



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0042601
 (43) 공개일자 2013년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7005794
 (22) 출원일자(국제) 2011년09월01일
 심사청구일자 2013년03월06일
 (85) 번역문제출일자 2013년03월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/050131
 (87) 국제공개번호 WO 2012/033696
 국제공개일자 2012년03월15일
 (30) 우선권주장
 61/380,432 2010년09월07일 미국(US)

(71) 출원인
임클론 엘엘씨
 미국 뉴욕 (우편번호: 10016) 뉴욕 이스트 29쓰
 스트리트 450
 (72) 발명자
파이토우스키, 브로니슬로
 미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
페르사우드, 크리쉬나다트
 미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
자예크, 나탈리
 미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
 (74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 항-V E G F R - 3 항체 조성물

(57) 요약

본 발명은 항-VEGFR-3 모노클로날 항체, 상기 항체를 포함하는 제약 조성물 및 질환 치료에서의 상기 항체의 용도를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

서열 2의 LCDR1, 서열 2의 LCDR2, 서열 3의 LCDR3, 서열 6의 HCDR1, 서열 7의 HCDR2 및 서열 8의 HCDR3을 포함하는 인간 VEGFR-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열 5의 경쇄 가변 영역 및 서열 10의 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 서열 15의 경쇄 및 서열 16의 중쇄를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 4

제3항에 있어서, 2개의 서열 15의 경쇄 및 2개의 서열 16의 중쇄를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 인간 VEGFR-3의 Pro-219를 Leu로 단일 돌연변이시킴으로써 항체의 인간 VEGFR-3에의 결합이 적어도 90% 감소되고;

b) 인간 VEGFR-3의 Val-175를 Ala로 단일 돌연변이시킴으로써 항체의 인간 VEGFR-3에의 결합이 적어도 50% 감소되는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 VEGFR-3의 Leu-221을 Val로 단일 돌연변이시킴으로써 항체의 인간 VEGFR-3에의 결합이 적어도 50% 감소되는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 20의 돌연변이 마우스 VEGFR-3 및 서열 21의 돌연변이 마우스 VEGFR-3에도 또한 결합하고, 서열 20의 돌연변이 마우스 VEGFR-3에의 결합이 야생형 마우스 VEGFR-3 (서열 19)에의 결합에 비해 50배 초과로 증가되고, 서열 21의 돌연변이 마우스 VEGFR-3에의 결합이 야생형 마우스 VEGFR-3에의 결합에 비해 10배 초과로 증가되는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 비아코어(BIACORE)® 2000 바이오센서 상에서 20°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의하여 측정시 인간 VEGFR-3에 대하여 1×10^{-9} M 내지 5.6×10^{-11} M의 K_d 를 갖는 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 VEGF-C_{ΔNΔC} (서열 22)의 인간 VEGFR-3에의 결합을 2 nM 내지 1.3 nM의 IC₅₀으로 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF-C_{ΔNΔC} 자극된 분열촉진 반응을 10 nM 내지 5 nM의 IC₅₀으로 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 임의로 적어도 1종의 다른 치료 성분을 함유하는 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 난소암, 인간 적백혈병, 두경부암, 유방암, 신세포 암종, 췌장암, 폐암, 결장암 및 림프절 전이의 치료에 사용하기 위한 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위해, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴 및 도세탁셀 중에서 선택된 추가 항암제와 조합된 항체 또는 그의 항원 결합 부위.

명세서**기술 분야**

[0001]

본 발명은 혈관 내피 성장 인자 수용체-3 (VEGFR-3)에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것으로, 특히 본원에서 는 항-VEGFR-3 항체의 아미노산 및 핵산 서열, 제약 조성물, 및 VEGFR-3에 의해 매개된 의학적 상태를 치료하는 방법에 있어서 상기 항체의 용도가 제공된다.

배경 기술

[0002]

내피 세포-특이적 성장 인자 및 수용체는 주로 내피 세포 성장, 분화, 및 특정 세포 기능의 자극을 담당하는 것으로 생각된다. 성장 인자 중 하나의 광범위 연구된 계통은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 포함한다.

[0003]

VEGFR-3은 정상 성인 조직에서의 발현이 주로 림프관 내피에 국한되는 유일한 수용체 티로신 키나제 (RTK)이다. 초기 VEGF-C 및 VEGF-D는 VEGFR-3에 특이적으로 결합한다. 이들 단백질의 N- 및 C-말단 영역의 단백질분해성 절단은 성숙 VEGF-C_{ΔNΔC} 및 VEGF-D_{ΔNΔC}를 유리시키는데, 이에 따라 VEGFR-3에 대한 증가된 친화도를 획득하게 된다. 이들 리간드는 VEGFR-3 신호전달을 활성화하며, 림프관신생(즉, 기존 림프관으로부터 새로운 림프관의 형성)을 개시한다.

[0004]

VEGFR-3에 대한 리간드의 발현 패턴은 정상적인 맥관계의 발전과 유지뿐만 아니라 종양 혈관신생 및 림프관신생에도 이들이 관여함을 시사해준다. 더욱이, VEGFR-3 발현이 종양내 모세혈관 상에서 검출되었다. 따라서 VEGF-C 및/또는 VEGF-D의 VEGFR-3에의 결합을 억제하는 모노클로날 항체 (mAb)는 종양 혈관신생을 억제할 가능성을 지닌다.

[0005]

또한, VEGFR-3 활성의 차단은 VEGF-C-증진된 종양 림프관신생을 억제하는 것으로 나타났다. 여러 유형의 암에서, 전이의 1차 부위는 림프절이고, 따라서 VEGFR-3의 차단은 종양 전이 억제 가능성이 있다.

[0006]

문헌 [Persaud, et al., J. Cell Science 117:2745-56 (2004)]에서는 인간 항-VEGFR-3 모노클로날 항체의 특정 성질을 기술하고 있지만, 어느 그러한 항체의 서열이나 그러한 항체가 결합할 수 있는 에피토프에 대해서는 개시하고 있지 않다. 따라서 VEGFR-3 내 신규 에피토프와 결합하고, 리간드 결합과 수용체 활성화를 차단할 수 있는 고-친화도 항-VEGFR-3 항체에 대한 필요성이 상존한다. 또한 다양한 종양 유형에 대하여 현저한 부정적 부작용 없이 항-종양 효능을 입증해 보일 수 있는 항-VEGFR-3 항체에 대한 필요성도 상존한다.

발명의 내용

- [0007] 본 발명은 인간 VEGFR-3에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공하며, 여기에서:
- [0008] a) 인간 VEGFR-3의 Pro-219을 Leu로 단일 돌연변이시킴으로써 상기 항체의 인간 VEGFR-3에의 결합이 적어도 90% 감소되고;
- [0009] b) 인간 VEGFR-3의 Val-175를 Ala로 단일 돌연변이시킴으로써 상기 항체의 인간 VEGFR-3에의 결합이 적어도 50% 감소된다.
- [0010] 바람직하게는, 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 인간 또는 돌연변이 VEGFR-3 간 결합의 수준은 인간 또는 돌연변이 VEGFR-3의 가용성 세포외 도메인을 알칼리성 포스파타제와의 융합 단백질로서 발현시킨 다음, 알칼리성 포스파타제 화학발광 검정을 이용하여 항체에 결합할 수 있는 각각의 융합 단백질의 양을 측정함으로써 검정된다.
- [0011] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0012] 또한, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하고, 임의로는 적어도 1종의 다른 치료 성분을 함유하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0013] 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.
- [0014] 본 발명은 추가로, 난소암, 인간 적백혈병, 두경부암, 유방암, 신세포 암종, 혀암, 폐암, 결장암 및 림프절 전이의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.
- [0015] 본 발명은 또한, 치료를 요하는 포유동물에 유효량의 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 난소암, 인간 적백혈병, 두경부암, 유방암, 신세포 암종, 혀암, 폐암, 결장암 및 림프절 전이로 이루어진 군 중에서 선택된 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 추가로, 난소암, 인간 적백혈병, 두경부암, 유방암, 신세포 암종, 혀암, 폐암, 결장암 및 림프절 전이로 이루어진 군 중에서 선택된 암의 치료용 의약의 제조에 있어서 항체 또는 그의 항원 결합 부위의 용도를 제공한다.
- [0017] 본 발명은 또한, 요법에서의 동시, 단독 또는 순차적 사용을 위해, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴 및 도세탁셀 중에서 선택된 추가 항암제와 조합되는 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.
- [0018] 본 발명은 추가로, 치료를 요하는 환자에 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위와, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴 및 도세탁셀 중에서 선택된 추가 항암제의 치료 유효 조합을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 난소암, 인간 적백혈병, 두경부암, 유방암, 신세포 암종, 혀암, 폐암, 결장암 및 림프절 전이로 이루어진 군 중에서 선택된 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 항체는 포유동물 VEGFR-3의 제2 이谬노글로불린 (Ig)-유사 도메인에 결합한다. 인간 VEGFR-3의 제2 Ig-유사 도메인은 전장 수용체의 잔기 138 내지 226에 해당한다. 문헌 [Pajusola, et. al., Cancer Res. 52:5738-5743 (1992)] 참조.
- [0020] 용어 "포유동물/인간/마우스 VEGFR-3의 제2 Ig-유사 도메인" (및 그의 변형어)는 도메인의 자연 발생 형태 (예를 들어, 정상 조건하에서 도메인을 발현하는 세포로부터 정제된 것), 및 재조합적 이형(異形), 예를 들어, 자연 발생 또는 합성 점 돌연변이체 또는 그의 말단절단 이형에 의해 코딩된 것을 포함시키고자 한다.
- [0021] 본 발명의 항체는 P219는 에피토프의 우성 구성요소이고, V175는 에피토프의 부착적 구성요소이며, L221은 에피토프의 미량 성분인 인간 VEGFR-3의 제2 Ig-유사 도메인 중의 에피토프에 결합한다. (이들 잔기의 번호매김은 문헌 [Pajusola, et. al., 상기 참조], 및 EMBL 데이터베이스, 등록 번호 X 68203에 보고된 바와 같이 전장 인간 VEGFR-3와 일치한다.) 이러한 발견은 부분적으로는, 인간 VEGFR-3에 돌연변이 V175A 또는 P219L 또는 L221V (즉, 오르토로그성(orthologous) 뮤런 VEGFR-3 잔기 치환)를 포함하는 것이 본 발명 항체의 돌연변이 인간 VEGFR-3에의 결합을 전폐시키거나 또는 현저히 감소시킨다는 관찰에 기초한다.
- [0022] 더욱이, 인간 VEGFR-3 (여기에서 P219는 에피토프의 우성 구성요소이고, V175는 에피토프의 부착적 구성요소이며, L221은 에피토프의 미량 성분이다) 중의 에피토프에 결합하는 본 발명의 항체는 리간드 VEGF-C의 VEGFR-3에의 결합을 차단할 수 있고, 이에 따라 수용체의 활성을 중화시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 인간 VEGF-C의 수용체에의 결합을 차단할 수 있는, 인간 VEGFR-3에 대한 신규 중화 항체의 생성을 허용하는 인간 VEGFR-3 상의

신규한 중화 에피토프를 제공한다. 따라서 본 발명은 P219는 에피토프의 우성 구성요소이고, V175는 에피토프의 부차적 구성요소이며, L221은 에피토프의 미량 성분인 인간 VEGFR-3의 에피토프를 제공한다.

[0023] 본 발명은 또한 아미노산 잔기 P219 및 V175를 포함하는 인간 VEGFR-3의 에피토프에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다. 바람직하게는 본 발명은 또한, 아미노산 P219, V175 및 L221을 포함하는 인간 VEGFR-3의 에피토프에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다. 그러한 에피토프는 본 발명의 항체 (예를 들어, 항체 1)에 의해 결합되고, 따라서 본 발명은 또한, 서열 15의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄와 서열 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는 항체와 동일한 인간 VEGFR-3의 에피토프에 반응하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다. 본 발명의 특정 항체 (예를 들어, 항체 1)와 동일한 인간 VEGFR-3의 에피토프에 반응하는 항체는 인간 VEGFR-3에의 결합에 대하여 경쟁할 것이고, 따라서 본 발명은 또한 인간 VEGFR-3에의 결합에 대해 서열 15의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄와 서열 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는 항체와 경쟁하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.

[0024] 바람직하게는, 본 발명의 항체는 또한 서열 20에 나타낸 서열을 갖는 돌연변이 마우스 VEGFR-3 (돌연변이 L219P를 포함한다) 및 서열 21에 나타낸 서열을 갖는 돌연변이 마우스 VEGFR-3 (돌연변이 A175V를 포함한다)에도 결합하고, 여기에서 서열 20에 나타낸 서열을 갖는 돌연변이 마우스 VEGFR-3에의 결합은 야생형 마우스 VEGFR-3 (서열 19)에의 결합과 비교하여 50배 초과로 증가되고, 서열 21에 나타낸 서열을 갖는 돌연변이 마우스 VEGFR-3에의 결합은 야생형 마우스 VEGFR-3에의 결합과 비교하여 10배 초과로 증가된다.

[0025] 바람직하게는 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 야생형 마우스 또는 돌연변이 마우스 VEGFR-3 간의 결합의 수준은 야생형 마우스 또는 돌연변이 마우스 VEGFR-3의 가용성 세포외 도메인을 알칼리성 포스파타제와의 융합 단백질로서 발현시킨 다음, 알칼리성 포스파타제 화학발광 검정을 이용하여 항체에 결합할 수 있는 각 융합 단백질의 양을 측정함으로써 결정된다.

[0026] 바람직하게는, 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 부위는 인간 VEGFR-3에 높은 친화도를 보인다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원 결합 부위는 비아코어(BIACORE)® 2000 바이오센서 상에서 20°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정시 인간 VEGFR-3에 대하여 1×10^{-9} M 내지 5.6×10^{-11} M의 K_d 를 갖는다. 더욱 바람직하게는 항체 또는 그의 항원 결합 부위는 비아코어® 2000 바이오센서 상에서 20°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정시 인간 VEGFR-3에 대하여 1×10^{-10} M 내지 5.6×10^{-11} M의 K_d 를 갖는다.

[0027] 바람직하게는, 본 발명은 인간 VEGFR-3에의 인간 VEGF-C_{ΔNΔC}의 결합을 2 nM 내지 1.3 nM의 IC₅₀으로 억제하는 항-VEGFR-3 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.

[0028] 바람직하게는, 본 발명은 VEGF-C_{ΔNΔC} 자극된 분열촉진 반응(mitogenic response)을 10 nM 내지 5 nM의 IC₅₀으로 억제하는 항-VEGFR-3 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다. 더욱 바람직하게는, 항체 또는 그의 항원 결합 부위는 실시예 5에 기재된 바의 검정에서 VEGF-C_{ΔNΔC} 자극된 분열촉진 반응을 8 nM 내지 5 nM, 가장 바람직하게는 6 nM 내지 5 nM의 IC₅₀으로 억제한다.

[0029] 바람직하게는, 본 발명은 인간 VEGFR-3에 결합하고, 경쇄 가변 영역(LCVR)과 중쇄 가변 영역 (HCVR)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공하며, 여기에서 LCVR은 상보성 결정 영역 (CDR)인 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하고, HCVR은 CDR인 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하며, 여기에서 LCDR1은 서열 1의 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 2의 폴리펩티드를 포함하며, LCDR3은 서열 3의 폴리펩티드를 포함하며, HCDR1은 서열 6의 폴리펩티드를 포함하며, HCDR2는 서열 7의 폴리펩티드를 포함하며, HCDR3은 서열 8의 폴리펩티드를 포함한다.

[0030] 더욱 바람직하게는, 본 발명은 인간 VEGFR-3에 결합하고, 서열 5의 LCVR 폴리펩티드와 서열 10의 HCVR 폴리펩티드를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.

[0031] 더욱 바람직하게는, 본 발명은 인간 VEGFR-3에 결합하고, 서열 15의 폴리펩티드를 포함하는 경쇄와 서열 16의 폴리펩티드를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.

