



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0098834  
(43) 공개일자 2014년08월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C12Q 1/68* (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7017927
- (22) 출원일자(국제) 2012년11월29일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년06월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/000568
- (87) 국제공개번호 WO 2013/081645  
국제공개일자 2013년06월06일
- (30) 우선권주장  
61/629,951 2011년11월30일 미국(US)

- (71) 출원인  
**제넨테크, 임크.**  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 별명자  
**자이스왈, 비제이, 샹카르**  
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1  
**세샤기리, 소마세카르**  
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (74) 대리인  
**이귀동, 양영준**

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 암에서의 ERBB3 돌연변이

### (57) 요 약

본 발명은 ErbB3 암을 확인하고, 진단하며, 예후하는 방법뿐만 아니라 환자의 특정 일부 집단을 포함하는 암의 치료방법을 포함하는, 암에서의 체세포 ErbB3 돌연변이에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a

번호	제호	ccc	발명 분야	제명 및 권리	조작	조작	조작	조작
K1020	10-0322	K1020	생물학	생물학	생성종			
K1020	10-0322(2)	K1020	생물학	생물학	생성종			
K1024	10-0449(2)	K1024	생물학	생물학	생성종			
K1025	10-0449(3)	K1025	생물학	생물학	생성종			
K1015	10-0114(1)	K1015	생물학	생물학	생성종	모집		
K1017	10-0114(2)	K1017	생물학	생물학	생성종	모집		
K1031	10-0115(2)	K1031	생물학	생물학	생성종	모집		
K1045	10-0149(1)	K1045	생물학	생물학	생성종	모집		
K1046	10-0149(2)	K1046	생물학	생물학	생성종	모집		
K1077	10-0150(1)	K1077	생물학	생물학	생성종	모집		
K1150	10-0150(2)	K1150	생물학	생물학	생성종	모집		
K1200	10-0150(3)	K1200	생물학	생물학	생성종	모집		
K1292	10-2015(1)	K1190	생물	생물	생성종			
K1293	10-0151(1)	K1293	생물학	생물학	생성종			
K0001	10-0012(1)	K0001	생물학	생물학	생성종			
K0227	10-0480	K7022	생물학	생물학	생성종			
K0227	10-0480	K7022	생물학	생물학	생성종			
K0229	10-0480	K7022	생물학	생물학	생성종			
K0241	10-0480	K7026	생물학	생물학	생성종			
K0242	10-0212	K7027	생물학	생물학	생성종			
K0243	10-0212	K7027	생물학	생물학	생성종			
K0245	10-0482	K7030	생물학	생물학	생성종			
K0247	10-0482	K7030	생물학	생물학	생성종			
K0301	10-1790(1)	K0301	생물학	생물학	생성종	모집		
K1026	10-0242(1)	K1026	생물학	생물학	생성종	모집		
K1026	10-0242(2)	K1026	생물학	생물학	생성종	모집		
K1026	10-0242(3)	K1026	생물학	생물학	생성종	모집		
K0221	10-0150(1)	K0221	생물학	생물학	생성종	모집		
K0221	10-0150(2)	K0221	생물학	생물학	생성종	모집		
K0222	10-0150(3)	K0222	생물학	생물학	생성종	모집		
K0418	10-1849(1)	K0418	생물학	생물학	생성종	모집		
K0524	10-1849(2)	K0524	생물학	생물학	생성종	모집		
K0524	10-1849(3)	K0524	생물학	생물학	생성종	모집		
K0525	10-0151(1)	K0525	생물학	생물학	생성종	모집		

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

ErbB3 위장암 검출제로서, ErbB3 핵산 서열 내 ErbB3 돌연변이에 특이적으로 결합될 수 있는 시약을 포함하는 위장암 검출제.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 ErbB3 핵산 서열은 서열번호 3 또는 1을 포함하는 것인 암 검출제.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 시약은 하기 식의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것인 암 검출제:

$$5' \quad X_a-Y-Z_b \quad 3' \quad \text{식 I}$$

상기 식에서

X는 임의의 핵산이고, a는 약 0 내지 약 250이며;

Y는 ErbB3 돌연변이 코돈이고;

Z는 임의의 핵산이고, b는 약 0 내지 약 250이다.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 돌연변이 코돈은 (i) 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089 및 1164로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2의 위치에서 아미노산; 또는 (ii) 위치 193에서 정지 코돈을 암호화하는 것인 암 검출제.

### 청구항 5

피험체에서 ErbB3 위장암의 존재를 결정하는 방법으로서, 상기 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이를 검출하는 단계를 포함하되, 상기 돌연변이는 ErbB3 아미노산 서열의 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 상기 돌연변이는 피험체에서 ErbB3 위장암을 나타내는 것인 방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 아미노산 변화를 초래하는 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164 및 193로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2의 위치에 있는 것인 방법.

### 청구항 7

피험체에서 ErbB3 암의 존재를 결정하는 방법으로서, 상기 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하되, 상기 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164, 193, 492 및 714로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2 내 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 상기 돌연변이의 존재는 상기 피험체에서 ErbB3 암을 나타내는 것인 방법.

### 청구항 8

제5항 또는 제7항에 있어서, 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 치료적 작용제는 ErbB 저해제인 것인 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 ErbB 저해제는 EGFR 길항물질, ErbB2 길항물질, ErbB3 길항물질, ErbB4 길항물질 및 EGFR/ErbB3 길항물질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 저해제는 소분자 저해제인 것인 방법.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 상기 길항물질은 길항물질 항체인 것인 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 항체는 단클론성 항체, 이중특이성 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 인간화된 항체 및 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

**청구항 14**

제1항 또는 제5항에 있어서, 상기 위장암은 위암 또는 결장암인 것인 검출체 또는 방법.

**청구항 15**

제7항에 있어서, 상기 ErbB3 암은 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

**청구항 16**

제5항 또는 제7항에 있어서, (i) 치료가 필요한 피험체를 확인하는 단계, 및/또는 (ii) 치료가 필요한 피험체로부터 샘플을 얻는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 17**

제5항 또는 제7항에 있어서, 상기 검출하는 단계는 돌연변이를 증폭시키거나 또는 시퀀싱하는 단계 및 상기 돌연변이 또는 이의 서열을 검출하는 단계를 포함하는 것인 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 증폭시키는 단계는 상기 샘플로부터 단리된 핵산 주형과 증폭 프라이머 또는 증폭 프라이머 쌍을 혼합하는 단계를 포함하는 것인 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 프라이머 또는 프라이머 쌍은 상기 돌연변이에 대한 근위의 영역 또는 상기 돌연변이를 포함하는 영역에 상보적이거나 또는 부분적으로 상보적이고, 상기 핵산 주형 상에서 폴리미라제에 의해 핵산 중합을 개시할 수 있는 것인 방법.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 폴리미라제 및 상기 주형 핵산을 포함하는 DNA 중합 반응에서 상기 프라이머 또는 프라이머 쌍을 연장시켜 앰플리콘을 생성하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 21**

제17항에 있어서, 상기 돌연변이는 생물학적 샘플로부터 단리된 게놈 DNA 내 돌연변이를 시퀀싱하는 단계, 돌연변이 또는 이의 앰플리콘을 어레이에 혼성화시키는 단계, 제한효소에 의해 돌연변이 또는 이의 앰플리콘을 분해시키는 단계, 또는 상기 돌연변이를 실시간 PCR 증폭시키는 단계 중 하나 이상을 포함하는 처리에 의해 검출된 것인 방법.

**청구항 22**

제17항에 있어서, 상기 생물학적 샘플로부터 단리된 핵산 내 상기 돌연변이를 부분적으로 또는 완전히 시퀀싱하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 23**

제17항에 있어서, 상기 증폭시키는 단계는 폴리머라제 연쇄반응(PCR), 역전사효소 PCR(RT-PCR) 또는 리가제 연쇄반응(ligase chain reaction: LCR)을 상기 PCR, RT-PCR 또는 LCR에서 주형으로서 상기 생물학적 샘플로부터 단리된 핵산을 사용하여 수행하는 단계를 포함하는 것인 방법.

**청구항 24**

치료가 필요한 피험체에서 위치암을 치료하는 방법으로서,

- a) 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이를 검출하는 단계를 포함하는 단계; 및
- b) 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 돌연변이는 ErbB3 아미노산 서열의 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이는 피험체에서 ErbB3 위치암을 나타내는 것인 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 아미노산 변화를 초래하는 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164 및 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2의 위치에 있는 것인 방법.

**청구항 26**

피험체에서 ErbB3 암을 치료하는 방법으로서,

- a) 상기 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 아미노산 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는 단계; 및
- b) 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164, 193, 492 및 714로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2 내 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이의 존재는 피험체에서 ErbB3 암을 나타내는 것인 방법.

**청구항 27**

제24항 또는 제26항에 있어서, 상기 치료적 작용제는 ErbB 저해제인 것인 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 ErbB 저해제는 EGFR 길항물질, ErbB2 길항물질, ErbB3 길항물질, ErbB4 길항물질 및 EGFR/ErbB3 길항물질 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 길항물질은 소분자 저해제인 것인 방법.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 상기 길항물질은 길항물질 항체인 것인 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 상기 항체는 단클론성 항체, 이중특이성 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 인간화된 항체 및 항

체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

### 청구항 32

제24항에 있어서, 상기 위장암은 위암 또는 결장암인 것인 방법.

### 청구항 33

제26항에 있어서, 상기 ErbB3 암은 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

## 명세서

### 기술 분야

#### 관련 출원

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2011년 11월 30일 출원된 미국 특허 출원 제61/629,951호의 우선권을 주장하며, 이 기초출원은 본 명세서에 그것의 전문이 참조로서 포함된다.

#### 본 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 ErbB3 암을 확인하고, 진단하며, 예후하는 방법뿐만 아니라 환자의 특정 일부 집단을 포함하는 암의 치료방법을 포함하는, 암에서의 체세포 ErbB3 돌연변이에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005] ERBB 수용체로서도 알려져 있는 수용체 티로신 키나제(receptor tyrosine kinase: RTK)의 인간 상피세포생장인자 수용체(human epidermal growth factor receptor: HER)는 4개의 구성원으로 이루어진다: EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2, ERBB3/HER3 및 ERBB4/HER4(Hynes et al. Nature Reviews Cancer 5, 341-354 (2005); Baselga et al. Nature Reviews Cancer 9, 463-475 (2009)). ERBB 패밀리 구성원은 세포밖 도메인(extracellular domain: ECD), 단일 스펜(span) 막관통 영역, 세포내 티로신 키나제 도메인 및 C-말단 신호처리 꼬리를 함유한다 (Burgess et al. Mol Cell 12, 541-552 (2003); Ferguson. Annual Review of Biophysics 37, 353-373 (2008)). ECD는 2개의 L 도메인(I 및 III) 및 2개의 시스테인-풍부 도메인(II 및 IV)으로 이루어진 4개의 도메인 구조이다(Burgess et al. Mol Cell 12, 541-552 (2003); Ferguson. Annual Review of Biophysics 37, 353-373 (2008)). ERBB 수용체는 상피세포생장인자(EGF), 형질전환생장인자-a (TGF- $\alpha$ ) 및 뉴레귤린을 포함하는 다수의 리간드에 의해 활성화된다(Yarden et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2, 127-137 (2001)). 수용체의 활성화는 도메인 I 및 III에 동시에 결합되는 단일의 리간드 분자를 수반하는데, 이는 도메인 II에서 이합체화 암(arm)을 통해 이형이합체 또는 동형이합체를 야기한다(Burgess et al. Mol Cell 12, 541-552 (2003); Ogiso et al. Cell 110, 775-787 (2002); Cho. Science 297, 1330-1333 (2002); Dawson et al. Molecular and Cellular Biology 25, 7734-7742 (2005); Alvarado et al. Cell 142, 568-579 (2010); Lemmon et al. Cell 141, 1117-1134 (2010)). 리간드의 부재에서, 도메인 II 이합체화 암은 도메인 IV와 분자내 상호작용을 통해 감춰지는데, 이는 "태터링된(tethered)" 자가저해 배치를 야기한다(Burgess et al. Mol Cell 12, 541-552 (2003); Cho. Science 297, 1330-1333 (2002); Lemmon et al. Cell 141, 1117-1134 (2010); Ferguson et al. Mol Cell 11, 507-517 (2003)).

[0006] 4개의 ERBB 수용체가 유사한 도메인 조작화를 공유하지만, 기능적 및 구조적 연구는 ERBB2가 공지된 ERBB 패밀리 리간드 중 어떤 것에 결합하지 않고 이합체화에 적합한 본질적으로 "비태터링된"(개방) 구조라는 것을 나타낸다(Garrett et al. Mol Cell 11, 495-505 (2003)). 대조적으로, 리간드 결합, 이형이합체화 및 신호처리를 할 수 있다고 해도, ERBB3는 손상된 키나제 도메인을 가진다(Baselga et al. Nature Reviews Cancer 9, 463-475 (2009); Jura et al. Proceedings of the National Academy of Sciences 106, 21608-21613 (2009); Shi et al. Proceedings of the National Academy of Sciences 107, 7692-7697 (2010)). 비록, ERBB2 및 ERBB3은 그 자체에 대해 기능적으로 불완전하지만, 그것의 이형이합체는 세포 신호처리의 강력한 활성자이다(Pinkas-Kramarski et al. The EMBO Journal 15, 2452-2467 (1996); Tzahar et al. Molecular and Cellular Biology 16, 5276-5287 (1996); Holbro et al. Proceedings of the National Academy of Sciences 100, 8933-8938

(2003)).

[0007] ERBB 수용체는 정상 생장 및 발생의 중요한 조절자이지만, 그것의 탈조절(deregulation)은 또한 암의 발생 및 진행에 연루되었다(Baselga et al. *Nature Reviews Cancer* 9, 463-475 (2009); Sithanandam et al. *Cancer Gene Ther* 15, 413-448 (2008); Hynes et al. *Current Opinion in Cell Biology* 21, 177-184 (2009)). 특히, 수용체 과발현 및 활성화 체세포 돌연변이를 야기하는 유전자 증폭은 다양한 암에서 ERBB2 및 EGFR에서 일어나는 것으로 공지되어 있다(Sithanandam et al. *Cancer Gene Ther* 15, 413-448 (2008); Hynes et al. *Current Opinion in Cell Biology* 21, 177-184 (2009); Wang et al. *Cancer Cell* 10, 25-38 (2006); Yamauchi et al. *Biomark Med* 3, 139-151 (2009)). 이는 EGFR 및 ERBB2를 표적화하는 다수의 소분자 및 항체 기반 치료의 개발을 야기한다(Baselga et al. *Nature Reviews Cancer* 9, 463-475 (2009); Alvarez et al. *Journal of Clinical Oncology* 28, 3366-3379 (2010)). 종양형성에서 ERBB4의 정확한 역할은 잘 확립되지 않고 있지만(Koutras et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 74, 73-78 (2010)), ERBB4에서 형질전환 체세포 돌연변이가 흑색종에서 보고되었다(Prickett et al. *Nature Genetics* 41, 1127-1132 (2009)). 최근에, ERBB3은 잠재적인 암 치료 표적으로서 나타났으며, ERBB2 신호처리에서 중요한 역할을 하고, 또한 기존의 치료제에 대한 저항성을 촉진하는 것과 연루되는 것으로 주어진다(Baselga et al. *Nature Reviews Cancer* 9, 463-475 (2009); Amin et al. *Semin Cell Dev Biol* 21, 944-950 (2010)). ERBB3 증폭 및/또는 과발현은 일부 암에서 공지되어 있지만, 이를 돌연변이의 기능적 관련성이 연구된 적이 없음에도 불구하고, ERBB3 체세포 돌연변이의 산발적 발생만은 보고되었다. 본 명세서에 제공된 발명은 인간 암에서 빈번한 ERBB3 체세포 돌연변이의 확인에 관한 것이다.

### 발명의 내용

[0008] 본 발명은 위 및 결장 종양을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 인간 종양과 관련된 수용체 티로신 카나제(receptor tyrosine kinase: RTK)의 인간 상피세포생장인자 수용체(HER)의 ERBB3 수용체에서 다수의 체세포 돌연변이 사건의 발견에 적어도 부분적으로 기반한다. 이를 돌연변이는 인간 종양형성의 성향을 갖게 하고/하거나 인간 종양형성에 직접 기여하는 것으로 믿어진다. 사실, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 일부 돌연변이가 생체내 종양형성을 촉진한다는 증거가 있다.

[0009] 일 양태에서, 본 발명은 ErbB3 암 검출 작용제를 제공한다. 일 실시형태에서, ErbB3 암 검출 작용제는 ErbB3 위장 암 검출 작용제이다. 다른 실시형태에서, 검출 작용제는 ErbB3 핵산 서열 내 ErbB3 돌연변이에 특이적으로 결합될 수 있는 시약을 포함한다. 일 다른 실시형태에서, ErbB3 핵산 서열은 서열번호 3 또는 1을 포함한다.

[0010] 일부 실시형태에서, 시약은 하기 식의 폴리뉴클레오타이드를 포함한다:



[0012] 상기 식에서

[0013] X는 임의의 핵산이고, a는 약 0 내지 약 250이며;

[0014] Y는 ErbB3 돌연변이 코돈이고;

[0015] Z는 임의의 핵산이고, b는 약 0 내지 약 250이다.

[0016] 일 다른 실시형태에서, 돌연변이 코돈은 (i) 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089 및 1164로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2의 위치에서 아미노산; 또는 (ii) 위치 193에서 정지 코돈을 암호화한다. 일 다른 실시형태에서, 위장암은 위암 또는 결장암이다.

[0017] 다른 양태에서, 본 발명은 피험체에서 ErbB3 위장암의 존재를 결정하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 해당 방법은 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이를 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 ErbB3 아미노산 서열의 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이는 피험체에서 ErbB3 위장암을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 아미노산 변화를 초래하는 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164 및 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2의 위치에 있다. 다른 실시형태에서, 위장암은 위암 또는 결장암이다.

[0018] 다른 양태에서, 본 발명은 피험체에서 ErbB3 암의 존재를 결정하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 아미노산 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295,

406, 453, 498, 1089, 1164, 193, 492 및 714로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2 내 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이의 존재는 피험체에서 ErbB3 암을 나타낸다. 다른 실시형태에서, ErbB3 암은 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0019] 또 다른 양태에서, 결정 방법은 다음의 추가적인 단계 중 하나를 추가로 포함한다: 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계, 치료가 필요한 피험체를 확인하는 단계, 치료가 필요한 피험체로부터 샘플을 얻는 단계 또는 이들의 조합. 일 실시형태에서, 치료적 작용제는 ErbB 저해제이다. 다른 실시형태에서, ErbB 저해제는 EGFR 길항물질, ErbB2 길항물질, ErbB3 길항물질, ErbB4 길항물질 및 EGFR/ErbB3 길항물질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 저해제는 소분자 저해제이다. 일 실시형태에서, 길항물질은 길항물질 항체이다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체, 이중특이성 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 인간화된 항체 및 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020] 다른 양태에서, 검출하는 단계는 증폭시키거나 또는 시퀀싱하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 검출하는 단계는 돌연변이를 증폭시키거나 또는 시퀀싱하는 단계 및 돌연변이 또는 이의 서열을 검출하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 증폭시키는 단계는 샘플로부터 단리된 핵산 주형과 증폭 프라이머 또는 증폭 프라이머 쌍을 혼합하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 프라이머 또는 프라이머 쌍은 상기 돌연변이에 대한 근위의 영역 또는 상기 돌연변이를 포함하는 영역에 상보적이거나 또는 부분적으로 상보적이고, 핵산 주형 상에서 폴리머라제에 의해 핵산 중합을 개시할 수 있다. 일 다른 실시형태에서, 증폭시키는 단계는 폴리머라제 및 주형 핵산을 포함하는 DNA 중합 반응에서 프라이머 또는 프라이머 쌍을 연장시켜 엠플리콘을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 증폭시키거나 또는 시퀀싱하는 단계에서, 돌연변이는 하기 중 하나 이상을 포함하는 과정에 의해 검출된다: 생물학적 샘플로부터 단리된 게놈 DNA 내 돌연변이를 시퀀싱하는 단계, 돌연변이 또는 이의 엠플리콘을 어레이에 혼성화시키는 단계, 제한효소에 의해 돌연변이 또는 이의 엠플리콘을 분해시키는 단계, 또는 돌연변이를 실시간 PCR 증폭시키는 단계. 또 다른 실시형태에서, 증폭시키거나 또는 시퀀싱하는 단계는 생물학적 샘플로부터 단리된 핵산 내 돌연변이를 부분적으로 또는 완전히 시퀀싱하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 증폭시키는 단계는 PCR, RT-PCR 또는 LCR에서 주형으로서 생물학적 샘플로부터 단리된 핵산을 사용하여 폴리머라제 연쇄반응(polymerase chain reaction: PCR), 역전사효소 PCR(RT-PCR), 또는 리가제 연쇄반응(ligase chain reaction: LCR)을 수행하는 단계를 포함한다.

[0021] 일 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 피험체에서 위장암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 a) 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이를 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 ErbB3 아미노산 서열의 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이는 피험체에서 ErbB3 위장암을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 b) 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 아미노산 변화를 초래하는 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164 및 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2의 위치에 있다. 다른 실시형태에서, 위장암은 위암 또는 결장암이다.

[0022] 일 양태에서, 본 발명은 피험체에서 ErbB3 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 a) 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 아미노산 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164, 193, 492 및 714으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열번호 2 내 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이의 존재는 피험체에서 ErbB3 암을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 b) 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, ErbB3 암은 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 결장직장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 다른 양태에서, 치료 방법은 ErbB3 저해제를 수반한다. 일 추가적인 실시형태에서, 치료적 작용제는 ErbB 저해제이다. 다른 실시형태에서, ErbB 저해제는 EGFR 길항물질, ErbB2 길항물질, ErbB3 길항물질, ErbB4 길항물질 및 EGFR/ErbB3 길항물질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 길항물질은 소분자 저해제이다. 일 실시형태에서, 길항물질은 길항물질 항체이다. 다른 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체, 이중특이성 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 인간화된 항체 및 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0024] 추가적인 실시형태

[0025] 일 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 피험체에서 ErbB3 암의 존재를 결정하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 아미노산 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 M60, R193, A232, P262, V295, G325, M406, D492, V714, Q809, R1089, T1164로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래한다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 다른 실시형태에서, 상기 방법은 치료가 필요한 피험체를 확인하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 치료가 필요한 피험체로부터 샘플을 얻는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, ErbB3 암은 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 혀장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0026] 다른 양태에서, 본 발명은 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이를 검출하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 피험체에서 ErbB3 위장암의 존재를 결정하는 방법을 제공하되, 돌연변이는 V104, Y111, A232, P262, G284, T389 및 Q809로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래한다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 다른 실시형태에서, 상기 방법은 치료가 필요한 피험체를 확인하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 치료가 필요한 피험체로부터 샘플을 얻는 단계를 추가로 포함한다. 일 다른 실시형태에서, ErbB3 위장암은 위암 또는 결장암이다.

[0027] 일 다른 양태에서, 본 발명은 ErbB 길항물질에 반응할 가능성이 있는 치료가 필요한 피험체에서 ErbB3 위장암의 존재를 확인하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 피험체로부터 얻은 위장암 세포에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이를 검출하는 단계를 포함하고, 적어도 하나의 위치에 있는 돌연변이는 V104, Y111, A232, P262, G284, T389 및 Q809로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 다른 실시형태에서, 상기 방법은 치료가 필요한 피험체로부터 샘플을 얻는 단계를 추가로 포함한다. 일 다른 실시형태에서, ErbB3 위장암은 위암 또는 결장암이다.

[0028] 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 피험체에서 ErbB3 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 아미노산 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 M60, R193, A232, P262, V295, G325, M406, D492, V714, Q809, R1089, T1164로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래한다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0029] 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 피험체에서 ErbB3 위장암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 B형체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 돌연변이를 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 V104, Y111, A232, P262, G284, T389 및 Q809로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래한다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 상기 피험체에 치료적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0030] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법에서 투여된 치료적 작용제는 ErbB 저해제이다. 다른 실시형태에서, ErbB 저해제는 EGFR 길항물질, ErbB2 길항물질, ErbB3 길항물질, ErbB4 길항물질 및 EGFR/ErbB3 길항물질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 다른 실시형태에서, 저해제는 소분자 저해제이다. 일부 실시형태에서, ErbB 저해제는 EGFR 길항물질이다. 다른 실시형태에서, ErbB 저해제는 ErbB2 길항물질이다. 일 다른 실시형태에서, ErbB 저해제는 ErbB3 길항물질이다. 다른 실시형태에서, ErbB 저해제는 ErbB4 길항물질이다. 일부 실시형태에서, ErbB 저해제는 EGFR/ErbB3 길항물질이다. 다른 실시형태에서, 길항물질은 길항물질 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체, 이중특이성 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 인간화된 항체 및 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 샘플로부터 얻은 핵산 서열이 돌연변이(들)의 존재 또는 부재에 대해 분석되는 검출하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 검출하는 단계는 돌연변이를 증폭시키거나 또는 시퀀싱하는 단계 및 돌연변이 또는 이의 서열을 검출하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 증폭시키는 단계는 샘플로부터 단리된 핵산 주형과 증폭 프라이머 또는 증폭 프라이머 쌍을 혼합하는 단계를 포함한다. 일 다른 실시형태에서, 프라이머 또는 프라이머 쌍은 상기 돌연변이에 대한 근위의 영역 또는 상기 돌연변이를 포함하는 영역에 상보적이거나 또는 부분적으로 상보적이고, 핵산 주형 상에서 폴리머라제에 의해 핵산 중합을 개시할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 폴리머라제 및 주형 핵산을 포함하는 DNA 중합 반응에서 프라이머 또는 프라이

며 쌍을 연장시켜 앰플리콘을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 돌연변이는 생물학적 샘플로부터 단리된 계놈 DNA 내 돌연변이를 시퀀싱하는 단계, 돌연변이 또는 이의 앰플리콘을 어레이에 혼성화시키는 단계, 제한효소에 의해 돌연변이 또는 이의 앰플리콘을 분해시키는 단계, 또는 돌연변이를 실시간 PCR 증폭시키는 단계 중 하나 이상을 포함하는 처리에 의해 검출된다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 생물학적 샘플로부터 단리된 핵산 내 돌연변이를 부분적으로 또는 완전히 시퀀싱하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 증폭시키는 단계는 PCR, RT-PCR 또는 LCR에서 주형으로서 생물학적 샘플로부터 단리된 핵산을 사용하여 폴리미라제 연쇄반응(PCR), 역전사효소 PCR(RT-PCR), 또는 리가제 연쇄반응(ligase chain reaction: LCR)을 수행하는 단계를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0032]

본 특허출원은 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)을 지니는 본 특허의 사본은 필요한 요금의 요청 및 지불시 특허 및 상표국에 의해 제공될 것이다.

도 1. 샘플. 인간 암에서 ERBB3의 연구에서 사용되는 인간 조직 샘플의 목록을 제공한다.

도 2. 대표적인 야생형 ERBB3 핵산 서열(등록번호 NM\_001982)(서열번호 1).

도 3. 대표적인 야생형 ERBB3 아미노산 서열(등록번호 NP\_001973)(서열번호 2).

도 4 (a-f). ERBB3 체세포 돌연변이. (a-b) ERBB3 단백질 도메인에 걸쳐 맵핑된 ERBB3 체세포 돌연변이로부터 초래되는 단백질 변성을 나타낸다. 밝은 적색 배경에서 아미노산 변화를 반복함에 따른 호발부위(hotspot) 돌연변이를 도시하였다. 돌연변이된 잔기 주위의 배경 수직 막대 높이는 해당 특정 위치에서 돌연변이 빈도에 비례한다. (c-d) ERBB3 단백질 도메인에 걸쳐 도시된 ERBB3 비동의 체세포 돌연변이(역삼각형; 적색 삼각형은 호발부위를 도시함). 상부의 히스토그램은 본 연구 및 다른 공개된 연구에서의 샘플에서 관찰된 검출한 각 위치에서 돌연변이의 계측을 나타낸다(적색 막대는 호발부위 돌연변이를 표시하고, 청색 막대는 활성에 대해 시험한 추가적인 비호발부위 돌연변이를 나타낸다). (e-f) 도 4 (a-b)의 확대도 및 보충도. 도 4 (a-f)는 도 4a, c 및 e가 N-말단의 절반을 나타내고, 도 4b, d 및 f 가 C-말단의 절반을 나타내는 ErbB3의 선형도를 제공한다.

도 5. RNA-seq 데이터를 사용하여 평가한 바와 같은 ERBB3 돌연변이체 발현에서, ERBB3 돌연변이체의 발현(A,B) 및 ERBB2의 발현(B)을 도시한 도면(Seshagiri, S. et al. Comprehensive analysis of colon cancer genomes identifies recurrent mutations and R-spondin fusions. (*Manuscript in Preparation 2011*)).

도 6. 돌연변이된 부위를 가로지르는 보존을 도시하는 다중 서열 정렬 ERBB3 오솔로그.호모 사피엔스(*H. sapiens* )(NP\_001973.2(전장 서열은 서열번호 126과 같이 개시되며, 다양한 영역은 나오는 순서대로 각각, 서열 번호 132-151와 같이 개시됨)), 판 트로글로다이트(*P. troglodytes*)(XP\_509131.2(전장 서열은 서열번호 130과 같이 개시되며, 다양한 영역은 나오는 순서대로 각각, 서열번호 212-229와 같이 개시됨)), 카니스 루푸스(*C. lupus*)(XP\_538226.2 (서열번호 131)), 보스 타우러스(*B. taurus*)(NP\_001096575.1(전장 서열은 서열번호 129와 같이 개시되며, 다양한 영역은 나오는 순서대로 각각, 서열번호 192-211와 같이 개시됨), 무스 무스쿨러스(*M. musculus*)(NP\_034283.1(전장 서열은 서열번호 127과 같이 개시되며, 다양한 영역은 나오는 순서대로 각각, 서열번호 152-171과 같이 개시됨) 및 라투스 노르베기쿠스(*R. norvegicus*)(NP\_058914.2(전장 서열은 서열번호 128과 같이 개시되며, 다양한 영역은 나오는 순서대로 각각, 서열번호 172-191과 같이 개시됨))를 Clustal W를 사용하여 정렬하였다(Larkin, M. A. et al. *Bioinformatics (Oxford, England)* **23**, 2947-2948 (2007)). 돌연변이된 잔기는 적색 타원형 배경에서 나타낸다.

도 7. ERBB3 [pdb 1M6B] 및 ERBB2 [pdb 1N8Z]를 사용하여 (A) "테터링된" ERBB3 ECD[pdb 1M6B] (B)의 결정 구조에 대해, 또는 (B) EGFR ECD 다이머(pdb 1IVO)에 기반한 "비테터링된" ERBB3/ERBB2 ECD 혜테로다이머의 모델에 대해 맵핑한, 적색으로 나타내는 빈도(또는 호발부위) 체세포 ECD 돌연변이. EGF[pdb 1IVO]에 기반하여 회색 표면으로서 나타낸 ERBB3 리간드 (C). ERBB3 키나제 도메인[pdb 3LMG]의 구조에 대해 적색 맵핑으로 나타낸 ERBB3 키나제 도메인 체세포 돌연변이. \* = 정지 코돈.

도 8. 도메인에 의해 색칠한 ERBB3의 ECD 결정 구조(pdb 1M6B)에 대해 맵핑한 ERBB3 체세포 돌연변이.

도 9. ERBB3 돌연변이는 3D 배양물에서 MCF10A 세포의 EGF-독립적 증식을 지지한다. 단독으로 EGFR 또는 ERBB2 와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 MCF10A 세포는 EGF-독립적 증식을 나타낸다. MCF10A를 수반하는 연구를 혈청, EGF 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV -빈 벡터.

도 10. ERBB3 돌연변이체는 EGF 및 혈청 독립적 앵커리지 독립적 생장을 촉진한다. 단독으로 또는 EGFR 또는 ERBB2와 조합으로 ERBB3를 발현시키는 MCF10A에 의해 형성된 콜로니를 도시하는 대표적인 이미지를 나타낸다. (a). (a)에 도시한 분석으로부터 콜로니의 정량화를 EGFR (b) 또는 ERBB2 (c)와 조합으로 ERBB3-돌연변이체에 대해 나타낸다.

도 11. 단독으로(A) 또는 EGFR (B) 또는 ERBB2 (C)와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 MCF10A 세포는 웨스턴블롯에 의해 평가되는 바와 같이 상승된 하류의 신호처리를 나타낸다. MCF10A를 수반하는 연구를 혈청, EGF 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV -빈 벡터.

도 12. ERBB3 돌연변이는 3D 배양물에서 MCF10A 세포의 EGF-독립적 증식을 지지한다. 단독으로 또는 EGFR 또는 ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 MCF10A 세포는 ERBB3/ ERBB2 발현 MCF10A 세포에 비해 큰 선방(acinar) 구조, 증가된 Ki67 염색 및 증가된 이동지수를 나타낸다. 데이터는 3가지의 독립적 실험의 평균 ± SEM을 나타낸다. MCF10A를 수반하는 연구를 혈청, EGF 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV -빈 벡터.

도 13a (a-b)는 이동 분석에서 트랜스웰로부터 이동 후 ERBB2와 함께 표시된 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 MCF10A 세포의 대표적인 이미지 (a), 및 이 이동 효과의 정량화 (b)를 도시한 도면.

도 13b (a-e)는 ERBB3 돌연변이체가 IMCE 결장 세포의 앵커리지 독립적 생장을 지지한다는 것을 도시한 도면. ERBB3 단독으로 또는 ERBB2와 조합으로 발현시키는 IMCE 결장 상피 세포는 ERBB3-WT/ERBB2 발현 IMCE 세포에 비해, 앵커리지 독립적 생장 (a), 증가된 수의 콜로니 (b), 상승된 포스포 신호처리(c, d) 및 생체내 생장 (e)을 나타내었다. EV -빈 벡터.

도 14. ERBB3 돌연변이체는 형질전환되고, BaF3 세포의 IL3-독립적 생존을 촉진한다. 단독으로 EGFR 또는 ERBB2 중 하나와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포는 IL3-독립적 생존을 촉진한다. BaF3 연구를 IL-3 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 15A-C. ERBB3 돌연변이체는 형질전환되고, BaF3 세포의 IL3-독립적 생존을 촉진한다. 단독으로 (A) 또는 EGFR (B) 또는 ERBB2 (C)와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포는 ERBB3의 인산화 및 그 것의 하류의 효과기에서 증가를 촉진한다. BaF3 연구를 IL-3 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 16. 단독으로 또는 EGFR 또는 ERBB2 중 하나와 조합으로 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포의 앵커리지-독립적 생장의 대표적인 이미지를 도시한 도면. BaF3 연구를 IL-3 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 17. 항-NRG1, NRG1 중화 항체는 ERBB2와 함께 공동발현된 ERBB3 돌연변이체에 의해 촉진된 BaF3 세포의 IL-3- 독립적 생존에 영향을 미치지 않는다. BaF3 연구를 IL-3 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 18. BS3를 사용하여 세포 표면 단백질의 가교 후 유도된 면역침강 물질에서 관찰된 바와 같이 NRG1의 부재에서 BaF3 세포 내 ERBB3 돌연변이체/ERBB2 이형이합체의 상승된 수준을 도시한 도면. BaF3 연구를 IL-3 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 19. 근위 결찰 분석(40)을 사용하여 검출한 세포 표면 상에서 관찰된 바와 같은 NRG1의 부재에서 BaF3 세포 내 ERBB3 돌연변이체/ERBB2 이형이합체의 상승된 수준을 도시한 도면. BaF3 연구를 IL-3 및 NRG1의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 20A 내지 도 20C. ERBB3-ERBB2 이형이합체의 정량화. 근위 결찰 분석으로부터의 이미지(도 17)를 듀오링크(DuoLink) 이미지 소프트웨어 툴(스웨덴 읍살라에 소재)을 사용하여 분석하였다. ERBB3 및 ERBB2 발현 세포의 표시된 조합에 대해 5 내지 6개 이미지로부터 적어도 100개의 세포를 ERBB2/ERBB3 이합체로부터 초래되는 신호(적색 점)에 대해 분석하였다. FLAG(ERBB3) 및 gD(ERBB2) 항체(A) 또는 천연 ERBB3 및 ERBB3 항체(B)에 의한 분석을 수행하였다. 데이터는 평균 ± SEM으로서 나타낸다. 도 20C는 NRG1이 ERBB3-WT 또는 돌연변이체만을 발현시키는 BaF3 세포의 생존을 지지할 수 없다는 것을 나타낸다.

도 21. ERBB3 ECD 돌연변이체가 외인성 리간드 NRG1의 상이한 용량에 반응하여 증가된 IL-3 독립적 BaF3 생존을 나타내는 것을 도시한 도면. BaF3 연구를 IL-3의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 22. ERBB3 돌연변이체는 종양형성을 촉진하며, 전반적인 생존을 감소시키는 것을 야기한다는 것을 도시한 도면. 표시된 ERBB3 돌연변이체/ERBB2 조합을 발현시키는 BaF3 세포가 이식된 마우스의 코호트에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선은 대조군 BaF3(벡터) 세포에 비해 전반적인 생존이 감소되었다는 것을 나타낸다(암에 대해 n = 10; 로그 랭크 시험 p<0.0001).

도 23. 다양한 ERBB3 돌연변이체/ERBB2-WT를 발현시키는 GFP-태그 BaF3 세포를 받은 마우스로부터 단리한 전체 골수 세포(A) 및 비장 세포(B)의 유세포 분석을 도시한 도면.

도 24. 표시한 연구 암의 마우스(n = 3)의 골수(A) 및 비장(B)에서 GFP 양성 세포의 평균 수를 나타낸다.

도 25. 표시한 연구 암에서 마우스(n=3)로부터 비장(A) 및 간(B)의 평균 체중을 도시한다.

도 26. 도 21에서 분석한 동일한 마우스로부터 대표적인 H&E-염색 골수(상부), 비장(중간) 및 간(하부) 절편을 도시한 도면. 빈 벡터 동물로부터의 골수는 정상 조혈세포로 이루어진다. \* = 침윤성 종양 세포, R = 적비수, W = 백비수의 럼프여포. 마크하지 않은 비장 절편에서, 침윤성 종양 세포에 의한 파괴에 기인하는 적/백비수 구조의 손실이 있다. 스케일바는 100 $\mu$ m에 대응된다.

도 27. BaF3 세포를 발현시키는 ERBB3 돌연변이체를 이식한 마우스로부터의 비장 및 간의 대표적인 이미지를 도시한 도면.

도 28. ERBB3 돌연변이체의 종양형성 활성에 대한 항-ERBB 항체 및 소분자 저해제의 효능을 도시한 도면. 도면에 표시한 바와 같이 ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포의 IL-3 독립적 증식에 대해 표적화된 치료의 효과.

도 29. 도면에 표시한 바와 같이 ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포의 앵커리지-독립적 생장에 대해 표적화된 치료의 효과의 대표적인 이미지를 도시한 도면.

도 30. 이 연구에서 시험한 ERBB 수용체 및 다양한 표적화된 작용제를 도시하는 개략도.

도 31. 항-ERBB3 항체가 생체내 ERBB3 돌연변이체를 효과적으로 표적화한다는 것을 도시한 도면. ERBB2와 조합으로 ERBB3 돌연변이체 G284R (A) 또는 Q809R (B)를 발현시키는 BaF3 세포에 의해 유발된 백혈병 유사 질병을 차단하는 것에서 10mg/kg QW 트라스투주맙(Tmab), 50mg/kg QW 항-ERBB3.1 및 100mg/kg QW 항-ERBB3.2 항체의 효능. 대조군 항체-처리군(대조군 Ab)은 40 mg/kg QW 항-래그위드(Ragweed) 항체를 받았다.

도 32. 도면에 표시한 바와 같이 ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포에 대해 표적화된 치료제의 효과를 도시한 도면. 치료를 위해 사용한 항체 및 소분자 저해제의 농도는 도 27에 표시한 바와 동일하다.

도 33. 치료 후 8시간에 BaF3에서 ERBB3의 인산화에 대한 ERBB 항체 및 소분자 저해제 및 하류 신호처리 분자의 효과를 나타낸다. 24시간에 이를 동일한 작용제의 효과를 도 30에 나타낸다.

도 34. 도면에서 나타내는 바와 같이 항체로 처리 후 골수(BM) 및 비장에서 돌연변이체 ERBB3, G284R (A) 및 Q809R (B)를 발현시키는 침윤성 BaF3 세포의 비율을 도시한 도면.

도 35. 표시한 바와 같이 항체로 처리 후 ERBB3 돌연변이체 세포, G284R (A) 및 Q809R (B)로 이식한 동물로부터의 간 및 비장 중량을 도시한 도면.

도 36. 이들 세포를 이식한 마우스의 비장 및 골수로부터 단리한 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 침윤성 GFP 양성 BaF3 세포를 도시한 도면.

도 37a 내지 도 37h. ERBB3 돌연변이체는 형질전환되고, BaF3 세포의 IL3-독립적 생존을 촉진한다. (a) 단독으로 또는 ERBB2 또는 ERBB2-KD와 함께 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포의 IL3-독립적 생존을 도시한 도면. (b) 단독으로 또는 ERBB2 또는 ERBB2-KD와 조합으로 ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포의 앵커리지 독립적 생장의 대표적인 이미지를 도시한 도면. (c)(b)에서 나타낸 ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 BaF3 세포에 의해 형성된 콜로니의 수를 나타내는 막대 그래프. 단독으로 또는 ERBB2-KD와 조합으로 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 세포에 의해 매우 소수의 콜로니가 형성되었다. (d-f) 단독으로 (d) 또는 ERBB2와 조합으로 (e) 또는 ERBB2-KD와 조합으로 (f) ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 BaF3 세포의 pERBB3, pERBB2, pAKT 및 pERK 상태를 나타내는 웨스턴 블로트를 도시한 도면. (g) 항-NRG1, NRG1 중화 항체는 ERBB2와 함께 공동발현된 ERBB3 돌연변이체에 의해 촉진된 BaF3 세포의 IL-3- 독립적 생존에 영향을 미친다.

지 않는다는 것을 도시한 도면. (h) ERBB3 ECD 돌연변이체는 외인성 NRG1의 증가된 용량에 반응하여 증가된 IL-3 독립적 BaF3 생존을 나타내는 것을 도시한 도면. BaF3 연구를 IL-3 (a-h) 및 NRG1 (a-f)의 부재에서 수행하였다. EV = 빈 벡터; M = 단량체 및 D = 이합체.

도 38A 내지 도 38J. shRNA-매개 ERBB3 녹다운은 종양 생장을 지연시킨다. (A-J) 더 낮은 수준의 ERBB3 및 pERK를 나타낸 dox-유발 시 shRNA를 표적화하는 유발성 ERBB3을 안정적으로 발현시키는 CW-2 및 DV-90(A, B), 비유발 세포(A-F)와 비교한 앵커리지 독립적 생장(C-F) 및 감소된 생체내 생장(H, J) 또는 shRNA를 표적화하는 루시퍼라제를 발현시키는 세포(A-F, G 및 I). (E, F)의 데이터는 (C, D)에 나타낸 것과 유사한 다수의 제출된 이미지로부터 정량화된 앵커리지 독립적 형성 콜로니의 수를 나타낸다. 데이터는 평균 ± SEM으로서 나타낸다.

도 39는 ErbB3에 대한 핵산 서열(서열번호 3) 및 아미노산 서열(서열번호 2)을 제공한다. 본 발명의 돌연변이는 박스표시된 아미노산 및 박스표시/밑줄친 코돈에 의해 나타낸다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0033]

본 발명의 실행은 달리 표시되지 않는다면, 당업계의 기술 내에서 문자 생물학(재조합 기법을 포함), 미생물학, 세포 생물학 및 생화학의 통상적인 기법을 사용할 것이다. 이러한 기법은 "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2<sup>nd</sup> edition (Sambrook et al., 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R.I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of Experimental Immunology", 4<sup>th</sup> edition (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds., Blackwell Science Inc., 1987); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (F.M. Ausubel et al., eds., 1987); 및 "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis et al., eds., 1994)과 같은 문헌에서 완전하게 설명된다.

[0034]

### 정의

[0035]

달리 정의되지 않는다면, 본 명세서에서 사용된 표기법 및 다른 과학적 용어는 본 발명이 속하는 업계의 당업자에 의해 보통 이해되는 의미를 가지는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 보통 이해되는 의미를 지니는 용어는 명확함을 위해 및/또는 즉답을 위해 본 명세서에서 정의되며, 본 명세서의 이러한 정의의 포함은 당업계에서 일반적으로 이해되는 것 이상의 실질적인 차이를 나타내는 것으로 필연적으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에 기재되거나 또는 언급된 기법 및 절차는 일반적으로 잘 이해되며, 예를 들어 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2nd. edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.]에 기재되어 있는 널리 이용되는 문자 클로닝 방법과 같은 당업자에 의한 통상적인 방법을 이용하여 흔히 사용된다. 적절하다면, 상업적으로 입수 가능한 키트 및 시약의 사용을 수반하는 절차는 일반적으로 달리 주목되지 않는다면 제조업자가 정한 프로토콜 및/또는 변수에 따라 수행된다. 따라서 본 방법, 키트 및 사용이 기재되기 전, 본 발명은, 물론 다를 수도 있는 기재된 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 동물종 또는 속, 구성물 및 시약으로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 첨부되는 특허청구범위에 의해서만 제한될 본 발명의 범주를 제한하지 않는 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다.

[0036]

본 명세서에서 및 첨부되는 특허청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는다면 복수의 대상을 포함하는 것임을 주의하여야 한다.

[0037]

본 명세서 및 특허청구범위 전체적으로, 단어 "포함하다", 또는 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 정수의 그룹의 포함을 암시하지만, 임의의 다른 정수 또는 정수의 그룹을 제외하지 않는다는 것이 이해될 것이다.

[0038]

본 명세서에서 상호호환적으로 사용되는 바와 같은 용어 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 중합체 내로 험입될 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오타이드 및 그것의 유사체를 포함할 수 있다. 존재한다면, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 중합체의 조립 전 또는 조립 후 주어질 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비뉴클레오타이드 성분에 의해 방해될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 중합 후, 예컨대 표지 성분과 컨쥬게이션에 의한 후 추가로 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형, 예를 들어 "캡", 하나 이상의 자연적으로 생기는 뉴클레오타이드의 유사체로 치환, 뉴클레오

타이드간 변형, 예를 들어 비하전 결합을 지니는 것(예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트라이에스터, 포스포아미데이트, 카바메이트 등) 및 하전된 결합을 지니는 것(예를 들어 포스포로티오에이트, 포스포로다이티오에이트 등), 현수 모이어티를 함유하는 것, 예를 들어 단백질(예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호펩타이드, 폴리-L-리신 등), 개재자(intercalator)를 지니는 것(예를 들어, 아크리딘, 소랄렌 등), 퀼레이터를 함유하는 것(예를 들어, 금속, 방사성 금속, 봉소, 산화적 금속 등), 알킬화제를 함유하는 것, 변형된 결합을 함유하는 것(예를 들어, 알파 아노머 핵산 등)뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 미변형 형태를 포함한다. 추가로, 당에 보통 존재하는 하이드록실기 중 어떤 것은, 예를 들어 포스포네이트기, 포스페이트기에 의해 대체될 수 있거나, 표준 보호기에 의해 보호될 수 있거나, 또는 추가적인 뉴클레오타이드에 추가적인 결합을 제조하도록 활성화되거나, 또는 고체 지지체에 컨쥬게이션될 수 있다. 5' 및 3' 말단의 OH는 포스포릴화되거나 또는 1내지 20개 탄소 원자의 아민 또는 유기 캡핑 기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 하이드록실은 또한 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 예를 들어 2'-0-메틸-2'-0-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보스, 카보사이클릭 당 유사체, .알파.-아노머 당, 에피머 당, 예컨대 아라비노스, 자일로스 또는 럭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헵톨로스, 비고리 유사체 및 비염기성 뉴클레오사이드 유사체, 예컨대 메틸 리보사이드를 포함하는, 당업계에 일반적으로 공지된 리보스 또는 테옥시리보스 당의 유사한 형태를 함유할 수 있다. 하나 이상의 포스포다이에스터 결합은 대안의 결합기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안의 결합기는 실시형태를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 포스페이트는 P(O)S("티오에이트"), P(S)S ("다이티오에이트"), "(O)NR 2 ("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH2("폼아세탈")에 의해 대체되고, 이때 각각의 R 또는 R'은 독립적으로 H 또는 에터(--O--) 결합, 아릴, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 아랄딜을 선택적으로 함유하는 치환 또는 비치환 알킬이다(1-20C). 폴리뉴클레오타이드의 모든 결합이 동일할 필요는 없다. 앞의 설명은 RNA 및 DNA를 포함하는 본 명세서에 언급된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용된다.

[0039]

본 명세서에 사용된 바와 같은 "올리고뉴클레오타이드"는 길이로 적어도 약 7개의 뉴클레오타이드 및 길이로 약 250개 미만의 뉴클레오타이드인 짧은 단일 가닥 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드는 합성일 수 있다. 용어 "올리고뉴클레오타이드" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호배타적이지 않다. 폴리뉴클레오타이드에 대한 상기 기재는 올리고뉴클레오타이드에 대해 동일하고, 완전하게 적용가능하다.

[0040]

용어 "프라이머"는 유리 3'--OH기를 제공함으로써 상보적 핵산을 중합시키고 핵산에 혼성화될 수 있는 단일 가닥 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0041]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "유전자"는 구체적 웹타이드, 폴리웹타이드 또는 단백질의 아미노산 특징의 서열을 주형 또는 전령 RNA를 통해 암호화하는 DNA 서열을 지칭한다. 용어 "유전자"는 또한 RNA 산물을 암호화하는 DNA 서열을 지칭한다. 게놈 DNA와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 유전자는 개재, 비암호 영역뿐만 아니라 조절 영역을 포함하고, 5' 및 3' 단부를 포함한다.

[0042]

용어 "체세포 돌연변이" 또는 "체세포 변이"는 생식계열 세포와 대조적으로 신체 세포에서 획득된 뉴클레오타이드 서열 내 변화(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입, 결실, 역위 또는 치환)를 지칭한다. 해당 용어는 또한 달리 표시되지 않는다면, 뉴클레오타이드 서열의 성분에서 대응되는 변화를 포함한다.

[0043]

용어 "아미노산 변이"는 기준 서열에 대한 아미노산 서열 내 변화(예를 들어, 하나 이상의 아미노산의 삽입, 치환 또는 결실, 예컨대 내부 결실 또는 N- 또는 C-말단 절단)를 지칭한다.

[0044]

용어 "변이"는 뉴클레오타이드 변이 또는 아미노산 변이를 지칭한다.

[0045]

용어 "체세포 돌연변이에 대응되는 뉴클레오타이드 위치에서 유전적 변이", "체세포 돌연변이에 대응되는 뉴클레오타이드 위치에서 뉴클레오타이드 변이" 및 이의 문법적 변형은 상기 체세포 돌연변이에 의해 점유된 상대적인 대응되는 DNA 위치에서 폴리뉴클레오타이드 서열 내 뉴클레오타이드 변이를 지칭한다. 해당 용어는 또한 달리 표시되지 않는다면 뉴클레오타이드 서열의 보체에서 대응되는 변이를 포함한다.

[0046]

용어 "어레이" 또는 "마이크로어레이"는 기판 상에서 혼성화 어레이 구성요소, 바람직하게는 폴리뉴클레오타이드 프로브(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)의 정돈된 정렬을 지칭한다. 기판은 유리 슬라이드와 같은 고체 기판 또는 나이트로셀룰로스 막과 같은 반고체 기판일 수 있다.

[0047]

용어 "증폭"은 기준 핵산 서열 또는 그것의 보체의 하나 이상의 복제물을 생성하는 과정을 지칭한다. 증폭은 선형 또는 기하급수적일 수 있다(예를 들어, 폴리머라제 연쇄반응(PCR)). "복제물"은 주형 서열에 대해 완전한 서열 상보성 또는 동일성을 반드시 의미하지는 않는다. 예를 들어, 복제물은 테옥시이노신과 같은 뉴클레오타이드 유사체, 의도적인 서열 변경(예컨대 혼성화가능하지만, 주형에 대해 완전히 상보적이지 않은 서열을 포함하는

프라이머를 통해 도입되는 서열 변경) 및/또는 증폭 동안 일어나는 서열 오류를 포함할 수 있다.

