



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월10일

(11) 등록번호 10-2099073

(24) 등록일자 2020년04월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7026846
- (22) 출원일자(국제) 2013년02월22일
 심사청구일자 2018년02월22일
- (85) 번역문제출일자 2014년09월24일
- (65) 공개번호 10-2015-0002621
- (43) 공개일자 2015년01월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/027476
- (87) 국제공개번호 WO 2013/126810
 국제공개일자 2013년08월29일
- (30) 우선권주장
 61/603,203 2012년02월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20030211991 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 애브비 스템센트알렉스 엘엘씨
 미국 일리노이주 60064 노쓰 시카고 노쓰 위키건
 로드 1
- (72) 발명자
 손더스 로라
 미국 캘리포니아주 94107 샌 프란시스코 유니트
 809 킹 스트리트 170
 딜라 스콧 제이.
 미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 웨이크 포레
 스트 드라이브 743
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이현지

(54) 발명의 명칭 항 SEZ6 항체들 및 사용 방법

(57) 요약

증식성 질환들을 치료하기 위한 항체들 및 그것들의 유도체들을 포함하는 새로운 조절물질들과 상기 조절물질들을 사용하는 방법들이 제공된다.

(72) 발명자

푸어드 오리트

미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 케이맨 레인
712

스틸 로버트 에이.

미국 캘리포니아주 94501 앨러미다 피프쓰 스트리
트 1519

토고브 마이클

미국 캘리포니아주 94103 샌 프란시스코 미션 스트
리트 1188 아파트먼트 1522

샤오 후이

미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 페리 레인
815

리우 데이비드

미국 캘리포니아주 94112 샌 프란시스코 산타 로사
애비뉴 300 아파트먼트 1

명세서

청구범위

청구항 1

사람 SEZ6 단백질에 결합하는, 경쇄 가변영역 및 중쇄 가변영역을 포함하는 모노클로날 항체로서, 상기 항체가:

(a) 카뻏(Kabat)에 따른 잔기 넘버링에 의거,

CDR-L1에 대해 서열번호 190의 잔기 24-34, CDR-L2에 대해 서열번호 190의 잔기 50-56, CDR-L3에 대해 서열번호 190의 잔기 89-97, CDR-H1에 대해 서열번호 191의 잔기 31-35, CDR-H2에 대해 서열번호 191의 잔기 50-65, 및 CDR-H3에 대해 서열번호 191의 잔기 95-102;

(b) 초티아(Chothia)에 따른 잔기 넘버링에 의거,

CDR-L1에 대해 서열번호 190의 잔기 23-34, CDR-L2에 대해 서열번호 190의 잔기 50-56, CDR-L3에 대해 서열번호 190의 잔기 89-97, CDR-H1에 대해 서열번호 191의 잔기 26-32, CDR-H2에 대해 서열번호 191의 잔기 50-58, 및 CDR-H3에 대해 서열번호 191의 잔기 95-102; 또는

(c) 맥칼럼(MacCallum)에 따른 잔기 넘버링에 의거,

CDR-L1에 대해 서열번호 190의 잔기 30-36, CDR-L2에 대해 서열번호 190의 잔기 46-55, CDR-L3에 대해 서열번호 190의 잔기 89-96, CDR-H1에 대해 서열번호 191의 잔기 30-35, CDR-H2에 대해 서열번호 191의 잔기 47-58, 및 CDR-H3에 대해 서열번호 191의 잔기 93-101

을 포함하는, 모노클로날 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열번호 190에 제시된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 191에 제시된 중쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.

청구항 3

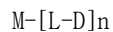
제1항에 있어서, 상기 항체가 키메라 항체, CDR-이식된 항체 및 인간화 항체로 이루어진 군에서 선택되는 항체를 포함하는, 항체.

청구항 4

세포독성제와 컨쥬게이트된(conjugate) 모노클로날 항체를 포함하는 항체 약물 컨쥬게이트(antibody drug conjugate)로서, 상기 항체가 제1항의 항체를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 항체 약물 컨쥬게이트가 하기 식을 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트:



상기 식에서,

- a) M은 상기 모노클로날 항체를 포함하고;
- b) L은 선택적인(optional) 링커를 포함하고;
- c) D는 세포독성제인 약물을 포함하며;
- d) n은 1 내지 20의 정수이다.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 세포독성제가 피롤로벤조디아제핀, 듀오카르마이신, 아마니틴, 아우리스타틴, 메이탄시노이드, 칼리케아마이신 또는 방사성동위원소인, 항체 약물 컨쥬게이트.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가, 카뱃(Kabat)에 따른 잔기 넘버링에 의거, CDR-L1에 대해 서열번호 190의 잔기 24-34, CDR-L2에 대해 서열번호 190의 잔기 50-56, CDR-L3에 대해 서열번호 190의 잔기 89-97, CDR-H1에 대해 서열번호 191의 잔기 31-35, CDR-H2에 대해 서열번호 191의 잔기 50-65, 및 CDR-H3에 대해 서열번호 191의 잔기 95-102를 포함하고,

상기 세포독성제가 칼리케아마이신인, 항체 약물 컨쥬게이트.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가, 초티아(Chothia)에 따른 잔기 넘버링에 의거, CDR-L1에 대해 서열번호 190의 잔기 23-34, CDR-L2에 대해 서열번호 190의 잔기 50-56, CDR-L3에 대해 서열번호 190의 잔기 89-97, CDR-H1에 대해 서열번호 191의 잔기 26-32, CDR-H2에 대해 서열번호 191의 잔기 50-58, 및 CDR-H3에 대해 서열번호 191의 잔기 95-102를 포함하고,

상기 세포독성제가 칼리케아마이신인, 항체 약물 컨쥬게이트.

청구항 9

제4항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가, 맥칼럼(MacCallum)에 따른 잔기 넘버링에 의거, CDR-L1에 대해 서열번호 190의 잔기 30-36, CDR-L2에 대해 서열번호 190의 잔기 46-55, CDR-L3에 대해 서열번호 190의 잔기 89-96, CDR-H1에 대해 서열번호 191의 잔기 30-35, CDR-H2에 대해 서열번호 191의 잔기 47-58, 및 CDR-H3에 대해 서열번호 191의 잔기 93-101을 포함하고,

상기 세포독성제가 칼리케아마이신인, 항체 약물 컨쥬게이트.

청구항 10

제4항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 약물 컨쥬게이트가 링커를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 링커가 비-절단성 링커를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련출원

[0002] 본 출원은 2012년 2월 24일에 출원된 미국 임시 특허 출원 시리즈 제61/603,203호의 우선권을 주장한 것으로 그 내용이 전부 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 전자출원시스템-웹(EFS-Web)을 통해 ASCII 포맷으로 제출되었던 서열 목록을 포함하고 있으며 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다. 상기 ASCII 사본은, 2013년 2월 19일에 만들어진 것으로, 11200.0014-00304 라고 명명되며 450,013 바이트의 크기이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 출원은 전반에 걸쳐 증식성 질환들과 그것들의 모든 확장, 재발, 도침 또는 전이를 진단하고, 예방하고, 치료하거나 개선하는 데 사용하는 새로운 화합물들, 조성물들 그리고 그것들을 사용하는 방법들에 관한 것이다. 폭넓은 관점에서, 본 발명은 항-SEZ6 항체들 및 융합 작제물들 등의 발작 관련 6 상동체 (seizure related 6 homolog, SEZ6) 조절물질들의 종양 질환들의 치료, 진단 또는 예방을 위한 용도에 관한 것이다. 본 발명의 선택된 실시형태들은 바람직하게는 종양 개시 세포 출현빈도의 감소를 포함하는 악성종양들의 면역요법 치료를 위한, 항체 약물 컨쥬게이트 등을 포함하는, 상기 SEZ6 조절물질들의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0007] 줄기 및 전구 세포 분화 및 세포 증식은 기관형성 동안의 조직 성장 및 모든 살아있는 유기체들의 일생 동안의 대부분 조직들의 세포 교체와 수리를 지탱하기 위해 협력해서 작용하는 정상적으로 계속 진행되는 과정들이다. 정상적으로 발생하는 사건들의 과정에서 세포 분화와 증식은 세포 운명 결정과 조직 구성을 유지하기 위해 일반적으로 균형을 맞추고 있는 수많은 인자들과 신호들에 의해 조절이 이루어지고 있다. 따라서, 크게 보아 세포 분열과 조직 성숙을 조절하는 것은 유기체의 필요에 따라 신호들을 적절하게 발생시키고 있는 이러한 통제되는 마이크로환경이다. 이 점에서 세포 증식과 분화는 손상되었거나 죽어가는 세포들의 교체에 혹은 성장에 필요할 때에만 정상적으로 일어나는 것이다. 불행하게도, 세포 증식 및/또는 분화의 파괴는, 예를 들면, 각종의 신호전달 화합물질들의 과소 또는 과다, 변화된 마이크로환경들의 존재, 유전자 돌연변이들 또는 그것들의 어떤 조합 등을 포함하는 무수한 인자들에서 기인할 수가 있다. 정상 세포의 증식 및/또는 분화가 교란 당하거나 어떤 이유로든 파괴되면 암과 같은 증식성 질환 등의 각종 질병이나 질환에 이르게 될 수가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 암의 종래 치료법들에는 화학요법, 방사선요법, 수술, 면역요법 (예를 들면, 생물학적 반응 조절물질들, 백신들 또는 표적 치료제들) 또는 그것들의 조합들 등이 있다. 불행하게도, 어떤 암들은 그러한 치료법들에 반응하지

않거나 극히 미미하게 반응한다. 예를 들면, 어떤 환자들에서 종양들은 선택된 치료법들의 광범한 효력에도 불구하고 종양들을 반응없는 상태로 만드는 유전자 돌연변이들을 보이고 있다. 게다가, 암의 종류 및 그것이 취한 형태에 따라서는 몇몇 이용가능한 치료법들, 이를 테면 수술 등은 실행가능한 대안들이 아닐 수 있다. 현재 기준의 치료 요법에 고유한 한계들은 전에 치료들을 받은 이후 재발한 환자들을 치료하려고 할 때 특히 명백하다. 상기한 경우들에서 실패한 치료 요법과 그로 인한 환자 악화는 결국에는 치료불능으로 판명되는 종종 비교적 침범적인 질병으로 드러내는 난치성 종양들의 원인이 될 수 있다. 여러 해에 걸쳐 암의 진단과 치료에 커다란 개선들이 있었지만, 많은 고형 종양들의 전체적인 생존율은 기존 요법들이 도짐, 종양 재발과 전이들을 막지 못하고 있기 때문에 크게 변화되지 않았다. 따라서, 증식성 질환들의 더욱 표적화된 그리고 강력한 치료요법들을 개발하려는 도전은 여전히 남아 있다.

과제의 해결 수단

[0009]

상기 목적 및 그 밖의 목적들은, 넓은 의미에서, SEZ6 관련 질환들 (예를 들면, 증식성 질환들 또는 종양성 질환들)의 치료에 사용될 수 있는 방법들, 화합물들, 조성물들 그리고 제조 물품들에 관한 본 발명에 의해 제공된다. 그 목적을 위해, 본 발명은 종양 세포들 및/또는 암 줄기 세포들을 효과적으로 표적화하며 광범하게 다양한 악성종양들에 걸린 환자들을 치료하는 데 사용될 수 있는 새로운 발작 관련 6 상동체 (또는 SEZ6) 조절물질들을 제공한다. 본원에 더욱 자세하게 논하게 되겠지만, 적어도 두 가지의 본래 존재하는 SEZ6 아이소형(isoform)들 또는 변이형(variant)들이 있으며 개시된 조절물질들은 한쪽의 아이소형 또는 다른 하나의 아이소형 또는 둘 다를 포함하거나 선택적으로 회합할 수 있다. 게다가, 어떤 실시형태들에서 개시된 SEZ6 조절물질들은 하나 이상의 SEZ6 패밀리 멤버들 (예를 들면, SEZ6L 또는 SEZ6L2)과 더 반응할 수 있으며 또는, 다른 실시형태들에서는, 하나 이상의 SEZ6 아이소형들과 배타적으로 회합하거나 반응하기 위해 생성되고 선택될 수 있다. 어떠한 경우에도 조절물질들은 SEZ6 폴리펩타이드 또는 유전자 (또는 그것의 단편)를 인식하거나, 경쟁하거나, 작용하거나, 반대작용하거나, 상호작용하거나, 결합하거나 또는 회합하는 임의의 화합물을 포함할 수 있으며 하나 이상의 생리적 경로들 상의 SEZ6 단백질의 영향을 조절하거나, 조정하거나, 부분변경하거나, 변경하거나 또는 변형시킨다. 따라서, 넓은 의미에서 본 발명은 대체로 단리된 SEZ6 조절물질들과 그것들의 용도들에 관한 것이다. 바람직한 실시형태들에서 본 발명은 더욱 구체적으로, 특히 바람직한 실시형태들에서는, 하나 이상의 세포독성제들과 회합하거나 접합되는 항체들 (즉, SEZ6의 적어도 하나의 아이소형과 면역선택적으로 결합하거나, 반응하거나 또는 회합하는 항체들)을 포함하는 단리된 SEZ6 조절물질들에 관한 것이다. 게다가, 아래에 광범위하게 논의되는 바와 같이, 상기 조절물질들은 증식성 질환들의 예방, 진단 또는 치료에 유용한 약제 조성물들을 제공하는 데 사용될 수 있다.

[0010]

본 발명의 선택된 실시형태들에서, SEZ6 조절물질들은, 단리된 형태이거나 또는 다른 물질들과 융합 또는 회합된 상태거나 (예를 들면, Fc-SEZ6, PEG-SEZ6 또는 표적 물질과 회합한 SEZ6) 둘 중 하나인 SEZ6 폴리펩타이드 또는 그것의 단편들을 포함할 수 있다. 다른 선택된 실시형태들에서 SEZ6 조절물질들은, 본 출원의 목적들을 위하여, SEZ6을 인식하거나, 경쟁하거나, 상호작용하거나, 결합하거나 또는 회합하며 종양 개시 세포들을 포함하는 종양 세포들의 성장을 중화시키거나, 제거하거나, 감소시키거나, 감작(感作)하기 쉽게 만들거나, 재프로그래밍화하거나, 억제하거나 또는 통제하는 임의의 작제물 또는 화합물을 의미하는 것으로 간주될 SEZ6 길항체들을 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태들에서 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 종양 세포들의 생존, 재발, 재생 및/또는 전이를 전파시키거나, 유지하거나, 확장하거나, 증식하거나 또는 달리 촉진하는 종양 개시 세포들의 능력을 침묵시키거나, 중화하거나, 감소시키거나, 줄이거나, 고갈시키거나, 누그러지게 하거나, 감소시키거나, 재프로그래밍화하거나, 제거하거나, 또는 달리 억제하는 것으로 예기치 않게 밝혀진 항-SEZ6 항체들, 또는 그것들의 단편들 또는 유도체들을 포함한다. 특히 바람직한 실시형태들에서 상기 항체들 또는 면역반응 단편들은 하나 이상의 항암제들 (예를 들면, 세포독성제)과 회합하거나, 또는 접합시킬 수 있다.

[0011]

상기 조절물질들에 관련하여 적합한 항체들은 예를 들면, 폴리클론성 및 모노클로날 항체들, 키메라성, CDR 이식형, 인간화 및 인간 항체들 그리고 상기 각각의 면역반응 단편들 및/또는 변이형들을 포함하는 여러 가지 형태들 가운데 어느 하나를 취할 수 있음을 알게 될 것이다. 바람직한 실시형태들에서는 인간화 또는 완전한 인간 작제물들과 같은 비교적 비면역성인 항체들을 포함할 것이다. 물론, 본 발명 개시의 관점에서 본 발명의 기술분야에 숙달된 사람이라면 필요 이상의 실험작업 없이도 SEZ6 항체 조절물질들의 중쇄 및 경쇄 가변 영역들과 회합하는 하나 이상의 상보성 결정 영역(complementarity determining region, CDR)들을 용이하게 확인하며 그 CDR들을 사용하여 키메라성, 인간화 또는 CDR 이식형 항체들을 조작처리하거나 제조할 수가 있을 것이다. 그래서, 어떤 바람직한 실시형태들에서 SEZ6 조절물질은 도 10a 내지 도 10ad와 도 10b 내지 도 10bd에서 정의된 그리고 본원에 제시된 경쇄(도 10a 내지 도 10ad) 또는 중쇄(도 10b 내지 도 10bd) 연속쇄 류린 가변 영역들(서

열번호 20 내지 169)에서 유래된 하나 이상의 CDR들을 포함한 항체를 포함한 것이다. 인간 프레임워크를 가진 상기 CDR 이식형 가변 영역들과 그것들의 변이형들도 또한 서열번호 170 내지 199를 포함하는 도 10에 나타나 있다. 바람직한 실시형태들에서 상기 항체들은 모노클로날 항체들을 포함할 것이며, 더욱 더 바람직한 실시형태들에서는, 키메라성, CDR 이식형 또는 인간화 항체들을 포함할 것이다.

[0012] 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에 제시된 아미노산 서열들의 각각을 암호화하는 예시적인 핵산 서열들은 서열 목록의 본원에 첨부되어 있으며 서열번호 220 내지 399를 포함한다. 이 점에서 본 발명은 더 나아가 첨부된 서열 목록에 제시된 것들을 포함하는 개시된 항체 가변 영역 아미노산 서열들을 암호화하는 핵산 분자들 (및 관련 작제물들, 벡터들 그리고 숙주 세포들)을 포함한다는 것도 알게 될 것이다.

[0013] 더욱 구체적으로는, 선택된 실시형태들에서 적합한 SEZ6 조절물질들은 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 갖는 항체를 포함할 수 있는데, 여기서 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 24, 서열번호 26, 서열번호 28, 서열번호 30, 서열번호 32, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 58, 서열번호 60, 서열번호 62, 서열번호 64, 서열번호 66, 서열번호 68, 서열번호 70, 서열번호 72, 서열번호 74, 서열번호 76, 서열번호 78, 서열번호 80, 서열번호 82, 서열번호 84, 서열번호 86, 서열번호 88, 서열번호 90, 서열번호 92, 서열번호 94, 서열번호 96, 서열번호 98, 서열번호 100, 서열번호 102, 서열번호 104, 서열번호 106, 서열번호 108, 서열번호 110, 서열번호 112, 서열번호 114, 서열번호 116, 서열번호 118, 서열번호 120, 서열번호 122, 서열번호 124, 서열번호 126, 서열번호 128, 서열번호 130, 서열번호 132, 서열번호 134, 서열번호 136, 서열번호 138, 서열번호 140, 서열번호 142, 서열번호 144, 서열번호 146, 서열번호 148, 서열번호 150, 서열번호 152, 서열번호 154, 서열번호 156, 서열번호 158, 서열번호 160, 서열번호 162, 서열번호 164, 서열번호 166 및 서열번호 168에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 27, 서열번호 29, 서열번호 31, 서열번호 33, 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 서열번호 51, 서열번호 53, 서열번호 55, 서열번호 57, 서열번호 59, 서열번호 61, 서열번호 63, 서열번호 65, 서열번호 67, 서열번호 69, 서열번호 71, 서열번호 73, 서열번호 75, 서열번호 77, 서열번호 79, 서열번호 81, 서열번호 83, 서열번호 85, 서열번호 87, 서열번호 89, 서열번호 91, 서열번호 93, 서열번호 95, 서열번호 97, 서열번호 99, 서열번호 101, 서열번호 103, 서열번호 105, 서열번호 107, 서열번호 109, 서열번호 111, 서열번호 113, 서열번호 115, 서열번호 117, 서열번호 119, 서열번호 121, 서열번호 123, 서열번호 125, 서열번호 127, 서열번호 129, 서열번호 131, 서열번호 133, 서열번호 135, 서열번호 137, 서열번호 139, 서열번호 141, 서열번호 143, 서열번호 145, 서열번호 147, 서열번호 149, 서열번호 151, 서열번호 153, 서열번호 155, 서열번호 157, 서열번호 159, 서열번호 161, 서열번호 163, 서열번호 165, 서열번호 167 및 서열번호 169에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한 것이다. 다른 바람직한 실시형태들에서 선택된 조절물질들은 앞서 언급한 무린 서열들과 65, 70, 75 또는 80% 동일성을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역들을 포함할 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태들에서 상기 조절물질들은 개시된 무린 서열들과 85, 90 또는 95%까지 동일성을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역들을 포함할 것이다.

[0014] 물론, 본원 개시의 관점에서 본 발명 기술분야에 숙달된 사람들이라면 필요 이상의 실험작업 없이도 상기한 중쇄 및 경쇄 가변 영역들의 각각과 회합하는 CDR들을 용이하게 확인하며 이러한 CDR들을 사용하여 키메라성, 인간화 또는 CDR 이식형 항체들을 조작처리하거나 제조할 수가 있을 것이다. 이와 같이, 선택된 실시형태들에서 본 발명은 도 10a 내지 도 10ad 또는 도 10b 내지 도 10bd에 제시된 가변 영역 서열에서 유래된 하나 이상의 CDR들을 포함하는 항-SEZ6 항체들에 관한 것이다. 바람직한 실시형태들에서 상기 항체들은 모노클로날 항체들을 포함할 것이며, 더욱 더 바람직한 실시형태들에서는 키메라성, CDR 이식형 또는 인간화 항체들을 포함할 것이다. 아래에 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이 또 다른 실시형태들은 하나 이상의 세포독성제들과 복합하거나 회합한 그런 항체들을 포함할 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양태는 SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120,

SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로부터 얻은 또는 유래된 조절물질들을 포함한다.

[0016] 또 다른 적합한 실시형태들에서 본 발명은 CDR 이식형 또는 인간화 SEZ6 조절물질들 hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, SC17.34, hSC17.46, SC17.151, SC17.155, SC17.156, SC17.161 및 SC17.200을 포함할 것이다. 또 다른 실시형태들은 인간화 항체를 포함하는 SEZ6 조절물질에 관한 것인데, 여기서 상기 인간화 항체는 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함한 것이고, 여기서, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 170, 서열번호 172, 서열번호 174, 서열번호 176, 서열번호 178, 서열번호 180, 서열번호 182, 서열번호 184, 서열번호 186, 서열번호 188 및 서열번호 190에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 171, 서열번호 173, 서열번호 175, 서열번호 177, 서열번호 179 및 서열번호 181, 서열번호 183, 서열번호 185, 서열번호 187, 서열번호 189 및 서열번호 191에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 또한, 경쇄(서열번호 192) 및 중쇄(서열번호 193, 서열번호 194, 서열번호 195, 서열번호 196, 서열번호 197, 서열번호 198 그리고 서열번호 199) 쇄 가변 영역들의 일부 인간화 변이형들도 본원의 교시들에 따라 제공된다. 더욱이, 방금 상기한 바와 같이 예시된 인간화된 중쇄 및 경쇄 가변 영역들을 암호화하는 핵산 서열들은 본원에 첨부된 서열 목록에 서열번호 370 내지 399로 제시되어 있다.

[0017] 상기한 면들 외에도, 본 발명의 다른 바람직한 실시형태들은 (단독으로 또는 다른 약리활성제들과의 조합으로) 증식성 질환들을 치료하는 데 특히 효과적일 수 있는 조절물질 컨주게이트들을 제공할 수 있는 하나 이상의 약물들과 회합하거나 접합되는 SEZ6 조절물질들을 포함할 것이다. 더욱 일반적으로는, 본 발명의 조절물질들이 일단 제조되어 선택되었으면 그것들은 약리활성 또는 진단 물질들 또는 생체적합 조절물질들과 연결되거나, 융합되거나, (예를 들면, 공유결합으로 또는 비공유결합으로) 접합되거나 달리 회합될 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "컨주게이트(conjugate)" 또는 "조절물질 컨주게이트(modulator conjugate)" 또는 "항체 컨주게이트(antibody conjugate)"는 폭넓게 사용될 것이며 회합 방법에 관계없이 개시된 조절물질들과 회합하는 임의의 생물활성 또는 탐지가능 분자 또는 약물을 의미하는 것으로 간주될 것이다. 이 점에서 상기 컨주게이트들은, 개시된 조절물질들에 더하여, 펩타이드들, 폴리펩타이드들, 단백질들, *생체 내에서(in vivo)* 활성제로 대사되는 전구약물들, 폴리머들, 핵산 분자들, 작은 분자들, 결합제들, 모방제들, 합성 약물들, 무기 분자들, 유기 분자들 및 방사성동위원소들을 포함할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 더욱이, 상기 나타난 바와 같이 선택된 컨주게이트는 조절물질과 공유결합으로 또는 비공유결합으로 회합되거나, 또는 연결될 수 있으며, 적어도 부분적으로는, 접합을 달성하는 데 사용된 방법에 따라 다양한 화학정량관계학적 물비들을 나타낸다.

[0018] 본 발명의 특히 바람직한 면들은 증식성 질환들의 진단 및/또는 치료에 사용될 수 있는 항체 조절물질 컨주게이트들 또는 항체-약물 컨주게이트들을 포함할 것이다. 상기 컨주게이트들은 식 $M-[L-D]_n$ 으로 표시될 수 있는데, 여기서 M은 개시된 조절물질 또는 표적 결합 물질을 나타내고, L은 선택적인(optional) 링커 또는 링커 단위이고, D는 적합한 약물 또는 전구약물이며 n은 약 1에서 약 20까지의 정수이다. 문맥에서 달리 지시하지 않는 한, 용어들 "항체 약물 컨주게이트(antibody-drug conjugate)" 또는 "ADC" 또는 식 $M-[L-D]_n$ 은 치료 및 진단 물질들 둘 다를 포함하는 컨주게이트들을 망라하는 것으로 간주될 것임도 알게 될 것이다. 상기 실시형태들에서 항체-약물 컨주게이트 화합물들은 전형적으로는 조절물질 단위(M)로서 항-SEZ6, 치료 또는 진단 물질(D), 그리고 선택에 따라서는 약물과 항원결합제를 연결시켜 주는 링커(L)를 포함할 것이다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 상기한 중쇄 및 경쇄 가변 영역들의 적어도 하나의 CDR을 포함하는 SEZ6 mAb이다.

[0019] 이전에 진술한 대로 본 발명의 한 가지 면은 SEZ6 폴리펩타이드들의 암 줄기 세포들과의 예기치 않은 회합을 포함할 수 있다. 따라서, 어떤 다른 실시형태들에서 본 발명은 대상에게 투여시 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시키는 SEZ6 조절물질을 포함할 것이다. 바람직하게는 출현빈도 감소는 *시험관 내* 또는 *생체 내* 한계 회식 분석법을 사용하여 측정될 것이다. 특히 바람직한 실시형태들에서 상기 분석법은 살아있는 인간 종양 세포들의 면역손상 마우스들 속으로의 이식을 포함하는 *생체 내* 한계 회식 분석법을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 선택으로는, 살아있는 인간 종양 세포들의 *시험관 내* 콜로니 지지 상태들 속으로의 한계 회식 분석을 포함하는 *시험관 내* 한계 회식 분석법을 사용하여 수행될 수 있다. 둘의 어느 경우에서도, 출현빈도 감소의 분석, 계산 또는 정량화는 바람직하게는 정확한 계산을 제공하기 위한 푸아송(Poisson) 분포 통계학의 사용을 포함할 것이다. 상기 정량화 방법들이 바람직하지만, 유동 세포분석법 또는 면역조직화학과 같은 다른, 덜 노동 집중적인 방법론들도 원하는 값들을 제공하는 데 사용될 수 있으며, 따라서, 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 명백히 생각될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 상기의 경우들에서 출현빈도 감소는 종양 개시 세포들에 대하여 농후하게 되는 것으로 알려진 종양 세포 표면 마커들에 대한 유동 세포계산 분석이나 면역조직화학적 탐지를 이용하여 측정

될 수 있다.

[0020] 이와 같이, 또 다른 바람직한 실시형태에서 본 발명은 SEZ6 관련 질환 치료를 필요로 하는 대상에게 치료유효량의 SEZ6 조절물질을 투여하여 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시키는 단계를 포함하는 SEZ6 관련 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 바람직하게는 SEZ6 관련 질환은 종양 질환을 포함한다. 다시, 종양 개시 세포 출현빈도의 감소는 바람직하게는 시험관 내 또는 생체 내 한계 회석 분석을 사용하여 측정될 것이다.

[0021] 이 점에서 본 발명은 SEZ6 면역원들이 종양을 포함하는 각종 종양형성의 원인론에 연루되어 있는 종양 영속화 세포들 (즉, 암 줄기 세포들)에 연관되어 있다는 발견에, 적어도 일부분, 기초한 것임을 알게 될 것이다. 더욱 구체적으로, 본 출원은 각종의 예시적인 SEZ6 조절물질들의 투여로 종양 개시 세포들에 의한 종양발생 신호전달을 매개하거나, 감소시키거나, 고갈시키거나, 억제하거나 또는 제거할 수가 있다 (즉, 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시킬 수가 있다)는 사실을 예기치 않게 증명한 것이다. 이 감소된 신호전달은, 종양 개시 세포들의 고갈, 중화, 감소, 제거, 재프로그래밍 또는 침묵에 의한 것이든 또는 종양 세포 형태학 (예를 들면, 분화 유도, 공간환경 파괴)을 부분변화시킨 것이든 간에, 그 다음에는 종양형성, 종양 유지, 확장 및/또는 전이와 재발을 억제함으로써 SEZ6 관련 질환들의 더욱 효과적인 치료를 가능케 한다.

[0022] 앞서 말한 암 줄기 세포들과의 연관 이외에도, SEZ6 아이소형들이 신경내분비 특성들을 포함하는 종양들의 성장, 재발 또는 전이 잠재성과 관련되어 있을 수 있다는 증거가 있다. 본 발명의 목적들을 위하여 상기 종양들은 신경내분비 종양들 및 가성(pseudo) 신경내분비 종양들을 포함할 것이다. 본원에 기술된 새로운 SEZ6 조절물질들을 사용하여 상기 종양형성 세포들의 증식에 시술함으로써, 한 가지 보다 많은 메커니즘 (즉, 종양 개시 세포 감소 및 종양발생 경로 신호전달의 파괴)에 의한 질환을 개선시키거나 치료하여 부가적이거나 상승적인 효과들을 제공할 수 있다. 또 다른 바람직한 실시형태들은 조절물질 매개성 항암제를 전달하기 위한 세포 표면 SEZ6 단백질의 세포 내재화를 이용할 수 있다. 이 점에서 본 발명은 (각종 종양을 포함하는) SEZ6 관련 질환들을 치료할 수 있는 어떤 특정한 작용 메커니즘에 한정되어 있는 것은 아니고 그보다는 개시된 조절물질들의 광범위한 용도를 망라한 것임을 알게 될 것이다.

[0023] 따라서, 다른 실시형태들에서 본 발명은 개시된 조절물질들을 필요로 하는 대상에서 내분비 특성들을 포함하고 있는 종양들을 치료하기 위한 그것들의 용도를 포함할 것이다. 물론 상기 조절물질들은 상기 종양들의 예방, 예후, 진단, 치료진단, 억제 또는 유지 요법에 사용될 수 있다.

[0024] 본 발명의 다른 면들은 종양발생 경로들을 파괴할 가능성이 있으면서 동시에 종양 개시 세포들을 침묵화하는 개시된 조절물질들의 능력을 개발한 것이다. 그러한 복합-활성 SEZ6 조절물질들 (예를 들면, SEZ6 길항제들)은 치료 항암제들 또는 용적축소제들의 용인된 표준과 조합하여 사용하면 특히 효과적임이 증명될 수 있다. 그래서 본 발명의 바람직한 실시형태들은 개시된 조절물질들을 초기 치료들에 이은 유지 요법을 위한 항-전이제들로 사용하는 것을 포함한다. 또한, 둘 이상의 SEZ6 길항제들 (예를 들면, SEZ6상의 두 개의 구별되는 에피토프들에 특이하게 결합하는 항체들)을 본 발명의 교시들에 따라 조합하여 사용할 수 있다. 더욱이, 아래에 다소 상세하게 논의되겠지만, 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 복합형 또는 비복합형 상태로 그리고, 선택에 따라서는, 감작제(感作劑)로서 각종의 화학적, 생물학적 항암제들과 조합하여 사용될 수 있다.

[0025] 따라서 본 발명의 또 다른 바람직한 실시형태는 항암제에 의한 치료 대상의 종양을 감작시키는 방법을 포함한 것으로 상기 대상에게 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태들은 치료 이후의 전이 또는 종양 재발을 감소시키는 방법을 포함한 것으로 필요로 하는 대상에게 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 특히 바람직한 면에서 SEZ6 조절물질은 특히 시험관 내 또는 생체 내 한계 회석 분석법을 사용하여 측정되는 종양 개시 세포 출현빈도의 감소라는 결과를 가져다 줄 것이다.

[0026] 본 발명의 더욱 일반적으로 바람직한 실시형태들은 필요로 하는 대상에서 SEZ6 관련 질환을 치료하는 방법을 포함한 것으로 대상에게 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함한다. 특히 바람직한 실시형태들에서 SEZ6 조절물질은 항암제와 회합 (예를 들면, 접합)되어 있을 것이다. 또 다른 실시형태들에서 SEZ6 조절물질은 세포 표면상의 또는 표면 부근의 SEZ6과 회합하거나 결합한 이후 내재화할 것이다. 또한, 신호전달 경로들의 어떠한 파괴 및 부수적인 이로움 등을 포함하는, 본 발명의 유익한 면들은 대상 종양 조직이 정상인 인접한 조직과 비교하여 상승된 SEZ6 수준들을 나타내는 감소된 또는 억압된 SEZ6 수준들을 나타내는 간에 달성될 수 있다. 특히 바람직한 실시형태들은 정상 조직 또는 비종양형성 세포들과 비교하여 종양형성 세포들 상에 상승된 SEZ6 수준들을 나타내는 질환들의 치료를 포함할 것이다.

[0027] 또 다른 양태에서 본 발명은 치료유효량의 적어도 하나의 내재화 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 중

양 질환에 걸린 대상을 치료하는 방법을 포함할 것이다. 바람직한 실시형태들은 내재화 항체 조절물질들의 투여를 포함할 것인 바, 다른 선택된 실시형태들에서는, 상기 내재화 항체 조절물질들이 세포독성제와 접합되어 있거나 또는 회합되어 있다.

[0028] 다른 실시형태들은 SEZ6 관련 질환에 걸린 대상을 치료하는 방법에 관한 것으로 치료유효량의 적어도 하나의 고갈시키는 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함한다.

[0029] 또 다른 실시형태에서 본 발명은 개시된 활성조절물질들 또는 조절물질들을 종양 덩어리의 적어도 일부분을 제거하기 위해 설계된 초기 절차 (예를 들면, 화학요법약제, 방사선 또는 수술) 이후의 기간에 걸쳐 투여하는 유지 요법의 방법을 제공한다. 그러한 치료 처방계획은 몇 주, 몇 달 또는 심지어 몇 년의 기간에 걸쳐 투여될 수 있는데, SEZ6 조절물질들이 병을 예방하도록 작용하여 전이 및/또는 재발을 억제할 수 있다. 또 다른 실시형태들에서 개시된 조절물질들은 전이, 종양 유지 또는 재발을 막거나 저지하기 위해 알려진 용적축소 처방계획과 협력하여 투여될 수 있다.

[0030] 또한 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 SEZ6의 알려진 아이소형(들) 또는 그 단백질의 단 한 개의 아이소형과 반응하도록 제조 및 선택될 수 있으며, 또는, 역으로, SEZ6에 더하여 적어도 하나의 추가된 SEZ6 패밀리 멤버 (예, SEZ6L 또는 SEZ6L2 및 그것의 아이소형들)와도 반응하거나 회합하는 범(汎)-SEZ6 조절물질을 포함할 수 있음도 이해할 수 있을 것이다. 더욱 구체적으로, 본원에 개시되어 있는 바와 같이 항체들과 같은 바람직한 조절물질들은 SEZ6에서만 나타나는 도메인들 (또는 그 안의 에피토프들)과 또는 둘 이상의 SEZ6 패밀리 멤버들에 걸쳐 적어도 어느 정도 보존되어 있는 도메인들과 반응하도록 제조되어 선택될 수 있다.

[0031] 또 다른 바람직한 실시형태들에서 조절물질들은 SEZ6의 특정 에피토프, 부분, 모티프 또는 도메인에 회합하거나 결합할 것이다. 아래에 다소 상세하게 논의되겠지만 SEZ6 아이소형들은 둘 다 적어도 N-말단 도메인, 두 개의 교대하는 스시(Sushi)와 CUB 도메인들, 그리고 세 개의 추가 직렬 스시 도메인 반복부위들을 포함하는 동일한 세포외 영역(도 1e 참조)를 포함하고 있다. 또한 SEZ6 단백질은 막관통 도메인과 세포질 도메인도 포함한다. 따라서, 어떤 실시형태들에서 조절물질들은 SEZ6의 N-말단 도메인(즉, 성숙형 단백질의 아미노산들 1-335)과 또는 그 안의 에피토프에 결합하거나 회합할 것이다. 본 발명의 다른 양태들은 SEZ6의 특별한 스시 도메인에 소재한 특정 에피토프에 회합하거나 결합하는 조절물질들을 포함한다. 이에 관련하여 상기 특별한 조절물질은 스시 도메인 1 (아미노산들 336-395), 스시 도메인 2 (아미노산들 511-572), 스시 도메인 3 (아미노산들 690-748), 스시 도메인 4 (아미노산들 750-813) 또는 스시 도메인 5 (아미노산들 817-878)에 소재한 에피토프에 회합하거나 결합할 수 있다. 본 발명의 다른 양태들은 SEZ6의 특별한 CUB-유사 도메인에 소재한 특정 에피토프와 회합하거나 결합하는 조절물질들을 포함한다. 이에 관련하여 상기 특별한 조절물질은 CUB 도메인 1 (아미노산들 397-508) 또는 CUB 도메인 2 (아미노산들 574-685)에 소재한 에피토프에 회합하거나 결합할 수 있다. 물론 앞서 말한 도메인들의 각각은 하나보다 많은 에피토프를 포함할 수 있으며 하나보다 많은 빈(bin)과 회합될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0032] 조절물질 또는 항체 “빈(bin)” 들에 관해서는 SEZ6 항원이 그 단백질에 따라 소재한 특정 빈들을 정의할 수 있는 당해 분야에서 인정되고 있는 기술들을 사용하는 경쟁 항체 결합을 통해 분석되거나 맵핑될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 본원에 더욱 상세하게 논의되며 아래에 실시예들 9 및 10에서 나타나지만, 두 개의 항체들이 (그 중 하나는 "기준항체(reference antibody)" "빈 겨냥 항체(bin delineating antibody)" 또는 "겨냥 항체(delineating antibody)"라 부를 수 있음) 표적 항원에 결합하기 위해 서로 실질적으로 경쟁한다면 그것들은 동일한 빈에 속하는 것으로 간주될 수 있다. 그러한 경우들에서 양쪽 항체들 둘 다가 항원에의 결합이 입체공간적으로나 또는 정전기학적으로 억제되거나 차단될 만큼 대상 항체 에피토프들은 동일하거나 실질적으로 동일하거나 (그것들이 몇 개 아미노산들로 구별되는 전형적인 의미에서나 형태적으로나 어느 쪽이든) 충분히 밀접한 것일 수 있다. 상기 정의된 빈들은 일반적으로 어떤 일정한 SEZ6 도메인들과 회합될 수 있지만 (예를 들면 기준항체는 특정 도메인에 포함되어 있는 에피토프와 결합할 것이다) 그 상관관계가 항상 정확한 것은 아니다 (예를 들면, 하나의 도메인에 하나보다 많은 빈이 있을 수 있거나 빈이 형태적으로 정의되어 하나보다 많은 도메인을 포함할 수 있다). 본 발명의 기술분야에 숙달된 사람이라면 SEZ6 도메인들과 경험적으로 결정된 빈들 사이의 관계를 용이하게 결정할 수가 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0033] 본 발명에 관해서는 당해 분야에서 인정되고 있는 기술들을 사용하는 경쟁 결합 분석 (예를 들면, ELISA, 표면 플라즈몬 공명 또는 바이오-층 간섭분석법)으로 적어도 일곱 개의 구별되는 빈들이 정의되었고, 그 각각은 다수의 항체 조절물질들을 포함하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명 개시의 목적들을 위하여 일곱 개의 빈들은 bin들 A-F 및 빈 U로 명명되었다. 빈들 A-F는 독특한 빈들이며 이들 빈들 각각에 함유된 항체들은 SEZ6 단백질들에 대한

결합에 대하여 서로 경쟁한다. bin U는 bin들 A-F속의 항체들과는 경쟁하지 아니하는 항체들을 함유하고 있으나, 결합을 위해 서로 경쟁할 수 있다. 따라서, 선택된 실시형태들에서 본 발명은 bin A, bin B, bin C, bin D, bin E, bin F, 및 bin U로 이루어진 군에서 선택된 bin에 존재하는 조절물질을 포함할 것이다. 다른 실시형태들에서 본 발명은 SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로 이루어진 군에서 선택된 기준 항체에 의해 정의된 bin에 존재하는 조절물질을 포함한다. 또 다른 실시형태들에서 본 발명은 bin A 유래의 조절물질들, bin B 유래의 조절물질들, bin C 유래의 조절물질들, bin D 유래의 조절물질들, bin E 유래의 조절물질들, bin F 유래의 조절물질들 또는 bin U 유래의 조절물질들을 포함할 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태들은 기준 항체 조절물질과 기준 항체와 경쟁하는 어떠한 항체를 포함할 것이다.

[0034] 개시된 조절물질들의 맥락에서 사용될 때의 용어 "경쟁하다(competes)" 또는 "경쟁하는 항체(competes antibody)"는 기준 항체 또는 면역학적으로 기능하는 단편이 공통 항원에 대한 시험 항체의 특이 결합을 (예를 들면, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90%보다 더 크게) 실질적으로 막거나 억제하는 분석평가에 의해 측정된 항체들 간의 결합 경쟁을 의미한다. 그러한 경쟁을 측정하는 적합한 방법들은, 예를 들면, 바이오-층 간섭분석법, 표면 플라즈몬 공명, 유동 세포분석법, 경쟁 ELISA 등과 같은 테크닉들로 알려진 기술을 포함한다.

[0035] 선택된 실시형태들에서 본 발명은 SEZ6 및 적어도 하나의 다른 SEZ6 패밀리 멤버 (예, SEZ6L 또는 SEZ6L2)와 회합하는 범-SEZ6 조절물질을 포함한다. 다른 선택된 실시형태들에서 본 발명은 하나 이상의 SEZ6 아이소형과 면역특이적으로 회합하나 그 밖의 다른 어떠한 SEZ6 패밀리 멤버와는 면역특이적으로 회합하지 않는 SEZ6 조절물질을 포함한다. 또 다른 실시형태들에서 본 발명은 치료유효량의 범-SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상을 치료하는 방법을 포함한다. 또 다른 실시형태들은 하나 이상의 SEZ6 아이소형들과 면역특이적으로 회합하나 그 밖의 다른 어떠한 SEZ6 패밀리 멤버와는 면역특이적으로 회합하지 않는 치료유효량의 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상을 치료하는 방법을 포함한다.

[0036] 상기 논의된 치료적 용도들을 넘어서 본 발명의 조절물질들은 SEZ6 관련 질환들과, 특히, 증식성 질환들을 탐지하거나, 진단하거나 또는 분류하는 데 사용될 수 있음도 또한 이해할 수 있을 것이다. 어떤 실시형태들에서 상기 조절물질은 대상에게 생체 내 투여될 수 있으며 탐지되거나 감시될 수 있다. 본 발명 분야의 기술을 가진 사람이라면 그러한 조절물질들이 아래에 개시된 마커들 또는 리포터들로 표지되거나 회합될 수 있으며 몇몇 표준 테크닉들 (예, MRI, CAT scan PET scan 등)의 어느 하나를 이용하여 탐지될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0037] 따라서, 어떤 실시형태들에서 본 발명은 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상에서 SEZ6 관련 질환을 생체 내 진단하거나, 탐지하거나 또는 감시하는 방법을 포함할 것이다.

[0038] 다른 경우들에서 조절물질들은 당해 분야에서 인정되고 있는 절차들을 사용하는 시험관 내 진단 세팅에 사용될 수 있다. 이와 같이, 바람직한 실시형태는:

- [0039] a. 상기 대상으로부터 조직 샘플을 얻는 단계;
- [0040] b. 조직 샘플을 적어도 하나의 SEZ6 조절물질과 접촉시키는 단계; 그리고
- [0041] c. 샘플과 회합한 SEZ6 조절물질을 탐지하거나 정량화하는 단계

[0042] 를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상에서 증식성 질환을 진단하는 방법을 포함한다.

[0043] 상기 방법들은 본 출원에 관련하여 쉽게 식별가능하며 자동 플레이트 판독기, 전용 리포터 시스템 등과 같은 일반적으로 이용가능한 시판용 과학기술을 사용하여 용이하게 이행될 수 있다. 선택된 실시형태들에서 SEZ6 조절물질은 샘플 속에 존재하는 종양 영속화 세포들과 회합할 것이다. 다른 바람직한 실시형태들에서 탐지하거나 정량화하는 단계는 종양 개시화 세포 출현빈도의 감소 및 그것의 탐지를 포함할 것이다. 더욱이, 한계 희석 분석을 상기 언급한 바와 같이 수행할 수 있으며 바람직하게는 뿌아송 분포 통계학의 사용을 이용하여 출현빈도 감

소에 대해 정확한 계산을 제공할 수 있다.

- [0044] 유사한 맥락에서 본 발명은 또한 암과 같은 SEZ6 관련 질환들의 진단 및 감시에 유용한 키트들 또는 장치들과 관련 방법들을 제공한다. 이를 위하여 본 발명은 바람직하게는 SEZ6 관련 질환을 치료하거나 진단하기 위해서 SEZ6 조절물질을 함유하는 용기와 상기 SEZ6 조절물질을 사용하기 위한 교육 자료를 포함하는 SEZ6 관련 질환들을 진단하거나 탐지하는 데에 유용한 제조 물품을 제공한다. 선택된 실시형태들에서 장치들과 관련 방법들은 적어도 하나의 순환하는 종양 세포를 접촉시키는 단계를 포함할 것이다.
- [0045] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태들은 또한 개시된 조절물질들의 성질들을 형광 활성화 세포 분류(FACS) 또는 레이저 매개 분할 등을 포함하는 유동 세포계산 분석과 같은 방법들을 통해 종양 개시 세포들의 개체군들 또는 부분모집단들을 확인하거나, 특성평가하거나, 분리하거나, 분할하거나 또는 풍부하게 하는 데 유용한 수단으로 이용한다.
- [0046] 이와 같이, 본 발명의 또 다른 바람직한 실시형태는 종양 개시 세포들의 개체군을 확인하거나, 분리하거나, 분할하거나 풍부하게 하는 방법에 관한 것으로 상기 종양 개시 세포들을 SEZ6 조절물질과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0047] 상기한 것은 요약이며 따라서, 부득이, 단순화한 것들, 일반화한 것들, 그리고 상세한 설명의 생략을 포함하고 있다; 그러므로, 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 요약은 설명적인 것일 뿐이며 어떤 식으로도 한정적인 것을 의미하는 것이 아님을 이해할 수 있을 것이다. 본원에 기술된 다른 면들, 특징들, 그리고 방법들의 이점들, 조성물들 및/또는 장치들 및/또는 그 밖의 요지는 본원에 설명된 교시들에서 명백해 질 것이다. 요약은 선택된 개념들을 단순화한 형태로 소개하기 위해 제공된 것으로 아래의 상세한 설명에서 더욱 기술된다. 이러한 요약은 특허청구되는 요지의 핵심 특징들 또는 본질적 특징들을 밝혀 주기 위한 목적으로 쓴 것도 아니고, 특허청구되는 요지의 범위를 결정하는 데 도움되는 자료로 사용되는 것도 아니다.

도면의 간단한 설명

- [0048] 도 1a - 도 1e는 본원에 기술된 SEZ6 조절물질들에 속하는 핵산 또는 아미노산 서열들을 포함하는 SEZ6의 여러 가지 표시들이다. 도 1a 및 도 1b(서열번호 1 및 2)는, 각각, SEZ6 변이형들 1 및 2를 암호화하는 개방 판독 프레임(open reading frame, ORF)(줄친 부분)들을 포함하는 표준형 mRNA 서열을 도시한 것이다. 도 1c 및 도 1d(서열번호 3 및 4)는, 각각, 도 1a 및 도 1b에 표시된 ORF들의 상응하는 아미노산 서열들을 제공한 것으로서, 한 줄 친 아미노산 잔기들은 각 단백질 아이소형의 예측된 막관통 결침 도메인을 나타내고 두 줄 친 아미노산 잔기들은 신호 펩타이드를 나타내며; 도 1e는 각 아이소형의 세포질 말단들의 서열 차이들을 예시하기 위한 두 개의 단백질 아이소형들(서열번호 3 및 4)의 정렬을 도시한 것으로, 줄친 잔기들은 두 서열들간의 차이들을 나타내며; 그리고 도 1f는 여러 가지 도메인들의 위치들을 예시하는 SEZ6 단백질의 세포외 영역의 도식적 표시를 제공한 것이다;
- 도 2a - 도 2c는 SEZ6의 가장 가까운 인간 아이소형과 리서스 원숭이, 사이노물거스, 마우스 또는 래트 SEZ6 단백질들간의 단백질 수준에서의 동일성 비율의 표로 만든 표시(도 2a); SEZ6 유전자들의 패밀리의 보고된 아이소형들 각각에 대한 각종 cDNA 또는 단백질 서열 수탁번호들의 표로 만든 목록(도 2b); 그리고 인간 SEZ6, SEZ6L, 및 SEZ6L2 단백질들의 가장 긴 아이소형들간의 단백질 수준에서의 동일성 비율(도 2c)을 제공한 것이다.
- 도 3a - 도 3c는 본원에 기술된 SEZ6 조절물질들을 제조하거나 특성평가하는 데에 사용된 면역원들 또는 세포주(세포라인)들의 생산에 관련된 핵산 또는 아미노산 서열들의 각종 표시들을 제공한 것이다. 인간 SEZ6의 경우에 완전한 성숙형 인간 SEZ6 단백질 (도 3b; 서열번호 6)을 암호화하는 특정 cDNA 클론 (도 3a; 서열번호 5)은 SEZ6 단백질에 대하여, 데이터베이스 기준 서열, NP_849191 (서열번호 3)로부터 알려진 차이들을 갖고서(도 3c) 시판용 cDNA 클론 (BC146292; 서열번호 7)으로부터 구성된 것이었다.
- 도 4a 및 도 4b는 CHO-S 세포들에서 Fc-SEZ6 작제물을 발현하고, 인간 IgG2 Fc 도메인에 융합된, 인간 SEZ6의 ECD를 포함하는 단백질 면역원 (도 4b; 서열번호 9)을 생성케 하는 데에 사용된 cDNA (도 4a; 서열번호 8)를 제공한 것으로, 줄친 서열들은 인간 IgG2 Fc 도메인에 해당하고, 이중으로 줄친 서열들은 IgK 신호 펩타이드에 해당하며, 굵은 글자체의 아미노산들은 hSCRx17 단편을 클론하는 데에 사용된 제한 자리들이 기여한 잔기들에 해당한다.
- 도 5a - 도 5j는 본원에 기술된 SEZ6 조절물질들을 제조하거나 특성평가하는 데에 사용된 면역원들 또는 세포주들의 생산에 관련된 핵산 또는 아미노산 서열들의 각종 표시들을 제공한 것으로, 여기서 줄친 서열들은 예시하

고자 하는 특정한 SEZ6 또는 SEZ6 패밀리 멤버에 대한 단백질의 ECD를 나타내며, 도면들은 성숙형 뮤린 SEZ6 (도 5a, 서열번호 10), 성숙형 래트 SEZ6 (도 5c, 서열번호 12), 성숙형 사이노몰거스 SEZ6 (도 5e, 서열번호 14), 인간 SEZ6L 단백질의 성숙형 ECD (도 5g, 서열번호 16), 또는 인간 SEZ6L2 단백질의 성숙형 ECD (도 5i, 서열번호 18)를 암호화하는 작제물들의 cDNA 서열들, 또는 이들 cDNA 작제물들이 암호화한 상응하는 단백질들, 즉 성숙형 뮤린 SEZ6 (도 5b, 서열번호 11), 성숙형 래트 SEZ6 (도 5d, 서열번호 13), 성숙형 사이노몰거스 SEZ6 (도 5f, 서열번호 15), 인간 SEZ6L 단백질의 성숙형 ECD (도 5h, 서열번호 17), 또는 인간 SEZ6L2 단백질의 성숙형 ECD (도 5j, 서열번호 19)를 포함한 것이다.

도 6a 및 도 6b는 종양 세포 부분모집단들 또는 정상 조직들에서 유래된 mRNA의 완전 전사체 (SOLiD) 서열분석을 이용하여 측정된 각종 유전자들의 mRNA 발현 수준들의 도시들이다. 도 6a는 신경내분비 특징들을 가진 종양들과 관련된 유전자들의 표로 나타난 표시며; 도 6b는 정상 조직들 및 몇몇 폐암 유래의 비전통적인 이중이식 (NTX) 종양들에서의 SEZ6 mRNA 발현의 그래프를 이용한 표시이다.

도 7a - 도 7f는 마이크로어레이를 이용하여 분석된 mRNA 발현 수준들을 도시한 것이다. 도 7a는 46개의 종양주들과 2개의 정상 조직들에 대한 마이크로어레이 프로파일들의 자율 집단화의 그래프를 이용한 표시이고; 도 7b 및 도 7c는 신경내분비 표현형들 (도 7b) 또는 노치 신호전달 경로 (도 7c)에 관련된 선택된 유전자들의 상대적 발현 수준들에 상응하는 표준화 세기 값들의 표로 만든 표시들로서 그들지지 않은 세포들 및 비교적 작은 숫자들은 발현이 거의 내지 전혀 없음을 가리키고 더 어두운 세포들 및 비교적 큰 숫자들은 더 높은 발현 수준들을 가리키며; 도 7d는 qRT-PCR을 이용하여 측정되는 각종 종양들 및 대조표준 조직들에서의 헤스6(HES6) mRNA의 상대적 발현 수준들을 보여주는 그래프를 이용한 표시이고; 도 7e는 신경 운명들을 향한 신경발생, 신경 연루, 또는 분화를 나타내는 선택된 유전자들의 상대적 발현 수준들에 상당하는 표준화 세기 값들의 표로 만든 표시로, 그들지지 않은 세포들은 발현이 거의 내지 전혀 없음을 가리키고 더 어두운 세포들은 더 높은 발현 수준들을 가리키며; 도 7f는 각종 NTX 종양주들에서의 SEZ6의 상대적 발현에 상당하는 정상화 세기 값들의 그래프를 이용한 표시이다.

도 8a 및 도 8b는 정상 조직들 또는 덩치 신경내분비 NTX 종양들 (도 8a) 및 다양한 다른 NTX 종양들 (도 8b)에서 단리된 다양한 RNA 샘플들에서 RT-PCR에 의해 측정되는 SEZ6 mRNA 전사물들의 상대적 발현 수준들을 보여주는 그래프를 이용한 표시이다.

도 9a 및 도 9b는 열여덟 가지의 서로 다른 고형 종양 종류들 중 하나를 가진 환자들로부터 완전 종양 피검물들 (회색 점) 또는 짝지은 정상 인접 조직(normal adjacent tissue, NAT; 백색 점)의 RT-PCR에 의해 측정되는 인간 SEZ6의 절대적 (도 9a) 또는 표준화된 (도 9b) mRNA 발현 수준들을 보여주는 그래프를 이용한 표시들이다.

도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd는 본원의 실시예들에서 기술된 바와 같이 분리, 클론 및 조작처리된 몇몇 예시적인 뮤린 및 인간화 SEZ6 조절물질들의 중쇄 및 경쇄 가변 영역들의 연속적인 아미노산 서열들을, 표의 형식으로, 제공한 것이다.

도 11은 본 발명의 예시적인 조절물질들의 여러 가지 특성들을 제시한 것이다. 도 11a는 표의 형식으로 나타낸 예시적인 SEZ6 조절물질들의 생화학적, 면역학적 성질들을 보여주며; 도 11b는 항체가 결합하는 도메인과 그 항체의 시험관 내 (세포)살해 분석평가상 효력간의 상관관계를 제공한 것이다.

도 12a 및 도 12b는 SEZ6 발현의 탐지를 보여준 것이다. 도 12a는 항-SEZ6 항체 SC17.33을 사용하여 인간 SEZ6 단백질 (h293T-HuSEZ6)을 과다-발현하도록 조작처리된 HEK-293T 세포들에서의 SEZ6 발현을 보여주고; 도 12b는 전기화학발광 분석을 이용하여 측정된 각종 NTX 종양 및 정상 조직 용해물들에서의 인간 SEZ6의 상대적 단백질 발현을 보여준다.

도 13a 및 도 13b는 각종 항-SEZ6 항체들을 사용하여 NTX 종양 세포들에서의 SEZ6 단백질 발현의 유동 세포분석에 의한 탐지를 보여주는 (도 13a) 반면, 도 13b는 각종 항-SEZ6 항체들을 사용하여 NTG 부분모집단들에 비교하여 CSC들에서의 SEZ6 단백질의 증대된 발현을 보여준다 (도 13b).

도 14a 및 도 14b는 SEZ6을 발현하는 CSC들이 SEZ6을 발현하지 않는 CSC들에 비교하여 증대된 종양형성능력을 나타냄을 보여준 것이다. 도 14a는 CD324 (CSC들의 마커) 및 SEZ6의 발현을 기초로 하여 폐암 (LU37)에서의 세포들의 FACS에 의한 세포 분류를 보여주는 윤곽도이며; 도 14b는 면역손상된 마우스들 속으로의 이식 후 $CD324^{+}SEZ6^{+}$ (흑색 원들)이거나 또는 $CD324^{+}SEZ6^{-}$ (백색 원들)인 종양 세포들의 성장의 그래프를 이용한 표시이다. CD324와 SEZ6 둘 다를 발현하는 종양 세포들은 증대된 종양형성능력을 보여 준다.

도 15a 내지 도 15aa 및 도 15b는, 각각, 개시된 조절물질들이 세포독성 적재물들을 SEZ6을 발현하도록 조작처리된 세포들 (도 15a 내지 도 15aa) 및 *시험관 내에서* 성장시킨 NTX 폐 종양들 (LU80, LU37 그리고 LU100) (도 15b) 로 향하게 하는 표적화 물질들로서 효과적으로 사용될 수 있음을 예시하는 표 및 그래프를 이용한 표시를 제공하며 표준화된 상대 발광 단위들 (RLU)의 감소는 사포린 독소의 내재화(세포내부이동)를 통한 세포 살해를 나타낸다.

도 16은 각종 NTX 종양들에 대한 SEZ6의 발현을 보여주는 면역조직화학 결과들의 표로 만든 표시이다.

도 17a 및 도 17b는 NTX 종양 세포들의 *시험관 내 및 생체 내* 성장을 저지할 수 있는 컨주게이트된 항-SEZ6 마우스 항체들의 능력을 도시한 것이다. 도 17a는 SEZ6-과다발현하는 HEK293 세포들에 대해 항-SEZ6 ADC들을 사용한 *시험관 내* 살해 분석평가의 결과들을 보여주는 반면; 도 17b는 SCLC (LU86) 및 LCNEC (LU50) 종양들의 *생체 내* 성장들에 미치는 항-SEZ6 ADC들의 효과를 보여준다.

도 18a 및 도 18b는 네 개의 SCLC 종양들 (LU80, LU64, LU111 그리고 LU117)의 생체 내 성장을 저지할 수 있는 컨주게이트된 인간화 항-SEZ6 항체들의 능력을 도시한 것이며 면역결핍 마우스들에서 지속적인 소실(remission)들을 얻고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 서론

본 발명은 여러 가지 다른 형태들로 구현될 수 있지만, 본원에 개시된 것은 그것들의 특성의 예시적인 실시형태들로서 본 발명의 원리들을 예시해 주는 것이다. 강조되어야 할 사실은 본 발명은 예시된 특성의 실시형태들에 한정되는 것이 아니라는 것이다. 더욱이, 본원에 사용된 어떠한 항목 제목들은 구성상의 목적들만을 위한 것이며 기술된 요지를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 마지막으로, 본 발명 개시의 목적들을 위하여 모든 확인되는 서열 수탁번호(sequence Accession number)들은 달리 언급되지 않는 한 NCBI Reference Sequence (RefSeq) 데이터베이스 및/또는 NCBI GenBank® 기록 서열 데이터베이스에서 찾아 볼 수 있다.

상기 언급한 바와 같이, SEZ6의 발현이 종양 성장 및 증식성 질환들, 특히 신경내분비 특징들을 가진 종양들의 경우에서 연관되어 있으며, SEZ6 및 그것의 변이형들 또는 아이소형들은 관련 질병들의 치료에 이용될 수 있는 유용한 종양 마커들을 제공한다는 사실을 발견한 것은 놀라운 일이었다. 더욱이, 본 출원에서 보여지는 바와 같이 세포 표면 SEZ6 단백질과 같은 SEZ6 마커들 또는 결정인자들이 암 줄기 세포들 (종양 영속화 세포들로 알려져 있기도 함)에 연관이 있으며 암 줄기 세포들을 제거하거나 침묵시키는 데 효과적으로 이용될 수 있다는 사실을 발견한 것도 예기치 못한 일이었다. 암 줄기 세포들을 (예를 들면, 접합 SEZ6 조절물질들의 사용을 통해) 선택적으로 감소시키거나 제거할 수 있는 능력은 그런 세포들이 일반적으로 많은 종래의 치료들에 저항적인 것으로 알려져 있는 점에서 특히 놀라운 것이었다. 즉, 전통적인, 뿐만 아니라 더욱 최근의 표적화 치료 방법들의 효과는 이들 다양한 치료 방법들에도 불구하고 종양을 영속화할 수 있는 저항성 암 줄기 세포들의 존재 및/또는 출현으로 제한적인 경우가 많다. 더욱이, 암 줄기 세포들과 연관된 결정인자들은 낮거나 일관성이 없는 발현, 종양형성 세포와의 회합 상태 유지불능 또는 세포 표면에 존재 불능 때문에 치료 표적들로는 불충분한 경우가 많다. 종래 기술의 교시들에 뚜렷하게 대조적이게도, 지금 개시된 화합물들과 방법들은 이런 고유한 저항성을 효과적으로 극복하여 상기 암 줄기 세포들의 분화를 특이적으로 제거하거나, 고갈시키거나, 침묵케 하거나 또는 촉진케 한 것이며 그리하여 암 줄기 세포들의 근원적인 종양 성장을 유지하거나 재유도할 수 있는 능력을 없애게 한다.

더욱 구체적으로, 본원에 개시된 것들과 같은 SEZ6 조절물질들이 필요로 하는 대상들의 증식성 질환들 (예를 들면, 종양성 질환들)의 예후, 진단, 치료진단, 치료 또는 예방에 유리하게 사용될 수 있음이 발견된 것이었다. 따라서, 본 발명의 바람직한 실시형태들이, 특히 개개의 도메인들, 부위들 또는 에피토프들의 측면에서 또는 신경내분비 특징들과 개시된 조절물질들과의 상호작용들을 포함하는 암 줄기 세포들 또는 종양들의 맥락에서, 아래에 광범하게 논의될 것이지만, 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 본 발명의 범위가 그러한 예시적인 실시형태들에 의하여 한정되는 것이 아님을 이해할 것이다. 오히려, 본 발명의 가장 광범위한 실시형태들 및 첨부된 특허청구범위들은 폭넓고도 분명하게, 어떠한 특별한 작용 메커니즘이나 특이 표적화된 종양, 세포 수준이나 분자 수준의 성분에 관계없이, SEZ6 조절물질들 (접합 조절물질들 포함)과 그것들의, 종양성 또는 증식성 질환들을 포함하는, 다양한 SEZ6 관련 또는 매개 질환들의 예후, 진단, 치료진단, 치료 또는 예방에 쓰이는 용도에 관한 것이다.

- [0053] 그것 때문에, 그리고 본 출원에서 증명하고 있는 바와 같이, 개시된 SEZ6 조절물질들이 증식성 또는 종양형성 세포들을 표적화하여 제거하거나 달리 무능력하게 만들며 SEZ6 관련 질환들 (예를 들면, 종양)을 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있음을 예기치 않게 발견한 것이었다. 본원에 사용되고 있는 대로 "SEZ6 관련 질환(SEZ6 associated disorder)"은 질병 또는 질환의 경과 또는 원인연구 동안에 SEZ6 유전자 성분들 또는 발현의 표현형 또는 유전자형 이상으로 표시되거나, 진단되거나, 탐지되거나 확인되는 (증식성 질환들을 포함하는) 어떠한 질환 또는 질병을 의미하는 것으로 간주될 것이다. 이에 관련하여 SEZ6 표현형 이상 또는 결정인자는, 예를 들면, SEZ6 단백질 발현의 상승하였거나 하강한 수준들, 어떤 정의할 수 있는 세포 개체군들 상에서의 비정상적인 SEZ6 단백질 발현 또는 세포 생명주기의 부적합한 국면 또는 단계에서의 비정상적인 SEZ6 단백질 발현 등을 포함할 수 있다. 물론, SEZ6의 유전자형 결정인자들 (예를 들면, mRNA 전사 수준들)의 유사한 발현 패턴들도 또한 SEZ6 관련 질환들을 분류하거나 탐지하는 데에 사용될 수 있음도 알게 될 것이다.
- [0054] 본원에 사용되고 있는 용어 "결정인자(determinant)" 또는 "SEZ6 결정인자(SEZ6 determinant)"는 SEZ6 관련 질병 또는 질환에 걸린 조직, 세포 또는 세포 개체군 속에 또는 표면에서 확인되는 것들을 포함하는 특정한 세포, 세포 개체군 또는 조직과 연관이 있는 것으로 동일함을 증명할 수 있거나, 또는 그 속에 또는 표면에 특이적으로 발견되는 어떠한 탐지할 수 있는 특성, 성질, 마커 또는 인자를 의미할 것이다. 선택된 바람직한 실시형태들에서 SEZ6 조절물질들은 SEZ6 결정인자 (예를 들면, 세포 표면 SEZ6 단백질 또는 SEZ6 mRNA)와 직접 회합하거나, 결합하거나 또는 반응함으로써 질환을 개선할 수 있다. 더욱 일반적으로 결정인자들은 실제로는 형태학적이거나, 기능적이거나 또는 생화학적일 수 있으며 유전자형이거나 표현형일 수 있다. 다른 바람직한 실시형태들에서 결정인자는 특정 세포 종류들 (예를 들면, 암 줄기 세포들)에 따라 또는 어떤 조건들 하의 세포들 (예를 들면, 세포 주기의 특정 지점들 동안 또는 특정한 공간환경 속의 세포들)에 따라 차별적으로 또는 유리하게 발현되는(또는 그렇지 않은) 세포 표면 항원 또는 유전자 성분이다. 또 다른 바람직한 실시형태들에서 결정인자는 특정한 세포 또는 별개의 세포 개체군에서 다르게 (상향 또는 하향) 조절되는 유전자 또는 유전자 실체, 유전자의 물리적 구조와 화학적 조성에 대하여 차별적으로 변형되는 유전자 또는 차별적인 화학적 변형들을 보여주는 유전자와 물리적으로 회합하는 단백질 또는 단백질들의 집합을 포함할 수 있다. 본원에서 고찰하는 결정인자들은 구체적으로 양성 또는 음성으로 판단하며 그것의 존재 (양성) 또는 부재 (음성)로 세포, 세포 개체군 또는 조직 (예를 들면, 종양들)을 표시할 수 있다.
- [0055] 유사한 맥락에서 본 발명의 "SEZ6 조절물질들(SEZ6 modulators)"은 폭넓게는 SEZ6 변이형 또는 아이소형 (또는 그것의 특정 도메인들, 부위들 또는 에피토프들) 또는 그것의 유전자 성분을(과) 인식하거나, 반응하거나, 경쟁하거나, 길항작용하거나, 상호작용하거나, 결합하거나, 작용하거나, 또는 회합하는 어떠한 화합물을 포함한다. 이러한 상호작용들에 의해, SEZ6 조절물질들은 종양형성 세포들 (예를 들면, 종양 영속화 세포들 또는 종양 줄기 세포들)의 출현빈도, 활성, 재발, 전이 또는 이동을 유리하게 제거하거나, 감소시키거나 또는 완화할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 조절물질들은 뉴클레오타이드들, 올리고뉴클레오타이드들, 폴리뉴클레오타이드들, 펩타이드들 또는 폴리펩타이드들을 포함한다. 어떤 바람직한 실시형태들에서 선택된 조절물질들은 SEZ6 단백질 아이소형 또는 그것의 면역반응 단편들 또는 유도체들에 대한 항체들을 포함할 것이다. 상기 항체들은 실제로는 길항작용적이거나 작용적일 수 있으며 선택에 따라서는 치료제 또는 진단제와 결합되거나 회합될 수 있다. 게다가, 상기 항체들 또는 항체 단편들은 고갈화, 중화 또는 내재화 항체들을 포함할 수 있다. 다른 실시형태들에서, 본 발명의 범위 내의 조절물질들은 SEZ6 아이소형 또는 그것의 반응 단편을 포함하는 SEZ6 작제물을 구성할 것이다. 상기 작제물들은 융합 단백질을 포함할 수 있으며 면역글로불린들 또는 생체반응조절물질들과 같은 다른 폴리펩타이드들의 반응 도메인들을 포함할 수가 있음을 알게 될 것이다. 또 다른 면들에서, SEZ6 조절물질은 유전체 수준에서 바라던 대로 효과들을 가하는 핵산 물질 (예를 들면 miRNA, siRNA, shRNA, 안티센스 작제물들 등)을 포함할 것이다. 본 발명의 교시들과 부합하는 또 다른 조절물질들은 아래에 상세하게 논의될 것이다.
- [0056] 더욱 일반적으로 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 폭넓게는 세포 표면 SEZ6 단백질을 포함하는 SEZ6 결정인자 (유전자형 또는 표현형)를(와) 인식하거나, 반응하거나, 경쟁하거나, 길항작용하거나, 상호작용하거나, 결합하거나, 작용하거나, 또는 회합하는 어떠한 화합물을 포함한다. 궁극적으로 선택되는 조절물질의 형태가 어느 것이든 대상 속으로 도입되기 전에 분리되어 정제된 상태가 바람직할 것이다. 이와 관련하여 용어 "단리된 SEZ6 조절물질(isolated SEZ6 modulator)" 또는 "단리된 SEZ6 항체(isolated SEZ6 antibody)"는 폭넓은 의미에서 그리고 표준 제약 실체에 따라 바람직하지 않은 오염물질들 (생물학적 약제 및 기타)이 실질적으로 없는 상태의 조절물질을 포함하는 어떠한 제제 또는 조성물을 의미하는 것으로 해석될 것이다. 게다가 이들 제제들은 여러 가지의 당해 분야에서 인정되고 있는 기술들을 사용하여 원하는 대로 정제되어 제제될 수 있다. 물론, 상

기 "단리된(isolated)"제제들을 계획적으로 제제하거나 원하는 대로 불활성 또는 활성 성분들과 조합하여 최종 산물의 상업적, 제조적인 또는 치료적인 측면들을 개선할 수 있으며 약제 조성물들을 제공할 수 있음을 알게 될 것이다. 더욱 폭 넓은 의미에서 똑같은 일반적인 고찰들을 "단리된" SEZ6 아이소형 또는 변이형 또는 이것들을 암호화하는 "단리된" 핵산에도 적용할 수 있다.

[0057] 더욱이, 놀랍게도 특정한 SEZ6 도메인들, 모티프들 또는 에피토프들에 상호작용하거나, 회합하거나 결합하는 조절물질들이 종양형성 세포들을 제거하는 데에 및/또는 종양 성장 또는 전파에 대한 암 줄기 세포 효과들을 침묵 시키거나 약화시키는 데에 특히 효과적이라는 사실도 발견되었다. 즉, 세포 표면에 가까운 도메인들 (예, 스시 또는 CUB-유사 도메인들의 하나)과 반응하거나 회합하는 조절물질들이 종양형성 세포들을 고갈시키거나 중화하는 데에 효과적인 동시에 세포 표면과 비교적 더욱 멀리 있는 도메인들, 모티프들 또는 부위들에 회합하거나 결합하는 조절물질들도 종양형성 세포들을 제거하거나, 중화하거나, 고갈시키거나 침묵화하는 데에 역시 효과적이라는 사실이 발견된 것은 예기치 않은 일이었다. 이것은, 예를 들면, 세포독성제를 포함한 항-SEZ6 항체 약물 컨쥬게이트들과 같은 접합 조절물질들에 특히 해당한다.

[0058] 본 발명은 명백히, 종양의 어떠한 종류를 포함하는, 어떠한 SEZ6 질환의 치료에서의 어떠한 SEZ6 조절물질의 사용을 고찰하고 있지만, 특히 바람직한 실시형태들에서 개시된 조절물질들은 신경내분비 종양들을 포함하는 신경내분비 특성들 (유전자형 또는 표현형)을 포함하는 종양들을 예방하거나, 치료하거나 진단하는 데에 사용될 수 있다. 진성의 또는 "전형적인 신경내분비 종양들(canonical neuroendocrine tumors)" (NETs)은 분산성 내분비계에서 발생하며 전형적으로는 아주 공격적이다. 신경내분비 종양들은 신장, 비뇨생식기관 (방광, 전립선, 난소, 자궁경부, 및 자궁내막), 위장관 (위, 결장), 갑상선 (수질성 갑상선암), 그리고 폐 (소세포 폐 암종 및 대세포 신경내분비 암종)에 나타난다. 게다가, 개시된 조절물질들은 전형적인 신경내분비 종양들과 공통의 특성들을 유전자형으로나 표현형으로나 모방하거나, 포함하거나, 닮았거나 나타내는 가성의 신경내분비 종양들 (pNETs)을 치료하거나, 예방하거나 진단하는 데에 유리하게 사용될 수 있다. "가성 신경내분비 종양들(Pseudo neuroendocrine tumors)"은 확산성 신경내분비계의 세포들에서 또는 종양발생 과정 동안 신경내분비 분화 캐스케이드가 비정상적으로 재활성화된 세포들에서 발생하는 종양들이다. 그러한 pNET들은 전통적으로 정의된 신경내분비 종양들과 어떤 유전자형, 표현형 또는 생화학적 특성들을 흔히 공유하고 있는데, 부분집합적인 생물학적 활성 아민들, 신경전달물질들, 및 펩타이드 호르몬들을 생성할 수 있는 능력 등을 포함하고 있다. 따라서, 본 발명의 목적들을 위하여 문구들 "신경내분비 특징들을 포함하는 종양들(tumors comprising neuroendocrine features)" 또는 "신경내분비 특징들을 나타내는 종양들(tumors exhibiting neuroendocrine features)"은 문맥에 의해 달리 지시하지 않는 한 신경내분비 종양들과 양성 신경내분비 종양들 둘 다를 포함하는 것으로 간주될 것이다.

[0059] 상기 일반적으로 논의된 종양들과의 회합 외에도, 선택된 종양 개시 세포들 (TIC)과 SEZ6 결정인자들 간의 표현형 또는 유전자형 회합의 징후들도 존재한다. 이에 관련하여 선택된 TIC들 (예를 들면, 암 줄기 세포들)은 정상 조직 및 비-종양형성 세포들 (NTG)과 비교하였을 때 SEZ6 단백질들의 상승된 수준들을 발현할 수 있는데, 이는 통틀어 전형적으로는 고형 종양의 대부분을 포함한다. 따라서, SEZ6 결정인자들은 종양 관련 마커(또는 항원 또는 면역원)를 포함할 수 있으며 개시된 조절물질들은 세포 표면들 상의 또는 종양 마이크로환경에서의 단백질들의 변화된 수준들로 인하여 TIC와 관련 종양의 탐지 및 억압을 위한 효과적인 작용제들을 제공할 수 있다. 따라서, 단백질들과 회합하거나, 결합하거나 반응하는 면역반응 길항제들 및 항체들을 포함하여, SEZ6 조절물질들은 종양 개시 세포들의 출현빈도를 효과적으로 감소시킬 수 있으며 이들 종양-개시 세포들의 분화를 제거하는 데, 고갈시키는 데, 무력화하는 데, 감소시키는 데, 촉진하는 데, 또는 달리 이들 종양-개시 세포들의 환자 속에서 휴지 상태로 있고/있거나 종양 성장, 전이 또는 재발을 계속 자극할 수 있는 능력을 차단하거나 제한하는 데에 유용한 것일 수 있다. 이에 관련하여 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 본 발명은 더 나아가 SEZ6 조절물질들과 그것들의 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시키는 데 사용되는 용도를 제공하는 것임을 이해할 것이다.

[0060] I. SEZ6 생리학

[0061] (발작 관련 6 상동체로도 알려진) SEZ6은 원래 경련유발제 펜틸렌테트라졸로 치료된 마우스 대뇌 피질-유래 세포들에서 클론된 제I형 막관통 단백질이다 (Shimizu-Nishikawa, 1995; PMID: 7723619). 대표적인 SEZ6 단백질 이종상동체(ortholog)들에는 인간 (NP_849191; NP_001092105), 침팬지 (XP_511368, NP_001139913), 마우스 (NP_067261), 및 래트 (NP_001099224) 등이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 인간들에서, SEZ6 유전자는 염색체 17q11.2 상에 위치한 51.1 kbp에 걸쳐 있는 17개의 엑손들로 이루어져 있다. 마지막 엑손 안쪽의 불과

16 염기쌍 떨어진 선택적 스플라이스 수용체 자리(alternate splice acceptor site)들은 두 개의 가공처리 전사물들을 생기게 하는데, 대략 4210 염기들의 전사물 (NM_178860; 도 1a)과 대략 4194 염기들의 전사물 (NM_001098635, 도 1b)이다. 전자의 전사물은 994개 아미노산 단백질 (NP_849191; 도 1c)을 암호화하는 반면, 후자는 993개 아미노산 단백질 (NP_001092105; 도 1d)을 암호화한다. SEZ6의 이들 두 가지 단백질 아이소형들은 자신들의 세포의 도메인들과 자신들의 막관통 도메인들의 전역에서 전체적으로 100% 동일성을 공유하며, 마지막의 열 개 아미노산 잔기들에서만 차이가 있을 뿐이다 (도 1e). 제3의 스플라이스 변이형이 SEZ6의 분비형을 생성하는 것으로 보고되었으나 (Shimizu-Nishikawa, 1995; PMID: 7723619), NCBI 데이터베이스 유전자 페이지 목록 안에 관련된 RefSeqs에 포함되지 않았다. 본 발명의 조절물질들은 스플라이스 변이형들의 어떠한 것에도 결합할 수 있다.

[0062] 아이소형들의 생물학적 관련성은 불확실하나, 무린 SEZ6 유전자기능파괴(knockout) 마우스들의 뉴런들에서 그것들의 발현이 회복되었을 때 막 단백질 대 수용성 단백질에 대한 정반대의 작용들을 시사한 한 가지 연구가 있었다 (Gunnarsen *et al.* 2007, PMID: 18031681). SEZ6 단백질들에 대한 교차 중 단백질 서열 동일성이 도 2a에 수록되어 있다. 인간 유전체에서는, 두 개의 밀접하게 관련된 유전자들 즉, 발작 관련 6 상동체-유사 (SEZ6L)와 발작 관련 6 상동체 유사-2 (SEZ6L2)가 존재하는데, 그 각각은 수많은 아이소형들을 암호화하는 다수의 스플라이스 변이형들을 갖는다 (도 2b). 인간들에서 이 패밀리의 SEZ6-유사 단백질들의 멤버들 각각의 가장 긴 단백질에 대한 동일성 비율들이 도 2c에 나타나 있다. 종합하면 SEZ6, SEZ6L 및 SEZ6L2는, 그것들의 다양한 변이형들을 포함해서, 본 출원의 목적상 SEZ6 패밀리라고 부를 것이다. 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 SEZ6, SEZ6L 또는 SEZ6L2의 각각에 특이적인 조절물질들을 포함한다. 또는, 본 발명의 조절물질들은 SEZ6과 교차 반응할 수 있으며 SEZ6L 및/또는 SEZ6L2의 하나 또는 둘 다와 교차 반응할 수 있다.

[0063] 성숙형 SEZ6 단백질은 일련의 구조적 도메인들로 구성되어 있다: 세포질 도메인, 막관통 도메인 그리고 독특한 N-말단 도메인, 이어서 두 개의 교대하는 스시와 CUB-유사 도메인들, 및 세 개의 추가 직렬성 스시 도메인 반복부위들을 포함하는 세포외 도메인. SEZ6 항원의 두 가지 아이소형들이 존재하는데, 맨끝의 카르복시 말단, 세포질 도메인 상에서만 차이가 있을 뿐이다.

[0064] 도 1f는 SEZ6 단백질의 세포외 영역의 도식적 그림을 제공한 것으로, 스시와 CUB 도메인들과 N-말단 도메인의 일반적인 병치 상태를 예시한 것이다. 일반적으로, 도메인들은 대체로 아미노산 잔기들 336-395 (스시 도메인 1), 397-508 (CUB 도메인 1), 511-572 (스시 도메인 2), 574-685 (CUB 도메인 2), 690-748 (스시 도메인 3), 750-813 (스시 도메인 4), 817-878 (스시 도메인 5)에 존재하는 것으로 인지되고, N-말단 도메인은 대체로 아미노산 잔기들 1-335에, 그리고 프로린이 풍부한 잔기들의 구성 편중(compositional bias)은 대체로 아미노산 잔기들 71-169에 있는 것으로 인지된다.

[0065] 스시 반복부위들은 다른 인간 보체 조절성 단백질들 (즉, 보체 C3b/C4b 결합 자리들)에서 발견되는 짧은 컨센서스 반복부위들과 유사하다. CUB-유사 도메인들은, 패턴화, 신경돌기 경로유도(axon guidance), 염증, 그리고 종양 억제 등을 포함하는 그러나 이들에 한정되지 않는, 보체 활성화 외에 수많은 생물학적 과정들에 참여하는 폭넓은 범위의 단백질들과 회합하는 다른 포유동물 보체 결합 단백질들에서 발견되는 CUB 도메인들과 유사하다 (Bork and Beckman, 1993, PMID: 8510165). 스시와 CUB 도메인들 둘 다는 세포 밖에서 다른 단백질들의 결합에 연루된 SEZ6의 기능을 암시한다. CUB 도메인들을 포함한 단백질들은 또한 세포 신호전달 경로들에 연결시켜 왔으며, 이러한 기능과 모순되지 않게도, SEZ6 C-말단 세포질 도메인들은 Asn-Pro-Thr-Tyr 모티프 (서열번호 403)를 포함하고 있는데, 이것은 사크(Src) 타이로신 카이네이스 패밀리 멤버들에 의한 인산화의 잠재적 표적인 것이다. 만일 사실이면, 이는 라스(Ras)의 활성화로 이끄는 세포 신호전달 경로에 SEZ6을 연결할 수 있는 것이어서, SEZ6이 신경성장 수용체일 수 있음을 시사한다.

[0066] 본원에 사용되는 용어들 "성숙형 단백질(mature protein)" 또는 "성숙형 폴리펩타이드(mature polypeptide)"는 세포 표면 발현에 앞서 절단될 수 있는 19개 아미노산들의 신호 펩타이드 없이 생성된 SEZ6 단백질 형태들(들을) 가리키는 것임을, 주목하라. 달리 나타내지 않는 한 SEZ6 아미노산 번호부여(도메인들, 부위들, 에피토프들 등에 대한)는 선도부위가 없는 성숙형 단백질의 맥락 안에 있을 것이다.

[0067] SEZ6은 설치류들의 신장, 간, 심장, 폐 및 흉선에서 낮은 수준들에서 RT-PCR에 의해 탐지가능하지만, 강한 단백질 발현은 뇌에서만 관찰되었을 뿐이고, 고환에서 상당한 수준 발현된다 (Herbst and Nicklin, 1997, PMID: 9073173). SEZ6에 대한 폴리클론성 혈청을 사용하여, 발달하는 마우스 전뇌(前腦)의 13일째에 단백질 발현이 탐지되었다. 발달하는 피질 판 및 피질관하 구조물의 유사분열 후의, 성숙하는 뉴런들에서 강한 염색이 탐지되었다. 이 염색은 성체 뇌에서는 감소되는데 거기서 SEZ6 발현은 진행 중인 형태학적 유연성과 관련된 다른 뇌 부

위들, 이를 태면 해마상 용기, 소뇌, 및 후각 망울에서 그리고 망막 및 척수의 뉴런들에서 탐지될 수가 있다 (Gunnarsen *et al.*, 2007, PMID: 18031681). 가장 밀집한 신호들은 뉴런 세포체들의 농도가 가장 높은 부위들에서 발견된다. SEZ6의 광범한 망막 발현에도 불구하고, SEZ6이 존재하지 않을 때의 망막 기능은 영향을 받지 않았다 (Gunnarsen *et al.*, 2009, PMID: 19662096). SEZ6 염색 패턴은 신경질층 및 해마상 용기의 출현과 밀접하게 관계가 있으며, 발달 동안의 이 유전자의 전뇌-특이적 역할을 암시하는 것이다. 인간 및 마우스들에서 SEZ6은 신경질의 아주 특이적인 부위들에서 차별적으로 발현되는 것으로 밝혀졌다 (Gunnarsen *et al.*, 2007, 상기).

[0068] 인간 SEZ6 유전자의 돌연변이들은 체온의 상승과 관련된 경련이며 어린이에서 발작의 가장 흔한 종류인, 열병성 발작 (FS)들에 관련되어 왔다 (Yu *et al.*, 2007, PMID:17086543). FS는 지속기간, 재발, 및 발작을 일으키는 몸의 정도에 따라, 단순형 또는 복합형으로 분류될 수 있다. 중국의 코호트에서, 15명의 건강한 대조표준들에서는 SEZ6의 돌연변이들이 전혀 발견되지 않았으나, FS를 가진 60명의 환자들 중 21명에서 돌연변이들이 발견되었는데, 가장 흔한 돌연변이는 cDNA의 1435번 자리에서의 이형접합체의, 사이토신 삽입 (프레임 이동 돌연변이)이었다. 상기 돌연변이 발생은 복합형 FS를 가진 환자들에서 그리고 가족력이 실재하는 환자들에서 유의하게 더 높았다. 복합형 FS를 가진 어린이들은 생애의 나중에 발작들을 일으킬 가능성이 80%이므로, 본 출원인들은 SEZ6의 돌연변이들에 대하여 조사하는 것은 FS 재발 또는 간질 발생을 예측하는 데 도움이 될 수 있다고 제안한다 (Yu *et al.*, 2007, 상기). 후속 연구들은 인과관계를 암시하는 적절한 힘을 가졌던 상기 연구의 범위, 관련성, 및 능력을 의문시하였으나, SEZ6이 발작 질환들에서 역할을 할 수 있는 여럿 유전자들 중 한 가지 유전자일 수 있음을 뒷받침하고 있다 (Mulley *et al.*, 2011, PMID: 21785725).

[0069] SEZ6의 특정한 분자 기능들은 여전히 불확실하다. 상기한 바와 같이, 상동성 및 서열 분석에 의해 확인된 단백질의 구조적 구성단위들에 대한 분석은 신호전달, 세포-세포 소통, 그리고 뉴런 발달에서의 역할의 가능성을 시사하고 있다. 뇌의 회로를 구성하는 신호전달 연결망들을 형성하는 뉴런의 수상돌기 가지뻗기와 연결능력이 나타나며 외부로부터의 신호들뿐 아니라 신경 세포의 내재한 분자 프로그램들 둘 다에 의해서 특수화된다. 포유동물 전뇌에 있는 주(主)뉴런인, 피라미드 뉴런들에서의 수상돌기 성장의 과정은, 독특한 형태들을 가진 뉴런들을 내놓는다 - 피라미드 세포체, 그리고 두 개의 구별되는, 복잡한 수상돌기 나무들로서: 하나는 세포체의 꼭대기에서 나오며 다른 하나는 바닥에서 나온다. Gunnarsen 등 (2007, 상기)은 SEZ6 무효 마우스들이 상기 뉴런들의 수상돌기 나무들에서 과다한 짧은 수상돌기들을 나타내지만, 주어진 뉴런이 연결하는 뉴런들의 범위인, 전체적인 수상돌기 영역에서는 전혀 증가를 보이지 않음을 밝혔다. 유전자기능과 뉴런들에서 막 결합형 SEZ6 아이소형들의 발현을 회복시키면 항-가지뻗기 효과가 나온다. 행동 시험들에서 SEZ6 무효 마우스들은 특이적 탐색, 운동, 및 인식 결함들을 보인다. 이들 데이터는 SEZ6이 발달 동안의 복잡한 수상돌기 수목의 다듬기 동안에 수상돌기 신장과 가지뻗기간의 필요한 균형의 달성에 중요함을 시사하는 것이다.

[0070] 종합하여, 상기 연구들은 SEZ6 단백질이 신경 발달의 맥락에서 중요하며, 세포-세포 소통과 신호전달에서 아마 어떤 역할을 할 것임을 강하게 시사하고 있다. 발달상의 신호전달 경로들의 부적절한 재활성화 또는 정상 신호전달 경로들의 조절이상은 종양들에서 흔히 관찰된다 (Harris *et al.*, 2012). 발달 프로그램들의 일부 재활성화를 나타내는 특징들을 공유하는 종양들의 한 집합이 신경내분비 표현형들을 가진 종양들인데 (Yao 2008; PMID: 18565894), 그 속에서는 각종 호르몬과 내분비 마커들이 발현되고/발현되거나 분비되며, 신경 운명들을 향한 신경발생, 신경 연루, 또는 분화를 나타내는 각종 신경 마커들이 발현된다. 신경내분비 특징들을 가진 종양들은 가끔 폭넓은 범위의 원발성 위치들에서 발생하며, 그것들의 철저한 분류는 의문의 여지가 있지만 (Yao; PMID: 18565894; Klimstra 2010; PMID: 20664470; Kloppel, 2011; PMID: 22005112), 그것들은 크게 네 종류들로 분류될 수 있다: 저등급 양성 카르시노이드들, 악성 성질이 있는 저등급 고분화 신경내분비 종양들, 신경내분비 및 상피 특징들이 혼합된 종양들, 그리고 고등급 저분화 신경내분비 암종들. 이러한 분류들 중에서, 소세포 폐암 (SCLC)과 작은 집합들의 비-소세포 폐암(NSCLC)을 포함하는, 저분화 신경내분비 암종들은, 무서운 예후들을 가진 암 종류들이다. SCLC는 기원이 기관지유래성이며 일부는 폐 신경내분비 세포들에서 발생하는 것으로 가정되어 왔다 (Galluzzo and Bocchetta, 2011; PMID: 21504320). 이들 종양들의 기원의 세포 공급원이 무엇이든 간에, 그것들은 저분화성의 내분비 표현형을 보여주고, 종종 고도의 증식적이고 공격적이며, 빈번히 신경 단백질을 과다-발현함은 분명하다. 이들 종양들에서 신경 발현 마커들의 결과로서의 상승은, 만약 그렇지 않으면 발달 동안에 신경계에 주로 한정되거나 제한적인 발현을 보여줄 수 있겠지만, 그 중 SEZ6이 한 본보기가 될 수 있고, 그러므로 신경내분비 표현형을 가진 종양들의 독특한 치료 표적을 제공할 수 있다.

[0071] I. 암 줄기 세포들

[0072] 상기 언급한 대로 (유전자형 및/또는 표현형의) 비정상적인 SEZ6 발현이 각종의 종양형성 세포 부분모집단들과 연관 있음이 발견된 것은 놀라운 일이었다. 이 점에서 본 발명은 그런 세포들, 특히 종양 영속화 세포들을 표적 화함으로써, 종양 질환들의 치료, 관리 또는 예방을 용이하게 하기에 특히 유용할 수 있는 SEZ6 조절물질들을 제공한 것이다. 따라서, 바람직한 실시형태들에서 (표현형 또는 유전자형의) SEZ6 결정인자들의 조절물질들은 본 발명의 교시들에 따라 종양 개시 세포 출현빈도를 감소시킴으로써 증식성 질환들의 치료 또는 관리를 용이하게 하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.

[0073] 본 출원의 목적들을 위하여 용어 "종양 개시 세포(tumor initiating cell)" (TIC)는 "종양 영속화 세포(tumor perpetuating cells)" (TPC; 즉, 암 줄기 세포들 또는 CSC)와 고도 증식성의 "종양 전구 세포들(tumor progenitor cells)" (TProg라 부름) 둘 다를 망라한 것으로, 이 둘이 합쳐져 일반적으로는 덩치 종양 또는 덩어리의 독특한 부분모집단 (즉, 0.1-40%)을 구성한다. 본 발명 개시의 목적들을 위하여 용어들 "종양 영속화 세포들(tumor perpetuating cells)"과 "암 줄기 세포들(cancer stem cells)" 또는 "종양 줄기 세포들(neoplastic stem cells)"은 같은 뜻이며 본원에서는 서로 바꾸어 사용될 수 있다. TPC는 적은 수의 단리된 세포들의 연속 이식 (마우스들을 통한 두 번 이상의 통과들)에 의해 증명되는 바와 같이 TPC가 종양 내부에 존재하는 종양 세포들의 조성을 완전히 발생반복하여 무제한의 자기-재생 능력을 가질 수가 있는 반면, TProg는 무제한의 자기-재생 능력을 보여줄 수 없다는 점에서 TProg와 다르다.

[0074] 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 적합한 세포 표면 마커들을 사용하는 형광-활성화 세포 분류(FACS)가, 적어도 어느 정도, 단일 세포들과 세포들의 덩어리들 (즉 이중체들 등)간을 구별할 수 있는 능력 때문에 고도의 농축된 암 줄기 세포 부분모집단들을 (예를 들면, > 99.5% 순도로) 분리할 수 있는 신뢰할 수 있는 방법인 것을 이해할 것이다. 그런 테크닉들을 사용하면 적은 세포 갯수들의 고도 정제된 TProg 세포들이 면역손상된 마우스들 속으로 이식되었을 때 그것들은 1차 이식에서 종양 성장을 자극할 수가 있음이 밝혀졌다. 하지만, 정제된 TPC 부분모집단들과 달리 TProg에 의해 발생된 종양들은 표현형 세포 이질성에서 모체 종양들을 완전히 반영하지 못하며 후속 이식들에서 연속 종양형성을 재개하기에는 명백히 비효과적이다. 그와 대조적으로, TPC 부분모집단들은 모체 종양들의 세포 이질성을 완전히 재구성하며 연속적으로 분리 및 이식될 때 종양들을 효과적으로 개시시킬 수가 있다. 따라서, 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 TPC와 TProg 간의 결정적인 차이가, 비록 둘 다는 1차 이식들에서 종양을 발생시킬 수 있지만, 적은 세포로 연속 이식시 이질성의 종양 성장을 연속적으로 자극할 수 있는 TPC의 독특한 능력임을 인식할 것이다. TPC의 특성을 밝힐 수 있는 다른 일반적인 접근방법들은 세포 표면 마커들의 형태학과 검사, 전사 프로파일, 그리고 약물 반응 등을 포함하고 있지만 마커 발현은 배양 조건들에 따라 그리고 시험관 내에서의 세포주 통과에 따라 변할 수 있다.

[0075] 그래서, 본 발명의 목적들을 위하여 종양 영속화 세포들은, 정상 조직에서 세포적 계층구조를 유지하는 정상 줄기 세포들과 마찬가지로, 바람직하게는 다계통 분화의 능력을 유지하면서도 무한히 자기-재생할 수 있는 능력으로 정의된다. 종양 영속화 세포들은 따라서 종양형성 자손 (즉, 종양 개시 세포들: TPC와 TProg)과 비-종양형성 (NTG) 자손 둘 다를 발생시킬 수 있다. 본원에 사용되고 있는 바와 같이 "비-종양형성 세포(non-tumorigenic cell)" (NTG)는 종양 개시 세포들에서 발생하나, 그 자신은 자기-재생하거나 종양을 포함하는 종양 세포들의 이질 계통들을 발생시킬 수 있는 능력을 갖지 않은 종양 세포를 가리킨다. 실험적으로, NTG 세포들은 과도한 세포수들을 이식하였을 때조차도, 마우스들에서 재현가능할 정도로 종양들을 형성하지는 못한다.

[0076] 언급한 바와 같이, TProg는 마우스들에서 종양들을 발생시킬 수 있는 한정된 능력 때문에 종양 개시 세포들 (또는 TIC)로 분류되기도 한다. TProg는 TPC의 자손이며 전형적으로는 유한한 횟수의 비-자기-재생 세포 분열들을 할 수 있다. 게다가, TProg 세포들은 초기 종양 전구 세포들 (ETP)과 후기 종양 전구 세포들 (LTP)로 더 나누어질 수 있는데, 그 각각은 표현형 (예를 들면, 세포 표면 마커들)과 종양 세포 구성을 반복할 수 있는 다른 능력들로 구별될 수 있다. 그러한 기술적 차이들에도 불구하고, ETP와 LTP 둘 다는 그것들이 적은 세포 개수로 이식하였을 때 종양들을 연속적으로 재구성할 능력이 일반적으로 떨어지며 전형적으로는 모체 종양의 이질성을 반영하지 못하는 점에서 TPC와 기능적으로 다르다. 상기의 차이점들에도 불구하고, 각종 TProg 개체군들은, 드물게, 정상적으로는 줄기 세포들에 속하는 자기-재생 능력들을 획득하여 그들 자신이 TPC (또는 CSC)가 될 수가 있음도 또한 밝혀졌다. 아무튼 종양-개시 세포들의 종류 둘 다는 단일 환자의 전형적인 종양 덩어리에 나타날 가능성이 있으며 본원에 개시된 조절물질들을 이용한 치료가 필요하다. 즉, 개시된 조성물들은 종양에 나타난 특별한 형태나 혼합비율에 관계없이 상기 SEZ6 양성 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시키거나 항암제민감성을 변화시키는 데 일반적으로 효과가 있다.