[0032] 한층 더 바람직하게는, 본 발명은 인간 VEGFR-3에 결합하고, 서열 15의 폴리펩티드를 포함하는 두 개의 경쇄와 서열 16의 폴리펩티드를 포함하는 두 개의 중쇄를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.

- [0033] 바람직하게는, 본 발명은 인간 VEGFR-3에의 결합에 대하여 본 발명의 항체와 경쟁하는 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.
- [0034] 바람직하게는, 본 발명은 인간 항체인 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.
- [0035] 바람직하게는, 본 발명은 인간-조작 항체인 항체 또는 그의 항원 결합 부위를 제공한다.
- [0036] 정의
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 완전 인간 항체 또는 인간-조작 항체일 수 있는 모노클로날 항체, 및 제2 Ig-유사 도메인에의 인간 VEGFR-3의 결합능을 보유하는 그의 소화 단편, 특정 부분 및 변이체 (항체 모방체, 즉 단일쇄 항체 및 그의 단편을 포함한 항체 또는 그의 특정 단편 또는 일부의 구조 및/또는 기능을 모방하는 항체의 일부를 포함한다)를 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 발명에 의해 포함되는 인간 VEGFR-3의 제2 Ig-유사 도메인에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 단편은 Fab 단편 (예를 들어, 파파인 소화에 의한 것), Facb 단편 (예를 들어, 플라스민 소화에 의한 것), F(ab')₂ 단편 (예를 들어, 펩신 소화에 의한 것) 및 분자생물학 기술에 의해 생성된 디슬피드-안정화 가변 단편 (dsFv) 또는 단일쇄 가변 단편 (scFv)을 포함한다. 항체 단편은 또한 예를 들어, 인간 VEGFR-3의 제2 Ig-유사 도메인에의 결합능을 보유하는 도메인-결실 항체, 다이아바디 및 트리아바디를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0038] 항체는 디슬피드 결합에 의해 상호연결된 4개의 폴리펩티드 쇄, 즉 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 이谬노글로불린 분자를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 HCVR로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역을 포함하여 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 함유한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 LCVR로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역을 포함하여 이루어진다. 임의의 척추동물 종으로부터의 항체의 경쇄는 그들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파(κ) 및 람다(λ)로 명명된 두 명백하게 다른 유형 중 하나에 할당될 수 있다. 본원에서 사용되는 표현 LCVR은 카파형 경쇄로부터의 가변 영역 ($V\kappa$) 및 람다형 경쇄로부터의 가변 영역 ($V\lambda$) 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 CL을 포함하여 이루어진다. HCVR 및 LCVR 영역은, 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 더 많이 보존되어 있는 영역에 산재하는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 서열 초가변성의 영역을 포함한다. 각각의 HCVR 및 LCVR은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단쪽으로 다음과 같은 순서로 배열되어 있는 3개의 CDR과 4개의 FR로 구성되어 있다: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. 본 발명의 목적상, LCVR CDR은 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3으로 약칭되고, HCVR CDR은 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3으로 약칭된다.
- [0039] 그들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체는 상이한 클래스에 할당될 수 있다. 5가지 주요 클래스의 무손상(intact) 항체가 존재한다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM. 이들 중 몇몇은 서브클래스(이소형), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 좀더 세분될 수 있다. 항체의 상이한 클래스에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파 (α), 델타 (Δ), 엡실론 (ϵ), 감마 (γ), 및 뮤 (μ)로 호칭된다. 이谬노글로불린의 상이한 클래스의 서브유닛 구조 및 3차원 입체배치는 잘 알려져 있다. 본 발명은 전술한 클래스 또는 서브클래스(이소형)중 어느 것으로 구분되는 항체를 포함한다.
- [0040] 본원에서 사용되는 바와 같이, "모노클로날 항체"란 실질적으로 균질한 항체의 개체군으로부터 수득된 항체를 말하며, 예를 들어, 그 개체군을 구성하는 개개 항체는 가능한 자연발생 돌연변이 또는 존재할 수 있는 경미한(minor) 변역-후 변이를 제외하고는 실질적으로 동일하다. 모노클로날 항체는 고-특이성이며, 즉 본원에서 교시하는 바와 같이 포유동물 VEGFR-3의 제2 Ig-유사 도메인에 내포되어있는 단일 항원부위(결정기 또는 에피토프로도 알려져 있음)에 대하여 지정된다. 또한, 전형적으로 상이한 결정기에 대한 상이한 항체를 포함하는 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제와는 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대하여 지정된다. 수식 어구 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 균질한 개체군으로부터 수득됨에 따라 항체의 형질을 표시하는 것이며, 어느 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0041] 본원에서 사용되는 바와 같이, "인간 항체"란 인간 배선 이谬노글로불린 서열 (문헌 [Kabat, et al., (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]에 기재된 바와 같은)에 상응하는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 말한다. 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 또 다른 포유동물 종의 배선으로부터 유래한 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 그라프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다.
- [0042] 본원에 개시된 바의 항체 1의 아미노산 서열에 대한 변형은 특히 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성의 향상과 관련하여 본 발명의 범위내에 포함된다. 이러한 문맥에서, 본원에서 사용되는 용어 "인간-조작 항

체"란 항체 1과 유사한 기능적 특성 (예를 들어, P219 및 V175를 포함하는 에피토프에서 인간 VEGFR-3에의 결합능)을 가지고, 항체 1에서 유래하는 실질적 인간 또는 완전 인간 환경(human surrounding) CDR인 프레임워크 영역을 가지는 부가적인 항체를 말한다. 본 발명의 문맥에서 실질적 인간 프레임워크는 항체 1의 프레임워크 영역과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 것들이다. 바람직하게는, 그러한 실질적 인간 프레임워크는 항체 1의 프레임워크 영역과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 99% 서열 동일성을 갖는다. 인간 배선 서열은 WO 2007/044411에 기재되어 있다. 예를 들어, 배선 경쇄 프레임워크는 A11, A17, A18, A19, A20, A27, A30, LI, L1I, L12, L2, L5, L15, L6, L8, 012, 02 및 08로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있고, 배선 중쇄 프레임워크 영역은 VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-20, VH3-72, VHI-46, VH3-9, VH3-66, VH3-74, VH4-31, VHI-18, VHI-69, VH3-11, VH3-15, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-48, VH4-39, VH4-59 및 VH5-5I로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.

[0043] 항체 1에서 유래하는 인간-조작 항체는 항체 1의 서열내 잔기로부터의 결실, 및/또는 그 잔기 중으로의 삽입 및/또는 그 잔기의 치환을 포함할 수 있다. 그러나, 최종 구축물은 항체 1의 목적하는 기능적 특징 (예를 들어, P219 및 V175를 포함하는 에피토프에서 인간 VEGFR-3에의 결합능)을 보유하여야 한다.

[0044] 항체 1과 유사한 기능적 특성을 갖는 인간-조작 항체는 몇몇 상이한 접근법을 이용하여 생성될 수 있는데, 각각의 접근법은 부가적인 항체를 조제하기 위한 주형 또는 모 항체로서 항체 1 (즉, 각각 서열 5 및 서열 10에 나타낸 바와 같은 LCVR 및 HCVR 서열을 갖는 항체)을 가지고 개시한다. 첫 번째 방법에서는, 항체 1의 CDR을 항체 1의 프레임워크 영역과 높은 서열 동일성을 갖는 상이한 인간 프레임워크 중으로 그라프팅시킨다. 새로운 프레임워크의 서열 동일성은 항체 1에서의 상응하는 프레임워크와 일반적으로 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 99% 동일할 것이다. 이렇게 그라프팅하게 되면 항체 1에 비하여 결합 친화도의 감소를 가져올 수 있다. 이 경우, 프레임워크는 문헌 [Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 2869 (1991)]에 의해 공개된 특정 기준에 의거하여 특정 위치에서 항체 1의 프레임워크로 복귀돌연변이시킬 수 있다. 복귀 돌연변이가 고려되는 잔기의 동정은 다음과 같이 수행될 수 있다: 아미노산이 하기 카테고리 중 어느 것에 해당할 때, 사용되는 인간 배선 서열 (수용자 프레임워크)의 프레임워크 아미노산은 항체 1의 프레임워크(공여자 프레임워크)로부터의 프레임워크 아미노산으로 치환된다:

[0045] (a) 수용자 프레임워크의 인간 프레임워크 영역 내 아미노산이 그 위치에서 인간 프레임워크에서는 독특한 것인 반면에, 항체 1에서의 상응하는 아미노산은 그 위치에서 인간 프레임워크에 전형적인 경우;

[0046] (b) 아미노산의 위치가 CDR 중 하나에 바로 인접하는 경우; 또는

[0047] (c) 프레임워크 아미노산의 임의의 측쇄 원자가 3차원 이뮤노글로불린 모델에서 CDR 아미노산의 임의의 원자의 약 5 내지 6 옹스트롬 (중심-중심간) 내에 있는 경우.

[0048] 수용자 프레임워크의 인간 프레임워크 영역 내 아미노산 및 항체 1 프레임워크 내 상응하는 아미노산의 각각이 그 위치에서 인간 프레임워크에 독특한 것일 때, 그러한 아미노산은 그 위치에서 인간 프레임워크에 전형적인 아미노산으로 치환될 수 있다. 이를 복귀 돌연변이 기준은 항체 1의 활성을 회복할 수 있게 해준다.

[0049] 두 번째 접근법에서, 항체 1의 기능적 특성 (예를 들어, P219 및 V175를 포함하는 에피토프에서 인간 VEGFR-3에의 결합능)을 보유하는 항체 1에서 유래하는 인간-조작 항체는 항체 1의 프레임워크 영역은 유지하면서 항체 1의 CDR을 (무작위로 또는 아미노산 코드의 축퇴성을 피하기 위하여 편향 방식(biased fashion)으로) 돌연변이시킴으로써 생성될 수 있다. 바람직하게는, 항체 1에서 유래하는 인간-조작 항체의 CDR의 아미노산 서열에서의 돌연변이 (결실, 삽입 및/또는 치환)는, 항체 1의 CDR 서열과 비교하여, 인간-조작 항체의 CDR 서열에서 최대 3개 돌연변이, 더욱 바람직하게는 2개 돌연변이 또는 가장 바람직하게는 단일 돌연변이로 한정된다. 1개 초과의 돌연변이가 존재하는 경우, 돌연변이는 다양한 상이한 방식으로 CDR 서열의 전역에서 분포될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이의 전부가 단일 CDR 서열 (예를 들어, LCDR1)에서 발생할 수 있거나, 각각의 돌연변이가 상이한 CDR 서열에서 발생할 수 있거나, 또는 두 개의 돌연변이는 하나의 CDR 서열에서 발견될 수 있고 세 번째 돌연변이는 또 다른 CDR 서열에서 발견될 수도 있다. 이에 따라 인간-조작 항체의 조합 라이브러리가 생성되며, 여기에서 CDR 서열은 항체 1의 프레임워크 영역은 유지하면서 전술한 바와 같이 하나 이상의 위치에서 돌연변이 된다. 라이브러리는 항체 1과 비교시 유사한 또는 향상된 기능적 특성을 갖는 부가적인 변이체에 대해 스크리닝 될 수 있다.

[0050] 항체 1에서 유래하고 (항체 1의 기능적 특성, 예를 들어 P219 및 V175를 포함하는 에피토프에서 인간 VEGFR-3에의 결합능을 보유하는) 인간-조작 항체를 생성하기 위한 추가의 접근법은 전술한 두 접근법을 조합하고, 프레임

워크와 CDR 모두에 변경을 가하는 것이다. 환연하면, 상이한 프레임워크에 항체 1의 CDR 그라프팅 후, CDR에 변경을 가하는 것 외에도 특정 프레임워크 잔기를 복귀-돌연변이시킬 수 있다. 이 방법론의 일반 원리는 문헌 [Wu et al., (1999), *J. Mol. Biol.* 294: 151-162]에 기재되어 있다.

- [0051] 아미노산 변화는 또한 당화 부위의 개수 또는 위치의 변화와 같이 인간-조작 항체의 번역-후 공정을 변경시킬 수 있다.
- [0052] 치환 변이체는 항체 1의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환시켜 생성될 수 있다. 치환성 변이체를 생성하기 위한 하나의 그러한 방법은 파지 디스플레이를 이용하는 친화도 성숙으로 알려져 있다. 수개의 초가변 영역 부위 (예를 들어, 6 내지 7개 부위)를 돌연변이시켜 각 부위에서 모든 가능한 아미노 치환을 생성시킨다. 그렇게 하여 생성된 항체 변이체는 각각의 입자 안에 포장된 M13의 유전자 III 산물과의 융합체로서, 섬유상 파지 입자로부터 일가 방식으로 제시된다. 이어서 파지-디스플레이된 변이체를 본원에 개시된 바와 같이 그들의 생물학적 활성(예를 들어, 결합 친화도)에 대해 스크리닝한다.
- [0053] 본원에 개시된 검정을 이용하여 항체 1에서 유래하는 인간-조작 항체를 스크리닝하여 본원에 개시된 바의 시험 판내 및 생체내 기능을 갖는 그들 항체를 동정할 수 있다.
- [0054] 본 발명의 항체는 단리 항체일 수 있다. 단리 항체는 다른 세포성 물질 및/또는 화학물질을 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0055] 본원에서 사용되는 용어 "에피토프"란 면역 반응을 도출할 수 있고 그러한 반응에 의해 생성된 특정 항체에 결합할 수 있는 항원의 표면상 특정 분자 영역을 말한다. 에피토프는 선형 에피토프일 수 있거나(즉, 전부가 서열의 단일의 짧은 신장을내에 내포된 인접 아미노산 잔기로 이루어진 에피토프) 또는 입체구조 에피토프일 수 있다(즉, 항원의 선형 서열의 이질적 부분에 있지만, 일단 항원이 그의 적당한 2차 및 3차 구조를 취하면, 함께 소집되어 항체-결합 부위를 형성하는 아미노산 잔기로 이루어진 에피토프). 전형적으로, 에피토프는 소수 (예를 들어, 2 내지 5개)의 핵심 아미노산 잔기로 구성되어 있으며, 그들 잔기의 봉괴(예를 들어, 상이한 아미노산 잔기로의 돌연변이에 의해)는 항원과 에피토프간 결합의 현저한 감소 또는 심지어는 완전한 폐지를 초래한다.
- [0056] 본원에 개시된 분자와 "경쟁하는" 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 당해 분자가 결합하는 부위(들)과 동일하거나 또는 중첩되는 부위(들)에서 인간 VEGFR-3에 결합하는 것들이다. 경쟁하는 인간-조작 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 예를 들어, 항체 경쟁 검정을 통해 동정될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 부분 정제된 인간 VEGFR-3의 샘플을 고체 지지체에 결합시킨다. 이어서 본 발명의 항체와 시험 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편을, 표지된 시험 항체 또는 본 발명 항체와 첨가한다. 표지 항체 및 비-표지 항체가 VEGFR-3 상의 독립된 불연속 부위에 결합하면, 표지 항체는 의심되는 경쟁 항체가 존재하든 존재하지 않든 동일한 수준으로 결합할 것이다. 그러나, 상호작용의 부위가 동일하거나 또는 중첩되면, 비-표지 항체는 경쟁할 것이고, 항원에 결합한 표지 항체의 양은 저하될 것이다. 비-표지 항체가 과량으로 존재하는 경우, 표지 항체는 결합하지 않을 것이다. 본 발명의 목적상, 경쟁하는 인간-조작 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 당해 항체의 결합을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 99% 감소시키는 것들이다. 그러한 경쟁 검정을 수행하기 위한 절차의 세부사항은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, pages 567-569, ISBN 0-87969-314-2]에서 찾아볼 수 있다. 그러한 검정은 정제 항체를 사용함으로써 정량적이 되게 할 수 있다. 표준 곡선은 하나의 항체를 그 자체에 대하여 적정함으로써 확립되는데, 즉 표지물과 경쟁자 모두에 대해 동일 항체가 사용된다. 표지된 분자의 플레이트에의 결합을 억제하는 비-표지 경쟁 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 능력이 적정된다. 결과를 플로팅하고, 목적하는 결합 억제도의 달성을 필요한 농도를 비교한다.
- [0057] 인간 VEGFR-3은 두 가지 형태로 존재하는데, 이들은 상이한 길이의 mRNA 전사산물에 의해 생성된다. 좀더 짧은 전사산물에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여, 좀더 긴 전사산물은 C-말단에 65개의 가외의 아미노산 잔기를 함유하는 단백질을 코딩하는데, 좀더 긴 단백질이 조직에서 검출되는 주요 형태이다. 두 변이체는 그들의 N-말단 세포외 도메인에 있어서 동일하다. 용어 "인간 VEGFR-3"이란, 달리 언급하지 않는 한, 선택적(alternate) mRNA 전사산물로부터 유래하는 야생형 인간 VEGFR-3의 변이체(즉, 서열 17 및 서열 18) 둘 모두를 말한다.
- [0058] 항체 1의 LCVR 영역의 핵산 및 상응하는 아미노산 서열은 각각 서열 4 및 5로 명명한다.
- [0059] 항체 1의 HCVR 영역의 핵산 및 상응하는 아미노산 서열은 본원에서 각각 서열 9 및 10으로 명명한다.
- [0060] 항체 1의 경쇄의 핵산 및 상응하는 아미노산 서열은 본원에서 각각 서열 11 및 12로 명명한다. 서열 12의 아미

노산 잔기 1 내지 19는 다양한 포유동물 숙주 세포주로부터 경쇄의 발현 및 추출에 유용하지만 성숙 항체에는 존재하지 않는 분비 서열을 구성한다. 항체 1의 성숙 경쇄의 아미노산 서열은 본원에서 서열 15로 명명한다.