- [0048] 용어 "돌연변이 특이적 올리고뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드 변이(종종 치환)을 포함하는 표적 핵산의 영역과 혼성화되는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다. "체세포 돌연변이-특이적 혼성화"는 돌연변이 특이적 올리고뉴클레오타이드가 그것의 표적 핵산, 즉, 클레오타이드 변이를 지니는 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드 내 뉴클레오타이드에 혼성화될 때를 의미한다. 특정 뉴클레오타이드 변이에 대해 돌연변이-특이적 혼성화될 수 있는 체세포 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드는 해당 변이"에 특이적"인 것으로 언급된다.
- [0049] 용어 "돌연변이-특이적 프라이머"는 프라이머인 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0050] 용어 "프라이머 연장 분석"은 뉴클레오타이드가 핵산에 첨가되고, 이것이 더 긴 핵산 또는 직접적으로 또는 간접적으로 검출되는 "연장 산물"을 초래하는 분석을 지칭한다. 뉴클레오타이드는 핵산의 5' 또는 3' 단부를 연장하도록 첨가된다.
- [0051] 용어 "돌연변이-특이적 뉴클레오타이드 혼입 분석"은 프라이머가 (a) 뉴클레오타이드 변이의 3' 또는 5'인 영역에서 표적 핵산에 혼성화되고, (b) 폴리머라제에 의해 연장됨으로써 뉴클레오타이드 변이에 상보적인 연장 산물내로 혼입되는 프라이머 연장 분석을 지칭한다.
- [0052] 용어 "돌연변이-특이적 프라이머 연장 분석"은 돌연변이-특이적 프라이머가 표적 핵산에 혼성화되고 연장되는 프라이머 연장 분석을 지칭한다.
- [0053] 용어 "돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드 혼성화 분석"은 (a) 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드가 표적 핵산에 혼성화되고, (b) 혼성화가 직접적으로 또는 간접적으로 검출되는 분석을 지칭한다.
- [0054] 용어 "5' 뉴클레아제 분석"은 표적 핵산에 대한 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드의 혼성화가 혼성화된 프로브를 핵산분해적으로 절단시켜, 검출가능한 신호를 초래하는 분석을 지칭한다.
- [0055] 용어 "분자 비콘(beacon)을 사용하는 분석"은 표적 핵산에 대한 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드의 혼성화가 유리 올리고뉴클레오타이드에 의해 방출되는 검출가능한 신호 수준보다 더 높은 검출가능한 신호 수준을 초래하는 분석을 지칭한다.
- [0056] 용어 "올리고뉴클레오타이드 결찰 분석"은 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드 및 제2 올리고뉴클레오타이드가 표적 핵산 상에서 서로 인접하여 혼성화되고, 함께 결찰되며(개재 뉴클레오타이드를 통해 직접적으로 또는 간접적으로), 결찰 산물이 직접적으로 또는 간접적으로 검출되는 분석을 지칭한다.
- [0057] 용어 "표적 서열", "표적 핵산" 또는 "표적 핵산 서열"은 증폭에 의해 만들어지는 이러한 표적 핵산의 복제물을 포함하는 뉴클레오타이드 변이가 의심되거나 또는 존재하는 것으로 알려진 관신 대상의 폴리뉴클레오타이드 서열을 일반적으로 지칭한다.
- [0058] 용어 "검출"은 직접적 및 간접적 검출을 포함하는 임의의 검출 수단을 포함한다.
- [0059] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절 세포생장을 특징으로 하는 포유류에서 생리학적 질환을 지칭하거나 또는 기재한다. 본 발명에 따라 진단되는 암은 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 결장직장암, 비소세포폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 폐암 대세포, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암, 두경부암, 및 췌장암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 구체적으로는 전이성 또는 국소적으로 진행된 비절제 암을 포함하여, ErbB3 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 임의의 유형의 암이다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 암이 발생할 "위험에 있는" 피험체는 질병 또는 질병의 증상이 검출될 수도 있고 검출되지 않을 수도 있으며, 본 명세서에 기재된 진단 방법 전 검출가능한 질병 또는 질병의 증상이 나타날 수도 있거나 나타나지 않을 수도 있다. "위험에 있는"은 피험체가 본 명세서에 기재되고 당업계에 공지된 바와 같은 암의 발생과 관련되는 측정가능한 변수인 위험 인자 중 하나 이상을 가진다는 것을 의미한다. 이들 위험 인자 중 하나 이상을 갖는 피험체는 이들 위험 인자(들) 중 하나 이상 없이 피험체보다 암이 발생할 더 높은 가능성을 가진다.
- [0061] 용어 "진단"은 문자적 또는 병리적 상태, 질병 또는 질환, 예를 들어 암의 확인 또는 분류를 지칭한다. "진단"은 또한, 예를 들어 문자적 특징에 의한 암의 특정 하위 유형의 분류를 지칭할 수 있다(예를 들어 특정 유전자 또는 핵산 영역에서 뉴클레오타이드 변이(들)를 특징으로 하는 인간 하위집단).
- [0062] 용어 "진단을 보조하는"은 암의 증상 또는 상태의 특정 유형의 존재 또는 특성에 관한 임상적 결정을 만드는 것

을 보조하는 방법을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 예를 들어, 암의 진단을 보조하는 방법은 암을 표시하는 하나 이상의 유전적 마커의 존재 또는 부재 또는 개체로부터의 생물학적 샘플 내 암을 가질 증가된 위험을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0063] 용어 "예후"는 암이 발생할 가능성의 예측을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 용어 "예측"은 환자가 약물 또는 약물 세트에 유리하게 또는 불리하게 반응할 가능성을 지칭한다. 일 실시형태에서, 예측은 해당 반응의 연장에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 예측은 환자가 치료, 특정 치료적 작용제에 의한 치료 후, 및 질병 재발이 없는 특정 시간 기간 동안 생존하거나 또는 개선될 것인지 여부 및/또는 가능성을 지칭한다. 본 발명의 예측 방법은 임의의 특정 환자에 대해 가장 적절한 치료 양상을 선택함으로써 치료를 결정하도록 임상적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 예측적 방법은 환자가 주어진 치료적 요법, 예를 들어 주어진 치료적 작용제의 투여 또는 조합, 수술적 개입, 스테로이드 치료 등과 같은 치료요법에 유리하게 반응될 가능성이 있는지 여부 또는 치료적 요법 후 환자의 장기간 생존이 가능한지 여부를 예측하는 가치있는 도구이다.

[0064] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료"는 치료되는 개체 또는 세포의 천연 과정을 변경시키는 시도에서 임상적 개입을 지칭하며, 임상적 병리 과정 전 또는 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료효과는 이의 질병 또는 질환 또는 증상의 발생 또는 재발을 방지하는 것, 질병의 상태 또는 증상을 완화시키는 것, 질병의 어떤 직접적 또는 간접적 병리학적 결과를 감소시키는 것, 질병 진행속도를 감소시키는 것, 질병상태를 개선시키거나 또는 완화시키는 것 및 퇴보 또는 개선된 예후를 달성하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 질병 또는 장애의 발생을 자연시키기 위한 시도에서 유용하다.

[0065] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "암 치료적 작용제는", "암을 치료하는데 효과적인 치료적 작용제" 및 이의 문법적 변형은 유효량으로 제공될 때, 암을 가지는 피험체에서 치료적 이점을 제공하는 것으로 공지되거나, 임상적으로 나타나거나 또는 의사에 의해 예상되는 작용제를 지칭한다. 일 실시형태에서, 어구는 유효량으로 제공될 때 암을 가지는 피험체에서 치료적 효과를 제공하는 것으로 예상되는 임상적으로 허용되는 작용제로서, 제조업자에 의해 시판되거나 또는 다르게는 면허가 있는 의사에 의해 사용되는 임의의 작용제를 포함한다. 다양한 비제한적 실시형태에서, 암 치료적 작용제는 화학치료제, HER 이합체화 저해제, HER 항체, 종양 관련 항원으로 향하는 항체, 항-호르몬 화합물, 사이토카인, EGFR-표적화된 약물, 항-혈관생성제, 티로신 키나제 저해제, 생장 저해제 및 항체, 세포독성제, 아포토시스를 유발하는 항체, COX 저해제, 파르네실 트랜스퍼라제 저해제, 테아종 양 단백질 CA 125에 결합되는 항체, HER2 백신, Raf 또는 ras 저해제, 리포좀 독소루비신, 토포테칸, 탁센, 이중 티로신 키나제 저해제, TLK286, EMD-7200, 퍼투주맙, 트라스투주맙, 예를로티닙 및 베바시주맙을 포함한다.

[0066] "화학치료제"는 암 치료에 유용한 화학적 화합물의 사용이다. 화학치료에서 사용되는 화학치료제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오텐파 및 사이토산(CYTOXAN)(등록상표) 사이클로스포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 유레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌티오포스포르아마이드 및 트라이메틸올로멜라민; TLK 286(TELCYTA(상표명)); 아세토제닌(특히, 불락타신 및 불락타시논); 엘타-9-테트라하이드로카나비놀(드로나비놀, 마리놀(MARINOL)(등록상표)); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베타린산; 캄토테신(합성 유사체 토포테칸(하이캄틴(HYCANTIN(등록상표))), CPT-11(이리노테칸, 캄토사르(CAMPTOSAR)(등록상표)), 아세틸кам토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄토테신을 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(그것의 아도젤레신, 카르겔레신 및 비겔레신 합성 유사체를 포함); 포도필로톡신; 포도필리닌산; 테니포사이드; 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함); 엘류테로빈; 판크래티스타틴; 사르코딕타인; 스폰지스타틴; 질소 머스터드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비신, 웬에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 유라실 머스터드; 나이트로소유레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트, 항생제, 예컨대 엔다이인 항생제(예를 들어, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 감마1I 및 칼리키아마이신 오메가I1(예를 들어 문헌[Agnew, *Chem Int'l. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)] 참조) 및 안트라사이클린, 예컨대 아나마이신, AD 32, 알카루비신, 다우노루비신, 텍스라족산, DX-52-1, 에피루비신, GPX-100, 이다루비신, KRN5500, 메노가릴, 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신, 에스페라마이신, 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔다이엔 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오스라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칙티오마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이신, 닉티노마이신, 테토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN(등록상표)(모폴리노-독소루비신, 사이아노모폴리노-독소루비신, 2-파롤리노-독소루비신, 리포좀 독

소루비신, 및 테옥시독소루비신을 포함), 에소루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 폐플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 유베니멕스, 지노스타틴 및 조루비신; 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 프테로프테린 및 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-미캡토퓨린, 티아미프린 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자유리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시유리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈 및 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄 및 테스톨락톤; 항부신제(anti-adrenals), 예컨대 아미노글루테티마이드, 미노탄 및 트라이로스탄; 폴산 보충제, 예컨대 폴린산(류코보린); 아세글락톤; 항폴산 항신생물제, 예컨대 ALIMTA(등록상표), LY231514 폐메트렉세드, 다이하이드로폴레이트 환원효소 저해제, 예컨대 메토트렉세이트, 항대사물질, 예컨대 5-플루오로유라실(5-FU) 및 그것의 프로드러그, 예컨대 UFT, S-1 및 카페시타빈 및 티미딜레이트 신타제 저해제 및 글라이신아마이드 리보뉴클레오타이드 포밀트랜스퍼라제 저해제, 예컨대 랄티트렉세드(TOMUDEXRM, TDX); 다이하이드로피리미딘 탈수소효소의 저해제 예컨대 에닐유라실; 알도포스파마이드 글라이코사이드; 아미노레불린산; 암사크린; 베스트라뷰실; 비산트伦; 에다트랙세이트; 데포파민; 테메콜친; 다이아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티니움 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 나이트레이트; 하이드록시유래아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 암사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK7 다당류 복합체 (제이에이치에스 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오레곤주 유진 소재); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아준산; 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트리에틸아민; 트라이코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안귀딘); 우레탄; 빈데신(엘디신(ELDISINE), 필데신(FILDESIN)); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오텐파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀(탁솔(TAXOL)(등록상표))(뉴저지주 프린스턴에 소재한 브리스톨 마이어 스큘 용콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology)), 아브락산(ABRAXANE)(상표명) 크레모포르-유리, 파클리탁셀의 일부민-조작 나노입자 제형(일리노이주 샤흘버그에 소재한 어메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners) 및 탁소테레(TAXOTERE)(등록상표) 도세탁셀(프랑스 안토니에 소재한 론-풀랭 포레(Rhone-Poulenc Rorer)); 클로란뷰실; 캠시타빈(캠자르(GEMZAR)(등록상표)); 6-티오구아닌; 머캡토퓨린; 백금; 백금 유사체 또는 백금계 유사체, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴(벨반(VELBAN)(등록상표)); 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빙크리스틴(옹코빈(ONCOVIN(등록상표)); 빈카 알칼로이드; 빈노렐빈(나벨빈(NAVELBINE)(등록상표)); 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 셀로다; 이반드로네이트; 토포아이소미라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸하이로니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티논산; 상기 중 어떤 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2 이상의 조합, 예컨대 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빙크리스틴 및 프레드니솔론의 조합 치료를 위한 약칭인 CHOP, 및 5-FU와 류코보린과 조합된 옥살리플라틴(엘록사틴(ELOXATIN)(상표명))에 의한 치료요법에 대한 약칭인 FOLFOX를 포함한다.

[0067]

용어 "약제학적 제형"은 그것에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하게 되는 그러한 형태이며, 제형이 투여되는 피험체에 허용가능하지 않게 독성인 추가적인 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0068]

"약제학적으로 허용가능한 담체"는 피험체에 대해 비독성인 활성 성분이 아닌 약제학적 제형 내 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0069]

"유효량"은 원하는 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 투약량에서 및 시간 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 작용제의 "치료적 유효량"은 개체의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중 및 개체에서 원하는 반응을 유발하는 항체의 능력과 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 치료적 유효량은 또한 치료적 작용제의 임의의 독성 또는 해로운 효과가 치료적으로 유리한 효과에 의해 보다 더 커지는 것이다. 암의 경우에, 약물의 치료적 유효량은 암세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키며; 주변 기관 내로 암 세포 침윤을 저해하고(즉, 일정한 정도로 늦추고, 바람직하게는 중단시키고); 종양 전이를 저해하고(즉, 일정한 정도로 늦추고, 바람직하게는 중단시키고); 일정한 정도로 종양 생장을 저해하며/하거나; 암과 관련된 증상 중 하나 이상을 일정한 정도로 완화시킬 수 있다. 약물이 생장을 방해하고/하거나 존재하는 암 세포를 사멸시킬 수 있는 정도로, 세포증식억제 및/또는 세포독성일 수 있다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과를 달성하는데 필요한 투약량에서 및 시간 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 국소적으로 그러나 필수적이지는 않게, 예방적 용량은 질병 단계 전 또는 질병의 초기 단계에서 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.

- [0070] "개체", "피험체" 또는 "환자"는 척추동물이다. 특정 실시형태에서, 척추동물은 포유류이다. 포유류는 영장류(인간 및 비인간 영장류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 포유류는 인간이다.
- [0071] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "환자 하위집단" 및 이의 문법적 변형은 환자 하위집단을 그것이 속하는 더 넓은 질병 범위에서 다른 것과 구별하는 하나 이상의 독특한 측정가능하고/하거나 확인가능한 것을 특징으로 하는 환자 하위세트를 지칭한다. 이러한 특징은 질병 하위범주, 성, 라이프스타일, 건강 이력, 수반된 기관/조직, 치료 이력 등을 포함한다. 일 실시형태에서, 환자 하위집단은 뉴클레오타이드 변이, 특히 뉴클레오타이드 위치 및/또는 영역(예컨대 체세포 돌연변이)을 포함하는 핵산 서명을 특징으로 한다.
- [0072] "대조군 피험체"는 암을 가지는 것으로 진단되고, 암과 관련된 임의의 징후 또는 증상으로 고통받지 않는 건강한 피험체를 지칭한다.
- [0073] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "샘플"은, 예를 들어 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특징에 기반하여 특성규명되고/되거나 확인된 세포 및/또는 다른 분자 독립체를 함유하는 관심 대상으로부터 얻거나 또는 유래된 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 어구 "질병 샘플" 및 이의 변형은 특성규명되는 세포 및/또는 분자적 독립체를 함유하는 것으로 예상되거나 또는 공지된 관심 대상으로부터 얻은 임의의 샘플을 지칭한다.
- [0074] "조직 또는 세포 샘플"은 피험체 또는 환자의 조직으로부터 얻은 유사한 세포의 수집을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선한, 냉동 및/또는 보존된 기관 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡입물로부터와 같은 고체 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 구성성분; 체액, 예컨대 혈청, 소변, 가래 또는 타액일 수 있다. 조직 샘플은 또한 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 선택적으로, 조직 또는 세포 샘플은 질병 조직/기관으로부터 얻어진다. 조직 샘플은 보존제, 항응고제, 완충제, 고정제, 영양제, 항생제 등과 같은 특성에서 조직과 자연적으로 혼합되지 않는 화합물을 함유할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "기준 샘플", "기준 세포", "기준 조직", "대조군 샘플", "대조군 세포" 또는 "대조군 조직"은 확인을 위해 본 발명의 방법 또는 조성물이 사용되는 질병 또는 질환에 걸린 것으로 알려지거나 또는 믿어지는 공급원으로부터 얻은 샘플, 세포 또는 조직을 지칭한다. 일 실시형태에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 질병 또는 질환이 본 발명의 조성물 또는 방법을 사용하여 확인되는 일부 피험체 또는 환자 신체의 건강한 부분으로부터 얻는다. 일 실시형태에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 질병 또는 질환이 본 발명의 조성물 또는 방법을 사용하여 확인되는 일부 피험체 또는 환자가 아닌 개체의 신체의 건강한 부분으로부터 얻는다.
- [0075] 본 발명의 목적을 위해 조직 샘플의 "절편"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어 조직 샘플로부터 절단한 조직 또는 세포의 얇은 슬라이스를 의미한다. 조직 샘플의 다중 절편이 취해지고 본 발명에 따른 분석을 받을 수 있다는 것이 이해되며, 단, 본 발명은 조직 샘플의 동일한 절편이 형태적 수준과 문자적 수준 둘 다에서 분석되거나, 또는 단백질과 핵산 둘 다에 대해 분석되는 방법을 포함한다는 것이 이해된다.
- [0076] "상호관련짓다" 또는 "상호관련짓는"은 어떤 방법에서 제1 분석 또는 프로토콜의 수행 및/또는 결과를 제2 분석 또는 프로토콜의 수행 및/또는 결과와 비교하는 것을 의미한다. 예를 들어, 제2 프로토콜을 수행하는데 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있고/있거나 제2 분석 또는 프로토콜이 수행되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 유전자 발현 분석 또는 프로토콜의 실시형태에 대해, 구체적 치료요법이 수행되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 유전자 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다.
- [0077] "소문자" 또는 "소 유기분자"는 약 500달톤 미만의 분자량을 갖는 유기 분자로서 본 명세서에서 정의된다.
- [0078] 본 명세서에서 사용될 때 단어 "표지"는 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 단독으로 검출될 수 있거나(예를 들어 방사성 표지 또는 형광 표지) 또는 효소적 표지의 경우에, 검출가능한 산물을 초래하는 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변경을 촉매할 수 있다. 검출가능한 표지로서 작용할 수 있는 방사성핵종은, 예를 들어 I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212 및 Pd-109을 포함한다.
- [0079] 본 명세서의 "약"의 값 또는 변수에 대한 언급은 그 자체가 값 또는 변수에 관한 실시형태를 포함한다(기재한다). 예를 들어, "약 X"에 대한 기재는 "X"의 기재를 포함한다.
- [0080] 용어 "포장 삽입물"은 치료 제품의 상업적 포장에 관습적으로 포함되는 설명서를 지칭하기 위해 사용되는데, 이는 이러한 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 용법, 투약량, 투여, 조합치료, 금기 및/또는 경고에 관한 정보를

포함한다.

[0081]

용어 "항체" 및 "면역글로불린"은 가장 넓은 의미에서 상호호환적으로 사용되며, 단클론성 항체(예를 들어, 전장 또는 무결합 단클론성 항체), 다클론성 항체, 1가 항체, 다가 항체, 다중특이성 항체(예를 들어, 그들이 원하는 생물학적 활성을 나타낸다면 이중특이성 항체)를 포함하고, 또한 특정 항체 단편(본 명세서에서 더욱 상세하게 기재되는 바와 같음)을 포함할 수 있다. 항체는 키메라, 인간, 인간화 및/또는 친화도 성숙될 수 있다. "항체 단편"은 무결합 항체의 일부를 포함하며, 바람직하게는 이의 항원 결합 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> 및 Fv 단편; 다이아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0082]

관심 대상의 항원"에 결합되는" 본 발명의 항체는 충분한 친화도를 지니는 항원에 결합되는 것이므로, 항체는 항원을 발현시키는 단백질 또는 세포 또는 조직을 표적화하는 것에서 진단적 및/또는 치료적 작용제로서 유용하다. 표적 분자에 대한 항체의 결합에 관해서, 특정 폴리펩타이드 표적 상의 특정 폴리펩타이드 또는 에피토프에 "특이적 결합" 또는 "대해 특이적으로 결하는" 또는 "에 대해 특이적인"이라는 용어는 비특이적 상호작용과 측정가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은, 예를 들어 대조군 분자와 비교되는 분자의 결합을 결정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적, 예를 들어 과량의 비표지 표적에 유사한 대조군 분자와 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우에, 특이적 결합은 프로브에 대해 표지된 표적의 결합이 과량의 비표지 표적에 의해 경쟁적으로 저해되는지 여부를 표시한다. 일 특정 실시형태에서, "특이적으로 결합된다"는 그것의 구체화된 표적 HER 수용체에 대한 그리고 다른 구체화된 비표적 HER 수용체가 아닌 항체의 결합을 지칭한다. 예를 들어, 항-HER3 항체는 HER3에 특이적으로 결합되지만, EGFR, HER2 또는 HER4에 특이적으로 결합되지 않는다. EGFR/HER3 이중특이성 항체는 EGFR 및 HER3에 특이적으로 결합되지만, HER2 또는 HER4에 특이적으로 결합되지 않는다.

[0083]

"HER 수용체" 또는 "ErbB 수용체"는 HER 수용체 패밀리에 속하는 수용체 단백질 티로신 키나제이며, EGFR(ErbB1, HER1), HER2(ErbB2), HER3(ErbB3) 및 HER4(ErbB4) 수용체를 포함한다. HER 수용체는 일반적으로 HER 리간드에 결합될 수 있고/있거나 다른 HER 수용체 분자와 이합체화될 수 있는 세포밖 도메인; 친유성 막관통도메인; 보존된 세포내 티로신 키나제 도메인; 및 인산화될 수 있는 몇몇 티로신 잔기를 은닉하는 카복실-말단의 신호처리 도메인을 포함할 것이다. HER 수용체는 "천연 서열" HER 수용체 또는 이의 "아미노산 서열 변이체"일 수 있다. 바람직하게는, HER 수용체는 천연 서열 인간 HER 수용체이다. "HER 경로"는 HER 수용체 패밀리에 의해 매개되는 신호처리 네트워크를 지칭한다.

[0084]

용어 "ErbB1", "HER1", "상피세포생장인자 수용체" 및 "EGFR"은 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 예를 들어 문헌[Carpenter et al Ann. Rev. Biochem. Rev. Biochem. 56:881-914 (1987)]에 개시된 바와 같은 EGFR을 지칭하며, 이의 자연적으로 생기는 돌연변이체 형태(예를 들어, 문헌[Ullrich et al, Nature (1984) 309:418425 및 Humphrey et al. PNAS (USA) 87:4207-4211 (1990)]에서와 같은 결실 돌연변이체 EGFR)뿐만 아니라 이들의 변이체, 예컨대 EGFRvIII를 포함한다. EGFR의 변이체는 또한 결실, 치환 및 삽입 변이체, 예를 들어 문헌[Lynch et al (New England Journal of Medicine 2004, 350:2129), Paez et al (Science 2004, 304:1497), 및 Pao et al (PNAS 2004, 101:13306)]에 기재된 것을 포함한다. 본 명세서에서, "EGFR 세포밖 도메인" 또는 "EGFR ECD"는 세포막에 대해, 또는 순환에서 앵커링되는 세포 바깥쪽의 EGFR 도메인(이의 단편을 포함)을 지칭한다. 일 실시형태에서, EGFR의 세포밖 도메인은 경계가 가까워지고, 약 1 내지 3개의 아미노산만큼 다를 수 있는 경우, 4개의 도메인: "도메인 I"(아미노산 잔기 약 1-158, "도메인 II"(아미노산 잔기 159-336), "도메인 III"(아미노산 잔기 337-470), 및 "도메인 IV"(아미노산 잔기 471-645)를 포함할 수 있다.

[0085]

표현 "ErbB2" 및 "HER2"는 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 예를 들어 문헌[Semba et al, PNAS (USA) 82:6497-6501 (1985) 및 Yamamoto et al. Nature 319:230-234 (1986)](GenBank 등록번호 X03363)에서 기재되어 있는 인간 HER2 단백질을 지칭한다. 용어 "erB2"는 인간 HER2를 암호화하는 유전자를 지칭하며, "neu"는 래트 pi 85"ea를 암호화하는 유전자를 지칭한다. 바람직한 HER2는 천연 서열 인간 HER2이다.

[0086]

본 명세서에서, "HER2 세포밖 도메인" 또는 "HER2 ECD"는 세포막에 또는 순환에서 앵커링되는 세포 바깥쪽의 HER2 도메인(이의 단편을 포함)을 지칭한다. 일 실시형태에서, HER2의 세포밖 도메인은 4개의 도메인: "도메인 I"(약 1-195의 아미노산 잔기, "도메인 II"(약 196-319의 아미노산 잔기), "도메인 III"(약 320-488의 아미노산 잔기) 및 "도메인 IV"(약 489-630의 아미노산 잔기)(신호 웹타이드가 없이 넘버링되는 잔기)를 포함할 수 있다. 문헌[Garrett et al. Mol. Cell. 11 : 495-505 (2003), Cho et al. Nature All : 756-760 (2003), Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004), 및 Plowman et al Proc. Natl. Acad. SciL 90:1746-1750

(1993)] 참조.

[0087] "ErbB3" 및 "HER3"은, 예를 들어 미국특허 제 5,183,884호 및 제5,480,968호뿐만 아니라 문헌[Kraus et al. PNAS (USA) 86:9193-9197 (1989)]에 개시된 바와 같은 수용체 폴리펩타이드를 지칭한다(또한 도 2 및 도 3 참조).

[0088] 본 명세서에서, "HER3 세포밖 도메인" 또는 "HER3 ECD" 또는 "ErbB3 세포밖 도메인"은 세포막에 또는 순환에서 앵커링되는 세포 바깥쪽의 HER3 도메인(이의 단편을 포함)을 지칭한다. 일 실시형태에서, HER3의 세포밖 도메인은 4개의 도메인: 도메인 I, 도메인 II, 도메인 III 및 도메인 IV를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, HER3 ECD는 아미노산1-636(신호 웨პ타이드를 포함하는 넘버링)을 포함한다. 일 실시형태에서, HER3 도메인 III는 아미노산 328 내지 532(신호 웨პ타이드를 포함하는 넘버링)를 포함한다.

[0089] 본 명세서의 용어 "ErbB4" 및 "HER4"는, 예를 들어 유럽특허출원 제599,274호; 문헌[Plowman et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA, 90:1746-1750 (1993); 및 Plowman et al, Nature, 366:473-475 (1993)]에 개시되어 있는 바와 같은 수용체 폴리펩타이드(이의 아이소폼을 포함, 예를 들어, 1999년 4월 22일 공개된 WO99/19488호에 개시된 바와 같음)를 지칭한다. "HER 리간드"는 HER 수용체에 결합되고/되거나 활성화되는 폴리펩타이드를 의미한다. 본 명세서의 특정 관심의 HER 리간드는 천연 서열 인간 HER 리간드, 예컨대 상피세포생장인자(EGF)(Savage et al, J. Biol Chem. 247:7612-7621 (1972)); 형질전환생장인자 알파(TGF- $\alpha$ )(Marquardt et al, Science 223:1079-1082 (1984)); 신경초종 또는 케라틴세포 자가분비생장인자로서 공지된 암페레귤린(Shoyab et al Science 243:1074-1076 (1989); Kimura et al Nature 348:257-260 (1990); 및 Cook et al Mol Cell Biol. 11 :2547-2557 (1991)); 베타셀룰린(Shing et al, Science 259:1604-1607 (1993); 및 Sasada et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 190:1173 (1993)); 해파린 결합 상피세포생장인자(HB-EGF)(Higashiyama et al, Science 251:936-939 (1991)); 애페레귤린(Toyoda et al, J. Biol. Chem. 270:7495-7500 (1995); 및 Komurasaki et al Oncogene 15:2841-2848 (1997)); 혜례귤린(이하 참조); 뉴례귤린-2(NRG-2)(Carraway et al, Nature 387:512-516 (1997)); 뉴례귤린-3(NRG-3)(Zhang et al, Proc. Natl. Acad. Sci 94:9562-9567 (1997)); 뉴례귤린-4(NRG-4)(Harari et al Oncogene 18:2681-89 (1999)); 및 크립토(CR-I)(Kanmm et al. J. Biol. Chem. 272(6):3330-3335 (1997))이다. EGFR에 결합되는 HER 리간드는 EGF, TGF- $\alpha$ , 암페레귤린, 베타셀룰린, HB-EGF 및 애페레귤린을 포함한다. HER3에 결합되는 HER 리간드는 혜례귤린 및 NRG-2를 포함한다. HER4에 결합될 수 있는 HER 리간드는 베타셀룰린, 애페레귤린, HB-EGF, NRG-2, NRG-3, NRG-4, 및 혜례귤린을 포함한다.

[0090] 본 명세서에서 사용될 때 "혜례귤린"(HRG)은 미국특허 제5,641,869호 또는 문헌[Marchionni et al, Nature, 362:312-318 (1993)]에 개시되어 있는 바와 같은 혜례귤린 유전자 산물에 의해 암호화되는 폴리펩타이드를 지칭한다. 혜례귤린의 예는 혜례귤린- $\alpha$ , 혜례귤린- $\beta$ 1, 혜례귤린- $\beta$ 2 및 혜례귤린- $\beta$ 3(Holmes et al, Science, 256:1205-1210 (1992); 및 미국특허 제5,641,869호); neu 분화 인자(NDF)(Peles et al Cell 69: 205-216 (1992)); 아세틸콜린 수용체 유발 활성(ARIA)(Falls et al. Cell 72:801-815 (1993)); 신경교 생장인자(GGFs)(Marchionni et al., Nature, 362:312-318 (1993)); 감각 및 운동 뉴런 유도 인자(SMDF)(Ho et al. J. Biol. Chem. 270:14523-14532 (1995));  $\gamma$ -혜례귤린(Schaefer et al. Oncogene 15:1385-1394 (1997))를 포함한다. 본 명세서의 "HER 이합체"는 적어도 2개의 HER 수용체를 포함하는 비공유적으로 결합된 이합체이다. 이러한 복합체는 2 이상의 HER 수용체를 발현시키는 세포가 HER 리간드에 노출될 때 형성될 수 있으며, 면역침전법에 의해 단리되며, 예를 들어 문헌[Sliwkowski et al, J. Biol. Chem., 269(20):14661-14665 (1994)]에 기재되어 있는 바와 같이 분석될 수 있다. 다른 단백질, 예컨대 사이토카인 수용체 서브유닛(예를 들어, gp130)은 이 합체와 결합될 수 있다.

[0091] 본 명세서의 "HER 이형이합체"는 적어도 2가지의 상이한 HER 수용체, 예컨대 EGFR-HER2, EGFR-HER3, EGFR-HER4, HER2-HER3 또는 HER2-HER4 이형이합체를 포함하는 비공유적으로 결합된 이형 이합체이다.

[0092] "HER 저해제" 또는 "ErbB 저해제" 또는 "ErbB 길항물질"은 HER 활성화 또는 작용을 방해하는 작용제이다. HER 저해제의 예는 HER 항체(예를 들어, EGFR, HER2, HER3 또는 HER4 항체); EGFR-표적화된 약물; 소분자 HER 길항물질; HER 티로신 키나제 저해제; HER2 및 EGFR 이중 티로신 키나제 저해제, 예컨대 라피티닙/GW572016; 안티센스 분자(예를 들어, WO2004/87207 참조); 및/또는 MAPK 또는 Akt와 같이 하류 신호처리 분자의 작용을 방해하거나 하류 신호처리 분자에 결합되는 작용제를 포함한다. 바람직하게는, HER 저해제는 HER 수용체에 결합되는 항체이다. 일반적으로, HER 저해제는 특정 HER 수용체에 특이적으로 결합되고, 그것의 신호처리 활성을 방해하거나 또는 감소시키지만 다른 HER 수용체에 특이적으로 결합되지 않는 해당 화합물을 지칭한다. 예를 들어, HER3 길항물질은 그것의 활성을 감소시키도록 특이적으로 결합되지만, EGFR, HER2 또는 HER4에 특이적으로 결합되지

않는다.

[0093] "HER 이합체화 저해제" 또는 "HDI"는 HER 동종이합체 또는 HER 이형이합체의 형성을 저해하는 작용제이다. 바람직하게는, HER 이합체화 저해제는 항체이다. 그러나, HER 이합체화 저해제는 또한 웨타이드 및 비웨타이드 소분자, 및 HER 동종- 또는 이형이합체의 형성을 저해하는 다른 화학적 독립체를 포함한다.

[0094] "HER 이합체화를 저해하는" 항체는 근본적인 메커니즘에도 불구하고 HER 이합체의 형성을 저해하거나 또는 방해하는 항체이다. 일 실시형태에서, 이러한 항체는 이의 이형이합체 결합 부위에서 HER2에 결합된다. 이합체화 저해 항체의 일 특정 예는 퍼투주맙(Pmab) 또는 MAb 2C4이다. HER 이합체화 저해제의 다른 예는 하나 이상의 다른 HER 수용체를 지니는, EGFR과 결합되고 이의 이합체화를 저해하는 항체(예를 들어 EGFR 단클론성 항체 806, MAb 806, 이는 활성화되거나 또는 "비테터링" EGFR에 결합됨; 문헌[Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)] 참조); 하나 이상의 다른 HER 수용체를 지니는, HER3에 결합되고 이의 이합체화를 저해하는 항체; 하나 이상의 다른 HER 수용체를 지니는, HER4에 결합되고 이의 이합체화를 저해하는 항체; 웨타이드 이합체화 저해제(미국특허 제6,417,168호); 안티센스 이합체화 저해제 등을 포함한다.

[0095] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "HER2 길항물질" 또는 "EGFR 저해제"는 EGFR에 특이적으로 결합되며 그것의 신호처리 활성을 방해하거나 또는 감소시키고, HER2, HER3 또는 HER4에 특이적으로 결합되지 않는 해당 화합물을 지칭한다. 이러한 작용제의 예는 EGFR에 결합되는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합되는 항체의 예는 포함한다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "EGFR 길항물질" 또는 "EGFR 저해제"는 EGFR에 특이적으로 결합되며 그것의 신호처리 활성을 방해하거나 또는 감소시키고, HER2, HER3 또는 HER4에 특이적으로 결합되지 않는 해당 화합물을 지칭한다. 이러한 작용제의 예는 EGFR에 결합되는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합되는 항체의 예는 MAb 579(ATCC CRL HB 8506), MAb 455(ATCC CRL HB8507), MAb 225(ATCC CRL 8508), MAb 528(ATCC CRL 8509)(미국특허 제4,943, 533호 참조, Mendelsohn et al.) 및 이들의 변이체, 예컨대 키메라화된 225(C225 또는 세특시맙; ERBITUX(등록상표)) 및 재성형된 인간 225(H225)(WO 96/40210호 참조, 임클론 시스템즈 인코포레이티드(Imclone Systems Inc.)); IMC-11F8, 완전 인간, EGFR-표적화된 항체(임클론); II형 돌연변이체 EGFR에 결합되는 항체(미국특허 제5,212,290호); 미국특허 제5,891,996호에 기재된 바와 같은 EGFR에 결합되는 인간화된 및 키메라 항체; 및 EGFR에 결합되는 인간 항체, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙(WO98/50433, 앱제닉스(Abgenix)/암젠(Amgen)); EMD 55900(Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EGFR 결합에 대해 EGF와 TGF 알파와 경쟁하는 EGFR로 향하는 EMD7200(마투주맙) 인간화된 EGFR 항체(EMD/Merck); 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR(GenMab); E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6. 3 및 E7.6. 3으로서 공지되고, 미국특허 제6,235,883호에 기재되어 있는 바와 같은 완전 인간 항체; MDX-447(Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806(Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))를 포함한다. 항-EGFR 항체는 세포독성제와 컨쥬게이션될 수 있고, 따라서 면역컨쥬게이트를 만든다(예를 들어, 문헌[EP659,439A2, Merck Patent GmbH] 참조). EGFR 길항물질은 미국특허 제5,616,582호, 제5,457,105호, 제5,475,001호, 제5,654,307호, 제5,679,683호, 제6,084,095호, 제6,265,410호, 제6,455,534호, 제6,521,620호, 제6,596,726호, 제6,713,484호, 제5,770,599호, 제6,140,332호, 제5,866,572호, 제6,399,602호, 제6,344,459호, 제6,602,863호, 제6,391,874호, 제6,344,455호, 제5,760,041호, 제6,002,008호 및 제5,747,498호뿐만 아니라 다음의 PCT 공개: WO98/14451호, WO98/50038호, WO99/09016호 및 WO99/24037호에 기재되어 있는 화합물과 같은 소분자를 포함한다. 특정 소분자 EGFR 길항물질은 OSI-774(CP-358774, 애를로티닙, TARCEVA(등록상표) 제넨테크(Genentech)/OSI 파마슈티칼스(Pharmaceuticals)); PD 183805(CI 1033, 2-프로펜아마이드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴리닐)프로포시]-6-퀴나졸리닐]-, 다이하이드로클로라이드, 화이자 인코포레이티드(Pfizer Inc.)); ZD1839, 게파티닙(IRESSA(등록상표)) 4-(3'-클로로-4'-플루오로나닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로포시)퀴나졸린, 아스트라제네카(AstraZeneca); ZM 105180((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, 제네카(Zeneca)); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-다이아민, 베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)); PKI-166((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785(N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-뷰틴아마이드); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-사이아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(다이메틸아미노)-2-뷰텐아마이드)(와이어스(Wyeth)); AG1478(수겐(Sugen)); 및 AG1571(SU 5271; 수겐)을 포함한다.

[0097] "HER 항체"는 HER 수용체에 결합되는 항체이다. 선택적으로, HER 항체는 HER 활성화 또는 작용을 추가로 방해한다. 특정 HER2 항체는 퍼투주맙 및 트라스투주맙을 포함한다. 특정 EGFR 항체의 예는 세특시맙 및 파니투무맙을

포함한다. HER 항체와 관련된 특허 공개는 미국특허 제5,677,171호, 미국특허 제5,720,937호, 미국특허 제5,720,954호, 미국특허 제5,725,856호, 미국특허 제5,770,195호, 미국특허 제5,772,997호, 미국특허 제6,165,464호, 미국특허 제6,387,371호, 미국특허 제6,399,063호, 미국특허 제2002/019221 IA1호, 미국특허 제6,015,567호, 미국특허 제6,333,169, 미국특허 제4,968,603호, 미국특허 제5,821,337호, 미국특허 제6,054,297호, 미국특허 제6,407,213호, 미국특허 제6,719,971호, 미국특허 제6,800,738, 미국특허 제2004/0236078A1호, 미국특허 제5,648,237호, 미국특허 제6,267,958호, 미국특허 제6,685,940호, 미국특허 제6,821,515, WO98/17797호, 미국특허 제6,333,398호, 미국특허 제6,797,814호, 미국특허 제6,339,142호, 미국특허 제6,417,335호, 미국특허 제6,489,447, WO99/31140호, 미국특허 제2003/0147884A1호, 미국특허 제2003/0170234A1호, 미국특허 제2005/0002928A1호, 미국특허 제6,573,043, 미국특허 제2003/0152987A1호, WO99/48527, 미국특허 제2002/0141993A1호, WO01/00245호, 미국특허 제2003/0086924, 미국특허 제2004/0013667A1호, WO00/69460, WO01/00238호, WO01/15730호, 미국특허 제6,627,196B1호, 미국특허 제6,632,979B1, WO01/00244, 미국특허 제2002/0090662A1호, WO01/89566호, 미국특허 제2002/0064785, 미국특허 제2003/0134344, WO 04/24866, 미국특허 제2004/0082047호, 미국특허 제2003/0175845A1호, WO03/087131호, 미국특허 제2003/0228663호, WO2004/008099A2, 미국특허 제2004/0106161호, WO2004/048525호, 미국특허 제2004/0258685A1호, 미국특허 제5,985,553호, 미국특허 제5,747,261호, 미국특허 제4,935,341호, 미국특허 제5,401,638호, 미국특허 제5,604,107, WO 87/07646호, WO 89/10412호, WO 91/05264호, EP 412,116 B1호, EP 494,135B1호, 미국특허 제5,824,311호, EP 444,181B1호, EP 1,006,194 A2호, 미국특허 제2002/0155527A1호, WO 91/02062호, 미국특허 제5,571,894호, 미국특허 제5,939,531호, EP 502,812B1호, WO 93/03741, EP 554,441 B1호, 유럽특허 제656,367 A1호, 미국특허 제5,288,477호, 미국특허 제5,514,554호, 미국특허 제5,587,458, WO 93/12220, WO 93/16185호, 미국특허 제5,877,305호, WO 93/21319, WO 93/21232호, 미국특허 제5,856,089호, WO 94/22478호, 미국특허 제5,910,486호, 미국특허 제6,028,059호, WO 96/07321호, 미국특허 제5,804,396호, 미국특허 제5,846,749, EP 711,565호, WO 96/16673호, 미국특허 제5,783,404호, 미국특허 제5,977,322호, 미국특허 제6,512,097호, WO 97/00271호, 미국특허 제6,270,765호, 미국특허 제6,395,272호, 미국특허 제5,837,243호, WO 96/40789호, 미국특허 제5,783,186호, 미국특허 제6,458,356호, WO 97/20858, WO 97/38731호, 미국특허 제6,214,388호, 미국특허 제5,925,519호, WO 98/02463호, 미국특허 제5,922,845호, WO 98/18489호, WO 98/33914호, 미국특허 제5,994,071호, WO 98/45479호, 미국특허 제6,358,682 B1호, 미국특허 제2003/0059790, WO 99/55367, WO 01/20033호, 미국특허 제2002/0076695 A1호, WO 00/78347호, WO 01/09187호, WO 01/21192호, WO 01/32155호, WO 01/53354호, WO 01/56604호, WO 01/76630, WO02/05791호, WO 02/11677호, 미국특허 제6,582,919호, 미국특허 제2002/0192652A1호, 미국특허 제2003/0211530A1호, WO 02/44413호, 미국특허 제2002/0142328호, 미국특허 제6,602,670 B2호, WO 02/45653호, WO 02/055106호, 미국특허 제2003/0152572호, 미국특허 제2003/0165840호, WO 02/087619호, WO 03/006509호, WO03/012072호, WO 03/028638호, 미국특허 제2003/0068318호, WO 03/041736호, 유럽특허 제1,357,132호, 미국특허 제2003/0202973호, 미국특허 제2004/0138160호, 미국특허 제5,705,157호, 미국특허 제6,123,939호, 유럽특허 제616,812 B1호, 미국특허 제2003/0103973호, 미국특허 제2003/0108545호, 미국특허 제6,403,630 B1호, WO 00/61145호, WO 00/61185호, 미국특허 제6,333,348 B1, WO 01/05425, WO 01/64246, 미국특허 제2003/0022918호, 미국특허 제2002/0051785 A1호, 미국특허 제6,767,541호, WO 01/76586호, 미국특허 제2003/0144252호, WO 01/87336호, 미국특허 제2002/0031515 A1호, WO 01/87334호, WO 02/05791호, WO 02/09754호, 미국특허 제2003/0157097호, 미국특허 제2002/0076408호, WO 02/055106호, WO 02/070008호, WO 02/089842호 WO 11/076683호 및 WO 03/86467호를 포함한다.

[0098] "HER 활성화"는 임의의 하나 이상의 HER 수용체의 활성화 또는 인산화를 지칭한다. 일반적으로, HER 활성화는 신호 도입을 초래한다(예를 들어, HER 수용체 또는 기질 폴리펩타이드에서 티로신 잔기를 인산화하는 HER 수용체의 세포내 키나제 도메인에 의해 야기되됨). HER 활성화는 관심 대상의 HER 수용체를 포함하는 HER 이합체에 결합되는 HER 리간드 결합에 의해 매개될 수 있다. HER 이합체에 대한 HER 리간드 결합은 이합체 내 HER 수용체 중 하나 이상의 키나제 도메인을 활성화 할 수 있고, 이에 의해 HER 수용체 내 티로신 잔기의 인산화 및/또는 추가적인 폴리펩타이드(들), 예컨대 Akt 또는 MAPK 세포내 키나제 내 티로신 잔기의 인산화를 초래한다.

[0099] "인산화"는 HER 수용체와 같은 단백질 또는 이의 기질에 하나 이상의 포스페이트기(들)의 첨가를 지칭한다.

[0100] HER2 상의 "이형이합체의 결합 부위"는 이합체의 형성 시 EGFR, HER3 또는 HER4의 세포밖 도메인 내 영역과 접촉되거나 또는 접속되는 HER2의 세포밖 도메인 내 영역을 지칭한다. 영역은 HER2의 도메인 II에서 발견된다. 문헌[Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004)].

[0101] HER2의 "이형이합체 결합 부위에 결합되는" HER2 항체는 도메인 II 내 잔기에 결합되고(선택적으로 또한 HER2

세포밖 도메인, 예컨대 도메인 I 및 III의 도메인의 다른 것에서 잔기에 결합됨), HER2-EGFR, HER2-HER3 또는 HER2-HER4 이형이합체의 형성을 적어도 일정한 정도로 입체적으로 방해할 수 있다. 문헌[Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004)]은 RCSB 단백질 데이터 뱅크(ID 코드 IS78)에 기탁된 HER2-퍼투주맙 결합 구조를 특성규명하며, HER2의 이형이합체 결합 부위에 결합되는 예시적인 항체를 예시한다. HER2의 "도메인 II에 결합되는" 항체는 도메인 II 내 잔기 및 선택적으로 도메인 I 및 III과 같은 HER2의 다른 도메인 내 잔기에 결합된다.

[0102] 본 명세서에 개시된 다양한 항체를 기재하기 위해 사용될 때 "단리된"은 발현된 세포 또는 세포배양물로부터 확인되고, 분리되며/되거나 회수된 항체를 의미한다. 그것의 천연 환경의 오염 성분은 폴리펩타이드에 대한 진단적 또는 치료적 용도를 전형적으로 방해하고, 효소, 호르몬 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있는 재료이다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 (1) 스피닝 컵 시퀴네이터의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (2) 쿠마씨 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 사용하여 비활원 또는 활원 조건 하에 SDS-PAGE에 의한 균질성에 대해 정제될 것이다. 단리된 항체는 재조합 세포 내에서 인시추 항체를 포함하는데, 폴리펩타이드 천연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 보통, 그러나, 단리된 폴리펩타이드는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0103] "ErbB3 암 검출제"는 ERBB3 핵산 서열 또는 아미노산 서열 내에서 ErbB3 암과 관련된 돌연변이를 검출할 수 있는 작용제를 지칭한다. 전형적으로, 검출제는 ERBB3 서열에 특이적으로 결합할 수 있는 시약을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 시약은 ERBB3 핵산 서열 내 ErbB3 돌연변이에 특이적으로 결합될 수 있다. 일 실시형태에서, 검출제는 ERBB3 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1 또는 3)에 대해 특이적으로 혼성화될 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 돌연변이를 포함하는 ErbB3 서열에 특이적으로 혼성화되는 핵산 서열을 포함하는 프로브이다. 다른 실시형태에서, 검출제는 ERBB3 아미노산 서열에 특이적으로 결합할 수 있는 시약을 포함한다. 다른 실시형태에서, 아미노산 서열은 본 명세서에 기재된 바와 같은 돌연변이를 포함한다. 검출제는 표지를 추가로 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, ErbB3 암 검출제는 ErbB3 위장암 검출제이다.

#### ErbB3 체세포 돌연변이

[0104] 일 양태에서, 본 발명은 피험체로부터의 샘플 내 암과 관련된 ErbB3 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 방법뿐만 아니라 피험체로부터의 샘플 내 이들 체세포 돌연변이 중 하나 이상의 존재 또는 부재를 검출함으로써 암을 진단하고 예후하는 방법을 제공하되, 체세포 돌연변이의 존재는 피험체가 암을 가진다는 것을 나타낸다. 암 위험과 관련된 ErbB3 체세포 돌연변이를 게놈 와이드 결합 연구, 변형제 스크리닝 및 가족 기반 스크리닝을 포함하는 전략을 사용하여 확인하였다.

[0105] 본 발명의 방법에서 사용을 위한 체세포 돌연변이 또는 변이는 ErbB3 내 변이, 또는 이 단백질을 암호화하는 유전자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 체세포 돌연변이는 유전자(또는 그것의 조절 영역)를 암호화하는 게놈 DNA에 있다. 다양한 실시형태에서, 체세포 돌연변이는 ErbB3에 대해 암호화하는 핵산(서열번호 1; 등록번호 NM\_001982) 내 치환, 삽입 또는 결실이다. 실시형태에서, 변이는 ErbB3의 아미노산 서열(서열번호 2; 등록번호 NP\_001973) 내 M60, G69, M91, V104, Y111, R135, R193, A232, P262, Q281, G284, V295, Q298, G325, T389, R453, M406, V438, D492, K498, V714, Q809, S846, E928, S1046, R1089, T1164 및 D1194 중 하나 이상에서 아미노산 치환을 초래하는 돌연변이이다. 일 실시형태에서, 치환은 M60K, G69R, M91I, V104L, V104M, Y111C, R135L, R193\*, A232V, P262S, P262H, Q281H, G284R, V295A, Q298\*, G325R, T389K, M406K, V438I, R453H, D492H, K498I, V714M, Q809R, S846I, E928G, S1046N, R1089W, T1164A 및 D1194E(\*는 정지 코돈을 표시함) 중 적어도 하나이다. 다양한 실시형태에서, 적어도 하나의 변이는 ErbB3에서 아미노산 치환, 삽입, 절단 또는 결실이다. 일부 실시형태에서, 변이는 아미노산 치환이다.

#### ErbB3 돌연변이의 확인

[0106] 본 발명의 중요한 양태에서, ErbB3 아미노산 잔기의 클러스터는 돌연변이 호발부위로서 확인되었다. 특히, 도메인 I(서열번호 2의 위치 1 내지 213)과 II(서열번호 2의 위치 214 내지 284) 사이의 계면에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 ErbB3는 ErbB3 암을 표시한다는 것을 발견하였다. 특히, 체세포 돌연변이의 주목할 만한 세포밖 도메인(ECD) 클러스터가 적어도 ErbB3 아미노산 잔기 104, 232 및 284에 의해 결정되는 도메인 I/II 계면에서 발견되었다. 일 실시형태에서, 도메인은 아미노산 잔기 60에 의해 추가로 결정된다. 다른 실시형태에서, 체세포 돌연변이의 클러스터는 L 또는 M에 대해 V104; V에 대해 A232; 및 R에 대해 G284를 포함한다. 일 다른 실시형태에서, 클러스터는 K에 대해 M60을 추가로 포함한다.

- [0109] 일 양태에서, 본 발명은 인간 ErbB3의 도메인 II와 III 사이의 아미노산 위치 104, 232 및 284에 의해 결정되는, 계면에서 아미노산의 존재 또는 부재를 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 검출하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 피험체에서 위장암의 존재를 결정하는 방법을 제공한다. 계면은 위치 60에 의해 추가로 결정될 수 있다.
- [0110] 체세포 돌연변이의 검출
- [0111] 본 명세서에 기재된 검출 방법 중 어떤 것에서 사용되는 바와 같은 핵산은 게놈 DNA; 게놈 DNA로부터 전사된 RNA; 또는 RNA로부터 만들어진 cDNA일 수 있다. 핵산은 척추동물, 예를 들어 포유류로부터 유래될 수 있다. 핵산은 그것이 해당 공급원으로부터 직접적으로 얻어지거나 또는 그것이 해당 공급원에서 발견된 핵산의 복제물이라면, 특정 공급원"으로부터 유래되는" 것으로 언급된다.
- [0112] 핵산은 핵산의 복제물, 예를 들어 증폭으로부터 초래된 복제물을 포함한다. 증폭은 특정 예에서, 예를 들어 변이를 검출하기 위한 재료의 원하는 양을 얻는데 바람직할 수 있다. 그 다음에 앰플리콘에 이하에 기재되는 것과 같은 변이 검출 방법이 실시되어 변이가 앰플리콘에 존재하는지 여부를 결정할 수 있다.
- [0113] 체세포 돌연변이 또는 변이는 당업계에 공지된 특정 방법에 의해 검출될 수 있다. 이러한 방법은 DNA 시퀀싱; 체세포 돌연변이-특이적 뉴클레오타이드 혼입 분석 및 체세포 돌연변이-특이적 프라이머 연장 분석(예를 들어, 체세포 돌연변이-특이적 PCR, 체세포 돌연변이-특이적 결찰 연쇄 반응(LCR) 및 캡-LCR)을 포함하는 프라이머 연장 분석; 돌연변이-특이적 올리고뉴클레오타이드 혼성화 분석(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드 결찰 분석); 절단 보호 분석, 이때 절단 작용제로부터의 보호는 핵산 듀플렉스에서 미스매칭된 염기를 검출하는데 사용됨; MutS 단백질 결합 분석; 변이체와 야생형 핵산 분자의 이동성을 비교하는 전기영동 분석; 변성 구배 젤 전기영동(DGGE, 예를 들어 문헌[Myers et al. (1985) Nature 313:495]에서와 같음); 미스매칭된 염기쌍에서 RNase 절단의 분석; 헤테로듀플렉스 DNA의 화학적 또는 효소적 절단 분석; 질량 분석법(예를 들어,, MALDI-TOF); 유전적 비트 분석(genetic bit analysis: GBA); 5' 뉴클레아제 분석(예를 들어, TaqMan(상표명)); 및 분자 비콘을 사용하는 분석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정의 이들 방법은 이하에서 더욱 상세하게 논의된다.
- [0114] 표적 핵산 내 변이의 검출은 당업계에 잘 공지된 기법을 사용하는 문자 클로닝 및 표적 핵산의 시퀀싱에 의해 달성될 수 있다. 대안적으, 증폭 기법, 예컨대 폴리머라제 연쇄반응(PCR)은 종양 조직으로부터의 게놈 DNA 제조로부터 직접적으로 표적 핵산 서열을 증폭시키는데 사용될 수 있다. 그 다음에 증폭된 서열의 핵산 서열 및 그 것으로부터 확인된 변이가 결정될 수 있다. 증폭 기법은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 예를 들어 폴리머라제 연쇄반응은 문헌[Saiki et al., Science 239:487, 1988]; 미국특허 제 4,683,203호 및 제4,683,195호에 기재되어 있다.
- [0115] 당업계에 공지된 리가제 연쇄반응은 또한 표적 핵산 서열을 증폭시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Wu et al., Genomics 4:560-569 (1989)] 참조. 게다가, 대립유전자 특이적 PCR로서 공지된 기법은 또한 체세포 돌연변이(예를 들어, 치환)을 검출하기 위해 변형되고 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Ruano and Kidd (1989) Nucleic Acids Research 17:8392; McClay et al. (2002) Analytical Biochem. 301:200-206] 참조. 본 기법의 특정 실시형태에서, 돌연변이-특이적 프라이머가 사용되되, 프라이머의 3' 말단 뉴클레오타이드는 표적 핵산 내 특정 변이에 대해 상보적이다(즉, 특이적으로 염기 짹짓기 할 수 있음). 특정 변이가 존재하지 않는다면, 증폭 산물은 관찰되지 않는다. 증폭 불용 돌연변이 시스템(Amplification Refractory Mutation System: ARMS)이 또한 변이(예를 들어, 치환)를 검출하기 위해 사용될 수 있다. ARMS는, 예를 들어 유럽 특허 출원 공개 제0332435호에서, 및 문헌[Newton et al., Nucleic Acids Research, 17:7, 1989]에서 기재되어 있다.
- [0116] 변이(예를 들어, 치환)를 검출하는데 유용한 다른 방법은 (1) 돌연변이-특이적 뉴클레오타이드 혼입 분석, 예컨대 단일 염기 연장 분석(예를 들어, 문헌[Chen et al. (2000) Genome Res. 10:549-557; Fan et al. (2000) Genome Res. 10:853-860; Pastinen et al. (1997) Genome Res. 7:606-614; 및 Ye et al. (2001) Hum. Mut. 17:305-316] 참조); (2) 돌연변이-특이적 프라이머 연장 분석(예를 들어, 문헌[Ye et al. (2001) Hum. Mut. 17:305-316; 및 Shen et al. Genetic Engineering News, vol. 23, Mar. 15, 2003] 참조), 대립유전자 특이적 PCR을 포함함; (3) 5' 뉴클레아제 분석(예를 들어, 문헌[De La Vega et al. (2002) BioTechniques 32:S48-S54(TaqMan.RTM. 분석을 기재함); Ranade et al. (2001) Genome Res. 11:1262-1268; 및 Shi (2001) Clin. Chem. 47:164-172]); (4) 분자 비콘을 사용하는 분석(예를 들어, 문헌[Tyagi et al. (1998) Nature Biotech. 16:49-53; 및 Mhlanga et al. (2001) Methods 25:463-71] 참조); 및 (5) 올리고뉴클레오타이드 결찰 분석(예를 들어, 문헌[Grossman et al. (1994) Nuc. Acids Res. 22:4527-4534]; 미국 특허출원 공개 제2003/0119004 A1호; PCT 국제특허출원 제WO 01/92579 A2호; 및 미국특허 제6,027,889호)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는

다.

