



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월30일

(11) 등록번호 10-2712005

(24) 등록일자 2024년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/44 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/44 (2013.01)
A61P 25/34 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7007504
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월14일
심사청구일자 2021년08월17일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월13일
- (65) 공개번호 10-2020-0089255
- (43) 공개일자 2020년07월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/046621
- (87) 국제공개번호 WO 2019/036419
국제공개일자 2019년02월21일
- (30) 우선권주장
62/545,696 2017년08월15일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Drug metabolism and Disposition (2005) vol. 33, No. 7, pp. 1056-1061(2005.07.01). 1부*
J Biol Chem. 2015 Feb 27, 290(9) 5462-5469(2015.02.27.) 1부*
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2006) vol. 317, No. 2, pp. 660-666(2006.05.01.) 1부*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
블링크 바이오메디컬 에스아에스
프랑스, 마르세유 13007, 블루바르 씨웨싸 17
앤티도트 테라퓨틱스 인코퍼레이티드
미국 20817 메릴랜드주 베데스다 왈리 드라이브 8202
헤네펜 헬스케어 리서치 인스티튜트
미국 엠앤55415, 스위트 피피7.700 미니애폴리스, 701 파크 애비뉴
- (72) 발명자
칼닉, 매튜 더블유.
씨/오 앤티도트 테라퓨틱스 인코퍼레이티드 미국 20817 메릴랜드주 베데스다 왈리 드라이브 8202
비소바 주자나
씨/오 앤티도트 테라퓨틱스 인코퍼레이티드 미국 20817 메릴랜드주 베데스다 왈리 드라이브 8202
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 21 항

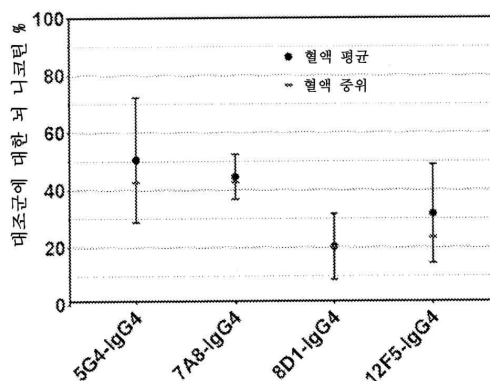
심사관 : 이미경

(54) 발명의 명칭 신규 니코틴-결합 항체

(57) 요약

신규 니코틴-결합 항체, 및 니코틴 중독의 치료 및/또는 금연의 촉진, 또는 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료를 위해서 이를 사용하는 방법이 기재된다.

대표도 - 도1b



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/90 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

디스테드, 토마스

씨/오 앤티도트 테라퓨틱스 인코퍼레이티드 미국
20817 메릴랜드주 베데스다 왓리 드라이브 8202

풀러 스티브

씨/오 앤티도트 테라퓨틱스 인코퍼레이티드 미국
20817 메릴랜드주 베데스다 왓리 드라이브 8202

르사주, 마그 쥐

씨/오 헤네펜 헬스케어 리서치 인스티튜트 미국 엠
엔55415, 스위트 피피7.700 미니애폴리스, 701 파
크 애비뉴

벨트라마넬리, 니콜라

씨/오 블랑크 프랑스, 마르세유 13007, 블루바르
씨웨썸 17

팔루, 스테파니

씨/오 블랑크 프랑스, 마르세유 13007, 블루바르
씨웨썸 17

펜텔, 폴

씨/오 헤네펜 헬스케어 리서치 인스티튜트 미국 엠
엔55415, 스위트 피피7.700 미니애폴리스, 701 파
크 애비뉴

명세서

청구범위

청구항 1

하기로부터 선택된 중쇄 서열 및 경쇄 서열의 모든 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편:

- a. 서열번호 1의 중쇄 서열 및 서열번호 2의 경쇄 서열;
- b. 서열번호 3의 중쇄 서열 및 서열번호 4의 경쇄 서열;
- c. 서열번호 5의 중쇄 서열 및 서열번호 6의 경쇄 서열; 또는
- d. 서열번호 9의 중쇄 서열 및 서열번호 10의 경쇄 서열,

여기서, CDR 서열은 IMGT 넘버링에 따른 것임.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 중쇄 서열 및 경쇄 서열; 또는 이들과 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 경쇄 서열의 가변 영역을 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편:

- a. 서열번호 1의 중쇄 서열 및 서열번호 2의 경쇄 서열;
- b. 서열번호 3의 중쇄 서열 및 서열번호 4의 경쇄 서열;
- c. 서열번호 5의 중쇄 서열 및 서열번호 6의 경쇄 서열; 또는
- d. 서열번호 9의 중쇄 서열 및 서열번호 10의 경쇄 서열.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기의 중쇄 서열 및 경쇄 서열; 또는 이들과 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편:

- a. 서열번호 1의 중쇄 서열 및 서열번호 2의 경쇄 서열;
- b. 서열번호 3의 중쇄 서열 및 서열번호 4의 경쇄 서열;
- c. 서열번호 5의 중쇄 서열 및 서열번호 6의 경쇄 서열; 또는
- d. 서열번호 9의 중쇄 서열 및 서열번호 10의 경쇄 서열.

청구항 4

제1항에 있어서,

- (a) 서열번호 27의 중쇄 서열의 가변 영역 및 서열번호 28의 경쇄 서열의 가변 영역; 또는
- (b) 서열번호 27 또는 서열번호 1의 중쇄 서열과 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열, 및 서열번호 28 또는 서열번호 2와 적어도 95% 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열을 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편.

청구항 5

제1항에 있어서,

- (a) 서열번호 1의 중쇄 서열 및 서열번호 2의 경쇄 서열; 또는
- (b) 서열번호 27의 중쇄 서열 및 서열번호 28의 경쇄 서열을 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편.

청구항 6

제1항에 있어서, 서열번호 27의 중쇄 2개 및 서열번호 28의 경쇄 2개를 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 단편은 IgG4인, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 단편의 중쇄들이 228P를 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항체 또는 단편은 폐길화된(PEGylated), 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편을 포함하는, 인간 대상체에서 니코틴 중독의 치료 또는 금연 촉진을 위한 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편을 포함하는, 포유동물 대상체에서 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료를 위한 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 포유동물 대상체는 인간인, 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 인간은 인간 아동(child)인, 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 조성물은 니코틴의 혈장 수준을 감소시키고/시키거나 뇌에 국지화된 니코틴의 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여되는, 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 조성물은 뇌에 국지화된 니코틴의 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여되는, 조성물.

청구항 16

제10항에 있어서, 상기 조성물은 정맥내, 피하, 근육내, 복강내, 경구, 비내, 폐내, 안내, 질내, 또는 직장내로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 경로로 투여되는, 조성물.

청구항 17

제11항에 있어서, 상기 조성물은 정맥내, 피하, 근육내, 복강내, 경구, 비내, 폐내, 안내, 질내, 또는 직장내로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 경로로 투여되는, 조성물.

청구항 18

제10항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 조성물은 주사 또는 주입을 위해 제형화되는, 조성물.

청구항 20

제11항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 조성물은 주사 또는 주입을 위해 제형화되는, 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 본 명세서에 참고로 포함된 2017년 8월 15일자로 출원된 미국 가출원 62/545,696에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 항체 치료제 분야, 구체적으로 니코틴에 결합하는 항체에 관한 것이다. 개시된 니코틴-결합 항체는 금연 보조 방법, 및 니코틴 중독 및 니코틴 과다 섭취를 비롯한, 니코틴 독성을 치료하는 방법에서 사용될 수 있다.

배경 기술

[0005] 하기 논의는 독자가 본 개시내용을 이해할 수 있도록 돕기 위해서만 제공되며 그에 대한 선행 기술을 기술하거나 구성하는 것으로 인정되지 않는다.

[0006] 니코틴은 담배 식물의 잎에서 다량으로 자연적으로 발생하는 쓴 맛의 부교감 신경 알칼로이드 화합물이다. 니코틴은 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR) 효능제이며, 생리학적으로 자극제로서 기능한다. 니코틴은 중독성과 독성이 있으며, 이의 섭취와 흡입은 심혈관 질환, 잠재적인 선천적 결함 및 중독과 관련이 있다.

[0007] 흡연은 주로 니코틴 중독으로 인해서, 세계적인 건강 관리 문제이다. 세계 보건 기구는 현재 전세계적으로 13억 명의 흡연자가 있으며, 매년 담배 관련 사망자는 500만명에 이르는 것으로 추산하고 있다. 현재의 흡연 패턴이 계속되면, 흡연으로 인해 2020년까지 매년 약 1천만명의 사망자가 발생할 것이다. 미국 질병 통제 센터(U.S. Center for Disease Control: CDC)에 따르면, 담배 사용은 매년 미국에서 대략적으로 438,000명의 사망자를 발생시키는, 단일의 선두적인 예방 가능한 사망 원인이다. 또한 흡연으로 인해 연간 대략 1570억 달러의 경제적 건강 관련 비용이 발생하는 것으로 추산된다. CDC는 미국의 4천5백만명의 성인 흡연자 중, 70%가 금연을 원하지만 금연을 시도하는 사람들의 5% 미만이 12개월 후에도 금연 상태를 유지한다고 추산한다.

[0008] 담배 및 기타 담배 제품 중의 니코틴에 중독되면 개인이 담배를 끊거나, 담배 제품의 사용을 중단하는 것이 어렵다. 니코틴은 체내로 흡입 또는 섭취되면 신속하게 혈류로 들어가고 이어서 혈액-뇌 장벽을 넘어 뇌에 도달하는 작은 분자이다. 뇌에 들어가면, 니코틴은 니코틴 수용체에 결합하여, 도파민과 같은 각성제를 방출하고 보상 체계를 활성화시키며 흡연자에게 중독을 유발하는 긍정적이고 즐거운 재강화 경험(re-enforcing experience)을 제공한다.

[0009] 니코틴을 너무 많이 섭취하거나 흡입하여 발생하는 니코틴 중독은 또 다른 니코틴 관련 건강 문제이다. 니코틴의 LD₅₀은 래트의 경우 50 mg/kg이고, 마우스의 경우 3 mg/kg이다. 30 내지 60 mg(0.5 내지 1.0 mg/kg) 정도의 낮은 용량은 성인 인간의 경우 치명적일 수 있지만, 아동은 담배 1개를 섭취한 후 병에 걸릴 수 있으며, 이를 초과하게 섭취하면 아동에게 심각한 병을 유발할 수 있다. 반면에, 치사량이 인간 성인의 경우 500 mg 이상(1.0 내지 7.1 mg/kg)이 될 수 있음을 시사하는 일부 증거가 있다. 두 경우 모두, 급성 니코틴 중독은 대개 니코틴 껌 또는 패치를 우연히 씹거나 전자 담배의 "전자 액체"를 섭취한 아동에게 발생한다. 드물게, 아동은 담배를 섭취 후에 아프게 되는 것으로 공지되어 있기도 하다. 미국에서만 매월 수 백 건의 급성 니코틴 중독 사례가 보고되고 있다.

[0010] 니코틴 중독의 증상은 복부 경련, 동요, 불안 또는 흥분, 입안의 타는 듯한 느낌, 두통, 구토, 근육 경련, 기절, 빠른 호흡 및 심박수, 허약, 뿐만 아니라 경련 및 발작과 같은 더 심각한 합병증, 혼수 상태 및 사망 가능성을 포함할 수 있다. 사람에 대한 궁극적인 전망은 문제의 니코틴의 양과 치료를 받는 속도에 달려있다. 의료 지원을 빨리 받을수록 회복 가능성이 높아진다.

[0011] 전형적으로, 니코틴 중독의 초기 치료는 위장관 흡수를 줄이기 위한 활성탄의 투여를 포함할 수 있으며, 반면 추가 치료는 니코틴 중독으로 인한 증상에 대처하는 경우가 있다.

[0012] 따라서, 금연을 보조하고, 니코틴 중독을 치료하기에 효과적인 작용제, 조성물 및 방법에 대한 필요성이 존재한

다.

발명의 내용

- [0013] 본 명세서에는 니코틴에 결합하는 항체, 이러한 항체를 포함하는 조성물 및 금연을 보조하고, 니코틴 중독 및 니코틴 과다 섭취를 비롯한, 니코틴 독성을 치료하기 위해서 이를 사용하는 방법이 기재된다.
- [0014] 일 양상에서, 본 개시내용은 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR), 가변 영역 또는 하기로부터 선택된 서열의 전체 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편을 제공한다: 서열번호 1의 중쇄 서열 및 서열번호 2의 경쇄 서열; 서열번호 3의 중쇄 서열 및 서열번호 4의 경쇄 서열; 서열번호 5의 중쇄 서열 및 서열번호 6의 경쇄 서열; 서열번호 7의 중쇄 서열 및 서열번호 8의 경쇄 서열; 서열번호 9의 중쇄 서열 및 서열번호 10의 경쇄 서열; 서열번호 11의 중쇄 서열 및 서열번호 12의 경쇄 서열; 서열번호 13의 중쇄 서열 및 서열번호 14의 경쇄 서열; 서열번호 15의 중쇄 서열 및 서열번호 16의 경쇄 서열; 서열번호 17의 중쇄 서열 및 서열번호 18의 경쇄 서열; 서열번호 19의 중쇄 서열 및 서열번호 20의 경쇄 서열; 서열번호 21의 중쇄 서열 및 서열번호 22의 경쇄 서열; 서열번호 23의 중쇄 서열 및 서열번호 24의 경쇄 서열; 서열번호 25의 중쇄 서열 및 서열번호 26의 경쇄 서열; 서열번호 27의 중쇄 서열 및 서열번호 28의 경쇄 서열; 서열번호 29의 중쇄 서열 및 서열번호 30의 경쇄 서열; 서열번호 31의 중쇄 서열 및 서열번호 32의 경쇄 서열; 서열번호 33의 중쇄 서열 및 서열번호 34의 경쇄 서열; 서열번호 35의 중쇄 서열 및 서열번호 36의 경쇄 서열; 서열번호 37의 중쇄 서열 및 서열번호 38의 경쇄 서열; 및 서열번호 39의 중쇄 서열 및 서열번호 40의 경쇄 서열.
- [0015] 일부 실시형태에서 항체 또는 단편은 IgG4이거나 또는 IgG4로부터 유래될 수 있고, 일부 실시형태에서 항체 또는 단편은 이의 Fc 도메인 내에 S228P 치환을 포함할 수 있다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 항체 또는 단편은 장기간-작용(long-acting) 변이체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜("PEG"; 즉, 항체 또는 단편은 폐길화됨(PEGylated))에 접합된 항체 또는 단편일 수 있다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 항체 또는 단편은 약 100 nM 미만의 S(-)-니코틴에 대한 K_D 를 갖는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, S(-)-니코틴에 대한 K_D 는 약 60 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 10 nM 미만 또는 약 5 nM 미만일 수 있다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 항체 또는 단편은 코티닌 또는 다른-니코틴 분자와 실질적으로 교차 반응성이 아니다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체 또는 단편은 코티닌, 니코틴아미드, B-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 및 노르니코틴으로부터 선택된 1종 이상의 니코틴-관련 화합물과 실질적으로 교차 반응성이 아니다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 단편은 부프로피온, 바레니클린 및 사이토신으로부터 선택된 1종 이상의 금연(smoking-cessation) 약물과 실질적으로 교차 반응성이 아니다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 단편은 아세틸콜린 클로라이드, 3-히드록시티라민(도파민), 세로토닌 및 노르에피네프린으로부터 선택된 1종 이상의 신경전달물질과 실질적으로 교차 반응성이 아니다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 하나에 따르거나 또는 본 명세서에 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주사 또는 주입을 위해서 제형화될 수 있다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 니코틴 중독의 치료 또는 금연 촉진을 필요로 하는 포유동물 대상체에게 상기 실시형태 중 임의의 하나에 따르거나 또는 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 니코틴 중독의 치료 방법 또는 금연 촉진 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 니코틴의 혈장 수준을 감소시키고/시키거나 뇌에 국지화된 니코틴의 수준을 감소시키기에 효과적이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 니코틴 중독은 담배 제품 및 전자 담배로부터 선택된 니코틴 제품의 소비와 연관된다. 일부 실시형태에서, 니코틴 금단의 적어도 하나의 증상이 감소, 개선 또는 제거된다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체 또는 니코틴-결합 단편은 정맥내, 피하, 근육내, 복강내, 경구, 비내, 폐내, 안내, 질내 또는 직장내로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 경로로 투여된다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 니코틴 중독의 치료 또는 금연 촉진을 위한 의약의 제조에서의 상기 실시형태 중 임의의 하나에 따르거나 또는 본 명세서에 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편의 용도를

제공한다.