[0061] 항체 1의 중쇄의 핵산 및 상응하는 아미노산 서열은 각각 서열 13 및 14로 명명한다. 경쇄에 대한 서열의 경우에서처럼, 서열 14의 아미노산 잔기 1 내지 19는 다양한 포유동물 숙주 세포주로부터 중쇄의 발현 및 추출에 유용하지만 성숙 항체에는 존재하지 않는 분비 서열을 구성한다. 항체 1의 성숙 중쇄의 아미노산 서열은 본원에서 서열 16으로 명명한다.

[0062] 항체의 특이성은 친화도 및/또는 결합력에 기초하여 측정될 수 있다. 항원의 항체와의 해리에 대한 평형 상수 (K_d)로 표시되는 친화도는 항원 결정기와 항체-결합 부위간의 결합 강도를 측정한다. 결합력은 항체와 그의 항원간 결합의 강도의 척도이다. 결합력은 에피토프와 항체 상의 그의 항원 결합 부위간의 친화도, 및 특정 에피토프의 항원 결합 부위의 개수를 의미하는 항체의 결합가(valence) 모두와 관계가 있다. K_d 값이 작을수록, 항원 결정기와 항체-결합 부위 간의 결합 강도는 더 강해진다.

[0063] 본 발명은 또한, 본 발명 항체 (예를 들어, 항체 1 - 서열 13)의 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명 항체 (예를 들어, 항체 1)의, VH 영역 중 임의의 하나 또는 그의 일부, 또는 VH CDR 중 임의의 하나 (그의 임의 변이체 포함)를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명은 또한, 본 발명 항체 (예를 들어, 항체 1 - 서열 11)의 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명 항체 (예를 들어, 항체 1)의, VL 영역 중 임의의 하나 또는 그의 일부, 또는 VH CDR 중 임의의 하나 (그의 임의 변이체 포함)를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0064] 본 발명은 또한 본원 기재의 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 백터를 포함한다. 예시적인 백터로는 플라스미드, 과지미드, 코스미드, 바이러스 및 과지 핵산 또는 원핵생물 또는 진핵생물 숙주, 예컨대 세포, 예를 들어, 포유동물 세포에서 복제할 수 있는 기타 핵산 분자가 포함된다. 전형적인 발현 백터는 전사 및 번역 종결자, 개시 서열, 및 본 발명의 핵산 분자의 발현 조절에 유용한 프로모터를 함유한다. 백터는 독립성 종결 서열, 진핵생물 및 원핵생물 모두에서 백터의 복제를 허용하는 서열, 즉, 셔틀 백터 및 원핵생물 및 진핵생물 시스템 모두를 위한 선별 마커를 함유하는 유전자 발현 카세트를 또한 함유할 수 있다. 백터는 전형적으로, 항생제, 예컨대 암피실린 또는 네오마이신에 대한 내성의 부여와 같이 형질전환된 숙주의 선별을 위한 표현형 형질을 제공하기 위한 마커를 함유한다.

[0065] 적합한 프로모터는 구성적 프로모터 및 유도성 프로모터를 포함한다. 대표적인 발현 조절서열/프로모터는 *lac* 시스템, *trp* 시스템, *tac* 시스템, *trc* 시스템, 과지 람다의 주 오퍼레이터 및 프로모터 영역, *fd* 코트 단백질의 조절 영역, 효모의 당분해 프로모터, 예를 들어, 3-포스포글리세레이트 키나제에 대한 프로모터, 효모 산 포스 파타제의 프로모터, 예를 들어, *Pho5*, 효모 알파 접합 인자의 프로모터, 인간 시토메갈로바이러스 유래의 프로모터, 메탈로티오닌 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스 프로모터, 라우스 육종 바이러스 프로모터, 폴리헤드린 프로모터, 및 폴리오마, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 및 원숭이 바이러스 유래의 프로모터, 예를 들어, SV40의 초기 및 후기 프로모터를 포함한다.

[0066] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리뉴클레오티드 또는 백터를 함유하는 세포와 같은 비-인간 숙주를 포함한다. "숙주"란 비-인간 다세포 생물 또는 "숙주 세포"를 의미하는데, 이는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 또는 백터가 도입되는 세포 또는 세포의 개체군을 말한다. 본 발명의 숙주 세포는 진핵생물 세포 또는 세포주, 예컨대 식물, 동물, 척추동물, 포유동물, 설치류, 마우스, 영장류, 또는 인간 세포, 또는 세포주일 수 있다. 적합한 진핵생물 세포에는 효모 및 기타 진균, 곤충 세포, 식물 세포, 인간 세포, 및 포유동물 세포를 포함한 동물 세포, 예컨대 하이브리도마주, COS 세포, NS0 세포 및 CHO 세포가 포함된다. "숙주 세포의 개체군"이란 본 발명의 폴리뉴클레오티드 또는 백터가 도입되고 발현될 수 있는 배양 세포의 군을 의미한다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드 또는 백터로부터의 발현을 지지하게 될 임의의 숙주 세포를 의미하는 것으로 의도된다.

[0067] 본 발명의 숙주는 또한 원핵생물일 수 있다. 적합한 원핵생물 숙주로는 예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*), 예컨대 이. 콜라이 SG-936, 이. 콜라이 HB 101, 이. 콜라이 W3110, 이. 콜라이 X1776, 이. 콜라이 X2282, 이. 콜라이 DHI, 및 이. 콜라이 MRC1, 슈도모나스(*Pseudomonas*), 바실루스(*Bacillus*), 예컨대 바실루스 서브틸리스 (*Bacillus subtilis*), 및 스트렙토미세스(*Streptomyces*)가 포함된다.

[0068] 본 발명은 또한, 본 발명의 항체를 코딩하는 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 발현하는 숙주 세포를 배양하고, 배양 배지로부터 항체를 회수하는 단계를 수반하는, 본 발명의 항체를 생산하는 방법을 포함한다.

- [0069] 본 발명의 항체는 인간 의학에서 의약으로서 사용될 수 있으며, 다양한 경로로 투여된다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 항체를 포함하는 제약 조성물은 비경구 투여용이다. 그러한 제약 조성물은 당업계에 의해 공지된 방법 (예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (1995), A. Gennaro et al., Mack Publishing Co.] 참조)에 의해 제조될 수 있으며, 본원 개시의 항체, 및 제약상 허용되는 담체, 화석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 항체의 생물활성에 관하여 용어 "억제하다" 또는 "중화하다"는 본원 실시예 4 또는 5에서 측정되는 인간 VEGFR-3 생물활성을 포함하여(이에 한정되지 않음), 인간 VEGFR-3의 생물활성을 실질적으로 길항, 금지, 방해, 억제, 둔화, 봉괴, 제거, 정지, 감소 또는 역전시키는 능력을 의미한다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치유적 치료를 말하며, 여기에서 목적은 질환 또는 장애에 수반하는 원치않는 생리학적 변화의 예방 또는 감속(감소)이다. 유익한 또는 목적하는 임상적 결과는, 검출성이든 또는 비검출성이든간에, 증상 완화, 질환 또는 장애 정도의 감소, 질환 또는 장애의 안정화(즉, 질환 또는 장애가 악화되지 않는 경우), 질환 또는 장애 진행의 지연 또는 둔화, 질환 또는 장애의 개선 또는 완화, 및 질환 또는 장애의 회복(부분적 또는 완전 회복)을 포함한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우의 예상 생존율과 비교하여 연장하는 생존율을 의미한다. 치료를 요하는 자들은 이미 질환 또는 장애가 있는 자들 및 질환 또는 장애에 걸리기 쉬운 자들을 포함한다.
- [0072] 본 발명의 조성물은 "치료 유효량"의 본 발명 항체를 포함할 수 있다. "치료 유효량"이란, 필요한 투여량에서 및 필요한 기간 동안, 목적하는 치료 결과의 달성을 위한 유효한 양을 말한다. 항체의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별과 체중, 및 개체에서 항체 또는 항체 부분의 목적 반응 도출능과 같은 요인에 따라 변동될 수 있다. 치료 유효량은 또한 치료 유의 효과가 항체 또는 항체 부분의 독성 또는 유해 효과를 상회하는 양이다.
- [0073] 요법은 즉, 이전에 항암 치료를 받은 적이 없는 환자에서 단독으로 또는 다른 치료와 병행하는 초기 치료로서 "1선(first-line)" 치료일 수 있거나; 또는 이전에 한 번의 항암 치료 처방을 받은 적이 있는 환자에서 단독으로 또는 다른 치료와 병행하는 치료로서 "2선" 치료일 수 있거나; 또는 단독으로 또는 다른 치료와 병행하는 "3선", "4선" 치료 등일 수 있다.
- [0074] 요법은 또한 부분적으로는 성공적이었던 선행 치료를 받았지만 특정 치료에는 관용적이지 않은 환자에 부여될 수 있다. 요법은 또한 보조 치료로서, 즉, 현재로는 검출가능한 질환이 없는 환자에서 또는 종양의 외과적 제거 후 환자에서 암의 재발 방지를 위해 부여될 수 있다.
- [0075] 본 발명에 의해 치료되는 암으로는 1차 종양 및 림프계를 통해 전이하는 2차 또는 전이성 종양 (폐, 유방 또는 전립선으로부터 전이하는 종양 포함)이 포함된다.
- [0076] 치료될 수 있는 암으로는 혈관이 분포되지 않았거나 또는 아직은 실질적으로 혈관이 분포되지 않은 종양, 및 혈관이 분포된 종양이 포함된다. 암은 비-고형 종양 (예컨대 백혈병 및 림프종)을 포함하여 이루어질 수 있거나 또는 고형 종양일 수 있다.
- [0077] 본 발명의 항체로 치료되는 암의 유형으로는 난소암, 인간 적백혈병, 두경부암, 유방암, 신세포 암종, 췌장암, 폐암 및 결장암이 포함된다. 또한, 림프관신생의 촉진에 있어서 VEGF-C/VEGFR-3 경로의 역할을 가정하고, 대부분의 암의 유형의 경우, 전이의 1차 부위가 림프절임을 가정하면, VEGF-C/VEGFR-3 경로의 차단은 예를 들어 유방암, 췌장암, 위암 또는 결장직장암으로부터의 림프절 전이를 억제할 것으로 기대된다(Roberts et al., Cancer Res., 66(5), 2650-2657 (2006)).
- [0078] 항체는 단독으로 투여될 수 있거나(단독요법), 또는 1종 이상의 치료 유효제 또는 치료제와 조합하여 투여될 수 있다(조합 요법). 다른 치료 유효제는 항체에 접합될 수 있거나, 동일 조성물 중으로 항체로서 혼입될 수 있거나, 또는 별도의 조성물로서 투여될 수 있다. 다른 치료 유효제 또는 치료제는 항체의 투여 전, 투여 중 및/또는 투여 후에 투여될 수 있다. 다른 치료 유효제는 항체의 치료 효과를 증강시키거나, 또는 항체의 부작용을 감소시키기 위해 투여될 수 있다.
- [0079] 본원 기재의 치료 방법은 영장류, 예컨대 원숭이 및 인간, 말, 소, 고양이, 개, 토끼, 및 설치류, 예컨대 래트와 마우스를 포함한 임의의 적당한 포유동물의 치료에 이용될 수 있다. 일 실시양태에서, 치료되는 포유동물은 인간이다.
- [0080] 하기 실시예를 참조하면, 항체 1은 에피토프의 우성 구성요소로서 P219, 에피토프의 부차적 구성요소로서 V175 및 에피토프의 미량 성분으로서 L221을 포함하는 인간 VEGFR-3 상의 에피토프에 결합함을 알 것이다. 또한, 항

체 2 (뮤린 VEGFR-3에 대하여 생성된 기준 래트(reference rat) 모노클로날 항체)는 잔기 L219 및 V221를 포함하는 뮤린 VEGFR-3 상의 에피토프에 결합함을 알 수 있다. 부가적으로, 실시예는 또한, 항체 1이 인간 VEGFR-3에 대해 높은 친화도 (56 pM)를 띠고, 리간드 VEGF-C의 VEGFR-3에의 결합을 차단할 수 있으며, VEGF-C 자극된 분열촉진 반응을 차단할 수 있으며, 난소암 및 HEL의 생체내 이종이식 모델에서 유효함을 증명해 보인다. 마지막으로, 항체 2가 두경부암, 유방암, 폐암, RCC, 췌장암 및 결장암의 이종이식 모델에서 유효함을 또한 알 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 실시예 1

본 발명의 항체는 당업계에 익히 공지된 각종 적합한 방법을 이용하여 제조 및 정제될 수 있다. 예를 들어 적당한 숙주 세포, 예컨대 HEK 293 EBNA 또는 CHO를 최적의 소정 경쇄:증쇄 백터비를 이용하여 항체를 분비하는 발현 시스템으로 또는 경쇄 (예를 들어, 항체 1에 대한 서열 12)와 증쇄 (예를 들어, 항체 1에 대한 서열 14) 둘 모두를 코딩하는 단일 백터 시스템으로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염시킨다. 항체가 분비된 청정화 (clarified) 배지를 임의의 다양한 통용 기법을 이용하여 정제한다. 예를 들어, 배지를 편리하게는 상용성 완충제, 예컨대 포스페이트-완충 염수 (pH 7.4)로 평형화시킨 단백질 A 또는 G 세파로스 FF 칼럼에 적용시킬 수 있다. 칼럼을 세척하여 비-특이적 결합 성분을 제거한다. 결합된 항체는 예를 들어, pH 구배 (예컨대, 0.1 M 인산나트륨 완충제, pH 6.8 → 0.1 M 시트르산나트륨 완충제, pH 2.5)에 의해 용리시킨다. 항체 분획을 예컨대 SDS-PAGE에 의해 검출한 다음 모은다. 추가 정제는 목적하는 용도에 따라 선택적이다. 항체는 통상의 기술을 이용하여 농축 및/또는 멸균 여과할 수 있다. 가용성 응집체 및 다량체는 크기 배제, 소수성 상호작용, 이온교환, 또는 히드록시아파타이트 크로마토그래피를 포함한 통상의 기술로 효과적으로 제거할 수 있다. 이들 크로마토그래피 단계 후 항체의 순도는 99%를 초과한다. 생성물은 -70°C에서 즉시 동결시키거나 또는 동결건조시킬 수 있다. 항체 1에 대한 CDR 및 가변 영역 아미노산 서열 (카바트(Kabat) 방법을 이용하여 결정)을 아래에 나타내었다.