[0117] 변이는 또한 미스매치 검출 방법에 의해 검출될 수 있다. 미스매치는 100% 상보적이 아닌 혼성화된 핵산 듀플렉스이다. 전체 상보성의 결여는 결실, 삽입, 역위 또는 치환에 기인할 수 있다. 미스매치 검출 방법의 일 예는, 예를 들어 문헌[Faham et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:14717-14722 (2005) 및 Faham et al., Hum. Mol. Genet. 10:1657-1664 (2001)]에 기재되어 있는 바와 같은 미스매치 회복 검출(Mismatch Repair Detection: MRD)이다. 미스매치 절단 기법의 다른 예는 문헌[Winter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:7575, 1985, 및 Myers et al., Science 230:1242, 1985]에서 상세하게 기재되어 있는 RNase 보호 방법이다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 인간 암생형 표적 핵산에 상보적인 표지된 리보프로브의 사용을 수반할 수 있다. 조직 샘플로부터 유래된 리보프로브 및 표적 핵산은 함께 어닐링(혼성화)되고, 후속적으로 듀플렉스 RNA 구조에서 검출가능한 효소 RNase에 의해 분해된다. 미스매치가 RNase A에 의해 검출된다면, 이는 미스매치 부위에서 절단된다. 따라서, 어닐링된 RNA 제제가 전기영동 겔 매트릭스 상에서 분리될 때, 미스매치가 검출되고 RNase A에 의해 절단된다면, 리보프로브 및 mRNA 또는 DNA에 대한 전장 듀플렉스 RNA보다 더 작은 RNA 산물이 보일 것이다. 리보프로브는 표적 핵산의 전장을 필요로 하지 않지만, 표적 핵산의 일부는 필요로 할 수 있는데, 단 변이를 가지는 것으로 의심되는 위치를 포함한다.

[0118] 유사한 방식에서, DNA 프로브는, 예를 들어 효소적 또는 화학적 절단을 통해 미스매치를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Cotton et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:4397, 1988; 및 Shenk et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72:989, 1975] 참조. 대안적으로, 미스매치는 매칭된 듀플렉스에 대해 미스매치된 듀플렉스의 전기영동 이동성에서의 이동에 의해 검출될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Cariello, Human Genetics, 42:726, 1988] 참조. 리보프로브 또는 DNA 프로브 중 하나에 의해, 변이를 포함하는 것으로 의심되는 표적 핵산은 혼성화 전에 증폭될 수 있다. 표적 핵산 내 변화는 또한, 특히 변화가 중대한 재배열, 예컨대 결실 및 삽입이라면, 사우던 혼성화를 사용하여 검출될 수 있다.

[0119] 표적 핵산 또는 주위의 마커 유전자에 대한 제한효소 단편 길이 다형성(Restriction fragment length polymorphism: RFLP) 프로브는 변이, 예를 들어 삽입 또는 결실을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 삽입 및 결실은 또한 표적 핵산의 클로닝, 시퀀싱 및 증폭에 의해 검출될 수 있다. 단일 가닥 구조 다형성(Single stranded conformation polymorphism: SSCP) 분석은 또한 대립유전자의 염기 변화 변이체를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Orita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2766-2770, 1989, 및 Genomics, 5:874-879, 1989] 참조. SSCP는 ErbB3 체세포 돌연변이의 검출을 위해 변형될 수 있다. SSCP는 단일 가닥 PCR 산물의 전기 영동적 이동 내 변경에 의해 염기 차이를 확인한다. 단일 가닥 PCR 산물은 이중 가닥 PCR 산물을 가열하거나 또는 달리 변성시킴으로써 만들어질 수 있다. 단일 가닥 핵산은 염기 서열에 부분적으로 의존하여 재풀딩되거나 2차 구조를 형성할 수 있다. 단일 가닥 증폭 산물의 상이한 전기영동적 이동성은 SNP 위치에서 염기 서열 차이와 관련된다. 변성 구배 겔 전기영동(Denaturing gradient gel electrophoresis: DGGE)은 상이한 서열 의존적 안정성 및 다형성 DNA에서 고유한 용융 특성 및 변성 구배 겔 내 전기영동적 이동 패턴에서 대응되는 차이에 기반하여 SNP 대립유전자를 구별한다.

[0120] 체세포 돌연변이 또는 변이는 마이크로어레이의 사용에 의해 검출될 수 있다. 마이크로어레이에는 높은 염격 조건 하에, 예를 들어 cDNA 또는 cRNA 샘플과 혼성화되는 배열된 일련의 수천개의 핵산 프로브를 전형적으로 사용하는 멀티플렉스 기법이다. 프로브 표적 혼성화는 형광단-, 은- 또는 화학발광 표지된 표적의 검출에 의해 전형적으로 검출되고 정량화되어 표적 내 핵산 서열의 상대적 존재도를 결정한다. 전형적으로 마이크로어레이에서, 프로브는(예폭시-실란, 아미노-실란, 리신, 폴리아크릴아마이드 또는 기타를 통해)화학적 매트릭스에 대해 공유결합에 의해 고체 표면에 부착된다. 고체 표면은, 예를 들어 유리, 실리콘 칩 또는 현미경 비드이다. 예를 들어 애피메트릭스 인코포레이티드(Affymetrix, Inc.) 및 일루미나 인코포레이티드(Illumina, Inc.)에 의해 제조되는 것을 포함하는, 다양한 마이크로어레이가 상업적으로 입수 가능하다.

[0121] 체세포 돌연변이의 검출을 위한 다른 방법은 질량분석법에 기반한다. 질량분석법은 DNA의 4개의 뉴클레오타이드의 각각의 독특한 질량을 이용한다. 잠재적인 돌연변이-함유 ErbB3 핵산은 체세포 돌연변이를 갖는 핵산의 질량 차이를 측정함으로써 질량 분석법에 의해 분명하게 분석될 수 있다. MALDI-TOF(매트릭스 보조 레이저 탈착 이온화-비행시간) 질량 분석법 기법은 체세포 돌연변이를 함유하는 그러한 핵산 분자량의 극도로 정확한 결정에 유용하다. 핵산 분석에 대한 수많은 접근은 질량 분석법을 기반으로 개발되었다. 예시적인 질량분석법 기반 방법은 또한 전통적인 겔기반 형태 및 마이크로어레이와 같은 다른 접근과 조합되어 이용될 수 있는 프라이머 연장 분석을 포함한다.

- [0122] 서열-특이적 리보자임(미국특허 제5,498,531호)은 리보자임 절단 부위의 발생 또는 손실에 기반하여 체세포 돌연변이를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 완전히 매칭된 서열은 뉴클레아제 절단 분해 분석에 의해 또는 용융온도의 차이에 의해 미스매칭된 서열과 구별될 수 있다. 돌연변이가 제한 효소 절단 부위에 영향을 미친다면, 돌연변이는 제한 효소 분해 패턴 내 변경 및 겔 전기영동에 의해 결정되는 핵산 단편 길이에서 대응되는 변화에 의해 확인될 수 있다.
- [0123] 본 발명의 다른 실시형태에서, 단백질 기반 검출 기법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 유전적 변이를 갖는 유전자에 의해 암호화된 변이체 단백질을 검출하는데 사용된다. 단백질의 변이체 형태의 존재 결정은 당업계에 공지된 임의의 적합한 기법, 예를 들어 전기영동(예를 들어, 변성 또는 비변성 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동, 2-차원 겔 전기영동, 모세관 전기영동 및 등전기초점화), 크로마토그래피(예를 들어, 크기 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 양이온 교환 HPLC), 및 질량 분석법(예를 들어, MALDI-TOF 질량 분석법, 전기분무 이온화(electrospray ionization: ESI) 질량 분석법, 및 텐덤 질량 분석법)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Ahrer and Jungabauer (2006) J. Chromatog. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 841: 110-122; 및 Wada (2002) J. Chromatog. B. 781: 291-301] 참조). 적합한 기법은 검출되는 변이체 특성에 부분적으로 기반하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 치환된 아미노산이 본래의 아미노산과 상이한 전하를 가지는 경우 아미노산 치환을 야기하는 변이는 등전점 전기영동에 의해 검출될 수 있다. 고전압에서 pH 구배를 갖는 겔을 통한 폴리펩타이드의 등전점 전기영동은 그것의 pI에 의해 단백질을 분리시킨다. pH 구배 겔은 야생형 단백질을 함유하는 동시 실행 겔과 비교될 수 있다. 변이가 새로운 단백질 절단 부위를 초래하는 경우에 또는 기존 것이 없어지는 경우에, 샘플에 단백질 분해가 실시된 후 적절한 전기영동, 크로마토그래피 또는 질량분석법 기법을 사용하여 펩타이드 맵핑될 수 있다. 변이의 존재는 또한 에드만(Edman) 분해 또는 특정 형태의 질량 분광학과 같은 단백질 시퀀싱 기법을 사용하여 검출될 수 있다.
- [0124] 이들 기법의 조합을 사용하는 당업계에 공지된 방법이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, HPLC-현미경 텐덤 질량 분석법 기법에서, 단백질 분해는 단백질 상에서 수행되고, 얻어진 펩타이드 혼합물을 역상 크로마토그래피 분리에 의해 분리된다. 그 다음에 텐덤 질량 분석법이 수행되며, 그것으로부터 수집된 데이터가 분석된다(Gatlin et al. (2000) Anal. Chem., 72:757-763). 다른 예에서, 미변성 겔 전기영동은 MALDI 질량 분석법과 조합된다(Mathew et al. (2011) Anal. Biochem. 416: 135-137).
- [0125] 일부 실시형태에서, 단백질은 단백질에 특이적으로 결합되는 항체 또는 펩타이드와 같은 시약을 사용하여 샘플로부터 단리될 수 있고, 그 다음에 상기 개시된 기법 중 어떤 것을 사용하여 유전적 변이의 존재 또는 부재를 결정하도록 추가로 분석될 수 있다.
- [0126] 대안적으로, 샘플 내 변이체 단백질의 존재는 본 발명에 따른 유전적 변이를 갖는 단백질에 특이적인 항체, 즉 변이를 갖는 단백질에 특이적으로 결합하지만, 변이가 없는 단백질 형태에 특이적으로 결합하지 않는 항체에 기반한 면역친화도 분석에 의해 검출될 수 있다. 이러한 항체는 당업계에 공지된 임의의 적합한 기법에 의해 생성될 수 있다. 항체는 용액 샘플로부터 특이적 단백질을 면역침전시키기 위해, 예를 들어 폴리아크릴아마이드 겔에 의해 분리되는 단백질을 면역불특异性로 사용될 수 있다. 조직 또는 세포에서 특이적 단백질 변이체를 검출하는데 면역세포화학적 방법이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 방사면역분석(RIA), 면역방사계측분석(IRMA) 및 단클론성 또는 다클론성 항체를 사용하는 샌드위치 분석을 포함하는 면역효소적 분석(IEMA)을 포함하는, 다른 잘 공지된 항체기반 기법이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국특허 제4,376,110호 및 제4,486,530호 참조.
- [0127] 유전적 마커의 확인
- [0128] 체세포 돌연변이와 생식계열 돌연변이 사이의 관계가 암에 조사되었다(예를 들어, 문헌[Zauber et al. J. Pathol. 2003 Feb;199(2):146-51] 참조). 본 명세서에 개시된 ErbB3 체세포 돌연변이는 암의 발생과 관련된 유전적 마커를 확인하는데 유용하다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 체세포 돌연변이는 생식계열 내 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP) 및 연관불균형인 어떤 추가적인 SNP를 확인하는데 사용될 수 있다. 사실, 암과 관련된 제1 SNP에 의한 연관불균형에서 어떤 추가적인 SNP는 암과 관련될 것이다. 일단, 주어진 SNP와 암 사이의 관련이 입증되면, 암과 관련된 추가적인 SNP의 발견은 이 특정 영역에서 SNP의 밀도를 증가시키는데 큰 관심을 가질 수 있다.
- [0129] 추가적인 SNP를 확인하고 연관불균형을 수행하기 위한 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어 본 명세서에 개시된 SNP에 의한 연관불균형에서 추가적인 SNP의 식별은 (a) 다수의 개체로부터 제1 SNP를 포함하거나 또는 둘러싸는 게놈 영역으로부터의 단편을 증폭시키는 단계; (b) 상기 제1 SNP를 은닉하거나 또는 둘러싸는 게놈

영역에서 제2 SNP를 확인하는 단계; (c) 상기 제1 SNP와 제2 SNP 사이의 연관불균형 분석을 수행하는 단계; 및 (d) 상기 제1 마커에 의한 연관불균형에서와 같이 상기 제2 SNP를 선택하는 단계를 수반할 수 있다. 이 방법은 단계 (a)에 선행하는 특정 단계, 예컨대 다수의 개체로부터 체세포 돌연변이를 포함하거나 또는 둘러싸는 게놈 영역으로부터 단편을 증식시키는 단계, 및 상기 체세포 돌연변이를 은닉하거나 또는 둘러싸는 게놈 영역에서 SNP를 확인하는 단계를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0130] ErbB3 암 검출체

[0131] 일 양태에서, 본 발명은 ErbB3 암 검출체를 제공한다. 일 실시형태에서, 검출체는 도 39에서 나타낸 ErbB3 서열에 특이적으로 결합할 수 있는 시약을 포함한다(서열번호 2의 아미노산 서열 또는 서열번호 3의 핵산 서열). 다른 실시형태에서, 검출체는 도 2(서열번호 1) 또는 도 39(서열번호 3)에 나타낸 ERBB3 핵산 서열에 특이적으로 혼성화될 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 도 39(서열번호 3)에 나타낸 돌연변이를 포함하는 ErbB3 핵산 서열에 특이적으로 혼성화되는 핵산 서열을 포함한다.

[0132] 다른 양태에서, ErbB3 암 검출체는 특정 화학식을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 식은 하기와 같다:



[0133] 상기 식에서

[0134] X는 임의의 핵산이고, a는 약 0 내지 약 250이며(즉, 5' 방향에서);

[0135] Y는 ErbB3 돌연변이 코돈을 나타내고;

[0136] Z는 임의의 핵산이고, b는 약 0 내지 약 250이다(즉, 3' 방향에서).

[0137] 다른 실시형태에서, a 또는 b는 5'(a라면) 또는 3'(b라면) 방향에서 약 250 이하이다. 일부 실시형태에서, a 또는 b는 약 0 내지 약 250이고, a 또는 b는 약 0 내지 약 245, 약 0 내지 약 240, 약 0 내지 약 230, 약 0 내지 약 220, 약 0 내지 약 210, 약 0 내지 약 200, 약 0 내지 약 190, 약 0 내지 약 180, 약 0 내지 약 170, 약 0 내지 약 160, 약 0 내지 약 150, 약 0 내지 약 140, 약 0 내지 약 130, 약 0 내지 약 120, 약 0 내지 약 110, 약 0 내지 약 100, 약 0 내지 약 90, 약 0 내지 약 80, 약 0 내지 약 70, 약 0 내지 약 60, 약 0 내지 약 50, 약 0 내지 약 45, 약 0 내지 약 40, 약 0 내지 약 35, 약 0 내지 약 30, 약 0 내지 약 25, 약 0 내지 약 20, 약 0 내지 약 15, 약 0 내지 약 10, 또는 약 0 내지 약 5이다.

[0138] 일 다른 실시형태에서, a 또는 b는 약 35이하이다. 일부 실시형태에서, a 또는 b는 약 0 내지 약 35, 약 0 내지 약 34, 약 0 내지 약 33, 약 0 내지 약 32, 약 0 내지 약 31, 약 0 내지 약 30, 약 0 내지 약 29, 약 0 내지 약 28, 약 0 내지 약 27, 약 0 내지 약 26, 약 0 내지 약 25, 약 0 내지 약 24, 약 0 내지 약 23, 약 0 내지 약 22, 약 0 내지 약 21, 약 0 내지 약 20, 약 0 내지 약 19, 약 0 내지 약 18, 약 0 내지 약 17, 약 0 내지 약 16, 약 0 내지 약 15, 약 0 내지 약 14, 약 0 내지 약 13, 약 0 내지 약 12, 약 0 내지 약 11, 약 0 내지 약 10, 약 0 내지 약 9, 약 0 내지 약 8, 약 0 내지 약 7, 약 0 내지 약 6, 약 0 내지 약 5, 약 0 내지 약 4, 약 0 내지 약 3, 또는 약 0 내지 약 2이다.

[0139] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 60에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 AAA 및 AAG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암과 관련된 M60K 돌연변이에 대응된다.

[0140] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 104에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 ATG, CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, 및 TTG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장, 위, 난소 및 유방암과 관련된 V104M 또는 V104L 돌연변이에 대응된다.

[0141] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 104에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 ATG, CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, 및 TTG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 V104L 돌연변이에 대응된다.

[0142] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 111에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 TGT 및 TGC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 Y111C 돌연변이에 대응된다.

[0143] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 135에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 CTT, CTC, CTA, CTG, TTA 및 TTG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 R135L 돌연변이에 대응된다.

- [0144] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 193에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 TAA, TAG 및 TGA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암과 관련된 R193(\*는 정지 코돈임) 돌연변이에 대응된다.
- [0145] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 232에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 GTT, GTC, GTA 및 GTG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 A232V 돌연변이에 대응된다.
- [0146] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 262에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 CAT, CAC, TCT, TCC, TCA, TCG, AGT 및 AGC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암 및/또는 위암과 관련된 P262H 또는 P262S 돌연변이에 대응된다.
- [0147] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 284에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 CGT, CGC, CGA, CGG, AGA 및 AGG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암 또는 폐암(NSCLC 선암종)과 관련된 G284R 돌연변이에 대응된다.
- [0148] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 295에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 GCT, GCC, GCA 및 GCG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암과 관련된 V295A 돌연변이에 대응된다.
- [0149] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 325에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 CGT, CGC, CGA, CGG, AGA 및 AGG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암과 관련된 G325R 돌연변이에 대응된다.
- [0150] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 406에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 ACT, ACC, ACA, ACG, AAA 및 AAG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 M406K 또는 M406T 돌연변이에 대응된다.
- [0151] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 453에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 CAT 및 CAC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 R453H 돌연변이에 대응된다.
- [0152] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 498에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 ATT, ATC 및 ATA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 K498I 돌연변이에 대응된다.
- [0153] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 809에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 CGT, CGC, CGA, CGG, AGA 및 AGG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암과 관련된 Q809R 돌연변이에 대응된다.
- [0154] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 846에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 ATT, ATC 및 ATA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암과 관련된 S846I 돌연변이에 대응된다.
- [0155] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 928에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 GGT, GGC, GGA 및 GGG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 위암 및 유방암과 관련된 E928G 돌연변이에 대응된다.
- [0156] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 1089에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 TGG이다. 이는 위암과 관련된 R1089W 돌연변이에 대응된다.
- [0157] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 1164에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 GCT, GCC, GCA 및 GCG로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 결장암과 관련된 T1164A 돌연변이에 대응된다.
- [0158] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 492에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 CAT 및 CAC로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이는 폐암(NSCLC 선암종)과 관련된 D492H 돌연변이에 대응된다.

- [0159] 일 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 위치 714에서 아미노산을 암호화하는 ErbB3 핵산 서열에 혼성화되며, 여기서 Y는 ATG이다. 이는 폐암(NSCLC 편평세포암종)과 관련된 V714M 돌연변이에 대응된다.
- [0160] 암의 진단, 예후 및 치료
- [0161] 본 발명은 피험체로부터의 샘플에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 암과 관련된 하나 이상의 체세포 돌연변이 또는 변이의 존재를 검출함으로써 피험체에서 암의 진단 또는 예후를 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에서 사용을 위한 체세포 돌연변이 또는 변이는 ErbB3 내 변이, 또는 이 단백질을 암호화하는 유전자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 체세포 돌연변이는 유전자(또는 그것의 조절 영역)를 암호화하는 게놈 DNA에 있다. 다양한 실시형태에서, 체세포 돌연변이는 ErbB3을 암호화하는 유전자에서 치환, 삽입 또는 결실이다. 실시형태에서, 변이는 ErbB3의 아미노산 서열(서열번호 2) 내 M60, G69, M91, V104, Y111, R135, R193, A232, P262, Q281, G284, V295, Q298, G325, T389, M406, V438, R453, D492, K498, V714, Q809, S846, E928, S1046, R1089, T1164 및 D1194 중 하나 이상에서 아미노산 치환을 초래하는 돌연변이이다. 일 실시형태에서, 치환은 ErbB3(서열번호 2)의 아미노산 서열 내 M60K, G69R, M91I, V104L, V104M, Y111C, R135L, R193\*, A232V, P262S, P262H, Q281H, G284R, V295A, Q298\*, G325R, T389K, M406K, V438I, R453H, D492H, K498I, V714M, Q809R, S846I, E928G, S1046N, R1089W, T1164A 및 D1194E(\*는 정지 코돈을 표시함) 중 적어도 하나이다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 결장직장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 ErbB3 암의 존재를 나타낸다.
- [0162] 일 다른 실시형태에서, 변이는 ErbB3(서열번호 2)의 아미노산 서열 내 M60, V104, Y111, R153, R193, A232, P262, V295, G325, M406, R453, D492, K498, V714, Q809, R1089 및 T1164 중 하나 이상에서 아미노산 치환을 초래하는 돌연변이이다. 다른 실시형태에서, 치환은 ErbB3(서열번호 2)의 아미노산 서열 내 M60K, V104M, V104L, Y111C, R153L, R193\*, A232V, P262S, P262H, V295A, G325R, M406K, R453H, D492H, K498I, V714M, Q809R, R1089W 및 D1194E(\*는 정지 코돈을 표시함) 중 적어도 하나이다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 결장직장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 ErbB3 암의 존재를 나타낸다.
- [0163] 일 다른 실시형태에서, 변이는 ErbB3(서열번호 2)의 아미노산 서열 내 V104, Y111, R153, A232, P262, G284, T389, R453, K498 및 Q809 중 하나 이상에서 아미노산 치환을 초래하는 돌연변이이다. 다른 실시형태에서, 치환은 ErbB3(서열번호 2)의 아미노산 서열 내 V104L, V104M, Y111C, R153L, A232V, P262S, P262H, G284R, T389K, R453H, K498I 및 Q809R 중 적어도 하나이다. 일 실시형태에서, ErbB3 돌연변이는 위장암의 존재를 나타낸다. 다른 실시형태에서, 위장암은 위, 결장, 식도, 직장, 맹장 및 결장직장암 중 하나 이상이다.
- [0164] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 M60에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 M60K이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 결장암의 존재를 나타낸다.
- [0165] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 V104에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 V104L 또는 V104M이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암 또는 결장암의 존재를 나타낸다.
- [0166] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 V111에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 V111C이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암의 존재를 나타낸다.
- [0167] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 R135에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 R135L이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암의 존재를 나타낸다.
- [0168] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 R193에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 R193\*이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 결장암의 존재를 나타낸다.
- [0169] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 A232에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 A232V이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암의 존재를 나타낸다.
- [0170] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 P262에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 P262S 또는 P262H이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 결장암 또는 위암의 존재를 나타낸다.
- [0171] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 G284에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 G284R이다. 일 다른 실시형태에서,

돌연변이는 폐암(비소세포 폐(NSCLC) 선암종) 또는 결장암의 존재를 나타낸다.

[0172] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 V295에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 V295A이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 결장암의 존재를 나타낸다.

[0173] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 G325에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 G325R이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 결장암의 존재를 나타낸다.

[0174] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 M406에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 M406K이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암의 존재를 나타낸다.

[0175] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 R453에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 R453H이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암 또는 결장암의 존재를 나타낸다.

[0176] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 K498에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 K498I이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암의 존재를 나타낸다.

[0177] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 D492에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 D492H이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 폐암(비소세포 폐(NSCLC) 선암종)의 존재를 나타낸다.

[0178] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 V714에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 V714M이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 폐암(비소세포 폐(NSCLC) 편평세포암종)의 존재를 나타낸다.

[0179] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 Q809에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 Q809R이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암의 존재를 나타낸다.

[0180] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 S846에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 S846I이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 결장암의 존재를 나타낸다.

[0181] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 R1089에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 R1089W이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 위암의 존재를 나타낸다.

[0182] 일 실시형태에서, ErbB3 치환은 T1164에서이다. 다른 실시형태에서, 치환은 T1164A이다. 일 다른 실시형태에서, 돌연변이는 결장암의 존재를 나타낸다.

[0183] 다양한 실시형태에서, 적어도 하나의 변이는 ErbB3에서 아미노산 치환, 삽입, 절단 또는 결실이다. 일부 실시형태에서, 변이는 아미노산 치환이다. 이를 변형 중 어느 하나 이상은 이하에 기재된 검출, 진단 및 예후 방법 중 어떤 것에서 사용될 수 있다.

[0184] 실시형태에서, 본 발명은 (a) ErbB3 유전자 내 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출할 수 있는 시약과 피험체로부터의 샘플을 접촉시키는 단계; 및 (b) 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 피험체에서 암을 표시하는 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하기 위한 방법을 제공하되, 돌연변이의 존재는 암으로 고통받거나 또는 암이 발생할 위험에 있다는 것을 나타낸다.

[0185] 상기 방법에서 사용을 위한 시약은 올리고뉴클레오타이드, DNA 프로브, RNA 프로브 및 리보자임일 수 있다. 일부 실시형태에서, 시약은 표지된다. 표지는, 예를 들어 방사성동위원소 표지, 형광 표지, 생발광 표지 또는 효소적 표지를 포함할 수 있다. 검출가능한 표지로서 작용할 수 있는 방사성핵종은, 예를 들어 I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212 및 Pd-109을 포함한다.

[0186] 또한 피험체로부터의 생물학적 샘플 내 ErbB3 유전자에서 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 피험체에서 암을 나타내는 체세포 돌연변이를 검출하기 위한 방법이 제공되되, 돌연변이의 존재는 피험체가 암으로 고통받거나 또는 암이 발생할 위험에 있다는 것을 나타낸다. 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 체세포 돌연변이의 존재 검출은 직접적 시퀀싱, 돌연변이-특이적 프로브 혼성화, 돌연변이-특이적 프라이머 연장, 돌연변이-특이적 증폭, 돌연변이-특이적 뉴클레오타이드 혼입, 5' 뉴클레아제 분해, 문자 비콘 분석, 올리고뉴클레오타이드 결찰 분석, 크기분석, 및 단일가닥 구조 다형성으로 이루어진 군으로부터 선택된 과정에 의해 수행된다. 일부 실시형태에서, 샘플로부터의 핵산은 하나 이상의 돌연변이의 존재를 결정하기 전 증폭된다.

[0187] 본 발명은 (a) ErbB3 유전자 내 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출할 수 있는 시약과 피험체로부터의 샘플을 접촉시키는 단계; 및 (b) 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 피험체에서 암을 진단

하거나 또는 예후하기 위한 방법을 추가로 제공하되, 돌연변이의 존재는 암으로 고통받거나 또는 암이 발생할 위험에 있다는 것을 나타낸다.

[0188] 본 발명은 피험체로부터의 생물학적 샘플 내 ErbB3 유전자에서 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 피험체에서 암의 진단 또는 예후 방법을 추가로 제공하되, 유전적 변이의 존재는 피험체가 암으로 고통받거나 또는 암이 발생할 위험에 있다는 것을 나타낸다.

[0189] 본 발명은 또한 (a) 피험체로부터 샘플을 함유하는 핵산을 얻는 단계, 및 (b) ErbB3 유전자에서 적어도 하나의 체세포 돌연변이의 존재를 검출하기 위해 샘플을 분석하는 단계를 포함하는, 피험체에서 암의 진단 또는 예후 방법을 제공하되, 유전적 변이의 존재는 피험체가 암으로 고통받거나 또는 암이 발생할 위험에 있다는 것을 나타낸다.

[0190] 일부 실시형태에서, 진단 또는 예후 방법은 피험체에 암에 대한 하나 이상의 추가적인 진단적 시험, 예를 들어 하나 이상의 추가적인 마커에 대한 스크리닝을 실시하는 단계, 또는 피험체에 영상화 절차를 실시하는 단계를 추가로 포함한다.

[0191] 상기 방법 중 어떤 것은 상기 방법의 결과를 기반으로 피험체를 암에 대해 치료하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 적어도 하나의 체세포 돌연변이의 존재를 샘플에서 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 실시형태에서, 적어도 하나의 추가적인 체세포 돌연변이의 존재와 함께 제1 체세포 돌연변이의 존재는 제1 체세포 돌연변이를 가지면서 적어도 하나의 추가적인 체세포 돌연변이가 없는 피험체에 비해 암의 증가된 위험을 나타낸다.

[0192] 또한 (a) 피험체로부터의 생물학적 샘플에서 ErbB3 유전자 내 제1 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계; 및 (b) 적어도 하나의 추가적인 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 암 진단의 증가된 위험을 갖는 피험체를 확인하는 방법이 제공되되, 제1 및 적어도 하나의 추가적인 체세포 돌연변이는 피험체가 제1 및 적어도 하나의 추가적인 체세포 돌연변이의 존재가 없는 피험체에 비해 암 진단의 증가된 위험을 가진다는 것을 나타낸다.

[0193] 또한 피험체에서 암의 하위표현형의 진단 및/또는 예후를 보조하는 방법이 제공되되, 상기 방법은 ErbB3을 암호화하는 유전자에서 체세포 돌연변이의 존재를 피험체로부터 유래된 생물학적 샘플에서 검출하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 체세포 돌연변이는 ErbB3의 아미노산 서열(서열번호 2)에서 아미노산 치환 G284R을 초래하고, 암의 하위 표현형은 적어도 부분적으로 G284R 돌연변이체 ErbB3을 발현시키는 세포의 HER 리간드 독립적 신호처리를 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 체세포 돌연변이는 ErbB3의 아미노산 서열(서열번호 2)에서 아미노산 치환 Q809R을 초래하고, 암의 하위표현형은 적어도 부분적으로 Q809R 돌연변이체 ErbB3의 HER 리간드 독립적 신호처리를 특징으로 한다.

[0194] 본 발명은 ErbB3의 아미노산 서열(서열번호 2)에서 아미노산 변이를 초래하는 체세포 돌연변이를 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 검출하는 단계를 포함하는, ErbB 수용체를 표적화하는 암 치료적 작용제에 대한 피험체의 반응을 예측하는 방법을 추가로 제공하되, 체세포 돌연변이의 존재는 ErbB 수용체를 표적화하는 치료적 작용제의 반응을 나타낸다. 실시형태에서, 치료적 작용제는 ErbB 길항물질 또는 결합체, 예를 들어 항-ErbB 항체이다.

[0195] 상기 기재된 방법 중 어떤 것에서 사용을 위한 생물학적 샘플은 당업자에게 공지된 특정 방법을 사용하여 얻어질 수 있다. 생물학적 샘플은 척추동물, 및 특히 포유류로부터 얻을 수 있다. 특정 실시형태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직을 포함한다. 표적 핵산(또는 암호화된 폴리펩타이드) 내 변이는 조직 샘플로부터 또는 혈액, 혈청, 소변, 가래, 타액, 점막 및 조직과 같은 다른 신체 샘플로부터 검출될 수 있다. 이러한 신체 샘플을 스크리닝함으로써, 단순한 조기 진단이 암과 같은 질병에 대해 달성될 수 있다. 추가로, 치료 진행은 표적 핵산(또는 암호화된 폴리펩타이드) 내 변이를 위해 이러한 신체 샘플을 시험함으로써 더 용이하게 모니터링될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 암을 갖는 것으로 의심되는 개체로부터 얻는다.

[0196] 피험체 또는 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플이 본 명세서에 개시된 체세포 돌연변이를 포함한다는 결정에 후속하여, 적절암 암 치료적 작용체의 유효량이 피험체에서 암을 치료하기 위해 피험체에 투여될 수 있다는 것이 고려된다.

[0197] 또한 상기 기재한 방법에 따라 ErbB3 내 체세포 돌연변이를 포함하는 핵산에서 하나 이상의 변이의 존재를 검출함으로써 포유류에서 암 진단을 보조하기 위한 방법이 제공된다.

- [0198] 다른 실시형태에서, 상기 기재한 방법에 따라 암을 지니는 피험체가 ErbB3 내 체세포 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정함으로써 피험체가 치료적 작용제에 반응하는지 여부를 예측하기 위한 방법이 제공된다.
- [0199] 또한 피험체에서 ErbB3 내 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출함으로써 암이 발생하는 피험체의 소인을 평가하기 위한 방법이 제공된다.
- [0200] 또한 포유류에서 암을 하위분류하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 ErbB3 내 체세포 돌연변이의 존재를 검출하는 단계를 포함한다.
- [0201] 또한 환자 하위집단에서 암을 치료하는데 효과적인 치료적 작용제를 확인하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 ErbB3 내 체세포 돌연변이의 존재와 작용제 효능을 상호관련짓는 단계를 포함한다.
- [0202] 추가적인 방법은 적절하다면, 적절한 임상적 개입 단계를 결정하는데 유용한 정보를 제공한다. 따라서, 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 암과 관련된 ErbB3 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재의 평가 결과를 기반으로 임상적 개입 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 적절한 개입은 예방 및 치료 단계, 또는 본 발명의 방법에 의해 얻어지는 유전적 정보를 기반으로 한 어떤 해당 시점의 예방 또는 치료 단계의 조절(들)을 수반할 수 있다.
- [0203] 당업자에게 분명한 바와 같이, 본 명세서에 기재된 어떤 방법에서, 체세포 돌연변이 존재의 검출은 질병의 특징을 분명히 나타내지만(예를 들어 질병의 존재 또는 하위유형), 체세포 돌연변이의 미검출은 또한 질병의 상호적인 특징을 제공함으로써 정보를 준다.
- [0204] 또한 추가적인 방법은 포유류로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계, 본 명세서에 개시된 바와 같은 ErbB3 체세포 돌연변이의 존재 또는 부재에 대해 생물학적 샘플을 시험하는 단계 및 상기 조직 또는 세포 샘플에서 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계, 상기 포유류에 적절한 치료적 작용제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 암을 치료하는 방법을 포함한다. 선택적으로, 상기 방법은 상기 포유류에 표적화된 암 치료적 작용제의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0205] 또한 ErbB3 체세포 돌연변이가 존재하는 것으로 알려진 피험체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 암을 치료하는데 효과적인 치료적 작용제를 피험체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0206] 또한 암을 갖는 피험체를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 적어도 하나의 임상 연구에서 상기 암을 치료하는데 효과적인 것으로 이전에 나타난 치료적 작용제를 피험체에 투여하는 단계를 포함하되, 작용제는 각각이 ErbB3 체세포 돌연변이를 가지는 적어도 5명의 인간 피험체에 투여된다. 일 실시형태에서, 적어도 5명의 피험체는 적어도 5명의 피험체의 그룹에 대해 전체에서 2 이상의 상이한 체세포 돌연변이를 가진다. 일 실시형태에서, 적어도 5명의 피험체는 적어도 5명의 피험체의 전체 그룹에 대해 동일한 체세포 돌연변이를 가진다.
- [0207] 또한 상기 하위집단에 대한 치료적 작용제로서 승인된 치료적 작용제의 유효량을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 특이적 암 환자 하위집단을 가지는 암 피험체를 치료하는 방법이 제공되며, 하위집단은 적어도 부분적으로 ErbB3 체세포 돌연변이와 관련을 특징으로 한다.
- [0208] 일 실시형태에서, 하위집단은 유럽인 혈통이다. 일 실시형태에서, 본 발명은 암 치료적 작용제를 제조하는 단계, 및 암을 가지거나, 가지는 것으로 믿어지고, ErbB3 체세포 돌연변이를 가지는 피험체에 작용제를 투여하기 위한 설명서와 함께 작용제를 포장하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0209] 또한 ErbB3 체세포 돌연변이의 존재를 검출하는 단계를 포함하는 암 치료적 작용제에 의한 치료를 위해 암으로 고통받는 환자를 선택하기 위한 방법이 제공된다.
- [0210] 암의 치료를 위한 치료적 작용제는 조성물 내로 흡입될 수 있는데, 이 조성물은 일부 실시형태에서 약제학적 용도에 적합하다. 이러한 조성물은 전형적으로 웨타이드 또는 폴리웨타이드 및 허용가능한 담체, 예를 들어 약제학적으로 허용가능한 것을 포함한다. "약제학적으로 허용가능한 담체"는 약제학적 투여와 양립가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다.(Gennaro, Remington: The science and practice of pharmacy. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2000)). 이러한 담체 또는 희석제의 예는 물, 식염수, 링거 용액, 엑스트로스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 리포좀 및 비수성 비허클, 예컨대 고정유가 또한 사용될 수 있다. 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 양립불가능하다는 것을 제외하고, 이들 조성물의 사용이 고려된다. 보충적 활성 화합물이 또한 조성물 내로 포함될 수 있다.

- [0211] 본 발명의 치료적 작용제(및 암 치료를 위한 임의의 추가적인 치료적 작용제)는 비경구, 폐내, 척수강내 및 비장내, 및 원한다면 국소 치료, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은, 예를 들어 근육내, 정맥내, 동막내, 복막내 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은 투여가 잠시인지 또는 만성적인지 여부에 부분적으로 의존하여, 임의의 적합한 경로, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의할 수 있다. 다양한 시점, 볼루스 투여 및 펄스 주입을 걸쳐 1회 또는 다회를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 투약 스케줄이 본 명세서에서 고려된다.
- [0212] 암 치료적 작용제를 투여하기 위한 효과적인 투약량 및 스케줄은 경험적으로 결정되며, 이러한 결정은 당업계의 기술 내에 있다. 단일 또는 다회 투약량이 사용될 수 있다. 암 치료적 작용제의 생체내 투여가 사용될 때, 정상 투약량은 투여 경로에 따라서 1일 당 포유류 체중 이상의 약 10ng/kg 내지 100mg/kg, 바람직하게는 약 1  $\mu$ g/kg/일 내지 10 mg/kg/일로 다를 수 있다. 특정 투약량 및 전달 방법에 관한 가이드는 문헌에서 제공된다; 예를 들어, 미국특허 제 4,657,760호; 제5,206,344호; 또는 제5,225,212호 참조.
- [0213] 본 발명의 일 양태는 본 명세서에 기재된 체세포 돌연변이 중 하나 이상에 의해 확인되는 HER3/ErbB3 암을 갖는 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 HER 저해제의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, HER 저해제는 HER 수용체에 결합되는 항체이다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 ErbB3 수용체에 결합된다. 일 실시형태에서, HER 항체는 HER3 및 적어도 하나의 추가적인 HER 수용체, 예컨대 문헌[Fuh et al]에 기재되는 것에 특이적으로 결합되는 항원 결합 도메인을 포함하는 다중특이성 항체이다. WO10/108127은 그것의 전문이 본 명세서에 참조로서 포함된다. 일 실시형태에서, HER 저해제에 의해 치료되는 ErbB3 암은 HER3을 발현시키는 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, HER 저해제에 의해 치료되는 암은 위암, 결장암, 식도암, 직장암, 맹장암, 결장직장암, 비소세포 폐암(NSCLC) 선암종, NSCLC(편평세포암종), 신세포 암종, 흑색종, 난소암, 대세포 폐암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암(HCC), 폐암 및 췌장암이다.
- [0214] 본 발명의 다른 양태는 HER 저해제의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 HER 수용체의 생물학적 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, HER 수용체는 개체에서 암 세포에 의해 발현되는 HER3 수용체이다. 다른 실시형태에서, HER 저해제는 적어도 HER3에 특이적으로 결합되는 항원 결합 도메인을 포함하는 HER 항체이다.
- [0215] 본 발명의 일 양태는 의약으로서 사용을 위한 HER 항체를 제공한다. 본 발명의 다른 양태는 의약의 제조에서 사용을 위한 HER 항체를 제공한다. 일 실시형태에서, 의약은 본 명세서에 기재된 체세포 돌연변이 중 하나 이상에 의해 확인되는 ErbB3/HER3 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 의약은 HER3 수용체의 생물학적 활성을 저해한다. 일 실시형태에서, HER 항체는 HER3에 또는 HER3에 및 적어도 하나의 추가적인 HER 수용체에 특이적으로 결합되는 항원 결합 도메인을 포함한다.
- [0216] 다른 양태에서, 본 발명은 치료방법을 위한 적합한 HER 저해제의 몇몇 상이한 유형을 제공한다. 일 실시형태에서, HER 저해제는 트라스투주맙 - ERBB2 도메인 IV에 결합되는 항-ERBB2 항체; 퍼투주맙 - ERBB2 도메인 II에 결합되고 이합체화를 방지하는 항-ERBB2 항체; 항-ERBB3.1-리간드 결합을 차단하는 항-ERBB3(도메인 III에 결합); 항-ERBB3.2-도메인 III에 결합되고 리간드 결합을 차단하는 항-ERBB3 항체; MEHD7945A - 리간드 결합을 차단하는 이중 ERBB3/EGFR 항체(EGFR 및 ERBB3의 도메인 III에 결합); 세톡시맙 - 리간드 결합을 차단하는 EGFR 항체(EGFR의 도메인 III에 결합); 라피티닙 - 이중 ERBB2/EGFR 소분자 저해제; 및 GDC-094148 - PI3K 저해제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0217] 다른 양태에서, 본 발명은 피험체에서 ErbB3 암을 치료하는 방법에서 사용을 위한 항암 치료적 작용제를 제공하며, 상기 방법은 (i) 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 아미노산 돌연변이의 존재 또는 부재를 검출하는 단계; 및 (ii) 돌연변이가 핵산 서열에서 검출된다면, 항암 치료적 작용제의 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 ErbB3 아미노산 서열(본 명세서에 기재함)의 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이의 존재는 샘플을 얻은 피험체에서 암의 존재를 나타낸다.
- [0218] 조합 치료
- [0219] 상기 방법에서 조합 치료가 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 조합 치료는 2 이상의 암 치료적 작용제의 투여를 포함할 수 있지만, 이것으로 제한되지 않는다. 조합으로 치료적 작용제의 투여는 전형적으로 정해진 시간 기간에 걸쳐 수행된다(선택된 조합에 따라서 보통 분, 시간, 일 또는 주). 조합치료는 순차적 방식으로 이들 치료적 작용제의 투여를 포괄하는 것으로 의도되되, 각각의 치료적 작용제는 상이한 시간뿐만 아니라 이들 치료적 작용

제 또는 치료적 작용제 중 적어도 2의 후속적으로 동시에 투여로 투여된다.

[0220] 치료적 작용제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, ErbB 길항물질은 조합되어 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있는 한편, 화학치료적 작용제는 조합되어 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 치료적 작용제는 둘 다 경구로 투여될 수 있거나, 또는 치료적 작용제는 둘 다 구체적인 치료적 작용제에 따라서 정맥내 주사로 투여될 수 있다. 치료적 작용제가 투여되는 순서는 또한 구체적 작용제에 따라서 다르다.

[0221] 일 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 체세포 돌연변이 중 하나 이상에 의해 확인되는 HER3/ErbB3 암을 갖는 개체를 치료하는 방법을 제공하되, 치료방법은 하나 이상의 ErbB 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 ErbB3 저해제, 예를 들어 ErbB3 길항물질, 및 적어도 하나의 추가적인 ErbB 저해제, 예를 들어 EGFR, ErbB2 또는 ErbB4 길항물질을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 ErbB3 길항물질 및 EGFR 길항물질을 투여하는 단계를 포함한다. 일 다른 실시형태에서, 상기 방법은 ErbB3 길항물질 및 ErbB2 길항물질을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 ErbB3 길항물질 및 ErbB4 길항물질을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, ErbB 길항물질 중 적어도 하나는 항체이다. 다른 실시형태에서, ErbB 길항물질의 각각은 항체이다.

### 키트

[0223] 본 명세서에 기재되거나 또는 제시된 적용에서 사용을 위해, 키트 또는 제조물품이 또한 제공된다. 이러한 키트는 바이알, 관 등과 같은 하나 이상의 용기를 밀폐 수용하기 위해 구획화된 운반체 수단을 포함할 수 있으며, 각각의 용기 수단은 상기 방법에서 사용되는 별개의 구성요소 중 하나를 포함한다. 예를 들어, 용기 중 하나는 검출가능하게 표지되거나 또는 검출가능하게 표지될 수 있는 프로브를 포함할 수 있다. 이러한 프로브는 본 명세서에 개시된 바와 같은 암과 관련된 ErbB3 체세포 돌연변이를 포함하는 폴리뉴클레오타이드에 특이적인 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 키트가 표적 핵산을 검출하기 위해 핵산 혼성화를 이용하는 경우, 키트는 또한 표적 핵산 서열의 증폭을 위해 뉴클레오타이드(들)를 함유하는 용기 및/또는 리포터 분자, 예컨대 효소, 형광 또는 방사성 동위원소 표지에 결합되는 리포터 수단, 예컨대 바이오틴-결합 단백질, 예컨대 아비딘 또는 스트렙타비딘을 포함하는 용기를 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 키트는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ErbB3 암 검출제를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재되는 바와 같은 하나 이상의 ErbB3 위장암 검출제 또는 하나 이상의 ErbB3 폐암 검출제를 포함한다. 다른 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재되는 바와 같은 치료적 작용제(예를 들어, ErbB3 저해제)를 추가로 포함한다.

[0224] 다른 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 바와 같은 암과 관련된 ErbB3 체세포 돌연변이를 포함하는 폴리펩타이드를 검출할 수 있는 표지된 작용제를 포함할 수 있다. 이러한 작용제는 폴리펩타이드에 결합되는 항체일 수 있다. 이러한 작용제는 폴리펩타이드에 결합되는 웨이드일 수 있다. 키트는 예를 들어 본 명세서에 개시된 바와 같은 유전적 변이체를 포함하는 폴리펩타이드에 결합되는 제1 항체(예를 들어, 고체 지지체에 부착됨); 및 선택적으로 폴리펩타이드 또는 제1 항체에 결합되고 검출가능한 표지에 컨쥬게이션되는 제2의 상이한 항체를 포함할 수 있다.

[0225] 키트는 전형적으로 상기 기재된 용기 및 완충제, 희석제, 충전제, 바늘, 주사기 및 사용을 위한 설명서를 지니는 포장 삽입물을 포함하는 상업적 및 사용자의 견지로부터 바람직한 재료를 포함하는 하나 이상의 다른 용기를 포함할 것이다. 조성물이 구체적 치료 또는 비치료적 적용을 위해 사용되는 것을 나타내기 위해 용기 상에 라벨이 존재할 수 있고, 또한 상기 기재된 것과 같은 생체내 또는 시험관내 사용을 위한 방향을 지시사항을 표시할 수 있다. 키트 내 다른 선택적 구성성분은 하나 이상의 완충제(예를 들어, 차단 완충제, 세척 완충제, 기질 완충제 등), 효소적 표지에 의해 화학적으로 변경되는 기질과 같은 다른 시약(예를 들어, 색원체), 에피토프 희수용액, 대조군 샘플(양성 및/또는 음성 대조군), 대조군 슬라이드(들) 등을 포함한다.

[0226] 다른 양태에서, 본 발명은 피험체에서 암을 검출하기 위한 키트의 제조에서 ErbB3 암 검출제의 용도를 제공한다. 일 실시형태에서, ErbB3 암의 검출은 ErbB3을 암호화하는 핵산 서열 내 아미노산 돌연변이의 존재 또는 부재를 피험체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 검출하는 단계를 포함하되, 돌연변이는 ErbB3 아미노산 서열(본 명세서에 기재된 바와 같은)의 적어도 하나의 위치에서 아미노산 변화를 초래하고, 돌연변이의 존재는 샘플을 얻은 피험체에서 암의 존재를 나타낸다.

### 시판 방법

[0228] 본 발명은 또한 목표 대중에 대해 광고하고, 지시하고/하거나 구체화하는 단계를 포함하는 암의 진단 또는 예후

방법, 개시된 방법의 사용을 포함한다.

[0229] 시판은 일반적으로 스마트폰이 확인하고 메시지가 통제되는 비개인적 매체를 통해 돈을 지불한 전달이다. 본 명세서의 목적을 위한 시판은 대중성, 공공 관계, 작품 속 광고, 후원, 언더라이팅 등을 포함한다. 이 용어는 또한 인쇄 전달 매체 중 어떤 것에서 나타나는 후원받은 정보적 공고를 포함한다.

[0230] 본 명세서의 진단 방법의 시판은 임의의 수단에 의해 달성을 수 있다. 이를 메시지를 전달하기 위해 사용되는 시판 매체의 예는 텔레비전, 라디오, 영화, 잡지, 신문, 인터넷 및 광고판을 포함하며, 방송 매체에서 나타나는 메시지인 상업광고를 포함한다.

[0231] 사용되는 시판 유형은 다수의 인자, 예를 들어 도달되는 목표 대상, 예를 들어 병원, 보험회사, 의원, 의사, 간호사 및 환자의 특성뿐만 아니라 비용 사항 및 적절한 사법적 법규 및 의약 시판 및 진단을 관리하는 규제사항에 의존할 것이다. 시판은 서비스 상호작용 및/또는 다른 데이터, 예컨대 사용자 인구 및 지리적 위치에 의해 정해지는 사용자 특징을 기반으로 개별화되고 주문 제작될 수 있다.

[0232] 다음의 예는 단지 예시적 목적을 위해 제공되며, 어떤 방법으로 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0233] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 참고문헌은 본 명세서에 그것의 전문이 참조로서 포함된다.

#### 실시예

##### 실시예 - 인간 암에서 종양형성 ErbB3 돌연변이

[0236] 인간 암에서 ERBB3의 중요성이 주어지면, 본 발명자들은 인간 암을 조직적으로 조사하였고, 반복적 체세포 돌연변이를 확인하였으며, 또한 이를 돌연변이는 형질전환된다는 것을 나타낸다. 추가로, 본 발명자들은 암의 ERBB3-돌연변이 구동 동물 모델에서 표적화된 치료제를 평가하였으며, 그 중 대다수가 ERBB3-돌연변이체 구동 종양형성에 효과적이라는 것을 나타낸다.

#### 재료 및 방법

##### 종양 DNA, 돌연변이 및 게놈 증폭

[0239] 적절하게 동의한 원발성 인간 종양 샘플을 상업적 공급원으로부터 얻었다(도 1). 연구에 사용한 인간 조직 샘플을 그것의 사용 전 익명화하였고, 따라서 이를 샘플을 사용하는 연구는 미국 보건복지부 규제 및 관련 가이드(45 CFR Part 46) 하에서 인간 피험체 연구를 고려하지 않았다. 사용한 모든 종양에서 종양 함량은 병리적 검토에 의해 >70%이 되는 것을 확인하였다. Qiagen Tissue easy 키트(캘리포니아주에 소재한 퀄리젠)를 사용하여 종양 DNA를 추출하였다. ERBB3의 모든 코딩 엑손을 이하의 표 1에 열거한 프라이머(캘리포니아에 소재한 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems))를 사용하여 증폭시켰다. 특이성을 증가시키도록 두 쌍의 프라이머, 즉 외부쌍 및 내부쌍을 사용하여 PCR 산물을 만들었고(표 1), 표준 PCR 조건을 사용하면서, 3730xl ABI 시퀀서를 사용하여 시퀀싱하였다. Mutation Surveyor(펜실베니아주에 소재한 소프트제네틱스(Softgenetics)) 및 추가적인 자동 서열 정렬 프로그램을 사용하여 dbSNP 데이터베이스에 존재하지 않는 변이체의 존재에 대해 시퀀싱 데이터를 분석하였다. 확인한 추정적 변이체를 본래 종양 DNA의 DNA 시퀀싱 또는 질량 분석법(캘리포니아주에 소재한 시퀀놈(Sequenom))에 의해 확인한 후, 종양 DNA에 적용된 유사한 과정에 의해 인접 매칭된 정상 DNA 내 그것의 부재를 확인하였다. 대표적인 정상 ERBB3 핵산 및 아미노산 서열을 각각 도 2 및 도 3에 제공한다.

五 1

$$F1 = TCACTGGCCCCAGTT; R1 = GCAGGAAAGACATGGACT; R2 = CTCTTCTCTAACCCG$$

1을 모두 각각 나오는 순서대로 서열번호 3-32로서 "5p 외부 프라이머" 서열, 차별번호 33-62로서

"3p 외부 프라이머" 서열, 서열번호 63-92로서 "5p 내부 프라이머" 서열, 서열번호 93-122로서 "3p 내부 프라이머" 서열 미 서열 번호 123-125로서 "E1" "D1" 미 "D2" 서열 미 제시하다

卷之三

[0240]

세포주

[0242]

IL-3-의존적 마우스 프로-B 세포주 BaF3 및 MCF10A, 유방 상피 세포를 ATCC(버지니아주 매너서스에 소재한 American Type Culture Collection)로부터 구입하였다. BaF3 세포를 10%(v/v) 소태아 혈청(일리노이주 서모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)), 2 mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린, 100 mg/ml 스트렙토마이신(완전 RPMI) 및 2ng/ml 마우스 IL-3로 보충한 RPMI 1640에서 유지하였다. MCF10A 세포를 DMEM 중에서 유지시켰다: 5%(v/v) 말 혈청, 0.5 µg/ml 하이드로코티손, 100ng/ml 콜레라 독소, 10mg/ml 인슐린, 20ng/ml EGF, 2mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린 및 100mg/ml 스트렙토마이신으로 보충한 F12.

[0243]

플라스미드 및 항체

[0244]

레트로바이러스 벡터, pRetro-IRES-GFP(Jaiswal, B. S. et al. *Cancer Cell* **16**, 463-474 (2009))를 c-말단 FLAG-태그된 ERBB3 야생형 및 돌연변이체를 안정적으로 발현시키기 위해 사용하였다. 쿼크 체인지(Quick Change) 부위 지정 돌연변이 유발 키트(캘리포니아주에 소재한 스트라타제(Stratagene))을 사용하여 연구에서 사용한 ERBB3 돌연변이체를 제작하였다.

연변이체를 만들었다. 앞서 ERBB2로 행한 바와 같이 천연 분비 신호 서열을 제거한 후, 글라이코단백질 D(gD) N-말단 태그 또는 gD 암호 서열에 융합된 EGFR의 단순포진 신호 서열에 의해 전장 ERBB2를 발현시키는 레트로바이러스 작제물을 pLPCX 레트로바이러스 백터(캘리포니아주 클론테크(Clontech))를 사용하여 발현시켰다 (Schaefer et al. *J Biol Chem* **274**, 859-866 (1999)).

[0245] 웨스턴블롯에 대해 pERBB3(Y1289), pEGFR(Y1068), pERBB2 T1221/2), pAKT(Ser473), pMAPK, 전체 MAPK 및 AKT (매사추세츠주에 소재한 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology)), gD(캘리포니아주에 소재한 제넨테크 인코포레이티드(Genentech Inc.)), β-액틴 및 FLAG M2(미조리주에 소재한 시그마 라이프 사이언스(Sigma Life Science)) 및 HRP-컨쥬게이트된 2차 항체(일리노이주 피어스 바이오테크놀로지(Pierce Biotechnology))를 인식하는 항체를 연구에서 사용하였다.