- [0023] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 니코틴 중독의 치료 및 금연 촉진에 사용하기 위한, 상기 실시형태 중 임의의 하나에 따르거나 또는 본 명세서에 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편을 제공한다.
- [0024] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에 상기 실시형태 중 임의의 하나에 따르거나 또는 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 니코틴의 혈장 수준을 감소시키고/시키거나 뇌에 국지화된 니코틴의 수준을 감소시키기에 효과적이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 개, 고양이, 말, 소 및 인간으로 이루어진 군으로부터 선택된 포유동물이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 인간 아동이다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 항체 또는 니코틴-결합 단편은 정맥내, 피하, 근육내, 복강내, 경구, 비내, 폐내, 안내, 질내 또는 직장내로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 경로로 투여된다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 니코틴 중독 또는 독성의 치료 방법은 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료를 위해 제 화합물, 예컨대, 활성탄을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료를 위한 의약의 제조에서의 상기 실시형태 중 임의의 하나에 따르거나 또는 본 명세서에 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편의 용도를 제공한다.
- [0028] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료에 사용하기 위한, 상기 실시형태 중 임의의 하나에 따르거나 또는 본 명세서에 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편을 제공한다.
- [0029] 전문한 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 예시적이고 설명적인 것이며 본 발명에 대한 추가적인 설명을 제공하기 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1a 및 도 1b는 래트에서의 니코틴 약동학 연구의 결과를 나타낸다. 도 1a는 항체로 치료되지 않은 대조군 래트에서의 혈청 수준의 백분율로서의, 개시된 항체로 사전 처리된 래트에서의 니코틴의 혈청 농도를 나타낸다. 도 1b는 항체로 치료되지 않은 대조군 래트의 뇌 수준의 백분율로서의, 개시된 항체로 사전 처리된 래트의 뇌에서의 니코틴의 농도를 나타낸다.
- 도 2a 및 도 2b는 래트에서 예시적인 니코틴-결합 항체의 용량 반응 연구의 결과를 나타낸다. 도 2a는 10, 20 또는 40 mg/kg의 용량에서 개시된 항체로 사전 처리된 래트의 니코틴의 혈청 농도(ng/ml)를 나타낸다. 도 2b는 동일한 용량의 개시된 항체로 사전 처리된 래트의 뇌에서의 니코틴의 농도(ng/g)를 나타낸다.
- 도 3a 및 도 3b는 래트에서 예시적인 니코틴-결합 항체의 용량 반응 연구로부터의 결과를 나타낸다. 도 3a는 항체로 처리되지 않은 대조군 래트에서의 혈청 수준의 백분율로서의, 니코틴의 혈청 농도를 나타낸다. 도 3b는 항체로 처리되지 않은 대조군 래트에서의 뇌 수준의 백분율로서의, 뇌에서의 니코틴의 농도를 나타낸다.
- 도 4a 및 도 4b는 개시된 니코틴-결합 항체로의 처리 후 니코틴의 다회 용량의 영향(심한 흡연자를 모의실험)을 나타낸다. 8D1-IgG4로 사전 처리한 경우, 래트는 5회 니코틴 용량 후에 혈청 니코틴 수준의 증가를 나타내었고(도 4a), 뇌 니코틴 수준의 감소를 나타내었다(도 4b).
- 도 5는 개시된 니코틴-결합 항체로의 처리가 래트에서 니코틴 자가-투여를 감소시킴을 나타낸다. 래트를 8D1-IgG4로 처리하는 경우, 마지막 3개의 세션 전(기준선) 동안 자가-투여된 주입의 평균(\pm SEM) 횟수는 각각의 단위 니코틴 용량의 항체 치료 동안의 주입 횟수보다 상당히 더 높았다.
- 도 6은 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우 래트에서 8D1-IgG4의 단일 용량 약동학을 나타낸다.
- 도 7은 연장된 시간 기간에 걸친 래트에서의 8D1-IgG4의 반복 투여의 약동학을 나타낸다. 래트에게 4주 동안 주당 1회 40 mg/kg을 투여하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 명세서에는 니코틴-결합 항체, 이러한 항체를 포함하는 조성물, 니코틴 중독의 치료 및 니코틴 중단(예를 들어, 금연)의 촉진 및 니코틴 중독 및 니코틴 과다 섭취를 비롯한 니코틴 독성의 치료를 위한 것을 비롯한 이의 사용 방법이 기재된다.

[0032] **I. 정의**

[0033] 본 발명의 설명 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 단수 형태는 상호 교환적으로 사용되며, 복수형을 포함하고 각 의미 내에 포함되도록 의도된다. 또한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "및/또는"은 열거된 항목 중 하나 이상의 임의의 모든 조합, 뿐만 아니라 대안("또는")으로 해석되는 경우 조합의 부족을 지칭하고, 포함한다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 당업자에 의해 이해될 것이고 그것이 사용되는 맥락에 따라 어느 정도 달라질 것이다. 당업자에게 명확하지 않은 용어의 사용이 있는 경우, 그것이 사용되는 문맥을 고려하면, "약"은 특정 용어의 최대 $\pm 10\%$ 를 의미할 것이다.

[0035] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료적 유효량" 및 "치료 수준"이라는 구는 약물이 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서, 즉, 니코틴 중독 또는 니코틴 과다 섭취의 증상 또는 효과를 감소, 개선 또는 제거하고/하거나 니코틴 중독을 치료하고/하거나 금연을 촉진시키기 위해서, 투여되는 특정 약리학적 효과를 제공하는 대상체에서의 약물 투여량 또는 혈장 농도를 의미한다. 이러한 투여량이 당업자에 의해 치료적 유효량인 것으로 간주되더라도, 약물의 치료적 유효량 또는 치료 수준이 본 명세서에 기재된 병태를 치료하는 데 항상 효과적인 것은 아님을 강조한다. 단지 편의를 위해서, 예시적인 투여량, 약물 전달 양, 치료적 유효량 및 치료 수준이 하기에 제공된다. 당업자는 특정 대상체 및/또는 병태를 치료하기 위해 필요한 경우 표준 실무에 따라 이러한 양을 조정할 수 있다. 치료적 유효량은 투여 경로 및 투여 형태, 대상체의 연령 및 체중 및/또는 섭취되는 니코틴의 양 및/또는 치료시 대상체의 니코틴의 혈장 수준 및/또는 치료시 뇌에 국지화된 니코틴의 양을 비롯한, 대상체의 상태에 따라 달라질 수 있다.

[0036] 니코틴 독성, 니코틴 중독 및 니코틴 과다 섭취와 관련하여 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 니코틴의 하나 이상의 증상 또는 효과의 감소, 개선 또는 제거 및/또는 니코틴의 대상체의 혈장 수준의 감소 및/또는 대상체의 특정 조직(예를 들어, 뇌/중추 신경계, 심장 및 혈관계 등)에 국지화된 니코틴의 양의 감소를 지칭한다.

[0037] 대안적으로, 니코틴 중독 또는 금연과 관련하여 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 다음 중 하나 이상을 지칭한다: 니코틴 금단의 하나 이상의 증상 또는 효과의 감소, 개선 또는 제거; 대상체에 의해 소비된 담배의 1일 수량 또는 니코틴의 1일 양의 감소; 및/또는 니코틴의 대상체의 혈장 수준의 감소 및/또는 대상체의 특정 조직 (예를 들어, 뇌/중추 신경계, 심장 및 혈관계 등)에 국지화된 니코틴 양의 감소.

[0038] 용어 "개체", "대상체", 및 "환자"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 소, 개, 고양이, 말, 또는 인간과 같은 임의의 개별 포유동물 대상체를 지칭한다.

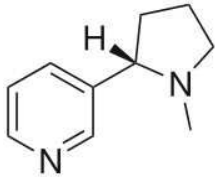
[0039] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "아동"은 0 세부터 약 18세까지의 인간 대상체를 지칭한다. 대상체가 18세를 넘어서 치료를 계속하더라도, 아동은 약 18세가 되기 전에 치료 과정을 시작하는 대상체가 될 수 있다.

[0040] **II. 니코틴, 중독 및 독성**

[0041] 니코틴은 담배 및 가지과의 다른 구성원을 포함하는 여러 유형의 식물에 의해 만들어진 질소 함유 화학물질이다. 인간, 포유동물 및 대부분의 다른 유형의 동물이 니코틴에 노출되는 경우, 그들의 심장 박동수, 심장 근육 산소 소비량, 및 심장 박출량을 증가시킨다. 니코틴의 소비는 또한 상승된 기민성, 행복감, 편안함과 관련이 있다. 그러나, 니코틴은 중독성이 높다.

[0042] 뇌에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합함으로써, 니코틴은 이의 정신자극 효과를 이끌어내며 다양한 뇌 구조에서 여러 신경전달물질의 수준을 증가시킨다. 니코틴은 골격근보다 뇌에서 니코틴성 수용체에 대한 친화도가 높지만, 독성 용량에서라도 수축 및 호흡 마비를 유발시킬 수 있다. 니코틴의 선택성은 이들 수용체 아형의 특정 아미노산 차이로 인한 것으로 생각된다. 니코틴의 구조는 하기 화학식 I에서 제시된다.

[0043] 화학식 I



[0044]

[0045] 정기적으로 니코틴을 소비하고 그 다음 갑자기 멈추는 사람들은, 갈망, 공허감, 불안, 우울증, 우울, 과민반응, 및 부주의를 포함할 수 있는, 금단 증상을 경험한다. 미국 심장 학회에 따르면, (흡연으로부터의) 니코틴은 적어도 헤로인만큼 끊기 가장 힘든 물질 중 하나이다.

[0046] 니코틴 중독의 치료 및/또는 금연 촉진(또는 다른 담배 또는 니코틴 제품의 사용 중단)을 필요로 하는 포유동물 대상체에서 이를 치료하는데 유용한 본 명세서에 기재된 방법은 니코틴에 결합하여, 니코틴이 니코틴성 아세틸 콜린 수용체와 상호작용하는 것을 방지하는 니코틴-결합 항체를 사용한다.

[0047] 니코틴 중독 또는 니코틴 과다 섭취는 개인이 살담배(tobacco), 담배, 니코틴 껌, 패치 또는 전자 담배의 "e-액체" (예를 들어, 전자 담배 및 기타 기화 장치에 사용되는 니코틴 함유 액체)를 소비할 때 발생할 수 있다. 실제로, 최근 연구는 전자 담배에 대한 노출로부터의 니코틴 중독의 발생이 2012년 1월과 2015년 4월 사이에 1492.9% 증가한 것으로 나타났다(문헌[Kamboj 등 *Pediatrics* 137(6): e20160041 (2016)]). 노출이(1 차 또는 2 차) 담배 연기의 흡입을 통해 발생할 수 있어도, 니코틴 중독이나 니코틴 과다 섭취는 대상체(전형적으로 아동)가, 예를 들어 니코틴 껌을 씹거나 섭취하거나, 담배 또는 담배 잎 제품을 섭취하거나, 니코틴 패치를 섭취하거나 또는 전자 액체를 섭취함으로써, 더욱 흔히 발생한다. 추가적으로, 니코틴은 피부에 흡수될 수 있으므로, 니코틴 중독은 독성 수준의 니코틴이 피부와 직접 접촉하게 될 수 있다.

[0048] 니코틴 중독은 신경학적 증상(경련, 혼수, 우울증, 혼란, 졸도, 두통), 심혈관 증상(빠른 심장 박동, 고혈압), 호흡기 증상(호흡 곤란, 급속 호흡), 위장 증상(호흡 곤란, 복부 경련, 구토), 근골격계 증상(근육 경련, 허약), 뿐만 아니라 사망을 야기할 수 있다.

[0049] 니코틴 중독 및 니코틴 과다 섭취를 비롯한, 니코틴 독성을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 방법은, 니코틴에 결합함으로써, 그것을 격리시켜 니코틴이 동족 수용체에 결합하거나 혈액-뇌 장벽을 통과하는 것을 방지하는 항체를 사용한다. 일부 실시형태에서, 이러한 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 치료적 유효량, 예컨대, 니코틴의 혈장 수준을 감소시키고/시키거나 뇌에 국지화된 니코틴의 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다.

[0050] III. 니코틴-결합 항체

[0051] 일부 실시형태에서, 개시된 방법은 투여를 필요로 하는 포유동물 대상체에게 치료적 유효량의 니코틴-결합 항체, 이의 니코틴-결합 단편, 니코틴에 결합할 수 있는 관련 작제물 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 편의를 위해서, 이러한 작용제를 본 명세서에서 총괄적으로 "니코틴-결합 항체"로 지칭한다.

[0052] 항-니코틴 항체는 주로 금연을 촉진시키기 위한 목적으로 이전에 개발되었다(예를 들어, WO 2002/058635; WO 2000/032239; WO 2003/082329; 미국 특허 출원 공개 2006/111271; 미국 특허 8,344,111; 미국 특허 8,232,072; 미국 특허 6,232,082; 미국 특허 7,547,712; 미국 특허 7,446,205; 및 문헌[Carrera 등, "Investigations using immunization to attenuate the psychoactive effects of nicotine," *Bioorg Med Chem* 12(3):563-70 (2004)] 참고). 이들 특허, 출원 및 비특허 문헌은 항-니코틴 항체 및 니코틴-결합 항체 단편을 포함하는 관련 작제물에 관한 정도로 본 명세서에 참고로 포함된다. 그러나, 본 명세서에 개시된 항체는 신규하고, 금연을 촉진시킬 뿐만 아니라 니코틴 독성을 치료하기 위해서 사용될 수 있다.

[0053] 니코틴은 작은 합텐 분자이며, 전형적으로 면역원성 담체, 예컨대, 면역원성 단백질에 커플링되어, 면역 반응을 도출하고, 니코틴-결합 항체의 생산을 유도한다. 항체의 제조를 위한 일반적인 기술이 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kohler 및 Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5: 511-519 (1976)]; 문헌[Harlow 및 Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988)]; 문헌[C.A. Janeway 등 (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)] 참고).

