 1.1배, 1.2배, 1.4배, 1.6배, 1.8배, 2.0배 또는 그 초과로 더 낮은 발현 수준, 및 그 사이의 임의의 모든 전체 또는 부분적 증분을 지칭한다. 참조 값보다 낮은 본원에 개시된 발현 수준은 건강한 대상체에서 측정되거나 관련 기술분야에서 정의되거나 사용되는 발현 (mRNA 또는 단백질)으로부터의 정상 또는 대조군 수준보다 낮은 발현 수준 (mRNA 또는 단백질)을 지칭한다.
- [0029] 본원에 사용된 용어 "대조군" 또는 "참조"는 상호교환될 수 있으며, 비교 표준으로 사용되는 값을 지칭한다.
- [0030] 본원에 사용된 "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여됨을 의미한다. "~와 조합하여" 또는 "~와 함께"는 또 다른 치료 양식에 추가하여 하나의 치료 양식의 투여를 지칭한다. 이와 같이, "~와 조합하여"는 개체에게 다른 치료 양식을 전달하기 전, 동안 또는 후에 하나의 치료 양식의 투여를 지칭한다. 이러한 조합은 단일 치료 요법 (regimen 또는 regime)의 일부로 간주된다.
- [0031] 본원에 사용된 용어 "포함하는", "함유하는" 및 "~을 특징으로 하는"은 교환 가능하고, 포괄적이며, 개방형이고, 추가의 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 특히 조성물의 성분에 대한 설명 또는 장치의 요소에 대한 설명에서 용어 "포함하는"에 대한 본원에서의 임의의 인용은 인용된 성분 또는 요소로 이루어진 및 본질적으로 이루어진 그러한 조성물 및 방법을 포괄하는 것으로 이해된다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "이루어진"은 청구항 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다.
- [0033] 용어 "I형 인터페론 (IFN-I)"은 본원에서 항바이러스, 항종양 및 면역조절 기능으로 면역계의 활성을 조절하는 것과 관련된 인터페론 단백질 또는 유전자를 지칭한다. 본원에 사용된 IFN-I은 I형 IFN 경로를 포함하거나 조절하는 단백질, 유전자 또는 전사체의 임의의 세트를 포함한다. 포유동물에서 IFN-I의 예는 IFN- α (알파), IFN- β (베타), IFN- κ (카파), IFN- δ (델타), IFN- ϵ (엡실론), IFN- τ (타우), IFN- ω (오메가) 및 IFN- ζ (제타)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. IFN-I 바이오마커 (mRNA 또는 단백질)는 다양한 시토카인 (인터페론, 인터루킨 또는 다른 성장 인자)을 포함할 수 있다. 예컨대, IFN-I 바이오마커는 IFI35, IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- ω , 및 IFN- ζ , ADAR, IRF9, IFITM3, IFITM2, USP18, LOC144383, EGR1, IFI6, GBP2, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-F, HLA-G, IRF8, IFI27, IFI35, IFIT2, IFIT1, IFIT3, IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNA10, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA21, IFNAR1, IFNAR2, IFNB1,

IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF5, IRF6, IRF7, ISG20, JAK1, MX1, MX2, OAS1, OAS2, OAS3, IP6K2, XAF1, PSMB8, PTPN1, PTPN6, RNASEL, HLA-K, STAT1, STAT2, TYK2, HLA-B, IFITM1, OASL, SOCS1, SOCS3 및 ISG15를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)이라는 용어는 세포 성장, 세포 증식, 세포 운동, 세포 생존, 단백질 합성 및 전사를 조절하는 역할을 하는 것으로 공지된 세린/트레오닌 단백질 키나제를 지칭한다. mTOR은 때때로 라파마이신의 기계적 표적 및 FK506-결합 단백질 12-라파마이신-회합된 단백질 1 (FRAP1)로도 지칭되며, 이는 MTOR 유전자에 의해 인간에서 코딩된다. mTOR은 mTOR 복합체 1 (mTORC1) 및 mTOR 복합체 2 (mTORC2)의 2개의 다른 분자 복합체에 대한 촉매 서브유닛으로 기능한다. mTORC1은 mTOR의 조절 관련된 단백질 (Raptor) 및 포유류 LST8/G-단백질 β -서브유닛 유사 단백질 (mLST8/G β L)로 구성된다. 이 복합체는 영양소/에너지/산화환원 센서로 기능하며, 단백질 합성을 조절하는 역할을 한다. mTORC1의 활성화는 인슐린, 성장 인자, 혈청, 포스파티드산, 아미노산 (특히 루이신) 및 산화 스트레스에 의해 자극된다. 대조적으로, mTORC1은 낮은 영양소 수준, 성장 인자 결핍, 환원 스트레스, 카페인, 라파마이신, 파르네실티오살리실산 및 커큐민에 의해 억제되는 것으로 공지되어 있다. mTORC2의 성분은 mTOR의 라파마이신-둔감 동반자 (Rictor), G β L, 포유류 스트레스-활성화된 단백질 키나제 상호작용 단백질 1 및 mTOR이다. mTORC2는 F-액틴 스트레스 섬유, 팍실린, RhoA, Rac1, Cdc42 및 단백질 키나제 C 알파의 자극을 통해 세포골격의 중요한 조절자로서 기능하는 것으로 나타났다. mTORC2는 mTORC1과 달리 라파마이신에 민감하지 않다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"은 상호교환적으로 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유적으로 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유해야 하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 포함할 수 있는 아미노산의 최대 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 이 용어는, 예컨대 관련 기술분야에서 일반적으로 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로 지칭되는 단쇄, 및 관련 기술분야에서 일반적으로 단백질로 지칭되는 보다 긴 쇄를 모두 지칭하며, 이들 중에는 많은 유형이 있다. "폴리펩티드"는 특히, 예컨대 생물학적 활성 단편, 실질적 상동성 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질 등을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0035] 본원에 사용된 플라크 형성 단위 (PFU)는 감염성 바이러스 입자의 수의 척도를 의미한다. 이는 플라크 형성 검정에 의해 결정된다.

[0036] 본원에 사용된 감염 다중도 (MOI)는 각각의 세포를 감염시키는 바이러스 입자의 평균 수를 지칭한다. MOI는 하기 수학적식으로 PFU와 관련될 수 있다:

[0037] 감염 다중도 (MOI) = 감염에 사용된 바이러스의 플라크 형성 단위 (PFU) / 세포 수.

[0038] 본원에 사용된 용어 "RNA"는 리보핵산으로 정의된다.

[0039] 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 "치료"는 질환 또는 장애에 대한 치료적 처치 뿐만 아니라 예방적 또는 억제적 조치를 포함하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료" 및 관련 용어, 예컨대 "치료하다" 및 "치료하는"은 질환 상태 또는 이의 적어도 하나의 증상의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소를 의미한다. 따라서, 용어 '치료'는 대상체에게 이익이 될 수 있는 임의의 요법을 지칭한다. 치료는 기존 상태와 관련되거나 예방적 (예방적 처치)일 수 있다. 치료는 치유, 완화 또는 예방 효과를 포함할 수 있다. 본원에서 "치료적" 및 "예방적" 처치에 대한 언급은 가장 넓은 맥락에서 고려되어야 한다. 용어 "치료적"은 반드시 대상체가 완전히 회복될 때까지 치료된다는 것을 의미하지는 않는다. 마찬가지로, "예방적"은 반드시 대상체가 결국 질환 상태에 걸리지 않을 것이라는 것을 의미하지는 않는다. 따라서, 예컨대, 용어 치료는 질환 또는 장애의 발병 전 또는 후에 작용제의 투여를 포함하므로 질환 또는 장애의 모든 징후를 예방하거나 제거한다. 또 다른 예로서, 질환의 증상을 퇴치하기 위한 질환의 임상적 발현 후 작용제의 투여는 질환의 "치료"를 포함한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "핵산"은 데옥시리보핵산 (DNA) 및 적절한 경우 리보핵산 (RNA)과 같은 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 용어는 또한 등가물로서 뉴클레오타이드 유사체로부터 생성된 RNA 또는 DNA의 유사체, 및 기재되는 실시양태에 적용 가능한 단일 (센스 또는 안티센스) 및 이중-가닥 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. EST, 염색체, cDNA, mRNA 및 rRNA는 핵산으로 지칭될 수 있는 분자의 대표적인 예이다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 애즈버트, 분산제, 현탁제, 증점화제, 및/또는 부형제와 함께 본 발명 내에서 유용한 적어도 하나의 화합물의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 종양내, 정맥내, 흉막내, 경구, 에어로졸, 비경

구, 안구, 폐 및 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 화합물을 투여하는 다수의 기술이 관련 기술분야에 존재한다.

[0042] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 의도된 기능을 수행할 수 있도록 대상체 내에서 또는 대상체로 본 발명의 화합물(들)을 운반하거나 수송하는데 관련된 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 전형적으로, 이러한 화합물은 하나의 기관 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체의 일부로 운반되거나 수송된다. 각각의 염 또는 담체는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 대상체에게 해롭지 않는다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 제약상 허용되는 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원이 없는 물; 등장 식염수; 링거 용액; 에틸 알콜; 포스페이트 버퍼 용액; 희석제; 과립화제; 윤활유; 결합제; 봉해제; 습윤제; 유화제; 착색제; 이형제; 코팅제; 감미제; 향미제; 방향제; 보존제; 항산화제; 가소제; 젤화제; 증점제; 경화제; 세팅제; 현탁제; 계면활성제; 보습제; 담체; 안정화제; 및 제약 제형에 사용되는 다른 비-독성의 적합한 물질, 또는 이들의 임의의 조합. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 또한 화합물의 활성과 맞고 대상체에게 생리학적으로 허용되는 임의의 모든 코팅제, 항세균제 및 항진균제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 특정 질환 상태를 예방하는데 필요하거나 질환 상태 또는 이의 적어도 하나의 증상 또는 이와 관련된 상태의 중증도를 감소시키고/시키거나 개선하는 본 발명의 벡터로부터 생성된 바이러스 입자 또는 감염 단위의 양을 의미한다.

[0044] 본원에 사용된 "대상체" 또는 "환자"는 인간 또는 비-인간 포유동물일 수 있다. 비-인간 포유동물은, 예컨대 가축 및 애완동물, 예컨대 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 무린 포유동물을 포함한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0045] 명확성을 위해 별도의 실시양태의 맥락에서 본원에 기재된 본 발명의 특정 특색은 단일 실시양태에서 조합하여 제공될 수도 있음을 이해해야 한다. 반대로, 간결함을 위해 단일 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특색은 개별적으로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수도 있다. 또한, 범위로 언급된 값에 대한 참조는 해당 범위 내의 각각의 값 및 모든 값을 포함한다.

[0046] 범위: 본 개시내용을 통해, 본 발명의 다양한 측면은 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지의 및 간결함을 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 따라서 범위의 기재는 가능한 모든 하위 범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 값을 구체적으로 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예컨대, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 값, 예컨대 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 구체적으로 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0047] 설명

[0048] 본 발명은 본 개시내용의 일부를 형성하는 첨부 도면 및 실시예와 관련하여 취해진 하기의 상세한 설명을 참조함으로써 보다 쉽게 이해될 수 있다. 본 발명은 본원에 기재 및/또는 나타난 특정 방법, 적용, 조건 또는 파라미터에 제한되지 않으며, 본원에 사용된 용어는 단지 예로서 특정 실시양태를 설명하기 위한 것이고 청구된 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

[0049] 본 발명의 방법

[0050] 일 측면에서, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 방법은 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 인터페론 I형 (IFN-I) 억제 작용제 및 유효량의 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 (a) 탄저 독소 수용체 1 (ANTXR1) 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준 및 (b) IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준을 특징으로 한다.

[0051] 일 측면에서, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 또 다른 방법이 개시된다. 방법은 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제 및 유효량의 SVV 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하며, 여

기서 암은 ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준을 특징으로 하고, 여기서 IFN-I 억제 작용제는 암에서 IFN-I의 발현 수준을 감소시켜 SVV 또는 SVV 유도체의 복제를 유리하게 하고 암을 감소시키거나 또는 제거 (즉, 사멸)한다. 한 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체는 항종양 면역 반응을 유도하고 콜드 종양 (cold tumor))으로부터 핫 종양 (hot tumor)으로의 전환을 촉발한다. 콜드 종양은 침윤성 T 세포의 수가 적고 인지되지 않고 면역계에 의한 강한 반응을 일으키지 않아 현재의 면역요법으로 치료하기 어려운 암을 지칭한다. 고전적인 면역학적 콜드 암은 교모세포종 뿐만 아니라 난소암, 전립선암, 췌장암 및 대부분의 유방암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대조적으로, 면역학적 핫 종양은 높은 수준의 침윤 T 세포 및 더 많은 항원을 함유하므로 면역계에 의해 더 잘 인식 가능하고 강력한 면역 반응을 촉발할 가능성이 더 높다. 면역학적 핫 암으로 간주되는 암의 비제한적인 예는 방광암, 두경부암, 신장암, 흑색종 및 비소세포 폐암이다.