- [0077] 본 발명의 맥락에서, TPC는 종양의 대부분을 포함하는 TProg (ETP와 LTP 둘 다), NTG 세포들 그리고 종양-침윤 비-TPC 유래 세포들 (예를 들면, 섬유아세포들/스트로마, 내피 및 조혈 세포들)보다 더욱 종양유발적이고, 비교적 더 침묵적이며 종종 더욱 항암제저항적이다. 종래의 요법들과 처방계획들은, 대부분, 종양들의 크기를 감소할 뿐 아니라 빠르게 증식하는 세포들을 공격하도록 설계되었음을 고려하면, TPC는 더 빠르게 증식하는 TProg 및 그 밖의 덩치 종양 세포 개체군들보다 종래 요법들 및 처방계획들에 더욱 저항적일 가능성이 있다. 더욱이, TPC는 자신들을 종래 요법들에 비교적 항암제저항적이게 만들어 주는 다른 특성들을 종종 발현하기도 하는데, 이를 테면, 다-약제 저항성 트랜스포터들의 발현 증가, DNA 수리 메커니즘들과 항-아포토시스(세포자살사) 단백질들의 증대 등이다. 이러한 성질들은, 그 각각이 TPC의 약제 내성에 기여하는 것인데, 진행된 단계 종양을 가진 대부분 환자들에게 장기에 걸친 혜택을 보장할 수 있는 표준적인 종양학 치료 처방계획들의 실패의 중요한 이유이기도 하다; 즉, 계속되는 종양 성장과 재발을 자극하는 세포들 (즉 TPC 또는 CSC)을 적절히 표적화하고 근절하지 못하는 중요한 이유이다.
- [0078] 많은 종래 기술의 치료들과 달리, 본 발명의 새로운 조성물들은 선택된 조절물질의 형태나 특정 표적 (예를 들면, 유전 물질, SEZ6항체 또는 리간드 융합 작제물)에 관계없이 대상에게 투여시 바람직하게는 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시킨다. 상기 언급한 바와 같이, 종양 개시 세포 출현빈도의 감소는 a) 종양 개시 세포들의 제거, 고갈, 감작, 침묵화 또는 억제; b) 종양 개시 세포들의 성장, 확장 또는 재발을 통제함; c) 종양 개시 세포들의 개시, 전파, 유지, 또는 증식을 차단함; 또는 d) 다르게는 종양 개시 세포들의 생존, 재생 및/또는 전이를 방해함의 결과로서 일어날 수 있다. 어떤 실시형태들에서, 종양 개시 세포들의 출현빈도의 감소는 하나 이상의 생리학적 경로들에서의 변화의 결과로 일어난다. 경로상의 변화는, 종양 개시 세포들의 감소 또는 제거에 의한 것이거나 또는 종양 환경 또는 다른 세포들에 영향을 미칠 수 있는 그것들의 잠재력 (예를 들면, 분화의 유도, 공간환경 파괴)을 부분변화시키거나 또는 다르게는 그것들의 능력을 간접함에 의한 것이든 간에, 다음에는 종양형성, 종양 유지 및/또는 전이와 재발을 억제함으로써 SEZ6 관련 질환들의 더욱 효과적인 치료를 가능케 한다.
- [0079] 종양 개시 세포들의 그러한 출현빈도 감소를 평가하는 데 사용될 수가 있는 당해 분야에서 인정되고 있는 방법들 중에는 *시험관 내에서의* 또는 *생체 내에서의* 한계 회석 분석이 있는데, 이는 바람직하게는 *생체 내에서의* 아니든 종양들을 발생시킬 수 있는 능력과 같은 미리 정의된 명확한 결과들에 대해 뿌아송 분포 통계학을 사용하는 또는 그 출현빈도를 평가하는 계수를 수반한다. 그러한 한계 회석 분석은 종양 개시 세포 출현빈도 감소를 계산하는 바람직한 방법들을 포함하지만 다른, 덜 힘든 방법들도, 비록 약간 덜 정확하지만, 원하는 값들을 효과적으로 측정하는 데 사용될 수 있으며 본원의 교시들에 완전히 적합한 것이다. 따라서, 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 이해할 수 있는 바와 같이, 잘 알려진 유동 세포분석 또는 면역조직화학적 수단을 통해 출현빈도 감소 값들을 측정하는 것도 또한 가능하다. 앞에 언급한 방법들 모두에 대하여는, 참조예를 들면, Dylla et al. 2008, PMID: 18560594 & Hoey et al. 2009, PMID: 19664991; 그 각각은 그 전부가, 특히, 개시된 방법들에 대해, 참조로 본원에 포함된다.
- [0080] 한계 회석 분석에 대하여, 종양 개시 세포 출현빈도의 *시험관 내* 계수는 분획된 또는 분획되지 않은 인간 종양 세포들 (예를 들면, 각각, 치료된 그리고 미치료된 종양들로부터의)을 콜로니 형성을 촉진하는 *시험관 내* 성장 조건들에 놓음으로써 이루어질 수 있다. 이런 식으로, 콜로니 형성 세포들은 단순 집계 및 콜로니들의 특성평가로, 또는, 예를 들면, 인간 종양 세포들의 연속 회석으로 플레이트들에 놓고, 도포 후 적어도 10일째의 콜로니 형성에 대한 각각의 웰을 양성 또는 음성의 어느 쪽으로 평가하는 단계로 이루어진 분석으로 계수될 수 있을 것이다. *생체 내* 한계 회석 실험들 또는 분석들은, 종양 개시 세포 출현빈도를 측정하는 능력면에서 일반적으로 더욱 정확한 것인데, 미치료된 대조표준 또는 치료된 개체군들로부터 인간 종양 세포들의, 예를 들면, 연속 회석하의 면역손상 마우스들 속으로의 이식 그리고 이어서 이식 후 적어도 60일째의 종양 형성에 대한 각각의 마우스의 양성 또는 음성의 어느 쪽으로 평가하는 단계를 망라하고 있다. *시험관 내* 또는 *생체 내* 한계 회석 분석에 의한 세포 출현빈도 값들의 도출은 바람직하게는 뿌아송 분포 통계학을 양성 및 음성 경우들의 알려진 출현빈도에 적용하여, 그것에 의해 양성 결과의 정의를 충족시키는 결과들에 대하여 출현빈도를 제공함으로써 이루어진다; 이 경우에는, 각각, 콜로니 또는 종양 형성.
- [0081] 종양 개시 세포 출현빈도를 계산하는 데에 사용될 수 있는 본 발명에 적합한 다른 방법들에 대하여는, 가장 흔한 것이 정량화할 수 있는 유동 세포분석 테크닉들과 면역조직화학 염색 절차들을 포함한 것이다. 비록 바로 위에 기술된 한계 회석 분석 테크닉들만큼 정확하지 않다 하더라도, 이들 절차들은 훨씬 덜 노동 집약적이며 비교적 짧은 기간에 합리적인 값들을 제공해 준다. 따라서, 숙달된 기술자라면 종양 개시 세포들에 대하여 증대되는 것으로 알려진 당해 분야에서 인정되고 있는 세포 표면 단백질들 (예를 들면, 그 전부가 본원에 포함되어 있는

PCT 출원 제2012/031280호에 제시된 잠재적으로 적합한 마커들)을 결합시켜 그것에 의해 각종 샘플들의 TIC 수준들을 측정하는 하나 이상의 항체들 또는 시약들을 사용하는 유동 세포분석 세포 표면 마커 프로파일 측정을 이용할 수 있음을 이해할 것이다. 또 다른 적합한 방법에서 본 기술분야에 숙달된 사람이라면 상기 세포들을 구별해 주는 것으로 생각되는 세포 표면 단백질들을 결합할 수 있는 하나 이상의 항체들 또는 시약들을 이용하는 면역조직화학에 의해서 *제 자리에서의(in situ)*(예를 들면, 조직 구획에서의) TIC 출현빈도를 계수할 수 있을 것이다.

[0082] 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 수많은 마커들 (혹은 그것들의 부재)이 각종 암 줄기 세포들의 개체군들과 연관이 있으며 종양 세포 부분모집단들을 분리하거나 특성평가하는 데에 사용되어 왔음을 인식할 것이다. 이 점에서 예시적인 암 줄기 세포 마커들은 OCT4, 나노그(Nanog), STAT3, EPCAM, CD24, CD34, NB84, TrkA, GD2, CD133, CD20, CD56, CD29, B7H3, CD46, 트랜스페린 수용체, JAM3, 카르복시펩티다제 M, ADAM9, 옹코스타틴 (oncostatin) M, Lgr5, Lgr6, CD324, CD325, 네스틴(nestin), Sox1, Bmi-1, eed, easyh1, easyh2, mf2, yy1, smarcA3, smarcA5, smarcD3, smarcE1, mltt3, FZD1, FZD2, FZD3, FZD4, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, FZD10, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT5A, WNT10B, WNT16, AXIN1, BCL9, MYC, (TCF4) SLC7A8, IL1RAP, TEM8, TMPRSS4, MUC16, GPRC5B, SLC6A14, SLC4A11, PPAP2C, CAV1, CAV2, PTPN3, EPHA1, EPHA2, SLC1A1, CX3CL1, ADORA2A, MPZL1, FLJ10052, C4.4A, EDG3, RARRES1, TMEPAI, PTS, CEACAM6, NID2, STEAP, ABCA3, CRIM1, IL1R1, OPN3, DAF, MUC1, MCP, CPD, NMA, ADAM9, GJA1, SLC19A2, ABCA1, PCDH7, ADCY9, SLC39A1, NPC1, ENPP1, N33, GPNMB, LY6E, CELSR1, LRP3, C2orf52, TMEPAI, FLVCR, PCDHA10, GPR54, TGFBR3, SEMA4B, PCDHB2, ABCG2, CD166, AFP, BMP-4, 베타-카테닌(β -catenin), CD2, CD3, CD9, CD14, CD31, CD38, CD44, CD45, CD74, CD90, CXCR4, 데코린(decorin), EGFR, CD105, CD64, CD16, CD16a, CD16b, GLI1, GLI2, CD49b, 및 CD49f를 포함한다. 예를 들면, 그 각각이 참조로 본원에 포함된, Schulenburg et al., 2010, PMID: 20185329, U.S.P.N. 7,632,678 그리고 U.S.P.Ns. 2007/0292414, 2008/0175870, 2010/0275280, 2010/0162416 및 2011/0020221을 참조하라. 게다가 상기 마커들 각각은 본 발명의 이중특이 또는 다중특이 항체들의 맥락에서 이차 표적 항원으로 사용될 수 있음도 또한 이해할 것이다.

[0083] 마찬가지로, 어떤 종양 종류들의 암 줄기 세포들과 연관된 세포 표면 표현형들의 비제한적인 예들에는 본 기술 분야에서 알려져 있는 다른 암 줄기 세포 표면 표현형들 뿐 아니라 $CD44^{hi}CD24^{low}$, $ALDH^{+}$, $CD133^{+}$, $CD123^{+}$, $CD34^{+}CD38^{-}$, $CD44^{+}CD24^{-}$, $CD46^{hi}CD324^{+}CD66c^{-}$, $CD133^{+}CD34^{+}CD10^{-}CD19^{-}$, $CD138^{-}CD34^{-}CD19^{+}$, $CD133^{+}RC2^{+}$, $CD44^{+}\alpha 2 \beta 1^{hi}CD133^{+}$, $CD44^{+}CD24^{+}ESA^{+}$, $CD271^{+}$, $ABCB5^{+}$ 등도 있다. 예를 들면, 그 각각이 참조로 그 전체가 본원에 포함된, Schulenburg et al., 2010, 상기, Visvader et al., 2008, PMID: 18784658 및 U.S.P.N. 2008/0138313을 참조한다. 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 바로 위에 예시된 것들과 같은 마커 표현형들을 표준의 유동 세포계측 분석 및 세포 분류 테크닉과 함께 사용하여 후속 분석을 위한 TIC 및/또는 TPC 세포들 또는 세포 개체군들을 특성평가하거나, 분리하거나, 정제하거나 또는 증대시킬 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명에 관련하여 중요한 것으로 CD46, CD324 그리고, 선택에 따라, CD66c는, 분석하고자 하는 종양 피검물들이 일차 환자 종양 피검물들인지 또는 환자-유래의 NTX 종양들인지 관계없이, 많은 인간 직장결장 ("CR"), 유방 ("BR"), 비-소세포 폐 (NSCLC), 소세포 폐 (SCLC), 췌장 ("PA"), 멜라노마 ("MeI"), 난소 ("OV"), 그리고 두경부암 ("HN") 종양 세포들의 표면상에 고도로 발현되거나 이질적으로 발현되고 있다.

[0084] 본 기술분야에 알려진 상기 언급한 방법들과 선택된 마커들의 어떠한 것을 사용하면 본원의 교시들에 따라 (세포독성제들과 접합한 것들을 포함하는) 개시된 SEZ6 조절물질들에 의해서 제공되는 TIC (또는 그 속의 TPC)의 출현빈도 감소를 정량화하는 것이 가능하다. 어떤 경우들에서, 본 발명의 화합물들은 (제거, 분화의 유도, 공간 환경 파괴, 침묵화 등 상기 언급한 다양한 메커니즘들에 의해) TIC 또는 TPC의 출현빈도를 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 또는 35%까지도 감소시킬 수 있다. 다른 실시형태들에서, TIC 또는 TPC의 출현빈도 감소는 대략 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%일 수 있다. 어떤 실시형태들에서, 개시된 화합물들은 TIC 또는 TPC의 출현빈도를 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%까지도 감소시킬 수 있다. 물론 TIC 또는 TPC의 출현빈도의 어떠한 감소는 아마 종양의 종양형성, 지속, 재발 및 공격성의 상응하는 감소로 귀착될 것임도 이해될 것이다.

[0085] I. SEZ6 조절물질들

[0086] 아무튼, 본 발명은 여러 가지의 SEZ6 관련 악성종양들의 어떠한 것도 포함하는 각종 질환들의 진단, 치료진단, 치료 및/또는 예방을 위한, SEZ6 길항제들을 포함하는, SEZ6 조절물질들의 용도에 관한 것이다. 개시된 조절물

질들은 단독으로 또는 화학요법 또는 면역요법 작용제들 (예를 들면, 치료 항체들) 또는 생체 반응 조절물질들과 같은 폭넓게 다양한 항암 화합물들과 함께 사용될 수 있다. 다른 선택된 실시형태들에서, 둘 이상의 구별되는 SEZ6 조절물질들은 조합하여 사용되어 증대된 항-종양 효과들을 제공할 수 있거나 또는 다중특이 작제물들을 제조하는 데에 사용될 수 있다.

[0087] 어떤 실시형태들에서, 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 뉴클레오타이드들, 올리고뉴클레오타이드들, 폴리뉴클레오타이드들, 펩타이드들 또는 폴리펩타이드들을 포함할 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 예시적인 조절물질들은 항체들과 항원-결합 단편들 또는 그것들의 유도체들, 단백질들, 펩타이드들, 글라이코프로테인들, 글라이코펩타이드들, 글라이코리피드들, 폴리사카라이드들, 올리고사카라이드들, 핵산들, 안티센스 작제물들, siRNA, miRNA, 생체유기 분자들, 펩타이드모방체들, 약리활성제들과 그것들의 대사물질들, 전사 및 번역 통제 서열들 등을 포함할 수 있다. 어떤 실시형태들에서 조절물질들은 수용성 SEZ6 (sSEZ6) 또는, 예를 들어, SEZ6 융합 작제물들 (예, SEZ6-Fc, SEZ6-표적화 물질 등) 또는 SEZ6-컨쥬게이트들 (예, SEZ6-PEG, SEZ6-세포독성제, SEZ6-brm 등)을 포함하는, 그것의 형태, 변이형, 유도체 또는 단편을 포함할 것이다. 또한, 다른 실시형태들에서, SEZ6 조절물질들은 항체들 또는 그것들의 면역반응 단편들 또는 유도체들을 포함하는 것임을 이해할 수 있을 것이다. 특히 바람직한 실시형태들에서 본 발명의 조절물질들은 중화 항체들 또는 그것들의 유도체들 또는 단편들을 포함할 것이다. 다른 실시형태들에서 SEZ6 조절물질들은 내재화 항체들 또는 그것들의 단편들을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태들에서 SEZ6 조절물질들은 고갈화 항체들 또는 그것들의 단편들을 포함할 수 있다. 더욱이, 상기한 융합 작제물들과 마찬가지로, 이들 항체 조절물질들은 선택된 세포독성제들, 폴리머들, 생체 반응 조절물질들 (BRMs) 등과 접합되거나, 연결되거나 또는 달리 회합되어 다양한 (그리고 선택에 따라서는 다수의) 작용 메커니즘들을 가진 유도 면역요법들을 제공할 수 있다. 상기 언급한 바와 같이 그러한 항체들은 범-SEZ6 항체들일 수 있으며 둘 이상의 SEZ6 패밀리 멤버들 (예, 도 11a에 보여진 SEZ6과 SEZ6L)과 회합하거나 또는 SEZ6 아이소형들의 하나 또는 둘 다와 선택적으로 반응하는 면역특이적 항체들일 수 있다. 또 다른 실시형태들에서 조절물질들은 유전자 수준에서 작동할 수 있으며 SEZ6 결정인자의 유전자형 성분과 상호작용하거나 또는 회합하는 안티센스 작제물들, siRNA, miRNA 등으로서의 화합물들을 포함할 수 있다.

[0088] 또한 개시된 SEZ6 조절물질들은, 예를 들면, SEZ6 조절물질의 형태, 어떠한 회합 적재물 또는 투여용량 및 전달 방법에 따라, 선택된 경로들을 자극하거나 길항작용하거나 또는 특정 세포들을 제거하는 등의 다양한 메커니즘들을 통해 TPC, 및/또는 회합된 종양을 포함하는, 종양 세포들의 성장, 전파 또는 생존을 고갈시키거나, 침묵시키거나, 중화하거나, 제거하거나 또는 억제할 수 있음도 이해될 것이다. 따라서, 본원에 개시된 바람직한 실시형태들은 종양 영속화 세포들과 같은 특정 종양 세포 부분집합들의 고갈, 억제 또는 침묵화에 관한 것이거나 또는 특정 에피토프 또는 도메인과 상호작용하는 조절물질들에 관한 것이지만, 상기 실시형태들은 단지 예시적인 것이며 결코 제한하는 것이 아님을 강조하여야 하겠다. 오히려, 첨부된 특허청구범위들에 기재된 바와 같이, 본 발명은 폭넓게는 어떠한 특별한 메커니즘, 결합 부위 또는 표적 종양 세포 개체군에 관계없이 SEZ6 조절물질들과 그것들의 다양한 SEZ6 관련 질환들의 치료, 관리 또는 예방에 쓰이는 용도에 관한 것이다.

[0089] 선택된 조절물질의 형태에 관계없이 선택된 화합물은 실제로 길항작용적일 수 있음이 이해될 것이다. 본원에 사용되고 있는 바와 같이 "길항제(antagonist)"는 리간드들에 대한 수용체들의 결합이나 효소들의 기질들과의 상호작용들을 포함하는, 특별한 또는 특정된 표적 (예를 들면, SEZ6)의 활성들을 중화하거나, 차단하거나, 억제하거나, 파괴시키거나, 감소시키거나 또는 간섭할 수 있는 분자를 가리킨다. 이 점에서 본 발명의 SEZ6 길항제들은 SEZ6 단백질 또는 그것의 단편을 인식하거나, 반응하거나, 결합하거나, 화합하거나, 경쟁하거나, 회합하거나 또는 달리 상호작용하는 그리고 덩치 종양 또는 NTG 세포를 포함하는 종양 개시 세포들 또는 그 밖의 종양 세포들의 성장을 제거하거나, 침묵시키거나, 감소시키거나, 억제하거나, 방해하거나, 제한하거나 또는 통제하는 어떠한 리간드, 폴리펩타이드, 펩타이드, 융합 단백질, 항체 또는 면역활성 단편 또는 그것들의 유도체를 포함할 수 있음이 이해될 것이다. 적합한 길항제들은 또한 SEZ6 유전자형 또는 표현형 결정인자를 인식하거나 또는 회합하는 소분자 억제물질들, 앵타머들, 안티센스 작제물들, siRNA, miRNA 등등, 수용체 또는 리간드 분자들 그리고 그것들의 유도체들도 포함할 수 있는데, 그 결과 발현 패턴들을 변화시키거나 또는 기질, 수용체 또는 리간드와의 그것의 결합 또는 상호작용을 방해하는 것이다.

[0090] 본원에 사용되고 있는 바와 같이 길항제는 수용체들의 리간드들에의 결합 또는 효소들의 기질들과의 상호작용들을 포함하여, 특별한 또는 특정된 단백질의 활성들을 중화하거나, 차단하거나, 억제하거나, 파괴시키거나, 감소시키거나 또는 간섭할 수 있는 분자를 가리킨다. 더욱 일반적으로 본 발명의 길항제들은 항체들과 항원-결합 단편들 또는 그것들의 유도체들, 단백질들, 펩타이드들, 글라이코프로테인들, 글라이코펩타이드들, 글라이코리피드들, 폴리사카라이드들, 올리고사카라이드들, 핵산들, 안티센스 작제물들, siRNA, miRNA, 생체유기 분자들,

펩타이드모방체들, 약리활성체들과 그것들의 대사물질들, 전사 및 번역 통제 서열들 등을 포함할 수 있다. 길항제들은 또한 소분자 억제물질들, 융합 단백질들, 단백질에 특이적으로 결합함으로써 그것의 기질 표적에의 결합을 방해하는 수용체 분자들과 유도체들, 단백질의 길항제 변이형들, 단백질에 대한 안티센스 분자들, RNA 앵타머들, 그리고 단백질에 대한 라이보자임들도 포함할 수 있다.

[0091] 본원에 사용되어 둘 이상의 분자들 또는 화합물들에 적용되고 있는 바와 같이, 용어들 "인식하다(recognizes)" 또는 "회합하다(associates)"는 한 분자가 다른 분자에 효과를 미치는 분자들의, 공유결합 또는 비공유결합으로, 반응, 결합, 특이 결합, 화합, 상호작용, 연결, 연관, 통합, 합체, 합병 또는 집합을 의미하는 것으로 간주될 것이다.

[0092] 더욱이, 본원의 실시예들에 증명되어 있는 바와 같이 (참조예, 도 11), 인간 SEZ6의 몇몇 조절물질들은, 어떤 경우들에서는, 인간 아닌 다른 종 (예, 래트 또는 사이노몰거스 원숭이) 유래의 SEZ6과 교차-반응할 수 있다. 다른 경우들에서 예시적인 조절물질들은 인간 SEZ6의 하나 이상의 아이소형들에 특이적일 수 있으며 다른 종 유래의 SEZ6 이중상동유전자들과 교차-반응성을 나타내지 않을 것이다. 물론, 본원의 교시들에 관련하여 상기 실시형태들은 단일 종 유래의 둘 이상의 SEZ6 패밀리 멤버들과 회합하는 범-SEZ6 항체들 또는 SEZ6과 배타적으로 회합하는 항체들을 포함할 수 있다.

[0093] 아무튼, 그리고 아래에 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이, 본 기술분야에 숙달된 사람들이라면 개시된 조절물질들이 접합 또는 비접합 형태로 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 즉, 조절물질은 약리활성 화합물들, 생체 반응 조절물질들, 항암제들, 세포독성 또는 세포증식억제성 약제들, 진단 물질들 또는 생체적합성 조절물질들과 (예를 들면 공유결합으로 또는 비공유결합으로) 회합하거나 또는 접합시킬 수 있다. 이 점에서 상기 컨주게이트들은 펩타이드들, 폴리펩타이드들, 단백질들, 융합 단백질들, 핵산 분자들, 소분자들, 모방체들, 합성 약물들, 무기 분자들, 유기 분자들 및 방사성동위원소들을 포함할 수 있는 것임이 이해될 것이다. 게다가, 본원에 언급한 바와 같이 선택된 컨주게이트는, 적어도 부분적으로는, 접합을 달성하기 위해 사용된 방법에 따라 여러 가지 물비율들로 SEZ6 조절물질에 공유결합으로 또는 비공유결합으로 연결될 수 있다.

[0094] I. 조절물질 제조와 공급

[0095] A. 항체 조절물질들

[0096] 1. 개관

[0097] 앞서 언급하였던 바와 같이 본 발명의 특히 바람직한 실시형태들은 SEZ6의 하나 이상의 아이소형들과 선택적으로 회합하는 (그리고, 선택에 따라서는, 다른 SEZ6 패밀리 멤버들과 교차-반응할 수 있는) 항체들의 형태로 SEZ6 조절물질들을 포함한다. 본 기술분야에 통상의 기술을 가진 사람들이라면, 예를 들면, 각각이 그 전체가 참조로 본원에 포함된, Abbas *et al.*, 세포분자면역학(Cellular and Molecular Immunology), 6th ed., W.B. Saunders Company (2010) 또는 Murphey *et al.*, 제인웨이 면역생물학(Janeway's Immunobiology), 8th ed., Garland Science (2011)에 설명된 것과 같은 항체들에 기초한 잘 다듬어진 지식을 이해할 것이다.

[0098] 용어 "항체(antibody)"는 돌연변이단백질들과 그것들의 변이형들을 포함하는, 폴리클론성 항체들, 모노클로날 항체들, 키메라성 항체들, 인간화 및 영장류화 항체들, 인간 항체들, 재조합 제조 항체들, 내부체(intrabody)들, 다중특이성 항체들, 이중특이성 항체들, 일가 항체들, 다가 항체들, 항-유전자형 항체들, 합성 항체들; Fab 단편들, F(ab') 단편들, 단일-쇄 FvFc's, 단일-쇄 Fv's와 같은 항체 단편들; 및 Fc 융합체들과 그 밖의 변형체들을 포함하는 그것들의 유도체들, 그리고 바라던 대로 생물학적 활성 (즉, 항원 회합 또는 결합)을 나타내는 한 그 밖의 어떠한 면역활성 분자를 망라하는 것으로 의미된다. 게다가, 이 용어는 더 나아가 모든 종류의 항체들 (즉 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM)과 모든 아이소형들 (즉, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2), 그리고 문맥상 달리 드러내지 않는 한 그것들의 변이형들까지도 포함한다. 다른 종류의 항체들에 상응하는 중쇄 불변 도메인들은, 각각, 상응하는 소분자 그리스 문자 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 표시된다. 어떠한 척추동물종 유래 항체들의 경쇄들은 그것들의 불변 도메인들의 아미노산 서열들에 기초하여, 카파 (κ) 및 람다 (λ)라 부르는, 두 개의 분명하게 구별되는 종류들의 하나에 할당될 수가 있다.

[0099] 상기의 모든 항체들이 본 발명의 범위 내에 있지만, IgG 클래스의 면역글로불린을 포함하는 바람직한 실시형태들은 오로지 예시의 목적으로 본원에서 다소 상세하게 논할 것이다. 상기 개시는, 그러나, 예시적인 조성물들과 본 발명을 실시하는 방법들을 단지 명시하는 것이며 본 발명의 범위나 본원에 첨부된 특허청구범위들을 결코 한정하는 것이 아님이 이해될 것이다.

- [0100] 잘 알려져 있는 바와 같이, 경쇄(V_L) 및 중쇄(V_H) 부분들 둘 다의 가변 도메인들은 항원 인식 및 특이성을 결정 지으며 경쇄 (C_L) 및 중쇄 (C_H1 , C_H2 또는 C_H3)의 불변 도메인들은 분비, 경태반성 이동(transplacental mobility), 순환 반감기, 보체 결합 등등과 같은 중요한 생물학적 특성들을 부여하고 조절한다.
- [0101] "가변(variable)" 부위는 경쇄과 중쇄 가변 도메인들 둘 다에서 보통 상보성 결정 영역(CDR)들이라고 부르는 세 개의 분절들로 나타나는 고도변이 자리들을 포함하고 있다. CDR들의 측면에 위치하는 가변 도메인들의 더욱 고도의 보존적인 부분들은 프레임워크 부위(FR)들이라고 부른다. 예를 들면, 본래 존재하는 모노머성 면역글로불린 G (IgG) 항체들에서, "Y"의 각각의 아암에 존재하는 여섯 개의 CDR들은 짧은데, 항체가 수성 환경에서 삼차원 배열을 취할 때 항원 결합 자리를 형성하도록 특이적으로 배치되는 비연속적인 아미노산 서열들이다. 따라서, 각각의 본래 존재하는 IgG 항체는 Y의 각각의 아암의 아미노-말단에 근접한 두 개의 동일한 결합 자리들을 포함한다.
- [0102] CDR들의 위치는 표준 테크닉들을 사용하는 본 기술분야에 통상의 기술을 가진 사람들에 의해서 쉽게 확인될 수가 있음이 이해될 것이다. 본 기술분야의 사람들에게 또한 익숙한 것이기도 한 것이 Kabat *et al.* (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.)에서 기술된 번호부여 시스템이다. 이에 관련하여 Kabat 등은 어떠한 항체에도 적용할 수 있는 가변 도메인 서열들에 대한 번호부여 시스템을 정의하였다. 본 기술분야에 통상의 기술을 가진 사람이라면 이러한 "Kabat 번호부여(Kabat numbering)" 시스템을 어떠한 가변 도메인 서열에도, 서열 그 자체 이상의 어떠한 실험 데이터에 대한 의지 없이, 분명하게 할 당할 수가 있다. 달리 지정하지 않는 한, 항체에서 특정 아미노산 잔기 위치들의 번호부여에 대한 언급들은 Kabat 번호부여 시스템에 따른 것이다.
- [0103] 따라서, Kabat에 따르면, V_H 에서, 잔기들 31-35는 CDR1을 구성하고, 잔기들 50-65는 CDR2를 구성하며, 95-102는 CDR3을 구성하는 한편, V_L 에서는, 잔기들 24-34가 CDR1을 구성하고, 50-56은 CDR2를 구성하며, 89-97은 CDR3을 구성한다. 전후관계상, V_H 에서, FR1은 아미노산들 1-30을 망라하는 가변 부위 도메인에 해당하고; FR2는 아미노산들 36-49를 망라하는 가변 부위 도메인에 해당하고; FR3은 아미노산들 66-94를 망라하는 가변 부위 도메인에 해당하며, FR4는 가변 부위의 아미노산들 103에서부터 끝까지의 가변 부위 도메인에 해당한다. 경쇄의 FR들도 마찬가지로 경쇄 가변 영역 CDR들 각각에 의해서 분리되어 있다.
- [0104] CDR들은 항체마다 상당히 다르다는 사실을 주목하라 (그리고 자명한 일로서 Kabat 공통 서열들과의 상동성을 나타내지 않을 것이다). 게다가, 어떠한 주어진 Kabat 자리 번호의 어떤 개별 잔기들의 동일성은 종간(種間)의 또는 대립유전자의 갈라짐 때문에 항체 쇄마다 다를 수 있다. 다른 방식의 번호부여가 Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987) 및 MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)에 기재되어 있지만, Kabat에서와 마찬가지로, FR 경계들은 상기한 바와 같이 각각의 CDR 말단들에 의해서 분리되어 있다. 또한, 그 정의들을 서로에 대하여 비교할 때 부분적으로 중복되는 또는 부분집합들의 아미노산 잔기들을 포함하고 있는, Chothia *et al.*, *Nature* 342, pp. 877-883 (1989) 및 S. Dubel, ed., *Handbook of Therapeutic Antibodies*, 3rd ed., WILEY-VCH Verlag GmbH and Co. (2007)를 참조하라. 상기한 참고문헌들 각각은 전부 참조로 본원에 포함되어 있으며 상기 인용된 참고문헌들 각각에서 정의된 결합 부위들 또는 CDR들을 포함하는 아미노산 잔기들이 아래에 비교를 위하여 기재되어 있다.

CDR 정의들

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR2	50-65	50-58	47-58
V _H CDR3	95-102	95-102	93-101
V _L CDR1	24-34	23-34	30-36
V _L CDR2	50-56	50-56	46-55
V _L CDR3	89-97	89-97	89-96

¹ 잔기 번호부여는 상기 Kabat 등의 명명법을 따른 것이다

² 잔기 번호부여는 상기 Chothia 등의 명명법을 따른 것이다

³ 잔기 번호부여는 상기 MacCallum 등의 명명법을 따른 것이다

[0105]

[0106]

본 발명의 맥락에서 도 10a 내지 도 10ad 또는 도 10b 내지 도 10bd에 제시된 류린 가변 부위 아미노산 서열들 유래의 개시된 경쇄 및 중쇄 CDR들의 어느 것이라도 본원의 교시들에 따라 화합시키거나 재배열하여 최적화된 항-SEZ6 (예를 들면 인간화, CDR 이식형 또는 키메라성 항-hSEZ6) 항체들을 제공할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 좀 더 정확히 말하면, 도 10a 내지 도 10ad(서열번호 20 내지 168, 짝수 번호들)에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열들 또는 도 10b 내지 도 10bd(서열번호 21 내지 169, 홀수 번호들)에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열들에서 유래된 하나 이상의 CDR들은 SEZ6 조절물질에 그리고, 특히 바람직한 실시형태들에서는, 하나 이상의 SEZ6 아이소형들과 면역특이적으로 회합하는 CDR 이식형 또는 인간화 항체에 삽입될 수 있다. 그러한 인간화 조절물질들의 경쇄(서열번호 170 내지 192, 짝수 번호들) 및 중쇄(서열번호 171 내지 193, 홀수 번호들 그리고 194 내지 199) 가변 부위 아미노산 서열들의 예들이 또한 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에 제시되어 있다.

[0107]

hSC17.200vL1 (서열번호 192)은 인간화 경쇄 작제물 hSC17.200 (서열번호 190)의 변이형이고, hSC17.155vH1 - vH6 (서열번호 193 내지 198)은 SC17.90 (서열번호 127)에서 유래된 중쇄 작제물 hSC17.155 (서열번호 184)의 변이형들이며 hSC161vH1 (서열번호 199)은 중쇄 작제물 hSC17.161 (서열번호 189)의 변이형임을 주목한다. 아래에 더욱 상세하게 논의되겠지만 이들 변이형들은 모체 항체의 한 가지 이상의 생화학적 성질들을 최적화하도록 구성하여 시험된 것이었다.

[0108]

종합하면 이들 새로운 아미노산 서열들은 본 발명에 따른 일흔 다섯개의 류린 유래 및 열 한개의 인간화형의 예시적인 조절물질들을 (보고된 변이형들과 함께) 도시한 것이다. 더욱이, 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에 제시된 일흔 다섯개의 예시적인 류린 조절물질들과 열 한개의 인간화 조절물질들과 변이형들 각각의 상응하는 핵산 서열들은 본 출원의 서열 목록 (서열번호 220 내지 399)에 포함되어 있다.

[0109]

도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에서 주석이 달린 CDR들은 Chothia 번호부여를 사용하여 정의된다. 하지만, 본원에서 논하면서 아래 실시예 8에서 입증하였듯이, 본 기술 분야에 숙달된 사람이라면 도 10a 내지 도 10ad 또는 도 10b 내지 도 10bd에 제시된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열에 대해 Kabat 등, Chothia 등 또는 MacCallum 등이 정의한 CDR들을 쉽게 정의, 확인, 도출 및/또는 계수할 수가 있을 것이다. 따라서, 상기 모든 명명법에 의해 정의된 CDR들을 포함하는 대상 CDR들과 항체들의 각각은 본 발명의 범위 안에 명백히 포함된다. 더욱 폭넓게는, 용어들 "가변 부위 CDR 아미노산 잔기(variable region CDR amino acid residue)" 또는 더 간단하게 "CDR"은 상기 제시된 어떠한 서열 또는 구조를 바탕으로 한 방법을 사용하여 확인되는 CDR 안의 아미노산들을 포함한 것이다.

[0110]

2. 항체 조절물질 생성

- [0111] a. 폴리클론성 항체들
- [0112] 래빗들, 마우스들, 래트들 등을 포함하는, 각종 숙주 동물들에서의 폴리클론성 항체들의 생성은 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 어떤 실시형태들에서, 폴리클론성 항-SEZ6 항체를 포함하는 혈청은 동물을 출혈시키거나 죽임으로써 얻어진다. 혈청은 동물으로부터 얻어진 형태로 연구 목적으로 사용될 수 있으며 또는, 다른 선택으로는, 항-SEZ6 항체들을 부분적으로 또는 완전히 정제하여 면역글로불린 분획들이나 동일 항체 제제물들을 제공할 수 있다.
- [0113] 간단히 말해 선택된 동물을 예를 들면, 선택된 아이소형들, 도메인들 및/또는 펩타이드들을 포함할 수 있는 SEZ6 면역원 (예를 들면, 수용성 SEZ6 또는 sSEZ6), 또는 SEZ6 또는 그것의 면역반응 단편들을 발현하는 살아 있는 세포들 또는 세포 제제물들로 면역시킨다. 접종된 종에 따라, 면역 반응을 증가시키는 데 사용될 수 있는 본 기술분야에 알려진 보조제들은 프로인트(Freund's) 보조제 (완전 및 불완전형), 알루미늄 하이드록시드와 같은 미네랄 젤들, 라이솔레시틴, 플루로닉 폴리올들, 다가음이온들, 펩타이드들, 오일 이멀션들, 키흐 림핏 헤모사이아닌들, 다이아이트로페놀, 그리고 BCG (칼메트-게랭 세균(bacille Calmette-Guerin))나 코리네박테리움 파르븀(*corynebacterium parvum*)과 같은 잠재적으로 유용한 인간 보조제들과 같은 표면 활성 물질들 등이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 보조제들은 항원을 국소 저장장소(local deposit)에 격리함으로써 항원이 빨리 분산되는 것을 보호할 수 있으며, 또는 그것들은 숙주를 자극하여 면역 시스템의 대식세포들과 그 밖의 구성요소들에 화학주성적인 인자들을 분비케 하는 물질들을 포함할 수 있다. 바람직하게는 면역화 일정에는 선택된 면역원을 미리 결정된 기간에 걸쳐 두 번 이상의 투여로 퍼뜨리는 것이 수반될 것이다.
- [0114] 도 1c 또는 도 1d에 보여진 SEZ6 단백질의 아미노산 서열은 항체들을 생성시키기 위한 SEZ6 단백질 특정 부위들을 선택하기 위하여 분석될 수가 있다. 예를 들면, SEZ6 아미노산 서열의 소수성(疏水性) 및 친수성(親水性) 분석들이 SEZ6 구조 속의 친수성 부위들을 확인하는 데에 사용된다. 다른 부위들 및 도메인들뿐 아니라, 면역형성 구조를 보여주는 SEZ6 단백질 부위들은 본 기술분야에 알려진 각종의 다른 방법들, 이를 테면 Chou-Fasman, Garnier-Robson, Kyte-Doolittle, Eisenberg, Karplus-Schultz 또는 Jameson-Wolf 분석을 사용하여 쉽게 확인될 수가 있다. 평균 유연성 프로파일들은 Bhaskaran R., Ponnuswamy P. K., 1988, Int. J. Pept. Protein Res. 32:242-255의 방법을 사용하여 생성될 수가 있다. 베타-회전(Beta-turn) 프로파일들은 Deleage, G., Roux B., 1987, Protein Engineering 1:289-294의 방법을 사용하여 생성될 수가 있다. 따라서, 이러한 프로그램들이나 방법들의 어떠한 것에 의해 확인되는 각각의 SEZ6 부위, 도메인 또는 모티프는 본 발명의 범위 내에 있으며 원하는 성질들을 포함하는 조절물질들을 생기게 하는 면역원들을 제공하기 위하여 분리되거나 조작처리될 수 있다. SEZ6 항체들의 생성을 위한 바람직한 방법들은 본원에 제공된 실시예들을 통해 더욱 예시된다. 면역원으로 사용하기 위한 단백질 또는 폴리펩타이드를 제조하기 위한 방법들은 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 또한 본 기술분야에 잘 알려진 것으로 BSA, KLH 또는 그 밖의 운반체 단백질과 같은, 운반체를 가진 단백질의 면역형성 컨주게이트들을 제조하기 위한 방법들이 있다. 어떤 경우들에서는, 예를 들면, 카르보다이아미드 시약들을 사용하는 직접 접합이 사용된다; 다른 경우들에서는 결합 시약들이 효과적이다. SEZ6 면역원의 투여는, 본 기술분야에 이해되어 있는 바와 같이, 적당한 기간의 주사 및 적당한 보조제의 사용으로 실시되는 경우가 많다. 면역화 일정 동안에, 항체들의 역가들을 아래의 실시예들에서 기술된 대로 취하여 항체 형성의 타당성을 측정할 수가 있다.
- [0115] b. 모노클로날 항체들
- [0116] 게다가, 본 발명은 모노클로날 항체들의 사용을 고찰한 것이기도 하다. 본 기술분야에 알려져 있는 바와 같이, 용어 "모노클로날 항체(monoclonal antibody)" (또는 mAb)는 실질적으로 동일한 항체들의 개체군으로부터 얻어진 항체를 가리키는 것으로, 즉, 개체군을 구성하는 개개의 항체들은 미량으로 존재할 수 있는, 가능한 돌연변이들 (예를 들면, 본래 존재하는 돌연변이들)을 제외하고는 동일하다. 어떤 실시형태들에서, 그러한 모노클로날 항체는 항원과 결합하거나 회합하는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 항체를 포함하는 것인데, 이 항원-결합 폴리펩타이드 서열은 다수의 폴리펩타이드 서열들로부터 단 하나의 표적 결합 폴리펩타이드 서열을 선택하는 단계를 포함하는 과정에 의해 얻어진 것이었다.
- [0117] 더욱 일반적으로, 그리고 본원의 실시예 6에 예시되어 있는 바와 같이, 모노클로날 항체들은 하이브리도마, 재조합 테크닉들, 파지 디스플레이 과학기술들, 유전자이식 동물들 (예를 들면, XenoMouse[®]) 또는 그것들의 어떤 조합을 포함하는 본 기술분야에 알려진 폭넓게 다양한 테크닉들을 사용하여 제조될 수가 있다. 예를 들면, 각각 참조로 그 전체가 본원에 포함된, An, Zhigiang (ed.) *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to*

Clinic, John Wiley and Sons, 1st ed. 2009; Shire et. al. (eds.) *Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing*, Springer Science + Business Media LLC, 1st ed. 2010; Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988; Hammerling, et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)에서 더욱 상세하게 기술되어 있는 것과 같은 하이브리도마 및 당해 분야에서 인정되고 있는 생화학적, 유전공학적 테크닉들을 사용하여 모노클로날 항체들을 제조할 수가 있다. 선택된 결합 서열을 더 변경시켜서, 예를 들면, 표적에 대한 친화력을 개선시키고, 표적 결합 서열을 인간화하고, 세포 배양 속의 그것의 생성을 개선시키고, 생체 내에서 그것의 면역형성력을 감소시키고, 다중특이성 항체 등을 만들어 낼 수가 있으며 변경된 표적 결합 서열을 포함하는 항체도 본 발명의 항체임을 이해할 필요가 있다.

[0118] c. 키메라성 항체들

[0119] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체는 적어도 둘의 다른 종들이나 종류의 항체들의 단백질 분절들의 공유결합에 의한 연결에서 유래된 키메라성 항체들을 포함할 수 있다. 본 기술분야에 알려져 있는 바와 같이, 용어 "키메라성(chimeric)" 항체들은 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 종 유래의 또는 특정한 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체들의 상응하는 서열들과 동일하거나 상동적이고, 그 쇄(들)의 나머지는, 항체들이 바라던 대로의 생물학적 활성을 나타내는 한, 또 다른 종 유래의 또는 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체들과 이 항체들의 단편들의 상응하는 서열들과 동일하거나 상동적인 작제물들에 관한 것이다 (U.S. P.N. 4,816,567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)).

[0120] 한 실시형태에서, 본원의 교시들에 따른 키메라성 항체들은 무린 V_H 및 V_L 아미노산 서열들과 인간 유래의 불변 영역들을 포함할 수 있다. 다른 적합한 실시형태들에서 본 발명의 키메라성 항체는 아래 기술되는 인간화 항체를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 이른바 "CDR-이식형(CDR-grafted)" 항체, 이 항체는 특정한 종 유래의 또는 특정한 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 하나 이상의 CDR들을 포함하고, 항체 쇄(들)의 나머지는 또 다른 종 유래의 또는 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체들의 상응하는 서열과 동일하거나 상동적이다. 인간들에서의 사용상, 선택되는 설치류 CDR들은 인간 항체 속으로 이식되어, 인간 항체의 하나 이상의 본래 존재하는 가변 부위들 또는 CDR들을 치환할 수 있다. 이러한 작제물들은 일반적으로 충분한 세기의 조절물질 기능들 (예를 들면, CDC (보체 의존성 세포독성), ADCC (항체-의존성 세포-매개 세포독성) 등)를 제공하고 동시에 대상에서 항체에 대한 바람직스럽지 않은 면역 반응들을 감소시켜 주는 이점들을 갖고 있다.

[0121] d. 인간화 항체들

[0122] CDR-이식형 항체와 유사한 것이 "인간화(humanized)" 항체다. 본원에 사용되고 있는 바와 같이, "인간화(humanized)" 형태들의 비인간 (예를 들면, 무린) 항체들은 하나 이상의 비인간 면역글로불린들에서 유래된 최소한의 서열을 포함하는 키메라성 항체들이다. 한 실시형태에서, 인간화 항체는 인간 면역글로불린 (수용자 또는 수락자 항체)으로서 수용자 CDR의 잔기들이 원하는 특이성, 친화력, 및/또는 능력을 갖는 마우스, 래트, 래빗, 또는 비인간 영장류와 같은 비인간 종 (제공체 항체) CDR 잔기들로 치환된 것이다. 어떤 바람직한 실시형태들에서는, 인간 면역글로불린의 가변 도메인에 있는 하나 이상의 FR들의 잔기들이 제공체 항체의 상응하는 비인간 잔기들로 치환되어 이식된 CDR(들)의 적합한 삼차원 배열상태를 유지하게 도와주고 있으며 그 결과 친화력이 개선된다. 더욱이, 인간화 항체들은 수용자 항체에서나 제공체 항체에서나 발견되지 않는 잔기들을 포함하여, 예를 들어, 항체 성능을 더 다듬을 수 있다.

[0123] CDR 이식과 인간화 항체들은, 예를 들면, U.S.P.Ns. 6,180,370 및 5,693,762에 기술되어 있다. 인간화 항체는 선택에 따라서는 면역글로불린 Fc, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 또한 포함할 수 있다. 더 자세한 사항들에 대해서는, 참조예를 들면, Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); 그리고 U.S.P.Ns. 6,982,321 및 7,087,409를 참조한다. 또 다른 방법으로, 예를 들면, U.S.P.N. 2005/0008625에 기술된 "인간공학(humaneering)"이라고 부르는 것이 있다. 아울러, 비인간 항체도 인간 T-세포 에피토프들의 특이 결실 또는 WO 98/52976 및 WO 00/34317에 개시된 방법들에 의한 "비면역(deimmunization)"에 의하여 또한 변형될 수 있다. 상기 참고문헌들 각각은 그 전체가 본원에 포함되어 있다.

[0124] 또한 인간화 항체들은 중쇄 또는 경쇄의 적어도 하나로부터 면역글로불린 가변 부위들의 전부 또는 일부를 암호화하는 핵산 서열들을 분리하고, 조작하며, 발현시키는 것과 같은 통상의 분자생물학 테크닉들을 사용하여 생물공학적으로 처리될 수 있기도 하다. 상기한 그런 출처들의 핵산뿐 아니라, 인간 생식선(germline) 서열들도, 예를 들면, Tomlinson, I. A. et al. (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798; Cook, G. P. et al. (1995) *Immunol.*

Today 16: 237-242; Chothia, D. *et al.* (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; 및 Tomlinson *et al.* (1995) *EMBO J* 14:4628-4638에 개시된 대로 이용가능하다. V-BASE 디렉토리 (VBASE2 - Retter *et al.*, *Nucleic Acid Res.* 33: 671-674, 2005)는 인간 면역글로불린 가변 부위 서열들의 종합 목록을 제공해 준다 (Tomlinson, I. A. 등에 의해 자료수집. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). 컨센서스 인간 FR들도 또한, 예를 들면, U.S.P.N. 6,300,064에 기술된 대로 사용될 수가 있다.

[0125] 선택된 실시형태들에서, 그리고 아래 실시예 8에서 상세히 설명된 대로, 인간화 항체 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기들의 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%가 수용자 FR 및 CDR 서열들의 잔기들에 해당할 것이다. 다른 실시형태들에서는 인간화 항체 가변 부위 잔기들의 적어도 85% 또는 90%가 수용자 FR 및 CDR 서열들의 잔기들에 해당할 것이다. 더욱 바람직한 실시형태에서는, 인간화 항체 가변 부위 잔기들의 95% 초과가 수용자 FR 및 CDR 서열들의 잔기들에 해당할 것이다.

[0126] e. 인간 항체들

[0127] 또 다른 실시형태에서, 항체들은 완전히 인간 항체들을 포함할 수 있다. 용어 "인간 항체(human antibody)"는 인간에 의해 생성된 및/또는 인간 항체들을 만들기 위한 테크닉들의 어느 것을 사용하여 만들어진 항체의 아미노산 서열에 해당하는 아미노산 서열을 가진 항체를 가리킨다.

[0128] 인간 항체들은 본 기술분야에 알려진 각종 테크닉들을 사용하여 제조될 수가 있다. 한 가지 테크닉이 파지 디스플레이로서 (바람직하게는 인간) 항체들의 라이브러리를 파지들 상에서 합성하고, 그 라이브러리를 관심의 항원 또는 그것의 항체-결합 부분으로 스크린하며, 그 항원을 결합하는 파지를 분리하는 것인데, 그것으로부터 우리가 면역반응 단편들을 얻을 수 있다는 것이다. 상기 라이브러리들을 제조하고 스크린하는 방법들은 본 기술분야에 잘 알려진 것이며 파지 디스플레이 라이브러리들을 생성시키기 위한 키트들이 상업적으로 입수가 가능하다 (예를 들면, Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, 카탈로그 번호 27-9400-01; 및 Stratagene SurfZAPTM 파지 디스플레이 키트, 카탈로그 번호 240612). 또한 항체 디스플레이 라이브러리들을 생성시키고 스크린하는 데에 사용될 수가 있는 다른 방법들과 시약들도 있다(예를 들면, U.S.P.N. 5,223,409; PCT Publication Nos. WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; 그리고 Barbas *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7978-7982 (1991) 참조).

[0129] 한 실시형태에서, 재조합 인간 항체들은 상기한 대로 제조된 재조합체 조합 항체 라이브러리를 스크린함으로써 분리될 수 있다. 한 실시형태에서, 라이브러리는 B-세포들로부터 단리된 mRNA로부터 제조된 인간 V_L 및 V_H cDNA들을 사용하여 생성된, scFv 파지 디스플레이 라이브러리이다.

[0130] 실험된 일 없는 라이브러리들에 의해서 제조된 항체들은 (천연이든 합성이든) 친화력이 그리 높지 않을 수가 있으나 (K_a 약 10^6 to 10^7 M⁻¹), 본 기술분야에 기술된 대로 이차 라이브러리들을 구성하여 재선택함으로써 친화력 성숙을 또한 *시험관 내에서* 모방할 수가 있다. 예를 들면, 오류 유발성(error-prone) 폴리머라제를 사용하여 돌연변이를 시험관 내에서 무작위로 도입할 수가 있다 (Leung *et al.*, *Technique*, 1: 11-15 (1989)에서 보고됨). 게다가, 친화력 성숙은 하나 이상의 CDR들을 무작위로 돌연변이시킴으로써 실행될 수가 있는데, 예를 들면, 선택된 개개의 Fv 클론들에서, 관심의 CDR에 걸치는 무작위 서열을 가진 프라이머들을 가지고 PCR을 사용하여 더 높은 친화력의 클론들을 스크린하는 것이다. WO 9607754는 면역글로불린 경쇄의 CDR에서 돌연변이생성을 유도하여 경쇄 유전자들의 라이브러리를 만들 수 있는 방법을 기술하였다. 또 다른 효과적인 접근방법은 파지 디스플레이에 의해 선택된 V_H 또는 V_L 도메인들을 면역되지 않은 제공체들로부터 얻어진 본래 존재하는 V 도메인 변이형들의 모든 범위(레퍼토리)들과 재조합하여 Marks *et al.*, *Biotechnol.*, 10: 779-783 (1992)에 기술된 체 재서플링(chain reshuffling) 몇 차례로 친화력이 보다 높은 것을 스크린하는 것이다. 이 테크닉을 통해 약 10^{-9} M 이하의 해리 상수 K_D (k_{off}/k_{on})를 가진 항체들과 항체 단편들을 생성할 수 있다.

[0131] 다른 실시형태들에서는, 자신들의 표면에 결합 쌍들을 발현하는 유핵 세포들 (예를 들면, 이스트)로 이루어진 라이브러리들을 이용한 유사한 절차들을 사용할 수 있다. 예를 들면, U.S.P.N. 7,700,302와 U.S.S.N. 12/404,059를 참조한다. 한 실시형태에서, 인간 항체는 파지 라이브러리에서 선택되는데, 그 파지 라이브러리는 인간 항체들을 발현하는 것이다 (Vaughan *et al.* *Nature Biotechnology* 14:309-314 (1996); Sheets *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:6157-6162 (1998)). 다른 실시형태들에서, 인간 결합 쌍들은 이스트와 같은 유핵 세포들에서 만들어진 조합 항체 라이브러리들에서 분리될 수 있다. 예를 들면, U.S.P.N. 7,700,302를 참조한다. 그러한 테크닉들은 유리하게는 많은 수의 후보 조절물질들의 스크리닝을 가능하게 하며 후보 서열들의 (예

를 들면, 친화력 성숙 또는 재조합체 재서플링에 의한) 비교적 쉬운 조작을 제공해 준다.

[0132] 인간 항체들은 또한 인간 면역글로불린 유전자자리를 유전자이식 동물들, 예를 들면, 마우스들 속에 도입함으로써 만들어질 수가 있는데, 여기서 내생성 면역글로불린 유전자들이 부분적으로 또는 완전히 불활성화되어 인간 면역글로불린 유전자들이 도입된 것이다. 실험도전 중에, 인간 항체 생성이 관찰되는데, 이것은 유전자 재배열, 어셈블리, 및 항체 레퍼토리 등을 포함하는, 모든 점들에서 인간들에서 보여지는 것과 아주 유사한 것이다. 이러한 접근방법은, 예를 들면, U.S.P.Ns. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, 및 XenoMouse[®] 과학기술에 대하여는 U.S.P.Ns. 6,075,181과 6,150,584; 그리고 Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995)에 기술되어 있다. 다른 방법으로는, 표적 항원을 향한 항체를 생성하는 인간 B 림프구들의 불멸화를 통해 인간 항체를 제조할 수 있다(그러한 B 림프구들은 종양 질환에 걸린 개인으로부터 회수된 것일 수 있거나 또는 *시험관 내에서* 면역시켰을 수 있다). 예를 들면, Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147 (1):86-95 (1991); 그리고 U.S.P.N. 5,750,373을 참조한.

[0133] 3. 더 추가된 처리

[0134] 어떻게 얻어졌든 간에, 조절물질-생산 세포들 (예를 들면, 하이브리도마, 이스트 콜로니들 등)은 선택, 클론된 다음에는, 예를 들면, 활발한 성장, 높은 항체 생산 그리고, 아래에 더욱 상세하게 논의되듯이, 바람직한 항체 특성들을 포함하는, 바람직한 특성들을 가졌는지에 대해 더 시험할 수 있다. 하이브리도마들은 공통유전자형 동물들에서 *생체 안에서*, 면역계가 결핍된 동물들, 예를 들면, 누드 마우스들에서, 또는 *시험관 내* 세포 배양물에서 확장될 수가 있다. 각각이 하나의 구별되는 항체 종들을 생성하는, 하이브리도마들 및/또는 콜로니들을 선택, 클로닝 및 확장하는 방법들은 본 기술분야의 통상의 기술을 가진 사람들에게는 잘 알려진 것이다.

[0135] B. 재조합체 조절물질 제조

[0136] 1. 개관

[0137] 일단 공급원이 완전한 것이면 바라던 SEZ6 조절물질들을 암호화하는 DNA는 (예를 들면, 항체의 중쇄 및 경쇄들을 암호화하는 유전자들에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 탐침(probe)들을 사용하는) 종래의 절차들을 사용하여 용이하게 분리하고 서열을 결정할 수 있다. 단리된 그리고 서브클로닝된 하이브리도마 세포들은 (또는 파지 또는 이스트 유래 콜로니들은) 조절물질이 항체라면 그러한 DNA의 바람직한 공급원으로 소용될 수 있다. 원한다면, 핵산을 본원에 기술된 바와 같이 더 조작하여 융합 단백질들, 또는 키메라성, 인간화 또는 완전한 인간 항체들을 포함하는 약제들을 만들어 낼 수가 있다. 더욱 구체적으로, (변형될 수 있는) 단리된 DNA는 제조 항체들을 위한 불변 및 가변 부위 서열들을 클로닝하는 데에 사용될 수가 있다.

[0138] 그래서, 예시적인 실시형태들에서 항체들은 (Al-Rubeai; An, and Shire *et al.* 모두 상기, 그리고 Sambrook J. & Russell D. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000); Ausubel *et al.*, *Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley, John & Sons, Inc. (2002)에 제시된 절차들과 같은) 종래의 절차들을 사용하여, 재조합체로 제조될 수 있는 것으로서, 분리 및 서브클로닝된 하이브리도마 세포들은 (또는 파지 또는 이스트 유래의 콜로니들은) 핵산 분자들의 바람직한 공급원으로 소용된 것이다.

[0139] 용어 "핵산 분자(nucleic acid molecule)"는, 본원에 사용되고 있는 바와 같이, 단일-가닥이든 이중-가닥이든, DNA 분자들과 RNA 분자들과 그리고 그것들의 인위적인 변이형들 (예를 들면, 펩타이드 핵산들)을 포함하는 것으로 간주된다. 핵산들은 본 발명의 항체의 쇄 하나 또는 양쪽 쇄들, 또는 그것들의 단편 또는 유도체를 암호화할 수 있다. 본 발명의 핵산 분자들은 또한 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 확인하거나, 분석하거나, 돌연변이시키거나 또는 증폭시키기 위한 혼성화(hybridization) 탐침들, PCR 프라이머들 또는 서열 분석 프라이머들로 사용하기에 충분한 폴리뉴클레오타이드들; 폴리뉴클레오타이드의 발현을 억제시키기 위한 안티-센스 핵산들, 그리고 뿐만 아니라 상보적인 서열들도 포함한다. 핵산들은 어떠한 길이도 될 수가 있다. 그것들은, 예를 들면, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1,000, 1,500, 3,000, 5,000 또는 그 이상의 뉴클레오타이드들의 길이일 수가 있고, 및/또는 하나 이상의 부가 서열들, 예를 들면, 조절성 서열들을 포함할 수가 있고, 및/또는 더 큰 핵산, 예를

들면, 벡터의 일부일 수가 있다. 그러한 핵산 서열들을 더 조작하여 키메라성, 인간화 또는 완전한 인간항체들을 포함하는 조절물질들을 만들어 낼 수가 있음이 이해될 것이다. 더욱 구체적으로, (변형될 수 있는) 단리된 핵산 분자들은 U.S.P.N. 7,709,611에 기술된 제조 항체들을 위한 불변 및 가변 부위 서열들을 클로닝하는 데에 사용될 수가 있다.

[0140] 용어 "단리된 핵산(isolated nucleic acid)"은 핵산이 (i) 시험관 내에서, 예를 들면 폴리머라제 쉘 반응(PCR)에 의해서, 증폭되었거나, (ii) 클로닝에 의해서 재조합체로 제조되었거나, (iii) 예를 들면 절단반응 및 젤-전기영동 분획에 의해서, 정제되었거나, 또는 (iv) 예를 들면 화학적 합성에 의해서, 합성된 것임을 의미한다. 단리된 핵산은 재조합 DNA 테크닉들에 의한 조작에 이용가능한 핵산이다.

[0141] 항체의 원하는 면역반응 부분을 암호화하는 핵산의 공급원이 파지 디스플레이 과학기술, 이스트 라이브러리들, 하이브리도마-기반 과학기술로부터 얻어진 것이거나 유도된 것이든 또는 합성에 의한 것이든 간에, 본 발명은 항체들 또는 항원-결합 단편들 또는 그것들의 유도체들을 암호화하는 핵산 분자들 및 서열들을 망라한 것임을 이해할 필요가 있다. 게다가, 본 발명은 그러한 핵산 분자들을 포함하는 벡터들 및 숙주 세포들에 관한 것이기도 하다.

[0142] 2. 혼성화와 서열 동일성

[0143] 언급한 바와 같이, 본 발명은 더 나아가 특정한 혼성화 조건들 하에 다른 핵산들과 혼성화하는 핵산들을 제공한다. 더욱 구체적으로 본 발명은 보통의 또는 고도의 엄중도 혼성화 조건들 하에 (예를 들면, 아래에 정의된 대로), 본 발명의 핵산 분자들과 혼성화하는 핵산 분자들을 망라한 것이다. 핵산들의 혼성화 방법들은 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 잘 알려져 있는 대로, 보통의 엄중한 혼성화 조건들은 5x 소듐 클로라이드/소듐 시트레이트(SSC)를 함유하는 예비세척 용액, 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA (pH 8.0), 약 50% 포름아미드의 혼성화 완충제, 6xSSC, 및 혼성화 온도 55° C (또는 약 50% 포름아미드를 함유하는 용액과 같은, 다른 유사한 혼성화 용액들은, 혼성화 온도 42° C로), 그리고 0.5xSSC, 0.1% SDS에서 60° C의 세척 조건들을 포함한다. 비교를 위하여 고도의 엄중한 혼성화 조건들 하의 혼성화는 45° C에서 6xSSC에 의한 세척, 이어서 68° C에서 0.1xSSC, 0.2% SDS의 한 번 이상의 세척을 포함하고 있다. 더욱이, 본 기술분야에 숙달된 사람이라면 혼성화의 반응조건(엄중도)을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 혼성화 및/또는 세척 조건들을 조작할 수가 있어서 서열 서로에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%가 동일한 뉴클레오타이드 서열들을 포함하는 핵산들은 전형적으로는 서로에 혼성화된 상태를 유지할 수 있다.

[0144] 본 발명은 또한 기술된 핵산 분자들과 "실질적으로 동일한(substantially identical)" 핵산 분자들도 포함한 것이다. 한 실시형태에서, 핵산 서열에 관련하여 용어 실질적으로 동일한이 의미하는 것은 적어도 약 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 서열 동일성을 나타내는 핵산 분자들의 서열로 해석될 수 있다. 다른 실시형태들에서, 핵산 분자들은 기준 핵산 서열과 95% 또는 98% 서열 동일성을 나타낸다.

[0145] 혼성화 조건들의 선택에 영향을 주는 기본 매개변수들과 적당한 조건들을 공리하는 지침은 예를 들면, Sambrook, Fritsch, 그리고 Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11; and Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4)에 의해 제시되어 있으며, 본 기술분야에 통상의 기술을 가진 사람들이 예를 들면, 핵산의 길이 및/또는 염기 조성에 기초하여 용이하게 결정할 수가 있는 것이다.

[0146] 폴리펩타이드들의 서열 유사성은, 또한 서열 동일성이라고 부르기도 하는데, 전형적으로는 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 보존성 아미노산 치환들을 포함하여, 여러 가지 치환들, 결실들, 그리고 그 밖의 변형들에 할당된 유사성의 척도들을 사용하여 유사한 서열들을 비교한 것이다. 예를 들면, 서열 분석 도구 GCG (Accelrys Software Inc.)는 디폴트 매개변수들을 사용하여 서로 다른 종의 유기체들 유래의 상동 폴리펩타이드들과 같은, 가깝게 관련된 폴리펩타이드들 간의 또는 야생형 단백질과 그것의 돌연변이단백질간의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 측정하는 데 이용될 수가 있는 "GAP"과 "BEST-FIT"과 같은 프로그램들을 포함하고 있다. (예를 들면, GCG Version 6.1 or Durbin et. Al., *Biological Sequence Analysis: Probabilistic models of proteins and nucleic acids.*, Cambridge Press (1998) 참조).

[0147] 폴리펩타이드 서열들은 또한 GCG Version 6.1의 한 프로그램인, 디폴트 또는 추천된 매개변수들을 사용하는 FASTA를 사용하여 비교될 수가 있다. FASTA (예를 들면, FASTA2와 FASTA3)는 조회 및 탐색 서열들 간의 최대 중

복 부위들의 정렬들 및 서열 동일성 비율을 제공해 준다 (상기 Pearson (2000)). 본 발명의 서열을 서로 다른 종들의 많은 수의 서열들을 포함하고 있는 데이터베이스에 비교하는 또 다른 바람직한 알고리즘은 애초 매개변수들을 사용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히 blastp 또는 tblastn이다. 참조 예를 들면, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 410과 Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402인데, 그 각각이 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0148] 이 점에서 본 발명은 또한 항체 가변 부위 폴리펩타이드 서열 (예, 제공체의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역, 수용자의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역이거나 또는 결과로서 생기는 인간화 작제물)에 대하여 "실질적으로 동일한" 폴리펩타이드들을 암호화하는 핵산 분자들을 포함한 것이기도 하다. 그러한 폴리펩타이드들에 적용하고 있는 대로, 용어 "실질적으로 동일성(substantial identity)" 또는 "실질적으로 동일한(substantially identical)"은 두 개의 펩타이드 서열들이, 최적으로 정렬되었을 때, 이를 테면 디폴트 불일치 가중치들을 사용하는 GAP 또는 BEST-FIT 프로그램들로, 적어도 60% 또는 65% 서열 동일성을, 바람직하게는 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 서열 동일성을, 한층 더 바람직하게는 적어도 93%, 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 공유함을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 자리들은 보존성 아미노산 치환들만큼 차이가 있는 것이다. "보존성 아미노산 치환(conservative amino acid substitution)"은 아미노산 잔기가 화학적 성질들 (예를 들면, 전하 또는 소수성)이 유사한 측쇄 (R기)을 가진 또 다른 아미노산 잔기로 치환된 것이다. 일반적으로, 보존성 아미노산 치환은 단백질의 기능적 성질들을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 둘 이상의 아미노산 서열들이 보존성 치환들만큼 서로 차이가 나는 경우들에서는, 서열 동일성 비율 또는 유사성의 정도가 상향 조정되어 치환의 보존적 성질을 보정할 수 있다.

[0149] 3. 발현

[0150] 재조합 발현, 즉, RNA의 또는 RNA 및 단백질/펩타이드의 제조의 다양한 과정들은 예를 들면, Berger and Kimmel, Guide to Molecular Cloning Techniques, *Methods in Enzymology* volume 152 Academic Press, Inc., San Diego, Calif.; Sambrook et al., *Molecular Cloning-A Laboratory Manual* (3rd Ed.), Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., (2000); 및 *Current Protocols in Molecular Biology*, F. M. Ausubel et al., eds., Current Protocols, a joint venture between Greene Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., (2006년까지 보충됨) 등에 제시된 대로 잘 알려진 것이다.

[0151] 중요한 몇몇 용어들에 "발현 통제 서열(expression control sequence)" 등이 있는데 이것은 유전자의 전사 또는 mRNA의 번역을 조절하는 프로모터들, 라이보솜 결합 자리들, 인핸서들 그리고 그 밖의 통제 요소들로 구성되어 있다. 잘 알려져 있는 대로, "프로모터(promoter)" 또는 "프로모터 부위(promoter region)"는 일반적으로 발현하고자 하는 핵산 서열의 상류 (5')에 위치하고 있고 RNA-폴리머라제를 위한 인식 및 결합 자리를 제공함으로써 그 서열의 발현을 통제하는 핵산 서열에 관련된 것이다.

[0152] 본 발명에 따른 적합한 예시적인 프로모터들에는 SP6, T3 및 T7 폴리머라제를 위한 프로모터들, 인간 U6 RNA 프로모터, CMV 프로모터, 그리고 한 부분 또는 여러 부분들이 예를 들면 인간 GAPDH (글리세르알데하이드-3-포스페이트 디하이드로게나제)와 같은, 다른 세포성 단백질들의 유전자들의 프로모터들의 한 부분 또는 여러 부분들에 융합된, 그리고 추가의 인트론(들)을 포함하거나 포함하지 않은 그것들의 인위적인 혼성체 프로모터들 (예를 들면 CMV)이 있다.

[0153] 어떤 실시형태들에서, 핵산 분자는 그 핵산의 발현을 통제하는, 프로모터가 있는 적합한 벡터 속에 존재할 수 있다. 잘 알려진 용어 "벡터(vector)"는 핵산을 위한 어떠한 중간 운반체를 구성한 것으로 상기 핵산이 예를 들면, 무핵 세포 및/또는 유핵 세포들 속으로 도입되는 것을 가능케 하며, 적합한 경우에는, 유전체 속으로 통합되는 것을 가능케 해준다. 포유동물 세포들을 형질전환하는 방법들은 본 기술분야에 잘 알려진 것이다. 예를 들면, U.S.P.Ns. 4,399,216, 4,912,040, 4,740,461, 그리고 4,959,455를 참조한다. 벡터들은 조작가능하게 프로모터에 연결된, 본 발명의 항체 (예를 들면, 완전 항체, 항체의 중쇄 또는 경쇄, 항체의 V_H 또는 V_L , 또는 그것들의 일부, 또는 중쇄- 또는 경쇄 CDR, 단일쇄 Fv, 또는 그것들의 단편들 또는 변이형들)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다(예를 들면, PCT Publication WO 86/05807; PCT Publication WO 89/01036; 그리고 U.S.P.N. 5,122,464 참조).

[0154] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템들이 상업적으로 입수가 가능하고, 많은 것들은 본원의 교시들에 적합한 것이며 본 발명의 조절물질들을 발현시키는 데에 사용될 수 있다. 그러한 시스템들에는 조절물질 암호 서열들이 포함된 제

조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터들로 형질전환시킨 박테리움들 (예를 들면, 이. 콜라이(E. coli), 비. 서브틸리스(B. subtilis), 스트렙토마이세스(Streptomyces))과 같은 미생물들; 조절물질 암호 서열들이 포함된 재조합 이스트 발현 벡터들로 형질감염시킨 이스트 (예를 들면, 사카로마이세스(Saccharomyces), 피치아(Pichia)); 조절물질 암호 서열들이 포함된 재조합 바이러스 발현 벡터들 (예를 들면, 바콜로바이러스)로 감염시킨 곤충 세포 시스템들; 조절물질 암호 서열들이 포함된 재조합 바이러스 발현 벡터들 (예를 들면, 콜리플라워 모자이크 바이러스(cauliflower mosaic virus); 담배 모자이크 바이러스(tobacco mosaic virus))로 감염시키거나 재조합 플라스미드 발현 벡터들 (예를 들면, Ti 플라스미드)로 형질 감염시킨 식물 세포 시스템들 (예를 들면, 니코티아나(Nicotiana), 아라비도시스(애기장대, Arabidopsis), 오리 잡초, 옥수수, 밀, 감자 등); 또는 포유동물 세포들의 유전체에서 유래된 (예를 들면, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스들에서 유래된 (예를 들면, 아데노바이러스 후기 프로모터; 우두 바이러스 7.5K 프로모터) 프로모터들이 포함된 재조합 발현 작제물들을 품은 포유동물 세포 시스템들 (예를 들면, COS, CHO, BHK, 293, 3T3 세포 등) 등이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0155] 본원에 사용되고 있는 바와 같이, 용어 "숙주 세포(host cell)"는 공학적으로 설계하여 본 발명의 폴리펩타이드 들 및 항원-결합 분자들을 생성시킬 수가 있는 어떠한 종류의 세포 시스템을 망라한다. 한 실시형태에서, 숙주 세포는 변형된 글라이코형(glycoform)들을 가진 항원 결합 분자의 생성이 가능하도록 공학적으로 설계된 것이다. 바람직한 실시형태에서, 항원 결합 분자, 또는 변이형 항원 결합 분자는 항체, 항체 단편, 또는 융합 단백질이다. 어떤 실시형태들에서, 숙주 세포들은 N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III (GnTIII) 활성을 가진 하나 이상의 폴리펩타이드들의 수준들이 증가 발현되도록 더욱 조작처리되었다. 적합한 숙주 세포들에는 배양 세포들, 예를 들면, CHO 세포들, BHK 세포들, NSO 세포들, SP2/0 세포들, YO 골수종 세포들, P3X63 마우스 골수종 세포들, PER 세포들, PER.C6 세포들 또는 하이브리도마 세포들과 같은 포유동물 배양 세포들, 이스트 세포들, 곤충 세포들, 그리고 식물 세포들 등이 있으나, 아주 약간 언급한 것으로, 유전자이식 동물, 유전자이식 식물 또는 배양 식물 또는 동물 조직 안에 포함된 세포들도 있다.

[0156] 재조합 단백질들의 장기간의, 고-수율 생성을 위해서는 안정된 발현이 바람직하다. 따라서, 선택된 조절물질을 안정되게 발현하는 세포주들을 표준의 당해 분야에서 인정되고 있는 기술들을 사용하여 공학적으로 설계할 수 있다. 바이러스성 복제 원점들이 포함된 발현 벡터들을 사용하기 보다는, 적합한 발현 통제 요소들 (예를 들면, 프로모터, 인핸서, 서열들, 전사 종결인자들, 폴리아데닐화 자리들 등)에 의해 통제되는 DNA, 및 선별 마커로 숙주 세포들을 형질전환시킬 수가 있다. 본 기술분야에 잘 알려진 선별 시스템들의 어떠한 것이라도 사용할 수 있는데, 어떤 일정한 조건들 하에 발현을 증대시키기 위해 효율적인 접근방법을 제공해 주는 글루타민 신테타제 유전자 발현 시스템 (GS 시스템) 등이 있다. GS 시스템은 EP 특허들 0 216 846, 0 256 055, 0 323 997과 0 338 841 그리고 U.S.P.N.s 5,591,639와 5,879,936에 관련하여 전부 또는 일부 논의되어 있는 데, 그 각각이 참조로 본원에 포함되어 있다. 또 다른 바람직한 발현 시스템으로, Life Technologies (카탈로그 번호 A13696-01)에 의해서 상업적으로 공급되고 있는 FreedomTM CHO-S Kit도 조절물질 제조에 사용될 수 있는 안정된 세포주들의 개발을 가능하게 한다.

[0157] 그러한 숙주-발현 시스템들은 관심의 암호 서열들을 제조하고 이후 정제할 수 있는 운반체들을 나타낼 뿐 아니라, 적합한 뉴클레오타이드 암호 서열들로 형질전환 또는 형질감염시켰을 때, 본 발명의 분자를 제 자리에서(in situ) 발현할 수 있는 세포들을 나타내는 것이기도 하다. 숙주 세포는 본 발명의 두 가지 발현 벡터들, 예를 들면, 중쇄 유래 폴리펩타이드를 암호화하는 제1 벡터와 경쇄 유래 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 벡터로 동시-형질감염될 수 있다.

[0158] 따라서, 어떤 실시형태들에서, 본 발명은 항체들 또는 그것들의 부분들의 발현을 가능하게 해 주는 재조합 숙주 세포들을 제공한다. 그러한 재조합 숙주 세포들에서의 발현에 의해 생성된 항체들은 본원에서 재조합 항체들이라고 부른다. 본 발명은 또한 그러한 숙주 세포들의 자손 세포들, 그리고 그것들에 의해 생성된 항체들을 제공한 것이기도 하다.

[0159] C. 화학적 합성

[0160] 또한, 조절물질들은 본 기술분야에 알려진 테크닉들을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다(예를 들면, Creighton, 1983, Proteins: Structures and Molecular Principles, W.H. Freeman & Co., N.Y., 그리고 Hunkapiller, M., et al., 1984, Nature 310:105-111 참조). 게다가, 원한다면, 비고전적인 아미노산들 또는 화학적 아미노산 유사체들 (이를 테면 공통 아미노산들의 D-이성질체들, 2,4-다이아미노부티르산, α-아미노 아

이소부티르산, 4-아미노부티르산 등)을 폴리펩타이드 서열 속으로 치환 또는 부가 형태로 도입할 수가 있다.

[0161] D. 유전자이식 시스템들

[0162] 다른 실시형태들에서 조절물질들은 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄 서열들과 같은 재조합 분자들의 유전자가 이식된 그리고 회수가가능한 형태의 바라던 대로의 화합물들을 생성하는 포유동물 또는 식물의 체조를 통한 유전자이식으로 생산될 수 있다. 이것에는 예를 들면, 염소들, 소들, 또는 다른 포유동물들의 우유 상태의, 단백질 조절물질들 (예, 항체들)의 생산, 및 그로부터 회수 등이 있다. 예를 들면, U.S.P.Ns. 5,827,690, 5,756,687, 5,750,172, 그리고 5,741,957을 참조한다. 어떤 실시형태들에서, 인간 면역글로불린 유전자자리를 포함한 비인간 유전자이식 동물들은 항체들을 생산하도록 면역시킨 것이다.

[0163] 다른 유전자이식 테크닉들은 Hogan *et al.*, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual 2nd ed., Cold Spring Harbor Press (1999); Jackson *et al.*, Mouse Genetics and Transgenics: A Practical Approach, Oxford University Press (2000); 및 Pinkert, Transgenic Animal Technology: A Laboratory Handbook, Academic Press (1999) 그리고 U.S. P.N. 6,417,429에 제시되어 있다. 어떤 실시형태들에서, 비인간 동물들은 마우스들, 래트들, 양들, 돼지들, 염소들, 소들 또는 말들이며, 원하는 산물은 혈액, 우유, 오줌, 침, 눈물, 점액 그리고 다른 체액들의 상태로 생산되는데 이로부터 당해 분야에서 인정되고 있는 기술들을 사용하여 용이하게 얻을 수 있는 것이다.

[0164] 다른 적합한 생산 시스템들에는 예를 들면, U.S.P.Ns. 6,046,037과 5,959,177에 기술된 것과 같은 식물들에서 항체들을 만들기 위한 방법들이 있는데, 상기 테크닉들에 관련하여 (그 내용이) 본원에 포함되어 있다.

[0165] E. 분리/정제

[0166] 일단 본 발명의 조절물질이 재조합 발현 또는 다른 어떠한 개시된 테크닉들에 의해서 생산되었으면, 면역글로불린들 또는 단백질들의 정제를 위한 본 기술분야에 알려진 어떠한 방법에 의해서 정제될 수 있다. 이 점에서 조절물질들은 "분리될(isolated)" 수 있는데, 이는 그것이 확인되어 분리되었고/분리되었거나 그것의 본래 환경의 성분에서 회수된 것을 의미한다. 그것의 본래 환경의 오염물질 성분들은 폴리펩타이드의 진단적 또는 치료적 사용들을 방해할 수 있는 물질들이며 효소들, 호르몬들, 그리고 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질들 등이 포함될 수 있다. 분리된 조절물질들에는 폴리펩타이드의 본래 환경의 적어도 한 가지 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 세포들 속의 제 자리의 조절물질 등이 포함된다.

[0167] 만일 원하는 분자가 세포내에서 생성되면, 제1 단계로서, 미세 입자가, 숙주 세포들이든 용해된 단편들이든, 예를 들면, 원심분리 또는 초미세여과에 의해서 제거될 수 있다. 조절물질이 매질 속으로 분비되는 경우에는, 그러한 발현 시스템들의 상층액들을 일반적으로는 상업적으로 입수가가능한 단백질 농축 필터, 예를 들면, Amicon 또는 Pellicon 초미세여과 장치 (Millipore Corp.)를 사용하여 먼저 농축한다. 일단 불용성의 오염물질들이 제거되면 조절물질 준비물을 예를 들면, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 젤 전기영동, 투석, 및 친화력 크로마토그래피와 같은 표준 테크닉들을 사용하여 더 정제할 수 있는데, 친화력 크로마토그래피가 특히 중요하다. 이에 관련하여 단백질 A를 사용하여 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4의 중쇄들에 기초하는 항체들을 정제할 수가 있고 (Lindmark, *et al.*, J Immunol Meth 62:1 (1983)) 단백질 G는 모든 마우스 아이소형들과 인간 IgG3에 추천된다 (Guss, *et al.*, EMBO J 5:1567 (1986)). 이온-교환 칼럼 상의 분획, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 상의 크로마토그래피, 헤파린 상의 크로마토그래피, (폴리아스파르트산 칼럼과 같은) 음이온 또는 양이온 교환 수지 상의 세파로오스 크로마토그래피, 크로마토포싱, SDS-PAGE 및 암모늄 설페이트 침전과 같은 단백질 정제를 위한 다른 테크닉들도 또한 회수하고자 하는 항체에 따라 이용가능하다. 특히 바람직한 실시형태들에서 본 발명의 조절물질들은, 적어도 부분적으로, 단백질 A 또는 단백질 G 친화력 크로마토그래피를 사용하여 정제될 것이다.

[0168] VI. SEZ6 조절물질 단편들 및 유도체들

[0169] 어떤 발생 및 제조 방법론들이 선택되든지, 본 발명의 조절물질들은 표적 결정인자(예를 들면, 항원)와 반응, 결합, 조합, 복합, 연결, 부착, 접합, 상호작용 또는 그렇지 않으면 회합함으로써, 원하는 결과를 제공할 것이다. 조절물질이 항체 또는 단편, 작제물 또는 이들의 유도체를 포함하는 경우, 상기 회합들은 항체 상에서 발현

된 1개 이상의 "결합부위들" 또는 "결합성분들"을 통해 이루어질 수 있으며, 결합 부위는 본 발명의 표적 분자 또는 항원에 선택적으로 결합하기 위해 반응할 수 있는 폴리펩타이드의 영역을 포함한다. 결합 도메인들은 적어도 하나의 결합부위를 포함한다(예를 들면, 온전한 IgG 항체는 2개의 결합도메인들과 2개의 결합부위들을 가질 것이다). 결합도메인들의 예로는 항체 가변성 도메인, 리간드의 수용체-결합 도메인, 수용체의 리간드-결합 도메인 또는 효소 도메인이 포함된다.

[0170] A. 항체들

[0171] 위에 기술된 바와 같이, 용어 "항체"는 적어도 폴리클론성 항체들, 멀티클론성 항체들, 키메라성 항체들, CDR 이식형 항체들, 인간화 및 영장류화 항체들, 인간 항체들, 재조합으로 제조된 항체들, 내부체들, 다중특이성 항체들, 이중특이성 항체들, 1가 항체들, 다가 항체들, 항-유전자형 항체들뿐만 아니라 합성 항체들을 포함하는 것으로 간주된다.

[0172] B. 단편들

[0173] 어떤 형태의 조절물질(예를 들면, 키메라성, 인간화 등)이 본 발명을 실시하기 위해 선택되는 것과 무관하게, 본원에 교시된 내용에 따라, 동일한 면역반응 단편들이 사용될 수 있음을 알 것이다. "항체 단편"은 온전한 항체의 적어도 일부를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 항체분자의 "단편"은 항체의 항원-결합 단편들을 포함하며, 및 용어 "항원 결합 단편"은 선택된 항원 또는 그의 면역원 결정인자와 면역특이적으로 결합 또는 반응하거나, 단편들이 특이적 항원결합을 위해 유도된 온전한 항체와 경쟁하는 면역글로불린 또는 항체의 폴리펩타이드 단편을 의미한다.

[0174] 단편의 예로는 V_L , V_H , scFv, F(ab')₂ 단편, Fab 단편, Fd 단편, Fv 단편, 단일 도메인 항체 단편들, 이중항체들, 선형 항체, 단일-쇄 항체 분자들 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체들이 포함된다. 게다가, 활성 단편은 항원/기질 또는 수용체들과 상호반응하고, (다소 낮은 효력을 갖고 있음에도 불구하고) 온전한 항체의 방법과 유사한 방법으로 그들을 변형시킬 수 있는 능력을 갖는 항체의 일부를 포함한다.

[0175] 다른 실시형태에서, 항체 단편은 Fc 부위를 포함하는 단편 및 FcRn 결합, 항체 반감기 조절, ADCC 기능 및 보완 결합과 같은, 온전한 항체내에 존재할 때 Fc 부위와 정상적으로 회합되는 생물학적 기능들 중 적어도 하나를 보유하는 단편이다. 한 실시형태에서, 항체 단편은, 온전한 항체와 실질적으로 유사한 생체내 반감기를 갖는 1가의 항체이다. 예를 들면, 상기 항체 단편은 단편에 생체내 안정성을 부여할 수 있는 Fc 서열에 연결된 항원결합 아암(arm)을 포함할 수 있다.

[0176] 당업자들에게 잘 알려져 있는 바와 같이, 단편들은 온전한 또는 완전한 항체 또는 항체 쇄의 화학적 또는 효소적 처리(예를 들면, 파파인 또는 펩신)를 통해, 또는 재조합 수단들에 의해 얻어질 수 있다. 예를 들면, 항체 단편들에 대한 보다 상세한 설명을 위해, Fundamental Immunology, W. E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1999)를 참조한다.

[0177] C. 유도체들

[0178] 본 발명은 면역반응 조절물질 유도체들, 및 1개 이상의 변형들을 포함하는 항원결합 분자들을 추가로 포함한다.

[0179] 1. 다가 항체들

[0180] 한 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들은 1가 또는 다가(예, 2가, 3가 등)이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "결합가"는 항체와 회합되는 잠재적인 표적 결합부위들을 의미한다. 각 표적 결합부위는 1개의 표적 분자 또는 표적 분자 상의 특정 위치 또는 장소에 특이적으로 결합한다. 항체가 1가인 경우, 분자의 각 결합부위는 단일 항원 위치 또는 에피토프와 특이적으로 결합할 것이다. 항체가 1개 이상의 표적 결합부위(다가)를 포함하는 경우, 각 표적 결합부위는 동일하거나 상이한 분자에 특이적으로 결합할 수 있다(예, 상이한 리간드 또는 상이한 항원들, 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프들 또는 위치들에 결합할 수 있음). 예를 들면 미국 특허 2009/0130105를 참조한다. 각 경우에, 결합부위들 중 적어도 하나는 SEZ6 아이소형과 회합된 에피토프, 모티프 또는 도메인을 포함할 것이다.

[0181] 한 실시형태에서, 조절물질들은 Millstein *et al.*, 1983, *Nature*, 305:537-539에 설명된 바와 같이, 2개의 쇄들이 다른 특이성을 갖는 이중특이성 항체이다. 다른 실시형태들은 삼중특이성 항체들과 같은 추가의 특이성들을 갖는 항체들을 포함한다. 다른 보다 정교한 적합한 다중특이성 작제물들 및 이들의 제조방법들은 미국특허 2009/0155255, 뿐만 아니라 WO 94/04690; Suresh *et al.*, 1986, *Methods in Enzymology*, 121:210; 및 WO

96/27011에 개시되어 있다.

[0182] 상기 언급되어 있는 바와 같이, 다가 항체들은 원하는 표적 분자의 상이한 에피토프들에 면역특이적으로 결합할 수 있거나, 이질성 폴리펩타이드 또는 고체 지지체 물질과 같은 이질성 에피토프 뿐만 아니라 표적 분자 모두에 면역특이적으로 결합할 수 있다. 항-SEZ6 항체들의 바람직한 실시형태들은 오직 2개의 항원들(즉, 이중특이성 항체들)과 결합하는 반면, 삼중특이성 항체들과 같은 추가의 특이성들을 갖는 항체들도 본 발명에 의해 포함된다. 이중특이성 항체들은 또한, 교차-결합된 또는 "헤테로접합된(heteroconjugate)" 항체들을 포함한다. 예를 들면, 헤테로접합체 속의 항체들 중 하나는 아비딘에 결합될 수 있으며, 나머지 하나는 바이오틴에 결합될 수 있다. 상기 항체들은 예를 들면, 원치않는 세포들에 면역계 세포들을 표적시키기 위해(미국특허 제4,676,980호), 및 HIV 감염을 치료하기 위해(WO 91/00360, WO 92/200373, 및 EP 03089) 제안되어 왔다. 헤테로접합체 항체들은 편리한 교차-결합 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 적당한 교차-결합제들은 당 분야에 잘 알려져 있으며, 여러 개의 교차결합 기술들을 따라 미국특허 제4,676,980호에 개시되어 있다.

[0183] 또다른 실시형태에서, 원하는 결합 특이성을 갖는 항체 가변성 도메인들(항체-항원 결합 부위들)은 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 잘 알려진 방법들을 사용하여, 힌지, C_H2, 및/또는 C_H3 영역들의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인과 같은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다.

[0184] 2. Fc 부위 변형들

[0185] 상기 개시된 조절물질들 (예를 들면, Fc-SEZ6 또는 항-SEZ6 항체들)의 가변 또는 결합 부위에 대한 다양한 변형들, 치환들, 부가들 또는 결실들에 더해, 당업자들은 본 발명의 선택된 실시형태들이 불변 영역(즉, Fc 부위)의 치환들 또는 변형들도 포함할 수 있음을 알 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 무엇보다도 1개 이상의 아미노산 잔기 치환들, 돌연변이 및/또는 변형들을 함유할 수 있으며, 이들은 변경된 약동학, 증가된 혈청 반감기, 증가된 결합친화력, 감소된 면역원성, 증가된 생산성, Fc 수용체(FcR)에 대한 변경된 Fc 리간드 결합력, 개선된 또는 감소된 "ADCC" (항체-의존성 세포매개 세포독성) 또는 "CDC" (보체-의존성 세포독성) 활성, 변경된 글라이코실화 및/또는 다이설파이드 결합들 및 변형된 결합 특이성을 포함하는 바람직한 특성들을 갖는 화합물을 생성시키며, 여기에 제한되지 않는다. 이 관점에서, 상기 Fc 변이형들은 본 조절물질들의 효과적인 항-종양 특성들을 개선시키기 위해, 유리하게 사용될 수 있음을 알 것이다.

[0186] 이 때문에, 본 발명의 특정 실시형태는 Fc 부위의 치환 또는 변형, 예를 들면, 1개 이상의 아미노산 잔기의 부가, 개선된 또는 바람직한 Fc 활성조절물질 기능들을 갖는 화합물을 생성하기 위한 치환, 돌연변이 및/또는 변형을 포함할 수 있다. 예를 들면, Fc 도메인과 Fc 수용체(예를 들면, FcγRI, FcγRIIA 및 B, FcγRIII 및 FcRn) 사이의 상호반응에 포함된 아미노산 잔기들의 변화들은 세포독성을 증가시키고/증가시키거나 증가된 혈청 반감기와 같은 약동학들을 변경시킬 수 있다(예를 들면, Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); and de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995) 참조, 이들 각각은 본원에 참조로 반영된다).

[0187] 선택된 실시형태에서, 증가된 생체내 반감기들을 갖는 항체들은 Fc 도메인과 FcRn 수용체 사이의 상호반응에 포함된 것으로 확인된 아미노산 잔기들을 변경(예를 들면, 치환, 결실, 또는 부가)시킴으로써 생성될 수 있다 (예를 들면, 국제공보 WO 97/34631; WO 04/029207; U.S.P.N. 6,737,056 및 U.S.P.N. 2003/0190311 참조). 상기 실시형태들과 관련하여, Fc 변이형들은 포유동물, 바람직하게 인간에서 5일 이상, 10일 이상, 15일 이상, 바람직하게 20일 이상, 25일 이상, 30일 이상, 35일 이상, 40일 이상, 45일 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 또는 5개월 이상의 반감기를 제공할 수 있다. 반감기가 증가됨으로써, 혈청 역가가 높아져서, 항체들의 투여 빈도를 감소시키고/시키거나 투여되는 항체들의 농도를 감소시킨다. 생체내 인간 FcRn에 대한 결합 및 인간 FcRn 고친화력 결합 폴리펩타이드의 혈청 반감기는 예를 들면, 변이 Fc 부위를 갖는 폴리펩타이드들이 투여되는 영장류에서, 또는 유전자이식 마우스 또는 인간 FcRn을 발현하는 형질감염 인간 세포주에서 분석될 수 있다. WO 2000/42072에는 FcRn들에 대한 결합을 개선 또는 감소시킨 항체 변이형들이 기술되어 있다. 예를 들면, Shields *et al.* *J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001)을 참조한다.

[0188] 다른 실시형태에서, Fc 변형은 ADCC 또는 CDC 활성을 개선 또는 감소시킬 수 있다. 당 분야에 알려져 있는 바와 같이, CDC는 보체의 존재하에 표적 세포의 용해(lysis)를 의미하며, 및 ADCC는 특정 세포독성 세포들(예를 들면, 자연살해세포들, 호중구, 및 대식세포) 상에 존재하는 FcR들 위에 결합된 분비된 Ig가 상기 세포독성 활성조절물질 세포들을 항원-포함 표적 세포에 특이적으로 결합할 수 있게 하여, 세포독소들을 갖는 표적 세포를 살해할 수 있는 세포독성의 형태를 의미한다. 본 발명의 맥락에서, 항체 변이형들은 "변경된" FcR 결합 친화력을 가지며, 이는 천연형 서열 FcR을 포함하는 항체 또는 모 항체 또는 비변성 항체와 비교하여, 개선된 또는 감

소된 결합력을 가진다. 감소된 결합력을 나타내는 상기 변이형들은 당 분야에 잘 알려진 기술들에 의해 측정되는 바와 같이, 천연형 서열과 비교하여, FcR에 대하여 약한 또는 작은 결합력, 예를 들면 0-20% 결합력을 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 변이형은 천연 면역글로불린 Fc 도메인과 비교하여, 개선된 결합력을 나타낼 것이다. 이러한 종류의 Fc 변이형들은 본 발명의 항체들의 효과적인 항-종양 특성들을 개선시키기 위해 유리하게 사용될 수 있음을 알 것이다. 또다른 실시형태에서, 상기 변형들은 결합 친화력을 증가시키고, 면역원성을 감소시키며, 생산력을 증가시키고, 글라이코실화 및/또는 다이설파이드 결합(예를 들면, 접합 자리들)을 변형시키고, 결합 특이성을 변형시키고, 포식세포를 증가시키고; 및/또는 세포표면 수용체들(예를 들면, B 세포 수용체; BCR)을 하향 조절시킨다.

[0189] 3. 변형 글라이코실화

[0190] 또다른 실시형태들은 1개 이상의 조작처리된 글라이코형, 즉 단백질에(예를 들면, Fc 도메인에) 공유결합된 변형 탄수화물 조성물 또는 변형된 글라이코실화 패턴을 포함하는 SEZ6 조절물질을 포함한다. 예를 들면, Shields, R. L. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740을 참고한다. 조작처리된 글라이코형은 활성조절물질 기능을 개선 또는 감소시키는 것, 표적에 대한 조절물질의 친화력을 증가시키는 것 또는 조절물질의 생성을 용이하게 하는 것을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는 여러 목적들을 위해 사용될 수 있다. 감소된 활성 조절물질 기능을 목적으로 하는 특정 실시형태에서, 비글라이코실화 형태를 발현하도록 분자가 조작처리될 수 있다. 1개 이상의 가변 부위 프레임워크 글라이코실화 부위들을 제거하여, 그 부위에서의 글라이코실화를 제거할 수 있는 치환들은 잘 알려져 있다(예를 들면, 미국특허 제5,714,350호 및 제6,350,861호 참조). 역으로, 개선된 활성조절물질 기능 또는 개선된 결합력은 1개 이상의 추가의 글라이코실화 부위들을 조작함으로써 Fc함유 분자에 부여될 수 있다.

[0191] 다른 실시형태들은 감소된 양의 푸코실 잔기들을 갖는 하이포푸코실화(hypofucosylated) 항체 또는 증가된 2등분 GlcNAc 구조들을 갖는 항체와 같은, 변형된 글라이코실화 조성물을 갖는 Fc 변이형을 포함한다. 상기 변형된 글라이코실화 패턴들은 항체들의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증되어 왔다. 조작처리된 글라이코형들은 당 분야에 통상의 지식을 가진 자들에게 공지된 방법으로, 예를 들면 조작처리된 또는 변이형 발현변종들을 사용하여, 1개 이상의 효소들(예를 들면, N-아세틸글루코사미딜트랜스퍼라제 III(GnTIII))과 함께 동시-발현함으로써, 여러 유기체들의 Fc 부위 또는 여러 유기체들로부터의 세포주들을 포함하는 분자를 발현시킴으로써, 또는 Fc 부위를 포함하는 분자가 발현된 후, 탄수화물(들)을 변형시킴으로써 생성될 수 있다(예를 들면, WO 2012/117002 참조).

[0192] 4. 추가 처리

[0193] 조절물질은 글라이코실화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단 기들에 의한 유도체화, 단백질분해 제거, 항체 분자에 대한 결합 또는 다른 세포성 리간드 등에 의해 제조 중에 또는 제조 후에 별도로 변형될 수 있다. 수많은 화학적 변형들 중 어느 것이나, 사이아노젠 브로마이드, 트립신, 카이모트립신, 파파인, V8 프로테아제, NaBH₄에 의한 특정 화학적 제거, 아세틸화, 포르밀화, 산화, 환원, 튜니카마이신의 존재하 대사합성을 포함하지만 여기에 제한되지 않는 공지된 기술들에 의해 실시될 수 있다.

[0194] 본 발명에 의해 포함되는 여러가지의 번역후 변형들은 예를 들면 N-연결형 또는 O-연결형 탄수화물 쇄들, N-말단 또는 C-말단 끝의 처리, 아미노산 백본에 대한 화학적 물질들의 부착, N-연결형 또는 O-연결형 탄수화물 쇄들의 화학적 변형, 및 무핵 숙주 세포 발현의 결과로서 N-말단 메티오닌 잔기의 부가 또는 결실을 포함한다. 게다가, 조절물질들은 조절물질의 검출 및 분리를 위해, 효소성, 형광성, 방사성동위원소성 또는 친화성 표지와 같은 검출가능한 표지에 의해 변형될 수도 있다.

[0195] VII. 조절물질 특성들

[0196] 얻은 방법이 무엇이든, 또는 상기 형태들 중 조절물질이 어떤 형태를 취했는지와 무관하게, 본 조절물질들의 다양한 실시형태들이 특정 특성들을 나타낼 수 있다. 선택된 실시형태에서, 항체-생성 세포들(예를 들면, 하이브리도마 또는 이스트 콜로니)은 강한 성장, 높은 조절물질 생산력 및 하기에 상술된 바와 같이, 바람직한 조절물질 특성들을 포함하는 바람직한 특성들을 위해, 선택, 클로닝 및 추가 선별될 수 있다. 다른 경우, 조절물질의 특성들은 동물의 집종을 위한 표적 항원의 면역반응 단편 또는 특정 항원(예, 특정 SEZ6 아이소형 또는 그것의 단편)을 선택함으로써 부여받거나 또는 영향을 받을 수 있다. 또다른 실시형태에서, 선택된 조절물질들은 친화

력 또는 약동학과 같은 면역화학적 특성들을 개선 또는 개량하기 위해 상기와 같이 조작될 수 있다.