[0054] 본 명세서에는 기재된 방법에 유용한 항-니코틴 항체는, 시험관내 공급원(예를 들어, 항체를 재조합 방식으로

생산하는 세포주 또는 하이브리도마) 및 생체내 공급원(예를 들어, 설치류, 토끼, 인간 등)을 통한 것을 비롯하여, 임의의 수단에 의해서 획득될 수 있다. 인간, 부분적으로 인간화된, 완전 인간화된 및 키메라 항체는, 예컨대, 트랜스제닉 동물(예를 들어, 마우스)(여기서 하나 이상의 내인성 면역글로불린 유전자가 하나 이상의 인간 면역글로불린 유전자로 대체됨)을 사용하여, 당업계에 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 내인성 항체 유전자가 인간 항체 유전자로 효과적으로 대체된 트랜스제닉 마우스의 예는 HUMAB-MOUSE™, Kirin TC MOUSE™ 및 KM-MOUSE™을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, 23(9): 1117-25 (2005)], 및 문헌[Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 181: 69-97 (2008)] 참고).

[0055] 본 명세서에 개시된 방법에 사용되는 니코틴-결합 항체는 일반적으로 단클론성 및/또는 재조합성일 것이다. 단클론성 항체(mAb)는 당업계에 공지된 방법에 의해서, 예를 들어, 항체-생산 세포를 불멸화된 세포와 융합시켜 하이브리도마를 획득함으로써 그리고/또는 조합 항체 라이브러리 기술을 사용하여 면역화된 동물의 골수, B 세포 및/또는 비장 세포로부터 추출된 mRNA로부터 mAb를 생성시킴으로써 그리고/또는 니코틴 항원으로 면역화된 대상체로부터의 혈청으로부터 단클론성 항체를 단리시킴으로써 획득될 수 있다. 재조합 항체는 당업계에 공지된 방법에 의해서, 예를 들어, 파지 디스플레이 기술, 효모 표면 디스플레이 기술(문헌[Chao 등, *Nat. Protoc.*, 1(2): 755-68 (2006)]), 포유동물 세포 표면 디스플레이 기술(문헌[Berli 등, *PNAS*, 105(38): 14336-41 (2008)])을 사용함으로써 그리고/또는 항체 폴리펩타이드를 발현시키거나 공동 발현시킴으로써 획득될 수 있다. 항체를 제조하는 다른 기술은 당업계에 공지되어 있고, 이를 사용하여 본 명세서에 기재된 방법에 사용된 항체를 획득할 수 있다.

[0056] 전형적으로, 항체는 4개의 폴리펩타이드: 중(H)쇄 폴리펩타이드의 2개의 동일한 카피 및 경(L)쇄 폴리펩타이드의 2개의 카피로 이루어진다. 전형적으로, 각각의 중쇄는 하나의 N-말단 가변(V_H) 영역 및 3개의 C-말단 불변(C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3}) 영역을 함유하고, 각각의 경쇄는 하나의 N-말단 가변(V_L) 영역 및 하나의 C-말단 불변(C_L) 영역을 함유한다. 경쇄 및 중쇄의 각각의 쌍의 가변 영역은 항체의 항원 결합 부위를 형성한다.

[0057] 용어 "항체 단편" 및 "니코틴-결합 단편"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 니코틴에 결합하는 능력을 나타내는 니코틴-결합 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편(V_L , V_H , C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 1가 단편); (ii) $F(ab')_2$ 단편(힌지 영역에서 디설파이드 브리지를 의해서 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편); (iii) Fd 단편(V_H 도메인 및 C_{H1} 도메인을 포함함); (iv) Fv 단편(항체의 단일 아암의 V_L 도메인 및 V_H 도메인을 포함함); (v) dAb 단편(V_H 도메인을 포함함); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 예를 들어, V_H CDR3를 포함한다. 다른 예는 단일쇄 Fv(scFv) 작제물을 포함한다(예를 들어, 문헌[Bird 등, *Science*, 242:423-26 (1988)]; 문헌[Huston 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5879-83 (1988)] 참고). 다른 예는 (i) 면역글로불린 힌지 영역 폴리펩타이드에 융합된 니코틴-결합 도메인 폴리펩타이드(예컨대, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역 또는 링커 펩타이드를 통해서 경쇄 가변 영역에 융합된 중쇄 가변 영역), (ii) 힌지 영역에 융합된 면역글로불린 중쇄 C_{H2} 불변 영역 및 (iii) C_{H2} 불변 영역에 융합된 면역글로불린 중쇄 C_{H3} 불변 영역(여기서 힌지 영역은, 이량체화를 방지하기 위해서, 하나 이상의 시스테인 잔기를 예를 들어, 세린 잔기로 대체함으로써 변형될 수 있음)을 포함하는 니코틴-결합 도메인 면역글로불린 융합 단백질을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 출원 2003/0118592; 미국 특허 출원 U.S. 2003/0133939 참고).

[0058] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 니코틴-결합 항체는 인간 IgG1 항체 또는 인간 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 포유동물, 인간, 인간화 또는 키메라이다.

[0059] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 니코틴-결합 항체는 항체를 치료 맥락에 더 적합하게 만드는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0060] 예시적인 신규 IgG1 니코틴-결합 항체의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 하기 표 1에 개시한다. 예시적인 신규 IgG4 니코틴-결합 항체의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 하기 표 2에 개시한다.

표 1

표 1 - IgG1 니코틴-결합 항체의 중쇄 서열 및 경쇄 서열

항체쇄	아미노산 서열	서열번호
8D1 중쇄	QVRLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVS GGSIYSSN WWTWVRQPPGKGLE WVGE IHIRGTT YYNPNSLNSRVTLSDKSNQVSLRLTSVTAADSAVY YC VSQEVGGPDL WGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP PKPKDTLMISRTPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK	1
8D1 경쇄	NFMLTQPHSVSES PGKTVTISCTRS GGSIATYY VQWYQQRPGSAPT NVIY KYD QRPSPGVDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDN NIQV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKS SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	2
12F5 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLICTVS GGSIKRNNEW WAWIRQAPGKGL EWIGS LSYTGRT VYNPNSLKSRVTISTDTSETQFSLKVNSVTAADTAVY YC ARLSPFVGAAWWFDP WGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	3
12F5 경쇄	EVVLTQSPGTLSPGERATLSCRAS QSVSSRY LAWYQQKPGQAPRL LIY GASS RAIGTPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYAYSP PAIT FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVYCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHOGLSSPVTKSFNRGEC	4
7A8 중쇄	QLQLQESGPGLLKPSETLSLCTVSV GGSVTTSPDW WAWLRQSPGKGL EWIGS YSYTGRT VYNPNSLKSRVTISLDTSKNHLRLMTSATAADTAVF YC ARLTPIDRFSA DIYYVLDI W GQGATVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	5

[0061]

항제 쇄	아미노산 서열	서열 번호
7A8 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSISSN LAWFHQHPGQAPRLLI R SSSTRATGTPPRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAFVYFC QHYSYWPLI T FGQGTRLEIK RTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLLN FYPREAKV Q WKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEV TH QGLSSPVTKSFNRGEC	6
5D1 중쇄	QLQLRESGPGLVKPSSETLSLTCSV SGSISSSSY WGWIROPQPGKLE WIGSI YYTGRT YYNPISLESRVITISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYY CAGLHYSWSALGGYFYGMDV WGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSPGK	7
5D1 경쇄	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRAS QSVSSRD LWVYQKPGQAPRLLI YGA STRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QKYGSSPP RIT FGPGTKVDIK RTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLLN FYPREAK V QWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC	8
5G4 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSV SGSISSSSY WGWRSQSPGKLE WIASI YYSGST YYNPISLKSRTIFIDTSKNQFSLKSSVTAADTAIYYC ARVGTSA MSRA FD WGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS SPGK	9
5G4 경쇄	DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSS QSLLOSNGYNY LDWYLQKPGQS PQLLIY LGS NRASGVDRFSGSGSGTDFTLTKISKVEAEDVGYYFC MQ ALOIPWTF GGGTKVEIK RTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLLN FYP PREAKVQ WKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	10

항제 쇄	아미노산 서열	서열 번호
5H1 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGISRRNDY WAWIRQSPGKDL EWIGTI SFSGST FYNPSLKSRTISADTFNNHFSRLDAVAAADTAVY YC ARLSPFVGA A W FD PWGPGTLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK	11
5H1 경쇄	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRAS QSLSSNY LGWYQKPGQAPRLLI YGAS NRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFGVYYC QRYGRSPP AIT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLLN FYPREAK V QWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC	12
15A4 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTAS GGISITNIDY WVWIRQPPGRGLE WIGTI YYSGST FYNPSLKSRTISVDTSNQFSLNLSMSAADTAVYY CARLRYYYDSNGYLPYWIDS WGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	13
15A4 경쇄	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRAS QSISSSY LGWYQKPGQAPRLLI YGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYFC QLYRRSPPR L TFGGGTKVEIK RTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLLN FYPREAKV Q WKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEV HQGLSSPVTKSFNRGEC	14
2E11 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSIISNDY WAWIRQSPGKLE WIGSI NYRGST FYSPSLNSRVTTSDTSKNQFFLKLTSVTAADTAMFY C TRL HGRYR GV GR L A FD YWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	15

[0062]

[0063]

항체쇄	아미노산 서열	서열번호
2E11 경쇄	DIQMTQSPSTLSASVGDIVTITCRAS QSIGDW LAWYQQKPGKAPKLLI YKASN LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQSDDFATYYC QOYDSYSV TF GQGTKVEIK GTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLS SSTLTL SKADYE KHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	16
13F7 중쇄	QVQLQEAGPGLVKPSETLSLTCTVS GGGINTRNYY WGWRQPPGKG LEWIAS VYYTGST FYDPSLRSRVTISIDTPRNQFSLRVSSVDAGDMGV YYC VRLDGGYNNGYYYYGMDV WGQGTSVTVSS ASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCVMHEALH NHYTKSLSPGK	17
13F7 경쇄	GVQMTQSPSTLSASVGERVTVTCTCRAS RPISN WLSWYQQKPGRAPKLL IY GTS TLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTITNLQPDDEFATYYC QEHNL YTI TF GPGTKVEIK RTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLS SSTLTL SKADYE KHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	18
8H5 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSETLSLSCAVS GASIRSNTYY WGWRQPPGRGLE WIGS ISHRGDA HYSPLKSPVTISVDTSKNEFSLKATSVTAADTAVYY CVSLAYSFSWNTYYFYGMDV WGHGITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTOTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCVMHEALHNHYT OKSLSPGK	19
8H5 경쇄	DIVLTQSPGTLSLSPGEGATLSCRAS QSVNSGY LAWYQQKPGQPRL VF AASS RATGIADRFGRGSGGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC QLYGHSP ARIT FGQGRLETK RTVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLS SSTLTL SKADYE KHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	20
중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR)을 굵은 밑줄 문자로 나타낸다. CDR 은 IMGT 넘버링에 따라서 이루어졌다. 불변 영역은 이탤릭체의 밑줄 문자로 표시한다.		

[0064]

표 2

표 2 - IgG4 니코틴-결합 항체의 중쇄 서열 및 경쇄 서열

항체쇄	아미노산 서열	서열번호
5G4-IgG4 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVS GGSISSSSYY WGWSRQSPGKGLE WIAS IYYSGST YYNP SLKSRVTIFIDTSKNQFSLKSSVTAADTAIYYC ARVGTSA MSRA FD MWGQGTMTVTSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSS LG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL GK	21
5G4-IgG4 경쇄	DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSS QSLLQ SGNYNLDWYLQKPGQS PQLLIY LGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYFC MQ ALQIPWTF GQGTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLN IFY P REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHK IYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC	22
7A8-IgG4 중쇄	QLQLQESGPGLLKPSETLSLTCTVS GGSVTTSPDW WAWLRQSPGKGL EWIG SYSYTGRT VYNP SLKSRVTISLDTSKNHLSLRMTSATAADTAVF YC ARLTPIDRFSADYYVLDI WGQGATVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSR TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TV PSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKS LSLSLGK	23
7A8-IgG4 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSIS SNLAWFQHKPGQAPRLLI F RS STRATGTPPRFSGSGSGTEFTLTISLSQSEDFAVYFC QHYSYWPPLI TF GQGTRLEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLN IFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKIYACEVTH OGLSSPVTKSFNRGEC	24
12F5-IgG4 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLIC TVS GG S IRK N NEW WAWIRQAPGKGL EWIG LSYTGRT VYNP SLKSRVTISTDTSETQFSLKVNSVTAADTAVY YC ARLSPFVGAAWWFDP WGQGT LV TVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSLGK	25

[0065]

항체 채	아미노산 서열	서열 번호
12F5-IgG4 경 채	EVVLTQSPGTL SL SPGERATL SCRAS QSVSSRY LAWYQQKPGQAPRL LIY GASS RAIGTPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QOYAYSP PAIT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STYLSSTLTLSKADY EKH KVY ACEV THOGLSSPVTKSFNRGEC	26
8D1-IgG4 중 채	QVRLQESGPGLVKPSGTL SL TCAVS GGSIYSSNW WTWVRQPPGKGLE WVG EIHIRGTT YYNPSLNSRVLTISL DKSNNQVSLRL TSVTAADSAVY Y CYSQEVGGPDL WGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSR STSE TAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTPSSSLGT TYTTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP PAPEFLGGPSVFLFP PKPK DTLMISRTPEVTCV VVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KT KPREEQFN STYRVSV LVTL QH DWLN GEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG OP REPOV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPEN NYKT TPPV L DS DSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLS LGK	27
8D1-IgG4 경 채	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS GGSIATYY VQWYQQRPGSAPTN VIY KYD QRPSPGV PD RFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADY YCSQSYDN NIQV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPG ATVTAWKADGSPVKA GVETTKPSK QSN NYAASSYLSLT PEQW KSHRYSY C QVTHEGSTVEKTVAPTECS	28
5D1-IgG4 중 채	QLQLRESGPGLVKPSETL SL TCSVS GGSISSSY WGWRQPPGKGLE WIG SIYYTGRT YYNPSLESRVTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY CAGLHYSWSALGGYYFYGMDV WGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPC SRSTSE TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVTVTPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP PAPEFLGG PSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KT KPREEQFN STYRVSV LVTL QH DWLN GEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG OP REPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPE NNYKTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSL LGK	29
5D1-IgG4 경 채	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SCRAS QSVSSRD LWVYQQKPGQAPRLLI Y GAS TRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QKYGRSPP RIT FGPGTKVDIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STYLSSTLTLSKADY EKH KVY ACEV THOGLSSPVTKSFNRGEC	30
5H1-IgG4 중 채	QVQLQESGPGLVKPSETL SL TCTVS GGSISSRRNDY WAWIRQSPGKDL EWIG TSISG STFYNP SL KSRVTISADTFNNHFSRLDAVAAADTAVY Y CARLSFVGA A WWFDP WGPGTLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSR STSE STAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTP SSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP PAPEFLGGPSV FLF PPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KT KPR EEQFN STYRVSVLVTL QH DWLN GEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG OP REPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPEN NYKT TPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSL LGK	31