[0052] 또 다른 측면에서, 암의 SVV 또는 SVV 유도체 치료 효능의 예측이 필요한 대상체에서 암의 SVV 또는 SVV 유도체 치료 효능을 예측하는 방법이 또한 본원에 개시된다. 방법은 대상체로부터의 암에서 ANTXR1의 발현 수준 및 IFN-I의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 (a) ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준 및 (b) IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준은 치료가 효과적일 것으로 예측하고, 여기서 치료가 효과적일 것으로 예측되면 대상체의 치료를 권장하고, 여기서 치료는 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0053] 본원에서 제공되는 암의 치료는 고형 종양의 치료 또는 전이의 치료를 포함할 수 있다. 전이는 형질전환된 또는 악성 세포가 이동하여 하나의 부위로부터 또 다른 부위로 암을 확산시키는 암의 한 형태이다. 이러한 암은 피부, 유방, 뇌, 자궁경부, 고환 등의 암을 포함한다. 보다 구체적으로 암은 심장, 폐, 위장, 비뇨생식관, 간, 뼈, 신경계, 부인과학, 혈액학, 피부, 및 부신의 기관 또는 계를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 본원의 방법은 교종 (신경초종, 교모세포종, 성상세포종), 신경모세포종, 크롬친화세포종, 부신경절종, 수막종, 부신피질 암종, 신장암, 다양한 유형의 혈관암, 골아세포성 골암종, 전립선암, 난소암, 자궁평활근종, 침샘암, 맥락종 암종, 유선암, 췌장암, 결장암, 및 거핵모세포성 백혈병을 치료하는데 사용될 수 있다. 피부암은 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평세포 암종, 카르포시 육종, 점 이형성 모반 (moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부 섬유종, 켈로이드 및 건선을 포함한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 현재 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연조직암; 또는 ANTXR1을 발현하는 임의의 암을 포함한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 자궁경부암 또는 ANTXR1을 발현하는 임의의 암을 포함한다.

[0056] 참조 값 또는 대조군

[0057] 본원에서 제공되는 방법은 대상체로부터의 암에서 ANTXR1 또는 IFN-I의 측정된 발현 수준을 ANTXR1 또는 IFN-I의 발현의 참조 값 (즉, 대조군 양)과 비교하는 단계를 포함한다.

[0058] 일 실시양태에서, ANTXR1 또는 IFN-I의 발현의 참조 수준은 건강한 대상체에서 및 동일한 세포 유형 내에서 ANTXR1 또는 IFN-I의 발현 수준을 측정함으로써 취득될 수 있다. 바람직하게는, 건강한 대상체는 유사한 연령, 성별 및 인종의 대상체이고, 어떠한 유형의 중증 질환 특히 임의의 유형의 암으로 진단된 적이 없다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, ANTXR1 또는 IFN-I의 발현의 참조 값은 관련 기술분야에서 허용되는 ANTXR1 또는 IFN-I의 발현에 대한 값이다. 이 참조 값은 표준 통계 방법을 적용하여 ANTXR1 또는 IFN-I 발현의 평균 (average 또는 mean) 값을 기반으로 하여 대상체 그룹에 대해 계산된 기준선 값일 수 있다.

[0060] 일 실시양태에서, 발현 수준은 유전자의 mRNA 검출, 유전자에 의해 코딩되는 단백질 검출, 및 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 생물학적 활성 검출로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의해 결정된다.

[0061] 본 발명의 특정 측면에서, ANTXR1 또는 IFN-I의 발현 수준은 대상체로부터의 암성 샘플에서 결정된다. 샘플은 바람직하게는 종양 세포, 종양 세포 주변으로부터의 임의의 유체 (예컨대, 백혈병 혈액 또는 종양 조직) 또는 종양과 생리학적으로 접촉하거나 근접한 임의의 유체를 포함하거나, 본원에서 인용된 것 이외의 임의의 다른 체액도 본원에 포함되는 것으로 간주되어야 한다.

[0062] 측정 방법

- [0063] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법이 전사 또는 번역 수준에서 ANT XR1, IFN-I 및/또는 다른 바이오마커의 발현 수준을 결정하는데 이용될 수 있다. 예컨대, 마이크로어레이가 사용될 수 있다. 마이크로어레이는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 유전자 생성물 (예컨대, mRNA, 폴리펩티드, 이의 단편 등)에 대해 서열이 상응하는 프로브가 공지된 위치에 특이적으로 혼성화되거나 결합될 수 있는 표면으로 이루어진다. 적어도 하나의 관심 유전자를 검출하기 위해, 혼성화 샘플은 시험 샘플을 적어도 하나의 핵산 프로브와 접촉시킴으로써 형성된다. ANT XR1 및/또는 IFN-I을 검출하기 위한 바람직한 프로브는 ANT XR1 및/또는 IFN-I mRNA (들)에 혼성화될 수 있는 표지된 핵산 프로브이다. 핵산 프로브는, 예컨대 전장 핵산 분자, 또는 이의 일부, 예컨대 적어도 10, 15 또는 20개 뉴클레오티드 길이이고 엄격한 조건 하에서 적합한 표적에 특이적으로 혼성화되기에 충분한 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 혼성화 샘플은 관심 표적에 대한 핵산 프로브의 특이적 혼성화를 허용하기에 충분한 조건 하에 유지된다. 특이적 혼성화는 적절한 경우 높은 엄격성 조건 또는 적당한 엄격성 조건 하에서 수행될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 특이적 혼성화를 위한 혼성화 조건은 높은 엄격성이다. 이어서, 특이적 혼성화는, 존재하는 경우, 표준 방법을 이용하여 검출된다. 특이적 혼성화가 핵산 프로브와 시험 샘플의 유전자 사이에서 발생하면, 핵산 프로브에 존재하는 서열은 대상체의 mRNA에도 존재한다. 하나 초과의 핵산 프로브를 사용할 수도 있다. 스캐너에 의해 검출된 혼성화 강도 데이터는 아피메트릭스 마이크로어레이 스위트 (Affymetrix Microarray Suite: MASS) 소프트웨어에 의해 자동으로 수집되고 처리된다. 원시 데이터는 150의 목표 강도를 사용하여 발현 수준으로 정규화된다. 소수의 상이한 유전자의 mRNA 발현 프로필을 측정하는 대체 방법은, 예컨대 고전적 타크만(TaqMan)® 유전자 발현 검정 (Gene Expression Assay) 또는 타크만® 저밀도 어레이 (Low Density Array)-미세 유체 카드 (어플라이드 바이오시스템스 (Applied Biosystems)) 및 나노스트링 테크놀로지 (Nanosting technology)에 의한 것이다. 특히, 본 발명은 바람직하게는 qPCR 시스템을 활용한다. 비제한적인 예는 바이오-라드 (Bio-rad, 캘리포니아주 버클리)로부터 상업적으로 입수 가능한 프라이머PCR패스웨이즈(PrimePCRPathways)®와 같은 상업적 키트를 포함한다.
- [0064] 샘플, 특히 mRNA의 전사 상태는 또한 관련 기술분야에 공지된 다른 핵산 발현 기술에 의해 측정될 수 있다. mRNA는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법을 이용하여 샘플로부터 단리될 수 있다. 상업적 키트, 예컨대 퀴아젠 (Qiagen, 네덜란드)으로부터 상업적으로 입수 가능한 RN이지(RNeasy)® 또는 몰리큘라 리써치 센터, 인크 (Molecular Research Center, Inc., 오하이오주 신시내티)로부터 상업적으로 입수 가능한 미니 키트인 TRI 리에전트(TRI Reagent)®를 포함하는 비제한적 예를 RNA를 단리하는데 사용할 수 있다. 일반적으로, 단리된 mRNA는 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 증폭될 수 있다. 예컨대, PCR 또는 RT-PCR 방법을 활용하는 증폭 시스템은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 증폭 기술의 일반적인 개요는, 예컨대 문헌 (Dieffenbach *et al.*, PCR Primer: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1995))을 참조한다.
- [0065] mRNA 발현을 프로파일링하는 또 다른 정확한 방법은 1차, 2차, 3차 뿐만 아니라 후속 차세대 시퀀싱 기술을 포함하는 차세대 시퀀싱 (NGS)을 이용할 수 있다.
- [0066] 본원에 제공된 다른 측면에서, 펩티드, 폴리펩티드의 양을 결정하거나 생물학적 활성을 검출하는 것은 샘플에서 펩티드 또는 폴리펩티드의 양을 결정하기 위한 관련 기술분야에 공지된 모든 수단에 의해 달성될 수 있다. 이들 수단은 다양한 샌드위치, 경쟁, 또는 다른 검정 형식으로 표지된 분자를 활용할 수 있는 면역검정 장치 및 방법을 포함한다. 이러한 검정은 펩티드 또는 폴리펩티드의 존재 또는 부재를 나타내는 신호를 발생시킬 것이다. 또한, 신호 강도는 바람직하게는 샘플에 존재하는 폴리펩티드의 양과 직접적으로 또는 간접적으로 (예컨대, 역비례) 상관될 수 있다. 추가의 적합한 방법은 정확한 분자 질량 또는 NMR 스펙트럼과 같은 펩티드 또는 폴리펩티드에 특이적인 물리적 또는 화학적 특성을 측정하는 단계를 포함한다. 이들 방법은 바람직하게는 바이오센서, 면역검정에 커플링된 광학 장치, 바이오칩, 질량-분광기, NMR-분석기, HPLC, FPLC 또는 크로마토그래피 장치와 같은 분석 장치를 포함한다. 또한, 방법은 웨스턴 블롯, 마이크로-플레이트 ELISA-기반 방법, 완전-자동화된 또는 로봇 면역검정 (예컨대, 일렉시스(Elecsys)™ 분석기에서 이용 가능), CBA (효소적 코발트 결합 검정, 예컨대 로쉬-히타치(Roche-Hitachi)™ 분석기에서 이용 가능), 및 라텍스 응집 검정 (예컨대, 로쉬-히타치™ 분석기에서 이용 가능)을 포함한다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 다양한 방법에 대해, ANT XR1의 발현 수준은 ANT XR1 mRNA 또는 ANT XR1 단백질의 수준에 기초하여 결정되고, IFN-I의 발현 수준은 IFN-I 바이오마커 mRNA 또는 IFN-I 바이오마커 단백질의 수준에 기초하여 결정된다. 일 실시양태에서, IFN-I 바이오마커 mRNA 또는 IFN-I 바이오마커 단백질은 IFI35, IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ε , IFN- τ , IFN- ω , 및 IFN- ζ , ADAR, IRF9, IFITM3, IFITM2, USP18,

LOC144383, EGR1, IFI6, GBP2, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-F, HLA-G, IRF8, IFI27, IFI35, IFIT2, IFIT1, IFIT3, IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNA10, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA21, IFNAR1, IFNAR2, IFNB1, IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF5, IRF6, IRF7, ISG20, JAK1, MX1, MX2, OAS1, OAS2, OAS3, IP6K2, XAF1, PSMB8, PTPN1, PTPN6, RNASEL, HLA-K, STAT1, STAT2, TYK2, HLA-B, IFITM1, OASL, SOCS1, SOCS3 및 ISG15로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 mRNA 또는 단백질이다.

[0068] 조합 요법

[0069] 본원에 기재된 SVV 또는 SVV 유도체를 사용하여 대상체에서 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법은 암 치료에 유용한 적어도 하나의 추가 화합물과 조합될 때 유용할 수 있다. 추가 화합물은 암 및/또는 전이의 증상을 치료, 예방 또는 감소시키는 것으로 공지된 상업적으로 입수 가능한 화합물을 포함할 수 있다.

[0070] 일 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 mTOR 억제제, SVV 또는 SVV 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 제약 조성물은 화학요법제, 항-세포 증식제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 항종양제와 같은 요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 예컨대, 하기 비제한적인 예시적인 부류의 임의의 통상적인 화학요법제가 본 발명에 포함된다: 알킬화제; 니트로소우레아; 항대사물질; 항종양 항생제; 식물 알칼로이드; 타산; 호르몬제; 및 기타 작용제. 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 방사선 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0071] 대부분의 알킬화제는 세포 주기에 비-특이적이다. 특정 측면에서, 그들은 DNA 이중-나선 가닥에서 구아닌 염기를 교차-연결하여 종양 성장을 중지시킨다. 비제한적인 예는 부술판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 이포스파미드, 메클로레타민 히드로클로라이드, 멜팔란, 프로카르바진, 티오테파, 및 우라실 머스타드를 포함한다.

[0072] 항대사물질은 세포 주기의 합성 (S) 단계 동안 염기가 DNA로 통합되는 것을 방지하여 정상적인 발달 및 분열을 방해한다. 항대사물질의 비제한적인 예는 5-플루오로우라실, 6-메르캅토피리딘, 카페시타빈, 시토신 아라비노사이드, 플록수리딘, 플루다라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트 및 티오구아닌과 같은 약물을 포함한다.

[0073] 항종양 항생제는 일반적으로 세포 분열에 필요한 효소를 방해하거나 세포를 둘러싸고 있는 막을 변경하여 세포 분열을 방지한다. 이 부류에 포함되는 것은 DNA의 구조를 파괴하고 그의 기능을 종결시킴으로써 세포 분열을 방지하는 작용을 하는 독소루비신과 같은 안트라사이클린이다. 이들 작용제는 세포 주기에 비-특이적이다. 항종양 항생제의 비제한적인 예는 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르루이신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿨라라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신을 포함한다.

[0074] 식물 알칼로이드는 유사분열을 억제 또는 중지하거나 세포가 세포 성장에 필요한 단백질을 만드는 것을 방지하는 효소를 억제한다. 자주 사용되는 식물 알칼로이드는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈을 포함한다. 그러나, 본 발명은 이들 식물 알칼로이드에만 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0075] 타산은 세포 기능에 중요한 미세소관으로 불리는 세포 구조에 영향을 미친다. 정상적인 세포 성장에서는, 세포가 분열하기 시작할 때 미세소관이 형성되지만, 세포가 분열을 멈추면 미세소관은 분해되거나 파괴된다. 타산은 암 세포가 미세소관으로 막혀 성장 및 분열할 수 없도록 미세소관이 분해되는 것을 방지한다. 비제한적인 예시적인 타산은 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함한다.

[0076] 호르몬제 및 호르몬-유사 약물은, 예컨대 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종을 포함하는 특정 유형의 암에 활용된다. 그들은 종종 효과를 향상시키기 위해 다른 유형의 화학요법 약물과 함께 사용된다. 성 호르몬은 여성 또는 남성 호르몬의 작용 또는 생성을 변경하는데 사용되며, 유방, 전립선 및 자궁내막의 암의 성장을 늦추는데 사용된다. 이들 호르몬의 생성 (아로마타제 억제제) 또는 작용 (타목시펜)의 억제는 종종 요법의 보조로 사용될 수 있다. 일부 다른 종양도 호르몬 의존적이다. 타목시펜은 유방암 세포의 성장을 촉진하는 에스트로겐의 활성을 방해하는 호르몬제의 비제한적인 예이다.