표 1

증쇄 CDR 아미노산 서열

mAb	LCDR1	LCDR2	LCDR3
항체 1	RASQSISSSFLA (서열 1)	AASTRAT (서열 2)	QQYGRSLS (서열 3)

[0083]

표 2

증쇄 CDR 아미노산 서열

mAb	HCDR1	HCDR2	HCDR3
항체 1	GNSATWN (서열 6)	RTYYRSKWNHDYAESVKS (서열 7)	GDSSSWYAFDY (서열 8)

[0084]

표 3

LCVR, HCVR, 경쇄 및 증쇄 아미노산 서열

mAb	LCVR	HCVR	경쇄 (잔기 1-19에서의 신호 서열)	증쇄 (잔기 1-19에서의 신호 서열)
항체 1	서열 5	서열 10	서열 12	서열 14

[0085]

[0086] 실시예 2

하기 실시예에서는, 항체 1 및 항체 2가 결합하는 VEGFR-3 수용체 상의 에피토프의 규명으로 안내하는 실험이 기술된다.

[0088] VEGF-C_{ΔNΔC} 및 마우스 및 인간 sR3-AP의 생산: 재조합 성숙 인간 VEGF-C_{ΔNΔC}를 문헌 [Pytowski, et al., (2005)

J. Natl. Cancer Inst. 97(1):14-21]에 기재된 바와 같이 생성하였다. 인간 및 마우스 VEGFR-3의 전장 (즉, Ig 도메인 1 내지 7) 가용성 세포외 영역 (sR3)을 인간 알칼리성 포스파타제 (AP)를 코딩하는 cDNA와 융합시켜 융합 단백질 sR3-AP를 생성하였다(Persaud *et al.*, (2004) J. Cell Science 117:2745-56; Pytowski, *et al.*, (2005) J. Natl. Cancer Inst. 97(1):14-21).

[0089] 마우스-인간 키메라 sR3-AP 및 sR3-AP의 부위-지정 돌연변이체의 생산: sR3-AP의 3개의 N-말단 이뮤노글로불린-유사 (Ig) 도메인의 키메라 마우스-인간 및 인간-마우스 구축물을 중첩 PCR 기술 (Ho, *et al.*, (1989), Gene 77:51-59)을 이용하여 제조하여, AP 발현 벡터 (Persaud, *et al.*, 상기 참조; Pytowski, *et al.*, 상기 참조) 내로 클로닝시켰다. sR3-AP 구축물의 부위-지정 돌연변이유발을 제조업자의 지시 (스트라타진(Stratagene))에 따라 퀵체인지(QuikChange) II XL 부위-지정 돌연변이유발 키트를 사용하여 수행하였다. 목적하는 치환의 존재는 ABI 프리즘(Prism) 3100 제네틱 애널라이저(Genetic Analyzer) (어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)) 및 빅다이 터미네이터(BigDye Terminator) v3.1 사이클 시퀀싱 키트(Cycle Sequencing Kit) (어플라이드 바이오시스템즈)를 이용하여 돌연변이된 영역의 전역에서 cDNA의 두 가닥 모두를 서열분석함으로써 증명되었다.

[0090] 가용성 VEGFR-3 단백질의 발현: 야생형 및 돌연변이된 sR3-AP의 세포외 영역을 코딩하는 cDNA를 화학적으로 정의된 무단백질 프리스타일(FreeStyle)TM 293 발현 배지 (인비트로젠(Invitrogen), #12338026)에서 혼탁 배양한 프리스타일TM 293 세포 (인비트로젠, #R79007) 내로 형질감염시켰다. 일부 경우에는, 선택된 sR3-AP를 전술한 바와 같이 항-AP 항체-친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제하거나(Zhu, *et al.*, (1998) Cancer Res. 58:3209-14) 또는 본원 기재의 고정화 mAb 항체 1 및 항체 2를 이용하여 친화성 크로마토그래피로 정제하였다.

[0091] 조건화 배지 (CM)에서 sR3 단백질의 표준화: CM은 그레이트 이스케이프(Great EscAPE)TM SEAP 화학발광 키트 2.0 (클론텍(Clontech), 미국 캘리포니아 마운틴 뷰)을 이용하고, 트로픽스(Tropix) TR7171 발광측정기 (어플라이드 바이오시스템즈, 미국 캘리포니아 포스터 시티)를 이용하여 AP 활성에 대해 검정하였다. CM을 1% 소 혈청 알부민을 함유하는 포스페이트-완충 염수 (PBS) (PBS-BSA)에 그의 AP 활성에 비례하여 희석시킨 다음, 재시험하여 AP 활성 측정 및 웨스턴 블로팅에 의해 표준화를 검증하였다.

[0092] sR3-AP 결합 검정: 100 μ l의 표준화 CM을 VEGF-C_{ΔNΔC} 또는 시험 항체 (200 ng/웰)로 코팅한 96-웰 마이크로리터 플레이트로 옮겼다. 2 hr 인큐베이션 후, 플레이트를 5회 세척하고, 결합된 sR3-AP를 화학발광에 의해 검출하였다.

[0093] 항체 1 및 마우스 VEGFR-3에 대한 기준 래트 모노클로날 항체 ("항체 2"로 명명)의 결합 특이성을 마우스 및 인간 VEGFR-3의 고정화 세포외 부분 (Ig 도메인 1 내지 7)을 사용하여 ELISA에 의해 시험하였다. 항체 1 및 항체 2는 각각 인간 및 마우스 VEGFR-3에 강력하게 용량-의존적 방식으로 결합하였다. 인간 항체인 항체 1은 10 nM 을 초과하는 농도에서 마우스 VEGFR-3과 경미하지만 재현가능한 교차 반응성을 나타내었다. 이와는 대조적으로, 항체 2는 인간 VEGFR-3에의 어떠한 검출가능한 결합도 나타내지 못하였다.

[0094] 항체 1 및 항체 2의 에피토프는 VEGFR-3의 제2 이뮤노글로불린-유사 (Ig) 도메인 내에 완전히 내포되어 있다: VEGF 수용체 패밀리의 모든 3개 멤버의 리간드-결합 부위는 세포외 도메인의 3개의 N-말단 Ig 도메인 내에 내포되어 있다. 항체 1 및 항체 2의 종-특이성을 이용하여 처음 3개의 Ig 도메인 중 어느 것이 이를 항체의 에피토프를 함유하는지 확인하였다. 마우스 및 인간 Ig 도메인 1 내지 3을 코딩하는 DNA 서열을 다양한 조합으로 스와핑하여(swapped) 다음과 같은 VEGFR-3 세포외 도메인 구축물을 형성하였다: i) 야생형 인간; ii) 야생형 마우스; iii) 키메라 1 (인간 Ig1-인간 Ig2-마우스 Ig3); 키메라 2 (인간 Ig1-마우스 Ig2-인간 Ig3); (iv) 키메라 3 (마우스 Ig1-인간 Ig2-마우스 Ig3) 및 (v) 키메라 4 (인간 Ig1-마우스 Ig2-인간 Ig3). 구축물을 알칼리성 포스파타제 (AP)와의 융합 단백질로서 발현시켰다[Persaud, *et al.*, 상기 참조]. 코딩된 단백질을 일시적으로 형질감염된 세포외 조건화 배지 (CM)로부터 단리하여, 동등한 단백질 농도 및 AP 활성으로 표준화하였다. 마우스 및 인간 sR3-AP는 인간 VEGF-C_{ΔNΔC}에 유사한 친화도로 결합하였다. 따라서, 각종 sR3-AP 키메라의 인간 VEGF-C_{ΔNΔC}에의 결합능은 정확한 단백질 접힘이 키메라 수용체에 보존되는지를 결정하기 위한 수단으로서 시험되었다. 항체 1 및 항체 2의 키메라 단백질 1 내지 4에의 결합능은 항체 1 및 항체 2의 에피토프가 각각 인간 및 마우스 VEGFR-3의 제2 Ig 도메인 (Ig2) 내에 완전히 내포되어 있음을 보여주었다. 예를 들어, 항체 1은 키메라 2 또는 키메라 4에 결합하지 않을 것인데, 이를 키메라는 Ig 도메인 2에서 마우스 VEGFR3 서열을 함유하였다.

[0095] 항체 1 및 항체 2의 에피토프를 구성하는 VEGFR-3의 아미노산의 동정: 인간 및 마우스 단백질 간에 상이한 VEGFR-3의 제2 Ig 도메인의 아미노산 서열 내 12개 위치가 동정된다. 이들 위치를 인간 및 마우스 단백질에서의 잔기와 함께 표 4에 나타내었다.

표 4

위치	153	167	175	177	184	192	194	199	214	219	221
인간	A	V	V	W	V	L	S	H	D	P	L
마우스	S	I	A	H	L	R	P	R	N	L	V

[0096]

[0097] 부위-지정 돌연변이유발을 이용하여 인간 및 마우스 서열에서의 종-특이적 아미노산의 각각을 대립종(opposite species)의 상응하는 오르토로그(orthologue)로 개별적으로 변화시켰다; 이어서 각 돌연변이된 단백질을 제1, 제2 및 제3 Ig 도메인을 코딩하는 sR3-AP 단백질에 관련해서 발현시켰다. 에피토프 맵핑은 두 상보적인 접근법에 의해 달성되었다. 첫 번째 접근법에서는, 마우스 또는 인간 오르토로그로의 개별적인 아미노산 치환에 기인하는, 인간-특이적 항체 1 및 마우스-특이적 항체 2의 그들 각각의 인간 및 마우스 sR3-AP에의 결합의 상실이 측정되었다. 두 번째 접근법에서는, 마우스 또는 인간 오르토로그로의 개별적인 아미노산 치환에 의해 매개되는, 대립종의 sR3-AP에 대한 항체 1 및 항체 2의 결합의 획득이 측정되었다. 전술한 돌연변이가 첫 번째 접근법으로는 결합의 상실을 초래하고, 두 번째 접근법으로는 결합의 획득을 초래한다면 해당 잔기는 항체의 에피토프의 일부를 구성하기 위한 강력한 후보로서 고려되었다. 모든 돌연변이 단백질에 대하여, VEGF-C_{ΔNΔC}에의 결합을 병행해서 측정하여 단백질 구조의 중대한 변화에 대하여 검토하였다.

[0098] 결합 실험을 삼중으로 수행하고, 결과를 3회 독립 실험의 평균 및 표준 편차로서 계산하였다. 인간 sR3-AP의 Ig2 도메인에서 검사된 12종의 치환 중에서, 단 하나 (V184L)만이 VEGF-C_{ΔNΔC} 및 항체 1 둘다에의 결합의 완전한 상실을 초래하였다. 이러한 변화는 따라서 인간 sR3-AP의 전체 구조를 붕괴시키는 것으로서 생각되었다. 치환 V175A은 VEGF-C에의 결합 및 항체 1에의 결합 둘다에 대해 대략 50% 상실을 초래하였다. 치환 P219L은 VEGF-C에의 결합에 있어서 대략 75% 상실을 초래하고, 항체 1에의 결합에 대해 거의 완전한 (대략 95%) 상실을 초래하였다. L221에서 V로의 변화는 인간 sR3-AP의 VEGF-C에의 결합에는 영향을 주지 않았지만 항체 1에의 결합은 약 55% 감소시켰다. 나머지의 치환은 VEGF-C 또는 항체 1에의 결합의 실질적인 상실을 초래하지 않았다.

[0099] 마우스 sR3-AP에서 개개의 마우스 → 인간 돌연변이를 인간-특이적 항체 1에의 증가된 결합에 대해 조사하였을 때, 치환 A175V (약 12배) 및 L219P (약 60배)의 경우 야생형 마우스 sR3-AP에의 결합을 상회하는 현저한 증가가 관찰되었다. 다른 치환은 어느 것도 배경을 상회하는 결합의 현저한 증가를 유도하지 않았다.

[0100] 따라서 항체 1에 대한 에피토프를 구성할 아미노산을 고려하기 위한 기준이 설정되었는데, 여기에서 인간 sR3-AP에서 인간 → 마우스 오르토로그 치환은 VEGF-C_{ΔNΔC}에의 결합을 감소시키거나(그러나 전폐시키지는 않음) 또는 결합에 영향을 미치지 않은 채로 항체 1에의 결합을 현저히 감소시키게 될 것이다. 추가로, 항체 1에 대한 에피토프를 구성할 아미노산에 대하여, 마우스 sR3-AP에서 마우스 → 인간 오르토로그 치환은 항체 1에의 현저한 결합을 초래하게 될 것이다. 항체 1의 경우, 이들 기준은 인간 sR3-AP의 V175 및 P219에 의해 충족되었다. V184는 배제되었는데, 그 이유는 인간 sR3-AP에서의 마우스 오르토로그로의 치환이 VEGF-C_{ΔNΔC}에의 결합 및 항체 1에의 결합 둘 모두를 전폐시키는 반면에, 이 위치에서 마우스 sR3-AP에서의 인간 오르토로그로의 상응하는 치환은 항체 1에의 결합을 유도하지는 않았기 때문이다. 인간 sR3-AP에서의 류신 221을 상응하는 뮤린 발린으로 변경시키는 것은 항체 1에의 결합을 55% 감소시켰다. 그러나, 이 위치에서 마우스 sR3-AP에서의 인간 오르토로그로의 상응하는 치환은 항체 1에의 결합을 유도하지 않았다. 따라서 L221은 항체 1의 에피토프에 부차적인 기여는 할 수 있지만, 상기 수립된 모든 기준을 충족시키지는 못하였다.

[0101] 위치 221의 잔기의 역할을 좀더 상세히 연구하기 위하여, 인간 sR3-AP에서의 P219L 및 L221V 돌연변이를 단일 구축물 중으로 조합시켰다. 인간 sR3-AP에의 결합의 5%를 보유하는 단일 P219L 돌연변이체와 비교하여, 이중 돌연변이체의 항체 1에의 결합은 본질적으로 전폐되었다.

[0102] 종합하면, 이들 결과는 P219를 인간 VEGFR-3 상의 항체 1의 에피토프의 우성 구성요소로서 및 V175를 부차적 구성요소로서 확인시켜주며, L221이 또한 에피토프의 미량 성분이라는 가능성을 제기하였다.

[0103] 이어서 유사한 방법을 이용하여 마우스 VEGFR-3의 Ig 도메인 2의 어느 잔기가 항체 2의 에피토프를 구성하는지

에 관하여 검사가 이루어졌다. 재차, 결합 실험을 삼중으로 수행하고, 결과를 3회 독립 실험의 평균 및 표준 편차로서 계산하였다. 마우스 아미노산을 상응하는 인간 아미노산으로 변경하는 12종의 개별적인 치환 중에서, 4종의 치환 (H177W, P194S, R199H 및 N214D)이 마우스 sR3-AP의 VEGF-C에의 결합 및 항체 2에의 결합 둘 모두를 현저히 감소시켰다. 흥미롭게는, 위치 219 및 221에서의 돌연변이 (L219P 및 V221L)는 항체 2에의 결합을 감소시키지만 VEGF-C에의 결합은 감소시키지 않았다. 인간 VEGFR-3 중 위치 219 및 221에서 상응하는 인간 → 마우스 돌연변이 (P219L 및 L221V)는 인간 sR3-AP에의 항체 2의 결합을 야생형 인간 서열에의 항체 2의 결합보다 각각 대략 55배 및 10배 더 큰 수준으로 허용하였다. 또한 위치 219 및 221에 인간 오르토로그 아미노산을 함유하는 마우스 돌연변이 단백질의 VEGF-C_{ΔNΔC}에의 결합은 경미하게 증가하거나 또는 영향을 받지 않은 반면에, 이들 돌연변이 단백질의 항체 2에의 결합은 전폐되거나 (219) 또는 약 85% (221) 감소되는 것으로 나타났다.