항체 채	아미노산 서열	서열 번호
5H1-IgG4 경 채	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SCRAS QSLSSNY LGWYQQKPGQAPRLLI Y GAS NRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFGVYYC QORYGRSPP AIT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STYLSSTLTLSKADY EKH KVY ACEV THOGLSSPVTKSFNRGEC	32
15A4-IgG4 중 채	QLQLQESGPGLVKPSETL SL TCTAS GGSI TNNIDYWVWIRQPPGRGLE WIG TIYSG STFYNP SL KSRVTISVDTSNQFSLNLSMSAADTAVYY CARLRYYYDSNGYLPYWIDS WGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSR STSE TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KT KPREEQFN STYRVSVLVTL QH DWLN GEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG OP REPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPEN NYKT TPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSL LGK	33
15A4-IgG4 경 채	EIVLTQSPGTL SL SPGERATL SCRAS QSISSSY LGWYQQKPGQAPRLLI Y GAS SRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYFC QLYRRSPPR LTF FGGGTKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STYLSSTLTLSKADY EKH KVY ACEV HQGLSSPVTKSFNRGEC	34
2E11-IgG4 중 채	QLQLQESGPGLVKPSESLSLTCTVS GGSIISNDYY WAWIRQSPGKGLE WIG SI NYRGSTFYNP SL NSRVTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAMYF CTRLHGRYRGVGR LAFDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSR ST SE TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTP VPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP PAPEFLGGPSV FLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KT KPREEQFN STYRVSVLVTL QH DWLN GEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG OP REPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPEN NYKT TPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSL LGK	35
2E11-IgG4 경 채	DIQMTQSPSTLSASVGDIVTITCRAS QSIGD WLAWYQQKPGKAPKLLI Y KAS NLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQSDDFATYYC QOYDSYV TF GGG TK VEIK GTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STYLSSTLTLSKADY EKH KVY ACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	36

[0066]

[0067]

항체쇄	아미노산 서열	서열번호
13F7-IgG4 중쇄	QVQLQEAGPGLVKPSETLSLTCTVS SGGSINTRNYY WGWWRPQPPGKG LEWIAS VYYTGST FYDPSLRSRVTISIDTPRNQFSLRVSSVDAGDMGV YYC VRLDGGYNNNGYYYGMDV WGQGTSTVTVSS ASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVYVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSLGK	37
13F7-IgG4 경쇄	GVQMTQSPSTLSASVGERVTVTCSR RPISN NLSWYQQKPGRAPKLL IY GT STLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTITNLQPDFFATYYC QEHNLYTI TF GPQTKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAKVQ WKYD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYE KKHYACEVTH OGLSSPVTKSFNRGEC	38
8H5-IgG4 중쇄	QLQLQESGPGLVKPSETLSLSCAV SGASIRSNTYY WGWIQPPGRGLE WIGS ISHRGDA HYSPSLKSPVTISVDTSKNEFSKATSVTAADTAVYY CVSLAYSFSWNTYYFYGMDV WGHGIVTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVYVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSLGK	39
8H5-IgG4 경쇄	DIVLTQSPGTLSTLSPGEGATLSCRAS QSVNSGY LAWYQQKPGQPRL VF AAS SRATGIADFRGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC QLYGHSP ARIT FGQGRLETK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLNNFY PREA KVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYE KKHYAC EVTHOGLSSPVTKSFNRGEC	40
중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR)을 굵은 밑줄 문자로 나타낸다. CDR은 IMGT 넘버링에 따라서 이루어졌다. 불변 영역은 이탤릭체의 밑줄 문자로 표시한다.		

[0068]

[0069]

본 개시내용에는 또한 표 1 및 표 2에 개시된 신규 항체 중 하나 이상으로서 동일한 CDR 서열 및/또는 동일한 프레임워크 영역 서열 및/또는 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 니코틴-결합 항체 및 이의 니코틴-결합 단편이 포함된다. 이와 관련하여, 표 1 및 표 2에 개시된 신규 니코틴-결합 항체는 각각 IgG1 및 IgG4 항체이지만, 본 개시내용의 범주 내의 다른 니코틴-결합 항체는 예를 들어, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2, IgE, IgH 또는 IgM일 수 있다.

[0070]

인간 면역글로불린 IgG4 항체는, 본 명세서에서와 같이, 감소된 효과기 기능이 바람직한 경우 항체-기반 요법에 양호한 후보물질이다. 그러나, IgG4 항체는 Fab 아암 교환(Fab arm exchange: FAE)으로 공지된 과정을 겪을 수 있는 동적 분자이다(예를 들어, 문헌[Labrijn 등, *Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 in vivo*, Nature Biotech 27(8): 767-71 (2009)] 참고). 이는 공지되지 않은 특이성을 갖는 기능적으로 1가의 이중특이적 항체(bsAb)를 초래하여, 잠재적으로 감소된 치료 효능을 초래한다. FAE는 항체의 힌지 영역 내에 S228P 돌연변이를 도입함으로써 방지될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 니코틴-결합 항체는 S228P 치환을 포함한다. 표 2에 개시된 신규 항체는 이러한 S228P 치환을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 니코틴-결합 항체는 S228P 치환을 포함하지 않는다.

[0071]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 니코틴-결합 항체는 상기에 언급된 S228P 치환 이외의 하나 이상의 부가 또는 대안적인 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 니코틴-결합 항체는 각각 표 1 및 표 2에 개시된 중쇄 서열 및 경쇄 서열 중 하나 이상과 적어도 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 니코틴-결합 항체는 각각 표 1 및 표 2에 개시된 중쇄 서열 및 경쇄 서열 중 하나 이상과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0072]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체는 높은 친화도로 니코틴에 결합한다. 하기 표 3에 나타낸 바와 같이, 표 1 및 표 2의 신규 항체는 나노몰 범위의 K_D 로 유리 S-니코틴에 결합할 수 있다. 하기에 보고된 K_D 값은 표면 플라즈몬 공명 바이오센서에 의해서 결정되었다. 결합 친화도를 결정하기 위한 다른 방법, 예컨대 평형 투석이 또한 사용될 수 있다.

표 3

표 3 - 니코틴 결합 친화도

항체	K _D (nM) (S-니코틴; 25°C)
8D1	5
12F5	29
7A8	30
5D1	30
5G4	31
5H1	37
15A4	40
2E11	61
13F7	62
8H5	67
5G4 IgG4	31
7A8 IgG4	30
12F5 IgG4	20
8D1 IgG4	5

[0073]

[0074]

따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편은 100 nM 미만의 K_D를 갖는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편은 약 1.5×10^{-7} 미만, 약 1.0×10^{-7} 미만, 약 0.5×10^{-7} 미만, 약 9.5×10^{-8} 미만, 약 9.0×10^{-8} 미만, 약 8.5×10^{-8} 미만, 약 8.0×10^{-8} 미만, 약 7.5×10^{-8} 미만, 약 7.0×10^{-8} 미만, 약 6.5×10^{-8} 미만, 약 6.0×10^{-8} 미만, 약 5.5×10^{-8} 미만, 약 5.0×10^{-8} 미만, 약 4.5×10^{-8} 미만, 약 4.0×10^{-8} 미만, 약 3.5×10^{-8} 미만, 약 3.0×10^{-8} 미만, 약 2.5×10^{-8} 미만, 약 2.0×10^{-8} 미만, 약 1.5×10^{-8} 미만, 약 1.0×10^{-8} 미만, 약 0.5×10^{-8} 미만, 약 9.5×10^{-9} 미만, 약 9.0×10^{-9} 미만, 약 8.5×10^{-9} 미만, 약 8.0×10^{-9} 미만, 약 7.5×10^{-9} 미만, 약 7.0×10^{-9} 미만, 약 6.5×10^{-9} 미만, 약 6.0×10^{-9} 미만, 약 5.5×10^{-9} 미만, 약 5.0×10^{-9} 미만, 약 4.5×10^{-9} 미만, 약 4.0×10^{-9} 미만, 약 3.5×10^{-9} 미만, 약 3.0×10^{-9} 미만, 약 2.5×10^{-9} 미만, 약 2.0×10^{-9} 미만, 약 1.5×10^{-9} 미만, 약 1.0×10^{-9} 미만, 약 0.5×10^{-9} 미만, 약 9.5×10^{-10} 미만, 약 9.0×10^{-10} 미만, 약 8.5×10^{-10} 미만 또는 약 8.0×10^{-10} M 미만의 니코틴에 대한 K_D를 갖는다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편은 1.5×10^{-7} 미만, 1.0×10^{-7} 미만, 0.5×10^{-7} 미만, 9.5×10^{-8} 미만, 9.0×10^{-8} 미만, 8.5×10^{-8} 미만, 8.0×10^{-8} 미만, 7.5×10^{-8} 미만, 7.0×10^{-8} 미만, 6.5×10^{-8} 미만, 6.0×10^{-8} 미만, 5.5×10^{-8} 미만, 5.0×10^{-8} 미만, 4.5×10^{-8} 미만, 4.0×10^{-8} 미만, 3.5×10^{-8} 미만, 3.0×10^{-8} 미만, 2.5×10^{-8} 미만, 2.0×10^{-8} 미만, 1.5×10^{-8} 미만, 1.0×10^{-8} 미만, 0.5×10^{-8} 미만, 9.5×10^{-9} 미만, 9.0×10^{-9} 미만, 8.5×10^{-9} 미만, 8.0×10^{-9} 미만, 7.5×10^{-9} 미만, 7.0×10^{-9} 미만, 6.5×10^{-9} 미만, 6.0×10^{-9} 미만, 5.5×10^{-9} 미만, 5.0×10^{-9} 미만, 4.5×10^{-9} 미만, 4.0×10^{-9} 미만, 3.5×10^{-9} 미만, 3.0×10^{-9} 미만, 2.5×10^{-9} 미만, 2.0×10^{-9} 미만, 1.5×10^{-9} 미만, 1.0×10^{-9} 미만, 0.5×10^{-9} 미만, 9.5×10^{-10} 미만, 9.0×10^{-10} 미만, 8.5×10^{-10} 미만 또는 8.0×10^{-10} M 미만의 니코틴에 대한 K_D를 갖는다.

[0075]

일부 실시형태에서, 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편은 100 nM 내지 0.01 nM, 90 nM 내지 0.05 nM, 80 nM 내지 0.1 nM, 70 nM 내지 0.5 nM, 70 nM 내지 1.0 nM, 60 nM 내지 30 nM 또는 그 사이의 임의의 값의 니코틴에 대한 K_D를 갖는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편은 100 nM 미만, 60 nM 미만, 30 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만 또는 1 nM 미만의 니코틴에 대한 K_D를 갖는다.

[0076]

니코틴은 2개의 거울상이성질체 S-(-)-니코틴 및 R-(+)-니코틴을 갖는데, S-거울상이성질체가 가장 생리학적으로 활성인 것으로 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 개시된 니코틴-결합 항체는 나머지 것보다 하나의 거울상이성질체에 대해서 선택성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 R-(+)-니코틴에 결

합하는 것보다 더 높은 친화도로 S(-)-니코틴에 선택적으로 결합하는 반면, 일부 실시형태에서 니코틴-결합 항체는 S(-)-니코틴에 결합할 수 있고, R-(+)-니코틴에 실질적으로 결합하지 않을 수 있다. 예를 들어, 8D1-IgG4 및 12F5-IgG4는 S(-)-니코틴에 우세하게 결합한다. 이와 관련하여, 8D1-IgG4는 92 nM의 R-(+)-니코틴에 대한 K_D 를 갖고, 12F5-IgG4는 1.2 μ M의 R-(+)-니코틴에 대한 K_D 를 갖는다. 이러한 개시된 항체는, 미국 특허 8,344,111 및 문헌[Tars 등, J. Mol. Bio., 415: 118-127 (2012)]에 개시된 Nic12 mAb와 같은 이미 기재된 니코틴-결합 항체에 대해서 이미 보고된 것보다 S(-)-니코틴에 대해서 더 높은 결합 친화도 및 선택성을 나타낸다.

[0077] 대안적으로, 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 S(-)-니코틴에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 R-(+)-니코틴에 선택적으로 결합할 수 있는 반면, 일부 실시형태에서 니코틴-결합 항체는 R-(+)-니코틴에 결합할 수 있고, S(-)-니코틴에 실질적으로 결합하지 않을 수 있다.

[0078] 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 대등한 친화도로 니코틴의 두 거울상이성질체 모두에 결합할 수 있다.

[0079] 일부 실시형태에서, 개시된 니코틴-결합 항체는 니코틴(거울상이성질체 중 하나 또는 둘 모두)에 대해서 강한 결합 친화도를 갖고, 니코틴, 니코틴의 대사산물 또는 부산물(예를 들어, 코티닌)에 화학적으로 그리고/또는 구조적으로 관련된 분자, 니코틴성 수용체의 리간드이거나 이에 결합하는 분자, 금연 보조에 사용되는 약물(예를 들어, 소분자 약물)(예를 들어, 부프로피온, 바레니클린 및 시티신) 및/또는 니코틴 중독 및/또는 니코틴 독성을 치료하는데 사용되는 약물 및/또는 신경전달물질을 비롯한 대상체의 혈액에 존재할 수 있는 다른 내인성 또는 외인성 분자 및 대상체에서 병태를 진단 또는 치료하거나 또는 정상적인 생리학을 유지 또는 지지하기 위해서 투여될 수 있는 다른 분자를 비롯한, 치료될 대상체에 존재할 수 있는 다른 분자에 대해서 비교적 약한 결합 친화도를 갖는다. 다시 말해서, 일부 실시형태에서, 개시된 니코틴-결합 항체는 니코틴이 아닌 분자, 즉, "오프-타겟(off-target) 화합물"과 교차 반응하지 않는다.

[0080] 몇몇 예시적인 분자에 대한 개시된 항체의 교차 반응성 백분율(mAb에 대한 교차 반응성 $\% (IC_{50, \text{니코틴}}/IC_{50, \text{화합물}} \times 100\%)$)을 하기 표 4에 제시한다. 이들 중에서, 코티닌, 니코틴아미드, B-니코틴아미드 아테닌 디뉴클레오타이드 및 노르니코틴은 니코틴-관련 분자이고; 부프로피온, 바레니클린 및 시티신은 금연 약물이고, 아세틸콜린 클로라이드, 3-히드록시티라민(도파민), 세로토닌 및 노르에피네프린은 신경전달물질이다. 0.1% 미만, 0.05% 미만, 0.01% 미만 또는 0.005% 미만 또는 0.001% 미만 또는 0.0005% 미만 또는 0.0001% 미만의 교차 반응성은 실질적으로 교차 반응성이 아니라고 간주된다.