[0077] 기타 작용제는 블레오마이신, 히드록시우레아, L-아스파라기나제, 및 프로카르바진과 같은 화학요법제를 포함한다.

- [0078] 화학요법제의 다른 예는 하기 및 그들의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: MEK 억제제, 예컨대, 제한 없이, 레파메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙 또는 코비메티닙; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로마파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-부신, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 다당류-K (PSK); 라족산; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예컨대 파클리탁셀 (탁솔로 (TAXOLO), 브리스톨-마이어드 스쿼브 온콜로지 (Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴) 및 도세탁셀 (탁소테레 (TAXOTERE), 롱-폴랑 로제 (Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니), 클로람부실, 젠시타빈, 6-티오구아닌, 메르캅토피린, 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 및 카페시타빈.
- [0079] 항-세포 증식제는 아폽토시스-유도제 또는 세포독성제로 추가로 정의될 수 있다. 아폽토시스-유도제는 그랜자임, Bcl-2 패밀리를 구성원, 시토크롬 C, 카스파제 또는 이들의 조합일 수 있다. 예시적인 그랜자임은 그랜자임 A, 그랜자임 B, 그랜자임 C, 그랜자임 D, 그랜자임 E, 그랜자임 F, 그랜자임 G, 그랜자임 H, 그랜자임 I, 그랜자임 J, 그랜자임 K, 그랜자임 L, 그랜자임 M, 그랜자임 N, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 특정 측면에서, Bcl-2 패밀리를 구성원은, 예컨대 Bax, Bak, Bcl-Xs, Bad, Bid, Bik, Hrk, Bok, 또는 이들의 조합이다.
- [0080] 추가 측면에서, 카스파제는 카스파제-1, 카스파제-2, 카스파제-3, 카스파제-4, 카스파제-5, 카스파제-6, 카스파제-7, 카스파제-8, 카스파제-9, 카스파제-10, 카스파제-11, 카스파제-12, 카스파제-13, 카스파제-14, 또는 이들의 조합이다. 특정 측면에서, 세포독성제는 TNF- α , 젤로닌, 프로디기오신, 리보솜-억제 단백질 (RIP), 슈도모나스 (*Pseudomonas*) 외독소, 클로스트리듐 디피실 (*Clostridium difficile*) 독소 B, 헬리코박터 필로리 (*Helicobacter pylori*) VacA, 예르시니아 엔테로콜리티카 (*Yersinia enterocolitica*) YopT, 비올라세인, 디에틸렌트리아민펜타아세트산, 이로폴벤, 디프테리아 독소, 미토길린, 리신, 보툴리눔 독소, 콜레라 독소, 사포린 6, 또는 이들의 조합이다.
- [0081] 면역요법제는 인터루킨-2 또는 다른 시토카인, 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1) 신호전달의 억제제, 예컨대 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체, 이필리무맙일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 면역요법제는 또한 세포독성 T 림프구 관련된 항원 A-4 (CTLA-4) 신호전달을 차단할 수 있으며, 암 백신 및 수지상 세포-기반 요법과도 관련될 수 있다.
- [0082] 일 실시양태에서, 암을 앓는 대상체는 체크포인트 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, 시토카인, 성장 인자, 감광제, 독소, siRNA 분자, 신호전달 조정제, 항암 항생제, 항암 항체, 혈관형성 억제제, 화학요법 화합물, 항-전이 화합물, 면역요법 화합물, CAR 요법, 수지상 세포-기반 요법, 암 백신, 종양용해성 바이러스, 조작된 항암 바이러스 또는 바이러스 유도체 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암 요법제를 투여받는다. 일 실시양태에서, 적어도 하나의 항암 요법제는 SVV 또는 SVV 유도체의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여된다.
- [0083] 일 실시양태에서, 대상체는 IFN-I 억제 작용제를 투여받는다. 본원에 사용된 IFN-I 억제 작용제는 IFN I형 경로를 부분적으로 또는 완전히 및 일시적으로 또는 영구적으로 억제, 억압 또는 감소시키기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 작용제를 포괄한다. 일부 실시양태에서, IFN-I 억제 작용제의 억제 효과는 가역적일 수 있다. 다른 실시양태에서, IFN-I의 억제는 역전된다.

- [0084] 억제 작용제는 siRNA, 리보자임, 안티센스 분자, 압타머, 펩티도모방체, 소분자, mTOR 억제제, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 야누스 키나제 (JAK) 억제제, IFN 억제제, IFN 항체, IFN- α 수용체 1 항체, IFN- α 수용체 2 항체 및 바이러스 펩티드 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 바이러스 펩티드는 인플루엔자 바이러스로부터의 NS1 단백질 또는 뎡기 바이러스로부터의 NS2B3 프로테아제 복합체일 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0085] mTOR 경로 및 그의 억제는 암과 같은 다양한 질환과 관련이 있는 것으로 공지되어 있다. 라파마이신은 세포내 수용체 FK-506 결합 단백질 12 (FKBP12)와의 회합을 통해 mTOR을 억제할 수 있는 박테리아 스트렙토마이세스 히그로스코피쿠스 (*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생성되는 천연 생성물이다. FKBP12-라파마이신 복합체는 mTOR의 FKBP12-라파마이신 결합 도메인에 직접적으로 결합한다. mTOR은 mTOR 복합체 1 (mTORC1) 및 mTOR 복합체 2 (mTORC2)의 2개의 다른 분자 복합체에 대한 촉매 서브유닛으로 기능한다. mTORC1은 mTOR의 조절 관련된 단백질 (Raptor) 및 포유류 LST8/G-단백질 β -서브유닛 유사 단백질 (mLST8/G β L)로 구성된다. 이 복합체는 영양소/에너지/산화환원 센서로 기능하며 단백질 합성을 조절하는 역할을 한다. mTORC1의 활성화는 인슐린, 성장 인자, 혈청, 포스포티드산, 아미노산 (특히 루이신) 및 산화 스트레스에 의해 자극된다 (Hay and Sonenberg, Genes Dev. 18(16):1926-1945, 2004; Wullschlegler et al., Cell 124(3):471-484). 대조적으로, mTORC1은 낮은 영양 수준, 성장 인자 결핍, 환원 스트레스, 카페인, 라파마이신, 파르네실티오살리실산 및 커큐민에 의해 억제되는 것으로 공지되어 있다 (Beevers et al., Int. J. Cancer 119(4):757-764, 2006; McMahon et al., Mol. Endocrinol. 19(1):175-183). mTORC2의 성분은 mTOR의 라파마이신-둔감 동반자 (Rictor), G β L, 포유류 스트레스-활성화된 단백질 키나제 상호작용 단백질 1 및 mTOR이다. mTORC2는 F-액틴 스트레스 섬유, 팍실린, RhoA, Rac1, Cdc42 및 단백질 키나제 C 알파의 자극을 통해 세포골격의 중요한 조절자로서 기능하는 것으로 나타났다 (Sarbasov et al., Curr. Biol. 14(14): 1296-302, 2004; Sarbasov et al., Science 307(5712): 1098-101, 2005). mTORC2는 mTORC1과 달리 라파마이신에 민감하지 않다.
- [0086] 다수의 mTOR 억제제가 관련 기술분야에 공지되어 있고, 강력한 면역억제 및 항종양 활성을 갖는다. 라파마이신 또는 라파마이신 유사체 또는 유도체와 같은 mTOR의 억제제는 면역억제 및 항종식 특성을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 다른 mTOR 억제제는 에베롤리무스, 타크롤리무스, 조타롤리무스 (ABT-578), 피메크롤리무스, 비올리무스, FK-506, PP242 (2-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-3-일)-1H-인돌-5-올), Ku-0063794 (rel-5-[2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]-4-(4-모르폴리닐)피리도[2,3-d]피리딘-7-일]-2-메톡시벤젠메탄올), PI-103 (3-(4-(4-모르폴리닐)피리도[3',2':4,5]프로[3,2-d]피리딘-2-일)페놀), PKI-179 (N-[4-[4-(4-모르폴리닐)-6-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐]-N'-4-피리디닐 우레아 히드로클로라이드), AZD8055 (5-[2,4-비스[(3S)-3-메틸-4-모르폴리닐]피리도[2,3-d]피리딘-7-일]-2-메톡시벤젠메탄올), WYE-132/WYE-125132 (1-{4-[1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-6-일]-페닐}-3-메틸-우레아), WYE-23 (4-{6-[4-(3-시클로프로필-우레이도)-페닐]-4-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일}-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르), WYE-28 (4-(6-{4-[3-(4-히드록시메틸-페닐)-우레이도]-페닐}-4-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르), WYE-354 (4-[6-[4-[(메톡시카르보닐)아미노]페닐]-4-(4-모르폴리닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일]-1피페리딘카르복실산 메틸 에스테르), C20-메탈릴라파마이신 및 C16-(S)-부틸술폰아미도라파마이신, C16-(S)-3-메틸인돌라파마이신 (C16-iRap), C16-(S)-7-메틸인돌라파마이신 (AP21967/C16-AiRap), CCI-779 (탐시롤리무스), RAD001(40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신), AP-23575, AP-23675, AP-23573, 20-티아라파마이신, 15-데옥소-19-술폰실라파마이신, WYE-592, ILS-920, (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,2-1,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-헥사데카히드로-9,27-디히드록시-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-메톡시-4-테트라졸-1-일]시클로헥실]-1-메틸에틸]-10,21-디메톡시-6,8,12,14,20,26-헥사메틸-23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]옥사아자시클로헥트리아콘틴-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤) 23,27-에폭시-3H 피리도 [2,1-c] [1,4]옥사아자시클로헥트리아콘틴-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤 (미국 특허 번호 6,015,815), 미국 특허 번호 6,329,386, 미국 공개 2003/129215, 미국 공개 2002/123505, A-94507, 데포롤리무스, AP-23675, AP-23841, 조타롤리무스, CCI779/탐시롤리무스, RAD-001/에베롤리무스, 7-에피-라파마이신, 7-티오메틸-라파마이신, 7-에피-트리메톡시-라파마이신, 2-데스메틸-라파마이신, 및 42-O-(2-히드록시)에틸-라파마이신, AP-23841, 7-에피-라파마이신, 7-티오메틸-라파마이신, 7-에피-트리메톡시페닐-라파마이신, 7-에피-티오메틸-라파마이신, 7-데메톡시-라파마이신, 32-데메톡시-라파마이신, 2-데스메틸-라파마이신, 42-O-(2-히드록시)에틸 라파마이신, 리다포롤리무스, ABI-009, MK8669, TOP216, Tafa93, 토리셀(TORISEL)TM (프로트릭), 세르티칸(CERTICAN)TM, Ku-0063794, PP30, 토린1, 토린2, ECO371, AP23102, AP23573, AP23464, AP23841; 40-(2-히드록시에틸)라파마이신, 40-[3-히

드록시(히드록시메틸) 메틸프로파노에이트]-라파마이신 (CC1779로도 불림), 32-데옥소라파마이신, 및 16-펜티닐 옥시-32(S)-디히드로라파마이신을 포함한다. 비-라파마이신 유사체 mTOR 억제 화합물은 LY294002, 보르트만닌, 퀘르세틴, 미리센틴, 스타우로스포르린, 및 ATP 경쟁적 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0087] 일부 실시양태에서, 개시된 mTOR 억제제는 mTORC1 및 mTORC2 중 적어도 하나를 억제한다. 다른 실시양태에서, 개시된 mTOR 억제제는 토린 1 또는 토린 2이다.

[0088] 다수의 HDAC 억제제가 관련 기술분야에 공지되어 있고 사용된다. 가장 일반적인 HDAC 억제제는 HDAC의 아연-함유 촉매 도메인에 결합한다. 이들 HDAC 억제제는 그들의 화학적 구조 및 아연 이온에 결합하는 화학적 모이어티에 따라 명명된 여러 그룹으로 분류될 수 있다. 일부 예는 히드록삼산 또는 히드록사메이트 (예컨대, 트리코스타틴 A 또는 보리노스타트/SAHA (FDA 승인)), 아미노벤즈아미드 엔티노스타트 (MS-275), 타세디날린 (CI994), 및 모세티노스타트 (MGCD0103), 고리형 펩티드 (아피시딘, 로미넵신 (FDA 승인)), 고리형 테트라펩티드 또는 에폭시케톤 (예컨대, 트라포신 B), 펩시펩티드, 벤자미드, 친전자성 케톤, 및 카르복실릭 지방족산 화합물 (예컨대, 부티레이트, 페닐부티레이트, 발프로에이트 및 발프로산)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 HDAC 억제제는 벨리노스타트 (PXD101), LAQ824, 및 파노비노스타트 (LBH589)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 임상 시험에서 HDCA 억제제의 예는 파노비노스타트 (LBH-589), 벨리노스타트 (PXD101), 엔티노스타트 (MS275), 모세티노스타트 (MGCD01030), 기비노스타트 (ITF2357), 프락티노스타트 (SB939), 키다미드 (CS055/HBI-8000), 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 아백시노스타트 (PCI-24781), CHR-3996 및 AR-Z2를 포함한다. 일 실시양태에서, HDAC 억제제는 트리코스타틴 A (TSA)이다.