[0104] 항체 2에 대한 에피토프를 구성할 아미노산을 고려하기 위한 기준 세트는 마우스 sR3-AP에서의 인간 오르토로그 치환이 VEGF-C_{ΔNΔC}에의 결합을 감소시키거나 (그러나 전폐시키지는 않음) 또는 결합에 영향을 미치지 않은 채로 항체 2에의 결합을 현저히 감소시키게 되는 것이었다. 추가로, 항체 2에 대한 에피토프를 구성할 아미노산의 경우, 인간 sR3-AP에서 인간 → 마우스 오르토로그 치환은 항체 2에의 현저한 결합을 초래하게 된다. 항체 2의 경우, 이들 기준은 마우스 sR3-AP의 P219 및 L221에 의해 충족되었다.

[0105] 데이터를 표현하기 위한 또 다른 방법은 인간 sR3-AP 서열 내 개개의 인간 → 마우스 오르토로그 돌연변이의 각각에 의해 재구성되는 야생형 마우스 sR3-AP에의 항체 2의 최대 결합의 %를 계산하는 것이었다. 이에 따르면, 인간 sR3-AP의 서열내 P219L 및 L221V를 개별적으로 치환시키는 것이 야생형 마우스 sR3-AP의 경우 관찰된 항체 2에의 최대 결합의 각각 약 5% 및 1%의 재구성을 초래하는 것으로 나타났다. 따라서 결론은 L219 및 V221이 항체 2의 에피토프의 구성요소라는 것이다.

[0106] 항체 1 및 항체 2는 각각 인간 VEGFR-3 및 마우스 VEGFR-3 중의 유사한 에피토프에 고도로 결합함을 알 수 있으며, 각각의 경우에 위치 219의 잔기가 핵심 잔기였다. 하기 실시예의 데이터는 항체 1 및 항체 2 둘 모두 그들의 각각의 항원의 활성을 차단할 수 있고, 생체내 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제할 수 있는 중화 항체임을 보여준다. 그러한 데이터는 본원에서 동정된 VEGFR-3의 IgG 도메인 내 신규 에피토프가 중화 에피토프가 되는 핵심적인 유리한 특징을 제공함을 보여주는 추가 증거를 제공한다. 상기 에피토프에 결합하는 항체는 따라서 리간드 결합, VEGFR-3 신호전달을 차단하고, 생체내 종양 성장을 억제할 수 있다.

실시예 3: 항-VEGFR-3 항체에 대한 친화도 (K_d) 측정

항체 1의 결합 동역학을 비아코어®

2000 바이오센서 (비아코어®)

, 미국 뉴욕 피스켓어웨이) 상에서 20°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정하였다. 인간 VEGFR-3의 가용성 세포외 도메인 (sR3-AP)을 센서 침상에 고정화하고, 항체 1을 센서의 표면상에 0.8 내지 6.25 nM의 농도로 주입하였다. 센서그램을 비아 이밸류에이션(BIA Evaluation) 3.2 프로그램을 이용하여 평가하여 온 레이트(on rate) (ka) 및 오프 레이트(off rate) (kd)를 측정하였다. 해리 상수 (K_d)는 방정식: $K_d = ka/kd$ 를 이용하여 ka 및 kd 레이트로부터 계산해내었다. 비아코어 동역학 분석에 따르면 고정화 sR3-AP에의 항체 1의 결합에 대해 56 pM의 K_d 를 산출하였다. 따라서, 항체 1은 인간 VEGFR-3에 대하여 극히 높은 친화도를 띠었는데, 여기에서 상기 친화도는 VEGF-C_{ΔNΔC}에 대한 sR3-AP의 것보다 거의 100배 더 컸다.

실시예 4: 항-VEGFR-3 항체에 의한 VEGFR-3에의 VEGF-C 결합의 차단

[0110] 인간 VEGFR-3에의 VEGF-C 결합을 차단하는 VEGFR-3 항체의 능력을 측정하기 위하여, 경쟁 VEGF-C 차단 검정이 이용되었다. 0.001 µg/ml 내지 5 µg/ml 농도의 항체 또는 가용성 파지 입자를 50 ng의 sR3-AP와 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음, VEGF-C_{ΔNΔC} (200 ng/웰)로 코팅한 96-웰 마이크로타이터 플레이트로 옮겼다. 추가의 2시간 후, 플레이트를 5회 세척하고, p-니트로페닐 포스페이트 (시그마(Sigma))를 첨가하여 결합된 sR3-AP 분자를 OD_{405nm}에서 정량하였다. IC₅₀, 즉, VEGF-C_{ΔNΔC}에의 sR3-AP 결합의 50% 억제에 요구되는 Fab 또는 IgG의 농도를 계산하였다. 항체 1의 Fab 및 IgG 형태는 고정화 VEGF-C_{ΔNΔC}에의 sR3-AP의 결합을 각각 2 및 1.3 nM의 IC₅₀으로 강하게 차단하였다. 이와는 반대로, 인간 IGF 수용체를 표적으로 하고 동일 파지 라이브

러리로부터 수득되는 대조군 항체는 불활성이었다.

[0111] 실시예 5: 항체 1에 의한 VEGF-C_{ΔNΔC} 자극된 분열촉진 반응의 억제

항체 1의 VEGFR-3 매개된 신호 전달에 대한 억제능을 시험하기 위하여, 인간 VEGFR-3의 세포외 도메인을 인간 cFMS의 막판통 및 세포질 도메인과 융합시킨 VEGFR-3의 키메라 형태를 발현하는 NIH-3T3 세포주를 제조하였다. 모 세포에 의한 VEGFR-3의 내인성 발현은 검출되지 않았으며, FACS 분석에 의해 원형질막 상에 키메라 수용체의 국소화가 보여졌다. VEGFR-3-FMS 세포(5×10^3 개 세포/웰)를 200 m1의 무혈청 배지 중 96-웰 조직 배양 플레이트 (월락(Wallac), 미국 메릴랜드 게이터스버그)에 플레이팅하고, 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 20 nM까지의 항체를 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 예비-인큐베이션한 다음, VEGF-C_{ΔNΔC}를 20 ng/m1의 최종 농도가 되게 첨가하였다. 인큐베이션 18시간 후, 0.25 mCi의 삼중수소화 티미딘 ($[^3\text{H}]\text{-TdR}$) (아머샴(Amersham))을 각각의 웰에 첨가한 다음, 추가로 4시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 열음 위에 두고, 혈청-함유 배지로 1회 세척하고, 10분간 4°C에서 10% TCA와 인큐베이션한 다음, 25 m1의 2% SDS에 가용화시켰다. 혼입된 방사능을 섬광계수기 (월락, 모델 1450 마이크로베타 신틸레이션 카운터(Microbeta Scintillation Counter))상에서 측정하였다. VEGFR-3-cFMS를 발현하는 NIH-3T3 세포에 의한 $[^3\text{H}]\text{-TdR}$ 의 혼입은 VEGF-C_{ΔNΔC}의 첨가에 의해 적어도 3배 자극되었다. 분열촉진 반응은 항체 1에 의해 5 nM의 IC₅₀ 값으로 용량-의존적 방식으로 특이적으로 차단되었다.

[0113] 실시예 6: 인간 난소 암종 세포주 피하 이종이식 모델에서의 항-VEGFR-3 모노클로날 항체

당해 실험에서, 항-VEGFR3 모노클로날 항체인 항체 1 및 항체 2는 면역결핍 SCID 마우스에서 인간 난소 암종 세포주 OVCAR-8 (NCI-60, 치료제 개발 프로그램(Developmental Therapeutics Program), NCI/NIH)의 이종이식편상에 단독으로 또는 조합하여 사용되었다. OVCAR-8은 인간 VEGFR-3을 발현하는 매우 드문 인간 암종 세포주의 일종이다. 당해 실험에서의 예상은 항체 2가 종양에는 영향을 미치지 않으면서, 성장하는 종양의 마우스 스트로마에서 혈관신생 및 림프관신생을 차단할 것이라는 것이었다. 반대로, 항체 1은 인간 암종 세포에만 작용할 것으로 예상되었다.

[0115] OVCAR-8 세포를 75마리 암컷 무흉선 마우스의 좌측 옆구리에 1×10^7 개 세포/마우스로 피하 주사하였다. 종양이 약 180 mm³에 이르면, 세포 이식 13일 후, 마우스를 무작위화하여 5개 처리군으로 나누었다(n=12): USP 염수 대조군, 0.5 m1/용량; 래트 IgG, 40 mg/kg; 항체 1, 40 mg/kg; 항체 2, 40 mg/kg; 및 항체 1, 40 mg/kg + 항체 2, 40 mg/kg. 항-VEGFR-3 mAb 및 대조군에는 월-수-금 스케줄로 복강내 주사하였다. 종양 측정은 주 2회 기록하였다. T/C%는 각 처리군에 대해, 각 처리군의 상대적인 종양 용적:염수 대조군의 상대적인 종양 용적의 비로서 계산하였다. 41일차까지의 RM ANOVA를 이용하여 처리군 간에 종양 성장을 비교하였다.

[0116] 항체 2는 OVCAR-8 종양의 성장을 71%의 T/C%로 현저히 억제하였다(P=0.0299). 항체 1은 당해 모델에서 효능의 경향을 띠지만(T/C%는 74%였다), 종양 억제의 정도는 유의성에 이르지 못하였다(P > 0.05). 이러한 결과는 당해 군이 통계적 유의성에 도달함을 막았을 수도 있는, 당해 군에서 41일차에서의 광범위의 종양 용적 (335 대지 1504 mm³)에 기인한 것일 수도 있다.

[0117] 항체 1과 항체 2를 함께 조합하면 항체 2의 종양 억제 효과를 증진시켰다(T/C%는 47%였으며, 조합 효과는 항체 단독의 경우와 비교하여 유의성에 도달하였다(P≤0.0358)).

[0118] 항체 2는 OVCAR-8 종양의 성장을 현저히 억제하는 반면에, 항체 1은 당해 모델에서 효과가 있는 것으로 보였지만 통계적 유의성에 도달하지 못했다. 그러나, 두 모노클로날 항체의 조합은 항체 2 단독요법에 비하여 OVCAR-8 종양 성장을 현저히 억제하므로, 항체 1은 당해 실험에서 치료 효능을 증명해보였다고 결론내려진다. 따라서, 본 발명의 항체는 난소암의 생체내 모델에서 항-종양 효능을 증명해보였다.

[0119] 실시예 7: 인간 적백혈병 (HEL) 세포 피하 이종이식 모델에서의 항-VEGFR-3 mAb 항체 1

[0120] 하기 실시예에서는, 인간 적백혈병 (HEL) 세포 피하 이종이식 모델에서 항체 1에 대해 유의미한 항-종양 효과가 측정되었다.

[0121] 케이지당 5 대지 6마리 수용한 nu/nu 마우스 (암컷, 7 대지 8주령)에 5×10^6 개 HEL 세포/마우스를 피하 주사하

였다. 종양이 대략 400 mm^3 에 이르면, 마우스를 종양 용적별로 4개의 처리군 중 하나에 무작위배정하였다 ($n=11/\text{군}$):

[0122] 1) USP 염수, 10 ml/kg,

[0123] 2) 항체 1, 60 mg/kg (1일차에 150 mg/kg의 부하 용량)

[0124] 3) 항체 1, 20 mg/kg (1일차에 50 mg/kg의 부하 용량)

[0125] 4) 항체 1, 6 mg/kg (1일차에 15 mg/kg의 부하 용량)

[0126] 항체 1을 USP 염수 중에 준비하였다. 치료제는 10 ml 투여 용액/kg 체중으로 주 2회 복강내 투여하였다. 첫 번째 용량인 부하 용량을 1일차에 투여하고, 뒤이어 유지 용량이 연구 지속기간 동안 주 2회 투여되었다. 종양 용적은 주 2회 측정되었다. 체중은 연구 지속기간 동안 적어도 주 2회 기록되었다. T/C%는 각 처리군에 대해 18일차에, 각 처리군의 상대적인 종양 용적:염수 대조군의 상대적인 종양 용적의 비로서 계산되었다(표 5). 처리군에서의 종양 성장 및 체중 변화를 반복 측정 ANOVA에 의하여 비교하였다.

[0127] 항체 1로 처리한 경우 HEL 종양 성장의 용량-의존성 억제가 유도되었는데, 60 mg/kg 항체 1은 종양 성장을 현저히 억제하였다($p=0.0031$). 당해 연구에서 항체 1 처리로는 체중에 영향이 없었다(표 5). 따라서, 본 발명의 항체는 HEL의 생체내 모델에서 최소 유해 부작용을 유발하면서 동 모델에서 항-종양 효능을 보였다.

표 5

	18일차 T/C%	종양 용적에 대한 RM ANOVA	최종 평균 % 체중 변화	체중에 대한 RM ANOVA
염수 대조군			6.6	
항체 1 60 mg/kg	52.5	0.0031	4.6	0.21
항체 1 20 mg/kg	69.6	0.13	3.2	0.20
항체 1 6 mg/kg	81.9	0.39	4.6	0.41

[0128]

[0129] 실시예 8: CAL27 평평 상피 암종 이종이식 모델에서 시스플라틴과 조합된 항-VEGFR-3 mAb 항체 2

[0130] 두경부암에서 항-VEGFR-3 항체의 활성에 대해 시험하기 위하여, CAL27 이종이식 모델이 이용되었다. CAL27 세포 혼탁액을 1×10^7 개 세포/마우스로 60마리 암컷 무흉선 마우스의 좌측 옆구리에 피하 주사하였다. 종양이 약 180 mm^3 에 이르면, 세포 이식 8일 후, 마우스를 무작위화하여 하기 4개 처리군으로 나누었다($n=12$): 1) USP 염수 대조군, 0.5 ml 복강내, 주 3일; 2) 항체 2, 40 mg/kg, 주 3일; 3) 시스플라틴, 7 mg/kg, q7d; 4) 항체 2, 40 mg/kg, 주 3일 + 시스플라틴, 7 mg/kg, q7d.

[0131] 종양 측정은 주 2회 기록하였다; 61일차까지의 RM ANOVA를 이용하여 처리군 간에 종양 성장을 비교하였다. 카이 제곱 검정(Chi Squared test)을 이용하여 처리군 간에 종양 퇴행의 수에 있어서 통계적 유의성에 대해 시험하였다.

[0132] 항체 2 또는 시스플라틴을 사용하는 단독요법은 USP 염수 대조군에 비하여 CAL27 종양의 성장을 현저히 억제하였다($P \leq 0.0077$). T/C% 값은 항체 2 및 시스플라틴에 대해 각각 55% 및 39%이었다. 항체 2와 시스플라틴 둘 모두로의 조합 요법은 단독요법과 비교시, 종양 성장의 현저한 억제를 유도하였다($P \leq 0.0322$). 조합 요법의 효과는 분수곱 방법(Fractional Product Method)으로 측정시 상승작용성이었다. 따라서, VEGFR-3의 IgG 도메인 내 에피토프에 결합하는 항-VEGFR-3 항체는 두경부암의 생체내 모델에서 단독요법으로서 또는 시스플라틴과 조합하여 항-종양 효능을 나타내었다.

[0133] 실시예 9: MDA-MB-231 유방암 이종이식 모델에서 5-플루오로우라실/류코보린과 조합된 항-VEGFR-3 mAb 항체 2

[0134] 유방암에서 항-VEGFR-3 항체의 활성에 대해 시험하기 위하여, MDA-MB-231 이종이식 모델이 이용되었다. NIH

nu/nu 무흉선 마우스 (암컷, 8주령)를 유선지방체(mammary fat pad)에 0.4 ml (1:1 w/마트리겔) 중 6×10^6 개 MDA-MB-231 세포로 피하 주사하였다. 종양이 대략 300 mm^3 에 이르면, 마우스를 종양 크기별로 하기 처리군으로 무작위배정하였다($n=12$): 1) USP 염수 $10 \mu\text{l}/\text{g}$, 주 3회; 2) $40 \text{ mg}/\text{kg}$ 항체 2, 주 3회; 3) $125 \text{ mg}/\text{kg}$ 5FU (5-플루오로우라실) + $62 \text{ mg}/\text{kg}$ LV (류코보린), 주 1회; 4) 항체 2, $40 \text{ mg}/\text{kg}$, 주 3회 + 5FU/LV, 각각 $125 \text{ mg}/\text{kg}$ 및 $62 \text{ mg}/\text{kg}$, 주 1회. 모든 작용제는 처리 당일에 준비하여 복강내 투여하였다. 세포독성 처리는 항체 처리의 개시 1일 전에 개시하였다.