#### [0246] 안정한 세포주의 생성

[0247] 야생형 또는 돌연변이체 RBB3-FLAG 및 gD-EGFR 또는 gD ERBB2를 암호화하는 레트로바이러스 작제물을 Fugene 6 (바깥에 소재한 로슈)을 사용하여 Pheonix 양쪽성 세포 내로 형질감염시켰다. 그 다음에 얻어진 바이러스를 BaF3 또는 MCF10A 세포 내로 형질도입하였다. 레트로바이러스 IRES 구동 GFP의 발현에 기반한 빈 백터, 야생형 또는 ERBB3 돌연변이체 레트로바이러스 감염된 세포의 상위 10%를 유세포분석에 의해 멸균 정렬시켰고, 웨스턴 블롯에 의해 단백질 발현에 대해 특성규명하였다. EGFR 또는 ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 안정한 계통을 만들기 위해, FACS 정렬된 ERBB3 야생형 또는 돌연변이체 발현 세포를 야생형 EGFR 또는 ERBB2 바이러스 중 하나로 감염시켰다. 그 다음에 감염시킨 세포를 7일 동안 1 $\mu$ g/ml 퓨로마이신에 의해 선택하였다. 그 다음에 이들 세포의 풀을 장래 연구에서 사용하였다.

#### [0248] 생존 및 증식 분석

[0249] 야생형 및 돌연변이체 ERBB3을 단독으로 또는 EGFR 또는 ERBB2와 함께 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포를 PBS 중에서 2회 세척하였고, IL3 없이 완전한 RPMI 배지 내 8회 복제물 중의 3 x 96-웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 그 다음에 도면에서 도시하는 바와 같이 적절한 경우, 필요하다면 세포를 NRG1 및 항-NRG1 항체 또는 상이한 ERBB 항체, 티로신 키나제 또는 PI3K 소분자 저해제의 상이한 농도로 처리하여 생존 또는 세포 증식에 대한 그것의 효과를 시험하였다. Cell Titer-Glo 발광 세포 생존력 키트(위스콘신주에 소재한 프로메가 코포레이션(Promega Corp.)) 및 시너지 2(Synergy 2)(캘리포니아주에 소재한 바이오테크 인스트루먼트(Biotek Instrument)) 발광 플레이트 판독기를 사용하여 0시간 및 120시간에서 생존 세포를 결정하였다. 모든 세포값을 0시간 값에 대해 정규화시켰다. ERBB3-WT 또는 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 MCF10A의 증식을 평가하기 위해, PBS 중에서 2회 세척하였고, 3회 무혈청 배지에서 8회 복제물 중의 96-웰 플레이트에서 5000개 세포를 플레이팅하였으며, 5일 동안 증식시켰다. 발광 세포 생존력 키트를 사용하여 제0일 및 제5일에 세포수를 측정하였다. 제시한 데이터는 제0일에 비해 제5일에서 생존의 평균±SEM을 나타낸다. GraphPad V(캘리포니아주에 소재한 그래프패드(GraphPad))를 사용하여 평균 및 통계학적 유의도를 결정하였다.

#### [0250] 면역침전 및 웨스턴 블롯

[0251] 세포 표면 상에서 발현시킨 이형이합체 ERBB3-ERBB2 수용체 복합체 수준을 평가하기 위해, 본 발명자들은 면역침전 전에 막-불침투성가교제 비스(설포숙신이미딜)수베레이트(BS3)(일리노이주 서모 사이언티픽(Thermo scientific))을 사용하여 세포 표면 단백질과 교차 결합시켰다. 리간드(NRG1) 처리를 하거나 또는 처리가 없는 BaF3 세포를 차가운 50mM HEPES pH 7.5로 2회 세척하였고, 150mM NaCl을 4°C에서 60분 동안 HEPES 완충제 중에서 1mM BS3로 처리하였다. 50mM Tris-Cl 및 150mM NaCl, pH 7.5로 세포를 2회 세척함으로써 가교를 중단시켰다. 그 다음에 세포를 용해 완충제 I(50mM TrisHCl pH 7.5, 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% Triton X-100) 중에서 용해시켰다. 면역침전을 위해, 정화된 용해물을 항-FLAG-M2 항체 결합 비드(미조리주에 소재한 시그마(Sigma))와 함께 4°C에서 밤새 인큐베이션시켰다. 용해 완충제 I을 사용하여 FLAG 비드를 3회 세척하였다. 비드 상에 남아있는 면역침전된 단백질을 SDS-PAGE 부하 완충제 중에서 비등시켰고, 4-12% SDS-PAGE(캘리포니아주에 소재한 인비트로젠(Invitrogen)) 중에서 재용해시켰으며, 나이트로셀룰로스 막 상에 옮겼다. 면역침전된 단백질 또는 용해물로부터의 단백질을 적절한 1차, HRP-컨쥬게이션된 2차 항체 및 화학발광 수퍼시그널 웨스트 듀라(Super signal West Dura) 화학발광 검출 기질(일리노이주에 소재한 서모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))을 사용하여 검출하였다.

[0252] 웨스턴 블롯 연구를 위해, MCF10A 세포를 혈청 결핍시켰고, EGF 또는 NRG1 없이 생장시켰다. 유사하게, ERBB 수용체 및 하류 신호처리 성분의 상태를 IL-3 없이 생장시킨 BaF3 세포에서 평가하였다.

### [0253] 근접 결찰 분석

[0254] ERBB2와 함께 야생형 또는 P262H, G284R 및 Q809R ERBB3 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포주를 하위컨플류언시에 대해 생장시켰다. 세포를 PBS로 2회 세척하였고, IL3이 없는 RPMI 배지에서 밤새 인큐베이션시켰다. 이들 세포의 사이토스핀 제조를 만들었고, 공기 건조시켰으며, 4% 파라포름알데하이드로 15분 동안 고정시킨 다음, 10분 동안 PBS 중에서 0.05% Triton으로 침투시켰다. 듀오링크(Duolink) 차단 용액 (Soderberg *et al.* *Nat Methods* 3, 995-1000 (2006))에 의해 60분 동안 차단시킨 후, 세포를 항-FLAG(토끼) 및 항-gD(마우스) 또는 항-ERBB3(마우스)(캘리포니아주에 소재하누 랩비전(Labvision)) 및 항-ERBB2(토끼)(덴마크에 소재한 Dako) 항체와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 제조업자 프로토콜에 따라 듀오링크 항토끼 + 항마우스 - PLA 프로브 및 듀오링크 II 검출시약(스웨덴에 옵살라에 소재) 근적외선을 사용하여 듀오링크 염색을 수행하였다(Soderberg *et al.* *Nat Methods* 3, 995-1000 (2006)). 악시오플랜2(Axioplan2), 제이스(Zeiss) 현미경 및 DAPI에 대한 적절한 필터 및 63X 대물렌즈에서 텍사스 레드(Texas red)를 사용하여 이미지 획득을 행하였다. 신호의 정량적 측정을 위해, 사용자가 정한 문턱값을 적용한 후 듀오링크(Duolink) 이미지 툴 소프트웨어에 의해 tiff 이미지 파일을 분석하였다.

### [0255] 콜로니 형성 분석

[0256] ERBB3 야생형 또는 돌연변이체와 함께 EGFR ( $2 \times 10^5$ ) 또는 ERBB2(50,000)를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포를 IL3이 없는 메틸셀룰로스(캐나다에 소재한 스템셀 테크놀로지스(STEMCELL Technologies))의 2mℓ와 혼합하였고, 6웰 플레이트 상에 플레이팅하였으며, 지시될 때, 플레이팅 전에 세포를 상이한 ERBB 항체 또는 티로신 키나제 또는 PI3K 소분자 저해제로 처리하였다. 그 다음에 플레이트를 37°C에서 2주 동안 인큐베이션시켰다. MCF10A 콜로니 형성을 위해, ERBB3-WT 또는 돌연변이체를 단독으로 또는 EGFR 또는 ERBB2와 조합하여 안정적으로 발현시키는 20,000개 MCF10A 세포를 DMEM 중에서 0.35% 한천과 혼합하였다: 혈청, EGF 및 NRG1이 없고 0.5% 베이스 한천 상에서 플레이팅시킨 F12. 그 다음에 플레이트를 37°C에서 3주 동안 인큐베이션시켰다. 젤 카운트 이미저(Gel count imager)(영국에 소재한 옥스포드 옵트로닉스 리미티드(Oxford Optronix Ltd))를 사용하여 콜로니의 존재를 평가하였다. 각 플레이트의 콜로니 수를 젤 카운트 소프트웨어(영국에 소재한 옥스포드 옵트로닉스 리미티드)를 사용하여 정량화하였다.

### [0257] 3차원 형태형성 또는 선포(acini) 형성 분석

[0258] 단독으로 또는 EGFR 또는 ERBB2 중 하나와 조합으로 ERBB3 야생형 또는 돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 MCF10A 세포를 이전에 기재한 프로토콜에 따라 8-웰 챔버 슬라이드에서 생장 인자 감소 매트리겔(Matrigel)(캘리포니아주에 소재한 BD 바이오사이언스(BD Biosciences)) 상에 씌딩하였다(Debnath *et al.* *Methods* 30, 256-268 (2003)). 10x 대물렌즈를 사용하는 제이스 현미경을 사용하여 제12일 내지 제15일에 선포의 형태 형성을 촬영하였다.

[0259] 제13일의 완전한 추출, 고정화 및 면역염색으로, 이전에 기재한 바와 같이 3D 배양을 수행하였다(Lee *et al.* *Nat Methods* 4, 359-365 (2007)). 간략하게, 추출 후, 선포를 메탄올-아세톤(1:1)으로 고정시켰고, 래트 항-α 6 인테그린(매사추세츠주 빌러리카에 소재한 밀리포어(Millipore)), 토끼 항 Ki67(캘리포니아주 벡터 랩스(Vector Labs) 및 DAPI로 염색하였다. 염소 항-래트 Alexa Fluor 647(캘리포니아주 인비트로젠) 및 염소 항토끼 Alexa Fluor 532(캘리포니아주 인비트로젠) 2차 항체를 연구에서 사용하였다. Leica SPE 공초점 현미경을 사용하여 40x 오일 침지 대물렌즈에 의해 공초점 영상화를 수행하였다.

### [0260] 트랜스웰 이동 연구

[0261] 빈 벡터, 야생형 ERBB3 또는 ERBB3의 다양한 돌연변이체(50,000개 세포)를 안정적으로 발현시키는 MCF-10A를 8 μm 트랜스웰 이동 챔버(코닝(Corning) #3422) 상에 씌딩하였다. 세포를 무혈청 분석 배지에서 20분 동안 이동시켰다. 막의 상부 상의 세포를 면봉을 사용하여 긁었고, 이동된 세포를 3.7 % (v/v) 파라포름알데하이드 중에 고정시켰으며, 0.1% 크리스탈 바이올렛(Crystal Violet)으로 염색하였다. 모든 트랜스웰로부터, 20X 배율에서 위상차 현미경 하에 5개의 상이한 전계로부터 영상을 촬영하였고, 이동된 세포 수를 계측하였다. 휴히스트(Hoechst) 염료에 의해 핵을 염색함으로써 얻은 수를 또한 확인하였다. 야생형 ERBB3 발현 세포에 비해 ERBB3 돌연변이체 발현 세포에서 관찰된 이동에서 배수 증가를 계산하였고, 프리즘 패드 소프트웨어에 의한 유의도에 대한 검정을 위해 스튜던트 t-검정(Student t-test)을 수행하였다.

### [0262] 동물 연구

[0263] ERBB2와 함께 ERBB3 야생형 또는 돌연변이체를 발현시키는 BaF3 세포( $2 \times 10^6$ )를 꼬리 정맥 주사에 의해 8주령 내지 12주령 Ba1b/C 누드 마우스 내로 이식하였다. 생체내 항체 효능 연구를 위해, 마우스를 세포 이식 후 제4 일에 시작해서 40 mg/kg QW 항-래그위드(대조군), 10mg/kg QW 트라스투주맙, 50mg/kg QW 항-ERBB3.1 및 100mg/kg QW 항-ERBB3.2로 처리하였다. 처리 당 전체 13마리 동물에 주사하였다. 이 중에서 10마리 마우스는 생존시켰고, 3마리는 골수, 비장 및 간의 조직학적 분석에 의한 질병 진행을 평가하기 위해 제20일에 부검을 위해 사용하였다. 이들 동물로부터 얻은 골수 및 비장 단일 세포 혼탁액을 또한 FACS 분석에 의해 GFP 양성 BaF3 세포의 존재 및 비율에 대해 분석하였다. 가능하다면, 생존 연구에서 사망 또는 빈사상태 동물을 해부하여 사망 원인을 확인하였다. 비장, 간 및 골수의 형태적 및 조직학적 분석을 또한 이를 동물에서 행하였다. 골수, 비장 및 간을 10% 중성 완충 포말린 중에서 고정시킨 다음, 자동 조직 처리기(캘리포니아주에 소재한 티슈테크(TissueTek))에서 처리하였으며, 파라핀 포매시켰다. 4마이크론 두께 절편을 H&E(미조리주에 소재한 시그마(Sigma))로 염색하였고, 침윤성 종양 세포의 존재에 대해 조직학적으로 분석하였다. 니콘(Nikon) DS-R 카메라를 지니는 니콘 80i 화합물 현미경으로 조직 사진을 촬영하였다. 제넨테크의 동물실험 윤리 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee: IACUC) 승인 프로토콜 하에 모든 동물 연구를 수행하였다.

#### 통계학적 분석

[0264] 존재한다면 어떠하는 평균 ± SEM을 나타낸다. 통계학적 분석을 위해 그레프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5.00 (캘리포니아주 샌디에이고에 소재한 그레프패드 소프트웨어)을 사용하는 스튜던트 t 검정(양방(two tailed))을 사용하여 처리군과 비교하였다. A P-값 <0.05은 통계학적으로 유의한 것으로 고려하였다(\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 및 \*\*\*\*p<0.0001). 생존 분석의 카플란 마이어 방법에 대해, 로그 순위 통계학을 사용하여 생존의 차이에 대해 시험하였다.

#### 결과

##### *ErbB3* 돌연변이의 확인

[0265] 70개의 원발성 결장 종양의 전체 엑손 시퀀싱을 그것의 매칭된 정상 샘플과 함께 수행하는 것에서, 본 발명자들은 *ERBB3* (Seshagiri, S. et al)에서 체세포 돌연변이를 확인하였다. 결장암 계놈의 포괄적 분석은 반복 돌연변이 및 R-스폰딘 융합을 확인하였다. (*Manuscript in Preparation* 2011)). 인간 고형 종양에서 *ERBB3* 돌연변이의 출현율을 추가로 이해하기 위해, 본 발명자들은 102개(전체 엑손 스크린으로부터 70개의 샘플(Seshagiri, S. et al. Comprehensive analysis of colon cancer genomes identifies recurrent mutations and R-spondin fusions. (*Manuscript in Preparation* 2011)) 및 32개의 추가적인 결장 샘플) 결장직장암, 92 위암, 74 비소 세포 폐암(NSCLC) 선암종(선암), 67 NSCLC(편평세포암종), 45 신세포 암종, 37 흑색종, 32 난소암, 16 대세포 폐암, 15 식도암, 12 소세포 폐암(SCLC), 11 간세포암(HCC) 및 9 다른 암[4 폐암(기타), 2 맹장암, 1 폐(신경 내분비), 1 췌장암 및 1 직장암]로 이루어진 전체 512명의 인간 원발성 종양 샘플에서 *ERBB3*의 암호 엑손을 시퀀싱하였다(도 1). 본 발명자들은 12%의 위암(11/92), 11%의 결장암(11/102), 1%의 NSCLC(선암; 1/74) 및 1%의 NSCLC(편평세포; 1/67)암에서 *ERBB3* 돌연변이를 변경시키는 단백질을 발견하였다(도 4). 이전의 연구가 NSCLC (편평세포암; 0.5% [3/188]), 교모세포종(1% [1/91]), 호르몬 양성 유방암(5% [3/65]), 결장암(1% [1/100]), 난소암(1% [3/339]) 및 두경부암(1% [1/74])에서 *ERBB3* 돌연변이를 변경시키는 산발적 단백질을 보고하였지만, 재발돌연변이는 보고되지 않았고, 암에서 이들 돌연변이의 기능적 타당성은 평가되지 않았다(도 4, 및 표 2 및 3). 본 발명자들은 이 연구에서 모든 돌연변이가 추가적인 시퀀싱 및/또는 질량 분광 분석을 통해 본래 종양 DNA에서 그것의 존재 및 매칭된 인접한 정상 조직에서 부재에 대해 시험함으로써 체세포인 것으로 확인하였다. 미스센스 돌연변이 외에, 본 발명자들은 또한 3개의 동의(비단백질 변경) 돌연변이, 즉, 각각 결장암, 위암 및 난소암에서 하나씩을 발견하였다. 추가로, RNA-seq 데이터(문헌[Seshagiri, S. et al]. 결장암 계놈의 종합적 분석은 반복 돌연변이 및 R-스폰딘 융합을 확인함. (*Manuscript in Preparation* 2011))를 사용하여, 본 발명자들은 이를 샘플에서 *ERBB3* 돌연변이체의 발현 및 *ERBB2*의 발현을 확인하였다(도 5).

[0266] 일부는 키나제 도메인 및 *ERBB3*의 세포내 후부에 맵핑되지만, 대다수의 돌연변이는 ECD 영역에서 주로 클러스터링된다. 흥미롭게도, ECD 돌연변이체 중에서 다수 샘플을 가로지르는 반복 치환을 함유하는 4개의 위치, V104, A232, P262 및 G284가 있는데, 이는 이들이 돌연변이 호발부위라른 것을 나타낸다. 본 발명자의 분석에서 확인한 4개의 ECD 호발부위 위치 중 2개, V104 및 G284는 각각 난소 및 폐(선암종) 샘플에서 돌연변이된 것으로 앞서 보고되었다(Greenman et al. *Nature* 446, 153-158 (2007); Ding et al. *Nature* 455, 1069-1075 (2008)). 더 나아가, 호발부위 위치의 각각에서 반복 미스센스 치환의 대부분은 이들 돌연변이에 대한 잠재적인 구동자 역할을 나타내는 동일한 아미노산 변화를 초래하였다. 본 발명자들은 또한 본 발명자들이 결장암에서 이전에 공

개된 단일 ErbB3 돌연변이와 본 발명자들의 데이터를 조합하였을 때, 키나제 도메인 내 호발부위 돌연변이인 S846I를 확인하였다(Jeong et al. *International Journal of Cancer* 119, 2986-2987 (2006)).

[0270]

확인한 대다수의 돌연변이 잔기가 ERBB3 오솔로그를 가로질러 전환되며(도 6에서 나타내는 바와 같이, 그뿐 아니라 서열번호의 카니스 루프스(*C. lupus*)(XP\_538226.2) 서열) 잔기 중 일부는 ERBB 패밀리 구성원간에 보존되었는데, 이는 추가로 이를 돌연변이가 기능적 효과를 가질 가능성이 있다는 것을 시사한다는 것을 주목하는 것을 흥미롭다.

豆 2

\* 버전 MCBI R37에 기반한 계획 위치  
WFS에 적용 예속

[0271]

표 3

인간 암에서 공개된 ERBB3 돌연변이						
조직	진단	돌연변이 체#	샘플#	빈도%	(이미) 노선 번호)	돌연변이
1 유방암 (HR+)	NSCLC (선파암)	3	65	4.62	Q281H, T389R, E928G G69R, G284R, Q298*	Nature (2010) 466: 859
2 NSCLC (선파암)	교모세포종	3	188	1.60	S1046N	Nature (2008) 455: 1069
3 교모세포종	난소암	1	91	1.10	V104M, V438I, D1149E	Nature (2008) 455: 1061
4 난소암	경장암	3	339	0.88	S846I	Nature (2007) 446: 153 [23 samples] (23 +316)
5 경장암	두경부암	1	100	1.00	M90I	Int J of Ca (2006) 119: 2966
6 두경부암		1	74	1.35		Science (2011) - Epub date 2011/07/30

[0272]

[0273]

돌연변이들을 추가로 이해하기 위해, 본 발명자들은 이들을 공개된 ERBB3 ECD<sup>7</sup> 및 키나제 도메인 (Jura *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences* **106**, 21608-21613 (2009); Shi *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences* **107**, 7692-7697 (2010)) 결정 구조(도 7 및 도 8)에 대해 맵핑하였다. 흥미롭게도, V104, A232 및 G284에서 호발부위 돌연변이는 도메인 I/II 계면에서 클러스터링된다. 도메인 II와 III 사이의 계면에서 이들 3개 부위의 클러스터링은 그들이 보통의 메커니즘에 의해 작동할 수 있다는 것을 시사한다. 도메인 II는 척추골과 같이 배열된 몇몇 시스테인 풍부 모듈을 포함한다. 이들 반독립적 특징 중의 관계에서 작은 변화는 패밀리 구성원 간에 기능적 중요성을 부여하였다(Alvarado *et al.* *Nature* **461**, 287-291 (2009)). V104/A232/G284 돌연변이는 이들 모듈 중 하나 이상을 이동시킬 수 있고, 변경된 표현형을 야기할 수 있다. P262에서 돌연변이는 테터링, 폐쇄 형태에 필요한 도메인 II/IV 상호작용에 수반된 Q271에 가까운 도메인 II의 염기에 있다. 잔기 809 및 846에서 키나제 도메인 돌연변이는 EGFR 키나제 구조에서 C-말단 하위, 즉, 엔도사이토시스에서 어떤 역할을 하는 세그먼트에 의해 취해지는 통로에 근접한 위치에 대해 상동성이다. 다른 돌연변이 부위가 도 8에서 나타난다.

[0274] *ERBB3 돌연변이체는 MCF10A 유방 상피의 리간드-독립적 증식을 촉진한다*

[0275] MCF-10A 유방 상피 세포는 증식에 대한 EGF를 필요로 한다(Soule, H. D. et al. *Cancer Res* **50**, 6075-6086 (1990); Petersen et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **89**, 9064-9068 (1992)). MCF10A 세포에서 발현될 때 발암유전자는 그들을 EGF-독립적으로 만들 수 있다(Debnath et al. *The Journal of cell biology* **163**, 315-326 (2003); Muthuswamy et al. *Nat Cell Biol* **3**, 785-792 (2001)). ErbB3 돌연변이의 종양형성 가능성을 이해하기 위해, 본 발명자들은 세포 형질전환 및 증식을 지지하기 위한 ERBB3 돌연변이체의 선택 세트의 능력을 시험하였다. 본 발명자들은 4개의 ECD-호발부위 돌연변이체 및 2개의(V714M 및 Q809R) ERBB3 키나제-도메인 돌연변이체를 포함하는 6개의(V104M, A232V, P262H, P262S, G284R 및 T389K) ERBB3 ECD 돌연변이체를, MCF10A 세포에서 그들을 안정적으로 발현시키는 것에 의한 세포 증식, 신호처리, 선포 형성, 앵커리지-독립적 생장 및 이동에 대한 그것의 효과에 대해 시험하였다. ERBB 패밀리 구성원은 신호처리 및 세포 형질전환에서 이형이합체로서 작용하기 때문에, 본 발명자들은 또한 그들을 야생형(WT) EGFR 또는 ERBB2와 공동발현시킴으로써 ERBB3 돌연변이체의 기능적 효과를 시험하였다. 본 발명자들은 MCF10A에서 단독으로 발현될 때, 외인성 ERBB3 리간드 NRG1 또는 EGF의 부재에서 ERBB3 돌연변이체가 ERBB3-WT에 비해 리간드 독립적 증식(도 9), 콜로니 형성(도 10) 또는 pERBB3, pAKT 및 pERK와 같은 신호처리 활성화 상태 마커(도 11A)에서 상승이 거의 증가되지 않았다는 것을 발견하였다. 그러나, EGFR 또는 ERBB2와 조합으로 ERBB3 돌연변이체의 발현은 ERBB3-WT에 비해 증식 및 콜로니 형성에서 유의한 증가를 나타내었다(도 9 및 도 10). 게다가, EGFR 또는 ERBB2와 조합으로 대다수의 ERBB3 돌연변이체는 상승된 pERBB3, pAKT 및 pERK를 야기하였다(도 11B 및 도 11C).

[0276] EGF의 존재에서 재구성된 3차원(3D) 기저막 배양물 상에서 배양될 때, MCF10A 세포는 선포 세포 스페로이드를 형성한다(Muthuswamy et al. *Nat Cell Biol* **3**, 785-792 (2001); Muthuswamy *Breast Cancer Research* **13**, 103 (2011)) ADDIN EN.CITE ADDIN EN.CITE.DATA. 그러나, 일부 발암유전자의 발현은 그들을 EGF 독립적으로 만들 수 있고, 또한 복합체 다선포 구조를 초래할 수 있다(Debnath et al. *The Journal of cell biology* **163**, 315-326 (2003); Brummer et al. *Journal of Biological Chemistry* **281**, 626-637 (2005); Bundy et al. *Molecular Cancer* **4**, 43 (2005)). 혈청, EGF 및 NRG1이 없는 3D 배양 연구에서, MCF10A 세포에서 EGFR 또는 ERBB2와 조합된 ERBB3 돌연변이체의 이소성 발현은 EGFR 또는 ERBB2와 함께 ERBB3-WT를 공동발현시키는 MCF10A 세포에 비해 거대한 선포 구조를 촉진하였다(도 12A). ERBB3 돌연변이체/ERBB2 공동 발현 MCF10 세포로부터 유래된 선포에서 증식에 대한 마커인 Ki67에 대한 염색은 모든 시험한 돌연변이체에서 증가된 증식을 나타내었다(도 12B). 추가로, ERBB3-돌연변이체/ERBB2의 서브세트를 발현시키는 동일한 MCF10A 세포는 또한 ERBB3-WT/ERBB2 세포에 비해 증가된 이동(도 12C 및 도 13a)을 나타내었다. 이를 결과는 ERBB3 돌연변이체의 종양형성 특성을 함께 확인하였다.

[0277] *ERBB3 돌연변이체는 결장 상피 세포의 앵커리지-독립적 생장을 촉진한다*

[0278] IMCE는 종양형성 Ras의 발현에 의해 형질전환될 수 있는 불멸 마우스 결장 상피 세포이다(D'Abaco et al. (1996). *Mol Cell Biol* **16**, 884-891; Whitehead et al. (1993). *PNAS* **90**, 587-591). 본 발명자들은 IMCE 세포를 사용하였고, ERBB3 돌연변이체를 단독으로 또는 ERBB2와 조합으로 안정적으로 발현시킴으로써 앵커리지 독립적 생장, 신호처리 및 생체내 종양형성을 위한 ERBB3 돌연변이체를 시험하였다. 도 13b (a-b)에서 나타내는 바와 같이, 본 발명자들은 ERBB3-WT 또는 돌연변이체 그 자체는 발현될 때 앵커리지 독립적 생장을 촉진시키지 않았다는 것을 발견하였다. 그러나, ERBB3-WT와 달리 대다수의 ERBB3 돌연변이체는 ERBB2와 함께 공동발현될 때 앵커리지 독립적 생장을 촉진시켰다(도 13b (a-b)). 관찰한 앵커리지 독립적 생장과 일치되게, ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 대다수의 IMCE 세포는 상승된 pERBB3 및/또는 pERBB2 및 pAKT 및/또는 pERK의 동시 증가를 나타내었다(도 13b (c-d)). ERBB3 돌연변이체의 일부는 그 자체가 상승된 ERBB3 돌연변이체를 나타내었지만, 이는 앵커리지 독립적 생장 또는 하류 신호처리를 촉진시키지 않았다. ERBB3 돌연변이체의 종양형성 활성을 추가로 확인하기 위해, 본 발명자들은 몇몇 호발부위 ECD-돌연변이체 발현 세포를 생체내 종양 생장을 촉진하는 그것의 능력에 대해 시험하였다. 앵커리지 독립적 생장 및 신호처리를 지지하는 그것의 능력과 일치되게, IMCE 세포는 WT과 달리, ERBB2 촉진 종양 생장과 함께 ERBB3 V104M, P262H 또는 G284R을 공동발현시킨다(도 13b (e)).

[0279] *ERBB3 돌연변이체는 IL3-독립적 세포 생존 및 형질전환을 촉진한다.*

[0280] ErbB3 돌연변이의 종양형성 관련성을 추가로 확인하기 위해, 본 발명자들은 IL-3 의존적 BaF3 세포에서 ERBB3 돌연변이체를 단독으로 또는 EGFR 또는 ERBB2와 조합으로 그들을 안정적으로 발현시킴으로써 신호처리, 세포 생

존 및 앵커리지 독립적 생장에 대한 그것의 효과를 시험하였다. BaF3은 종양형성 드라이버를 표적화하는 약물의 유전자 및 개발의 종양형성 활성을 연구하기 위해 널리 사용되는 인터류킨(IL)-3 의존적 프로-B 세포주이다(Lee et al. (2006). PLoS medicine 3, e485; Warmuth et al. (2007) Current opinion in oncology 19, 55-60). ERBB3 돌연변이체가 단독으로 발현될 때, 거의 없거나 또는 전혀없는 IL-3- 독립적 BaF3 세포의 생존을 촉진하지만, 그들은 EGFR-WT 또는 ERBB2-WT와 조합되어 공동발현될 때 WT-ERBB3보다 훨씬 더 효과적이었다(도 14 및 도 15A,B). ERBB2와 함께 공동발현된 ERBB3 돌연변이체는 EGFR과 함께 공동발현될 때보다 IL-3 독립적 생존을 촉진시키는데 10 내지 50배 더 효과적이었다(도 14). 이는 세포 신호처리의 가장 강력한 활성자가 되도록 활성화 후 형성된 ERBB3-ERBB2 이형이합체를 나타내는 이전의 연구와 일치된다(Pinkas-Kramarski et al. The EMBO journal 15, 2452-2467 (1996); Tzahar et al. Molecular and cellular biology 16, 5276-5287 (1996); Holbro et al. PNAS 100, 8933-8938 (2003)). 흥미롭게도, ERBB2 또는 EGFR과 조합으로 Q809R 키나제 도메인 돌연변이체는 시험한 ECD 돌연변이체 중 어떤 것보다 BaF3 세포의 IL-3 독립적 생존을 촉진하는 것에서 더 효과적이었다. 관찰한 IL-3- 독립적 세포 생존 활성과 일치되게, 대다수의 ERBB3 돌연변이체는 단독으로 또는 ERBB2 또는 EGFR과 조합으로 발현될 때 활성 ERBB 수용체의 증가된 인산화를 나타내었다(도 15A 내지 도 15C). 추가로, ERBB2와 함께 공동발현된 ERBB3 돌연변이체는 ERBB3-WT에 비해 상승된 p-ERBB2(Y1221/2)를 나타내었다(도 15C). 또한, EGFR 또는 ERBB2와 조합으로, 대다수의 ErbB3 돌연변이는 상승된 p-AKT 및 p-ERK 수준을 나타내었는데, 이는 ERBB3 돌연변이체에 의한 구성적 하류 신호처리와 일치된다(도 15B, 도 15C). BaF3 세포의 IL3-독립적 생존을 촉진하기 위한 ERBB3 돌연변이체의 능력을 확립하여, 본 발명자들은 다음에 앵커리지-독립적 생장을 촉진하는 이들 돌연변이체의 능력을 조사하였다. 본 발명자들은 ERBB2와 조합으로 P262H, G284R 및 Q809R ERBB3-돌연변이체를 안정적으로 발현시키는 BaF3 세포가 ERBB3-WT에 비해 강한 앵커리지 독립적 생장을 촉진시킨다는 것을 발견하였다(도 16). 몇몇 돌연변이체는 일부 앵커리지 독립적 생장은 EGFR와 함께 발현될 때 촉진되지만, 효과는 ERBB2와 조합으로 관찰된 바와 같이 표명되지 않는다. 이는 ERBB2-매개 종양형성 신호처리에서 ERBB3에 대한 필요를 확립하는 이전의 보고와 일치된다(Holbro et al. PNAS 100, 8933-8938 (2003); Lee-Hoefflich et al. Cancer Research 68, 5878-5887 (2008)).

## [0281]

BaF3 시스템은 ERBB3 돌연변이체를 단독으로 또는 ERBB2와 조합으로 안정적으로 발현시키는 것에 의해 IL-3 독립적 세포 생존, 신호처리 및 앵커리지 독립적 생장에 대한 6개의 ECD-호별부위 돌연변이체 및 4개의 ERBB3 키나제-도메인 돌연변이체(V714M, Q809R, S846I 및 E928G)를 포함하는 몇몇 ERBB3 ECD 돌연변이체(V104M, A232V, P262H, P262S, G284R 및 T389K)를 시험하는데 사용될 수 있다. ERBB3는 손상된 키나제이며, 신호처리를 촉진하기 위해 ERBB2와 함께 이형이합체를 우선적으로 형성하는 리간드 결합에 따른다(문헌[Holbro et al. (2003) 상기 참조; Karunagaran et al. (1996). The EMBO journal 15, 254-264; Lee-Hoefflich et al. (2008) 상기 참조; Sliwkowski et al. (1994) 상기 참조]. 이것과 일치되게, 외인성 리간드의 부재에서, ERBB3 야생형(WT) 및 ERBB3 돌연변이체는 그 자체가 BaF3 세포의 IL-3- 독립적 생존을 촉진하지 않는다(도 37a). 그러나, 외인성 ERBB3 리간드의 부재에서, ERBB3-WT와 달리 ERBB3 돌연변이체는 ERBB2와 공동발현될 때 IL3-독립적 BaF3 세포 생존을 촉진하였는데(도 37a), 이는 ERBB3 돌연변이체가 리간드 독립적 방식에서 작용할 수 있다는 것을 나타낸다. ERBB3 돌연변이체의 세포 생존 활성은, 그것이 키나제 사멸(kinase dead: KD) ERBB2 K753M 돌연변이체와 함께 공동발현될 때 없어졌고, 이는 키나제 활성 ERBB2에 대한 필요를 확인하였다(도 37a). 본 발명자들은 앵커리지-독립적 생장을 촉진하는 그것의 능력에 대해 ERBB3 돌연변이체를 추가로 조사하였다. 생존 분석에서 관찰하는 바와 같이 ERBB3 돌연변이체는 그 자체가 앵커리지 독립적 생장을 지지하지 않았다(도 37b). 그러나, 본 발명자는 ERBB2와 조합하여 시험한 대다수의 ERBB3-돌연변이체가 ERBB3-WT/ERBB2 발현 BaF3 세포와 비교할 때 앵커리지 독립적 생장을 촉진한다는 것을 발견하였다(도 37b-c). ERBB3에 의해 촉진되는 앵커리지 독립적 생장은 ERBB2-KD와 조합으로 ERBB3 돌연변이체가 콜로니 형성을 촉진하지 않기 때문에, ERBB2의 해당되는 키나제 활성에 의존한다는 것을 확인하였다(도 37b-c). BaF3 세포의 웨스턴 블로트 분석은 ERBB2와 조합으로 ERBB3 돌연변이체의 발현이 ERBB3-WT에 비해 pERBB3, pERBB2, pAKT 및/또는 pERK에서 증가를 야기한다는 것을 나타내었다(도 37d-f). 세포 생존 활성 또는 앵커리지 독립적 생장의 결여와 일치되게, ERBB3 돌연변이체가 BaF3 세포에 의해 발현되는 내인성 ERBB2에 기인할 가능성이 있는 일부 상승된 pERBB3 수준을 나타냄에도 불구하고, ERBB3 돌연변이체는 그 자체가 또는 ERBB2-KD와 조합으로 상승된 pERBB2 및/또는 pAKT/pERK를 나타내지 않았다(도 37d-f). ERBB2와 조합으로, ERBB3 V714M 키나제 도메인 돌연변이체는 그것의 약한 신호처리와 일치되며, 단지 보통의 세포 생존 활성을 나타내었고, 앵커리지 독립적 생장을 나타내지 않았다(도 37a-c). 대조적으로, ERBB2와 조합으로 가장 활성인 Q809R 돌연변이체는 ERBB3-WT에 비해 강한 하류의 신호처리를 나타내었다(도 37a-c).

## [0282]

**ERBB3 돌연변이체에 의한 리간드 독립적 종양형성 신호처리**

## [0283]

ERBB3 돌연변이체가 종양 형성 신호처리를 촉진하는 메커니즘을 이해하기 위한 노력에서, 본 발명자들은 본 발

명자의 BaF3 시스템을 사용하여 ERBB3 돌연변이체의 리간드 의존도를 시험하였다.

[0284]

ERBB3 돌연변이체에 의한 리간드 독립적 신호처리를 확립하기 위해, 본 발명자들은 항-NRG1 항체, ERBB 리간드 중화 항체의 증가된 용량 하에 IL-3- 독립적 BaF3 생존을 촉진하는 그것의 능력을 시험하였다. 본 발명자들은 NRG1 중화 항체의 첨가(Hegde et al. *Manuscript submitted* (2011)가 IL-3 독립적 생존 또는 앵커리지 독립적 콜로니 형성을 촉진하는 ERBB3-돌연변이체의 능력에 대해 유해한 효과를 가진다는 것을 발견하였다(도 17). 이 것과 일치되게, 세포 표면 수용체 가교 후 수행된 면역침전에서, 본 발명자들은 BaF3 세포 공동발현 ERBB3-WT 및 ERBB2에 비해 리간드의 부재에서 ERBB3-돌연변이체/ERBB2 이형이합체의 증가된 수준에 대한 증거를 발견하였다(도 18). 이는 ERBB3-돌연변이체/ERBB2를 발현시키는 BaF3 세포에서 세포 표면 이형이합체의 상승된 수준에 의해 추가로 확인되며, ERBB3-WT/ERBB2를 발현시키는 세포와 비교할 때, 근접 결찰 분석을 사용하여 IL-3 또는 NRG1의 부재에서 배양시켰다(Soderberg et al. *Nat Methods* 3, 995-1000 (2006))도 19 및 도 20A-B). 이를 데 이터는 ERBB2와 조합으로 ERBB3 돌연변이체가 NRG1 독립적 방식에서 BaF3의 IL-3 생존을 촉진할 수 있다는 것을 시사한다.

[0285]

ERBB3 돌연변이체가 리간드와 독립적으로 신호처리할 수 있다는 것을 확인하면, 본 발명자들은 그것의 활성이 리간드 첨가에 의해 증가될 수 있는지 여부를 시험하였다. 본 발명자들은 NRG1이 ERBB3-WT 또는 돌연변이체 단독을 발현시키는 BaF3 세포의 생존을 지지할 수 없다는 것을 발견하였다(도 20C). 그러나, 시험한 가장 높은 농도에서, ERBB2와 함께 대다수의 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 ERBB3-WT/ERBB2 발현 세포와 유사한 방식에서 BaF3 세포의 IL-3-독립적 생존이 증가되었다(도 21). 흥미롭게도, WT ERBB3과 같은 A232V ERBB3 돌연변이체는 NRG1 용량 의존적 IL-3-독립적 생존 반응을 나타내었다(도 21). 대조적으로, G284R 및 Q809R은 이들 돌연변이체를 발현시키는 미처리 세포와 비교할 때 리간드 첨가 후 생존에서 유의한 증가를 나타내지 않았다. G284R ECD 및 Q809R 키나제 도메인 돌연변이체에 의한 리간드 첨가에 대한 최소 반응은 이들 돌연변이체에 의한 신호처리의 리간드 독립적 방식에 대해 우세한 역할을 시사한다(도 21). 이것과 일치되게, 리간드 첨가 후, P262H 및 WT ERBB3은 상승된 이형이합체 형성을 나타내었지만, G284R ECD 돌연변이체 및 Q809R 키나제 도메인 돌연변이체는 미자극 세포와 비교할 때 이형이합체 형성에서 보통의 증가만을 나타내었다(도 18). 이를 결과는 모든 ERBB3 돌연변이체가 리간드-독립적 신호처리를 할 수 있지만, 그중 일부는 여전히 리간드 자극에 반응할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0286]

ERBB3 돌연변이체가 종양형성 신호처리를 촉진하는 메커니즘을 추가로 이해하기 위해, 본 발명자는 이들 세포를 처리함으로써 ERBB3-리간드 중화 항-NRG1 항체의 용량이 증가함에 따른 본 발명자들의 BaF3 시스템 내 ERBB3 돌연변이체의 리간드 의존도를 시험하였다(Hegde et al. (2011) 상기 참조). 본 발명자들은 NRG1 중화 항체의 첨가(이하 참조)가 IL-3 독립적 생존을 촉진하는 ERBB3-돌연변이체의 능력에 대해 효과를 가지지 않는다는 것을 발견하였다(도 37g). 도 37h에서, ERBB3 ECD 돌연변이체는 외인성 NRG1의 용량을 증가시키는 것에 반응하여 증가된 IL-3 독립적 BaF3 생존을 나타낸다.

[0287]

### **ERBB3 돌연변이체는 생체내 종양형성을 촉진한다**

[0288]

본 발명자들은 BaF3 세포가 발암유전자의 이소성 발현에 의해 IL-3- 독립적으로 제공되며, 마우스에 이식되고 전반적인 생존을 감소시키는 것으로 야기될 때, 백혈병 유사 질병을 촉진한다는 것을 나타내었다(Horn et al. *Oncogene* 27, 4096-4106 (2008); Jaiswal et al. *Cancer Cell* 16, 463-474 (2009)). 본 발명자들은 ERBB2와 조합으로 ERBB3-WT, ECD-돌연변이체(P262H 또는 G284R) 또는 키나제 도메인 ERBB3-돌연변이체(Q809R)를 발현시키는 BaF3 세포의 능력을 백혈병 유사 질병을 촉진하는 그것의 능력에 대해 시험하였다. ERBB3-WT 단독으로 또는 빈 벡터와 함께 ERBB2로 형질도입한 BaF3 세포를 대조군으로서 사용하였다. 본 발명자들은 ERBB2와 함께 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 BaF3 세포를 이식한 마우스가 제22일 내지 제27일의 중앙값 생존을 나타낸다는 것을 발견하였다(도 22). 대조적으로, ERBB3-WT 단독으로 또는 빈 벡터와 함께 ERBB2를 발현시키는 BaF3 세포를 받은 마우스는 모두 60-일 연구 기간의 마지막에 생존하였다. 그러나, ERBB3-WT 및 ERBB2를 공동발현시키는 BaF3 세포를 받은 동물은 유의하게 더 긴 잠복기(39일; 도 22)를 지니는 백혈병 유사 질병이 발생되었다. 시험 판내 ERBB3-WT/ERBB2 BaF3 세포는 IL-3 의존도를 나타내지 않았지만, 동물 모델에서 그것의 활성은 ERBB3-WT/ERBB2 이형이합체를 활성화시킬 수 있는 생체내 환경에서 생장 인자 및 사이토카인의 존재에 기인하며, ERBB3-ERBB2 이형이합체에 대해 보고된 리간드 의존적 신호처리에 부분적으로 기인할 가능성이 있다(Junttila et al. *Cancer Cell* 15, 429-440 (2009)). 질병 진행에 따라서, 본 발명자들은 처리 당 3마리 마우스의 추가적인 코호트에 대해 제20일에 부검을 수행하였다. 이들 동물로부터 골수, 비장 및 간 샘플을 병리학적 이상에 대해 검토하였다. BaF3 세포를 eGFP로 태그하였기 때문에, 본 발명자들은 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 세포를 침윤시키기 위해 단리된 골수 및 비장을 시험하였다. 감소된 생존도와 일치되게, ERBB3□ 돌연변이체/ERBB2

를 발현시키는 세포를 이식한 마우스로부터의 골수 및 비장은 ERBB3-WT 또는 ERBB2/빈 벡터 대조군 세포를 받은 마우스로부터의 골수 및 비장에 비해 침윤성 eGFP-양성 세포의 상당한 비율을 나타내었다(도 23-26). 추가로, 관찰된 더 긴 잠복기와 일치되게, 매우 낮은 수준의 침윤성 eGFP 양성 세포를 ERBB3-WT/ERBB2-WT 세포를 받은 동물로부터의 간 및 비장에서 검출하였다. 또한, ERBB3 돌연변이체/ERBB2 암으로부터의 동물은 제20일에 빈 벡터 대조군 또는 ERBB3-WT/ERBB2에 비해 증가된 비장(도 25A 및 도 27) 및 간(도 25B 및 도 27) 크기 및 중량을 나타내었고, 추가로 침윤 세포의 존재를 확인하였다. 추가적으로, 혼마록실린 및 에오신(H&E) 염색 골수, 비장 및 간 절편의 조직학적 평가는 제20일에 대조군과 비교할 때 ERBB3-돌연변이체/ERBB2를 발현시키는 세포를 지니는 동물에서 블라스트의 상당한 침윤을 나타내었다(도 26). 이들 결과는 ERBB3 돌연변이체의 생체내 종양형성 가능성을 입증하였다.

#### [0289] 표적화된 치료는 ERBB3 돌연변이체에 대해 효과적이다

다양한 암을 치료하기 위해 ERBB 수용체를 직접적으로 표적화하는 다수의 작용제를 승인한다(Baselga and Swain *Nature Reviews Cancer* 9, 463-475 (2009); Alvarez *et al.* *Journal of Clinical Oncology* 28, 3366-3379 (2010)). ERBB3 및 그것의 하류 성분을 포함하는 ERBB 패밀리 구성원을 표적화하는 몇몇 추가적인 후보 약물은 임상 시험 및 개발의 다양한 단계에 있다(Alvarez *et al.* *Journal of Clinical Oncology* 28, 3366-3379 (2010)). 본 발명자들은 트라스투주맙 - ERBB2 도메인 IV에 결합되는 항-ERBB2 항체(Junttila *et al.* *Cancer Cell* 15, 429-440 (2009)), 퍼투주맙 - ERBB2 도메인 II에 결합되고 이합체화를 방지하는 항-ERBB2 항체 (Junttila *et al.* *Cancer Cell* 15, 429-440 (2009)), 항-ERBB3.1-리간드 결합을 차단하는(도메인 III에 결합되는) 항-ERBB3(Schaefer, G. *et al.* *Cancer Cell* (2011)), 항-ERBB3.2-도메인 III에 결합되고, 리간드 결합을 차단하는 항-ERBB3 항체(Wilson *et al.* *Cancer Cell* 20, 158-172 (2011)), MEHD7945A - 리간드 결합을 차단하는 (EGFR 및 ERBB3의 도메인 III에 결합되는) 이중 ERBB3/EGFR 항체(Schaefer, G. *et al.* *Cancer Cell* (2011)), 세 톡시맙 - 리간드 결합을 차단하는(EGFR의 도메인 III에 결합되는) EGFR 항체(Li, S. *et al.* *Cancer Cell* 7, 301-311 (2005)), 라피티닙(Medina, P. J. & Goodin, S. *Clin Ther* 30, 1426-1447 (2008)) - 이중 ERBB2/EGFR 소분자 저해제 및 GDC-0941(Edgar, K. A. *et al.* *Cancer Research* 70, 1164-1172 (2010)) - PI3K 저해제, BaF3 시스템을 사용하여 세포 증식 및 콜로니 형성을 차단하는 것에 대한 이들의 효과에 대해 시험하였다(도 28, 도 29 및 도 30). 본 발명자들은 또한 효능에 대해 생체내 항체의 서브세트를 시험하였다(도 31). 본 발명자들은 증식과 콜로니 형성 분석 둘 다에서, 모든 돌연변이체에 대해 상당히 효과적으로 되는 소분자 저해제 라피티닙 및 Q809R을 제외하고 시험한 모든 돌연변이체에 대해 효과적으로 되는 GDC-0941가 시험 용량에서 단지 부분적으로 효과적이었다는 것을 발견하였다(도 28 및 29). 콜로니 형성 분석에서 시험한 항체 중에서, 트라스투주맙 항-ERBB3.2 및 MEHD7945A는 시험한 모든 돌연변이체에 대해 모두 효과적이었다(도 28 및 29). 그러나, ERBB3 ECD 돌연변이체에 의해 유발되는 증식 및 콜로니 형성을 차단하는데 매우 효과적임에도 불구하고, 퍼투주맙, 항-ERBB3.1 및 GDC-0941는 Q809R 키나제 도메인 ERBB3 돌연변이체에 대해 보통으로 효과적이었다(도 28 및 도 29). 이것과 일치되게, 돌연변이체 ERBB3 및 ERBB2를 공동발현시키는 시험관내 BaF3 세포에서, 효능이 있다면, 이들 작용제는 pAKT 및/또는 pERK 수준, 및 또한 ERBB3 및/또는 pERBB3을 차단시키거나 또는 감소시켰다(도 32 및 도 33).

본 발명자들은 또한 생체내 BaF3 시스템을 사용하여 G284R 및 Q809R ERBB3 돌연변이체에 대한 트라스투주맙, 항-ERBB3.1 및 항-ERBB3.2를 시험하였다(도 31, 34 및 35). 시험관내에서 관찰한 바와 같이, 트라스투주맙은 G284R 또는 Q809R ERBB3/ERBB2를 발현시키는 BaF3을 받은 마우스에서 백혈병 유사 질병을 차단하는데 매우 효과적이었다(도 31A). 유사하게, 항-ERBB3.1과 항-ERBB3.2는 둘 다 G284R ERBB3-ECD 및 ERBB2를 공동발현시키는 BaF3을 받은 마우스에서 백혈병 유사 질병의 발생을 차단시켰다(도 31A). 그러나, 이들 항-ERBB3 항체는, 그들이 미처리 대조군 동물에 비해 생존을 유의하게 개선시켰음에도 불구하고, Q809R ERBB3/ERBB2를 발현시키는 BaF3 세포를 받은 마우스에서 질병 발생을 차단하는데 단지 부분적으로 효과적이었다(도 31B). 표적화된 치료제에 대해 관찰된 효능과 일치되게, 본 발명자들은 비장 및 골수에서 ERBB3 돌연변이체를 발현시키는 침윤성 BaF3 세포에서 상당한 감소를 발견하였다(도 34 및 도 36). 관찰한 BaF3 세포의 감소된 침윤과 일치되게, 비장 및 간 중량은 Balb/C 누드 마우스에 대해 예상한 정상 범위 내에 있었다(도 35 및 도 25). 이들 데이터는 인간 용도를 위한 개발 또는 승인에서 다수의 치료제가 ERBB3-돌연변이체 구동 종양에 대해 효과적일 수 있다는 것을 표시한다.

이 연구에서, 본 발명자들은 결장 및 위암에서 빈번한 ERBB3 체세포 돌연변이의 확인을 보고한다. 본 발명자들이 확인한 몇몇 돌연변이는 종양형성 돌연변이의 특징인 호발부위를 형성하는 다수의 독립적 샘플에서 생긴다.

이들 시험관내 및 생체내 기능 연구는 ECD와 키나제 도메인 ErbB3 돌연변이 둘 다의 종양 형성을 입증한다. 추

가로, 리간드 적정 실험을 사용하여, 본 발명자들은 ERBB3 리간드 NRG1의 부재에서 종양형성 동안 ECD 돌연변이체, V104M, P262H, Q284R 및 T389K의 일부가 NRG1의 첨가에 의해 추가로 자극될 수 있다는 것을 나타낸다. ECD 돌연변이는 WT에 비해 테터링과 미테터링된 ERBB3 ECD 간의 평형을 미테터링된 형태에 쪽으로 이동시킬 수 있다.

[0294] 시험관내와 생체내 둘 다의 ERBB3-돌연변이체 구동 종양형성 신호처리를 표적화하는 것에서 몇몇 치료적 작용제의 이용성에 대해 시험하여, 본 발명자들은 다수의 소분자 저해제, 항-ERBB2 및 항-ERBB3 ECD 항체가 다수의 시험한 ERBB3 돌연변이체에 의한 종양형성 신호처리를 차단하는데 상당히 효과적이라는 것을 발견하였다. 흥미롭게도, 페루주맙, 항-ERBB3.1 및 GDC-0941는 키나제 도메인 돌연변이체 Q809R을 차단하는데 효과적이지 않았는데, 이는 이 돌연변이체의 별개의 작용 방식을 나타낸다. 이전의 연구는 페루주맙이 리간드-매개 ERBB3/ERBB2 이합체화를 차단하는데 상당히 효과적인 한편, 트라스투주맙이 리간드 의존적 ERBB2/ERBB3 이합체 형성을 차단하는데 더 효과적이라는 것을 나타내었다(Junttila, T. T. et al. *Cancer Cell* 15, 429-440 (2009)). 이것과 일치되게, 리간드 미반응 키나제 도메인 ERBB3 돌연변이체 Q809R은 페루주맙에 비해 트라스투주맙에 의해 저해에 대해 훨씬 더 반응성인데, 이는 Q809R ERBB3 신호처리에서 비리간드화된 이형이합체 복합체에 대한 잠재적인 역할을 시사한다. PI3K 저해제 GDC-0941는 시험한 대부분의 ERBB3 돌연변이체에 대해 상당히 활성이 있지만, 키나제 도메인 돌연변이체 Q809R을 차단하는 것에서 그것의 효능은 감소되었고, 이는 PI3Kinase 이외의 다른 하류의 신호처리 분자의 맞물림을 시사한다.

#### *shRNA-매개 ERBB3-녹다운은 생체내 생장에 영향을 미친다*

[0295] IMCE 세포에서 ERBB3 돌연변이체의 종양형성 활성을 확립하여, 본 발명자들은 종양 세포주에서 ERBB3을 녹다운 시킨 효과를 시험하도록 추구하였다. 최근의 연구는 각각 ERBB3 E928G 및 V104M 돌연변이체를 발현시키는 CW-2, 결장 세포주, 및 DV90, 폐 세포주를 보고하였다. 본 발명자들은 이전에 공개된 표적화 작제물을 사용하여 ERBB3을 표적화하는 독시사이클린(dox)-유발성 shRNA를 발현시키는 CW-2 및 DV90 세포주를 만들었다(Garnett et al. (2012) *Nature* 483, 570-575). 본 발명자들은 또한 dox-유발성 루시퍼라제(luc) 표적화 시퀀싱을 발현시킨 대조군 계통을 만들었다. luc shRNA 발현 계통과 대조적으로 dox-유발 시, ERBB3 및 pERK의 수준은 ERBB3 shRNA를 발현시킨 세포에서 감소되었다(도 38A 내지 도 38B). dox-유발 후 ERBB3의 손실과 일치되게, DV90과 CW-2 둘 다는 루시퍼라제 shRNA 계통 또는 비유발 계통에 비해 감소된 앵커리지 독립적 생장을 나타내었다(도 38C 내지 도 38F). 본 발명자들은 다음에 DV90 및 CW-2 세포에서 ERBB3의 녹다운이 생체내 종양을 형성하는 그것의 능력에 영향을 미치는지 여부를 시험하였다. shRNA를 표적화하는 ERBB3의 dox-매개 유발 시, 본 발명자들은 DV90과 CW-2 세포가 둘 다 luc-shRNA를 발현한 DV90 또는 CW-2 세포를 함유하는 동물에 비해 유의하게 감소된 종양 생장을 나타내었거나 또는 ERBB3 shRNA를 발현시키도록 유발되지 않았다(도 38G 내지 도 38J). 함께 취한 이들 데 이터는 추가로 종양형성에서 ErbB3 돌연변이의 역할을 추가로 확인하였다.