[0089] JAK 억제제 (또한 JAK/SAT 억제제로 지칭됨)는 야누스 키나제 패밀리의 효소 (예컨대, JAK1, JAK2, JAK3 및/또는 TYK2) 중 하나 이상의 활성을 억제하여 JAK-STAT 신호전달 경로를 방해한다. 다양한 JAK 억제제가 공지되어 있고, 염증성 질환 또는 암의 치료를 위해 관련 기술분야에서 사용된다. JAK 억제제의 비제한적인 예는 록솔리티닙 (자카피/자카비), 토파시티닙 (자크비누스, 이전에 타코시티닙 및 CP-690550으로 공지됨), 오클라시티닙 (아포쿠엘), 바리시티닙 (올루미안트, LY3009104), 데세르노티닙 (VX-509)을 포함하는 FDA 승인된 화합물이다. 다른 JAK 억제제는 임상 시험 중이고/이거나 실험 약물로 사용된다. 이들은, 예컨대 필고티닙 (G-146034, GLPG-0634), 세르둘라티닙 (PRT062070), 간도티닙 (LY-2784544), 레스타우르티닙 (CEP-701), 모델로티닙 (GS-0387, CYT-387), 파크리티닙 (SB1518), PF-04965842, 우파다시티닙 (ABT-494), 페피시티닙 (ASP015K, JNJ-54781532), 페드라티닙 (SAR302503), 쿠크르비타신 I, CHZ868, ABT-494, 디메틸 푸마레이트 (DMF, 테크피테라), GLPG0634, 및 CEP-33779를 포함한다. 일 실시양태에서, JAK/STAT 억제제는 단백질 키나제 C (PKC)의 억제제인 스타우로스포르린 (STS; 항생제 AM-2282)이다.

[0090] 일 실시양태에서, 대상체는 또한 HDAC 억제제, JAK/STAT 억제제, IFN 억제제, IFN 항체, IFN- α 수용체 1 항체, IFN- α 수용체 2 항체 및 바이러스 펩티드 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 IFN-I 억제 작용제를 투여받는다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 IFN-I 억제 작용제는 SVV 또는 SVV 유도체의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 IFN-I 억제 작용제는 SVV가 중앙 세포에서 복제되면 항암 요법제 (예컨대, 체크포인트 억제제)의 첨가 전에 후속적으로 제거된다.

[0091] 일 실시양태에서, 항암 요법제는 적어도 하나의 IFN-I 억제 작용제의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여된다. 일 실시양태에서, 항암 요법제는 적어도 하나의 IFN-I 억제 작용제의 투여에 후속하여 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항암 요법제는 적어도 하나의 IFN-I 억제 작용제 및 SVV 또는 SVV 유도체의 투여에 후속하여 투여된다.

[0092] 일 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 치료는 IFN-I 억제 작용제의 투여가 선행된다. 일 실시양태에서, SVV 복제 및 암 세포 사멸이 확인되면, IFN-I 억제 작용제의 투여가 종료된다. 예컨대, 암 세포는 SVV 치료 24시간 전에 IFN-I 억제제 (예컨대, (5-(테트라데실옥시)-2-프로산), 아세틸-CoA 카르복실라제 억제제: TOFA)로 치료될 수 있으며, 두 치료 모두 강력한 SVV 복제가 관찰되고 세포 사멸 마커가 검출될 때까지 몇 주 동안 추적될 수 있다. 이어서, IFN-I 억제 작용제로의 치료가 종료될 수 있고, 항암 요법제 (예컨대, 제한 없이, 체크포인트 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제)가 개시될 수 있다. SVV 복제 시, 다양한 핵산 및 세포 파편이 생성되어 암 세포 억제, 감소 및/또는 제거/사멸이 진행되도록 면역 세포 (예컨대, T-세포, NK, 세포, APC 등) 유입의 활성화를 유발할 수 있다. 이 면역 반응 과정은 IFN-I 억제의 종료에 의해 추가로 향상된다.

[0093] 제약 조성물 및 제형

- [0094] 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도제 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.
- [0095] 또한, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 및/또는 암을 치료하기 위한 약물의 제조에서의 제약 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 제약 조성물은 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도제 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.
- [0096] 이러한 제약 조성물은 대상체에 투여하기에 적합한 형태이거나, 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 하나 이상의 추가 성분, 또는 이들의 일부 조합을 추가로 포함할 수 있다. 제약 조성물의 다양한 성분은 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이, 예컨대 생리화적으로 허용되는 양이온 또는 음이온과 조합하여 생리화적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다.
- [0097] 본원에 제공된 실시양태에서, 본 발명의 방법을 실시하는데 유용한 제약 조성물은 1 ng/kg/일 내지 100 mg/kg/일의 용량을 전달하도록 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명을 실시하는데 유용한 제약 조성물은 1 ng/kg/일 내지 500 mg/kg/일의 용량을 전달하도록 투여될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물에서 활성 성분, 제약상 허용되는 담체, 및 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료 대상체의 정제, 크기 및 상태에 따라, 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w) 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0098] 본 발명의 방법에 유용한 제약 조성물은 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강내, 협측, 안구, 척수강내, 정맥내 또는 또 다른 투여 경로를 위해 적합하게 개발될 수 있다. 다른 고려되는 제형은 투여된 나노입자, 리포솜 제제, 활성 성분을 함유하는 제밀봉된 적혈구, 및 면역학적-기반 제형을 포함한다. 투여 경로(들)는 통상의 기술자에게 용이하게 명백하고, 치료되는 질환의 유형 및 중증도, 치료되는 수의학적 또는 인간 환자의 유형 및 연령 등을 포함하는 임의의 수의 인자에 의존한다.
- [0099] 본원에 기재된 제약 조성물의 제형은 약리학 분야에서 공지되거나 이후 개발될 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 담체 또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 조합하는 단계, 및 이어서, 필요하거나 원하는 경우, 생성물을 원하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형하거나 포장하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, SVV 또는 이의 유도체는 천연 캡시드, 변형된 캡시드에 네이키드 RNA로서 제형화되거나 보호 코트에 캡슐화될 수 있다.
- [0100] 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 용량 또는 이러한 용량의 편리한 분획, 예컨대 이러한 용량의 1/2 또는 1/3과 동일하다. 단위 용량 형태는 단일 1일 용량 또는 다중 1일 용량(예컨대, 1일 약 1 내지 4회 또는 그 초과) 중 하나에 대한 것일 수 있다. 다중 1일 용량을 사용하는 경우, 단위 용량 형태는 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0101] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 윤리적 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 투여하기에 적합하다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해된다. 다양한 동물에 대한 투여에 적합한 조성물을 제공하기 위해 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물의 변형은 잘 이해되며, 통상의 숙련된 수의 약리학자는 존재한다면 단지 일반적인 실험으로 이러한 변형을 설계하고 수행할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물의 투여가 고려되는 대상체는 인간 및 다른 영장류, 소, 돼지, 말, 양, 고양이 및 개와 같은 상업적으로 관련된 포유동물을 포함한 포유동물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 실시양태에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물, 예컨대, 제한 없이, 말, 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 무린이다. 일 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0102] 일 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 사용하여 제형화된다. 일 측면에서, 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 개시된다. 제약 조성물은 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도제 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 유용한 제약상 허용되는 담체는 글리세롤, 물, 식염수, 에탄올 및 포스페이트 및 유기산의 염과 같은 다른 제약상 허용되는 염 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 담체는, 예컨대 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예컨대 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항세균제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨, 또는 만니톨 및 소르비톨과 같은 폴리알코올을 조성물에 포함하는 것이 바람직하다. 주사가 가능한 조성물의 연장된 흡수

는 조성물에 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함함으로써 야기될 수 있다.

[0103] 제형은 통상적인 부형제, 즉, 경구, 비경구, 비강, 정맥내, 피하, 장내, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 적합한 투여 방식에 적합한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 담체 물질과 혼합하여 사용될 수 있다. 제약 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우, 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 버퍼, 착색제, 향미제 및/또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있다. 그들은 또한 원하는 경우 다른 활성제, 예컨대 다른 진통제와 조합될 수 있다.

[0104] 개시된 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.005% 내지 2.0%의 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 환경의 오염 물질에 노출되는 경우 부패를 방지하는데 사용된다. 본 발명에 따라 유용한 보존제의 예는 벤질 알콜, 소르브산, 파라벤, 이미두레아 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 보존제는 약 0.5% 내지 2.0% 벤질 알콜과 0.05% 내지 0.5% 소르브산의 조합이다.

[0105] 조성물은 화합물의 분해를 억제하는 항산화제 및 킬레이트화제를 포함할 수 있다. 일부 화합물에 대한 바람직한 항산화제는 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 0.01% 내지 0.3%의 바람직한 범위의 BHT, BHA, 알파-토코페롤 및 아스코르브산, 더욱 바람직하게는 0.03% 내지 0.1%의 범위의 BHT이다. 바람직하게는, 킬레이트화제는 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재한다. 특히 바람직한 킬레이트화제는 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 0.01% 내지 0.20%의 범위, 더욱 바람직하게는 0.02% 내지 0.10%의 범위의 에데테이트 염 (예컨대, 이나트륨 에데테이트) 및 시트르산을 포함한다. 킬레이트화제는 제형의 저장 수명에 해로울 수 있는 조성물 중의 금속 이온을 킬레이트화하는데 유용하다. BHT 및 이나트륨 에데테이트가 특히 일부 화합물에 대해 각각 바람직한 항산화제 및 킬레이트화제이지만, 따라서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 다른 적합하고 동등한 항산화제 및 킬레이트화제가 치환될 수 있다.

[0106] 투여/투약

[0107] 투여 요법은 유효량을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 예컨대, 치료 제형은 암과 관련된 외과적 개입 전 또는 후에, 또는 환자가 암으로 진단된 직후에 환자 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 여러 분할 용량 뿐만 아니라 엇갈린 용량을 매일 또는 순차적으로 투여할 수 있거나, 용량을 연속적으로 주입할 수 있거나, 일시 주사할 수 있다. 또한, 치료 제형의 용량은 치료적 또는 예방적 상황의 긴급성에 따라 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다.

[0108] 일반적으로, SVV는 10^7 내지 1×10^{11} vp/kg의 양으로 투여된다. 정확한 투여 용량은 환자의 연령, 체중, 및 성별, 및 치료될 종양의 크기 및 중증도를 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다.

[0109] SVV는 전형적으로 치료 유효 용량으로 투여된다. 치료 유효 용량은 환자의 증상을 개선하거나 생존을 연장시키는 바이러스의 양을 지칭한다. 바이러스의 독성 및 치료 효능은, 예컨대 LD50 (동물 또는 세포 집단의 50%에 치명적인 용량; 바이러스의 경우, 용량은 vp/kg의 단위임) 및 ED50 (동물 또는 세포 집단의 50%에서 치료적으로 유효한 용량, vp/kg), 또는 TC10 (종양 세포의 50%를 억제할 수 있는 치료 농도 또는 용량이고 PFU에 관련될 수 있음) 또는 EC50 (동물 또는 세포 집단의 50%에서의 유효 농도, vp/세포)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, LD50과 ED50 사이의 비율 또는 EC50으로 표현될 수 있다. 바이러스의 용량은 바람직하게는 ED50 또는 독성이 거의 또는 전혀 없는 EC50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 용량은 사용된 투여 형태 및 활용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0110] SVV는 (약) 1×10^5 내지 1×10^{12} pfu, 1×10^6 내지 1×10^{10} pfu, 또는 1×10^7 내지 1×10^{10} pfu (각각 포함), 예컨대 (약) 적어도 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 6×10^9 , 7×10^9 , 8×10^9 , 9×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 또는 1×10^{12} pfu를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다중용량 및 단일 용량의 양으로 조성물에 존재할 수 있다.

[0111] 조성물의 부피는 임의의 부피일 수 있고, (약) 0.01 mL 내지 100 mL, 0.1 mL 내지 100 mL, 1 mL 내지 100 mL, 10 mL 내지 100 mL, 0.01 mL 내지 10 mL, 0.1 mL 내지 10 mL, 1 mL 내지 10 mL, 0.02 mL 내지 20 mL, 0.05 mL 내지 5 mL, 0.5 mL 내지 50 mL, 또는 0.5 mL 내지 5 mL (각각 포함)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 단일 또

는 다중 용량 투여를 위한 것일 수 있다.