[0197] A. 중화 조절물질들

[0198] 특정 실시형태에서, 조절물질은 "중화" 항체들 또는 이들의 유도체들 또는 단편들을 포함할 것이다. 즉, 본 발명은 특정 도메인들, 모티프들 또는 에피토프들을 결합하고, 및 SEZ6의 생물학적 활성을 차단, 감소 또는 억제할 수 있는 항체 분자들을 포함할 수 있다. 일반적으로, 용어 "중화 항체"는 표적 분자 또는 리간드에 결합하거나 상호반응하고, 수용체 또는 기질과 같은 결합 파트너에 표적 분자의 결합 또는 회합을 방해함으로써, 분자들의 상호반응으로부터 얻어지는 생물학적 반응을 방해하는 항체를 의미한다.

[0199] 당 분야에 공지된 경쟁적 결합 분석법은 항체 또는 면역기능 단편 또는 그의 유도체의 결합 및 특이성을 평가하기 위해 사용될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 본 발명과 관련하여 항체 또는 단편은, 예를 들면, 손상된 신경성장 리간드 활성화에 의해 또는 시험관내 경쟁적 결합 분석법에 의해 측정되는 바와 같이 과량의 항체가 SEZ6에 결합된 결합 파트너의 양을 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 그 이상까지 감소시킬 때, 결합 파트너 또는 기질 (예, 신경성장 리간드)에 대한 SEZ6의 결합을 억제 또는 감소시키기 위해 유지될 것이다. SEZ6에 대한 항체들의 경우에 예를 들면, 중화 항체 또는 길항제는 바람직하게는 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 그 이상까지 리간드 활성을 변화시킬 것이다. 이 변화된 활성은 당 분야에 공지된 기술들을 사용하여 직접 측정될 수 있거나 변화된 활성이 하류영역 (예, 종양형성, 세포생존 또는 경로 활성화)에 미치는 영향에 의해 측정될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0200] B. 내재화 조절물질

[0201] SEZ6 또는 그것의 선택된 아이소형들이 수용성 형태로 존재할 수 있음을 나타내는 증거가 있지만, 적어도 일부 SEZ6은 아마도 세포 표면과 회합한 상태로 있어서 개시된 조절물질들의 내재화를 가능하게 해 주는 것 같다. 따라서, 본 발명의 항-SEZ6 항체들은 SEZ6을 발현하는 세포들에 의해, 적어도 어느 정도까지는, 내재화될 수 있다. 예를 들면, 종양-개시 세포의 표면상의 SEZ6에 결합하는 항-SEZ6 항체는 종양-개시 세포에 의해 내재화될 수 있다. 특히 바람직한 실시형태들에서 상기 항-SEZ6 항체들은 내재화될 때 세포를 살해하는 세포독성 물질들과 같은 항암제들과 회합 또는 접합될 수 있다. 특히 바람직한 실시형태들에서, 상기 조절물질은 내재화 항체 약물 컨쥬게이트를 포함할 것이다.

[0202] 본 명세서에 사용된 바와 같이 "내재화하는" 조절물질은 회합된 항원 또는 수용체에 결합할 때 세포에 의해 (어떤 적재물과 함께) 흡수되는 물질이다. 잘 평가되고 있는 바와 같이, 내재화 조절물질은 바람직한 실시형태에서, 항체 컨쥬게이트뿐만 아니라 항체 단편들 및 이들의 유도체들을 포함하는 항체를 포함한다. 내재화는 시험관내 또는 생체내에서 일어날 수 있다. 치료적 용도를 위해, 필요로 하는 대상의 생체내에서 내재화가 바람직하게 일어날 것이다. 내재화된 항체 분자들의 수는 항원-발현 세포, 특히 항원-발현 암 줄기세포를 죽이기에 충분하거나 적당할 수 있다. 어떤 경우, 항체 또는 항체 컨쥬게이트의 효능에 따라, 항체가 결합하는 표적 세포를 죽이기 위해 세포로 단일 항체분자가 흡수되면 충분하다. 예를 들면, 특정 독소들은 대단히 강력해서, 항체에 컨쥬게이트된 독소의 적은 분자들의 내재화가 종양세포를 죽이기에 충분하다. 포유동물 세포에 결합할 때 항체가 내재화하는지의 여부는 하기 실시예에 설명된 것을 포함한 다양한 분석법들에 의해 측정될 수 있다 (예, 실시예 15, 17 및 18). 항체가 세포로 내재화하는지의 여부를 측정하는 방법은 미국특허 제7,619,068호에 설명되어 있으며, 이는 본원에 전부 참조로 반영된다.

[0203] C. 고갈화 조절물질들

[0204] 다른 실시형태에서, 항체들은 고갈화 항체들 또는 이들의 유도체들 또는 단편들을 포함할 것이다. 용어 "고갈화" 항체는 세포표면 상에서 또는 부근에서 항원과 결합 또는 회합하는 항체를 의미하며, (예를 들면, 세포독성제의 CDC, ADCC 또는 도입에 의한) 세포의 사망 또는 제거를 유도, 촉진 또는 유발한다. 어떤 실시형태에서, 선택된 고갈화 항체들은 세포독성제에 회합 또는 접합될 것이다.

[0205] 바람직하게, 고갈화 항체는 정해진 세포개체군내 SEZ6 종양형성 세포들의 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99%를 제거, 무력화, 제거 또는 살해할 수 있을 것이다. 어떤 실시형태에서, 세포 개체군은 증대된, 절개된, 정제된 또는 단리된 종양 영속화 세포들을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 세포 개체군은 종양 영속화 세포들을 포함하는 이질성 종양추출물 또는 전체 종양 샘플들을 포함할 수 있다. 당업자들은 하기 실시예 (예, 실시예 14 및 15)에 설명된 표준 생화학 기술들이 본 명세서에 설명된 내용에 따라 종양형성세포들 또는 종양영속화 세포들의 고갈화를 모니터링하고 정량화하는데 사용될 수 있음을 알 것이

다.

[0206] D. 빈화(binning) 및 에피토프 결합

[0207] 본 명세서에 개시된 항-SEZ6 항체 조절물질들이 선택된 표적 또는 이들의 단편에 의해 제공된 별도의 에피토프 또는 면역성 결정인자들과 회합하거나 결합할 것을 추가로 알 것이다. 특정 실시형태에서, 에피토프 또는 면역성 결정인자들은 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴기 또는 실포닐기와 같은 분자들의 화학적으로 활성인 표면 배치들을 포함하며, 특정 실시형태에서, 특정 3차원 구조적 특성들 및/또는 특정 전하 특성들을 가질 수 있다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 T-세포 수용체와 특이적으로 결합하거나, 그렇지 않으면 분자와 상호작용할 수 있는 단백질 결정인자를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항체는 단백질 및/또는 거대분자들의 복합 혼합물에서 그의 표적 항원을 우선적으로 인지할 때, 항원과 특이적으로 결합(또는 면역특이적으로 결합 또는 반응)하는 것이라고 한다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 평형해리상수(K_D)가 10^{-6} M 이하 또는 10^{-7} M 이하일 때, 보다 바람직하게 평형해리상수가 10^{-8} M 이하 및 보다 더 바람직하게 10^{-9} M 이하일 때 항원과 특이적으로 결합한다고 한다.

[0208] 보다 직접적으로, 용어 "에피토프"는 일반적인 생화학적 의미로 사용되며, 특정 항체 조절물질에 의해 인지되고, 특이적으로 결합될 수 있는 표적 항원의 일부를 의미한다. 항원이 SEZ6과 같은 폴리펩타이드일 때, 에피토프들은 인접한 아미노산 및 단백질의 삼차 폴딩(folding)에 의해 병치된 비인접한 아미노산들 둘 다를로부터 일반적으로 형성될 수 있다("입체구조적 에피토프"). 상기 입체구조적 에피토프에서, 상호반응의 지점은 서로로부터 선형으로 단리된 단백질 상에 아미노산 잔기들을 지나 일어난다. (때로는 "선형" 또는 "연속성" 에피토프라고도 하는) 인접한 아미노산들로부터 형성된 에피토프들은 일반적으로 단백질 변성시에 보유되는 반면, 삼차 폴딩에 의해 형성된 에피토프들은 단백질 변성시에 일반적으로 손실된다. 어느 경우에도, 항체 에피토프는 일반적으로 특별한 공간적인 구조내에 적어도 3개, 및 보다 일반적으로 적어도 5개 또는 8개 내지 10개의 아미노산들을 포함한다.

[0209] 이 점에서, 어떤 실시형태들에서, 에피토프가 SEZ6 단백질의 1개 이상의 부위들, 도메인들 또는 모티프들 (예를 들면, 성숙형 아이소형 1의 아미노산들 1-906)에 회합하거나, 또는 소재함을 이해할 수 있을 것이다. 본원에 상술된 바와 같이, SEZ6 단백질의 세포외 영역은 N-말단 도메인과 함께 다섯 개의 스시 도메인들과 두 개의 CUB 도메인들을 포함하는 일련의 일반적으로 인지된 도메인들을 포함한다. 본원 개시의 목적을 위해, 용어 "도메인"은 일반적으로 허용된 의미로 사용될 것이며, 독특한 2차 구조 내용물을 나타내는 단백질내 인식가능한 또는 정의할 수 있는 보존된 구조적 실체를 의미할 것이다. 많은 경우, 일반적인 기능을 갖는 상동 도메인들은 일반적으로 서열 유사성을 나타내며, 여러 이질적인 단백질들(예, 스시 도메인들은 보고에 따르면 다수의 서로 다른 단백질들에서 발견됨)에서 발견될 것이다. 이와 유사하게, 당 분야에 인지된 용어 "모티프"는 그의 일반적인 의미에 따라 사용될 것이며, 보통 10 내지 20개의 인접한 아미노산 잔기들인 단백질의 짧은 보존된 영역을 의미할 것이다. 전체적으로 논의된 바와 같이, 선택된 실시형태들은 SEZ6의 특정 영역, 도메인 또는 모티프들내 에피토프와 회합 또는 결합하는 조절물질들을 포함한다.

[0210] 어느 경우에도 항원 상의 목적하는 에피토프가 결정되면, 본 발명에 설명된 기술들을 사용하여 에피토프를 포함하는 펩타이드에 의해 면역화함으로써, 에피토프에 대한 항체를 생성시킬 수 있다. 선택적으로, 발견과정 중에, 항체들의 생성 및 특성평가는 특정 도메인 또는 모티프내에 위치한 바람직한 에피토프들에 대한 정보를 설명할 수 있다. 이 정보로부터, 동일한 에피토프에 대하여 결합하기 위한 항체들을 경쟁적으로 선별할 수 있다. 이를 달성하기 위한 접근법은 서로 경쟁적으로 결합하는 항체들, 즉 항원에 결합하기 위해 경쟁하는 항체들을 발견하기 위한 경쟁 연구를 진행하는 것이다. 교차-경쟁에 근거한 항체들을 빈화하기 위한 고성능 방법은 WO 03/48731에 설명되어 있다. 이스트 상의 항원단편 발현 또는 조절물질 경쟁을 포함하는 에피토프 맵핑 또는 빈화 또는 도메인 수준의 다른 방법들은 하기 실시예 9 및 10에 개시되어 있다.

[0211] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "빈화"는 그들의 항원결합 특성 및 경쟁에 기초하여 항체들을 그룹화 또는 분류하는데 사용된 방법들을 의미한다. 이 기술들이 본 발명의 조절물질들을 정의하고 범주화하기 위해 사용가능한 반면, 빈들은 에피토프들과 항상 직접 서로 연관되어 있지 않으며, 에피토프 결합의 상기 초기 결정들은 본 명세서에 기술된 다른 분야-인지된 방법론에 의해 추가로 개선 및 확인될 수 있다. 그러나, 하기 실시예에 설명 및 도시된 바와 같이, 각 빈들에 대한 항체 조절물질들의 경험적 할당은 본 조절물질들의 치료적 잠재력의 지표가 될 수 있는 정보를 제공한다.

[0212] 보다 구체적으로는, 당 분야에 공지되고, 하기 실시예에 개시된 방법들을 사용하여, 선택된 기준 항체 (또는 그

의 단편)가 2차 시험 항체와 결합하기 위해 동일한 에피토프에 결합하는지 또는 교차 경쟁하는지의 여부를 측정할 수 있다. 한 실시형태에서, 기준 항체는 포화 조건하에 SEZ6 항원과 회합되며, SEZ6에 결합할 수 있는 2차 또는 시험 항체 조절물질의 능력은 표준 면역화학 기술들을 사용하여 측정된다. 시험 항체가 기준의 항-SEZ6 항체와 동시에 SEZ6에 실질적으로 결합할 수 있다면, 그후 2차 또는 시험 항체는 1차 또는 기준 항체와 다른 에피토프에 결합한다. 그러나, 시험 항체가 SEZ6과 실질적으로 동시에 결합할 수 없다면, 그후 시험 항체는 동일한 에피토프, 오버랩핑 에피토프, 또는 1차 항체에 의해 결합된 에피토프에 (적어도 입체구조적으로) 매우 가까운 에피토프와 결합한다. 즉, 시험 항체는 항원결합을 위해 경쟁하며, 기준 항체로서 동일한 빈에 있다.

[0213] 용어 "경쟁하다" 또는 "경쟁 항체"는 본 조절물질의 맥락에 사용될 때, 시험에서 시험 항체 또는 면역기능 단편이 일반적인 항원에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 방해 또는 억제하는, 분석법에 의해 측정된, 항체들 사이의 경쟁을 의미한다. 일반적으로, 상기 분석법은 비표지된 시험 면역글로불린 및 표지된 기준 면역글로불린 중 하나를 함유하는 고체 표면 또는 세포들에 결합된 정제 항원 (예를 들면, SEZ6 또는 도메인 또는 이들의 단편)을 포함한다. 경쟁적 억제는 시험 면역글로불린의 존재하에서 고체 표면 또는 세포들에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 일반적으로, 시험 면역글로불린은 과량으로 존재하고/하거나 첫번째로 결합된다. 경쟁 분석법(경쟁 항체들)에 의해 확인된 항체들은 발생할 입체 장애를 위해 기준 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분히 근접한 인접 에피토프에 결합하는 기준 항체 및 항체들로서 동일한 에피토프에 결합하는 항체들을 포함한다. 경쟁적 결합을 측정하기 위한 방법과 관련된 추가의 상세한 설명들은 하기 실시예에 제공되어 있다. 보통, 경쟁하는 항체가 과량 존재할 때, 일반적인 항원에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 적어도 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%까지 억제할 것이다.

[0214] 역으로, 기준 항체가 결합될 때, 이후에 첨가된 시험 항체 (즉, SEZ6 조절물질)의 결합을 적어도 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%까지 억제할 것이다. 어떤 경우들에서, 시험 항체의 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 97%, 또는 그 이상까지 억제된다.

[0215] 본 발명과 관련하여, 그리고 하기 실시예들 9 및 10에 제시된 바와 같이, SEZ6의 세포의 도메인은 본원에서 "빈 A" 내지 "빈 F" 그리고 빈 U라고 부르는 경쟁적 결합에 의해 적어도 일곱개의 빈들을 명확히 드러낸 것이 (표면 플라즈몬 공명 또는 바이오-층 간섭분석법을 통해) 결정될 수 있었다.

[0216] 이런 측면에서, 그리고 당 분야에 알려진 바와 같이, 및 하기 실시예에 설명된 바와 같이, 원하는 빈화 또는 경쟁적 빈화 데이터는 고체상 직접적 또는 간접적 방사면역분석법(RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소 면역분석법(EIA 또는 ELISA), 샌드위치 경쟁분석법, Biacore™ 2000 시스템(즉 표면 플라즈몬 공명-GE Healthcare), ForteBio® 분석기(즉, 바이오-층 간섭분석법-ForteBio, Inc.) 또는 유동 세포측정방법을 사용하여 얻어질 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "표면 플라즈몬 공명"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 바이오센서 매트릭스내 단백질 농도 변화를 검출함으로써, 실시간 특이적 상호반응을 분석하기 위한 시각현상을 의미한다. 용어 "바이오-층 간섭분석법"은 바이오센서 팁 상의 고정단백질 층 및 내부 참조층의 두 층들로부터 반사된 백색 광의 간섭 패턴을 분석하는 시각적 분석기술을 의미한다. 바이오센서 팁에 결합된 여러 분자들의 변화는 실시간 측정될 수 있는 간섭 패턴의 이동을 야기한다. 특히 바람직한 실시형태에서, 분석(표면 플라즈몬 공명, 바이오-층 간섭 분석법 또는 유동 세포측정법)은 하기 실시예에 입증된 바와 같이 Biacore 또는 ForteBio 장비 또는 유동 세포 측정기(예를 들면, FACSaria II)를 사용하여 수행된다.

[0217] 개시된 SEZ6 항체 조절물질이 회합하거나 결합하는 에피토프를 추가로 특성평가하기 위해, 도메인-수준 에피토프 맵핑은 Cochran et al. (J Immunol Methods. 287 (1-2):147-158 (2004) 참조로 본원에 반영됨)에 의해 기술된 프로토콜의 변형을 사용하여 수행되었다. 간단히, 특정 아미노산 서열들을 포함하는 SEZ6의 각 도메인들은 이스트 표면상에서 발현되었으며, 유동 세포측정법을 통해 각 SEZ6 항체에 의한 결합이 측정되었다. 결과는 하기 실시예 10에 논의되어 있으며, 도 14a 및 도 14b에 도시되어 있다.

[0218] 다른 적합한 에피토프 맵핑 기술들은 알려진 스캐닝 돌연변이, 펩타이드 블롯(Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63) (전부 본원에 참조로 반영됨), 또는 펩타이드 제거분석법을 포함한다. 그리고, 상기 에피토프 적출, 에피토프 추출 및 항원의 화학적 변형과 같은 방법들이 사용될 수 있다 (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496) (전부 본원에 참조로 반영된다). 다른 실시형태에서, 항원구조-계 항체 프로파일링(ASAP)이라고도 알려져 있는 변형-보조 프로파일링(MAP)은, 화학적으로 또는 효소적으로 변형된 항원 표면들에 대한 각 항체의 결합 프로파일의 유사성에 따라 동일한 항원에 대한 다수의 모노클로날 항체들(mAbs)을 카테고리화하는 방법을 제공한다 (미국특허 2004/0101920, 전부 본원에 참조로 반영된다). 각 카테고리는 다른 카테고리에 의해 나타낸 에피토프와 뚜렷하게 상이하거나, 또는 부분적으로 오버랩핑된 것을 반영할 수 있다. 이 기술은 유전적으로 동

일한 항체들을 급속하게 여과시켜서, 특성평가가 유전적으로 구별되는 항체들 상에서 집중될 수 있다. MAP가 본 발명의 hSEZ6 항체 조절물질들을 다른 에피토프들을 결합하는 항체들의 그룹들로 분류하는데 사용될 수 있음을 알 것이다.

[0219] 고정된 항원의 구조를 변경시키기 위해 사용가능한 제제들은 단백질분해 효소 (예를 들면, 트립신, 엔도프로테이나제 Glu-C, 엔도프로테이나제 Asp-N, 카이모트립신 등)와 같은 효소들을 포함한다. 고정된 항원의 구조를 변경시키기 위해 사용가능한 제제들은 화학작용제, 예를 들면 숙신이미딜 에스테르 및 이들의 유도체, 1차 아민-함유 화합물, 하이드라진 및 카르보하이드라진, 자유 아미노산 등일 수 있다.

[0220] 항원 단백질은 바이오센서 칩 표면 또는 폴리스티렌 비드 상에서 고정될 수 있다. 후자는 예를 들면 멀티플렉스 LUMINEX™ 검출 분석법(Luminex Corp.)과 같은 분석법으로 처리될 수 있다. 100개 이하의 다른 종류의 비드들에 의해 멀티플렉스 분석을 취급할 수 있는 LUMINEX의 용량 때문에, LUMINEX는 다양하게 변형된 거의 무제한의 항원표면을 제공하여, 바이오센터 분석 동안 항체 에피토프 프로파일링에서 개선된 해결을 얻는다.

[0221] E. 조절물질 결합 특성들

[0222] 에피토프 특이성 외에, 본 항체는 예를 들면, 결합 친화도와 같은 물리적 특성들을 사용하여 특성평가될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 1개 이상의 SEZ6 아이소형들, 또는 범-항체의 경우, 1개 이상의 SEZ6 패밀리 멤버에 대한 높은 결합친화력을 갖는 항체들을 사용하는 것을 추가로 포함한다.

[0223] 본 명세서에 사용된 용어 " K_D "는 특정 항체-항원 상호반응의 해리상수를 의미하는 것으로 간주된다. 본 발명의 항체는 해리상수 K_D (k_{off}/k_{on})가 $10^{-7}M$ 이하일 때 그의 표적 항원에 면역특이적으로 결합한다고 한다. 항체는 K_D 가 $5 \times 10^{-9}M$ 이하일 때 항원과 높은 친화력으로, 및 K_D 가 $5 \times 10^{-10}M$ 이하일 때 더 높은 친화력으로 특이적으로 결합한다. 본 발명의 한 실시형태에서, 항체는 $10^{-9}M$ 이하의 K_D 및 약 $1 \times 10^{-4}/sec$ 의 해리-속도를 갖는다. 본 발명의 한 실시형태에서, 해리-속도는 $1 \times 10^{-5}/sec$ 미만이다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항체는 약 $10^{-7}M$ 내지 $10^{-10}M$ 의 K_D 를 갖는 SEZ6에 결합할 것이며, 또다른 실시형태에서, $2 \times 10^{-10}M$ 이하의 K_D 를 갖는 SEZ6과 결합할 것이다. 본 발명의 또다른 선택된 실시형태들은 $10^{-2}M$ 미만, $5 \times 10^{-2}M$ 미만, $10^{-3}M$ 미만, $5 \times 10^{-3}M$ 미만, $10^{-4}M$ 미만, $5 \times 10^{-4}M$ 미만, $10^{-5}M$ 미만, $5 \times 10^{-5}M$ 미만, $10^{-6}M$ 미만, $5 \times 10^{-6}M$ 미만, $10^{-7}M$ 미만, $5 \times 10^{-7}M$ 미만, $10^{-8}M$ 미만, $5 \times 10^{-8}M$ 미만, $10^{-9}M$ 미만, $5 \times 10^{-9}M$ 미만, $10^{-10}M$ 미만, $5 \times 10^{-10}M$ 미만, $10^{-11}M$ 미만, $5 \times 10^{-11}M$ 미만, $10^{-12}M$ 미만, $5 \times 10^{-12}M$ 미만, $10^{-13}M$ 미만, $5 \times 10^{-13}M$ 미만, $10^{-14}M$ 미만, $5 \times 10^{-14}M$ 미만, $10^{-15}M$ 미만 또는 $5 \times 10^{-15}M$ 미만의 해리 상수 또는 K_D (k_{off}/k_{on})를 갖는 항체들을 포함한다.

[0224] 특정 실시형태에서, SEZ6과 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체는 해리 속도 상수 또는 적어도 $10^5 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $2 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $10^6 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $10^7 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$, 또는 적어도 $10^8 M^{-1} s^{-1}$ 의 k_{on} (또는 k_a) 속도 (SEZ6 (Ab) + 항원 (Ag) $\xrightarrow{k_{on}}$ Ab-Ag)를 갖는다.

[0225] 다른 실시형태에서, SEZ6과 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체는 해리 속도 상수 또는 $10^{-1} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-1} s^{-1}$ 미만, $10^{-2} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-2} s^{-1}$ 미만, $10^{-3} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ 미만, $10^{-4} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 미만, $10^{-5} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-5} s^{-1}$ 미만, $10^{-6} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-6} s^{-1}$ 미만, $10^{-7} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-7} s^{-1}$ 미만, $10^{-8} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-8} s^{-1}$ 미만, $10^{-9} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-9} s^{-1}$ 미만 또는 $10^{-10} s^{-1}$ 미만의 k_{off} (또는 k_d) 속도 (SEZ6 (Ab) + 항원 (Ag) $\xrightarrow{k_{off}}$ Ab-Ag)를 갖는다.

[0226] 본 발명의 다른 선택된 실시형태에서, 항-SEZ6 항체들은 친화력 상수 또는 적어도 $10^2 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^2 M^{-1}$, 적어도 $10^3 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^3 M^{-1}$, 적어도 $10^4 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^4 M^{-1}$, 적어도 $10^5 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^5 M^{-1}$, 적어도 $10^6 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^6 M^{-1}$, 적어도 $10^7 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^7 M^{-1}$, 적어도 $10^8 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^8 M^{-1}$, 적어도 $10^9 M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^9 M^{-1}$, 적어도 $10^{10} M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^{10} M^{-1}$, 적어도 $10^{11} M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^{11} M^{-1}$, 적어도 $10^{12} M^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^{12} M^{-1}$, 적어도 $10^{13} M^{-1}$

¹, 적어도 $5 \times 10^{13} \text{ M}^{-1}$, 적어도 10^{14} M^{-1} , 적어도 $5 \times 10^{14} \text{ M}^{-1}$, 적어도 10^{15} M^{-1} 또는 적어도 $5 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ 의 K_a (k_{on}/k_{off})를 가질 것이다.

[0227] 상기 조절물질 특성들 외에, 본 발명의 항체들은 예를 들면 열 안정성 (즉, 용융 온도; Tm) 및 등전점을 포함하는 또다른 물리적 특성들을 사용하여 추가로 특성평가될 수 있다 (예를 들면, Bjellqvist et al., 1993, Electrophoresis 14:1023; Vermeer et al., 2000, Biophys. J. 78:394-404; Vermeer et al., 2000, Biophys. J. 79: 2150-2154를 참조하며, 이들 각각은 참조로 반영된다).

[0228] VIII. 접합 조절물질들

[0229] A. 개관

[0230] 본 발명의 조절물질이 본 발명의 내용에 따라 생성 및/또는 제조, 및 선택되면, 이들은 약리학적으로 활성이거나 진단용 물질 또는 생체적합한 변형체들과 연결되거나, 융합되거나, 접합되거나 (예를 들면, 공유결합 또는 비공유결합) 또는 그렇지 않으면 회합될 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "컨쥬게이트" 또는 "조절물질 컨쥬게이트" 또는 "항체 컨쥬게이트"는 광범위하게 사용될 것이며, 회합 방법과 무관하게 본 조절물질들과 회합된 생물학적으로 활성인 또는 검출가능한 분자 또는 약물을 의미할 것이다. 본 측면에서, 상기 컨쥬게이트들은 본 조절물질들에 더해, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 생체내 활성제로 대사작용되는 전구약물, 폴리머, 핵산분자들, 소분자들, 결합제, 모방제, 합성 약물, 무기 분자들, 유기 분자들 및 방사성동위원소들을 포함할 수 있다고 이해될 것이다. 게다가, 상기 설명한 바와 같이, 선택된 컨쥬게이트는 조절물질과 공유 또는 비공유 회합되거나, 연결되고, 접합을 실시하는데 사용되는 방법에 적어도 부분적으로 의존하여, 다양한 화학정량관계학적 물비율을 나타낼 수 있다.

[0231] 본 발명의 특히 바람직한 면들은 증식성 질환들의 진단 및/또는 치료에 사용될 수 있는 항체 조절물질 컨쥬게이트 또는 항체-약물 컨쥬게이트를 포함한다. 명세서에 명시되어 있지 않는 한, 용어 "항체-약물 컨쥬게이트" 또는 "ADC" 또는 화학식 $M-[L-D]_n$ 은 치료물질 및 진단물질을 모두 포함하는 컨쥬게이트를 의미하는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시형태에서, 항체-약물 컨쥬게이트 화합물은 조절물질 또는 세포결합단위 (본원에서는 CBA, M, 또는 Ab로 약칭함)로서 SEZ6 조절물질 (일반적으로 항-SEZ6 항체), 치료제 (예를 들면, 항암제) 또는 진단물질(D), 및 선택적으로 약물 및 항원결합제와 결합하는 링커(L)를 포함할 것이다. 본 발명의 목적을 위해, "n"은 1 내지 20의 정수를 의미한다. 바람직한 실시예에서, 조절물질은 상기 설명한 바와 같이 중쇄 가변부위 및 경쇄 가변부위로부터 적어도 하나의 CDR을 포함하는 SEZ6 mAb이다.

[0232] 당업자들은 결합제에 대한 치료 또는 진단 물질들 및/또는 링커들을 부착 또는 회합하기 위해 많은 다른 반응들이 사용될 수 있음을 알 것이다. 선택된 실시형태에서, 이는 결합제의 아미노산 잔기들, 예를 들면 라이신의 아민기, 글루탐산 및 아스파르트산의 자유 카르복시산, 시스테인의 설프하이드릴기 및 방향족 아미노산의 여러 물질들을 포함하는 항체 분자의 반응에 의해 수행될 수 있다. 공유 부착의 가장 일반적으로 사용되는 비-특이적 방법들 중 하나는 항체의 아미노(또는 카르복시)기에 카르복시(또는 아미노)기를 연결시키기 위한 카르보다이이미드 반응이다. 또한, 다이알데하이드 또는 이미도에스테르와 같은 이중기능(bifunctional) 작용제들은 항체분자의 아미노기에 화합물의 아미노기를 연결하기 위해 사용되어 왔다. 또한, 결합제에 약물을 부착하기 위해, 쉬프(Schiff) 염기 반응이 사용될 수 있다. 이 방법은 결합제와 반응되는 알데하이드를 형성시키는, 글라이콜 또는 하이드록시기를 함유하는 약물의 과요오드산염 산화반응을 포함한다. 부착반응은 결합제의 아미노기에 의해 쉬프 염기를 형성시킴으로써 일어난다. 아이소티오사이아네이트 및 아즐락톤은 결합제들에 약물을 공유결합하기 위한 결합제로서 사용될 수도 있다.

[0233] 다른 실시형태에서, 본 발명의 개시된 조절물질들은 선택된 특징들을 부여하는 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드 (예를 들면, 바이오독소, 바이오마커, 정제 태그 등)와 접합 또는 회합될 수 있다. 어떤 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 이종 단백질 또는 펩타이드에 재조합 융합 또는 화학적으로 접합된 (공유 및 비공유 접합 포함) 조절물질 또는 그의 단편들을 포함하며, 상기 단백질 또는 펩타이드는 적어도 10, 적어도 20, 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90 또는 적어도 100개의 아미노산들을 포함한다. 작제물은 반드시 직접 연결될 필요는 없지만, 아미노산 링커 서열들을 통해 일어날 수 있다. 예를 들면, 항체들은 2중특이성 작제물을 제공하기 위해, 특정 세포표면 수용체에 대하여 특이적인 항체에 본 발명의 조절물질들을 융합 또는 접합함으로써 시험관내 또는 생체내에서 SEZ6을 발현하는 특정 세포타입에 이종 폴리펩타이드를 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 게다가, 이종 폴리펩타이드에 융합 또는 컨쥬게이트된 조절물질들은 시험

관내 면역분석법에 사용될 수도 있으며, 당 분야에 알려져 있는 바와 같이 정제 방법론 (예를 들면, his-태그들)과 특히 호환될 수 있다. 예를 들면, 국제공보 제WO 93/21232호; 유럽특허 EP 439,095; Naramura et al., 1994, Immunol. Lett. 39:91-99; 미국특허 제5,474,981호; Gillies et al., 1992, PNAS 89:1428-1432; 및 Fell et al., 1991, J. Immunol. 146:2446-2452를 참조한다.

[0234] B. 링커

[0235] 상기 펩타이드 링커들 또는 스페이서들 외에, 다수의 다른 변이형들 또는 링커들 종류들이 약리활성 또는 진단 물질들 또는 생체적합 조절물질들과 융합하는데 사용될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 어떤 실시형태에서, 링커는 세포내 조건하에서 절단될 수 있어서, 링커 분열이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 단위를 방출시킨다. 또다른 실시형태에서, 링커 단위는 절단될 수 없으며, 예를 들면 항체 분해에 의해 약물이 방출된다.

[0236] ADC의 링커들은 바람직하게 세포외적으로 안정적이며, ADC 분자들의 응집을 막고, 수성 매질 및 모노머 상태에서 ADC가 자유롭게 가용성하도록 유지해준다. 세포로 수송 또는 전달하기 전에, 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)는 바람직하게 안정적이며, 온전하게 남아 있으며, 즉 항체가 약물 물질에 결합된 상태로 있다. 링커들은 표적 세포 외부에서 안정적이며, 세포내에서 일부 효소비율로 제거될 수 있다. 효과적인 링커는 (i) 항체의 특이결합 특성들을 유지하며; (ii) 컨쥬게이트 또는 약물 물질을 세포내로 전달시키고; (iii) 컨쥬게이트가 그의 표적 부위로 전달 또는 수송될 때까지 안정적이고 온전하며, 즉 절단되지 않으며; 및 (iv) PBD 약물 물질의 세포독성, 세포-살해 효과 또는 세포분열억제 효과를 유지할 것이다. ADC의 안정성은 질량분석법, HPLC 및 분리/분석 기술 LC/MS와 같은 표준 분석기술들에 의해 측정될 수 있다. 항체 및 약물 물질의 공유결합은 2개의 반응성 작용기들을 갖기 위해, 즉 반응성 반응에서 2가를 갖기 위해, 링커를 필요로 한다. 펩타이드들, 핵산들, 약물들, 독소들, 항체들, 합텐들 및 리포터 기체들과 같은 2개 이상의 작용성 또는 생물학적 활성 물질들을 결합하기 위해 사용가능한 2가 링커 시약들은 공지되어 있으며, 방법들은 그들의 결과 컨쥬게이트들을 설명하고 있다 (Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p 234-242).

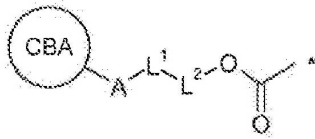
[0237] 이 때문에, 본 발명의 어떤 실시형태는 세포내 환경 (예를 들면, 리소좀 또는 엔도솜 또는 포낭내)에 존재하는 절단제에 의해 절단가능한 링커를 사용하는 것을 포함한다. 링커는 리소좀 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하나, 여기에 한정되지 않는 세포내 펩티다제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는, 예를 들면 펩타이드 링커일 수 있다. 어떤 실시형태에서, 펩타이드 링커는 적어도 2개의 아미노산 또는 적어도 3개의 아미노산 길이다. 절단제는 카텝신 B 및 D 및 플라스킨을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 표적 세포들 안으로 활성 약물을 방출시키는, 다이펩타이드 약물 유도체들을 가수분해하는 것으로 알려져 있다. 카텝신-B는 암조직에서 많이 발현되는 것으로 밝혀져 있으므로, 티올-의존성 프로테아제 카텝신-B에 의해 절단가능한 예시적인 펩타이드 링커들은 Phe-Leu를 포함하는 펩타이드이다. 상기 링커들의 다른 예들은 미국특허 제6,214,345호 및 미국특허 제2012/0078028호에 설명되어 있으며, 이들 각각은 전부 참조로 본원에 반영되어 있다. 특히 바람직한 실시형태에서, 세포내 프로테아제에 의해 절단가능한 펩타이드 링커는 미국특허 제6,214,345호에 설명되어 있는 바와 같은, Val-Cit 링커, Ala-Val 링커 또는 Phe-Lys 링커이다. 치료제의 세포내 단백질분해 방출을 사용하는 것의 한가지 잇점은 복합될 때 치료제가 일반적으로 약화되고, 컨쥬게이트의 혈청 안정성이 일반적으로 높다는 점이다.

[0238] 다른 실시형태에서, 절단성 링커는 pH-민감성이며, 즉 특정 pH 값에서 가수분해에 대하여 민감성이다. 일반적으로, pH-민감성 링커는 산성 조건하에 가수분해할 수 있다. 예를 들면, 리소좀에서 가수분해할 수 있는 산-불안정한 링커 (예를 들면, 하이드라존, 옥심, 세미카르바존, 티오세미카르바존, 시스-아코니트산 아마이드, 오르토에스테르, 아세탈, 케탈 등)가 사용될 수 있다 (예를 들면, 미국특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 제5,622,929호 참조). 상기 링커들은 혈액내 조건들과 같은, 중성의 pH 조건하에서 비교적 안정하지만, 리소좀의 pH와 비슷한, pH 5.5 또는 5.0 이하에서 불안정하다.

[0239] 또다른 실시형태에서, 링커는 환원조건하에서 절단가능하다 (예를 들면, 다이설파이드 링커). 예를 들면, SATA(N-숙신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리디다이트오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리디다이트오)뷰티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리디다이트오)톨루엔)를 사용하여 형성될 수 있는 링커들을 포함하여, 다양한 다이설파이드 링커들이 당 분야에 공지되어 있다. 또다른 특정 실시형태에서, 링커는 말로네이트 링커 (Johnson et al., 1995, *Anticancer Res.* 15:1387-93), 말레이미도벤조일 링커 (Lau et al., 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1299-1304), 또는 3' - N-아미드 유사체 (Lau et al., 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1305-12)이다. 또다른 실시형태에서, 링커 단위

는 절단될 수 없으며, 항체 분해에 의해 약물이 방출된다. (모든 목적들을 위해, 전부 참조로 본원에 반영되어 있는 미국 공보 제 2005/0238649호 참조).

[0240] 특히, 바람직한 실시형태에서 (전부 참조로 본원에 반영되어 있는 미국특허 제2011/0256157호에 개시되어 있음), 호환성 링커는 하기를 포함할 것이다:



[0241]

[0242] 구조식에서, 별표는 세포독성제에 부착된 지점을 가리키며, CBA는 세포결합제/조질물질이며, L^1 은 링커이며, A는 세포결합제에 L^1 을 연결하는 연결기이며, L^2 는 공유결합이거나, $-OC(=O)-$ 와 함께 자기-희생 링커를 형성하며, L^1 또는 L^2 는 절단가능한 링커이다.

[0243] L^1 은 바람직하게는 절단가능한 링커이며, 절단을 위한 링커를 활성화시키기 위한 촉발제로서 언급될 수 있다.

[0244] 존재하는 경우, L^1 및 L^2 는 매우 다양할 수 있다. 상기 기들은 그들의 절단 특성들을 기준으로 선택되며, 이는 컨쥬게이트가 전달되는 부위의 조건에 의해 지시될 수 있다. pH의 변화(예를 들면, 산 또는 염기 불안정), 온도 또는 조사 (예를 들면, 광불안정)에 의해 절단가능한 링커들도 또한 사용될 수 있지만, 효소들의 동작에 의해 절단되는 상기 링커들이 바람직하다. 환원 또는 산화 조건하에 절단가능한 링커들은 본 발명에서의 용도를 찾아 볼 수 있다.

[0245] L^1 은 아미노산의 인접한 서열을 포함할 수 있다. 아미노산 서열은 효소절단을 위한 표적 기질이며, 이에 의해, N10 위치로부터 R^{10} 을 방출시킨다.

[0246] 한 실시형태에서, L^1 은 효소의 동작에 의해 절단가능하다. 한 실시형태에서, 효소는 에스테라제 또는 펩티다제이다.

[0247] 한 실시형태에서, L^2 가 존재하며, $-C(=O)O-$ 와 함께 자기-희생 링커를 형성한다. 한 실시형태에서, L^2 는 효소활성을 위한 기질이며, 이에 의해 N10 위치로부터 R^{10} 을 방출시킨다.

[0248] 한 실시형태에서, L^1 은 효소 작용에 의해 절단가능하며, L^2 가 존재하고, 효소가 L^1 과 L^2 사이의 결합을 절단한다.

[0249] L^1 및 L^2 는 존재하는 경우, 하기로부터 선택된 결합에 의해 연결된다:

[0250] $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NHC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$, 및 $-NHC(=O)NH-$.

[0251] L^2 에 연결하는 L^1 의 아미노기는 아미노산의 N-말단이거나, 아미노산 측쇄, 예를 들면, 라이신 아미노산 측쇄의 아미노기로부터 유도될 수 있다.

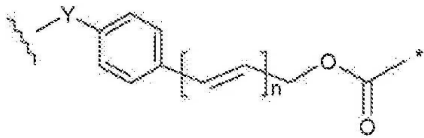
[0252] L^2 에 연결하는 L^1 의 카르복실기는 아미노산의 C-말단이거나, 아미노산 측쇄, 예를 들면, 글루탐산 아미노산 측쇄의 카르복실기로부터 유도될 수 있다.

[0253] L^2 에 연결하는 L^1 의 하이드록실기는 아미노산 측쇄, 예를 들면, 세린 아미노산 측쇄의 하이드록실기로부터 유도될 수 있다.

[0254] 용어 "아미노산 측쇄"은 (i) 본래 존재하는 아미노산, 예를 들면 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘, 아이소루신, 루신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 및 발린; (ii) 마이너 아미노산, 예를 들면 오르니틴 및 시트룰린; (iii) 본래 존재하는 아미노산의 불포화 아미노산, 베타-아미노산, 합성 유사체 및 유도체들; 및 (iv) 이들의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 이성질체 풍부한, 동위원소 표지된 (예를 들면, 2H , 3H ,

^{14}C , ^{15}N), 보호된 형태 및 라세믹 혼합물에서 발견되는 상기 기들을 포함한다.

[0255] 한 실시형태에서, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 및 L^2 는 함께 하기의 기를 형성한다:



[0256]

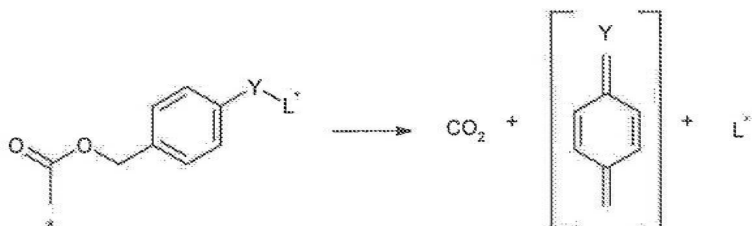
[0257] 상기 구조식에서, 별표는 약물에 대한 부착점 또는 세포독성제 위치를 나타내며, 물결선은 링커 L^1 에 대한 부착점을 나타내며, Y는 $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 이며, 및 n은 0 내지 3이다. 페닐렌 고리는 본 명세서에 설명된 1개, 2개 또는 3개의 치환체들에 의해 선택적으로 치환된다. 한 실시형태에서, 페닐렌기는 할로, NO_2 , R 또는 OR에 의해 선택적으로 치환된다.

[0258] 한 실시형태에서, Y는 NH이다.

[0259] 한 실시형태에서, n은 0 또는 1이다. 바람직하게는, n은 0이다.

[0260] Y가 NH이고, n이 0인 경우, 자기-희생 링커는 p-아미노벤질카르보닐 링커(PABC)로서 언급될 수 있다.

[0261] 자기-희생 링커는 원격 부위가 활성화될 때, 보호된 화합물을 방출시킬 것이며, 하기에 나타난 선을 따라 진행한다 (n=0인 경우):

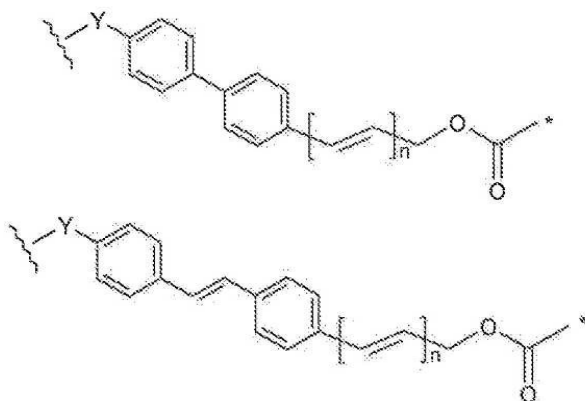


[0262]

[0263] 상기 구조식에서, L^* 은 링커의 남은 부위의 활성화 형태이다. 상기 기들은 보호된 화합물로부터 활성화 부위를 분리하는 잇점을 가진다. 위에 설명한 바와 같이, 페닐렌기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0264] 본 명세서에 설명된 한 실시형태에서, 기 L^* 은 본 명세서에 설명된 바와 같이 링커 L^1 이며, 이는 다이펩타이드기를 포함할 수 있다.

[0265] 다른 실시형태에서, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 및 L^2 는 하기로부터 선택되는 기를 함께 형성한다:

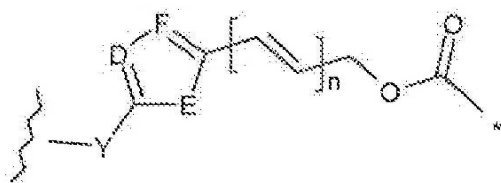


[0266]

[0267] 상기 구조식에서 별표, 물결선, Y 및 n은 상기 정의된 바와 같다. 각 페닐렌 고리는 본 명세서에 설명된 바와 같이, 1개, 2개 또는 3개의 치환체들에 의해 선택적으로 치환된다. 한 실시형태에서, Y 치환체를 갖는 페닐렌 고리는 선택적으로 치환되며, Y 치환체를 갖지 않는 페닐렌 고리는 치환되지 않는다. 한 실시형태에서, Y 치환

체를 갖는 페닐렌 고리는 치환되지 않으며, Y 치환체를 갖지 않는 페닐렌 고리는 선택적으로 치환된다.

[0268] 다른 실시형태에서, $-C(=O)O-$ 및 L^2 는 함께 하기로부터 선택된 기를 형성한다:



[0269]

[0270] 상기 구조식에서, 별표, 물결선, Y 및 n은 상기 정의된 바와 같으며, E는 O, S 또는 NR이며, D는 N, CH 또는 CR 이고, 및 F는 N, CH 또는 CR이다.

[0271] 한 실시형태에서, D는 N이다.

[0272] 한 실시형태에서, D는 CH이다.

[0273] 한 실시형태에서, E는 O 또는 S이다.

[0274] 한 실시형태에서, F는 CH이다.

[0275] 바람직한 실시형태에서, 링커는 카텝신에 불안정한 링커이다.

[0276] 한 실시형태에서, L^1 은 다이펩타이드를 포함한다. 다이펩타이드는 $-NH-X_1-X_2-CO-$ 를 나타내며, $-NH-$ 및 $-CO-$ 는 아미노산 기 X_1 및 X_2 의 N-말단 및 C-말단을 각각 나타낸다. 다이펩타이드내 아미노산은 천연 아미노산들의 조합일 수 있다. 링커가 카텝신에 불안정한 링커인 경우, 다이펩타이드는 카텝신-매개 절단을 위한 동작용위일 수 있다.

[0277] 추가로, 카르복실 또는 아미노 측쇄 작용기, 예를 들면 Glu 및 Lys를 각각 갖는 상기 아미노산 기에 대하여, CO 및 NH는 측쇄 작용기를 나타낼 수 있다.

[0278] 한 실시형태에서, 다이펩타이드내 기 $-X_1-X_2-$, $-NH-X_1-X_2-CO-$ 는 하기로부터 선택된다:

[0279] $-Phe-Lys-$, $-Val-Ala-$, $-Val-Lys-$, $-Ala-Lys-$, $-Val-Cit-$, $-Phe-Cit-$, $-Leu-Cit-$, $-Ile-Cit-$, $-Phe-Arg-$ 및 $-Trp-Cit-$, 여기에서 Cit는 시트룰린이다.

[0280] 바람직하게는, 다이펩타이드내 기 $-X_1-X_2-$, $-NH-X_1-X_2-CO-$ 는 하기로부터 선택된다:

[0281] $-Phe-Lys-$, $-Val-Ala-$, $-Val-Lys-$, $-Ala-Lys-$, 및 $-Val-Cit-$.

[0282] 가장 바람직하게는, 다이펩타이드내 기 $-X_1-X_2-$, $-NH-X_1-X_2-CO-$ 는 $-Phe-Lys-$ 또는 $-Val-Ala-$ 이다.

[0283] 다른 다이펩타이드 조합들도 사용될 수 있으며, Dubowchik *et al.*, *Bioconjugate Chemistry*, 2002, 13,855-869에 설명된 것들을 포함하며, 이는 전부 참조로 본원에 반영되어 있다.

[0284] 한 실시형태에서, 적당한 곳에서 아미노산 측쇄가 유도된다. 예를 들면, 아미노산 측쇄의 아미노기 또는 카르복실기가 유도될 수 있다.

[0285] 한 실시형태에서, 라이신과 같은 측쇄 아미노산의 아미노기 NH_2 는 NHR 및 NRR' 로 구성된 그룹에서 선택된 유도된 형태이다.

[0286] 한 실시형태에서, 아스파르트산과 같은 측쇄 아미노산의 카르복시기 $COOH$ 는 $COOR$, $CONH_2$, $CONHR$ 및 $CONRR'$ 로 구성된 그룹에서 선택되는 유도된 형태이다.

[0287] 한 실시형태에서, 아미노산 측쇄는 적당한 곳에서 화학적으로 보호된다. 측쇄 보호기는 기 R^L 와 관련되어 이하에 논의된 기일 수 있다. 보호된 아미노산 서열은 효소에 의해 절단가능하다. 예를 들면, Boc 측쇄-보호된 Lys 잔기를 포함하는 다이펩타이드 서열이 카텝신에 의해 절단가능하다고 인정된다.

[0288] 아미노산의 측쇄를 위한 보호기들은 당 분야에 잘 알려져 있으며, Novabiochem 카탈로그에 설명되어 있다. 추가

의 보호기 전략들은 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts에 정리되어 있다.

[0289] 가능한 측쇄 보호기들은 반응성 측쇄 작용기를 갖는 상기 아미노산들에 대하여 하기에 나타나 있다:

[0290] Arg: Z, Mtr, Tos;

[0291] Asn: Trt, Xan;

[0292] Asp: Bzl, t-Bu;

[0293] Cys: Acn, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, Trt;

[0294] Glu: Bzl, t-Bu;

[0295] Gln: Trt, Xan;

[0296] His: Boc, Dnp, Tos, Trt;

[0297] Lys: Boc, Z-Cl, Fmoc, Z, Alloc;

[0298] Ser: Bzl, TBDMS, TBDPS;

[0299] Thr: Bz;

[0300] Trp: Boc;

[0301] Tyr: Bzl, Z, Z-Br.

[0302] 한 실시형태에서, 측쇄 보호는 존재하는 곳에서, 캡핑기로서 또는 캡핑기의 일부로서 제공되는 기에 대하여 직교로 선택된다. 따라서, 측쇄 보호기의 제거는 캡핑기, 또는 캡핑기의 일부인 보호기 작용기를 제거하지 않는다.

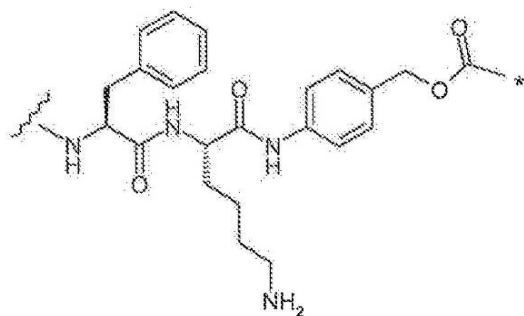
[0303] 본 발명의 다른 실시형태에서, 선택된 아미노산들은 반응성 측쇄 작용기를 갖지 않는 것들이다. 예를 들면, 아미노산은 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, 및 Val로부터 선택될 수 있다.

[0304] 한 실시형태에서, 다이캡타이드는 자기-희생 링커와 조합하여 사용된다. 자기-희생 링커는 $-X_2$ -에 연결될 수 있다.

[0305] 자기-희생 링커가 존재하는 경우, $-X_2$ -는 자기-희생 링커에 직접 연결된다. 바람직하게는, 기 $-X_2$ -CO-는 Y에 연결되며, 여기에서 Y는 NH이며, 이에 의해 기 $-X_2$ -CO-NH-를 형성한다.

[0306] $-NH-X_1$ -은 A에 직접 연결된다. A는 작용기 -CO-를 포함함으로써, $-X_1$ -과 아마이드를 형성할 수 있다.

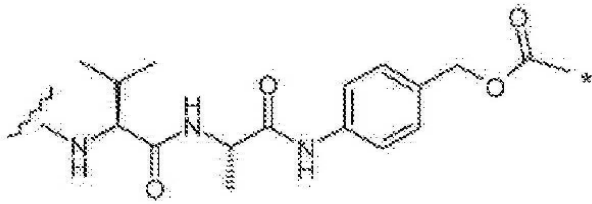
[0307] 한 실시형태에서, L^1 및 L^2 는 $-OC(=O)-$ 와 함께, 기 $NH-X_1-X_2-CO-PABC$ -를 포함한다. PABC 기는 세포독성제에 직접 연결된다. 바람직하게는, 자기-희생 링커 및 다이캡타이드는 함께 기 $-NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC$ -를 형성하며, 이는 하기에 도시되어 있다:



[0308]

[0309] 상기 구조식에서 별표는 선택된 세포독성 물질에 대한 부착점을 나타내며, 및 물결선은 링커 L^1 의 남은 부분에 대한 부착점 또는 A에 대한 부착점을 나타낸다. 바람직하게는, 물결선은 A에 대한 부착점을 나타낸다. Lys 아미노산의 측쇄는 예를 들면, 상기 설명한 바와 같이 Boc, Fmoc 또는 Alloc에 의해 보호될 수 있다.

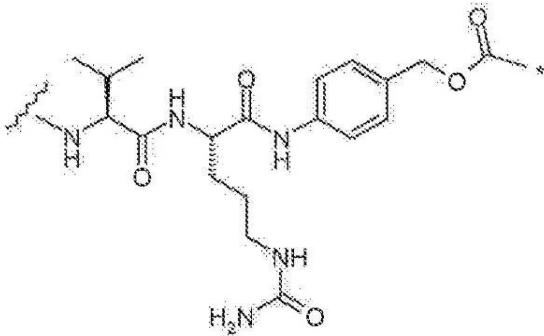
[0310] 선택적으로, 자기-희생 링커 및 다이펩타이드는 함께 기 -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-를 형성하며, 이는 하기에 도시되어 있다:



[0311]

[0312] 상기 구조식에서, 별표 및 물결선은 상기 정의된 바와 같다.

[0313] 선택적으로, 자기-희생 링커 및 다이펩타이드는 함께 기 -NH-Val-Cit-CO-NH-PABC-를 형성하며, 이는 하기에 도시되어 있다:



[0314]

[0315] 상기 구조식에서 별표 및 물결선은 상기 정의된 바와 같다.

[0316] 본 발명의 어떤 실시형태에서, 약물 물질이 탈보호 이민 결합을 함유한다면, 예를 들면 물질 B가 존재한다면, 링커가 자유 아미노산(H_2N -)기를 함유하지 않는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 링커가 구조 $-A-L^1-L^2-$ 를 가진다면, 이는 자유 아미노산을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 상기 우선권은 예를 들면, L^1 로서 링커가 다이펩타이드를 함유할 때 특히 관련되어 있으며; 이 실시형태에서, 2개의 아미노산들 중 하나는 라이신으로부터 선택되지 않는 것이 바람직하다.

[0317] 이론에 구애받지 않으면서, 약물 물질내 탈보호 이민 결합과 링커내 자유 아미노산의 조합은 약물-링커 물질의 다이머화를 일으킬 수 있어서, 상기 약물-링커 물질이 항체에 대한 접합을 방해할 수 있다. 강산 (예를 들면, TFA)이 자유 아미노산을 탈보호하는데 사용된 경우와 같이, 자유 아미노기가 암모늄 이온(H_3N^+)으로서 존재하는 경우에, 상기 기들의 교차결합 반응이 촉진될 수 있다.

[0318] 한 실시형태에서, A는 공유결합이다. 따라서, L^1 및 세포결합제가 직접 연결된다. 예를 들면, L^1 이 인접한 아미노산 서열을 포함하는 경우, 서열의 N-말단은 세포결합제에 직접 연결될 수 있다.

[0319] 따라서, A가 공유결합인 경우, 세포결합제와 L^1 사이의 연결은 하기로부터 선택될 수 있다:

[0320] $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NHC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-C(=O)NHC(=O)-$, $-S-$, $-S-S-$, $-CH_2C(=O)-$, 및 $=N-NH-$.

[0321] SEZ6 조절물질에 연결하는 L^1 의 아미노기는 아미노산의 N-말단일 수 있거나, 아미노산 측쇄, 예를 들면 라이신 아미노산 측쇄의 아미노기로부터 유도될 수 있다.

[0322] 조절물질에 연결하는 L^1 의 카르복실기는 아미노산의 C-말단일 수 있거나, 아미노산 측쇄, 예를 들면 글루탐산 아미노산 측쇄의 카르복실기로부터 유도될 수 있다.

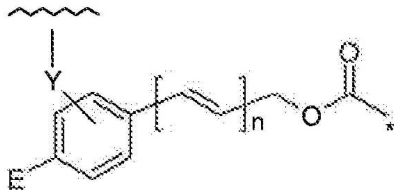
[0323] 세포결합제에 연결하는 L^1 의 하이드록실기는 아미노산 측쇄, 예를 들면 세린 아미노산 측쇄의 하이드록실기로부터

터 유도될 수 있다.

[0324] 조절물질 제제에 연결하는 L^1 의 티올기는 아미노산 측쇄, 예를 들면, 세린 아미노산 측쇄의 티올기로부터 유도될 수 있다.

[0325] L^1 의 아미노기, 카르복실기, 하이드록실기 및 티올기와 관련된 상기 코멘트들은 세포결합제에도 적용된다.

[0326] 한 실시형태에서, L^2 는 $-OC(=O)-$ 와 함께 하기를 나타낸다:

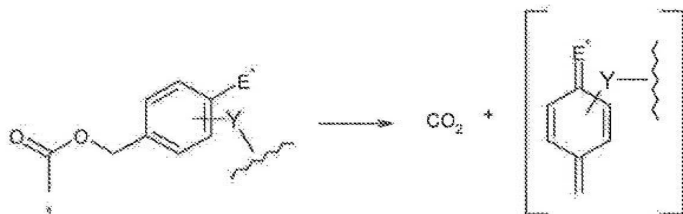


[0327]

[0328] 상기 구조식에서, 별표는 N10 위치에 대한 부착점을 나타내며, 물결선은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고, n은 0 내지 3이며, Y는 공유결합 또는 작용기이며, 및 E는 예를 들면 효소활성 또는 빛에 의해 활성화가능하여, 자기-희생 구성단위를 생성할 수 있는 기이다. 페닐렌 고리는 본 명세서에 설명된 바와 같이, 1개, 2개 또는 3개의 치환체들에 의해 선택적으로 추가 치환된다. 한 실시형태에서, 페닐렌기는 할로, NO_2 , R 또는 OR에 의해 선택적으로 추가 치환된다. 바람직하게는, n은 0 또는 1, 가장 바람직하게는 0이다.

[0329] E는 예를 들면, 빛 또는 효소활성에 의해 기가 활성화되기 쉽도록 선택된다. E는 $-NO_2$ 또는 글루코론산일 수 있다. 전자는 나이트로리덕타제의 작용에 민감할 수 있으며, 후자는 β -글루코로니다제의 작용에 민감할 수 있다.

[0330] 본 실시형태에서, 자기-희생 링커는 E가 활성화될 때 보호 화합물을 방출시킬 것이며, 하기 도시된 선을 따라 진행한다 (n=0인 경우):



[0331]

[0332] 상기 구조식에서, 별표는 N10 위치에 대한 부착점을 나타내며, E^* 는 E의 활성화 형태이며, 및 Y는 상기 설명된 바와 같다. 상기 기들은 보호된 화합물로부터 활성화 부위를 분리시킨다는 잇점을 가진다. 상기 설명된 바와 같이, 페닐렌기는 선택적으로 추가 치환될 수 있다.

[0333] 기 Y는 L^1 에 공유결합될 수 있다.

[0334] 기 Y는 하기로부터 선택되는 작용기일 수 있다:

[0335] $-C(=O)-$, $-NH-$, $-O-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NHC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-C(=O)NHC(=O)-$, 및 $-S-$.

[0336] L^1 이 다이펩타이드인 경우, Y는 $-NH-$ 또는 $-C(=O)-$ 이며, 이에 의해 L^1 및 Y 사이의 아마이드 결합을 형성하는 것이 바람직하다. 본 실시형태에서, 다이펩타이드 서열은 효소활성을 위한 기질이 될 필요가 없다.

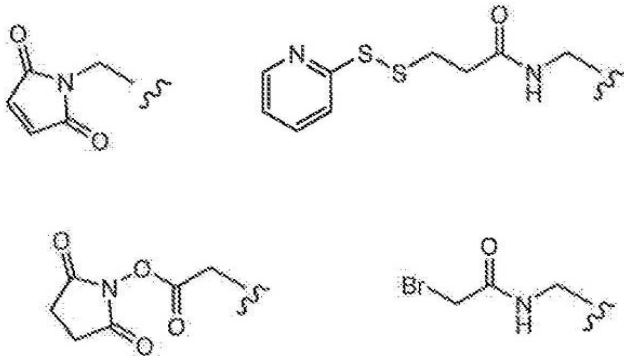
[0337] 다른 실시형태에서, A는 스페이서 기이다. 따라서, L^1 및 세포결합제는 간접연결된다.

[0338] L^1 및 A는 하기로부터 선택되는 결합에 의해 연결될 수 있다:

[0339] $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NHC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$, 및 $-NHC(=O)NH-$.

[0340] 바람직하게는, 링커는 조절물질 상의 친핵성 작용기와 반응하기 위한 친전자성 작용기를 함유한다. 항체 상의

친핵성 기는 (i) N-말단 아민기, (ii) 측쇄 아민기, 예를 들면 라이신, (iii) 측쇄 티올기, 예를 들면 시스테인, 및 (iv) 당 하이드록실 또는 아미노기를 포함하며, 이 경우 항체는 글라이코실화되며, 여기에 제한되지 않는다. 아민, 티올, 및 하이드록실기는 친핵성이며, (i) 말레이미드기, (ii) 활성화 다이설파이드, (iii) 활성 에스테르, 예를 들면 NHS(N-하이드록시숙신이미드) 에스테르, HOBt (N-하이드록시벤조트라이아졸) 에스테르, 할로포르메이트 및 산 할로겐화물; (iv) 알킬 및 벤질 할로겐화물, 예를 들면 할로아세트아미드; 및 (v) 알데하이드, 케톤, 카르복실 및 하기 예시된 것들 중 일부를 포함하는 링커 물질들 및 링커 체제들 상의 친전자성기와 공유결합을 형성하기 위해 반응할 수 있다:

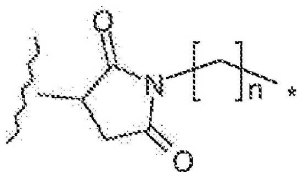


[0341]

[0342] 특정 항체들은 환원성 쇠간 다이설파이드, 즉 시스테인 브릿지를 가진다. 항체들은 DTT(다이티오프레이톨)와 같은 환원제에 의해 치료함으로써 링커 체제와 접합을 위해 반응성이 될 수 있다. 따라서, 각 시스테인 브릿지는 이론적으로 2개의 반응성 티올 친핵체들을 형성할 것이다. 추가의 친핵성 기들은 라이신을 2-이미노티올란(트라우트 제제(Traut's reagent))과 반응시켜 항체에 도입될 수 있으며, 그 결과 아민을 티올로 전환시킬 수 있다. 반응성 티올기는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 시스테인 잔기들을 도입함으로써 (예를 들면, 1개 이상의 비-천연 시스테인 아미노산 잔기들을 포함하는 돌연변이 항체들을 제조함으로써), 항체 (또는 그의 단편)로 도입될 수 있다. 미국특허 제7521541호는 반응성 시스테인 아미노산의 도입에 의해 항체들을 조작하는 것을 교시하고 있다.

[0343] 어떤 실시형태에서, 링커는 항체 상에 존재하는 친전자성 기와 반응성인 반응성 친핵성 기를 가진다. 항체 상의 사용가능한 친전자성 기들은 알데하이드 및 케톤 카르보닐기를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 링커의 친핵성 기의 헤테로원자는 항체 상의 친전자성 기와 반응할 수 있으며, 항체 단위에 대하여 공유결합을 형성할 수 있다. 링커 상의 사용가능한 친핵성 기들은 히드라지드, 옥심, 아미노, 하이드록실, 하이드라진, 티오세미카르바존, 하이드라진 카르복실레이트 및 아릴하이드라지드를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 항체 상의 친전자성 기는 링커에 대하여 부착을 위한 편리한 부위를 제공한다.

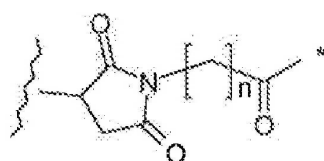
[0344] 한 실시형태에서, 기 A는 하기이다:



[0345]

[0346] 상기 구조식에서 별표는 L¹에 대한 부착점을 나타내고, 물결선은 세포결합체에 대한 부착점을 나타내며, n은 0 내지 6이다. 한 실시형태에서, n은 5이다.

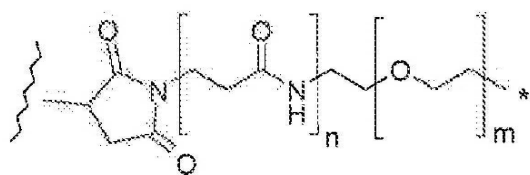
[0347] 한 실시형태에서, 기 A는 하기이다:



[0348]

[0349] 상기 구조식에서, 별표는 L¹에 대한 부착점을 나타내고, 물결선은 세포결합제에 대한 부착점을 나타내며, n은 0 내지 6이다. 한 실시형태에서, n은 5이다.

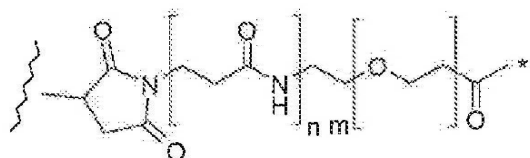
[0350] 한 실시형태에서, 기 A는 하기이다:



[0351]

[0352] 상기 구조식에서, 별표는 L¹에 대한 부착점을 나타내며, 물결선은 세포결합제에 대한 부착점을 나타내고, n은 0 또는 1이며, m은 0 내지 30이다. 바람직한 실시형태에서, n은 1이며, m은 0 내지 10, 1 내지 8, 바람직하게는 4 내지 8, 및 가장 바람직하게는 4 또는 8이다. 다른 실시형태에서, m은 10 내지 30, 및 바람직하게는 20 내지 30이다. 선택적으로, m은 0 내지 50이다. 본 실시형태에서, m은 바람직하게는 10 내지 40이며, n은 1이다.

[0353] 한 실시형태에서, 기 A는 하기이다:

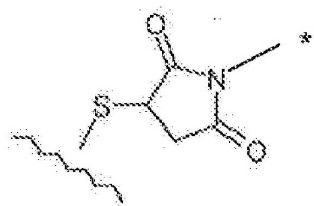


[0354]

[0355] 상기 구조식에서, 별표는 L¹에 대한 부착점을 나타내며, 물결선은 세포결합제에 대한 부착점을 나타내고, n은 0 또는 1이며, m은 0 내지 30이다. 바람직한 실시형태에서, n은 1이며, m은 0 내지 10, 1 내지 8, 바람직하게는 4 내지 8, 및 가장 바람직하게는 4 또는 8이다. 다른 실시형태에서, m은 10 내지 30, 및 바람직하게는 20 내지 30이다. 선택적으로, m은 0 내지 50이다. 본 실시형태에서, m은 바람직하게는 10 내지 40이며, n은 1이다.

[0356] 한 실시형태에서, 세포결합제와 A 사이의 연결은 세포결합제의 티올 잔기 및 A의 말레이미드기를 통해 이루어진다.

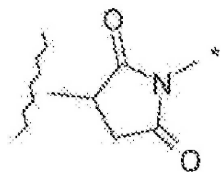
[0357] 한 실시형태에서, 세포결합제와 A 사이의 연결은 하기이다:



[0358]

[0359] 상기 구조식에서, 별표는 A의 남은 부분에 대한 부착점을 나타내며, 물결선은 세포결합제의 남은 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 본 실시형태에서, S 원자는 일반적으로 조절물질로부터 유도된다.

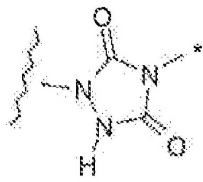
[0360] 상기 각 실시형태에서, 대체가능한 작용기는 하기 도시된 말레이미드-유도된 기 대신에 사용될 수 있다:



[0361]

[0362] 상기 구조식에서, 물결선은 예전과 같이 세포결합제에 대한 부착점을 나타내며, 별점은 A 기의 남은 부분에 대한 결합을 나타낸다.

[0363] 한 실시형태에서, 말레이미드-유도된 기는 하기 기로 대체된다:



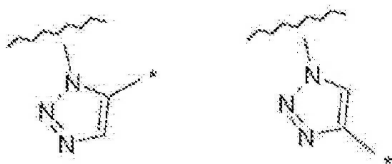
[0364]

[0365] 상기 구조식에서, 물결선은 세포결합제에 대한 부착점을 나타내며, 별점은 A 기의 남은 부분에 대한 결합을 나타낸다.

[0366] 한 실시형태에서, 말레이미드-유도된 기는 선택적으로 세포결합제와 함께, 하기로부터 선택되는 기로 대체된다:

[0367] $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NHC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH$, $-C(=O)NHC(=O)-$, $-S-$, $-S-S-$, $-CH_2C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$, $=N-NH-$ 및 $-NH-N=$.

[0368] 한 실시형태에서, 말레이미드-유도된 기는 선택적으로 세포결합제와 함께, 하기 기들로부터 선택되는 기로 대체된다:



[0369]

[0370] 상기 구조식에서, 물결선은 세포결합제에 대한 부착점 또는 A 기의 남은 부분에 대한 결합을 나타내며, 별표는 세포결합제에 대한 부착점 또는 A 기의 남은 부분에 대한 결합 중 다른 하나를 나타낸다.

[0371] 선택된 조절물질에 대하여 L¹을 연결하는데 적당한 다른 기들은 WO 2005/082023에 설명되어 있다.

[0372] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들은 약물 링커 단위들을 포함하는 생체적합성 폴리머들과 결합될 수 있다. 이 점에서 상기 종류의 적합한 폴리머는 Fleximer[®] 폴리머(Mersana Therapeutics)를 포함한다. 상기 폴리머들은 전해진 바에 따르면 생분해성이며, 잘 관용되어 있고, 임상적으로 입증되어 있다. 게다가, 상기 폴리머들은 약동학 조절, 약물방출의 국소화 및 개선된 생체분포를 위한 여러 제작용 링커 기술 및 화학과 호환된다.

[0373] 선택된 조절물질들은 직접 키투게이트된 방사성동위원소일 수 있거나, 방사성금속 이온들을 접합하기 위해 사용가능한 거대고리 킬레이터들을 포함할 수 있다 (본 명세서에 설명된 바와 같음). 특정 실시형태에서, 거대고리 킬레이터는 링커 분자를 통해 항체에 부착될 수 있는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(DOTA)이다. 상기 링커 분자들은 당 분야에 통상적으로 알려져 있으며, Denardo et al., 1998, Clin Cancer Res. 4:2483; Peterson et al., 1999, Bioconjug. Chem. 10:553; 그리고 Zimmerman et al., 1999, Nucl. Med. Biol. 26:943에 설명되어 있다.

[0374] 보다 일반적으로, 조절물질들에 치료물질들 또는 세포독성제를 접합하기 위한 기술들은 잘 알려져 있다. 위에 설명된 바와 같이, 물질들은 알데하이드/쉬프 결합, 실피드릴 결합, 산-분해성 결합, 시스-아코니틸 결합, 하이드라존 결합, 효소분해성 결합을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는 당 분야에 공지되어 있는 방법에 의해 조절물질들에 접합될 수 있다 (일반적으로 Garnett, 2002, Adv Drug Deliv Rev 53:171 참조). 또한, 예를 들면, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), 및 Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119

를 참조한다. 바람직한 실시형태에서, 치료물질 또는 세포독성제에 컨쥬게이트된 SEZ6 조절물질은 세포표면과 회합된 SEZ6 분자에 결합할 때 세포에 의해 내재화될 수 있어서, 치료용 적재물을 전달할 수 있다.

[0375] C. 생체적합성 변형물질

[0376] 선택된 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들은 조절물질 특성들을 원하는대로 조정, 변경, 개선 또는 조정하는데 사용될 수 있는 생체적합성 변형물질과 접합 또는 회합될 수 있다. 예를 들면, 생체내 반감기가 증가된 항체 또는 융합 작제물들은 상업용으로 입수가 가능한 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 또는 유사한 생체적합성 폴리머들과 같은 비교적 고분자량 폴리머 분자들을 부착시킴으로써 생성될 수 있다. 당 분야에 기술을 가진 자들은 항체에 특정 특성들을 부여하기 위해 선택될 수 있는 분자 구성들 및 많은 다른 분자량으로 PEG가 얻어질 수 있음을 알 것이다 (예를 들면, 반감기가 맞춰질 수 있음). PEG는 상기 항체들 또는 항체 단편들의 N-말단 또는 C-말단에 PEG를 부위-특이적 접합을 통해, 또는 라이신 잔기들 상에 존재하는 엡실론-아미노기들을 통해 다기능 링커와 함께 또는 없이 조절물질들 또는 항체 단편들 또는 유도체들에 부착될 수 있다. 생물학적 활성이 최소한으로 손실된 선형 또는 가지형 폴리머 유도가 사용될 수 있다. 접합 정도는 항체 분자들에 대한 PEG 분자들의 최적 접합을 보장하도록 SDS-PAGE 및 질량 분석법에 의해 밀접하게 모니터링될 수 있다. 비반응 PEG는 예를 들면, 크기 배제 또는 이온-교환 크로마토그래피에 의해 항체-PEG 컨쥬게이트들로부터 분리될 수 있다. 유사한 방법에서, 개시된 조절물질들은 생체내에서 보다 안정한 항체 또는 항체 단편을 제조하기 위해, 또는 생체내에서 더 긴 반감기를 가지기 위해 알부민에 접합될 수 있다. 이 기술들은 당 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들면 국제공보 WO 93/15199, WO 93/15200, 및 WO 01/77137; 그리고 유럽특허 제0 413, 622호를 참조한다. 다른 생체적합성 컨쥬게이트들은 당업자에게 분명하며, 본 명세서의 기술들에 따라 쉽게 확인될 수 있다.

[0377] D. 진단제 또는 검출제

[0378] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들, 또는 단편들 또는 이들의 유도체들은 예를 들어, 생물학적 분자 (예를 들면, 펩타이드 또는 뉴클레오타이드), 소분자, 형광단 또는 방사성 동위원소일 수 있는 진단제 또는 검출제, 마커 또는 리포터에 컨쥬게이트된다. 표시된 조절물질들은 개시된 조절물질들 (즉, 치료진단제)을 포함하는 특정 치료법의 효능을 측정하기 위해, 또는 항후의 치료과정을 측정하기 위해, 임상실험과정의 일부로서 또는 이상증식 질병의 발병 또는 진행을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 상기 마커들 또는 리포터들은 선택된 조절물질을 정제하고, 조절물질 분석 (예를 들면, 에피토프 결합 또는 항체 빈화(binming)), TIC 또는 임상전 과정들 또는 독성 연구들에서 분리 또는 격리시키는데 사용될 수도 있다.

[0379] 상기 진단 분석 및/또는 검출은 예를 들면 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함하는 여러 효소들을 포함 (여기에 제한되지 않음)하는 검출가능한 물질들; 보결원자단, 예를 들면 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴 (여기에 제한되지 않음); 형광물질, 예를 들면 엡발리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오시아아네이트, 로다민, 다이클로로트라이아지닐아민 플루오레세인, 덴실 클로라이드 또는 파이크에리트린 (여기에 제한되지 않음); 발광물질들, 예를 들면 루미놀 (여기에 제한되지 않음); 생체발광물질들, 예를 들면, 루시페라제, 루시페린, 및 에쿼린 (여기에 제한되지 않음); 방사성 물질들, 예를 들면 요오드(^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , ^{121}I), 탄소(^{14}C), 황(^{35}S), 트리튬(^3H), 인듐(^{115}In , ^{113}In , ^{112}In , ^{111}In), 및 테크네튬(^{99}Tc), 티타늄(^{201}Ti), 갈륨(^{68}Ga , ^{67}Ga), 팔라듐(^{103}Pd), 몰리브덴(^{99}Mo), 크세논(^{133}Xe), 불소(^{18}F), ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{68}Ge , ^{57}Co , ^{65}Zn , ^{85}Sr , ^{32}P , ^{153}Gd , ^{169}Yb , ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{75}Se , ^{113}Sn , 및 ^{117}Sn (여기에 제한되지 않음); 다양한 양전자 방출 단층촬영을 사용한 양전자 방출검속들, 비방사성 상자성 금속 이온들 및 방사성표시되거나 특정 방사성동위원소들에 컨쥬게이트된 분자들을 포함하는 검출가능한 물질들에 조절물질을 결합시킴으로써 수행될 수 있다. 상기 실시형태에서, 적당한 검출방법론이 당 분야에 잘 알려져 있으며, 수많은 상업적 공급원들로부터 쉽게 사용될 수 있다.

[0380] 위에 나타난 바와 같이, 다른 실시형태에서, 조절물질들 또는 이들의 단편들은 면역조직화학, 바이오-층 간섭측정법, 표면 플라즈몬 공명, 유동 세포분석법, 경쟁적 ELISA, FAC 등과 같은 정제법 또는 진단법 또는 분석과정들을 용이하게 하기 위해, 펩타이드 또는 형광단과 같은, 마커 서열 또는 화합물들에 융합 또는 접합될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 마커는 다른 것들 중에서 pQE 벡터에 의해 제공된 것과 같은 his-태그(Qiagen)를 포함하며, 이들 중 많은 것들이 상업용으로 입수가 가능하다. 정제에 사용가능한 다른 펩타이드 태그들은 혈구응집소 "HA" 태그를 포함하며, 여기에 제한되지 않으며, 이는 인플루엔자 혈구응집소 단백질(Wilson et al., 1984, Cell 37:767) 및 "플래그" 태그(미국특허 제4,703,004호)로부터 유도된 에피토프에 대응한다.

[0381] E. 치료 물질들

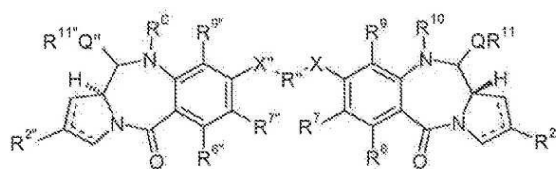
[0382] 앞서 언급한 바와 같이, 조절물질들 또는 단편들 또는 이들의 유도체들은 또한, 세포독성제, 세포정지제, 항신 생혈관계, 용적축소제, 화학요법제, 방사선 치료 및 방사선치료제, 표적 항암제, BRM, 치료용 항체, 암 백신, 사이토카인, 호르몬 치료법, 방사선 치료법 및 항-전이제 및 면역치료제들을 포함하는 (여기에 제한되지 않음) 항-증식 또는 항-암제와 같은 "치료물질" 또는 "약물"에 접합, 연결, 또는 융합되거나, 그렇지 않으면 회합될 수도 있다.

[0383] 바람직한 예시적인 항암제들은 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 브롬화 에티듐, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜키신, 독소루비신, 다우노루비신, 다이하이드록시 안트라 신, 메타타시노이드들, 예를 들면 DM-1 및 DM-4 (Immunogen, Inc.), 디온, 미톡산트론, 미스라마이신, 악티노마 이신 D, 1-디하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 퓨로 마이신, 에피루비신, 및 사이클로포스파미드 및 이들의 유사체 또는 동족체들을 포함한다. 추가의 호환성 세포 독소들은 돌라스타틴 및 아우리스타틴(모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 및 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF) 포 함)(Seattle Genetics, Inc.), 아마니틴, 예를 들면 α -아마니틴, β -아마니틴, γ -아마니틴 또는 ϵ -아마니틴 (Heidelberg Pharma AG), DNA 작은틈(minor groove) 결합제, 예를 들면 듀오카르마이신 유도체들(Syntarga, B.V.) 및 변경된 피롤로벤조다이아제핀 다이머(Spirogen, Ltd.), 스플라이싱 억제제, 예를 들면 메야마이신 유 사체 또는 유도체들 (예를 들면, FR901464, 미국특허 제7,825,267호에 개시됨), 관형 결합제, 예를 들면 에포틸 론 유사체들 및 파클리탁셀 및 DNA 상해제, 예를 들면 칼리케마이신 및 에스페라마이신들을 포함한다. 더욱이, 특정 실시형태에서 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 세포독성 T-세포들을 모집하기 위해 항-CD3 결합 분자들과 회 합될 수 있으며, 이들을 종양개시세포들을 표적으로 삼는다 (BiTE technology; 예를 들면, Fuhrmann, S. et. al. *Annual Meeting of AACR* Abstract No. 5625 (2010)를 참조하며, 이는 전부 참조로 본원에 반영되어 있다).

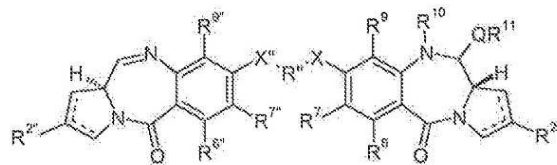
[0384] 여전히 또다른 적합한 항암제들은 대사길항제들 (예를 들면, 메토타렉세이트, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 디카르바진), 알킬화제 (예를 들면, 메클로레타민, 티오에프, 클로람부실, 멜팔란, 카뮈스틴 (BCNU) 및 로뮈스틴(CCNU), 부설판, 다이브로모만니톨, 스트렙토조토신, 및 시스다이클로로다이아민 플레티늄(II)(DDP) 시스플라틴), 안트라사이클린들(예를 들면, 다우노루비신(예전에는 다우노마이신) 및 독소루 비신), 항생제들 (예를 들면, 닥티노마이신(예전에는 악티노마이신), 블레오마이신, 및 안트라마이신(AMC)), 및 유사분열 방지제(예를 들면, 빈크리스틴 및 빈블라스틴)를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 치료 물질들의 보다 광범위한 목록은 PCT 공보 WO 03/075957 및 미국 특허 제2009/0155255호에서 발견될 수 있으며, 이들 각각 은 전부 참조로 본원에 반영되어 있다.

[0385] 위에 설명된 바와 같이, 본 발명의 선택된 실시형태들은 세포독성제로서 피롤로벤조다이아제핀(PBD)을 포함하는 항-SEZ6 항체 약물 컨주게이트들과 같은 컨주게이트된 SEZ6 조절물질들에 관한 것이다. PBD가 작은 틈에 DNA를 공유결합시키고, 핵산합성을 저해함으로써, 항암활성을 나타내는 알킬화제들임을 이해할 수 있을 것이다. 이 점 에서 PBD는 최소의 골수 쇠약을 나타내면서 강력한 항암 특성들을 가지는 것으로 보여져 왔다. 본 발명에 적합 한 PBD는 여러 종류의 링커들 중 하나 (예를 들면, 자유 설프하이드릴을 갖는 말레이미도 부분을 포함하는 펩티 딴 링커)를 사용하여 SEZ6 조절물질에 연결될 수 있으며, 특정 실시형태에서, 다이머 형태로 있다 (즉, PBD 다 이머). 본 발명의 조절물질들에 접합될 수 있는 적합한 PBD (및 임의 링커들)는 예를 들면, 미국특허 제 6,362,331호, 제7,049,311호, 제7,189,710호, 제7,429,658호, 제7,407,951호, 제7,741,319호, 제7,557,099호, 제8,034,808호, 제8,163,736호, 미국특허 2011/0256157 그리고 PCT 출원 WO2011/130613, WO2011/128650 및 WO2011/130616에 설명되어 있으며, 이들 각각은 참조로 본원에 반영되어 있다. 따라서, 특히 바람직한 실시형태 에서, 조절물질은 1개 이상의 PBD 다이머들과 복합된 또는 회합된 항 SEZ6 항체 (즉, SEZ6-PBD ADC)를 포함할 것이다.

[0386] 특히 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들에 접합될 수 있는 적합한 PBD는 미국특허 2011/0256157에 설명되어 있다. 본 명세서에서, 2개의 PBD 물질들을 포함하는 다이머인 PBD 다이머들이 바람직할 수 있다. 따라 서, 본 발명의 바람직한 컨주게이트들은 하기 구조식 (AB) 또는 (AC)를 갖는 것이다:



AB



AC

[0387]

[0388] 상기 구조식에서:

[0389] 점선은 C1과 C2 또는 C2와 C3 사이에 이중결합이 임의로 존재함을 보여주며;

[0390] R^2 는 H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R 및 COR로부터 독립적으로 선택되며, 및 선택적으로 할로 또는 다이할로로부터 추가 선택되며;

[0391] 여기에서 R^D는 R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, 및 할로로부터 독립적으로 선택되며;

[0392] R⁶ 및 R⁹는 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되며;

[0393] R⁷은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되며;

[0394] R¹⁰은 상기 설명된 바와 같은, 조절물질 또는 단편 또는 이들의 유도체에 연결된 링커이며;

[0395] Q는 O, S 및 NH로부터 독립적으로 선택되며;

[0396] R¹¹은 H, 또는 R이거나, Q가 O인 경우 O, SO₃M이며, 여기에서 M은 금속 양이온이며;

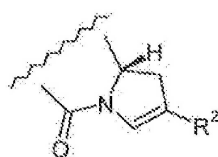
[0397] R 및 R'은 선택적으로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴 및 C₅₋₂₀ 아릴기로부터 선택되며, 및 선택적으로 NRR', R 및 R'과 관련하여, 질소원자와 함께, 이들이 부착되어, 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-환 헤테로사이클릭 고리를 형성한다; 및

[0398] R², R⁶, R⁷, R⁹, X, Q 및 R¹¹은 각각 R², R⁶, R⁷, R⁹, X, Q 및 R¹¹에 따라 정의된 바와 같으며, R^C는 캡핑기이다.

[0399] 이중결합

[0400] 한 실시형태에서, C1과 C2 사이, 및 C2와 C3 사이에는 이중결합이 존재하지 않는다.

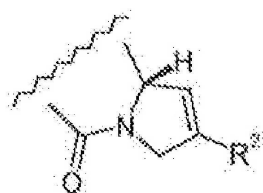
[0401] 한 실시형태에서, 점선은 하기에 나타난 바와 같이, C2와 C3 사이에 이중결합이 임의로 존재함을 보여준다:



[0402]

[0403] 한 실시형태에서, 상기 R²가 C₅₋₂₀ 아릴 또는 C₁₋₁₂ 알킬일 때 C2와 C3 사이에 이중결합이 존재한다.

[0404] 한 실시형태에서, 점선은 하기에 도시된 바와 같이, C1과 C2 사이에 이중결합이 임의로 존재함을 보여준다:



[0405]

[0406] 한 실시형태에서, R^2 가 C_{5-20} 아릴 또는 C_{1-12} 알킬일 때 C1과 C2 사이에 이중결합이 존재한다.

[0407] 한 실시형태에서, R^2 는 H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R 및 COR로부터 독립적으로 선택되며, 및 할로 또는 다이할로로부터 선택적으로 추가 선택된다.

[0408] 한 실시형태에서, R^2 는 H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R 및 COR로부터 독립적으로 선택된다.

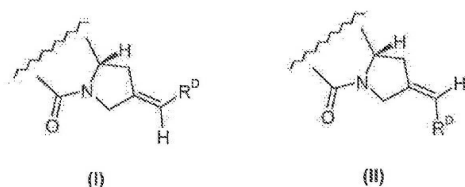
[0409] 한 실시형태에서, R^2 는 H, =O, =CH₂, R, =CH-R^D, 및 =C(R^D)₂로부터 독립적으로 선택된다.

[0410] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 H이다.

[0411] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 =O이다.

[0412] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 =CH₂이다.

[0413] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 =CH-R^D이다. PBD 화합물 내에서, 기 =CH-R^D는 하기 도시된 구성을 가질 수 있다:



[0414]

[0415] 한 실시형태에서, 입체구조는 입체구조 (I)이다.

[0416] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 =C(R^D)₂이다.

[0417] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 =CF₂이다.

[0418] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 R이다.

[0419] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{5-20} 아릴이다.

[0420] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-12} 알킬이다.

[0421] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{5-20} 아릴이다.

[0422] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{5-7} 아릴이다.

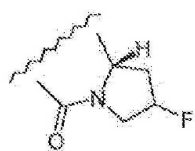
[0423] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{8-10} 아릴이다.

- [0424] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0425] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 나프틸이다.
- [0426] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 피리딜이다.
- [0427] 한 실시형태에서, R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 퀴놀리닐 또는 아이소퀴놀리닐이다.
- [0428] 한 실시형태에서, R^2 는 1개 내지 3개의 치환기들을 함유하며, 1개 및 2개가 보다 바람직하며, 단일치환된 기들이 가장 바람직하다. 치환체들은 어떤 위치에나 있을 수 있다.
- [0429] R^2 가 C_{5-7} 아릴기인 경우, 화합물의 나머지에 대한 결합과 인접하지 않는 고리 원자 상에서 단일 치환체가 바람직하게 존재하며, 즉 화합물의 나머지에 대한 결합에 대하여 β 또는 γ 인 것이 바람직하다. 그러므로, C_{5-7} 아릴기가 페닐인 경우, 치환체는 메타- 또는 파라-위치에 있는 것이 바람직하며, 파라-위치에 있는 것이 보다 바람직하다.
- [0430] 한 실시형태에서, R^2 는 하기로부터 선택된다:

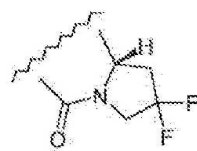


- [0431]
- [0432] 상기 구조식에서, 별점은 부착점을 나타낸다.
- [0433] R^2 가 C_{8-10} 아릴기, 예를 들면 퀴놀리닐 또는 아이소퀴놀리닐인 경우, 퀴놀린 또는 아이소퀴놀린 고리들의 어느 위치에서나 다수의 치환체들을 함유할 수 있다. 어떤 실시형태에서, 1개, 2개 또는 3개의 치환체들을 함유하며, 이들은 근위 및 원위 고리들을 또는 둘 다 (1개 이상의 치환체인 경우)에 존재할 수 있다.
- [0434] 한 실시형태에서, R^2 가 선택적으로 치환되는 경우, 치환체들은 하기 치환 섹션에 제공된 상기 치환체들로부터 선택된다.
- [0435] R 이 선택적으로 치환되는 경우, 치환체들은 하기로부터 바람직하게 선택된다:
- [0436] 할로, 하이드록실, 에테르, 포르밀, 아실, 카르복시, 에스테르, 아실옥시, 아미노, 아미도, 아실아미도, 아미노 카르보닐옥시, 우레이도, 나이트로, 사이아노 및 티오에테르.
- [0437] 한 실시형태에서, R 또는 R^2 가 선택적으로 치환되는 경우, 치환체들은 R , OR , SR , NRR' , NO_2 , 할로, CO_2R , COR , $CONH_2$, $CONHR$, 및 $CONRR'$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0438] R^2 가 C_{1-12} 알킬인 경우, 임의 치환체는 C_{3-20} 헤테로사이클릴 및 C_{5-20} 아릴기들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0439] R^2 가 C_{3-20} 헤테로사이클릴인 경우, 임의 치환체는 C_{1-12} 알킬 및 C_{5-20} 아릴기들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0440] R^2 가 C_{5-20} 아릴기인 경우, 임의 치환체는 C_{3-20} 헤테로사이클릴 및 C_{1-12} 알킬기들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0441] 용어 "알킬"은 하위분류 알케닐 및 알키닐 뿐만 아니라 시클로알킬을 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, R^2 가 선택적으로 치환된 C_{1-12} 알킬인 경우, 알킬기는 1개 이상의 탄소-탄소 2중 또는 3중 결합들을 선택적으로 함유하여, 이는 접합된 시스템의 일부를 형성할 수 있다고 이해된다. 한 실시형태에서, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬기들은 1개 이상의 탄소-탄소 2중 또는 3중 결합을 함유하며, 이 결합은 $C1$ 과 $C2$ 사이, 또는 $C2$ 와 $C3$ 사이에 존재하는 2중 결합과 접합된다. 한 실시형태에서, C_{1-12} 알킬기는 포화 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐 및 C_{3-12} 시클로알킬로부터 선택되는 기이다.

- [0442] R^2 상의 치환체가 할로라면, 바람직하게는 F 또는 Cl, 보다 바람직하게는 Cl이다.
- [0443] R^2 상의 치환체가 에테르라면, 어떤 실시형태에서는 알콕시기, 예를 들면 C_{1-7} 알콕시기 (예를 들면, 메톡시, 에톡시)일 수 있거나, 어떤 실시형태에서는 C_{5-7} 아릴옥시기 (예를 들면, 페녹시, 피리딜옥시, 퓨라닐옥시)일 수 있다.
- [0444] R^2 상의 치환체가 C_{1-7} 알킬이라면, 바람직하게 C_{1-4} 알킬기 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸)일 수 있다.
- [0445] R^2 상의 치환체가 C_{3-7} 헤테로사이클릴이라면, 어떤 실시형태에서, 헤테로사이클릴기, 예를 들면, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐을 함유하는 C_6 질소일 수 있다. 상기 기들은 질소원자를 통해 PBD 물질의 나머지에 결합될 수 있다. 상기 기들은 예를 들면, C_{1-4} 알킬기들에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- [0446] R^2 상의 치환체가 비스-옥시- C_{1-3} 알킬렌이라면, 이것은 바람직하게 비스-옥시-메틸렌 또는 비스-옥시-에틸렌이다.
- [0447] R^2 에 대한 특히 바람직한 치환체들은 메톡시, 에톡시, 플루오로, 클로로, 사이아노, 비스-옥시-메틸렌, 메틸-피페라지닐, 모르폴리노 및 메틸-티에닐을 포함한다.
- [0448] 특히 바람직한 치환된 R^2 기들은 4-메톡시-페닐, 3-메톡시페닐, 4-에톡시-페닐, 3-에톡시-페닐, 4-플루오로-페닐, 4-클로로-페닐, 3,4-비스옥시메틸렌-페닐, 4-메틸티에닐, 4-사이아노페닐, 4-페녹시페닐, 퀴놀린-3-일 및 퀴놀린-6-일, 아이소퀴놀린-3-일 및 아이소퀴놀린-6-일, 2-티에닐, 2-퓨라닐, 메톡시나프틸, 및 나프틸을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.
- [0449] 한 실시형태에서, R^2 는 할로 또는 다이할로이다. 한 실시형태에서, R^2 는 -F 또는 -F₂이며, 여기에서 치환체들은 하기 (III) 및 (IV)로 각각 도시된다:



(III)



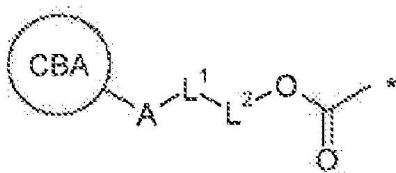
(IV)

- [0450]
- [0451] R^D
- [0452] 한 실시형태에서, R^D 는 R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.
- [0453] 한 실시형태에서, R^D 는 독립적으로 R이다.
- [0454] 한 실시형태에서, R^D 는 독립적으로 할로이다.
- [0455] R^6
- [0456] 한 실시형태에서, R^6 은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn- 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.
- [0457] 한 실시형태에서, R^6 은 H, OH, OR, SH, NH₂, NO₂ 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.
- [0458] 한 실시형태에서, R^6 은 H 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.

- [0459] 한 실시형태에서, R^6 은 독립적으로 H이다.
- [0460] 한 실시형태에서, R^6 및 R^7 은 함께 기 $-O-(CH_2)_p-O-$ (여기서, p는 1 또는 2임)를 형성한다.
- [0461] R^7
- [0462] R^7 은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', NO_2 , Me_3Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.
- [0463] 한 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 OR이다.
- [0464] 한 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 OR^{7A} (여기에서, R^{7A} 는 독립적으로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬임)이다.
- [0465] 한 실시형태에서, R^{7A} 는 독립적으로 임의 치환된 포화 C_{1-6} 알킬이다.
- [0466] 한 실시형태에서, R^{7A} 는 독립적으로 임의 치환된 C_{2-4} 알케닐이다.
- [0467] 한 실시형태에서, R^{7A} 는 독립적으로 Me이다.
- [0468] 한 실시형태에서, R^{7A} 는 독립적으로 CH_2Ph 이다.
- [0469] 한 실시형태에서, R^{7A} 는 독립적으로 알릴이다.
- [0470] 한 실시형태에서, 화합물은 각 모노머의 R^7 기들이 모노머들을 연결하는 구조식 $X-R''-X$ 를 갖는 다이머 브릿지를 함께 형성하는 다이머이다.
- [0471] R^8
- [0472] 한 실시형태에서, 화합물은 각 모노머의 R^8 기들이 모노머들을 연결하는 구조식 $X-R''-X$ 를 갖는 다이머 브릿지를 함께 형성하는 다이머이다.
- [0473] 한 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 OR^{8A} (여기에서, R^{8A} 는 독립적으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬임)이다.
- [0474] 한 실시형태에서, R^{8A} 는 독립적으로 임의 치환된 포화 C_{1-6} 알킬 또는 임의 치환된 C_{2-4} 알케닐이다.
- [0475] 한 실시형태에서, R^{8A} 는 독립적으로 Me이다.
- [0476] 한 실시형태에서, R^{8A} 는 독립적으로 CH_2Ph 이다.
- [0477] 한 실시형태에서, R^{8A} 는 독립적으로 알릴이다.
- [0478] 한 실시형태에서, R^8 및 R^7 은 함께 기 $-O-(CH_2)_p-O-$ (여기서, p는 1 또는 2임)를 형성한다.
- [0479] 한 실시형태에서, R^8 및 R^9 은 함께 기 $-O-(CH_2)_p-O-$ (여기서, p는 1 또는 2임)를 형성한다.
- [0480] R^9
- [0481] 한 실시형태에서, R^9 은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', NO_2 , Me_3Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.
- [0482] 한 실시형태에서, R^9 은 독립적으로 H이다.
- [0483] 한 실시형태에서, R^9 은 독립적으로 R 또는 OR이다.