표 4

표 4 - 예시적인 항체의 교차 반응성

화합물	8D1	12F5	7A8	5G4
S-니코틴 친화도 K_D (nM)	5	29	30	31
S-니코틴	100	100	100	100
코티닌	NCR*	NCR	0.0938	0.0352
아세틸콜린 클로라이드	NCR	NCR	NCR	NCR
니코틴아미드	NCR	NCR	NCR	0.0004
3-히드록시티라민 HCl (도파민 HCl)	0.0003	NCR	NCR	NCR
세로토닌 염산염	NCR	NCR	NCR	NCR
(+/-)-노르에피네프린 (+)- 바이타르트레이트 염	0.0005	0.0296	0.0020	0.0015
노르니코틴	NCR	NCR	0.0558	0.1971
부프로피온	NCR	NCR	NCR	0.0106
시티신	0.0001	NCR	NCR	NCR
바레니클린 타르트레이트	0.0002	NCR	NCR	0.0018
B-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드	0.0002	NCR	0.0036	0.0037
*NCR= 교차 반응성이 검출되지 않음 값은 교차 반응성의 백분율로 표시되며, 하기 식을 사용하여 계산하였다: (IC_{50} , 니코틴/ IC_{50} , 화합물 x 100 %)				

[0081]

[0082]

코티닌보다 큰 니코틴에 대한 결합 친화도가 특히 유리한데, 그 이유는 코티닌은 니코틴의 주요 인간 대사산물이고, 니코틴보다 더 긴 반감기를 가져서, 그것이 종종 흡연자 및 니코틴-기반 제품을 소비하는 다른 개체에서 니코틴보다 더 높은 농도로 축적되기 때문이다. 실제로, 이것은 누가 흡연자인지를 결정하기 위한 시험에 코티닌이 사용되는 이유이다. 니코틴-기반 제품(예를 들어, 담배, 전자 담배, 무연 담배 등)을 소비하는 개체에서 발견되는 순환 코티닌의 높은 수준을 고려할 때, 코티닌에 대해서 실질적인 결합 친화도를 또한 나타내는 니코틴-결합 항체는 니코틴 중독을 치료하거나 금연을 촉진시키기에 덜 효과적인 것인데, 그 이유는 그러한 항체는 니코틴뿐만 아니라 코티닌에 결합하여, 니코틴 결합(및 격리)에서의 효능을 제한할 것이기 때문이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 특이적 항체의 결합 선택성은 임상 응용에서의 이의 효능을 뒷받침하는 중요한 유리한 특성이다.

[0083]

부프로피온, 바레니클린 및/또는 시티신보다 큰 니코틴에 대한 결합 친화도가 또한 유리한데, 그 이유는 이러한 약물이 금연을 위해서 일반적으로 사용되기 때문이다. 본 명세서에 개시된 특이적 항체의 결합 선택성 및 부프로피온, 바레니클린 및 시티신에 대한 결합 친화도의 결여는, 이것이 부프로피온, 바레니클린 및/또는 시스테인과 조합하여 사용될 수 있음을 나타내는데, 그 이유는 이러한 항체가 이들 약물에 결합하지 않을 것이기 때문이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 부프로피온, 바레니클린 및/또는 시티신에 결합 친화도를 나타내지 않는 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체(예컨대, 표 4에 언급된 항체 중 임의의 것)를 금연 약물(예컨대, 부프로피온, 바레니클린 및/또는 시티신)과의 병용 요법으로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체 및 약물은 실질적으로 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 이러한 실시형태는 금연 촉진, 흡연 중단(또는 기타 니코틴 제품의 사용 중단), 흡연(기타 니코틴 제품의 사용) 절제 유지 또는 니코틴 제품의 소비 감소 방법에 특히 유리할 수 있다.

[0084]

표 4에 제시된 데이터는 또한 개시된 항체가 신경전달물질에 결합하지 않음을 나타낸다. 이러한 유형의 결합 선택성은, 개시된 항체가 정상적인 뇌 생리학/약리학을 방해할 가능성이 없음을 나타내기 때문에, 유리하다.

[0085]

일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체 또는 단편은 생체내에서(투여후) 반감기를 연장하기 위해서 변형된 장기

간-작용 변이체이다. 펩타이드, 예컨대 항체의 순환 반감기를 연장시키기 위한 다양한 기술이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 항체는 향상된 FcRn-매개된 재순환을 갖는 Fc 영역에서의 돌연변이, 예컨대, "YTE"(M252Y/S254T/T256E)(예를 들어, 문헌[Dall'Acqua 등, J Biol Chem., 281:23514-24 (2006)] 참고), 또는 Xencor로부터의 "Xtend" Fc 도메인 돌연변이(미국 특허 2014/0056879 A1)를 보유한다. 다른 실시형태에서, 항체 또는 이의 단편은 폴리에틸렌 글리콜(PEG; 즉, 항체는 폐길화됨) 또는 반감기를 연장시키는 유사한 중합체에 접합된다. 일부 실시형태에서, 변이체는 알부민 결합 펩타이드, 알부민 결합 단백질 도메인, 인간 혈청 알부민 또는 불활성 폴리 펩타이드에 융합된다. 펩타이드의 순환 반감기를 증가시키는데 사용된 예시적인 불활성 폴리펩타이드는 XTEN®(제조합 PEG 또는 "rPEG"로도 알려짐), 호모-아미노산 중합체(HAP; HAPylation), 프롤린-알라닌 세린 중합체(PAS; PASylation) 또는 엘라스틴 유사 펩타이드(ELP; ELPylation)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "융합된"은 달리 명시되지 않는 한, 직접적 또는 링커를 통한 유전 융합을 포함하여, 다수의 도메인을 함유하는 단일 폴리펩타이드를 생성한다.

[0086] 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편은, 하기에 보다 상세하게 논의된 바와 같이, 의도된 투여 경로에 의해서 표적 대상체에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0087] IV. 약제학적 조성물

[0088] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다.

[0089] 조성물은 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 경구, 비강, 폐, 안구, 질 또는 직장 투여를 위해서 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 투여를 위해서, 예컨대, 용액, 현탁액, 에멀전, 리포솜 제형 등으로 제형화된다. 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 즉시 방출형 조성물, 지속 방출형 조성물, 지연 방출형 조성물 등으로 제형화될 수 있다.

[0090] 다양한 투여 형태에 대한 약리학적으로 허용 가능한 담체가 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 고체 제제를 위한 부형제, 운환제, 결합제 및 붕해제가 공지되어 있고; 액체 제제를 위한, 용매, 용해제, 현탁화제, 등장제, 완충제 및 수딩제(soothing agent)가 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 보존제, 향산화제, 착색제, 감미료/향료, 흡착제, 습윤제 등과 같은 1종 이상의 추가 성분을 포함한다.

[0091] 일부 실시형태에서, 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편은 주사 또는 주입에 의한 투여를 위해서 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편은 비경구 경로에 의한 투여를 위해서 제형화되는데, 그 이유는 니코틴 중독은 구토를 유발하여, 특정 적응증에 대한 경구 투여의 효과를 제한할 수 있기 때문이다.

[0092] V. 니코틴 중독의 치료 방법

[0093] 상기에 제시된 바와 같이, 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 니코틴 과다 섭취 또는 니코틴 중독의 치료 방법은 이를 필요로 하는 포유동물 대상체에게 본 명세서에 개시된 바와 같은 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편을, 독성 양의 니코틴을 섭취 또는 소비한 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편 및 니코틴 중독을 치료하는데 유용한 또 다른 화합물, 예컨대, 활성탄 둘 다를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 항체 또는 단편 및 제2 화합물(예를 들어, 활성탄)은 동일하거나 상이한 조성물로부터 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 치료는 니코틴 중독의 증상 및/또는 효과를 다루기 위해 활성탄 및/또는 다른 보조 치료제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체 또는 이의 단편의 치료적 유효량은 니코틴의 혈장 수준을 감소시키고/시키거나 뇌에 국지화된 니코틴의 수준을 감소시키고/시키거나 니코틴 중독 또는 과다 섭취의 하나 이상의 증상 또는 효과를 감소, 개선 또는 제거하는데 효과적이다. 투여되는 특정 양은 대상체의 나이 및/또는 체중, 섭취된 것으로 생각되는 니코틴의 양 및/또는 치료시 대상체의 혈장 니코틴 수준 및/또는 치료시 대상체의 뇌 니코틴 수준에 따라 달라질 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 약 50 내지 약 1000 mg/kg, 약 150 mg/kg 내지 약 850 mg/kg, 약 250 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 350 mg/kg 내지 약 650 mg/kg 또는 약 450 mg/kg 내지 약 550 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 50 내지 1000 mg/kg, 150 mg/kg 내지 850 mg/kg, 250 mg/kg 내지 750 mg/kg, 350 mg/kg 내지 650 mg/kg 또는 450 mg/kg 내지 550 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형

태에서, 니코틴-결합 항체는 약 50 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 150 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 250 mg/kg, 약 300 mg/kg, 약 350 mg/kg, 약 400 mg/kg, 약 450 mg/kg, 약 500 mg/kg, 약 550 mg/kg, 약 600, 약 650 mg/kg, 약 700 mg/kg, 약 750 mg/kg, 약 800 mg/kg, 약 850 mg/kg, 약 900 mg/kg, 약 950 mg/kg 또는 약 1000 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg 또는 1000 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 약 3000 mg, 약 3500 mg, 약 4000 mg, 약 4500 mg, 약 5000 mg, 약 5500 mg, 약 6000, 약 6500 mg, 약 7000 mg, 약 7500 mg, 약 8000 mg, 약 8500 mg, 약 9000 mg, 약 9500 mg, 약 10000 mg, 약 10500 mg, 약 11000 mg, 약 11500 mg 또는 약 12000 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 3000 mg, 3500 mg, 4000 mg, 4500 mg, 5000 mg, 5500 mg, 6000, 6500 mg, 7000 mg, 7500 mg, 8000 mg, 8500 mg, 9000 mg, 9500 mg, 10000 mg, 10500 mg, 11000 mg, 11500 mg 또는 12000 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 최대 약 10 g의 용량으로 투여된다. 다른 항체-관련된 작제물, 예컨대, 항체 단편이 사용되는 경우, 이것은 상이한 분자량 및/또는 결합 친화도에 대해서 조정되는 대등한 용량으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 단편의 용량은 상응하는 전장 항체와 대등한 C_{max} 및/또는 AUC 파라미터를 달성하도록, 또는 대등한 양의 니코틴의 결합을 달성하도록 선택될 수 있다.

[0096] 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 항체 대 니코틴의 몰비를 기준으로 하는 용량으로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체:니코틴의 비는 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10이다. 개시된 니코틴-결합 항체는 항체당 2개의 니코틴 결합 부위를 보유하는 반면, 개시된 니코틴-결합 항체의 Fab는 단지 하나의 니코틴 결합 부위를 가질 수 있다. 따라서, 용량은 분자당 니코틴 결합 부위의 수에 기초하여 조정될 수 있다. 예를 들어, 전장 항체에 대한 MW가 150 KD이고, Fab의 경우 50 KD라고 가정하면, 니코틴 결합 부위의 수에 대해서 조정되는 "동일몰의 투여량"은 Fab에 비해서 전장 항체에 대해서 50% 더 높은 투여량(mg/kg 단위)과 동일할 것이다. 이러한 양은, 약동학적 프로파일이 전장 항체와 Fab 간에 실질적으로 동일하다는 가정에 기초하고; 그렇지 않은 경우, 당업자는 약동학적 프로파일이 상이할 경우 필요에 따라서 그 양을 조정할 수 있다.

[0097] 일부 실시형태에서, 방법은 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 단일 용량, 또는 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편 및 또 다른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 방법은, 니코틴 중독 또는 니코틴 과다 섭취의 증상 또는 효과가 감소, 개선 또는 제거될 때까지, 반복되는 용량의 약제학적 조성물(들)을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 니코틴 중독 또는 과다 섭취를 갖는 대상체는 발작, 혼수상태, 호흡 곤란 및 심박수 증가를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 니코틴 중독과 연관된 징후 및 증상의 존재 및/또는 중증도에 대해서 평가되고, 치료 후에 징후/증상 중 하나 이상이 감소, 개선 또는 제거될 때까지 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 약제학적 조성물(들)로 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체의 혈장 또는 뇌에서 니코틴 수준을 모니터링하기 위해서 샘플을 채취한다. 일부 실시형태에서, 치료는, 징후/증상/효과가 지속되고/되거나 니코틴 혈장 또는 뇌 수준이 계속 상승하는 경우 약제학적 조성물(들)의 추가 투여로 반복되고, 니코틴 중독 또는 니코틴 과다 섭취의 하나 이상의 증상 또는 효과가 감소, 개선 또는 제거될 때까지 그리고/또는 혈장 수준 및/또는 뇌 수준이 감소될 때까지 계속(반복)될 수 있다.

[0098] 일부 실시형태에서, 니코틴 중독 또는 과다 섭취를 갖는 대상체를 치료하는 것은 대상체의 혈액의 체외 해독을 포함할 수 있다. 예를 들어, 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편은 대상체의 혈액이 순환될 수 있는 친화도 칼럼에 부착될 수 있다. 이러한 방법은 대상체의 혈액으로부터 순환하는 니코틴을 제거할 수 있다.

[0099] VI. 금연 보조 방법

[0100] 상기에 언급된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 항체는 이를 필요로 하는 포유동물 대상체에서 니코틴 중독을 치료하고/하거나 금연(또는 기타 니코틴 제품의 사용 중단)을 촉진시키는 방법에 유용하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 니코틴에 중독되거나 흡연을 중단(또는 기타 니코틴 제품을 중단)하거나 또는 흡연 또는 기타 니코틴 제품의 소비의 자제를 유지하고자 하는 인간 대상체이다.

[0101] 하기 실시예 부분에 개시된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 개시된 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편은 니코틴의 효과를 약화시키고, 예측된 치료 용량에서 금단 증상을 유도하지 않고, 전임상 연구에서 금연 및 자제 유지를 보조하는 것으로 입증되었다. 이러한 결과는, 초기 니코틴 금단의 부정적인 정서적 결과가 금연 시

도 중 흡연에 대한 재발 및 강박적 니코틴 사용의 유지에 중요한 기여인자로서 인지되기 때문에, 주목할 만하다. 또한, 다른 환경적인 보상 자극의 보상 가치의 니코틴에 의한 증대가 니코틴 의존성을 유지하는 데 중요한 것으로 간주된다. 따라서, 강력한 금단 효과를 유발하지 않으면서 니코틴-유도된 보상 증대의 봉쇄는, 금연 과정 내에서 재발을 예방하고, 자제를 유지하는데 중요한 역할을 할 수 있는 추정 금연 의약으로서의 니코틴-결합 항체 및 이의 니코틴-결합 단편의 목적하는 특성이다.

[0102] 추가로, 개시된 니코틴-결합 항체 및 이의 니코틴-결합 단편의 리간드-결합 접근법은 비-니코틴 약리요법, 예컨대, 바레니클린 및 부프로피온의 약력학적 기전에 상보적이다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 개시된 항체 및 단편의 기전은 흡연자가 금연 후 흡연하거나 흡연을 재개할 때 니코틴의 강화 효과(reinforcing effect)의 약화가 규칙적인 흡연의 재개를 방지하는 데 도움을 줄 수 있다. 추가로, 임상 시험에서, 이러한 가정된 재발-방지 기전과 일관되게, 위약과 비교할 때, 고향체군에서 대상체당 더 많은 횟수의 금연 시도가 이루어졌다.

[0103] 방법은 일반적으로 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편(또는 이를 포함하는 약제학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 그러나, 일부 실시형태에서, 방법은 생체내에서 항체를 발현하는 작제물로 니코틴-결합 항체를 암호화하는 핵산을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 이러한 실시형태에서, 핵산은 아데노-연관 바이러스(AAV) 유전자 전달 벡터와 같은 적합한 벡터로 제공될 수 있다. 이러한 방법에서의 사용에 적합한 다른 예시적인 벡터는 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Lukashev 및 Zamyatnin, *Biochem.*, 81(7): 700-8 (2016)] 참고). 예시적인 벡터는 하나 이상의 인핸서(예를 들어, 사이토메갈로 바이러스(CMV) 인핸서), 프로모터(예를 들어, 닭 β -액틴 프로모터), 및/또는 발현 카세트의 특성을 강화시키는 다른 요소를 포함할 수 있다. 적합한 벡터를 제조하는 방법 및 생체 내에서 발현 벡터를 사용하는 일반적인 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Hicks 등, *Sci. Transl. Med.*, 4(140): 140ra87 (2012)] 참고).