- [0112] SVV의 감염성은 혈액 또는 혈청과 같은 체액에 노출되었을 때, 예컨대 중앙용해성 바이러스의 역가 또는 반감기 증가에 의해 나타날 수 있다. 감염성은 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2.0배, 2.5배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 또는 10배를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 양만큼 증가될 수 있다.
- [0113] 환자 대상체, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에 대한 본 발명의 조성물의 투여는 대상체에서 암을 치료하기에 효과적인 용량 및 기간 동안 공지된 절차를 이용하여 수행될 수 있다. 치료 효과를 달성하는데 필요한 치료 화합물의 유효량은 사용된 특정 화합물의 활성; 투여 시간; 화합물의 배설 속도; 치료 지속기간; 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 또는 물질; 질환 또는 장애의 상태, 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적인 건강 및 치료되는 환자의 이전 병력과 같은 인자, 및 의학 분야에서 널리 공지된 기타 인자에 따라 달라질 수 있다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예컨대, 여러 분할 용량은 매일 투여되거나 용량은 치료 상황의 긴급성에 따라 비례적으로 감소될 수 있다. 본 발명의 치료 화합물에 대한 유효 용량 범위의 비제한적인 예는 약 0.01 내지 50 mg/kg 체중/일이다.
- [0114] 화합물은 매일 수회 같이 빈번하게 대상체에게 투여될 수 있거나, 덜 빈번하게, 예컨대 1일 1회, 1주일에 1회, 2주에 1회, 1개월에 1회, 또는 보다 덜 빈번하게, 예컨대 수개월에 1회 또는 1년에 1회 또는 그 미만으로 투여될 수 있다. 1일 투여되는 화합물의 양은 비제한적인 예에서 매일, 격일로, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 또는 5일마다 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예컨대, 격일로 투여하는 경우, 월요일에 5 mg/일의 용량으로 시작하고, 수요일에 제1 후속 5 mg/일의 용량을 투여하고, 금요일에 제2 후속 5 mg/일의 용량을 투여하는 식으로 계속할 수 있다. 투여의 빈도는 통상의 기술자에게 쉽게 명백하고, 제한 없이, 치료되는 질환의 유형 및 중증도, 동물의 유형 및 연령과 같은 임의의 수의 인자에 따라 다르다. 본 발명의 제약 조성물에서 활성 성분의 실제 용량 수준은 환자에게 독성이 없이 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 얻도록 변화될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 지식을 가진 의사, 예컨대 내과 의사 또는 수의사는 필요한 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예컨대, 내과 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 용량보다 낮은 수준으로 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0115] 특정 실시양태에서, 화합물을 투여의 용이함 및 용량의 균일성을 위한 용량 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 용량 단위 형태는 치료될 환자를 위한 단일 용량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 제약 비히클과 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 치료 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 발명의 용량 단위 형태는 (a) 치료 화합물의 독특한 특성 및 달성될 특정 치료 효과, 및 (b) 환자의 암 치료를 위해 이러한 치료 화합물을 배합/제형화하는 기술에 내재된 한계에 의해 좌우되고 직접적으로 의존한다.
- [0116] 투여 경로
- [0117] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하나 초과와 경로가 투여를 위해 사용될 수 있지만, 특정 경로가 또 다른 경로보다 더 즉각적이고 더 효과적인 반응을 제공할 수 있음을 인식할 것이다.
- [0118] 개시된 조성물의 투여 경로는 흡입, 경구, 비강, 직장, 비경구, 설하, 경피, 경점막 (예컨대, 설하, 설, (경)협측, (경)요도, 질 (예컨대, 경질 및 질주위), 비강(내) 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척수강내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입 및 국소 투여를 포함한다. 적합한 조성물 및 투여 형태는, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 젤 캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 젤, 분말, 펠렛, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌약, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸 제형, 방광내 투여용 조성물 및 제형 등을 포함한다. 본 발명에 유용할 제형 및 조성물은 본원에 기재된 특정 제형 및 조성물로 제한되지 않음을 이해해야 한다. 일 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 치료는 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강내, 협측, 안구, 간내 동맥, 흉막내, 척수강내, 종양내, 정맥내 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 경로를 포함한다.
- [0119] 또 다른 측면에서, 대상체에서 암의 SVV 또는 SVV 유도체 기반 치료에 대한 효과적인 반응의 소인을 결정하기 위한 키트가 또한 본원에 제공되며, 여기서 치료는 mTOR 억제제를 포함한다. 개시된 키트는 대상체로부터의 암에서 ANTXR1의 발현 수준을 결정하기 위한 시약 및 IFN-I의 발현 수준을 결정하기 위한 시약을 포함한다.

- [0120] 키트
- [0121] 본 발명은 적어도 ANTXR1 및/또는 IFN-I의 검출에 유용한 표지된 (예컨대, 형광제, 소광제 등) 또는 표지되지 않은 바람직한 올리고머 또는 항체 세트를 포함한다.
- [0122] 특정 실시양태에서, 키트가 제공된다. 본 명세서에 비추어 볼 때 이들 방법에서 사용하기 위한 상업적으로 입수 가능한 키트는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 일반적으로, 키트는 관심 폴리펩티드 또는 핵산, 또는 mRNA의 존재를 검출하기에 적합한 검출 시약을 포함할 것이다.
- [0123] 또 다른 실시양태에서, 프로브 세트 또는 항체의 패널이 있다. 바람직한 프로브 세트는 ANTXR1 및/또는 IFN-I의 발현 수준을 검출하고 SVV 또는 SVV 유도체 기반 암 치료 효능에 대한 정보를 제공하도록 설계된다. 프로브 세트는 특정 계통에서 가능한 한 많은 폴리뉴클레오타이드 또는 펩티드를 검출하도록 의도된 프로브 세트보다 작고 저렴하기 때문에 특히 유용하다. 본원에서 제공되는 바와 같이, 프로브 세트는 암 세포 또는 조직에서 ANTXR1 및/또는 IFN-I에 대해 정보를 제공하는 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드의 검출을 표적으로 한다. 프로브 세트는 또한 암에 대해 정보를 제공하지 않는 폴리뉴클레오타이드 또는 펩티드를 검출하는 다수 또는 소수의 프로브를 포함할 수 있다. 이러한 프로브는 대조군으로서 및 정규화 (예컨대, 스파이크드-인 마커 (spiked-in marker))에 유용하다. 프로브 세트는 건조 혼합물 또는 용액 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로브 세트는 고체 기재에 부착되어 프로브 어레이를 형성할 수 있다. 프로브는 항체 또는 핵산 (예컨대, DNA, RNA, DNA 및 RNA의 화학적으로 변형된 형태), LNA (잠금 핵산), 또는 PNA (펩티드 핵산), 또는 관심 펩티드 또는 핵산 서열과 특이적으로 상호작용할 수 있는 임의의 다른 중합체성 화합물일 수 있다.
- [0124] 키트는 본질적으로 임의의 샘플 (예컨대, 혈액, 혈액, 종양 세포, 종양 조직 등)에서 펩티드 (예컨대, ANTXR1, 공지된 암 마커, 면역 활성화제 또는 아포토시스 단백질) 또는 핵산 서열을 분리 및/또는 검출하기 위해 설계될 수 있고, 본 명세서에 비추어 볼 때 다양한 시약 및 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0125] 추가 실시양태에서, 키트는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이 암을 치료하거나 개선하기 위해 제공되며, 여기서 키트는 a) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물; 및 b) 본원에 기재된 바와 같은 추가 작용제 또는 요법을 포함한다. 키트는 암을 치료하거나 개선하기 위해 키트를 사용하기 위한 설명서 또는 라벨을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같이 주어진 암 (예컨대, 제한 없이, 소 세포 폐암 또는 삼중 음성 유방암)에 대한 키트 검정으로 확장된다. 이러한 키트는, 예컨대 PCR 또는 다른 핵산 혼성화 기술 (마이크로레이)을 위한 시약 또는 면역학적 기반 검출 기술 (예컨대, ELISpot, ELISA)을 위한 시약을 함유할 수 있다.
- [0126] **예시적인 실시양태**
- [0127] 개시된 기술의 예시적인 실시양태가 본원에 제공된다. 이들 실시양태는 예시일 뿐이며 본 개시내용 또는 첨부된 청구범위의 범위를 제한하지 않는다.
- [0128] 실시양태 1. 암의 치료가 필요한 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 인터페론 I형 (IFN-I) 억제 작용제 및 유효량의 세네카 벨리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 암은
- [0129] a. 탄저 독소 수용체 1 (ANTXR1) 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준, 및
- [0130] b. IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준
- [0131] 을 특징으로 하는 것인 방법.
- [0132] 실시양태 2. 암의 치료가 필요한 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제 및 유효량의 SVV 또는 SVV 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 암은 ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준을 특징으로 하고, 여기서 IFN-I 억제 작용제는 암에서 IFN-I의 발현 수준을 감소시켜 SVV 또는 SVV 유도체의 복제를 유리하게 하고 암을 감소시키거나 또는 제거하는 것인 방법.
- [0133] 실시양태 3. 암의 세네카 벨리 바이러스 (SVV) 치료 또는 SVV 유도체 치료 효능의 예측이 필요한 대상체로부터의 암에서 ANTXR1의 발현 수준 및 IFN-I의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암의 SVV 치료 또는 SVV 유도체 치료 효능을 예측하는 방법이며, 여기서
- [0134] c. ANTXR1 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준 및

- [0135] d. IFN-I 참조 값보다 높은 IFN-I의 발현 수준
- [0136] 은 치료가 효과적인 것으로 예측하고, 여기서 치료가 효과적인 것으로 예측되면 대상체의 치료를 권장하고;
- [0137] 여기서 치료는 대상체에게 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0138] 실시양태 4. mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.
- [0139] 실시양태 5. 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하기 위한, mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물의 용도.
- [0140] 실시양태 6. 암의 치료가 필요한 환자의 암 치료용 약물의 제조에 있어서 mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제, SVV 또는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물의 용도.
- [0141] 실시양태 7. 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태에 있어서, ANTXR1의 발현 수준이 ANTXR1 mRNA 또는 ANTXR1 단백질의 수준에 기초하여 결정되는 것인 방법.
- [0142] 실시양태 8. 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태에 있어서, IFN-I의 발현 수준이 IFN-I 바이오마커 mRNA 또는 IFN-I 바이오마커 단백질의 수준에 기초하여 결정되는 것인 방법.
- [0143] 실시양태 9. 실시양태 1-8 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에게 체크포인트 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, 시토카인, 성장 인자, 감광제, 독소, siRNA 분자, 신호전달 조정제, 항암 항생제, 항암 항체, 혈관형성 억제제, 화학요법 화합물, 항-전이 화합물, 면역요법 화합물, CAR 요법, 수지상 세포-기반 요법, 암 백신, 종양용해성 바이러스, 조작된 항암 바이러스 또는 바이러스 유도체 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암 요법제가 투여되는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0144] 실시양태 10. 실시양태 9에 있어서, 적어도 하나의 항암 요법제가 SVV의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여되는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0145] 실시양태 11. 실시양태 1-10 중 어느 한 실시양태에 있어서, mTOR 억제제가 mTORC1 및 mTORC2 중 적어도 하나를 억제하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0146] 실시양태 12. 실시양태 11에 있어서, mTOR 억제제가 토린 2인 방법 또는 제약 조성물.
- [0147] 실시양태 13. 실시양태 1-12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 피부암, 간세포 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암, 연조직암 또는 ANTXR1을 발현하는 임의의 암을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0148] 실시양태 14. 실시양태 13에 있어서, 암이 자궁경부암을 포함하는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0149] 실시양태 15. 실시양태 1-14 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에게 HDAC 억제제, JAK/STAT 억제제, IFN 억제제, IFN 항체, IFN- α 수용체 1 항체, IFN- α 수용체 2 항체 및 바이러스 펩티드 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가의 IFN-I 억제 작용제가 추가로 투여되는 것인 방법 또는 제약 조성물.
- [0150] 실시양태 16. 실시양태 15에 있어서, HDAC 억제제가 트리코스타틴 A인 방법.
- [0151] 실시양태 17. 실시양태 15 또는 16에 있어서, JAK/STAT 억제제가 스타우로스포린인 방법.
- [0152] 실시양태 18. 탄저 독소 수용체 1 (ANTXR1) 참조 값보다 높은 ANTXR1의 발현 수준을 특징으로 하는 암의 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, mTOR 억제제를 포함하는 IFN-I 억제 작용제와 조합된 세네카 벨리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체이며, 여기서 IFN-I 억제 작용제는 암에서 IFN-I의 발현 수준을 감소시켜 SVV 또는 SVV 유도체의 복제를 유리하게 하고 암을 감소시키거나 또는 제거하는 것인 SVV 또는 SVV 유도체.
- [0153] **실시예**
- [0154] 본 발명은 이제 하기 실시예를 참조하여 설명된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본 발명은 결코 이들 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 모든 변화를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0155] 추가 설명 없이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이전 설명 및 하기 예시적인 실시예를 사용하여 본 발명의

화합물을 제조 및 활용하고 청구된 방법을 실시할 수 있다고 믿어진다. 따라서, 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 구체적으로 지적하고, 본 개시내용의 나머지 부분을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0156] **재료 및 방법**

[0157] **세포 및 바이러스.** 세포는 10% 소 태아 혈청 (Per.C6) 또는 10% 소 혈청 (HeLa), 2 mM L-글루타민 (인비트로젠 (Invitrogen)) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 DMEM에서 유지되었다. 바이러스 스톡은 이전에 기재된 바와 같이 Per.C6 세포에서의 성장에 의해 생성되었다 (23).

[0158] **시토카인 및 억제제.** IFN- α 및 트리코스타틴 A는 시그마, 인크. (Sigma, Inc.) (미주리주 세인트 루이스)로부터 구입되었다. 스타우로스포린은 셀 시그널링 테크놀로지스 (Cell Signaling Technologies) (메사추세츠주 캄브리지)로부터 구입되었고; 토린 2는 토크리스 바이오사이언스 (Tocris Bioscience) (영국 브리스톨)로부터의 것이다. 모든 화합물은 DMSO에 용해되었다.

[0159] **바이러스 감염.** 감염은 35 mm 디쉬에서 수행되었다. 감염 시 세포를 계수하고, 적절한 MOI에서의 감염을 위해 바이러스 스톡을 PBS+0.01% BSA (시그마 (Sigma), 미주리주 세인트 루이스)에 희석하였다. 100 마이크로리터의 희석된 바이러스를 사용하여 각각의 플레이트를 37°C에서 45분 동안 흔들면서 감염시켰다. 이어서, 세포를 PBS로 2회 세척하고, 1 mL의 적절한 배지로 커버하였으며; 이때 채취한 샘플을 0 시점이라고 한다. 모의 감염된 세포를 바이러스 대신 PBS+0.01% BSA로 처리하였다. 3개의 독립적인 감염이 수행되었다.

[0160] **플라크 검정.** 바이러스 적정을 위한 샘플은 세포 및 배지를 수거한 후, 동결 및 해동을 3회 반복한 다음, 5000 xg에서 5분 동안 원심분리하여 생성하였다. 모든 적정은 35 mm 플레이트에서 Per.C6 세포의 단층에서 수행되었다. 바이러스의 10배 연속 희석액을 PBS+0.1 mg/ml BSA (Sigma)에 만들고, 웰당 0.1 mL의 각각의 희석액을 첨가하였다. 플레이트를 흔들면서 37°C에서 45분 동안 인큐베이션한 다음, 오버레이를 추가하였다. 이중-오버레이 시스템이 사용되었다. 오버레이 1은 DMEM, 0.8% 노블 한천 (Noble agar), 1% BCS, 0.2% NaHCO₃, 50 mM MgCl₂, 1% 비-필수 아미노산의 최종 조성을 가졌다. 오버레이 2는 DMEM, 0.1% BSA, 40 mM MgCl₂, 0.2% 글루코스, 2 mM 나트륨 피루베이트, 4 mM L-글루타민, 4 mM 옥살로아세트산 (시그마), 및 0.2% NaHCO₃의 최종 조성을 가졌다. 플라크 검정물은 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션되었다. 이어서, 세포를 10% TCA (시그마)로 고정시키고, 20% 에탄올 중의 0.1% 크리스탈 바이올렛 (시그마)으로 염색하였다.