- [0484] R 및 R'
- [0485] 한 실시형태에서, R은 임의 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴 및 C₅₋₂₀ 아릴기들로부터 독립적으로 선택된다. 상기 기들은 하기 치환체 섹션에서 각각 정의된다.
- [0486] 한 실시형태에서, R은 독립적으로 임의 치환된 C₁₋₁₂ 알킬이다.
- [0487] 한 실시형태에서, R은 독립적으로 임의 치환된 C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴이다.
- [0488] 한 실시형태에서, R은 독립적으로 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴이다.
- [0489] 한 실시형태에서, R은 독립적으로 임의 치환된 C₁₋₁₂ 알킬이다.
- [0490] R²에 관하여 위에 설명한 것들은 바람직한 알킬기 및 아릴기 및 임의 치환체들의 정제 및 수에 관한 여러 실시 형태들이다. R에 적용된 바와 같이, R²에 대하여 나타난 번호가 적당한 경우에, 모든 다른 기들 R, 예를 들면 R⁶, R⁷, R⁸ 또는 R⁹가 R인 경우에, 적용가능하다.
- [0491] R에 대한 선호도 또한 R'에 적용한다.
- [0492] 본 발명의 어떤 실시형태에서, 치환체 기 -NRR'을 갖는 화합물이 제공된다. 한 실시형태에서, R 및 R'은 이들이 부착된 질소원자와 함께 임의 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-환 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 고리는 추가의 헤테로원자, 예를 들면 N, O 또는 S를 포함할 수 있다.
- [0493] 한 실시형태에서, 헤테로사이클릭 고리는 기 R에 의해 자체 치환된다. 추가의 N 헤테로원자가 존재하는 경우, 치환체가 N 헤테로원자 상에 있을 수 있다.
- [0494] R"
- [0495] R"는 1개 이상의 헤테로원자들, 예를 들면 O, S, N(H), NMe 및/또는 고리들이 선택적으로 치환된 방향족 고리, 예를 들면 벤젠 또는 피리딘에 의해 쇠가 중단될 수 있는 C₃₋₁₂ 알킬렌기이다.
- [0496] 한 실시형태에서, R"은 1개 이상의 헤테로원자들 및/또는 방향족 고리들, 예를 들면 벤젠 또는 피리딘에 의해 쇠가 중단될 수 있는 C₃₋₁₂ 알킬렌기이다.
- [0497] 한 실시형태에서, 알킬렌기는 O, S, 및 NMe로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자들 및/또는 고리들이 임의 치환된 방향족 고리들에 의해 선택적으로 중단된다.
- [0498] 한 실시형태에서, 방향족 고리는 C₅₋₂₀ 아릴렌기인데, 여기에서 아릴렌은 물질이 5개 내지 20개의 고리원자들을 갖는 방향족 화합물의 2개의 방향족 고리원자들로부터 2개의 수소원자들을 제거함으로써 얻어진 2가 물질을 의미한다.
- [0499] 한 실시형태에서, R"는 C₃₋₁₂ 알킬렌기이며, 상기 쇠는 1개 이상의 헤테로원자들, 예를 들면 O, S, N(H), NMe 및/또는 고리들이 NH₂에 의해 임의 치환된 방향족 고리들, 예를 들면 벤젠 또는 피리딘에 의해 중단될 수 있다.
- [0500] 한 실시형태에서, R"는 C₃₋₁₂ 알킬렌기이다.
- [0501] 한 실시형태에서, R"는 C₃, C₅, C₇, C₉ 및 C₁₁ 알킬렌기로부터 선택된다.
- [0502] 한 실시형태에서, R"는 C₃, C₅ 및 C₇ 알킬렌기로부터 선택된다.
- [0503] 한 실시형태에서, R"는 C₃ 및 C₅ 알킬렌기로부터 선택된다.
- [0504] 한 실시형태에서, R"는 C₃ 알킬렌기이다.
- [0505] 한 실시형태에서, R"는 C₅ 알킬렌기이다.
- [0506] 상기 열거된 알킬렌기들은 1개 이상의 헤테로원자들 및/또는 고리들이 임의 치환된 방향족 고리들, 예를 들면 벤젠 또는 피리딘에 의해 선택적으로 중단될 수 있다.

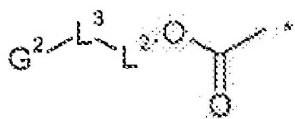
- [0507] 상기 열거된 알킬렌기들은 1개 이상의 헤테로원자들 및/또는 방향족 고리들, 예를 들면 벤젠 또는 피리딘에 의해 선택적으로 중단될 수 있다.
- [0508] 상기 열거된 알킬렌기는 비치환 직선형 지방족 알킬렌기일 수 있다.
- [0509] X
- [0510] 한 실시형태에서, X는 O, S, 또는 N(H)로부터 선택된다.
- [0511] 바람직하게는 X는 O이다.
- [0512] R^{10}
- [0513] 상기 설명한 것들과 같은 바람직하게 적합한 링커들은 SEZ6 조절물질(CBA/Ab/M)을, R^{10} 위치 (즉, N10)에서 공유결합(들)을 통해 PBD 약물 물질(D)에 부착한다. 링커는 1개 이상의 약물 물질(D)과 조절물질(바람직하게는 항체)을 연결하여 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)를 형성하는데 사용될 수 있는 이중기능성 또는 다중기능성 물질이다. 링커(L)는 세포 밖에서, 즉 세포외적으로 안정적이거나, 또는 효소활성, 가수분해 또는 다른 대사조건들에 의해 제거될 수 있다. 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)는 약물 물질과 항체를 결합하기 위한 반응성 기능을 갖는 링커를 사용하여 편리하게 제조될 수 있다. 시스테인 티올, 또는 아민, 예를 들면 항체(Ab)의 N-말단 또는 아미노산 측쇄, 예를 들면 라이신은 링커 또는 스페이서 제제, PBD 약물 물질(D) 또는 약물-링커 제제(D-L)의 작용기와 결합을 형성할 수 있다.
- [0514] PBD 물질의 N10 위치에 부착된 링커 상의 많은 작용기들은 세포결합제와 반응하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 에스테르, 티오에스테르, 아마이드, 티오아마이드, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 에테르, 티오에테르 또는 다이설파이드 결합들은 링커-PBD 약물 중간물질 및 세포결합제의 반응으로부터 형성될 수 있다.
- [0515] 다른 실시형태에서, 링커는 응집, 용해도 또는 반응성을 조절하는 기들에 의해 치환될 수 있다. 예를 들면, 셀포네이트 치환체는 ADC를 제조하기 위해 사용되는 합성경로에 의존하여, 시약의 수분 용해도를 높이고, 링커 시약과 항체 또는 약물 물질의 결합반응을 용이하게 하거나, Ab-L과 D의 결합반응 또는 D-L과 Ab의 결합반응을 용이하게 할 수 있다.
- [0516] 한 바람직한 실시형태에서, R^{10} 은 하기의 기이다:



- [0517]
- [0518] 상기 구조식에서, 별표는 N10 위치에 대한 부착점을 나타내며, CBA는 세포결합제/조절제이며, L^1 은 링커이고, A는 세포결합제에 L^1 을 연결하는 연결기이며, L^2 는 공유결합 또는 $-OC(=O)-$ 와 함께 자기-희생 링커를 형성하며, 및 L^1 또는 L^2 는 제거가능한 링커이다.
- [0519] L^1 은 바람직하게는 제거가능한 링커이며, 제거를 위한 링커의 작용에 대한 유발물질로서 언급될 수 있다.
- [0520] 상기 링커 섹션에서 설명된 바와 같이, L^1 및 L^2 의 성질이 존재한다면, 매우 다양할 수 있다. 상기 기들은 그들의 제거 특성들을 기준으로 선택되며, 이는 컨쥬게이트가 전달되는 부위의 조건에 의해 설명될 수 있다. 효소의 작용에 의해 제거되는 상기 링커들이 바람직하지만, pH (예를 들면, 산 또는 염기 불안정), 온도 또는 조사 (예를 들면 빛 불안정)의 변화에 의해 제거가능한 링커들도 사용될 수 있다. 환원 또는 산화 조건하에서 제거가능한 링커들도 또한, 본 발명에 사용될 수 있다.
- [0521] L^1 은 아미노산의 인접한 서열을 포함할 수 있다. 아미노산 서열은 효소제거를 위한 표적 물질이며, 그럼으로써, N10 위치로부터 R^{10} 을 방출시킨다.

- [0522] 한 실시형태에서, L^1 은 효소의 작용에 의해 제거가능하다. 한 실시형태에서, 효소는 에스테라제 또는 펩티다제이다.
- [0523] 한 실시형태에서, L^2 가 존재하며, $-C(=O)O-$ 와 함께 자기-회생 링커를 형성한다. 한 실시형태에서, L^2 는 효소활성을 위한 물질이며, 그림으로써, N10 위치로부터 R^{10} 을 방출시킨다.
- [0524] L^1 이 효소작용에 의해 제거가능하고, L^2 가 존재하는 한 실시형태에서, 효소는 L^1 과 L^2 사이의 결합을 제거한다.
- [0525] 선택된 PBD에 선택된 링커를 부착시키는 것과 관련하여, 기 R^C 는 N10-C11 이민 결합, 카르비놀아민, 치환된 카르비놀아민(QR¹¹이 OSO₃M임), 중아황산염 부가물, 티오펜카르비놀아민, 치환된 티오펜카르비놀아민, 또는 치환된 카르비놀아민을 남기기 위해, 특정 PBD 물질들의 N10 위치로부터 제거가능하다.
- [0526] 한 실시형태에서, R^C 는 N10-C11 이민 결합, 카르비놀아민, 치환된 카르비놀아민, 또는 QR¹¹이 OSO₃M인 경우, 중아황산염 부가물을 남기기 위해 제거가능한 보호기이다. 한 실시형태에서, R^C 는 N10-C11 이민 결합을 남기기 위해 제거가능한 보호기이다.
- [0527] 기 R^C 는 기 R^{10} 을 제거하기 위해, 예를 들면 N10-C11 이민 결합, 카르비놀아민 등을 생성하기 위해, 상기 필요한 것과 같은 조건하에서 제거할 수 있는 것으로 여겨진다. 캡핑기는 N10 위치에서 계획된 작용성을 위한 보호기로서 작용한다. 캡핑기는 세포결합제를 향해 반응성이지 않은 것으로 여겨진다. 예를 들면, R^C 는 R^L 과 동일하지 않다.
- [0528] 캡핑기를 갖는 화합물은 이민 모노머를 갖는 다이머들의 합성에서 중간물질로서 사용될 수 있다. 선택적으로, 캡핑기를 갖는 화합물은 컨쥬게이트로서 사용될 수 있으며, 상기 캡핑기는 목표 위치에서 제거되어, 이민, 카르비놀아민, 치환된 카르비놀아민 등을 생성한다. 따라서, 본 실시형태에서, 캡핑기는 WO 00/12507에 정의된 바와 같이, 치료용으로 제거가능한 질소보호기인 것으로 언급될 수 있다.
- [0529] 한 실시형태에서, 기 R^C 는 기 R^{10} 의 링커 R^L 을 제거하는 조건하에서 제거할 수 있다. 따라서, 한 실시형태에서, 캡핑기는 효소의 작용에 의해 제거가능하다.
- [0530] 대체 실시형태에서, 캡핑기는 조절물질에 링커 R^L 을 연결하기 전에 제거가능하다. 본 실시형태에서, 캡핑기는 링커 R^L 을 제거하지 않는 조건하에서 제거할 수 있다.
- [0531] 화합물이 작용기 G^1 을 포함하여, 세포결합제에 대한 연결을 형성한다면, 캡핑기는 G^1 의 첨가 또는 벗김 전에 제거할 수 있다.
- [0532] 캡핑기는 다이머내 모노머 구성단위들 중 하나만 세포결합제에 연결되도록 하기 위한 보호기 전략의 일부로서 사용될 수 있다.
- [0533] 캡핑기는 N10-C11 이민 결합을 위한 마스크로서 사용될 수 있다. 캡핑기는 이민 작용기가 화합물에 필요한 시간에 제거될 수 있다. 캡핑기는 또한, 상기 설명된 바와 같이, 카르비놀아민, 치환된 카르비놀아민 및 중아황산염 부가물을 위한 마스크이다.
- [0534] 한 실시형태에서, R^C 는 카르바메이트 보호기이다.
- [0535] 한 실시형태에서, 카르바메이트 보호기는 하기로부터 선택된다:
- [0536] Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Psec, Cbz 및 PNZ.
- [0537] 선택적으로, 카르바메이트 보호기는 Moc로부터 추가로 선택된다.
- [0538] 한 실시형태에서, R^C 는 세포결합제에 연결하기 위한 작용기가 누락된 연결기 R^L 이다.
- [0539] 본 출원은 카르바메이트인 상기 R^C 기와 특히 관련되어 있다.

[0540] 한 실시형태에서, R^c 는 하기 기이다:



[0541]

[0542] 상기 구조식에서, 별표는 N10 위치에 대한 부착점을 나타내며, G^2 는 말단기이며, L^3 은 공유결합 또는 제거가능한 링커 L^1 이며, L^2 는 공유결합 또는 $OC(=O)$ 와 함께 자기-희생 링커를 형성한다.

[0543] L^3 및 L^2 가 모두 공유결합인 경우, G^2 및 $OC(=O)$ 는 상기 정의된 바와 같이 함께 카르바메이트 보호기를 형성한다.

[0544] L^1 은 R^{10} 과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0545] L^2 는 R^{10} 과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0546] 다양한 말단기들이 하기에 설명되어 있으며, 잘 알려진 보호기들도 포함한다.

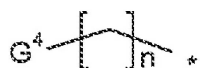
[0547] 한 실시형태에서, L^3 은 제거가능한 링커 L^1 , 및 L^2 이며, $OC(=O)$ 와 함께 자기-희생 링커를 형성한다. 본 실시형태에서, G^2 는 Ac (아세틸) 또는 Moc, 또는 하기로부터 선택된 카르바메이트 보호기이다: Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Psec, Cbz 및 PNZ. 선택적으로, 카르바메이트 보호기는 Moc로부터 추가 선택된다.

[0548] 다른 실시형태에서, G^2 는 아실기 $-C(=O)G^3$ 이며, 상기 G^3 은 알킬(시클로알킬, 알케닐 및 알키닐을 포함), 헤테로알킬, 헤테로사이클릴 및 아릴(헤테로아릴 및 카르보아릴을 포함)로부터 선택된다. 상기 기들은 선택적으로 치환될 수 있다. 아실기는 L^3 또는 L^2 의 아미노기와 함께 적당한 경우, 아마이드결합을 형성할 수 있다. 아실기는 L^3 또는 L^2 의 히드록시기와 함께 적당한 경우, 에스테르 결합을 형성할 수 있다.

[0549] 한 실시형태에서, G^3 은 헤테로알킬이다. 헤테로알킬기는 폴리에틸렌 글라이콜을 포함할 수 있다. 헤테로알킬기는 아실기에 인접한 헤테로원자, 예를 들면 O 또는 N을 가질 수 있어서, 적당한 경우 기 L^3 또는 L^2 내에 존재하는 헤테로원자와 함께 적당한 경우, 카르바메이트 또는 카르보네이트기를 형성할 수 있다.

[0550] 한 실시형태에서, G^3 은 NH_2 , NHR 및 NRR' 로부터 선택된다. 바람직하게, G^3 은 NRR' 이다.

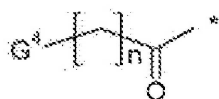
[0551] 한 실시형태에서, G^2 는 하기 기이다:



[0552]

[0553] 상기 구조식에서, 별표는 L^3 에 대한 부착점을 나타내며, n 은 0 내지 6이며, 및 G^4 는 OH, OR, SH, SR, COOR, $CONH_2$, $CONHR$, $CONRR'$, NH_2 , NHR , NRR' , NO_2 , 및 할로로부터 선택된다. 기 OH, SH, NH_2 및 NHR 이 보호된다. 한 실시형태에서, n 은 1 내지 6, 및 바람직하게는 n 은 5이다. 한 실시형태에서, G^4 는 OR, SR, COOR, $CONH_2$, $CONHR$, $CONRR'$, 및 NRR' 이다. 한 실시형태에서, G^4 는 OR, SR, 및 NRR' 이다. 바람직하게 G^4 는 OR 및 NRR' 로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 G^4 는 OR이다. 가장 바람직하게는 G^4 는 OMe이다.

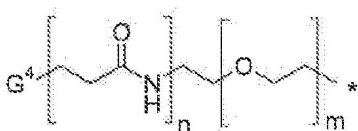
[0554] 한 실시형태에서, 기 G^2 는 하기이다:



[0555]

[0556] 상기 구조식에서, 별표는 L^3 에 대한 부착점을 나타내며, n 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다.

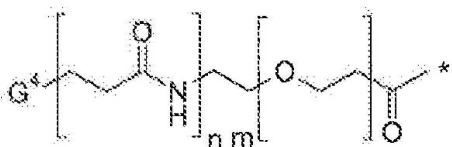
[0557] 한 실시형태에서, 기 G^2 는 하기이다:



[0558]

[0559] 상기 구조식에서, 별표는 L^3 에 대한 부착점을 나타내며, n은 0 또는 1이고, m은 0 내지 50이며, 및 G^4 는 OH, OR, SH, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', NH₂, NHR, NRR', NO₂, 및 할로로부터 선택된다. 바람직한 실시형태에서, n은 1이며, 및 m은 0 내지 10, 1 내지 2, 바람직하게 4 내지 8, 및 가장 바람직하게 4 또는 8이다. 다른 실시형태에서, n은 1이며, 및 m은 10 내지 50, 바람직하게 20 내지 40이다. 기 OH, SH, NH₂ 및 NHR이 보호된다. 한 실시형태에서, G^4 는 OR, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', 및 NRR'이다. 한 실시형태에서, G^4 는 OR, SR, 및 NRR'이다. 바람직하게, G^4 는 OR 및 NRR'로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 G^4 는 OR이다. 바람직하게, G^4 는 OMe이다.

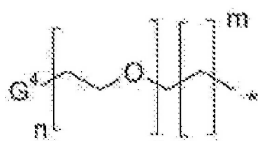
[0560] 한 실시형태에서, 기 G^2 는 하기이다:



[0561]

[0562] 상기 구조식에서, 별표는 L^3 에 대한 부착점을 나타내며, n, m 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다.

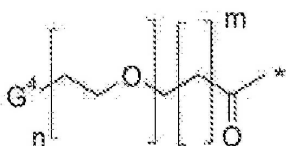
[0563] 한 실시형태에서, 기 G^2 는 하기이다:



[0564]

[0565] 상기 구조식에서, n은 1-20이며, m은 0-6이며, 및 G^4 는 OH, OR, SH, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', NH₂, NHR, NRR', NO₂, 및 할로로부터 선택된다. 한 실시형태에서, n은 1-10이다. 다른 실시형태에서, n은 10 내지 50, 바람직하게 20 내지 40이다. 한 실시형태에서, n은 1이다. 한 실시형태에서, m은 1이다. 기 OH, SH, NH₂ 및 NHR이 보호된다. 한 실시형태에서, G^4 는 OR, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', 및 NRR'이다. 한 실시형태에서, G^4 는 OR, SR, 및 NRR'이다. 바람직하게 G^4 는 OR 및 NRR'로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 G^4 는 OR이다. 바람직하게 G^4 는 OMe이다.

[0566] 한 실시형태에서, 기 G^2 는 하기이다:



[0567]

[0568] 상기 구조식에서, 별표는 L^3 에 대한 부착점을 나타내며, n , m 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다.

[0569] 각 실시형태에서, 상기 G^4 는 OH, SH, NH_2 및 NHR일 수 있다. 이들 기들은 바람직하게 보호된다.

[0570] 한 실시형태에서, OH는 Bzl, TBDMS, 또는 TBDPS에 의해 보호된다.

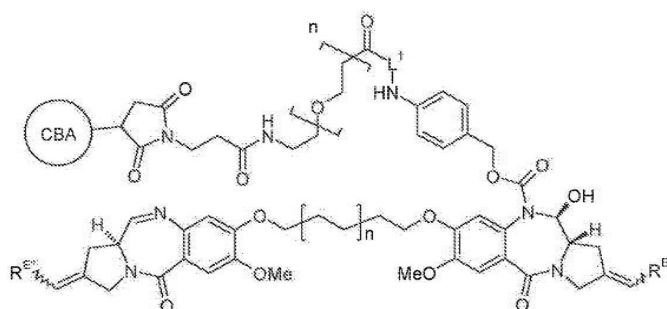
[0571] 한 실시형태에서, SH는 Acn, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, 또는 Trt에 의해 보호된다.

[0572] 한 실시형태에서, NH_2 또는 NHR은 Boc, Moc, Z-Cl, Fmoc, Z, 또는 Alloc에 의해 보호된다.

[0573] 한 실시형태에서, 기 G^2 는 기 L^3 과 조합하여 존재하며, 이 기는 다이펩타이드이다.

[0574] 캡핑기는 조절물질에 연결하기 위한 것은 아니다. 따라서, 다이머내에 존재하는 다른 모노머는 링커를 통한 조절물질에 연결지점으로서 제공한다. 따라서, 캡핑기내에 존재하는 작용기가 조절물질과의 반응에 사용할 수 없는 것이 바람직하다. 따라서, OH, SH, NH_2 , COOH와 같은 반응성 작용기들이 피하는 것이 바람직하다. 그러나, 상기 작용기는 상기 설명한 바와 같이, 보호되는 캡핑기내에 존재할 수 있다.

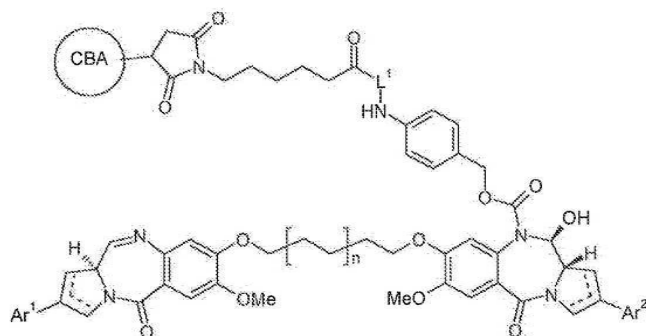
[0575] 따라서, 본 명세서의 기술내용에 따라, 본 발명의 한 실시형태는 하기 화합물을 포함하는 컨주게이트를 포함한다:



[0576]

[0577] 상기 구조식에서, CBA는 세포결합제/조절물질이며, 및 n 은 0 또는 1이다. L^1 은 위에 정의된 바와 같으며, 및 R^E 및 R^F 는 H 또는 R^D 로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0578] 다른 실시형태에서, 컨주게이트는 하기 화합물을 포함한다:



[0579]

[0580] 상기 구조식에서, CBA는 세포결합제/조절물질이며, L^1 은 위에 정의된 바와 같으며, Ar^1 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 임의 치환된 C_{5-20} 아릴이며, 및 n 은 0 또는 1이다.

- [0581] 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들은 다른 대칭성 및 비대칭성 PBD 다이머들과 링커들이 본 발명에 적합하고, 본 발명의 기술 및 종래 기술에 근거한 과도한 실험없이 선택될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0582] 본 발명의 다른 면은 방사성동위원소들을 포함하는 ADC를 포함한다. 상기 실시형태에 적합할 수 있는 방사성동위원소들의 예로는 요오드(^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , ^{121}I), 탄소(^{14}C), 구리(^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu), 황(^{35}S), 트리튬(^3H), 인듐(^{115}In , ^{113}In , ^{112}In , ^{111}In), 비스무트(^{212}Bi , ^{213}Bi), 테크네튬(^{99}Tc), 티탈륨(^{201}Ti), 갈륨(^{68}Ga , ^{67}Ga), 팔라듐(^{103}Pd), 몰리브덴(^{99}Mo), 크세논(^{133}Xe), 불소(^{18}F), ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{68}Ge , ^{57}Co , ^{65}Zn , ^{85}Sr , ^{32}P , ^{153}Gd , ^{169}Yb , ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{75}Se , ^{113}Sn , ^{117}Sn , ^{225}Ac , ^{76}Br , 및 ^{211}At 가 포함되며, 여기에 제한되지 않는다. 다른 방사성핵종들은 진단제 및 치료제로 또한 사용가능하며, 특히 60 내지 4,000 keV의 에너지 범위에서 사용가능하다. 치료조건 및 원하는 치료 프로파일에 의존하여, 당업자들은 개시된 조절물질들과 함께 사용하기 위한 적당한 방사성동위원소를 쉽게 선택할 수 있다.
- [0583] 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 주어진 생체 반응을 변경시키는 치료 물질 또는 약물 (예를 들면, 생체 반응 조절 물질들 또는 BRM들)에 접합될 수 있다. 즉, 본 발명에 적합한 치료제 또는 물질들은 전형적인 화학치료제에 제한되는 것으로 간주되지 않는다. 예를 들면, 특히 바람직한 실시형태에서, 약물 물질은 원하는 생물학적 활성을 갖는 단백질 또는 폴리펩타이드 또는 이들의 단편일 수 있다. 상기 단백질은 예를 들면 아브린, 라이신 A, 옹코 네이스 (또는 다른 세포독성 RNase), 슈도모나스 엑소톡신, 콜레라 독소, 또는 디프테리아 독소와 같은 독소; 종양인자, α -인터페론, β -인터페론, 신경성장인자, 혈소판유도 성장인자, 조직 플라스미노겐 활성인자, 세포 사멸제, 예를 들면, TNF- α TNF- β AIM I(국제공보 No. WO 97/33899 참조), AIM II(국제공보 제WO 97/34911호 참조), Fas 리간드 (Takahashi et al., 1994, J. Immunol., 6:1567), 및 VEGI(국제공보 WO 99/23105 참조), 트롬보 제제 또는 항-트롬보 제제 또는 항-세포사멸제, 예를 들면, 안지오스타틴 또는 엔도스타틴; 또는, 생체 반응 조절물질, 예를 들면, 림포카인(예를 들면, 인터루킨-1("IL-1"), 인터루킨-2("IL-2"), 인터루킨-6("IL-6"), 과립구 대식세포 콜로니 자극인자("GM-CSF"), 및 과립구 콜로니 자극인자("G-CSF")), 또는 성장인자 (예를 들면, 성장호르몬("GH"))를 포함할 수 있다. 위에 설명한 바와 같이, 조절물질을 폴리펩타이드 물질들에 융합하는 방법은 당 분야에 알려져 있다. 이미 개시된 주된 참고문헌들에 더해, 예를 들면, U.S.P.Ns. 5,336,603; 5,622,929; 5,359,046; 5,349,053; 5,447,851, 및 5,112,946; EP 307,434; EP 367,166; PCT Publications WO 96/04388 및 WO 91/06570; Ashkenazi et al., 1991, PNAS USA 88:10535; Zheng et al., 1995, J Immunol 154:5590; 그리고 Vil et al., 1992, PNAS USA 89:11337을 참조하며, 이들 각각은 참조로 본원에 반영되어 있다. 게다가, 위에 설명한 바와 같이, 조절물질을 상기 물질들과 반드시 회합시킬 필요는 없지만, 링커 서열을 통해 일어날 수는 있다. 위에서 이미 언급한 바와 같이, 상기 링커 분자들은 당 분야에 통상적으로 알려져 있으며, Denardo et al., 1998, Clin Cancer Res 4:2483; Peterson et al., 1999, Bioconj Chem 10:553; Zimmerman et al., 1999, Nucl Med Biol 26:943; Garnett, 2002, Adv Drug Deliv Rev 53:171에 설명되어 있으며, 이들 각각은 본원에 반영되어 있다.
- [0584] IX. 진단 및 검사
- [0585] A. 진단
- [0586] 다른 실시형태에서, 본 발명은 CSC를 포함하는 발암세포들을 확인하기 위해 증식성 질환들을 감지, 진단 또는 모니터링하는 시험관내 또는 생체내 방법들 및 환자로부터 세포들을 선별하는 방법들을 제공한다. 상기 방법들은 환자로부터 얻은 샘플 또는 환자를 본 명세서에 설명된 조절물질과 접촉시키는 단계 (즉, 생체내 또는 시험관내) 및 샘플내 결합된 또는 유리된 표적 분자들의 존재 또는 부재, 또는 회합 수준을 검사하는 단계를 포함하는, 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 모니터링하기 위해, 암을 가진 개인을 확인하는 것을 포함한다. 특히 바람직한 실시형태에서, 조절물질은 본 명세서에 설명된 바와 같은 검출가능한 라벨 또는 리포터 분자를 포함할 것이다.
- [0587] 어떤 실시형태에서, 항체와 같은 조절물질을 샘플내 특정 세포들과 회합시키는 것은 샘플이 CSC를 함유하여, 암 환자가 본 명세서에 설명된 조절물질에 의해 효과적으로 치료될 수 있음을 보여준다는 것을 암시한다. 상기 방법은 대조표준에 대한 결합수준을 비교하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 역으로, 조절물질이 Fc-작제물일 경우, 결합특성은 샘플과 접촉하여 원하는 정보를 제공할 때 (직접 또는 간접, 생체내 또는 시험관내) 활용 및 모니터링될 수 있다.

- [0588] 적합한 분석방법들의 예로는 방사면역분석법, 효소면역분석법, 경쟁적-결합 분석법, 형광 면역분석법, 면역블롯 분석법, 웨스턴블롯 분석법, 유동세포 분석법, 및 ELISA 분석법들이 포함된다. 적합한 생체내 치료진단 또는 진단법은 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 알려져 있는 바와 같이, 자기공명영상, 컴퓨터단층촬영법(예를 들면, CAT 스캔), 양전자 단층촬영법(예를 들면, PET 스캔) 방사선촬영법, 초음파 등과 같은 공지된 영상화 기술 또는 모니터링 기술을 포함할 수 있다.
- [0589] 다른 실시형태에서, 본 발명은 생체내 암 진행 및/또는 발병을 분석하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 생체내 암 진행 및/또는 발병을 분석하는 방법은 종양 진행의 정도를 측정하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 분석법은 종양을 확인하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 종양의 진행을 분석하는 것은 1차 종양 상에서 수행된다. 다른 실시형태에서, 분석법은 당 분야에 통상의 기술을 가진 자에게 공지되어 있는 바와 같이, 암의 종류에 따라 다른 시간 동안 수행된다. 다른 실시형태에서, 1차 종양의 전이세포들로부터 유래된 2차 종양의 추가 분석은 생체내에서 분석된다. 다른 실시형태에서, 2차 종양의 크기 및 형태가 분석된다. 어떤 실시형태에서, 추가의 생체의 분석이 수행된다.
- [0590] 다른 실시형태에서, 본 발명은 세포 전이를 측정하거나 검출하는 단계 및 순환하는 종양세포들의 수준을 정량화하는 단계를 포함하는, 생체내 암 진행 및/또는 발병을 분석하는 방법을 제공한다. 또다른 실시형태에서, 세포 전이의 분석방법은 1차 종양으로부터 불연속적인 부위에서 세포의 진행성 성장을 측정하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 세포전이 분석의 부위는 종양이 퍼지는 경로를 포함한다. 어떤 실시형태에서, 세포들은 혈관 구조를 통해, 림프샘을 통해, 체강내에서 또는 이들의 조합으로 분산될 수 있다. 다른 실시형태에서, 세포전이 분석은 세포이동, 전파, 혈관외유출, 증식 또는 이들의 조합의 관점에서 수행된다.
- [0591] 따라서, 특히 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들은 증식성 질환들을 포함하는 SEZ6 관련 질병들을 발견, 진단 또는 모니터링하는데 차례로 사용될 수 있는, 환자 샘플 (예를 들면, 혈장 또는 혈액)내 SEZ6 수준을 감지 및 정량화하는 데 사용될 수 있다. 관련 실시형태에서, 본 발명의 조절물질은 생체내 또는 시험관내 순환하는 종양세포들을 발견, 모니터링 및/또는 정량화하는 데 사용될 수 있다 (예를 들면, WO 2012/0128801을 참조하며, 이는 참조로 본원에 반영되어 있다). 또다른 바람직한 실시형태에서, 순환하는 종양세포들은 암 줄기세포들을 포함할 수 있다.
- [0592] 어떤 실시예들에서, 대상의 발암세포 또는 대상의 샘플은 기준선을 정립하기 위해 치료법 또는 식이요법 이전에 개시된 조절물질들을 사용하여 평가 또는 특성평가될 수 있다. 다른 실시예에서는, 치료받은 대상으로부터 샘플을 얻는다. 일부 실시예들에서, 대상이 치료를 시작 또는 종료한 후 적어도 약 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 30, 60, 90일, 6개월, 9개월, 12개월, 또는 12개월 이후에 대상으로부터 샘플을 얻는다. 특정 실시예에서, 특정 투여횟수 후 (예를 들면, 2, 5, 10, 20, 30 또는 그 이상의 치료량)에 발암 세포를 평가 또는 특성평가한다. 다른 실시예에서, 1회 이상의 치료 후 1주, 2주, 1개월, 2개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 그 이상 후 발암 세포를 특성평가 또는 평가한다.
- [0593] 다른 면에서, 및 하기에 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 본 발명은 과잉증식성 질환을 감지, 모니터링 또는 진단하고, 가능한 치료를 위해 상기 질병을 갖는 개인을 확인하거나, 또는 환자내 질병의 진행 (또는 퇴행)을 모니터링하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 본 명세서에 기술된 조절물질, 및 샘플 상에 조절물질이 미치는 충격을 검사하기 위한 시약을 포함한다.
- [0594] 본 발명의 또다른 면은 면역조직화학(IHC)을 위한 표시된 SEZ6의 용도를 포함한다. 이 점에서, SEZ6 IHC는 다양한 증식성 질환들의 진단을 돕기 위한, 및 SEZ6 조절물질 치료를 포함하는 치료들에 대한 잠재적인 반응을 모니터링하기 위한 진단 도구로서 사용될 수 있다. 적합한 진단 분석법은 화학적으로 고정되고(포름알데히드, 글루테르알데히드, 오스뮴 테트록시드, 포타슘 다이크로메이트, 아세트산, 알콜, 아연 염들, 머큐릭 클로리드, 크로뮴 테트록시드 및 피크르산을 포함하며, 여기에 제한되지 않음), 심어지거나 (글라이콜 메타크릴레이트, 파라핀 및 수지를 포함하며, 여기에 제한되지 않음) 또는 동결 보존된 조직 상에서 수행된다. 하기에 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 상기 분석법들은 치료결과를 안내하고, 투여계획 및 시기를 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0595] B. 선별
- [0596] 특정 실시형태에서, 조절물질은 항원 (예를 들면, 그의 유전자형 또는 표현형 성분들)과 반응함으로써, 발암세포 또는 후대의 기능 또는 활성을 변경시키는 화합물 또는 물질 (예를 들면, 약물)을 선별 또는 확인하는데 사용될 수도 있다. 상기 화합물 및 물질들은 증식성 질환을 치료하기 위해 선별되는 약물 후보군이 될 수 있다.

한 실시형태에서, 시스템 또는 방법은 SEZ6을 포함하는 발암 세포들 및, 세포들 및 화합물 또는 물질이 서로 접촉하는 화합물 또는 물질 (예를 들면, 약물)을 포함한다. 상기 실시형태에서, 실험대상 세포들은 개시된 조절물질을 사용하여 확인, 모니터링 및/또는 강화될 수 있다.

[0597] 또다른 실시형태에서, 방법은 발암 세포들 또는 그의 후대를 시험 시약 화합물과 직접 또는 간접적으로 접촉시키는 단계 및 시험 시약 또는 화합물이 항원-관련 발암 세포들의 활성 또는 기능을 조절하는 지를 측정하는 단계를 포함한다. 직접 반응의 한 예는 물리적 반응인 반면, 간접 반응은 기준이 되는 실체 (예를 들면, 세포 또는 세포 배양액)에 차례로 작용하는 중간물질 분자에 조성물이 작용하는 것을 포함한다. 조절될 수 있는 활성들 또는 기능들의 예는 세포 형태학 또는 생존력의 변화, 마커 발현, 분화 또는 탈분화, 세포 호흡, 마이토콘드리아 활성, 막 보전, 성숙, 증식, 생존력, 세포자멸 또는 세포사를 포함한다.

[0598] 시약 및 화합물들을 선별 및 확인하는 방법들은 예정된 위치 또는 어드레스에서 선택적으로, 위치된 또는 놓여진 세포들의 어레이들 (예를 들면, 마이크로어레이들)을 포함하는, 고속대량 선별에 적당한 방법들을 포함한다. 예를 들면, 세포들은 배양접시, 튜브, 플라스크, 회전병 또는 회전판(예를 들면, 8, 16, 32, 64, 96, 384 및 1536개의 복수-웰 플레이트 또는 접시와 같은 단일 복수-웰 플레이트 또는 접시) 상에 위치하거나 놓여질(미리 심어질) 수 있다. 고속대량 로봇식 또는 수동 처리 방법들은 단시간내에 많은 유전자들의 화학적 반응을 조사하고, 발현수준을 측정할 수 있다. (예를 들면, 형광단에 의한) 분자 신호들을 사용하는 기술들이 개발되고, 매우 빠른 속도로 정보를 처리하는 분석을 자동화하였다 (예를 들면, Pinhasov *et al.*, Comb. Chem. High Throughput Screen. 7:133 (2004) 참조). 예를 들면, 마이크로어레이 기술은 한번에 수천개의 반응들을 조사하는데 광범위하게 사용된 반면, 특정 유전자를 위한 정보를 제공한다 (예를 들면, Mocellin and Rossi, Adv. Exp. Med. Biol. 593:19 (2007) 참조).

[0599] 검사될 수 있는 라이브러리들은 예를 들면, 소분자 라이브러리, 파지 디스플레이 라이브러리, 완전 인간 항체 이스트 디스플레이 라이브러리(Adimab, LLC), siRNA 라이브러리, 및 아데노바이러스 형질감염 벡터들을 포함한다.

[0600] X. 약제 제조 및 치료적 용도

[0601] A. 배합 및 투여경로

[0602] 임의의 권유제이트, 계획된 전달방법, 치료 또는 모니터링되는 질병 및 수많은 다른 변수들에 따른 조절물질의 형태에 의존하여, 본 발명의 조성물은 당 분야에 공지된 기술들을 사용하여 원하는 대로 배합될 수 있다. 어떤 실시형태에서, 본 발명의 치료조성물은 깔끔하게 투여되거나, 최소량의 추가 성분들과 함께 투여될 수 있는 반면, 다른 것들은 당 분야 (예를 들면, Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed. (2003); Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000) 참조)에 잘 알려져 있는 부형제들 및 보조제들을 포함하는 적당한 약제학적으로 허용되는 담체들을 함유하도록 선택적으로 배합될 수 있다. 부형제, 보조제 및 희석제들을 포함하는 다양한 약제학적으로 허용되는 담체들은 많은 상업적 공급원으로부터 쉽게 입수가능하다. 게다가, pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제, 안정화제, 습윤제 등과 같은 약리허용 보조 물질들의 조합도 또한 사용가능하다. 특정의 비-제한적인 담체들의 예로는 식염수, 완충식염수, 텍스트로오스, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 조합들이 포함된다.

[0603] 더욱 특히, 어떤 실시형태에서, 본 발명의 치료조성물이 깔끔하게 또는 최소량의 추가 성분들과 함께 투여될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 역으로, 본 발명의 SEZ6 조절물질들은 당 분야에 잘 알려져 있고, 조절물질의 투여를 용이하게 하거나, 작용부위로의 전달을 위해 약제학적으로 최적화된 제제(preparation)로 되도록 활성 화합물을 가공하는 것을 도와주는 비교적 비활성의 물질들인, 부형제 및 보조제들을 포함하는 적당한 약제학적으로 허용되는 담체들을 함유하도록 선택적으로 배합될 수 있다. 예를 들면, 부형제는 형태 또는 농도를 제공할 수 있거나, 조절물질의 약동학 또는 안정성을 개선시키기 위해 작용할 수 있다. 적당한 부형제들 또는 첨가제들은 안정화제, 습윤제 및 유화제, 삼투도조절용 염, 캡슐화제, 완충제 및 피부침투 개선제들을 포함하며, 여기에 제한되지 않는다. 어떤 바람직한 실시형태에서, 약리조성물은 냉동건조된 형태로 제공되며, 투여되기 전에 예를 들면 완충식염수로 재구성될 수 있다.

- [0604] 전신 투여를 위한 본 발명의 조절물질들은 장내, 장관외 또는 국소 투여를 위해 배합될 수 있다. 확실히, 3종류의 모든 배합물이 동시에 사용되어, 유효성분을 전신투여할 수 있다. 장관외 및 비-장관외 약물 전달을 위한 배합물뿐만 아니라 부형제들은 Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing (2000)에 개시되어 있다. 장관외 투여를 위한 적당한 배합물은 수용성 형태의 활성 화합물들의 수용액, 예를 들면 수용성 염을 포함한다. 게다가, 유성 주사현탁액에 적당한 활성 화합물의 현탁액이 투여될 수 있다. 적당한 친유성 용매 또는 부형제들은 지방산 오일, 예를 들면 핵실치환된 폴리(락티드), 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면 에틸 올레이트 또는 트라이글리세리드를 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질들을 함유할 수 있으며, 예를 들면, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함한다. 선택적으로, 현탁액은 또한, 안정화제를 함유할 수 있다. 리포솜들은 또한, 세포에 전달하기 위한 제제를 캡슐화하기 위해 사용될 수 있다.
- [0605] 장내 투여를 위한 적당한 배합물은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 알약, 코팅정을 포함하는 정제, 엘릭시르, 현탁액, 시럽 또는 이들의 흡입형 및 조절방출형을 포함한다.
- [0606] 일반적으로, SEZ6 조절물질을 포함하는 본 발명의 화합물 및 조성물은 경구, 정맥내, 동맥내, 피하, 비경구, 비강내, 근육내, 두개내, 심장내, 심실내, 기관내, 구강, 직장내, 복강내, 진편, 국소, 경피 및 척수내를 포함하는 다양한 경로들(여기에 제한되지 않음) 또는 이식 또는 흡입에 의해 필요로 하는 피험자에게 생체내 투여될 수 있다. 주요 조성물들은 고체, 반-고체, 액체, 또는 기체 형태의 제조물로 배합될 수 있으며; 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌약, 관장액, 주사액, 흡입제, 및 에어로졸을 포함하며, 여기에 제한되지 않는다. 적당한 배합물 및 투여경로는 목적하는 용도 및 치료요법에 따라 선택될 수 있다.
- [0607] B. 투여량
- [0608] 이와 유사하게, 특정 투여요법, 즉 투여량, 타이밍 및 반복은 특정 개인 및 개인의 의료 히스토리, 뿐만 아니라 약동학과 같은 경험적인 고려사항들(예를 들면, 반감기, 청소율 등)에 따라 다를 것이다. 투여 빈도는 치료과정 동안 측정 및 조정될 수 있으며, 증식세포 또는 발암세포들의 수를 감소시키고, 상기 종양세포들의 감소를 유지하고, 종양세포들의 증식을 감소시키거나, 전이 발생을 지연시키는 것에 기초한다. 다른 실시형태에서, 투여된 투여량은 잠재적인 부작용 및/또는 독성을 관리하기 위해 조정되거나 줄여질 수 있다. 또는, 대상 치료조성물의 효력 지속형 제제들이 적합할 수 있다.
- [0609] 일반적으로, 본 발명의 조절물질은 다양한 여러 범위로 투여될 수 있다. 이들은 투여량마다 체중 1kg 당 약 10 μ g 내지 약 100 mg; 투여량마다 체중 1kg당 약 50 μ g 내지 약 5 mg; 투여량마다 체중 1kg 당 약 100 μ g 내지 약 10 mg을 포함한다. 다른 범위들은 투여량마다 체중 1kg 당 약 100 μ g 내지 약 20 mg 및 투여량마다 체중 1kg 당 약 0.5 mg 내지 약 20 mg을 포함한다. 특정 실시형태에서, 투여량은 체중 1kg 당 적어도 약 100 μ g, 체중 1kg 당 적어도 약 250 μ g, 체중 1kg 당 적어도 약 750 μ g, 체중 1kg 당 적어도 약 3 mg, 체중 1kg 당 적어도 약 5 mg, 체중 1kg 당 적어도 약 10 mg이다.
- [0610] 선택된 실시형태에서, 조절물질들은 투여량마다 체중 1kg 당 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 μ g 투여될 것이다. 다른 실시형태들은 투여량마다 체중 1kg 당 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 또는 900 μ g의 조절물질을 투여하는 것을 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 개시된 조절물질은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg 투여될 것이다. 또다른 실시형태에서, 조절물질은 투여량마다 체중 1kg 당 12, 14, 16, 18 또는 20 mg 투여될 수 있다. 또다른 실시형태에서, 조절물질은 투여량마다 체중 1kg 당 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 또는 100 mg 투여될 것이다. 본원의 교시에 따르면, 상기 투여량들은 접합되지 않은 조절물질들과 세포독성제에 컨쥬게이트된 조절물질들 모두에 대하여 적용할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 당업자라면 임상전 동물연구, 임상관찰 및 표준 의료 및 생화학 기술 및 측정에 기초하여, 여러 컨쥬게이트된 및 비컨쥬게이트된 조절물질들에 대한 적당한 투여량을 쉽게 결정할 수 있다.
- [0611] 컨쥬게이트된 조절물질과 관련하여, 특히 바람직한 실시형태는 투여량마다 체중 1kg 당 약 50 μ g 내지 약 5 mg의 투여량을 포함할 것이다. 이것과 관련하여, 컨쥬게이트된 조절물질들은 투여량마다 체중 1kg 당 50, 75 또는 100 μ g 또는 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1 mg 투여될 수 있다. 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 컨쥬게이트된 조절물질들은 투여량마다 체중 1kg 당 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75 또는 5 mg 투여될 수 있다. 특히 바람직한 실시형태에서, 상기 컨쥬게이트된 조절물질 투여량은 시간이 경과하는 동안 정맥내 투여될 것이다. 게다가, 상기 투여량은 정해진 치료과정 동안 여러 번 투여될 수 있다.

- [0612] 다른 투여계획들은 미국특허 제7,744,877호에 개시된 바와 같이 체표면적(BSA) 계산에 근거를 둘 수 있다. 잘 알려져 있는 바와 같이, BSA는 환자의 키와 체중을 이용하여 계산하며, 그(그녀)의 체표면적으로서 대상자의 사이즈 측정치를 제공한다. 특정 실시형태에서, 조절물질들은 10 mg/m^2 내지 800 mg/m^2 , 50 mg/m^2 내지 500 mg/m^2 의 투여량 및 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , 200 mg/m^2 , 250 mg/m^2 , 300 mg/m^2 , 350 mg/m^2 , 400 mg/m^2 또는 450 mg/m^2 의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0613] 컨쥬게이트된 조절물질들(즉, ADC들)에 대한 적당한 투여량을 결정하기 위해, 공지된 기술들 및 경험적 기술들이 사용될 수 있음을 잘 알 것이다.
- [0614] 어떤 경우에도, SEZ6 조절물질들 (컨쥬게이트된 것 및 접합되지 않은 것 모두)은 필요로 하는 대상들에게 필요에 따라 투여되는 것이 바람직하다. 투여 빈도를 결정하는 것은 치료받는 조건, 치료받는 대상의 연령, 치료받는 질환의 심각성, 치료받는 대상의 일반적인 건강상태 등을 고려하여 주치의 의사와 같은, 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 유효 투여량의 SEZ6 조절물질은 1회 이상 대상에게 투여된다. 특히, 유효 투여량의 조절물질은 대상에게, 1개월에 1회, 1개월에 1회 이상 또는 1개월에 1회 미만 투여된다. 특정 실시형태에서, 유효 투여량의 SEZ6 조절물질은 적어도 1개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년 또는 여러 해를 포함하는 여러 회 투여될 수 있다. 또다른 실시형태에서, 본 조절물질들의 투여 사이에, 수일(2, 3, 4, 5, 6 또는 7), 주(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 또는 수개월(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 또는 심지어 1년 또는 여러 해가 경과될 수 있다.
- [0615] 어떤 바람직한 실시형태에서, 컨쥬게이트된 조절물질들을 포함하는 치료과정은 수주 또는 수개월 동안 다중 투여량의 선택된 약품을 포함할 것이다. 특히, 본 발명의 컨쥬게이트된 조절물질들은 1일에 1회, 2일에 1회, 4일에 1회, 매주, 10일에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 1개월에 1회, 6주에 1회, 2개월에 1회, 10주에 1회 또는 3개월에 1회 투여될 수 있다. 이와 관련하여, 환자 반응 및 임상 실습에 기초하여, 투여량이 변경되거나, 간격이 조정될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.
- [0616] 투여량 및 치료계획은 또한, 1회 이상의 투여(들)가 주어진 개인들에서 개시된 치료 조성물에 대하여 경험적으로 결정될 수도 있다. 예를 들면, 개인들은 본 명세서에 설명된 대로 제조된 치료 조성물의 증가하는 투여량이 주어질 수 있다. 선택된 실시형태에서, 투여량은 경험적으로 측정된 또는 관찰된 부작용 또는 독성에 기초하여 각각 점진적으로 증가 또는 감소 또는 감소될 수 있다. 선택된 조성물의 효능을 평가하기 위해, 특정 질병, 질환 또는 조건의 마커가 위에 기술한 바와 같이 뒤따를 수 있다. 개인이 암을 갖는 실시형태에서, 이들은 촉진 또는 육안 관찰을 통한 종양 크기의 직접적인 측정, x-선 또는 다른 영상 기술들에 의한 종양 크기의 간접적인 측정; 종양 샘플의 직접적인 종양 생검 및 현미경 조사에 의해 평가된 개선; 간접적인 종양 마커 (예를 들면, 전립선 암에 대하여는 PSA) 또는 본 명세서의 방법에 따라 확인된 항원, 통증 또는 마비 감소의 측정; 종양과 관련된 개선된 언어능력, 시력, 호흡 또는 다른 장애; 증가된 식욕; 또는 허용된 시험 또는 생존연장에 의해 측정된 수명의 품질 증가를 포함한다. 투여량이 개인, 종양질환의 종류, 종양질환의 단계 (종양질환이 개인의 다른 부위로 전이가 시작되었는지의 여부), 및 사용된 과거 및 병행 치료법에 따라 다양할 것임을 당업자라면 분명히 알 것이다.
- [0617] C. 병용 치료법들
- [0618] 병용 치료법들은 원치않는 종양세포 증식을 감소시키거나 억제하는 것, 암 발생을 감소시키는 것, 암 재발을 감소 또는 예방하는 것, 또는 암 확산 또는 전이를 감소 또는 예방하는데 특히 유용할 수 있다. 상기 경우, 본 발명의 조절물질들은 종양 덩어리를 받치고, 영속화하는 CSC들을 제거함으로써, 용적축소 치료(care debulking) 또는 항암제의 현행 표준을 보다 효과적으로 사용할 수 있게 함으로써 민감성 또는 항암제민감성 작용제로서 기능할 수 있다. 즉, 본 조절물질은 특정 실시형태에서, 다른 투여된 치료제의 작용방법을 강력하게 하는 개선된 효과 (예를 들면, 본래 첨가제 또는 상승제)를 제공할 수 있다. 본 발명의 명세서에서, "병용 치료법"은 광범위하게 해석될 수 있으며, 주로 조절물질과, 세포독성제, 세포정지제, 혈관형성 억제제, 용적축소제, 화학요법제, 방사선치료 및 방사선치료제, 표적 항암제 (모노클로날 항체 및 소분자 개체들을 모두 포함), BRM들, 치료용 항체, 암 백신, 사이토카인, 호르몬 치료법, 방사선 치료법 및 항-전이제 및, 특이적 및 비특이적 접근법을 포함하는 면역치료제를 포함하는 (여기에 제한되지 않음) 1개 이상의 항암제들을 투여하는 것을 의미한다.
- [0619] 각 치료 (예를 들면, 항체 및 항암제)가 별도로 진행될 때 관찰된 효과들의 부가적인 복합된 결과들을 위한 조건은 없다. 적어도 부가적인 효과들이 일반적으로 바람직하지만, 단일 치료법 중 하나 이상으로 증가된 항암효

과가 유익하다. 그리고, 본 발명은 상승효과를 나타내는 병용 치료를 필요로 하지 않는다. 그러나, 당 분야에 기술을 가진 자들은 바람직한 실시형태를 포함하는 특정 선택된 복합에 의해, 상승작용이 관찰될 수 있음을 알 것이다.

[0620] 병용 치료법을 실시하는데 있어서, 동일하거나 상이한 투여경로들을 사용하여, 단일 조성물 또는 2개 이상의 구별된 조성물들로, 조절물질 및 항암제가 대상에게 동시에 투여된다. 또는, 조절물질은 몇분 내지 몇주 범위의 간격에 의해 항암제 치료를 선행 또는 뒤따를 수 있다. 각 전달 사이의 시간 주기는 항암제 및 조절물질이 종양에 복합 효과를 발휘할 수 있도록 한다. 적어도 한 실시형태에서, 항암제와 조절물질 둘 다 서로 약 5분 내지 약 2주 내에 투여된다. 또다른 실시형태에서, 조절물질과 항암제 투여 사이에 수일 (2, 3, 4, 5, 6 또는 7), 수주 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 또는 수개월 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)이 경과할 수 있다.

[0621] 병용 치료법은 질환이 치료, 완화 또는 치유될 때까지 일정 시간 동안 적어도 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 어떤 실시형태에서, 병용 치료법은 여러 번, 예를 들면 1일에 3회 내지 6개월에 1회 투여된다. 투여는 1일에 3회, 1일에 2회, 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 매주 1회, 2주에 1회, 매월 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 6개월에 1회와 같은 스케줄로, 또는 미니펌프를 통해 연속투여될 수 있다. 병용 치료법은 이미 지정한 바와 같이, 특정 경로를 통해, 투여될 수 있다. 병용 치료법은 종양 부위로부터 먼 부위에 투여될 수 있다.

[0622] 한 실시형태에서, 조절물질은 필요로 하는 대상에 짧은 치료주기 동안 1개 이상의 항암제들과 조합하여 투여된다. 본 발명은 또한, 여러 차례의 부분적인 투여들로 세분화되는 불연속적 투여 또는 매일 투여를 고려한다. 조절물질 및 항암제는 격일 또는 격주로 서로 바뀌어 투여될 수 있으며; 또는 항제 치료 순서가 주어진 후, 1회 이상의 항암제 치료법 치료가 뒤따를 수 있다. 어떠한 상황에도, 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 알려져 있는 바와 같이, 적당한 투여량의 화학요법제는 임상치료에 이미 참가했던 자들에게 보통 적용될 것이며, 상기 화학요법제는 단독으로 또는 다른 화학요법제들과 함께 투여된다.

[0623] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 SEZ6 조절물질은 종양 재발 후 질병의 초기 발현할 기회를 감소 또는 제거하기 위한 유지 치료법에 사용될 수 있다. 바람직하게, 질병은 치료될 것이며, 초기 종양 덩어리가 제거, 감소 또는 그렇지 않으면 경감되어, 환자는 증상이 없거나 차도가 있을 것이다. 이때, 표준 진단과정들을 사용하여 질병이 거의 없거나, 증상이 없더라도, 피험자는 약리학적으로 유효량의 본 조절물질들을 1회 이상 투여받을 수 있다. 어떤 실시형태에서, 조절물질은 일정 시간 동안 규칙적인 스케줄, 예를 들면 매주, 2주에 1회, 매월, 6주에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 6개월에 1회 또는 연간 투여될 것이다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, 당업자는 질병 재발의 잠재성을 감소시키기 위해 바람직한 투여량 및 투여계획들을 쉽게 결정할 수 있었다. 게다가, 상기 치료는 환자 반응 및 임상변수와 진단변수들에 따라, 수주 동안, 수개월 동안, 수년 동안 또는 무기한으로 진행될 수 있었다.

[0624] 또다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 조절물질은 용적축소 과정 후 종양 전이의 가능성을 방지 또는 감소시키기 위한 보조제 치료법으로서 또는 예방적으로 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "용적축소 과정"은 종양 또는 종양 증식을 제거, 감소, 치료 또는 경감시키는 과정, 기술 또는 방법을 의미하며, 광범위하게 정의된다. 용적축소 과정들의 예로는 수술, 방사선 치료(즉, 빔 조사), 화학요법, 면역요법 또는 절개수술을 포함하며, 여기에 제한되지 않는다. 본 명세서의 관점에서 당업자에 의해 쉽게 측정되는 적당한 시간에, 본 조절물질들은 종양 덩어리를 감소시키기 위해, 임상적, 진단적 또는 치료적 과정들에 의해 제시된 대로 투여될 수 있다. 조절물질들은 표준 기술들을 사용하여 측정된 대로 약리학적으로 유효한 투여량으로 1회 이상 투여될 수 있다. 바람직하게, 투여계획은 변형시킬 적당한 진단 또는 모니터링 기술들에 의해 수행될 것이다.

[0625] 본 발명의 또다른 실시형태는 증식성 질환을 발생시킬 위험에도 무증상 대상들에게 본 조절물질들을 투여하는 것을 포함한다. 즉, 본 발명의 조절물질들은 진정한 예방 차원에 사용될 수 있으며, 검사 또는 테스트받은 환자들 및, 1개 이상의 잘 알려져 있는 위험인자들 (예를 들면, 유전체 징후들, 가족력, *생체내* 또는 *시험관내* 시험 결과 등)을 가지지만, 종양형성이 발생하지 않은 환자들에게도 제공될 수 있다. 상기 경우, 당업자들은 경험적 관찰 또는 허용된 임상실습을 통해 효과적인 투여계획을 결정할 수 있다.

[0626] D. 항암제

[0627] 용어 "항암제" 또는 "항-증식제"는 암과 같은 세포증식성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있는 치료제를 의미하며, 세포독성제, 세포정지제, 혈관신생억제제, 용적축소 치료제, 화학요법제, 방사선요법 및 방사선 치료법 치료제, 표적 항암제, BRM들, 치료용 항체들, 암 백신들, 사이토킨, 호르몬 요법들, 방사선 치료법 및 항-전이 치료제 및 면역치료제를 포함하며, 여기에 제한되지 않는다. 상기 개시된 선택된 실시형태에서, 상기 항암제들

은 컨쥬게이트들을 포함할 수 있으며, 투여되기 전에 조절물질들과 회합될 수 있음을 알 것이다. 특정 실시형태에서, 개시된 항암제는 SEZ6 조절물질에 연결되어, 본 명세서에 개시된 바와 같이 ADC를 제공할 것이다.

[0628] 본 명세서에 사용된 용어 "세포독성제"는 세포에 대하여 독성인 물질을 의미하며, 세포들의 기능을 감소 또는 억제하며/하거나, 세포들의 파괴를 야기한다. 일반적으로, 물질은 생 유기체로부터 유도된 자연발생 분자이다. 세포독성제의 예로는 세균의 소분자 독소 또는 효소활성 독소 (예를 들면, 디프테리아 독소, 슈도모나스 내독소 및 외독소, 스타필로코커스 장독소 A), 균류 (예를 들면, α -사신, 레스트릭토신(restrictocin)), 식물 (예를 들면, 아브린, 라이신, 모데신, 비스쿠민, 포크위드(pokeweed) 항바이러스 단백질, 사포린, 겐로닌, 모모리딘, 트라이코산틴, 보리 독소, 알레우리테스 포르디(Aleurites fordii) 단백질들, 다이안틴 단백질들, 과이토라카 메리카나(Phytolacca mericana) 단백질들 (PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 차란티아(Momordica charantia) 억제제, 커신(curcin), 크로틴(croton), 사포나리아 오피시날리스(saponaria officinalis) 억제제, 겐로닌, 미테겔린, 레스트릭토신(restrictocin), 페노마이신, 네오마이신 및 트리코테센(tricothecenes)) 또는 동물들 (예를 들면, 세포독성 RNases, 예를 들면, 세포의 핵산 RNases; DNase I, 이들의 단편들 및/또는 변이형들 포함)이 포함되며, 여기에 제한되지 않는다.

[0629] 본 발명의 목적을 위해, "화학요법제"는 암세포들의 성장, 증식 및/또는 생존을 비특이적으로 감소 또는 억제하는 화학 화합물(예를 들면, 세포독성제 또는 세포정지제)을 포함한다. 상기 화학치료제는 세포성장 또는 분열에 필요한 세포내 과정들에 적용되며, 따라서 일반적으로 급속하게 성장 및 분열하는 암세포들에 대하여 특히 효과적이다. 예를 들면, 빈크리스틴은 미소관들을 탈중합시켜서, 세포가 유사분열되는 것을 막는다. 일반적으로, 화학치료제는 암세포 또는 암성으로 되기 쉽거나 발암성 후대 (예를 들면, TIC)를 생성하기 쉬운 세포를 억제하거나, 억제하기 위해 설계된 화학치료제를 포함할 수 있다. 상기 치료제들은 종종 투여되며, CHOP 또는 FOLFIRI와 같은 계획으로 조합하여, 가장 효과적이다. 다시, 선택된 실시형태에서, 상기 화학치료제들은 본 조절물질들에 접합될 수 있다.

[0630] 본 발명의 조절물질들과 조합(하거나 접합되어) 사용될 수 있는 항암제들의 예로는 알킬화제, 알킬 설포네이트, 아지리딘, 에틸렌이민 및 메틸아멜라민(methylamelamines), 아세토게닌(acetogenins), 캄토테신(camptothecin), 브리오스테틴(bryostatins), 칼리스테틴(callystatin), CC-1065, 크립토타이신(cryptophycins), 돌라스테틴(dolastatin), 듀오카르마이신(duocarmycin), 엘류테로빈(eleutherobin), 판크라티스테틴(pancratistatin), 사르코딕타인(a sarcodictyin), 스폰기스테틴(spongistatin), 질소 머스타드(nitrogen mustards), 항생제(antibiotics), 에네다인(enediynes) 항생제, 다이네미신(dynemicin), 비스포스포네이트(bisphosphonates), 에스페라미신(esperamicin), 크로모단백질 에네다인 항생제 발색단(chromoprotein enediynes antibiotic chromophores), 아클라시노마이신(aclacinomysins), 악티노마이신(actinomycin), 아우트라마이신(authramycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신(bleomycins), 캅티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabycin), 카르미노마이신(carminomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이시니스(chromomycinis), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-놀류신, ADRIAMYCIN[®] 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 팟피로마이신(potfiromycin), 퓨로마이신(puromycin), 쿼엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신(streptozocin), 튜버시딘(tubercidin), 유베니멕스(ubenimex), 지노스테틴(zinostatin), 조로비신(zorubicin); 항-대사물질, 에르로티니브(erlotinib), 베무라페니브(vemurafenib), 크리조티니브(crizotinib), 소라페니브(sorafenib), 이브루티니브(ibrutinib), 엔잘루타미드(enzalutamide), 엽산 유사체, 푸린 유사체, 안드로젠, 항-아드레날, 엽산 보충물, 예를 들면 프롤린산, 아세글라톤(aceglatone), 알도포스파미드 글라이코사이드(alphosphamide glycoside), 아미노레볼린산(aminolevulinic acid), 에닐우라실(eniluracil), 암사크린(amsacrine), 베스트라부실(bestabucil), 비산트렌(bisantrene), 에다트락세이트(edatraxate), 데포파민(defofamine), 데메콜린(demecolcine), 디아지큐온(diaziquone), 엘포니틴(elfornithine), 엘립티늄 아세테이트(elliptinium acetate), 에포틸론(epothilone), 에토글루시드(etoglucid), 갈륨 나이트레이트(gallium nitrate), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 레티난(lentinan), 로니다이닌(lonidainine), 마이탄시노이드(maytansinoids), 미토구아존(mitoguanine), 미톡산트론(mitoxantrone), 모피단몰(mopidanmol), 나이트라에린(nitraerine), 펜토스타틴(pentostatin), 페나메트(phenamet), 피라루비신(pirarubicin), 로소산트론(losoxantrone), 포도필린산(podophyllinic acid), 2-에틸하이드라지드, 프로카르바진(procarbazine), PSK[®] 폴리사카라이드 컨쥬게이트(JHS Natural Products, Eugene, OR), 라족세인(razoxane); 리족신(rhizoxin); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄(spirogermanium); 테누아존산(tenuazonic acid); 트라이아지큐온

(triaziquone); 2,2',2"-트라이클로로트리에틸아민; 트라이코테센(특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안퀴딘); 우레탄; 빈데신(vindesine); 다카르바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미톨락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가시토신(gacytosine); 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 클로란부실; GEMZAR[®] 겐시타빈(gemcitabine); 6-티오구아닌; 머캅토푸린; 메토티렉세이트; 플레티늄 유사체, 빈블라스틴; 플레티늄; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE[®] 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린(aminopterin); 크셀로다(xeloda); 이반드로네이트(ibandronate); 이리노테칸(irinotecan)(Camptosar, CPT-11), 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴; 레티노이드들; 카페시타빈(capecitabine); 콤브레타스타틴(combretastatin); 루코보린(leucovorin); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 세포증식을 감소시키는 PKC-알파, Raf, H-Ras, EGFR 및 VEGF-A의 억제제 및 이들 중 어느 하나의 약리허용된 염들, 산 또는 유도체들이 포함되며, 여기에 제한되지 않는다. 또한, 이 정의에 종양 상에서의 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 항-호르몬제, 예를 들면 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질, 아드레날선에서의 에스트로겐 생성을 조절하는, 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제 및 항-안드로겐; 뿐만 아니라 트록사시타빈(troxacitabine)(1,3-다이옥솔란 뉴클레오시드 사이토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 라이보자임, 예를 들면 VEGF 발현 억제제 및 HER2 발현 억제제; 백신, PROLEUKIN[®] rIL-2; LURTOTECAN[®] 토포아이소머라제 1 억제제; ABARELIX[®] rmRH; 비노렐빈(Vinorelbine) 및 에스페라미신(Esperamicins) 및 이들 중 어느 하나의 약리허용된 염, 산 또는 유도체들이 포함된다.

[0631] 다른 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들은 현재 임상실험중이거나 상업용으로 입수가능한 여러 항체들 (또는 면역요법 치료제) 중 하나와 조합하여 사용될 수 있다. 이 때문에, 본 조절물질들은 아바고보맙(abagovomab), 아데카툼맙(adeatumumab), 아프투주맙(afutuzumab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 알툼모맙(altumomab), 아마투시맙(amatuximab), 아나툼모맙(anatumomab), 아르시툼모맙(arcitumomab), 바비투시맙(bavituximab), 벡툼모맙(bectumomab), 베바시주맙(bevacizumab), 비바투주맙(bivatuzumab), 블리나툼모맙(blinatumomab), 브렌투시맙(brentuximab), 칸투주맙(cantuzumab), 카툼맥소맙(catumaxomab), 세툼시맙(cetuximab), 시타투주맙(citatumumab), 식수투주맙(cixutumumab), 클리바투주맙(clivatuzumab), 코나투주맙(conatumumab), 다라투주맙(daratumumab), 드로지투맙(drozitumab), 둘리고투맙(duligotumab), 두시기투맙(dusigitumab), 데툼모맙(detumomab), 다세투주맙(dacetuzumab), 달로투주맙(dalotuzumab), 에크로멕시맙(ecromeximab), 엘로투주맙(elotuzumab), 엔시툼시맙(ensituximab), 에르툼맥소맙(ertumaxomab), 에타라시주맙(etaracizumab), 팔레투주맙(farletuzumab), 피클라투주맙(ficlatuzumab), 피기투주맙(figitumumab), 플라보투맙(flantvotumab), 푸툼시맙(futuximab), 가니투맙(ganitumab), 겐투주맙(gemtuzumab), 기렌툼시맙(girentuximab), 글렘바툼모맙(glembatumumab), 이브리투모맙(ibritumomab), 이고보맙(igovomab), 임가투주맙(imgatuzumab), 인다툼시맙(indatuximab), 이노투주맙(inotuzumab), 인테투주맙(intetumumab), 이필리무맙(ipilimumab), 이라투주맙(iratumumab), 라베투주맙(labetuzumab), 렉사투주맙(lexatumumab), 린투주맙(lintuzumab), 로보투주맙(lorvotuzumab), 루카투주맙(lucatumumab), 마파투주맙(mapatumumab), 마투주맙(matuzumab), 밀라투주맙(milatuzumab), 민레투모맙(minretumomab), 미투모맙(mitumomab), 모세투모맙(moxetumomab), 나르나투맙(narnatumab), 남투모맙(naptumomab), 네시투주맙(necitumumab), 니모투주맙(nimotuzumab), 노페투모맙(nofetumomab), 오카라투주맙(ocaratuzumab), 오파투주맙(ofatumumab), 올라라투맙(olaratumab), 오나투주맙(onartuzumab), 오포투주맙(oportuzumab), 오레고보맙(oregovomab), 패니투주맙(panitumumab), 파사투주맙(parsatumumab), 파트리투맙(patritumab), 펠툼모맙(pemtumomab), 퍼투주맙(pertuzumab), 핀툼모맙(pintumomab), 프리투주맙(pritumumab), 라코투모맙(racotumomab), 라드레투맙(radretumab), 릴로투주맙(rilotumumab), 리툼시맙(rituximab), 로바투주맙(robatumumab), 사투모맙(satumomab), 시브로투주맙(sibrotuzumab), 실툼시맙(siltuximab), 심투주맙(simtuzumab), 솔리토맙(solitomab), 타카투주맙(tacatumumab), 타플리투모맙(taplutumomab), 테나투모맙(tenatumomab), 테프로투주맙(teprotumumab), 티가투주맙(tigatuzumab), 토시투모맙(tositumomab), 트라스투주맙(trastuzumab), 투코투주맙(tucotuzumab), 우블리툼시맙(ublrituximab), 벨투주맙(veltuzumab), 보르세투주맙(vorsetuzumab), 보투주맙(votumumab), 잘루투주맙(zalutumumab), CC49, 3F8 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택되는 항체와 조합하여 사용될 수 있다.

[0632] 여전히 다른 특히 바람직한 실시형태들은 리툼시맙(rituximab), 트라스투주맙(trastuzumab), 겐투주맙 오조감신(gemtuzumab ozogamcin), 알렘투주맙(alemtuzumab), 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 토시투모맙(tositumomab), 베바시주맙(bevacizumab), 세툼시맙(cetuximab), 파니투주맙(panitumumab), 오파투주맙(ofatumumab), 이필리무맙(ipilimumab) 및 브렌투시맙 베도틴(brentuximab vedotin)을 포함 (여기에 제한되지

않음)하는 암 치료법을 위한 인증된 항체들을 사용하는 것을 포함할 것이다. 당업자들은 본 명세서의 내용과 호환되는 추가의 항암제들을 쉽게 확인할 수 있을 것이다.

[0633] E. 방사선치료

[0634] 본 발명은 방사선치료 (즉, 감마-조사, X-선, UV-조사, 마이크로파, 전자방출 등과 같이, 종양세포내에 국소로 DNA 손상을 유도하기 위한 메커니즘)에 의해 조절물질들과 조합하기 위해 제공한다. 종양 세포에 방사성동위원소를 직접 전달하는 것을 사용하는 병용 치료법도 또한 고려되며, 표적 항암제 또는 다른 표적 수단들과 관련되어 사용될 수 있다. 일반적으로, 방사선 치료법은 약 1주 내지 약 2주 동안 맥관투여된다. 방사선 치료법은 약 6주 내지 7주 동안 두경부암 환자들에게 투여될 수 있다. 선택적으로, 방사선 치료법은 단일 투여량으로, 다중 투여량으로 또는 순차적인 투여량으로 투여될 수 있다.

[0635] XI. 적응증

[0636] 본 발명의 조절물질은 SEZ6 관련 질병 중 어느 하나의 발생 또는 재발을 진단, 치료 또는 억제하는데 사용될 수 있음을 알 것이다. 따라서, 단독으로 투여되든지, 또는 항암제 또는 방사선치료법과 조합하여 투여되든지, 본 발명의 조절물질들은 양성 또는 악성 종양들 (예를 들면, 부신, 간, 신장, 방광, 유방, 위장, 난소, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 갑상선, 간, 자궁, 자궁내막, 식도 및 자궁 암종들; 육종들; 교아종들; 및 다양한 두경부 종양들); 백혈병 및 림프구 악성종양들; 다른 질병들, 예를 들면 뉴린, 신경교, 성상세포, 시상하부 및 다른 선, 대식세포, 상피, 기질 및 포배강 질환들; 및 염증성, 혈관신생, 면역학적 질환들 및 병원균에 의해 유발된 질환들을 포함하는 환자 또는 실험대상들의 종양질환들을 일반적으로 치료하기 위해 사용가능하다. 본 발명의 범주 내에 혈액학적 악성종양이 있더라도, 특히, 치료를 위한 중요한 표적은 고형 종양을 포함하는 종양 질환들이다. 치료되는 "대상" 또는 "환자"는 본원에 사용된 바와 같이, 특정 포유동물종들을 포함하지만, 바람직하게는, 인간일 것이다.

[0637] 보다 특이적으로, 본 발명에 따른 치료되는 종양 질환들은 부신 종양, AIDS-관련 암, 포상 연부 육종, 성상세포 종양, 방광암 (편평상피암 및 이행세포암종), 골암 (범람질종, 동맥류성 골낭종, 골연골종, 골육종), 뇌 및 척수암, 전이성 뇌종양, 유방암, 경동맥체 종양, 자궁경부암, 연골육종, 척삭종, 난임성 신장 세포 암종, 투명세포 암종, 대장암, 직장암, 피하 양성 섬유성 조직구종, 결합조직형성 소규모 원형세포종양, 상의세포종, 유잉종양, 골외 점액성 연골육종, 골성 불완전 섬유생성증, 뼈의 섬유성골 이행성, 담낭암 및 담도암, 임신성 영양아충증, 생식세포 종양, 두경부암, 도세포 종양, 카포시 육종, 신장암 (신아세포종, 유두상 신세포암), 백혈병, 지방종/양성 지방종성 종양, 지방육종/악성 지방종성 종양, 간암 (간아세포종, 간세포 암종), 림프종, 폐암 (소세포암종, 선암, 편평상피암, 대세포암 등), 수모세포종, 흑색종, 수막종, 복합 내분비선 신생물, 다발성 골수종, 골수 이행성 증후군, 신경아세포종, 신경내분비 종양, 난소암, 췌장암, 유두상 갑상선암, 부갑상선 종양, 소아과 암, 말초 신경초 종양, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 전립선암, 후부 포도막 흑색종 (posterior uveal melanoma), 희귀 혈액학 질병, 전이 신암, 간상소체 종양, 횡문근육종, 육종, 피부암, 연질-조직 육종, 편평세포암, 위암, 활막육종, 고환암, 흉선암, 흉선종, 전이 갑상선암, 및 자궁암 (자궁경부암, 자궁내막 종양 및, 평활근종)으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0638] 어떤 바람직한 실시형태에서, 증식성 질환은 부신암, 간암, 신장암, 방광암, 유방암, 위암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 식도암, 직장암, 전립선암, 췌장암, 폐암 (소세포 및 비소세포 모두), 갑상선암, 암종, 육종, 교아종 및 여러 두경부 종양을 포함하고, 여기에 제한되지 않는 고형 종양을 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 하기 실시예에 나타난 바와 같이, 개시된 조절물질들은 소세포폐암 (SCLC) 및 비-소세포폐암 (NSCLC) (예를 들면, 편평상피 세포 비-소세포 폐암 또는 편평상피 세포 소세포 폐암)을 치료하는데 특히 효과적이다. 한 실시형태에서, 폐암은 난치병이며, 재발되거나 플래티늄 주성분의 제제 (예를 들면, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 토포테칸) 및/또는 타크산 (예를 들면, 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀 또는 카바지탁셀)에 대하여 내성을 갖는다. 그리고, 특히 바람직한 실시형태에서, 본 조절물질들은 소세포 폐암을 치료하기 위한 컨쥬게이트 형태로 사용될 수 있다.

[0639] 소세포 폐암과 관련하여, 특히 바람직한 실시형태는 컨쥬게이트된 조절물질들의 투여 (ADC)를 포함할 것이다. 선택된 실시형태에서, 컨쥬게이트된 조절물질들은 제한된 단계 질환을 나타내는 환자들에게 투여될 것이다. 다른 실시형태에서, 본 조절물질들은 확장기 단계의 질환을 나타내는 환자들에게 투여될 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 본 컨쥬게이트된 조절물질들은 난치 환자들 (즉, 초기 치료과정 동안 또는 완료한 직후 재발한

환자들)에게 투여될 것이다. 또다른 실시형태는 민감한 환자들 (즉, 1차 치료후 2-3개월 이상 경과한 환자들)에게 본 조절물질들을 투여하는 단계를 포함한다. 각 경우에, 적합한 조절물질들은 선택된 투여계획 및 임상 진단에 따라 권유게이트된 또는 비권유게이트된 상태로 될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0640] 상기 논의된 바와 같이, 본 조절물질들은 신경내분비 종양을 포함하는 신경내분비 특성들 또는 표현형들을 갖는 종양을 예방, 치료 또는 진단하기 위해 추가로 사용될 수 있다. 분산성 내분비계로부터 발생하는 진성의 또는 전형적인 신경내분비 종양들 (NETs)은 100,000명 당 2-5명이 발병할 정도로 비교적 희귀하지만, 매우 공격적이다. 내분비 종양은 신장, 비뇨생식관(방광, 전립선, 난소, 자궁경관 및 자궁내막), 위장관(결장, 위), 갑상선(갑상선 수질암), 및 폐(소세포 폐암종 및 대세포 신경내분비암종)에서 발생한다. 이러한 종양들은 카르시노이드 증후군으로 알려져 있는 쇠약하게 하는 증상들을 유발시킬 수 있는 세로토닌 및/또는 크로모그라닌 A를 포함하는 여러 호르몬들을 분비할 수 있다. 상기 종양들은 양성 면역조직화학 마커, 예를 들면 뉴런-특이적 에놀라제 (NSE, 감마 에놀라제라고도 알려져 있음, 유전자 기호 = ENO2), CD56 (또는 NCAM1), 크로모그라닌 A (CHGA), 및 시넵토파이신 (SYP)에 의해, 또는 ASCL1과 같은 높은 발현을 나타내는 것으로 알려진 유전자들에 의해 나타낼 수 있다. 불행히도, 전통적인 화학치료법들은 NET들을 치료하는데 특히 효과적이지 않으며, 간 전이가 일반적인 결과이다.

[0641] 본 조절물질들이 신경내분비 종양들을 치료하는데 유리하게 사용될 수 있지만, 이들은 전형적인 진성 신경내분비 종양과 유전자형으로 또는 표현형으로 모방하고, 유사하거나 이 종양에 의한 일반적인 특성들을 나타내는 가상 신경내분비 종양(pNET)들을 치료, 예방 또는 진단하는데 사용될 수도 있다. 가상 신경내분비 종양 또는 신경내분비 종양 특성들을 갖는 종양들은 확산성 신경내분비 시스템의 세포들, 또는 신경내분비 분화 캐스케이드가 종양형성 과정 동안 비정상적으로 재활성된 세포들로부터 발생하는 종양들이다. 상기 pNETs는 생물학적으로 활성인 아민, 신경전달물질들 및 펩타이드 호르몬의 부분집합을 생성할 수 있는 능력을 포함하는, 일반적으로 정의된 신경내분비 종양과 특정 표현형 또는 생화학적 특성들을 보통 공유한다. 조직학적으로, 상기 종양들(NETs 및 pNETs)은 단조로운 세포병리학의 최소한의 세포질 및 원형 내지 타원형의 점모형 핵과 밀접하게 연결된 소세포들을 종종 나타내는 일반적인 겉모습을 공유한다. 본 발명의 목적을 위해, 신경내분비 및 가상 신경내분비 종양을 정의하는데 사용될 수 있는, 일반적으로 발현된 조직학적 마커 또는 유전학적 마커는 크로모그라닌 A, CD56, 시넵토파이신, PGP9.5, ASCL1 및 뉴런-특이적 에놀라제(NSE)를 포함할 수 있지만, 여기에 제한되지 않는다.

[0642] 따라서, 본 발명의 조절물질들은 가상 신경내분비 종양 및 진성 신경내분비 종양 모두를 치료하기 위해 유익하게 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 본 명세서에 기술된 바와 같이 조절물질들이 신장, 비뇨생식관(방광, 전립선, 난소, 자궁경관, 및 자궁내막), 위장관(직장, 위), 갑상선(갑상선 수질암), 및 폐(소세포 폐암종 및 대세포 신경내분비 암종)에서 발생하는 신경내분비 종양들(NET 및 pNET 모두)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 게다가, 본 발명의 조절물질들은 NSE, CD56, 시넵토파이신, 크로모그라닌 A, ASCL1 및 PGP9.5 (UCHL1)로 구성된 그룹에서 선택되는 1개 이상의 마커들을 발현하는 종양들을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 즉, 본 발명은 NSE⁺ 또는 CD56⁺ 또는 PGP9.5⁺ 또는 ASCL1⁺ 또는 SYP⁺ 또는 CHGA⁺ 또는 이들의 조합인 종양에 걸린 대상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0643] 혈액 악성종양들에 관련하여, 본 발명의 화합물들 및 방법들이 저급/NHL 여포성 림프종(FCC), 외투세포 림프종(MCL), 확산성 대세포성 림프종(DLCL), 소림프구(SL) NHL, 중급/난포 NHL, 중간 등급 확산성 NHL, 고급 면역아세포성 NHL, 고급 림프아세포성 NHL, 고급 소형 비-분해 세포 NHL, 벌키 질병 NHL, 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia), 림프형질세포성 림프종(LPL), 외투세포 림프종(MCL), 여포성 림프종 (FL), 확산성 대세포 림프종 (DLCL), 버키트 림프종(Burkitt's lymphoma)(BL), AIDS-관련 림프종, 단핵구성 B 세포 림프종, 혈관면역모세포 림프절병증, 소림프구성, 여포성, 확산성 대세포, 확산성 소형 분해세포, 대세포 면역모세포종 림프아세포종, 소형, 비-분해된, 버키트(Burkitt's) 및 비-버키트(non-Burkitt's), 여포성 (follicular), 대부분 대세포; 여포성, 대부분 소형 분해세포; 및 여포성, 혼합된 소형 분해 및 대형 세포 림프종을 포함하는 여러 B-세포 림프종을 치료하는데 특히 효과적일 수 있음을 알 것이다. Gaidono et al., "Lymphomas", IN CANCER: PRINCIPLES & PRACTICE OF ONCOLOGY, Vol. 2: 2131-2145 (DeVita et al., eds., 5.sup.th ed. 1997)를 참조한다. 상기 림프종이 변화하는 분류시스템으로 인해 다른 이름들을 종종 가질 것이고, 다른 이름으로 분류된 림프종을 갖는 환자들도 본 발명의 병용 치료계획으로부터 이익을 얻을 수 있음이 당업자에게는 분명해 질 것이다.

[0644] 본 발명은 또한, 양성 또는 전암성 종양을 나타내는 대상의 보존적 또는 예방적 치료를 위해 제공한다. SEZ6 관

런 질병 외에, 특정 종류의 종양 또는 증식성 질환이 본 발명을 사용한 치료로부터 배제되어야 한다고 생각되지 않는다. 그러나, 종양세포의 종류는 2차 치료제들, 특히 화학요법제 및 표적 항암제들과 조합하여 본 발명의 용도와 관련될 수 있다.

[0645] XII. 제조 물품들

[0646] 1 이상의 투여량의 SEZ6 조절물질을 포함하는, 1개 이상의 내용물들을 포함하는 약리용 팩 및 키트도 또한 제공된다. 특정 실시형태에서, 단위투여량이 예를 들면, 항-SEZ6 항체를 포함하는 예정된 양의 조성물을 1개 이상의 부가치료제들과 함께 또는 없이, 함유하는 단위 투여량은 제공된다. 다른 실시형태를 위해, 상기 단위 투여량은 단일-용도로 미리 채워진 주사용 주사기에 공급된다. 또다른 실시형태에서, 단위 투여량내에 함유된 조성물은 식염수, 수크로오스 등; 포스페이트와 같은 완충제 등을 포함할 수 있으며; 및/또는 안정적이고 유효한 pH 범위 내에서 배합될 수 있다. 또는, 특정 실시형태에서, 조성물은 멸균수와 같은 적당한 액체를 첨가할 때 재구성될 수 있는 동결건조 분말로서 제공될 수 있다. 어떤 바람직한 실시형태에서, 조성물은 수크로오스 및 아르기닌을 포함하는 단백질 응집을 저해하는 1개 이상의 물질들을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 용기(들)와 관련 있는 특정의 라벨은 담겨진 조성물이 선택한 질병상태를 진단 또는 치료하기 위해 사용됨을 보여준다.

[0647] 본 발명은 또한 SEZ6 조절물질 및, 선택적으로 1개 이상의 항암제들의 단일-투여 또는 다중-투여 단위를 생성하기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 용기 및 라벨 또는 용기와 회합되거나 패키지 삽입을 포함한다. 적당한 용기들은 예를 들면 병, 바이알, 주사기 등을 포함한다. 용기들은 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료들로 제조될 수 있으며, 컨쥬게이트 또는 비컨쥬게이트 형태의 본 조절물질들을 약리학적으로 유효한 양을 함유할 수 있다. 다른 바람직한 실시형태에서, 용기(들)은 멸균 접촉포트 (예를 들면, 용기는 피하주사바늘에 의해 뚫을 수 있는 스톱퍼를 갖는 바이알 또는 정맥내 용액 백일 수 있음)를 포함한다. 상기 키트들은 일반적으로 적당한 용기 내에 SEZ6 조절물질의 약리허용 배합물 및, 선택에 따라서는 같거나 또는 상이한 용기에 1개 이상의 항암제들을 함유할 것이다. 상기 키트들은 진단 또는 병용 치료법을 위해 다른 약리허용 배합물을 함유할 수도 있다. 예를 들면, 본 발명의 SEZ6 조절물질에 더해, 상기 키트들은 화학요법제 또는 방사선치료약물과 같은 항암제; 항-맥관형성제; 항-전이제; 표적화한 항암제; 세포독성제; 및/또는 다른 항암제들의 범위 중 임의의 1개 이상을 함유할 수 있다. 상기 키트들은 또한, SEZ6 조절물질을 항암제 또는 진단제와 접합하기 위한 적당한 시약들을 제공할 수 있다 (예를 들면, 미국특허 제7,422,739호 참조, 본원에 전부 참조로 반영됨).

[0648] 보다 특이적으로, 키트들은 추가의 성분들과 함께 또는 없이 SEZ6 조절물질을 함유하는 단일 용기를 가지거나, 각각 원하는 치료제를 위한 구별된 용기들을 가질 수 있다. 병용 치료제들이 접합을 위해 제공되는 경우, 단일 용액은 균등물량 조합으로, 또는 한 성분과 과량의 다른 성분과 함께 미리 혼합될 수 있다. 또는, SEZ6 조절물질 및 키트의 임의의 항암제는 환자에게 투여하기 전에 구별된 용기들 내에서 유지될 수 있다. 키트들은 또한, 주사용 정균수(BWFI), 인산-완충 식염수(PBS), 링거액 및 텍스트로오스 용액과 같은 멸균의 약리허용 완충제 또는 다른 희석제를 함유하기 위한 제2/제3 용기 수단을 포함할 수 있다.

[0649] 키트의 성분들이 1개 이상의 액체 용액으로 제공될 경우, 액체 용액은 수용액인 것이 바람직하며, 멸균 수용액이 특히 바람직하다. 그러나, 키트의 성분들은 건조 분말(들)로서 제공될 수 있다. 시약들 또는 성분들이 건조 분말로 제공되는 경우, 분말은 적당한 용매를 첨가함으로써 재구성될 수 있다. 용매가 다른 용기내에 제공될 수도 있다.

[0650] 위에 간단하게 설명되는 바와 같이, 키트들은 동물 또는 환자에게 항체 및 임의 성분들을 투여하는 수단들, 예를 들면 1개 이상의 바늘 또는 주사기, 또는 점적기, 피펫 또는 다른 상기 유사 기구를 포함할 수도 있으며, 배합물은 동물에게 주사 또는 도입되거나, 감소된 체표면에 적용될 수 있다. 본 발명의 키트들은 또한 일반적으로 바이알 등을 포함하기 위한 수단들 및 원하는 바이알 및 다른 장치들이 위치 및 보유된 주입식 또는 사출성형식 플라스틱 용기들과 같이, 상업용으로 시판되는 좁은 공간의 다른 요소를 포함할 것이다. 특정 라벨 또는 패키지 삽입물은 SEZ6 조절물질 조성물이 암, 예를 들면 소세포 폐암을 치료하는데 사용됨을 보여준다.

[0651] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 조절물질들은 증식성 질환들을 진단 또는 치료하는데 유용한 진단 또는 치료 장치들과 공동으로 또는 구성되어 사용될 수 있다. 예를 들면, 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 증식성 질환의 병인 또는 증대에 관여된 세포들 또는 마커를 검사, 모니터링, 정량화 또는 프로파일링하는데 사용될 수 있는 특정 진단장치 또는 장비와 조합될 수 있다. 선택된 실시형태를 위해, 마커 화합물은 NSE, CD56, 시냅토파이신, 크로모그라닌 A, 및 PGP9.5를 함유할 수 있다.

- [0652] 특히 바람직한 실시형태에서, 생체내 또는 시험관내 순환 종양세포들을 검사, 모니터링 및/또는 정량화하기 위해 장치들을 사용할 수 있다 (예를 들면, WO 2012/0128801을 참조하며, 이는 본원에 참조로 반영됨). 또다른 바람직한 실시형태에서, 그리고 상기 논의된 바와 같이, 순환하는 종양세포들은 암 줄기세포를 포함할 수 있다.
- [0653] XIII. 연구 요약
- [0654] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태는 또한, 유동 세포분석법, 형광 활성화 세포분류(FACS), 자기 활성화 세포분류(MACS) 또는 레이저 매개 분할과 같은 방법들을 통해 종양 개시 세포들의 개체군들 또는 부분모집단을 확인하거나, 감시하거나, 분리하거나, 분할하거나 또는 풍부하게 하는 데 유용한 수단으로 개시된 조절물질들의 특성들을 이용한다. 본 발명분야에 숙달된 사람들이라면 조절물질들이 암 줄기 세포들을 포함하는 TIC를 특성평가하고 조작하기 위한 여러 적합한 테크닉들에 사용될 수 있음을 이해할 것이다 (예를 들면, U.S.S.Ns. 12/686,359, 12/669,136 및 12/757,649를 참조하며, 이들은 각각 본원에 참고로 반영된다).
- [0655] XIV. 기타 사항들
- [0656] 본원에서 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련되어 사용된 과학적, 기술적 용어들은 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 일반적으로 이해되는 의미들을 가질 것이다. 그리고, 본원에서 다르게 요구되지 않는 한, 단수는 복수를 포함할 것이며, 복수는 단수를 포함할 것이다. 보다 구체적으로, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 달리 명확하게 기술하지 않는 한 복수를 포함한다. 따라서, 예를 들면, "단백질"은 복수의 단백질들을 포함하며; "세포"는 세포들의 혼합물들을 포함한다. 게다가, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 제공된 범위들은 상한과 하한, 및 상한과 하한 사이의 모든 지점들을 포함한다. 그러므로, 2.0 내지 3.0의 범위는 2.0, 3.0, 및 2.0과 3.0 사이의 모든 지점들을 포함한다.
- [0657] 일반적으로, 본 명세서에 설명된 세포 및 조직 배양, 분자생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 그리고 단백질 및 핵산 화학 그리고 혼성화와 관련되어 사용된 명명법들 및 기술들은 당 분야에 잘 알려진 것들이며, 당 분야에서 일반적으로 사용된 것들이다. 본 발명의 방법들 및 기술들은 당 분야에 잘 알려진 종래의 방법들에 따라, 그리고 달리 지시되지 않는 한 본 명세서 전체에 인용 및 설명된 여러 일반적인 그리고 더욱 구체적인 참고문헌들에 기술된 바대로 수행된다. 예를 들면, Abbas *et al.*, Cellular and Molecular Immunology, 6th ed., W.B. Saunders Company (2010); Sambrook J. & Russell D. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000); Ausubel *et al.*, *Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley, John & Sons, Inc. (2002); Harlow and Lane *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1998); 그리고 Coligan *et al.*, *Short Protocols in Protein Science*, Wiley, John & Sons, Inc. (2003)를 참조한다. 효소반응 및 정제기술들은 당 분야에서 일반적으로 수행되거나 본원에 설명된 바대로, 제조사의 설명서에 따라 수행된다. 본 명세서에 설명된 분석화학, 합성 유기화학, 및 의약 화학과 관련되어 사용된 명명법 및 실험과정들 및 기술들은 잘 알려져 있는 것들이며, 당 분야에 일반적으로 사용된 것들이다. 게다가, 본 명세서에 사용된 섹션 제목들은 구성적인 목적일 뿐, 본 명세서의 주제를 제한하기 위한 것은 아니다.
- [0658] XV. SEZ6 참고문헌들
- [0659] 본 명세서 내에 개시된 또는 인용된 모든 참고문헌들 또는 기록들은, 제한 없이, 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다. 더욱이, 본원에 사용된 어떠한 항목 제목들은 구성상의 목적들만을 위한 것이며 기술된 요지를 한정하는 것으로 해석되어서는 아니된다.
- [0660] 1. Bork P, Beckmann G. (1993). The CUB domain. A widespread module in developmentally regulated proteins. J Mol Biol. 231:539-45. PMID: 8510165.
- [0661] 2. Galluzzo P, and Bocchetta M (2011). Notch signaling in lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 11:533-40. PMID: 21504320.

- [0662] 3. Gunnensen JM *et al.* (2007). Sez-6 proteins affect dendritic arborization patterns and excitability of cortical pyramidal neurons. *Neuron*. 56:621-39. PMID: 18031681.
- [0663] 4. Gunnensen JM *et al.* (2009). Seizure-related gene 6 (Sez-6) in amacrine cells of the rodent retina and the consequence of gene deletion. *PLoS One*. 4:e6546. PMID:19662096.
- [0664] 5. Herbst R, Nicklin MJ (1997). SEZ-6: promoter selectivity, genomic structure and localized expression in the brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 44:309-22. PMID: 9073173.
- [0665] 6. Klimstra DS, *et al.* (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 39:707-12. PMID: 20664470.
- [0666] 7. Kloppel G. (2011). Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 18 Suppl 1:S1-16. PMID: 22005112.
- [0667] 8. Mulley JC *et al.* (2011). The Role of Seizure-Related SEZ6 as a Susceptibility Gene in Febrile Seizures. *Neurol Res Int*. 2011:917565. PMID: 21785725.
- [0668] 9. Shimizu-Nishikawa K *et al.*, (1995). Cloning and expression of SEZ-6, a brain-specific and seizure-related cDNA. *Brain Res Mol Brain Res*. 28:201-10. PMID: 7723619.
- [0669] 10. Yao JC *et al.* (2008). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 26:3063-72. PMID: 18565894.
- [0670] 11. Yu ZL *et al.*, (2007). Febrile seizures are associated with mutation of seizure-related (SEZ) 6, a brain-specific gene. *J Neurosci Res*. 85:166-72. PMID: 17086543.

[0671] XVI. 발명의 선택된 실시형태들

[0672] 본원의 개시 및 실시예들 외에도, 본 발명은 아래에 바로 구체적으로 기재된 선택된 실시형태들에 관한 것이기도 하다.

[0673] 확정적이 아닌 추정되는 특허청구범위들:

- [0674] 1. 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0675] 2. 제1항에 있어서, SEZ6 조절물질은 SEZ6 길항제를 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0676] 3. 제1항에 있어서, SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0677] 4. 제3항에 있어서, 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0678] 5. 제4항에 있어서, 모노클로날 항체가 키메라성 항체들, 인간화 항체들 및 인간 항체들로 이루어진 군에서 선택되는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0679] 6. 제4항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 중화 항체를 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0680] 7. 제4항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 고갈화 항체를 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0681] 8. 제4항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 내재화 항체를 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0682] 9. 제8항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 세포독성제를 더 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0683] 10. 제4항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 세 개의 상보성 결정 영역들을 가진 경쇄 가변 영역과 세 개의 상보성 결정 영역들을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하는 것으로 중쇄 및 경쇄의 상보성 결정 영역들은, 각각, 도 10a 내지 도 10ad 또는 도 10b 내지 도 10bd에 제시된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0684] 11. 제4항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가

변 영역은 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 24, 서열번호 26, 서열번호 28, 서열번호 30, 서열번호 32, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 58, 서열번호 60, 서열번호 62, 서열번호 64, 서열번호 66, 서열번호 68, 서열번호 70, 서열번호 72, 서열번호 74, 서열번호 76, 서열번호 78, 서열번호 80, 서열번호 82, 서열번호 84, 서열번호 86, 서열번호 88, 서열번호 90, 서열번호 92, 서열번호 94, 서열번호 96, 서열번호 98, 서열번호 100, 서열번호 102, 서열번호 104, 서열번호 106, 서열번호 108, 서열번호 110, 서열번호 112, 서열번호 114, 서열번호 116, 서열번호 118, 서열번호 120, 서열번호 122, 서열번호 124, 서열번호 126, 서열번호 128, 서열번호 130, 서열번호 132, 서열번호 134, 서열번호 136, 서열번호 138, 서열번호 140, 서열번호 142, 서열번호 144, 서열번호 146, 서열번호 148, 서열번호 150, 서열번호 152, 서열번호 154, 서열번호 156, 서열번호 158, 서열번호 160, 서열번호 162, 서열번호 164, 서열번호 166 및 서열번호 168에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 27, 서열번호 29, 서열번호 31, 서열번호 33, 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 서열번호 51, 서열번호 53, 서열번호 55, 서열번호 57, 서열번호 59, 서열번호 61, 서열번호 63, 서열번호 65, 서열번호 67, 서열번호 69, 서열번호 71, 서열번호 73, 서열번호 75, 서열번호 77, 서열번호 79, 서열번호 81, 서열번호 83, 서열번호 85, 서열번호 87, 서열번호 89, 서열번호 91, 서열번호 93, 서열번호 95, 서열번호 97, 서열번호 99, 서열번호 101, 서열번호 103, 서열번호 105, 서열번호 107, 서열번호 109, 서열번호 111, 서열번호 113, 서열번호 115, 서열번호 117, 서열번호 119, 서열번호 121, 서열번호 123, 서열번호 125, 서열번호 127, 서열번호 129, 서열번호 131, 서열번호 133, 서열번호 135, 서열번호 137, 서열번호 139, 서열번호 141, 서열번호 143, 서열번호 145, 서열번호 147, 서열번호 149, 서열번호 151, 서열번호 153, 서열번호 155, 서열번호 157, 서열번호 159, 서열번호 161, 서열번호 163, 서열번호 165, 서열번호 167 및 서열번호 169에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.