[0104] 일부 실시형태에서, 니코틴 중독의 치료 또는 흡연 중단의 촉진을 필요로 하는 대상체는 흡연 담배, 씹는 담배, 전자 담배 및/또는 기타 니코틴 전달 장치와 같은 니코틴 제품을 섭취하는 인간 대상체이다. 이러한 대상체는 신체적으로 니코틴에 중독되거나 심리적으로 니코틴 소비 제품에 중독될 수 있거나 중독되지 않을 수 있다. 금연 치료를 필요로 하는 전형적인 대상체는 10개 미만, 10 내지 20 개, 20 내지 30 개, 30 내지 40개, 40개 또는 그 초과(또는 기타 담배 또는 니코틴 제품의 동등한 사용)를 비롯하여, 하루에 적어도 1개 또는 그 초과, 예를 들어 적어도 약 5개, 적어도 약 10개, 적어도 약 15개, 또는 적어도 20개 또는 그 초과 개수의 담배를 피우는 것과 같이 담배 또는 기타 니코틴 제품을 매일 피우거나 사용한다.

[0105] 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체의 치료적 유효량은 니코틴의 혈장 수준을 감소시키고, 뇌에 국지화된 니코틴 수준을 감소시키거나, 또는 둘 모두에 효과적인 양이다.

[0106] 니코틴은 혈액 뇌 장벽을 통과한 후 중요한 효과를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 용도는 니코틴이 혈액-뇌-장벽을 통과하는 것을 감소시키거나 예방한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 니코틴-결합 항체의 투여는 대상체의 혈류에서 순환하는 니코틴에 결합하거나 이를 격리 시킴으로써, 니코틴이 혈액-뇌-장벽을 통과하는 것을 감소 또는 예방한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 뇌에서 유래된 니코틴의 생리적 및 심리적 효과를 감소시키거나 예방한다. 대상체는 이러한 효과의 경감 또는 중단을 경험할 것이기 때문에, 그/그녀는 니코틴 제품을 섭취하려는 욕구를 잃을 것이다. 추가적으로 또는 대안으로, 개시된 니코틴-결합 항체는 말초 신경계를 자극하는 니코틴의 능력에 영향을 줌으로써 효과를 발휘할 수 있다.

[0107] 투여되는 니코틴-결합 항체 또는 이의 니코틴-결합 단편의 특정 양은 대상체의 연령 및/또는 체중, 일상적으로 소비되는 니코틴의 양(예를 들어, 피우거나, 씹거나, 흡입함), 및/또는 치료 시 대상체의 뇌 또는 혈장에서의 니코틴 수준 중 하나 이상에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 약 50 내지 약 1000 mg/kg, 약 150 mg/kg 내지 약 850 mg/kg, 약 250 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 350 mg/kg 내지 약 650 mg/kg 또는 약 450 mg/kg 내지 약 550 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 50 내지 1000 mg/kg, 150 mg/kg 내지 850 mg/kg, 250 mg/kg 내지 750 mg/kg, 350 mg/kg 내지 650 mg/kg 또는 450 mg/kg 내지 550 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 약 50 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 150 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 250 mg/kg, 약 300 mg/kg, 약 350 mg/kg, 약 400 mg/kg, 약 450 mg/kg, 약 500 mg/kg, 약 550 mg/kg, 약 600, 약 650 mg/kg, 약 700 mg/kg, 약 750 mg/kg, 약 800 mg/kg, 약 850 mg/kg, 약 900 mg/kg, 약 950 mg/kg 또는 약 1000 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg,

450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg 또는 1000 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 약 3000 mg, 약 3500 mg, 약 4000 mg, 약 4500 mg, 약 5000 mg, 약 5500 mg, 약 6000, 약 6500 mg, 약 7000 mg, 약 7500 mg, 약 8000 mg, 약 8500 mg, 약 9000 mg, 약 9500 mg, 약 10000 mg, 약 10500 mg, 약 11000 mg, 약 11500 mg 또는 약 12000 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 3000 mg, 3500 mg, 4000 mg, 4500 mg, 5000 mg, 5500 mg, 6000, 6500 mg, 7000 mg, 7500 mg, 8000 mg, 8500 mg, 9000 mg, 9500 mg, 10000 mg, 10500 mg, 11000 mg, 11500 mg 또는 12000 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 니코틴-결합 항체는 최대 약 10 g의 용량으로 투여된다. 다른 항체-관련된 작제물, 예컨대, 항체 단편이 사용되는 경우, 이것은 상이한 분자량 및/또는 결합 친화도에 대해서 조정되는 대등한 용량으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 단편의 용량은 상응하는 전장 항체와 대등한 C_{max} 및/또는 AUC 파라미터를 달성하도록, 또는 대등한 양의 니코틴의 결합을 달성하도록 선택될 수 있다.

[0108] 일부 실시형태에서, 방법은 단일 용량의 니코틴-결합 항체(들) 또는 이의 니코틴-결합 단편(들)(또는 이를 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 니코틴 중독의 증상 또는 효과가 감소, 개선 또는 제거될 때까지 또는 대상체가 흡연을 중단하거나 달리 니코틴을 섭취할 때까지의 미리 결정된 시간 기간 동안과 같이 반복된 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 징후/증상/ 효과가 지속되거나 대상체가 계속해서 니코틴 갈망을 갖거나 새로 경험을 하는 경우, 변이체(들)의 추가 용량으로 치료가 반복된다.

[0109] 일부 실시형태에서, 방법은 니코틴-결합 항체(들) 또는 이의 니코틴-결합 단편(들)(또는 이를 포함하는 조성물)을 1일 3회 이상, 1일 2회 또는 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 니코틴-결합 항체(들) 또는 이의 니코틴-결합 단편(들)(또는 이를 포함하는 조성물)을 격일로 1회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 격주 1회, 3주마다 1회, 1개월 1회 또는 더 적은 빈도로 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 니코틴-분해 효소 변이체는 상기에 기재된 바와 같은 장기간-작용 니코틴-결합 항체일 수 있다.

[0110] 일부 실시형태에서, 치료는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21 일 또는 그 초과 일 동안; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18주 또는 그 초과 주 또는 개월 동안; 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 또는 그 초과 개월 동안; 또는 1, 2 또는 3년 또는 그 초과 년 동안 또는 대상체가 니코틴 갈망 또는 기타 니코틴 금단 증상을 더이상 경험하지 않거나 또는 흡연 또는 기타 담배 제품 사용을 중단할 때까지 계속할 수 있다.

[0111] 상기에 언급된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 금연 약물(예컨대, 부프로피온, 바레니클린 및/또는 시티신)에 대한 결합 친화도를 나타내지 않는 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체를 금연 약물(예컨대, 각각 부프로피온, 바레니클린 및/또는 시티신)과 병용 요법으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항체 및 약물은 실질적으로 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 이러한 실시형태는 금연 촉진, 흡연 중단(또는 기타 니코틴 제품의 사용 중단), 흡연(기타 니코틴 제품의 사용) 절제 유지 또는 니코틴 제품의 소비 감소 방법에 특히 유리할 수 있다. 당업자는 본 명세서의 개시 내용이 목적을 수행하고 언급된 목적 및 이점뿐만 아니라 그 안에 내포된 목적 및 이점을 얻는데 적합하다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 본 명세서에서의 변형 및 다른 용도가 당업자에게 발생할 것이다. 이러한 변형은 본 발명의 사상 내에 포함된다.

[0112] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에 기재된 특정 조건 또는 세부 사항에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에 참조된 모든 간행물은 구체적으로 참고로 포함된다.

[0113] 실시예

[0114] 실시예 1 - 항-니코틴 항체를 사용한 소아 환자의 치료

[0115] 본 실시예는 니코틴 중독 또는 니코틴 과다 섭취에서 항-니코틴 항체를 사용하는 방법을 예시한다.

[0116] 니코틴을 섭취한 것으로 알려지거나 또는 섭취한 것으로 의심되는 아동에게 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의해 니코틴-결합 항체를 포함하는 치료적 유효량의 약제학적 조성물을 투여한다. 아동을, 비제한적으로, 발작, 혼수상태, 호흡 곤란, 및 심박수 증가를 포함하는, 니코틴 중독과 관련된 징후 및 증상의 존재 및/또는 심각성에 대해 평가하며, 아동을 하나 이상의 징후/증상이 감소, 개선 또는 제거될 때까지 치료한다. 선택적으로, 징후/증상이 지속되면 및/또는 니코틴 혈장 수준이 상승된 채로 유지되면, 약제학적 조성물의 또 다른 용량을 투여한다.

[0117] **실시예 2 - 니코틴 중독 치료 및/또는 금연 촉진**

[0118] 본 실시예는 인간 성인에서 니코틴 중독을 치료하고/하거나 금연을 촉진하기 위해서 본 명세서에 기재된 바와 같은 변이체를 사용하는 방법을 예시한다.

[0119] 정기적으로 담배를 피우지만, 금연하고자 하는 성인 인간 대상체에게 니코틴-결합 항체(예를 들어, 표 1 및 표 2에 개시된 항체 또는 이의 장기간-작용 버전)를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의해서 투여한다. 혈장내 순환하는 니코틴의 수준에 대하여, 뿐만 아니라 두통, 과민성, 불안, 및 불면과 같은 니코틴 금단과 관련된 징후 및 증상의 존재 및/또는 중증도, 뿐만 아니라 주어진 하루에 흡연된 담배의 수에 대해서 평가한다. 혈장을 순환하는 니코틴의 수준이 목표(감소된) 수준에 도달할 때까지 그리고/또는 니코틴 금단의 하나 이상의 징후/증상이 감소, 개선 또는 제거될 때까지 그리고/또는 대상체가 니코틴 제품의 소비 수준을 줄일(예를 들어, 하루에 담배를 적게 피울) 때까지 그리고/또는 대상체가 니코틴 제품의 소비를 중단할(예를 들어, 금연할) 때까지 대상체를 항체의 반복된 투여로 치료한다.

[0120] **실시예 3 - 생체내 동력학적 연구**

[0121] 단일 용량의 니코틴 약동학 연구를 래트(N=8)에서 수행하였다. 래트를 20 mg/kg의 5G4 IgG4, 7A8 IgG4, 12F5 IgG4 또는 8D1 IgG4로 사전 처리하고, 이어서 0.03 mg/kg의 니코틴을 정맥내로 투여하였다. 10초 미만 동안 니코틴 용량을 투여하였다(담배를 피우는데 대략 10분이 걸림). 3분 후, 동물을 희생시키고, 혈액 및 뇌 중의 니코틴의 양을 정량하였다.

[0122] 도 1a 및 도 1b는, 항체로 사전 처리되지 않은 대조군 래트의 수준의 백분율로서의 혈액 및 뇌 농도 각각을 나타낸다. 각각의 항체는, 항체로 사전 처리되지 않은 대조군 동물에 비해서 뇌에서 니코틴의 수준을 감소시켰다. 예를 들어, 8D1 IgG4 항체는 뇌에 국지화된 니코틴의 수준을 80% 감소시켰다.

[0123] **실시예 4 - 생체내 용량-반응 연구**

[0124] 단일 용량의 니코틴 용량-반응 연구를 래트(N=8)에서 수행하였다. 래트를 사용하였는데, 그 이유는 니코틴 대사 및 대사산물의 범위가 일반적으로 래트에서 인간과 유사하기 때문이다. 래트를 10, 20 또는 40 mg/kg의 12F5 IgG4 또는 8D1 IgG4로 사전 처리하였다. 그 후, 0.03 mg/kg의 니코틴을 10초 미만 동안 정맥내로 투여하였다. 3분 후, 동물을 희생시키고, 혈청 및 뇌 중의 니코틴의 양을 정량하였다.

[0125] 도 2a 및 도 2b는 각각 혈청 및 뇌 농도를 나타낸다. 두 항체 모두는 뇌에서 니코틴의 수준을 감소시켰지만, 40 mg/kg 용량의 8D1 IgG4 항체는 뇌에 국지화된 니코틴의 양을 95%를 초과하게 감소시켰다. 도 3a 및 도 3b는, 항체로 사전 처리되지 않은 대조군의 수준의 백분율로서의 동일한 데이터를 나타낸다.

[0126] 0.03 mg/kg 용량의 니코틴은 2개의 담배(mg/kg 기준)에 동일하며, 이것은 하나의 담배를 피우는데 5 내지 10분이 걸리는 것과 대조적으로 신속한 볼러스(10s)로 투여되었다. 항체의 혈청 수준은 ELISA를 사용하여 측정하였고, (불완전한 투여로 인해서) 5 µg/mL 미만의 혈청 항체 수준을 갖는 래트를 분석에서 제외시켰다. 제외된 동물은 0.73 µg/mL의 평균 혈청 항체 수준을 가졌지만, 분석에 포함된 래트는 302 µg/mL의 평균 혈청 항체 수준을 가졌다. 21 ng/mL 니코틴의 대조군 혈청 수준에 비해서, 단일 용량의 10, 20 및 40 mg/kg의 8D1-IgG4는 각각 대조군 수준의 11-배, 17-배 및 22-배에 상응하는 226, 351, 및 470 ng/mL의 혈청 니코틴 수준을 생성하였다(다중 비교를 위한 본페로니 보정(Bonferroni correction)을 사용한 일측 ANOVA에 의해서 p=0.0057). 139 ng/g의 니코틴의 대조군 뇌 수준에 비해서, 단일 용량의 10, 20 및 40 mg/kg의 8D1-IgG4는 각각 대조군 수준의 49%, 16% 및 3%에 상응하는 68, 22 및 4 ng/g의 뇌 니코틴 수준을 생성하였다(p=0.0045).

[0127] **실시예 5 - 가속화 안정성 시험**

[0128] 예시적인 니코틴-결합 항체의 상대적인 안정성을 결정하기 위해서, 항체 8D1-IgG4 및 12F5 IgG4를 대략 10 mg/mL의 농도로 인산염 완충 염수(PBS) 중에 제형화시키고, 40℃ 또는 5℃에서 인큐베이션시켰다. 2주 및 4주 후에 크기 배제 크로마토그래피 및 기능성 검정(니코틴 접합체에 대한 직접 결합)을 위해서 샘플을 채취하였다. 안정성의 결과를 하기 표 5에 나타낸다.

표 5

표 5- 예시적인 니코틴-결합 항체의 안정성

샘플 ID	안정성 시점	저장 조건	주요 피크 면적	응집물 %	단편 %
12F5-IgG4	2 주	5°C	461,532	0	0
		40°C	523,855	1.2	0
	4 주	5°C	524,356	0	0
		40°C	611,147	2.7	0
8D1-IgG4	2 주	5°C	500,715	0.98	0
		40°C	523,434	2.9	0
	4 주	5°C	476,309	0	0
		40°C	586,613	4.0	0

[0129]

[0130]

전체적으로, 니코틴-결합 항체의 안정성은 허용 가능하였고, 시험된 두 항체에 대해서 4주차에 유사한 양의 단량체가 손실된다. 기능성(ELISA) 검정은 2주 저장 후에 니코틴-결합체에 대해서 동일한 기능성 결합을 나타내었다.