[0161] **실시예 1: 실험 결과**

[0162] SVV 감염에 불응성인 42개의 Tem 8+ 세포주의 게놈 분석은 선천성 면역 반응의 성분, 특히 ISG 생성물 IFI35를 코딩하는 RNA의 강력한 발현을 밝혀내었다 (데이터는 표시되지 않음). 이들 데이터는 I형 IFN 경로가 SVV 감염의 향성을 조정한다는 것을 시사한다 (24). 이 신호전달 경로는 폴리오바이러스, 엔테로바이러스 A71 및 인간 리노바이러스 (HRV)와 같은 SVV와 관련된 피코르나바이러스의 향성을 정의하는 것으로 공지되어 있다 (60-63). I형 IFN 수용체 또는 톨-유사 수용체 (TLR) 3의 제거는 정상적으로는 감염되는 것으로 알려지지 않은 조직에서 폴리오바이러스 복제를 허용하며 (60, 61), Mda-5 유전자 내의 단일 뉴클레오타이드 다형성은 이중 가닥 RNA 리간드에 결합할 수 없는 단백질을 초래하여 선천성 면역 반응을 유도하지 못하고, 엔테로바이러스 및 HRV 감염의 효율적인 레졸루션 (resolution)을 손상시킨다 (62, 63).

[0163] 선천성 면역 반응이 SVV 복제를 제한할 수 있는지를 결정하기 위해, SVV 감염에 민감하고 이에 허용적인 것으로 공지된 Per.C6 세포를 IFN- α 의 존재 또는 부재 하에 SVV에 감염시켰다. Per.C6은 아데노바이러스 5형의 E1 영역으로 형질전환된 인간 배아 망막 세포이며, SVV 성장 및 적정에 사용된다. 감염 24 후 상청액을 수거하고, 플라크 검정으로 바이러스 역가를 결정하였다 (도 1). 배지에서 IFN- α 의 존재는 감염성 SVV의 생성을 상당히 감소시켰으며 (도 1), 이 시토카인이 SVV 복제를 손상시킨다는 것을 시사한다.

[0164] 민감하지만 비-허용적인 세포가 I형 IFN 반응으로 인해 SVV 감염을 지원할 수 없는지를 결정하기 위해, Tem 8+ HeLa 세포를 JAK/STAT 신호전달 억제제인 스타우로스포린 (SPP)의 존재 하에 MOI 1의 SVV로 감염시켰다. 이 처리는 감염성 SVV의 생성을 증가시켰으며, 이는 SSP가 비-허용적인 세포를 허용적인 세포로 전환할 수 있음을 나타낸다 (도 2a). IFN- α 로 허용적인 Per.C6 세포를 전처리하면 바이러스 수율이 감소되었다. 그러나, SSP의 존재는 SVV 복제에 대한 IFN- α 의 억제 효과를 역전시켰다 (도 2b).

[0165] 히스톤으로부터 아세틸 모이어티의 제거는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)로 공지된 효소에 의해 촉매화되어 DNA 전사를 유도한다. 이들 단백질의 화학적 억제 (HDACi)는 RNA 합성을 지연시켜 세포 성장 및 증식을 손상시킨다. 그 결과로서, 여러 HDACi가 피부/말초 T-세포 림프종, 혈액 악성 종양 및 고형 종양의 치료를 위

해 식품의약국 (FDA)의 승인을 받았다 ((64)에서 검토됨). HDACi는 또한 I형 IFN 반응을 특별히 둔화시킬 수 있다 (65-71). HDAC 억제제가 SVV 감염에 최소한으로 허용적인 HeLa 세포에 허용성을 부여할 수 있는지를 결정하기 위해, 세포를 2 mM 트리코스타틴 A의 존재 하에 24시간 동안 성장시킨 다음 SVV로 감염시켰다. 감염 16시간 후 바이러스 수율을 플라크 검정에 의해 결정하였다 (도 3a). HDAC를 억제함으로써 비-허용적 HeLa 세포의 SVV 감염이 보다 효율적으로 관찰되었으므로 바이러스의 세포 향성을 확대한다. IFN- α 로의 허용적 Per.C6 세포의 전처리는 바이러스 수율을 감소시켰다. 그러나, 트리코스타틴 A의 존재는 SVV 복제에 대한 IFN- α 의 억제 효과를 역전시켰다 (도 3b).

[0166] IFN의 합성은 전사 인자 IRF5 및 IRF7을 코딩하는 mRNA의 번역을 통해 PI3K-AKT-mTOR 의존적 방식으로 조절된다 (72, 73). mTORC1 복합체의 억제는 I형 IFN 생성을 감소시키는 것으로 나타났다. mTORC1의 특정 억제제인 토린 2를 SVV 복제 촉진에 대해 시험하였다. 감염 전에 토린 2로의 반-허용적 HeLa 세포의 처리는 SVV 수율을 실질적으로 증가시켰다 (도 4a). 토린 2에 의한 이러한 향상된 복제는 IFN- α 의 존재 하에서 감소되지 않았다. 또한, 토린 2는 IFN- α 의 존재 하에서도 허용적 Per.C6 세포에서 SVV 복제를 촉진하였다 (도 4b).

[0167] 전반적으로, 이들 실험은, JAK/STAT 신호전달의 공지된 억제제인 스타우로스포린, 히스톤 데아세틸라제의 억제제인 트리코스타틴 A, 또는 mTORC1 복합체의 2세대 억제제인 토린 2로의 민감하지만 최소한으로 허용적인 HeLa 세포의 처리가 효율적인 SVV 감염을 촉진한다는 것을 입증하였다. 대조적으로, I형 인터페론(IFN) 단독으로 민감하고 허용적인 Per.C6 세포의 전처리는 바이러스 복제를 상당히 감소시켰고, IFN으로 전처리된 세포에 3가지의 화합물 중 어느 하나의 첨가는 SVV 복제를 회복시켰다.

[0168] 실시예 2: 논의

[0169] 종양용해성 바이러스 요법 단독 또는 종양 미세환경을 조정하는 것으로 공지된 요법과의 조합을 포함한 면역요법은 암 치료에 혁명을 일으키고 있으며, 치료가 불가능하고/하거나 표적화하기 어렵고/거나 공격적인 암에 대한 치료를 가능하게 한다. 종양용해성 바이러스의 항종양 활성은 바이러스 관련된 면역원성 세포 사멸 및 종양 특이적 항원에 대한 면역 반응의 유도도 인해 발생한다. T-VEC (GMCSF 합성을 위해 조작된 단순 헤르페스 바이러스 I형) 및 PVSRIPO (인간 리노바이러스 2형의 5'-비번역된 영역으로 변형된 P1/세이빈)를 포함하여 임상에서 사용되고 있는 대부분의 종양용해성 바이러스는 항체-기반 면역요법에 사용되는 모노클로날 항체와 같이 적절한 종양 세포로 향한다. 이들 요법에 대한 종양의 급격한 내성 증가는 이들 요법의 유용성을 감소시킬 수 있다. 종양 매쓰의 90%를 포함할 수 있는 주변 기질 세포와 같은 종양 미세환경의 다수의 성분, 혈관형성 상피 세포 및 종양 관련된 섬유모세포 뿐만 아니라 악성 세포 자체를 표적으로 하는 것은 치료제의 효능을 향상시킨다. 이러한 미세환경의 다양한 세포 구성 성분의 표면에 Tem 8과 같은 공통 요소의 존재는, 하나의 요법제의 생성이 실현 가능하고 가장 유망할 수 있음을 시사한다.

[0170] 본원에 보고된 결과는, 3가지의 상이한 방식으로의 I형 IFN 반응의 둔화가 그렇지 않은 경우 불충분하게 허용적인 HeLa 세포에서 SVV 복제를 허용한다는 것을 시사한다. 토린 2에 의한 I형 IFN 생성의 억제, 세포 표면 상의 I형 IFN 수용체의 하향-조절, 및 STAT1 신호전달 차단은 모두 항바이러스 IFN-유도된 단백질의 합성을 감소시킬 것으로 예상된다. 3가지 처리는 모두 HeLa 세포에서 SVV의 복제를 증가시켰다. 또한, 이들 억제제는 바이러스 복제에 대해 완전히 허용적인 Per.C6 세포에서 SVV 복제가 IFN- α 의 억제 효과에 내성을 갖도록 하였다. 다른 반-허용적 종양 세포주에서 SVV 복제가 이들 처리에 의해 향상되는지의 여부는 현재 연구의 대상이다.

[0171] 1세대 mTOR 억제제인 라파마이신 또는 HDAC 억제제의 존재 하에 수포성 구내염 바이러스 또는 단순 헤르페스 바이러스 1형과 같은 다른 종양용해성 바이러스로의 마우스에 이식된 인간 종양의 처리가 종양 퇴행을 유도하는 것으로 공지되어 있다. SVV 및 본원에 보고된 IFN 경로의 억제제 중 하나 이상으로 마우스에서 인간 종양의 처리가 유사한 결과를 초래할지의 여부가 가정되었다. 암에 대한 SVV 기반 처리의 이점은, 종양 세포 또는 혈관 및 기질 세포를 포함한 직접적인 종양 미세환경 내의 세포에 대한 바이러스 수용체 Tem8의 제한된 발현에 기인한 바이러스 감염의 정확한 특이성이다. 바이러스 및 약리학 (즉, IFN 경로 억제제)의 조합은 종양 내에서 효율적인 SVV 복제를 허용하여 세포 용해 및 항종양 세포 면역의 자극을 유도한다.

[0172] SVV는 ANTXR1/TEM8이 종양 세포 표면에서 발현될 수 있는 능력 덕분에 환자에게 특히 성공적이고 안전할 수 있지만, 다른 바이러스는 이러한 특정한 바이러스 수용체가 없으며 IFN I 억제제가 환자에게 해로울 수 있다.

[0173] 따라서, 이들 결과는 상기의 요약 섹션에 기재되고 하기에 청구된 발명을 뒷받침한다.

[0174] 범위가 분자량과 같은 물리적 특성, 또는 화학식과 같은 화학적 특성에 대해 본원에서 사용되는 경우, 그 안의 특정 실시양태에 대한 범위의 모든 조합 및 하위조합이 포함되는 것으로 의도된다.

- [0175] 본 문서에 인용되거나 기재된 각각의 특허, 특허 출원 및 공개문의 개시내용은 전체가 참조로 본원에 포함된다.
- [0176] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 바람직한 실시양태에 대해 많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있고 이러한 변경 및 변형이 본 발명의 취지를 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 취지 및 범위에 속하는 이러한 모든 등가 변형을 포함하도록 의도된다.
- [0177] 참조문헌

1. CDC. 2018. Leading Causes of Death, on Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.
2. Shahid S, Nawaz Chaudhry M, Mahmood N, Sheikh S. 2015. Mutations of the human interferon alpha-2b gene in brain tumor patients exposed to different environmental conditions. *Cancer Gene Ther* 22:246-61.
3. Kotredes KP, Gamero AM. 2013. Interferons as inducers of apoptosis in malignant cells. *J Interferon Cytokine Res* 33:162-70.
4. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, Schreiber RD. 2001. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 410:1107-11.
5. Stojdl DF, Lichty BD, tenOever BR, Paterson JM, Power AT, Knowles S, Marius R, Reynard J, Poliquin L, Atkins H, Brown EG, Durbin RK, Durbin JE, Hiscott J, Bell JC. 2003. VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents. *Cancer Cell* 4:263-75.
6. Balachandran S, Porosnicu M, Barber GN. 2001. Oncolytic activity of vesicular stomatitis virus is effective against tumors exhibiting aberrant p53, Ras, or myc function and involves the induction of apoptosis. *J Virol* 75:3474-9.
7. Wollmann G, Robek MD, van den Pol AN. 2007. Variable deficiencies in the interferon response enhance susceptibility to vesicular stomatitis virus oncolytic actions in glioblastoma cells but not in normal human glial cells. *J Virol* 81:1479-91.
8. Dold C, Rodriguez Urbiola C, Wollmann G, Egerer L, Muik A, Bellmann L, Fiegl H, Marth C, Kimpel J, von Laer D. 2016. Application of interferon modulators to overcome partial resistance of human ovarian cancers to VSV-GP oncolytic viral therapy. *Mol Ther Oncolytics* 3:16021.
9. Colamonici OR, Domanski P, Platanias LC, Diaz MO. 1992. Correlation between interferon (IFN) alpha resistance and deletion of the IFN alpha/beta genes in acute leukemia cell lines suggests selection against the IFN system. *Blood* 80:744-9.
10. Katsoulidis E, Kaur S, Platanias LC. 2010. Deregulation of Interferon Signaling in Malignant Cells. *Pharmaceuticals (Basel)* 3:406-418.
11. Stojdl DF, Lichty B, Knowles S, Marius R, Atkins H, Sonenberg N, Bell JC. 2000. Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus. *Nat Med* 6:821-5.
12. Saleiro D, Radecki SG, Platanias LC. 2016. Mesenchymal stromal cells and Interferon alpha (IFN α) in cancer immunotherapy. *Transl Cancer Res* 5:S1039-S1043.
13. Wong LH, Krauer KG, Hatzinisiriou I, Estcourt MJ, Hersey P, Tam ND, Edmondson S, Devenish RJ, Ralph SJ. 1997. Interferon-resistant human melanoma cells are deficient in ISGF3 components, STAT1, STAT2, and p48-ISGF3 γ . *J Biol Chem* 272:28779-85.
14. Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646-74.