- [0685] 12. 제11항에 있어서, 제시된 중쇄 또는 경쇄 가변 영역들의 어느 하나 유래의 CDR을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0686] 13. 경쟁하는 항체를 포함하는 단리된 SEZ6 조절물질로서, 상기 경쟁하는 항체는 제10항 또는 제11항의 단리된 SEZ6 조절물질의 SEZ6에의 결합을 적어도 약 40%만큼 억제하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0687] 14. 제 11항의 아미노산 중쇄 가변 영역 또는 아미노산 경쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산.
- [0688] 15. 제14항의 핵산을 포함하는 벡터.
- [0689] 16. 제1항에 있어서, 서열번호 3, 서열번호 4 및 그것들의 단편들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0690] 17. 제16항에 있어서, SEZ6 조절물질은 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 더 함유하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0691] 18. 제1항에 있어서, 상기 조절물질은 그것을 필요로 하는 대상에게 투여 시 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시키는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0692] 19. 제18항에 있어서, 출현빈도 감소는 종양 개시 세포들에 풍부한 것으로 알려진 종양 세포 표면 마커들의 유동 세포계측 분석을 이용하여 측정되는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0693] 20. 제18항에 있어서, 출현빈도 감소는 종양 개시 세포들에 풍부한 것으로 알려진 종양 세포 표면 마커들의 면역조직화학적 탐지를 사용하여 측정되는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0694] 21. 제18항에 있어서, 상기 종양 개시 세포들은 종양 영속화 세포들을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0695] 22. 제1항에 있어서, 세포독성제를 더 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0696] 23. 제1항의 단리된 SEZ6 조절물질을 포함하는 약제 조성물.
- [0697] 24. 제23항에 있어서, 상기 단리된 SEZ6 조절물질은 모노클로날 항체를 포함하는, 약제 조성물.
- [0698] 25. 제24항에 있어서, 상기 모노클로날 항체는 인간화 항체를 포함하는, 약제 조성물.

- [0699] 26. 제25항에 있어서, 상기 인간화 항체는 세포독성제를 포함하는, 약제 조성물.
- [0700] 27. 제26항에 있어서, 상기 세포독성제는 피롤로벤조디아아제핀을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0701] 28. 제26항에 있어서, 상기 세포독성제는 아우리스타틴을 포함하는, 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0702] 29. 필요로 하는 대상에게 치료유효량의 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 SEZ6 관련 질환을 치료하는 방법.
- [0703] 30. 제29항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 SEZ6 길항제를 포함하는, 방법.
- [0704] 31. 제29항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, 방법.
- [0705] 32. 제31항에 있어서, 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, 방법.
- [0706] 33. 제32항에 있어서, 모노클로날 항체가 키메라성 항체들, 인간화 항체들 그리고 인간 항체들로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.
- [0707] 34. 제33항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 24, 서열번호 26, 서열번호 28, 서열번호 30, 서열번호 32, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 58, 서열번호 60, 서열번호 62, 서열번호 64, 서열번호 66, 서열번호 68, 서열번호 70, 서열번호 72, 서열번호 74, 서열번호 76, 서열번호 78, 서열번호 80, 서열번호 82, 서열번호 84, 서열번호 86, 서열번호 88, 서열번호 90, 서열번호 92, 서열번호 94, 서열번호 96, 서열번호 98, 서열번호 100, 서열번호 102, 서열번호 104, 서열번호 106, 서열번호 108, 서열번호 110, 서열번호 112, 서열번호 114, 서열번호 116, 서열번호 118, 서열번호 120, 서열번호 122, 서열번호 124, 서열번호 126, 서열번호 128, 서열번호 130, 서열번호 132, 서열번호 134, 서열번호 136, 서열번호 138, 서열번호 140, 서열번호 142, 서열번호 144, 서열번호 146, 서열번호 148, 서열번호 150, 서열번호 152, 서열번호 154, 서열번호 156, 서열번호 158, 서열번호 160, 서열번호 162, 서열번호 164, 서열번호 166 및 서열번호 168에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 27, 서열번호 29, 서열번호 31, 서열번호 33, 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 서열번호 51, 서열번호 53, 서열번호 55, 서열번호 57, 서열번호 59, 서열번호 61, 서열번호 63, 서열번호 65, 서열번호 67, 서열번호 69, 서열번호 71, 서열번호 73, 서열번호 75, 서열번호 77, 서열번호 79, 서열번호 81, 서열번호 83, 서열번호 85, 서열번호 87, 서열번호 89, 서열번호 91, 서열번호 93, 서열번호 95, 서열번호 97, 서열번호 99, 서열번호 101, 서열번호 103, 서열번호 105, 서열번호 107, 서열번호 109, 서열번호 111, 서열번호 113, 서열번호 115, 서열번호 117, 서열번호 119, 서열번호 121, 서열번호 123, 서열번호 125, 서열번호 127, 서열번호 129, 서열번호 131, 서열번호 133, 서열번호 135, 서열번호 137, 서열번호 139, 서열번호 141, 서열번호 143, 서열번호 145, 서열번호 147, 서열번호 149, 서열번호 151, 서열번호 153, 서열번호 155, 서열번호 157, 서열번호 159, 서열번호 161, 서열번호 163, 서열번호 165, 서열번호 167 및 서열번호 169에 제시된 아미노산 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0708] 35. 제34항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 인간화 항체인, 방법.
- [0709] 36. 제32항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 중화 항체를 포함하는, 방법.
- [0710] 37. 제32항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 내재화 항체를 포함하는, 방법.
- [0711] 38. 제37항에 있어서, 상기 내재화 항체가 세포독성제를 포함하는, 방법.
- [0712] 39. 제38항에 있어서, 상기 세포독성제가 피롤로벤조디아아제핀을 포함하는, 방법.
- [0713] 40. 제38항에 있어서, 상기 세포독성제가 아우리스타틴을 포함하는, 방법.
- [0714] 41. 제39항에 있어서, 상기 SEZ6 관련 질환이 종양 질환을 포함하는, 방법.
- [0715] 42. 제41항에 있어서, 상기 종양 질환이 신경내분비 특성들을 나타내는 종양을 포함하는, 방법.
- [0716] 43. 제42항에 있어서, 상기 신경내분비 특성들을 나타내는 종양은 신경내분비 종양을 포함하는, 방법.

- [0717] 44. 제41항에 있어서, 대상이 부신암, 방광암, 자궁경부암, 자궁내막암, 위암, 신장암, 간암, 폐암, 난소암, 직장결장암, 췌장암, 전립선암 및 유방암으로 이루어진 군에서 선택되는 종양 질환에 걸린, 방법.
- [0718] 45. 제44항에 있어서, 대상이 폐암에 걸린, 방법.
- [0719] 46. 제45항에 있어서, 대상이 소세포 폐암에 걸린, 방법.
- [0720] 47. 제41항에 있어서, 상기 종양 질환에 걸린 대상이 종양 개시 세포들을 포함하는 종양들을 나타내는, 방법.
- [0721] 48. 제47항에 있어서, 상기 대상에서 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시키는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0722] 49. 제48항에 있어서, 출현빈도 감소는 종양 개시 세포들에 풍부한 것으로 알려진 종양 세포 표면 마커들의 유동 세포계측 분석 또는 종양 개시 세포들에 풍부한 것으로 알려진 종양 세포 표면 마커들의 면역조직화학적 탐지를 사용하여 측정되는, 방법.
- [0723] 50. 제48항에 있어서, 출현빈도 감소는 시험관 내 및 생체 내 한계 희석 분석으로 이루어진 군에서 선택되는 방법을 사용하여 결정되는, 방법.
- [0724] 51. 제50항에 있어서, 출현빈도 감소는 면역손상된 마우스들 속으로 살아있는 인간 종양 세포들을 이식하는 단계를 포함하는 생체 내 한계 희석 분석을 사용하여 결정되는, 방법.
- [0725] 52. 제51항에 있어서, 출현빈도 감소는 뿌아송 분포 통계학을 사용하여 종양 개시 세포 출현빈도를 정량화하는 단계를 포함하는 생체 내 한계 희석 분석을 사용하여 결정되는, 방법.
- [0726] 53. 제50항에 있어서, 출현빈도 감소는 시험관 내 콜로니 지지 상태들 속으로 살아있는 인간 종양 세포들을 한계 희석 침착하는 단계를 포함하는 시험관 내 한계 희석 분석을 사용하여 결정되는, 방법.
- [0727] 54. 제53항에 있어서, 시험관 내 한계 희석 분석을 사용하여 결정되는 출현빈도 감소는 뿌아송 분포 통계학을 사용하여 종양 개시 세포 출현빈도를 정량화하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0728] 55. 제29항에 있어서, 항암제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0729] 56. 제29항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 서열번호 20 내지 169의 어느 하나로부터의 하나 이상의 CDR들을 포함하는, 방법.
- [0730] 57. 제29항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 범-SEZ6 조절물질을 포함하는, 방법.
- [0731] 58. 제57항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 세포독성제를 포함하는, 방법.
- [0732] 59. 필요로 하는 대상에게 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 상기 대상에서 종양 개시 세포들의 출현빈도를 감소시키는 방법.
- [0733] 60. 제59항에 있어서, 종양 개시 세포들은 종양 영속화 세포들을 포함하는, 방법.
- [0734] 61. 제60항에 있어서, 상기 종양 영속화 세포들은 $CD44^{+}$, $CD324^{+}$ 및 $CD133^{+}$ 세포들로 이루어진 군에서 선택된 마커들을 발현하는 세포들에서 선택된, 방법.
- [0735] 62. 제59항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체를 포함하는, 방법.
- [0736] 63. 제62항에 있어서, 상기 항체는 모노클로날 항체를 포함하는, 방법.
- [0737] 64. 제63항에 있어서, 상기 모노클로날 항체는 세포독성제를 더 포함하는, 방법.
- [0738] 65. 제59항에 있어서, 대상이 부신암, 방광암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 간암, 폐암, 난소암, 직장결장암, 췌장암, 전립선암 및 유방암으로 이루어진 군에서 선택된 종양 질환에 걸린, 방법.
- [0739] 66. 제65항에 있어서, 대상이 폐암에 걸린, 방법.
- [0740] 67. 제66항에 있어서, 대상이 소세포 폐암에 걸린, 방법.
- [0741] 68. 제59항에 있어서, 종양 개시 세포들의 출현빈도가 적어도 10%만큼 감소된, 방법.
- [0742] 69. 제59항에 있어서, 출현빈도 감소는 종양 개시 세포들에 풍부한 것으로 알려진 종양 세포 표면 마커들의

유동 세포계측 분석 또는 종양 개시 세포들에 풍부한 것으로 알려진 종양 세포 표면 마커들의 면역조직화학적 탐지를 사용하여 측정되는, 방법.

- [0743] 70. SEZ6 조절물질을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 항암제에 의한 치료를 위한 대상의 종양을 감작시키는 방법.
- [0744] 71. 제70항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 모노클로날 항체를 포함하는, 방법.
- [0745] 72. 제70항에 있어서, 상기 종양이 고형 종양인, 방법.
- [0746] 73. 제70항에 있어서, 상기 항암제가 화학요법제를 포함하는, 방법.
- [0747] 74. 제70항에 있어서, 상기 항암제가 면역요법제를 포함하는, 방법.
- [0748] 75. 필요로 하는 대상의 증식성 질환을 진단하는 방법으로서,
- [0749] i. 상기 대상으로부터 조직 샘플을 얻는 단계;
- [0750] ii. 상기 조직 샘플을 적어도 하나의 SEZ6 조절물질과 접촉시키는 단계; 그리고
- [0751] iii. 상기 샘플과 관련된 SEZ6 조절물질을 탐지하거나 정량화하는 단계
- [0752] 를 포함하는 방법.
- [0753] 76. 제75항에 있어서, SEZ6 조절물질은 모노클로날 항체를 포함하는, 방법.
- [0754] 77. 제76항에 있어서, 모노클로날 항체는 조작가능하게 리포터와 회합된, 방법.
- [0755] 78. SEZ6 관련 질환들을 진단하거나 치료하는 데에 유용한 제조 물품으로서, SEZ6 관련 질환을 치료하거나 진단하기 위한 목적의 SEZ6 조절물질을 함유하는 용기와 상기 SEZ6 조절물질을 사용하기 위한 교육 자료를 포함하는 제조 물품.
- [0756] 79. 제78항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 모노클로날 항체인 것인 제조 물품.
- [0757] 80. 제78항에 있어서, 용기는 관독가능 플레이트를 포함하는, 제조 물품.
- [0758] 81. 치료유효량의 적어도 하나의 내재화 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 종양 질환에 걸린 대상을 치료하는 방법.
- [0759] 82. 제81항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체를 포함하는, 방법.
- [0760] 83. 제82항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체를 포함하는, 방법.
- [0761] 84. 제83항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 인간화 항체를 포함하는, 방법.
- [0762] 85. 제83항에 있어서, 모노클로날 항체가 세포독성제를 더 포함하는, 방법.
- [0763] 86. 제81항에 있어서, 항암제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0764] 87. 제81항에 있어서, 종양 질환은 신경내분비 특성들을 나타내는 종양을 포함하는, 방법.
- [0765] 88. 제81항에 있어서, 종양 질환은 신경 특성들을 나타내는 종양을 포함하는, 방법.
- [0766] 89. 제81항에 있어서, 종양 질환은 폐암을 포함하는, 방법.
- [0767] 90. 제81항에 있어서, 종양 질환은 소세포 폐암을 포함하는, 방법.
- [0768] 91. 치료유효량의 적어도 하나의 중화 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 종양 질환에 걸린 대상을 치료하는 방법.
- [0769] 92. 제91항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체를 포함하는, 방법.
- [0770] 93. 제92항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체를 포함하는, 방법.
- [0771] 94. 제93항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 인간화 항체를 포함하는, 방법.
- [0772] 95. 제94항에 있어서, 상기 인간화 항체가 세포독성제를 더 포함하는, 방법.

- [0773] 96. 제91항에 있어서, 항암제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0774] 97. 제91항에 있어서, 종양 질환이 신경 특성들을 나타내는 종양을 포함하는, 방법.
- [0775] 98. 제91항에 있어서, 종양 질환이 신경내분비 특성들을 나타내는 종양을 포함하는, 방법.
- [0776] 99. 제91항에 있어서, 종양 질환은 폐암을 포함하는, 방법.
- [0777] 100. 제99항에 있어서, 종양 질환은 소세포 폐암을 포함하는, 방법.
- [0778] 101. 종양 개시 세포들을 SEZ6 조절물질과 접촉시키는 단계를 포함하는 상기 종양 개시 세포들의 개체군을 확인하거나, 분리하거나, 분할하거나 또는 풍부하게 하는 방법.
- [0779] 102. 제101항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체를 포함하는, 방법.
- [0780] 103. 인간화 항체를 포함하는 SEZ6 조절물질로서, 상기 인간화 항체는 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 170, 서열번호 172, 서열번호 174, 서열번호 176, 서열번호 178, 서열번호 180, 서열번호 182, 서열번호 184, 서열번호 186, 서열번호 188, 서열번호 190 및 서열번호 192로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 171, 서열번호 173, 서열번호 175, 서열번호 177, 서열번호 179, 서열번호 181, 서열번호 183, 서열번호 185, 서열번호 187, 서열번호 189, 서열번호 191, 서열번호 193, 서열번호 194, 서열번호 195, 서열번호 196, 서열번호 197, 서열번호 198 및 서열번호 199로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 60% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 SEZ6 조절물질.
- [0781] 104. 약제유효량의 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상의 전이를 억제하거나 또는 예방하는 방법.
- [0782] 105. 제104항에 있어서, 대상이 SEZ6 조절물질의 투여 전 또는 후에 용적축소 절차 검사를 받는, 방법.
- [0783] 106. 제105항에 있어서, 상기 용적축소 절차는 적어도 한 가지 항암제의 투여를 포함하는, 방법.
- [0784] 107. 약제유효량의 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상에 대한 유지 요법을 수행하는 방법.
- [0785] 108. 제107항에 있어서, 상기 대상은 SEZ6 조절물질의 투여 전에 종양 질환으로 치료받았던, 방법.
- [0786] 109. SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 증식성 질환에 걸린 대상의 종양 개시 세포들을 고갈화하는 방법.
- [0787] 110. SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상에서 SEZ6 관련 질환을 생체 내에서 진단하거나, 탐지하거나 또는 감시하는 방법.
- [0788] 111. 순환하는 종양 세포들을 SEZ6 조절물질과 접촉시키는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상에서 SEZ6 관련 질환을 진단하거나, 탐지하거나 또는 감시하는 방법.
- [0789] 112. 제111항에 있어서, 상기 접촉하는 단계는 생체 내에서 일어나는, 방법.
- [0790] 113. 제111항에 있어서 상기 접촉하는 단계는 시험관 내에서 일어나는, 방법.
- [0791] 114. 치료유효량의 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 환자에서 신경내분비 특성들을 나타내는 종양을 치료하는 방법.
- [0792] 115. 제114항에 있어서, 상기 신경내분비 특성들을 나타내는 종양이 신경내분비 종양인, 방법.
- [0793] 116. SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로 이루어진 군에서 선택된 항체에서 유래된 SEZ6 조절물질.

[0794]	117.	SEZ6의 스시 도메인 1과 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
[0795]	118.	제117항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0796]	119.	제118항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0797]	120.	제119항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0798]	121.	제120항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0799]	122.	제121항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0800]	123.	SEZ6의 스시 도메인 2와 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
[0801]	124.	제123항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0802]	125.	제124항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0803]	126.	제125항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0804]	127.	제126항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0805]	128.	제127항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0806]	129.	SEZ6의 스시 도메인 3과 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
[0807]	130.	제129항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0808]	131.	제130항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0809]	132.	제131항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0810]	133.	제132항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0811]	134.	제133항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0812]	135.	SEZ6의 스시 도메인 4와 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
[0813]	136.	제135항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0814]	137.	제136항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0815]	138.	제137항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0816]	139.	제138항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0817]	140.	제139항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0818]	141.	SEZ6의 스시 도메인 5와 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
[0819]	142.	제141항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0820]	143.	제142항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0821]	144.	제143항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0822]	145.	제144항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0823]	146.	제145항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
[0824]	147.	SEZ6의 CUB 도메인 1과 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
[0825]	148.	제147항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.

- [0826] 149. 제148항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0827] 150. 제149항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0828] 151. 제150항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0829] 152. 제151항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0830] 153. SEZ6의 CUB 도메인 2와 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0831] 154. 제153항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0832] 155. 제154항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0833] 156. 제155항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0834] 157. 제156항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0835] 158. 제157항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0836] 159. SEZ6의 N-말단 도메인과 회합된 에피토프에 결합하는 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0837] 160. 제159항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0838] 161. 제160항에 있어서, 상기 항체 또는 그것의 면역반응 단편이 모노클로날 항체를 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0839] 162. 제161항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질은 ADC를 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0840] 163. 제162항에 있어서, 상기 ADC가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0841] 164. 제163항에 있어서, 링커를 더 포함하는, SEZ6 조절물질.
- [0842] 165. bin A, bin B, bin C, bin D, bin E, bin F 및 bin U로 이루어진 군에서 선택된 bin에 존재하는 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0843] 166. SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로 이루어진 군에서 선택된 기준 항체에 의해 정의된 bin에 존재하는 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0844] 167. 식:
- [0845] $M-[L-D]_n$
- [0846] 의 항체 약물 컨쥬게이트 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염으로서,
- [0847] a. M은 SEZ6 조절물질을 포함하고;
- [0848] b. L은 링커를 포함하고;
- [0849] c. D는 항증식제이며; 그리고
- [0850] d. n은 약 1에서 약 20까지의 정수인
- [0851] 항체 약물 컨쥬게이트 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0852] 168. 제167항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질이 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

- [0853] 169. 제168항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0854] 170. 제169항에 있어서, 상기 항체가 SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로 이루어진 군에 선택된 항체에서 유래된, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0855] 171. 제169항에 있어서, 상기 항체가 인간화된, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0856] 172. 제167항에 있어서, 링커가 절단가능한 링커를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0857] 173. 제172항에 있어서, 상기 절단가능한 링커가 펩티드 링커를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0858] 174. 제167항에 있어서, 상기 항증식제가 세포독성제를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0859] 175. 제174항에 있어서, 상기 세포독성제가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0860] 176. 제175항에 있어서, 상기 피롤로벤조다이아제핀이 피롤로벤조다이아제핀 다이머를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0861] 177. bin A, bin B, bin C, bin D, bin E, bin F 및 bin U로 이루어진 군에서 선택된 bin에 존재하는 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0862] 178. SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로 이루어진 군에서 선택된 기준 항체에 의해 정의된 bin에 존재하는 단리된 SEZ6 조절물질.
- [0863] 179. 식:
- [0864] $M-[L-D]_n$
- [0865] 의 항체 약물 컨쥬게이트 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염으로서,
- [0866] a) M은 SEZ6 조절물질을 포함하고;
- [0867] b) L은 선택적인 링커를 포함하고;
- [0868] c) D는 아우리스타틴들, 마이탄시노이드들, 아마니틴들 및 피롤로벤조다이아제핀 다이머들로 이루어진 군에서 선택된 세포독성제이며
- [0869] d) n은 약 1에서 약 20까지의 정수인
- [0870] 항체 약물 컨쥬게이트 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0871] 180. 제179항에 있어서, 상기 SEZ6 조절물질이 항체 또는 그것의 면역반응 단편을 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0872] 181. 제180항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.
- [0873] 182. 제181항에 있어서, 상기 항체가 SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63,

SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로 이루어진 군에서 선택된 항체에서 유래된, 항체 약물 컨쥬게이트.

[0874] 183. 제182항에 있어서, 상기 항체가 인간화된, 항체 약물 컨쥬게이트.

[0875] 184. 제183항에 있어서, 링커가 절단가능한 링커를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

[0876] 185. 제184항에 있어서, 상기 절단가능한 링커가 펩티딜 링커를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

[0877] 186. 제185항에 있어서, 상기 항증식제가 세포독성제를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

[0878] 187. 제186항에 있어서, 상기 세포독성제가 피롤로벤조다이아제핀을 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

[0879] 188. 제187항에 있어서, 상기 피롤로벤조다이아제핀이 피롤로벤조다이아제핀 다이머를 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트.

[0880] 189. 서열번호 20 내지 203의 어느 하나에서 유래된 CDR을 포함하는 SEZ6 조절물질.

[0881] 190. 제189항에 있어서, 상기 조절물질은 서열번호 20 내지 203의 어느 하나에서 유래된 다수의 CDR들을 포함하는 SEZ6 조절물질.

[0882] 191. SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200으로 이루어진 군에서 선택된 기준 항체와, SEZ6 단백질에의 결합을 위해 경쟁하는 SEZ6 항체 조절물질로서, 상기 SEZ6 항체 조절물질의 상기 SEZ6 단백질에의 결합이 적어도 30%만큼 억제되는 SEZ6 항체 조절물질.

[0883] 192. 아미노산들 Q12, P14, I16, E17 및 E18 (서열번호 401)을 포함하는 SEZ6 단백질 에피토프에 결합하는 SEZ6 조절물질.

[0884] 193. 아미노산들 L73, P74, F75, Q76, P77, D78 및 P79 (서열번호 402)를 포함하는 SEZ6 단백질 에피토프에 결합하는 SEZ6 조절물질.

[0885] 194. N-말단 도메인, 스시 1 도메인, Cub 1 도메인, 스시 2 도메인, Cub 2 도메인, 스시 3 도메인, 스시 4 도메인 및 스시 5 도메인으로 이루어진 군에서 선택된 SEZ6 도메인에 포함된 에피토프에 결합하는 SEZ6 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 증식성 질환에 걸린 대상을 치료하는 방법.

[0886] 195. hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, SC17.34, hSC17.46, SC17.151, SC17.155, SC17.156, SC17.161 및 SC17.200으로 이루어진 군에서 선택된 인간화 SEZ6 항체 조절물질.

[0887] 실시예

[0888] 따라서, 본 발명은 하기 실시예들을 참고하여 보다 쉽게 이해될 것이며, 이는 예증의 방법으로 제공되며 본 발명을 한정하기 위한 것은 아니다. 본 실시예들은 하기 실험예들이 수행된 모든 또는 유일한 실험들임을 나타내기 위한 것이 아니다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이며, 분자량은 중량평균분자량이며, 온도는 섭씨도이고, 압력은 대기압이거나 또는 대기압 부근이다.

[0889] 실시예 1

[0890] 신경내분비 특성들을 갖는 종양들의 확인 및 완전 전사체 서열분석을 사용한 마커 발현의 분석

[0891] 분산성 내분비 시스템으로부터 발생하는 신경내분비 종양(NET)들은 100,000명 당 2-5명이 발병할 정도로 희귀하

지만, 매우 공격적이다. 신경내분비 종양은 부신, 신장, 비뇨생식관(방광, 전립선, 난소, 자궁경관 및 자궁내막), 췌장, 위장관(위 및 직장), 갑상선(갑상선 수질암) 및 폐(소세포 폐암종, 대세포 신경내분비 암종 및 카르시노이드)에서 발생한다. 이러한 종양들은 카르시노이드 증후군으로 알려져 있는 쇠약증상을 유발할 수 있는 세로토닌 및/또는 크로모그라닌 A를 포함하는 여러 호르몬들을 분비할 수 있다. 이러한 종양들은 신경-특이적 에놀라제(NSE, 감마 에놀라제라고도 알려져 있음, 유전자 기호=ENO2), CD56/NCAM1 및 시냅토파이신과 같은 양성 면역조직화학적 마커들에 의해 표시될 수 있다. 전통적인 화학요법들은 NET들을 치료하는데 성공적이지 못했으며, 전이성 확산으로 인한 사망률이 일반적인 결말이다. 불행히도, 대부분의 경우, 조기 발견 및 종양 전이 되기 전에만, 수술이 유일한 가능한 치료치로 남아있다. 본 명세서에서, 신경내분비 특성들을 포함하는 종양들과 관련된 새로운 치료적 표적들을 확인하기 위한 작업이 착수되었다.

[0892] 암환자에 존재하는 종양들을 동정 및 특성평가하기 위해, 큰 비전통적인 이중이식(NTX) 종양 은행을 전개하고, 당 분야에 공지된 기술들을 사용하여 유지하였다. 다양한 고품종 종양 악성종양들에 의해 고통받는 수많은 암환자들로부터 본래 얻어진 이질성 종양세포들의 여러 번의 배양을 통해 면역력이 약화된 마우스에 상당한 수의 별개의 종양세포주(cell line)들을 포함하는 NTX 종양 은행이 전파되었다. (본 실시예 및 도면 중 일부에서, 시험 샘플의 계대수(passage number)는 샘플 지정에 p0-p#으로 표시되며, p0은 환자 종양으로부터 직접 얻어진 비배양 샘플의 표시이며 p#는 시험 전 마우스를 통해 종양이 배양된 횟수의 표시임을 주목한다.) 잘 정의된 혈통을 갖는 구별되는 초기의 계대배양 NTX 종양세포주들의 많은 수의 연속적인 이용가능성은 세포주들로부터 정제된 세포들의 동정 및 특성평가를 용이하게 한다. 상기 작업에서, 최소로 계대배양된 NTX 세포주들은 생체내 실험을 간소화하며, 쉽게 증명할 수 있는 결과들을 제공한다. 게다가, 초기 계대배양 NTX 종양들은 이리노테칸(즉, Camptosar[®])과 같은 치료제 및 시스플라틴/에토포시드 처방계획에 반응하며, 이들은 종양성장을 이끄는 기본 메커니즘, 현 치료법에 대한 내성 및 종양 재발로 임상적으로 적절한 통찰을 제공한다.

[0893] NTX 종양 세포주가 정립됨에 따라, 이들의 표현형은 전체적 유전자 발현을 검사하기 위한 다양한 방법으로 특성 평가되었다. 은행내 NTX 주가 NET인지 확인하기 위해, 완전 전사체 서열분석 및/또는 마이크로어레이 분석에 의해 유전자 발현 프로파일들이 생성되었다. 특히, 이 데이터는 NET들 내에 높은 것으로 알려져 있고, 신경내분비 분화의 조직화학적 마커들(예, ASCL1, NCAM1, CHGA) 뿐만 아니라 노치 신호전달의 역제의 지표인 노치 경로 유전자들의 변화(예, 노치 수용체의 수준 감소, 및 리간드 및 활성조절물질 분자들로 변화)를 갖는 종양으로서 사용된 특정 유전자들의 높은 수준들을 발현하는 종양들을 확인하기 위해 조사되었다.

[0894] 특히, 다양한 NTX 종양 세포주들을 정립할 때, 심각하게 면역에 문제가 있는 마우스내 인간 종양에 대하여 통상적으로 실시됨에 따라, 종양은 800 내지 2,000 mm³에 도달한 후 절제하고, 당 분야에 공지된 효소소화기술들을 사용하여 세포들을 분리하여 현탁액으로 분산시켰다(예를 들면, 미국특허 2007/0292414를 참조하며, 이는 본원에 참조로 반영됨). 그 후, 유리 세포들을 감소시키고, 인간 종양 세포 부분모집단을 형광활성 세포분류에 의해 추가 분리하고, RLtplus RNA 분해 완충제(Qiagen)내에서, 상기 NTX 주로부터의 단리된 세포 제조물을 분해하였다. 그 후, 이들 분해물을 사용할 때까지 -80° C에서 저장하였다. 해동할 때, 전체 RNA를 판매사의 사용설명서에 따라 RNeasy 분리 키트(Qiagen)를 사용하여 추출하고, 제조사의 프로토콜 및 권장 설비 셋팅을 사용하여 Nanodrop 분광광도계(Thermo Scientific) 및 Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies) 상에서 다시 정량화하였다. 얻은 총 RNA 제조물은 유전자 서열분석 및 유전자 발현 분석에 적당하였다.

[0895] Applied Biosystems (ABI) SOLiD (Sequencing by Oligo Ligation/Detection) 4.5를 사용한 완전 전사체 서열분석 또는 SOLiD 5500x1 후세대 서열분석 시스템(Life Technologies)은 NTX 주들로부터의 RNA 샘플들 상에서 수행하였다. 저투입량 총 RNA를 위해 설계된 ABI의 변형된 완전 전사체 (WT) 프로토콜 또는 Ovation RNA-Seq 시스템 V2TM(NuGEN Technologies Inc.)의 어느 것을 사용하여 총 RNA 샘플들로부터 cDNA가 생성되었다. 변형된 저투입량 WT 프로토콜은 총 RNA 1.0ng을 사용하여, 맵핑된 유전자 발현의 무거운 3' 편향으로 안내하는 3' 말단에서 mRNA를 증폭시키는 반면, NuGen의 시스템은 전사체 내내 보다 일관된 증폭을 하며, 무작위 헥사머를 사용하여 mRNA와 비-폴리아데닐화 전사물 cDNA 모두의 증폭을 포함한다. cDNA 라이브러리를 단편화하고, 바코드 어댑터를 부가하여, 다른 샘플들로부터 단편 라이브러리들을 풀링(pooling)시켰다.

[0896] ABI의 SOLiD 4.5 및 SOLiD 5500x1 후세대 서열분석 플랫폼들은 여러 NTX 주들 및 분류된 군집들로부터 전사체들의 병렬 서열분석을 가능하게 한다. 각 RNA 샘플로부터 cDNA 라이브러리를 구성하고, 단편화하고, 바코드 입력하였다. 각 단편 라이브러리의 바코드들은 여러 샘플들을 같은 농도에서 풀링시키며 함께 진행하여, 동일한 특이성을 보장한다. ABI의 SOLiDTM EZ BeadTM 로봇 시스템을 사용한 에멀전 PCR을 통해 샘플들을 취해서, 샘플 일관

성을 확보한다. 풀내에 존재하는 단일 비드 상에서 각 클론 증폭된 단편에 대하여, 페어드-엔드 서열분석(Paired-end sequencing)은 5'에서 3' 방향으로 50개의 염기 리드 및 3'에서 5' 방향으로 25개의 염기 리드를 생성시킨다. 5500x1 플랫폼의 경우, 상기 방법에서 풀링된 8개의 샘플들의 모든 세트에 대하여, 비드들은 단일 칩 상의 6개의 단일 채널 레인들로 균일하게 침착된다. 이는, 8개의 샘플들 각각에 대하여, 평균 5천만 50개의 염기 리드 및 5천만 25개의 염기 리드를 생성시킬 것이며, 종양세포내 mRNA 전사물의 매우 정확한 재현(representation)을 생성한다. 인간 유전체의 NCBI 버전 hg19.2를 사용한 RefSeq 버전 47에 의해 주석을 달거나, 대부분의 샘플내 RNA 수준의 입증할 수 있는 측정치를 제공한 바와 같이, SOLiD 플랫폼에 의해 생성된 데이터를 34,609개의 유전자들로 맵핑하였다.

[0897] SOLiD 플랫폼은 발현뿐만 아니라 SNP들, 공지된 및 공지되지 않은 대체 스플라이싱 이벤트들, 소형 비-암호화 RNA들 및 리드 범위(coverage) (사전에 비-주석 유전체 위치로 유일하게 맵핑된 리드)에만 기초한 잠재적으로 새로운 엑손 발견들을 캡처할 수 있다. 따라서, 발현된 mRNA 전사물들의 특이적 스플라이싱 변이형들을 위한 차이점 및/또는 선호도뿐만 아니라 차별된 전사물 발현의 발견을 위해, 독점 데이터 분석 및 구상화 소프트웨어에 의해 페어링된 후세대 서열분석 플랫폼을 사용하게 된다. SOLiD 플랫폼으로부터의 서열분석 데이터는 표준 실습에서와 같이 기초적인 차별된 발현 분석을 가능하게 하는, 매트릭스 RPM (100만개당 리드) 및 RPKM (백만개당 킬로베이스 당 리드)을 사용하여, 전사물 발현값으로서 명목적으로 재현된다.

[0898] 4개의 소세포 폐암(SCLC) 종양들(LU73, LU64, LU86 및 LU95), 1개의 난소 종양(OV26) 및 대세포 신경내분비 암종(LCNEC; LU37)을 완전 전사체 서열분석을 하면, NET들에서 통상적으로 발견되는 유전자 발현 패턴이 측정되었다 (도 6a). 보다 구체적으로, 상기 종양들은 고발현의 여러 개의 NET 마커들 (ASCL1, NCAM1, CHGA) 뿐만 아니라 감소된 수준의 노치 수용체들 및 활성조절물질 분자들 (예를 들면, HES1, HEY1) 및 노치 억제체의 상승된 마커들 (예를 들면, DLL3 및 HES6)을 가졌다. 이와 대조적으로 4개의 정상적인 폐 샘플들, 3개의 폐 선암종양들 (LU137, LU146 및 LU153), 및 3개의 편평상피성 세포폐암종 (LU49, LU70 및 LU76)은 모두 다양한 노치 수용체 및 활성조절물질 분자들의 발현을 가지며, HES6 및 DLL3과 같은 노치 억제물질의 높은 발현은 나타내지 않는다.

[0899] 더욱이, 도 6b에 도시된 바와 같이, 신경내분비 특성들을 갖는 다양한 폐 NTX 개체군들에 대하여, 정상 조직 샘플들을 비교하는 완전 전사체 데이터의 분석은, SEZ6이 시험된 정상 조직들에서 매우 낮거나 또는 없는 전사 발현과 대조되는 신경내분비 특성들(LU73, LU64, LU86 및 LU95)을 갖는 4개의 폐암 군집들에서의 mRNA 전사 수준으로 상향-조절되었음을 보여주었다. 이러한 결과들은 SEZ6이 종양형성 및 특정 암들 (신경내분비 특성들을 갖는 폐암 포함)의 유지에 중요한 역할을 할 수 있음을 제시한다. 이에 기초하여, SEZ6은 잠재적인 면역치료용 표적으로서 추가 분석을 위해 선택되었다.

[0900] 실시예 2

[0901] 신경내분비 특성들을 갖는 선택된 NTX 종양들에서 유전자 발현의 마이크로어레이 및 RT-PCR 분석

[0902] 기존의 SOLiD 완전 전사체 데이터에 대한 것 외에, 상기 NTX 은행내 추가의 NET들을 확인하기 위한 노력으로, 마이크로어레이 분석을 사용하여 더 큰 세트의 NTX 주들을 조사하였다. 구체적으로, 인간 유전체내 19,380개의 유전자들에 대하여 설계된 29,187개의 프로브들을 함유하는, OneArray[®] 마이크로어레이 플랫폼(Phalanx Biotech Group)을 사용하여, 46개의 NTX 주들의 전체 종양들 또는 2개의 정상적인 조직들로부터 유도된 총 RNA 샘플들 2-6 µg을 분석하였다. 보다 구체적으로, RNA 샘플들은 결장(CR), 흑색종(SK), 신장(KD), 폐(LU), 난소(OV), 자궁내막(EM), 유방(BR), 간(LIV), 또는 췌장(PA) 암들을 포함하는 마흔여섯 명 환자 유래의 완전 NTX 종양들로부터 얻었다 (실시예 1에 설명된 바와 같음). 정상적인 결장(NormCR) 및 정상적인 췌장(NormPA) 조직은 대조표준들로 사용하였다. 보다 더 구체적으로, 폐종양은 소세포 폐암(SCLC), 편평세포암(SCC), 또는 대세포 신경내분비 암종(LCNEC)으로 추가로 하위분류되었다. 제조사의 프로토콜들을 사용하여 RNA 샘플들을 세 차례 반복으로 진행하고, 각 샘플내 주요 유전자에 대하여 얻은 측정된 강도를 표준화 및 변환하기 위한 표준 산업용 관행들을 사용하여, 상기 얻은 데이터를 분석하였다. 상기 48개의 샘플들에 대한 표준 마이크로어레이 계통수를 생성하기 위해, hclust.2라고 불리는 패키지의 R/BioConductor 슈트에서 비편중 피어슨 스피어만 계층 군집화 알고리즘을 사용하였다. 당 분야에 알려져 있는 바와 같이, R/BioConductor는 학계, 재무 및 데이터 분석을 위한 약리산업에 널리 사용되는 오픈-소스 통계프로그래밍 언어이다. 일반적으로, 종양들은 유전자 발현 패턴, 발현 세기 등에 기초하여 배열 및 군집화되었다.

[0903] 도 7a에 도시된 바와 같이, 48개 샘플들에서 유래된 그리고 모두 19,380개 유전자들을 가로지르는 계통수(系統

樹)는 그들의 종양타입 또는 기원조직에 기초하여 함께 NTX 주들을 군집화하였다. 신경내분비 표현형과 일반적으로 관련된 여러 종양들은 (1)로 표시된 가지 상에서 함께 군집화하였다; 이들은 피부암, 수많은 폐암들 및 다른 NET들을 포함하였다. 흥미롭게도, (2)로 표시된 하위-가지는 신경내분비 특징들을 갖는 2개의 대세포 폐암들 (LU50.LCNEC 및 LU37.LCNEC) 및 소세포 폐암 (LU102.SCLC)이 난소(OV26) 및 신장(KD66) 종양 (군집 C)에 의해 군집화되고, 이들 이후 종양들이 신경내분비 표현형들을 가짐을 나타냄을 보여준다. 더욱이, 도 7a는 3개의 추가의 SCLC 종양들로 구성된 군집 D 및 그의 우측은 추가의 SCLC 종양(LU100) 및 신경내분비 자궁내막 종양(EM 6)을 함유하는 소형 군집 (군집 E)이고, 학술문헌 및 임상 병리학 실험으로부터 보통 이해되는 바와 같이, 군집 D 및 군집 E의 종양들 모두 어느 정도의 신경내분비 특징들을 가지는 것으로 기대됨을 나타낸다. SCC로 구성된 군집 G가 도 7a의 계통수의 완전히 다른 가지 상에서 발견될 수 있다는 사실은 군집화가 종양에 대한 기원의 기관에 의해 배타적으로 유도되지 않음을 보여준다.

[0904] NET들과 연관된 유전자 마커들의 콜렉션을 보다 자세히 조사해 보면 (도 7b), 이들이 군집 C 및 군집 D를 포함하는 종양에서 강하게 발현되는 반면, 군집 G에서 종양에 최소로 발현되고 (폐의 편평세포암종), 이는 군집 C 및 군집 D가 신경내분비 표현형을 갖는 NET들 또는 종양들을 대표함을 제시한다는 사실을 보여준다. 보다 구체적으로, 군집 C NET들은 ASCL1, CALCA, CHGA, SST 및 NKX2-1을 높게 발현하는 반면, 군집 D NET들은 CHGA, ENO2, 및 NCAM1을 높게 발현하고, 이는 상기 종양들의 군집화에 부분적으로 반응하는 상기 신경내분비 표현형 유전자들의 발현이다. 흥미있는 특징은 다른 맥락에서 종양형성과 밀접하게 관련되어 있지만, 신경내분비 종양들과 연관된 것으로 가끔 보고된 유전자인, 군집 D내 KIT가 강하게 발현된다는 점이다. 이는 상기 유전자들 중 어느 하나의 강한 발현이 누락된 군집 G에서 SCC 종양들과 대조적이다 (도 7b).

[0905] 노치 신호전달과 관련하여, 군집 C내 종양들은 노치 신호전달에서 감소와 일치하는 표현형; 특정 노치 수용체의 발현 누락, JAG1 및 HES1 발현의 상대적인 누락, 및 강한 수준의 ASCL1 발현을 나타낸다 (도 7c). 흥미롭게도, 군집 D는 헤테로다имер 형성을 통해 HES1 활성을 길항작용함으로써, ASCL1 활성을 지지할 수 있는 전사 인자인, HES6의 고발현을 나타낸다.

[0906] 상기 결과의 관점에서, 제조사의 프로토콜들에 따른 Taqman 실시간 정량적 RT-PCR(qRT-PCR)을 수행하기 위해 Applied Biosystems 7900HT Machine (Life Technologies)을 사용하여 다양한 NTX 주들 및 정상 조직들로부터 HES6의 mRNA 발현을 조사하였다. 상기와 같이 RNA를 분리하고, 유전자 발현 분석에 품질이 적당하도록 체크하였다. 정상조직으로부터의 RNA는 구입하였다 (Agilent Technologies and Life Technologies). cDNA 아카이브 키트(Life Technologies)를 사용하여 cDNA 합성에 RNA 200ng을 사용하였다. HES6의 mRNA 수준을 측정하기 위한 HES6 Taqman에 포함된 Taqman 저밀도 어레이(TLDA; Life Technologies) 상에서 qRT-PCR 분석을 위해 cDNA를 사용하였다.

[0907] HES6 mRNA 수준은 내인성 대조표준으로 표준화한 후, 각 NTX 주 또는 정상 조직 샘플 (그래프 상의 단일 점)에 대하여 나타낸다. 표준화된 값들은 독성 우려의 정상조직들에서의 평균 발현과 관련하여 플롯팅한다(NormTox). 이 기술은 HES6 및 다른 관련 마커들의 측정을 통해 NTX 종양 은행으로부터 신경내분비 특징들을 갖는 다양한 종양들을 신속하게 동정 및 특성평가한다. 도 7d는 정상조직들, 유방, 결장, 간 및 다른 선택된 종양들과 비교되는, 신경내분비 특징들을 갖는 샘플 종양들 (예를 들면, LU-SCLC, LU-LCNEC)에서 HES6의 일반적인 과발현을 도시하고 있다. 중요하게는, 상기 마이크로어레이 및 qPCR 데이터는 적어도 일부의 자궁내막, 신장 및 난소 종양이 신경내분비 종양 특징들을 나타낼 수 있음을 보여준다 (도 7a 및 도 7d).

[0908] 위에 기술된 바와 같이 생성된 마이크로어레이 데이터는 군집 C, 군집 D 및 군집 E에서 종양이 다양한 신경내분비 마커들을 나타냈음을 보여줄 뿐만 아니라, 상기 군집들내 종양들이 신경발생, 신경 연루 또는 신경 운명들로의 분화의 지표가 되는 마커들을 발현함을 보여주었다 (도 7e). 특히 흥미롭게도, 군집 D내 종양은 상기 마커들 (예, BEX1 및 BEX4, CD56, NRCAM, SEMA 수용체들, SOX 및 ZIC 인자들) 중 대부분의 더욱 강하고 더욱 일관된 상향조절을 종종 나타내며 더욱 많은 신경 표현형을 제시하는, 다른 군집들에 대하여 감소된 호르몬 상향조절을 종종 나타낸다.

[0909] 실시예 3

[0910] 신경내분비 및 신경 특성들을 갖는 종양에서 SEZ6 mRNA의 발현

[0911] 완전 전사체 서열분석 (실시예 1) 및 마이크로어레이 및 qRT-PCR (실시예 2)을 포함하는 신경내분비 특성들을 나타내는 종양들을 확인하기 위해 여러 기술들이 사용되었다. 비신경내분비 종양들 및 정상조직들과 비교할 때

신경내분비 종양들에서 크게 발현되는 잠재적 치료적 표적들을 발견하기 위해, 이렇게 하여 생성된 데이터가 추가로 분석되었다. 실시예 1에 논의된 바와 같이, 정상 뇌에서 주로 발현되는 단일 통과 막관통 단백질인 SEZ6이 많은 신경내분비 종양들에서 높은 발현을 가짐을 발견하였다(도 6b).

[0912] 실시예 2에서 생성된 마이크로어레이 데이터는 군집 C, 군집 D 및 군집 E에 위치한 종양들이 신경내분비 마커들(도 7b) 및 신경 마커들(도 7e)을 발현함을 보여주었다. 뚜렷하게는, 상기 동일한 군집들에서 종양들은 높은 수준의 SEZ6 전사를 나타냈으며, 이는 SEZ6이 신경내분비 및 신경 특성들을 갖는 종양과 관련되어 있음을 제시한다(도 7f). 이는 성인의 출생 후의 전뇌 발달 및 해마의 특정 부위에서의 지속된 발현에 있어서 SEZ6의 알려진 역할과 일치한다. SEZ6은 세포-세포 인식 및 신호전달에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 종종, 발달상 경로들이 종양내에서 부적당하게 발현된다.

[0913] 다양한 샘플 NTX 종양주들에서 SEZ6 mRNA 발현수준을 측정하기 위하여 상기 실시예 2에 설명된 바와 같이 기본적으로 SEZ6 Taqman 분석법을 사용하여 qRT-PCR을 수행하였다. 도 8a는 정상조직에서의 평균발현과 관련되고, 내인성 조절유전자 ALAS1의 발현으로 표준화된 SEZ6 발현을 나타낸다. SEZ6 유전자 발현은 정상조직에 비하여 신경내분비 NTX 군집에서 10,000,000배 이상 높다. 도 8a에 도시된 SCLC NTX 주들 중 5개는 1차 생체검사(p0)로부터 직접 추출된 mRNA 샘플들이다. 상기 비통과 종양들에서 SEZ6의 발현은 SEZ6 발현이 마우스내에서 성장하는 인간 종양들로부터 얻어지는 인공물이 아님을 증명한다. NSCLC의 세 서브타입들은 도 8a에 또한 도시되어 있다: LU25는 방추형 세포암종이며, LU50은 대세포 신경내분비 암종(LCNEC)이며, 및 LU85는 편평상피암종(SCC)이다. 신장 및 난소 종양인 KDY66 및 OV26은 각각, SCLC 및 LCNEC 종에 의해 마이크로어레이상에서 군집화되었으며(도 7a), 이는 이들이 또한 신경내분비 특성들을 가지고 있음을 보여준다.

[0914] SEZ6 발현 분석을 종양 시료들의 좀더 광범위한 어레이로 확장하기 위해, qRT-PCR은 Fluidigm BioMark™ HD 시스템을 사용하여 수행하였다. 간략하게는, 실시예 1에서 설명된 대로 제조된, 1 ng의 RNA는 cDNA 아카이브 키트(Life Technologies)를 사용하여 cDNA로 전환되었다. cDNA는 SEZ6 특성의 Taqman 분석법을 사용하여 예비증폭시켰으며 qRT-PCR을 수행하기 위해 사용되었다. 정상 조직들에서의 발현(NormTox 또는 Norm)은 하기 NTX 주들에서의 발현과 대조되며, 괄호 안의 숫자는 시험된 고유 NTX 주들의 수를 나타낸다: BR (5), CR (6), KDY (9), OV (16), PA (9), 폐선암종 (LU-아테노) (7), LCNEC (2), SCC (11) 및 SCLC (15)(도 8b). SCLC 및 LCNEC NTX는 SEZ6의 가장 높은 발현을 나타냈지만, SEZ6의 일부 발현은 정상조직 샘플들과 대조되는 OV, PA, CR 및 LU-아테노 NTX 주들에서 보여진다.

[0915] "NormTox"는 정상조직의 하기 샘플들을 나타낸다: 2개의 결장, 2개의 신장, 2개의 간, 2개의 폐, 2개의 췌장, 2개의 심장, 1개의 식도, 1개의 골격근, 1개의 피부, 1개의 소장, 1개의 비장, 1개의 위장 및 1개의 기도 샘플. "Norm"으로 표시되는 또 다른 집합의 정상 조직들은 하기의 정상조직 샘플들을 나타낸다: 뇌, 유방, 자궁경관, 난소, 말초혈액 단핵세포, 태반, 전립선, 고환, 흉선 및 갑상선. 대부분의 정상조직들은 SEZ6의 발현을 가지지 않는 반면, 췌장, 결장, 간 및 폐에서 낮은 발현이 관찰되며, 뇌에서 높은 발현이 관찰된다. 상기와 동일한 방법을 기본적으로 사용한, 상이한 SEZ6 특성의 Taqman 분석법이 다양한 NTX 종양주들 상에서 진행되었다. 각 종류의 종양에 대하여 시험된 종양주들의 수는 분모로 표시한 반면, SEZ6을 발현한 종양들의 수는 분자로 표시한다: 1/5 CR, 2/2 GA, 1/1 GB (교아종), 1/1 KDY, 2/6 SK, 2/4 LU-아테노, 2/2 LCNEC, 3/10 LU-SCC, 10/10 SCLC 및 1/2 OV (데이터는 도시되지 않음).

[0916] 종합하면, 이러한 데이터는 SEZ6이 신경내분비 및 신경 특성들을 나타내는 종양들에서 상향조절되어, 이것이 상기 종류의 종양들을 치료하기 위한 치료용 표적으로서 제공할 수 있음을 보여준다.

[0917] 실시예 4

[0918] qRT-PCR을 사용한 다양한 종양 및 정상 조직 피검물들에서 SEZ6 mRNA의 발현

[0919] 보다 넓은 어레이의 종양 피검물들로 SEZ6 발현의 분석을 확장하기 위해, Taqman qRT-PCR을 TissueScan™ qPCR (Origene Technologies) 384-웰 어레이 상에서 이전 실시예들에 설명된 바와 같이 실질적으로 수행하였다. 이 어레이는 각 종양 타입 및 정상적인 인접조직에 대하여, 다수의 환자들에서 얻은 샘플들과 18개의 다른 고품종 종양 타입들에서 유전자 발현을 비교할 수 있게 한다.

[0920] 이와 관련하여, 도 9a 및 도 9b는 18개의 다른 고품종 종양 타입들을 갖는 환자들로부터, 전 종양 피검물들(회색 점들) 또는 정상 인접 조직(NAT; 백색 점들)내 SEZ6의 상대적 및 절대 유전자 발현 수준을 각각 나타낸다. 보

다 구체적으로는, 도 9a는 다양한 완전 종양 피검물들 또는 매치된 정상 인접 조직에서 SEZ6의 절대 mRNA 발현 수준을 나타낸다. 도 9b는 β -액틴에 대하여 표준화되고, 분석된 각 종양타입을 위한 정상적인 인접 조직내 발현에 대하여 플로팅한, SEZ6의 발현 수준을 나타낸다. SEZ6이 검출되지 않은 피검물들은 50의 Ct 값으로 할당하였고, 이는 실험용 프로토콜에서 마지막 증폭주기를 나타낸다. 각 점은 단일조직 피검물을 나타내며, 기하학적 평균값은 흑색 선으로 나타내었다.

[0921] 이러한 Origene 어레이를 사용하여, SEZ6의 과잉발현이 부신, 간, 폐, 난소, 및 췌장 암의 부분집합에서 관찰되었으며, 이들 중 대다수가 신경내분비 종양, 또는 저분화된 신경내분비 표현형들을 가진 종양들을 나타낼 수 있다. 도 9a에서 절대 유전자 발현으로 도시된 바와 같이, 정상 고환 및 췌장은 고발현의 SEZ6을 가진 유일한 정상조직들이다. 이는 SEZ6이 신경내분비 및 신경 특성들을 가진 종양들을 포함하는 (여기에 제한되지 않음) 광범위한 종양들로 종양생성 및/또는 종양 진행에 역할을 할 수 있음을 제시하고 있다.

[0922] 실시예 5

[0923] 재조합 SEZ6 단백질들의 클로닝 및 발현

[0924] 인간 SEZ6

[0925] 인간 SEZ6에 관한 본 발명에 요구되는 모든 분자 및 세포 물질들을 생성 및 발달시키기 위해, 완전 성숙 인간 SEZ6 단백질 (도 3b, 서열번호 6)을 암호화하는 cDNA (도 3a; 서열번호 5)는 하기와 같이 생성되었다. 상업용 인간 SEZ6 cDNA는 Open Biosystems로부터 구입했으며, 이 cDNA 서열은 NCBI 수탁번호 BC146292에 대응된다. 서열 정렬은 내인성 인간 SEZ6 단백질을 암호화하는 RefSeq NP_849191 (잔기들 414, 415 및 417 참조, 도 3c)의 것으로부터 여러 잔기들이 상이한 BC146292에 의해 암호화된 단백질을 나타냈다. BC146292 클론으로부터 2개의 분리형 cDNA 단편들을 증폭시키기 위해 PCR을 사용하였으며, 여기에서 사용된 프라이머들은 내인성 인간 SEZ6 단백질을 암호화하는 mRNA인 NM_178860에 의해 암호화되는 서열과 동일한 서열을 갖는 성숙 SEZ6 단백질을 암호화하는 cDNA를 생성하기 위해, PCR을 오버랩시키는 과정 동안 잔기들 414-417에서 cDNA로 원하는 변화들을 도입하였다. 복구된 cDNA 클론, 일명 hSCRx17 (도 3a)은 성숙 인간 SEZ6 단백질 또는 그의 단편을 발현하는 작제물들의 모든 이후 조작에 사용되었다.

[0926] SEZ6 분자에 대한 면역반응성 또는 면역특이적 조절물질들을 생성하기 위해, 인간 IgG2 Fc 도메인 (도 4a, 서열번호 8)에 인간 SEZ6 단백질의 ECD 부분이 융합된 키메라성 융합 유전자를 발생시켰다. 이는 하기와 같이 수행하였다: SEZ6의 ECD를 암호화하는 cDNA를 hSCRx17 cDNA 클론으로부터 PCR 증폭시키고 (도 3a), 표준 분자기술들을 사용하여, IgK 신호 펩타이드 서열의 프레임 및 하류영역 그리고 인간 IgG2 Fc cDNA의 상류영역에서 상기 PCR 생성물을 CMV 유도된 발현벡터로 서브클론시켰다. hSEZ6-Fc 융합 단백질을 암호화하는 cDNA 서열, 일명 hSCRx17-Fc ORF는 도 4a에 도시되어 있으며; hSCRx17-Fc ORF에 의해 암호화되는 상응하는 단백질 서열은 도 4b에 도시되어 있다 (서열번호 9). 서열들의 밑줄친 부분들은 인간 IgG2 Fc에 해당한다. 진한 글씨의 밑줄친 부분들은 IgK 신호 펩타이드에 해당하며, 및 진한 글씨의 서열들은 SEZ6 ECD 측면의 클로닝 제한부위들에 의해 암호화되는 융합 단백질의 일부에 해당한다.

[0927] 재조합 hSEZ6 ECD 단백질을 생성하기 위하여 유사한 PCR-바탕의 전략을 사용하였다. SEZ6의 ECD를 암호화하는 cDNA 단편은 hSCRx17 cDNA 클론으로부터 증폭되었으며, IgK 신호 펩타이드 서열의 프레임 및 하류영역에서 그리고 9-히스티딘 에피토프 태그를 암호화하는 서열의 프레임 상류영역(서열번호 400)에서, CMV 유도성 발현벡터로 서브클론하였다.

[0928] CMV-유도성 발현벡터는 HEK-293T 및/또는 CHO-S 세포들 내에서 고수준 일시적인 발현을 허용한다. 형질감염(형질전환) 시약으로서 폴리에틸렌이민 폴리머를 사용하여, hSEZ6 ECD-Fc 또는 hSEZ6-ECD-His 단백질들을 암호화하는 발현 작제물에 의해 HEK-293T 세포들의 현탁액 또는 지지 배양액, 또는 CHO-S 세포들의 현탁액을 형질감염시켰다. 형질감염 3일 내지 5일 후, AKTA 익스플로러 및 MabSelect SuRe[™] 단백질 A (GE Healthcare Life Sciences) 또는 Nickel-EDTA (Qiagen) 칼럼을 각각 사용하여, hSEZ6 ECD-Fc 또는 hSEZ6-ECD-His 단백질들을 맑아진 세포-상층액으로부터 정제하였다.

[0929] 하기와 같이 HEK-293T 세포들을 형질도입하기 위해 렌티바이러스 벡터들을 사용하여, 재조합 인간 SEZ6을 과잉 발현하는 안정한 세포주를 구조하였다: 성숙 인간 SEZ6 단백질을 암호화하는 cDNA 단편을 생성하기 위해 주형으로서 hSCRx17 클론을 사용하여, PCR 증폭을 수행하였다. 표준 분자클로닝 기술들을 사용하여, pCDH-EF1-MCS-

T2A-GFP (System Biosciences)의 다중 클로닝 부위의 상류영역에서 미리 조작된 IgK 신호 펩타이드 및 DDK 에피토프 태그를 암호화하는 서열의 프레임 하류영역에서 상기 생성된 단편들을 서브클로닝하였다. 얻어진 바이시스트론성 렌티바이러스 벡터를 인간 SEZ6-T2A 펩타이드-GFP 폴리펩타이드를 과잉발현하는 세포주들을 조작하기 위해 사용하였다. T2A 서열은 펩타이드 결합 압축의 라이보솜 스킵핑을 촉진시켜서, SEZ6 및 GFP의 경우 2개의 독립적 단백질들을 생성시킨다.

[0930] 뮤린 SEZ6

[0931] 재조합 인간 SEZ6에 대하여 위에 설명한 바와 같이, 재조합 뮤린 SEZ6을 과잉발현하는 안정한 세포주를 기본적으로 조작하였다. HEK-293T 세포들에 뮤린 SEZ6을 발현하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입시켰다. 상기 벡터를 하기와 같이 기본적으로 조작하였다. NCBI 데이터베이스에서 RefSeq NM_021286 (도 5b; 서열번호 11)으로 기록된 성숙형 뮤린 SEZ6 단백질을 암호화하는 cDNA 단편 (도 5a; 서열번호 10)은 상업용 뮤린 SEZ6 cDNA (Origene; #MC203634)로부터 PCR 증폭에 의해 얻어지고, 표준 분자클로닝 기술들을 사용하여, pCDH-EF1-MCS-IRES-RFP (System Biosciences)의 다중 클로닝 부위의 상류영역에서 사전조작된 DDK 에피토프 태그 서열 및 IgK 신호 펩타이드 서열의 하류영역을 서브클로닝하였다. 이로써, HEK-293T 세포주 과잉발현 뮤린 SEZ6 및 RFP를 제조하는데 사용된 바이시스트론성 렌티바이러스 벡터를 얻었다.

[0932] 래트 SEZ6

[0933] 래트 SEZ6 단백질들에 관한 본 발명에서 요구되는 모든 분자 및 세포 물질들을 생성 및 전개하기 위해, 완전 성숙형 래트 SEZ6 단백질 (도 5d, 서열번호 13)을 암호화하는 cDNA (도 5c, 서열번호 12)를 하기와 같이 얻었다. 표준형 성숙형 래트 단백질(즉, 표준형 단백질 마이너스 야생형 신호 펩타이드)을 암호화하는 cDNA를 래트 뇌마라톤-래디 cDNA(Clontech #639412)로부터 증폭하였다. 서열 정렬은 NCBI 데이터베이스에서, RefSeq NP_001099224로 기록된 내인성 래트 SEZ6 단백질과 상동성인 암호화된 단백질의 ECD를 나타냈다. 이 cDNA 클론, 일명 rSCRx17 (도 5d)은 래트 SEZ6 단백질 단편들을 발현하는 작제물의 이후 조작을 위해 사용하였다.

[0934] 사이노몰거스 SEZ6

[0935] 사이노몰거스 SEZ6 단백질들에 관한 본 발명에 요구되는 모든 분자 및 세포 물질들을 생성 및 전개하기 위해, 사이노몰거스 SEZ6 단백질 (도 5f, 서열번호 15)을 암호화하는 cDNA (도 5e, 서열번호 14)를 하기와 같이 얻었다: 예측된 사이노몰거스 SEZ6 ORF 서열을 하기 방법에서 바이오인포메틱스 분석에 의해 어셈블링하였다: 인간 SEZ6 유전자의 ORF를 NCBI 수탁번호 NM_178860에서 얻고, BLAST 알고리즘을 사용하여, NCBI 데이터베이스내 전체 유전체 슿진 서열분석 콘티그와 대조하였다. 그 후, 추정된 사이노몰거스 SEZ6 ORF를 어셈블링하기 위해, BLAST 결과들을 사용하였다. 사이노몰거스 SEZ6의 예측된 야생형 신호 펩타이드를 암호화하는 서열을 상기 BLAST 유도된 서열로부터 제거하고, IgK 신호 펩타이드 서열을 암호화하는 서열에 의해 치환하였다. 포유동물 세포에서 제조하기 위한 코돈 최적화 후, 상기 완전한 하이브리드 ORF 서열을 합성 유전자(GeneWiz)라고 했다. 이 최적화 cDNA 클론, 일명 cSCRx17(도 3e)를 사이노몰거스 SEZ6 단백질 단편들을 발현하는 작제물들을 이후 조작하기 위해 사용하였다.

[0936] 인간 SEZ6L 및 SEZ6L2

[0937] 인간 유전체에는, SEZ6-발작 관련 6 상동체-유사(SEZ6L) 및 발작 관련 6 상동체 유사-2(SEZ6L2)와 밀접하게 관련된 2개의 유전자들이 있다. 전체적인 동일성 비율은 3개의 단백질들 사이에서 비교적 낮지만 (~42%), 단백질 쌍들 사이 또는 모든 3개의 단백질들 사이에 완벽한 동일성의 더 작은 스트레치들이 있다. 항-SEZ6 조절물질들과 인간 SEZ6L 및 SEZ6L2 단백질들과의 임의의 가능한 교차 반응성을 조사하기 위해, 인간 SEZ6L 단백질(NP_0066938) 및 인간 SEZ6L2 단백질(NP_001230261)의 ECD들을 암호화하는 개방 판독 프레임을 코돈 최적화하고, 합성하였다(GeneWiz). 인간 SEZ6L 또는 SEZ6L2 단백질들의 ECD들을 암호화하는 상기 최적화된 cDNA 서열들은 도 5g 및 도 5i에 도시되어 있다.

[0938] 교차-반응성 연구를 위한 물질

[0939] 본 발명의 SEZ6 조절물질이 래트 및/또는 사이노몰거스 SEZ6 상동체, 또는 밀접하게 관련된 인간 SEZ6L 및 SEZ6L2 단백질들과 교차-반응하는지의 여부를 연구하기 위하여 물질을 생성시켰다. 래트 또는 사이노몰거스 SEZ6 단백질 (각각, 도 5d 및 도 5f에 밀줄쳐 있음)의 ECD 부분이 9-히스티딘 에피토프 태그(서열번호 400)에 융합된 키메라성 융합 유전자를 설계하였다. PCR을 사용하여, 래트 또는 사이노몰거스 SEZ6의 ECD를 암호화하는 cDNA 단편을 각각 rSCRx17 또는 cSCRx17로부터 증폭하고, IgK 신호 펩타이드 서열의 프레임 및 하류영역 및 9-히스티딘 에피토프 태그를 암호화하는 서열(서열번호 400)의 프레임 및 상류영역에서 CMV 유도된 발현 벡터 내

로 서브클로닝되었다. 이와 유사하게, 인간 SEZ6L 또는 SEZ6L2 단백질들의 ECD 부분을 암호화하는 개방 판독 프레임이 IgK 신호 펩타이드 서열의 프레임 및 하류영역 그리고 9-히스티딘 에피토프 태그를 암호화하는 서열(서열번호 400)의 프레임 및 상류영역에서 CMV 유도된 발현벡터 내로 서브클로닝된 키메라성 융합 유전자들이 설계되었다. 상기 융합단백질들에 대하여 얻어진 암호화된 단백질 서열들은 도 5h 및 도 5j에 각각 도시되어 있으며, 밑줄친 서열은 고려되고 있는 특정 단백질의 ECD를 나타낸다.

[0940] 상기 생성된 래트 및 사이노몰거스 SEZ6 ECD-His 벡터들은 하기와 같이, 재조합 rSEZ6-ECD-His 단백질 및 cSEZ6-ECD-His 단백질을 각각 제조 및 정제하는데 사용하였다: 당 분야에-공지된 기술들을 사용하여, HEK-293T 세포들의 현탁액 또는 점착성 배양액, 또는 CHO-S 세포들의 현탁액을 rSEZ6-ECD-His 또는 cSEZ6-ECD-His 단백질을 암호화하는 발현 벡터들로 형질감염시켰다. 폴리에틸렌이민 폴리머를 형질감염 시약으로 사용하였다. 형질감염 3일 내지 5일 후, AKTA 익스플로러 및 Nickel-EDTA (Qiagen) 칼럼을 사용하여, rSEZ6-ECD-His 또는 cSEZ6-ECD-His 단백질을 맑아진 세포-상층액으로부터 정제하였다. 이와 유사하게, 래트 및 사이노몰거스 상동체들에 대하여 설명한 바와 같이, 재조합 인간 SEZ6L 및 인간 SEZ6L2 ECD-His 단백질들을 제조 및 정제하기 위해, 인간 SEZ6L 및 SEZ6L2 ECD-His 벡터들을 사용하였다.

[0941] 실시예 6

[0942] 항-SEZ6 무린 조절물질들의 생성

[0943] 인간 SEZ6-Fc에 의한 집종을 통해 본 명세서의 내용에 따라, 무린 항체들 형태의 SEZ6 조절물질들을 제조하였다. 이와 관련하여, 여러 증식성 질환들을 예방 및/또는 치료하기 위해, SEZ6과 조합될 수 있고/있거나 SEZ6의 작용을 억제할 수 있는 고친화력의 무린 모노클로날 항체 조절물질들을 생성시키는데 3개의 마우스 계통들을 사용하였다. 구체적으로는, Balb/c, CD-1 및 FVB 마우스 계통들을 인간 재조합 SEZ6-Fc로 면역화하고, 하이브리도마들을 제조하는 데 사용하였다.

[0944] SEZ6-Fc 항원은 실시예 5에 개시된 바에 따라 작제물 SEZ6-Fc를 발현하는 동안 CHO-S 세포들로부터 상층액으로부터 정제하였다 (도 4a 및 도 4b). 첫번째 면역화를 위해 10 µg의 SEZ6-Fc 면역원을 사용하고, 이후 3회의 면역화 및 5회의 면역화를 위해 각각 5 µg 및 2.5 µg의 SEZ6-Fc 면역원을 사용하였다. 동일한 용적의 TITERMAX[®] 골드(CytRx Corporation) 또는 황산알루미늄 보조제(alum adjuvant)로 유화시킨 면역원을 가지고 모든 면역화를 수행하였다. 무린 항체들은 모든 주사를 위한 발바닥 경로를 통해 6마리의 암컷 마우스 (2마리씩 각각: Balb/c, CD-1, FVB)를 면역화함으로써 생성되었다.

[0945] 인간 SEZ6에 대하여 특이적인 마우스 IgG 항체들을 위한 마우스 혈청을 선별하기 위해 고체상 ELISA 분석법을 사용하였다. 배경 위의 양성 시그널은 SEZ6에 대하여 특이적인 항체들의 지표가 되었다. 간략하게 말하면, 96개의 웰 플레이트들 (VWR International, Cat. #610744)을 ELISA 코팅 완충제내 0.5 µg/ml에서 재조합 SEZ6-His로 하룻밤 동안 코팅하였다. 0.02% (v/v) Tween 20을 함유하는 PBS에 의해 세척한 후, 실온(RT)에서 1시간 동안 웰들을 웰당 200 µL의 PBS내 3% (w/v) BSA로 블로킹하였다. 마우스 혈청을 적정하고 (1:100, 1:200, 1:400, 및 1:800), SEZ6 코팅된 플레이트에 웰당 50 µL 첨가하고, RT에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트를 세척하고, 그후 PBS내 3% BSA-PBS 또는 2% FCS로 1:10,000 희석된 50 µL/웰 HRP-표지된 염소 항-마우스 IgG와 함께 RT에서 1시간 동안 배양하였다. 다시, 플레이트를 세척하고, RT에서 40 µL/웰의 TMB 기질 용액(Thermo Scientific 34028)을 15분간 첨가하였다. 성장 후, 기질 성장을 정지시키기 위해 균등 부피의 2N H₂SO₄를 첨가하고, OD 450에서 분광광도계에 의해 플레이트를 분석하였다.

[0946] 혈청-양성 면역화 마우스를 희생시키고, 빠른 림프절 (확대한다면, 슬와, 사타구니 및 안쪽 장골)을 해부하고, 항체생성세포를 위한 공급원으로서 사용하였다. B세포들의 단일 세포 현탁액(228.9x10⁶ 세포들)을 비분비성 P3x63Ag8.653 골수세포들(ATCC #CRL-1580)과 전기세포융합에 의해 1:1의 비율로 융합했다. 전기세포융합은 제조사의 설명서에 따라, BTX Hybriimmune[™] 시스템(BTX Harvard Apparatus)을 사용하여 수행하였다. 융합과정 후, 15% 태아 클론 I 혈청(Hyclone), 10% BM Condimed (Roche Applied Sciences), 4 mM L-글루타민, 100 IU 페니실린-스트렙토마이신 및 50 µM 2-머캅토에탄올을 함유하는 소듐 피루베이트(Cellgro cat #15-017-CM)를 갖는 고글루코오스 DMEM 배지, 아자세린(Sigma #A9666)이 보충된 하이브리도마 선택배지에 세포들을 재현탁시키고, 플라스크당 90mL 선택배지로 3개의 T225 플라스크에 플레이트하였다. 그 후, 플라스크를 5% CO₂ 및 95% 공기를 함유하는 가습된 37° C 인큐베이터에 6-7일 동안 두었다.

- [0947] 6일 내지 7일간 배양한 후, T225에서 대량으로 성장한 세포들로 구성된 라이브러리를 Aria I 세포 분류기를 사용하여 Falcon 96 웰 U-하부 플레이트 내에 웰당 1개의 세포로 플레이팅하였다. 그 후, 15% 태아 클론 I 혈청(Hyclone), 10% BM-Condimed(Roche Applied Sciences), 1 mM 소듐 피루베이트, 4 mM L-글루타민, 100 IU 페니실린-스트렙타마이신, 50 μ M 2-머캅토에탄올, 및 100 μ M 하이폭산틴을 함유하는 배양 배지 200 μ L에서 상기 선택된 하이브리도마를 배양하였다. 특정의 남은 사용되지 않은 하이브리도마 라이브러리 세포들을 미래의 라이브러리 시험을 위해 동결시켰다. 10일 내지 11일간 배양한 후, 플레이팅된 세포들의 각 웰로부터 상층액을 ELISA 및 FACS 분석법에 의해 SEZ6에 대하여 반응성인 항체들에 대하여 분석하였다.
- [0948] ELISA에 의해 선별하기 위해, 96개의 웰 플레이트들을 PBS 1mL당 0.3 μ g로 SEZ6-Fc에 의해 하룻밤 동안 4° C에서 코팅하였다. 플레이트들을 세척하고, 37° C에서 1시간 동안 PBS/Tween내 3% BSA에 의해 블로킹하고, 바로 사용하거나, 4° C에서 유지하였다. 비희석 하이브리도마 상층액들을 플레이트 상에서 1시간 동안 RT에서 배양하였다. 플레이트를 세척하고, RT에서 1시간 동안 3% BSA-PBS로 1:10,000 희석된 HRP 표지된 염소 항-마우스 IgG에 의해 조사하였다. 그 후, 플레이트를 위에 설명한 바와 같이 기질 용액과 함께 배양하고, OD 450에서 읽었다. 배경 위의 신호에 의해 측정되는, 인간 SEZ6에 우선적으로 결합된 면역글로불린을 함유하는 웰들을 옮기고, 확장시켰다.
- [0949] 무린 면역글로불린을 분비하는 양성 하이브리도마 웰들을 성장시키는 것도 또한, 위 실시예에서 제조된 선택항원 또는 작제물들을 과잉발현하기 위해 조작된 293개의 세포들에 의한 유동 세포분석법을 기초로 한 분석법을 사용하여, 인간 SEZ6 특이성 및 사이노몰거스, 래트 및 무린 SEZ6 교차반응성에 대하여 선별하였다.
- [0950] 유동 세포분석법을 위해, 인간, 사이노몰거스, 래트 또는 무린 SEZ6이 각각 형질도입된 50x10⁴ h293 세포들을 25-100 μ L 하이브리도마 상층액과 30분 배양했다. 세포들을 PBS, 2% FCS로 2회 세척한 후, PBS/2%FCS에서 1:200 희석된 DyLight 649에 컨쥬게이트된 2차에 특이적인 염소-항-마우스 IgG Fc 단편 50 μ L와 함께 배양하였다. 15분 배양 후, 세포들을 PBS, 2%FCS로 2회 세척하고, DAPI와 함께 같은 완충제에 재현탁하였으며 제조사의 설명서에 따라 FACSCanto II를 사용하여 유동 세포분석법에 의해 분석하였다. SEZ6⁺ GFP⁺ 세포들에 우선적으로 결합된 면역글로불린을 함유하는 웰들을 옮기고 확장시켰다. 결과적으로 얻은 hSEZ6 특이적 클론 하이브리도마들을 CS-10 동결 배지(Biolife Solutions)에서 저온보존하고, 액체 질소에 저장하였다. 인간, 사이노몰거스, 래트 또는 무린 SEZ6 세포들과 결합된 항체들은 교차-반응성인 것으로 알려져 있다 (도 11a 참조).
- [0951] ELISA 및 유동 세포분석법은 대부분의 또는 모든 상기 하이브리도마로부터 정제 항체가 농도-의존성 방법으로 SEZ6과 결합함을 확인하였다. SEZ6 GFP 세포들이 결합된 면역글로불린을 함유하는 웰들을 옮기고 확장하였다. 얻어진 클론 하이브리도마들을 CS-10 동결배지(Biolife Solutions)에 저온보존하고, 액체 질소에 저장하였다.
- [0952] 한 융합을 수행하고, 48개의 플레이트들에 접종하였다 (약 40% 클로닝 효율로 4608개의 웰들). 초기 스크린은 인간 SEZ6과 연합된 63개의 무린 항체들을 생성하였다. 두번째 스크린을 이후에 수행하고, 인간 SEZ6과 연합된 134개의 항체들을 생성하였다.
- [0953] **실시예 7**
- [0954] **SEZ6 무린 조절물질들의 서열분석**
- [0955] 상기 내용에 근거하여, 매우 높은 친화력을 갖는 고정화 인간 SEZ6 또는 h293-hSEZ6 세포들과 결합하는 예시적인 구별된 수많은 모노클로날 항체들은 서열분석 및 추가의 분석을 위해 선택되었다. 도 10a 내지 도 10ad 및 10b의 표 형식에 도시된 바와 같이, 실시예 6에서 생성된 선택된 모노클로날 항체들로부터 경쇄 가변부위(도 10a 내지 도 10ad) 및 중쇄 가변부위(도 10b 내지 도 10bd)의 서열 분석은 많은 것이 새로운 상보성 결정부위들을 가졌고, 종종 새로운 VDJ 배열들을 나타냈음을 확인하였다. 도 10a 내지 도 10ad 및 10b에 개시된 상보성 결정 영역들은 Chothia 외 다수의 문헌 서두에 정의되어 있음을 주목한다.
- [0956] 예시 조절물질을 서열분석하는데 있어서 제1 단계로서, 선택된 하이브리도마 세포들을 Trizol[®] 시약(Trizol Plus RNA Purification System, Life Technologies)에서 분해하여, RNA를 제조하였다. 이와 관련하여, 10⁴ 내지 10⁵의 세포들을 1 mL Trizol에 재현탁하고, 200 μ L의 클로로포름을 첨가한 후 격렬하게 흔들어 주었다. 그 후, 샘플들을 4° C에서 10분간 원심분리하고, 수성상을 신선한 원심분리용(microfuge) 튜브로 옮겨, 거기에서 동등 용량의 아이소프로판올을 첨가하였다. 다시 튜브를 격렬하게 흔들어주었고, 4° C에서 10분간 원심분리하기 전에

RT에서 10분간 배양하였다. 결과적으로 얻은 RNA 펠릿들을 1 mL의 70% 에탄올로 1회 세척하고, 40 μ L의 DEPC-처리수에 재현탁하기 전에, RT에서 간단하게 건조시켰다. RNA 제조물은 사용될 때까지 -80° C에서 저장하기 전에, 1% 아가로오스 겔로 3 μ L 분획화함으로써 그 품질을 측정하였다.

[0957] 각 하이브리도마의 Ig 중쇄의 가변부위는, 모든 마우스 Ig 아이소형에 대하여 특이적인 3' 마우스 C γ 프라이머와 조합하여, 완전한 마우스 V $_H$ 레퍼토리를 표적화하기 위해 설계된, 32개의 마우스 특이적 선도부위 서열 프라이머들을 포함하는 5' 프라이머 믹스를 사용하여 증폭되었다. 같은 PCR 프라이머들을 사용하여 양 단으로부터 V $_H$ 의 400bp PCR 단편을 서열분석하였다. 이와 유사하게 마우스 카파 불변 영역에 대하여 특이적인 단일의 역 프라이머와 조합된 V $_K$ 마우스와 각각을 증폭하도록 설계된 32개의 5' V $_K$ 선도부위 서열 프라이머들의 혼합물은 카파 경쇄를 증폭 및 서열분석하는데 사용되었다. 역전사효소 폴리머라제 쇄 반응(RT-PCR)을 사용하여 V $_H$ 및 V $_L$ 전사물을 100ng 총 RNA로부터 증폭시켰다.

[0958] 총 8개의 RT-PCR 반응을 각 하이브리도마에 대하여 진행하였다: 4개는 V $_K$ 경쇄에 대하여, 및 4개는 V 감마 중쇄(γ 1)에 대하여. 원스텝 RT-PCR 키트를 증폭을 위해 사용하였다(Qiagen). 이 키트는 센시스크립트 및 옴니스크립트 역전사효소의 혼합물, HotStarTaq DNA 폴리머라제, dNTP 혼합물, 완충제 및 Q-용액, "어려운" (예를 들면, GC-풍부) 주형의 유효한 증폭을 가능하게 하는 새로운 첨가제를 제공한다. 3 μ L의 RNA, 0.5의 100 μ M의 중쇄 또는 카파 경쇄 프라이머들 (종종 IDT에 의해 합성됨), 5 μ L의 5xRT-PCR 완충제, 1 μ L dNTPs, 역전사효소 및 DNA 중합효소를 함유하는 1 μ L의 효소 혼합물, 및 0.4 μ L의 라이보뉴클레아제 억제제 RNasin (1단위)을 포함하는 반응혼합물을 제조하였다. 이 반응혼합물은 역전사 및 PCR을 위해 필요한 모든 시약들을 함유한다. 열순환기 프로그램은 RT 스텝 50° C에서 30분간, 95° C에서 15분간, 30주기의 PCR (95° C에서 30초, 48° C에서 30초, 72° C에서 1분간)에서 설정하였다. 그 후, 72° C에서 10분간 최종 배양이 있었다.

[0959] 직접적인 DNA 서열분석을 위한 PCR 생성물을 제조하기 위해, 제조사의 프로토콜에 따라 QIAquickTM PCR 정제 키트 (Qiagen)를 사용하여 이들을 정제하였다. 멸균수 50 μ L를 사용하여 스핀 칼럼으로부터 DNA를 용출하고, 양 다들로부터 이들을 직접 서열분석하였다. 추출된 PCR 생성물들을 구체적인 V 부위 프라이머들을 사용하여 직접 서열분석하였다. 가장 높은 서열 상동성을 갖는 생식세포계열 V, D 및 J 유전자 멤버들을 확인하기 위해, IMGT를 사용하여 뉴클레오타이드 서열들을 분석하였다. V-BASE2 (Retter et al., supra)를 사용하여, 상기 유도된 서열들을 Ig V-부위 및 J-부위들의 공지된 생식세포계열 DNA 서열들과 비교하고, V $_H$ 및 V $_L$ 유전자들을 마우스 생식세포계열 데이터베이스로 정렬하여 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에 개시된 첨부된 서열들을 제공하였다.

[0960] 보다 구체적으로, 도 10a 내지 도 10ad는 항-SEZ6 항체들로부터의 75개의 새로운 무린의 경쇄 가변부위들(서열번호 20 내지 168, 짝수들)의 연속성 아미노산 서열들 및 대표적인 무린의 경쇄들로부터 유도된 11개의 인간화 경쇄 가변부위들 (서열번호 170 내지 192, 짝수들)을 도시하고 있다. 마찬가지로, 도 10b 내지 도 10bd는 동일한 항-SEZ6 항체들로부터의 75개의 새로운 무린의 중쇄 가변부위들(서열번호 21 내지 169, 홀수들)의 연속성 아미노산 서열들 및 인간화 경쇄들을 제공하는 동일한 무린 항체들로부터의 11개의 인간화 중쇄 가변부위들 (서열번호 171 내지 193, 홀수들)을 도시하고 있다. 따라서, 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd는 함께, 75개의 사용될 수 있는 무린 항-SEZ6 항체들의 첨부된 서열을 제공한다 (즉, SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 및 SC17.200) 및 11개의 인간화 항체들 (즉, hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, hSC17.34, hSC17.46, hSC17.151, hSC17.155, hSC17.156, hSC17.161 및 hSC17.200). 이러한 동일한 명칭들은 주요 항체를 생성하는 클론을 의미할 수 있으며, 상기와 같이 특정 명칭의 사용은 배경문헌의 문맥에서 해석되어야 함을 주목한다.

[0961] 추가로, hSC17.200vL1(서열번호 192)은 인간화 경쇄 작제물 hSC17.200(서열번호 190)의 변이형이며, hSC17.155vH1 - vH6(서열번호 193 내지 198)은 SC17.90(서열번호 127)로부터 유도된 중쇄 작제물 hSC17.155(서열번호 184)의 변이형이며, hSC161vH1(서열번호 199)은 중쇄 작제물 hSC17.161(서열번호 189)의 변이형이다. 하

기에 보다 상세히 설명될 바와 같이, 이러한 변이형들은 본 항체의 1개 이상의 생화학적 특성들을 최적화하기 위해 구성 및 시험되었다.

[0962] 그리고, 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에 개시된, 75개의 예시된 무린 조절물질들 및 11개의 인간화 조절물질들 각각의 상응하는 핵산서열들 및 변이형들은 본 출원의 서열 목록(서열번호 220 내지 399)에 포함된다.

[0963] 본 출원의 목적을 위해, 각 특정 항체의 서열 목록 번호들은 순차적이다. 따라서, mAb SC17.1은 경쇄 및 중쇄 가변부위들 각각에 대하여 서열번호 20 및 21을 포함한다. 이와 관련하여, SC17.2는 서열번호 22 및 23을 포함하며, SC17.9는 서열번호 24 및 25 등을 포함한다. 더욱이, 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에서 각 항체 아미노산 서열에 대한 상응하는 핵산서열들은 본 출원과 함께 제출된 서열 목록으로 첨부된다. 본 서열 목록에서, 포함된 핵산서열들은 200개 이상의 상응하는 아미노산 서열 (경쇄 또는 중쇄)인 서열번호들을 포함한다. 따라서, mAb SC17.1의 경쇄 및 중쇄 가변부위 아미노산 서열들을 암호화하는 핵산 서열들 (즉, 서열번호 20 및 21)은 서열 목록에서 서열번호 220 및 221을 포함한다. 이와 관련하여, 인간화 작제물들 및 이들의 변이형들을 암호화하는 서열들을 포함하는, 경쇄 및 중쇄 가변부위 아미노산 서열들을 모두 암호화하는 핵산 서열들은 유사하게 넘버링되어 있으며, 서열번호 220 내지 399를 포함한다.

[0964] 실시예 8

[0965] 키메라성 및 인간화 SEZ6 조절물질들의 생성

[0966] 상기 언급된 바와 같이, 실시예 7로부터의 무린 항체들 중 11개를 상보성 결정부위(CDR) 이식을 이용하여 인간화하였다. 중쇄 및 경쇄들을 위한 인간 프레임워크는 기능성 인간 생식세포계열 유전자에 관한 서열 및 구조 유사성에 기초하여 선택하였다. 이와 관련하여, 인간 후보물질에 대한 마우스 기본형 CDR 구조를 Chothia 외 다수 (상기)에 설명된 동일한 기본형 구조들과 대조함으로써 구조적 유사성을 평가하였다.

[0967] 특히, 11개의 무린 항체들 SC17.16, SC17.17, SC17.24, SC17.28, SC17.34, SC17.46, SC17.151, SC17.155, SC17.156, SC17.161 및 SC17.200은 컴퓨터-이용 CDR-이식 방법(Abysis Database, UCL Business Plc.) 및 표준 분자공학기술들을 사용하여 인간화하여, hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, hSC17.34, hSC17.46, hSC17.151, hSC17.155, hSC17.156, hSC17.161 및 hSC17.200 조절물질들을 제공하였다. 가변 부위들의 인간 프레임워크 부위들은 주요 마우스 프레임워크 서열 및 그의 기본형 구조에 대한 그들의 최상의 서열 상동성에 기초하여 선택하였다. 인간화 분석의 목적을 위해, CDR 도메인들의 각각에 아미노산들을 할당하는 것은 Kabat 외 다수 넘버링(상기 참조)에 따른다.

[0968] 분자공학과정들은 당 분야에 인지된 기술들을 사용하여 진행하였다. 이를 위해, 하이브리도마들로부터 전체 mRNA를 추출하고, 바로 위 실시예 7에 개시된 바와 같이 증폭시켰다.

[0969] 뉴클레오티드 서열 정보로부터, 주요 무린 항체들의 중쇄 및 경쇄들의 V, D 및 J 유전자 세그먼트들과 관련된 데이터가 얻어졌다. 서열 데이터에 기초하여, 항체들의 Ig V_H 및 V_K 경쇄의 선도부위 서열에 특이적인 새로운 프라이머 세트들을 제조함 모노클로날 항체의 클로닝을 위해 설계하였다. 계속해서, V-(D)-J 서열들을 마우스 Ig 생식세포계열 서열들과 함께 정렬하였다. 11개의 인간화 작제물들 각각을 위한 얻어진 유전자 배열들은 하기 표 1에 도시되어 있다.

표 1

[0970]

mAb	인간 VH	인간 DH	인간 JH	FW 변화들	인간 VK	인간 JK	FW 변화들
hSC17.16	IGHV1-2	IGHD3-16	JH5	없음	IGKV-02	JK1	없음
hSC17.17	IGHV1-2	IGHD4-11	JH4	없음	IGKV-L6	JK2	없음
hSC17.24	VH1-f	IGHD5-12	JH4	48I, 73K	VKB3	JK1	없음
hSC17.28	IGHV1-2	IGHD3-16	JH4	없음	IGKV-A10	JK4	없음
hSC17.34	IGHV1-3	IGHD3-10	JH4	71V	IGKV-L1	JK1	71Y
hSC17.46	IGHV1-2	IGHD4-23	JH4	48I, 69L	IGKV-L11	JK1	87F
hSC17.151	IGHV1-46	IGHD1-14	JH4	없음	VKL6	JK2	없음
hSC17.155	IGHV1-46	IGHD2-2	JH4	없음	VKB3	JK1	없음
hSC17.156	IGHV2-26	IGHD4-17	JH4	없음	VK01	JK4	없음

hSC17.161	IGHV1-2	IGHD1-14	JH4	없음	VKB3	JK2	없음
hSC17.200	IGHV5-51	IGHD4-17	JH4	없음	IGKV-L6	JK4	없음

[0971] 표 1에 나타난 인간화 항체들은 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd에 개시된 첨부된 중쇄 및 경쇄 서열들(서열번호 170 내지 191)에 상응한다. 경쇄 및 중쇄 가변부위들의 상응하는 핵산 서열들은 서열 목록에 개시되어 있다. 표 1은 결합 조절물질들의 바람직한 특성들을 유지하기 위해 매우 적은 프레임워크 변화들이 필요함을 추가로 보여준다. 이점에서, 중쇄 가변부위들에서 형성된 프레임워크 변화 또는 복귀 돌연변이만 있었으며, 경쇄 가변부위들에 2개의 프레임워크 변형만 포함되었다.

[0972] 일부 인간화 경쇄 및 중쇄 가변부위들 (예, hSC17.200, hSC17.155 및 hSC17.161)에 대하여, 항원결합을 유지하면서 안정성 문제를 다루기 위해 CDR들에 보존성 아미노산 돌연변이들을 도입하였다는 사실을 주목한다. 각 경우에, 변형된 CDR을 갖는 항체들의 결합친화력은 상응하는 키메라성 또는 무린 항체와 균등한 것으로 발견되었다. 9개의 예시된 인간화 변이형 채들(경쇄 및 중쇄)의 서열은 도 10a 내지 도 10ad 및 도 10b 내지 도 10bd의 끝부분 (서열번호 192 내지 199)에 개시되어 있으며, 이들은 변경된 것을 표시하기 위한 표기법 (예, hSC17.200vL1, hSC17.155vH1-6 및 hSC17.161vH1)으로 인간화 모체 채를 지정하고 있다.

[0973] CDR 이식에 의해 상기 모든 선택된 항체들을 인간화한 후, 얻어진 경쇄 및 중쇄 가변 영역 아미노산 서열들을 분석하여 무린 제공체 및 인간 수락자의 경쇄 및 중쇄 가변 영역들에 관한 그들의 상동성을 측정하였다. 하기 표 2에 나타난 결과들은 인간화 작제물들이 무린 제공체 서열들보다 인간 수락자 서열들에 관하여 보다 높은 상동성을 일관되게 나타냄을 보여준다. 특히, 무린의 중쇄 및 경쇄 가변부위들은 일반적으로 인간화 가변부위 서열들 및 제공체 하이브리도마 단백질 서열들의 상동성(74%-89%)과 대조되는, 인간 생식세포계열 유전자들의 드러나지 않는 매치에 대하여 유사한 전체 비율 상동성(84%-95%)을 나타낸다.

표 2

[0974]

mAb	인간에 대한 상동성 (CDR 수락자)	무린 모체에 대한 상동성 (CDR 제공체)
hSC17.16 HC	91%	80%
hSC17.16 LC	86%	85%
hSC17.17 HC	93%	80%
hSC17.17 LC	87%	77%
hSC17.24 HC	86%	79%
hSC17.24 LC	93%	89%
hSC17.28 HC	89%	77%
hSC17.28 LC	92%	78%
hSC17.34 HC	85%	83%
hSC17.34 LC	84%	86%
hSC17.46 HC	85%	83%
hSC17.46 LC	84%	80%
hSC17.151 HC	90%	79%
hSC17.151 LC	87%	80%
hSC17.155 HC	90%	80%
hSC17.155 LC	95%	87%
hSC17.156 HC	89%	79%
hSC17.156 LC	86%	93%
hSC17.161 HC	89%	86%
hSC17.161 LC	93%	87%
hSC17.200 HC	90%	74%
hSC17.200 LC	88%	82%

[0975] 시험 및 실시예 9에 논의될 때, 각 인간화 작제물들은 무린 모체 항체들에 의해 나타난 것들과 크게 대조되는 바람직한 결합특성들을 나타냈다 (테이터는 도시되지 않음).

[0976] 인간화 또는 무린에 관계없이, 가변 부위들의 핵산 서열들이 일단 결정되면, 본 발명의 항체들은 당 분야에 인지된 기술들을 사용하여 발현 및 분리될 수 있다. 이를 위해, 선택된 중쇄 (인간화 또는 무린) 가변 부위의 합

성 DNA 단편들은 인간 IgG1 발현 벡터 내로 클로닝되었다. 이와 유사하게, (다시 인간화된 또는 무린) 가변부위 경쇄 DNA 단편은 인간 경쇄 발현 벡터 내로 클로닝되었다. 그후, 상기 선택된 항체는 유도된 중쇄 및 경쇄 핵산 작제물을 CHO 세포들로 형질감염시킴으로써 발현되었다.

[0977] 더욱 구체적으로, 한가지 적합한 항체제조방법은 (PCR을 사용하여 증폭된) 무린 또는 인간화 가변 부위 유전자들을 선택된 인간 면역글로불린 발현벡터들로 방향성 클로닝하는 것을 포함하였다. Ig 유전자-특이적 PCR들에 사용된 모든 프라이머들은 제한부위들을 포함했으며, 이는 인간 IgG1 중쇄 및 경쇄 불변 영역들을 함유하는 발현벡터 내로 직접 클로닝시킨다. 간단히 말하면, PCR 생성물들은 Qiaquick PCR 정제 키트(Qiagen)에 의해 정제된 후, (중쇄를 위한) AgeI 및 XhoI 및 (경쇄를 위한) XmaI 및 DraIII 각각에 의해 소화시켰다. 소화된 PCR 생성물들을 발현 벡터에 결합하기 전에 정제하였다. 200U T4-DNA 리가아제(New England Biolabs), 7.5 μ L의 소화 및 정제된 유전자-특이적 PCR 생성물 및 25ng 선형화 벡터 DNA에 의해 10 μ L의 총 부피로 결합반응을 수행하였다. 42° C에서 열충격을 통해 경쟁적 E. coli DH10B 세균(Life Technologies)을 3 μ L 결합생성물에 의해 변환시키고, 암피실린 플레이트(100 μ g/mL)에 플레이팅하였다. V_H 부위의 AgeI-EcoRI 단편을 pEE6.4HuIgG1 발현 벡터의 동일한 부위에 삽입한 반면, 합성 XmaI-DraIII VK 삽입물을 각 pEE12.4Hu-카파 발현 벡터의 XmaI-DraIII 부위 내로 클로닝하였다.

[0978] 선택된 항체를 생성하는 세포들은 293펙틴을 사용하여 HEK 293 세포들을 적당한 플라스미드에 의해 형질감염시킴으로써 생성되었다. 이에 관련하여, 플라스미드 DNA를 QIAprep 스핀 칼럼(Qiagen)에 의해 정제하였다. 10% 열불활성화 FCS, 100 μ g/mL 스트렙토마이신, 100 U/mL 페니실린 G (모두 Life Technologies사제)가 보충된 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)에서 표준 조건하에 인간 배아 신장(HEK) 293T (ATCC No CRL-11268) 세포들을 150mm 플레이트(Falcon, Becton Dickinson)에서 배양하였다.

[0979] 일시적인 형질감염을 위해, 세포들을 80% 컨플루언시(confluency)로 배양하였다. 1.5 mL Opti-MEM 중의 50 μ L HEK 293 형질감염 시약과 혼합된 1.5 mL Opti-MEM에 동일한 양의 IgH 및 대응하는 IgL 쇄 벡터 DNA(각각 12.5 μ g)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분간 배양하고, 배양 플레이트에 균일하게 분포시켰다. 상층액을 형질감염시켜 3일 후 수확하고, 10% FBS가 보충된 새로운 DMEM 20mL로 대체하고, 형질감염시킨 6일 후 다시 수확하였다. 800xg에서 10분간 원심분리하여, 배양액 상층액에서 세포파괴물을 청소하고, 4°C에서 저장하였다. 재조합 키메라성 및 인간화 항체들을 단백질 G 비드들(GE Healthcare)로 정제하고, 적당한 조건하에 저장하였다.

[0980] 실시예 9

[0981] SEZ6 조절물질들의 특성들

[0982] 상기 개시된 바와 같이 생성된, 선택된 SEZ6 조절물질들의 결합 및 면역화학적 특성들을 분석하기 위해, 다양한 방법들을 사용하였다. 구체적으로, 여러 항체 조절물질들은 유동 세포분석법을 포함한 당 분야에 공지된 방법들에 의해, SEZ6L 및 SEZ6L2 단백질들에 따라, 인간, 사이노몰거스, 래트 및 마우스 SEZ6 항원에 관한 친화도, 빈화, 및 교차 반응성으로서 특성평가하였다. 선택된 조절물질들의 친화도 및 키네틱 상수 k_{on} 및 k_{off} 는 제조사의 설명서에 따라 각각 ForteBio RED(ForteBio, Inc.) 상의 바이오-층 간섭분석법 또는 Biacore 2000을 사용한 표면 플라즈몬 공명법을 사용하여 측정되었다.

[0983] 특성평가 결과는 도 11a에 표 형태로 개시되어 있으며, 여기에서 선택된 조절물질들이 일반적으로, 나노몰량 범위의 비교적 높은 친화력을 나타내고, 대부분의 경우 1개 이상의 SEZ6 이종상동체들과 교차-반응성임을 알 수 있다. 도 12는 주요 조절물질에 의해 결합된 경험적으로 측정된 조절물질 빈을 추가로 개시하고 있다. 종합해 보면, 이러한 데이터는 동물 모델에서 그들의 반응성에 기초한 약리학적 전개를 위한 개시된 조절물질의 다양한 결합 특성뿐만 아니라 그들의 잠재적 적합성을 입증하고 있다.

[0984] 이와 관련하여, 선택된 SC17 항체 조절물질들이 인간 SEZ6과 면역특이적으로 회합할 수 있는지 확인하기 위해, 그리고 동일한 조절물질들이 SEZ6L 및 SEZ6L2에 더해 사이노몰거스, 래트 및/또는 무린 SEZ6과 교차반응하는지의 여부를 측정하기 위해, 제조사의 설명서에 따라 FACSCanto II를 사용하여 유동 세포분석법을 수행하였다. 특히, 조절물질들은 각각 마우스 SEZ6 및 래트 SEZ6을 발현하는 Neuro2a (ATCC Cat # CCL131), 및 RIN-m5F (ATCC cat # CRL-11605) 세포주들에 대하여, 유동 세포분석법에 의해 무린 SEZ6 및 래트 SEZ6에 대한 교차 반응성을 시험하였다. 사이노몰거스 SEZ6에 대한 교차 반응성을 시험하기 위해, 사이노몰거스 SEZ6의 세포외 도메인을 표시하는 이스트(Boder *et al*, 1997)를 유동 세포분석법 분석에 사용하였다.