## 도면

## 도면1a

샘플	Src 명칭	매핑된 정상 샘플 Id	질병 범주	조직 하위 범주	조직 진단	전체 엑스 시원성 (YES)
86336	HF-1327	87321	결장적장암		선암종	
94592	HF-17829-(2)	94591	결장적장암		선암종	
95504	HF-18430-(1)	95508	결장적장암		선암종	
95735	HF-18040-(1)	95739	결장적장암		선암종	
96115	HF-18138-(1)	96119	결장적장암		선암종	있음
96157	HF-18152-(1)	96161	결장적장암		선암종	있음
96391	HF-18172-(1)	96395	결장적장암		선암종	있음
96445	HF-18190-(1)	96449	결장적장암		선암종	있음
96562	HF-18454-(1)	96566	결장적장암		선암종	
96737	HF-18500-(1)	96741	결장적장암		선암종	있음
101763	HF-17944-(1)	101761	결장적장암		선암종	있음
94200	HF-17545-(1)	94190	위암		장선암종	
101592	HF-20325-(1)	101590	위암		장선암종	
86582	HF-15220-(1)	86927	비소세포폐암		편평세포암종	
100695	HF-19917-(1)	100693	비소세포폐암		선암종	
86337	HF-1480	87322	결장적장암		선암종	
86337	HF-1480	87322	결장적장암		선암종	
86341	HF-2468	87326	결장적장암		선암종	
86342	HF-2525	87327	결장적장암		선암종	
86343	HF-3446	87328	결장적장암		선암종	
86345	HF-3602	87330	결장적장암		선암종	
95147	HF-17899-(1)	95146	결장적장암		선암종	있음
95165	HF-17930-(1)	95164	결장적장암		선암종	있음
95356	HF-18263-(1)	95354	결장적장암		선암종	
95362	HF-18277-(1)	95360	결장적장암		선암종	있음
95374	HF-18295-(1)	95372	결장적장암		선암종	있음
95498	HF-18428-(1)	95502	결장적장암		선암종	있음
95669	HF-18026-(1)	95673	결장적장암		선암종	있음
95681	HF-18030-(1)	95685	결장적장암		선암종	있음
95687	HF-18032-(1)	95691	결장적장암		선암종	있음
95699	HF-18036-(1)	95703	결장적장암		선암종	있음
95729	HF-17998-(1)	95733	결장적장암		선암종	있음
95956	HF-18092-(1)	95960	결장적장암		선암종	
96121	HF-18140-(1)	96125	결장적장암		선암종	있음
96139	HF-18146-(1)	96143	결장적장암		선암종	
96145	HF-18148-(1)	96149	결장적장암		선암종	있음
96205	HF-18158-(1)	96209	결장적장암		선암종	
96496	HF-18198-(1)	96500	결장적장암		선암종	있음
96630	HF-18470-(1)	96634	결장적장암		선암종	있음
96654	HF-18478-(1)	96658	결장적장암		선암종	있음
96689	HF-18418-(1)	96693	결장적장암		선암종	있음

## 도면1b

96689	HF-18418-(1)	96693	결장직장암		선암종	있음
96719	HF-18494-(1)	96723	결장직장암		선암종	있음
96725	HF-18496-(1)	96729	결장직장암		선암종	있음
96767	HF-18512-(1)	96771	결장직장암		선암종	있음
96876	HF-18550-(1)	96880	결장직장암		선암종	있음
96951	HF-18572-(1)	96955	결장직장암		선암종	있음
97041	HF-18596-(1)	97045	결장직장암		선암종	있음
97059	HF-18602-(1)	97063	결장직장암		선암종	있음
97075	HF-18604-(1)	97079	결장직장암		선암종	있음
97101	HF-18612-(1)	97105	결장직장암		선암종	있음
97458	HF-18301-(1)	97456	결장직장암		선암종	
97509	HF-17958-(1)	97507	결장직장암		선암종	있음
97672	HF-18319-(1)	97670	결장직장암		선암종	있음
97938	HF-18315-(1)	97936	결장직장암		선암종	있음
97944	HF-18359-(1)	97942	결장직장암		선암종	
97950	HF-18361-(1)	97948	결장직장암		선암종	
98491	HF-18824-(1)	98489	결장직장암		선암종	있음
101775	HF-18267-(1)	101773	결장직장암		선암종	있음
101787	HF-18281-(1)	101785	결장직장암		선암종	있음
101886	HF-20391-(1)	101884	결장직장암		선암종	있음
86339	HF-2400	87324	결장직장암		선암종	
86340	HF-2408	87325	결장직장암		선암종	
95149	HF-17903-(1)	95148	결장직장암		선암종	
95221	HF-17942-(1)	95219	결장직장암		선암종	
95462	HF-18339-(1)	95460	결장직장암		선암종	
95595	HF-18006-(1)	95599	결장직장암		선암종	
95705	HF-18038-(1)	95709	결장직장암		선암종	있음
95717	HF-17994-(1)	95721	결장직장암		선암종	있음
95753	HF-18046-(1)	95757	결장직장암		선암종	있음
95897	HF-18074-(1)	95901	결장직장암		선암종	있음
95909	HF-18078-(1)	95913	결장직장암		선암종	
96056	HF-18118-(1)	96060	결장직장암		선암종	
96241	HF-18170-(1)	96245	결장직장암		선암종	있음
96409	HF-18178-(1)	96413	결장직장암		선암종	
96502	HF-18434-(1)	96506	결장직장암		선암종	있음
96514	HF-18438-(1)	96518	결장직장암		선암종	
96618	HF-18466-(1)	96622	결장직장암		선암종	있음
96624	HF-18468-(1)	96628	결장직장암		선암종	있음
96672	HF-18484-(1)	96676	결장직장암		선암종	있음
96791	HF-18520-(1)	96795	결장직장암		선암종	있음
96810	HF-18528-(1)	96814	결장직장암		선암종	있음
96828	HF-18534-(1)	96832	결장직장암		선암종	있음
96894	HF-18556-(1)	96898	결장직장암		선암종	있음
96918	HF-18564-(1)	96922	결장직장암		선암종	있음
96945	HF-18570-(1)	96949	결장직장암		선암종	있음
96963	HF-18576-(1)	96967	결장직장암		선암종	
96969	HF-18578-(1)	96973	결장직장암		선암종	있음
97005	HF-18504-(1)	97009	결장직장암		선암종	있음

## 도면1c

97047	HF-18598-(I)	97051	결장직장암		선암종	있음
97053	HF-18600-(I)	97057	결장직장암		점액성선암종	있음
97636	HF-17909-(I)	97634	결장직장암		선암종	있음
97932	HF-18285-(I)	97930	결장직장암		선암종	있음
97968	HF-18796-(I)	97966	결장직장암		선암종	있음
98083	HF-18253-(I)	98079	결장직장암		선암종	
98107	HF-18323-(I)	98103	결장직장암		선암종	있음
98123	HF-18327-(I)	98119	결장직장암		선암종	있음
98473	HF-18818-(I)	98471	결장직장암		선암종	있음
101904	HF-20397-(I)	101902	결장직장암		선암종	있음
101910	HF-20399-(I)	101908	결장직장암		선암종	
101922	HF-20403-(I)	101920	결장직장암		선암종	있음
101988	HF-20385-(I)	101986	결장직장암		선암종	있음
103183	HF-20411-(I)	103181	결장직장암		선암종	있음
88024	HF-7083-(I)	88023	식도암		선암종	
88026	HF-7969-(I)	88025	식도암		선암종	
88028	HF-8020-(I)	88027	식도암		선암종	
88173	HF-9229-(I)	88172	식도암		선암종	
88175	HF-16285-(I)	88174	식도암		편평세포암종	
94018	HF-6467-(I)	94017	식도암		선암종	
94020	HF-6966-(I)	94019	식도암		선암종	
94021	HF-7046-(I)	94022	식도암		선암종	
94024	HF-7063-(I)	94023	식도암		선암종	
98623	HF-17232-(I)	98626	식도암		선암종	
98646	HF-18367-(I)	98644	식도암		암종	
99093	HF-19089-(I)	99091	식도암		암종	
100663	HF-19429-(I)	100667	식도암		암종	
101450	HF-20081-(I)	101448	식도암		편평세포암종	
101474	HF-20333-(I)	101472	식도암		편평세포암종	
92180	HF-17152-(I)	92188	위암		미만성선암종	
94203	HF-17546-(I)	94191	위암		장선암종	
94383	HF-17266-(I)	94386	위암		장선암종	
94420	HF-17579-(I)	94419	위암		장선암종	
94432	HF-17699-(I)	94431	위암		장선암종	
94472	HF-17566-(I)	94471	위암		장선암종	
98433	HF-18840-(I)	98431	위암		장선암종	
98439	HF-18842-(I)	98437	위암		장선암종	
98982	HF-19113-(I)	98980	위암		장선암종	
101574	HF-20319-(I)	101572	위암		장선암종	
101598	HF-20327-(I)	101596	위암		장선암종	
92175	HF-17145-(I)	92184	위암		미만성선암종	
92192	HF-17240-(I)	92193	위암		미만성선암종	
94218	HF-17551-(I)	94196	위암		장선암종	
94227	HF-17554-(I)	94199	위암		미만성선암종	
94263	HF-17159-(I)	94266	위암		미만성선암종	
94303	HF-17188-(I)	94306	위암		미만성선암종	
94307	HF-17189-(I)	94310	위암		미만성선암종	
94315	HF-17197-(I)	94318	위암		미만성선암종	

## 도면1d

97696	HF-18844-(I)	97694	위 암		장 선암종	
97708	HF-18848-(I)	97706	위 암		장 선암종	
97714	HF-18850-(I)	97712	위 암		장 선암종	
98204	HF-17945-(I)	98208	위 암		장 선암종	
98248	HF-18377-(I)	98246	위 암		미만성 선암종	
98409	HF-18832-(I)	98407	위 암		미만성 선암종	
98427	HF-18838-(I)	98425	위 암		미만성 선암종	
98964	HF-19107-(I)	98962	위 암		장 선암종	
99935	HF-19354-(I)	99939	위 암		미만성 선암종	
100003	HF-20021-(I)	100001	위 암		미만성 선암종	
100543	HF-19412-(I)	100547	위 암		장 선암종	
100549	HF-19437-(I)	100553	위 암		장 선암종	
91925	HF-17225-(I)	91928	간세포 암종		간세포 암종	
88167	HF-16443	88168	간세포 암종		간세포 암종	
88170	HF-16920	88169	간세포 암종		간세포 암종	
89942	HF-17078-(I)	91910	간세포 암종		간세포 암종	
91913	HF-17079-(I)	91916	간세포 암종		간세포 암종	
91919	HF-17224-(I)	91922	간세포 암종		간세포 암종	,
91931	HF-17229-(I)	91934	간세포 암종		간세포 암종	
91937	HF-17268-(I)	91940	간세포 암종		간세포 암종	
98747	HF-17493-(I)	98746	간세포 암종		간세포 암종	
98751	HF-17499-(I)	98750	간세포 암종		간세포 암종	
98755	HF-17592-(I)	98754	간세포 암종		간세포 암종	
86795	HF-15545-(I)	87704	폐암, 기타		내분비 암종	
88122	HF-16884	88121	흑색종		흑색종	
88124	HF-16888	88123	흑색종		흑색종	
88126	HF-16890	88125	흑색종		흑색종	
88128	HF-16892	88127	흑색종		흑색종	
91780	HF-16922-(I)	91779	흑색종		흑색종	
91816	HF-17686-(I)	91815	흑색종		흑색종	
91818	HF-17687-(I)	91817	흑색종		흑색종	
91820	HF-17688-(I)	91819	흑색종		흑색종	
91822	HF-17689-(I)	97144	흑색종		흑색종	
91824	HF-17690-(I)	91823	흑색종		흑색종	
95283	HF-18230-(I)	95286	흑색종		흑색종	
95288	HF-18233-(I)	95291	흑색종		흑색종	
97775	HF-18686-(I)	97779	흑색종		흑색종	
97781	HF-18689-(I)	97785	흑색종		흑색종	
97805	HF-18719-(I)	97809	흑색종		흑색종	
97856	HF-18787-(I)	97848	흑색종		흑색종	
97864	HF-18789-(I)	97852	흑색종		흑색종	
97868	HF-18790-(I)	97854	흑색종		흑색종	
97884	HF-18882-(I)	97888	흑색종		흑색종	
97890	HF-18884-(I)	97894	흑색종		흑색종	
97896	HF-18886-(I)	97900	흑색종		흑색종	
99878	HF-19011-(I)	99882	흑색종		흑색종	
101504	HF-20337-(I)	101502	흑색종		흑색종	
101516	HF-20341-(I)	101514	흑색종		흑색종	

## 도면1e

88130	HF-16894	88129	흑색종		흑색종	
88131	HF-16873	88132	흑색종		흑색종	
91812	HF-17684-(I)	91811	흑색종		흑색종	
91826	HF-17691-(I)	91825	흑색종		흑색종	
95305	HF-18385-(I)	108057	흑색종		흑색종	
97793	HF-18713-(I)	97797	흑색종		흑색종	
97844	HF-18782-(I)	97842	흑색종		흑색종	
97860	HF-18788-(I)	97850	흑색종		흑색종	
99125	HF-19099-(I)	99123	흑색종		흑색종	
99852	HF-18692-(I)	99855	흑색종		흑색종	
99871	HF-19008-(I)	99875	흑색종		흑색종	
101486	HF-20013-(I)	101484	흑색종		흑색종	
101498	HF-20335-(I)	101496	흑색종		흑색종	
86318	HF-11765	87234	비소세포 폐암		선암종	
86327	HF-11754	87229	비소세포 폐암		대세포 암종	
86501	HF-11731	87221	비소세포 폐암		선암종	
86503	HF-11734	87223	비소세포 폐암		선암종	
86506	HF-11743	87226	비소세포 폐암		선암종	
86507	HF-11744	87694	비소세포 폐암		선암종	
86507	HF-11744	87694	비소세포 폐암		선암종	
86507	HF-11744	87694	비소세포 폐암		선암종	
86564	HF-4810-(I)	86858	비소세포 폐암		선암종	
86570	HF-3711-(I)	86855	비소세포 폐암		선암종	
86578	HF-8025	87238	비소세포 폐암		편평세포암종	
86583	HF-15224-(I)	86928	비소세포 폐암		선암종	
86748	HF-15355-(I)	87236	비소세포 폐암		선암종	
86751	HF-11757-(2)	87695	비소세포 폐암		선암종	
86770	HF-15217	86925	비소세포 폐암		선암종	
86775	HF-15515-(I)	87405	비소세포 폐암		편평세포암종	
86783	HF-15533-(I)	87415	비소세포 폐암		선암종	
86786	HF-15539-(I)	87418	비소세포 폐암		편평세포암종	
86789	HF-15567-(I)	87428	비소세포 폐암		대세포 암종	
86790	HF-15570-(I)	87429	비소세포 폐암		편평세포암종	
86792	HF-15505-(I)	87430	비소세포 폐암		선암종	
86796	HF-15546-(I)	87421	비소세포 폐암		선암종	
86796	HF-15546-(I)	87421	비소세포 폐암		선암종	
86796	HF-15546-(I)	87421	비소세포 폐암		선암종	
86798	HF-15549-(I)	87423	비소세포 폐암		선암종	

## 도면1f

86316	HF-11756	87230	비 소세포 폐암		선 암종	
86319	HF-11766	87696	비 소세포 폐암		선 암종	
86320	HF-11770	86842	비 소세포 폐암		선 암종	
86321	HF-11772	86844	비 소세포 폐암		선 암종	
86322	HF-11776	86846	비 소세포 폐암		선 암종	
86324	HF-11782	86848	비 소세포 폐암		선 암종	
86325	HF-11751	87227	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86326	HF-11752	87228	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86328	HF-11758	87231	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86329	HF-11763	87233	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86330	HF-11767	87235	비 소세포 폐암		대세포 암종	
86331	HF-11771	86843	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86332	HF-11780	86847	비 소세포 폐암		대세포 암종	
86333	HF-11783	86849	비 소세포 폐암		대세포 암종	
86334	HF-11785	86850	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86502	HF-11732	87222	비 소세포 폐암		선 암종	
86504	HF-11737	87224	비 소세포 폐암		선 암종	
86505	HF-11739	87225	비 소세포 폐암		선 암종	
86563	HF-3043-(I)	86852	비 소세포 폐암		선 암종	
86565	HF-5158-(I)	86859	비 소세포 폐암		선 암종	
86566	HF-8890-(I)	86862	비 소세포 폐암		선 암종	
86567	HF-9390-(I)	86864	비 소세포 폐암		선 암종	
86568	HF-3703-(I)	86853	비 소세포 폐암		선 암종	
86569	HF-3705-(I)	86854	비 소세포 폐암		선 암종	
86571	HF-3718-(I)	86856	비 소세포 폐암		선 암종	
86572	HF-4527-(I)	86857	비 소세포 폐암		선 암종	
86576	HF-5171	86860	비 소세포 폐암		선 암종	
86579	HF-15212-(I)	86922	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86580	HF-15215-(I)	86924	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86581	HF-15218-(I)	86926	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86584	HF-15227-(I)	86929	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86586	HF-15231-(I)	86932	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86587	HF-15233-(I)	86933	비 소세포 폐암		선 암종	
86590	HF-15237-(I)	86934	비 소세포 폐암		편평세포암종	

## 도면1g

86591	HF-15240-(1)	86935	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86752	HF-11769-(2)	87697	비 소세포 폐암		선암종	
86753	HF-11775-(2)	86845	비 소세포 폐암		선암종	
86769	HF-15213	86923	비 소세포 폐암		선암종	
86771	HF-15228	86930	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86772	HF-15506-(1)	87402	비 소세포 폐암		선암종	
86773	HF-15511-(1)	87403	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86774	HF-15512-(1)	87404	비 소세포 폐암		점액성 선암종	
86776	HF-15516-(1)	87406	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86782	HF-15527-(1)	87414	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86784	HF-15534-(1)	87416	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86785	HF-15535-(1)	87417	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86791	HF-15541-(1)	87419	비 소세포 폐암		선암종	
86794	HF-15523-(1)	87411	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86797	HF-15547-(1)	87422	비 소세포 폐암		선암종	
86799	HF-15558-(1)	87424	비 소세포 폐암		선암종	
86800	HF-15559-(1)	87425	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86801	HF-15560-(1)	87426	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86802	HF-15561-(1)	87427	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86803	HF-15563-(1)	87705	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86835	HF-15576-(1)	97838	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86839	HF-15598-(1)	87699	비 소세포 폐암		선암종	
86778	HF-15521-(1)	87409	비 소세포 폐암		선암종	
86779	HF-15522-(1)	87410	비 소세포 폐암		편평세포암종	
94671	HF-15894-(1)	106531	비 소세포 폐암		편평세포암종	
94699	HF-15901-(1)	106533	비 소세포 폐암		선암종	
94795	HF-15928-(1)	106537	비 소세포 폐암		대세포 암종	
98019	HF-15878-(1)	106529	비 소세포 폐암		선암종	
98860	HF-18620-(1)	98864	비 소세포 폐암		대세포 암종	
98896	HF-18632-(1)	98900	비 소세포 폐암		대세포 암종	
100615	HF-19424-(1)	100619	비 소세포 폐암		편평세포암종	
100627	HF-19441-(1)	100631	비 소세포 폐암		선암종	
100641	HF-19967-(1)	100639	비 소세포 폐암		선암종	
101043	HF-20009-(1)	101041	비 소세포 폐암		대세포 암종	

## 도면 1h

101213	HF-20138-(I)	101217	비 소세포 폐암		편평세포암종	
101286	HF-20122-(I)	101290	비 소세포 폐암		선암종	
101359	HF-20166-(I)	101363	비 소세포 폐암		선암종	
101384	HF-20174-(I)	101388	비 소세포 폐암		선암종	
101668	HF-20305-(I)	101666	비 소세포 폐암		편평세포암종	
103001	HF-20502-(I)	103005	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86323	HF-11779	105597	비 소세포 폐암		선암종	
86575	HF-2130	86851	비 소세포 폐암		선암종	
86585	HF-15230-(I)	86931	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86588	HF-15234-(I)	87698	비 소세포 폐암		선암종	
86749	HF-15358-(I)	87237	비 소세포 폐암		기관지 폐포 선암종	
86777	HF-15520-(I)	87408	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86780	HF-15525-(I)	87412	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86781	HF-15526-(I)	87413	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86787	HF-15540-(I)	87703	비 소세포 폐암		편평세포암종	
86788	HF-15542-(I)	87420	비 소세포 폐암		선암종	
86793	HF-15519-(I)	87407	비 소세포 폐암		편평세포암종	
87967	HF-15503-(I)	87968	비 소세포 폐암		편평세포암종	
87969	HF-15487-(I)	87970	비 소세포 폐암		편평세포암종	
87971	HF-15479-(I)	87972	비 소세포 폐암		편평세포암종	
88177	HF-16076-(I)	88176	비 소세포 폐암		기타	
89960	HF-15476-(I)	89958	비 소세포 폐암		선암종	
94675	HF-15895-(I)	106532	비 소세포 폐암		대세포 암종	
94759	HF-15854-(I)	106541	비 소세포 폐암		대세포 암종	
98004	HF-15912-(I)	106535	비 소세포 폐암		편평세포암종	
98007	HF-15913-(I)	106536	비 소세포 폐암		편평세포암종	
98010	HF-15850-(I)	106528	비 소세포 폐암		편평세포암종	
98681	HF-18664-(I)	98685	비 소세포 폐암		대세포 암종	
98850	HF-18407-(I)	98848	비 소세포 폐암		편평세포암종	
98884	HF-18628-(I)	98888	비 소세포 폐암		대세포 암종	
99277	HF-18639-(I)	99273	비 소세포 폐암		기타	
99283	HF-18643-(I)	99281	비 소세포 폐암		기타	
99319	HF-18655-(I)	99311	비 소세포 폐암		편평세포암종	
100635	HF-19913-(I)	100633	비 소세포 폐암		선암종	

도면1*i*

100683	HF-19911-(I)	100681	비 소세포 폐암		편평세포암종	"	
100701	HF-19919-(I)	100699	비 소세포 폐암		선암종		
100739	HF-19931-(I)	100737	비 소세포 폐암		편평세포암종		
100751	HF-19935-(I)	100749	비 소세포 폐암		편평세포암종		
100783	HF-19945-(I)	100781	비 소세포 폐암		편평세포암종		
100789	HF-19947-(I)	100787	비 소세포 폐암		편평세포암종		
100831	HF-19953-(I)	100829	비 소세포 폐암		선암종		
100837	HF-19955-(I)	100835	비 소세포 폐암		대세포 암종		
100849	HF-19959-(I)	100847	비 소세포 폐암		편평세포암종		
100867	HF-19965-(I)	100865	비 소세포 폐암		편평세포암종		
100879	HF-19973-(I)	100877	비 소세포 폐암		선암종		
100918	HF-19977-(I)	100916	비 소세포 폐암		편평세포암종		
100960	HF-19991-(I)	100958	비 소세포 폐암		선암종		
101007	HF-19995-(I)	101005	비 소세포 폐암		점액성 선암종		
101037	HF-20007-(I)	101035	비 소세포 폐암		편평세포암종		
101119	HF-19907-(I)	101117	비 소세포 폐암		선암종		
101125	HF-20005-(I)	101123	비 소세포 폐암		선암종		
101189	HF-20130-(I)	101193	비 소세포 폐암		편평세포암종		
101201	HF-20134-(I)	101205	비 소세포 폐암		편평세포암종		
101225	HF-20142-(I)	101229	비 소세포 폐암		선암종		
101317	HF-20152-(I)	101321	비 소세포 폐암		대세포 암종		
101335	HF-20158-(I)	101339	비 소세포 폐암		편평세포암종	"	
101704	HF-20317-(I)	101702	비 소세포 폐암		선암종		
101714	HF-20348-(I)	101718	비 소세포 폐암		선암종		
102004	HF-16447-(I)	102008	비 소세포 폐암		편평세포암종		
103044	HF-20520-(I)	103048	비 소세포 폐암		편평세포암종		
103082	HF-20516-(I)	103086	비 소세포 폐암		대세포 암종		
103591	HF-20701-(I)	103590	비 소세포 폐암		선암종		
103599	HF-20705-(I)	103598	비 소세포 폐암		편평세포암종	"	
103603	HF-20707-(I)	103602	비 소세포 폐암		편평세포암종	"	
103645	HF-20697-(I)	103643	비 소세포 폐암		선암종		
103651	HF-20699-(I)	103649	비 소세포 폐암		편평세포암종	"	
90563	HF-17060-(I)	90566	난소암		자궁내막 선암종		
92119	HF-16150-(I)	92118	난소암		장액성 선암종		
92124	HF-16277-(I)	92122	난소암		장액성 선암종		

## 도면1j

98164	HF-18393-(I)	98162	난소암		선암종	
98598	HF-18770-(I)	98596	난소암		장액성 선암종	
88013	HF-16897-(I)	88014	난소암		자궁내막 선암종	
88015	HF-16899-(I)	88019	난소암		장액성 선암종	
88016	HF-16901-(I)	88020	난소암		장액성 선암종	
88017	HF-16902-(I)	88021	난소암		자궁내막 선암종	
88018	HF-16903-(I)	88022	난소암		장액성 선암종	
90528	HF-17525-(I)	90527	난소암		장액성 선암종	
90540	HF-17528-(I)	90539	난소암		장액성 선암종	
90552	HF-17531-(I)	90551	난소암		자궁내막 선암종	
90574	HF-17532-(I)	90571	난소암		자궁내막 선암종	
92121	HF-16154-(I)	92120	난소암		장액성 선암종	
92125	HF-16280-(I)	92123	난소암		장액성 선암종	
92439	HF-17778-(I)	92440	난소암		장액성 선암종	
92441	HF-17780-(I)	92442	난소암		장액성 선암종	
92445	HF-17780-(I)	92446	난소암		장액성 선암종	
92447	HF-17788-(I)	92448	난소암		장액성 선암종	
98170	HF-18395-(I)	98168	난소암		장액성 선암종	
98188	HF-18401-(I)	98186	난소암		장액성 선암종	
98200	HF-18405-(I)	98198	난소암		장액성 선암종	
98561	HF-17782-(I)	98564	난소암		장액성 선암종	
98586	HF-18389-(I)	98584	난소암		장액성 선암종	
98610	HF-18774-(I)	98608	난소암		유두상 장액성 선암종	
99024	HF-19073-(I)	99022	난소암		장액성 선암종	
99048	HF-19081-(I)	99046	난소암		장액성 선암종	
99054	HF-19083-(I)	99052	난소암		장액성 선암종	
100799	HF-19319-(I)	100803	난소암		장액성 선암종	
100811	HF-19328-(I)	100815	난소암		장액성 선암종	
100817	HF-19330-(I)	100821	난소암		장액성 선암종	
88181	HF-16365-(I)	90270	췌장암		선암종	
87862	HF-3087-(I)	87861	신세포 암종		신세포 암종	
100434	HF-19435-(I)	100438	신세포 암종		신세포 암종	
100494	HF-20041-(I)	100492	신세포 암종		신세포 암종	
86367	HF-21779-(I)	90236	신세포 암종		신세포 암종	
86368	HF-3058-(I)	90237	신세포 암종		신세포 암종	
86369	HF-3455-(I)	90238	신세포 암종		신세포 암종	
87860	HF-3081-(I)	87859	신세포 암종		신세포 암종	
87864	HF-7279-(I)	87863	신세포 암종		신세포 암종	
87870	HF-7997-(I)	87869	신세포 암종		신세포 암종	
87876	HF-9227-(I)	87875	신세포 암종		신세포 암종	
87977	HF-4328-(I)	87978	신세포 암종		신세포 암종	
87979	HF-4336-(I)	87980	신세포 암종		신세포 암종	
87987	HF-9479-(I)	87990	신세포 암종		신세포 암종	
89943	HF-8979-(2)	87877	신세포 암종		신세포 암종	
89944	HF-9159-(2)	87873	신세포 암종		신세포 암종	
90142	HF-6445-(I)	90139	신세포 암종		신세포 암종	
90160	HF-7010-(I)	90157	신세포 암종		신세포 암종	
90212	HF-8988-(2)	90210	신세포 암종		신세포 암종	

## 도면 1k

100388	HF-19301-(I)	100392	신세포 암종		신세포 암종	
100394	HF-19303-(I)	100398	신세포 암종		신세포 암종	
100400	HF-19305-(I)	100404	신세포 암종		신세포 암종	
100412	HF-19311-(I)	100416	신세포 암종		신세포 암종	
100428	HF-19317-(I)	100432	신세포 암종		신세포 암종	
100446	HF-20025-(I)	100445	신세포 암종		신세포 암종	
100452	HF-20027-(I)	100450	신세포 암종		신세포 암종	
100458	HF-20029-(I)	100456	신세포 암종		신세포 암종	
100563	HF-20069-(I)	100561	신세포 암종		신세포 암종	
100569	HF-20071-(I)	100567	신세포 암종		신세포 암종	
100575	HF-20073-(I)	100573	신세포 암종		신세포 암종	
100581	HF-20075-(I)	100579	신세포 암종		신세포 암종	
100587	HF-20077-(I)	100585	신세포 암종		신세포 암종	
100593	HF-20079-(I)	100591	신세포 암종		신세포 암종	
102061	HF-20053-(I)	102048	신세포 암종		신세포 암종	
102095	HF-20061-(2)	102055	신세포 암종		신세포 암종	
102321	HF-20426-(I)	102325	신세포 암종		신세포 암종	
102333	HF-20430-(I)	102337	신세포 암종		신세포 암종	
102396	HF-20438-(I)	102400	신세포 암종		신세포 암종	
102402	HF-20441-(I)	102406	신세포 암종		신세포 암종	
102408	HF-20444-(I)	102426	신세포 암종		신세포 암종	
102743	HF-20462-(I)	102747	신세포 암종		신세포 암종	
102749	HF-20466-(I)	102753	신세포 암종		신세포 암종	
102773	HF-20490-(I)	102777	신세포 암종		신세포 암종	
102785	HF-20494-(I)	102789	신세포 암종		신세포 암종	
102828	HF-20472-(I)	102832	신세포 암종		신세포 암종	
102864	HF-20486-(I)	102868	신세포 암종		신세포 암종	
86457	HF-9739	87805	소세포 폐암		소세포 암종	
98687	HF-18666-(I)	98691	소세포 폐암		소세포 암종	
86448	HF-8740	87804	소세포 폐암		소세포 암종	
98711	HF-18694-(I)	98715	소세포 폐암		소세포 암종	
98717	HF-18696-(I)	98721	소세포 폐암		소세포 암종	
98735	HF-18702-(I)	98739	소세포 폐암		소세포 암종	
98741	HF-18704-(I)	98745	소세포 폐암		소세포 암종	
98759	HF-17693-(I)	98758	소세포 폐암		소세포 암종	
101626	HF-20291-(I)	101624	소세포 폐암		소세포 암종	
101644	HF-20297-(I)	101642	소세포 폐암		소세포 암종	
101650	HF-20299-(I)	101648	소세포 폐암		소세포 암종	
103639	HF-20695-(I)	103637	소세포 폐암		소세포 암종	
94128	HF-17075-(I)	94130	위암		선암종	
94117	HF-17111-(I)	94123	위암		선암종	
94120	HF-17116-(I)	94126	위암		선암종	
94137	HF-17120-(I)	94145	위암		선암종	
94138	HF-17121-(I)	94146	위암		선암종	
92177	HF-17149-(I)	92185	위암		선암종	
94255	HF-17156-(I)	94258	위암		선암종	
94271	HF-17161-(I)	94274	위암		선암종	
98988	HF-19115-(I)		위암		선암종	

## 도면11

94073	HF-17064-(1)	94082	위암		선암종	
94074	HF-17065-(1)	94083	위암		선암종	
94327	HF-17186-(1)	94330	위암		선암종	
94331	HF-17190-(1)	94334	위암		장 선암종	
94291	HF-17202-(1)	94294	위암		선암종	
94347	HF-17230-(1)	94350	위암		선암종	
94175	HF-17119-(1)	94178	위암		선암종	
92174	HF-17144-(1)	92182	위암		장 선암종	
92176	HF-17147-(1)	92183	위암		장 선암종	
94247	HF-17154-(1)	94250	위암		선암종	
94259	HF-17158-(1)	94262	위암		선암종	
94209	HF-17548-(1)	94193	위암		선암종	
94444	HF-17581-(1)	588609	위암		선암종	
94416	HF-17573-(1)	94415	위암		장 선암종	
94440	HF-17574-(1)	94439	위암		점액성 선암종	
94408	HF-17495-(1)	588608	위암		선암종	
98216	HF-17975-(1)	98220	위암		선암종	
98260	HF-18381-(1)	98258	위암		장 선암종	
98224	HF-18369-(1)	98222	위암		선암종	
98230	HF-18371-(1)	98228	위암		장 선암종	
98236	HF-18373-(1)	98234	위암		장 선암종	
98242	HF-18375-(1)	98240	위암		선암종	
98421	HF-18836-(1)	98419	위암		장 선암종	
97726	HF-18854-(1)	97724	위암		장 선암종	
99947	HF-19360-(1)	99951	위암		선암종	
100025	HF-19366-(1)	100029	위암		선암종	
100031	HF-19368-(1)	100035	위암		선암종	
100055	HF-19376-(1)	100059	위암		선암종	
99905	HF-19336-(1)	99907	위암		선암종	
99929	HF-19346-(1)	99933	위암		선암종	
99977	HF-19352-(1)	99981	위암		선암종	
99955	HF-19105-(1)	99953	위암		장 선암종	
100061	HF-19378-(1)	100065	위암		선암종	
100085	HF-19386-(1)	100089	위암		선암종	
100091	HF-19388-(1)	100095	위암		선암종	
100097	HF-19390-(1)	100101	위암		선암종	
99997	HF-20019-(1)	99995	위암		선암종	
100121	HF-19398-(1)	100125	위암		장 선암종	
100127	HF-19400-(1)	100131	위암		선암종	
100519	HF-19404-(1)	100521	위암		장 선암종	
100531	HF-19408-(1)	100535	위암		장 선암종	
115584	HF-8126-(1)	115583	위암		선암종	
94445	HF-17581-(2)	588609	위암		선암종	
94441	HF-17574-(2)	94439	위암		점액성 선암종	
94166	HF-17193-(1)		위암		선암종	
94174	HF-17110-(1)		위암		선암종	
94464	HF-17568-(1)		위암		선암종	
99000	HF-19119-(1)		위암		선암종	

## 도면1m

100525	HF-19406-(1)		위암		장 선암종	
115582	HF-7113-(1)		위암		선암종	
587244	HF-18084-(2)	587245	결장직장암		선암종	있음
587282	HF-18265-(1)	587283	결장직장암	S자형 결장	선암종	있음
587286	HF-18275-(1)	587287	폐장		선암종	있음
587298	HF-18309-(1)	587299	폐장		선암종	있음
587388	HF-20387-(1)	587389	결장직장암	S자형 결장	선암종	있음
587390	HF-20389-(2)	587391	직장		선암종	있음

## 도면2a

```

1 actccagcct cgcgccccgg ggggccccggc cgtgactcac cccctccct ctgcgttccct
61 ccctccctct ctctctctct ctcacacaca cacacccttc ccctgcccate cctcccccgg
121 ctccggctcc ggctccggat gcaatttgca acctccggct cgctcgccgc agcagccacc
181 aattccggcag cggttcaagg ggcttgcgc tcgatgtctc agcttagggg ccccccggcc
241 ggacttggct gggctccctt cacccttgc ggagtcatga gggcgaaacga cgctctgcag
301 gtgtctggct tgcttttcag cctggccgg ggetccgagg tggcaactc tcaggcagtg
361 tgcctggga ctctgaatgg cctgatgtg accggcagtg ctgagaacca ataccagaca
421 ctgtacaagg tctacgagag gtgtgagggt gtgatgggg accttgagat tggctcag
481 ggacaaatgg ccgacccttc ctccctcag tggattcag aagtgcacagg ctatgtctc
541 gtggccatga atgaatttctc tacttctacca ttgccaacc tcccgctgg gcgagggacc
601 cagggtctacg atggaaatgt tgccatttc gtcatgttca actataaacac caactccagc
661 cacgctctgc gccagctccg ctgtactcag ctcaccgaga ttctgtcagg ggggttttat
721 attgagaaga acgataaagtt ttgtcacatg gacacaaatgg catcgtagg
781 gaccgagatg ctgagatagt ggtgaaggac aatggcagaa gctgtcccc ctgtcatgag
841 gtttgcagg ggcgatgtg gggcttggta tcagaagact gccagacatt gaccaagacc
901 atctgtgtc ctcagtgtaa tggtcactc tttggccca accccaacca gtgtgtccat
961 gatgagtgtg cggggggctc ctcaaggccct caggacacag actgttttc ctggccggcac
1021 ttcaatgaca gtggagctg tgcatttcgc tgcattcacagc ctctgtctca caacaagcta
1081 actttccagc tggaaacccaa tccccacacc aagtatcagt atggaggagt ttgttagcc
1141 agctgtcccc ataacttgc ggtggatcaa acatccgtg tcaggccctg tcctctgtac
1201 aagatggaaat tagataaaaaa tgggctcaag atgtgtgagc ttgtggggg actatgtccc
1261 aaagctctgc agggaaacagg ctgtggagc cgcttcaga ctgtggactc gagcaacatt
1321 gatggattt tgaactgcac caagatccgg ggcacactgg actttctgtat caccggcetc
1381 aatggagacc cctggaccaa gatccctggc ctggacccgg agaaacctaa tgcattttccgg
1441 acagtgacgg agatcacagg ttacctgaaat atccatgttgc ggcgcggccca catgcacaac
1501 ttcaatgtt tttcaatgg gacaaccatt ggaggcagaa gcctctacaa cccggggcttc
1561 tcattgttga tcatgaaagaa ctgtatgtc acatctctgg gcttcgatc cctgaaggaa
1621 attagtgtc ggcgtatcta tataatgtcc aataggcagc tctgtatcc caactctttg
1681 aactggacca aggtgttcgg ggggctcag gaagagcagc tagacatcaa gacataatcg
1741 ccgcgcagag actgcgtggc agagggccaa gtgtgtgacc cactgtgtc ctctgggggaa
1801 tgctggggcc caggccctgg tcagtgcttgc tccctgtcgaa attatacgcc aggagggtgtc
1861 tggatggaccc actgcaacatt tctgtatggg gagctcgag aatttgcacca tgaggccgaa
1921 tgctctctc gccacccggaa atgccaaccc atggaggggc ctggcacatg caatggctcg
1981 ggctctgata ctgtgtctca atgtgtccat ttcgtatggat gggccctactg tggatggc
2041 tgccccatg gacttccatgg tgccaaggc ccaacttaca agtacccaga ttgtcagaat
2101 gaatgtcgcc cctggcatga gaactgcacc cagggtgtaa aaggaccaga gcttcaagac
2161 tggatggaccc aaacactgt gctgtcgcc aaaaccatc tgacaatggc ttgtacagt
2221 ataggatgt tggatgtatgg tttcatgtatg ctggccggca cttttctca ctggcgtggg
2281 cgccggattc agaataaaag ggctatggg cgatacttgg aacgggggtga gacatagag
2341 cctcgacc ccagtggatgg ggctacaatgg gtcttggca gaatcttcaaa agagacagag
2401 ctaagggaaat taaaatgtc tggctgggt gtcttggaa ctgtgcacaa aggagtgtgg
2461 atccctgggg gtaatccatg caagatccca gtctgcattaa aagtcatgtg ggacaagagt
2521 ggacggcaga gttttcaatg tgcgtacatg catatgtgg ccattggcag cctggaccat
2581 gcccacatg taaggctgt gggactatgc ccagggtcat ctctgcagct tgcactcaa
2641 tatttgcctc tgggttctct gctgtatcat gtgagacaac accggggggc actggggccaa
2701 cagctgtc tcaactggg agtacaatgg gccaaggaa tgactacatc tgaggacat
2761 ggtatggtc atagaaatctt ggctggccga aacgtgtcatc tcaagtccacc cagtcagggtt
2821 cagggtggcag attttgtgtt ggctgactc ctgccttcgt atgataagca gctgtatatac
2881 agtggggccaa agactccat taagtggatg gccccttggaa gtatccactt tggggaaatac
2941 acacaccaga gtgtatgtcg gagctatggt gtgacagttt gggagttgtat gacccctcgaa
3001 gcaagccctt atgcagggtt acgtatggc gaaatggc acctgttgc gaaagggggag
3061 cgggtggcacc agccccccatg ctgcacaaattt gatgttaca ttgtgtatggt caagtgttgg
3121 atgattgtatg agaacatccg cccaaactttt aaagaacttag ccaatgtatc caccaggat
3181 gccccggacc caccacggta tctggatca aagagagaga gtggggctgg aatagccct
3241 gggccggagac cccatggatc gacaaacaaag aagcttaggg aagtagatgtt gggccggagaa
3301 cttagacttag accttagactt ggaaggccatg gaggacaccat tggcaaccac cacactggc
3361 tccggccctca gcctaccatg tggaaacactt aatcgccac gttggggccca gaggctttta

```

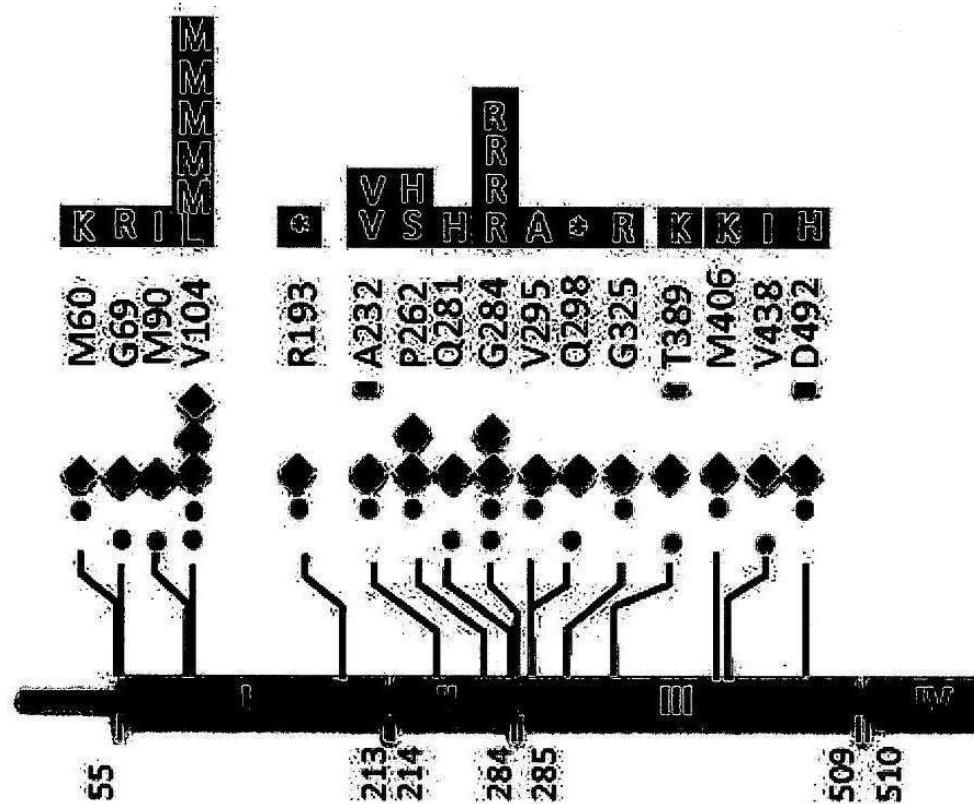
## 도면2b

3421	agtccatcat	ctggatacat	gccccatgaac	cagggttaatc	ttggggagtc	ttgcaggag
3481	tctcgagttt	ctgggagcag	tgaacccgtgc	ccccgtccag	tctcttaca	cccaatgcac
3541	cggggatgc	tggcatcaga	gtcatcagag	gggcattgtaa	caggctctga	ggctgagetc
3601	caggagaaa	tgtaatgtg	taggacccgg	agcaggaggc	ggagccacag	gccacgcgg
3661	gatacgccct	accattccca	ggcccacagt	ctgtgtactc	ctgttacccc	actctccca
3721	cccggttag	aggaagagga	tgtcaacggt	tatgtcatgc	cagatacaca	cctcaaagggt
3781	actccctct	cccggaagg	caccctttct	tcagtggtc	tcagtttgtt	cctgggtact
3841	gaagaagaag	atgaagatga	ggatgtatgaa	tacatgaacc	ggaggagaag	gcacatgtcca
3901	cctcatcccc	cttaggcggaa	tttcttcttag	gagctgggtt	atagtgatcat	ggatgtgggg
3961	tcagacctca	gtgcctctct	gggcagcaca	caaggttggc	cactccaccc	tgtaccatc
4021	atgcccactg	caggcacaaac	tccagatgaa	gactatgaat	atataatcg	gcaacaggat
4081	ggagggtgtc	ctgggggtga	ttatgcggcc	atgggggct	gcccacatc	tgagcaagg
4141	tatgaagaga	tgagaggtt	tcaggggct	ggacatcagg	ccccccatgt	cattatgccc
4201	cgccaaaaaa	ctctacgttag	cttagaggct	acagactctg	cttttgatata	ccctgttatt
4261	tggcatagca	ggcttttccc	caaggctaat	gcccagagaa	cgttaactct	gtccctgtg
4321	gcatcagg	agcattataat	ggcagctagt	gcctttagag	ggtaccgtct	tcccttatt
4381	cccttccttc	cccaaggcccc	agcccccttt	ccccagtc	agacaatcc	atccatctt
4441	tggaggctt	taaacatccc	gacacaaaaat	tcttattgtt	tgttagccgc	tgtgcattt
4501	cttcttttc	ccaaaccccg	gaaagggttt	ctttattttt	tgtgttttc	cagtcattt
4561	cctcagttc	ttcacaggca	ctccgttggaa	tatgaaggat	tactctccat	atcccttctt
4621	ctcaggctt	tgactacttg	gaacttaggt	cttattgttgc	ccttggtttcc	ccatcagact
4681	gtcaagaaga	ggaaagggg	gaaacatcgc	agagggaaatgt	gtatatttttgg	tttatgtact
4741	ttaacccccc	agaaaagacag	aagctttaaa	tctgttgaaga	aagaggttag	gagtagatata
4801	tgattactat	cataattcag	cacttaacta	tgagccaggc	atcataactaa	acttcaccta
4861	cattatctca	tctgttgcctt	tatcatcctt	aaaacatcttgc	tgtgcatacat	atattatctt
4921	atttacaca	aaagggaatc	gggcattgttgc	gctcatgc	gtatcttc	cactttggaa
4981	ggctgaggca	gaaggattac	ctgaggcaag	gagggttggaa	ccagcttgc	caacatgtaa
5041	agaccccat	ctttaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaacttttg	aactgggtgc
5101	agtgcctcat	gcctgttata	ccagccagca	cttggggagg	ctgagatgg	aatagacttctt
5161	gagcccgaaa	ttagagataa	gcctatggaa	acatagcaag	acactgttctc	tacaggggaa
5221	aaaaaaaaaa	gaaatgttgc	cttaaagaga	tggaaataat	taaggatgttgc	atccaggatgt
5281	caaaatctc	ccaaatccgt	tgcattgtgt	cttattgtaa	ggtgccaaaga	aaaacttgat
5341	taagttagc	cccttggttt	aggggcactg	tttcttggtt	ttgcacttgc	tcaagtctaa
5401	cccccaacgc	cacatcttcc	tatacttgc	catcttgcatt	caggatgttgc	ttgtgggggtt
5461	agtcaagaag	aaaaataatc	ggacatcttgc	gtgttacccat	taatccacat	gtccggtaaa
5521	tgattttcac	tctttatccg	aggccaaattt	cacaaggatc	cccaagatc	acttttagaa
5581	gccattctca	tccagcgttg	agaagcttcc	aggttaggaca	aaaaaaagat	ccagcttgcag
5641	ctgacacactt	ctgtccccctt	ggatggggaa	ctaaaggaaa	acgtctgttg	tatcactgtaa
5701	gtttttttgtt	ttgttttttat	acgtgtctga	ataaaaatgc	caaagtttttt	tttcagcaaa
5761	aaaaaa					

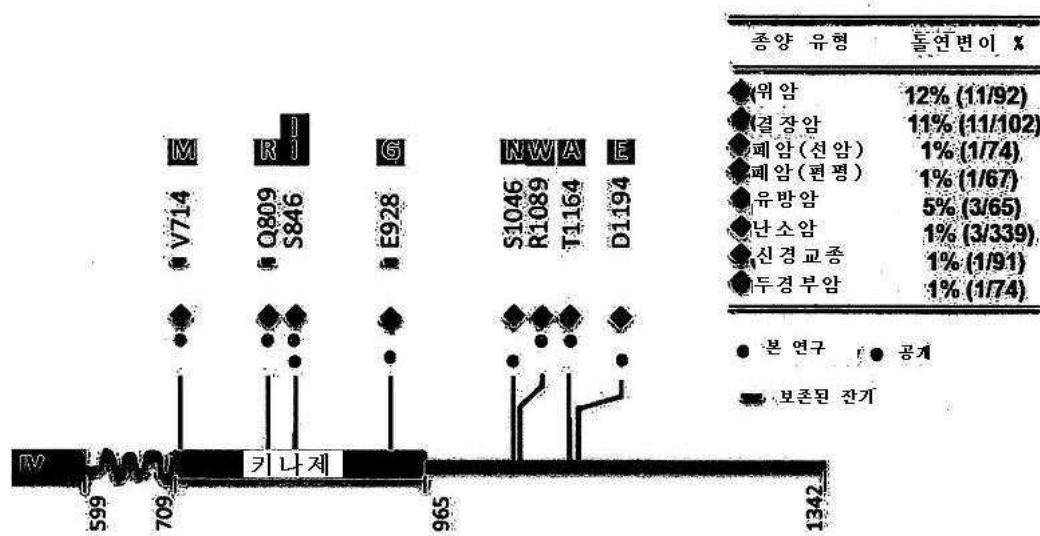
도면3

1 mrandalqvl glflslargs evgnsqvcp gtlnglsvtg daenqyqtlk klycercevvmm  
61 gnleivltgh nadlslqwi revtgyvlya mnefstlplp nlrvvrgtqv ydgkfaifvm  
121 lnyntnssha lrqlrltqlt eilsgggvye kndklchmdt idwrdvdr daeivvkndg  
181 rscppchevc kgcwgwpse dcqtlktic apcqngchfg npnnpqccdb caggcgpqpd  
241 tdcfcarfhn dsgacvprcp qplvynkltf qlepnphktq yqggvcvasc phnfvdqts  
301 cvracppdkm evdknglkm epcggllcpka cegtgssgsrf qtvdsnnidg fvncrkilgn  
361 ldfflitglng dpwhkipald peklvnrftv reitgylniq swpphmnhfs vfnslttigg  
421 rslynnrgfsl limknlnvts lgfrnklskeis agriyisanr qlcyhhslnw tkvlrgptee  
481 rdlikhnpr rdcvaegkvdc dplcssggcw rpgpgqclsc rnysrggvcv thcnflngep  
541 refaheaecf schpecqpmte gstatcngsgs dtcaqcahfr dgphcvsscp hgvlgakgpi  
601 ykypdvqnec rpchenctqg ckpgelqdcl gqtvlvlight hltmaltvia glvviffmmlg  
661 gtflwyrgrqk inkramrry lergesiepl dpsekankvl arifiketelr klkvlgsvqf  
721 gtvhkgvwp egesikipvc ikviedksgr qsfqavtdhm laigslsdhad ivrllgcpqf  
781 ssllqlvtqyl plgsldhvr qhrgalgpql llnwvgqiak gmyleehgm vrhnlarnv  
841 llkspsqvqv adfgvadllp pddkqklyse aktpikwmal esihfgkyth qsdvwsygvt  
901 vwelmtfgae pyagrlaev pdllekgcrl aqppictidv ymvmvkcwmi denirptfke  
961 laneftmrar dpdprylvirk espgqiaapg ephgltnk1 eeveleple 1ldldleaeed  
1021 nlattlgsa lslpgvtlnr prgsqsslsp ssgympmnqg nlgecsqesa vsgsserpcr  
1081 pvsllhpmpqrg classesegh vtgseaelqe kvsmcrsrsr srsprprgdz ayhsqrhsll  
1141 tpvtplsppg leevedngyv mpdthlkgt p ssregtlsss glssvlgtree ededeeyeym  
1201 nrerrrhspbh pprrpsleel eyeymdwgsd lsaslgstqs cplhpvpimp tagttpdedy  
1261 eymnrrqrdpp ggppqdyaaamg acpaseqgye emrafqgpgq qaphvhhyarl ktlrseatd  
1321 safdpdywh srifpkanaq rt