[0178]

15. Hales LM, Knowles NJ, Reddy PS, Xu L, Hay C, Hallenbeck PL. 2008. Complete genome sequence analysis of Seneca Valley virus-001, a novel oncolytic picornavirus. *J Gen Virol* 89:1265-75.
16. Poirier JT, Reddy PS, Idamakanti N, Li SS, Stump KL, Burroughs KD, Hallenbeck PL, Rudin CM. 2012. Characterization of a full-length infectious cDNA clone and a GFP reporter derivative of the oncolytic picornavirus SVV-001. *J Gen Virol* 93:2606-13.
17. Burke MJ. 2016. Oncolytic Seneca Valley Virus: past perspectives and future directions. *Oncolytic Virother* 5:81-9.
18. Guo B, Pineyro PE, Rademacher CJ, Zheng Y, Li G, Yuan J, Hoang H, Gauger PC, Madson DM, Schwartz KJ, Canning PE, Arruda BL, Cooper VL, Baum DH, Linhares DC, Main RG, Yoon KJ. 2016. Novel Senecavirus A in Swine with Vesicular Disease, United States, July 2015. *Emerg Infect Dis* 22:1325-7.
19. Leme RA, Zotti E, Alcantara BK, Oliveira MV, Freitas LA, Alfieri AF, Alfieri AA. 2015. Senecavirus A: An Emerging Vesicular Infection in Brazilian Pig Herds. *Transbound Emerg Dis* 62:603-11.
20. Vannucci FA, Linhares DC, Barcellos DE, Lam HC, Collins J, Marthaler D. 2015. Identification and Complete Genome of Seneca Valley Virus in Vesicular Fluid and Sera of Pigs Affected with Idiopathic Vesicular Disease, Brazil. *Transbound Emerg Dis* 62:589-93.
21. Zhang J, Pineyro P, Chen Q, Zheng Y, Li G, Rademacher C, Derscheid R, Guo B, Yoon KJ, Madson D, Gauger P, Schwartz K, Harmon K, Linhares D, Main R. 2015. Full-Length Genome Sequences of Senecavirus A from Recent Idiopathic Vesicular Disease Outbreaks in U.S. Swine. *Genome Announc* 3.
22. Wu Q, Zhao X, Chen Y, He X, Zhang G, Ma J. 2016. Complete Genome Sequence of Seneca Valley Virus CH-01-2015 Identified in China. *Genome Announc* 4.
23. Reddy PS, Burroughs KD, Hales LM, Ganesh S, Jones BH, Idamakanti N, Hay C, Li SS, Skele KL, Vasko AJ, Yang J, Watkins DN, Rudin CM, Hallenbeck PL. 2007. Seneca Valley virus, a systemically deliverable oncolytic picornavirus, and the treatment of neuroendocrine cancers. *J Natl Cancer Inst* 99:1623-33.
24. Miles LA, Burga LN, Gardner EE, Bostina M, Poirier JT, Rudin CM. 2017. Anthrax toxin receptor 1 is the cellular receptor for Seneca Valley virus. *J Clin Invest* 127:2957-2967.
25. Fernando S, Fletcher BS. 2009. Targeting tumor endothelial marker 8 in the tumor vasculature of colorectal carcinomas in mice. *Cancer Res* 69:5126-32.
26. Carson-Walter EB, Watkins DN, Nanda A, Vogelstein B, Kinzler KW, St Croix B. 2001. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Res* 61:6649-55.
27. St Croix B, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, Lal A, Riggins GJ, Lengauer C, Vogelstein B, Kinzler KW. 2000. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 289:1197-202.
28. Bradley KA, Mogridge J, Mourez M, Collier RJ, Young JA. 2001. Identification of the cellular receptor for anthrax toxin. *Nature* 414:225-9.

[0179]

29. Bonuccelli G, Sotgia F, Frank PG, Williams TM, de Almeida CJ, Tanowitz HB, Scherer PE, Hotchkiss KA, Terman BI, Rollman B, Alileche A, Brojatsch J, Lisanti MP. 2005. ATR/TEM8 is highly expressed in epithelial cells lining Bacillus anthracis' three sites of entry: implications for the pathogenesis of anthrax infection. *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C1402-10.
30. Bachran C, Leppla SH. 2016. Tumor Targeting and Drug Delivery by Anthrax Toxin. *Toxins (Basel)* 8.
31. Cryan LM, Rogers MS. 2011. Targeting the anthrax receptors, TEM-8 and CMG-2, for anti-angiogenic therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 16:1574-88.
32. Venanzi FM, Petrini M, Fiammenghi L, Bolli E, Granato AM, Ridolfi L, Gabrielli F, Barucca A, Concetti A, Ridolfi R, Riccobon A. 2010. Tumor endothelial marker 8 expression levels in dendritic cell-based cancer vaccines are related to clinical outcome. *Cancer Immunol Immunother* 59:27-34.
33. Chen D, Bhat-Nakshatri P, Goswami C, Badve S, Nakshatri H. 2013. ANTXR1, a stem cell-enriched functional biomarker, connects collagen signaling to cancer stem-like cells and metastasis in breast cancer. *Cancer Res* 73:5821-33.
34. Yang MY, Chaudhary A, Seaman S, Dunty J, Stevens J, Elzarrad MK, Frankel AE, St Croix B. 2011. The cell surface structure of tumor endothelial marker 8 (TEM8) is regulated by the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 1813:39-49.
35. Chaudhary A, Hilton MB, Seaman S, Haines DC, Stevenson S, Lemotte PK, Tschantz WR, Zhang XM, Saha S, Fleming T, St Croix B. 2012. TEM8/ANTXR1 blockade inhibits pathological angiogenesis and potentiates tumoricidal responses against multiple cancer types. *Cancer Cell* 21:212-26.
36. van Beijnum JR, Dings RP, van der Linden E, Zwaans BM, Ramaekers FC, Mayo KH, Griffioen AW. 2006. Gene expression of tumor angiogenesis dissected: specific targeting of colon cancer angiogenic vasculature. *Blood* 108:2339-48.
37. Verma K, Gu J, Werner E. 2011. Tumor endothelial marker 8 amplifies canonical Wnt signaling in blood vessels. *PLoS One* 6:e22334.
38. Besschetnova TY, Ichimura T, Katebi N, St Croix B, Bonventre JV, Olsen BR. 2015. Regulatory mechanisms of anthrax toxin receptor 1-dependent vascular and connective tissue homeostasis. *Matrix Biol* 42:56-73.
39. Liu S, Leppla SH. 2003. Cell surface tumor endothelium marker 8 cytoplasmic tail-independent anthrax toxin binding, proteolytic processing, oligomer formation, and internalization. *J Biol Chem* 278:5227-34.
40. Nanda A, Carson-Walter EB, Seaman S, Barber TD, Stampfl J, Singh S, Vogelstein B, Kinzler KW, St Croix B. 2004. TEM8 interacts with the cleaved C5 domain of collagen alpha 3(VI). *Cancer Res* 64:817-20.
41. Werner E, Kowalczyk AP, Faundez V. 2006. Anthrax toxin receptor 1/tumor endothelium marker 8 mediates cell spreading by coupling extracellular ligands to the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 281:23227-36.

[0180]

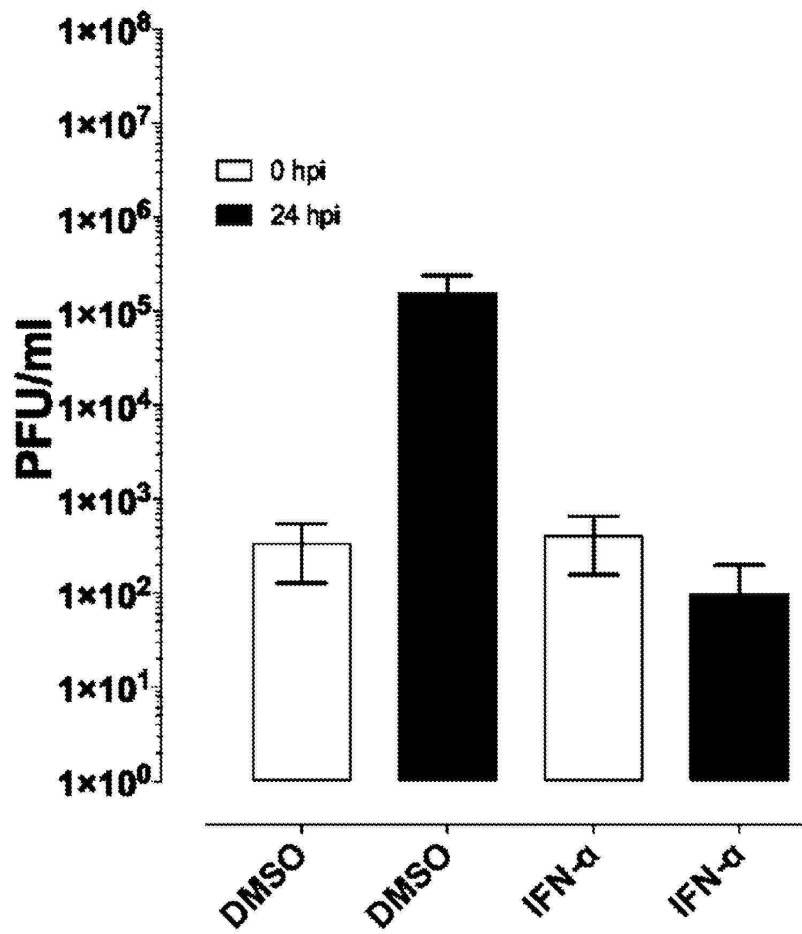
42. Hotchkiss KA, Basile CM, Spring SC, Bonuccelli G, Lisanti MP, Terman BI. 2005. TEM8 expression stimulates endothelial cell adhesion and migration by regulating cell-matrix interactions on collagen. *Exp Cell Res* 305:133-44.
43. Gu J, Faundez V, Werner E. 2010. Endosomal recycling regulates Anthrax Toxin Receptor 1/Tumor Endothelial Marker 8-dependent cell spreading. *Exp Cell Res* 316:1946-57.
44. Rmali KA, Puntis MC, Jiang WG. 2005. Prognostic values of tumor endothelial markers in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 11:1283-6.
45. Rmali KA, Puntis MC, Jiang WG. 2005. TEM-8 and tubule formation in endothelial cells, its potential role of its vW/TM domains. *Biochem Biophys Res Commun* 334:231-8.
46. Davies G, Cunnick GH, Mansel RE, Mason MD, Jiang WG. 2004. Levels of expression of endothelial markers specific to tumour-associated endothelial cells and their correlation with prognosis in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 21:31-7.
47. Rmali KA, Watkins G, Harrison G, Parr C, Puntis MC, Jiang WG. 2004. Tumour endothelial marker 8 (TEM-8) in human colon cancer and its association with tumour progression. *Eur J Surg Oncol* 30:948-53.
48. Byrd TT, Fousek K, Pignata A, Szot C, Samaha H, Seaman S, Dobrolecki L, Salsman VS, Oo HZ, Bielamowicz K, Landi D, Rainusso N, Hicks J, Powell S, Baker ML, Wels WS, Koch J, Sorensen PH, Deneen B, Ellis MJ, Lewis MT, Hegde M, Fletcher BS, St Croix B, Ahmed N. 2018. TEM8/ANTXR1-Specific CAR T Cells as a Targeted Therapy for Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res* 78:489-500.
49. Cullen M, Seaman S, Chaudhary A, Yang MY, Hilton MB, Logsdon D, Haines DC, Tessarollo L, St Croix B. 2009. Host-derived tumor endothelial marker 8 promotes the growth of melanoma. *Cancer Res* 69:6021-6.
50. Szot C, Saha S, Zhang XM, Zhu Z, Hilton MB, Morris K, Seaman S, Dunleavy JM, Hsu K-S, Yu G-J, Morris H, Swing DA, Haines DC, Wang Y, Hwang J, Feng Y, Welsch D, DeCrescenzo G, Chaudhary A, Zudaire E, Dimitrov DS, St Croix B. 2018. Tumor stroma-targeted antibody-drug conjugate triggers localized anticancer drug release. *J Clin Invest* doi:10.1172/JCI120481.
51. Duan HF, Hu XW, Chen JL, Gao LH, Xi YY, Lu Y, Li JF, Zhao SR, Xu JJ, Chen HP, Chen W, Wu CT. 2007. Antitumor activities of TEM8-Fc: an engineered antibody-like molecule targeting tumor endothelial marker 8. *J Natl Cancer Inst* 99:1551-5.
52. Ruan Z, Yang Z, Wang Y, Wang H, Chen Y, Shang X, Yang C, Guo S, Han J, Liang H, Wu Y. 2009. DNA vaccine against tumor endothelial marker 8 inhibits tumor angiogenesis and growth. *J Immunother* 32:486-91.
53. Felicetti P, Mennecozzi M, Barucca A, Montgomery S, Orlandi F, Manova K, Houghton AN, Gregor PD, Concetti A, Venanzi FM. 2007. Tumor endothelial marker 8 enhances tumor immunity in conjunction with immunization against differentiation Ag. *Cytotherapy* 9:23-34.
54. Yang X, Zhu H, Hu Z. 2010. Dendritic cells transduced with TEM8 recombinant adenovirus prevents hepatocellular carcinoma angiogenesis and inhibits cells growth. *Vaccine* 28:7130-5.