- [0985] 간략하게는, Neuro2a, RIN-5mF, 또는 사이노몰거스 SEZ6 세포들을 표시하는 이스트의 웰 당 1×10^5 개의 세포들을 $5 \mu\text{g/mL}$ 항체를 갖는 $50 \mu\text{L}$ PBS(2%FCS) 완충제와 함께 30분 동안 배양하였다. 동일한 완충제로 세포들을 2회 세척하고, 그후 PBS 완충제에서 1:200 2차 희석된 특이적인 Fc 단편인, 샘플 DyLight 649 표시된 염소-항-마우스 IgG $50 \mu\text{L}$ 와 함께 배양하였다. 15분간 배양한 후, 세포들을 PBS 완충제로 2회 세척하고, 및 cSEZ6을 갖는 이스트 세포들의 유동 세포분석법 분석을 위해, DAPI 없는 Neuro2a 및 Rin-m5F 또는 완충제의 유동 세포분석법 분석을 위해 DAPI 있는 것에 재현탁시켰다. 사이노몰거스 SEZ6을 나타내는 Neuro2a 또는 RIN-m5F 세포주들, 또는 이스트에 결합된 항체들은, 각각, 뮤린 SEZ6, 래트 SEZ6, 또는 사이노몰거스 SEZ6에 대하여 교차반응성인 것으로 고려되었다. 도 11a는 교차반응성 결과들을 도시한다. 6개의 항체들이 인간 및 마우스 SEZ6에 대하여 교차반응성이었고 (SC17.6, SC17.7, SC17.19, SC17.24, SC17.26 및 SC17.42); 6개의 항체들이 인간 및 래트 SEZ6에 대하여 교차반응성이었으며(SC17.6, SC17.17, SC17.19, SC17.26, SC17.28, SC17.34 및 SC17.42); 6개의 항체들이 인간 및 사이노몰거스 SEZ6에 대하여 교차반응성이었다 (SC17.17, SC17.24, SC17.26, SC17.34, SC17.36 및 SC17.45). SC17.6은 SC17.16의 중복체이며 동일한 결합특성을 나타냄을 주목한다.
- [0986] 래트 SEZ6에 대한 상기 교차 반응성을 확인하기 위하여 그리고 선택된 활성조질물질들의 친화도 및 동역학 상수들 k_{on} 및 k_{off} 를 측정하기 위해, ForteBio RED(ForteBio, Inc.) 상에서 바이오-층 간섭법 분석 또는 Biacore 2000(GE Healthcare) 상에서 표면 플라즈몬 공명을 진행하였다. 실시예 5에서 생성된 인간 재조합 SEZ6-His 및 래트 재조합 SEZ6-His 모두에 대한 친화도들을 측정하였다. 도 11a에 도시된 바와 같이, 시험한 많은 항체들이 래트 SEZ6과 교차반응하였다. 선택된 조질물질들은 래트 및 인간 SEZ6 모두에 대하여 나노몰량 범위로 비교적 높은 친화도들을 나타냈다.
- [0987] 패밀리 멤버 단백질들, SEZ6L 및 SEZ6L2에 대한 교차 반응성을 측정하기 위해, ELISA-계 분석법을 사용하였다. PBS 1mL 당 $0.2 \mu\text{g}$ 로 SEZ6, SEZ6L, 또는 SEZ6L2 단백질들에 의해 하룻밤 동안 플레이트들을 코팅하였다. 0.05% (v/v) Tween 20을 함유하는 PBS(PBST)로 세척한 후, 웰들을 실온에서 1시간 동안 웰당 $100 \mu\text{L}$ 의 양으로 PBS 중의 2% (w/v) BSA (PBSA)에 의해 블로킹하였다. 그 후, 실온에서 1시간 동안 $100 \mu\text{L}$ PBSA에 $1 \mu\text{g/mL}$ 로 항체를 첨가하였다. PBST에 의해 세척한 후, 실온에서 1시간 동안 PBSA에서 $100 \mu\text{L}$ /웰 HRP-표지된 염소 항-마우스 IgG를 1:2,000 희석하였다. 플레이트들을 세척하고, TMB 기질용액(Thermo Scientific 34028)의 웰당 $100 \mu\text{L}$ 를 실온에서 15분간 첨가하였다. 전개 후, 기질 전개를 정지시키기 위해 동일 부피의 $2\text{M H}_2\text{SO}_4$ 를 첨가하고, OD 450에서 분광광도계에 의해 분석하였다. 도 11a는 1개의 항체가 SEZ6L과 교차반응성이고(SC17.7), 및 5개의 항체가 SEZ6L2와 교차반응성을 (SC17.6, SC17.7, SC17.19, SC17.26 및 SC17.28) 보여준다. 위에 설명한 바와 같이, 상기 범-SEZ6 항체들은 본 명세서의 교시내용에 적합하며, 개시된 방법들과 연합하여 사용될 수 있다.
- [0988] CDR 이식 과정이 그들의 결합 특성들을 눈에 띄게 변경시켰는지의 여부를 측정하기 위해, 실시예 8로부터의 하기 인간화 작제물들, hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, hSC17.34 및 hSC17.46의 결합 특성들을 분석하였다. 인간화 작제물들(CDR 이식됨)을, 인간화 작제물에 사용된 것과 실질적으로 균등한 인간 불변 영역 및 뮤린 모체 (또는 제공체)의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인들을 포함하는 "전통적인" 키메라성 항체들과 대조하였다. 인간화 과정을 일으키는 속도 상수의 미묘한 변화들을 확인하기 위해, Biacore 2000(GE Healthcare)을 사용하여, 상기 작제물 표면에 의해 표면 플라즈몬 공명을 진행하였다. 모든 경우, 인간화 항체들은 상응하는 뮤린 항체들과 균등하거나 또는 더 나은 결합 친화도를 가졌다 (데이터는 도시되지 않음).
- [0989] 도 11a에 도시된 바와 같이 다양한 SEZ6 조질물질들에 대하여, 항체 결합을 측정하였다. 동일하거나 다른 빈들에 결합된 경쟁 항체들을 확인하기 위해, 제조사의 설명서에 따라 ForteBio RED를 사용하였다. 간략하게는, 항-마우스 캡처 칩 상에서 참고 항체(Ab1)를 캡처하고, 칩을 블로킹하기 위해 고농도의 비결합 항체를 사용하고, 기준선을 수집하였다. 그 후, 모노머, 재조합 인간 SEZ6(실시예 5에 설명됨)을 특이적 항체(Ab1)에 의해 캡처하고, 그 끝을 대조표준으로서 동일한 항체(Ab1)를 갖는 웰에, 또는 다른 시험 항체(Ab2)를 갖는 웰에 디핑하였다. 새로운 항체와의 추가 결합이 관찰되었다면, 그후 Ab1 및 Ab2는 상이한 빈에 있는 것으로 측정되었다. 대조표준 Ab1과의 결합 수준들을 대조함으로써 측정된 바와 같이, 추가의 결합이 일어나지 않았다면, 그후 Ab2는 동일한 빈에 있는 것으로 측정되었다. 당 분야에 공지되어 있는 바와 같이, 이러한 방법은 96-웰 플레이트에서 독특한 빈들을 나타내는 전체 열의 항체들을 사용하여 독특한 항체들의 큰 라이브러리들을 선별하기 위해 확장될 수 있다. 본 경우, 상기 빈화 과정은 선별된 항체들이 SEZ6 단백질 상에서 적어도 7개의 다른 빈들에 결합되었음을 보여주었다. 빈들 A-F는 SEZ6 단백질에 결합하기 위해 서로 경쟁하는 각각의 상기 빈들 내에 함유된 항체들 (다른 정의된 빈들로부터의 항체와는 경쟁 안 함) 및 독특한 빈들이다. 빈 U는 빈들 A-F내 항체들과

경쟁하지 않지만, 서로 결합하기 위해 경쟁할 수 있는 항체들을 함유한다.

[0990] 실시예 10

[0991] SEZ6 조절물질들의 에피토프 맵핑

[0992] 개시된 SEZ6 항체 조절물질들이 연합 또는 결합한 에피토프들을 특성평가하기 위해, Cochran 외 다수(J Immunol Methods. 287 (1-2):147-158 (2004), 이는 본원에 참고로 반영됨)에 설명된 프로토콜의 변형을 사용하여 도메인-수준 에피토프 맵핑을 수행하였다. SEZ6의 각 도메인들은 이스트 표면상에서 발현되고, 각 SEZ6 항체에 의한 결합은 유동 세포분석법을 통해 측정하였다.

[0993] 이스트 디스플레이 플라스미드 작제물들은 하기 작제물들의 발현을 위해 생성되었다: SEZ6 세포외 도메인 (아미노산 1-904); 스시 도메인1 (아미노산 336-395), CUB 도메인1 (아미노산 297-508), 스시 도메인2 (아미노산 511-572), CUB 도메인2 (아미노산 574-685), 스시 도메인3 (아미노산 690-748), 스시 도메인4 (아미노산 750-813), 스시 도메인5 (아미노산 817-878), 및 스시 도메인5 + C-말단(아미노산 817-904). 추가로, N 말단 도메인(아미노산 1-335)을 3개의 단편들, 즉 N1(아미노산 1-70), N2(아미노산 71-169) 및 N3(아미노산 169-335)으로 나누었으며, 이들 각각은 이스트 디스플레이 플라스미드 내로 클로닝되었다. 아미노산 넘버링은 선도부위 펩타이드를 포함하지 않는다. 도메인 정보를 위해서는, 일반적으로 UniProtKB/Swiss-Prot 데이터베이스 엔트리 Q53EL9를 참조한다. 이러한 플라스미드들은 이스트로 형질전환되고, 그후 Cochran 외 다수에 설명된 바와 같이 배양 및 유도되었다. 모든 아미노산 넘버링은 19개 아미노산 선도부위 서열 없이 성숙형 SEZ6 단백질에 기초하고 있음을 주목한다.

[0994] 특정 작제물에 대한 결합을 시험하기 위해, 원하는 작제물을 발현하는 200,000개의 유도된 이스트세포들을 PBS + 1 mg/mL BSA(PBSA)로 2회 세척하고, 0.1 µg/mL로 닭 항 c-myc(Life Technologies)를 갖는 50 µL의 PBSA에서 배양하고, 50nM 정제된 항체 또는 하이브리도마들로부터 비정제 상층액의 1:2 희석액을 7일간 배양하였다. 세포들을 아이스 상에서 90분간 배양하고, PBSA에서 2회 세척하였다. 세포들을 적당한 2차 항체들과 50 µL의 PBSA 내에서 배양하고; 류린 항체들에 대하여, Alexa 488 컨쥬게이트된 항-닭 및 Alexa 647 접합된 염소 항-마우스 (둘 다 Life Technologies)를 각각 1 µg/mL로 첨가하고, 각 인간화 또는 키메라성 항체들에 대하여, Alexa 647 컨쥬게이트된 항-닭(Life Technologies) 및 R-파이크오테리틴 컨쥬게이트된 염소 항 인간(Jackson ImmunoResearch)을 각각 1 µg/mL로 첨가하였다. 아이스 상에서 20분 배양한 후, 세포들을 PBSA로 2회 세척하고, FACS Canto II 상에서 분석하였다.

[0995] 모든 조절물질들은 이스트 세포들 상에서 발현된 단일 도메인에 유일하게 결합된다. 어떤 경우, 항체 클론들은 스시 도메인 5 + C-말단을 발현하는 이스트에 특이적으로 결합하지만, 스시 도메인 5를 발현하는 이스트에는 결합하지 않는다. 상기 항체 클론들은 C-말단 영역에만 결합하는 것으로 결론되었다 (아미노산 879-904).

[0996] 에피토프들은 입체구조적(즉, 불연속적) 또는 선형으로 분류되었다. 항원을 변성시키기 위해, 이스트 디스플레이 SEZ6 ECD 작제물을 80° C에서 30분간 열처리하고, 아이스-냉각된 PBSA에 의해 2회 세척하고, 그 후 상기 설명한 바와 같이 동일한 염색 프로토콜 및 유동 세포분석법 분석에 적용하였다. 변성된 이스트와 천연 이스트 모두에 결합된 항체들은 선형 에피토프에 결합한 것으로 분류된 반면, 천연 이스트에는 결합되었지만 변성 이스트에는 결합되지 않은 항체들은 입체구조적인 것으로 분류되었다.

[0997] 시험된 항체들의 도메인-수준 에피토프 맵핑 데이터의 요약은 하기 표 3에 나타나 있다. 선형 에피토프와 결합하는 항체들은 밑줄쳐 있으며, SEZ6 패밀리 멤버들 SEZ6L 및 SEZ6L2와 결합하는 항체들은 각각 별표 및/또는 단검표로 표시된다.

표 3

도메인	항체 클론들
N1 (aa 1-70)	<u>SC17.4</u> , <u>SC17.7</u> [†] *, SC17.9, SC17.56, SC17.81, SC17.101, SC17.114, SC17.120, SC17.134, SC17.151, SC17.162, SC17.SC177, SC17.182, SC17.185, SC17.196, SC17.197, SC17.199
N2 (aa 71-169)	<u>SC17.24</u> , SC17.49, SC17.104, SC17.144, SC17.149, SC17.168, SC17.SC176, SC17.198

N3 (aa 170-335)	SC17.26 [†] , SC17.42, SC17.83, SC17.85, SC17.88, SC17.91, SC17.92, SC17.99, SC17.125, SC17.128, SC17.130, SC17.137, SC17.145, SC17.161, SC17.192, SC17.195
스시 도메인 1 (aa 336-395)	SC17.34, SC17.36, SC17.46, SC17.75, SC17.82, SC17.87, SC17.97, SC17.116, SC17.129, SC17.178, SC17.187, SC17.200
CUB 도메인 1 (aa 397-508)	SC17.73, SC17.76, SC17.86, SC17.100, SC17.105, SC17.107, SC17.137, SC17.122, SC17.124, SC17.136, SC17.138, SC17.146, SC17.154, SC17.170, SC17.174, SC17.189, SC17.201, SC17.202
스시 도메인 2 (aa 511-572)	SC17.90, SC17.108, SC17.112, SC17.135, SC17.167, SC17.173, SC17.179, SC17.184, SC17.203, SC17.204
CUB 도메인 2 (aa 574-685)	SC17.6 [†] , SC17.28 [†] , SC17.103, SC17.109, SC17.119, SC17.181, SC17.186, SC17.194
스시 도메인 3 (aa 690-748)	SC17.72, SC17.84, SC17.95, SC17.141, SC17.143, SC17.163
스시 도메인 4 (aa 750-813)	SC17.17, SC17.19 [†] , SC17.93, SC17.102, SC17.121, SC17.140, SC17.156, SC17.159, SC17.166, SC17.175, SC17.180, SC17.191, SC17.193
스시 도메인 5 (aa 817-878)	SC17.74, SC17.106, SC17.142, SC17.190
C 말단(aa 879-904)	SC17.96, SC17.132

[0999] 실시예 10에 설명한 도메인-맵핑된 SEZ6 항체 조절물질들을 사용하여 *시험관내* 세포 살해분석을 수행할 때, 흥미있고 놀라운 경향이 관찰되었다. 실시예 14에 하기 설명된 바와 같이 기본적으로 수행된, 상기 시험관내 살해 분석은 HEK-293 세포들을 내재화하고 살해할 수 있는 특정 항체의 능력을 측정하였다. 도 11b는 시험된 항체들 대 이들이 결합하는 도메인들의 효능 도식도이다. N1, N3, 스시 도메인 1, 및 스시 도메인 4를 포함하는, 특정 도메인들에 결합하는 항체들은 개선된 *시험관내* 살해를 나타냈다. 세포들을 내재화하고 살해하는데 매우 효과적인 스시 도메인 4와 연합한 항체들은, IGHV1-34 및 IKV4-59 무린 생식세포계열 프레임워크 부위들과 강한 상관 관계를 나타낸다.

[1000] 선택된 항체들 상에서, 이들이 결합된 특정 아미노산들을 측정하기 위해, 미세한 에피토프 맵핑을 추가로 수행하였다. 선형 에피토프에 결합된 항체들은 Ph.D.-12 파지 디스플레이 펩타이드 라이브러리 키트(New England Biolabs E8110S)를 사용하여 맵핑하였다. 에피토프 맵핑을 위해 선택된 항체를 Nunc MaxiSorp 튜브(Nunc)상에서 pH 8의 0.1M 소듐 바이카르보네이트 용액 3mL내 50 µg/mL로 코팅하고, 하룻밤 동안 배양하였다. 이 튜브를 소듐 바이카르보네이트용액내 3% BSA 용액으로 블로킹하였다. 그후, PBS + 0.1% Tween-20 내 10¹¹ 투입 파지를 결합시켜, 0.1% Tween-20으로 10회 연속세척에 의해 비결합 파지를 세척하였다. 남은 파지를 실온에서 조심스럽게 교반하여 10분간 1mL 0.2 M 글라이신에 의해 용출시키고, pH 9의 150 µL 1M Tris-HCl로 중화하였다. 용출된 파지를 증폭시키고, 세척 단계 동안 0.5% Tween-20을 사용하여, 10¹¹ 투입 파지로 다시 팬닝하여, 선택 엄중도를 증가시켰다. Qiaprep M13 스핀 키트(Qiagen)를 사용하여, 제2 라운드로부터 용출된 파지의 24개의 플라스크로부터의 DNA를 분리하고, 서열분석하였다. ELISA 분석법을 사용하여 클론 파지의 결합을 확인하고, 맵핑 항체 또는 대조표준 항체를 ELISA 플레이트 상에 코팅하고, 블로킹하고, 각 클론 파지에 노출시켰다. 서양고추냉이 퍼옥시다제 컨쥬게이트된 항-M13 항체(GE Healthcare), 그리고 1-스텝 터보 TMB ELISA 용액(Pierce)을 사용하여 파지 결합을 검출하였다. 항원 ECD 펩타이드 서열에 대한 벡터 NTI(Life Technologies)를 사용하여, 특이적으로 결합하는 파지로부터의 파지 펩타이드 서열을 정렬하여, 결합 에피토프를 측정하였다.

[1001] 불연속적 에피토프에 결합된 항체들은 Chao 외 다수(2007)에 의해 설명된 기술을 사용하여 맵핑하였다. 클론당 1개의 아미노산 변이의 표적 돌연변이생성 속도를 위해, 뉴클레오타이드 유사체 8-옥소-2'-데옥시구아노신-5'-트라이포스페이트 및 2'-데옥시-p-뉴클레오시드-5'트라이포스페이트 (둘 다 TriLink Bio제)를 사용하여 실수를 범하기 쉬운 PCR에 의해 SEZ6 ECD 변이형들의 라이브러리를 생성하였다. 이들은 이스트 디스플레이 포맷으로 변형되었다. 도메인-수준 맵핑을 위해 상기 설명된 기술을 사용하여, 50nM에서 c-myc 및 항체 결합을 위해 라이브러리를 염색하였다. FACS Aria(BD)를 사용하여, 야생형 SEZ6 ECD와 비교되는 결합손실을 나타내는 클론들을 분류하였다. 이들 클론들을 재배양하고, 표적 항체에 대한 결합 손실에 대한 FACS 분류의 다른 라운드에 넣었다. Zymoprep 이스트 플라스미드 미니프렙(Miniprep) 키트(Zymo Research)를 사용하여, 각 ECD 클론들을 분류하고 서열분석하였다. 필요한 경우, Quikchange 자리 지향성 돌연변이생성 키트(Agilent)를 사용하여 단일-변이형 ECD 클론들로 돌연변이를 개편하였다.

[1002] 결합 손실이 에피토프내 변이에 의한 것인지 또는 미스폴딩(misfolding)을 야기시키는 변이에 의한 것인지 결정

하기 위하여 각 ECD 클론들을 다음에 스크리닝하였다. 시스테인, 프롤린 및 정지 코돈들을 포함한 변이들은 미스폴딩 변이가 일어나기 쉬워서 자동으로 폐기하였다. 비경쟁적, 형태적으로 특이적인 항체에 결합시키기 위해, 남은 ECD 클론들을 스크리닝하였다. 비경쟁적이고 형태적으로 특이적인 항체들에 대한 결합력을 손실한 ECD 클론들은 미스폴딩 변이를 함유할 것으로 결론된 반면, 야생형 SEZ6 ECD와 동일한 결합력을 보유한 ECD 클론들은 적당하게 폴딩된 것으로 결론되었다. 후자 그룹에서 ECD 클론들의 변이는 에피토프 내에 있는 것으로 결론내었다. 에피토프 내에 있는 것으로 확인된 잔기들이: 1) 폴딩된 상동성 모델에서 서로 근접하게 위치되어 있고, 및 2) 용매노출되고 묻히지 않은 옆쇄들을 가짐을 확인하기 위해, MODELLER를 사용하여, 단리된 도메인들의 상동성 모델들을 또한 구성하였는데, 그 이유는 묻힌 잔기들은 미스폴딩을 야기할 기회를 더 많이 가지며, 결합하는 에피토프의 부분이 되기 어렵기 때문이다. 그들의 에피토프들을 갖는 항체들의 요약은 표 4에 기록되어 있다.

표 4

항체 클론들	에피토프	불연속적	서열번호
SC17.4	Q12, P14, I16, E17, E18	아니오	401
SC17.17	R762, D781, Q782	예	NR
SC17.24	L73, P74, F75, Q76, P77, D78, P79	아니오	402
SC17.34	T352, S353, H375	예	NR
SC17.36	T352, S353, H375, S359	예	NR
SC17.46	R343, K389	예	NR

NR은 에피토프들이 불연속적임에 따라 서열번호가 배정되지 않음을 나타낸다.

SC17.34, SC17.36 및 SC17.46의 경우, 점 돌연변이들은 단리된 도메인, 스시 도메인 1 상에서 구성되었으며, 이는 도메인-수준 에피토프 맵핑에 의한 결합의 도메인인 것으로 측정되었다. SC17.46의 경우, 스크리닝을 위한 후보 돌연변이들은 라이브러리-바탕 스크린에서 확인되지 않았으며; 이들은 도메인 맵핑에 기초하여, 사이노물거스 SEZ6 ECD 및 래트 SEZ6 ECD에 대한 교차 반응성의 누락, 그리고 종의 1차 서열에서 차이점들을 확인하기 위한 다른 종류의 서열 정렬을 확인하였다. 이들 후보 돌연변이들은 SC17.46의 에피토프를 확인하기 위해 다른 항체들과 동일하게 분석하였다.

실시예 11

유동 세포분석법에 의한 SEZ6 표면 발현의 검출

실시예 5에 설명된 바와 같이 구성된, 조작처리된 HEK-293T 세포주들의 표면 상의 인간 SEZ6 단백질의 존재를 검출하기 위해 생성된 항-SEZ6 항체들의 특이성을 평가하기 위하여 유동 세포분석법을 사용하였다. 염색 특이성을 확인하기 위하여 아이소형-염색된 및 형광 마이너스 원(FMO) 대조표준을 사용하였다. 간략하게는, 인간 SEZ6 및 GFP (실시예 5 참조) 또는 수확된 NTX 종양 샘플들로 형질감염시킨 HEK-293T를 해리시키고 당 분야에 인지된 효소분해기술들 (참조예는 U.S.P.N. 2007/0292414로서 본원에 반영됨)을 사용하여 현탁액으로 분산시켰으며, 항-SEZ6 항체와 함께 30분간 항온처리하였다. 세포들을 PBS(2%FCS)로 2회 세척하고, PBS 완충제에서 1:200으로 희석된 샘플 DyLight 649 표지된 염소-항-마우스 IgG, Fc 단편 특이적 2차 50 μ l와 함께 항온처리하였다. 15분 항온처리 후, 세포들을 PBS에 의해 2회 세척하고, DAPI에 의해 PBS에 재현탁시키고, 위에 설명한 바와 같이 유동 세포분석법에 의해 분석하였다.

SC17.33에 대하여 도 12a에 도시된 대표적인 데이터에 의해 입증되는 바와 같이, SEZ6 조절물질은 HEK-293T-HuSEZ6 세포들을 강하게 인식하였다. 이들 데이터는 특이적으로 인지된 인간 SEZ6이 세포 표면상에서 발현되는 조절물질들이 제조되었음을 입증한다.

여러 개의 예시적인 SC17 항체들을 사용한 유동 세포분석법에 의해, 선택된 NTX 종양들의 표면상의 인간 SEZ6 단백질 발현을 평가하였다. SC17.6 항체를 사용하여 LU37, LU86 및 KDY66에서 SEZ6의 발현을 시험한 반면, SC17.10, SC17.42 및 SC17.28 항체들을 각각 사용하여 LU50, LU100 및 LU73에서 SEZ6의 발현을 시험하였다. 그 결과는 도 13a에 개시되어 있다. NTX 종양을 수확하고, 해리시키고, 및 상염용으로 입수가 가능한 항-마우스 CD45, 항-마우스 H-2Kd, 항-인간 EpCAM 및 1개의 상기 마우스 항-인간 SEZ6 항체들에 의해 동시-염색하였다. 도 13a에 도시된 데이터는 상기 항-마우스 항체들에 대하여 양성으로 염색되지 않지만, 항-인간 EpCAM에 대하여 양성으로 염색된 세포들을 사용하여 생성되었다. 상기 HEK-293T-염색 실험과 유사하게, 아이소형-염색된 및 형광 마이너

스 원(FMO) 대조표준들을 염색 특이성을 확인하기 위해 사용하였다. 도 13a에 도시된 바와 같이, 항-SEZ6 염색은 폐 NTX 종양 LU37, LU50 및 LU86 및 신장 NTX 종양, KDY66에 대하여, 우측으로의 형광 프로파일 이동에 의해, 및 평균형광세기(MFI) 값들의 변화에 의해 표시되는 바와 같이, 인간 NTX 종양 세포들 모두에서 FMO보다 높았다. 이들 데이터는 SEZ6 단백질이 다양한 NTX 종양들의 표면상에서 발현되고, 따라서 항-SEZ6 항체를 사용하여 조절될 수 있음을 제시하고 있다.

[1011] 실시예 12

[1012] 다양한 종양들에서 SEZ6 단백질의 발현

[1013] 다양한 종양들과 관련된 높은 SEZ6 mRNA 전사물 수준을 고려하고서, NTX 종양들에서 SEZ6 단백질의 발현이 상응하게 증가하는 것을 입증하기 위한 작업이 실시되었다. SEZ6 단백질 발현은 (i) MSD 디스커버리 플랫폼(Meso Scale Discovery, LLC)을 사용한 전기화학발광 SEZ6 샌드위치 ELISA 분석; 및 (ii) 면역조직화학 염색에 의해 검출되었다.

[1014] 마우스로부터 NTX 종양들을 잘라내고, 드라이 아이스/에탄올 상에서 급속냉동하였다. 해동된 종양 피검물들에 단백질 추출 완충제(Biochain Institute, Inc.)를 첨가하고, TissueLyser 시스템(Qiagen)을 사용하여 종양들을 분쇄하였다. 원심분리(20,000g, 20분, 4° C)에 의해 분해물들을 청소하고, 각 분해물내 총 단백질 농도를 바이신코닌산을 사용하여 정량화하였다. 단백질 분해물을 분석할 때까지 -80° C에서 저장하였다. 정상 조직 분해물들은 Novus Biologicals로부터 구입하였다.

[1015] 분해물 샘플들로부터 SEZ6 단백질 농도는 정제된 재조합 SEZ6 단백질을 사용하여 생성된 표준 단백질 농도 곡선으로부터 값들을 외삽하여 측정하였다 (실시예 5). SEZ6 단백질 표준 곡선 및 단백질 정량화 분석은 하기와 같이 진행하였다:

[1016] MSD 표준 플레이트를 PBS 중의 2 µg/mL에서 30 µL의 SC17.17 항체로 4° C에서 하룻밤 동안 코팅하였다. 플레이트들을 PBST에서 세척하고, 150 µL MSD 3% Blocker A 용액에서 1시간 동안 블로킹하였다. 플레이트를 PBST에서 다시 세척하였다. 그후, SC17.36 항체를 MSD 설폰-태그와 결합하고, 25 µL의 태그된 SC17.36을 MSD 1% Blocker A에서 0.5 µg/mL로 상기 세척된 플레이트에 첨가하였다. MSD 1% Blocker A내 25 µL의 10배 희석된 분해물 또는 10% 단백질 추출 완충제를 함유하는 MSD 1% Blocker A내 연속희석된 재조합 SEZ6 스탠다드를 웰에 첨가하고, 2시간 동안 항온처리하였다. 플레이트들을 PBST로 세척하였다. 계면활성제를 갖는 MSD 리드 완충제 T를 물로 1X 희석하고, 각 웰에 150 µL 첨가하였다. 표준곡선으로부터 외삽을 통해 NTX 샘플들 내 SEZ6 농도를 유도하기 위해, 통합형 소프트웨어 분석프로그램을 사용하여 MSD Sector Imager 2400 상에서 플레이트들을 읽었다. 그 후, 값들을 총 단백질 농도로 나워서, 전체 분해물 단백질 밀리그램당 SEZ6의 나노그램을 생성하였다. 얻은 농도들은 도 12b에 개시되어 있으며, 각 스폿은 단일 NTX 종양주로부터 유도된 SEZ6 단백질 농도를 나타낸다. 각 스폿이 단일 NTX주로부터 유도되는 반면, 대부분의 경우 다수의 생물학적 샘플들은 같은 NTX 주로부터 시험되고, 값들을 평균내어 데이터 포인트를 제공하였다.

[1017] 도 12b는 정상조직 분해물과 비교할 때, 선택된 신장, 난소 및 LCNEC 종양샘플들이 중간의 SEZ6 단백질 발현을 나타낸 반면, 가장 높은 SEZ6 단백질 발현은 SCLC 종양들에서 보여짐을 도시하고 있다. 모든 정상조직 분해물들은 정상 인간 뇌 및 눈 분해물을 제외하고는, SEZ6 단백질 발현에 대하여 음성이었다.

[1018] 면역조직화학(IHC)은 특정 PDX 종양들의 표면 상에서 SEZ6이 발현되는 것을 확인하기 위해, 및 종양 구조에서 SEZ6 단백질의 위치를 결정하기 위해, PDX 종양들 상에서 수행하였다.

[1019] 간접검출방법을 사용하여 조직 섹션들을 심은 포르말린 고정 파라핀 상에서 IHC를 수행하였으며, 이는 SEZ6에 대한 뮤린 모노클로날 1차 항체 (클론 17.140), 마우스 특이적 바이오틴결합 2차 항체들, 서양고추냉이 퍼옥시다제와 결합된 아비딘/바이오틴 컨쥬게이트, 및 DAB 검출(Nakane PK 1968; 16:557-60)을 포함했다. 이중이식 PDX 종양들을 염색할 때, 마우스 IgG 차단제(벡터 라이브러리; 카탈로그 번호 PK-2200)를 사용하였다. 당 분야에 공지된 대로 제조된, 순수한 HEK-293T 세포 펠릿들에 대조되는 SEZ6을 과잉발현하는 HEK-293T 세포 펠릿들의 섹션 상에서의 특정 염색을 나타냄으로써, SC17.140이 IHC에 적당한 것으로 입증 및 확인되었다. SEZ6을 발현하는 IHC에 의해 도시된 인간 SEZ6 및 이중이식 종양들을 과잉발현하는 HEK-293T 세포들 상에서 5몰 과량의 정제된 재조합 SEZ6과의 경쟁신호에 의해 특이성을 추가로 확인하였다 (데이터는 도시되지 않음). 도 16은 SCLC NTX 종양에서 IHC에 의해 측정되는 바와 같이 SEZ6 발현을 나타낸다. 염색 세기는 0(음성) 내지 3(강한 염색)의 염색 세기를 고려하여 점수를 매겼다. 결과는 시험된 SCLC NTX 종양들의 64%가 SEZ6을 발현했음을 보여준다.

[1020] 상기 개시된 SEZ6 발현(실시예 4) 및 SEZ6의 세포표면 발현(실시예 11)에 대한 mRNA 전사 데이터와 조합된 이러

한 데이터는 SEZ6 결정요인들이 치료적 중재를 위한 매력적인 표적을 제공하는 제안을 강하게 강화한다.

[1021] 실시예 13

[1022] 종양 개시 세포 군집들의 농축(enrichment)

[1023] 종양 세포들은 두 종류의 세포 부분모집단들로 광범위하게 분류될 수 있다: 비종양형성 세포들(NTG) 및 종양개시 세포(TIC)들. TIC는 면역력이 약화된 마우스에 이식될 때 종양을 형성할 수 있는 능력을 가진다. 암 줄기세포(CSC)들은 TIC들의 부분집합이며, 다중계통 분화를 위한 능력을 유지하면서 무한정으로 자가-복제할 수 있다. SEZ6 발현이 개선된 종양생성 완전 전사체 서열분석과 상관관계가 있는지 여부를 측정하기 위해 유동 세포분석법 및 종양생성 분석법을 수행하였으며, 이들 모두 본 명세서에 설명되어 있다.

[1024] 다양한 종양 샘플들에서 SEZ6 발현의 완전 전사체 분석은 실시예 1에 설명된 바와 같이 수행하였다. CSC들은 다양한 종양들에서 줄기세포들의 마커인 것으로 보여진 CD324의 발현에 기초하여 확인되었다 (PCT 출원 2012/031280 참조). 도 6a의 결과는 SEZ6 mRNA 발현이 2개의 SCLC NTX 종양주들(LU86 및 LU95)로부터 단리된 NTG 세포들과 대조되는 CSC들에서 높아짐을 보여준다.

[1025] 유동 세포분석법은 실시예 11에 설명된 바와 같이 기본적으로 NTX 폐 종양들로부터의 세포들 상에서 수행하였다. SEZ6이 상기 개체군들 상에서 별도로 발현되는지를 측정하기 위해, 각각 LU86, LU117 및 LU64 세포들을 CD324, CSC 개체군의 마커 (PCT 출원 2012/031280 참조), 및 항-SEZ6 항체, SC17.10, SC17.28 또는 SC17.42와 동시-염색하였다. 도 13b에 도시된 바와 같이, CD324 및 SEZ6 둘 다에 대하여 양성으로 염색하는 LU86, LU117 및 LU64 세포들(흑색 실선)은 SEZ6 단독에 대하여 양성으로 염색하는 세포들(흑색 점선)에 비해 우측으로 좀더 이동되며, 이는 SEZ6이 NTG 세포 개체군에 비하여 CSC들 상에서 보다 높게 발현됨을 보여준다. 벌크 개체군 아이소형 대조표준은 회색의 채워진 히스토그램으로 나타낸다 (MOPC = IgG1).

[1026] 세포표면 SEZ6 발현이 종양을 생성시킬 수 있는 개선된 능력과 상호관련될 수 있는지의 여부를 측정하기 위하여, 종양형성 연구를 진행하였다. 당 분야에 인지된 효소소화기술들을 사용하여 NTX 종양 샘플들을 해리하고, 현탁액으로 분산시켰다 (참조에는 미국특허 2007/0292414로서 본원에 반영됨). 상기 NTX 주들로부터의 분해된 세포 제조물들은 튜린 CD45, H2kD, 인간 CD324, 그리고 인간 SEZ6을 특이적으로 인지하는 형광결합된 항체들(클론 SC17.42)에 의해 염색하였다. FACSria™ 유동 세포분석기(BD Biosciences)를 사용하여, (튜린 세포들의 세포 제조물을 고갈시키기 위해) 튜린 CD45 또는 H2kD에 의한 염색의 부재에 기초하여 확인되는, 인간 세포들의 두 부분집합들을 분리하였다. 한 부분집합이 CD324 및 SEZ6 동시-발현에 기초하여 분리되는 반면, 다른 부분집합은 CD324⁺SEZ6⁻ 표현형에 기초하여 분리되었다. 구별된 마커-풍부한 부분모집단들은 마우스당 약 50개의 세포들의 투여량으로 포유동물 지방 바닥에 피하주사에 의해 면역력이 약화된 암컷 NOD/SCID 마우스에 이식하였다.

[1027] 도 14a 및 도 14b는 환자들로부터 얻은 NSCLC 종양들로부터 유도된 대표적인 NTX 세포주들을 사용하여 진행된 상기 실험들의 결과를 나타낸다. 도 14a는 모체 종양 및 분류된 추정된 종양형성 세포들의 mCD45⁺H2kD⁺ 부분집합의 분포를 나타내는 산포도 (CD324 및 SEZ6을 사용하여 게이트됨)이다. 도 14b는 분류된 세포 부분모집단들을 면역력이 약화된 마우스에 이식함으로써 일어나는 측정된 종양부피를 그래프로 도시하고 있다. 괄호 안의 값들은 이식된 마우스당 발생된 종양들의 수를 나타낸다.

[1028] 의미심장하게도, 도 14의 데이터는 종양생성이 높은 수준의 CD324와 조합하여 SEZ6을 발현하는 세포들의 부분모집단과 일관되게 관련됨을 보여준다. 역으로, 상기 동일한 데이터는 없거나 낮은 수준의 SEZ6을 발현하는 종양 세포들이 그들의 높거나 양성인 대응쪽보다 훨씬 낮은 종양생성적임을 입증하고 있다. 생성된 데이터에 기초하여, CD324⁺SEZ6⁺ 표현형을 발현하는 종양세포들의 부분모집단이 가장 많은 수의 종양생성능력을 포함하고, SEZ6이 종양생성 세포조절을 위한 효과적인 치료표적을 제공할 수 있음을 제시하고 있다는 놀라운 사실이 밝혀졌다.

[1029] 실시예 14

[1030] SEZ6 조절물질들은 SEZ6-발현 HBK-293T 세포들에 세포독성제의 전달을 용이하게 한다

[1031] 본 발명의 SEZ6 조절물질이 생세포들에 세포독성제를 전달하는 것을 매개할 수 있는지를 입증하기 위하여, 사포린 독소에 결합된 선택된 SEZ6 항체 조절물질들을 사용하여 시험관내 세포살해분석법을 수행하였다. 사포린은

세포질내 라이보솜들을 불활성화시킴으로써 세포들을 살해한다. 따라서, 하기 분석법을 사용한 세포사(細胞死)는 SEZ6 항체들이 세포독성제들을 표적 세포의 세포질에 내재화할(세포내 이동시킬) 수 있으며 전달할 수 있음을 보여주는 것이다.

[1032] 사포린에 공유결합된 항-마우스 IgG Fab 단편("Fab-사포린")(Advanced Targeting Systems, #IT-48)은 표지되지 않은 SEZ6 항체들과 조합하고, 인간 SEZ6을 발현하는 HEK-293T 세포들과 함께 배양했다 (실시예 5 참조). 얻어진 사포린 컨쥬게이트들이 세포들을 내재화하고 살해할 수 있는 능력은 세포 생존능력을 측정함으로써 72시간 후에 측정되었다.

[1033] 구체적으로는, 10% 소태아혈청이 보충된 DMEM내 웰당 500개의 세포들을, 항체 및 독소를 첨가하기 전에 96개의 웰 조직 배양액 처리된 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 SEZ6을 발현하는 HEK-293T 세포들을 대조표준으로 처리하거나(IgG1, IgG2a 또는 IgG2b), 2nM Fab-사포린과 함께, 100, 50 또는 10pM의 농도에서 묶인 SEZ6 조절물질들을 정제하였다. 세포들을 3일간 배양하고, 그 후 제조사의 설명서에 따라, Cell Titer Glo[®] (Promega)를 사용하여 생존가능한 세포수들을 열거하였다. 사포린 Fab 단편을 갖는 세포들을 함유하는 배양액들을 사용하여 미처리 발광 단위(Raw Luminescence Units, RLU)를 100% 기준값으로 설정하고, 모든 다른 것은 그에 따라 계산하였다 (표준화 RLU 또는 "세포 생존율(%)"이라고 함). 도 15a 내지 도 15aa는 시험된 많은 SEZ6 조절물질들이 농도의존성 방법으로 HEK-293T 세포들의 살해를 매개하였음을 보여준다. 아이소형 대조표준들 (IgG2a, IgG2b, 및 IgG1)은 도 15a 내지 도 15aa의 첫 번째 3열의 결과들에 의해 알 수 있는 바와 같이 세포에 영향을 미치지 않았다 (ND = 측정되지 않음).

[1034] 이 분석은 추가의 교차연결 또는 다이머화의 필요없이, 세포표면에 SEZ6-특이적 항체의 결합시에 내재화가 일어날 수 있음을 입증하고 있다.

[1035] 실시예 15

[1036] SEZ6 조절물질들은 시험관내 폐 종양세포들의 세포독성을 매개한다

[1037] 실시예 14의 결과를 확증하고 SEZ6 조절물질들이 인간 종양세포들 (조작처리된 세포들과 대조적으로)의 독소 내재화 및 세포 살해를 매개할 수 있는지를 측정하기 위해, 마우스 혈통-고갈된 NTX 세포들을 플레이팅하고, 그 후 항-SEZ6 항체들 및 Fab-사포린에 노출시켰다.

[1038] NTX 종양들을 단일 세포 현탁액 속으로 해리시켰으며 당 분야에 공지된 바와 같이 성장인자 보충된 무혈청배지의 Primaria[™] 플레이트(BD Biosciences) 상에 플레이팅하였다. 세포들을 37° C/5%CO₂/5%O₂에서 하루 동안 배양한 후, 실시예 14에 설명된 바와 같이 대조표준(IgG1, IgG2a 또는 IgG2b) 또는 묶인 SEZ6 조절물질 및 Fab-사포린으로 처리하였다. 7일 후, Cell Titer Glo를 사용하여 남은 생세포수를 정량화하여, 조절물질-매개된 사포린 세포독성을 평가하였다.

[1039] 도 15b에 도시된 바와 같이, 종양세포수의 감소는 LU37, NSCLC 종양 및 LU80, SCLC 종양이 SC17.6 (SC17.16의 중복체) 및 SC17.33 SEZ6 조절물질들에 노출될 때 입증되었다. 이와 유사하게, LU100, SCLC 종양이 50 및 500 pM의 4개의 SEZ6 조절물질들, SC17.6, SC17.19, SC17.33 및 SC17.34에 노출될 때, 종양세포가 감소되었다. 대조적으로, 아이소형 대조표준 항체들은 치료 후 살아 있는 세포의 수에 영향을 미치지 않았다.

[1040] 이 데이터는 본원에 설명된 예시적인 항체들이 세포표면상에서 SEZ6 항원과 결합할 수 있고 세포사를 야기하는 세포독성 적재물의 전달을 용이하게 할 뿐 아니라, 다수의 항-SEZ6 항체들이 다양한 NTX 종양세포들의 살해를 매개할 수 있음을 입증한 것이다.

[1041] 실시예 16

[1042] SEZ6 항체-약물 컨쥬게이트의 제조

[1043] 실시예 14 및 15에서의 사포린에 의한 시험관내 살해 분석법에 기초하여 그리고 본 발명의 다목적성을 추가로 입증하기 위하여, 상기와 같이 M-[L-D] 구조를 갖는 항-SEZ6 항체 약물 컨쥬게이트들을 제조하였다. 즉, 공유결합된 세포독성제를 사용하여 항-SEZ6 항체 약물 컨쥬게이트(SEZ6-ADC)들을 제조하였다. 보다 구체적으로는, 본원에 또는 바로 아래의 참조문헌에 기술된 바와 같은 링커, 그리고 개시된 조절물질들에 공유결합으로 부착된

선택된 피롤로벤조다이아제핀(PBD) 다이머들을 포함하는 SEZ6-ADC들이 제조되었다 (참조예는 미국특허들 2011/0256157과 2012/0078028 그리고 미국특허 제6,214,345호로서, 그 각각은 전부 본원에 참조로 반영된다).

[1044] 참고문헌들의 관점에서 당 분야에 인지된 기술들을 사용하여, PBD 약물-링커 조합을 합성하고, 정제하였다. 선택된 약물-링커 조합을 제조하기 위해, 다양한 PBD 다이머 및 링커들이 사용된 반면, 각 링커 구성단위는 자유 설프하이드릴을 갖는 말단 말레이미도 물질을 포함했다. 이러한 링커들을 사용하여, 트리스(2-카르복시에틸)-포스파인(TCEP)에 의한 mAb의 부분 환원 후, 환원된 Cys 잔기들과 말레이미도-링커 적재물의 반응에 의해 컨쥬게이트들을 제조하였다.

[1045] 더욱 구체적으로, 선택된 SEZ6 항체 조절물질을 25 mM Tris HCl pH 7.5 및 5 mM EDTA 완충제에서 37°C에서 2시간 동안 mAb 1mol당 1.3mol TCEP로 환원시켰다. 반응을 15°C로 냉각시키고, DMSO내 링커 적재물을 mAb 1mol당 2.7 mol의 비율로 첨가한 후, 6%(v/v)의 최종 농도로 추가량의 DMSO를 첨가하였다. 이 반응을 1시간 동안 진행시켰다. 반응하지 않은 약물-링커는 과량의 N-아세틸 시스테인의 첨가에 의해 캡핑되었다. 그 후, 응집된 고분자량 항체, 보조-용매 및 소분자들을 제거하기 위해, AKTA 익스플로러 FPLC 시스템(G.E. Healthcare)을 사용한 이온교환칼럼에 의해 SEZ6-ADC (또는 SC17-ADC)를 정제하였다. 그 후, 용출된 ADC를 접선유도여과(TFF)에 의해 배합물 완충제로 완충제-교환하고, 그 후 농도를 조정하고, 세제를 첨가하였다. 최종 ADC를 단백질 농도(UV를 측정함으로써), 응집(SEC), 역상(RP) HPLC에 의한 항체에 대한 약물의 비율(DAR), 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) HPLC에 의한 비접합 항체의 존재, RP HPLC에 의한 비-단백질성 물질들 및 SEZ6 발현 세포주를 사용한 시험관내 세포독성에 대하여 분석하였다.

[1046] 상기 절차, 또는 실질적으로 유사한 방법을 사용하여, 다양한 SEZ6 조절물질들 및 PBD 다이머들을 포함하는 다수의 ADC들 (즉, M-[L-D]_n)을 다양한 생체내 및 시험관내 모델들에서 생성 및 시험하였다. 상기 실시예들 및 본 명세서의 목적을 위해, 상기 ADC들은 일반적으로 SEZ6-ADCs 또는 SC17-ADCs라고 부를 수 있다. 별도의 ADC들은 항체 (예를 들면, SC17.17) 및 특이적 링커-세포독성제 명명 ADC1, ADC2, 등에 따라 명명할 것이다. 따라서, 본 발명에 적합한 예시적인 조절물질들은 SC17.17-ADC1 또는 SC17.24-ADC2를 포함할 수 있으며, 여기에서 ADC1 및 ADC2는 각 PBD 다이머 세포독성제(및 선택에 따라서는 링커)를 나타낸다.

[1047] 초기 기준으로서, hSC17.17-ADC1의 시험관내 세포독성은 SEZ6을 과잉발현하는 HEK293 세포들에 노출될 때 11nM의 IC50에서 측정하였다 (데이터는 도시되지 않음).

[1048] 실시예 17

[1049] 컨쥬게이트화 SEZ6 조절물질들은 시험관내 폐 종양세포들에서 세포독성을 매개한다

[1050] 상기 실시예 16에서 생성된 ADC들은 이들이 시험관내 1차 인간 종양세포들의 독소 내재화 및 세포살해를 증대할 수 있는지의 여부를 측정하기 위해 시험되었다.

[1051] Fab-사포린을 첨가하지 않은 것 외에는, 실시예 15에 설명된 방법과 같은 방법을 사용하여, 마우스 혈통-고갈된 NTX 종양 세포들을 항-SEZ6 ADC들 또는 마우스 아이소형 대조표준(msIgG1)에 노출시켰다. LU64, SCLC 종양 및 OV26, NET 난소 종양이 항-SEZ6 ADC(SC17.24-ADC2, SC17.28-ADC2 및 SC17.34-ADC2)들에 의해 처리될 때, 생존 가능 세포들의 비율 감소가 대조표준 msIgG1에 비해 증가했음이 관찰되었다 (도 17a). msIgG1이 고농도에서 세포에 세포독성일 수 있는 반면, 시험된 3개의 모든 항-SEZ6 ADC들은 보다 강력해서, 이는 PBD 세포독소에 대한 일반적인 반응보다는 SEZ6에 대한 면역특이적 반응을 가리킨다.

[1052] 실시예 18

[1053] 컨쥬게이트화 SEZ6 조절물질들에 의한 생체내 종양성장의 억제

[1054] 상기 실시예 16에서 생성된 ADC들은 면역결핍 마우스에서 인간 NTX 종양성장을 줄이고 억제할 수 있는 그들의 능력을 입증하기 위해 시험되었다.

[1055] 환자-유래의 NTX 종양들은 당 분야에 인지된 기술들을 사용하여 암컷 NOD/SCID 수용체 마우스의 양 옆구리에서 피하성장하였다. 종양 부피 및 마우스 체중을 1주일에 2회 모니터링하였다. 종양부피가 150-250mm³에 도달했을 때, 마우스를 치료군들로 무작위 할당하고, SC17-ADC1 또는 항-합텐 대조표준 MsIgG1-ADC1을 복강내 주사하였다. 마우스에 7일 동안 1 mg/kg를 3회 주사하였다 (도 17b 및 도 18a 및 도 18b에서 수직선으로

표시함). 처리 후, 종양이 800 mm^3 를 초과하거나, 마우스가 아플 때까지, 종양 부피 및 마우스 체중을 모니터링 하였다.

[1056] 도 17b는 항-SEZ6 ADC들이 마우스내 SCLC 종양(LU86) 및 LCNEC(LU50)의 생체내 성장을 억제할 수 있음을 보여 준다. LU86의 경우, 시험된 5개의 ADC들 (SC17.3-ADC1, SC17.24-ADC1, SC17.26-ADC1, SC17.28-ADC1 및 SC17.34-ADC1)은 120일 후 처리의 경우 차도가 오랫동안 지속되었다. 특히, SC17.34-ADC1 처리는 이 투여량으로 연구를 지속하는 동안 종양 성장을 억제한 반면, SC17.24-ADC1은 50일 이상의 진행에 의해 종양성장을 상당히 억제시켰다. 이와 유사하게, 5개의 예시적인 ADC들 (SC17.3-ADC1, SC17.17-ADC1, SC17.24-ADC1, SC17.34-ADC1 및 SC17.46-ADC1)에 의해 LU50을 처리하면, SC17.46에 의해 35일만큼 오랫동안 종양성장이 억제되었다. 더욱이, SC17-ADC1에 의해 처리된 마우스는 면역결핍, 종양-함유 NOD/SCID 마우스에서 통상적으로 보여지는 것 이상으로 건강에 부작용을 나타내지 않았다. 이러한 결과들은 상기 ADC들이 종양성장을 효과적으로 억제할 수 있고 특정의 SC17 조절물질 결합이 생체내 효능에 영향을 끼칠 수 있음을 보여준다.

[1057] 보다 직접적으로는, 연장된 시간 동안 생체내 종양 성장을 드라마틱하게 지연 또는 억제할 수 있는 다양한 점합 조절물질들의 능력은 증식성 질환들을 치료하기 위한 치료적 표적으로서 SEZ6을 사용하는 것을 추가로 입증한다.

[1058] 실시예 19

[1059] 인간화 컨주게이트화 SEZ6 조절물질들에 의한 생체내 종양 성장의 억제

[1060] 무린 항-SEZ6 ADC 조절물질들에 의해 인상적인 결과들이 얻어진다면, 생체내 SCLC 종양을 치료하는데 있어서 예시적인 인간화 항-SEZ6 ADC 조절물질들의 효능을 입증하기 위해 추가의 실험들을 수행하였다. 실시예 16에 개시된 바와 같이 생성된, 선택된 인간화 항-SEZ6 ADC(조절물질들 hSC17.17, hSC17.24, hSC17.34 및 hSC17.46을 사용함)들 및 인간 IgG1 아이소형 대조표준 ADC(huIgG1)를 다양한 NTX 종양들을 함유하는 면역결핍 마우스에 투여하였다. 투여량 요법은 실시예 18에 개시된 것과 동일했다.

[1061] 상기 실험들의 결과들은 도 18a 및 도 18b에 개시되어 있다. 4개의 SCLC 종양들에 인간화 항-SEZ6 ADC들을 투여함으로써 완전하고 지속가능한 종양피 제거가 얻어졌다. 도 18a는 hSC17.17-ADC1 및 hSC17.46-ADC1에 의한 LU80 종양의 감소; 그리고 hSC17.17-ADC1, hSC17.34-ADC1 및 hSC17.46-ADC1에 의한 LU64 종양의 제거를 나타낸다. 도 18b는 hSC17.17-ADC1 및 hSC17.46-ADC1에 의한 LU117 종양의 감소; 그리고 hSC17.34-ADC1 및 hSC17.46-ADC1에 의한 LU111 종양의 감소를 나타낸다. 상기 연구들 중 4분의 3에서 50일 이상 동안 종양재발이 관찰되지 않았다. 각 연구에서, 종양들이 800 mm^3 를 초과하거나 마우스가 아프게 될 때까지, 대조표준 동물들의 종양 부피 및 마우스 체중을 모니터링하였다.

[1062] 이러한 결과들은 다른 종양들의 성장을 효과적으로 지연시킬 수 있는 다양한 인간화 SEZ6 조절물질들의 놀라운 능력을 입증한다.

[1063] 본 발명분야에 숙달된 사람들이라면 본 발명이 본 발명의 정신 또는 중심 속성들로부터 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태들로 구체화할 수 있음도 이해할 수 있을 것이다. 본 발명의 상기 설명이 오로지 본 발명의 예시적인 실시형태들만을 개시한 점에서, 다른 변형 실시형태들도 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려될 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 본 발명은 본원에 설명된 특정 실시형태들에만 한정되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범주 및 내용을 나타내는 것으로 첨부한 특허청구범위들을 참고하여야 한다.

도면1c

호모 사피엔스 발작 단백질 6 상동체 아이소형 1 전구체

>gi|148839280|ref|NP_849191.3|

(서열번호: 3)

MRPVALLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNHH
PLLEEFLEQEGLEKGEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGP
WSPESESPMLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPQTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGI
GIQGTITSSTASGDDEETTTTTITTTITTTVQTPGPCSWNFSGPEGLDSDPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYP
GYGVEIKVQNISLREGETVTVGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFH
YQAYLLSCHFPRRPAYGDTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAACGG
VIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLEDDDRLIIRNGDNVEAPPVYDSY
EVEYLPiEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTFEFS
CDPGYTLEQGSIIIECVDPHPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVE
EDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGGDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVLGYQQ
GFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDL
PSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCL
LEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDDPPICRAASL
DGFYNSRSLDVAKAPAAASSTLDAAHAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLPRPRPRPNRITI
ESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

도면1d

호모 사피엔스 발작 단백질 6 상동체 아이소형 2 전구체

>gi|148839346|ref|NP_001092105.1|

(서열번호: 4)

MRPVALLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPT
LKLNNHHPLLEEFLEQEGLEKGEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAM
AAVPTQPQSKEGPWSPESESPMLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPQTQEG
PGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQTITSSTASGDDEETTTTTITTTITTTVQTPGPCSWNFS
GPEGLDSDPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETVTVGLGGPDPLPLA
NQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDTVTSLH
PGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPG
NYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLEDDDRLIIRNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPiEG
LLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTFEFS
DPGYTLEQGSIIIECVDPHPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCI
WGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGGDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQ
FQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGY
QVVGSSVLMCQWDLTWSEDL PSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQG
FVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIH
FSCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDDPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAAASSTLDAAH
IAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLPRPRPRPNRITIESAFDNPTYETGETREYE
VSI

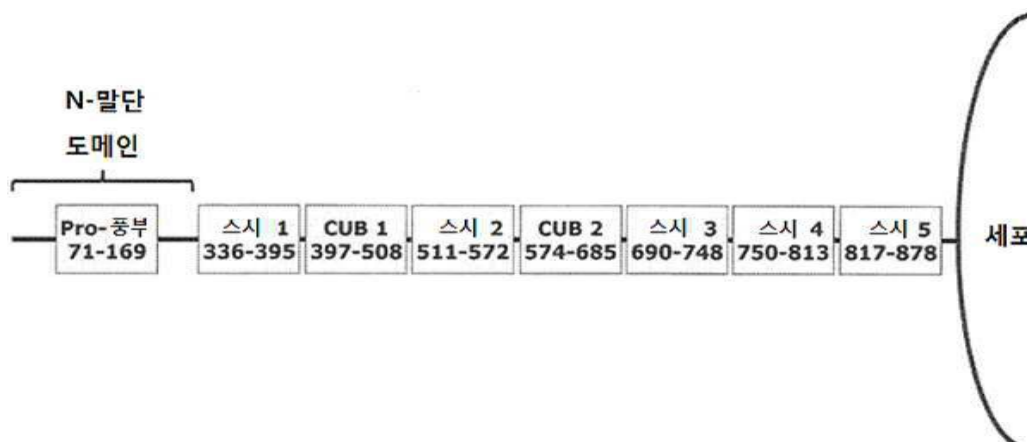
도면1e

SEZ6 아이소형들의 정렬

	1	80
hSEZ6v1 (NP_849191)	(1) MRPVALLLPALLALLAHGLSLEAPTVGKQAPGIESTDGELTAAPTFEQPERGVHFTTAPTLLKLNHPLLEFLQWQ	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(1) MRPVALLLPALLALLAHGLSLEAPTVGKQAPGIESTDGELTAAPTFEQPERGVHFTTAPTLLKLNHPLLEFLQWQ	
	81	160
hSEZ6v1 (NP_849191)	(81) LEKGDEELRFALFPQDPFAPFTTSPFLPLANQDSRPVTTSPTPMAAVPTQPQSEBTPWTFESESFGLRITAPLPQPS	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(81) LEKGDEELRFALFPQDPFAPFTTSPFLPLANQDSRPVTTSPTPMAAVPTQPQSEBTPWTFESESFGLRITAPLPQPS	
	161	240
hSEZ6v1 (NP_849191)	(161) MAVPTLGPOEIASTTPPSRAWTPQSGPDNGEPWVAEVSQAGIGIQGTITSSTASGDDSETTTTTIITTTITTVQT	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(161) MAVPTLGPOEIASTTPPSRAWTPQSGPDNGEPWVAEVSQAGIGIQGTITSSTASGDDSETTTTTIITTTITTVQT	
	241	320
hSEZ6v1 (NP_849191)	(241) PQFCWNPSOPEGSLSPTDLSPTDVLGLDCFFYISVYPGYGVEIKVNISLRSEETVVEGLQGPDLPLAWQSPFLRG	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(241) PQFCWNPSOPEGSLSPTDLSPTDVLGLDCFFYISVYPGYGVEIKVNISLRSEETVVEGLQGPDLPLAWQSPFLRG	
	321	400
hSEZ6v1 (NP_849191)	(321) QVIRSPHQALRPQSLPPAGPOTTFHYQAYLLSCHFFRRPAYCQVTVTSLHFGGSARFHCATGYQLSGARLTCINA	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(321) QVIRSPHQALRPQSLPPAGPOTTFHYQAYLLSCHFFRRPAYCQVTVTSLHFGGSARFHCATGYQLSGARLTCINA	
	401	480
hSEZ6v1 (NP_849191)	(401) TQPFWDSEFVCIACGVVIRNATGRIVSGFPQNYSHNLTCMLLEAPDQQLHLHPEKVSLEEDDORLIIRNDNVE	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(401) TQPFWDSEFVCIACGVVIRNATGRIVSGFPQNYSHNLTCMLLEAPDQQLHLHPEKVSLEEDDORLIIRNDNVE	
	481	560
hSEZ6v1 (NP_849191)	(481) APPVYDSYEYELPIEGLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAPQQCHCYEPFVYGMFSSTPTYPVQTTVEPSCD	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(481) APPVYDSYEYELPIEGLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAPQQCHCYEPFVYGMFSSTPTYPVQTTVEPSCD	
	561	640
hSEZ6v1 (NP_849191)	(561) PGYTLRQGSIIIECVDPHDPQWNETRACRAVCSCGRTDSAGVLSFNWPEFTYGRQDQCIWVHVZEDKRIHLDIVRLRI	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(561) PGYTLRQGSIIIECVDPHDPQWNETRACRAVCSCGRTDSAGVLSFNWPEFTYGRQDQCIWVHVZEDKRIHLDIVRLRI	
	641	720
hSEZ6v1 (NP_849191)	(641) GPGDVLTFYEGDGLTARVLQYSGFPRSHFKLPTSMADVTIQQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVFPNDTCPELPELFGW	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(641) GPGDVLTFYEGDGLTARVLQYSGFPRSHFKLPTSMADVTIQQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVFPNDTCPELPELFGW	
	721	800
hSEZ6v1 (NP_849191)	(721) KSPQPELVNQTWVYQCYPGYVVGSSVLMQWLTWSEDLPSCQKVTSCMDPGDVHISRLISSPKFPVQATVQYICD	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(721) KSPQPELVNQTWVYQCYPGYVVGSSVLMQWLTWSEDLPSCQKVTSCMDPGDVHISRLISSPKFPVQATVQYICD	
	801	880
hSEZ6v1 (NP_849191)	(801) QGFVLMGSSILTCNDRQAGSFFKSDRAPKCLLPQLFCHQLSAPENJARSPEKQLHFGAGATIHFSAPGVVLKQASIFC	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(801) QGFVLMGSSILTCNDRQAGSFFKSDRAPKCLLPQLFCHQLSAPENJARSPEKQLHFGAGATIHFSAPGVVLKQASIFC	
	881	960
hSEZ6v1 (NP_849191)	(881) VTGHPSHMSDPPICRAASLDGFYNSRLDVAKAPAAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLGGVYFFSRIGYSSSLQLP	
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(881) VTGHPSHMSDPPICRAASLDGFYNSRLDVAKAPAAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLGGVYFFSRIGYSSSLQLP	
	961	994
hSEZ6v1 (NP_849191)	(961) APRPRPYNRTIESAFINPTTYETGSLSPAGDERI	(서열번호: 3)
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(961) APRPRPYNRTIESAFINPTTYETGETREYINSL-	(서열번호: 4)

도면1f

SEZ6 단백질 세포외 도메인의 도식적 표시



도면2a

여러 종들의 전장 성숙 SEZ6 단백질들간의 동일성 비율

SEZ6	리서스 (XP_001110503)	사이노몰거스 (herein)	마우스 (NP_067261)	랫트 (NP_001099224)
인간 1 (NP_849191)		97.5%	90.5%	90.4%
인간 2 (NP_001092105)	91.7%			
리서스 (XP_001110503)		93.0%		
마우스 (NP_067261)				96.7%

도면2b

호모 사피엔스 SEZ6, SEZ6L, 및 SEZ6L2
서열 수탁 번호들 - NCBI

		mRNA	단백질
SEZ6	1	NM_178860	NP_849191
	2	NM_001098635	NP_001092105
SEZ6L	1	NM_021115	NP_066938
	2	NM_001184773	NP_001171702
	3	NM_001184774	NP_001171703
	4	NM_001184775	NP_001701704
	5	NM_001184776	NP_001171705
	6	NM_001184777	NP_001171706
SEZ6L2	1	NM_012410	NP_036542
	2	NM_201575	NP_963869
	3	NM_001114099	NP_001107571
	4	NM_001114100	NP_001107572
	5	NM_001243332	NP_001230261
	6	NM_001243333	NP_001230262

도면2c

여러 인간 SEZ6, SEZ6L 및 SEZ6L2 단백질들간의 동일성 비율

호모 사피엔스	완전 단백질	
	SEZ6Lv1 (NP_066938)	SEZ6L2v5 (NP_001230261)
SEZ6v1 (NP_849191)	42.5%	42.9%
SEZ6Lv1 (NP_066938)		41.1%

호모 사피엔스	ECD	
	SEZ6Lv1 (NP_066938)	SEZ6L2v5 (NP_001230261)
SEZ6v1 (NP_849191)	42.4%	43.2%
SEZ6Lv1 (NP_066938)		40.5%

도면3a

>hSCRx17 클론 ORF의 cDNA 서열

(서열번호 : 5)

CTGAGCCTGGAGGCCCAACCGTGGGGAAGGACAAGCCCAAGGCATCGAGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCCACACCTGAGCAGCCAGAAC
GAGGCGTCCACTTTGTACACAGCCCCCACTTGAAGCTGCTCAACCAACCCGCTGCTTGAAGAAITCTACAGAGGGGCTGGAAGGGAGATGAGG
AGTTGAGGCCAGCACTGCCCTTCAGCCTGACCCCTGCAACCTTCAACCAAGTCCCTTCCCGCTGGCCAAACAGGACAGCCGCCCTGCTTTACAGC
CCCACTCCAGCCATGGTGGCGGTACCACTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCTGGAGTCCGAGTCAAGTCCCTATGCTTGAATCAGCTCCCTAC
CTCCAGGGCCAGCATGGCAGTGGCCACCTAGGCCAGGGGAGATAGCCAGCACTACACCCCAAGCAGAGCCTGGACACCAACCAAGAGGGTCTGGA
GACATGGGAAGGCCGTGGTGGTGGAGGTTGTGCCAGGGGCGGGGATCGGGATCCAGGGGACCATCCTCTCCACAGCTTCAGGAGATGATGAGG
AGACCACCACTACCAACCATCATCACCACCACTACCACTCAGTCCAGACACCAAGCCCTGTAGCTGGAATTTCTAGGCCAGAGGGCTCTCTGGAATCC
CCTACAGACCTCAGCTCCCCACTGATGTGGCTGGAGTCTTCTTACATCTCTGTCTACCTGGCTATGGCGTGGAAATCAAGGTCCAGAATATCAGCT
CCGGGAAGGGGAGACAGTACTGTGGAAGGCTGGGGGGGCGGACCCACTGCCCTGGCCAAACAGTCTTCTGCTGCGGGGCCAAGTCATCCGAGCC
CCACCCACCAAGCGCCCTGAGGTTCAGAGCTCCCGCCACCGCTGGCCCTGGACCTTCCATTTCCATTACCAAGCTATCTCTGAGCTGCCACTTCCCC
GTCTGCCAGCTTATGGAGATGTGACTGTACCAAGCCTCCACCAAGGGGTAGTGGCCGCTTCCATTGTGCCACTGGCTACAGCTGAAGGGGCGCCAGGCATC
TCACCTGTCTAATGCCACCCAGCCCTCTGGGATTCAAGGAGCCCGTCTGCATCGCTGCTTGGCGGGAGTGATCCGCAATGCCACCAAGCCGCGCATCT
CTCTCAGGCTTCCGGGCACTACAGCAACCACTCCTGTCTGCTGCTTGGAGCTCTGAGGGCCAGCGGTACACCTGCACCTTGAGAAGGTTTCC
CTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCTTCGAATGGGACAACGTGGAGGCCCCACAGTGTATGATTCTATGAGGTGAATACCTGCCATTGAGGG
CCTGCTCAGCTTGGCAAACTTCTTTGTTGAGCTCAGTACTGACAGCAGCGGGGAGCTGCAGGCAATGGCCCTGCGCTATGAGGCTTCCAGCAGGGCCA
TTGCTATGAGCCCTTTGTCAATACGGTAACCTCAGCAGCAGCACACCACTACCTGCTGGGTACCACTGTGAGTTCAGCTGCGACCTGGCTACACCTG
GAGCAGGGCTCCATCATCGAGTGTGTGACCTCCACGACCCCAAGTGAATGAGACAGAGCCAGCTGCCGAGCCGTGTGAGCGGGGAGATCAGAGA
CTCGGCTGGCGTGTACTCTCTCCAACTGGCCAGAGCCCTACGCTGCTGGGAGGATTGTATCTGGGGTGTGATGTGGAAGAGGACAAGCGCATCATCT
GGACATCCGAGTGTGCGCATAGGCCCTGGTGATGTGCTTACCTCTATGATGGGGATGACCTGACGCCCCGGGTTCTGGGCCAGTACTAGGGCCCCGTAG
CCACTTCAAGCTCTTACCTCATGGCTGATGTACCATTCAGTCCAGTGGACCCCGGGACCTCAGTGTGGGTACCAAGCAGGGCTTCGTCATCACTTCT
TTGAGGTGCCCCGAATGACACATGTCCGAGCTGCTGAGATCCCAATGGCTGGAAGAGCCCATCGACGCTGAGCTAGTGCACGGCACCGTGGTCACTT
ACCAGTGTACCTGGCTACCAAGTAGTGGGATCCAGTGTCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACTGGAGTGAAGACCTGCCCTCATGCCAGAGGGTGACTT
CCTGCCAGATCTGGAGATGTGGAGCAGCGGACGCTCATATCAGCCCCAAGTTCCCGTGGGGGCCACCGTGCAATATATCTGTGACCAAGGGTTTGT
GCTGATGGGAGCTCCATCTCCTACCTGATGCTGCGAGGCTGGCAGCCCAAGTGGAGTGAGTGACCGGGCCCTAAATGTCTCTGGAACAGCTCAAGCCATG
CCATGCTCAGTGGCCCTGAGAATGTGCGGGAAGTCTGAGAAGCAGTACACCCAGCAGGGGCCACCATCACTTCTGCTGCCCCCTGGCTATGTGCTG
AAGGGCCAGGCCAGCATCAAGTGTGCTGGGACCCCTGCGATTGGAGTACCCCAACCATCTGTAGGGTGGCTCTCTGGATGGGTTCTACAACAGT
CGAGCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGCTGCTCCAGCACCTGGATGCTGCCACATTGAGCTGCCATCTTCTGCACTGGTGGCGATGGTGTGTTGG
TAGGAGGTGTATACTTCACTTCTCAGGCTCCAGGGAAGTCCCTGACGTGCCCCCCCCCGCCCTACAAACCGCATTACCATAGAGTCAGC
GTTTGACAATCAACTACGAGACTGGATCTTTCTTTGAGGAGACGAGAGAATA

도면3b

> hSCRx17 클론 ORF의 번역

(서열번호 : 6)

LSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLLKLLNHHPLLEEFLQEGLEKGD
ELRPALPFQPDPPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPESPSMLRIT
APLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTEQPGDMGRPWVAEVSQGAGIGIQTITSST
ASGDDEETTTTTITTTITTVQTPGPCSWNFGSGPEGLDSDPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVE
IKVQNISLREGETVTVVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTFHFHY
QAYLLSCHFPRRPAYGDVTVSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAA
CGGVIRNATTGRIVSPGFPNGYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLEDDDRLIIRNGDNVE
APPVYDSYEVEYLPIEGLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCEYFVKYGNFSSST
PTYVGTTFEFCDPGYTLEQGSIIIECVDPHPDQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEP
YGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGGDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMAD
VTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGY
QVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVL
MGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSAPGY
VLKGQASIKCVPGHPSHWSPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAAASSTLDAAHIAAAIFLPLVA
MVLVGGVYFYFSRLQGKSSQLPRPRPRPYNRITIESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

도면3c

SEZ6 변이형들의 정렬		1	80
hSEZ6 BC146292	(13)	NSPVALLLLSLLALLHSLLEAFTVQKQAPGIEETDGLTAAPTPEQPERGVHFTTAPTLLKLLHHPLLEEFLLQEG	160
hSEZ6 NP_849191	(12)	NSPVALLLLSLLALLHSLLEAFTVQKQAPGIEETDGLTAAPTPEQPERGVHFTTAPTLLKLLHHPLLEEFLLQEG	160
hSEZ6 BC146292	(81)	LEKGDSELRPALPFGPDPPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKGEPWSPESPMRLRITAPLPQPS	240
hSEZ6 NP_849191	(81)	LEKGDSELRPALPFGPDPPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKGEPWSPESPMRLRITAPLPQPS	240
hSEZ6 BC146292	(161)	MAVPTLGGPHIASTTPPSRAWFTTQEGPGDGRPWVAEVVSSQAGIGIQGTTSSASGDEESTTTTTTITTTITTVQT	320
hSEZ6 NP_849191	(161)	MAVPTLGGPHIASTTPPSRAWFTTQEGPGDGRPWVAEVVSSQAGIGIQGTTSSASGDEESTTTTTTITTTITTVQT	320
hSEZ6 BC146292	(241)	PGPCSNHFSFBSLDSPTDLSPTDVLDCFFYIVSYVGYVEIKVQNTSLRBSSTTVVGLQGPPLPLANQSFLLRG	400
hSEZ6 NP_849191	(241)	PGPCSNHFSFBSLDSPTDLSPTDVLDCFFYIVSYVGYVEIKVQNTSLRBSSTTVVGLQGPPLPLANQSFLLRG	400
hSEZ6 BC146292	(321)	QVIRSPTHQAALRFQSLPPRAGFTPHFYQAYLLSCHFRPRAYGDAVTLSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCINA	480
hSEZ6 NP_849191	(321)	QVIRSPTHQAALRFQSLPPRAGFTPHFYQAYLLSCHFRPRAYGDAVTLSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCINA	480
hSEZ6 BC146292	(401)	QCPFMDSKEPVCIGBCNQTNSATDSRTVSPGFFQNYNNLTCHMLLEAPBQRLHJHFEKVSLAKNDRLIRNGDNVE	560
hSEZ6 NP_849191	(401)	QCPFMDSKEPVCIAACOVIRHATGRLVSPFPNYSNNLTCHMLLEAPBQRLHJHFEKVSLAKNDRLIRNGDNVE	560
hSEZ6 BC146292	(481)	APPVYDSYVEYELPIEGLSSGKHFVELSTDSGAAAGMALRYEAFQGHCHYEPFVYQNFBSSTPTYPAUTVEFSCD	640
hSEZ6 NP_849191	(481)	APPVYDSYVEYELPIEGLSSGKHFVELSTDSGAAAGMALRYEAFQGHCHYEPFVYQNFBSSTPTYPAUTVEFSCD	640
hSEZ6 BC146292	(561)	GVYTLQKSGIIRHCVDPHCPQNETEPACRAVCSEITDAGAVVLSFNKPEPVGQDQDNGVIVSEDKRIMDIRVLR	720
hSEZ6 NP_849191	(561)	GVYTLQKSGIIRHCVDPHCPQNETEPACRAVCSEITDAGAVVLSFNKPEPVGQDQDNGVIVSEDKRIMDIRVLR	720
hSEZ6 BC146292	(641)	QPDVLTFTYDGLTARVLQYSGPSRSHFLFTSMDVTFIQSDPQTVLVQYQDQFVHFVIRNDTCPELPEIPNWM	800
hSEZ6 NP_849191	(641)	QPDVLTFTYDGLTARVLQYSGPSRSHFLFTSMDVTFIQSDPQTVLVQYQDQFVHFVIRNDTCPELPEIPNWM	800
hSEZ6 BC146292	(721)	SPSQCEPVAHPTVYTYQCTYQVQVQSSVLMQWMLNSDELPSQKRVTSCHDQDVAHSHRLISSEPFVPAQTVQYICD	880
hSEZ6 NP_849191	(721)	SPSQCEPVAHPTVYTYQCTYQVQVQSSVLMQWMLNSDELPSQKRVTSCHDQDVAHSHRLISSEPFVPAQTVQYICD	880
hSEZ6 BC146292	(801)	QDPVLMGSGIITCHDRQAGSPKWSRAPKCLLEQLPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATHFSCAPGVYLGQASIKC	960
hSEZ6 NP_849191	(801)	QDPVLMGSGIITCHDRQAGSPKWSRAPKCLLEQLPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATHFSCAPGVYLGQASIKC	960
hSEZ6 BC146292	(881)	VPFHSHNHPFPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASTLDAHIAAAFLPLVAMVLLGVGYFYSKQKRSQSLQ	1040
hSEZ6 NP_849191	(881)	VPFHSHNHPFPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASTLDAHIAAAFLPLVAMVLLGVGYFYSKQKRSQSLQ	1040
hSEZ6 BC146292	(961)	RPRPRPYNRITISAFDNFTYTGSLFAGDERT	1120
hSEZ6 NP_849191	(961)	RPRPRPYNRITISAFDNFTYTGSLFAGDERT	1120

도면4a

>hSCRx17-Fc ORF		(서열번호 : 8)
ATGGAGACAGACACTCTGCTATGGGACTGCTGCTGGGTTCCTGGGTGACGGCGCGCTGGATCCCTGAGCGCTGGAGGCCCCAACCGTGGGGAAGG		1
ACAGGCCACGGCTCGAGGAGACATGGGAGCTGCAGCAGCCCCACACCTGAGCAGCCAGAACGAGGCGTCACTTTGCAACAGCCCCACCTTGAAGCTGCT		2
CAACACCCAGCCGCTGCTTGAGGAATTCCTACAGAGGGGCTGGAAAGGGAGATGAGGAGTTGAGGCCAGCAGCTGCCCTTCCAGCTGACCCACCTGCACCTTCACCCC		3
AGTCCCTTCCCTGGCTGGCAGCAGGAGCCGCTGCTTCTACAGCCCACTCAGCAGATGGCTGGGTACCACTCAAGCCCAAGGAGGAGCCCTGGAGT		4
CGGAGTGCAGATCCCTATGCTCGAATCAAGCTCCCTACTCTCAGGCCCAAGATGAGCAGCTCAACCCAGGAGATAGCAGCAGTACACCCAGCA		5
GAGCTGAGCACCACCAAGGGGCTGCGAGACATGGGAAGCGCGTGGGTGAGAGGTTGTGTCCAGGGCCGGGAGATCGGATCCAGGGGACCATACCTCTCC		6
ACAGCTTCAGAGATGATGAGGAGACACCACTACACCACTACCACTACCACTACCACTACCACTACCACTACCACTACCACTACCACTACCACTACCACT		7
GCTCTGAGCTCCCCACAGCTCAGCTCCCCACCTGATGTTGGCTGGACCTGCTCTTCTACATCTCTGCTACCTGGCTGGCTGGGAAATCAAGGTCAGGAATAC		8
GCTCCGAGAGGGGAGACAGTGACTGCTGGAAGAGCTGGGGGGCCGACCACTGCCCTGGCCCAAGCTCTTCTGCTGGGGCCCAAGTATCCGAGCAGCCACCC		9
CACCAAGCGCCCTGAGGTTCCAGAGCTCTCCGACCCGCTGGCTGGACCTTCCATTCATTACCAAGCTATCTCTGAGCTGCCATCTCCCCGCTGCTCAGCTTAT		10
GGAGATGTAATGCTACCCAGCTCCACCGAGGGAGTGGCGCTCAITGTGGCACTGGCTACAGCTGAAGGGCGGAGGAGCTCACTGCTCAATGCAACCAAGC		11
CCTCTTGGGATTCAGAGAGCCGCTGCTGATGCTGCTGCTGGGGGAGGATCCGCAATGCCACACCGCGCGGATGCTCTCTCAGGCTTCCCGGGCACTACAGCAACAA		12
CTTCACTGCTGATGCTGCTGATGAGCTCTGAGGGGAGGGGCTACACCTGCACTTGAAGAGTTTCCCTGGAGAGGATGATGACAGCTCATCATTCGCAATGGGGAG		13
AACCTGGAGGCCACAGAGTATGATGCTGATGAGGGTGAATACCTGCCATGAGGGCTGCTCAGCTCTGGCAACATCTTGTGTGAGCTGATGAGCTGACAGCTG		14
GGCAGCTGAGCAGTGGCTGCTGCTGATGAGGCTTCCAGAGGGGAGTCTGATGAGCCCTTTGCAATACGGTAACCTCAGCAGCAGCAACCACTACCTGCTGGG		15
TACCACTGGAGTGAATGCTGAGGACCTGGCTACACCTGGAGCAGGCTCCATCATCATGAGTGTGTGACCCCAAGCCAGCCAGGAGTGAATGAGCAGAGCCAGCTG		16
CGAGCGTGTGAGCAGGGGAGATCACAGACTGGCTGGCTGATGCTGCTTCCCACTGGCGAGAGCCAGCTGAGCTGGGGAGGATGTATCTGGGGTGTGATGTGGA		17
AGAGGAGACAGGCTCATGCTGAGCATCCAGTCTGCGCATAGGCCCTGGTATGCTTACTTCTATGATGGAGGATGAGCTGAGCGCCCGGCTTGGGGCAGTACTC		18
AGGCGCCCTGAGCAGTCAAGCTCTTACCTCACTGGCTGATGCTCACTCAAGTCCAGTGGAGCCCGGGAGCTCAGTCTGGCTCAGCAGGAGCTGCTGATCCTCACT		19
TTTGAAGTGGCCGATGACACATGACACATCCCGAGCTGCTGAGATCCCAATGGCTGGAAGAGCCCATGCAAGCTGAGCTGATGAGCTGATGAGCTGATGAG		20
GCTACCTGGCTACAGGATGAGGATGAGTGTCTCATGTTGCCAGTGGGACCTAACCTGGATGAGGAGCTGGCTTATGAGGAGGAGGAGTCTGCTGCTGAGCTGCTG		21
AGATGTGAGCAGCAGGAGCTATATGAGCCGAGGATTTCCCTGGGGGCGCAGCTGCAATATATGAGCAGGAGTTTGTGCTGATGGGAGCTGATCTTCACTCACC		22
TGCATGATGGCAGCTGGGAGCCCGAGTGAATGAGTACCGGCCCTTAATGCTCTGAGCAGCAGCAGCTGATGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT		23
AGTCTGAGAGCAGCTACACAGCAGGGGACCACTCACTCTG		24
CATGAGGAGTACCCCACTTCACTGAGGCTGCTGCTGAGTGGGTTCTACACAGTGGAGCTGGATGTGCAAGGAGCTGCTGCTGCTGAGCTGCTGCTGCTGAGT		25
CCCCAGTGGCGGACACATGCTGCTGAGTGGCAGCTG		26
CGGAGCTTGAAGTCACTG		27
ACGGGAGGAGCAGTCTTACAGCAGCTG		28
CTGAGCCCTTACAGGAGAACCTTCTTCAAAACAAAGGCGAGCCCTGAGAACCAAGGCTGATACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG		29
GACTCTG		30
GCTG		31
GAGGCTCTCCCTG		32

도면4b

>hSCRx17-Fc 단백질		(서열번호 : 9)
METDTLLVWVLLVWPVSGTGDGAPGSLSEAPTGVKQAPGIEETDGLTAAPTPEQPERGVHFTTAPTLLKLL		1
HHPLLEEFLEQGLEKGDDEELRALPFPQDPPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKGEPWSPES		2
ESPMRLRITAPLPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWFTTQEGPGDGRPWVAEVVSSQAGIGIQGTTSSASG		3
DDEETTTTTTHITTTITTVQTGPCCSNHFSFBSLDSPTDLSPTDVLDCFFYIVSYVGYVEIKVQNSLREGTV		4
TVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAPPGTFFHFHYQAYLLSCHFRPRPAYGDVTVTSLH		5
PGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIACCGVIRNATTGRVSPGFPNGYSNNLTCHWLLEA		6
PEGQRLHLHFEKVSLEAEDDRILIRNGDNVEAPPVYDSYVEYELPIEGLSSGKHFVELSTDSGAAAGMALRYEA		7
FQQGHCHYEPFVKYGNFSSSTPTYVPGTTFVEFSCDPGYTLEQSGIIIECDVPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAG		8
VVLSPNWPEPYGRGQDCIVGWVHEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGGDLTARVLQYSGPSRSHFLKFTSMA		9
DVTIQFQSDPGTSLVGYQQGFVHFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVGVSSVLM		10
CQWDLTWSEDLPSQCRVTSCHDPDVEHSHRLISSPKFPVGATVYICDQGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWS		11
RAPKCLLEQLKPCCHLSAPENGARSPEKQLHPAGATHFSCAPGVYLGQASIKCVPGHPSHWSDDPPICRAASLD		12
GFYNSRSLDVAKAPAASTLDAHAHLGHRSECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTEPVTCVVDVSHED		13
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTRVSVLTVVHODWLNKGEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR		14
EPQVYTLPPSREMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSDGSFLLYSLTVKDSRWQQ		15
GNVFCSCVMHEALHNHYTKQSLSLSPG		16

도면5d

>rSCRx17 클론 ORF의 번역

(서열번호 : 13)

LSSEAPITGEGQATGIREMDGELTAAPTPEQSDRGVHFVTAPTLLKLNHHPLEEFLQEGLEGREEAPRALPFQDPSPTPTFS
PLPLRLNQDNRPVFTSPTPAVAAAPTQPHSRKKPWNPESEPELLYITSLPPGPSMAVPTLHPEDRPSTTPPSQAWPTTQEGPG
DMGRMPWVPEIMSKTTGLGIEGTIATSTASGDDEETTTTIIITVTITQPPGPCSWNFSGPEGLSDPAVPSVPSVDGLCLYISV
YPGYGVYKIVKNISLQEGETITVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAARFQSLPLPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRP
AVGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARFLTCLNATQPFWDSQEPVCIACGGVIRNATTGRIVSPGPGNYSNNLTCHWL
LEAPESQRLHLHFEKVSIAEDDDRILIRNGNNEAPPVYDSYEVEYLPLEGLLSSGRHFVEFSTDSSGAAGMALRYEAFQQGH
CYEPFVKYGNFSSAPSYPGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIIECVLDRDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRG
QDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIIGSGDVLTFYDGDLLTARVLQYSGPRGHFKLTSMADVTIQFQSDPGTSGALGYQQGFVI
HFEVPRNDTCPELPEIPNGWKNPSQPELVHGTVTYQCYPGYQVVGSSILMCQWDLWSWEDLPSQCORVTSCHDPGDVEHS
RRLISLKFPGVATVQYICQGFVLTSAILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQFKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHFSC
APGYVLKGQASIKCPVGHPSHWSDDPPICRAASLDGFGYNGRSLDVAKAPATSSALDAAHMAAAIFLPLVAMVLVGGVYLYFSR
LQKSPILQLPGTHPRPNRITVESAFDNPTYETGSLFSAGDERI

도면5e

>cSCRx17 클론 ORF의 cDNA 시퀀스

(서열번호: 14)

[illegible]

도면5j

>인간 SEZ6L2 ECD 단백질

(서열번호 : 19)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDGAPLPLKEEILPEPGSETPTVASEALAEELLHGALLRRGPEMGYL
PGSDRDPTLATPPAGQTLAVPSLPRATEPGTGPLTTAVTPNGVRGAGPTAPELLTPPPGTTAPPPPS
PASPGPPLGPEGGEETTTTITTTTITTTTSPVLCNNNISEGEGYVESPDLGSPVSRTLGLLDCTY
SIHVYPGYGIEIQVQTLNLSQEEELLVLAGGGSPGLAPRLANSSMLGEGQVLRSPNRLLLHFQSP
RVPRGGGFRIHYQAYLLSCGFPPRAHGDVSVTDLHPGGTATFHCDSGYQLQGEETLICLNTRPS
WNGETPSCMASCGGTIHNATLGRIVSPEPGGAVGPNLTCRWVIEAAEGRRLHLHFERVSLDEDN
DRLMVRSGGSPLSPVIYDSMDDDVPERGLISDAQSLYVELLSETPANPLLSLRFEEFEEDRCFAPF
LAHGNVTTTDPYRPGALATFSCLPGYALEPPGPPNAIECVDPTPHWNDTEPACKAMCGGELSE
PAGVVLSPDWPQSYSPGQDCVWGVHVQEEKRILLQVEILNVREGDMLTDFDGDGPSARVLAQL
RGPQPRRRLSSGPDLTQFQAPPGPPNPGLQGQFVLHFKEVPRNDTCPELPPPEWGWRTASH
GDLIRGTVLTYQCEPGYELLGSDILTCQWDLWSAAPPACQKIMTCADPGEIANGHRTASDAGFP
VGSHVYQRCLPGYSLEGAAMLTCSYRDTGTPKWSRVPKCALKEPCLNPGVPENGYQTLTKHH
YQAGESLRFFCYEGFELIGEVTITCVPGHPSQWTSQPPLCKVAYEELLNDRKLEVTQTTPSRQLEG
GLAGHHHHHHHHHH

도면6a

완전 전사체 서열분석을 이용한

NTX 주 들의 신경내분비 종양들과 관련된 mRNA 전사물들에 대한 상대적 발현 값들

	DLL1	DLL3	DLL4	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	ASCL1	NCAM1	CHGA	HES1	HES6	HEY1
LU37p3 - LONEC	86.2	93.7	4.5	0.1	14.4	7.8	0.7	171.5	72.0	94.0	2.7	55.1	5.6
LU64p2 - SCLC	10.9	34.3	10.8	8.2	0.2	0.7	5.7	418.4	57.8	729.5	6.3	2605.8	2.0
LU73p1 - SCLC	176.1	227.6	16.6	4.2	0.0	33.0	79.7	3429.3	77.5	515.0	34.5	3270.6	33.9
LU86p3 - SCLC	4.7	11.9	12.2	18.7	176.8	14.5	0.5	0.4	294.9	17.7	13.9	285.2	9.9
LU95p2 - SCLC	2.4	16.0	1.6	2.1	0.4	8.5	12.2	273.2	171.5	18.2	2.8	72.6	9.3
LU137p0 - LU_Ad	1.8	0.0	4.3	10.6	59.1	27.5	0.4	0.0	0.0	0.0	54.6	1.5	1.7
LU146p0 - LU_Ad	0.0	0.0	0.3	5.6	56.8	37.9	3.9	0.0	0.8	0.0	42.8	0.8	0.3
LU153p0 - LU_Ad	0.8	0.0	5.7	8.1	195.1	8.0	6.5	0.2	4.4	0.0	4.8	0.2	1.4
LU45p4 - LU_SCC	2.6	0.7	0.0	7.6	104.2	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	62.1	4.3	0.0
LU70p4 - LU_SCC	4.7	0.0	0.8	12.6	123.2	1.8	0.1	0.0	0.0	0.3	42.3	2.1	0.0
LU76p5 - LU_SCC	0.8	0.0	4.8	20.0	32.5	0.1	0.0	3.4	0.3	0.3	23.0	0.8	0.0
OV26p3 - OV	34.2	65.4	15.7	0.0	101.0	17.4	0.6	2753.7	126.8	23.1	4.3	35.1	7.1
OV100p0 - OV	0.0	0.5	0.4	3.6	154.2	16.3	0.5	0.0	2.0	0.0	1.0	0.0	17.3
OV45p3 - OV	1.7	1.9	0.1	14.9	53.2	84.5	2.7	0.0	60.4	0.1	14.6	2.4	
OV55p5 - OV	0.3	0.2	0.0	31.0	139.8	71.7	1.4	0.0	11.4	0.0	19.4	1.9	6.7
OV72METp0 - OV	0.0	0.1	0.2	1.6	303.1	46.8	0.2	0.3	34.5	0.1	17.1	1.9	2.0
OV91METp0 - OV	0.3	1.6	0.1	10.5	340.1	345.3	2.3	0.0	3.9	0.0	31.7	1.2	1.0
정상 배 1	1.7	0.0	5.7	8.2	85.9	33.1	11.4	0.4	3.4	0.0	13.8	0.1	11.4
정상 배 2	17.0	0.1	8.8	24.0	81.5	54.0	82.8	5.3	4.6	0.4	23.2	2.4	43.0
정상 배 3	26.9	0.2	31.6	166.0	25.6	239.3	91.7	0.8	1.8	1.3	11.9	8.1	40.2
정상 배 4	0.2	0.0	6.0	11.8	81.5	40.4	15.8	0.0	1.2	0.0	11.4	0.3	14.1
정상 난스	0.3	0.0	5.1	7.8	250.9	44.1	5.1	0.6	125.5	0.2	8.5	0.7	0.4

도면7b

신경내분비 표현형의 공통 마커들의
평균적인 표준화 세기 값들

			군집 C					군집 D			군집 E		군집 G		
유전자 기호	종양군 (48개 샘플들)		KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37- qc(LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64-qc(SCLC)	LU95(SCLC)	EM6	LU100(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)	
아케테-스쿠테 복합체															
상충제 1	ASCL1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298		14	261	8	5
칼시토닌	CALCA	73	16138	8352	10035	14633	14547	70	24	2477		53	45	52	39
CGRP	CALCB	143	2534	1147	1547	2584	2757	13188	433	1264		309	135	65	81
CD117, Kit 수용체	KIT	343	5978	4907	3561	6416	6254	12760	11215	15187		712	948	34	301
크로모그라닌 A	CHGA	53	6167	8902	12248	8206	7408	7950	18869	35715		9726	4378	1249	2364
크로모그라닌 B	CHGB	22	1615	2152	1516	1456	1242	2365	1362	4151		4656	1833	32	24
도파 디카복실라제	DDC	2441	21606	24512	23595	31824	25707	1498	4234	9297		85	334	134	286
김마 (신장) 에놀라제	ENO2	1910	2054	1881	1911	1573	1262	4043	4737	11110		6394	1824	2472	2241
GDNF 패밀러 수용체 알파 1	GFRA1	9	263	29	37	146	133	90	4	6		77	47	9	4
CD56	NCAM1	82	551	875	801	999	727	2618	2519	3296		361	2899	425	106
PGP9.5	UCHL1	415	16415	13169	12862	24212	19977	13414	9749	25738		7789	4249	122	8251
프로오피오멜라노코르틴	POMC	94	751	427	590	750	657	66	560	5204		68	84	213	160
소마토스타틴	SST	67	27000	1316	19913	5869	12189	35	9	62		1992	3613	90	28
소마토스타틴 수용체 5	SSTR5	613	733	906	875	636	633	907	344	622		916	662	918	401
시넵토파아신	SYP	19	15	15	9	17	15	27	53	91		49	19	11	19
TTF1	NKX2-1	18	3137	3508	2734	5180	3315	1258	3585	2229		27	311	85	8

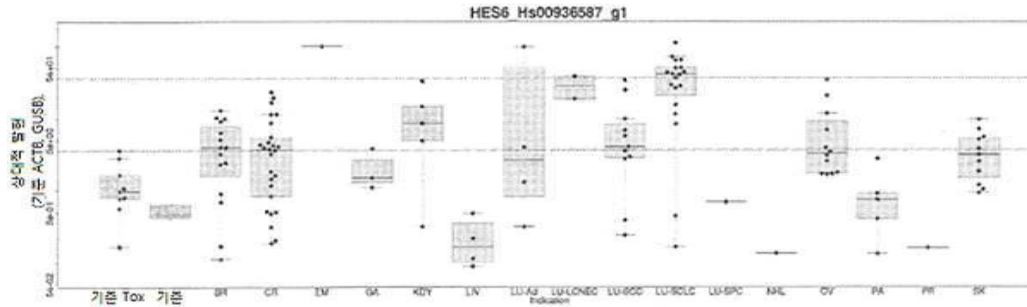
도면7c

노치 경로의 선택된 유전자들과 ASCL1의
평균적인 표준화 세기 값들

유전자 기호	종양군 (48개 샘플들)	군집 C					군집 D			군집 G	
		KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37(LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64(SCLC)	LU95(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)
ASCL1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298	8	5
DLL1	51	348	565	406	497	179	218	98	514	29	120
DLL3	350	4584	3985	6232	5884	5233	1686	3137	5814	601	492
DLL4	614	601	445	592	301	280	763	198	673	357	469
HES1	670	128	129	160	92	82	551	137	335	2665	2024
HES6	117	196	361	481	416	279	5456	2716	3535	28	33
HEY1	89	86	101	116	103	77	1660	680	2502	3776	231
HEYL	87	157	132	128	148	132	2645	102	267	333	80
JAG1	630	159	114	110	95	111	743	521	311	9131	678
JAG2	125	335	529	398	420	247	324	513	611	159	153
NOTCH1	666	34	23	41	17	14	1039	381	202	4720	438
NOTCH2	26	6	11	12	16	12	105	11	1	37	5
NOTCH3	101	13	27	91	81	72	302	37	136	1474	322
NOTCH4	14	6	7	13	9	5	14	15	69	14	7
RBPJ	1289	1891	2255	1933	2717	2278	4502	2678	5167	1226	1029