[0131]

실시예 6 - 급성의 심한 흡연의 생체내 연구

[0132]

급성의 심한 흡연의 모의실험된 시나리오에서 8D1-IgG4의 효과를 시험하기 위해서, 8D1-IgG4 또는 대조군 IgG로 사전 처리된 래트(N=10; 5마리 수컷 및 5마리 암컷의 SD 래트)에게 일련의 5회의 반복되는 정맥내 니코틴 용량을 10분 간격으로 제공하였다(도 4). 총 혈청 니코틴은 측정된 니코틴 투여의 함수로서 8D1-IgG4 용량-의존적인 방식으로 증가하였다(도 4a). 제5 니코틴 용량 이후에, 뇌 니코틴 수준은 대조군 IgG에 비해서, 80 mg/kg 8D1-IgG4 용량 수준에서 90%를 초과하게 감소되었고, 40 mg/kg 용량 수준에서 더 중간 정도인 51%가 감소되었다(도 4b). 제5 니코틴 용량 이후의 60 ng/mL 니코틴의 평균 대조군 혈청 수준과 비교할 때, 40 및 80 mg/kg의 8D1-IgG4의 단일 용량은 각각 대조군 수준의 19배 및 33배에 상응하는, 1130 및 1987 ng/mL(2% 미만의 유리 니코틴, 하기 참고)의 총 혈청 니코틴 수준을 생성하였다(본페로니 보정을 사용한 일측 ANOVA에 의해서 $p < 0.0001$). 제5 니코틴 용량 이후의 298 ng/g 니코틴의 평균 대조군 뇌 수준과 비교할 때, 40 및 80 mg/kg의 8D1-IgG4의 단일 용량은 각각 대조군 수준의 49% 및 8%에 상응하는 146 및 23 ng/g의 뇌 수준을 생성하였다(본페로니 보정을 사용한 일측 ANOVA에 의해서 $p = 0.0006$). 이러한 데이터는, 8D1-IgG4가 매우 심한 흡연을 모의실험하는 니코틴 투여 속도(40분에 걸쳐서 10개의 담배)에서 잘 유지됨을 나타낸다.

[0133]

실시예 7 - 니코틴 자가 투여에 대한 생체내 연구

[0134]

8D1-IgG4가 자가-투여를 감소시킬 수 있는지를 평가하기 위해서, 먼저 래트를 2시간 세션 동안 고정-비율(FR) 3 스케줄 하에서 0.03 mg/kg의 단위 니코틴 용량을 사용하여 니코틴 자가-투여(NSA)를 위해서 훈련시켰다. 안정적인 NSA가 확립된 후, 단위 용량을 0.015 mg/kg으로 감소시켰는데, 이는 인간에서의 흡연과 더 유사한 혈청 니코틴 농도를 초래하였다. 이러한 단위 용량에서 NSA가 안정화된 후, 래트가 10회의 연속적인 세션 동안 0.015 mg/kg 용량으로 NSA를 계속하게 하면서, 래트에게 160 mg/kg의 8D1-IgG4(N=7) 또는 160 mg/kg의 Gammagard(대조군 mAb, N=7)를 세션 30분 이전에 주 2회 i.v. 주입으로 제공하였다. 이어서, mAb 치료를 계속하면서, 추가 10회의 연속 세션 동안 단위 니코틴 용량을 0.0075 mg/kg로 감소시켰다. 도 5는 mAb 치료 전(기준선)과 각각의 단위 니코틴 용량의 mAb 치료 동안의 마지막 3개의 세션 동안의 평균 (\pm SEM) 주입 횟수를 나타낸다. 8D1-IgG4가 제공된 래트는, 이의 각각의 기준선 및 대조군 래트와 비교할 때 두 단위 용량 모두에서 NSA의 상당한 감소를 나타내었다. 이러한 발견은, 8D1-IgG4가 니코틴의 강화 효과를 감소시킴을 입증한다. 8D1-IgG4의 용량이 높긴 하지만, 인간에서 금연에 효과적인 용량은 훨씬 더 낮을 가능성이 있는데, 그 이유는 사람은 금연에 대해서 동기 부여될 것이기 때문이다. 참고로, 바레니클린의 효력은 래트의 전임상 니코틴 자가-투여 연구에서의 효력보다 금연에 대한 임상 시험에서 상당히 더 높았다. 문헌[Rollema, H. 등, *Neuropharmacology*, 52: 985-994 (2007)].

[0135] 실시예 8 - 생체내 약동학 연구

[0136] 8D1-IgG4의 약동학을 래트(N=6)에서 4주 동안 주 단위로 투여된 8D1-IgG4의 단일 용량(20 mg/kg; 도 6) 및 반복 용량(40 mg/kg; 도 7) 이후에 래트에서 시험하였다. 잔류하는 mAb 농도를 i.v. 투여 후에 다양한 시점에 측정하였다. 사용된 ELISA 검출 검정은 니코틴 접합체 3'Am-S(-)Nic-폴리글루탐산에 대한 결합에 좌우되고, 따라서 혈청에서 S(-)-니코틴에 결합하는 기능성 mAb 수준을 반영한다. 8D1-IgG4 농도의 비구획 분석에 의해서 추정된 파라미터는 각각 131h의 제거 단계 반감기, 0.10 mL/min/kg의 청소율 및 정상-상태 $V_D=79.2$ mL/kg을 포함한다. mAb의 설치류 PK 검정은 인간에서의 PK를 항상 예측하는 것은 아니지만, 종종 리드 선택 과정에서 "생체내 합목적성"의 척도로서 사용된다. 8D1-IgG4에 대해서 인지되지 않지만, 비정상적으로 신속한 항체 청소율은 원치않는 비특이적 상호작용의 징후일 수 있기 때문에, 이러한 검정을 사용하여 높은 비특이적 성향의 PK를 갖는 항체를 식별한다. 본 연구의 마지막에, 래트에게 0.03 mg/kg 니코틴을 i.v.로 투여하고, 3분 후에 희생시키고, 샘플을 분석하여 한외여과 전 및 후에 결합되지 않은 니코틴의 양을 평가하였다. 모든 샘플은 2% 미만의 결합되지 않은 니코틴을 가졌다(데이터 나타내지 않음).

[0137] 실시예 9 - 생체내 독성 연구

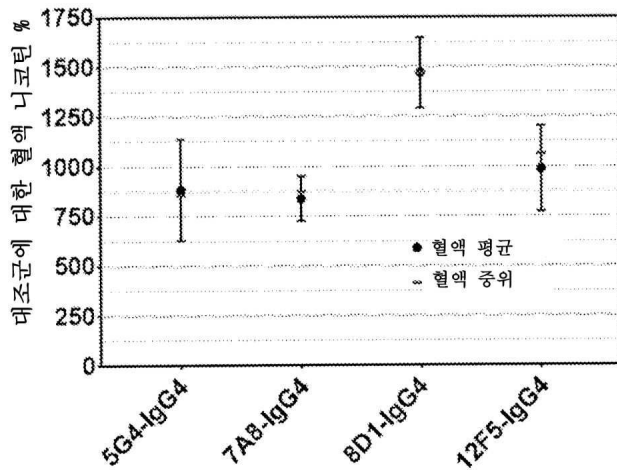
[0138] 고용량의 8D1-IgG4의 독성을 평가하기 위해서, 니코틴을 동시에 투여하면서 또는 투여하지 않으면서 8D1-IgG4의 비-GLP 4-주 반복 고용량 독성 연구를 래트에서 수행하여 임의의 유의한 독성 신호가 관찰되는지를 평가하였다. 군당 16마리의 래트의 4개의 군(8마리의 수컷 및 8마리의 암컷): 비히클 대조군, 8D1-IgG4 단독, 니코틴 단독 및 8D1-IgG4와 니코틴을 시험하였고 - 후자는 니코틴:항체 복합체의 안정성을 평가하기 위함이었다. 8D1-IgG4를 200 mg/kg으로 주 1회 i.v.로 투여하였다. 니코틴을 주입 펌프를 통해서 피내 공간으로 연속적으로 투여하였다(28일 동안 1 mg/kg/일).

[0139] 독성 평가는, 28일 연구 기간 동안 사망률, 임상 관찰 및 체중을 기초로 하였고, 연구 마지막에 기관 중량, 총 해부학적 병리학, 혈액학, 혈청 임상 화학 및 응고를 수행하였다. 선택된 조직(심장, 간, 폐, 신장, 비장, 골격근, 뇌, 결장, 위, 난소 및 고환)의 조직병리학은 진행 중이다. 조직을 포르말린 중에서 즉시 고정시키고, 파라핀 포매를 위해서 처리하고, H&E로 염색하고, 수의 병리학자에 의해서 검토하였다.

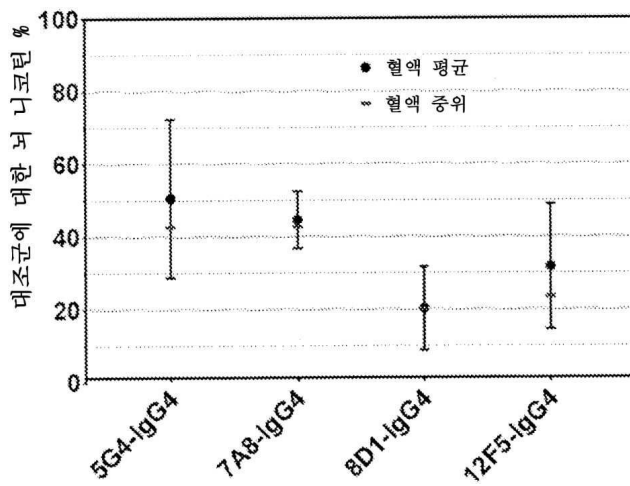
[0140] 8D1-IgG4는 처리군에서 명백한 병리학 없이 내약성이 양호하였다. 모든 동물에게 전 용량을 제공하였고, 어느 동물에서도 사망이 유도되지 않았다. 매일 임상 관찰은 어떠한 군에서도 섭취 또는 그루밍(grooming)에서 어떠한 관찰 가능한 행동 변화 또는 변형을 발견하지 못했다. 체중을 연구 기간 동안 주 2회 모니터링하였고, 치료군 간에 어떠한 유의한 차이도 발견되지 않았다. 연구 마지막에 동물을 부검하고, 모든 기관(간, 폐, 비장, 심장, 신장, 고환 또는 난소)을 분리하고, 무게를 측정하였다. 어떠한 중대한 병리학적 소견도 주목되지 않았으며, 기관 중량에서 통계학적으로 유의한 어떠한 변화도 발견되지 않았다. 혈액을 수집하고, 온혈구 계산을 수행하여 혈액학적 파라미터에서의 임의의 변화를 결정하였다. 가끔 동물이 정상 범위를 벗어난 값을 가졌지만(예를 들어, 림프구 또는 헤모글로빈의 약간 감소), 어떠한 군에서도 어떠한 유의한 변화 또는 경향도 발견되지 않았다. 니코틴을 제공받은 동물 중 일부에서 약간의 다염성(polychromasia) 경향이 있었다. 23종의 상이한 분석물 및 혈장 응고의 혈청 임상 화학은 처리군 사이에서 어떠한 눈에 띄는 변화도 발견하지 못했다.