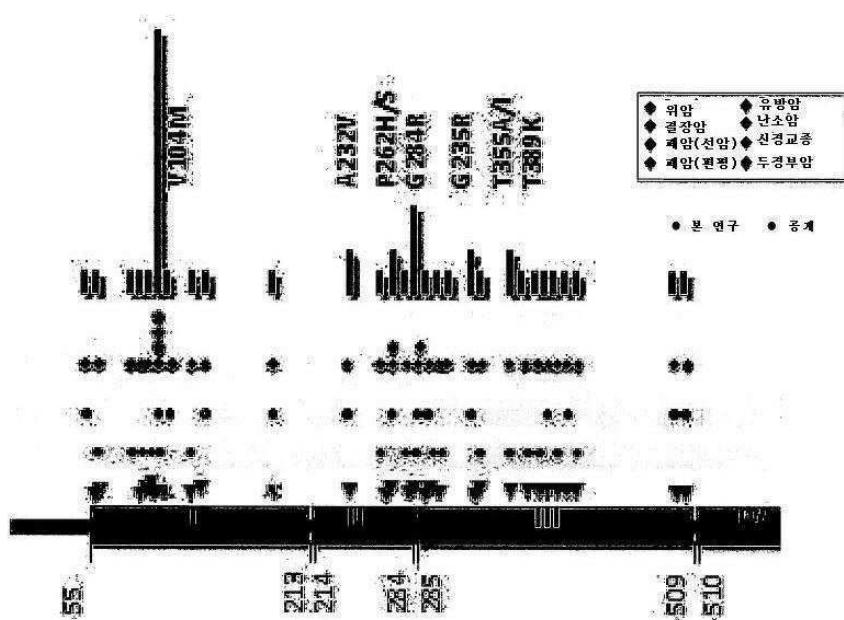
도면4a



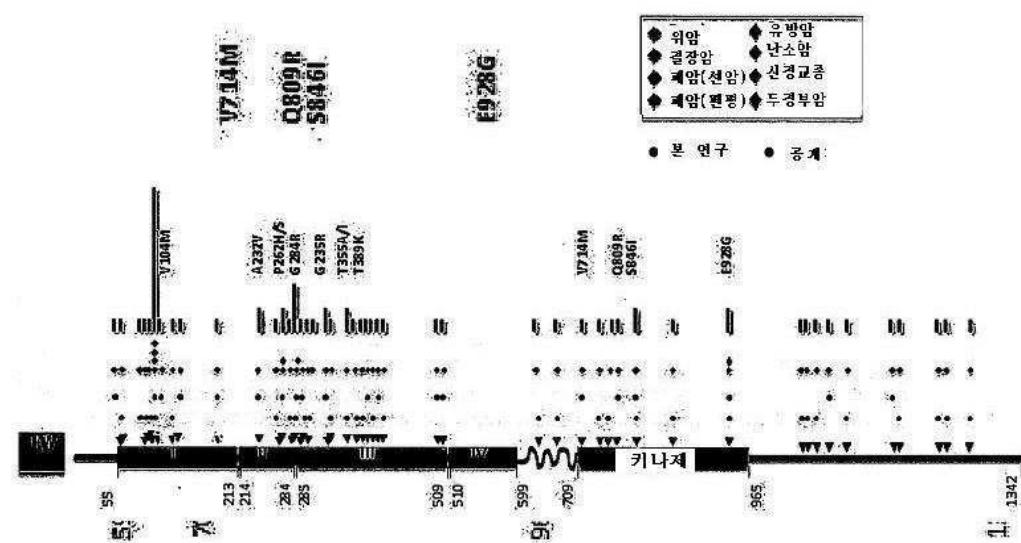
도면4b



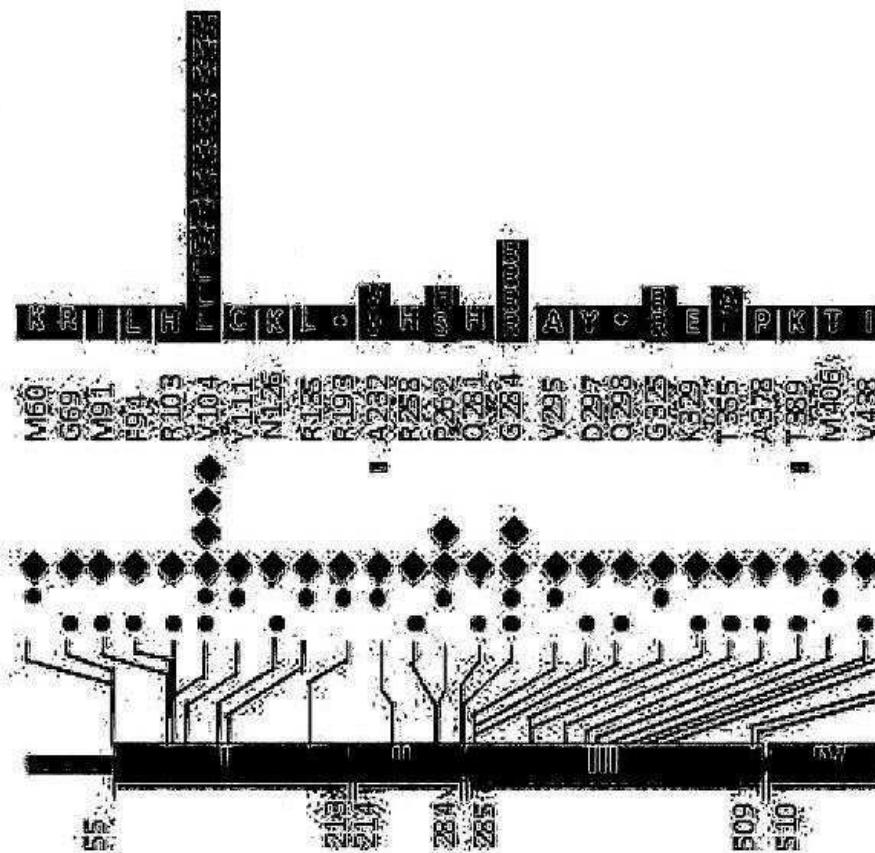
도면4c



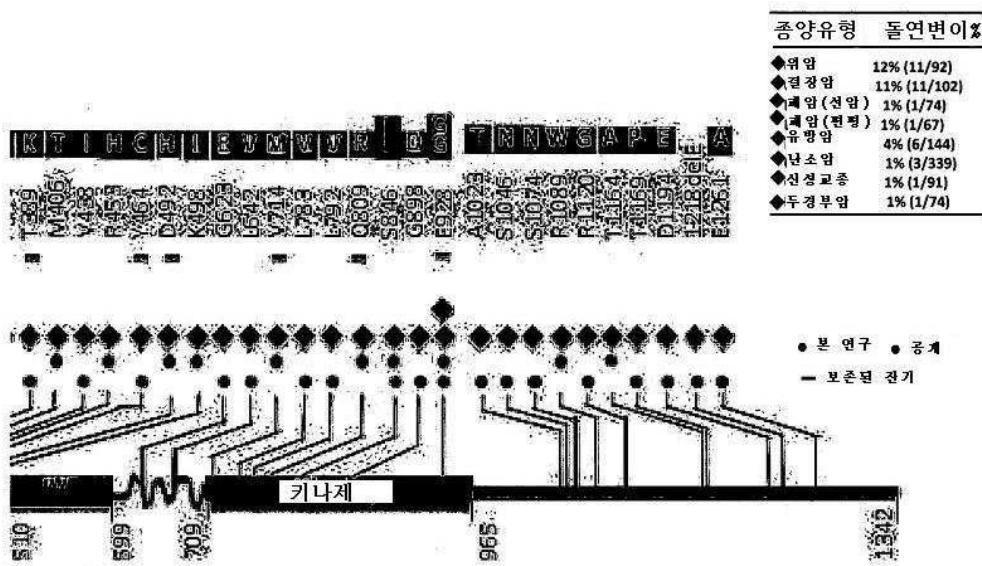
도면4d



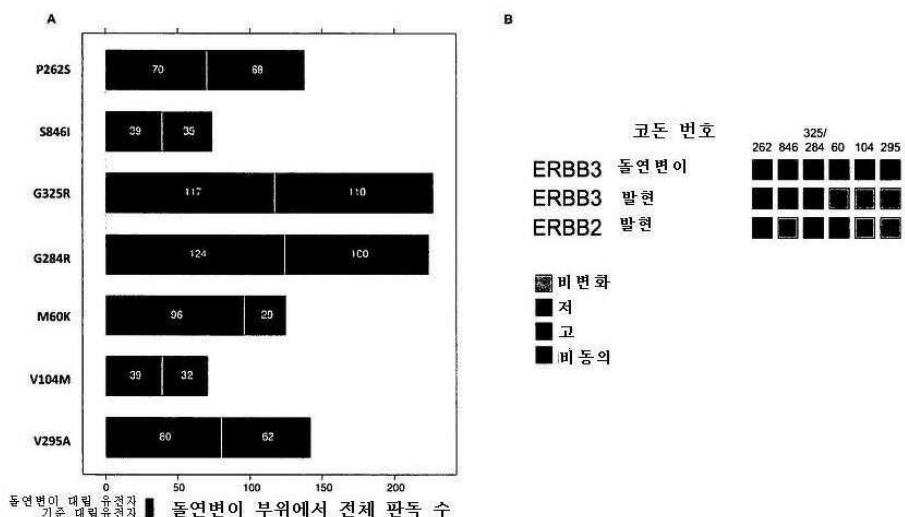
도면4e



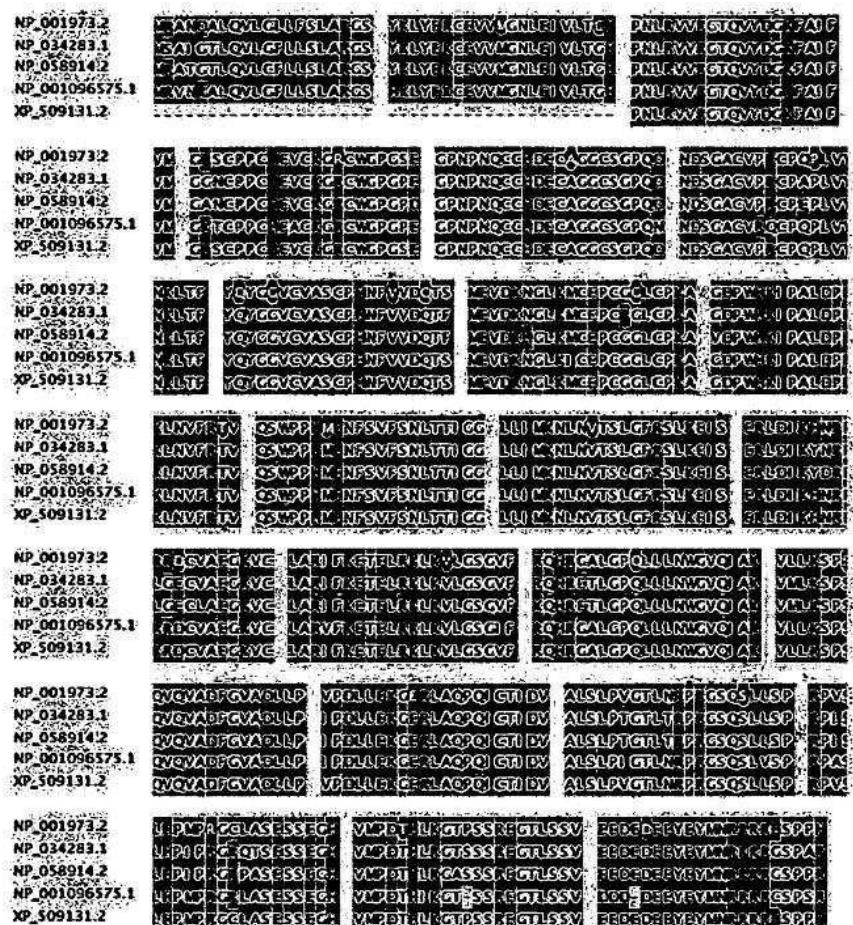
도면4f



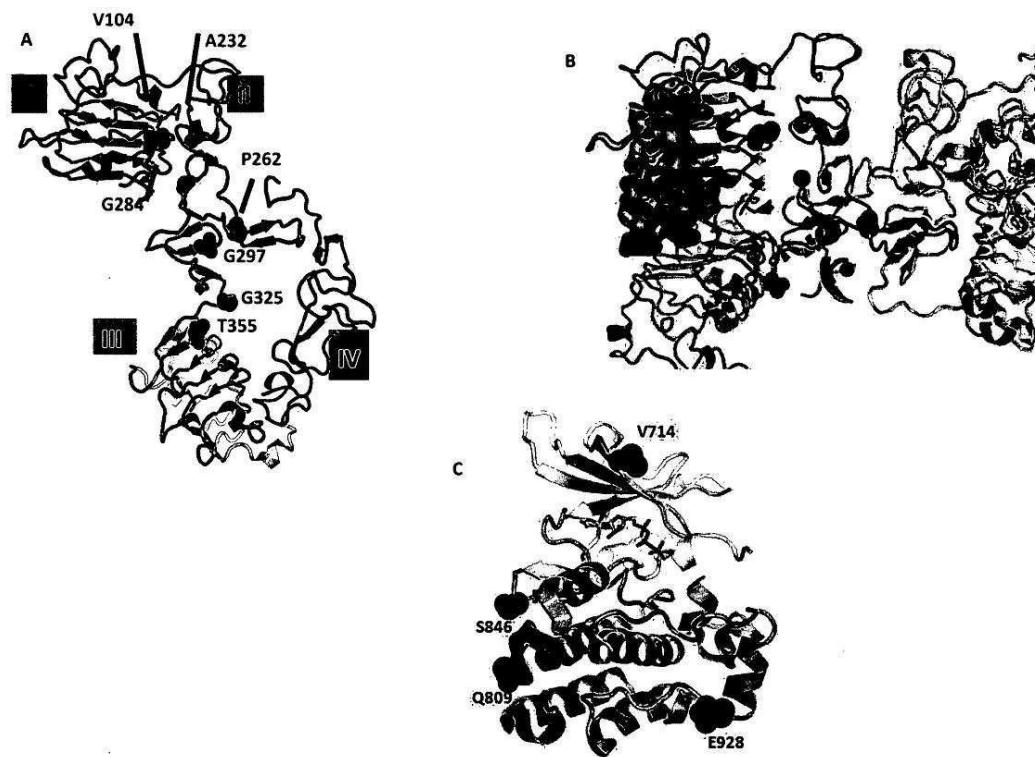
## 도면5



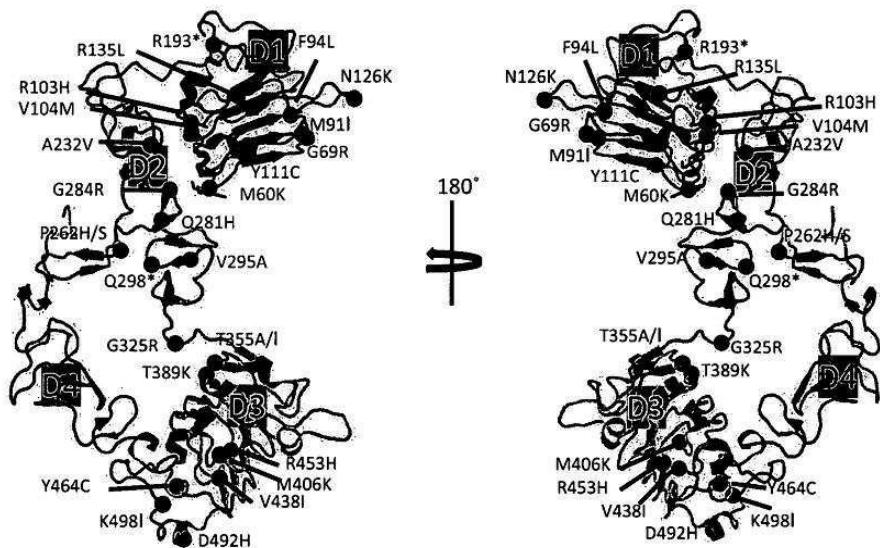
## 도면6



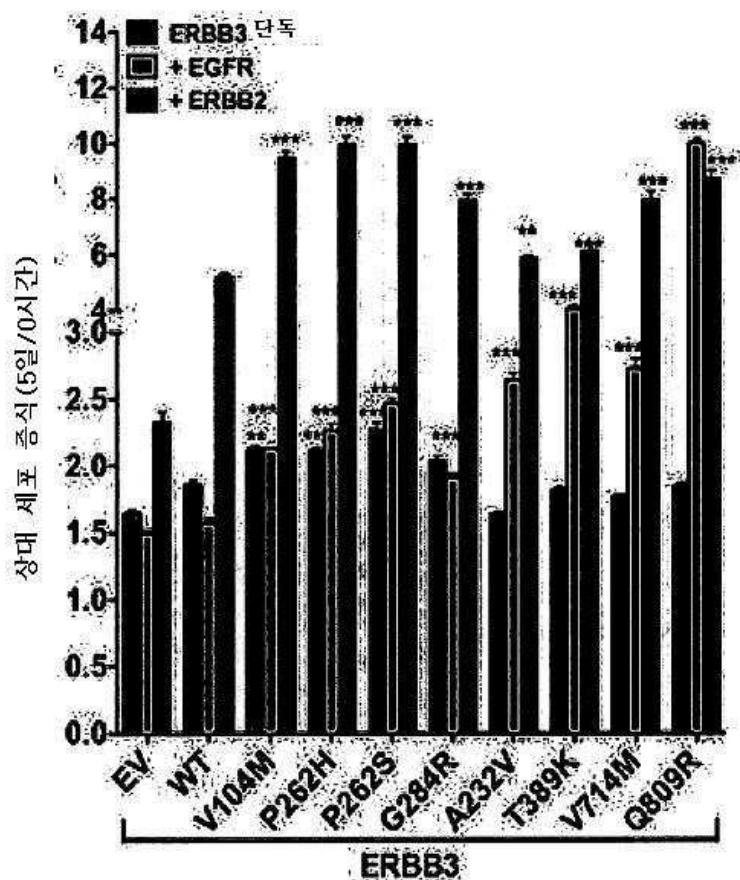
## 도면7



## 도면8

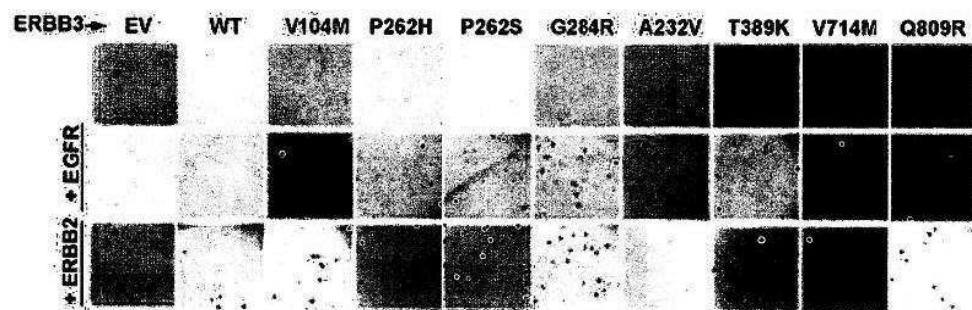


도면9

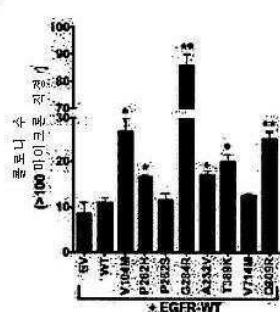


## 도면10

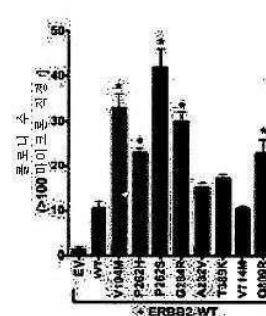
a



b

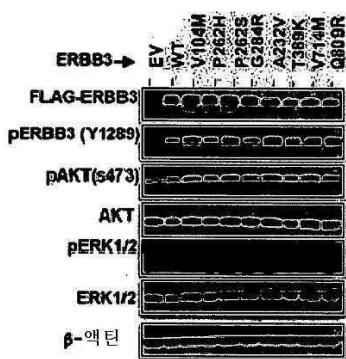


c

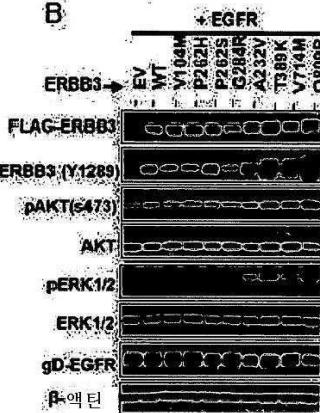


## 도면11

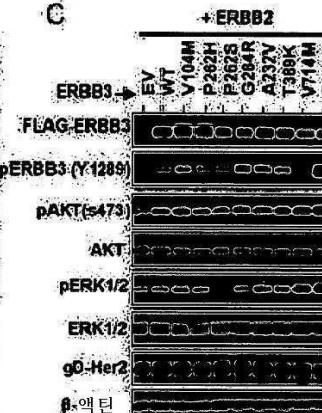
A



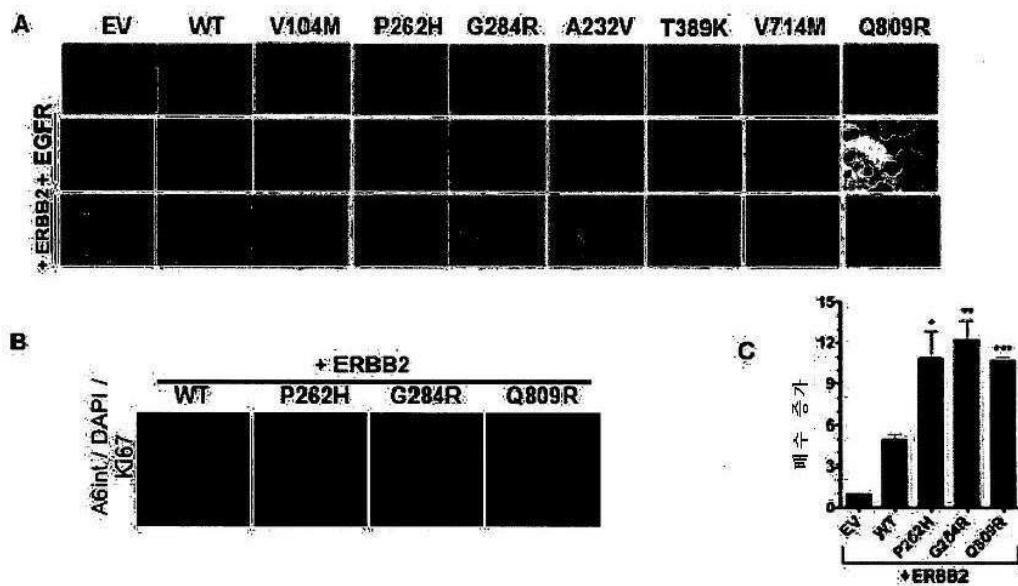
B



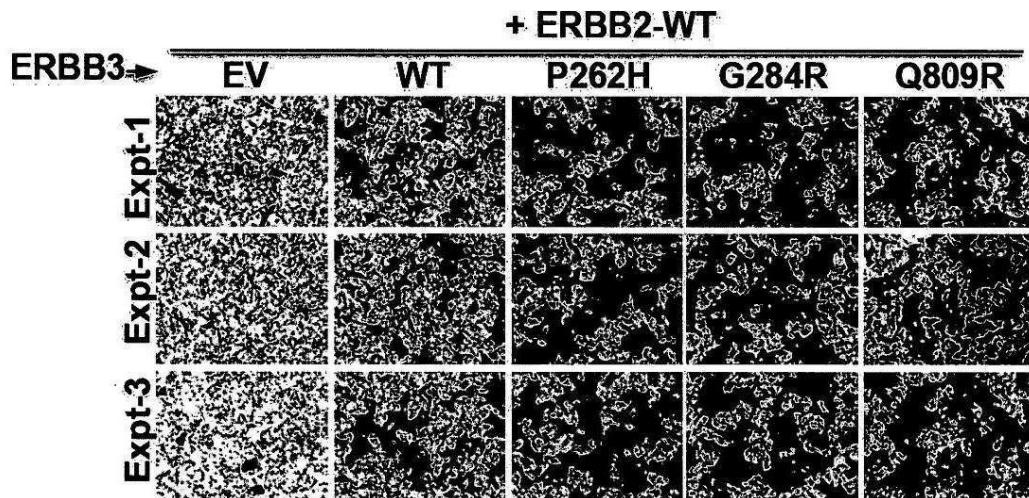
C



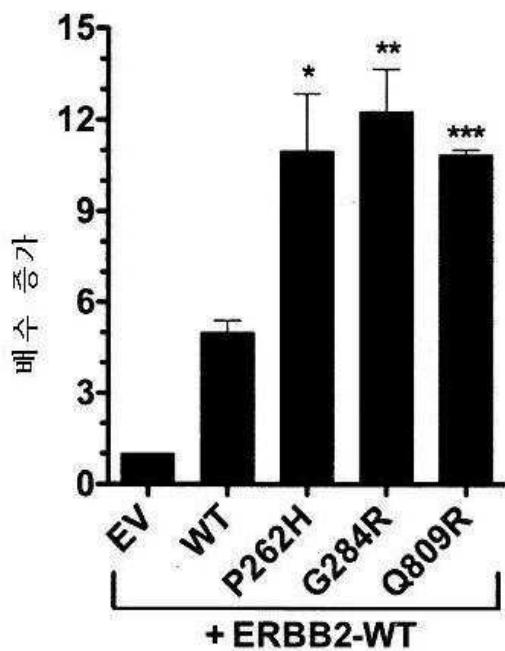
도면12



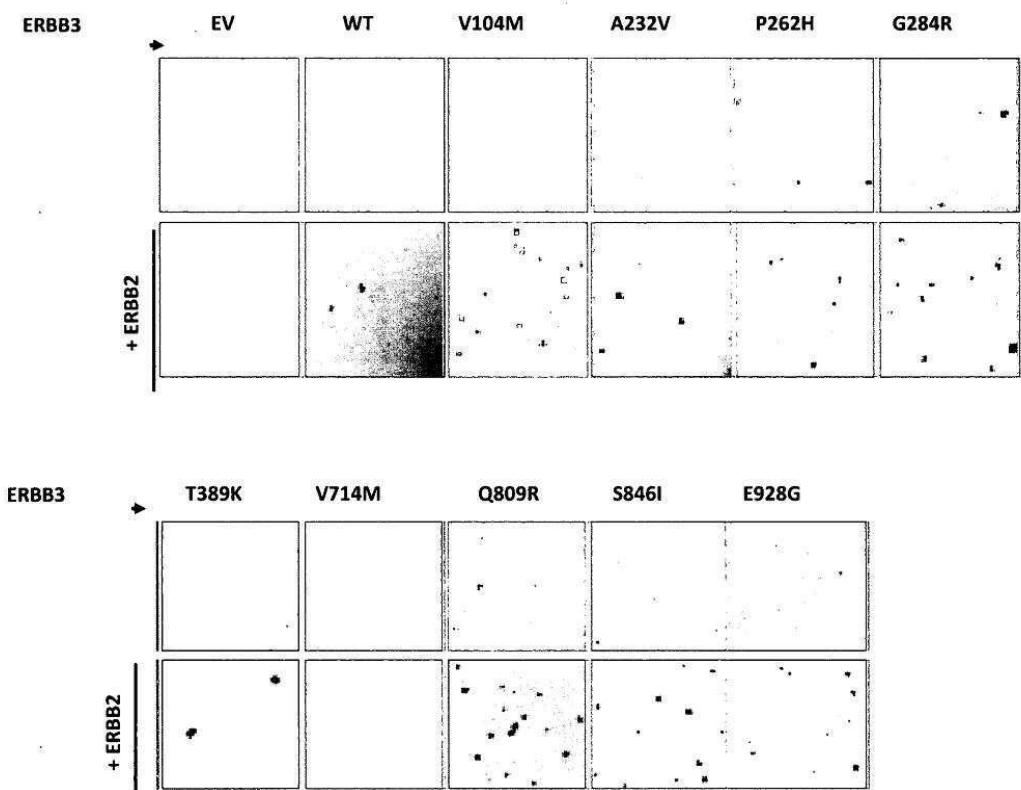
도면13aa



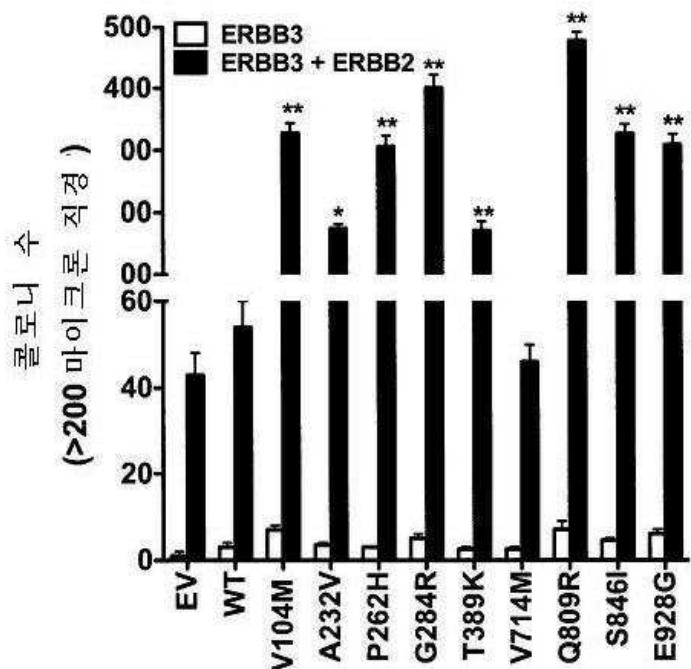
도면13ab



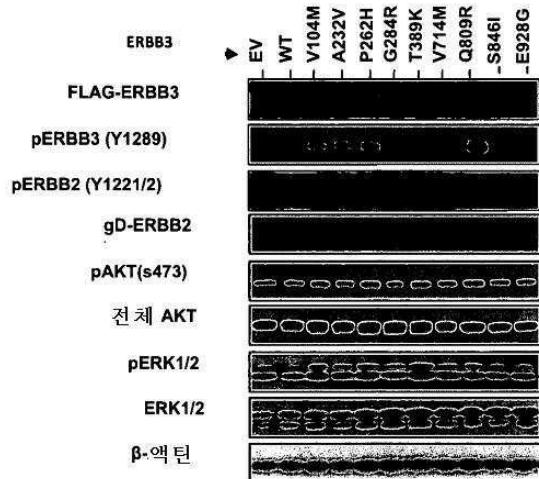
도면13ba



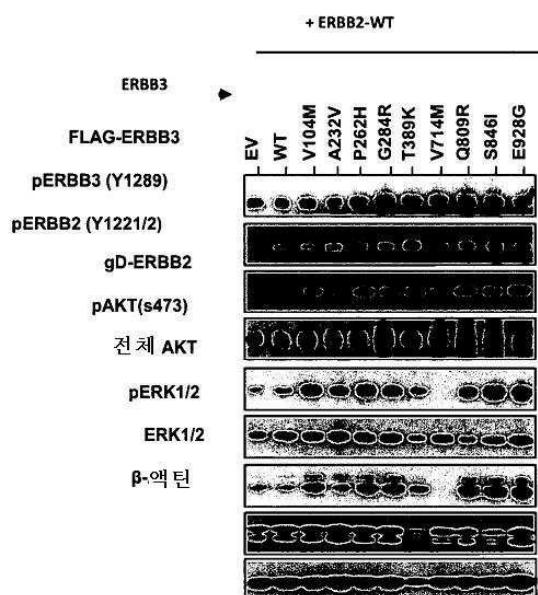
## 도면13bb



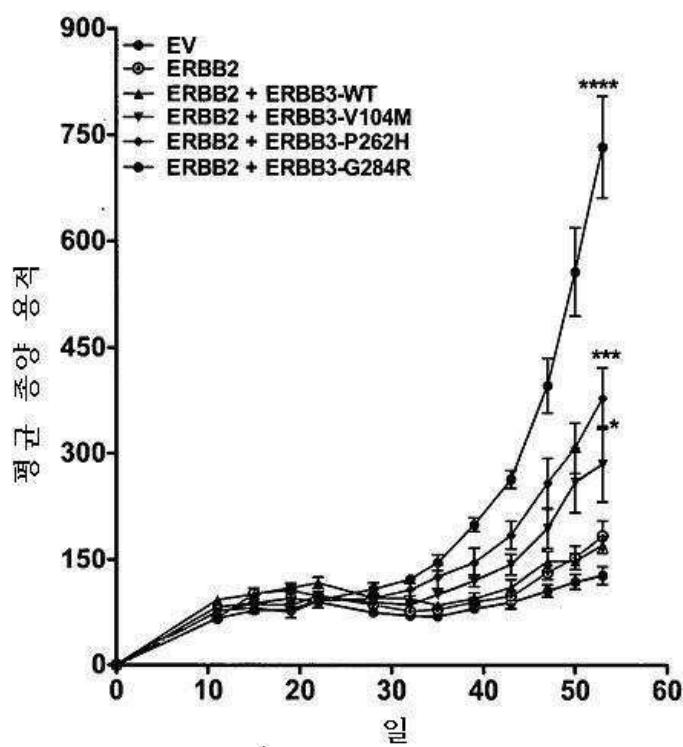
## 도면13bc



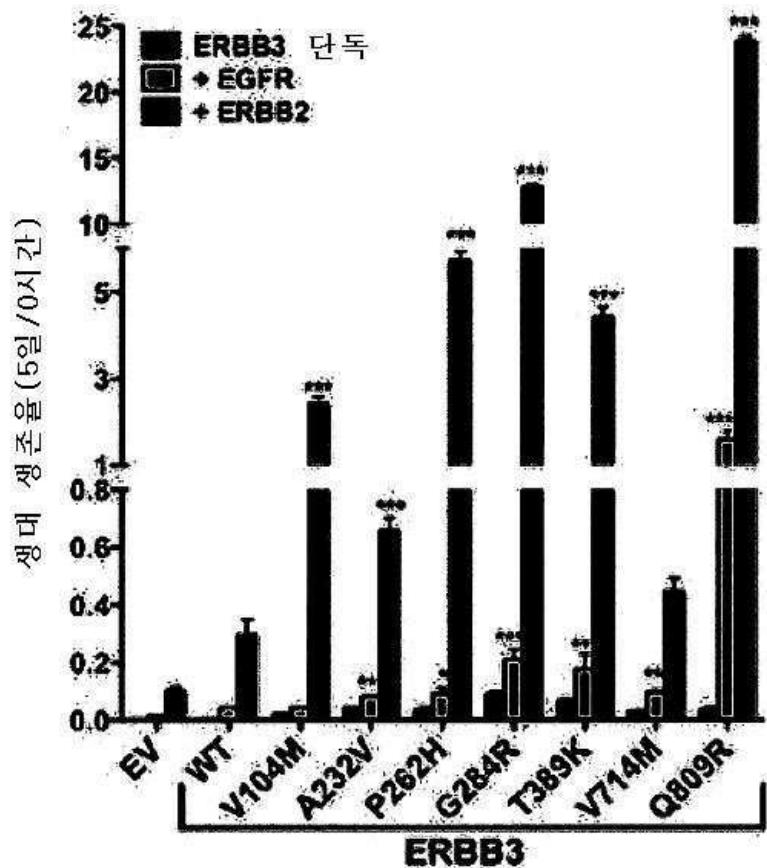
## 도면13bd



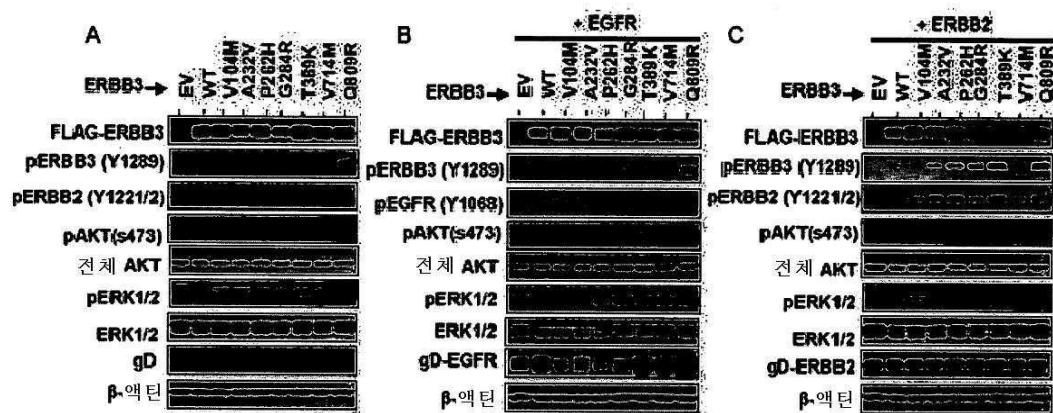
## 도면13be



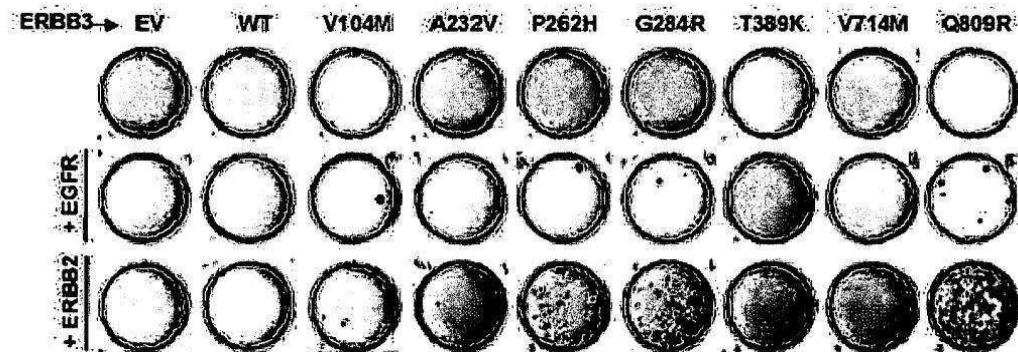
도면14



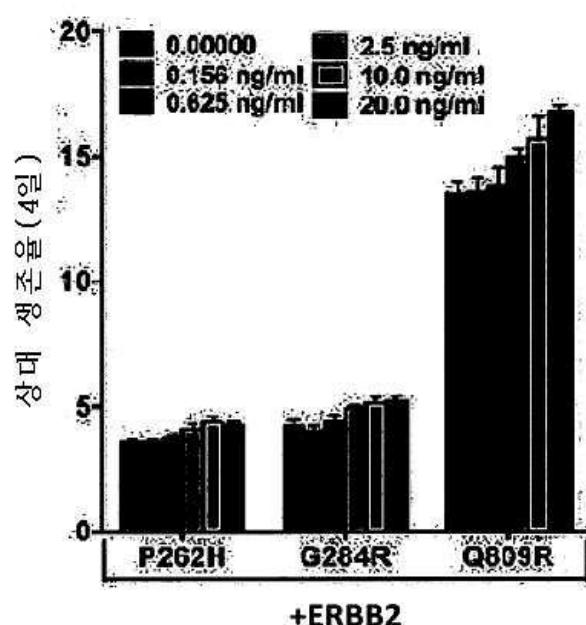
도면15



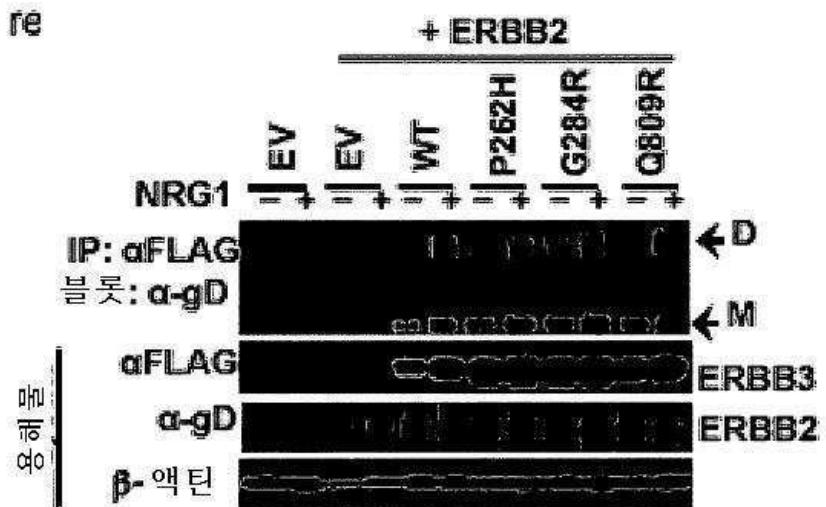
도면16



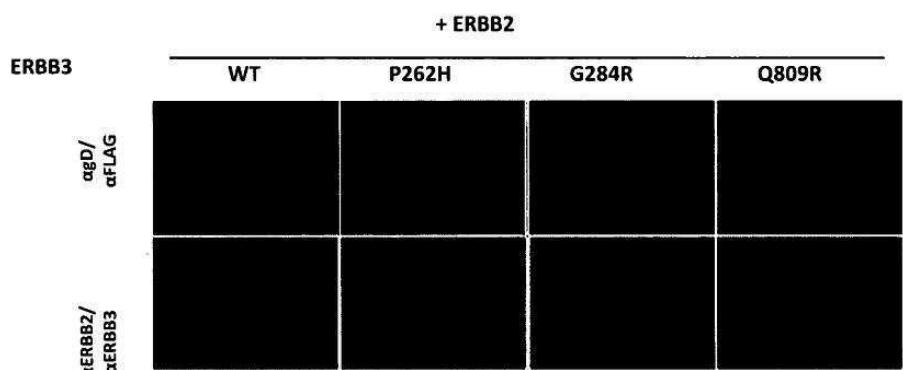
도면17



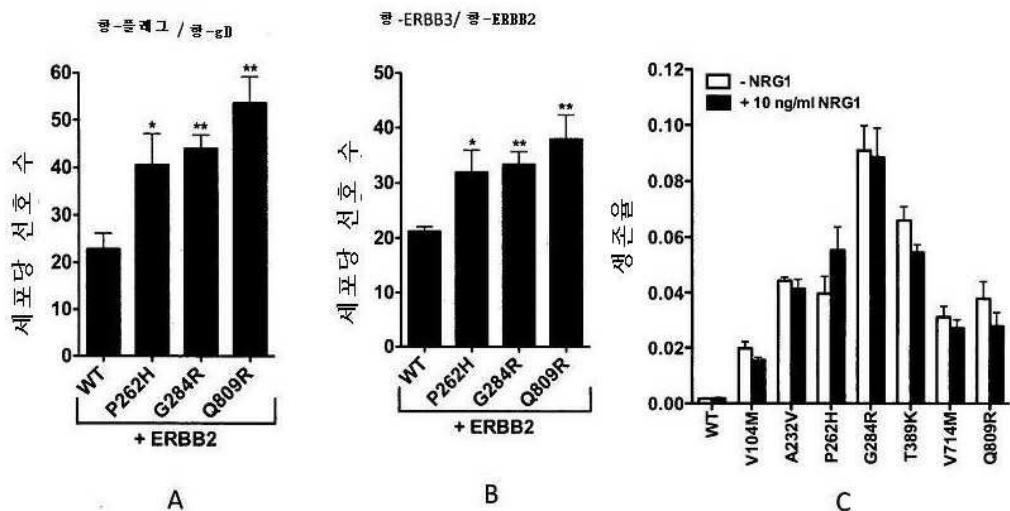
도면18



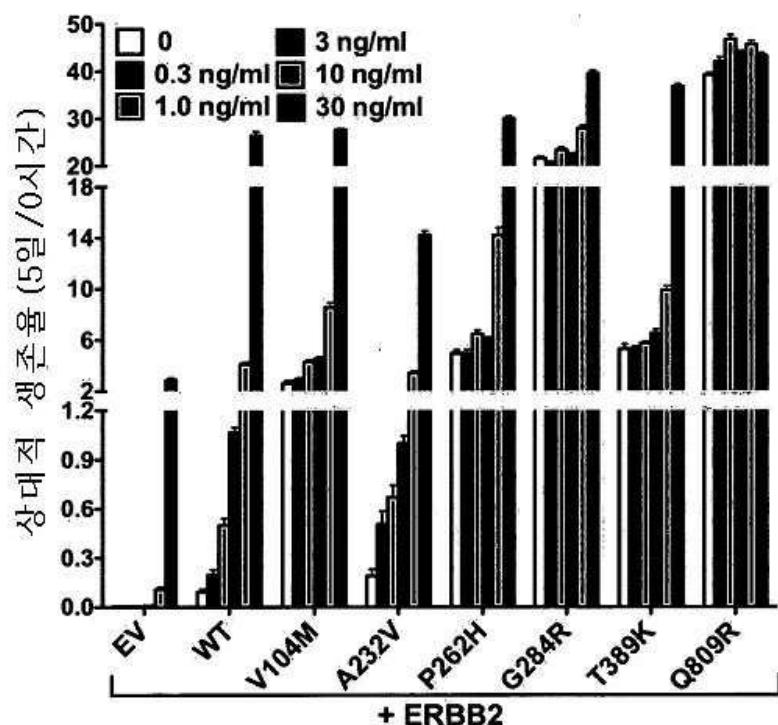
도면19



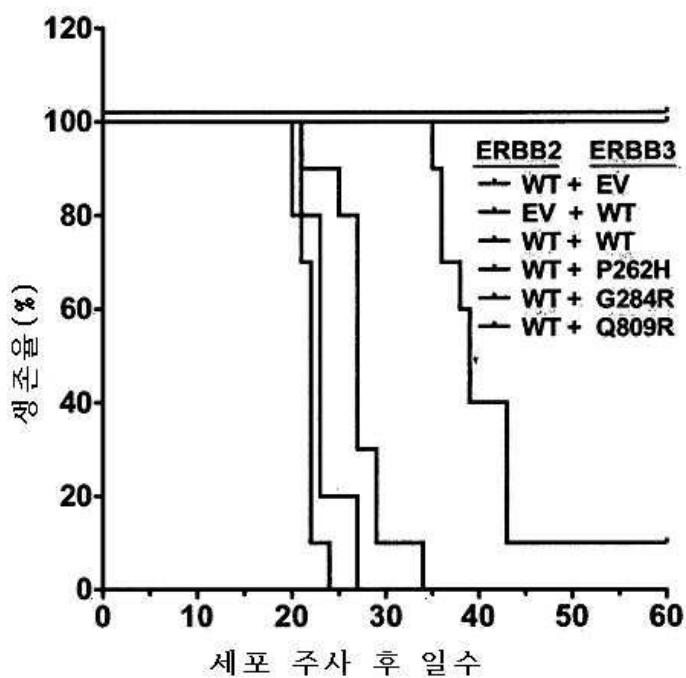
도면20



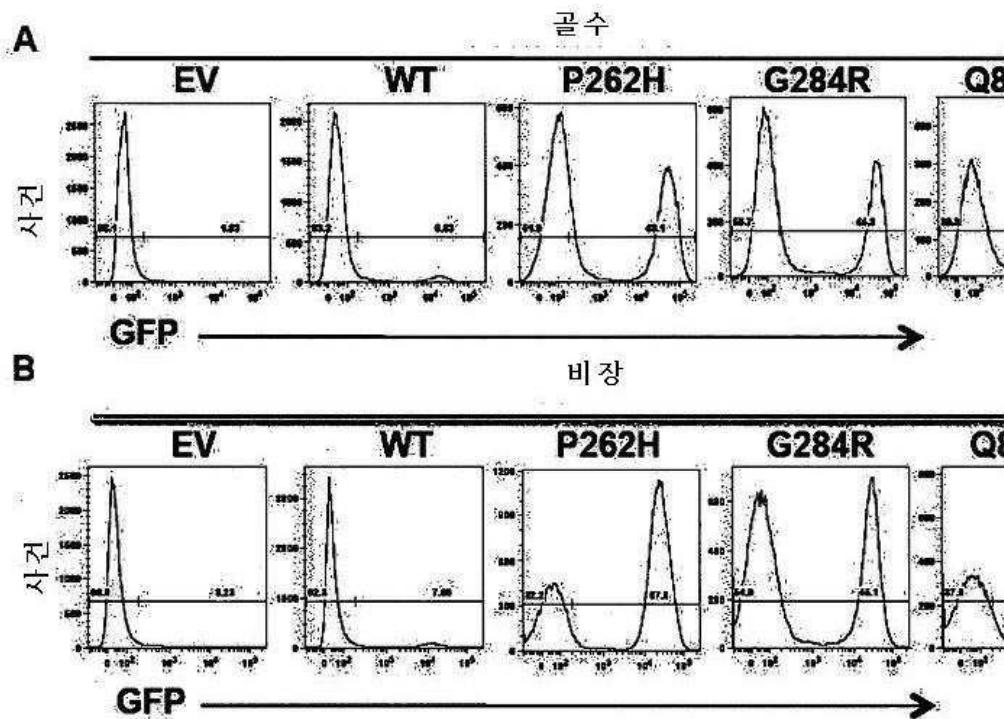
도면21



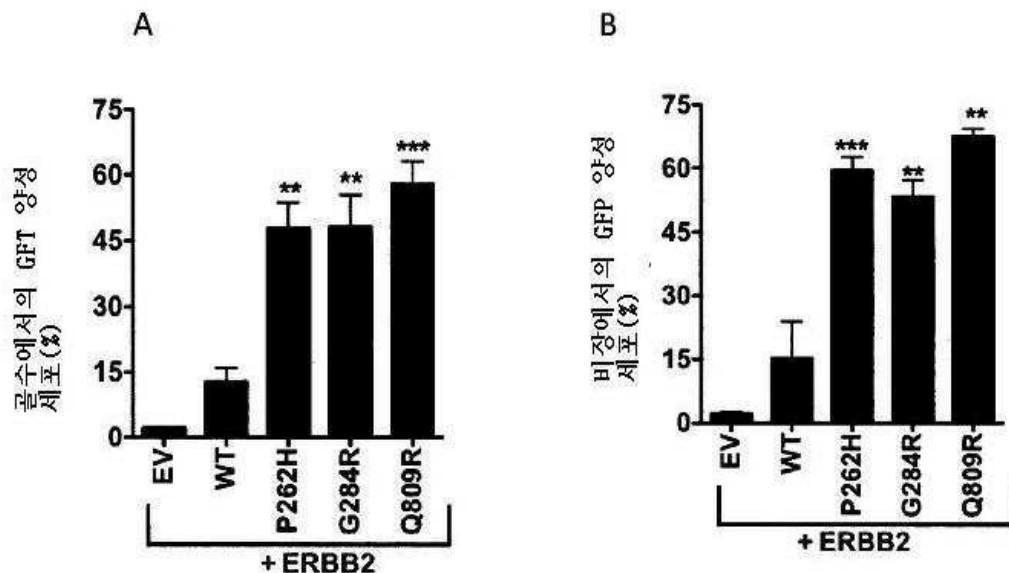
도면22



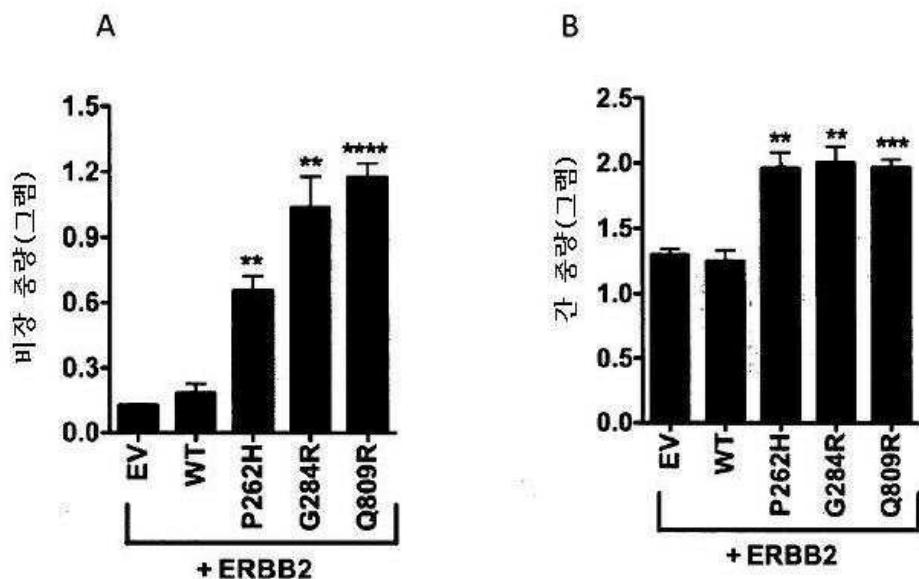
도면23



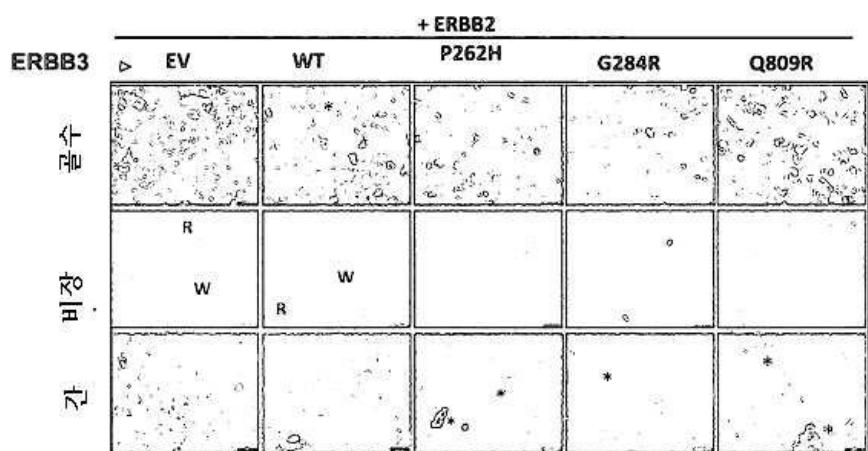
도면24



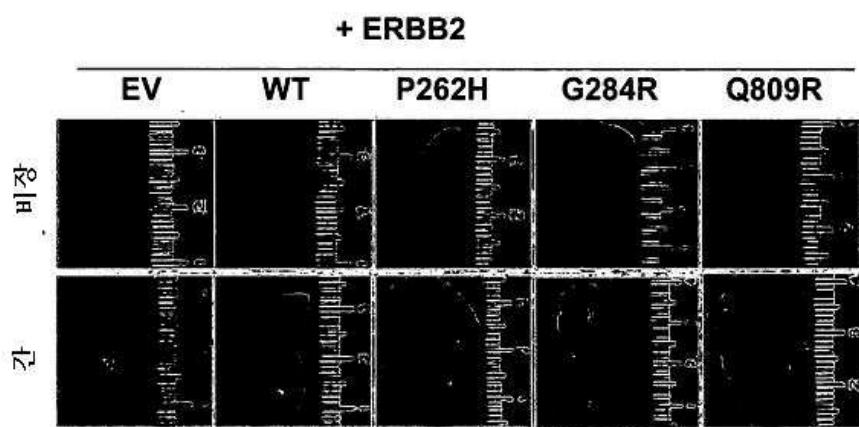
도면25



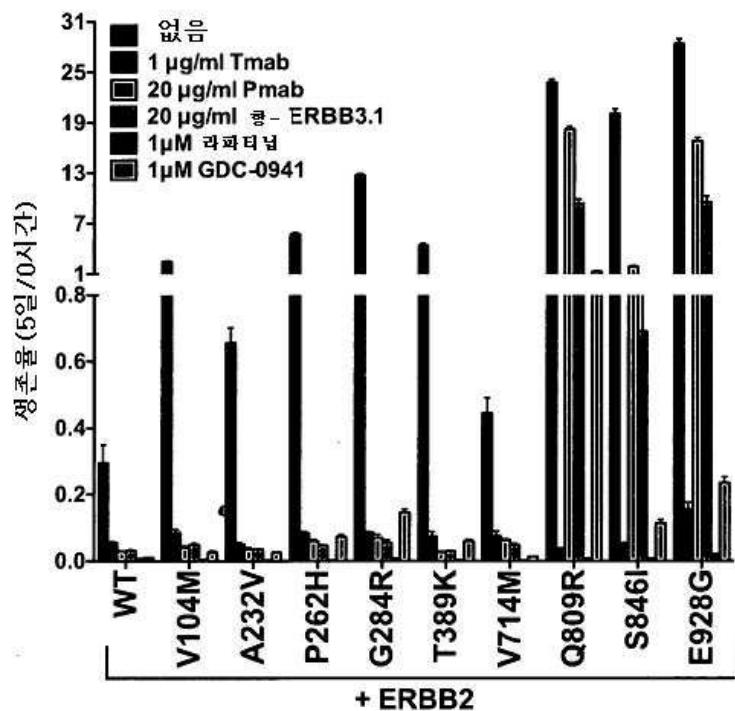
도면26



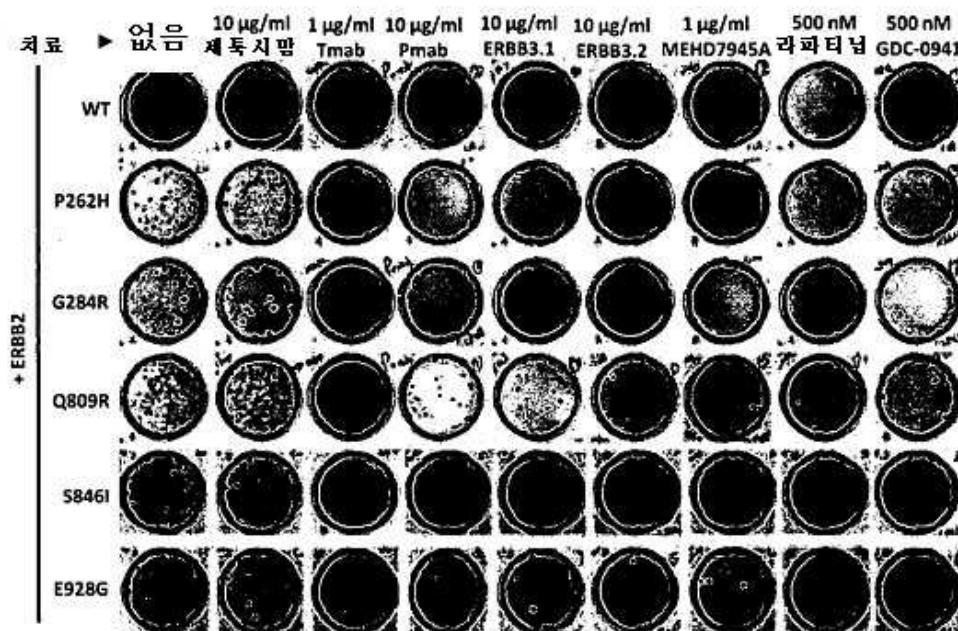
도면27



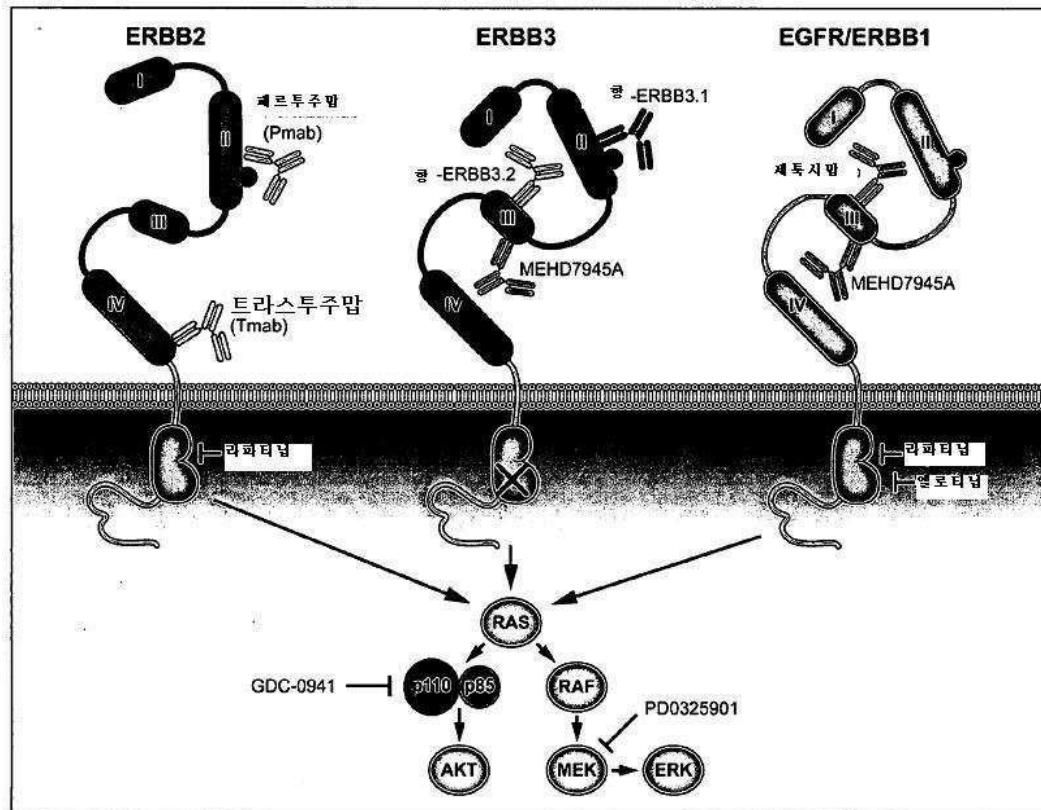
도면28



도면29

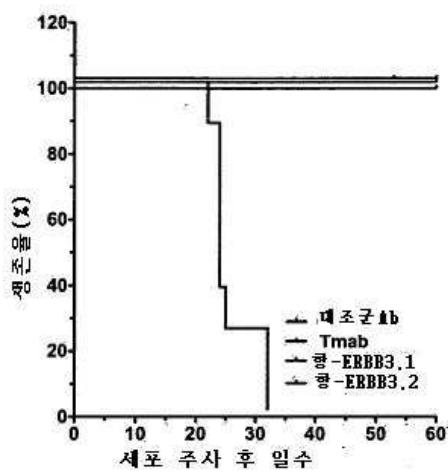


## 도면30

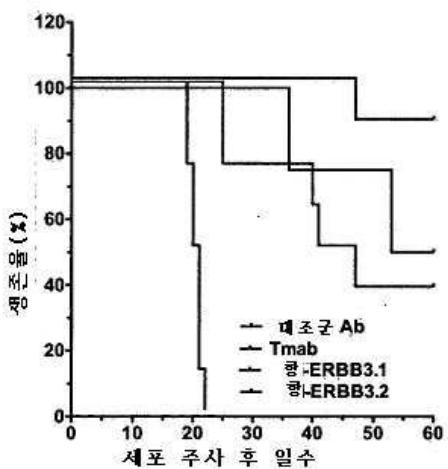


## 도면31

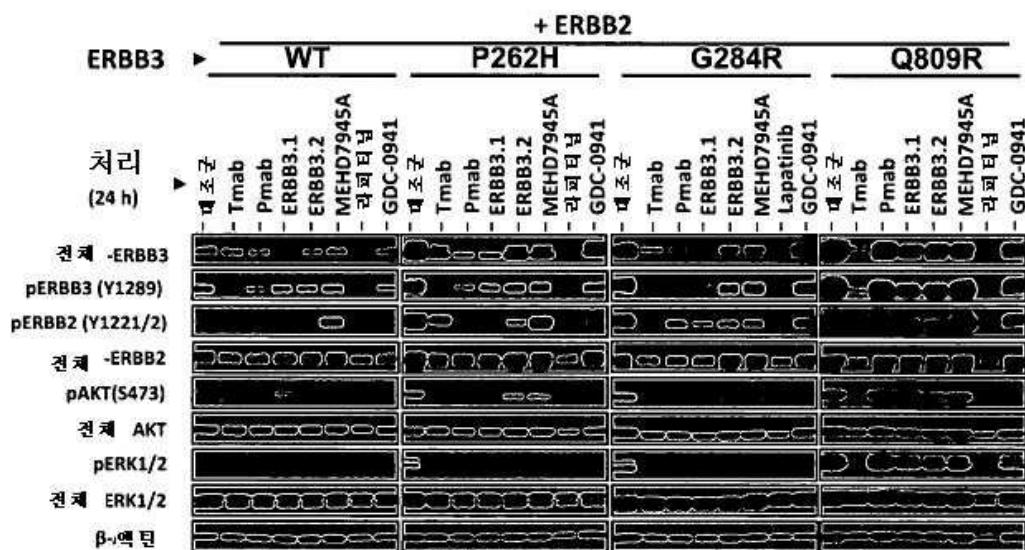
A



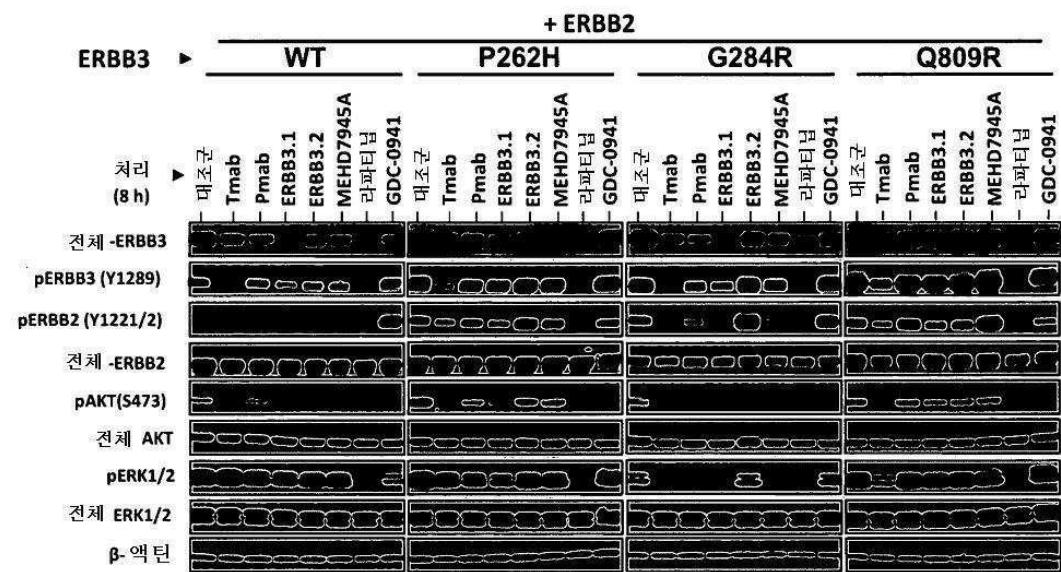
B



## 도면32

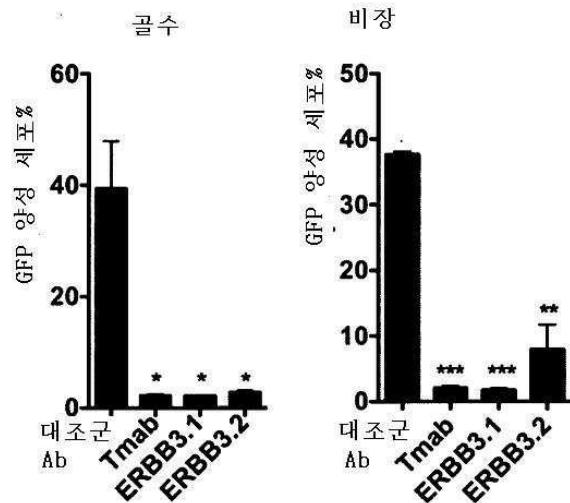


## 도면33

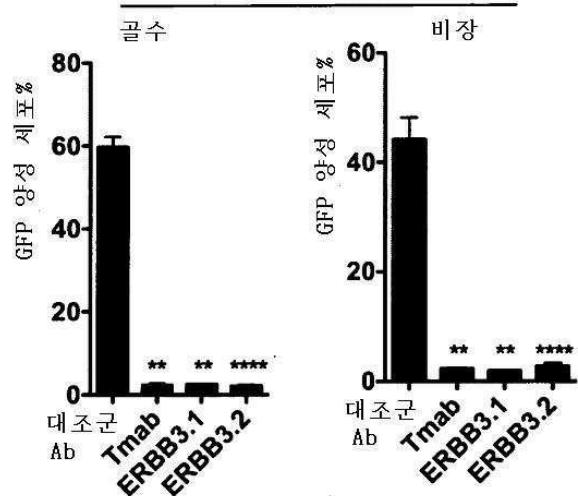


## 도면34

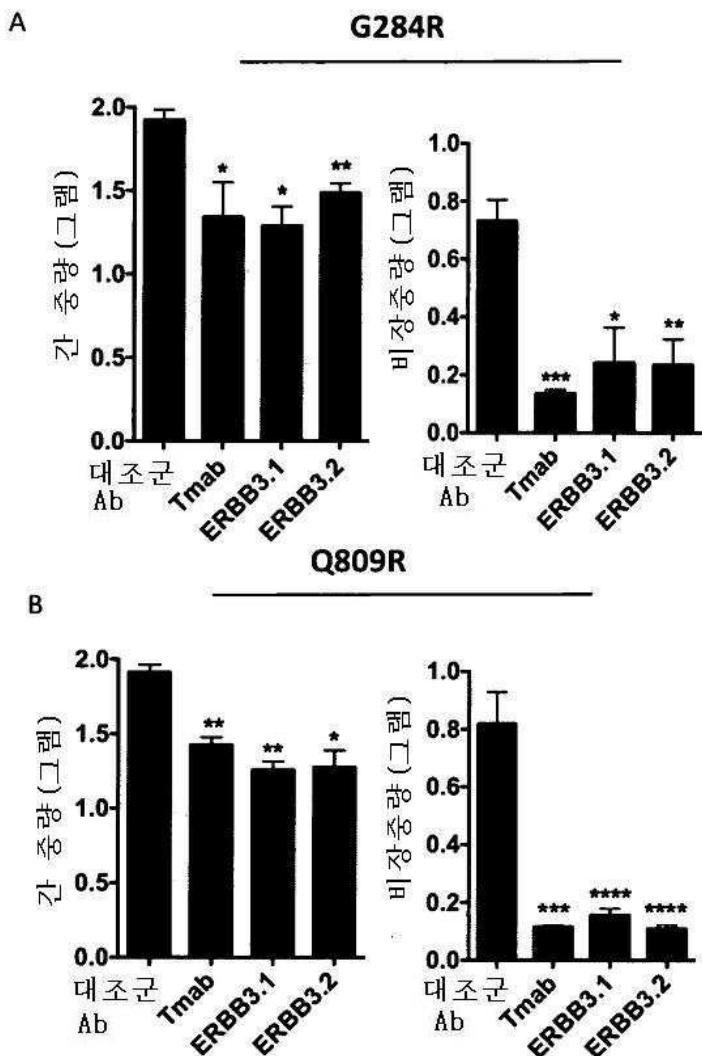
A

**G284R**

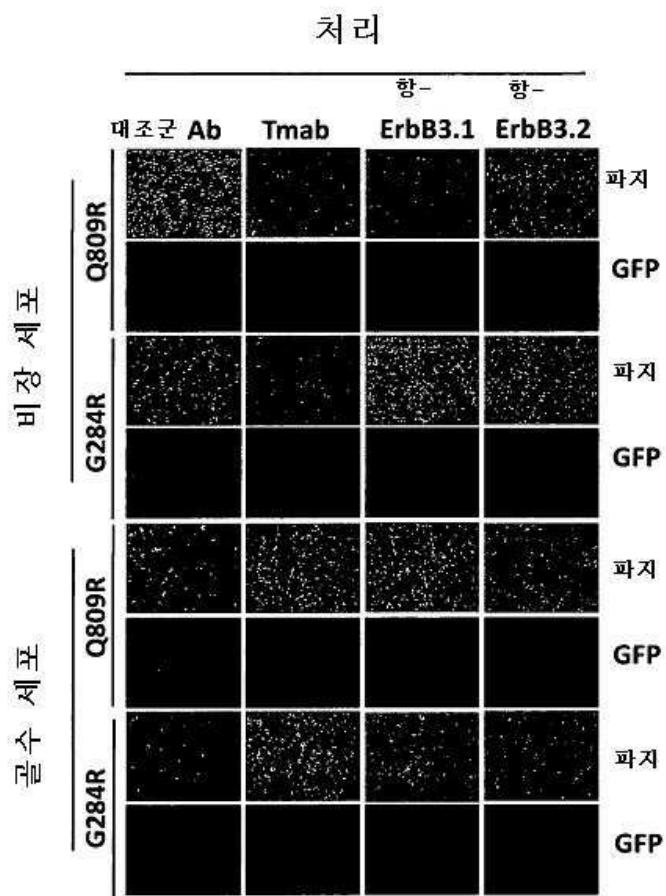
B

**Q809R**

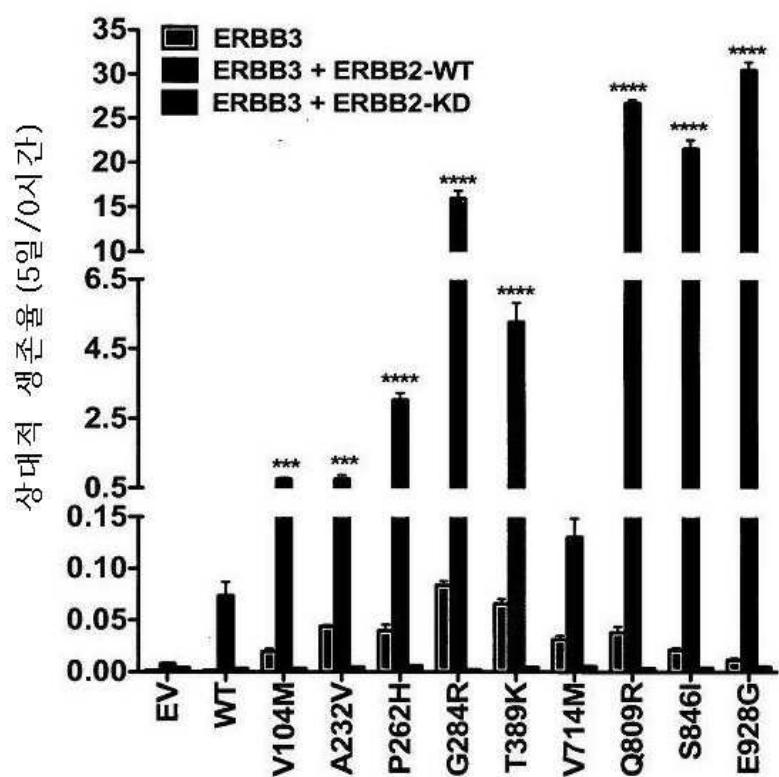
## 도면35



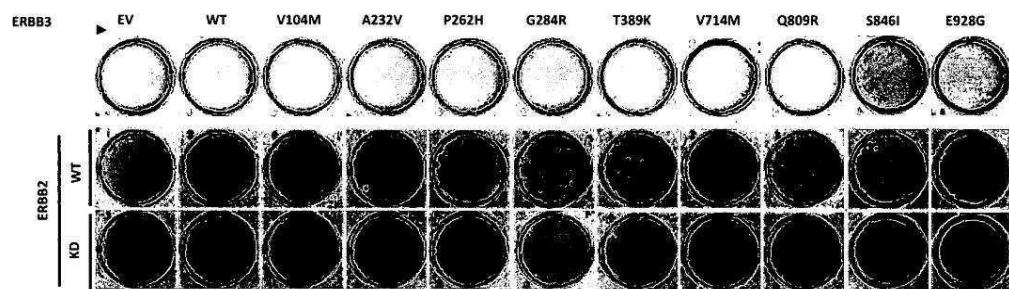
도면36



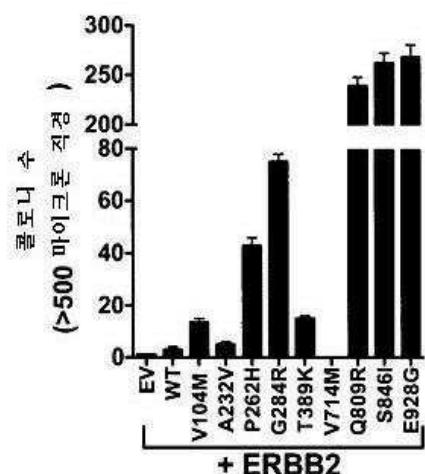
도면37a



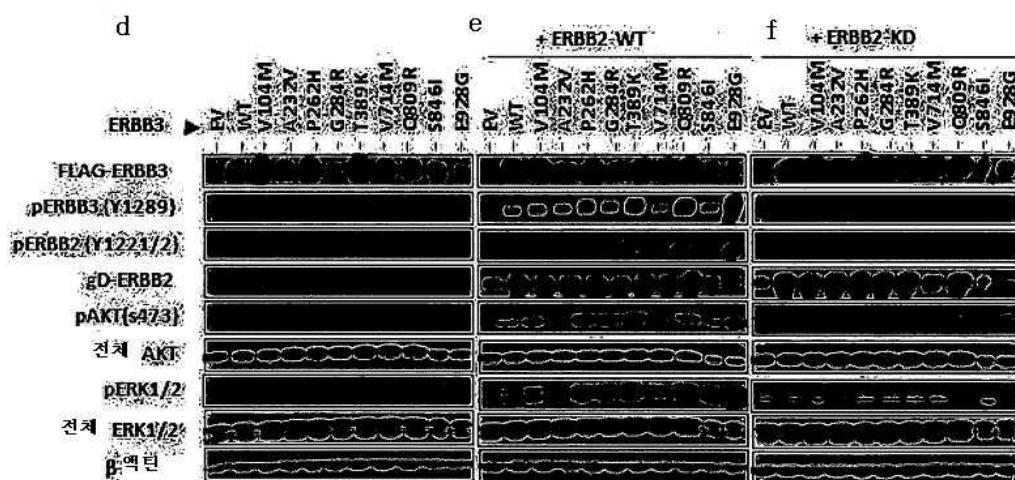
도면37b



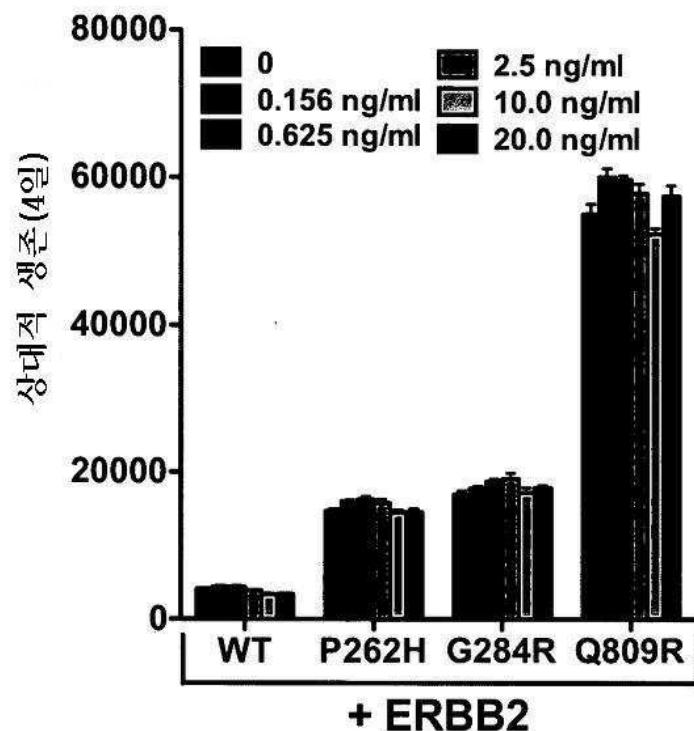
도면37c



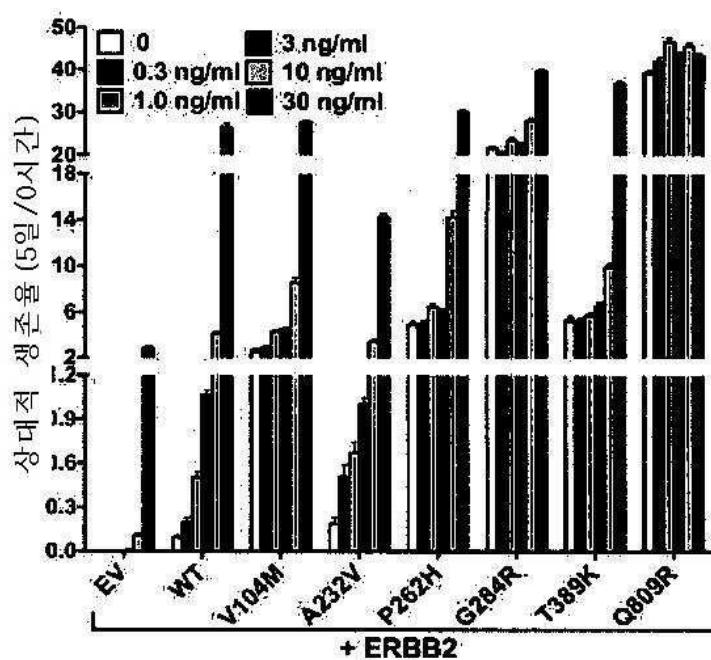
도면37def



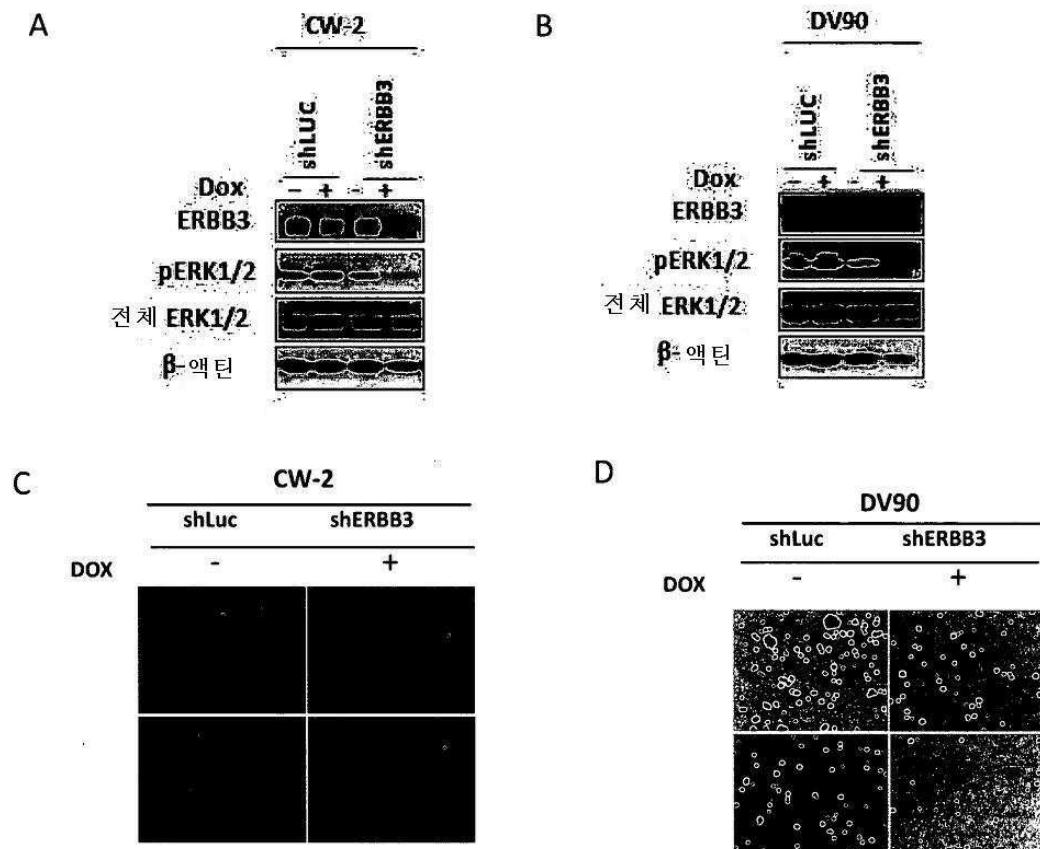
도면37g



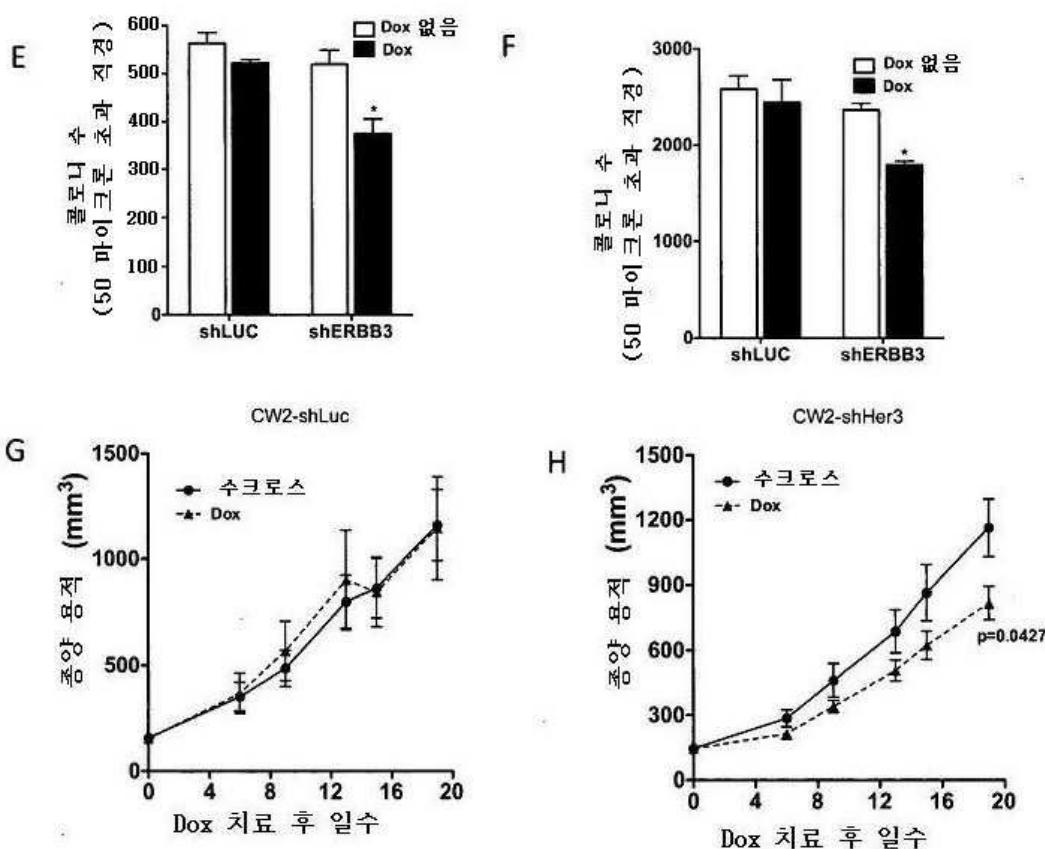
도면37h



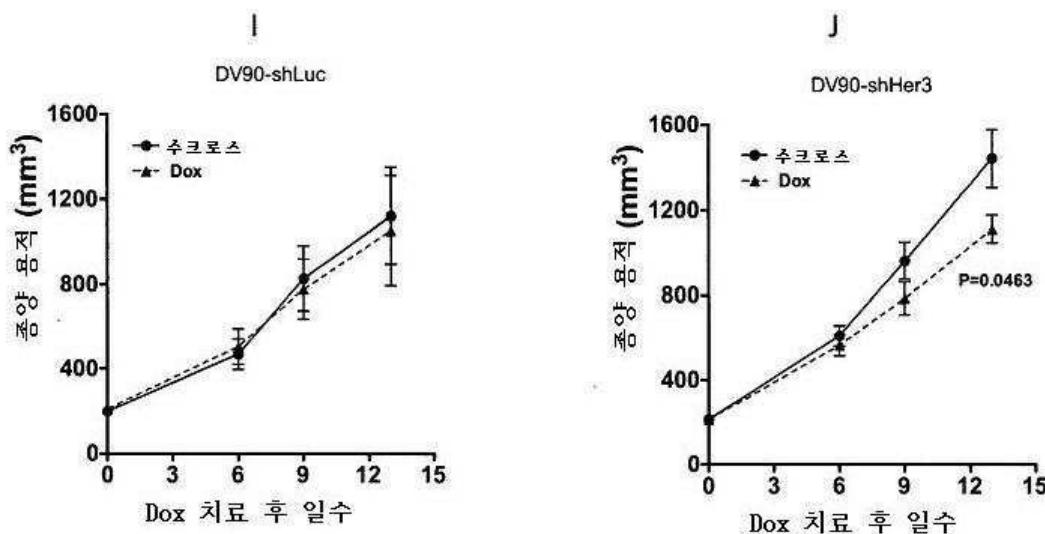
## 도면38ad



## 도면38eh



## 도면38ij



## 도면39a

Ataggggcgaacgacgctctgcagggtctgggcttgctttcagcctggccggggctcc  
 M R A N D A L Q V L G L L F S L A R G S 20  
 gaggtggcaactctcaggcagtgtgtccctggactctaataatggcctgagtgtgaccggc  
 E V G N S Q A V C P G T L N G L S V T G 40  
 gatgtcgagaaccaataccagacactgtacaagactctacagagaggtgtgagggtggatg 40  
 D A E N Q Y Q T L Y K L Y E R C E V V M 60  
 gggaaacctttagattgtgttcacccggacataatggcgcctctccctgtcagtggatt  
 G N L E I V L T G H N A D L S F L Q W I 80  
 cgagaagtgcacaggctatgtccctgtggccatggatgaatgaatctacttaccattggcc  
 R E V T G Y V L V A M N E F S T L P L P 100  
 aacctccggatgtgtgcggggaccaggctacatggaaatggccatcttcgtcatg 100  
 N L R V V R G T Q V Y D G K F A I F V M 120  
 ttgaactataacccaactccagccacgtctgcggccacgtcgatgtactcagctacc  
 L N Y N T N S S H A L R Q L R L T Q L T 140  
 gagattctgtcaaggggtgttttatattgagaagaacgataagctttgcacatggacaca  
 E I L S G G V Y I E K N D K L C H M D T 160  
 attgactggggacatgtgaggggaccgagatgtctgagatgtggtaaggacaatggc  
 I D W R D I V R D R D A E I V V K D N G 180  
 agaaagctgtccccccctgtcatgggttgcaggggggatgtgtggggctgtggatcagaa  
 R S C P C H E V C K G R C W G P G S E 200  
 gactgccagacattgaccaagaccatctgtgtccctcgtgtatggactgtgtgg 200  
 D C Q T L T K T I C A P Q C N G H C F G 220  
 cccaaaccccaaccaggctgtccatgtatggatgtggatgtggggctgtcaggccctcaggac  
 P N P N Q C C H D E C A G G C S G P Q D 240  
 acagactgtttgcctgcgggacttcaatggactgtggggctgtgtacctcgtgtcca  
 T D C F A C R H F N D S G A C V P R C P 260  
 cagcccttctgtctacaacaacttccatgtgtggatccatggacatccatgg 260  
 Q P L V Y N K L T F Q L E P N P H T K Y 280  
 cagatggaggatgtgttagccatgtgtccatgtatggatgtggatgtggatcatcc  
 Q Y G G V C V A S C P H N F V V D Q T S 300  
 tggatggggccctgtccctcgtacaatggaaatggactgtgtatggatggatgtgt  
 C V R A C P P D K M E V D K N G L K M C 320  
 gagccttggtggggatgtatgtcccaaagcctgtgagggaaacaggctctggggccgttc  
 E P C G G L C P K A C E G T G S G S R F 340  
 cagactgtggactcgagcaacattgtatggattgtgactgcaccaatgtgtggggcaac  
 Q T V D S S N I D G F V N C T K I L G N 360  
 ctggacttctgtatgtccatggggccatgtggggccatgtggggccatgtggggcc  
 L D F L I T G L N G D P W H K I P A L D 380  
 ccagagaagctcaatgtttccatgtatgtggggccatgtggggccatgtggggcc  
 P E K L N V F R T V R E I T G Y L N I Q 400  
 tcctggccgccccatgtgtatgtatgtggggccatgtggggccatgtggggcc  
 S W P P H M H N F S V F S N L T T I G G 420  
 agaaggctctacaacccggggcttcattgtgtatgtatgtggggccatgtggggcc  
 R S L Y N R G F S L L I M K N L N V T S 440  
 ctgggctccatccctgtggggccatgtggggccatgtggggccatgtggggcc  
 L G F R S L K E I S A G R I Y I S A N R 460  
 cagctctgtatgtatgtggggccatgtggggccatgtggggccatgtggggcc  
 Q L C Y H H S L N W T K V L R G P T E E 480  
 cgactagacatcaagcataatcgccgcggatgtggggccatgtggggccatgtggggcc  
 R L D I K H N R P R D C V A E G K V C 500  
 gaccactgtgtccctgtggggatgtggggccatgtggggccatgtggggccatgtggggcc  
 D P L C S S G G C W G P G P G Q C L S C 520

## 도면39b

cgaaaattatagccgaggagggtctgtgtgacccactgcaacttctgaatggggagcct  
 R N Y S R G G V C V T H C N F L N G E P 540  
 cgagaatttgcacatggccatggccaaatgtttccctgcacccggaaatgccaacccatggag  
 R E F A H E A E C F S C H P E C Q P M E 560  
 ggcactgcccacatggccatggccatggctcgatacttgctcaatgtgcccatttcga  
 G T A T C N G S G S D T C A Q C A H F R 580  
 gatggggcccaactgtgtgagcagctgccccatggagtcttagtgccaaggggccaatc  
 D G P H C V S S C P H G V L G A K G P I 600  
 tacaagtacccagatgttcagaatgaatgtcggccctgccatgagaactgcacccagggg  
 Y K Y P D V Q N E C R P C H E N C T Q G 620  
 tgtaaaggaccagagcttcaagactgttttaggacaaacactggctgatcgccaaaacc  
 C K G P E L Q D C L G Q T L V L I G K T 640  
 catctgacaatggcttgcacagtatgcaggatttgttagtgcattttcatgatgtctggc  
 H L T M A L T V I A G L V V I F M M L G 660  
 ggcactttctctactggcgtggcgccgattcagaataaaaggctatgaggcgatac  
 G T F L Y W R G R R I Q N K R A M R R Y 680  
 ttggaaacggggtagagcatagacgctctggaccccagtggagaaggctaacaaagtcttg  
 L E R G E S I E P L D P S E K A N K V L 700  
 gccagaatcttcaaagagacagactaaggaaatgtgcattggctcggtgtcttt  
 A R I F K E T E L R K L K V L G S G V F 720  
 ggaactgtgcacaaaggagtgtggatccctgagggtgaatcaatcaagattccagtc  
 G T V H K G V W I P E G E S I K I P V C 740  
 attaaagtatttgcaggacaagactggcggcagatgtttcaagctgtgacagatcatatg  
 I K V I E D K S G R Q S F Q A V T D H M 760  
 ctggccatttgcaggacatggccacattgtaaaggctgtggactatgccaggg  
 L A I G S L D H A H I V R L L G L C P G 780  
 tcatctctgcagttgcactcaatatttgcctctgggtctgtgtgatcatgtgaga  
 S S L Q L V T Q Y L P L G S L L D H V R 800  
 caacaccggggggactggccacatggcactgtgtcatagaaacctggctccggaaacgtg  
 Q H R G A L G P Q L L L N W G V Q I A K 820  
 ggaatgtactaccttgaggaaacatggtatgtgtcatagaaacctggctccggaaacgtg  
 G M Y Y L E E H G M V H R N L A A R N V 840  
 ctactcaagtccaccaactgtgcagttcagggtgcagatgtggctgacatgtgc  
 L L K S P S Q V Q V A D F G V A D L L P 860  
 cctgatgataagcagctgtctatacagtgaggccaaagactggccatataatggatggcc  
 P D D K Q L L Y S E A K T P I K W M A L 880  
 gagagtatccactttggaaatacacacacccaggatgtatgtctggactatgggtgaca  
 E S I H F G K Y T H Q S D V W S Y G V T 900  
 gttttggagttgtatggcattccggggcagaggccatgcaggctacggctggatggct  
 V W E L M T F G A E P Y A G L R L A E V 920  
 ccagacatgttagagaaggggggactggctggcagccccatgtgcacaaatgtatgtc  
 P D L L E K G E R L A Q P Q I C T I D V 940  
 tacatggatgtgtcaagtgtttgatggatgagaacatgtgcacccatggatggatgg  
 Y M V M V K C W M I D E N I R P T F K E 960  
 ctagccaatgaggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccat  
 L A N E F T R M A R D P P R Y L V I K R 980  
 gagagtggccctggatagccctggccatggccatggccatggccatggccatggccat  
 E S G P G I A P G P E P H G L T N K K L 1000  
 gaggaaatgtggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccat  
 E E V E L E P E L D L D L D L E A E E D 1020  
 aacctggcaaccaccacactggctccgcctcagccatggccatggccatggccatgg  
 N L A T T T L G S A L S L P V G T L N R 1040

## 도면39c

ccacgtgggagccad **agc** ctttaagtccatcatctggatacatgccatgaaccagggt  
 P R G S Q **S** L L S P S S G Y M P M N Q G 1060  
 aatcttggggagtccttgcaggagtctgcagttctggaggcagtgaacgggtccccgt  
 N L G E S C Q E S A V S G S S E R C P R 1080  
 ccagtctctcacacccaatccca **cgg** gggatgcctggcatcagagtcatcagagggcat  
 P V S L H P M P **R** G C L A S E S S E G H 1100  
 gtaacaggctcgaggctgagctccaggagaaagtgtcaatgttaggagccggaggcagg  
 V T G S E A E L Q E K V S M C R S R S R 1120  
 agccggagcccacggccacgcggagatgcgcctaccattccagcggccacagtctgctg  
 S R S P R P R G D S A Y H S Q R H S L L 1140  
 actcctgttacccactctccccacccgggttagaggaagaggatgtcaacggttatgtc  
 T P V T P L S P P G L E E E D V N G Y V 1160  
 atgccagat **aca** cacctcaaaggtaactccctcccccggaaaggcaccccttcttca  
 M P D **T** H L K G T P S S R E G T L S S V 1180  
 ggctctcagttctgtcctgggtactgaagaagaatgaa **at** gaggagtatgaatacatg  
 G L S S V L G T E E E D E **D** E E Y E Y M 1200  
 aaccggaggagaaggcacgtccacccctcatccccctaggccaagttcccttgag **agc** ctg  
 N R R R R H S P P H P P R P S S L E E L 1220  
 ggttatgagtagatggatgtggggtcagacctcagtcctctctggcagcacacagat  
 G Y E Y M D V G S D L S A S L G S T Q S 1240  
 tgcccactccacccctgtacccatcatgcacctgcaggcacaactccagatgaagactat  
 C P L H P V P I M P T A G T T P D E D Y 1260  
 gaatatatgaatggcaacggatggggatggggatggggatggggatggggatgggg  
 E Y M N R Q R D G G P G G D Y A A M G 1280  
 gcctgcccagcatctgagcaagggtatgaagagatgagagactttcagggcctggacat  
 A C P A S E Q G Y E E M R A F Q G P G H 1300  
 cagggcccccattatgcattatggccctaaaaactctacgttagcttagaggctacagac  
 Q A P H V H Y A R L K T L R S L E A T D 1320  
 tctgcctttgataaccctgtattactggcatagcaggctttcccaaggctaattggcc  
 S A F D N P D Y W H S R L F P K A N A Q 1340  
 agaacgtaa (서열번호 230)  
 R T - (서열번호 231)

## 서 열 목 록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; GENENTECH, INC.

&lt;120&gt; ERBB3 MUTATIONS IN CANCER

&lt;130&gt; GNE-0391 PCT (25130.967)

&lt;140&gt;&lt;141&gt;&lt;150&gt; 61/629,951

&lt;151&gt; 2011-11-30

&lt;160&gt; 231

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 5765

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

actccagcct cgccggag gggcgccgc cgtgactcac cccttccct ctgcgttct	60
ccctccctct ctctctct ctcacacaca cacacccctc ccctgcacat cctccccgga	120
ctccggctcc ggctccgatt gcaatttgca acctccgctg ccgtcggcgc agcagccacc	180

aattcgccag cggttcaggt ggctttgcc tcgatgtcct agcctagggg ccccccggcc	240
ggacttggct gggccctt caccctctgc ggagtcata gggcaacga cgctctgcag	300
gtgctggct tgctttcag cctggccgg ggctccgagg tggcaactc tcaggcagt	360
tgtccigga ctctgaatgg cctgagtg accggcata gtagaaacca ataccagaca	420
ctgtacaagc tctacgagag gtgtgagggt gtatggga accttggat tgtgctacg	480
ggacacaatg ccgacactc cttcctgcag tggattcag aagtgcacagg ctatgcctc	540
gtggccatga atgaattctc tactctacca ttgccaacc tccgcgttgt gcgaggacc	600
caggtctacg atggaaagtt tgccatctc gtcatagttga actataaacac caactccagc	660
cacgcctgc gccagctccg cttgactcag ctcaccgaga ttctgtcagg ggggtttat	720
attgagaaga acgataagct ttgtcacatg gacacaattt actggaggaa catcgtgagg	780
gaccgagatg ctgagatgt ggtgaaggaa aatggcagaa gctgtcccc ctgtcatgag	840
gtttgcaagg ggcgatgctg gggcctgga tcagaagact gccagacatt gaccaagacc	900
atctgtctc ctcaagttaa tggtaactgc ttggccca accccaacca gtgtgccat	960
gatgagtgtg cgggggctg ctcaggccct caggacacag actgcttgc ctgcggcac	1020
ttcaatgaca gtggagcctg tgtacctcg tgcacacgc ctcttgcata caacaagcta	1080
actttccagc tggaaaccaa tccccacacc aagtatcagt atggaggagt ttgtgttagcc	1140
agctgtcccc ataactttgt ggtggatcaa acatcctgtc tcaggcctg tcctcctgac	1200
aagatgaaag tagataaaaaa tggctcaag atgtgtgagc cttgtgggg actatgtccc	1260
aaagccctgtg agggAACAGC ctctggagc cgcttcaga ctgtggactc gagcaacatt	1320
gatgatttg tgaactgcac caagatcctg ggcaacctgg actttctgat cacggcctc	1380
aatggagacc cctggcacaa gatccctgcc ctggacccag agaagctcaa tgtttccgg	1440
acagttacggg agatcacagg ttacactgaa atccactcct ggccgcggca catgcacaac	1500
ttcagtttt ttccaattt gacaaccatt ggaggcagaa gcctctacaa cggggcttc	1560
tcatgttga tcatgaagaa cttgaatgtc acatctctgg gttccgatc cttgaaggaa	1620
attagtgtcg ggcgtatcta tataagtgc aataggcagc tctgttacca ccacttttgc	1680
aactggacca aggtgcttcg ggggcctacg gaagagcgcac tagacatcaa gcataatcg	1740
ccgcgcagag actgcgtggc agagggcaaa gtgtgtgacc cactgtgtc ctctggggga	1800
tgctggggcc caggccctgg tcatgtgttg tcctgtcgaa attatagccg aggaggtgtc	1860
tgtgtgaccc actgcaactt tctgaatggg gagcctcgag aatttgcacaa tgaggccgaa	1920
tgcttctctt gccacccggaa atgccaaccc atggaggcata ctgcacatg caatggctcg	1980
ggctctgata ctgtgtcata atgtgcacat ttgcgatgt ggccccactg tgtgagcagc	2040

tgccccatg gagtcctagg tgccaagggc ccaatctaca agtacccaga tttcagaat	2100