[0135] 염수 대조군으로부터의 종양 용적과 처리된 마우스의 종양 용적의 비교는 항체 2 또는 항체 2 + 5FU/LV 투여에 의한 현저한 종양 성장 억제를 보여주었다(표 6 참조). 항체 2 + 5-FU/LV 조합의 효과는 단독요법의 것보다 크지는 않지만, 조합에 대해서는 증가된 항-종양 효과의 경향이 있었다. 따라서, VEGFR-3의 IgG 도메인 내 에피토프에 결합하는 항-VEGFR-3 항체는 유방암의 생체내 모델에서 (염수 대조군과 비교하여) 단독요법으로서 또는 5FU/LV과 조합하여 항-종양 효능을 나타내었다.

표 6

	종양 용적	
	¹ p-값	T/C%
항체 2 대 USP 염수	p=0.04	49
5FU/LV 대 USP 염수	p=0.17	52
항체 2 + 5FU/LV 대 USP 염수	p<0.01	28
항체 2 대 항체 2 + 5FU/LV	p=0.09	57
5FU/LV 대 항체 2 + 5FU/LV	p=0.09	54

¹ 34일차까지의 RM ANOVA

[0136]

실시예 10: NCI-H292 폐암 이종이식 모델에서의 항-VEGFR-3 mAb 항체 2 단독 및 도세탁센과의 조합

[0138] 폐암에서 항-VEGFR-3 항체의 활성에 대해 시험하기 위하여, NCI-H292 이종이식 모델이 이용되었다. nu/nu 마우스 (암컷, 7 내지 8주령)에 2×10^6 개 NCI-H292 세포/마우스를 피하 주사하였다. 종양이 대략 300 mm^3 에 이르면, 마우스를 종양 크기별로 하기 처리군으로 무작위배정하였다($n=15$): 1) USP 염수, $10 \mu\text{l}/\text{g}$, 주 3회, 복강내, 2일차에 개시. 2) 항체 2, $40 \text{ mg}/\text{kg}$, 주 3회, 복강내, 2일차에 개시. 3) 도세탁센, $12 \text{ mg}/\text{kg}$, q7d, 1일차에 개시. 4) 도세탁센, $12 \text{ mg}/\text{kg}$, q7d, 1일차에 개시 + 항체 2, $40 \text{ mg}/\text{kg}$, 주 3회, 2일차에 개시.

[0139] 종양 용적은 대략 주 2회 측정하고, 체중은 연구 지속기간 동안 적어도 주 2회 기록하였다. 회생시에, 마우스를 CO_2 질식에 의해 안락사시켰다. T/C%는 각 처리군에 대하여, 실험군 대 대조군에서의 상대적인 종양 용적의 비로서 계산되었다. 종양 성장 및 체중을 26일차까지의 반복 측정 ANOVA에 의해 대조군과 비교하였다.

[0140] 항체 2 및 도세탁센로의 처리는 NCI-H292 종양 성장을 각각 74% 및 49%의 T/C% 값으로 현저히 억제하였다. 항체 2와 도세탁센의 조합 요법은 단독요법에 비하여 24%의 T/C%로 항-종양 효능을 현저히 증가시켰다. 따라서, VEGFR-3의 IgG 도메인 내 에피토프에 결합하는 항-VEGFR-3 항체는 폐암의 추가 생체내 모델에서 단독요법으로서 ($p \leq 0.0001$) 또는 도세탁센과 조합하여($p \leq 0.0001$) 항-종양 효능을 보였다.

실시예 11: 피하 SK-Rc-29 인간 신세포 암종 (RCC) 이종이식 모델에서의 항-VEGFR-3 mAb 항체 2

[0142] RCC에서 항-VEGFR-3 항체의 활성에 대해 시험하기 위하여, SK-RC-29 인간 신세포 암종 이종이식 모델이 이용되었다. 암컷 무흉선 nu/nu 마우스 ($n=12/\text{군}$)에 2×10^6 개 SK-RC-29 RCC 세포/마우스를 피하 이식하였다. 세포를 1:1 마트리겔®

기저막중의 혼합물로서 주사하였다($Vt=0.4 \text{ ml}$). 종양이 200 내지 250 mm^3 에 이르면, 마우스를 군별로 무작위화하고, 대조군은 USP 염수 ($500 \mu\text{l}/\text{주사}$)를 투여받고, 항체 2 군은 첫 번째 용량으로는 $60 \text{ mg}/\text{kg}$ 및 모든 후속 용량으로는 $40 \text{ mg}/\text{kg}$ 을 투여받는 것으로 복강내 투여를 개시하였다. 종양 용적 측정은 주 2회, 43일간 기록하였다. 대표적인 종양 샘플 ($n=4/\text{처리군}$)을 48일차 (연구의 종료 시점)에 조직학적 분석을 위해 채취하였다. 처리군간 항-종양 효과의 유의성을 측정하기 위하여, 반복측정(RM) ANOVA를 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 항체 독성에 기인한 체중 감소는 47일차에 측정한 바 처리군 중 어디에서도 발생하지 않았다. 사실상, 항체로 처리한 마우스의 체중은 연구의 진행 내내 대략 5.5% 증가하였다.

[0143] 항-종양 효능을 평가하고 T/C% 값을 계산하기 위하여, 모든 처리군을 32일차까지 대조군 마우스와 비교하였다. 항체 2는 62%의 T/C%를 산출하였다($p=0.012$); 이러한 결과는 피하 이종이식 모델에서 최소 유해 부작용을 유발하면서 신세포 암종 성장의 억제를 입증해 보여주는 것이었다.

[0144] 실시예 12: BxPC-3 췌장 암종 이종이식편에서의 항-VEGFR-3 mAb 항체 2

[0145] 췌장 암종에서 항-VEGFR-3 항체의 활성에 대해 시험하기 위하여, BxPC-3 췌장 암종 이종이식 모델이 이용되었다. 암컷 무흉선 nu/nu 마우스 ($n=36$)에 1:1 마트리겔 중에 혼합된 2×10^6 개 BxPC-3 인간 췌장 세포/마우스를 피하 주사하였다. 종양이 약 350 mm^3 에 이르면, 동물을 3개 처리군으로 나누었다($n=10$): 1) USP 염수. 2) mAb 항체 2, 10 mg/kg. 3) mAb 항체 2, 40 mg/kg. 모든 치료제는 0.1 ml/10 g 체중으로 주 3회 복강내 투여하였다. 종양 용적 측정은 주 2회로 6주간 기록하였다.

[0146] 항체 2 처리는 BxPC-3 종양의 성장을 용량-의존적 방식으로 억제하였다. 40일차 연구의 종료시점에서, T/C 값은 10 mg/kg 및 40 mg/kg 용량 군에 대해 각각 75% ($p=0.042$) 및 56% ($p=0.002$)이었다.

[0147] 실시예 13: HT-29 결장 이종이식편 상에서 옥살리플라틴과 조합된 항-VEGFR-3 mAb 항체 2

[0148] 결장암에서 항-VEGFR-3 항체의 활성에 대해 시험하기 위하여, HT-29 결장 이종이식 모델이 이용되었다. HT-29 세포 혼탁액을 5×10^6 개 세포/마우스로 60마리 암컷 무흉선 마우스의 좌측 옆구리에 피하 주사하였다. 종양이 약 180 mm^3 에 이르면, 세포 이식 8일 후, 마우스를 무작위화하여 4개 처리군으로 나누었다($n=12$): 1) USP 염수 대조군, 0.5 ml 복강내, 주 3회. 2) 항체 2, 40 mg/kg, 주 3회. 3) 옥살리플라틴, 12 mg/kg, q7d. 4) 항체 2, 40 mg/kg, 주 3회 + 옥살리플라틴, 12 mg/kg, q7d.

[0149] 종양 측정은 주 2회 기록하였다; RM ANOVA를 이용하여 처리군 간에 종양 성장을 비교하였다. 항체 2 단독으로는 HT-29 종양의 성장을 현저하게 억제하지는 못하였으며; 항체는 80%의 T/C%로 효능의 경향을 띠었다. 항체 2와 옥살리플라틴 둘 모두에 의한 조합 요법은 대조군 또는 단독요법 ($P \leq 0.0280$)에 비하여, HT-29 종양의 성장을 47%의 T/C%로 현저히 억제하였다. 따라서, VEGFR-3의 IgG 도메인 내 에피토프에 결합하는 항-VEGFR-3 항체는 옥살리플라틴과 조합될 때, 결장암의 생체내 모델에서 항-종양 효능을 증명해 보였다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Imclone LLC

Pytowski, Bronislaw

Zayek, Nathalie

Persaud, Krishnadatt

<120> ANTI-VEGFR-3 ANTIBODY COMPOSITIONS

<130> X18726

<150> 61/380432

<151> 2010-09-07

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Leu Ser

1 5

<210> 4

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtttgt ctctaggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggcagtca gagtattagc agcagttct tagcctggta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaagct cctcatctat gctgcattca ccagggccac tggcatccca	180
gacaggttca gtggcagtgg gtctggaca gacttcactc tcaccatcg cagactggag	240

cctgaagatt ttgctgtcta ttactgtcag cagtatggc gctcactctc tttcgccgga	300
gggaccaagg tggaggtcaa a	321

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ala 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 Gln Tyr Gly Arg Ser Leu

85 90 95

Ser Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

100 105

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Gly Asn Ser Ala Thr Trp Asn

1 5

<210> 7

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Asn His Asp Tyr Ala Glu Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Gly Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Ala Phe Asp Tyr

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

<210> 9

<211> 369

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

caggtagcagc tgccggcgtc aggtccagga ctggtaaagc cctcgccagac tcttcactc acctgtgcca tctccgggaa cagtgtctt ggcaacagtgc taatggaa ctggatcagg cagtcggcat cgcgaggcct tggatggctg ggaaggacat attacaggta caagtggaa catgattatg cagaatctgt gaaaagtgcg ataaccatca acccagacac atccaagaac cagttctccc tgccgtgaa ctgtgtact cccgaggaca cggctgtgtt ttactgtgca agggtgtata gcaggcgtg gtacgcctt gactactggg gccaggcac cctggtcacc	60 120 180 240 300 360
---	---------------------------------------

gtctcaagc	369
-----------	-----

<210> 10

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Gly Asn

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Asn His Asp Tyr Ala

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85	90	95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Ala Phe Asp Tyr		
100	105	110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 11

<211> 702

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

atggatggt catgtatcat cttttctta gtagcaactg caactggagt acattcagaa	60
attgttgtga cgccgtctcc aggcaccctg tctttgtctc tagggaaag agccaccctc	120
tcctgcaggg ccagtcagag tattagcagc agcttcttag cctggatcca gcagaaacct	180
ggccaggctc ccaagctcct catctatgtc gcattccacca gggccactgg catcccagac	240
agtttcagtgc agtgggttc tggcacagac ttcaactcta ccatcagcag actggagcct	300

gaagattttgcgttcttta ctgtcagcag tatggcgct cactctttt cggccggagg	360
accaagggtgg aggtcaaacg aactgtggct gcaccatctg tttcatctt cccccatct	420
gatgagcgttgg taaaatctgg aactgcctct gtgtgtgcc tgctgaataa ctttatccc	480
agagaggcca aagtacagtgc aggtggat aacgcctcc aatcggtaa ctccaggag	540
agtgtcacag agcaggacacg caaggacacg acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg	600
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtccacca tcaggcctg	660
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt ag	702

<210> 12

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35

40

45

Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

50

55

60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly

100 105 110

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

115

120

125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 13

<211> 1419

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

atggatggc catgtatcat ccttttcta gtagcaactg caactggagt acattcacag 60

gtacagctgc	agcagt cagg	tccaggactg	gtgaaggccct	cgcagactct	ctca	cacc	120		
tgtccatct	ccggggacag	tgtcttggc	aacagtgc	ta	cttggaa	ctg	gatcaggcag	180	
tccccatcgc	gaggc	ttga	gtggctgg	aggacatatt	acaggtccaa	gtgg	aatcat	240	
gattatgcag	aatctgtgaa	aagtgc	aata	accatcaacc	cagacacatc	caaga	accag	300	
ttctccctgc	agctga	actc	tgtgactccc	gaggacacgg	ctgtgtt	atta	ctgtgc	360	
ggtgatagca	gcagctggta	cgc	cttgac	tactggggcc	agggcac	ct	gtcaccgtc	420	
tcaagcgcta	gcacca	agggg	ccatcggtc	ttccccctgg	cacc	tc	cctc	caagagacc	480

tctggggca	cagcggccct	gggctgc	c	gtcaaggact	acttcccga	accgg	tgacg	540			
gtgtcgtgga	actcaggcgc	cctgacc	aggc	gcaca	c	ttcc	ccgc	tgtc	ctacag	600	
tcctcaggac	tctactccct	cagc	agcgt	gtgacc	gtc	c	ccagc	cttgg	gacc	660	
cagacctaca	tctgcaacgt	gaat	caca	aggc	aaaca	ccaag	gtgga	caag	agagt	720	
gagccaaat	cttgc	acacaa	aact	caca	tgcc	cccac	ccgt	gcc	cacc	780	
ggggaccgt	cagt	tttct	ctt	cccccca	aaac	ccaa	agg	acac	ccct	cat	840
accctgagg	tcacatgcgt	ggt	gttgg	gac	gtg	agcc	acg	aag	acc	ctga	900

aactggtatg	tggacggcgt	ggaggt	gc	at	gcca	aga	caa	aggcc	cg	ggagg	g	960	
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggt	cagcgtc	ctc	accgt	cc	tg	cacca	aga	ct	ggct	gaat	1020
ggcaaggagt	acaagt	gca	aa	gt	cttca	aa	aa	ggcc	cttcc	c	agccccat	cgagaaaacc	1080
atctccaaag	ccaaagg	gca	gccc	gagaa	cc	acagg	gt	acac	cttgc	cc	ccat	cccgg	1140
gaggagatga	ccaa	agaacca	agt	cagcc	tg	ac	ctgc	tgg	taaagg	ct	atccc	agc	1200
gacatcgccg	tgg	agtgg	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	1260
cccg	tg	tg	tg	tg	tg	tg	tg	tg	tg	tg	tg	tg	1320

aggtggc	ag	gg	aa	acgt	ctt	ct	at	gg	gt	tc	gc	aca	accac	1380
tacacgc	aga	gc	c	tct	c	t	c	tc	tc	tc	tc	tc	tc	1419

<210> 14

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Asn His

65 70 75 80

Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305 310 315 320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

370

375

380

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

385 390 395 400

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

405

410

415

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

420

425

430

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

435

440

445

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

450

455

460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 15

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser			
20	25	30	
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu			
35	40	45	
Ile Tyr Ala 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 Gln Tyr Gly Arg Ser Leu			
85	90	95	
Ser Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Val 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> 16			
<211> 453			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 16			

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Gly Asn
 20 25 30
 Ser Ala Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Asn His Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Glu Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Ala Phe Asp Tyr
 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 Arg 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
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 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
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> 17		
<211> 1363		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 17		