[0181]

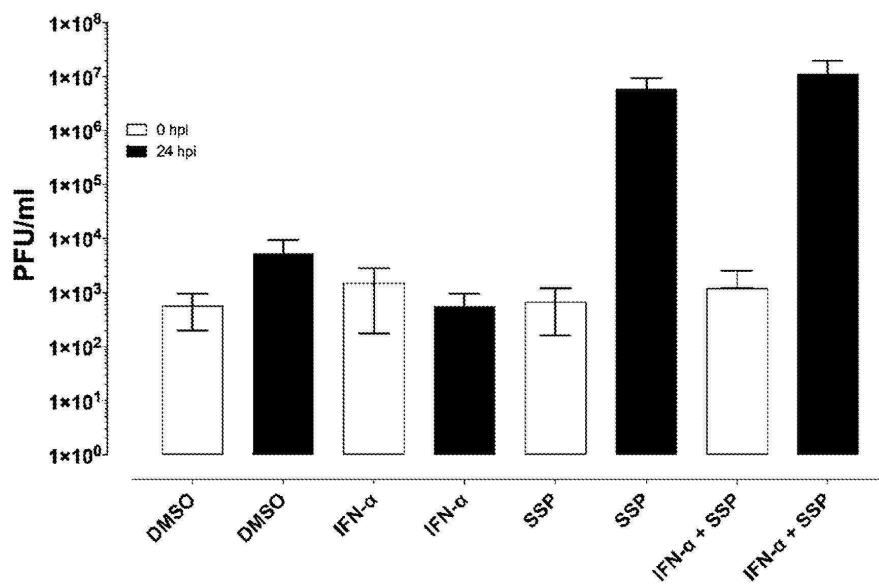
55. Morton CL, Houghton PJ, Kolb EA, Gorlick R, Reynolds CP, Kang MH, Maris JM, Keir ST, Wu J, Smith MA. 2010. Initial testing of the replication competent Seneca Valley virus (NTX-010) by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 55:295-303.
56. Wadhwa L, Hurwitz MY, Chevez-Barrios P, Hurwitz RL. 2007. Treatment of invasive retinoblastoma in a murine model using an oncolytic picornavirus. *Cancer Res* 67:10653-6.
57. Yu L, Baxter PA, Zhao X, Liu Z, Wadhwa L, Zhang Y, Su JM, Tan X, Yang J, Adesina A, Perlaky L, Hurwitz M, Idamakanti N, Police SR, Hallenbeck PL, Blaney SM, Chintagumpala M, Hurwitz RL, Li XN. 2011. A single intravenous injection of oncolytic picornavirus SVV-001 eliminates medulloblastomas in primary tumor-based orthotopic xenograft mouse models. *Neuro Oncol* 13:14-27.
58. Burke MJ, Ahern C, Weigel BJ, Poirier JT, Rudin CM, Chen Y, Cripe TP, Bernhardt MB, Blaney SM. 2015. Phase I trial of Seneca Valley Virus (NTX-010) in children with relapsed/refractory solid tumors: a report of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 62:743-50.
59. Poirier JT, Dobromilskaya I, Moriarty WF, Peacock CD, Hann CL, Rudin CM. 2013. Selective tropism of Seneca Valley virus for variant subtype small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 105:1059-65.
60. Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Yoshikawa T, Nagata N, Sato Y, Sata T, Yoneyama M, Fujita T, Taya C, Yonekawa H, Koike S. 2005. The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. *J Virol* 79:4460-9.
61. Ida-Hosonuma M, Sasaki Y, Toyoda H, Nomoto A, Gotoh O, Yonekawa H, Koike S. 2003. Host range of poliovirus is restricted to simians because of a rapid sequence change of the poliovirus receptor gene during evolution. *Arch Virol* 148:29-44.
62. Lamborn IT, Jing H, Zhang Y, Drutman SB, Abbott JK, Munir S, Bade S, Murdock HM, Santos CP, Brock LG, Masutani E, Fordjour EY, McElwee JJ, Hughes JD, Nichols DP, Belkadi A, Oler AJ, Happel CS, Matthews HF, Abel L, Collins PL, Subbarao K, Gelfand EW, Ciancanelli MJ, Casanova JL, Su HC. 2017. Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. *J Exp Med* 214:1949-1972.
63. Pang L, Gong X, Liu N, Xie G, Gao W, Kong G, Li X, Zhang J, Jin Y, Duan Z. 2014. A polymorphism in melanoma differentiation-associated gene 5 may be a risk factor for enterovirus 71 infection. *Clin Microbiol Infect* 20:O711-7.
64. Halsall JA, Turner BM. 2016. Histone deacetylase inhibitors for cancer therapy: An evolutionarily ancient resistance response may explain their limited success. *Bioessays* 38:1102-1110.
65. Chang HM, Paulson M, Holko M, Rice CM, Williams BR, Marie I, Levy DE. 2004. Induction of interferon-stimulated gene expression and antiviral responses require protein deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:9578-83.
66. Genin P, Morin P, Civas A. 2003. Impairment of interferon-induced IRF-7 gene expression due to inhibition of ISGF3 formation by Trichostatin A. *J Virol* 77:7113-9.
67. Joseph J, Mudduluru G, Antony S, Vashistha S, Ajitkumar P, Somasundaram K. 2004. Expression profiling of sodium butyrate (NaB)-treated cells: identification of regulation of genes related to cytokine signaling and cancer metastasis by NaB. *Oncogene* 23:6304-15.
68. Kelly WK, Marks PA. 2005. Drug insight: Histone deacetylase inhibitors--development of the new targeted anticancer agent suberoylanilide hydroxamic acid. *Nat Clin Pract Oncol* 2:150-7.
69. Mehnert JM, Kelly WK. 2007. Histone deacetylase inhibitors: biology and mechanism of action. *Cancer J* 13:23-9.
70. Minucci S, Pelicci PG. 2006. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 6:38-51.
71. Nusinzon I, Horvath CM. 2006. Positive and negative regulation of the innate antiviral response and beta interferon gene expression by deacetylation. *Mol Cell Biol* 26:3106-13.
72. Kaur S, Lal L, Sassano A, Majchrzak-Kita B, Srikanth M, Baker DP, Petroulakis E, Hay N, Sonenberg N, Fish EN, Platanias LC. 2007. Regulatory effects of mammalian target of rapamycin-activated pathways in type I and II interferon signaling. *J Biol Chem* 282:1757-68.
73. Colina R, Costa-Mattioli M, Dowling RJ, Jaramillo M, Tai LH, Breitbach CJ, Martineau Y, Larsson O, Rong L, Svitkin YV, Makriganis AP, Bell JC, Sonenberg N. 2008. Translational control of the innate immune response through IRF-7. *Nature* 452:323-8.

도면

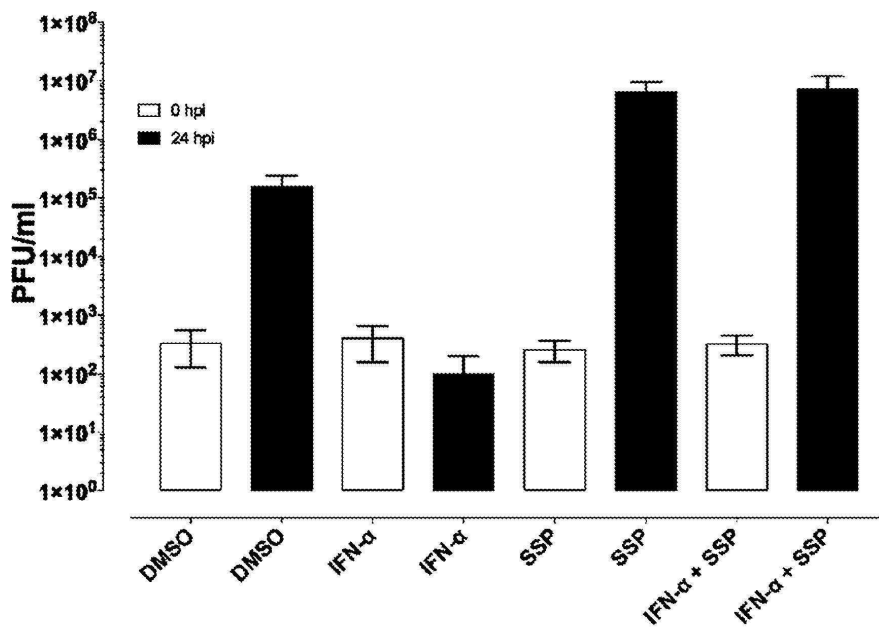
도면1



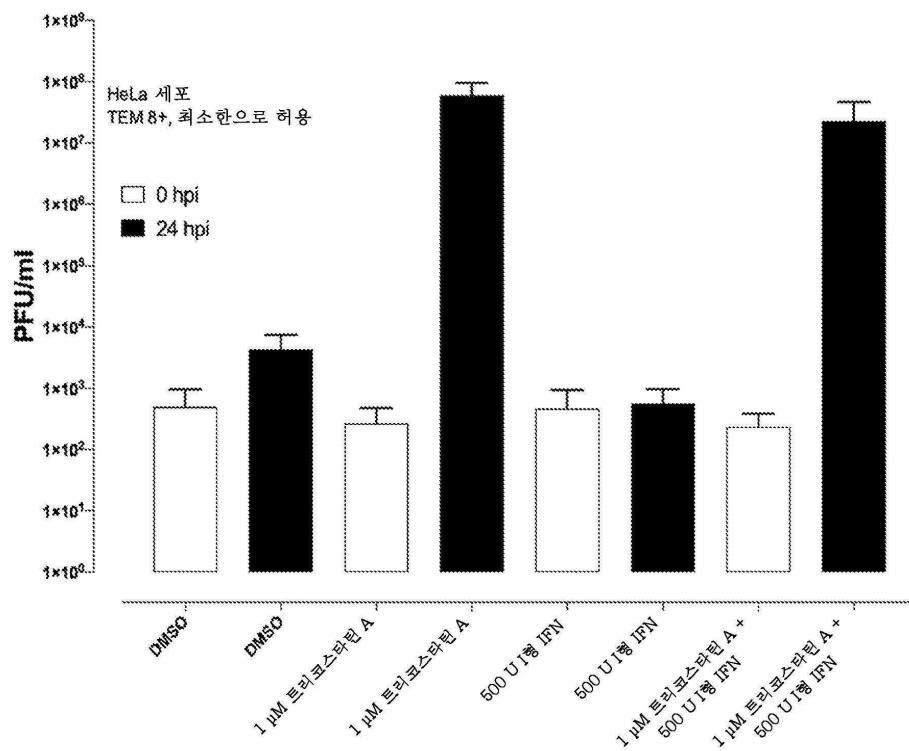
도면2a



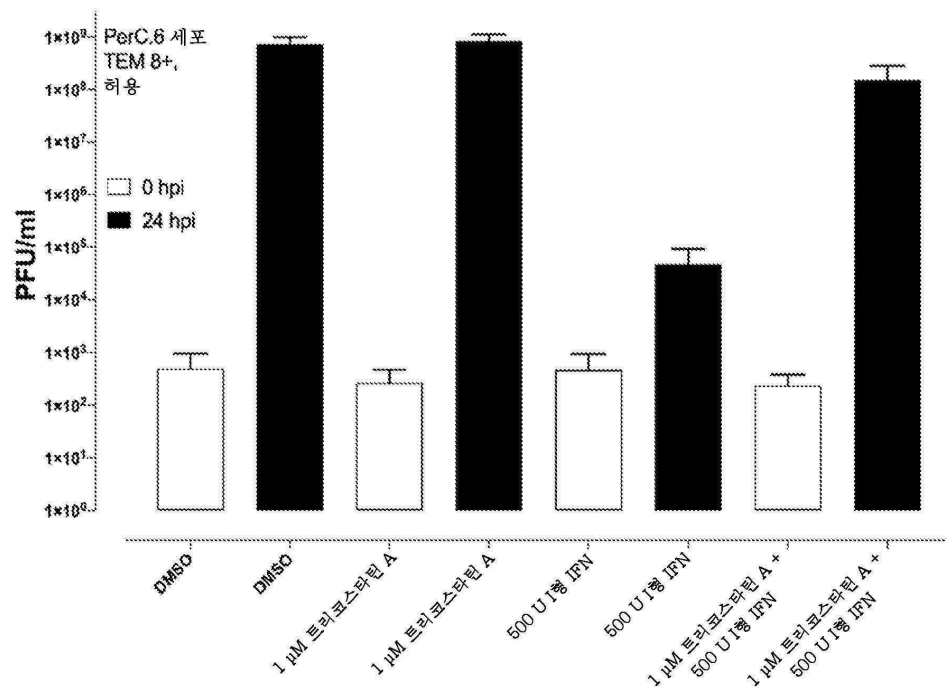
도면2b



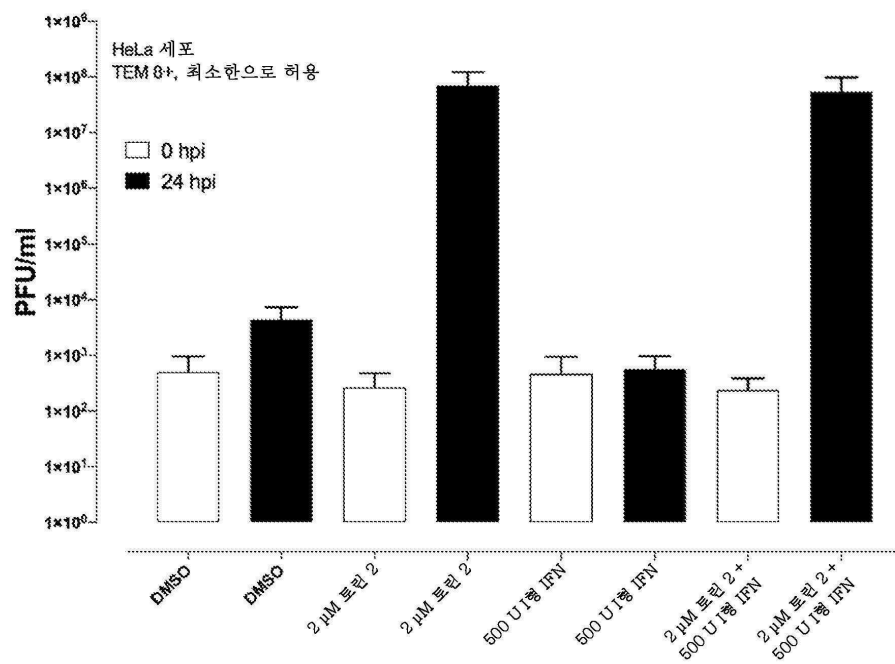
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