gaatgtcgcc cctgcatga gaactgcacc caggggtgt aaggaccaga gcttcaagac	2160
tgttaggac aaacacttgt gctgatcgcc aaaacccatc tgacaatggc tttgacagt	2220
atagcaggat tggtagtgtat ttcatgtat ctggcgca ctttctcta ctggcgtgg	2280
cgcggattc agaataaaaag ggctatgagg cgatacttgg aacgggtga gagcatagag	2340
cctctggacc ccagtggaa ggctaacaaa gtctggcca gaatcttcaa agagacagag	2400
ctaaggaagc ttaaagtgt tggctcggt gtcttgaa ctgtgcacaa aggagtgtgg	2460
atccctgagg gtgaatcaat caagattcca gtctgcatta aagtcatgtt ggacaagagt	2520
ggacggcaga gtttcaagc tgtgacagat catalgttgg ccattggcag cctggaccat	2580
gcccacattt taaggctgct gggactatgc ccagggtcat ctctgcagct tgtcactcaa	2640
tattgcctc tgggtctct gctggatcat gtgagacaac accggggggc actggggcca	2700
cagctgtgc tcaactgggg agtacaaatt gccaaaggaa tgtactacct tgaggaacat	2760
ggtatgggc atagaaacct ggctgcccga aacgtgtac tcaagtcacc cagtcagg	2820
caggtggcag atttgggtt ggctgacctg ctgcctcctg atgataagca gctgtatac	2880
agtgaggcca agactccaaat taagtggatg gcccggatg gtatccactt tggaaatac	2940
acacaccaga gtgtatgtc gagctatggt gtgacagtt gggagttgt gacccggg	3000
gcagagccct atgcaggcgt acgattggct gaagtaccag acctgctaga gaagggggag	3060
cggtgtggc acgcccagat ctgcacaattt gatgtctaca tggtgatgtt caagtgttgg	3120
atgattgtatg agaacattcg cccaaacctt aaagaacttag ccaatgagtt caccaggatg	3180
gcccggacc caccacggta tctggtcata aagagagaga gtggccctgg aatagccct	3240
gggcggcggc cccatggct gacaaacaag aagcttaggg aagtagagct ggagccagaa	3300
ctagacccatg accttagactt ggaaggcagag gaggacaacc tggcaaccac cacactggc	3360
tccggccctca gcctaccagt tggaaacctt aatcgccac gtggagccca gagccttta	3420
agtccatcat ctggatacat gcccattaaac caggtaatc ttggggagtc ttggcaggag	3480
tctgcagttt ctgggaggcag tgaacgggtc cccggccat tctctctaca cccaaatgcca	3540
cggggatgcc tggcatcaga gtcattcagag gggcatgtaa caggctctga ggctgagctc	3600
caggagaaag tgtcaatgtt taggagccgg agcaggagcc ggagccacg gcccacgg	3660
gatagcgcctt accattccca ggcacacagt ctgtgtactc ctgttacccc actctccca	3720
cccggttag aggaagagga tgtcaacggt tatgtcatgc cagatacaca cctcaaggt	3780
actccctctt cccggaaagg cacccttct tcagtggtc tcagttctgt cctgggtact	3840
gaagaagaag atgaagatga ggagtatgaa tacatgaacc ggaggagaag gcacagtcca	3900

cctcatcccc ctaggccaag ttccctttag gagctgggtt atgagtacat ggatgtgggg	3960
tcagacctca gtgcctctc gggcagcaca cagagttgcc cactccaccc tgtacccatc	4020
atgcccactg caggcacaac tccagatgaa gactatgaat atatgaatcg gcaacgagat	4080
ggaggtggtc ctgggggtga ttatgcagec atggggcct gcccagcatc tgagcaaggg	4140
tatgaagaga tgagacgtt tcagggcct ggacatcagg ccccccattt ccattatgcc	4200
cgcctaaaaa ctctacgtag cttagaggct acagactctg ccttgataa ccctgattac	4260
tggcatagca ggctttccc caaggctaat gcccagagaa cgtaactcct gctccctgtg	4320
gcactcaggg agcatttaat ggcagctagt gccttagag ggtaccgtct tctccctatt	4380
ccctctctc cccaggtccc agccccttt ccccaagtccc agacaattcc attcaatctt	4440
tggaggctt taaacatttt gacacaaaat tcttatggta tgtagccagc tgtgcacttt	4500
cttcttttc ccaacccag gaaagggttt cttattttg tgtgcttcc cagtcatttt	4560
cctcagcttc ttacaggca ctcctggaga tatgaaggat tactctccat atcccttcct	4620
ctcaggtct tgaactacttgaacttaggtt cttatgtgtc ctttgggttccatcagact	4680
gtcaagaaga gggaaaggag gaaacctagc agagggaaatgtt gtaattttgg tttatgactc	4740
ttaacccctt agaaagacag aagcttaaaa tctgtgaaga aagaggtagt gagtagat	4800
tgattactat cataattcag cacttaacta tgagccaggc atcataactaa acttcaccta	4860
cattatctca cttagtcctt tatcatcctt aaaacaatc tgtgacatac atattatctc	4920
atttacaca aagggaagtc gggcatggtg gctcatgcct gtaatctcag cacttggga	4980
ggctgaggca gaaggattac ctgaggcaag gagtttggaa ccagcttagc caacatagta	5040
agaccccat ctcttaaaa aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaacttttag aactgggtgc	5100
agtggctcat gcctgtatc ccagccagca ctttgggagg ctgagatggg aagatcactt	5160
gagcccgaaa tttagagataa gcctatggaa acatagcaag acactgtctc tacagggaa	5220
aaaaaaaaaaa gaaactgagc cttaaagaga taaaataat taagcagtag atccaggatg	5280
aaaaatcctc ccaattcctg tgcatgtgtcttattgtaa ggtgccaaga aaaactgatt	5340
taagttacag ccctgttta agggcactg tttctgttt ttgcactgaa tcaagtctaa	5400
ccccaaacagc cacatcctcc tatacctaga catctcatct caggaagtgg tgggggggt	5460
agtcaagaagg aaaaataact ggacatctt gtgtaaacca taatccacat gtgccgtaaa	5520
tgatcttcac tccttatccg agggcaaatt cacaaggatc cccaagatcc acttttagaa	5580
gccattctca tccagcagtg agaagcttcc aggtaggaca gaaaaaagat ccagctttag	5640

ctgcacacct ctgtccctt ggatgggaa ctaaggaaa acgtctgtt tataactgaa 5700  
 gtttttgtt ttgttttat acgtgtctga ataaaaatgc caaagtttt tttcagcaaa 5760  
 aaaaa  
 <210> 2  
 <211> 1342  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr  
 20 25 30  
  
 Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr  
 35 40 45  
 Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu  
 50 55 60  
 Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr  
 85 90 95  
  
 Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp  
 100 105 110  
 Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser  
 115 120 125  
 His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser  
 130 135 140  
 Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr  
 145 150 155 160  
  
 Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly  
 180 185 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr

195 200 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn

210 215 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp

225 230 235 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val

245 250 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu

260 265 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala

275 280 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala

290 295 300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys

305 310 315 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val

340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu

355 360 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu

370 375 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln

385 390 395 400

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr

405 410 415

Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile

420 425 430

Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu

435	440	445
Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr		
450	455	460
His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu		
465	470	475
Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Asp Cys Val Ala Glu		
485	490	495
Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro		
500	505	510
Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val		
515	520	525
Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala		
530	535	540
His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu		
545	550	555
Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys		
565	570	575
Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly		
580	585	590
Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn		
595	600	605
Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro		
610	615	620
Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr		
625	630	635
His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe		
645	650	655
Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln		
660	665	670
Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu		
675	680	685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe  
 690 695 700  
 Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe  
 705 710 715 720  
 Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys  
 725 730 735  
  
 Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser  
 740 745 750  
 Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His  
 755 760 765  
 Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln  
 770 775 780  
 Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg  
 785 790 795 800  
  
 Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val  
 805 810 815  
 Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His  
 820 825 830  
 Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val  
 835 840 845  
 Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys  
 850 855 860  
  
 Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu  
 865 870 875 880  
 Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser  
 885 890 895  
 Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr  
 900 905 910  
 Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu  
 915 920 925  
  
 Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met

930	935	940
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu		
945	950	955
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu		
965	970	975
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro		
980	985	990
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu		
995	1000	1005
Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala		
1010	1015	1020
Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu		
1025	1030	1035
Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly		
1040	1045	1050
Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu		
1055	1060	1065
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser		
1070	1075	1080
Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu		
1085	1090	1095
Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser		
1100	1105	1110
Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly		
1115	1120	1125
Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val		
1130	1135	1140
Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly		
1145	1150	1155
Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg		
1160	1165	1170

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr  
 1175 1180 1185  
 Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg  
 1190 1195 1200  
 Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu  
 1205 1210 1215  
 Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala  
 1220 1225 1230

Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile  
 1235 1240 1245  
 Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met  
 1250 1255 1260  
 Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala  
 1265 1270 1275  
 Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg  
 1280 1285 1290

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

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 3

tccctgcca tcc	13
<210> 4	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 4	
ggccactaca gcttc	15
<210> 5	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 5	
gcgttaactcc gtctca	16
<210> 6	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 6	
tcctcatct tataagg	19
<210> 7	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	

primer"

<400> 7

cgc ccc ttgt tgaca 15

<210> 8

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 8

atcagaagac tgccaga 17

<210> 9

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 9

ccagt gct gc catgat 16

<210> 10

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 10

caa at agt ga aga gac ttt gaat 24

<210> 11

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 11

ctgtcctcct gacaaga

17

<210> 12

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 12

cttggggca caagatgct

19

<210> 13

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 13

tccacaggta gtggc

15

<210> 14

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 14

cctaaaaacc aaagggttt

19

<210> 15  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 15  
aggtctgct aggtg 15  
<210> 16  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 16  
cagtcaagga tgggtg 16  
<210> 17  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 17  
tggagcatct gggga 15  
<210> 18  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 18

tcaaggagt ttcacagaa 19

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 19

ctttcagtag tctaagactg 20

<210> 20

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400>

> 20

cagggcttgt acctc 15

<210> 21

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 21

gaagcttaaa gtgcttgg 18

<210> 22

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 22

ggagagagga caatattag

19

<210> 23

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 23

cccaaaacca accctc

16

<210> 24

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 24

agagcgagac tccgt

15

<210> 25

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 25

gatgccctct ctacc

15

<210> 26

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 26

agatgggtt tcaactatgt

19

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 27

gcccaacctt taaagaac

18

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 28

gcctaccagt tggaac

16

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 29

ggcagtgaac aaccca 16

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 30

cgtccagtct ctctaca 17

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 31

ctcaaaggta cctgac 16

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 32

cttgaggagc tggttt 16

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400

> 33

cccgagcctg acc

13

<210> 34

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 34

tcccagatga cagcc

15

<210> 35

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 35

ggcccttat tgcttag

17

<210> 36

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 36

tggtttagat tccaggaga

19

<210> 37

<211> 17

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"