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

245	250	255
Glu Phe Asn Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln		
260	265	270
Ala Glu Arg Gly Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His		
275	280	285
Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln His Asp		
290	295	300
Leu Gly Ser Tyr Val Cys Lys Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg		
305	310	315
Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Asn Pro Phe Ile Ser Val Glu		
325	330	335
Trp Leu Lys Gly Pro Ile Leu Glu Ala Thr Ala Gly Asp Glu Leu Val		
340	345	350
Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp		
355	360	365
Tyr Lys Asp Gly Lys Ala Leu Ser Gly Arg His Ser Pro His Ala Leu		
370	375	380
Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Thr Gly Thr Tyr Thr Leu Ala		
385	390	395
Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Arg Asn Ile Ser Leu Glu Leu		
405	410	415
Val Val Asn Val Pro Pro Gln Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro		
420	425	430
Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Ala Leu Thr Cys Thr Ala Tyr		
435	440	445
Gly Val Pro Leu Pro Leu Ser Ile Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr		
450	455	460
Pro Cys Lys Met Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Gln Gln Gln		
465	470	475
Asp Leu Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Arg Ala Val Thr Thr Gln Asp		
485	490	495

Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Thr Trp Thr Glu Phe Val Glu
 500 505 510
 Gly Lys Asn Lys Thr Val Ser Lys Leu Val Ile Gln Asn Ala Asn Val
 515 520 525
 Ser Ala Met Tyr Lys Cys Val Val Ser Asn Lys Val Gly Gln Asp Glu
 530 535 540
 Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Thr Ile
 545 550 555 560
 Glu Ser Lys Pro Ser Glu Glu Leu Leu Glu Gly Gln Pro Val Leu Leu
 565 570 575
 Ser Cys Gln Ala Asp Ser Tyr Lys Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg
 580 585 590
 Leu Asn Leu Ser Thr Leu His Asp Ala His Gly Asn Pro Leu Leu Leu
 595 600 605
 Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Ala Ala Ser Leu
 610 615 620
 Glu Glu Val Ala Pro Gly Ala Arg His Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ile
 625 630 635 640
 Pro Arg Val Ala Pro Glu His Glu Gly His Tyr Val Cys Glu Val Gln
 645 650 655
 Asp Arg Arg Ser His Asp Lys His Cys His Lys Lys Tyr Leu Ser Val
 660 665 670
 Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu
 675 680 685
 Val Asn Val Ser Asp Ser Leu Glu Met Gln Cys Leu Val Ala Gly Ala
 690 695 700
 His Ala Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Glu
 705 710 715 720
 Lys Ser Gly Val Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Lys Leu Ser Ile Gln
 725 730 735
 Arg Val Arg Glu Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Ser Val Cys Asn

740	745	750
Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser		
755	760	765
Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Val Gly Thr Gly Val		
770	775	780
Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met		
785	790	795
Arg Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile		
805	810	815
Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser		
820	825	830
Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly		
835	840	845
Arg Val Leu Gly Tyr Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala		
850	855	860
Phe Gly Ile His Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met		
865	870	875
Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu		
885	890	895
Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu		
900	905	910
Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gln Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu		
915	920	925
Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Ala Lys Arg Asp		
930	935	940
Ala Phe Ser Pro Cys Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Gly Arg Phe		
945	950	955
Arg Ala Met Val Glu Leu Ala Arg Leu Asp Arg Arg Pro Gly Ser		
965	970	975
Ser Asp Arg Val Leu Phe Ala Arg Phe Ser Lys Thr Glu Gly Gly Ala		
980	985	990

Arg Arg Ala Ser Pro Asp Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro
 995 1000 1005
 Leu Thr Met Glu Asp Leu Val Cys Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg
 1010 1015 1020
 Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
 1025 1030 1035
 Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Val Val Lys Ile

 1040 1045 1050
 Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr
 1055 1060 1065
 Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro
 1070 1075 1080
 Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp
 1085 1090 1095
 Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser

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

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

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

1280	1285	1290
Glu Ser Gly Phe Ser Cys Lys Gly Pro Gly Gln Asn Val Ala Val		
1295	1300	1305
Thr Arg Ala His Pro Asp Ser Gln Gly Arg Arg Arg Arg Pro Glu		
1310	1315	1320
Arg Gly Ala Arg Gly Gly Gln Val Phe Tyr Asn Ser Glu Tyr Gly		
1325	1330	1335
Glu Leu Ser Glu Pro Ser Glu Glu Asp His Cys Ser Pro Ser Ala		

1340	1345	1350
Arg Val Thr Phe Phe Thr Asp Asn Ser Tyr		
1355	1360	
<210> 18		
<211> 1298		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 18		
Met Gln Arg Gly Ala Ala Leu Cys Leu Arg Leu Trp Leu Cys Leu Gly		
1 5 10 15		
Leu Leu Asp Gly Leu Val Ser Gly Tyr Ser Met Thr Pro Pro Thr Leu		
20 25 30		
Asn Ile Thr Glu Glu Ser His Val Ile Asp Thr Gly Asp Ser Leu Ser		

35	40	45
Ile Ser Cys Arg Gly Gln His Pro Leu Glu Trp Ala Trp Pro Gly Ala		
50 55 60		

Gln Glu Ala Pro Ala Thr Gly Asp Lys Asp Ser Glu Asp Thr Gly Val
 65 70 75 80
 Val Arg Asp Cys Glu Gly Thr Asp Ala Arg Pro Tyr Cys Lys Val Leu
 85 90 95
 Leu Leu His Glu Val His Ala Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Val Cys Tyr
 100 105 110
 Tyr Lys Tyr Ile Lys Ala Arg Ile Glu Gly Thr Thr Ala Ala Ser Ser
 115 120 125
 Tyr Val Phe Val Arg Asp Phe Glu Gln Pro Phe Ile Asn Lys Pro Asp
 130 135 140
 Thr Leu Leu Val Asn Arg Lys Asp Ala Met Trp Val Pro Cys Leu Val
 145 150 155 160
 Ser Ile Pro Gly Leu Asn Val Thr Leu Arg Ser Gln Ser Ser Val Leu
 165 170 175
 Trp Pro Asp Gly Gln Glu Val Val Trp Asp Asp Arg Arg Gly Met Leu
 180 185 190
 Val Ser Thr Pro Leu Leu His Asp Ala Leu Tyr Leu Gln Cys Glu Thr
 195 200 205
 Thr Trp Gly Asp Gln Asp Phe Leu Ser Asn Pro Phe Leu Val His Ile
 210 215 220
 Thr Gly Asn Glu Leu Tyr Asp Ile Gln Leu Leu Pro Arg Lys Ser Leu
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Val Trp Ala
 245 250 255
 Glu Phe Asn Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln
 260 265 270
 Ala Glu Arg Gly Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His
 275 280 285
 Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln His Asp
 290 295 300
 Leu Gly Ser Tyr Val Cys Lys Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg

305	310	315	320
Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Asn Pro Phe Ile Ser Val Glu			
325	330	335	
Trp Leu Lys Gly Pro Ile Leu Glu Ala Thr Ala Gly Asp Glu Leu Val			
340	345	350	
Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp			
355	360	365	
Tyr Lys Asp Gly Lys Ala Leu Ser Gly Arg His Ser Pro His Ala Leu			
370	375	380	
Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Thr Gly Thr Tyr Thr Leu Ala			
385	390	395	400
Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Arg Asn Ile Ser Leu Glu Leu			
405	410	415	
Val Val Asn Val Pro Pro Gln Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro			
420	425	430	
Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Ala Leu Thr Cys Thr Ala Tyr			
435	440	445	
Gly Val Pro Leu Pro Leu Ser Ile Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr			
450	455	460	
Pro Cys Lys Met Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Gln Gln Gln			
465	470	475	480
Asp Leu Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Arg Ala Val Thr Thr Gln Asp			
485	490	495	
Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Thr Trp Thr Glu Phe Val Glu			
500	505	510	
Gly Lys Asn Lys Thr Val Ser Lys Leu Val Ile Gln Asn Ala Asn Val			
515	520	525	
Ser Ala Met Tyr Lys Cys Val Val Ser Asn Lys Val Gly Gln Asp Glu			
530	535	540	
Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Thr Ile			
545	550	555	560

Glu Ser Lys Pro Ser Glu Glu Leu Leu Glu Gly Gln Pro Val Leu Leu
 565 570 575
 Ser Cys Gln Ala Asp Ser Tyr Lys Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg
 580 585 590
 Leu Asn Leu Ser Thr Leu His Asp Ala His Gly Asn Pro Leu Leu Leu
 595 600 605
 Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Ala Ala Ser Leu
 610 615 620
 Glu Glu Val Ala Pro Gly Ala Arg His Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ile
 625 630 635 640
 Pro Arg Val Ala Pro Glu His Glu Gly His Tyr Val Cys Glu Val Gln
 645 650 655
 Asp Arg Arg Ser His Asp Lys His Cys His Lys Lys Tyr Leu Ser Val
 660 665 670
 Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu
 675 680 685
 Val Asn Val Ser Asp Ser Leu Glu Met Gln Cys Leu Val Ala Gly Ala
 690 695 700
 His Ala Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Glu
 705 710 715 720
 Lys Ser Gly Val Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Lys Leu Ser Ile Gln
 725 730 735
 Arg Val Arg Glu Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Ser Val Cys Asn
 740 745 750
 Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser
 755 760 765
 Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Val Gly Thr Gly Val
 770 775 780
 Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met
 785 790 795 800
 Arg Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile

805	810	815	
Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser			
820	825	830	
Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly			
835	840	845	
Arg Val Leu Gly Tyr Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala			
850	855	860	
Phe Gly Ile His Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met			
865	870	875	880
Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu			
885	890	895	
Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu			
900	905	910	
Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gln Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu			
915	920	925	
Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Ala Lys Arg Asp			
930	935	940	
Ala Phe Ser Pro Cys Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Gly Arg Phe			
945	950	955	960
Arg Ala Met Val Glu Leu Ala Arg Leu Asp Arg Arg Arg Pro Gly Ser			
965	970	975	
Ser Asp Arg Val Leu Phe Ala Arg Phe Ser Lys Thr Glu Gly Gly Ala			
980	985	990	
Arg Arg Ala Ser Pro Asp Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro			
995	1000	1005	
Leu Thr Met Glu Asp Leu Val Cys Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg			
1010	1015	1020	
Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu			
1025	1030	1035	
Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Val Val Lys Ile			
1040	1045	1050	

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

1055	1060	1065
Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg	Leu Pro Leu Lys Trp	Met Ala Pro
1070	1075	1080
Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val	Tyr Thr Thr Gln Ser	Asp Val Trp
1085	1090	1095
Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp	Glu Ile Phe Ser Leu	Gly Ala Ser
1100	1105	1110
Pro Tyr Pro Gly Val Gln Ile	Asn Glu Glu Phe Cys	Gln Arg Leu

1115	1120	1125
Arg Asp Gly Thr Arg Met Arg	Ala Pro Glu Leu Ala	Thr Pro Ala
1130	1135	1140
Ile Arg Arg Ile Met Leu Asn	Cys Trp Ser Gly Asp	Pro Lys Ala
1145	1150	1155
Arg Pro Ala Phe Ser Glu Leu	Val Glu Ile Leu Gly	Asp Leu Leu
1160	1165	1170
Gln Gly Arg Gly Leu Gln Glu	Glu Glu Glu Val Cys	Met Ala Pro

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

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

1280	1285	1290
Glu Ser Gly Phe Arg		
1295		
<210> 19		
<211> 1363		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 19		
Met Gln Pro Gly Ala Ala Leu Asn Leu Arg Leu Trp Leu Cys Leu Gly		
1	5	10
Leu Leu Gln Gly Leu Ala Asn Gly Tyr Ser Met Thr Pro Pro Thr Leu		
20	25	30
Asn Ile Thr Glu Asp Ser Tyr Val Ile Asp Thr Gly Asp Ser Leu Ser		
35	40	45
Ile Ser Cys Arg Gly Gln His Pro Leu Glu Trp Thr Trp Pro Gly Ala		
50	55	60
Gln Glu Val Leu Thr Thr Gly Gly Lys Asp Ser Glu Asp Thr Arg Val		
65	70	75
Val His Asp Cys Glu Gly Thr Glu Ala Arg Pro Tyr Cys Lys Val Leu		
85	90	95
Leu Leu Ala Gln Thr His Ala Asn Asn Thr Gly Ser Tyr His Cys Tyr		
100	105	110
Tyr Lys Tyr Ile Lys Ala Arg Ile Glu Gly Thr Thr Ala Ala Ser Thr		
115	120	125
Tyr Val Phe Val Arg Asp Phe Lys His Pro Phe Ile Asn Lys Pro Asp		
130	135	140
Thr Leu Leu Val Asn Arg Lys Asp Ser Met Trp Val Pro Cys Leu Val		
145	150	155
Ser Ile Pro Gly Leu Asn Ile Thr Leu Arg Ser Gln Ser Ser Ala Leu		
165	170	175
His Pro Asp Gly Gln Glu Val Leu Trp Asp Asp Arg Arg Gly Met Arg		

180	185	190
Val Pro Thr Gln Leu Leu Arg Asp Ala Leu Tyr Leu Gln Cys Glu Thr		
195	200	205
Thr Trp Gly Asp Gln Asn Phe Leu Ser Asn Leu Phe Val Val His Ile		
210	215	220
Thr Gly Asn Glu Leu Tyr Asp Ile Gln Leu Tyr Pro Lys Lys Ser Met		
225	230	235
Glu Leu Leu Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Val Trp Ala		
245 250 255		
Glu Phe Asp Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln		
260	265	270
Ala Glu Arg Ala Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His		
275	280	285
Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln Asn Asp		
290	295	300
Leu Gly Pro Tyr Val Cys Glu Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg		
305 310 315 320		
Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Lys Pro Phe Ile Ser Val Glu		
325	330	335
Trp Leu Lys Gly Pro Val Leu Glu Ala Thr Ala Gly Asp Glu Leu Val		
340	345	350
Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp		
355	360	365
Tyr Lys Asp Arg Lys Ala Val Thr Gly Arg His Asn Pro His Ala Leu		
370 375 380		
Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Ala Gly Val Tyr Thr Leu Ala		
385	390	395
Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Gln Asn Ile Ser Leu Glu Leu		
405	410	415
Val Val Asn Val Pro Pro His Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro		
420	425	430

Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Thr Leu Thr Cys Thr Ala Tyr

435 440 445

Gly Val Pro Gln Pro Leu Ser Val Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr

450 455 460

Pro Cys Lys Thr Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Arg Gln Gln Arg

465 470 475 480

Asp Gly Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Lys Glu Val Thr Thr Gln Asp

485 490 495

Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Ser Trp Thr Glu Phe Val Glu

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Ser Ile

545 550 555 560

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

565 570 575

Ser Cys Arg Ala Asp Asn Tyr Thr Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg

580 585 590

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

595 600 605

Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Glu Ala Asn Leu

610 615 620

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

625 630 635 640

Pro Arg Val Ala Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Val Cys Glu Val Gln

645 650 655

Asp Arg Arg Ser Gln Asp Lys His Cys His Lys Lys Tyr Leu Ser Val

660 665 670

Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu

675 680 685

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

690 695 700

His Val Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Lys

705 710 715 720

Glu Ser Gly Ile Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Arg Leu Ser Ile Gln

725 730 735

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

740 745 750

Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser

755 760 765

Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Ile Gly Thr Gly Val

770 775 780

Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met

785 790 795 800

Lys Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile

805 810 815

Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser

820 825 830

Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly

835 840 845

Arg Val Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala

850 855 860

Phe Gly Ile Asn Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met

865 870 875 880

Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu

885 890 895

Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu

900 905 910

Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Asn Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu

915 920 925

Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Val Lys Arg Asp
 930 935 940

Thr Phe Asn Pro Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Arg Arg Phe
 945 950 955 960

Arg Ala Met Val Glu Gly Ala Lys Ala Asp Arg Arg Arg Pro Gly Ser
 965 970 975

Ser Asp Arg Ala Leu Phe Thr Arg Phe Leu Met Gly Lys Gly Ser Ala
 980 985 990

Arg Arg Ala Pro Leu Val Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro
 995 1000 1005

Leu Thr Met Glu Asp Leu Val Cys Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg
 1010 1015 1020

Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
 1025 1030 1035

Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Ile Val Lys Ile
 1040 1045 1050

Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr
 1055 1060 1065

Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro
 1070 1075 1080

Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp
 1085 1090 1095

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser
 1100 1105 1110

Pro Tyr Pro Gly Val Gln Ile Asn Glu Glu Phe Cys Gln Arg Leu
 1115 1120 1125

Lys Asp Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro Glu Leu Ala Thr Pro Ala
 1130 1135 1140

Ile Arg His Ile Met Gln Ser Cys Trp Ser Gly Asp Pro Lys Ala
 1145 1150 1155

Arg Pro Ala Phe Ser Asp Leu Val Glu Ile Leu Gly Asp Leu Leu

1160	1165	1170
Gln Gly Gly Gly Trp Gln Glu Glu Glu Glu Glu Arg Met Ala Leu		
1175	1180	1185
His Ser Ser Gln Ser Ser Glu Glu Asp Gly Phe Met Gln Ala Ser		
1190	1195	1200
Thr Thr Ala Leu His Ile Thr Glu Ala Asp Ala Asp Asp Ser Pro		
1205	1210	1215
Pro Ser Met His Cys His Ser Leu Ala Ala Arg Tyr Tyr Asn Cys		
1220	1225	1230
Val Ser Phe Pro Gly Arg Leu Ala Arg Gly Thr Lys Thr Pro Gly		
1235	1240	1245
Ser Ser Arg Met Lys Thr Phe Glu Glu Leu Pro Met Thr Pro Thr		
1250	1255	1260
Thr Tyr Lys Ala Ser Met Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val		
1265	1270	1275
Leu Ala Ser Glu Glu Phe Glu Glu Leu Glu Ser Arg His Arg Pro		
1280	1285	1290
Glu Gly Ser Phe Ser Cys Lys Gly Pro Gly Gln His Met Asp Ile		
1295	1300	1305
Pro Arg Gly His Pro Asp Pro Gln Gly Arg Arg Arg Arg Pro Thr		
1310	1315	1320
Gln Gly Ala Gln Gly Gly Lys Val Phe Tyr Asn Asn Glu Tyr Gly		
1325	1330	1335
Glu Val Ser Gln Pro Cys Thr Glu Gly Asp Cys Cys Pro Ser Ala		
1340	1345	1350
Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asp Ser Ser Tyr		
1355	1360	
<210> 20		
<211> 1363		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 20		

Met Gln Pro Gly Ala Ala Leu Asn Leu Arg Leu Trp Leu Cys Leu Gly

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

245	250	255
Glu Phe Asp Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln		
260	265	270
Ala Glu Arg Ala Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His		
275	280	285
Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln Asn Asp		
290	295	300
Leu Gly Pro Tyr Val Cys Glu Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg		
305	310	315
Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Lys Pro Phe Ile Ser Val Glu		
325	330	335
Trp Leu Lys Gly Pro Val Leu Glu Ala Thr Ala Gly Asp Glu Leu Val		
340	345	350
Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp		
355	360	365
Tyr Lys Asp Arg Lys Ala Val Thr Gly Arg His Asn Pro His Ala Leu		
370	375	380
Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Ala Gly Val Tyr Thr Leu Ala		
385	390	395
Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Gln Asn Ile Ser Leu Glu Leu		
405	410	415
Val Val Asn Val Pro Pro His Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro		
420	425	430
Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Thr Leu Thr Cys Thr Ala Tyr		
435	440	445
Gly Val Pro Gln Pro Leu Ser Val Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr		
450	455	460
Pro Cys Lys Thr Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Gln Gln Arg		
465	470	475
Asp Gly Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Lys Glu Val Thr Thr Gln Asp		
485	490	495

Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Ser Trp Thr Glu Phe Val Glu
 500 505 510
 Gly Lys Asn Lys Thr Val Ser Lys Leu Val Ile Gln Asp Ala Asn Val
 515 520 525
 Ser Ala Met Tyr Lys Cys Val Val Val Asn Lys Val Gly Gln Asp Glu
 530 535 540
 Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Ser Ile
 545 550 555 560
 Glu Ser Glu Pro Ser Glu Asp Pro Leu Glu Gly Gln Ser Val Arg Leu
 565 570 575
 Ser Cys Arg Ala Asp Asn Tyr Thr Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg
 580 585 590
 Leu Asn Leu Ser Thr Leu His Asp Ala Gln Gly Asn Pro Leu Leu Leu
 595 600 605
 Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Glu Ala Asn Leu
 610 615 620
 Glu Glu Ala Glu Pro Gly Ala Arg His Ala Thr Leu Ser Leu Asn Ile
 625 630 635 640
 Pro Arg Val Ala Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Val Cys Glu Val Gln
 645 650 655
 Asp Arg Arg Ser Gln Asp Lys His Cys His Lys Lys Tyr Leu Ser Val
 660 665 670
 Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu
 675 680 685
 Val Asn Val Ser Asp Ser Leu Glu Met Arg Cys Pro Val Ala Gly Ala
 690 695 700
 His Val Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Lys
 705 710 715 720
 Glu Ser Gly Ile Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Arg Leu Ser Ile Gln
 725 730 735
 Arg Val Arg Glu Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Ser Val Cys Asn

740	745	750
Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser		
755	760	765
Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Ile Gly Thr Gly Val		
770	775	780
Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met		
785	790	795
Lys Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile		
805	810	815
Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser		
820	825	830
Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly		
835	840	845
Arg Val Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala		
850	855	860
Phe Gly Ile Asn Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met		
865	870	875
Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu		
885	890	895
Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu		
900	905	910
Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Asn Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu		
915	920	925
Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Val Lys Arg Asp		
930	935	940
Thr Phe Asn Pro Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Arg Arg Phe		
945	950	955
Arg Ala Met Val Glu Gly Ala Lys Ala Asp Arg Arg Arg Pro Gly Ser		
965	970	975
Ser Asp Arg Ala Leu Phe Thr Arg Phe Leu Met Gly Lys Gly Ser Ala		
980	985	990

Arg Arg Ala Pro Leu Val Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro
 995 1000 1005
 Leu Thr Met Glu Asp Leu Val Cys Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg
 1010 1015 1020
 Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
 1025 1030 1035
 Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Ile Val Lys Ile
 1040 1045 1050
 Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr
 1055 1060 1065
 Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro
 1070 1075 1080
 Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp
 1085 1090 1095
 Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser
 1100 1105 1110
 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Ile Asn Glu Glu Phe Cys Gln Arg Leu
 1115 1120 1125
 Lys Asp Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro Glu Leu Ala Thr Pro Ala
 1130 1135 1140
 Ile Arg His Ile Met Gln Ser Cys Trp Ser Gly Asp Pro Lys Ala
 1145 1150 1155
 Arg Pro Ala Phe Ser Asp Leu Val Glu Ile Leu Gly Asp Leu Leu
 1160 1165 1170
 Gln Gly Gly Gly Trp Gln Glu Glu Glu Glu Arg Met Ala Leu
 1175 1180 1185
 His Ser Ser Gln Ser Ser Glu Glu Asp Gly Phe Met Gln Ala Ser
 1190 1195 1200
 Thr Thr Ala Leu His Ile Thr Glu Ala Asp Ala Asp Asp Ser Pro
 1205 1210 1215
 Pro Ser Met His Cys His Ser Leu Ala Ala Arg Tyr Tyr Asn Cys

1220	1225	1230
Val Ser Phe Pro Gly Arg Leu Ala Arg Gly Thr Lys Thr Pro Gly		
1235	1240	1245
Ser Ser Arg Met Lys Thr Phe Glu Glu Leu Pro Met Thr Pro Thr		
1250	1255	1260
Thr Tyr Lys Ala Ser Met Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val		
1265	1270	1275
Leu Ala Ser Glu Glu Phe Glu Glu Leu Glu Ser Arg His Arg Pro		
1280	1285	1290
Glu Gly Ser Phe Ser Cys Lys Gly Pro Gly Gln His Met Asp Ile		
1295	1300	1305
Pro Arg Gly His Pro Asp Pro Gln Gly Arg Arg Arg Arg Pro Thr		
1310	1315	1320
Gln Gly Ala Gln Gly Gly Lys Val Phe Tyr Asn Asn Glu Tyr Gly		
1325	1330	1335
Glu Val Ser Gln Pro Cys Thr Glu Gly Asp Cys Cys Pro Ser Ala		
1340	1345	1350
Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asp Ser Ser Tyr		
1355	1360	
<210> 21		
<211> 1363		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 21		
Met Gln Pro Gly Ala Ala Leu Asn Leu Arg Leu Trp Leu Cys Leu Gly		
1	5	10
Leu Leu Gln Gly Leu Ala Asn Gly Tyr Ser Met Thr Pro Pro Thr Leu		15
20	25	30
Asn Ile Thr Glu Asp Ser Tyr Val Ile Asp Thr Gly Asp Ser Leu Ser		
35	40	45
Ile Ser Cys Arg Gly Gln His Pro Leu Glu Trp Thr Trp Pro Gly Ala		
50	55	60

Gln Glu Val Leu Thr Thr Gly Gly Lys Asp Ser Glu Asp Thr Arg Val
 65 70 75 80
 Val His Asp Cys Glu Gly Thr Glu Ala Arg Pro Tyr Cys Lys Val Leu
 85 90 95
 Leu Leu Ala Gln Thr His Ala Asn Asn Thr Gly Ser Tyr His Cys Tyr
 100 105 110
 Tyr Lys Tyr Ile Lys Ala Arg Ile Glu Gly Thr Thr Ala Ala Ser Thr
 115 120 125
 Tyr Val Phe Val Arg Asp Phe Lys His Pro Phe Ile Asn Lys Pro Asp
 130 135 140
 Thr Leu Leu Val Asn Arg Lys Asp Ser Met Trp Val Pro Cys Leu Val
 145 150 155 160
 Ser Ile Pro Gly Leu Asn Ile Thr Leu Arg Ser Gln Ser Ser Val Leu
 165 170 175
 His Pro Asp Gly Gln Glu Val Leu Trp Asp Asp Arg Arg Gly Met Arg
 180 185 190
 Val Pro Thr Gln Leu Leu Arg Asp Ala Leu Tyr Leu Gln Cys Glu Thr
 195 200 205
 Thr Trp Gly Asp Gln Asn Phe Leu Ser Asn Leu Phe Val Val His Ile
 210 215 220
 Thr Gly Asn Glu Leu Tyr Asp Ile Gln Leu Tyr Pro Lys Lys Ser Met
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Val Trp Ala
 245 250 255
 Glu Phe Asp Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln
 260 265 270
 Ala Glu Arg Ala Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His
 275 280 285
 Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln Asn Asp
 290 295 300
 Leu Gly Pro Tyr Val Cys Glu Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg

305	310	315	320
Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Lys Pro Phe Ile Ser Val Glu			
325	330	335	
Trp Leu Lys Gly Pro Val Leu Glu Ala Thr Ala Gly Asp Glu Leu Val			
340	345	350	
Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp			
355	360	365	
Tyr Lys Asp Arg Lys Ala Val Thr Gly Arg His Asn Pro His Ala Leu			
370	375	380	
Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Ala Gly Val Tyr Thr Leu Ala			
385	390	395	400
Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Gln Asn Ile Ser Leu Glu Leu			
405	410	415	
Val Val Asn Val Pro Pro His Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro			
420	425	430	
Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Thr Leu Thr Cys Thr Ala Tyr			
435	440	445	
Gly Val Pro Gln Pro Leu Ser Val Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr			
450	455	460	
Pro Cys Lys Thr Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Arg Gln Gln Arg			
465	470	475	480
Asp Gly Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Lys Glu Val Thr Thr Gln Asp			
485	490	495	
Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Ser Trp Thr Glu Phe Val Glu			
500	505	510	
Gly Lys Asn Lys Thr Val Ser Lys Leu Val Ile Gln Asp Ala Asn Val			
515	520	525	
Ser Ala Met Tyr Lys Cys Val Val Asn Lys Val Gly Gln Asp Glu			
530	535	540	
Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Ser Ile			
545	550	555	560

Glu Ser Glu Pro Ser Glu Asp Pro Leu Glu Gly Gln Ser Val Arg Leu
 565 570 575
 Ser Cys Arg Ala Asp Asn Tyr Thr Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg
 580 585 590
 Leu Asn Leu Ser Thr Leu His Asp Ala Gln Gly Asn Pro Leu Leu Leu
 595 600 605
 Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Glu Ala Asn Leu
 610 615 620
 Glu Glu Ala Glu Pro Gly Ala Arg His Ala Thr Leu Ser Leu Asn Ile
 625 630 635 640
 Pro Arg Val Ala Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Val Cys Glu Val Gln
 645 650 655
 Asp Arg Arg Ser Gln Asp Lys His Cys His Lys Tyr Leu Ser Val
 660 665 670
 Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu
 675 680 685
 Val Asn Val Ser Asp Ser Leu Glu Met Arg Cys Pro Val Ala Gly Ala
 690 695 700
 His Val Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Lys
 705 710 715 720
 Glu Ser Gly Ile Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Arg Leu Ser Ile Gln
 725 730 735
 Arg Val Arg Glu Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Ser Val Cys Asn
 740 745 750
 Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser
 755 760 765
 Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Ile Gly Thr Gly Val
 770 775 780
 Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met
 785 790 795 800
 Lys Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile

805	810	815
Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser		
820	825	830
Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly		
835	840	845
Arg Val Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala		
850	855	860
Phe Gly Ile Asn Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met		
865	870	875
Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu		
885	890	895
Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu		
900	905	910
Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Asn Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu		
915	920	925
Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Val Lys Arg Asp		
930	935	940
Thr Phe Asn Pro Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Arg Arg Phe		
945	950	955
Arg Ala Met Val Glu Gly Ala Lys Ala Asp Arg Arg Arg Pro Gly Ser		
965	970	975
Ser Asp Arg Ala Leu Phe Thr Arg Phe Leu Met Gly Lys Ser Ala		
980	985	990
Arg Arg Ala Pro Leu Val Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro		
995	1000	1005
Leu Thr Met Glu Asp Leu Val Cys Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg		
1010	1015	1020
Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu		
1025	1030	1035
Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Ile Val Lys Ile		
1040	1045	1050

Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr
 1055 1060 1065
 Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro
 1070 1075 1080
 Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp
 1085 1090 1095
 Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser

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

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

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

1280	1285	1290													
Glu	Gly	Ser	Phe	Ser	Cys	Lys	Gly	Pro	Gly	Gln	His	Met	Asp	Ile	
1295	1300	1305													
Pro	Arg	Gly	His	Pro	Asp	Pro	Gln	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Pro	Thr	
1310	1315	1320													
Gln	Gly	Ala	Gln	Gly	Gly	Lys	Val	Phe	Tyr	Asn	Asn	Glu	Tyr	Gly	
1325	1330	1335													
Glu	Val	Ser	Gln	Pro	Cys	Thr	Glu	Gly	Asp	Cys	Cys	Pro	Ser	Ala	
1340	1345	1350													
Gly	Ser	Thr	Phe	Phe	Ala	Asp	Ser	Ser	Tyr						
1355	1360														
<210>	22														
<211>	113														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	22														
Thr	Glu	Glu	Thr	Ile	Lys	Phe	Ala	Ala	Ala	His	Tyr	Asn	Thr	Glu	Ile
1	5	10	15												
Leu	Lys	Ser	Ile	Asp	Asn	Glu	Trp	Arg	Lys	Thr	Gln	Cys	Met	Pro	Arg
20	25	30													
Glu	Val	Cys	Ile	Asp	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Gly	Val	Ala	Thr	Asn	Thr
35	40	45													
Phe	Phe	Lys	Pro	Pro	Cys	Val	Ser	Val	Tyr	Arg	Cys	Gly	Gly	Cys	Cys
50	55	60													
Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Gln	Cys	Met	Asn	Thr	Ser	Thr	Ser	Tyr	Leu	Ser
65	70	75	80												
Lys	Thr	Leu	Phe	Glu	Ile	Thr	Val	Pro	Leu	Ser	Gln	Gly	Pro	Lys	Pro
85	90	95													
Val	Thr	Ile	Ser	Phe	Ala	Asn	His	Thr	Ser	Cys	Arg	Cys	Met	Ser	Lys
100	105	110													
Leu															