도면7d

qRT-PCR에 의해 유도된 신경내분비 종양들에서의
HES6 mRNA의 발현

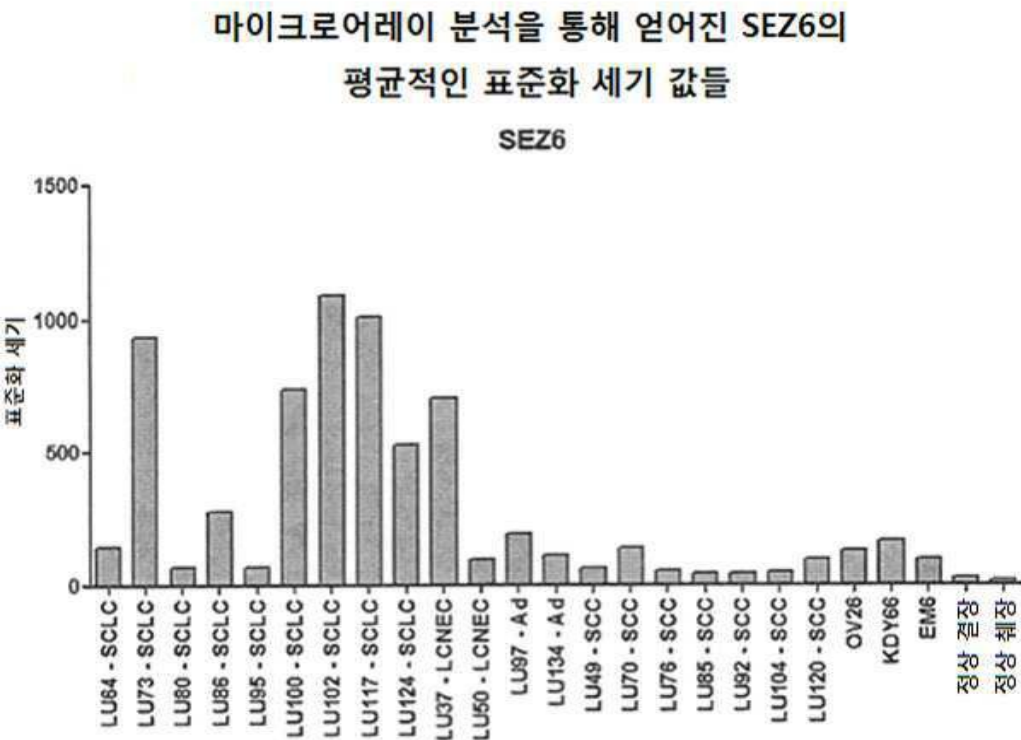


도면7e

신경 표현형들에 연계된 선택된 유전자들의 수준들

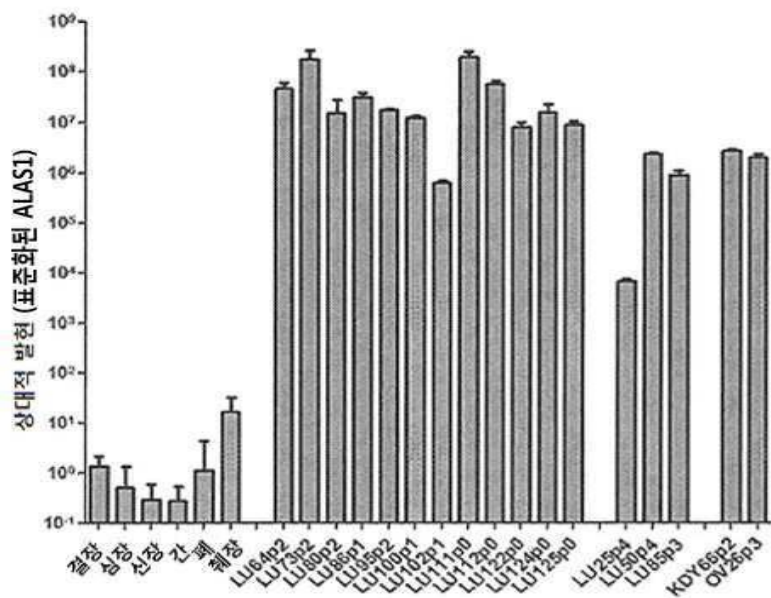
유전자 기호	종양강 (48개 샘플들)	군집 C					군집 D			군집 E		군집 G	
		LU66 (SCC)	LU69 (SCC)	OV26 (SCC)	LU102 (SCC)	LU137 (LNC)	LU66 (SCC)	LU64 (SCC)	LU65 (SCC)	ES46 (SCC)	LU100 (SCC)	LU49 (SCC)	LU65 (SCC)
아르헨-스쿠르 복합체 상동제 1	ASCL1	9	6589	9228	9391	12360	4664	11	3390	10296	14	261	8
노-발현 X-연계성 단백질 1	EEK1	62	2393	4403	5349	5647	3653	10549	15134	21981	14246	81	764
노-발현 X-연계성 단백질 3	NGFRAP1	8494	3362	4346	5925	10692	5222	21096	28466	48936	23887	23663	25401
노-발현 X-연계성 단백질 4	BEX4	36	8	8	96	14	6	2108	3743	6528	2113	197	511
CD56	NCAM1	62	551	875	801	999	777	2618	2519	3294	361	2899	425
클라우딘 11	CLDN11	7	670	739	2374	5620	3373	548	126	213	14	108	16
사이토키린 10	KRT10	2624	3096	2503	2855	5573	9057	2731	1642	4421	3756	1026	12105
사이토키린 17	KRT17	5455	5436	7664	9974	17215	8933	2600	3701	5971	63	304	5783
사이토키린 19	KRT19	19404	2081	2492	3234	2435	2592	445	317	2074	872	816	2060
사이토키린 7	KRT7	123	249	348	366	515	312	23	9	333	12	54	18
칼타-유사 1	DLL1	51	348	565	406	497	179	218	98	514	146	162	29
칼타-유사 3	DLL3	350	4584	1087	6417	5864	5833	1686	3137	5819	758	676	601
헤어핀과 스몰리프의 연결서 1	HES1	670	128	129	160	92	62	551	137	335	118	528	2665
헤어핀과 스몰리프의 연결서 6	HES6	117	196	361	481	416	279	675	2716	3535	1634	694	26
아일릿 1	ISL1	48	18	23	22	33	16	1657	40656	37411	121	572	34
LM 프로오파스 1	LHX2	21	9	12	29	8	1	645	6671	10091	6243	1663	161
신경성 분화 1	NEUROD1	8	44	11	35	62	91	331	135	799	4917	1475	6
신경성 분화 2	NEUROD2	59	49	40	52	32	25	808	231	416	3019	450	61
뉴린 세포 분화 분자	NRCAM	66	721	797	870	1156	1809	3981	4359	4579	1311	1619	5191
NK2 호모오박스 2	NRX2-2	7	4	7	7	10	4	9125	206	1169	63	201	0
롬브린-3	IMO3	145	6875	10352	7101	6912	6886	45	2252	27415	182	993	72
시크레토고인	SCGN	77	1950	2620	2468	1701	3003	1164	9356	3222	147	935	42
시크레토고린 II	SCG2	23	445	299	423	1122	1765	37	693	4085	1001	1050	108
시크레토고린 III	SCG3	26	1552	1961	1723	1870	1892	2331	3164	10433	5925	3721	54
세마포린 4C	SEMA4C	1647	941	651	781	1173	742	9648	5452	6341	2769	1428	5724
세마포린 6C	SEMA6C	118	323	318	279	241	220	1313	1859	619	512	432	1106
팔작 관련 6 상동제	SEZ6	60	153	143	135	75	68	1087	435	2324	135	690	51
팔작 관련 6 상동제 유사	SEZ6L	113	43	25	53	42	76	48	64	216	108	114	18
팔작 관련 6 상동제 유사 2	SEZ6L2	1464	1136	1667	1852	1486	1083	2317	3025	5631	3793	4933	1491
SRV (상 림프 부위) Y-박스 11	SOX11	13	426	360	361	587	748	3754	6183	981	10	1880	11
SRV (상 림프 부위) Y-박스 2	SOX2	8	171	175	270	396	312	2816	74	3267	0	2937	1376
SRV (상 림프 부위) Y-박스 4	SOX4	5404	5693	5641	4070	3872	5240	12517	20309	35520	19172	11423	18563
시냅소-결합 단백질 25kDa	SNAP25	10	1037	1040	1027	1108	1040	1117	921	569	618	1612	37
시냅소그린 IV	SYT4	26	1418	1237	2115	3958	2076	1150	1061	1173	2775	2488	11
TRF 1	NKX2-1	18	3132	3508	2734	5780	3915	1758	3585	2229	27	311	89
Zic 2 발현 억제 2	ZIC2	163	25	18	29	10	5	7683	5555	2540	697	279	93

도면7f

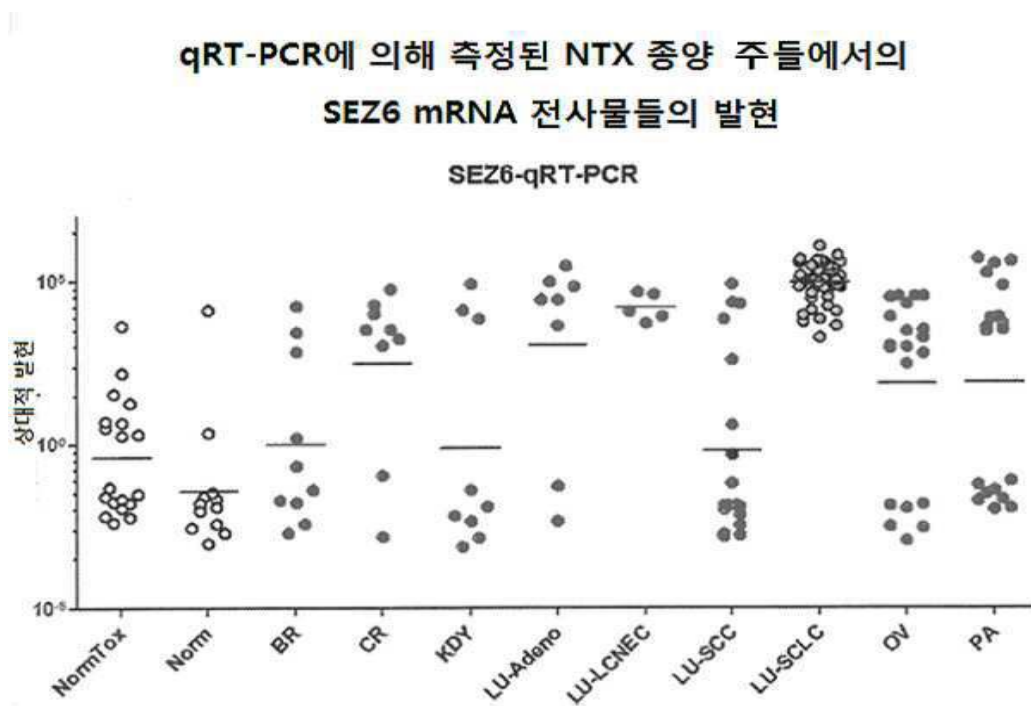


도면8a

qRT-PCR에 의해 측정된 선택된 신경내분비 NTX 종양 주들에서의
SEZ6 mRNA 전사물들의 발현

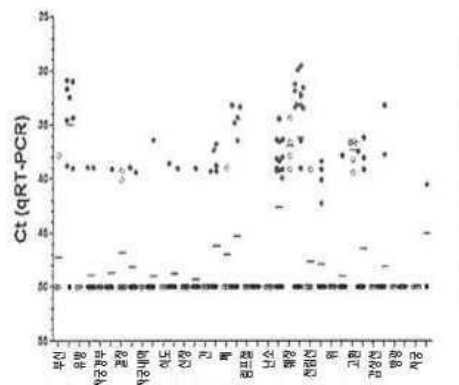


도면8b



도면9a

**qRT-PCR을 이용한 각종의 완전 종양 샘플들에서의
절대 및 표준화 SEZ6 mRNA 발현**



도면10ab

예시적인 류린 SEZ6 조절물질의 경쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	서열번호
SC17.71	DIQMTQSPASLSASVGETVTIAC	RASGNHNY	LTVYQQKQKSPQLLY	NAKTLAV	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSIQPEDFQSYTC	QHFWNTPTFGGGTKLEIK	102
SC17.72	DIQMTQTITSSLSASLGDRTVISC	SASQISNY	LHWYQKQPGTQKLLIY	YTSLSHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDVATYYC	QQYSKLPTFGGGTKLEIKR	104
SC17.74	DIQMTQSSYLSVSGGRVTTC	KASDHNNW	LAWYQKQKGNAPRLIUS	GATSLT	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDVATYYC	QQYVSTPTFGGGTKLEIK	106
SC17.76	DIVMTQDELAPNFTVSGEVSIS	RSSKSLYKDGTY	LHWYQKQKSPQLLY	LMSTRAAS	GVSDRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDVGVYYC	QQLVEYPTFGGGTKLEIK	108
SC17.77	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNHNY	LAWYQKQKSPQLLY	NAKALAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSIQPEDFQSYTC	QHFWSTPTFGGGTKLEIK	110
SC17.79	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNHNY	LAWYQKQKSPQLLY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSIQPEDFQSYTC	QHFWSTPTFGGGTKLEIK	112
SC17.81	DIVMSQSPSLVSGEIVTLSC	KSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKSPQLLY	WASTRES	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDVATYYC	QQYVSTPTFGGGTKLEIKR	114
SC17.82	QIVLTQSPAIMASLSPGGEFTLTIC	SASSVSFY	MHWYQKQKSGTSPKRWIY	STSNLAS	GVPSRFSGSGSGTTPYSLTISNLEAEDVATYYC	QHWISPTFGGGTKLEIK	116
SC17.84	QIVLTQSPAIMASLSPGGEFTLTIC	SASSVSFY	MHWYQKQKSGTSPKRWIY	DTSLAS	GVPSRFSGSGSGTTPYSLTISNLEAEDVATYYC	QHWISPTFGGGTKLEIKR	118
SC17.85	DIVMTQAAFPNFTVLTGTSASIS	RSSKSLYKDGTY	LHWYQKQKSPQLLY	QMSNLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDVGVYYC	ACNLEHPTFGGGTKLEIK	120
SC17.87	DIVMTQTPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKSPQLLY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVGYTC	QSSTHVPMPFGGGTKLEIK	122
SC17.89	DIVMTQTPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKSPQLLY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVGYTC	QSSTHVPMPFGGGTKLEIK	124
SC17.90	DIVMSQSPSLVSGEIVTMS	KSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKSPQLLY	WASTRES	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDVATYYC	QHWISPTFGGGTKLEIK	126
SC17.91	DIVMTQTPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKSPQLLY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVGYTC	QSSTHVPMPFGGGTKLEIK	128
SC17.93	DIVMSQSPSLVSGEIVTMTIC	KSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKSPQLLY	WASTRES	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVATYYC	QQYVSTPTFGGGTKLEIK	130
SC17.95	DIQMTQTITSSLSASLGDRTVISC	SASQISNY	LHWYQKQKSPQLLY	YTSLSHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDVATYYC	QQYSKLPTFGGGTKLEIK	132
SC17.97	DIVMTQTPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKSPQLLY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVGYTC	QSSTHVPMPFGGGTKLEIK	134
SC17.99	DIVMSQSPSLVSGEIVTMMC	RSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKSPQLLY	WASTROS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDVATYYC	QQYVSTPTFGGGTKLEIK	136
SC17.102	QIVLTQSPAIMASLSPGGEFTLTIC	SASSVSFY	MHWYQKQKSGTSPKRWIY	DTSLAS	GVPSRFSGSGSGTTPYSLTISNLEAEDVATYYC	QHWISNPTFGGGTKLEIK	138

도면10ac

예시적인 류린 SEZ6 조절물질의 경쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	서열번호
SC17.114	DIVMTQSPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKSPQLLY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVGYTC	QSSTHVPPTFGGGTKLEIK	140
SC17.115	DIVMTQSPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKSPQLLY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVGYTC	QSSTHVPPTFGGGTKLEIK	142
SC17.120	DIVLTQSPASLAVSGGRATISC	RASEVDSYGNF	MHWYQKQKSPKRLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLTINPVEDVATYYC	QQSNEPTFGGGTKLEIKR	144
SC17.121	QIVLTQSPAIMASLSPGGEFTLTIC	SASSVSFY	MHWYQKQKSGTSPKRWIY	DTSLAS	GVPSRFSGSGSGTTPYSLTISNLEAEDVATYYC	QHWISNPTFGGGTKLEIK	146
SC17.122	DIVMTQDELAPNFTVSGEVSIS	RSSKSLYKDGTY	LHWYQKQKSPQLLY	LMSTRAAS	GVSDRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDVGVYYC	QQLVEYPTFGGGTKLEIK	148
SC17.140	QIVLTQSPAIMASLSPGGEFTLTIC	SASSVSFY	MHWYQKQKSGTSPKRWIY	DTSLAS	GVPSRFSGSGSGTTPYSLTISNLEAEDVATYYC	QHWISNPTFGGGTKLEIK	150
SC17.151	DIVMTQSPASLAVSGGRATISC	RASEVDSYGNF	MHWYQKQKSPKRLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLTINPVEDVATYYC	QQSNEPTFGGGTKMEIKR	152
SC17.156	DIVMTQSPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKSPQLLY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDLVGYTC	QSSTHVPPTFGGGTKLEIK	154
SC17.161	DIVMSQSPSLVSGEIVTMMC	RSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKSPQLLY	WASTROS	GVPSRFSGSGSGTDFTLISIRVKAEDVATYYC	QQYVSTPTFGGGTKLEIK	156
SC17.166	QIVLTQSPAIMASLSPGGEFTLTIC	SASSVSFY	MHWYQKQKSGTSPKRWIY	DTSLAS	GVPSRFSGSGSGTTPYSLTISNLEAEDVATYYC	QHWISNPTFGGGTKLEIKR	158
SC17.187	DIKMTQSPSIVASLGERVITLTIC	KASQDINSY	LSWFQKQKSPKRLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEAEDVATYYC	QYQVSTPTFGGGTKLEIK	160
SC17.191	QIVLTQSPAIMASLSPGGEFTLTIC	SASSVSFY	MHWYQKQKSGTSPKRWIY	DTSLAS	GVPSRFSGSGSGTTPYSLTISNLEAEDVATYYC	QHWISNPTFGGGTKLEIK	162
SC17.193	DIVLTQSPASLAVSGGRATISC	RASEVDSYGNF	MHWYQKQKSPKRLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLTINPVEDVATYYC	QQSNEPTFGGGTKLEIKR	164
SC17.199	DIVLTQSPASLAVSGGRATISC	RASEVDSYGNF	MHWYQKQKSPKRLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLTINPVEDVATYYC	QQSNEPTFGGGTKLEIKR	166
SC17.200	DIVLTQSPASLAVSGGRATISC	RASEVDSYGNF	MHWYQKQKSPKRLIY	AASNVSQ	GIPARFSGSGSGTDFTLTINPVEDVATYYC	QQSNEPTFGGGTKLEIK	168

도면10ad

예시적인 인간화 SEZ6 조절물질의 경쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	서열번호
hSC17.16	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCR	ASANINSN	LHWYQKQKQAPRLIY	AATNLAD	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	QHFWGTPTFGGGTKLEIK	170
hSC17.17	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	SASSVSFY	MHWYQKQKQAPRLIY	DTSLKPS	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	QQWISPTPTFGGGTKLEIK	172
hSC17.24	DIVMTQSPDLSAVLGERATINC	KSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKQAPRLIY	WASTRES	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVATYYC	QKSNLPTFGGGTKVEIKR	174
hSC17.28	EIVLTQSPDFQSVTPKEVITTC	RASQSIGTS	IHWYQKQKQAPRLIY	YASESIS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVATYYC	QKSNLPTFGGGTKLEIK	176
hSC17.34	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITC	KASQDINSY	LSWFQKQKQAPRLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	LQYDEFPPTFGGGTKLEIK	178
hSC17.46	AIQMTQSPSSLSASVGDRTVITC	KASQSVWND	VAWYQKQKQAPRLIY	YASNRYT	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	QQYVSTPTFGGGTKLEIK	180
hSC17.151	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASEVDSYGNF	MHWYQKQKQAPRLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	QQSHEPTPTFGGGTKLEIK	182
hSC17.155	DIVMTQSPDLSAVLGERATINC	KSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKQAPRLIY	WASTRES	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVATYYC	HQYVSTPTFGGGTKLEIK	184
hSC17.156	DIVMTQTPSLVPSLGDQASIS	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKQAPRLIY	KVSNRFS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISIRVKAEDVGVYYC	CFQSHVPTFGGGTKLEIK	186
hSC17.161	DIVMTQSPDLSAVLGERATINC	RSSQSLYSNQNKY	LAWYQKQKQAPRLIY	WASTRES	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVATYYC	QQYVSTPTFGGGTKLEIKR	188
hSC17.200	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASQSVDSYGNF	MHWYQKQKQAPRLIY	AASNVSQ	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	QQSHEPTPTFGGGTKVEIK	190
hSC17.200vL1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASQSVDSYGNF	MHWYQKQKQAPRLIY	AASNVSQ	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	QQSHEPTPTFGGGTKVEIK	192

도면10b

예시적인 무린 SEZ6 조절물질의 중쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDR11	FW2	CDR12	FW3	CDR13	서열번호
SC17.1	SDVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YNPSLKSRSITKDTSKNGTFLQLNVTEDATYYC	ATTNWDYFDYWGQGTLLTVSS	21
SC17.2	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	KYNKPKGKATLTADKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	ARSTNPTFDYWGQGTLLTVSS	23
SC17.9	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	STNKPFGKATLTVDKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSSA	25
SC17.10	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	ATNKPFGKATLTVDKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	27
SC17.36	QVTLKESGFLVPSQSLVTCIVT	GFSLTSGMS	GVHWKQSPGKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	29
SC17.3	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YNKPKFGKATLTVDKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	VRGSTPELVYWGQGTLLTVSS	31
SC17.4	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	TYSDPKFGATLTADKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	VNKGWFAVYWGQGTLLTVSSA	33
SC17.8	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	NNKPKFGKATLTADKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	ASGNAFYWGQGTLLTVSSA	35
SC17.10	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	KYDPPKFGATLTADKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	VRGWVYWGQGTLLTVSSA	37
SC17.11	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	39
SC17.14	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRNGVYWGQGTLLTVSS	41
SC17.15	EVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	43
SC17.17	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARTSYNKFYFAYWGQGTLLTVSSA	45
SC17.18	QVTLKESGFLVPSQSLVTCIVT	GFSLTSGMS	GVHWKQSPGKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSSA	47
SC17.19	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	49
SC17.22	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRGYSSYDALDYWGQGTLLTVSS	51
SC17.24	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	53
SC17.27	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRWFSYWGQGTLLTVSSA	55
SC17.28	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	57
SC17.29	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	AGGYAFYWGQGTLLTVSS	59
SC17.30	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARDDYGSFPWFYDVGAGTLLTVSS	61

도면10ba

예시적인 무린 SEZ6 조절물질의 중쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDR11	FW2	CDR12	FW3	CDR13	서열번호
SC17.32	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	HYAESVKGRTISRDSSSKSVLYQMNNLRATEDTGYYC	TRHYHYAMDYWGQGTLLTVSS	63
SC17.34	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	GYNQKFGKATLTVDKSSSTAYMQLSLTSEDAVYFC	SRSTTAWFAYWGQGTLLTVSSA	65
SC17.35	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	67
SC17.36	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARTSYNKFYFAYWGQGTLLTVSSA	69
SC17.39	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	71
SC17.40	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ASGNGFQFVYWGQGTLLTVSS	73
SC17.41	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARDDYGSFPWFYDVGAGTLLTVSS	75
SC17.42	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TNENHWGQGTLLTVSS	77
SC17.45	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	VGGHYDYWGQGTLLTVSS	79
SC17.46	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	AREYDGTQDAMDYWGQGTLLTVSS	81
SC17.47	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	83
SC17.49	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRWFSYWGQGTLLTVSSA	85
SC17.50	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARVYSGTYGFDYWGQGTLLTVSS	87
SC17.53	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	89
SC17.54	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRGYSYWGQGTLLTVSS	91
SC17.56	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	93
SC17.57	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	95
SC17.59	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TALVDFAMDYWGQGTLLTVSS	97
SC17.61	QVTLKESGFLVPSQSLVTCIVT	GFSLTSGMS	GVHWKQSPGKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARIGYSGSSRCVYDVGAGTLLTVSS	99
SC17.63	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GYSITWGY	YVWWRQDPENKLEWVGN	IHNSSGNT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARMTTPYFDYWGQGTLLTVSS	101

도면10bb

예시적인 무린 SEZ6 조절물질의 중쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDR11	FW2	CDR12	FW3	CDR13	서열번호
SC17.71	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	HYAESVKGRTISRDSSSKSVLYQMNNLRATEDTGYYC	TRHYHYAMDYWGQGTLLTVSS	103
SC17.72	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	VRODGYFFAYWGQGTLLTVSSA	105
SC17.74	QVQLVDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ASGNGFQFVYWGQGTLLTVSS	107
SC17.76	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	SRHGSYWGQGTLLTVSSA	109
SC17.77	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRHYDYAMDYWGQGTLLTVSS	111
SC17.79	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRHYDYAMDYWGQGTLLTVSS	113
SC17.81	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	GRGNAYWGQGTLLTVSSA	115
SC17.82	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	SRSGDLYFAMDYWGQGTLLTVSS	117
SC17.84	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGTPELVYWGQGTLLTVSS	119
SC17.85	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	VGGYSYDVFAYWGQGTLLTVSS	121
SC17.87	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TNTTFYFAYWGQGTLLTVST	123
SC17.89	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	TRSDGYFFAYWGQGTLLTVSSA	125
SC17.90	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARWTLTYFAYWGQGTLLTVSSA	127
SC17.91	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARPPNWFYDVGAGTLLTVSS	129
SC17.93	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	AREDDYGSFPWFYDVGAGTLLTVSS	131
SC17.95	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARAGLNTYFAMDYWGQGTLLTVSS	133
SC17.97	QVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	ARSGYSYDVFAYWGQGTLLTVSS	135
SC17.99	EVKLVESSGFLVPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	YSGTYSYWGQGTLLTVSSA	137
SC17.102	EVQLQDSGAEIVKPSQSLVTCIVT	GFSTFDYV	MAVWVRQDPENKLEWVGN	IRLKSNNYAT	YVWWRQDPENKLEWVGN	AMGRNWFYDVGAGTLLTVSS	139

도면10bc

예시적인 류린 SEZ6 조절물질의
중쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	서열번호
SC17.114	EVQLQQSGPELVKPGASVHSCIA	GYTFDIY	MHWVKQSHGKSLWIGA	VNTHNGST	SYDQKFEKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDGAVYC	VIPARFAWQGGTLVTVA	141
SC17.115	QVQLQQSGSVLVKPGASVKLSCKAS	QYTFDSY	MHWVKQRPQGSLWIGE	IHPNSGNT	NYNEKFKQKATLTVDTSSTAYVQLSLTSEDGAVYC	AGGMVDWGGGTLTVSS	143
SC17.130	EVQLQQSGTVLAKPGASVMSCAKS	GYTFDSYW	MHWVKQRPQGSLWIGA	FYPGNGST	VYNQKFKQKATLTAVTSASTAYMELSLTSEDGAVYC	SKSSGPFAYWGGGTLVTVA	145
SC17.132	EVQLQQSGPELVKPGASVMSCAKS	GYTFDHN	IHWVKQSHGKSLWIGE	INPNTGGT	GVNQKFKQKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDGAVYC	VRGLVFDYWGGGTLTVSS	147
SC17.122	EVHVESGGDLVHPGGSVKLSCKAS	GTFDSYG	MSWVRQTFPKYLEWVAT	ISSGGTYT	YYPDSYKGAFTISRDNAIHTLYLQMSLSSEDTAMYYC	SRHGWQWGGGTLVTVA	149
SC17.140	EVQLQQSGPELVKPGASVMSCAKS	GYTFDYN	MHWVKQNGSKSLWIGE	INPNTGGT	GVNQKFKQKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDGAVYC	TRGGVDHYWYFGWAGTPTVSS	151
SC17.151	EVHVGSGSTVLAKPGASVKMSCKA	QYTFDSYW	MHWVKQRPQGSLWIGA	HPGANGDT	TVNQKFKQKATLTAVTSASTAYMELSLTSEDGAVYC	YKSGKSYFAYWGGGTLVTVA	153
SC17.156	QVTLKSGPGLQPSQTLTSCFS	GPSLTSAMGV	VSWVKTSQSGSLWLAH	IFWDDOK	VYNPFLSKSLTSKATSNQVFLTSDTADATYYC	ATPYGLFAYWGGGTLTVSS	155
SC17.161	EVKLEEGGGELVQPGSMVSCAKS	GTFSDAW	MDWVRQSPFKSLWVAE	IRSNPKNHAT	YFAESVKGRTISADDSKSAFLQMSLRSEDGAVYC	VSQTSTWYWGQGTLLVVA	157
SC17.166	EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAS	QYTFDYN	MHWVKQNGSKSLWIGE	VNPNTGGH	GVNQKFKQKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDGAVYC	ARDGNYCFDYWGQGTLLVSS	159
SC17.187	EVHQQSGPELVKPGSSVQSCDAA	GYTFDYN	MDWVKQSHGKSLWYSN	TPHNGGA	GVNQKFKQKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDGAVYC	ARITFAWYAYWGGGTLVTVA	161
SC17.191	EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAS	GYTFDYN	MHWVKQNGSKSLWIGE	INPNTGGT	GVNQKFKQKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDGAVYC	ARIPSLRYEDYWGGGTLTVSS	163
SC17.193	QVTLKSGPGLQPSQTLTSCFS	GPSLTYGG	VSWVKQPSGKSLWLAH	PAWHDNL	VYNTALSKSLTSKDTSNQVFLGAAVDTADATYYC	ARMVYVDYDGGAFAYWGGGTLVTVA	165
SC17.199	EVQLQQSGTVLAKPGASVMSCAKS	GYTFDSYW	MHWVKQRPQGSLWIGA	HPGNGDT	SYNHKFKQKATLTAVTSASTAYMELSLTSEDGAVYC	YKSGTQWYAYWGGGTLVTVA	167
SC17.200	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAS	QYAPSSNW	IHWVKQRPQGSLWIKR	HPGNGDT	NYSNFKQKATLTAKSSSTAYMQLSSLTSEDGAVYC	TRGLVMDYWGQGTALTVSS	169

도면10b

예시적인 인간화 SEZ6 조절물질의
중쇄 가변 영역들의 단백질 서열들

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
15C17.16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYFTFDYN	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNPGGT	AYNQKFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARYDKGFDYWGQGTITLVYS	171
15C17.17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYFTFDYN	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNPGGT	GYNQKFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARTTSYSTEFAYWGQGTITLVYS	173
15C17.24	EVQLVQSGAEVKKPGATVKSCQVS	GYFTDHT	IHWVRQAPGKGLWIGY	IPRDGST	KYNEEFKGRVTIAADTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARSYSNFDYWGQGTITLVYS	175
15C17.28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFPRSY	IHWVRQAPGQGLEWMIGY	ISSGGGT	TYNQKFKGRVTISRDTSSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARGGVRFDYWGQGTITLVYS	177
15C17.34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYFTFDYN	MDWVRQAPGQRLWIGY	IPDNGGA	GYNQKFKGRVTITVDTASATAYMELSRISDDTAAYYC	SRSITTAWFAYWGQGTITLVYS	179
15C17.46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYFTTSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGN	IPDITTT	NYNEEFKGRVTITRDTSISTAYMELSRISDDTAAYYC	AREYDGYDAMDYWGQGTITLVYS	181
15C17.151	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYFTTSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGA	IPFGKSDT	TYNQKFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARGSGYFAYWGQGTITLVYS	183
15C17.155	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNNGST	NYNEEFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARWTLFTYWGQGTITLVYS	185
15C17.156	QVTLKESGPAVLPETLTITCTVS	GFSLTSQMG	VSWIRQPPGKALEWLAH	IPWDDDK	WYNPLSLRLTSKDTKQGVLLMTNMDPVDATAYYC	ATPYGLTFAYWGQGTITLVYS	187
15C17.163	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GFTESDAW	MDWVRQAPGQGLEWMIGE	HSKPNHHAT	YVAESYKGRVTITRDTSASTAYMELSRISDDTAAYYC	ARTGTSYWGQGTITLVYS	189
15C17.200	EVQLVQSGAEVKKPGESLIQCKGS	GYFTTSW	MHWVRQMPGKGLEWMGR	IPFGEDT	WYSGNFEQGVTSADKISSTAYLQWSSISKASDTAAAYYC	TRGLVMDYWGQGTITLVYS	191
15C17.155wH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFDSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNNGST	NYNEEFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARWTLFTYWGQGTITLVYS	193
15C17.155wH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYFTTSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNNGST	NYNEEFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARWTLFTYWGQGTITLVYS	194
15C17.155wH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNNGST	NYNEEFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARWTLFTYWGQGTITLVYS	195
15C17.155wH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNNGST	NYNEEFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARWTLFTYWGQGTITLVYS	196
15C17.155wH5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNNGST	NYNEEFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARWTLFTYWGQGTITLVYS	197
15C17.155wH6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	HPNNGST	NYNEEFKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSRISDDTAAYYC	ARWTLFTYWGQGTITLVYS	198
15C17.161wH1	EVQLVPSGGGLVQPGGSLRLISQAS	GFTESDAW	MDWVRQAPGKGLEWMGE	HSKPNHHAT	YVAESYKGRVTISRDTSKNSLYLQWMLKATDAAAYYC	ARTGTSYWGQGTITLVYS	199

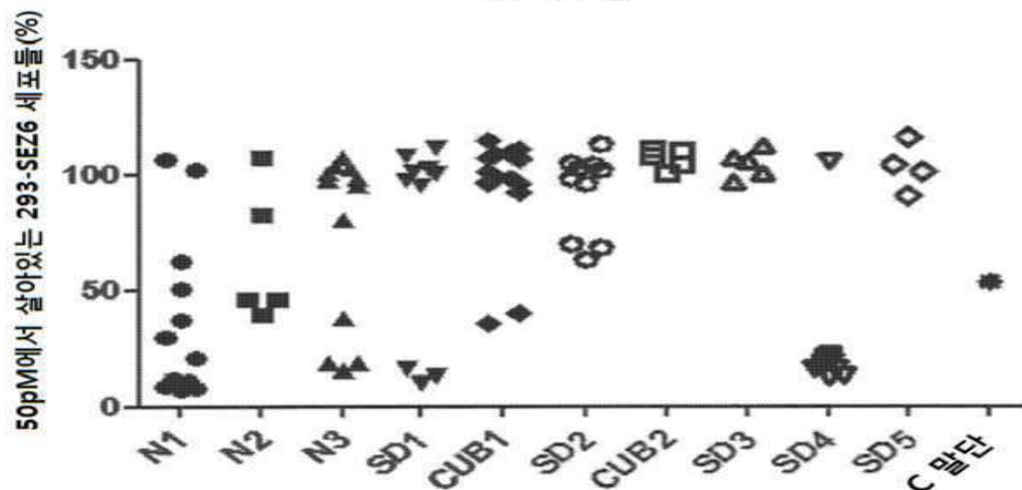
도면11a

SEZ6 조절물질 특성들

클론	빈	Hu 친화력 (Kd, nM)	마우스 XR	랫 XR (Kd, nM)	사이노XR	SEZ6L XR	SEZ6L2 XR
SC17.3	D	미결정	없음	없음	미결정	없음	없음
SC17.4	A	미결정	없음	없음	미결정	없음	없음
SC17.6	B	<1	있음	있음(<1)	미결정	없음	있음
SC17.7	A	미결정	있음	없음	없음	있음	있음
SC17.17	U	1.8	없음	있음(5.0)	있음	없음	없음
SC17.19	E	5.3	있음	있음	미결정	없음	있음
SC17.24	C	5.1	있음	없음	있음	없음	없음
SC17.26	F	62.0	있음	있음(17.4)	있음	없음	있음
SC17.28	U	22.1	없음	있음(31)	미결정	없음	있음
SC17.34	A	15.1	없음	있음(79.5)	있음	없음	없음
SC17.36	A	6.3	없음	없음	있음	없음	없음
SC17.42	A	2.7	있음	있음(3.0)	없음	없음	없음
SC17.45	A	17.4	없음	없음	있음	없음	없음
SC17.46	E	미결정	없음	없음	없음	없음	없음
SC17.49	U	23.1	없음	없음	미결정	없음	없음

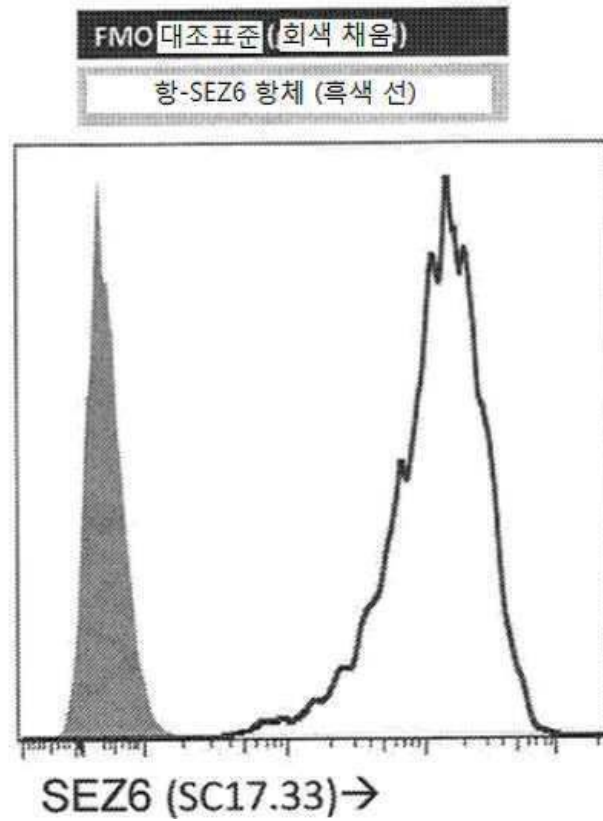
도면11b

도메인-수준 맵핑과 시험관 내 효력간의
상관관계



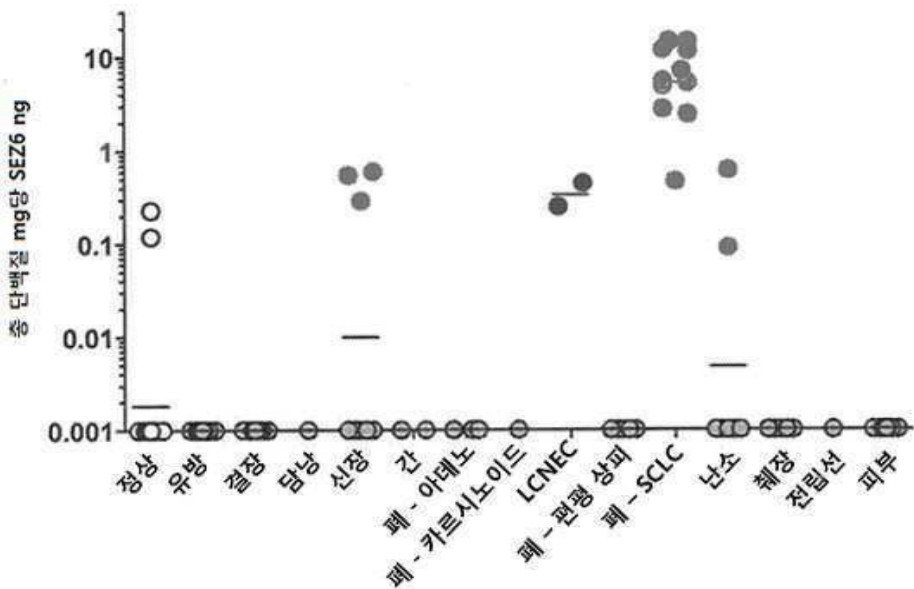
도면12a

조작처리된 HEK-293 세포들 상에서의 SEZ6 표면 발현의 탐지



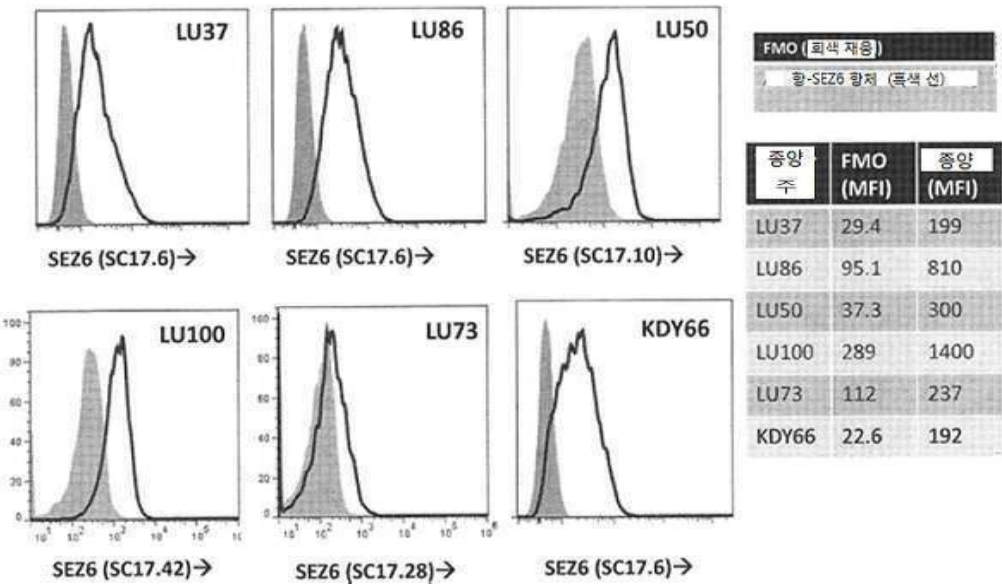
도면12b

SEZ6 단백질 발현은 어떤 NTX 종양들에서는 상향조절된다



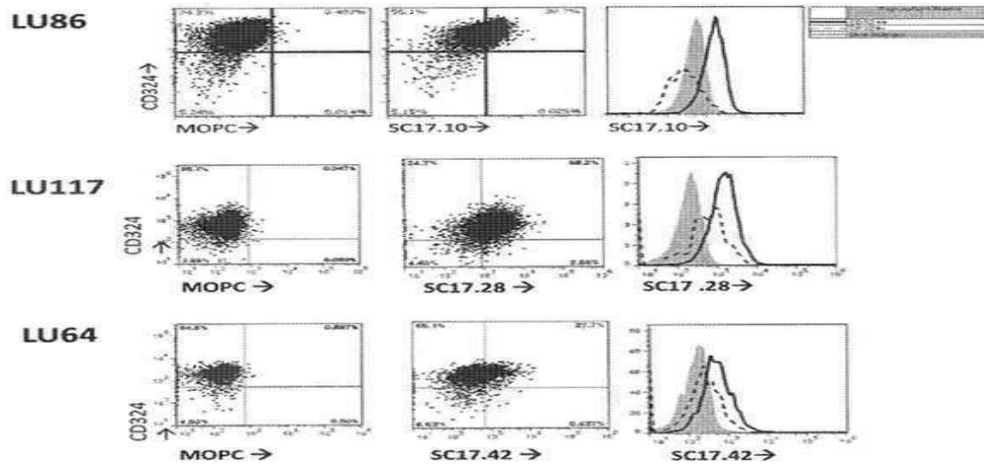
도면13a

선택된 SEZ6 조절물질들은 NTX 종양들에서
SEZ6의 표면 발현을 탐지한다



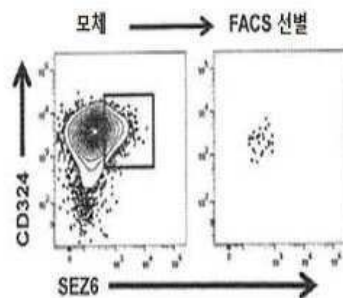
도면13b

SEZ6 단백질은 FACS에 의해 측정되는 CSC들의 생체마커이다



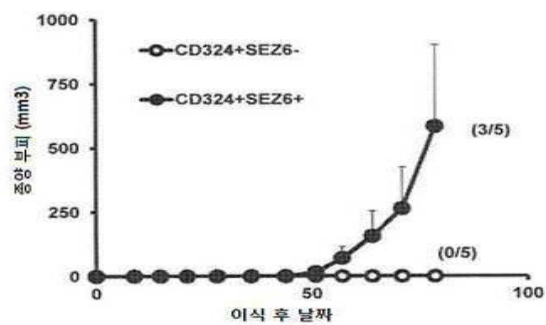
도면14a

SEZ6을 발현하는 종양 세포들은
폐 종양(LU37)에서 증대된 종양형성력을 나타낸다



도면14b

SEZ6을 발현하는 종양 세포들은
폐 종양(LU37)에서 증대된 종양형성력을 나타낸다



도면15a

**SEZ6 조절물질들은 SEZ6을 발현하는 HEK-293T 세포들에
세포독성제들의 전달을 용이하게 한다**

클론	100pM	50pM	10pM
IgG1	103.1	ND	94.3
IgG2a	97.3	100.4	94.7
IgG2b	102.3	ND	96.9
SC17.1	26.3	ND	76.1
SC17.3	16.9	ND	38.5
SC17.4	18.7	ND	34.7
SC17.6	8.8	ND	14.3
SC17.7	23.9	ND	49.4
SC17.8	15.2	ND	22.8
SC17.9	13.8	ND	24.4
SC17.10	56.6	ND	92.2
SC17.11	23.8	ND	64.5
SC17.12	112.4	ND	111.7
SC17.13	107.0	ND	103.4
SC17.14	34.9	ND	71.8
SC17.15	95.1	ND	110.6
SC17.17	11.3	12.8	21.4
SC17.18	59.3	ND	89.6
SC17.19	9.2	ND	14.4
SC17.21	36.4	ND	62.7
SC17.22	46.9	ND	68.9
SC17.23	13.3	ND	38.0
SC17.24	49.5	ND	77.5
SC17.25	58.7	ND	88.8
SC17.26	13.4	ND	15.6
SC17.27	21.7	ND	33.6
SC17.28	12.8	ND	17.9

클론	100pM	50pM	10pM
SC17.29	112.4	ND	103.3
SC17.30	22.6	ND	50.0
SC17.31	47.0	ND	87.4
SC17.32	104.7	ND	122.9
SC17.33	10.4	ND	17.6
SC17.34	8.8	ND	16.7
SC17.35	15.9	ND	41.8
SC17.36	9.8	ND	12.9
SC17.37	78.4	ND	92.2
SC17.38	104.9	ND	104.8
SC17.39	121.7	ND	121.8
SC17.40	9.6	ND	11.3
SC17.41	60.3	ND	98.1
SC17.42	58.5	ND	91.7
SC17.43	21.5	ND	36.8
SC17.44	47.3	ND	86.3
SC17.45	11.1	ND	12.6
SC17.46	12.7	16.3	23.6
SC17.47	15.0	ND	39.2
SC17.49	21.3	ND	29.3
SC17.50	102.7	ND	109.9
SC17.51	105.4	ND	102.1
SC17.52	8.2	ND	8.6
SC17.53	111.6	ND	99.9
SC17.54	77.0	ND	99.6
SC17.55	11.0	ND	28.9
SC17.56	12.4	ND	16.5

클론	100pM	50pM	10pM
SC17.57	111.7	ND	103.0
SC17.58	102.3	ND	98.1
SC17.59	111.4	ND	114.5
SC17.60	110.8	ND	101.2
SC17.61	114.0	ND	113.7
SC17.72	ND	101.3	ND
SC17.73	ND	96.4	ND
SC17.74	ND	105.1	ND
SC17.75	ND	108.3	ND
SC17.76	ND	99.6	ND
SC17.81	ND	62.8	ND
SC17.82	ND	97.7	ND
SC17.83	ND	95.4	ND
SC17.84	ND	107.8	ND
SC17.86	ND	111.7	ND
SC17.87	ND	100.9	ND
SC17.88	ND	97.8	ND
SC17.89	ND	17.0	ND
SC17.90	ND	105.4	ND
SC17.91	ND	104.0	ND
SC17.92	ND	107.4	ND
SC17.93	ND	106.3	ND
SC17.95	ND	113.0	ND
SC17.96	ND	53.5	ND
SC17.97	ND	111.9	ND
SC17.99	ND	18.8	ND
SC17.100	ND	97.0	ND

도면15aa

**SEZ6 조절물질들은 SEZ6을 발현하는 HEK-293T 세포들에
세포독성제들의 전달을 용이하게 한다**

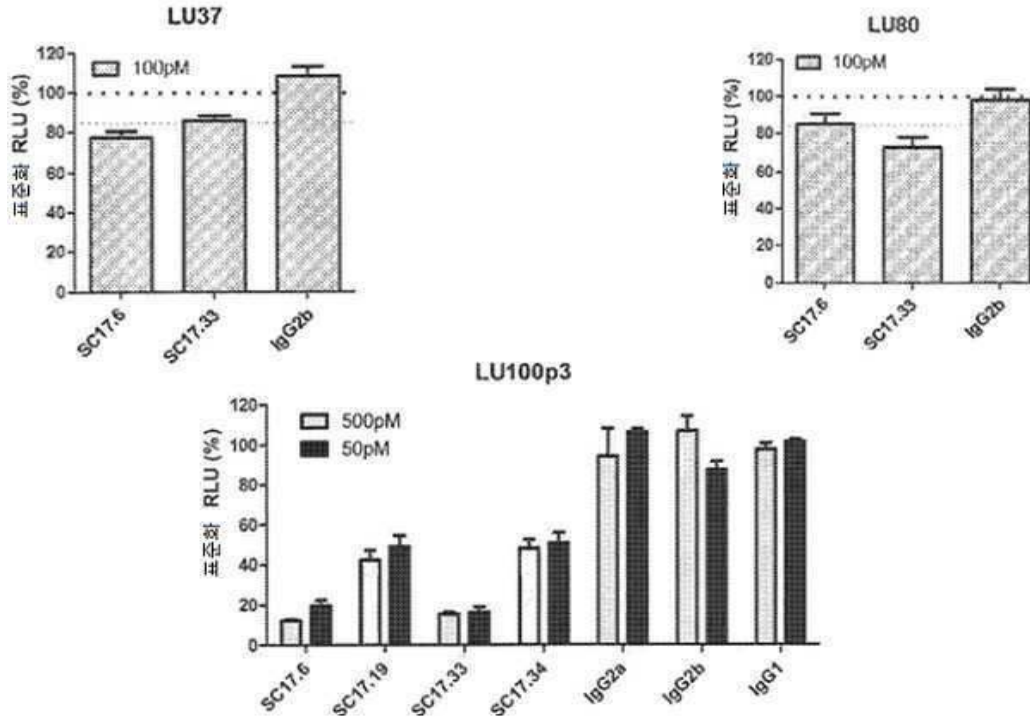
클론	100pM	50pM	10pM
SC17.101	ND	50.7	ND
SC17.102	ND	13.6	ND
SC17.103	ND	111.4	ND
SC17.104	ND	39.4	ND
SC17.105	ND	115.2	ND
SC17.106	ND	116.6	ND
SC17.107	ND	36.0	ND
SC17.108	ND	104.7	ND
SC17.109	ND	108.3	ND
SC17.112	ND	102.7	ND
SC17.114	ND	11.4	ND
SC17.115	ND	10.7	ND
SC17.116	ND	95.4	ND
SC17.117	ND	107.4	ND
SC17.119	ND	111.0	ND
SC17.120	ND	9.1	ND
SC17.121	ND	16.2	ND
SC17.122	ND	107.1	ND
SC17.124	ND	109.9	ND
SC17.125	ND	98.7	ND
SC17.129	ND	102.9	ND
SC17.130	ND	80.4	ND
SC17.133	ND	108.2	ND
SC17.134	ND	37.3	ND
SC17.135	ND	99.0	ND

클론	100pM	50pM	10pM
SC17.136	ND	92.9	ND
SC17.137	ND	15.3	ND
SC17.138	ND	107.7	ND
SC17.140	ND	22.5	ND
SC17.142	ND	101.4	ND
SC17.143	ND	97.0	ND
SC17.145	ND	100.8	ND
SC17.146	ND	96.7	ND
SC17.147	ND	108.9	ND
SC17.149	ND	45.9	ND
SC17.151	ND	8.1	ND
SC17.154	ND	102.0	ND
SC17.155	ND	15.3	ND
SC17.156	ND	19.5	ND
SC17.161	ND	18.3	ND
SC17.162	ND	30.1	ND
SC17.163	ND	106.5	ND
SC17.166	ND	19.2	ND
SC17.167	ND	103.4	ND
SC17.168	ND	46.0	ND
SC17.169	ND	109.7	ND
SC17.170	ND	108.9	ND
SC17.173	ND	68.9	ND
SC17.175	ND	15.9	ND
SC17.176	ND	82.8	ND

클론	100pM	50pM	10pM
SC17.177	ND	102.5	ND
SC17.178	ND	102.1	ND
SC17.179	ND	70.2	ND
SC17.180	ND	21.7	ND
SC17.181	ND	101.2	ND
SC17.182	ND	10.9	ND
SC17.184	ND	63.2	ND
SC17.186	ND	105.1	ND
SC17.187	ND	13.5	ND
SC17.188	ND	21.2	ND
SC17.189	ND	98.8	ND
SC17.190	ND	91.3	ND
SC17.191	ND	17.3	ND
SC17.192	ND	103.6	ND
SC17.193	ND	21.1	ND
SC17.195	ND	38.0	ND
SC17.196	ND	106.8	ND
SC17.197	ND	7.0	ND
SC17.198	ND	108.0	ND
SC17.199	ND	21.0	ND
SC17.200	ND	9.9	ND
SC17.201	ND	40.1	ND
SC17.203	ND	96.2	ND
SC17.204	ND	114.1	ND

도면15b

선택된 SEZ6 조절물질들은
NSCLC NTX 종양 세포들의 살해를 매개한다



도면16

각종 종양들에서 SEZ6 발현의 IHC 측정들

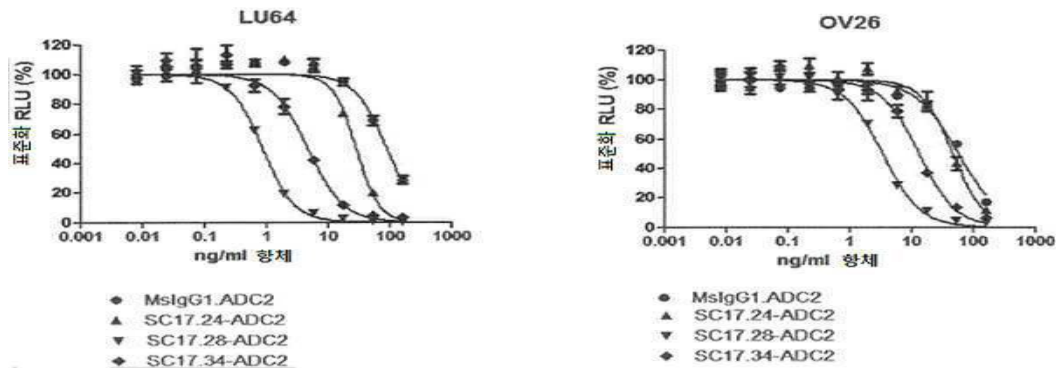
자리	성	나이	기관	병리	단계	종류 140
A1	M	50	폐	소세포 암종	I	0
A2	F	51	폐	소세포 암종	I	1
A3	M	75	폐	소세포 암종	I	0
A4	F	65	폐	소세포 암종	I	0
A5	M	56	폐	소세포 암종	I	1
A6	M	53	폐	소세포 암종	II	1
A7	M	61	폐	소세포 암종	I	0
A8	M	43	폐	소세포 암종	I	1
A9	M	56	폐	소세포 암종	I	1
B1	F	62	폐	소세포 암종	I	0
B2	M	55	폐	소세포 암종	I	0
B3	M	61	폐	소세포 암종	I	0
B4	M	54	폐	소세포 암종	II	1
B5	F	68	폐	소세포 암종	II	1
B6	M	52	폐	소세포 암종	I	2
B7	M	54	폐	소세포 암종	II	1
B8	M	62	폐	소세포 암종	II	1
B9	F	40	폐	소세포 암종	II	1
C1	M	62	폐	소세포 암종	II	0
C2	M	58	폐	소세포 암종	II	1
C3	F	60	폐	소세포 암종	II	1
C4	M	58	폐	소세포 암종	II	1

자리	성	나이	기관	병리	단계	종류 140
C5	F	67	폐	소세포 암종	II	0
C6	M	35	폐	소세포 암종	II	1
C7	M	39	폐	소세포 암종	II	1
C8	F	55	폐	소세포 암종	II	0
C9	F	52	폐	소세포 암종	II	1
D1	M	59	폐	소세포 암종	II	0
D2	M	59	폐	소세포 암종	II	3
D3	F	53	폐	소세포 암종	II	1
D4	M	61	폐	소세포 암종	IIIa	1
D5	M	70	폐	소세포 암종	IIIa	0
D6	M	60	폐	소세포 암종	II	1
D7	M	28	폐	소세포 암종	II	0
D8	M	34	폐	소세포 암종	II	2
D9	M	44	폐	소세포 암종	IIIa	0
E1	F	48	폐	소세포 암종	IIIa	3
E2	F	52	폐	소세포 암종	IIIa	0
E3	M	44	폐	소세포 암종	IIIb	3
E4	F	55	폐	소세포 암종	IIIa	1
E5	-	-	빈 곳	빈 곳	-	XXXX
E6	M	41	폐	소세포 암종	IIIb	1
E7	M	73	폐	소세포 암종	IIIa	1
E8	M	51	폐	소세포 암종	IIIb	0
E9	M	18	폐	소세포 암종	IIIb	1

조직 종류	0	1	2	3	사례들의 수
원발성 SCLC	36%	52%	5%	7%	N=44

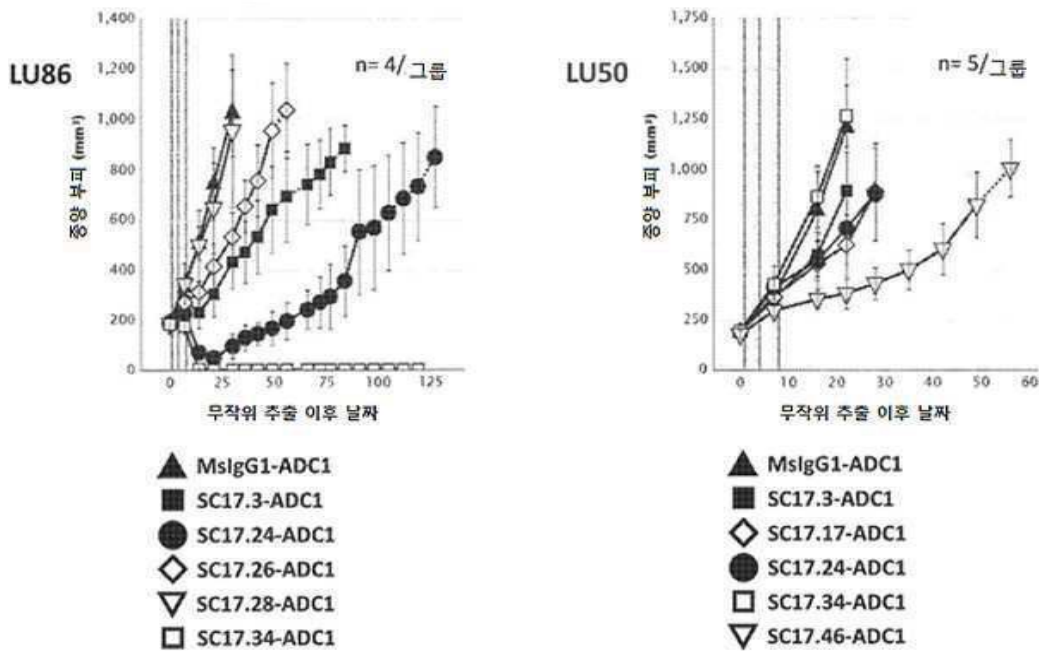
도면17a

뮤린 SEZ6 ADC 조절물질들은
시험관 내 SCLC 및 NSCLC NTX 종양 성장을 억압한다



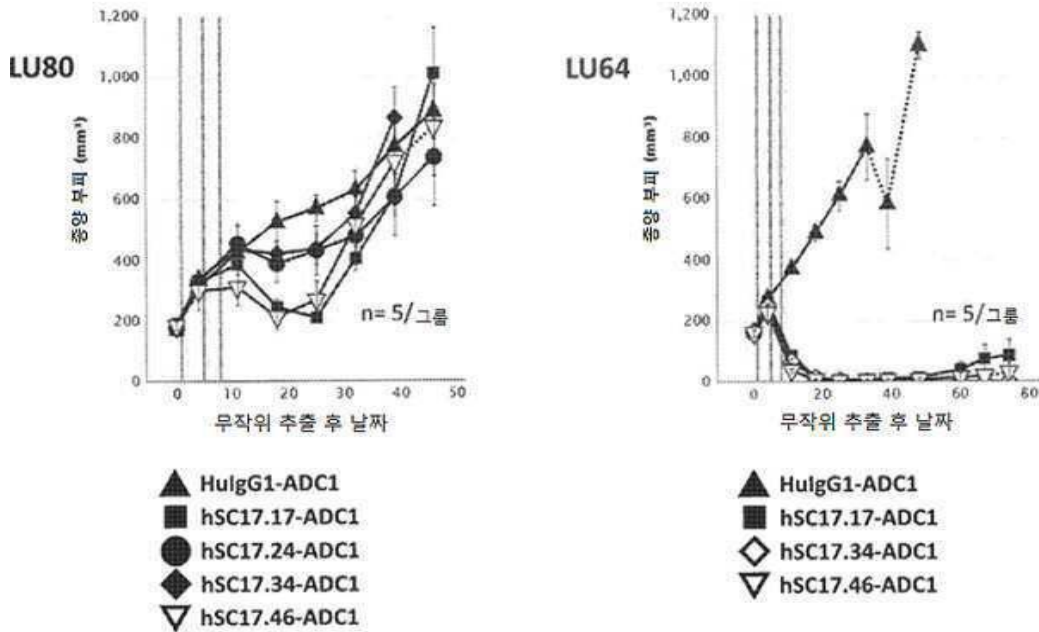
도면17b

마우스 SEZ6 ADC 조절물질들은
생체 내 SCLC 및 NSCLC NTX 종양 성장을 억압한다



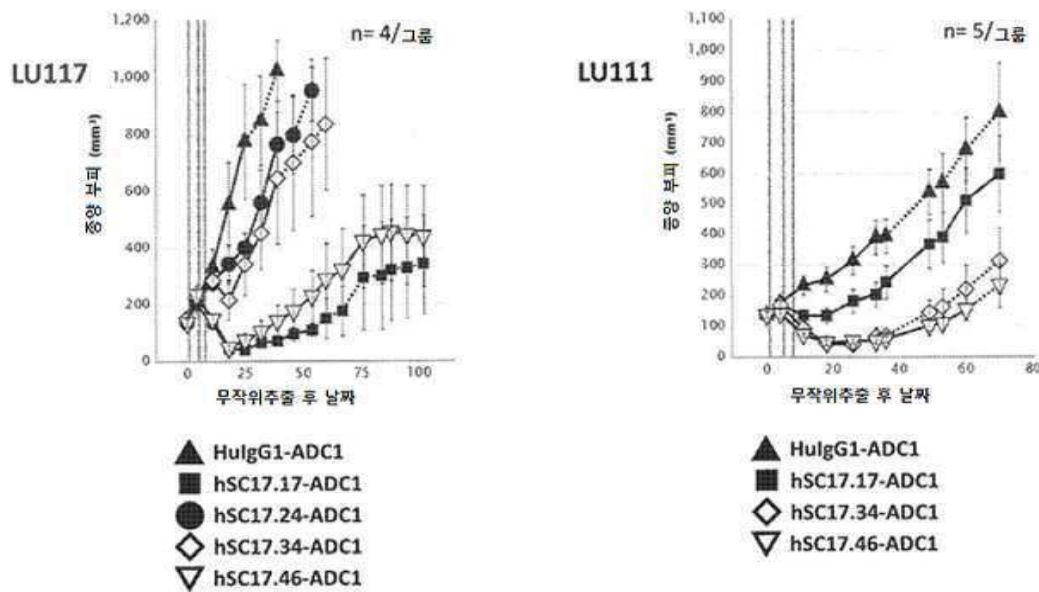
도면18a

인간화 SEZ6 ADC 조절물질들은
생체 내 SCLC NTX 종양 성장을 억압한다



도면18b

인간화 SEZ6 ADC 조절물질들은
생체 내 SCLC NTX 종양 성장에 대해 차별적 효력을 보여준다



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> STEM CENTRX, INC.

<120> ANTI SEZ6 ANTIBODIES AND METHODS OF USE

<130> S69697 1120WO / 69697.0107.1

<150> US 61/603,203

<151> 2012-02-24

<160> 403

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 4249

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gatccccggc gccgtcgcca ggcgtggcc gtggtgctga ttctgtcagg cgctggcggc	60
ggcagcggcg gtgacggctg cgccccgct ccctctaccc ggccggaccc ggctctgccc	120
ccgcgccccaa gccccaccaa gcccccgcc ctcccgcgcg ggtcccagcc cagggcgcgg	180
ccgcaaccag caccatgcgc ccggtagccc tgtgtctect gccctcgctg ctggcgctcc	240
tggtcacagg actctcttta gaggcccaa ccgtggggaa aggacaagcc ccaggcatcg	300
aggagacaga tggcgagctg acagcagccc ccacacctga gcagccagaa cgaggcgctc	360
actttgtcac aacagccccc acctgaagc tgcacaacca ccaccgctg cttgaggaat	420
tcctacaaga ggggctggaa aaggagatg aggagctgag gccagcactg cccttcagc	480
ctgaccaccc tgcaccctc accccaagtc cccttccccg cctggccaac caggacagcc	540
gccctgtctt taccagcccc actccagcca tggctgcggt acccactcag cccagtcga	600
aggagggacc ctggagtcg gagtcagag cccctatgct tcgaatcaca gctcccctac	660
ctccagggcc cagcatggca gtgcccacc taggccagg ggagatagcc agcactacac	720
ccccagcag agcctggaca ccaacccaag agggctctgg agacatggga aggccgtggg	780
ttgcagaggt tgtgtcccag ggcgcaggga tcgggatcca ggggaccatc acctctcca	840
cagcttcagg agatgatgag gagaccacca ctaccaccac catcatcacc accaccatca	900
ccacagtcca gacaccagc cttttagct ggaatttctc aggccagag ggctctctgg	960
actcccctac agacctcag tccccactg atgttgccct ggactgcttc ttctacatct	1020
ctgtctaccc tggtatggc gtggaaatca aggtccagaa tatcagctc cgggaagggg	1080
agacagtgc tttggaaggc ctgggggggc ctgaccact gccctggcc aaccagtctt	1140
tcctgtgcg gggccaagtc atccgcagcc ccaccacca agcgccctg aggttcaga	1200

gcctcccgcc accggctggc cctggcacct tccatttcca ttaccaagcc tatctcctga 1260
gctgccactt tccccgtcgt ccagcttatg gagatgtgac tgtcaccagc ctccaccag 1320
ggggtagtgc ccgtttccat tgtgccactg gctaccagct gaaggcgccc aggcattctca 1380
cctgtctcaa tgccaccag cccttctggg attcaaagga gcccgtctgc atcgctgctt 1440

gcggcggagt gatccgcaat gccaccaccg gccgcacgt ctctccagc tccccgggca 1500
actacagcaa caacctcacc tgtcactggc tgcttgaggc tctgagggc cagcggtac 1560
acctgcactt tgagaagggt tccctggcag aggatgatga caggctcatc attcgcaatg 1620
gggacaacgt ggaggcccca ccagtgtatg attcctatga ggtggaatac ctgccattg 1680
agggcctgct cagctctggc aaacacttct ttgttgagct cagtactgac agcagcgggg 1740
cagctgcagg catggccctg cgctatgagg ccttcagca gggccattgc tatgagccct 1800
ttgtcaaata cggttaactt agcagcagca caccaccta ccctgtgggt accactgtgg 1860

agttcagctg cgaccttggc tacaccctgg agcagggtc catcatcatc gagtgtgttg 1920
acccccacga cccccagtgg aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcgggg 1980
agatcacaga ctcggttggc gtggtactct ctcccaactg gccagagccc tacggctctg 2040
ggcaggattg tatctggggt gtgcatgtgg aagaggacaa gcgcatcatg ctggacatcc 2100
gagtgtctcg cataggccct ggtgatgtgc ttaccttcta tgatggggat gacctgacgg 2160
cccggttctt gggccagtac tcagggcccc gtaggcactt caagctcttt acctecatgg 2220
ctgatgtcac cattcagttc cagtcggacc ccgggacctc agtgctgggc taccagcagg 2280

gcttcgtcat ccacttcttt gaggtgcccc gcaatgacac atgtccggag ctgcctgaga 2340
tccccaatgg ctggaagagc ccatcgacg ctgagctagt gcacggcacc gtggtcactt 2400
accagtgcta ccttggctac caggtagtgg gatccagtgt cctcatgtgc cagtgggacc 2460
taacttgag tgaggacctg ccctcatgcc agagggtgac ttctgccac gatcctggag 2520
atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gcccgaagt tccgtgggg gccaccgtgc 2580
aatatatctg tgaccagggt tttgtgctga tgggcagctc catctcacc tgccatgac 2640
gccaggctgg cagccccaag tggagtgacc gggccctaa atgtctctg gaacagctca 2700

agccatgcca tggctcagc gccctgaga atggtgccc aagtcctgag aagcagctac 2760
accagcagg ggccaccatc cacttctcgt gtccccctgg ctatgtgctg aagggccagg 2820
ccagcatcaa gtgtgtgctt gggcaccct cgcatggag tgacccccca cccatctgta 2880
gggtgcctc tctggatggg ttctacaaca gtcgcagcct ggatgttgc aaggcacctg 2940
ctgcctccag caccctggat gctgccaca ttgcagctgc catcttcttg cacttggtgg 3000
cgatggtgtt gtggtagga ggtgtatact tctacttctc caggctccag ggaaaaagct 3060

ccctgcagct gccccgcccc cgccccgcc cctacaaccg cattaccata gagtgcagct 3120

ttgacaatcc aacttacgag actggatctc tttcctttgc aggagacgag agaatatgaa 3180

gtctccatct aggtgggggc agtctaggga agtcaactca gacttgcacc acagtccagc 3240

agcaaggctc ctigtcttct gctgtccctc cacctcctgt atataccacc taggaggaga 3300

tgccaccaag cctcaagaa gttgtgccct tccccgctg cgatgccac catggcctat 3360

tttcttggtg tcattgccca ctgggggcc ttcattgggc ccatgtcagg gggcatctac 3420

ctgtgggaag aacatagctg gagcacaagc atcaacagcc agcatcctga gcctcctcat 3480

gccctggacc agcctggaac aactagcag agcaggagta cttttctcca catgaccacc 3540

atccccccct ggcatggcaa cctgcagcag gattaacttg accatggtgg gaactgcacc 3600

agggtactcc tcacagcgca tcaccaatgg ccaaaactcc tctcaacggt gacctctggg 3660

tagtcctggc atgccaacat cagcctcttg ggaggtctct agttctctaa agttctggac 3720

agttctgcct cctgccctgt ccagtgagg gcagtaattc taggagatcc taaggggttc 3780

aggggggacc tacccccacc tcaggttggg ctccctggg cactcatgct ccacacaaaa 3840

gcaggacacg ccattttcca ctgaccaccc tatacctga ggaaaggag actttcctcc 3900

gatgtttatt tagctgttgc aaacatcttc accctaatag tccctcctcc aattccagcc 3960

acttgtcagg ctctctctt gaccactgtg ttatgggata aggggagggg gtgggcatat 4020

tctggagagg agcagaggtc caaggaccca ggaatttggc atggaacagg tggtaggaga 4080

gccccaggga gacgccagg agctggctga aagccacttt gtacatgtaa tgtattatat 4140

ggggtctggg ctccagccag agaacaatct ttattttctg ttgtttcctt attaaaatgg 4200

tgtttttgga aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 4249

<210> 2

<211> 4234

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gatccccggc gccgtcgcca ggcgtggcc gtggtgctga ttctgtcagg cgctggcggc 60

ggcagcggcg gtgacggctg cgccccgct ccctctaccc ggccggaccc ggctctgccc 120

ccgcgcccac gccccaccaa gcccccgcc ctcccgcgc ggtcccagcc cagggcgcgg 180

ccgcaaccag caccatgcgc ccggtagccc tgctgtcct gccctcgtg ctggcgtcc 240

tggctcacgg actctcttta gaggcccaa ccgtggggaa aggacaagcc ccaggcatcg 300

aggagacaga tggcgagctg acagcagccc ccacacctga gcagccagaa cgaggcgtcc 360

actttgtcac aacagccccc accttgaagc tgetcaacca ccacccgctg cttgaggaat 420
 tcctacaaga ggggctggaa aaggagatg aggagctgag gccagcactg cccttcagc 480

ctgaccacac tgcacccttc accccaagtc cccttccccg cctggccaac caggacagcc 540
 gccctgtctt taccagcccc actccagcca tggctgcggt acccactcag cccagtcga 600
 aggagggacc ctggagtccg gagttagagt cccctatgct tcgaatcaca gctcccctac 660
 ctccagggcc cagcatggca gtgcccaccc taggcccagg ggagatagcc agcactacac 720
 cccccagcag agcctggaca ccaaccaag agggctcctgg agacatggga aggccgtggg 780
 ttgcagaggt tgtgtccag ggcgcaggga tcgggatcca ggggaccatc acctcctcca 840
 cagcttcagg agatgatgag gagaccacca ctaccaccac catcatcacc accaccatca 900

ccacagtcca gacaccaggc cctttagctt ggaatttctc agggccagag ggctctctgg 960
 actcccctac agacctcagc tccccactg atgttggcct ggactgcttc ttctacatct 1020
 ctgtctacc cttgctatggc gtggaaatca aggtccagaa tatcagcctc cgggaagggg 1080
 agacagtgc tttggaaggc ctgggggggc ctgaccact gcccttggcc aaccagtctt 1140
 tcctgtctgc gggccaagtc atccgcagcc ccaccacca agcggccctg aggttccaga 1200
 gcctcccgc accggctggc cctggcacct tccatttcca ttaccaagcc tatctcctga 1260
 gctgccactt tccccgtcgt ccagcttatg gagatgtgac tgtcaccagc ctccaccag 1320

ggggtagtgc ccgttccat tgtgccactg gctaccagct gaaggcgcc aggcattctca 1380
 cctgtctcaa tgccaccag ccttcttggg attcaaagga gccctgtgc atcgtgctt 1440
 gcggcggagt gatccgaat gccaccaccg gccgcactgt ctctccagc tttccgggca 1500
 actacagcaa caacctcacc tgtcactggc tgccttaggc tcttagggc cagcggctac 1560
 acctgcactt tgagaaggtt tccctggcag aggatgatga caggctcctc attcgcaatg 1620
 gggacaacgt ggagggccca ccagtgtatg attcctatga ggtggaatac ctgcccattg 1680
 agggcctgct cagctctggc aaacatttct ttgttagct cagtactgac agcagcgggg 1740

cagctgcagg catggccctg cgctatgagg ccttcagca gggccattgc tatgagccct 1800
 ttgtcaaata cggtaacttc agcagcagca caccaccta cctgtgggt accactgtgg 1860
 agttcagctg cgaccctggc tacaccctgg agcagggtc catcatcagc gagtgtgttg 1920
 accccacga ccccgatgg aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcgggg 1980
 agatcacaga ctcggtggc gtggtactct ctcccaactg gccagagccc tacggctcgtg 2040
 ggcaggattg tatctgggt gtgcatgtgg aagaggacaa gcgcatcatg ctggacatcc 2100

gagtgtctgcg cataggccct ggtgatgtgc ttaccttcta tgatggggat gacctgacgg 2160

cccgggttct gggccagtac tcaggggccc gtagccactt caagctcttt acctccatgg 2220

ctgatgtcac cattcagttc cagtcggacc ccgggacctc agtgcctggc taccagcagg 2280

gtttctgcat ccacttcttt gaggtgcccc gcaatgacac atgtccggag ctgcctgaga 2340

tcccaatgg ctggaagagc ccatcgagc ctgagctagt gcacggcacc gtggtcactt 2400

accagtgtca ccttggttac caggtagtgg gatccagtgt cctcatgtgc cagtgggacc 2460

taacttggag taggacctg ccctcatgcc agagggtgac ttcttgccac gatcctggag 2520

atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gccccaagtt tcccgtaggg gccaccgtgc 2580

aatatatctg tgaccagggt tttgtgctga tgggcagctc catcctcacc tgccatgac 2640

gccaggctgg cagccccaag tggagtgacc gggcccctaa atgtctctg gaacagctca 2700

agccatgcca tgggtctcagt gccctgaga atggtgcccg aagtctgag aagcagctac 2760

accagcagg ggccaccatc cacttctctg gtgcccctgg ctatgtgctg aagggccagg 2820

ccagcatcaa gtgtgtgcct gggcaccct cgattggag tgaccccca cccatctgta 2880

gggctgcctc tctggatggg ttctacaaca gtgcagcct ggatgttgcc aaggcacctg 2940

ctgcctccag caccctggat gctgcccaca ttgcagctgc catcttcttg ccactggtgg 3000

cgatggtgtt gttggtagga ggtgtatact tctacttctc caggtccag gaaaaagct 3060

ccctgcagct gccccgccc cgccccgcc cctacaaccg cattaccata gattcagct 3120

ttgacaatcc aacttacgag actggagaga cgagagaata tgaagtctcc atctaggtag 3180

gggcagtcta gggaagtcaa ctgagacttg caccacagtc cagcagcaag gctccttct 3240

tcctgtgtc cctccacctc ctgtatatac cacctaggag gagatgccac caagccctca 3300

agaagtgtg ccttccccg cctgcgatgc ccaccatggc ctattttctt ggtgtcattg 3360

cccacttggg gcccttcatt gggcccatgt cagggggcat ctacctgtgg gaagaacata 3420

gctggagcac aagcatcaac agccagcatc ctgagcctcc tcatgccctg gaccagcctg 3480

gaacacacta gcagagcagg agtacctttc tccacatgac caccatccg ccctggcatg 3540

gcaacctgca gcaggattaa cttgacatg gtgggaactg caccagggtc ctctcacag 3600

cgccatcacc aatggccaaa actcctctca acggtgacct ctgggtagtc ctggcatgcc 3660

aacatcagcc tcttgggagg tctctagttc tctaaagttc tggacagttc tgccctctgc 3720

cctgtcccag tggaggcagt aattctagga gatcctaagg ggttcagggg gaccctaccc 3780

ccacctcagg ttgggtcttc ctgggcactc atgtccaca ccaaagcagg acacgccatt 3840

ttccactgac caccctatac cctgaggaaa gggagacttt cctccgatgt ttatttagct 3900
 gttgcaaaca tcttcaccct aatagtcctt cctccaattc cagccacttg tcaggctctc 3960
 ctcttgacca ctgtgttatg ggataagggg aggggtggg catattctgg agaggagcag 4020
 aggtccaagg acccaggaat ttggcatgga acaggtggta ggagagcccc agggagacgc 4080
 ccaggagctg gctgaaagcc actttgtaca tgtaatgtat tataatgggt ctgggctcca 4140
 gccagagaac aatcttttat ttctgttgtt tccttattaa aatggtgttt ttggaaaaaa 4200
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 4234

<210> 3

<211> 994

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Arg Pro Val Ala Leu Leu Leu Leu Pro Ser Leu Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro

35 40 45

Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu

50 55 60

Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn

100 105 110

Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala

115 120 125

Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser

130 135 140

Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser

145 150 155 160

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

405 410 415
 Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly
 420 425 430
 Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu

 435 440 445
 Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu
 450 455 460
 Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu
 465 470 475 480
 Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu
 485 490 495
 Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp

 500 505 510
 Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln
 515 520 525
 Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser
 530 535 540
 Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp
 545 550 555 560
 Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp

 565 570 575
 Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val
 580 585 590
 Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn
 595 600 605
 Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His
 610 615 620
 Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile

 625 630 635 640
 Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala
 645 650 655

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

900 905 910
 Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala
 915 920 925
 Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val
 930 935 940
 Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro

 945 950 955 960
 Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe
 965 970 975
 Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu
 980 985 990
 Arg Ile

 <210> 4
 <211> 993
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Met Arg Pro Val Ala Leu Leu Leu Leu Pro Ser Leu Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15

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

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

Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala
115 120 125

Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser
130 135 140

Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser
145 150 155 160

Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly
180 185 190

Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile
195 200 205

Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr
210 215 220

Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr
225 230 235 240

Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp
245 250 255

Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe
260 265 270

Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln
275 280 285

Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly
290 295 300

Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly
305 310 315 320

Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser
325 330 335

Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala
340 345 350

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

355	360	365	
Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala			
370	375	380	
Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu Thr Cys Leu Asn Ala			
385	390	395	400
Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys			
405	410	415	
Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly			
420	425	430	
Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu			
435	440	445	
Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu			
450	455	460	
Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu			
465	470	475	480
Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu			
485	490	495	
Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp			
500	505	510	
Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln			
515	520	525	
Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser			
530	535	540	
Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp			
545	550	555	560
Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp			
565	570	575	
Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val			
580	585	590	
Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn			
595	600	605	

Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His
 610 615 620
 Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile
 625 630 635 640
 Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala
 645 650 655

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

 Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr
 725 730 735
 Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys
 740 745 750
 Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val
 755 760 765
 Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile
 770 775 780

 Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp
 785 790 795 800
 Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg
 805 810 815
 Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu
 820 825 830
 Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala
 835 840 845

 Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe

850 855 860
 Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys
 865 870 875 880
 Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg
 885 890 895
 Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala
 900 905 910

 Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala
 915 920 925
 Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val
 930 935 940
 Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro
 945 950 955 960
 Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe
 965 970 975

 Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Glu Thr Arg Glu Tyr Glu Val Ser
 980 985 990
 Ile

<210> 5

<211> 2925

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ctgagcctgg aggccccaac cgtggggaaa ggacaagccc caggcatcga ggagacagat	60
ggcgagctga cagcagcccc cacacctgag cagccagaac gaggcgtcca cttgtcaca	120
acagccccc ccttgaagct gctcaaccac caccgctgc ttgaggaatt cctacaagag	180
gggctggaaa agggagatga ggagttgagg ccagcactgc cttccagcc tgaccacct	240
gcacccttca cccaagtcc cttccccgc ctggccaacc aggacagccg ccctgtcttt	300
accagcccca ctccagccat ggctgcggta cccactcagc cccagtcaa ggagggaccc	360
tggagtccgg agtcagagtc ccctatgctt cgaatcacag ctcccctacc tccagggcc	420
agcatggcag tgcccacct agggccaggg gagatagcca gcactacacc ccccagcaga	480

gcctggacac caaccaaga gggtcctgga gacatgggaa ggccgtgggt tgcagaggtt 540
 gtgtcccagg gcgcggggat cgggatccag gggaccatca cctcctccac agcttcagga 600
 gatgatgagg agaccaccac taccaccacc atcatcacca ccaccatcac cacagtccag 660

acaccaggcc ctigttagctg gaatttctca ggcccagagg gctctctgga ctcccctaca 720
 gacctcagct cccccactga tgttggcctg gactgcttct tctacatctc tgtctaccct 780
 ggctatggcg tggaaatcaa ggtccagaat atcagcctcc gggaagggga gacagtgact 840
 gtggaaggcc tggggggggc cgaccactg ccctggcca accagtcttt cctgctgcgg 900
 ggccaagtca tccgcagccc caccaccaa gcggccctga ggttccagag cctcccgcca 960
 ccggctggcc ctggcacctt ccatttccat taccaagcct atctcctgag ctgccacttt 1020
 ccccgctgctc cagcttatgg agatgtgact gtcaccagcc tccaccagg gggtagtgcc 1080

cgcttccatt gtgccaactg ctaccagctg aaggcgcca ggcatctcac ctgtctcaat 1140
 gccaccagc ccttctggga ttcaaaggag cccgtctgca tcgtgcttg cggcggagtg 1200
 atccgaatg ccaccaccg cgcctcgtc tctccaggct tcccgggcaa ctacagcaac 1260
 aacctcacct gtcactggct gcttgaggct cctgagggcc agcggctaca cctgcacttt 1320
 gagaagggtt ccctggcaga ggatgatgac aggctcatca ttcgcaatgg ggacaacgtg 1380
 gaggccccac cagtgtatga ttctatgag gtggaatacc tgccattga gggcctgctc 1440
 agctctggca aacattctt tgttgagctc agtactgaca gcagcggggc agctgcaggc 1500

atggccctgc gctatgaggc cttccagcag ggccattgct atgagccctt tgtcaaatac 1560
 ggtaacttca gcagcagcac acccacctac cctgtgggta ccaactgtga gttcagctgc 1620
 gaccctggct acaccttga gcagggtcc atcatcatcg agtgtgttga cccccagac 1680
 cccagtgga atgagacaga gccagcctgc cgagccgtgt gcagcgggga gatcacagac 1740
 tcggctggcg tggtagctc tcccaactgg ccagagccct acggtcgtgg gcaggattgt 1800
 atctgggggtg tgcatgtgga agaggacaag cgcctcatgc tggacatccg agtgctgcgc 1860
 ataggccctg gtgatgtgct taccttctat gatgggatg acctgacgc cgggttctg 1920

ggccagtact cagggccccg tagccacttc aagctcttta cctccatggc tgatgcacc 1980
 attcagttcc agtcggaccc cgggacctca gtgctgggct accagcaggg cttcgtcatc 2040
 cacttctttg agtgccccg caatgacaca tgtccggagc tgctgagat cccaatggc 2100
 tggaaagacc catcgacgc tgagctagt cagggcaccg tggtcactta ccagtctac 2160
 cctggctacc aggtagtggg atccagtgtc ctcatgtgcc agtgggacct aacttggagt 2220
 gaggacctgc cctcatgcca gaggtgact tctgccacg atcctggaga tgtggagcac 2280

agccgacgcc tcatatccag cccaagtgtt cccgtggggg ccaccgtgca atatatctgt 2340

gaccagggtt ttgtgctgat gggcagctcc atcctcacct gccatgatcg ccaggctggc 2400

agccccaagt ggagtgaccg ggcccctaaa tgtctcctgg aacagctcaa gccatgcat 2460

ggtctcagtg cccctgagaa tgggtcccga agtcctgaga agcagctaca cccagcaggg 2520

gccaccatcc acttctcgtg tgccccctggc tatgtgctga agggccaggc cagcatcaag 2580

tgtgtgcctg ggcaccctc gcattggagt gacccccac ccatctgtag ggctgcctct 2640

ctggatgggt tctacaacag tcgcagcctg gatgttgcca aggcacctgc tgcctccagc 2700

accctggatg ctgcccacat tgcagctgcc atcttcttgc cactggtggc gatggtgttg 2760

ttggtaggag gtgtatactt ctacttctcc aggtccagg gaaaaagctc cctgcagctg 2820

ccccgcccc gccccgccc ctacaaccgc attacatag agtcagcgtt tgacaatcca 2880

acttacgaga ctggatctct ttcttttgca ggagacgaga gaata 2925

<210> 6

<211> 975

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

1 5 10 15

Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro

20 25 30

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

35 40 45

Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Lys

50 55 60

Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro

65 70 75 80

Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn Gln Asp Ser

85 90 95

Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala Val Pro Thr

100 105 110

Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser Glu Ser Pro

115	120	125	
Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val			
130	135	140	
Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro Pro Ser Arg			
145	150	155	160
Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp			
165	170	175	
Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr			
180	185	190	
Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr			
195	200	205	
Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro			
210	215	220	
Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr			
225	230	235	240
Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe Phe Tyr Ile			
245	250	255	
Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln Asn Ile Ser			
260	265	270	
Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp			
275	280	285	
Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile			
290	295	300	
Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Pro			
305	310	315	320
Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu			
325	330	335	
Ser Cys His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr			
340	345	350	
Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr			
355	360	365	

Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro
370 375 380

Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val
385 390 395 400

Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly
405 410 415

Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu
420 425 430

Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp
435 440 445

Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu Ala Pro Pro
450 455 460

Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu
465 470 475 480

Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp Ser Ser Gly
485 490 495

Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His
500 505 510

Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Thr Pro
515 520 525

Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr
530 535 540

Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Pro His Asp
545 550 555 560

Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly
565 570 575

Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu
580 585 590

Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu
595 600 605

Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Pro Gly

610	615	620	
Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu			
625	630	635	640
Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met			
	645	650	655
Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Val Leu			
	660	665	670
Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn			
	675	680	685
Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Ser Pro			
	690	695	700
Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr			
705	710	715	720
Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp			
	725	730	735
Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys			
	740	745	750
His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro			
	755	760	765
Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe			
	770	775	780
Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly			
785	790	795	800
Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu			
	805	810	815
Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro			
	820	825	830
Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala			
	835	840	845
Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly			
	850	855	860

His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser
 865 870 875 880
 Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro
 885 890 895
 Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala Ala Ile Phe
 900 905 910
 Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Phe Tyr
 915 920 925

Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro Arg Pro Arg
 930 935 940
 Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro
 945 950 955 960
 Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
 965 970 975

<210> 7

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 7

Met Arg Pro Val Ala Leu Leu Leu Leu Pro Ser Leu Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Ala His Gly Leu Ser Leu Glu Ala Pro Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala
 20 25 30
 Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro
 35 40 45
 Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu
 50 55 60

Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly
 65 70 75 80

Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro
 85 90 95
 Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn
 100 105 110
 Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala
 115 120 125

 Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser
 130 135 140
 Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro
 165 170 175
 Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly
 180 185 190

 Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile
 195 200 205
 Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr
 210 215 220
 Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr
 225 230 235 240
 Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp
 245 250 255

 Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe
 260 265 270
 Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln
 275 280 285
 Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly
 290 295 300
 Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly
 305 310 315 320

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

325										330					335									
Leu	Pro	Pro	Pro	Ala	Gly	Pro	Gly	Thr	Phe	His	Phe	His	Tyr	Gln	Ala									
340										345					350									
Tyr	Leu	Leu	Ser	Cys	His	Phe	Pro	Arg	Arg	Pro	Ala	Tyr	Gly	Asp	Val									
355										360					365									
Thr	Val	Thr	Ser	Leu	His	Pro	Gly	Gly	Ser	Ala	Arg	Phe	His	Cys	Ala									
370										375					380									
Thr	Gly	Tyr	Gln	Leu	Lys	Gly	Ala	Arg	His	Leu	Thr	Cys	Leu	Asn	Ala									
385										390					395					400				
Thr	Gln	Pro	Phe	Trp	Asp	Ser	Lys	Glu	Pro	Val	Cys	Ile	Gly	Glu	Cys									
405										410					415									
Pro	Gly	Val	Ile	Arg	Asn	Ala	Thr	Thr	Gly	Arg	Ile	Val	Ser	Pro	Gly									
420										425					430									
Phe	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser	Asn	Asn	Leu	Thr	Cys	His	Trp	Leu	Leu	Glu									
435										440					445									
Ala	Pro	Glu	Gly	Gln	Arg	Leu	His	Leu	His	Phe	Glu	Lys	Val	Ser	Leu									
450										455					460									
Ala	Glu	Asp	Asp	Asp	Arg	Leu	Ile	Ile	Arg	Asn	Gly	Asp	Asn	Val	Glu									
465										470					475					480				
Ala	Pro	Pro	Val	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Glu	Val	Glu	Tyr	Leu	Pro	Ile	Glu									
485										490					495									
Gly	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly	Lys	His	Phe	Phe	Val	Glu	Leu	Ser	Thr	Asp									
500										505					510									
Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Met	Ala	Leu	Arg	Tyr	Glu	Ala	Phe	Gln									
515										520					525									
Gln	Gly	His	Cys	Tyr	Glu	Pro	Phe	Val	Lys	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ser	Ser									
530										535					540									
Ser	Thr	Pro	Thr	Tyr	Pro	Val	Gly	Thr	Thr	Val	Glu	Phe	Ser	Cys	Asp									
545										550					555					560				
Pro	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Gln	Gly	Ser	Ile	Ile	Ile	Glu	Cys	Val	Asp									
565										570					575									

Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val
580 585 590

Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn
595 600 605

Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His
610 615 620

Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile
625 630 635 640

Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala
645 650 655

Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe
660 665 670

Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr
675 680 685

Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val
690 695 700

Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp
705 710 715 720

Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr
725 730 735

Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys
740 745 750

Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val
755 760 765

Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile
770 775 780

Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp
785 790 795 800

Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg
805 810 815

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

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

<210> 8

<211> 3483

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

atggagacag acacactcct gctatgggia ctgctgctct gggttcccgg gtccactggt 60

gacggcgcgc ctggatccct gagcctggag gcccacaaccg tggggaaagg acaagcccca 120

ggcatcgagg agacagatgg cgagctgaca gcagcccca cactgagca gccagaacga 180

ggcgtccact ttgtcacaac agccccacc ttgaagctgc tcaaccacca cccgtgctt 240

gaggaattcc tacaagagg gctggaaaag ggagatgagg agttgaggcc agcactgccc 300

ttccagcctg accacactgc acccttcacc ccaagtcccc ttecccgct ggccaaccag 360

gacagccgcc ctgtctttac cagccccact ccagccatgg ctgcggtacc cactcagccc 420

cagtccaagg agggaccctg gagtccggag tcagagtccc ctatgcttcg aatcacagct 480

cccciacctc cagggccag catggcagtg cccaccctag gccaggggga gatagccagc 540

actacacccc ccagcagagc ctggacacca acccaagagg gtccctggaga catgggaagg 600

ccgtgggttg cagaggttgt gtcccagggc gcggggatcg ggatccagg gaccatcacc 660

tcctccacag cticaggaga tgatgaggag accaccacta ccaccacat catcaccacc 720

accatcacca cagtcagac accaggccct ttagctgga atttctcagg ccagagggc 780

tctctggact cccctacaga ctcagctcc cccactgatg ttggcctgga ctgcttcttc 840

tacatctctg tctaccctgg ctatggcgtg gaaatcaagg tccagaatat cagcctccgg 900

gaaggggaga cagtactgt ggaaggcctg ggggggcccg acccactgcc cctggccaac 960

cagtctttcc tgctgcgggg ccaagtcac cgagcccca cccaccaagc ggccctgagg 1020

ttccagagcc tcccgcacc ggctggccct ggcaccttc atttcatta ccaagcctat 1080

ctctgagct gccactttcc ccgtcgcca gcttatggag atgtactgt caccagcctc 1140

caccagggg gtagtgccc ctccattgt gccactggct accagctgaa gggcgccagg 1200

catctacct gtctcaatgc caccagccc ttctgggatt caaaggagcc cgtctgcatc 1260

gtgcttgcg gcggagtgat ccgcaatgcc accaccggcc gcatcgtctc tccagcttc 1320

ccgggcaact acagcaacaa cctcacctgt cactggctgc ttgaggctcc tgagggccag 1380

cggtacacc tgcactttga gaaggtttcc ctggcagagg atgatgacag gctcatcatt 1440

cgcaatgggg acaacgtgga ggccccacca gtgtatgatt cctatgaggt ggaatacctg 1500

cccattgagg gcctgctcag ctctggcaaa cacttctttg ttgagctcag tactgacagc 1560

agcggggcag ctgcaggcat ggccctgcgc tatgaggcct tccagcagg ccattgctat 1620

gagccctttg tcaatacgg taacttcagc agcagcacac ccactaccc tgtgggtacc 1680

actgtggagt tcagctgcga ccctggctac accctggagc agggctccat catcatcgag 1740

tggtgtgacc cccacgaccc ccagtgggaat gagacagagc cagcctgccg agccgtgtgc	1800
agcggggaga tcacagactc ggctggcgtg gtactctctc ccaactggcc agagccctac	1860
ggctcgtgggc aggattgtat ctgggggtgtg catgtggaag aggacaagcg catcatgctg	1920
gacatccgag tgctgcgcat aggcacctgtg gatgtgctta ctttctatga tggggatgac	1980
ctgacggccc gggttctggg ccagtactca gggccccgta gccacttcaa gctctttacc	2040
tccatggctg atgtcaccat tcagttccag tcggaccccg ggacctcagt gctgggctac	2100
cagcagggtc tcgtcatcca cttctttgag gtgccccgca atgacacatg tccggagctg	2160
cctgagatcc ccaatggctg gaagagccca tcgcagcctg agctagtgcg cggcaccgtg	2220
gtcacttacc agtgctaccc tggctaccag gtagtgggat ccagtgtcct catgtgccag	2280
tgggacctaa ctiggagtga ggacctgccc tcatgccaga gggtgacttc ctgccacgat	2340
cctggagatg tggagcacag ccgacgcctc atatccagcc ccaagtttcc cgtggggggc	2400
accgtgcaat atatctgtga ccagggtttt gtgctgatgg gcagctccat cctcacctgc	2460
catgatgcc aggctggcag cccaagtgg agtgaccggg cccctaaatg tctcctggaa	2520
cagctcaagc catgccatgg tctcagtgcc cctgagaatg gtgcccgaag tcttgagaag	2580
cagctacacc cagcaggggc caccatccac ttctcgtgtg cccctggcta tgtgctgaag	2640
ggccaggcca gcatcaagtg tgtgcctggg caccctcgc attggagtga cccccacc	2700
atctgtaggg ctgcctctct ggatgggttc tacaacagtc gcagcctgga tgttgccaag	2760
gcacctgctg cctccagcac cctggatgct gccacactgg ccggccacag atctgtcgag	2820
tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	2880
cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg	2940
agccacgaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	3000
gccaagacaa agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc	3060
accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	3120
ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc tcaaaaacca aagggcagcc ccgagaacca	3180
caggtgtaca cctgcccc atccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	3240
tgcttggtca aaggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	3300
ccggagaaca actacaagac cagcctccc atgctggact ccgacggctc cttcttctc	3360
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcagtctcc	3420
gtgatgcatg aggtcttgc caaccactac acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt	3480
tga	3483

<210> 9

<211> 1160

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Gly Ala Pro Gly Ser Leu Ser Leu Glu Ala Pro

20 25 30

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

35 40 45

Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe

50 55 60

Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu

65 70 75 80

Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg

85 90 95

Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln

180 185 190

Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser

195 200 205
 Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala

 210 215 220
 Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr
 225 230 235 240
 Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser
 245 250 255
 Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr
 260 265 270
 Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr

 275 280 285
 Gly Val Glu Ile Lys Val Gln Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr
 290 295 300
 Val Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn
 305 310 315 320
 Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln
 325 330 335
 Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr

 340 345 350
 Phe His Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro Arg
 355 360 365
 Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly
 370 375 380
 Ser Ala Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg
 385 390 395 400
 His Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu

 405 410 415
 Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr
 420 425 430
 Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu
 435 440 445

Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu
 450 455 460
 His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile

 465 470 475 480
 Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu
 485 490 495
 Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe
 500 505 510
 Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala
 515 520 525
 Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val

 530 535 540
 Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr
 545 550 555 560
 Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser
 565 570 575
 Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr
 580 585 590
 Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala

 595 600 605
 Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln
 610 615 620
 Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu
 625 630 635 640
 Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr
 645 650 655
 Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro

 660 665 670
 Arg Ser His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln
 675 680 685
 Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe

690 695 700
 Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu
 705 710 715 720
 Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val

 725 730 735
 His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val
 740 745 750
 Gly Ser Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp
 755 760 765
 Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val
 770 775 780
 Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala

 785 790 795 800
 Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser
 805 810 815
 Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp
 820 825 830
 Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu
 835 840 845
 Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro

 850 855 860
 Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys
 865 870 875 880
 Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser
 885 890 895
 Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn
 900 905 910
 Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu

 915 920 925
 Asp Ala Ala His Leu Ala Gly His Arg Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys
 930 935 940

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
945 950 955 960
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
965 970 975
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
980 985 990
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
995 1000 1005
Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
1010 1015 1020
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
1025 1030 1035
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
1040 1045 1050
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
1055 1060 1065
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
1070 1075 1080
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
1085 1090 1095
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
1100 1105 1110
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
1115 1120 1125
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
1130 1135 1140
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
1145 1150 1155
Pro Gly
1160
<210> 10
<211> 2919

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 10

ctctcctcag aggcctccgat cacgggggaa ggcatgccca cgggcatcag ggagacggat	60
ggggagctga ccgcagcccc tacacctgag cagtcagacc gaggcgtcca ctctcgtcacc	120
acagccccta cctcaagct gctcaaccac caccacttc tggaagaatt tcttcaagag	180
gggctagaaa gagaggaagc gccgcagcct gcactgcctt tccagccgga ctacactaca	240
cactttactc caagccccct ccccgctc accaaccagg acaaccgccc cgtctttacc	300
agtcgactc cagccgtggc tgcagcacc acccagcccc actccaggga gaaaccttgg	360
aacctagaat ccaaaccccc tgagctttct atcacatcgt ccttctctcc agggccgagt	420
atggcagtgc ccacactgct cccagaggac agaccagta ctacacccc tagccaagca	480
tggactccaa ctcaggaggg tcttgagac atggacagac cttgggttcc agaggtcagt	540
tctaagacca cagggttgg tgctgaggga accattgccca cctccacagc ttcaggggat	600
gacgaagaga ccactaccac catcattacc actactgtca ccacagtcca gccaccaggc	660
ccctgtagct ggaatttctc agggccagag ggctctctgg attccccac ggccccagc	720
tcacctctg atgttggcct ggactgtttc tactatatct ctgtctaccc tggatatgga	780
gtagagatca aggtggagaa catcagcctt caggaagggg agaccatcac cgtggagggc	840
ctggggggcc ccgatccact gcccttggct aaccagtctg tctgctgag gggccaggtc	900
atccgcagcc ccaccacca agcagccctg aggttccaga gcctcccgt acccgtggg	960
cctggcactt tcatttccg ctaccaagcc tatctctga gctgccactt tccccagct	1020
ccagcgtatg gagatgtgac tgtcaccagt ctccaccag gaggcagcgc ccacttccat	1080
tgtgccactg gctaccagct caagggtgcc aggttctca cctgtctcaa tgccaccag	1140
cccttttggg attcccaaga gcctgtttgc attgctgctt gtggtggagt gattcggaat	1200
gccaccactg gccgcattgt ctctcttggc ttcccgggga actacagcaa caacctcacc	1260
tgccactggt tgctagaggc tccagagagc cagcggctgc acctgcactt tgaaaaggtc	1320
tccttggcag aagacgacga caggctcatc atccgcaatg gaaataacgt ggaggccccg	1380
ccggtgtacg actcctatga ggtggaatac ctgccattg agggcctgct cagctctggc	1440
agacacttct tcgtggagtt cagtactgac agcagtgggg cagctgcagg catggccctg	1500
cgctatgagg cttccagca aggacattgc tatgagccct ttgtcaaata cggcaacttc	1560
agcagcagtg caccgtccta ccctgtgggt acaactgtgg agttcagctg tgacctggc	1620

tacaccctgg agcagggtct catcatcatc gaatgcgtcg acctccacga cccccagtgg 1680

aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcgggg agatcacaga ctctgcaggc 1740

gtggtgctct ctccaaactg gccggagcct tatggccgag ggcaggactg catctggggt 1800

gtgcatgtgg aggaggacaa gcgcatcatg ctggacatcc gagtgtgctg cataggctct 1860

ggggatgtac tgaccttcta cgatggggat gacctcacag cccgggtcct gggccaatac 1920

tcagggtccc gtggccactt caagctcttt acctccatgg ccgatgtcac catccagttc 1980

cagtcagacc ctgggacctc ggcgctgggt taccagcaag gatttgtcat ccacttcttt 2040

gaggttcccc gcaacgacac atgtccagag ctacccgaga tcccaacgg ctggaagaac 2100

ccatcacagc ctgagctggg gcacggcacg gtggtcacct atcagtgtca ccctggttac 2160

caggtggtgg gatccagtat tctcatgtgc cagtgggacc taagctggag tgaggacctg 2220

ccctcatgcc agagagtgc atcttgccat gaccagggg atgtggagca cagccgacgc 2280

ctcatatcca gcccgaagt tcccgtagga gcaactgtgc aatatgtctg tgaccagggt 2340

tttgtgtga cggggagtgc cattctcacc tgccatgatc ggcaagcagg cagtccaag 2400

tggagtgaca gggcccccaa gtgtctcttg gaacaattca agccgtgcca tggcctcagc 2460

gccccggaga atggtgcccg cagccctgag aagcggcttc acccagcagg ggccaccatc 2520

catttctect gtccccctgg ttatgtgtg aaggccagg ccagcatcaa atgcgtgcct 2580

ggacaccctt cgattggag tgaccacca cccatctgta gggctgcctc tctggatggg 2640

ttctacaacg gccgtagcct ggatgttgc aaggcacctg ccgcctccag tgccctggac 2700

gtgtctcacc tggtgtgtgc catcttcta ccattggtgg ccatggtgtt gctggtggga 2760

ggagtgtacc tctatttttc cagattccag gggaaaagtc cctgcaact tccccgaact 2820

catctcgcc cctataaccg catcacgta gattcagcat ttgacaatcc aacttatgag 2880

actggatctc tttcctttgc aggagacgag agaatatga 2919

<210> 11

<211> 972

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

275 280 285
 Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro
 290 295 300
 Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Leu Pro Ala Gly

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

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

 435 440 445
 Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asn Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr Asp
 450 455 460
 Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser Gly
 465 470 475 480
 Arg His Phe Phe Val Glu Phe Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala Ala
 485 490 495
 Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr Glu

 500 505 510
 Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Ala Pro Ser Tyr Pro
 515 520 525

Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu Glu
530 535 540

Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Leu His Asp Pro Gln Trp
545 550 555 560

Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile Thr
565 570 575

Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr Gly
580 585 590

Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys Arg
595 600 605

Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Ser Gly Asp Val Leu
610 615 620

Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln Tyr
625 630 635 640

Ser Gly Pro Arg Gly His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp Val
645 650 655

Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Ala Leu Gly Tyr Gln
660 665 670

Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr Cys
675 680 685

Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Asn Pro Ser Gln Pro
690 695 700

Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr
705 710 715 720

Gln Val Val Gly Ser Ser Ile Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Ser Trp
725 730 735

Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp Pro
740 745 750

Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro Lys Phe Pro
755 760 765

Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Val Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu Thr

770 775 780
 Gly Ser Ala Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro Lys
 785 790 795 800
 Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Phe Lys Pro Cys
 805 810 815
 His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys Arg

 820 825 830
 Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr
 835 840 845
 Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser
 850 855 860
 His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp Gly
 865 870 875 880
 Phe Tyr Asn Gly Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser

 885 890 895
 Ser Ala Leu Asp Ala Ala His Leu Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro Leu
 900 905 910
 Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Leu Tyr Phe Ser Arg
 915 920 925
 Phe Gln Gly Lys Ser Pro Leu Gln Leu Pro Arg Thr His Pro Arg Pro
 930 935 940
 Tyr Asn Arg Ile Thr Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr Glu

 945 950 955 960
 Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
 965 970

<210> 12

<211> 2919

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 12

ctctcctcag aggcctccaat cacgggggaa ggtcaagcca cgggcatcag ggagatggat 60
 ggggagctga ccgcagcccc tacacctgag cagtcagacc gaggcgtcca cttcgtcacc 120

acagccccta cctcaagct actcaaccac caccacttc tggaggaatt tcttcaagag	180
gggctagaag ggagagagga agctccgagg cggcactgc cttccagcc agactcacct	240
acacccttta ctccaagccc cttcccccgc ctccaacc aggacaaccg cctgtcttt	300
accagtccga cgccagctgt agctgcggca ccacgcagc cccactccag aaagaaacc	360
tggaaaccag agtcagagcc ccggagctt tacatcacat cttccctccc tccagggccg	420
agtatggcag tgcccacact gcaaccagag gacagacca gactacacc cccagccaa	480
gcatggactc caaccagga gggctctgga gacatgggca gacctgggt tccagagatc	540
atgtctaaga ccacagggt tggatcgag gggaccattg ccacctcac agcttcagg	600
gatgacgaag agaccaccac caccaccatc attaccaccg tcaccacaat tcagccacca	660
ggccctgta gctggaattt ctgagcccg gagggtctc tggattccc tgcggtccc	720
agcgtccct ctgatgttg cctggactgt ctctactaca tctctgteta cctggatat	780
ggagtgcaga tcaaggtaa gaacatcagc cttcaggaag gagagaccat aaccgtggag	840
ggcctggggg ggcctgacct actgcccttg gctaaccagt ctttctgct gaggggccag	900
gtcatccga gcccaccca ccaggcagc gtgaggttc aaagccttc acttcccgt	960
ggacctgga ctttccattt ccaactcaa gcctatctc tgagctgcca ctttctcgg	1020
cgtccagctt atggagatgt gactgtcacc agcctccacc caggaggcag cggccgttc	1080
cactgtgcca ctggctacca gctaaagggt gccaggttc tcacctgtct caatgccacc	1140
cagccctttt gggattccca agagcctgtc tgcattgtc cttgtggagg agtgattcg	1200
aatgccacca ctggccgcat tgtctctct ggttttccc ggaactacag caacaacctc	1260
acctgccact ggctgctaga agccccgag agccagcggc tgcacctgca ctttgaag	1320
gtctccctgg cagaagatga cgacaggctc atcatccgta acggaataa cgtggaggcc	1380
ccgccagtgt atgactccta tgaggtggag tacctgcca ttgaggcct gctcagttct	1440
ggcagacact tcttcgtgga gttcagtact gacagcagc gggcagccgc aggcattgca	1500
ctgcgtatg aggccttcca gcaaggacat tgctatgagc ctttgtcaa atacggtaac	1560
ttcagcagca gcgcaccgtc ctacctgtg ggtacgactg tggagttcag ctgtgacct	1620
ggctacacc tggagcaggg ttccatcatc atcgaatgcg tcgacctccg tgaccccag	1680
tggaatgaga cagaaccagc ctgccgagcc gtgtgcagc gggagatcac agactctgca	1740
ggcgtgggtc tctctccaaa ctggccggag ctttatggc gagggcagga ctgcatctgg	1800
ggtgtgcatg tggaggagga caagcgcac atgctggaca tccgagtgt gcgcataggc	1860

tctggggatg tactgacctt ctacgatggg gatgacctga cagccccggt cctgggccaa 1920

tactcagggc cccgtggcca cttcaagctc tttaacctca tggctgatgt caccattcag 1980

ttccagtcag accctgggac gtcggcgctg ggttaccagc aaggatttgt catccacttc 2040

tttgagggtc cccgcaatga cacatgtcca gagcttccc agatccccaa cggctggaag 2100

aaccatcac agcctgagct ggtgcatggc acggtggtca cctatcagt ctaccccgt 2160

taccaggtgg tgggatccag tattctcatg tgccagtggg acctgagctg gagtgaggac 2220

ctgcctcat gccagagagt gacatcctgc catgaccag gggatgtgga gcacagccga 2280

cgctcatat ccagcctcaa gtttctgtg ggagcaactg tgcagtatat ctgtgaccag 2340

ggttttgtgc tcacgggtag cgccatcctt acttgccatg atcgtcaagc gggcagtcctc 2400

aagtggagt acagggcccc caagtgtctc ttggaacagt tcaaaccatg tcatggcctc 2460

agtgcacctg agaatgggtc ccgcagccct gagaagaggc tccaccagc aggggccacc 2520

attcacttct cctgtgcccc tggttatgtg ctgaagggcc aggccagcat caaatgcgtg 2580

cctggacacc cctcacattg gagtgatect ccacccatct gtagggctgc ttctctggat 2640

gggttctaca acggcctgag cctggatgtt gccaaggcac ctgccacctc cagtgcctg 2700

gatgtgccc acatggcagc tgccatcttt ctaccattgg tggccatggt gttgctggtg 2760

ggaggagtgt acctctattt ctccagactc cagggaaaaa gtcctctgca gcttcccga 2820

actatcctc gccctataa ccgtatcacg gtagagtcag catttgaaa tccaacttat 2880

gagaccggat ctctttcctt tgcaggagac gagagaata 2919

<210> 13

<211> 973

<212> PRT

<213> Rattus sp.