도면

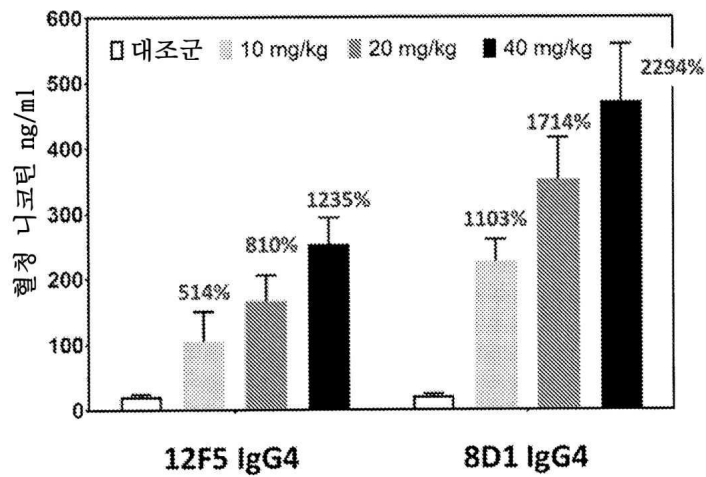
도면1a



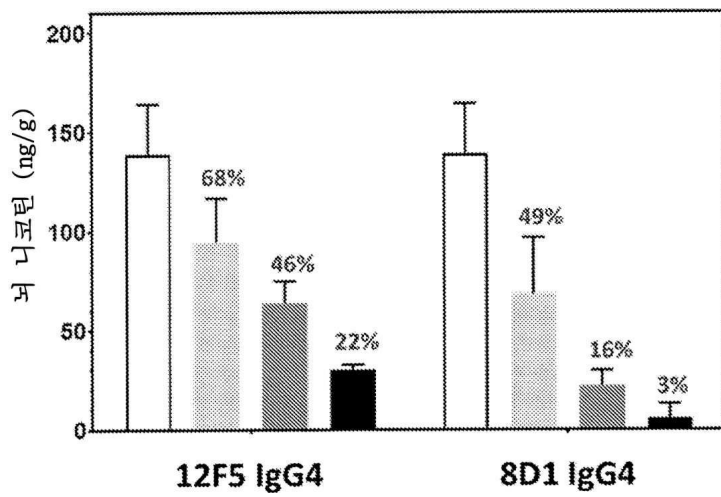
도면1b



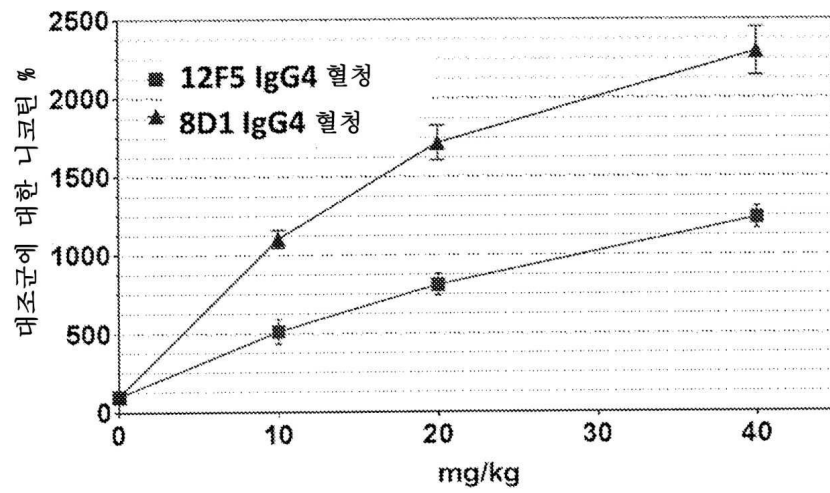
도면2a



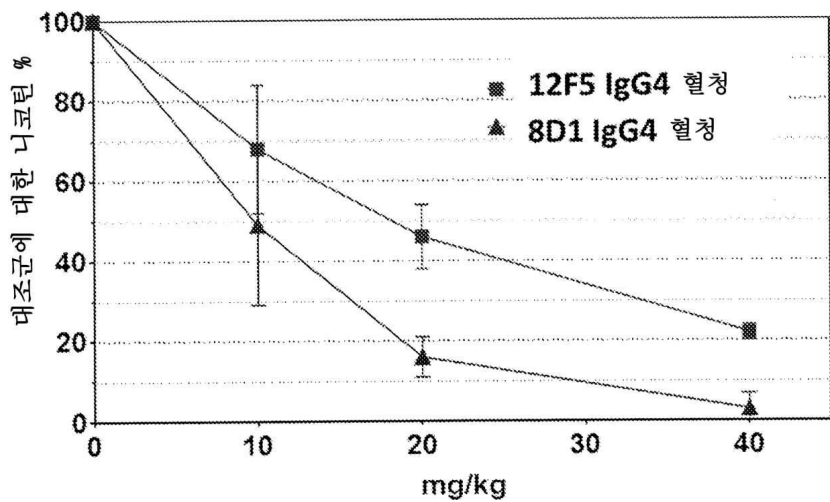
도면2b



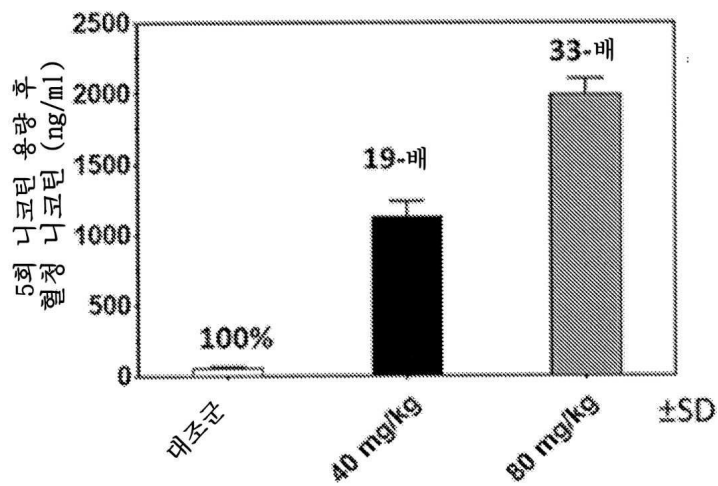
도면3a



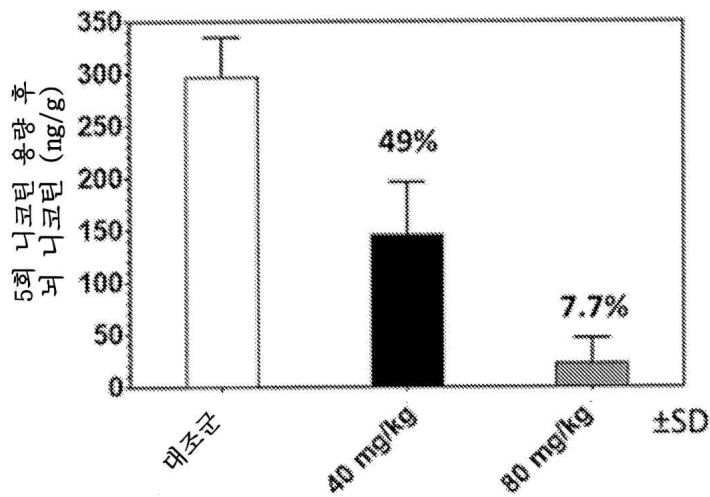
도면3b



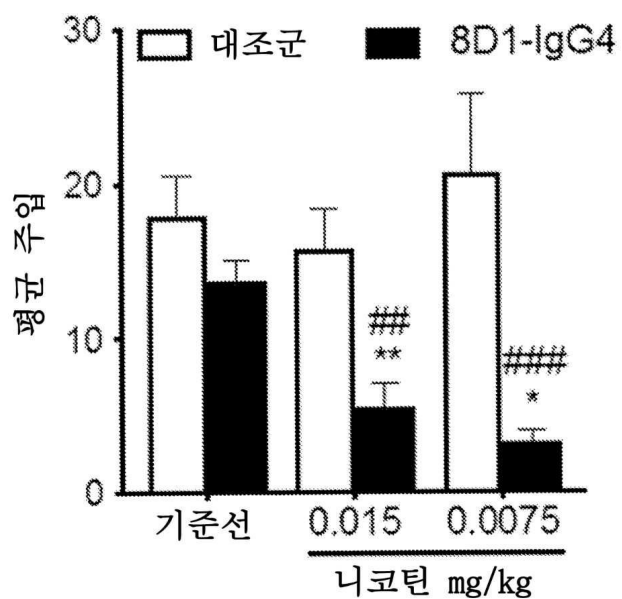
도면4a



도면4b

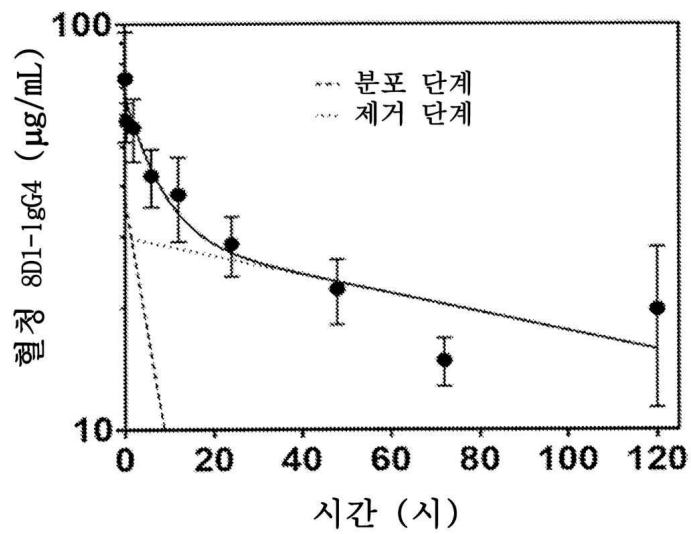


도면5

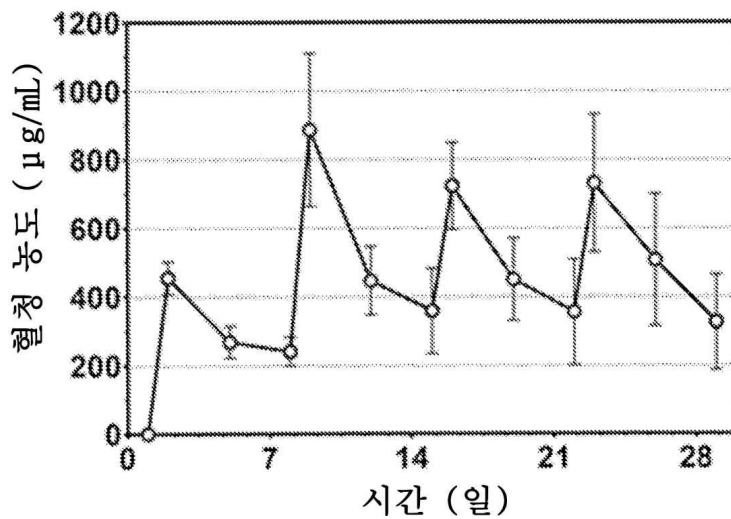


#vs 기준선 , *vs 대조군

도면6



도면7



서열 목록

- <110> ANTIDOTE THERAPEUTICS, INC.
HENNEPIN HEALTHCARE RESEARCH INSTITUTE
BLINK BIOMEDICAL
- <120> NOVEL NICOTINE-BINDING ANTIBODIES
- <130> PI20-5119
- <140> PCT/US2018/046621
- <141> 2018-08-14
- <150> 62/545,696
- <151> 2017-08-15
- <160> 40
- <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 1
 Gln Val Arg Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Ser
 20 25 30
 Asn Trp Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Val Gly Glu Ile His Ile Arg Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Asn Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Lys Ser Asn Asn Gln Val Ser
 65 70 75 80

 Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Ser Gln Glu Val Gly Gly Pro Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 2

<211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 2
 Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Ala Thr Tyr
 20 25 30
 Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Asn Val
 35 40 45
 Ile Tyr Lys Tyr Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80
 Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn
 85 90 95
 Asn Ile Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110
 Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125
 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 3

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ile Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Lys Asn

20 25 30

Asn Glu Trp Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Leu Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Val Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Glu Thr Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Val Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Leu Ser Pro Phe Val Gly Ala Ala Trp Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195	200	205	
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys			
210	215	220	
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
225	230	235	240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
	245	250	255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
	260	265	270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
275	280	285	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
290	295	300	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
305	310	315	320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
	325	330	335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
	340	345	350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
355	360	365	
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
370	375	380	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
385	390	395	400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
	405	410	415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
	420	425	430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
435	440	445	

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 4

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Arg

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ile Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Tyr Ser Pro

85 90 95

Pro Ala Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 5

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Thr Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Val Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Val Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn His Leu

65 70 75 80

Ser Leu Arg Met Thr Ser Ala Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Phe Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Leu Thr Pro Ile Asp Arg Phe Ser Ala Asp Tyr Tyr Val

100 105 110

Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Ala Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

 225 230 235 240
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

 370 375 380
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 6

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Arg Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Thr Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln His Tyr Ser Tyr Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

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

180 185 190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

195 200 205
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 7

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

Gln Leu Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Gly Leu His Tyr Ser Trp Ser Ala Leu Gly Gly Tyr Tyr Phe

100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 195 200 205
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 225 230 235 240
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 245 250 255
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 260 265 270
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 275 280 285
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 290 295 300

 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 305 310 315 320
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 325 330 335
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 340 345 350
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 355 360 365
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

 370 375 380
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 405 410 415
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 420 425 430
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 8

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Arg
 20 25 30
 Asp Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Pro Arg Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

180 185 190
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 9

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ser Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Ala Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Phe Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95
 Cys Ala Arg Val Gly Thr Ser Ala Met Ser Arg Ala Phe Asp Met Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 10

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Lys Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

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

180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 11

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Arg

20 25 30
Asn Asp Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Asp Leu Glu

35 40 45
Trp Ile Gly Thr Ile Ser Phe Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Phe Asn Asn His Phe

65 70 75 80
Ser Leu Arg Leu Asp Ala Val Ala Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Arg Leu Ser Pro Phe Val Gly Ala Ala Trp Trp Phe Asp Pro

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

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 12

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Gly Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Ala Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 180 185 190
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 13
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 13
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asn Asn
 20 25 30
 Ile Asp Tyr Trp Val Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Asn Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Asn Leu Asn Ser Met Ser Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Ile Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 14

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

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

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

 180 185 190
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 15

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Asn
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asn Tyr Arg Gly Ser Thr Phe Tyr Ser Pro Ser

50 55 60
 Leu Asn Ser Arg Val Thr Thr Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Met Tyr Phe

 85 90 95
 Cys Thr Arg Leu His Gly Arg Tyr Arg Gly Val Gly Arg Leu Ala Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 16

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

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

1 5 10 15

Asp Ile Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 17

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ala Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Thr Arg
20 25 30

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

Gly Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu His Asn Leu Tyr Thr Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 19

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ala Ser Ile Arg Ser Asn			
	20	25	30
Thr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu			
	35	40	45
Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Arg Gly Asp Ala His Tyr Ser Pro Ser			
	50	55	60
Leu Lys Ser Pro Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Glu Phe			
65	70	75	80
Ser Leu Lys Ala Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
	85	90	95
Cys Val Ser Leu Ala Tyr Ser Phe Ser Trp Asn Thr Tyr Tyr Phe Tyr			
	100	105	110
Gly Met Asp Val Trp Gly His Gly Ile Thr Val Thr Val Ser Ser Ala			
	115	120	125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser			
	130	135	140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe			
145	150	155	160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly			
	165	170	175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu			
	180	185	190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr			
	195	200	205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys			
210	215	220	
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
225	230	235	240
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
	245	250	255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 275 280 285
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 325 330 335
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 355 360 365
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 20

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Gly Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Val Phe Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ala Asp Arg Phe Arg
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Leu Tyr Gly His Ser Pro
 85 90 95
 Ala Arg Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Thr Lys Arg Thr
 100 105 110
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 180 185 190
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 21
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 21

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ser Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Ala Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Phe Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Thr Ser Ala Met Ser Arg Ala Phe Asp Met Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 22

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Lys Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 23

<211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 23
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Thr Thr Ser
 20 25 30
 Pro Asp Trp Trp Ala Trp Leu Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Val Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Val Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn His Leu
 65 70 75 80
 Ser Leu Arg Met Thr Ser Ala Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Phe Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Leu Thr Pro Ile Asp Arg Phe Ser Ala Asp Tyr Tyr Val
 100 105 110
 Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Ala Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 130 135 140
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
 195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240

 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 325 330 335
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Gly Lys

 450

<210> 24
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 24
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 25

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Ile Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Lys Asn

20

25

30

Asn Glu Trp Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35

40

45

Trp Ile Gly Ser Leu Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Val Tyr Asn Pro Ser

50

55

60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Glu Thr Gln Phe

65

70

75

80

Ser Leu Lys Val Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85

90

95

Cys Ala Arg Leu Ser Pro Phe Val Gly Ala Ala Trp Trp Phe Asp Pro

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115

120

125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130

135

140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145

150

155

160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165

170

175

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

180

185

190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys

450

<210> 26

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Arg

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ile Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Tyr Ser Pro

85 90 95

Pro Ala Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165 170 175

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

180 185 190
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 27
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 27
 Gln Val Arg Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Ser
 20 25 30
 Asn Trp Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Val Gly Glu Ile His Ile Arg Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Asn Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Lys Ser Asn Asn Gln Val Ser
 65 70 75 80
 Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Ser Gln Glu Val Gly Gly Pro Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440
 <210> 28
 <211> 216

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 28
 Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Ala Thr Tyr
 20 25 30
 Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Asn Val
 35 40 45

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

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

165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 29

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

Gln Leu Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Gly Leu His Tyr Ser Trp Ser Ala Leu Gly Gly Tyr Tyr Phe

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450 455
<210> 30
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 30

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Arg
20 25 30
Asp Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Pro Arg Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

180 185 190
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 31

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Arg
 20 25 30

Asn Asp Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Asp Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Thr Ile Ser Phe Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Phe Asn Asn His Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Asp Ala Val Ala Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
 Cys Ala Arg Leu Ser Pro Phe Val Gly Ala Ala Trp Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370				375				380							
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
385				390				395				400			
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp
				405				410				415			
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
420				425				430							
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu
435				440				445							

Gly Lys

450

<210> 32

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Gly Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Ala Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 33

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asn Asn

20 25 30
Ile Asp Tyr Trp Val Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Asn Asn Gln Phe

65 70 75 80
Ser Leu Asn Leu Asn Ser Met Ser Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

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

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

355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450
<210> 34
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 34

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Leu Tyr Arg Arg Ser Pro
85 90 95
Pro Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 180 185 190
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 35
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 35
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Asn
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Asn Tyr Arg Gly Ser Thr Phe Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Asn Ser Arg Val Thr Thr Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Phe Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Met Tyr Phe

85 90 95

Cys Thr Arg Leu His Gly Arg Tyr Arg Gly Val Gly Arg Leu Ala Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys

195 200 205

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

210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser

325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Gly Lys

450

<210> 36

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Ile Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65						70						75						80
Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Ser	Val			
					85						90						95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Thr	Val	Ala	Ala			
					100						105						110	

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

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 37

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Thr Arg
20 25 30

Asn Tyr Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Ala Ser Val Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Phe Tyr Asp Pro Ser

50 55 60
 Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Pro Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Arg Val Ser Ser Val Asp Ala Gly Asp Met Gly Val Tyr Tyr

 85 90 95
 Cys Val Arg Leu Asp Gly Gly Tyr Asn Asn Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 130 135 140
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160

 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
 195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 325 330 335
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys

450

<210> 38

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 39

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ala Ser Ile Arg Ser Asn
20 25 30

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

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450

<210> 40

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu

35

40

45

Val Phe Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ala Asp Arg Phe Arg

50

55

60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu

65

70

75

80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Leu Tyr Gly His Ser Pro

85

90

95

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

100

105

110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115

120

125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

130

135

140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145

150

155

160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165

170

175

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

180

185

190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

195

200

205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215