&lt;400&gt; 37

cactgaggag cacagat

17

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 15

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"

&lt;400&gt; 38

tgtggacagc gaggt

15

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"

&lt;400&gt; 39

ggaggactgg acgtt

15

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"

&lt;400&gt; 40

atcttgtgc agttcacaa	19
<210> 41	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 41	
atggaggatg tggtaagca	19
<210> 42	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 42	
gactggatgt tcaggtt	17
<210> 43	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 43	
gatccactga gaggg	15
<210> 44	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 44

aggactccca gcaag

15

<210> 45

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 45

ccaagtccctg accttc

16

<210> 46

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400

> 46

tcccaaggc aattccata

19

<210> 47

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 47

caccacaccc ggc

13

<210> 48

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 48

cagtccttaga ctactgaaag

20

<210> 49

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 49

accacactac ttcccttga

18

<210> 50

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 50

tgcagactgg aatcttgat

19

<210> 51

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 51

gaaaccaaca gttcaca	18
<210> 52	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 52	
cgctcacatg ctctg	15
<210> 53	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 53	
ccagtcccaa gtttttg	17
<210> 54	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 54	
ctgtcacacc tggc	16
<210> 55	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 55

cagccgtgggt gacaat

16

<210> 56

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 56

ctctacttcc tcttagctt

18

<210> 57

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 57

tgatggacctt aaaaggctc

19

<210> 58

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 58

cctcagggtga tccact

16

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

&lt;400&gt;

&gt; 59

ataaccgttg acatcctc 18

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

&lt;400&gt; 60

gaggagggag tacct 15

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

&lt;400&gt; 61

cccctgaaaa gctctc 16

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 22

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

&lt;400&gt; 62

gtcaaaatgt ttaaaaggct cc 22

<210> 63  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 63  
cgcggccgtg act 13  
<210> 64  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 64  
agaagagaga aagctctc 18  
<210> 65  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 65  
agatcgact attgtactc 19  
<210> 66  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"	
<400> 66	
ctggacaggt gactga	16
<210> 67	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 67	
ctgggttggg actag	15
<210> 68	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 68	
ttgcaagggg cgatg	15
<210> 69	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 69	
tgtgctcctc agtgtaa	17
<210> 70	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 70

cttacttctg ctcccttgta 19

<210> 71

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 71

gatcaaacat cctgtgtc 18

<210> 72

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400

> 72

cccttaattc ttttagtctt g 21

<210> 73

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 73

gtcttcggaa cagtac 16

<210> 74

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 74

cactgtctca tacagca

17

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 75

cagagactgc ggtga

15

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 76

ctttctgaat gggtagtacgta

20

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 77

gatctccaag ggagac 16

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 78

gaacctggaa taacctca 18

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 79

gcttctggac ttccc 15

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 80

gcacaataaa cttcctcagt t 21

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 81

cttcaaagag acagagctaa 20

<210> 82

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 82

aaggaaattc tgtatgccg 19

<210> 83

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 83

aaggatctag gttgtgc 17

<210> 84

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 84

cactgcactc cagtct 16

<210> 85

<211> 17  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400>  
> 85  
ctggagctat ggtcagt 17  
<210> 86  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 86  
agatagctgg gactttag 18  
<210> 87  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
<400> 87  
gttggatgtat tgatgagaac 20  
<210> 88  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

&lt;400&gt; 88

caaccaccac actgg 15

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 89

gcgacaagaa caagact 17

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 90

tgggaggagt gaacg 15

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 91

catgccagat acacacc 17

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 92

atccccctag gccaa 15

<210> 93

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 93

aatgccggcc tcg 13

<210> 94

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 94

tacaacagtg agaccatag 19

<210> 95

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 95

tagctccccc tactg 15

<210> 96

<211> 20

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 96

ctgctcctt tcttcaaaca	20
----------------------	----

<210> 97

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 97

ggcccaaaggc agtga	15
-------------------	----

<210> 98

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400

> 98

agctggaaag ttagcttg	18
---------------------	----

<210> 99

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 99

ggtgatagct gaagtcat	18
<210> 100	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 100	
aagtccaggt tgccc	15
<210> 101	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 101	
gatgttcctg agggga	16
<210> 102	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 102	
acactgaagt tgtgcatgt	19
<210> 103	
<211>	
> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 103

gaaatttgct cagtgcgt 20

<210> 104

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 104

ggagaggagt cttag 15

<210> 105

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 105

tccctgttagt gggga 15

<210> 106

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 106

gtcaggagaatcataatc 18

<210> 107

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 107

tctcgaaactc ccgac	15
-------------------	----

<210> 108

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 108

gaccaaaccta aatctgg	17
---------------------	----

<210> 109

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 109

ccagtgttct tctaggg	17
--------------------	----

<210> 110

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 110

ccgtccactc ttgtc	15
------------------	----

<210> 111  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 111  
taagagacac aaaaggtatt atct 24

<210> 112

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 112

cttcactcgc ttgcc 15

<210> 113

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 113

gcgtgagcca ccg 13

<210> 114

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 114

ccgaaggta tcaactc 17

<210> 115

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 115

ccaagattga ttgcacc 17

<210> 116

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 116

gtctaggct agttctg 17

<210> 117

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 117

aagattaccc tggttcatg 19

<210> 118

<211>

> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 118

attacagggtg tgccatca

17

<210> 119

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 119

gtgttatct ggcata

17

<210> 120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 120

cagaactgag acccac

16

<210> 121

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 121

ggcgggcata atgga

15

<210> 122

&lt;211&gt; 24

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 122

tacataccat aagaattttg tgtc

24

&lt;210&gt; 123

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 123

tcactggccc cagtt

15

&lt;210&gt; 124

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 124

gcaggaagac atggact

17

&lt;210&gt; 125

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

&lt;400&gt; 125

ctcttcctct aaccgg

16

&lt;210&gt; 126

&lt;211&gt; 1342

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 126

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser

115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser

130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr

145 150 155 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val

165 170 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly

180 185 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr

195 200 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn

210 215 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp

225 230 235 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val

245 250 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu

260 265 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Val Cys Val Ala

275 280 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala

290 295 300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys

305 310 315 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val

340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu

355 360 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu

370 375 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln

385 390 395 400

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr

405 410 415

Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile

420 425 430

Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu

435                    440                    445

Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr

450                    455                    460

His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu

465                    470                    475                    480

Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu

485                    490                    495

Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro

500                    505                    510

Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val

515                    520                    525

Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala

530                    535                    540

His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu

545                    550                    555                    560

Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys

565                    570                    575

Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly

580                    585                    590

Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn

595                    600                    605

Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro

610                    615                    620

Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr

625                    630                    635                    640

His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe

645                    650                    655

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln

660                    665                    670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu

675                    680                    685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe  
 690 695 700  
 Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe  
 705 710 715 720  
 Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys  
 725 730 735  
 Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser  
 740 745 750  
 Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His  
 755 760 765  
 Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln  
 770 775 780  
 Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg  
 785 790 795 800  
 Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val  
 805 810 815  
 Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His  
 820 825 830  
 Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val  
 835 840 845  
 Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys  
 850 855 860  
 Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu  
 865 870 875 880  
 Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser  
 885 890 895  
 Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr  
 900 905 910  
 Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu  
 915 920 925  
 Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met

930	935	940
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu		
945	950	955
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu		960
965	970	975
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro		
980	985	990
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu		
995	1000	1005
Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala		
1010	1015	1020
Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu		
1025	1030	1035
Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly		
1040	1045	1050
Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu		
1055	1060	1065
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser		
1070	1075	1080
Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu		
1085	1090	1095
Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser		
1100	1105	1110
Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly		
1115	1120	1125
Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val		
1130	1135	1140
Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly		
1145	1150	1155
Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg		
1160	1165	1170

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr  
 1175 1180 1185  
 Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg  
 1190 1195 1200  
 Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu  
  
 1205 1210 1215  
 Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala  
 1220 1225 1230  
 Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile  
 1235 1240 1245  
 Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met  
 1250 1255 1260  
 Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala  
  
 1265 1270 1275  
 Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg  
 1280 1285 1290  
 Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala  
 1295 1300 1305  
 Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe  
 1310 1315 1320  
 Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn  
  
 1325 1330 1335  
 Ala Gln Arg Thr  
 1340  
 <210> 127  
 <211> 1339  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 127  
 Met Ser Ala Ile Gly Thr Leu Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Arg Gly Ser Glu Met Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

20	25	30
Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Asp Asn Gln Tyr Gln Thr		
35	40	45
Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Lys Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu		
50	55	60
Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile		
65	70	75
Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Val		
85	90	95
Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp		
100	105	110
Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser		
115	120	125
His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Phe Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Leu		
130	135	140
Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr		
145	150	155
Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Val Pro Asp Ala Glu Ile Val Val		
165	170	175
Lys Asn Asn Gly Gly Asn Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly		
180	185	190
Arg Cys Trp Gly Pro Gly Pro Glu Asp Cys Gln Ile Leu Thr Lys Thr		
195	200	205
Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly Arg Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn		
210	215	220
Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp		
225	230	235
Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val		
245	250	255
Pro Arg Cys Pro Ala Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu		
260	265	270

Glu Pro Asn Pro His Ile Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala

275 280 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Phe Cys Val Arg Ala

290 295 300

Cys Pro Ala Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys

305 310 315 320

Glu Pro Cys Arg Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Arg Tyr Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val

340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu

355 360 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu

370 375 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln

385 390 395 400

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr

405 410 415

Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile

420 425 430

Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu

435 440 445

Ile Ser Ala Gly Arg Val Tyr Ile Ser Ala Asn Gln Gln Leu Cys Tyr

450 455 460

His His Ser Leu Asn Trp Thr Arg Leu Leu Arg Gly Pro Ala Glu Glu

465 470 475 480

Arg Leu Asp Ile Lys Tyr Asn Arg Pro Leu Gly Glu Cys Val Ala Glu

485 490 495

Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro

500 505 510

Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Glu Gly Val

515	520	525
Cys Val Thr His Cys Asn Val Leu Gln Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val		
530	535	540
His Glu Ala His Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu		
545	550	555
Gly Thr Ser Thr Cys Asn Gly Ser Asp Ala Cys Ala Arg Cys		
565	570	575
Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Asn Ser Cys Pro His Gly		
580	585	590
Ile Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Ala Gln Asn		
595	600	605
Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro		
610	615	620
Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Ala Glu Val Leu Met Ser Lys Pro		
625	630	635
His Leu Val Ile Ala Val Thr Val Gly Leu Thr Val Ile Phe Leu Ile		
645	650	655
Leu Gly Gly Ser Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys		
660	665	670
Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu		
675	680	685
Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu		
690	695	700
Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr		
705	710	715
Val His Lys Gly Ile Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro		
725	730	735
Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln		
740	745	750
Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Val Gly Ser Leu Asp His Ala His		
755	760	765

Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val  
 770 775 780  
 Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His  
 785 790 795 800  
 Arg Glu Thr Leu Gly Pro Gln Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile  
 805 810 815  
  
 Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Ser Met Val His Arg Asp  
 820 825 830  
 Leu Ala Leu Arg Asn Val Met Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val  
 835 840 845  
 Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu  
 850 855 860  
 Leu His Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser  
 865 870 875 880  
  
 Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly  
 885 890 895  
 Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly  
 900 905 910  
 Leu Arg Leu Ala Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu  
 915 920 925  
 Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys  
 930 935 940  
  
 Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala  
 945 950 955 960  
 Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile  
 965 970 975  
 Lys Arg Ala Ser Gly Pro Gly Ile Pro Pro Ala Ala Glu Pro Ser Ala  
 980 985 990  
 Leu Ser Thr Lys Glu Leu Gln Asp Ala Glu Leu Glu Pro Asp Leu Asp  
 995 1000 1005  
  
 Leu Asp Leu Asp Val Glu Val Glu Glu Glu Gly Leu Ala Thr Thr

1010	1015	1020
Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Thr Gly Thr Leu Thr Arg Pro		
1025	1030	1035
Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro		
1040	1045	1050
Met Asn Gln Ser Asn Leu Gly Glu Ala Cys Leu Asp Ser Ala Val		
1055	1060	1065

Leu Gly Gly Arg Glu Gln Phe Ser Arg Pro Ile Ser Leu His Pro		
1070	1075	1080
Ile Pro Arg Gly Arg Gln Thr Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val		
1085	1090	1095
Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Arg Val Ser Met Cys Arg		
1100	1105	1110
Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala		
1115	1120	1125

Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu		
1130	1135	1140
Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Gly Asn Gly Tyr Val Met		
1145	1150	1155
Pro Asp Thr His Leu Arg Gly Thr Ser Ser Ser Arg Glu Gly Thr		
1160	1165	1170
Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu		
1175	1180	1185

Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Lys Arg Arg Gly		
1190	1195	1200
Ser Pro Ala Arg Pro Pro Arg Pro Gly Ser Leu Glu Glu Leu Gly		
1205	1210	1215
Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly		
1220	1225	1230
Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Met Ala Ile Val Pro Ser		
1235	1240	1245

Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg  
 1250 1255 1260  
 Arg Gly Ala Gly Gly Ser Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala  
 1265 1270 1275  
 Cys Pro Ala Ala Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln  
 1280 1285 1290  
 Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val Arg Tyr Ala Arg Leu Lys  
 1295 1300 1305

Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro  
 1310 1315 1320  
 Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg  
 1325 1330 1335

Ile

<210> 128  
 <211> 1339  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 128

Met Arg Ala Thr Gly Thr Leu Gln Val Leu Cys Phe Leu Leu Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Arg Gly Ser Glu Met Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

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

85 90 95  
 Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

100	105	110	
Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser			
115	120	125	
His Ala Leu Arg Gln Leu Lys Phe Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser			
130	135	140	
Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr			
145	150	155	160
Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Val Arg Gly Ala Glu Ile Val Val			
165	170	175	
Lys Asn Asn Gly Ala Asn Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly			
180	185	190	
Arg Cys Trp Gly Pro Gly Pro Asp Asp Cys Gln Ile Leu Thr Lys Thr			
195	200	205	
Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly Arg Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn			
210	215	220	
Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp			
225	230	235	240
Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg Arg Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val			
245	250	255	
Pro Arg Cys Pro Glu Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu			
260	265	270	
Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Val Cys Val Ala			
275	280	285	
Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Phe Cys Val Arg Ala			
290	295	300	
Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys His Gly Leu Lys Met Cys			
305	310	315	320
Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser			
325	330	335	
Gly Ser Arg Tyr Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val			
340	345	350	

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu  
 355 360 365  
 Asn Val Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu  
 370 375 380  
 Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln  
 385 390 395 400  
 Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr  
 405 410 415  
 Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile  
 420 425 430  
 Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu  
 435 440 445  
 Ile Ser Ala Gly Arg Val Tyr Ile Ser Ala Asn Gln Gln Leu Cys Tyr  
 450 455 460  
 His His Ser Leu Asn Trp Thr Arg Leu Leu Arg Gly Pro Ser Glu Glu  
 465 470 475 480  
 Arg Leu Asp Ile Lys Tyr Asp Arg Pro Leu Gly Glu Cys Leu Ala Glu  
 485 490 495  
 Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro  
 500 505 510  
 Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Glu Gly Val  
 515 520 525  
 Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Gln Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val  
 530 535 540  
 His Glu Ala Gln Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Met Glu  
 545 550 555 560  
 Gly Thr Ser Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Ala Cys Ala Arg Cys  
 565 570 575  
 Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Asn Ser Cys Pro His Gly  
 580 585 590  
 Ile Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Ala Gln Asn

595	600	605
Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Asn Gly Pro		
610	615	620
Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Ala Glu Val Leu Met Ser Lys Pro		
625	630	635
His Leu Val Ile Ala Val Thr Val Gly Leu Ala Val Ile Leu Met Ile		
645	650	655
Leu Gly Gly Ser Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys		
660	665	670
Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu		
675	680	685
Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu		
690	695	700
Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr		
705	710	715
Val His Lys Gly Ile Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro		
725	730	735
Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln		
740	745	750
Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Val Gly Ser Leu Asp His Ala His		
755	760	765
Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val		
770	775	780
Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Lys Gln His		
785	790	795
Arg Glu Thr Leu Gly Pro Gln Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile		
805	810	815
Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Ser Met Val His Arg Asp		
820	825	830
Leu Ala Leu Arg Asn Val Met Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val		
835	840	845

Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu

850	855	860
Leu His Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser		
865	870	875
Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly		
885	890	895
Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly		
900	905	910
Leu Arg Leu Ala Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu		
915	920	925
Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys		
930	935	940
Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala		
945	950	955
Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile		
965	970	975
Lys Arg Ala Ser Gly Pro Gly Thr Pro Pro Ala Ala Glu Pro Ser Val		
980	985	990
Leu Thr Thr Lys Glu Leu Gln Glu Ala Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp		
995	1000	1005
Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Glu Gly Leu Ala Thr Ser		
1010	1015	1020
Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Thr Gly Thr Leu Thr Arg Pro		
1025	1030	1035
Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro		
1040	1045	1050
Met Asn Gln Ser Ser Leu Gly Glu Ala Cys Leu Asp Ser Ala Val		
1055	1060	1065
Leu Gly Gly Arg Glu Gln Phe Ser Arg Pro Ile Ser Leu His Pro		
1070	1075	1080
Ile Pro Arg Gly Arg Pro Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val		

1085	1090	1095
Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser Val Cys Arg		
1100	1105	1110
Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala		
1115	1120	1125
Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu		
1130	1135	1140
Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Gly Asn Gly Tyr Val Met		
1145	1150	1155
Pro Asp Thr His Leu Arg Gly Ala Ser Ser Arg Glu Gly Thr		
1160	1165	1170
Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu		
1175	1180	1185
Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Lys Arg Arg Gly		
1190	1195	1200
Ser Pro Pro Arg Pro Pro Arg Pro Gly Ser Leu Glu Glu Leu Gly		
1205	1210	1215
Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly		
1220	1225	1230
Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Met Ala Ile Val Pro Ser		
1235	1240	1245
Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg		
1250	1255	1260
Arg Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala		
1265	1270	1275
Cys Pro Ala Ala Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln		
1280	1285	1290
Gly Pro Gly His His Ala Pro His Val Arg Tyr Ala Arg Leu Lys		
1295	1300	1305
Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro		
1310	1315	1320

Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg

1325

1330

1335

Thr

<210> 129

<211> 1336

<212> PRT

<213>

> Bos taurus

<400> 129

Met Arg Val Asn Arg Ala Leu Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

35 40 45

Leu His Lys Leu Tyr Glu Lys Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser

115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser

130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Glu Lys Leu Cys His Met Asp Thr

145 150 155 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val

165 170 175

Lys Asn Asn Gly Lys Thr Cys Pro Pro Cys His Glu Ala Cys Lys Gly

180	185	190
Arg Cys Trp Gly Pro Gly Pro Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr		
195	200	205
Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn		
210	215	220
Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asn		
225	230	235
Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg Leu Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val		
245	250	255
Arg Gln Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu		
260	265	270
Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala		
275	280	285
Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala		
290	295	300
Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Ile Cys		
305	310	315
Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser		
325	330	335
Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val		
340	345	350
Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu		
355	360	365
Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu		
370	375	380
Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln		
385	390	395
Ser Trp Pro Pro His Met Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr		
405	410	415
Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile		
420	425	430

Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu

435 440 445

Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr

450 455 460

His His Ser Leu Asn Trp Thr Arg Leu Leu Arg Gly Pro Ser Glu Glu

465 470 475 480

Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu

485 490 495

Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly

500 505 510

Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys

515 520 525

Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His

530 535 540

Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Gln Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly

545 550 555 560

Thr Val Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Ala Cys Ala Gln Cys Ala

565 570 575

His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro Phe Gly Val

580 585 590

Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Ala Gln Asn Glu

595 600 605

Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu

610 615 620

Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Leu Leu Pro Leu Ile Ser Lys Thr His

625 630 635 640

Leu Ala Met Ala Leu Thr Val Val Val Gly Leu Ala Val Thr Phe Leu

645 650 655

Ile Leu Gly Ser Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Lys Ile Gln Asn

660 665 670

Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Val Glu Pro

675	680	685
Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Val Phe Lys		
690	695	700
Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Ile Phe Gly		
705	710	715
Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile		
725	730	735
Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe		
740	745	750
Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala		
755	760	765
His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu		
770	775	780
Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln		
785	790	795
His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln		
805	810	815
Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg		
820	825	830
Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln		
835	840	845
Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln		
850	855	860
Leu Leu Tyr Asn Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu		
865	870	875
Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr		
885	890	895
Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala		
900	905	910
Gly Leu Arg Leu Ala Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg		
915	920	925

Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val  
 930 935 940  
 Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu  
 945 950 955 960  
  
 Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val  
 965 970 975  
 Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Thr Pro Gly Ala Glu Pro Pro  
 980 985 990  
 Pro Leu Thr Asn Lys Glu Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu  
 995 1000 1005  
 Asp Leu Asp Leu Glu Leu Glu Ala Glu Glu Asn Leu Ala Thr  
 1010 1015 1020  
  
 Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Ile Gly Thr Leu Asn Arg  
 1025 1030 1035  
 Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Val Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met  
 1040 1045 1050  
 Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Val Gly Gln Glu Ser Ala  
 1055 1060 1065  
 Val Phe Gly Gly Asn Glu Arg Tyr Pro Arg Pro Ala Ser Leu His  
 1070 1075 1080  
  
 Pro Met Pro Arg Gly Arg Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His  
 1085 1090 1095  
 Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys  
 1100 1105 1110  
 Arg Ser Gln Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr  
 1115 1120 1125  
 His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Gln Ser  
 1130 1135 1140  
  
 Pro Pro Gly Leu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro  
 1145 1150 1155  
 Asp Thr His Ile Lys Gly Thr Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser

1160	1165	1170
Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Asp Asp Asp Asp		
1175	1180	1185
Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg Cys Ser Pro Ser		
1190	1195	1200
Arg Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr		
1205	1210	1215
Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln		
1220	1225	1230
Ser Cys Pro Leu Asn Pro Val Pro Asn Met Pro Asn Ala Ser Thr		
1235	1240	1245
Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Gly Gly		
1250	1255	1260
Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Asp Ala Cys Pro Ala		
1265	1270	1275
Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Val		
1280	1285	1290
Leu His Gly Pro Gln Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg		
1295	1300	1305
Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp		
1310	1315	1320
His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Ile		
1325	1330	1335
<210> 130		
<211> 1342		
<212> PRT		
<213> Pan troglodytes		
<400> 130		
Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu		
1	5	10
Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr		15
20	25	30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser

115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser

130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr

145 150 155 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val

165 170 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly

180 185 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr

195 200 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn

210 215 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp

225 230 235 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val

245 250 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu

260 265 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Val Cys Val Ala

275

280

285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala

290

295

300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys

305 310 315 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val

340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu

355

360

365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu

370 375 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln

385 390 395 400

Ser Trp Pro Pro His Met Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr

405 410 415

Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile

420 425 430

Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu

435 440 445

Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr

450 455 460

His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu

465 470 475 480

Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu

485 490 495

Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro

500 505 510

Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val

515 520 525

Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala

530 535 540

His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu

545 550 555 560

Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys

565 570 575

Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly

580 585 590

Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn

595 600 605

Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro

610 615 620

Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr

625 630 635 640

His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe

645 650 655

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln

660 665 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu

675 680 685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe

690 695 700

Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe

705 710 715 720

Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys

725 730 735

Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser

740 745 750

Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His

755 760 765

Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln

770	775	780
Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg		
785	790	795
Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val		
805	810	815
Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His		
820	825	830
Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val		
835	840	845
Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys		
850	855	860
Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu		
865	870	875
Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser		
885	890	895
Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr		
900	905	910
Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu		
915	920	925
Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met		
930	935	940
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu		
945	950	955
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu		
965	970	975
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro		
980	985	990
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu		
995	1000	1005
Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala		
1010	1015	1020

Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu  
 1025 1030 1035  
 Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly  
 1040 1045 1050  
 Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu  
  
 1055 1060 1065  
 Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser  
 1070 1075 1080  
 Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu  
 1085 1090 1095  
 Gly His Val Thr Gly Ser Glu Thr Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser  
 1100 1105 1110  
 Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly  
  
 1115 1120 1125  
 Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val  
 1130 1135 1140  
 Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly  
 1145 1150 1155  
 Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg  
 1160 1165 1170  
 Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr  
  
 1175 1180 1185  
 Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg  
 1190 1195 1200  
 Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu  
 1205 1210 1215  
 Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala  
 1220 1225 1230  
 Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Ile Pro Ile  
  
 1235 1240 1245  
 Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met

1250	1255	1260
Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly	Gly Pro Gly Gly Asp	Tyr Ala Ala
1265	1270	1275
Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser	Glu Gln Gly Tyr Glu	Glu Met Arg
1280	1285	1290
Ala Phe Gln Gly Pro Gly His	Gln Ala Pro His Val	His Tyr Ala

1295	1300	1305
Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser	Leu Glu Ala Thr Asp	Ser Ala Phe
1310	1315	1320
Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His	Ser Arg Leu Phe Pro	Lys Ala Asn
1325	1330	1335
Ala Gln Arg Thr		

1340		
<210> 131		
<211> 1536		
<212> PRT		
<213> Canis lupus		
<400> 131		
Met Gly Pro Asp His Pro Glu Val Met Thr Gly Glu Glu Ala Lys Ser		
1	5	10
		15

Trp Ala Pro Ala Arg Gly Ala Ala Lys Gly Leu Ser Pro Arg Ala Pro		
20	25	30
Leu Ile Ser Gly Arg Cys Glu Pro Glu Pro Arg Leu Pro Val Val Thr		
35	40	45
Leu Pro Pro Gly Ala Gln Leu Leu Arg Gly Glu Thr Ser Ala Pro Gly		
50	55	60
Gly Pro Gly Ala Arg Ala Gly Ser Glu Pro Arg Pro Gly Gly Pro Trp		
65	70	75
		80

Lys Gly Ser Arg Leu Gly Ala Glu Ala Ala Arg Thr Leu Ser Pro Arg		
85	90	95
Ser Cys Ser Leu Cys Gly Asn Arg Arg Ser Pro Ala Leu Leu Arg		
100	105	110

Ile Arg Leu Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Pro Arg Arg Gln Ala Pro

115 120 125

Arg Ala Val Leu Pro Pro Thr Gly Ala Arg Val Gly Ala Ala Glu Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Thr Arg Glu Arg Pro Pro Glu Pro Pro Arg Arg Arg Cys Arg Ser

165 170 175

Leu Ala Ala Gln Val Ala Pro Leu Gly Cys Pro Ser Arg Gly Pro Arg

180 185 190

Asp Gly Ser Arg Gly Ala Ser Ala Ala Ser Ala Gly Leu Met Arg Ala

195 200 205

Thr Ala Pro Leu Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu Ser Leu Val Arg Ala

210 215 220

Ser Tyr Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly

225 230 235 240

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys

245 250 255

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu

260 265 270

Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val

275 280 285

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Pro Thr Leu Pro Leu

290 295 300

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

305 310 315 320

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu

325 330 335

Arg Gln Leu Arg Phe Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ala Gly Gly Val

340 345 350

Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp

355	360	365
Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn		
370	375	380
Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Thr Cys Lys Gly Arg Cys Trp		
385	390	395
Gly Pro Arg Pro Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala		
405	410	415
Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys		
420	425	430
His Asp Glu Cys Ala Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys		
435	440	445
Phe Ala Cys Arg Leu Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Arg Gln Cys		
450	455	460
Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn		
465	470	475
480 Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro		
485	490	495
Arg Lys Cys Leu Arg Arg Gly Thr Met Ile Met Glu Val Asp Lys Asn		
500	505	510
Gly Ser Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys		
515	520	525
Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn		
530	535	540
Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe		
545	550	555
560 Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu		
565	570	575
Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly		
580	585	590
Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val		
595	600	605

Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly  
 610 615 620  
 Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu  
 625 630 635 640  
 Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn  
 645 650 655  
  
 Lys Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Arg Leu Leu Arg  
 660 665 670  
 Gly Pro Pro Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg  
 675 680 685  
 Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly  
 690 695 700  
 Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr  
 705 710 715 720  
  
 Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu  
 725 730 735  
 Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu  
 740 745 750  
 Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp  
 755 760 765  
 Ala Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser  
 770 775 780  
  
 Ser Cys Pro Asn Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr  
 785 790 795 800  
 Pro Asp Thr His Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln  
 805 810 815  
 Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Ala  
 820 825 830  
 Leu Ile Ser Lys Thr His Leu Ala Val Gly Leu Thr Val Val Val Gly  
 835 840 845  
  
 Leu Ala Val Ile Phe Leu Ile Leu Gly Gly Thr Leu Leu Tyr Trp Arg

850	855	860
Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg		
865	870	875
Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val		
885	890	895
Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu		
900	905	910
Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu		
915	920	925
Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys		
930	935	940
Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Asp Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile		
945	950	955
Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro		
965	970	975
Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu		
980	985	990
Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu		
995	1000	1005
Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu		
1010	1015	1020
Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu		
1025	1030	1035
Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala		
1040	1045	1050
Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu His Ser Glu Ala		
1055	1060	1065
Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly		
1070	1075	1080
Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val		
1085	1090	1095

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg  
 1100 1105 1110  
 Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala  
 1115 1120 1125  
 Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys  
 1130 1135 1140  
 Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu  
 1145 1150 1155

Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu  
 1160 1165 1170  
 Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Pro Pro Gly Ala Glu  
 1175 1180 1185  
 Pro Pro Ala Leu Thr Asn Lys Glu Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu  
 1190 1195 1200  
 Pro Glu Leu Glu Leu Asp Leu Asp Leu Glu Thr Glu Glu Asp Gly  
 1205 1210 1215

Leu Ala Ala Thr Leu Asn Ser Ala Leu Gly Leu Pro Val Gly Thr  
 1220 1225 1230  
 Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser  
 1235 1240 1245  
 Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Asp Thr Cys Gln  
 1250 1255 1260  
 Glu Ser Ala Ile Cys Gly Thr Gly Glu Arg Cys Pro Arg Pro Ala  
 1265 1270 1275

Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Arg Leu Ala Ser Glu Ser Ser  
 1280 1285 1290  
 Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Ala  
 1295 1300 1305  
 Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp  
 1310 1315 1320  
 Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr

1325	1330	1335
Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr		
1340	1345	1350
Val Met Pro Asp Ala His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu		
1355	1360	1365
Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Ile Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu		
1370	1375	1380
Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg		
1385	1390	1395
Arg His Ser Pro Pro Arg His Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu		
1400	1405	1410
Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser		
1415	1420	1425
Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu Asn Pro Val Pro Leu Met		
1430	1435	1440
Pro Ala Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn		
1445	1450	1455
Arg Arg His Ala Gly Gly Ala Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met		
1460	1465	1470
Gly Ala Cys Pro Ala Ala Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala		
1475	1480	1485
Phe Gln Gly Pro Gly Asn His Ala Pro His Val His Cys Ala Arg		
1490	1495	1500
Leu Lys Pro Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp		
1505	1510	1515
Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asp Ala		
1520	1525	1530
Gln Arg Thr		
1535		
<210> 132		
<211> 20		

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 132

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser

20

&lt;210&gt; 133

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 133

Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile

1 5 10 15

Val Leu Thr Gly His

20

&lt;210&gt; 134

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 134

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

1 5 10 15

Ala Ile Phe Val Met

20

&lt;210&gt; 135

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 135

Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Ser Glu

20

&lt;210&gt; 136

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 136

Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys

1 5 10 15

Ser Gly Pro Gln Asp

20

&lt;210&gt; 137

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 137

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

1 5 10 15

Asn Lys Leu Thr Phe

20

&lt;210&gt; 138

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 138

Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val

1 5 10 15

Val Asp Gln Thr Ser

20

&lt;210&gt; 139

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 139

Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly

1 5 10 15

Leu Cys Pro Lys Ala

20

<210> 140

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn

1 5 10 15

Val Phe Arg Thr Val

20

<210> 141

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu

1 5 10 15

Thr Thr Ile Gly Gly

20

<210> 142

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Lys Glu Ile Ser

20

<210> 143

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Gly Lys Val Cys

20

<210> 144

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly Ser Gly Val Phe

20

<210> 145

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Asn Trp Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Val Gln Ile Ala Lys

20

<210> 146

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val

1	5	10	15
---	---	----	----

Ala Asp Leu Leu Pro

20

&lt;210&gt; 147

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 147

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

1 5 10 15

Cys Thr Ile Asp Val

20

&lt;210&gt; 148

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 148

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

1 5 10 15

Ser Leu Leu Ser Pro

20

&lt;210&gt; 149

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 149

Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu

1 5 10 15

Ser Ser Glu Gly His

20

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 150

Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Ser Val

20

<210> 151

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg

1	5	10	15
---	---	----	----

His Ser Pro Pro His

20

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 152

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ala Arg Gly Ser

20

<210> 153

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 153

Tyr Lys Leu Tyr Glu Lys Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile

1	5	10	15
---	---	----	----

Val Leu Thr Gly His

20

<210> 154

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

&lt;400&gt; 154

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

1 5 10 15

Ala Ile Phe Val Met

20

&lt;210&gt; 155

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 155

Gly Gly Asn Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Pro Glu

20

&lt;210&gt; 156

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 156

Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys

1 5 10 15

Ser Gly Pro Gln Asp

20

&lt;210&gt; 157

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 157

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

1 5 10 15

Asn Lys Leu Thr Phe

20

&lt;210&gt; 158

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 158

Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val

1 5 10 15

Val Asp Gln Thr Phe

20

&lt;210&gt; 159

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 159

Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Arg Gly

1 5 10 15

Leu Cys Pro Lys Ala

20

&lt;210&gt; 160

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 160

Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn

1 5 10 15

Val Phe Arg Thr Val

20

&lt;210&gt; 161

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 161

Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu

1 5 10 15

Thr Thr Ile Gly Gly

20

<210> 162

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 162

Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Lys Glu Ile Ser

20

<210> 163

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 163

Glu Arg Leu Asp Ile Lys Tyr Asn Arg Pro Leu Gly Glu Cys Val Ala

1 5 10 15

Glu Gly Lys Val Cys

20

<210> 164

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 164

Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu

1 5 10 15

Gly Ser Gly Val Phe

20

<210> 165

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 165

Arg Gln His Arg Glu Thr Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly

1 5 10 15

Val Gln Ile Ala Lys

20

<210> 166

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 166

Val Met Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val

1 5 10 15

Ala Asp Leu Leu Pro

20

<210> 167

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

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

1 5 10 15

Cys Thr Ile Asp Val

20

<210> 168

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 168

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

1 5 10 15

Ser Leu Leu Ser Pro

20

<210> 169

<211> 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 169

Arg Pro Ile Ser Leu His Pro Ile Pro Arg Gly Arg Gln Thr Ser Glu

1 5 10 15

Ser Ser Glu Gly His

20

&lt;210&gt; 170

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 170

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Ser Val

20

&lt;210&gt; 171

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 171

Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Lys Arg Arg

1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Arg

20

&lt;210&gt; 172

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 172

Met Arg Ala Thr Gly Thr Leu Gln Val Leu Cys Phe Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser

20

&lt;210&gt; 173

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 173

Tyr Lys Leu Tyr Glu Lys Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile

1 5 10 15

Val Leu Thr Gly His

20

&lt;210&gt; 174

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 174

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

1 5 10 15

Ala Ile Phe Val Met

20

&lt;210&gt; 175

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 175

Gly Ala Asn Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Pro Asp

20

&lt;210&gt; 176

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 176

Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys

1 5 10 15

Ser Gly Pro Gln Asp

20

<210> 177

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 177

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

1 5 10 15

Asn Lys Leu Thr Phe

20

<210> 178

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 178

Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val

1 5 10 15

Val Asp Gln Thr Phe

20

<210> 179

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 179

Met Glu Val Asp Lys His Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly

1 5 10 15

Leu Cys Pro Lys Ala

20

<210> 180

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 180

Val Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

Val Phe Arg Thr Val

20

<210> 181

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 181

Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Thr Ile Gly Gly

20

<210> 182

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 182

Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Lys Glu Ile Ser

20

<210> 183

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 183

Glu Arg Leu Asp Ile Lys Tyr Asp Arg Pro Leu Gly Glu Cys Leu Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Gly Lys Val Cys

20

&lt;210&gt; 184

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 184

Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu

1 5 10 15

Gly Ser Gly Val Phe

20

&lt;210&gt; 185

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 185

Lys Gln His Arg Glu Thr Leu Gly Pro Gln Leu Leu Asn Trp Gly

1 5 10 15

Val Gln Ile Ala Lys

20

&lt;210&gt; 186

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 186

Val Met Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val

1 5 10 15

Ala Asp Leu Leu Pro

20

&lt;210&gt; 187

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 187

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

1 5 10 15

Cys Thr Ile Asp Val

20

<210> 188

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 188

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

1 5 10 15

Ser Leu Leu Ser Pro

20

<210> 189

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 189

Arg Pro Ile Ser Leu His Pro Ile Pro Arg Gly Arg Pro Ala Ser Glu

1 5 10 15

Ser Ser Glu Gly His

20

<210> 190

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 190

Val Met Pro Asp Thr His Leu Arg Gly Ala Ser Ser Ser Arg Glu Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Ser Val

20

<210> 191

<211> 21

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

&lt;400&gt; 191

Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Lys Arg Arg

1 5 10 15

Gly Ser Pro Pro Arg

20

&lt;210&gt; 192

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 192

Met Arg Val Asn Arg Ala Leu Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser

20

&lt;210&gt; 193

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 193

His Lys Leu Tyr Glu Lys Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile

1 5 10 15

Val Leu Thr Gly His

20

&lt;210&gt; 194

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 194

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

1 5 10 15

Ala Ile Phe Val Met

20

&lt;210&gt; 195

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 195

Gly Lys Thr Cys Pro Pro Cys His Glu Ala Cys Lys Gly Arg Cys Trp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Pro Glu

20

&lt;210&gt; 196

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 196

Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys

1 5 10 15

Ser Gly Pro Gln Asn

20

&lt;210&gt; 197

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 197

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

1 5 10 15

Asn Lys Leu Thr Phe

20

&lt;210&gt; 198

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt;

&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 198

Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val

1 5 10 15

Val Asp Gln Thr Ser

20

<210> 199

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 199

Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Ile Cys Glu Pro Cys Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Cys Pro Lys Ala

20

<210> 200

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 200

Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

Val Phe Arg Thr Val

20

<210> 201

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 201

Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Thr Ile Gly Gly

20

<210> 202

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 202

Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Lys Glu Ile Ser

20

<210> 203

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 203

Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala

1 5 10 15

Glu Gly Lys Val Cys

20

<210> 204

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 204

Leu Ala Arg Val Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu

1 5 10 15

Gly Ser Gly Ile Phe

20

<210> 205

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 205

Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Asn Trp Gly

1 5 10 15

Val Gln Ile Ala Lys

20

<210> 206

<211> 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 206

Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val

1 5 10 15

Ala Asp Leu Leu Pro

20

&lt;210&gt; 207

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 207

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

1 5 10 15

Cys Thr Ile Asp Val

20

&lt;210&gt; 208

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 208

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

1 5 10 15

Ser Leu Val Ser Pro

20

&lt;210&gt; 209

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt;

&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 209

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

1 5 10 15

Ser Ser Glu Gly His

20

&lt;210&gt; 210

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 210

Val Met Pro Asp Thr His Ile Lys Gly Thr Ser Ser Arg Glu Gly Thr

1

5

10

15

Leu Ser Ser Val

20

&lt;210&gt; 211

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;400&gt; 211

Asp Asp Asp Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg Cys

1

5

10

15

Ser Pro Ser Arg

20

&lt;210&gt; 212

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 212

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

1

5

10

15

Ala Ile Phe Val Met

20

&lt;210&gt; 213

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 213

Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Ser Glu

20

<210> 214

<211> 21

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 214

Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys

1 5 10 15

Ser Gly Pro Gln Asp

20

<210> 215

<211> 21

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 215

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

1 5 10 15

Asn Lys Leu Thr Phe

20

<210> 216

<211> 21

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 216

Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val

1 5 10 15

Val Asp Gln Thr Ser

20

<210> 217

<211> 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 217

Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly

1 5 10 15

Leu Cys Pro Lys Ala

20

&lt;210&gt; 218

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 218

Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn

1 5 10 15

Val Phe Arg Thr Val

20

&lt;210&gt; 219

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 219

Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu

1 5 10 15

Thr Thr Ile Gly Gly

20

&lt;210&gt; 220

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 220

Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Lys Glu Ile Ser

20

&lt;210&gt; 221

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 221

Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala

1 5 10 15

Glu Gly Lys Val Cys

20

&lt;210&gt; 222

&lt;211&gt;

&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 222

Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu

1 5 10 15

Gly Ser Gly Val Phe

20

&lt;210&gt; 223

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 223

Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly

1 5 10 15

Val Gln Ile Ala Lys

20

&lt;210&gt; 224

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 224

Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val

1 5 10 15

Ala Asp Leu Leu Pro

20

<210> 225

<211> 21

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 225

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

1 5 10 15

Cys Thr Ile Asp Val

20

<210> 226

<211> 21

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 226

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

1 5 10 15

Ser Leu Leu Ser Pro

20

<210> 227

<211> 21

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 227

Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu

1 5 10 15

Ser Ser Glu Gly His

20

<210> 228

<211> 21

<212> PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 228

Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Ser Val

20

&lt;210&gt; 229

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Pan troglodytes

&lt;400&gt; 229

Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg

1 5 10 15

His Ser Pro Pro His

20

&lt;210&gt; 230

&lt;211&gt; 4029

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(4026)

&lt;400&gt; 230

atg agg gcg aac gac gct ctg cag gtg ctg ggc ttg ctt ttc agc ctg 48

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

1 5 10 15

gcc cgg ggc tcc gag gtg ggc aac tct cag gca gtg tgt cct ggg act 96

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

20

25

30

ctg aat ggc ctg agt gtg acc ggc gat gct gag aac caa tac cag aca 144

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

35

40

45

ctg tac aag ctc tac gag agg tgt gag gtg gtg atg ggg aac ctt gag 192

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu  
 50 55 60  
 att gtg ctc acg gga cac aat gcc gac ctc tcc ttc ctg cag tgg att 240  
 Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile  
 65 70 75 80  
  
 cga gaa gtg aca ggc tat gtc ctc gtg gcc atg aat gaa ttc tct act 288  
 Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr  
 85 90 95  
 cta cca ttg ccc aac ctc cgc gtg gtg cga ggg acc cag gtc tac gat 336  
 Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp  
 100 105 110  
 ggg aag ttt gcc atc ttc gtc atg ttg aac tat aac acc aac tcc agc 384  
  
 Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser  
 115 120 125  
 cac gct ctg cgc cag ctc cgc ttg act cag ctc acc gag att ctg tca 432  
 His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser  
 130 135 140  
 ggg ggt gtt tat att gag aag aac gat aag ctt tgt cac atg gac aca 480  
 Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr  
  
 145 150 155 160  
 att gac tgg agg gac atc gtg agg gac cga gat gct gag ata gtg gtg 528  
 Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val  
 165 170 175  
 aag gac aat ggc aga agc tgt ccc ccc tgt cat gag gtt tgc aag ggg 576  
 Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly  
 180 185 190  
  
 cga tgc tgg ggt cct gga tca gaa gac tgc cag aca ttg acc aag acc 624  
 Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr  
 195 200 205  
 atc tgt gct cct cag tgt aat ggt cac tgc ttt ggg ccc aac ccc aac 672  
 Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn

210	215	220		
cag tgc tgc cat gat gag tgt gcc ggg ggc tgc tca ggc cct cag gac			720	
 Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp				
225	230	235	240	
aca gac tgc ttt gcc tgc cggtt cac aat gac agt gga gcc tgt gta			768	
Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val				
245	250	255		
cct cgc tgt cca cag cct ctt gtc tac aac aag cta act ttc cag ctg			816	
Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu				
260	265	270		
gaa ccc aat ccc cac acc aag tat cag tat gga gga gtt tgt gta gcc			864	
Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala				
275	280	285		
agc tgt ccc cat aac ttt gtg gtg gat caa aca tcc tgt gtc agg gcc			912	
Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala				
290	295	300		
tgt cct cct gac aag atg gaa gta gat aaa aat ggg ctc aag atg tgt				960
Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys				
305	310	315	320	
gag cct tgt ggg gga cta tgt ccc aaa gcc tgt gag gga aca ggc tct			1008	
Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser				
325	330	335		
ggg agc cgc ttc cag act gtg gac tcg agc aac att gat gga ttt gtg			1056	
Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val				
340	345	350		
aac tgc acc aag atc ctg ggc aac ctg gac ttt ctg atc acc ggc ctc			1104	
Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu				
355	360	365		
aat gga gac ccc tgg cac aag atc cct gcc ctg gac cca gag aag ctc			1152	

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu

370	375	380	
aat gtc ttc cgg aca gta cgg gag atc aca ggt tac ctg aac atc cag			1200
Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln			
385	390	395	400
tcc tgg ccg ccc cac atg cac aac ttc agt gtt ttt tcc aat ttg aca			1248
Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr			
405	410	415	
acc att gga ggc aga agc ctc tac aac cgg ggc ttc tca ttg ttg atc			1296
Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile			
420	425	430	
atg aag aac ttg aat gtc aca tct ctg ggc ttc cga tcc ctg aag gaa			1344
Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu			
435	440	445	
att agt gct ggg cgt atc tat ata agt gcc aat agg cag ctc tgc tac			1392
Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr			
450	455	460	
cac cac tct ttg aac tgg acc aag gtg ctt cgg ggg cct acg gaa gag			1440
His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu			
465	470	475	480
cga cta gac atc aag cat aat cgg ccg cgc aga gac tgc gtg gca gag			1488
Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu			
485	490	495	
ggc aaa gtg tgt gac cca ctg tgc tcc tct ggg gga tgc tgg ggc cca			1536
Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro			
500	505	510	
ggc cct ggt cag tgc ttg tcc tgt cga aat tat agc cga gga ggt gtc			1584
Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val			
515	520	525	

tgt gtg acc cac tgc aac ttt ctg aat ggg gag cct cga gaa ttt gcc			1632
Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala			
530	535	540	
cat gag gcc gaa tgc ttc tcc tgc cac ccg gaa tgc caa ccc atg gag			1680
His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu			
545	550	555	560
ggc act gcc aca tgc aat ggc tcg ggc tct gat act tgt gct caa tgt			1728
Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys			
565	570	575	
gcc cat ttt cga gat ggg ccc cac tgt gtg agc agc tgc ccc cat gga			1776
Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly			
580	585	590	
gtc cta ggt gcc aag ggc cca atc tac aag tac cca gat gtt cag aat			1824
Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn			
595	600	605	
gaa tgt cgg ccc tgc cat gag aac tgc acc cag ggg tgt aaa gga cca			1872
Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro			
610	615	620	
gag ctt caa gac tgt tta gga caa aca ctg gtg ctg atc ggc aaa acc			1920
Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr			
625	630	635	640
cat ctg aca atg gct ttg aca gtg ata gca gga ttg gta gtg att ttc			1968
His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe			
645	650	655	
atg atg ctg ggc ggc act ttt ctc tac tgg cgt ggg cgc cgg att cag			2016
Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln			
660	665	670	
aat aaa agg gct atg agg cga tac ttg gaa cgg ggt gag agc ata gag			2064
Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu			
675	680	685	
cct ctg gac ccc agt gag aag gct aac aaa gtc ttg gcc aga atc ttc			2112

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe  
 690 695 700  
 aaa gag aca gag cta agg aag ctt aaa gtg ctt ggc tcg ggt gtc ttt 2160  
 Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe  
  
 705 710 715 720  
 gga act gtg cac aaa gga gtg tgg atc cct gag ggt gaa tca atc aag 2208  
 Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys  
 725 730 735  
 att cca gtc tgc att aaa gtc att gag gac aag agt gga cgg cag agt 2256  
 Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser  
 740 745 750  
  
 ttt caa gct gtg aca gat cat atg ctg gcc att ggc agc ctg gac cat 2304  
 Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His  
 755 760 765  
 gcc cac att gta agg ctg ctg gga cta tgc cca ggg tca tct ctg cag 2352  
 Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln  
 770 775 780  
 ctt gtc actcaa tat ttg cct ctg ggt tct ctg ctg gat cat gtg aga 2400  
  
 Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg  
 785 790 795 800  
 caa cac cgg ggg gca ctg ggg cca cag ctg ctg ctc aac tgg gga gta 2448  
 Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val  
 805 810 815  
 caa att gcc aag gga atg tac tac ctt gag gaa cat ggt atg gtg cat 2496  
 Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His  
  
 820 825 830  
 aga aac ctg gct gcc cga aac gtg cta ctc aag tca ccc agt cag gtt 2544  
 Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val  
 835 840 845  
 cag gtg gca gat ttt ggt gtg gct gac ctg ctg cct cct gat gat aag 2592  
 Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys

cag ctg cta tac agt gag gcc aag act cca att aag tgg atg gcc ctt			2640
Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu			
865	870	875	880
gag agt atc cac ttt ggg aaa tac aca cac cag agt gat gtc tgg agc			2688
Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser			
885	890	895	
tat ggt gtg aca gtt tgg gag ttg atg acc ttc ggg gca gag ccc tat			2736
Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr			
900	905	910	
gca ggg cta cga ttg gct gaa gta cca gac ctg cta gag aag ggg gag			2784
Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu			
915	920	925	
cgg ttg gca cag ccc cag atc tgc aca att gat gtc tac atg gtg atg			2832
Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met			
930	935	940	
gtc aag tgt tgg atg att gat gag aac att cgc cca acc ttt aaa gaa			2880
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu			
945	950	955	960
cta gcc aat gag ttc acc agg atg gcc cga gac cca cca cgg tat ctg			2928
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu			
965	970	975	
gtc ata aag aga gag agt ggg cct gga ata gcc cct ggg cca gag ccc			2976
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro			
980	985	990	
cat ggt ctg aca aac aag aag cta gag gaa gta gag ctg gag cca gaa			3024
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu			
995	1000	1005	
cta gac cta gac cta gac ttg gaa gca gag gag gac aac ctg gca			3069

Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala  
 1010 1015 1020  
 acc acc aca ctg ggc tcc gcc ctc agc cta cca gtt gga aca ctt 3114  
 Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu  
 1025 1030 1035  
 aat cggt cca cgt ggg agc cag agc ctt tta agt cca tca tct gga 3159  
 Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly

1040 1045 1050  
 tac atg ccc atg aac cag ggt aat ctt ggg gag tct tgc cag gag 3204  
 Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu  
 1055 1060 1065  
 tct gca gtt tct ggg agc agt gaa cgg tgc ccc cgt cca gtc tct 3249  
 Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser  
 1070 1075 1080  
 cta cac cca atg cca cgg gga tgc ctg gca tca gag tca tca gag 3294  
 Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu  
 1085 1090 1095  
 ggg cat gta aca ggc tct gag gct gag ctc cag gag aaa gtg tca 3339  
 Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser  
 1100 1105 1110  
 atg tgt agg agc cgg agc agg agc cgg agc cca cgg cca cgc gga 3384

Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly  
 1115 1120 1125  
 gat agc gcc tac cat tcc cag cgc cac agt ctg ctg act cct gtt 3429  
 Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val  
 1130 1135 1140  
 acc cca ctc tcc cca ccc ggg tta gag gaa gag gat gtc aac ggt 3474  
 Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly

1145 1150 1155  
 tat gtc atg cca gat aca cac ctc aaa ggt act ccc tcc tcc cgg 3519  
 Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg

1160	1165	1170	
gaa ggc acc ctt tct tca gtg ggt ctc agt tct gtc ctg ggt act			3564
Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr			
1175	1180	1185	
gaa gaa gaa gat gaa gat gag gag tat gaa tac atg aac cgg agg			3609
Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg			
1190	1195	1200	
aga agg cac agt cca cct cat ccc cct agg cca agt tcc ctt gag			3654
Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu			
1205	1210	1215	
gag ctg ggt tat gag tac atg gat gtg ggg tca gac ctc agt gcc			3699
Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala			
1220	1225	1230	
tct ctg ggc agc aca cag agt tgc cca ctc cac cct gta ccc atc			3744
Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile			
1235	1240	1245	
atg ccc act gca ggc aca act cca gat gaa gac tat gaa tat atg			3789
Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met			
1250	1255	1260	
aat cgg caa cga gat gga ggt ggt cct ggg ggt gat tat gca gcc			3834
Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala			
1265	1270	1275	
atg ggg gcc tgc cca gca tct gag caa ggg tat gaa gag atg aga			3879
Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg			
1280	1285	1290	
gct ttt cag ggg cct gga cat cag gcc ccc cat gtc cat tat gcc			3924
Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala			
1295	1300	1305	
cgc cta aaa act cta cgt agc tta gag gct aca gac tct gcc ttt			3969
Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe			
1310	1315	1320	

gat aac cct gat tac tgg cat agc agg ctt ttc ccc aag gct aat 4014

Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn

1325 1330 1335

gcc cag aga acg taa 4029

Ala Gln Arg Thr

1340

<210> 231

<211> 1342

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser

115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser

130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr

145 150 155 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly  
 180 185 190  
 Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr  
 195 200 205  
 Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn  
 210 215 220  
 Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp  
 225 230 235 240  
 Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val  
 245 250 255  
 Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu  
 260 265 270  
 Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala  
 275 280 285  
 Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala  
 290 295 300  
 Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys  
 305 310 315 320  
 Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser  
 325 330 335  
 Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val  
 340 345 350  
 Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu  
 355 360 365  
 Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu  
 370 375 380  
 Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln  
 385 390 395 400  
 Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr

405	410	415
Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile		
420	425	430
Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu		
435	440	445
Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr		
450	455	460
His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu		
465	470	475
Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu		
485	490	495
Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro		
500	505	510
Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val		
515	520	525
Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala		
530	535	540
His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu		
545	550	555
Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys		
565	570	575
Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly		
580	585	590
Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn		
595	600	605
Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro		
610	615	620
Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr		
625	630	635
His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe		
645	650	655

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln  
 660 665 670  
 Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu  
 675 680 685  
 Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe  
 690 695 700  
 Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe  
 705 710 715 720  
 Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys  
 725 730 735  
 Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser  
 740 745 750  
 Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His  
 755 760 765  
 Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln  
 770 775 780  
 Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg  
 785 790 795 800  
 Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val  
 805 810 815  
 Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His  
 820 825 830  
 Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val  
 835 840 845  
 Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys  
 850 855 860  
 Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu  
 865 870 875 880  
 Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser  
 885 890 895  
 Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr

900	905	910
Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu		
915	920	925
Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met		
930	935	940
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu		
945	950	955
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu		
965	970	975
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro		
980	985	990
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu		
995	1000	1005
Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala		
1010	1015	1020
Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu		
1025	1030	1035
Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly		
1040	1045	1050
Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu		
1055	1060	1065
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser		
1070	1075	1080
Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu		
1085	1090	1095
Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser		
1100	1105	1110
Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly		
1115	1120	1125
Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val		
1130	1135	1140

Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly

1145	1150	1155
Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg		
1160	1165	1170
Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr		
1175	1180	1185
Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg		
1190	1195	1200
Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu		
1205	1210	1215
Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala		
1220	1225	1230
Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile		
1235	1240	1245
Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met		
1250	1255	1260
Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala		
1265	1270	1275
Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg		
1280	1285	1290
Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala		
1295	1300	1305
Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe		
1310	1315	1320
Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn		
1325	1330	1335
Ala Gln Arg Thr		
1340		