<400> 13

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

1 5 10 15

Arg Glu Met Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Ser

20 25 30

Asp Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu

35 40 45

Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Gly

50 55 60

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

305 310 315 320
 Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys
 325 330 335
 His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu
 340 345 350

 His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu
 355 360 365
 Lys Gly Ala Arg Phe Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp
 370 375 380
 Asp Ser Gln Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg
 385 390 395 400
 Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr
 405 410 415

 Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Ser Gln
 420 425 430
 Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp
 435 440 445
 Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asn Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr
 450 455 460
 Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser
 465 470 475 480

 Gly Arg His Phe Phe Val Glu Phe Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala
 485 490 495
 Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr
 500 505 510
 Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Ala Pro Ser Tyr
 515 520 525
 Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu
 530 535 540

 Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Leu Arg Asp Pro Gln
 545 550 555 560

Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile
 565 570 575
 Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr
 580 585 590
 Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys
 595 600 605

 Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Ser Gly Asp Val
 610 615 620
 Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln
 625 630 635 640
 Tyr Ser Gly Pro Arg Gly His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp
 645 650 655
 Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Ala Leu Gly Tyr
 660 665 670

 Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr
 675 680 685
 Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Asn Pro Ser Gln
 690 695 700
 Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly
 705 710 715 720
 Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Ile Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Ser
 725 730 735

 Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp
 740 745 750
 Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Leu Lys Phe
 755 760 765
 Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu
 770 775 780
 Thr Gly Ser Ala Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro
 785 790 795 800

 Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Phe Lys Pro

805 810 815
 Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys
 820 825 830
 Arg Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly
 835 840 845
 Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro
 850 855 860

Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp
 865 870 875 880
 Gly Phe Tyr Asn Gly Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Thr
 885 890 895
 Ser Ser Ala Leu Asp Ala Ala His Met Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro
 900 905 910
 Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Leu Tyr Phe Ser
 915 920 925

Arg Leu Gln Gly Lys Ser Pro Leu Gln Leu Pro Gly Thr His Pro Arg
 930 935 940
 Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr
 945 950 955 960
 Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
 965 970

<210> 14

<211> 2997

<212> DNA

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 14

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60

gacggcgcgc cactcagcag cgaagctccc acaatgggca agggacaggc ccccggaatt 120

gaagaaaccg atggcgaaact caccgtgcc cctaccctg agcaaccga aaggggagtg 180

cattttgtga ccaccgtcc caccctgaag ctgctcaatc accaccctt cctggaggag 240

tttctgcagg aaggcctgga aaaaggcgac gaggaactca gacctgcctt gcccttccaa 300

cccgaccctc ctaccctt tacacctagc cctctcccta gactggccaa ccaagactcc 360

agacctgtgt tcaccagccc tacacctgct acagctgccg tccctacca acctcaatcc 420
 aaggaggggac ctgggagcct cgagagcgag cctcccgtgc tgagaatcac agctcctctc 480

 cctcctggcc ctccatggc tgtecccaaca ctgggacctg gcgaaaggcc cagcacaaca 540
 cccccctcca gagcctggac ccctacacaa gaaggccctg gcgacatggg aaggccttgg 600
 gtccctgaag tcgtgagcca aggcgcccgc atcggaatcc agggaacat cgccagctcc 660
 acagccagcg gagacgatga ggaaacaacc accacaacca ccatcatcac caccacaatc 720
 acaacagtcc agacccccgg cccttgcagc tggaattttt ccggccctga gggatccctg 780
 gattccccca cagatctgtc ctcccctcct gacgtgggccc tcgactgttt cttctatata 840
 tccgtgtatc ctggctacgg cgtcgaaatc aaagtccaga acatctccct gagggaggggc 900

 gaaacagtca ccgtggaagg actgggcccga cccgtcctc tgcctctcgc caaccaatcc 960
 ttctcctca ggggccaaagt gattagatcc cccacacatc aagctgctct caggttccaa 1020
 agcctccctc cccccgtgg acccggaacc ttctacttcc actaccaagc ctatctcctc 1080
 agctgccatt tccccacag gcccgcttat ggagatgtca cagtcacctc cctgcatcct 1140
 ggcggtccg ctagattcca ctgcgtacc ggataccaac tcaaggcgcc caggcatctg 1200
 acatgtctca atgtaccca gcccttctgg gacagcaagg agcccgtctg cattgccgct 1260
 tgcggaggcg tcatcagaaa tgccaccacc ggcagaatcg tgagccccgg ctccctggc 1320

 aactactcca acaacctgac atgccactgg ctgctggaag ctctgaggg ccagagactg 1380
 catctgcact tcgagaaggt cagcctggcc gaagatgacg acagactcat catcaggaac 1440
 ggcgacaacg tggaggtccc cccgtctat gattcctacg aggtcgagta cctcccacatc 1500
 gagggactgc tgcctccgg caagcatitt ttctgtggagc tgtccacaga ttccagcgga 1560
 gctgccgccg gaatggctct caggtacgag gctttccaac agggccactg ttacagcccc 1620
 ttgtgaagt acggcaactt ctccagctcc gctcctacct acccgtcgg cacaaccgtc 1680
 gaatttagct gcgaccctgg atacacactc gagcaaggct ccatcatcat cgagtgtgtc 1740

 gacccccacg accccaatg gaacgagaca gagcccgcct gtagggccgt gtgtagcgga 1800
 gagattaccg actccgccgg agtgggtgtc tcccctaatt ggctgaacc ctacggcaga 1860
 ggacaagatt gtatttgggg cgtccatgtc gaggaggaca agaggattat gctcgacgtg 1920
 aggggtgtga ggattggacc tggcgactg ctacattct atgacggcga cgatctcacc 1980
 gccagagtcc tgggacaata ctccggccct cacagccact tcaagctgtt caccagcatg 2040
 gctgacgtga ccatccagtt ccagtccgat cctggaacat ccgtgctggg ataccagcag 2100

ggcttcgtca tccacttctt cgaggtcccc aggaacgaca cctgccccga actgccccgag 2160

attccaacg gctggaaatc cccctcccaa cctgatctcg tgcacggcac cgtcgtcacc 2220

taccaatgct accctggata ccaagtctgc ggcagcagcg tgctgatgtg ccaatgggac 2280

ctcacctgga gcgaggatct gccctcctgc cagagagtca cctcctgcca cgatcccggc 2340

gatgtggaac actccaggag gctgattagc tcccccaagt tccctgtcgg agccaccgtg 2400

caatacatct gcgaccaggg ctttgtgtg accggaacca gcatcctcac atgccacgac 2460

aggcaagctg gatcccccaa gtggtcgat agggcccca aatgcctcct ggaacagctg 2520

aagccttgtc atggcctcag cgctcctgaa aacggcgcta ggagccccga aaagaggctc 2580

caccctgccg gagccacat ccacttttcc tgtgccccg gatacgtgct gaagggccag 2640

gcctccatta agtgcgtgcc cggacatcct tccactggg cggaccccc tccatctgt 2700

aaagccgct cctggacgg attctataac agcagaagcc tggacgtcgc taaggccct 2760

gctgttctt ccacctgga tgcgtctcac atcgtgctg ccatcttct gccctcgtc 2820

gccatggtgc tgcgtgtggg aggcgtctac ttctacttct ccaggtgca gggaaagagc 2880

tccctgcaac tgcctaggac aagaccagg cctacaata ggatcacagt cgagagcgcc 2940

ttcgacaacc ccacatacga gacaggatcc ctgagctttg ccggagacga gagaatt 2997

<210> 15

<211> 999

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 15

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Gly Ala Pro Leu Ser Ser Glu Ala Pro Thr Met

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr

50 55 60

Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95
 Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro Thr Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu
 100 105 110
 Pro Arg Leu Ala Asn Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr

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

 180 185 190
 Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp Val Pro Glu Val Val Ser Gln Gly
 195 200 205
 Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr Ile Ala Ser Ser Thr Ala Ser Gly
 210 215 220
 Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro

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

 305 310 315 320
 Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala
 325 330 335

Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His
 340 345 350
 Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro His Arg Pro
 355 360 365
 Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala
 370 375 380
 Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val
 405 410 415
 Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg
 420 425 430
 Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys
 435 440 445
 His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe
 450 455 460
 Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn
 465 470 475 480
 Gly Asp Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu
 485 490 495
 Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val
 500 505 510
 Glu Leu Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg
 515 520 525
 Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr
 530 535 540
 Gly Asn Phe Ser Ser Ser Ala Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val
 545 550 555 560
 Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile
 565 570 575
 Ile Glu Cys Val Asp Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro

580 585 590
 Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val
 595 600 605
 Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys
 610 615 620
 Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Val

 625 630 635 640
 Arg Val Leu Arg Ile Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly
 645 650 655
 Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro His Ser
 660 665 670
 His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln
 675 680 685
 Ser Asp Pro Gly Thr Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile

 690 695 700
 His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu
 705 710 715 720
 Ile Pro Asn Gly Trp Lys Ser Pro Ser Gln Pro Asp Leu Val His Gly
 725 730 735
 Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser
 740 745 750
 Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro

 755 760 765
 Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His
 770 775 780
 Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val
 785 790 795 800
 Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu Thr Gly Thr Ser Ile Leu
 805 810 815
 Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala

 820 825 830

Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala
835 840 845
Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys Arg Leu His Pro Ala Gly
850 855 860
Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln
865 870 875 880
Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro

885 890 895
Pro Pro Ile Cys Lys Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg
900 905 910
Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala
915 920 925
Ala His Ile Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu
930 935 940
Leu Val Gly Gly Val Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser

945 950 955 960
Ser Leu Gln Leu Pro Arg Thr Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr
965 970 975
Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser
980 985 990
Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
995

<210> 16

<211> 2781

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

ctcgagaggg atgctctgcc tgaggagat gcttccctc tcggacctta tctgtgccc	60
agcggagctc ctgagagggg atcccccgga aaggagcatc ccgaagaaag agtggtcaca	120
gctcccccta gctccagcca gagcgctgag gtgctgggag aactggctct cgacggaaca	180
gcccccttcg cccatcacga tattcttgcc ctgagccctc tcctccccga ggaagctagg	240
cctaaacacg cctcccccc taaaaagaag ctgccttccc tcaagcaggt caattccgcc	300

aggaagcagc tcagacccaa ggccacctcc gctgctacag tccaaagagc tggatcccag 360
 cctgccagcc agggactcga tctgctcagc agctccacag aaaaacctgg acctcctggc 420
 gatcctgacc ctattgtggc cagcgaagaa gctagcgaag tccctctgtg gctggacagg 480

 aaggagtccg ctgtcccccac cacacctgct cctctccaga tcagcccctt cacctcccag 540
 ccttatgtcg ctatacaact gcctcagagg cctgagcctg gcgaacctgg acctgacatg 600
 gctcaggagg ctctcagga ggacaccagc cctatggccc tgatggataa gggcgagaat 660
 gaactgaccg gaagcgccag cgaggaaagc caggagacca ccaccagcac aatcatcacc 720
 accaccgtca tcaccaccga acaggccccc gctctgtgtt ccgtgtcctt ttccaacccc 780
 gagggctaca ttgacagcag cgattacccc ctgctccctc tcaacaactt cctcgagtgc 840
 acctacaatg tgaccgtgta caccggctac ggagtcgaac tccaggtgaa gtccgtgaac 900

 ctctccgatg gcgaactgct ctccattagg ggcgctcgatg gcctacact caccgtcctg 960
 gctaaccaa cctgctcgt cgaaggccag gtgattaggt ccccccacaa caccatctcc 1020
 gtctacttca ggacctttca agacgacgga ctgggaacct tccaactgca ttaccaggcc 1080
 ttcatgctgt cctgtaattt ccccaggaga cccgactccg gagacgtcac cgtcatggat 1140
 ctgcaactcg gaggcgtggc ccactttcat gtgcacctcg gctacgagct ccagggcgcc 1200
 aagatgctga catgcatcaa cgccagcaaa cctcactggt ccagccagga gcctatctgt 1260
 agcgctcctt gcggcggagc cgtgcacaat gctacaattg gcagagtgt cagcccttc 1320

 taccctgaaa acaccaacgg ctcccagttc tgcatttga caatcgagc ccccgaaggc 1380
 caaaagctgc acctgcaatt tgagaggctc ctgctccacg acaaagacag gatgaccgtg 1440
 cactccggcc agaccaataa gtccgcccctc ctgtatgaca gcccgagac agagtccgtc 1500
 ccttttgaag gccgtgtgtc cgagggaat accatcagga ttgagttcac atccgaccaa 1560
 gccagggctg ctgacacctt caacattagg tttgaggctt tcgaaaaggg aactgctac 1620
 gagccctata ttcagaatgg caatttcaca acctccgacc ccacctaca tatcggcaca 1680
 attgtggagt ttacctgca cctgggacac agcctggagc agggacctgc catcatcgaa 1740

 tgcataacg tcagggaccc ctactggaac gacacagaac ctctgtgtag ggctatgtgc 1800
 ggaggcgaac tgagcgtgt ggctggagtc gtgctctccc ctaactggcc cgaacctat 1860
 gtggagggagc aagattgcat ctggaagatc cacgtcggcg agggaaaaag gatctttctg 1920
 gacatccagt tctgaatct ctccaacagc gacatcctga ccatctacga cgagatgag 1980
 gtcagcccc acattctggg ccagtatctc ggaaactccg gccccaaaa gctctactcc 2040
 tccacccccg acctcacaat ccaattccac agcgatcctg ctggcctcat ctttggaag 2100

ggacaaggct ttatcatgaa ttacatcgag gtcagcagaa acgacagctg ctccgacctg 2160

cttgagatcc agaacggatg gaagaccacc tcccacaccg agctcgtcag gggagctagg 2220

atcacatacc agtgcgaccc cggatacgac atcgtcggct ccgataccct gacatgccag 2280

tgggatctga gctggagctc cgaccccccc ttttgtgaga agatcatgta ctgcaccgac 2340

cccggcgaag tcgatcatag caccaggtc atcagcgatc ctgtgctgct cgtcggcaca 2400

accatccaat acacctgtaa ccccggtatc gtgctcgaag gatcctccct gctcacctgt 2460

tacagcaggg aaaccggcac cccatttgg acatccaggc tgcctcactg cgtgtccgaa 2520

gagagcctgg cttgcgataa tcccggcctg cctgagaacg gataccagat tctgtacaaa 2580

aggctgtacc tccccggcga gtcctgacc ttcattgtgt acgaaggatt cgagctcatg 2640

ggcgaagtca ccatcaggtg catcctcggc cagccctccc actggaacgg acctctcccc 2700

gtctgtaagg tcaatcagga ttccttcgag cagctctgg aagtcgtga ggctgccgcc 2760

gagacaagcc tggaaggcgg c 2781

<210> 17

<211> 964

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Asp Ala Ser Pro Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Pro Ser Gly Ala

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Asp Gly Thr Ala Pro Ser Ala His His Asp Ile Pro Ala Leu

85 90 95

Ser Pro Leu Leu Pro Glu Glu Ala Arg Pro Lys His Ala Leu Pro Pro

100 105 110

Lys Lys Lys Leu Pro Ser Leu Lys Gln Val Asn Ser Ala Arg Lys Gln
 115 120 125
 Leu Arg Pro Lys Ala Thr Ser Ala Ala Thr Val Gln Arg Ala Gly Ser
 130 135 140
 Gln Pro Ala Ser Gln Gly Leu Asp Leu Leu Ser Ser Ser Thr Glu Lys

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

 210 215 220
 Met Ala Gln Glu Ala Pro Gln Glu Asp Thr Ser Pro Met Ala Leu Met
 225 230 235 240
 Asp Lys Gly Glu Asn Glu Leu Thr Gly Ser Ala Ser Glu Glu Ser Gln
 245 250 255
 Glu Thr Thr Thr Ser Thr Ile Ile Thr Thr Thr Val Ile Thr Thr Glu
 260 265 270
 Gln Ala Pro Ala Leu Cys Ser Val Ser Phe Ser Asn Pro Glu Gly Tyr

 275 280 285
 Ile Asp Ser Ser Asp Tyr Pro Leu Leu Pro Leu Asn Asn Phe Leu Glu
 290 295 300
 Cys Thr Tyr Asn Val Thr Val Tyr Thr Gly Tyr Gly Val Glu Leu Gln
 305 310 315 320
 Val Lys Ser Val Asn Leu Ser Asp Gly Glu Leu Leu Ser Ile Arg Gly
 325 330 335
 Val Asp Gly Pro Thr Leu Thr Val Leu Ala Asn Gln Thr Leu Leu Val

 340 345 350
 Glu Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Tyr Phe

355 360 365
 Arg Thr Phe Gln Asp Asp Gly Leu Gly Thr Phe Gln Leu His Tyr Gln
 370 375 380
 Ala Phe Met Leu Ser Cys Asn Phe Pro Arg Arg Pro Asp Ser Gly Asp
 385 390 395 400
 Val Thr Val Met Asp Leu His Ser Gly Gly Val Ala His Phe His Cys

 405 410 415
 His Leu Gly Tyr Glu Leu Gln Gly Ala Lys Met Leu Thr Cys Ile Asn
 420 425 430
 Ala Ser Lys Pro His Trp Ser Ser Gln Glu Pro Ile Cys Ser Ala Pro
 435 440 445
 Cys Gly Gly Ala Val His Asn Ala Thr Ile Gly Arg Val Leu Ser Pro
 450 455 460
 Ser Tyr Pro Glu Asn Thr Asn Gly Ser Gln Phe Cys Ile Trp Thr Ile

 465 470 475 480
 Glu Ala Pro Glu Gly Gln Lys Leu His Leu His Phe Glu Arg Leu Leu
 485 490 495
 Leu His Asp Lys Asp Arg Met Thr Val His Ser Gly Gln Thr Asn Lys
 500 505 510
 Ser Ala Leu Leu Tyr Asp Ser Leu Gln Thr Glu Ser Val Pro Phe Glu
 515 520 525
 Gly Leu Leu Ser Glu Gly Asn Thr Ile Arg Ile Glu Phe Thr Ser Asp

 530 535 540
 Gln Ala Arg Ala Ala Ser Thr Phe Asn Ile Arg Phe Glu Ala Phe Glu
 545 550 555 560
 Lys Gly His Cys Tyr Glu Pro Tyr Ile Gln Asn Gly Asn Phe Thr Thr
 565 570 575
 Ser Asp Pro Thr Tyr Asn Ile Gly Thr Ile Val Glu Phe Thr Cys Asp
 580 585 590
 Pro Gly His Ser Leu Glu Gln Gly Pro Ala Ile Ile Glu Cys Ile Asn

 595 600 605

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

850 855 860
Glu Glu Ser Leu Ala Cys Asp Asn Pro Gly Leu Pro Glu Asn Gly Tyr
865 870 875 880
Gln Ile Leu Tyr Lys Arg Leu Tyr Leu Pro Gly Glu Ser Leu Thr Phe
885 890 895
Met Cys Tyr Glu Gly Phe Glu Leu Met Gly Glu Val Thr Ile Arg Cys
900 905 910
Ile Leu Gly Gln Pro Ser His Trp Asn Gly Pro Leu Pro Val Cys Lys

[illegible]

<210> 18

<211> 2487

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

ctgcctctca aagaggaaga gattctcccc gagcccggaat ccgagacacc cacagtggct 60

tccgaagccc tcgctgaact gctgcacgga gccctcctga gaagggggacc tgaaatgggc 120

tatctccctg gctccgacag agatcccaca ctgcccacac ctctgtctgg acagaccctc 180

gctgtgcctt ccctgccag agccacagaa cccggaacag gccctctcac aacagctgtg 240

accctaacg ggcgcagagg agctggacct acagcccctg agctgctgac acctctctct 300

ggcacaaccg ctctctctcc tccttcccct gctagccctg gacccccctt cggacctgaa 360

ggaggcgagg aggagacaac caccaccatt attaccacca ccaccgtgac aaccacagtg 420

accagccctg tctgtgcaa caacaacatc agcgaaggcg aaggctatgt ggaatcccct 480

gacctgggct cccctgtgtc cagaacactc ggcctcctgg attgcacata ctccattcac 540

gtgtaccccg gctacggaat cgagattcag gtgcagaccc tgaatctgtc ccaggaggag 600

gaactgctgg tgctggctgg cggaggaagc cctggcctcg ctctagact cctcgctaac 660

tcctccatgc tcggcgaagg ccaggtcctc agatccccta ccaacaggct gctcctgcac 720

ttccagagcc ccagagtgcc tagaggaggc ggcttcagga ttactacca ggcctatctc 780
ctgagctgtg gattccctcc cagaccgct catggcgatg tctccgtcac cgacctccac 840
cccggaggaa cagccacctt ccactgtgat tccggatacc agctgcaagg cgaggagacc 900

ctgatttgcc tcaatggcac caggcccagc tggaacggag agacacctag ctgcatggct 960
agctgcggcg gaaccatcca taatgccacc ctggcgagga tcgtcagccc tgaacctggc 1020
ggagctgtgg gacctaacct cacatgcaga tgggtgatcg aagctgctga aggcaggaga 1080
ctccacctcc acttcgagag ggtgtccctg gacgaggaca acgacaggct catggtcaga 1140
agcggcgga gcccctctcag cctgtgatt tacgacagcg acatggacga tgtgcctgag 1200
aggggcctca tctccgatgc ccaaagcctg tacgtggaac tcctctccga gacccccgt 1260
aaccacctcc tctgagcct cagattcgag gccttcgagg aggacagatg tttcgctcct 1320

tttctggccc atggcaacgt gaccacaacc gaccccgagt acagaccgg agctctggct 1380
accttcagct gtctgcctgg ctacgccctc gaacctccg gacctcctaa tgccatcgaa 1440
tgtgtggatc ccaccgaacc ccattggaac gacaccgagc ccgcttgtaa ggctatgtgc 1500
ggcggagaac tcagcgaacc tgccggagtg gtccctctcc ctgattggcc ccagagctat 1560
tcccccgac aagactgtgt ctggggcgtg caggtccagg aggaaaagag gatcctctc 1620
caggtggaga ttctgaacgt cagagaggga gacatgctga ccctgttcga cggagacgga 1680
ccttcgcca gactcctgc tcagctgaga ggccctcagc ccagaaggag actgctcagc 1740

tccggccccg atctgacact ccagtttcag gccccctg gccccctaa tctggcctg 1800
ggacagggtc tcgtgtcca cttaaggag gtccccagga atgatacatg ccccgaactg 1860
cctctccccg agtggggatg gaggacagct tccatggcg acctgatcag gggaaccgtg 1920
ctgacatate agtgtgaacc cggctacgag ctgctgggaa gcgatatcct gacctgtcag 1980
tgggatctct cctggagcgc tgctccccct gctgtcaga aaatcatgac ctgcgtgac 2040
cctggagaga tcgctaaccg ccacaggacc gcttcgacg ctggatttcc cgtgggctcc 2100
cacgtgcaat acaggtgcct ccccggtac tccctgaag gcgtgccat gctgacatgc 2160

tacagcaggg acaccggcac acccaagtgg tccgacaggg tgcccaaatg tgctctgaag 2220
tacgagccct gtctcaatcc cggagtgcc gagaacggat accagacct gtacaagcac 2280
cactatcagg ccggcgaate cctgagattc ttctgctacg agggcttcga gctcatcggc 2340
gaggtgacaa ttacctgtgt gcccggccat ccttcccagt ggaccagcca gccccctctc 2400
tgtaaggctc cctacgaaga gctgctcagc aataggaagc tggaggtcac ccagaccacc 2460
gaccttcca gacaactgga aggcggc 2487

<210> 19

<211> 865

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Pro Thr Ala Pro Glu Leu Leu Thr Pro Pro Pro Gly Thr Thr Ala

115 120 125

Pro Pro Pro Pro Ser Pro Ala Ser Pro Gly Pro Pro Leu Gly Pro Glu

130 135 140

Gly Gly Glu Glu Glu Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Thr Val

145 150 155 160

Thr Thr Thr Val Thr Ser Pro Val Leu Cys Asn Asn Asn Ile Ser Glu

165 170 175

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

180 185 190

Thr Leu Gly Leu Leu Asp Cys Thr Tyr Ser Ile His Val Tyr Pro Gly

195 200 205

Tyr Gly Ile Glu Ile Gln Val Gln Thr Leu Asn Leu Ser Gln Glu Glu

210 215 220
 Glu Leu Leu Val Leu Ala Gly Gly Gly Ser Pro Gly Leu Ala Pro Arg
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Asn Ser Ser Met Leu Gly Glu Gly Gln Val Leu Arg Ser
 245 250 255

 Pro Thr Asn Arg Leu Leu Leu His Phe Gln Ser Pro Arg Val Pro Arg
 260 265 270
 Gly Gly Gly Phe Arg Ile His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys Gly
 275 280 285
 Phe Pro Pro Arg Pro Ala His Gly Asp Val Ser Val Thr Asp Leu His
 290 295 300
 Pro Gly Gly Thr Ala Thr Phe His Cys Asp Ser Gly Tyr Gln Leu Gln
 305 310 315 320

 Gly Glu Glu Thr Leu Ile Cys Leu Asn Gly Thr Arg Pro Ser Trp Asn
 325 330 335
 Gly Glu Thr Pro Ser Cys Met Ala Ser Cys Gly Gly Thr Ile His Asn
 340 345 350
 Ala Thr Leu Gly Arg Ile Val Ser Pro Glu Pro Gly Gly Ala Val Gly
 355 360 365
 Pro Asn Leu Thr Cys Arg Trp Val Ile Glu Ala Ala Glu Gly Arg Arg
 370 375 380

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

 Leu Ser Leu Arg Phe Glu Ala Phe Glu Glu Asp Arg Cys Phe Ala Pro
 450 455 460

Phe Leu Ala His Gly Asn Val Thr Thr Thr Asp Pro Glu Tyr Arg Pro
 465 470 475 480
 Gly Ala Leu Ala Thr Phe Ser Cys Leu Pro Gly Tyr Ala Leu Glu Pro
 485 490 495
 Pro Gly Pro Pro Asn Ala Ile Glu Cys Val Asp Pro Thr Glu Pro His
 500 505 510

 Trp Asn Asp Thr Glu Pro Ala Cys Lys Ala Met Cys Gly Gly Glu Leu
 515 520 525
 Ser Glu Pro Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asp Trp Pro Gln Ser Tyr
 530 535 540
 Ser Pro Gly Gln Asp Cys Val Trp Gly Val His Val Gln Glu Glu Lys
 545 550 555 560
 Arg Ile Leu Leu Gln Val Glu Ile Leu Asn Val Arg Glu Gly Asp Met
 565 570 575

 Leu Thr Leu Phe Asp Gly Asp Gly Pro Ser Ala Arg Val Leu Ala Gln
 580 585 590
 Leu Arg Gly Pro Gln Pro Arg Arg Arg Leu Leu Ser Ser Gly Pro Asp
 595 600 605
 Leu Thr Leu Gln Phe Gln Ala Pro Pro Gly Pro Pro Asn Pro Gly Leu
 610 615 620
 Gly Gln Gly Phe Val Leu His Phe Lys Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr
 625 630 635 640

 Cys Pro Glu Leu Pro Pro Pro Glu Trp Gly Trp Arg Thr Ala Ser His
 645 650 655
 Gly Asp Leu Ile Arg Gly Thr Val Leu Thr Tyr Gln Cys Glu Pro Gly
 660 665 670
 Tyr Glu Leu Leu Gly Ser Asp Ile Leu Thr Cys Gln Trp Asp Leu Ser
 675 680 685
 Trp Ser Ala Ala Pro Pro Ala Cys Gln Lys Ile Met Thr Cys Ala Asp
 690 695 700

 Pro Gly Glu Ile Ala Asn Gly His Arg Thr Ala Ser Asp Ala Gly Phe

705 710 715 720
Pro Val Gly Ser His Val Gln Tyr Arg Cys Leu Pro Gly Tyr Ser Leu
 725 730 735
Glu Gly Ala Ala Met Leu Thr Cys Tyr Ser Arg Asp Thr Gly Thr Pro
 740 745 750
Lys Trp Ser Asp Arg Val Pro Lys Cys Ala Leu Lys Tyr Glu Pro Cys
 755 760 765

Leu Asn Pro Gly Val Pro Glu Asn Gly Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys His
 770 775 780
His Tyr Gln Ala Gly Glu Ser Leu Arg Phe Phe Cys Tyr Glu Gly Phe
785 790 795 800
Glu Leu Ile Gly Glu Val Thr Ile Thr Cys Val Pro Gly His Pro Ser
 805 810 815
Gln Trp Thr Ser Gln Pro Pro Leu Cys Lys Val Ala Tyr Glu Glu Leu
 820 825 830

Leu Asp Asn Arg Lys Leu Glu Val Thr Gln Thr Thr Asp Pro Ser Arg
 835 840 845
Gln Leu Glu Gly Gly Leu Ala Gly His His His His His His His His
 850 855 860

His

865

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Leu Thr Cys Ser Ala Asn Ser Thr Val Ser Phe Met

20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Thr Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

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

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

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

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

65 70 75 80
Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Thr Asn Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 22

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

<210> 23

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

20 25 30

Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 24

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

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

<400> 24

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Thr Pro Gly Lys Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210

> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 28

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Arg
85 90 95

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

100 105 110

<210> 29

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Ser

20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Pro Ile Trp Trp Asn Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Arg Gln Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 30

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 31

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile His Cys Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Gly Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30
Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Ile Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65 70 75 80
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Leu

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ser Glu Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys Asn Lys Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 34

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 34

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Leu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 35

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

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

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

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gly Gly Pro Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ala

<210> 36

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

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

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

<210> 37

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ala

<210> 38

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 38

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Arg Tyr Asp Gly Phe Arg Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 40
 <211> 113
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 40
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 41
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

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

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Gln Met Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Trp Gly Thr Thr Val Val Gly Ala Asn Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 42

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 43

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Leu Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Phe Ala Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 44

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 45

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val His Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

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

1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 47

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

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

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

65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Lys Gly Arg Thr Ala Arg Ala Thr Arg Gly Phe Ala Tyr
100 105 110
Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 48

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 48

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Ala Ile Ser Cys Lys Pro Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ile Asn

85 90 95

Asp Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys

100 105

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Tyr Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu
 35 40 45
 Trp Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Arg Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ser Arg Tyr Tyr Tyr Asp Ala Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ile
 20 25 30
 Asn Arg His Thr Tyr Leu Gly Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Leu Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Met Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 51

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

Gln Ile Gln Met Met Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 52

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

<210> 53

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 53

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

20 25 30

Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

 $\langle 211 \rangle$ 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Glu Ser

20					25					30					
Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Leu	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
35					40					45					

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

Ile Gln His Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

<210> 55

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gly Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

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

1 5 10 15

Glu Gly Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 57

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Arg Ser

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 59

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ser Tyr

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

85 90 95
Ala Gly Gly Tyr Pro Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110
Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

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

1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ile Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp

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

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

<210> 61

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 61

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

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

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 62

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 63

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

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

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

<210> 65

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 66

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Met Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Tyr Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 67

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Glu Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Trp Tyr Leu Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105
<210> 69
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 69
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Gln Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Lys Lys Val Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Thr Ser Tyr Tyr Asn Lys Phe Leu Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 70

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 71

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 71

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

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Asn Asp Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Ser Asn Trp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

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

1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 73

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

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

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

<210> 74

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

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

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gly Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Thr Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 75

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 76

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

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

<210> 77

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 77

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Ala

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Asn Gly Asn His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 78

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 78

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 79

<211> 114

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile His Pro His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Gly Gly His Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 81

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Phe Pro Asp Thr Thr Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115 120

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 83

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Arg Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Phe Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 84

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Glu Ser
20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Gln His Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 85

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

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

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gly Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110
Ala

<210> 86

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

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

Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 87

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 88

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 88

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
 85 90 95
 Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 89

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 89

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

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Thr Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Arg Ala
 115
 <210> 90
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 90
 Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly

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

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

<210> 91
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 91

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

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

65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Arg Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 92

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

<210> 93

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 93

Gln	Ile	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Lys	Trp	Met
		35					40						45		
Ala	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe
	50						55				60				

[illegible]

115

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

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

<400> 94

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 95

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

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

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

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Tyr Asn Leu Lys Asn Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 96

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Leu His Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

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

<210> 97

<211

> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 98

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

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

<210> 99

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

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

35 40 45

Trp Leu Ala Gln Ile Trp Trp Asp Asp Tyr Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Arg Cys Trp Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Thr Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 100

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100

105

<210> 101

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Phe Cys

85

90

95

Ala Arg Met Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Thr Leu Thr Val Ser

115

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 103

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr

85					90					95					
Tyr	Cys	Thr	Arg	His	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
100					105					110					
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser									

115

<210> 104

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105

<210> 105

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Val Phe Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

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

1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

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

<210> 107

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

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

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

65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ser Gly Asp Tyr Asp Gly Ser Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 108

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 108

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu

85 90 95

Val Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 109

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala

<210> 110

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 110

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Ala Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 111

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr

85

90

95

Tyr Cys Thr Arg His Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 112

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 113

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 114

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

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

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

85 90 95
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110
Lys Arg

<210> 115

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ala

<210> 116

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

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

1 5 10 15

Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Phe Thr Phe Gly

85 90 95

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 117

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ala Ser Tyr Asn His Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Leu Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Arg Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ser Arg Ser Gly Asp Leu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 119

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Asn Thr Gly Gly Ile Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 120

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 120

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

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

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

<210> 121

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 121

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

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

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

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 122

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 122

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Ser Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 123

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Tyr Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Ser Asp Asn Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Asn Thr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Thr

115

<210> 124

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 124

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 125

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 125

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Arg Asp Gly Tyr Phe Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 126

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 126

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 127

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Asn Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ala

115

<210> 128

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 128

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

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

85 90 95
Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 129

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Pro Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 130

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 131

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 131

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

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

65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 132

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 132

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Thr Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 133

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 133

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

1

5

10

15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asn Thr Tyr Thr Glu Tyr

20

25

30

Thr Met Gln Trp Val Lys Leu Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Lys Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Ala Gly Leu Gly Asn Tyr Val Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 134

<211> 112

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 134

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 135

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 135

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ser Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 136

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

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

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

85 90 95
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110
Lys

<210> 137

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 137

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala

20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Ser Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 138

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 138

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys

100 105

<210> 139

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

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

85 90 95
 Ala Met Gly Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 140

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 140

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Ser Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 141

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Arg Val Asn Thr Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Ile Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ala

<210> 142

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

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

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

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

<210> 143

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 143

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

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

65 70 75 80
 Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Gly Gly Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser

<210> 144

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<

400> 144

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

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

<210> 145

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 145

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Phe Tyr Pro Gly Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Ser Gly Ser Gly Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 146

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

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

polypeptide"

<400> 146

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Thr Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Thr Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Val Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 147

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 147

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln His Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Leu Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 148

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 148

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu

85 90 95

Val Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 149

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 149

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

Ala

<210> 150

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

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

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

<210> 151

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 151

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 152

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Pro Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 153

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 153

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

20 25 30

Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Asn Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

50 55 60

Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met

65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Arg Ser Gly Lys Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 154

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 155

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 155

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Gly Val Val Ser Trp Ile Arg Lys Thr Ser Gly Lys Gly Leu

35 40 45

Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Trp Asp Asp Asp Lys Trp Tyr Asn Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Thr Phe Tyr Gly Leu Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 156

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Arg Ala Asp Asp Pro Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Phe Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys

<210> 157

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala

20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Ser Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ala
115

<210> 158

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 158

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

1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 159

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Asn Thr Gly Gly Ile Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 161

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 161

Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Asn Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Ser Ile Thr Ala Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 162

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 162

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

<210> 163

<211> 120

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Pro Ser Leu Arg Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 164

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 165

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 165

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Met Val Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120
 <210> 166
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 166
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Pro Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 <210> 167
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 167

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

1 5 10 15

Ser Val Arg Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ser Tyr Asn His Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Gly Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 168

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 168

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Phe Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asn

20 25 30

Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Phe Tyr Cys Gln Gln Ser Ile
85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 169

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 169

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Asn Phe
50 55 60

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Leu Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ala Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 170

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 170

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

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

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

<210> 171

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 171

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

1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val
Ser	Cys	Lys	Ala
Ser	Gly	Tyr	Thr
Phe	Thr	Asp	Tyr
20	25	30	

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 172

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 172

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 173

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 174

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 175

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 175

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Glu Phe

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

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 176

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 176

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

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 177

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 177

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 178

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 178

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 179

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asp Asn Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ser Arg Ser Ile Thr Thr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 180

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 181

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Phe Pro Asp Thr Thr Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 182

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400

> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

<210> 183

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 183

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

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Lys Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 184

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

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

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 185

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 185

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

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

Val Ser Ser
 115

<210> 186

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 186

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 187

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 187

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

35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Phe Trp Asp Asp Asp Lys Trp Tyr Asn Pro Ser

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

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

85 90 95
Cys Ala Thr Phe Tyr Gly Leu Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 188

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 188

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Phe Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 189

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 190

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 190

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asn

20 25 30

Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 191

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 191

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Leu Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser

<210> 192

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 192

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30
Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gln Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile

85 90 95
Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 193

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 193

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr

20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Glu Ile His Pro Asn Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 194

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 194

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

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 195

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

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

<400> 195

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Tyr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile His Pro Asn Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

Val Ser Ser

115

<210> 196

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Asn Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 197

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 198

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 198

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 199

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<400> 210

000

<210> 211

<400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213
000
<210> 214
<400> 214
000
<210> 215
<400> 215
000
<210> 216
<400> 216
000
<210> 217
<400> 217
000
<210> 218
<400> 218
000
<210> 219
<400> 219
000
<210> 220
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 220
caaattgttc tcaccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccaggga aaaggtctcc 60

ctgacctgca gtgccaactc aactgtaagt ttcattgact ggtaccagca gaagccaaga 120
tcctccccc caccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctcttaca tcagcagcat ggaggctgaa 240
gatgtgccca cttattactg ccagcagtgg agtagtaact caccatcac gttcggtgct 300
gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 221

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 221

tctgatgtgc agcttcagga ctcaggacct ggcctggtga aaccttctca gtctctgtcc	60
gtcacctgca ctgtcactgg ctactccatc acctgggggtt attactggaa ctggatccgg	120
cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggtaacatac acaacagtgg tggcactaac	180
tacaacccat ctctcaagag tcgaatctct atcactcgag acacatccaa gaaccagttc	240
ttctctcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaaccaca	300
aactgggact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	354

<210> 222

<211

> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 222

gacattgtga tgcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagttggaga gaaggcact	60
atgagctgca agtcacagtc gacgctttta tatagtagca atcaaaagag ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgttaa tctactgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccttgaccg cttcacaggc agtggatcag ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggcc gtttattact gcaagcaatc ttataatctt	300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac	337
--	-----

<210> 223

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 223

caggttcagc tgcagcagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata	60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcact gaccatacta ttacttgat gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttacccta gagatggtag tactaagtac	180
aatgaggagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatctccag cacagcctac	240

atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatcatat	300
agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a	351

<210> 224

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 224

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctactgtgtg cagttggaga gaaggttact	60
atgagctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttgccc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga ttactgggc atccactagg	180

gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttatttct gtcagcaata ttataactat	300
ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg aaa	333

<210> 225

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 225

caggtccaac tgcagcaacc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg	60
---	----

tcctgcaagg ctcttgcta cacctttacc gactattgga tgaactgggt aaaacagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gatcggagca attgacctt ctgatagtta tactagctac 180

aatccaaaat tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca cctcctccag ctcagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagaagagga 300

acccctggta aacccttgt ttactggggc caagggactc tggctactgt cttcgca 357

<210> 226

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 226

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgc gaatattaac agtaatttag tatggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcggatgg tgtgccatca 180

cggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattcctca agatcaacag cctgcagtct 240

gaagattttg ggaattacta ctgtcaacat ttttggggta ctcctcggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 227

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 227

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgtactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acaatggtgg tactgcctac 180

aaccagaagt tcagaggcaa ggccacgttg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatatgat 300

aaggggtttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 228

<211

> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 228

gacattgtgg tcaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctggggca gagagccacc 60

atctcctgca gagccagtga aagtgttgaa tattatggca caagtttaat gcagtggttc 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cgtagaatct 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctgtggagg aggatgatat tgcaatgtat ttctgtcagc aagataggaa ggttccttgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac 334

<210> 229

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 229

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcta 60

acttgttctt tctctgggtt ttactgaac acatctggta tgagtgtagg ctgggttcgt 120

cagccttcag ggaggggtct ggaatggctg gccccattt ggtggaatgg tgataagtac 180

tataaccag cctgaaaaag ccggtcaca atctccaagg atacctcaa caaccaggtt 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggtcactgca gatactgcca catacttctg tgctcgaata 300

cggcaatatt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 230

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 230

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact	60
atgagctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtagcagc agaaaccagg gcagctctct aaactgctga tttactgggc atccactagg	180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat	300
ccgacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac	337

<210> 231

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 231

caggtccaac tgcagcagcc tgggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg	60
tcctgcaagg ctcttggtca caccctcccc agctactgga tacactgtgt gaagcagagg	120

cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaatccta gcaacggctg tactaactac	180
aatgagaagt tcaagaacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt cagggggggg	300
acgggctata ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca	354

<210> 232

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 232

gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcct ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtc ggacattaat agctatttaa cctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tgatagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggattat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgact ttccgtggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 233

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 233

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gctgggctgg ataaactg agactggcga gccaacatat 180

tcagaagact tcaaggacg gtttgccctc tctttgaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaagac acggtactt atttctgtgt taaaaataag 300

ggctggtttg cttattgggg ccaagggact ctggctactg tctctgca 348

<210> 234

<211

> 338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 234

gatgttgta tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagta gaccttgta cacagtaatg gagacaccta ttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaaa ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggcctgagga tctgggacit tatttctgct ctcaaagtac acttattccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggac ataaaacg 338

<210> 235

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 235

caggttcacc tgcagcagtc tggaactgaa gtgatgaagc ctggggcctc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tagagtggat aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttgctg gaagtggtaa tactaacaac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacaatc actgcagata catcctccaa tatagcctac 240

atacaattaa gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc gggaggccccg 300

gcggttact ggggccaagg gactctggtc actgtctctg ca 342

<210> 236

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 236

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtagcagc agaaaccagg gcagctctct aaactgctga ttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaagactga agacctggca ctttattact gtcagcaata ttattggttt 300

ccgtacagct tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

<210> 237

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 237

gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg	60
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gacacctata tgcactgggt gaagcagagg	120
ccctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatgttaa tactaaatat	180
gacccgaagt tccagggcaa ggccactata acagcagaca catcctcaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgt tagggggaat	300
gtttactggg gccaaggagc tctggtcact gtctctgca	339

<210> 238

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 238

gaaaatgtgc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaagtcacc	60
atgacctgca gggccagctc aagtgtagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
tcaggctgct cccccaact ctggatttat agcacatcca acttggttc tggagtcct	180
gtctgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag	240
gtcgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg attacccatt cacgttcggc	300
tcggggacaa agttggtaat aaac	325

<210> 239

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 239

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaaac ctggggcttt agtgaatgatg	60
tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaagcagagc	120
catggacaga gccttgagtg gattggagag gttattcctt acaatgatga aactttctac	180
aaccggaagt tcaaggacaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag tacagcctac	240
atggagctcc ggagcctgac atctgaggac tctgcaatct attattgtgc aagaagacat	300
aggtacgacg ggtttcgta tgctatagac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc	360
tcctca	366

<210> 240

<211> 338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 240

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtc gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta ttagagtgg	120
ttctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt	180
tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagttc acatgttccg	300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacg	338

<210> 241

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 241

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgtg ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgtaagg ctcttgata cacaatcact gactacaata tgaactgggt gaagcagagc	120

catggaaaga gccttgagtg gattggagtt attaatcctt acaacggtaa tactagatat 180
aaccagatgt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca agtctccag cacagcctac 240

atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagatggggt 300
actacggtagg taggtgcgaa ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 242
<211> 319
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 242

caaattgttc tcaccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gtgccagtc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120
tcctccccc aacctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagcat ggaggtgaa 240
gatgtgcca ctactactg ccagcagtgg agtaataacc caccacgtt cggttctggg 300
accaagctgg agctgaaac 319

<210> 243
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 243

gacgtgaagc tcgtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ttggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attactagtg gtggtggtaa cacctactat 180
ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
ctgcaaatga gcagtttgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaaggat 300
tactacggta gtagttacgt tatgtttgct tattggggcc aagggactct ggtcactgtc 360

tctgca 366

<210> 244

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 244

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtccagctc aagtgttaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgc cttctggagt ccctgctcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgtgccca cttattactg ccagcagtgg agtagtacc caccacgtt cgggtgctggg	300
accaagctgg agctgaaac	319

<210> 245

<211

> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 245

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag gtaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaataccta acattggtgg tactggctac	180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtacaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaacctat	300
agttactata gttacagatt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca	360

<210> 246

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 246

gacatccaga tgacacaatc ttcacccac ttgtctgtat ctctaggagg cagagtcacc	60
attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattggtag cctggtagca gcagaaacca	120
ggaaatgctc ctaggctctt aatatctggt gcaaccagtt tggaaactgg gggttcctca	180
agattcagtg gcagtggtac tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact	240

gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ttccgctcac gtccggtgcg	300
gggaccaagc tggagctgaa ac	322

<210> 247

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 247

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctccagac cctcagctcg	60
acttggtctt tctctgggtt ttcactgagc acttctacta tgggtgtagg ctggattcgt	120
cagccttcag gaaaggtct agagtggctg gcagacattt ggtgggatga cagtaagtac	180

tataatccat ccctgaagag ccggtcacac atctccaagg atacctccag caaccaggta	240
ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca ctactactg tgcgcgaaag	300
ggaaggacag ctccgggtac gagaggggtt gcttactggg gccacgggac tctggtcact	360
gtctctgca	369

<210> 248

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 248

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggga gagggccgcc 60

atctcttgca agcccagcca aagtgtgat tatgatggg atagttatat gaactggtac 120

caacagaaac caggccagcc acccaaactc ctcatattatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcacc aaattaatga cgatecgtgg 300

acgttcgggtg gaggcaccaa gctgaaa 327

<210> 249

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 249

tctgatgtgc agcttcagga gtcaggacct ggccctgggta aaccttctca gtctctgtct 60

gtcacctgca ctgtcactgg ctactccatc accagtagtt atacctggaa ctggatccgg 120

cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggctacatac attacagtgg tagcactaac 180

tacaacccat ctctcagaag tcgaatctct attactcgag acacgtccaa gaaccagttc 240

ttcctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaagatcc 300

cgttattact acgatgctta cgggtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc 360

tctgca 366

<210> 250

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 250

gatgttgtgt tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgta cacattaata gacacaccta cttaggatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtcgctaaag ctctgatata atgggggttc caaccgattt 180
tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
agcagagtgg aggctgagga tatgggagtt tattactgct ttcaaggtac acatgttcca 300

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaac 337

<210> 251

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 251

cagatccaga tgatgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tcttgcgaagg cttctgggta ttcttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aacttgaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaaggagc gtttgcttc tctttgaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac atggctacat atttctgtac aagaggttac 300
tacggtagta gctacgatgc tttggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 252

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 252

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagttggaga gaaggctact 60
atgagctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagag ctacttgccc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgttaa tctactgggc atccactagg 180
gaatctgggg tccctgaccg cttcacaggc agtggatcag ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggcc gtttattact gcaagcaatc ttataatctt 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 253

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 253

caggttcagc tgcagcagtc tgacgtgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg tttctggcta caccttcact gaccatacta ttacttgat gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttacccta gagatggtag tactaagtac 180

aatgaggagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatcatat 300

agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 254

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 254

gatgttgtga tgaccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtc gagcctctta gaaagtgatg gaaagacata ttgaattgg 120

ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaactt atctgggtgc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cacgggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggat acaacatcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 255

<211>

> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 255

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg	60
tcctgcaagg cticgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca	120
cctgtgcatg gcctggaatg gattggaggt attgatcctg aaactgggtg tactgcctac	180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct acttctgtac aagatggttt	300

tcttactggg gccagggac tctgtcact gtctctgca	339
--	-----

<210> 256

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 256

gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aggagtcagt	60
ttctctctgca gggccagtc gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca	120
aatggttctc caagacttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttct	180
aggttttagtg gcagtgggtc agggacagat ttactcttc gcatcaacag tctggagtct	240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtaatatgt ggccactcac gttcggtgct	300
---	-----

gggaccaagc tggagctgaa ac	322
--------------------------	-----

<210> 257

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 257

caggtccacc tgccgcagtc tagacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagata 60
 tcctgaagg ctctggcta cggcttcaca cgcagctata tacactgggt gaagcagagg 120
 cctggacagg gcctagagtg gattggatat atttctctg gaagtgggtg tactacctac 180

aatcagaagt ttaagggcaa ggcctcactg actgcagaca atccctccag cactgcctac 240
 atgcactca gtagcctgac atctgaggac tctgcgatct atttctgtgc aagagggggg 300
 gtacggtact tcgatgtctg gggcgcaggg accacggtca ccgtctctc a 351

<210> 258
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 258

gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtc ggatgtgggt actgatgtag cctggtatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaactact gatttactgg gcatccacce ggcacactgg agtcctgat 180
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240
 gaagacttgg cagattatct ctgtcagcaa tatagcagct atccgtacac gttcggaggg 300
 gggacaaaagc tggaaataaa acgs 324

<210> 259
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 259

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgaagg ctctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gattggagaa attaatctc acaatggtg tactggctac 180
 aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacatcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aggcggttac 300
 ccggcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348
 <210> 260
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 260
 gaaaaatgtgc tcaccagtc tccagcaatc gtgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc 60
 atgacctgca gggccagctc aagttaatt tccagttact tgcaactgga ccagcagaag 120
 tcaggtgcct ccccaaaact ctggatttat agcacatcca acttggttc tggagtcct 180
 gctcgttca gtggcagtc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg gttaccgct cacgttcggt 300
 gctgggacca agctggagct gaaa 324
 <210> 261
 <211>
 > 372
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 261
 gaagtgaagc tgggtggagtc tgaggaggac ttagtgagc ctggaagtc catgaaactc 60
 tcctgcacag cccttgatt cactttcagt gactattaca tggcttgggt ccgccaggtt 120
 ccagaaaagg gtctagaatg ggttgcaaac attaatatg atggtagtag cacttactat 180
 ctggactcct tgaagagccg ttatcatcgc tcgagagaca atgcaaagaa cattctatac 240
 ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccacgt attactgtgc aagagatgat 300
 tattacggtg gtagcccaag ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372
 <210> 262

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 262

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	60
atgacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag tatggtatca gcagaaacag	120
ggaaaatctc ctacgtcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta ctctccgac gttcggtgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa a	321

<210> 263

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 263

gaagtgaac ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga tgagctgggt ccgccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagacgattc caaaagtagt	240
gtcttctgc aaatgaacaa cttaagaact gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
cactattact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca	357

<210> 264

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 264

gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacctgca aggcgagtc ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagtag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttcctccgac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 265

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 265

gaggtccagc tacaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggtcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaga gacttgagt gattggatat atttatcctg acaatggtgg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagatccatt 300

actacggctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 266

<211>

> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 266

gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga aaaggtcacc 60

ctgacctgca gggccagctc aagtatgagt tccagttact tgcactggtg ccagcagaag 120

tcagggtgcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acttggcttc tggagtcctt 180
gctcgtctta gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg cttacccatt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggaaat aaaac 325

<210> 267

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 267

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctagtgaaac ctggggcttt agtgaagatg 60
tcttgaagg cttctggata cacattcact gactactaca tacactgggt gaagcagagc 120
catggaaga gccttgagtg gattggagaa attaatcctt acaatggtga gactttctac 180
aaccagaagt tcaagggaac ggccacattg actgtagaca aatcctctag tacagcctac 240

atggaactcc ggagcctgac atctgaggac tctgcagtct attattgtgc aagaagggga 300
tggtatctaa caggctatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 268

<211> 320

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 268

caaattgttc tcaccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gtgccagctc aagtgtagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

tcctcccca aacctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt cctgtctgc 180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggtgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc caccacgtt cggagggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 269

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 269

gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctctgtaaac cttctcagtc tcagtccttc 60

acctgttctg tcaactggcga ctccatcacc agtgattact ggaactggat ccggaattc 120

ccaggaaga aagttgagta catggggtac ataaactaca gtggtagcac ttactacaat 180

ccatctctca aaagtcgaat ctccatcact cgagacacat ccaagaacca gtactacctg 240

cagttgaact ctgtgaactc tgaggacaca gccacatatt actgtgcacg tacctcgtac 300

tataataagt ttctaccatt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca 360

<210> 270

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 270

gatgttttaa tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtc gagtcttgta cacagaaatg gaaacaccta ttttcattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctgggtgcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggtgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac atatgttcgg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 271

<211>

> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 271

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccggaactc	60
tcctgtgcag ccctcggatt cactttcagt agctatggaa tgcactgggt ccgtcaggct	120
ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatat attagtagta acgatggtac catctactat	180
gcagacacag tgaggggccc attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc	240
ttgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaccttct	300

aactgggtct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a	351
---	-----

<210> 272

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 272

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc cggcctgtca ctcttggaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtc gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt	180
tctggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240

agcagagtgg aggtcaggga tctgggagtt tatttctgct ctcaaatac acatgttcca	300
--	-----

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaac	337
--	-----

<210> 273

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 273

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60
 tcctgaagg ctctggcta cactttacc gactattgga tgaactgggt gaagcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gatcggaaca attgatcctt ctgatagtta tactcgttac 180

aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catccttcag ctgagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagtggggga 300
 cgggggtttg gttactgggg ccaagggact cgggtcactg tctctgta 348

<210> 274

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 274

caaattgttc tcaccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccaggga gaagtcacc 60
 atgacctgca gtgccagtc aagtgtagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

tcctcccca aacctggat ttatctcaca tccaacctgg ctctggagt ccctactgc 180
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctttac tctctcaca tcagcagcat gggggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg aatactaacc caccacgtt cgggtctggg 300
 accaagctgg agctgaaac 319

<210> 275

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 275

gacgtgaagc tcgtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ttggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtggtaa cacctactat 180
 ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtttgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaagggat 300
tactacggta ctagctacgt tatgtttgct tactggggcc aagggactct ggctactgtc 360
tctgc 365

<210> 276

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 276

gaaaatgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga aaagtcacc 60
atgacctgta gtgccagtc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc 120
acctccccc aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcgc 180
ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggctgaa 240
gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cactcacgtt cggctcgggg 300
acaaaattgg aaataaac 319

<210> 277

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 277

gacgtgaagc tgggtggagtc ggggggaggc ttagtgaggc ctggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agatatacca tgtcttgggt tcgccagaca 120
ccggagaaga ggctggagtg ggccgaacc attaatagtg gtggtagtaa cacctactat 180
ccagacagtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtac aaatggtaac 300

cactggggcc aaggcaccac tctcacagtc tcctca 336

<210> 278

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 278

gaaaatgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga aaaggtcacc	60
atgacctgta gtgccagtc aagtgtaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc	120
acctcccca aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggtgaa	240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cactcacgtt cggtcgggg	300
acaaaattgg aaataaac	319

<210> 279

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 279

caggtgcaac tgcagcagcc tgggtctgtg ctggtgagc ctggagattc agtgaagctg	60
tcgtgcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagc	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatctc atagtggtag tactaactac	180

aatgagaagt tcaaggga ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac	240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt aggtggtcac	300
tacgactact ggggccaagg caccactctc acagtctct ca	342

<210> 280

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 280

agttttgtga tgacccaaac tcccaaattc ctgcttgat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgaat aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtcctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 281

<211> 359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 281

caggtccaac tgcagcagcc tggctctgag cttgtgaagc ctggggcctc aatgaagctg 60

tcttgaagg ctcttggtca cactttcacc agctactgga taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat attttcttg atactactac tactaactac 180

aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctat 240

atgcagctca gcagcctgac atctgacgac tctgcggtct attattgtgc aaggagtag 300

tacgatggtc cctacgatgc tatggattac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctc 359

<210> 282

<211> 320

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 282

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtctcc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtgaat tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180
 ttcagtggca gtgggtctgg gtctctttac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240
 gatgctgcc cttattactg ccagcagtgg agtagcacc cccccacgtt cggagggggg 300
 accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 283

<211

> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 283

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcttgcaagg cttctggtta ctcttact gactactaca tgcgtgggt gaagcaaagt 120
 cctgaaaaga gccttgagt gattggagag attaatccta gcactggtg tactacctac 180
 aaccagaact tcaaggccaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggggt 300

tacttcttgt actacttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 357

<210> 284

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 284

gatgttgtga tgaccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60
 atctcttgca agtcaagtc gagcctctta gaaagtgatg gaaagacata ttgaattgg 120
 ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgctaactct atctggtgtc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt caggggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga ttgggagtt tattattgct ggcaaggtat acaacatcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 285

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 285

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg	60
tcctgcaagg cticgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca	120
cctgtgcatg gcctggaatg gattggaggt attgacctg aaactggtgg tactgcctac	180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct acttctgtac aagatggttt	300
tcttactggg gccagggac tctggtcact gtctctgca	339

<210> 286

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 286

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgcat ctctggggca gagggccacc	60
atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctagct atagtatat gcactggtac	120

caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatcaagt atgcatcaa cctagaatct	180
ggggtccttg ccaggttcag tggcagtggtg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg aggaggatag tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtgg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac	334

<210> 287

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 287
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatat attagtagtg gcagtagaac catctactat 180
gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
ctgcaaatga ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagggtttac 300
tacggaagta cctacgggta tttcgatgtc tggggcacag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363
<210> 288
<211> 335
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 288
gacattgtgc tgacacagtc tectgtctcc ttagctgcat ctctggggca gagggccacc 60
atctcatgca gggccagtc aagtgtcagt acatctagct atagttatat gcactgttac 120
caacagaagc caggacatcc acccaaactc ctcatcaggt atgcatcaa cctagagtct 180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatag tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtac 300
acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 289
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 289

gaggtccagc ttcagcagtc aggacctgag ctggtgaaac ctggggcctc agtgaagata 60
 tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc 120
 catggaagc gccttgagtg gattggatat attcatcctt acaatggtgg tagtggtctac 180
 aaccagaagt tcaagaggaa ggccacattg actgtagaca attcctccaa cacaacctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcttat 300

gattacgaca cctggtttgg ttactggggc caagggactc tggctactgt ccgtgca 357

<210> 290

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 290

gatgttgtgc tgaccagac tccactcact ttgtcggta ccattggaca accagcctcc 60
 atctcttgca agtcaagtc gagcctctta tatagtgatg gaaagacata ttgaattgg 120
 ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaactt atctggtgtc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga ttggggactt tattattgct ggcaaggtac acattttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 291

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 291

gaagtgaac ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60
 tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga taaactgggt ccgccagtct 120
 ccagagaagg ggcttgagtg gggttctgaa atcagaatga aatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagttgt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagacct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300

gggggctact ggggcccaagg caccactctc accgtctcct c 341

<210> 292

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 292

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttgccc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagctctct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttatttct gtcagcaata ttataactat 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

<210> 293

<211> 350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 293

cagatccagt tggcgcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg ctctcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgcctgg ataaacacct acactggaga gccaacatat 180

gtgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttgaaa cctctgccag cactgcctct 240

ttgcagatca tcaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aaggatcggc 300

gatagtagtc cctctgacta ctggggccag ggcaccactc tcacagtctc 350

<210> 294

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 294

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc	60
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaag tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca	180
cctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag	240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc gacgttcggt	300
ggaggcacca agctggaaat caaac	325

<210> 295

<211

> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 295

cagatccagt tgggtcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg cttctgatta taccttcaca gacttttcaa tacactgggt gaggcagtct	120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggtga gccaacagtt	180
gcagaagact tcaaggagcg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgccttt	240
ttgcagatct acaacctcaa aaatgaggac tcggcaacat atttctgtgc tagggggcgt	300
tactacggcc atgactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 296

<211> 323

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 296

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	60
atcacatgtc gagcaagtgg gaatcttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag	120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttg ggacttattt ctgtcaacat ttttgagta ttcctccac gttcgggggg	300
gggaccaagc tggaataaa acg	323

<210> 297

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 297

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctgggggagc catgaaactc	60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactattgga tgaactgggt cgcagctct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt	240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccaga	300
ctctgggact ttgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca	357

<210> 298

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 298

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc	60
atatacctgca gtgccagctc aagtgtagt tacatatact ggtaccagca gaagccagga	120

tcctcccca aacctggat ttatcgaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctgc 180
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtat catagttacc cgtggacgtt cggaggagc 300
 accaagctgg aaatcaaac 319

<210> 299

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 299

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac ctcagttctg 60
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggtg tgggtgtagg ctggattcgt 120
 cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacagattt ggtgggatga ttataagtac 180
 tataaccag cctgaagag tcggtcaca atctccaagg atacctcaa aaaccaggtg 240
 ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatc 300
 ggatattact ccggtagtag ccgttgctgg tacttcgatg tctggggcac agggagcacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 300

<211> 323

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 300

agtattgtga tgaccagac tcccaaattc ctgcttgat cagcaggaga cagggttggc 60
 ataacctgca aggccagtc gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120
 gggcagtctc ctacactgct gatatcctat gcacccaatc gctacactgg agtcctgat 180
 cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggt 240
 gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gggtatagct ctccgttcac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 301

<211> 350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 301

caggttcagc tgcaacagtc tgacgtgag ttggtgaaac ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctgctggcta caccttact gaccttacta ttcactgggt gaaacagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggatat atttattctg gagatagtaa tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctccag cactgcctat 240

atgcagctca acagcctgac atctgaggat tctgtagtgt atttctgtgc aagaatgatt 300

actccttact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc 350

<210> 302

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 302

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcct ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcgcatgtc gagcaagtgg gaatatcac aattatttaa catggtatca gcagagacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagttgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggctc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcgcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgggaata ctctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 303

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 303

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggaat cattttcagt aactactgga tgaattgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttattcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300

cactattact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 304

<211> 323

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 304

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180

aagttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240

gaagatatcg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtacac gtccggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 305

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 305

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcagcc attaatagta atggtggttag cacctactat 180
 ccagacactg tgaagggccg actcaccatc tccagagaca atggcaagaa caccctgtac 240
 ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acagccttgt attacttgtt aagggatgat 300
 ggttactacg ttttctttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 306

<211

> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 306

gacatccaga tgacacaatc ttcacacctac ttgtctgtat ctctaggagg cagagtcacc 60
 attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattggtag cctggatca gcagaaacca 120
 ggaaatgctc ctaggtcttt aatatctggt gcaaccagtt tggaaactgg ggttccttca 180
 agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact 240
 gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ctctcccccac gttcgggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 307

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 307

caggtgcagc tgaagcagtc aggacctggc ctagtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
 acatgcactg tctctgggtt ctcattaacc agctatgggt tagactgggt tcgccagtct 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggggtg gtggaagcac aaattataat 180
 tcagctctca aatccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag tggagactac 300
 gatggtagcc tctggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357
 <210> 308
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 308
 gatattgtga taaccaggga tgaactctcc aatcctgtca ctctggaga atcagtttcc 60
 atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata ctgaattgg 120
 ttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctctgatct attgatgtc caccctgca 180

 tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc 240
 agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatcct 300
 cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337
 <210> 309
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 309
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 tcctgtgtag ccctcggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120

 ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtacttt cacctactat 180
 ccagacagtg tgaaggggagc attcaccgtc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
 ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgttc aagacatggg 300
 tggggctggg gccaaaggac tctgtcact gtctctgca 339
 <210> 310
 <211> 322
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 310

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagttg gaattttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctacgtcctt ggtctataat gcaaaagcct tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta ttcctccgac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 311

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 311

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggagtc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga tgaactgggt cgcagctct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagtt gaagacactg ccatttatta ctgtaccagg 300

cactatgact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 312

<211

> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 312
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc ctgagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca ggatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta ctctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 313

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 313
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtacaac ctggaggatc catgaaactc 60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt gactactgga tgaactgggt ccgccagtct 120
ccagagaagg ggcttgagtt ggttgctgaa attagattga tatctaataa ttatgcaaca 180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300
cactattact atgctttgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 314

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 314
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctaactgtgt cagttggaga gaaggttact 60
ttgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtacca atcaaaagat ctacttggcc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtcctct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcgcc 240
atcagcaatg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 300
ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

<210> 315

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 315

gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagag cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctggctt caacattaat gacacctatt accattggtt gaagcagagg 120

ccatgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatgttaa tactaaatat 180
gacccgaagt tccagggcaa ggccacttta acagcagaca catctccaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgg tagggggaat 300
gcttactggg gccaaaggac tctgtcact gtctctgca 339

<210> 316

<211> 313

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 316

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga ggagatcacc 60

ctaacctgca gtgccagttc gagtgttaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120
acttctccca aactcttgat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt cccttctcgc 180
ttcagtgga gtgggtctgg gaccttttat tctctcaca tcagcagtggt ggaggctgaa 240
gatgtgccg attattactg ccatcagtggt agtagtttca cgttcggctc ggggacaaag 300
ttggaaataa aac 313

<210> 317

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 317

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactcctaca tgaactgggt gaagcagagt	120
catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta acaatggtgg tgctagctac	180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cacagcctac	240
atgcgcctca acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgttc aagatctgga	300
gacctttatt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	360

<210> 318

<211

> 320

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 318

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagtc aagtataagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcaacat ggaggtgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtacc caccacgtt cggagggggg	300

accaagctgg aaataaaacg	320
-----------------------	-----

<210> 319

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 319

gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg ctcttgata tatatttact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta acactgggtg tattggctac	180
aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc	300
aattattgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a	351

<210> 320

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 320

gatattgtga tgacgcagge tgcatctctc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc	60
atctctgca ggctagtaa gagtctctca catagtaatg gcatcactta tttgtattgg	120
tatctgcaga agccaggcca gtctctcag ctcttgattt atcagatgtc caaccttgcc	180

tcaggagtcc cagagaggtt cagtagcagt gggtcaggat ctgatttcac actgagaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaatct agaacatccg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac	334

<210> 321

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 321

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactatggca tgtcttgggt tcgccagact	120

ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180
ccagacagtg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgt aggacagtcc 300
tatagtgact acgtctcggt tgcttattgg ggccaaggga ctgaggtcac tgtctctgca 360
<210> 322
<211> 338
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 322
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtc gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct ccaaagtttc caaccgattt 180
tctggggctc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac tctcaagatc 240
agcagagtgg aggtgaaga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttctc 300
cccatgttcg gaggggggac caggctggaa ataaaacg 338
<210> 323
<211> 345
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 323
gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttctgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcttgcacag cttctggcct caacattaaa gactactata tacactgggt gtaccagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg agagtataa tactttatat 180
gacccgaagt tccagggcaa ggccagtata acagcagaca catcctcaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtac tactaatacc 300
ccttttgctt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctaca 345
<210> 324

<211

> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 324

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta ttagaatgg	120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt	180
tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agtagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaagggtc acatgttcca	300

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaac	337
--	-----

<210> 325

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 325

caggtccagt tgcaacagtc tggagctgaa ctggttaaggc ctgggacttc agtgaagggtg	60
tcctgcaaga ctcttgata cgccttact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg	120
cctggacagg gccttgagtg gattgggggtg attaatcctg gaagtgggtg tactaactac	180
aatgagaagt tcaaggtcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccag cactgcctac	240

atgcagctca ccagcctgac atctgatgac tctgcggtct atttctgtac aagaagggtat	300
ggttacttct ttccctggtt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca	360

<210> 326

<211> 340

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 326

gacattgtga tgcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact	60
atgagctgca agtcagtcga gaggctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga ttactgggc atccactagg	180
aaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcacataa ttatagctat	300
ccgctcacgt tcgctgctgg gaccaagctg gagctgaaac	340

<210> 327

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 327

caggtgcaac tgcagcagcc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg	60
tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatccta ataatggtag tactaactac	180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catctccag cacagcctac	240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatggact	300
ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca	345

<210> 328

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 328

gatgttgtga tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
--	----

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttactttgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180
 tctgggggcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcgc actcaagatc 240
 agcagagtgg aggtcaggga tctgggagtt tttttctgct ctcaaagtac acatgttccg 300
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 329

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 329

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cgggaaactc 60
 tcctgtgcag ccctcggatt cactttcagt gactatggaa tgactcgggt ccgtcaggct 120
 ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatatc attagtcgtg gcagtagtac catccactat 180
 gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
 ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aaggcctttc 300
 aactggtact tcgatgtctg gggcgcaggg acaacggtca ccgtctctc a 351

<210> 330

<211>

> 340

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 330

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctactgtgt cagttggaga gaaggttact 60
 atgacctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120
 tggtagcagc agaaaccagg gcagctctct aaactactaa ttacttgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcctgatcg ctccatagga agtggctctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagtg tgaaggctga agacctggca atttattact gtcagcaata ttatcgctat 300

ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaaactg gagctgaaac 340

<210> 331

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 331

cagggtccaac tgcagcagcc tggggctgag ctgtgaagc ctggggcttc agtgatgctg 60

tcctgcaagg ctcttgcta caccttcacc agctactggg tacactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaataccta gaaacggtcg taacaattac 180

aatgagaagt tcaagaccaa ggccacactg actgtagaca aatcatccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcccgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc acgagaggat 300

tacgacgggg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 332

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 332

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtcggcct ctctgggaga cagggtcacc 60

atcagttgca gtgcaagtca gggcattaac aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttacactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240

gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 333

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 333

gaggtcgagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc cgggggcttc agtgaagata 60

tcttgcaga ctcccgaaa cacatacact gaatacacca tgcagtgggt gaagctgagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaggt attaataccta acaatggtat tactagttac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgaa atctgaggat tctgcagtct attactgtgc aagagcggga 300

cttggttaact acgtttgggc tatggactac tggggtcaag gagcctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 334

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 334

gatgttgta tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacaataatg gaaacaccta ttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaac ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cacagaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcatagtgg aggtgagga tctgggactt tatttctgct ctcaaagtac acatgttctc 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 335

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 335

caggtccagc ttccgcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaaaatc	60
tcctgcaagg ctctggctt cacctttact tctactgga tgcactgggt aaaacagagg	120
cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcactgatta tactgagtac	180
aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcaactgg gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcttcc	300

tacggtagta gccccttga ttattggggc caaggctcca ctctcacagt ctctca	357
--	-----

<210> 336

<211> 340

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 336

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt ctgttgaga gaaggttact	60
atgaactgcg agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttgccc	120
tggtagcagg agaaaccagg gcagctcct aaactgctga ttactgggc atccactagg	180
gattctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240

atcagcagtg tgagggtga agaccggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat	300
---	-----

ccgtcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgagac	340
--	-----

<210> 337

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 337

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcttgcgctg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgccagtct	120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa ataagaagca aagctaataa tcatgcaaca 180

tactatgctg agtctgtgaa agggagggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gcctacctgc aaatgaacag ctttaagagct gaagacactg gcatttatta ttgtgtttca 300

acagggactt cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 338

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 338

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctcccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctcctcgc 180

ttcagtggcc gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcattgg agtagtaacc caccacgtt cgggtgctggg 300

accaagctgg agatgaaac 319

<210> 339

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 339

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggaga cacattcact gactacaaca tacactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta acattggtgg tattggctat 180

aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aatggggagg 300

tggtacttcg atgtctgggg cgcagggacc acggtcaccg tctcctca 348

<210> 340
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 340
 gatattgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
 atctcttgca gatctagtc gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acagagtttc caaccgattt 180
 tctggggctc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcacgac 240
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatcttct 300
 cggacgttcg gtggaggcac caagctggag atcaaac 337

<210> 341
 <211>
 > 345
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 341
 gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag atggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcctgaagg ctcttgata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaaacagagc 120
 catggaaga gccttgagtg gattggacgt gtaataacta acaatggtgg aactagctac 180
 gaccagaagt tcgagggcaa ggccacattg actgttgaca aatcttcag cacagcctac 240
 atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcgtct attactgtgt aatccctgcc 300
 tggtttgctt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

<210> 342
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 342

gatattgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtc gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acagagtffc caaccgattt	180
tctggggctcc cacacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcacgac	240

agcagagtgg aggtcagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatcttct	300
cggacgttcg gtggaggcac caagctggag atcaaac	337

<210> 343

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 343

caggtgcaac tgcagcagtc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg	60
tcctgcaagg ctcttgcta cacattcacc agctactgga tgcaactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatccta atagtgggaa tactaattac	180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac	240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aggttgtaac	300
tacgactact ggggccaagg caccactctc acagtctct ca	342

<210> 344

<211> 335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 344

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtat ctctaggga gagggccacc	60
---	----

atatacctgca gagccagtg aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaagtc ctcatctatc gtgcatcaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag attcaccct caccattaat 240

cctgtggagg atgaagatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac 300

acgttcgggg gggggaccaa gctggaata aaacg 335

<210> 345

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 345

gaggttcagc tcgagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcttgaagg ctcttgcta caccittacc agctactgga tgcactgggt gaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgt tttatcctg gaaacagtgg tacttattac 180

aacaaaaat tcaaggacaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac 240

atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgttc aagatcaggg 300

tcaggaaggt ttgcttactg gggccaaggg actctgtgca ctgtctctgc a 351

<210> 346

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 346

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtgagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggagactgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtaataccc caccacgtt cggctcgggtg 300

acaaagttag aaataaaac 319

<210> 347

<211

> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 347

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gaccacaaca tacactgggt gaaacagcac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta aactgggtgg tactggctac 180

aaccagaagt tccaaggcaa ggccacaatg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggaactcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgt tagaggactg 300

tacttctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 348

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 348

gatattgtga taaccaggga tgatctctcc aatcctgtca cttctggaga atcagtttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata ctgaattgg 120

tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctctgatct attgatgtc caccctgca 180

tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc 240

agtagagtga aggtcaggga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 349

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 349

gaggtgcacc tgggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag ccctcggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact	120
ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta cacctactat	180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtat	240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgttc aagacatggg	300
tggggctggg gccaaaggac tctgttact gtctctgca	339

<210> 350

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 350

caaatgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgttagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120

acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcc cttattactg ccagcagtgg agtagtacc caccacgtt cggctcgggg	300
acaaagttgg aaataaac	319

<210> 351

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 351

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatecca aactgggtgg tactggctac 180

aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agttttccag cacagccttc 240

attgagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct attactgtac aagagggggt 300

tagaccact attggtactt cgatgtctgg ggcgagggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 352

<211> 335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 352

gacattgtgc tgaccaatt tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

ataacctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggttc 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gagatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccattaat 240

cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtcatga ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gatggaaata aaacg 335

<210> 353

<211

> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 353

gaggttcagc tgcagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctcttgcta tacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaagaatga tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactttatac 240

atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagatctgga 300

aagggttact ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 354

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 354

gatgttgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtc gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcct 300

ccgacgttcg gtggaggcac caaactggaa atcaaac 337

<210> 355

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 355

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcgt 60

acttgttctt tctctgggtt ttactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120

aagacttcag gaaaggtct ggaatggctg gcacacattt tctgggatga tgacaagtgg 180

tataatccat ccctgaagag ccggtcaca atctccaagg ctacctccag caaccaggta 240

ttctcatac tcaccagtgt ggatactgcc gatactgcca catactactg tgctaccttc 300

tatggtctct actttgccta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 356

<211> 340

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 356

gacattgtga tgcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt ctgttgaga gaaggttact 60
atgaactgcg agtccagtc gagcctttta tataatagca atcaaaagaa ctacttgcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180
gattctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgagggtga tgaccggca gtttattact gtcagcaata ttttaactat 300
ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac 340

<210> 357

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 357

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcttgcgctg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgccagtct 120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa ataagaagca aacctaataa tcatgcaaca 180
tactatgctg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240
gcctacctgc aaatgaacag cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtgtttca 300
acagggactt ctactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 358

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 358

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtataagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctcccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt cctgctcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcaacat ggaggtgaa	240
gatgtgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtacc caccacgtt cggagggggg	300
accaagctgg aaataaaacg g	321

<210> 359

<211

> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 359

gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg ctcttgata tatatttact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta acactggtgg tattggtac	180
aatcagaat tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc	300

aattattgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a	351
---	-----

<210> 360

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 360

gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact	60
ctcacttgca aggcgagtc ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca	120
gggaaatctc ctgagacct gatctatcgt gcaaacagat tgatagatgg ggtcccatca	180

aggttcagtgc gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg ggatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttctctccgac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 361

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 361

gaggtccacc tacaacagtc tggacctgaa ctggtgaacc ctgggtcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctgctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gacttgagtg gattggaaat atttattccta acaatggtgg tgctggatac 180

aaccagaact tcaaggacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatccatt 300

actgcggctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca 354

<210> 362

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 362

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcactggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgtgccca cttattactg ccagcagtgg agtagtagcc caccacgtt cgggtctggg 300

accaagctgg aactgaaac 319

<210> 363

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 363

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcttgcgaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaataccta acactgggtg tactggctac 180

aaccagaagt tcaagacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaattccc 300

tccctgagac gatactactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 364

<211> 335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 364

gaccttgtgc tgacacagtc tctgtcttc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcga aagtgtcagt acatctggct atagtatat gcactgtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatcaa cctcgaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tacaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccttac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 365

<211

> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 365

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac ctcagtcctg	60
acttggtctt tctctgggtt ttcactgac acttatggta taggagtagg ctggattcgt	120
cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtggaatga taataagtac	180
tataacacag cctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctcaa caaccaggta	240
ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatg	300
gtctactatg attacgacgg ggggtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc	360
tctgca	366

<210> 366

<211> 335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 366

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	60
atatcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaacc ctcatttacc gtgcatcaa ctagaatct	180
gggatccctg ccagattcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat	240
cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac	300
acgttcggag gggggaccaa gctggaata aaacg	335

<210> 367

<211> 350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 367

gaggtgcagc tgcagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtaaggatg	60
---	----

tcctgcaagg ctcttgcta cacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacaaagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaatagtga tactagctac 180

aaccataagt tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac 240

atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagatctggg 300

acgggctggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc 350

<210> 368

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 368

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagagccact 60

atcttctgca gagccagcca gagtgtcgat tataatggaa ttagttatat gcactggttc 120

caacaaaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cgttcaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag attcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaagatgc tgcaaccttt tactgtcagc aaagtattga ggatcctccg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac 334

<210> 369

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 369

caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaaac ctggggcctc agtgaagatt 60

tcctgcaaag ctcttgcta cgcattcagt agttcttga ttaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagaaggtga tactaactac 180

agtgggaatt tcgagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccac cacagcctac 240

atgcagctca gcagtctgac ctctgtggac tctgcggtct atttctgtac aagaggacta 300

gtcatggact actggggcca aggcaccgct ctcacagtct cctca 345

<210> 370

<211

> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 370

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gaacattaac agcaatttag ttggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccaatt tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacat tttggggta ctctcggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 371

<211> 349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 371

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgaagg ctcttgata caccttcacc gactacaata tgtactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acaatggtgg cacagcctat 180

aatcagaagt ttaggggcaa ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat 300

aagggtttg actactgggg ccaaggcacc actgtcacag tctcctcag 349

<210> 372

<211> 319

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 372

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gtgccagtag cagtgttagc tacatgcatt ggtaccaaca gaaacctggc	120
caggctccca ggctcctcat ctatgataca tccaaattgc ccagtggcat cccagccagg	180

ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctcacca tcagcagcct agagcctgaa	240
gattttgcag ttattactg tcagcagtgg agtagtacc caccacgtt cggtcagggg	300
accaagctgg agattaaac	319

<210> 373

<211> 361

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 373

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc gactacaata tgcactgggt gcgacaggcc	120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acattggtgg cacagctat	180
aaccagaagt ttaaggcgag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaacctat	300
agttactata gttacgagtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctcttca	360
g	361

<210> 374

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (339)..(339)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 374

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcca gagtcttctc tacagctcca accagaagag ctacttagct	120
tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccgg	180
gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtaagcaatc ttataatctt	300
cggacgttcg gtggaggcac caaggtggaa atcaaamgn	339

<210> 375

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 375

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggccac cgtgaagata	60
tcctgcaagg tgcttgata caccttcaca gaccacacta tacactgggt gcgacaggcc	120
cctggaaagg ggcttgagt gatgggatac atctaccctc gtgatggtag cacaaaatac	180
aacgaggagt tcaaaggcag agtcaccatc accgccgaca cgtccacgga cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcatat	300
agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactgtca cagtctctc ag	352

<210> 376

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 376

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgcc gggccagtc gagcattggt actagcatac actggtacca gcagaaacca 120
gatcagtcctc caaagctcct catcaagtat gcttccgagt ccatctcagg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcacctca ccatcaatag cctggaagct 240

gaagatgctg caacgtatta ctgtcagcaa agtaatagct ggccactcac gtccggtcaa 300
gggaccaagc tggagataaa ac 322

<210> 377

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 377

caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc agaagctata tccactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatac atcagcagtg gcagtgggtg cacaacctat 180

aaccagaagt ttaagggcag ggtcaccagt accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggggg 300
gtacgggtact tcgatgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctctc ag 352

<210> 378

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 378

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgta aggcgagtc ggacattaat agttatttat cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcctt gatctataga gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgcctacag tatgatgagt ttctctcgac gttcggtcag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 379

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 379

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg ctcttgata caccttact gactataata tggattgggt gcgccaggcc 120

cccgacaaa ggcttgagt gattggatac atctacctg acaatggtgg cgcaggatat 180

aatcagaagt tcaaggcag agtcaccatt accgtggaca catccgcgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgttc aagatccatt 300

actacggctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc ttcag 355

<210> 380

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 380

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggcaagtca gagcgtaat aatgatgtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcatccaatc gatatactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttattt ctgtcagcag gattatagct ctctctcgac gttcggtcag 300

gggaccaagc tggaaataaa gc 322

<210> 381

<211>

> 364

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 381

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc agctactgga tcaactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagt gattggaaac atcttcctg acactactac cacaaactat	180
aacgagaagt ttaagggcag ggtcacctg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagtac	300

tacgatggta cctacgatgc tatggattac tggggctcaag gaaccctagt caccgtctcc	360
tcag	364

<210> 382

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 382

gagatcgtgc tgaccagag ccctgctaca ctgtccctgt cccctggaga gagggccaca	60
ctctcctgca gggtctccga gtccgtggat tctacggca actccttcac gcaactgtac	120
cagcagaaac ccggccaggc ccctaggctg ctgatctaca gggcctcaa cctggagtcc	180

ggcatccctg ctaggttctc cggatccggc tccggcaccg actttaccct gaccatctcc	240
tccttgagc ccgaggactt cgccgtgtac tactgccagc agtcccacga ggaccctac	300
accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aagagg	336

<210> 383

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 383

caggtccagc tgggtgcagag cggcgctgag gtgaagaagc ctggcgccag cgtgaagggtg 60
tcctgcaaag ccagcggcta caccttcacc tcctactgga tgcattgggt gaggcaggct 120

cctggccaag gactggagtg gatggcgcc atctaccccg gcaagtcga caccacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatg acacgggaca cctccacctc caccgtgtac 240
atggagctgt cctccctgag gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggtccggc 300
aagggtatt tcgcctactg gggccagggc aactggtga ccgtgtctc c 351

<210> 384

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 384

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtcagcca gagtttatta tacagctcca accaaaagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgtca ttactgggc atctacccgg 180
aaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcacataa ttatagctat 300
ccgtcacgt tcggtcaagg caccaagctg gaaatcaaa 339

<210> 385

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 385

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300
ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 386

<211

> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 386

gacatcgtga tgaccagac ccctctgtcc ctgcctgtga cccctggaga acccgccagc 60
atctcctgca ggtcctccca gtccatcgtg cactccaacg gcaacaccta cctggagtgg 120
tacctgcaga agcccggaca gtccccccag ctgctgatct acaaggtgtc caataggttt 180
tccggagtgc ccgacaggtt ctccggatcc ggatccggca ccgacttcac cctgaagatc 240
tccagggtgg aggccgagga cgtgggagtg tactactgct tccagggcag ccacgtgccc 300

cctacattcg gaggcggcac caagctggag atcaagagg 339

<210> 387

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 387

caggtcacc tgaaggagtc cggccccgtg ctggtgaaac ccaccgagac cctcaccctg 60
acctgcaccg tctccggett ctccctgtcc acctccggca tgggagtgtc ctggatcagg 120
cagccccctg gaaaggctct ggagtggctg gccacatct tctgggacga cgacaagtgg 180
tacaaccct cctgaagtc caggetgacc atctccaagg acacctcaa gtcccagggtg 240

gtgctgacca tgaccaacat ggaccccgtg gacaccgcca cctactactg cgctacctic 300

tacggcctgt acttcgccta ctggggccag ggaaccctgg tgaccgtgtc ctcc 354

<210> 388

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 388

gacatcgtga tgacccagtc ccccgattcc ctggctgtga gcctgggaga gagggccacc	60
atcaactcgc agtcctccca gtcctgtctg tacaactcca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtagcagc agaagcccgc acagccccc aagctgtctg tctactgggc ttccacaagg	180

gagtcggag tgcccgatcg gttcagcggg tccgatccg gcaccgactt caccctcacc	240
atcagctccc tgcaagccga ggacgtggcc gtgtactact gccagcagta cttcaactac	300
cctctgacct tcggccaggg caccaagctg gagatcaaga gg	342

<210> 389

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 389

caggtgcagc tggtagcgc cggagctgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg	60
tcctgcaagg ccagcggctt caccctctcc gatgcctgga tggactgggt gaggcaggct	120

cctggccaaa ggctggagtg gatgggcgag atcaggtcca agcccaacaa ccacgccacc	180
tactacgccg agagcgtgaa gggcagggtg accatcaciaa gggatacatc cgcctccacc	240
gcctacatgg agctgtctc cctgaggtcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccagg	300
accggaacct cctactgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgtcctcc	348

<210> 390

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 390

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtggtgac tataatggaa ttagctacat gcactggtac 120

caacagaaac ctggccaggc tcccaggtc ctcactatg ctgcatcaa cgtgcagagt 180

ggcatcccag ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcactct caccatcagc 240

agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcagc agagtattga ggatcctccg 300

acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaac 334

<210> 391

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 391

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctcctgga tcaactgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggaga atctatcctg gtgagggtga taccaactac 180

agcgggaact tcgaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggctcggac accgccatgt attactgtac aagaggacta 300

gtcatggact actggggcca aggcacccctt gtcacagtct c 341

<210> 392

<211>

> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 392

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtggtgac tatgatggaa ttagctacat gcactggtac 120
 caacagaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg ctgcatccaa cgtgcagagt 180
 ggcatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 240
 agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcagc agagtattga ggatcctccg 300

acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaac 334

<210> 393

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 393

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttcgac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180
 aacgagaagt tcaagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300
 ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 394

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 394

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 395

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 395

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcaac tactactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 396

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 396

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atgatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 397

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 397

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atggtggttag cacaaactac	180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact	300
ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c	341

<210> 398

<211

> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 398

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atagtgttag cacaaactac	180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact	300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c	341
---	-----

<210> 399

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 399

gaggtgcagc tgggtggaatc cggaggcggc ctggtgcaac ctggaggatc cctcaggctg 60
 tcctgtgccg ctcccgatt cactttctcc gatgcctgga tggactgggt gaggcaggcc 120
 cctggcaaag gactggaatg ggtgggcgag atcaggcca aaccaacaa ccacgccacc 180
 tactacgccg agtccgtgaa gggcagggtc accatctcca gggacgactc caagaactcc 240

ctgtacctgc agatgaactc cctgaagacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctagg 300
 accggcacct cctattgggg acagggcacc ctggtgaccg tgtcctcc 348

<210> 400

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

9xHis tag"

<400> 400

His His His His His His His His His

1 5

<210> 401

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: Antibody

epitope peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 401

Gln Xaa Pro Xaa Ile Glu Glu

1 5

<210> 402

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: Antibody
epitope peptide"

<400> 402

Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro

1 5

<210> 403

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: SEZ6 C-terminal
cytoplasmic domain motif peptide"

<400> 403

Asn Pro Thr Tyr

1