



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월07일
(11) 등록번호 10-1806323
(24) 등록일자 2017년12월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7015255
- (22) 출원일자(국제) 2010년11월12일
심사청구일자 2015년09월11일
- (85) 번역문제출일자 2012년06월13일
- (65) 공개번호 10-2012-0114262
- (43) 공개일자 2012년10월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/056430
- (87) 국제공개번호 WO 2011/060206
국제공개일자 2011년05월19일
- (30) 우선권주장
61/261,149 2009년11월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2007077028 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
다이이치 산쿄 유럽 게엠베하
독일 뮌헨 칠슈타트슈트라세 48 (우:81379)
압젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
압젠 센터 드라이브
- (72) 발명자
헤트만, 토레
독일 80639 뮌헨 히르쉬가르텐알레 14
프리만, 다니엘, 제이.
미국 91320 캘리포니아 뉴버리 파크 그레이락 스
트리트 947
래딘스키, 로버트
미국 91362 캘리포니아 사우전드 오크스 랭 랜치
파크웨이 3574
- (74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 28 항

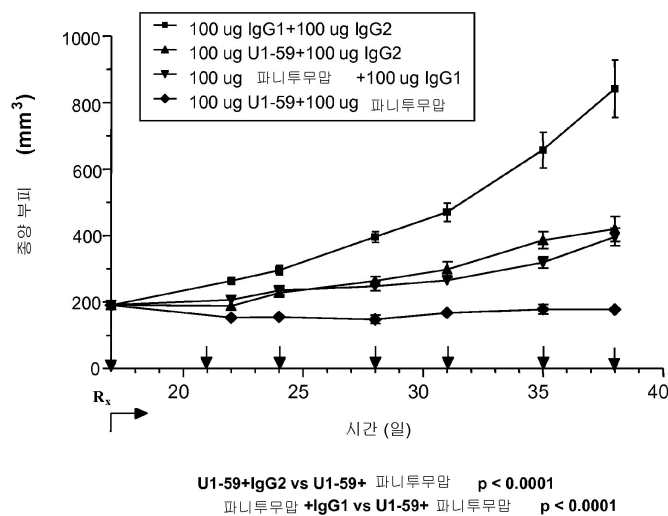
심사관 : 이현지

(54) 발명의 명칭 HER-3 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 물질 및 방법

(57) 요약

HER-3에 결합하는 제 1 작용제와 함께 HER 패밀리의 또 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 2 작용제를 투여함으로써 HER-3 관련 질병을 갖는 피검체를 치료하는 물질 및 방법이 본원에 기재된다. 제 1 및 제 2 작용제는 생물학적 약제, 예를 들어, 항원-결합 단백질, 또는 소분자 티로신 키나제 억제제일 수 있다.

대표도



명세서

청구범위

청구항 1

제 1 작용제 및 제 2 작용제를 포함하는, HER-3와 관련된 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 제 1 작용제가 HER-3에 결합하고, 상기 제 2 작용제가 HER 패밀리의 또 다른 일원에 결합하거나 HER 패밀리의 또 다른 일원의 활성을 억제하고, 상기 질병이 과다증식 질병이고, 상기 제 2 작용제는 트라스투주맙(trastuzumab), 라파티니브(lapatinib), 파니투무맙(panitumumab), 에를로티니브(erlotinib) 및 퍼투주맙(pertuzumab)으로 구성된 군으로부터 선택되고,

상기 제 1 작용제가 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질이고, SEQ ID NO: 256의 CDRH1; SEQ ID NO: 282의 CDRH2; 및 SEQ ID NO: 315의 CDRH3를 포함하는 중쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 340의 CDRL1; SEQ ID NO: 344의 CDRL2; 및 SEQ ID NO: 387의 CDRL3를 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 제 1 작용제가 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질이며, SEQ ID NO: 70의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 제 1 작용제가 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질이며, SEQ ID NO:70의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:72의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질이 HER-3의 세포외 도메인에 특이적인, 약학적 조성물.

청구항 17

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, HER-3에 대한 상기 항원-결합 단백질의 결합이 HER-3-매개 신호전달을 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 18

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, HER-3에 대한 상기 항원-결합 단백질의 결합이 HER-3 인산화를 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 19

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, HER-3에 대한 상기 항원-결합 단백질의 결합이 세포 증식을 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 20

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, HER-3에 대한 상기 항원-결합 단백질의 결합이 세포 이동을 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 21

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, HER-3에 대한 상기 항원-결합 단백질의 결합이 HER-3의 하향조절을 증가시키는, 약학적 조성물.

청구항 22

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, HER-3에 결합하는 상기 항원-결합 단백질이 항체인, 약학적 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 키메라 항체, 다중특이적 항체(multispecific antibody), 또는 이의 항체 단편인, 약학적 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서, 상기 항체 단편이 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디(diabody), 또는 단쇄 항체 분자인, 약학적 조성물.

청구항 25

제 22항에 있어서, 상기 항체가 IgG1-타입, IgG2-타입, IgG3-타입 또는 IgG4-타입의 항체인, 약학적 조성물.

청구항 26

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 작용제가 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질이며, 상기 항원-결합 단백질이 효과기 기(effector group)에 커플링된, 약학적 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 효과기 기가 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종, 독소, 또는 치료 또는 화학치료 기인, 약학적 조성물.

청구항 28

제 27항에 있어서, 상기 치료 또는 화학치료 기가 칼리치마이신(calicheamicin), 아우리스타틴-PE(auristatin-PE), 겔다나마이신(geldanamycin), 마이탄신(maytansine) 및 이의 유도체로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

제 1 작용제 및 제 2 작용제를 포함하는, HER-3와 관련된 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 제 1 작용제가 HER-3에 결합하며, SEQ ID NO:70의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:72의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질이고, 상기 제 2 작용제가 에블로티니브 및 라파티니브로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 질병이 과다증식 질병인, 약학적 조성물.

청구항 39

제 1 작용제 및 제 2 작용제를 포함하는, HER-3와 관련된 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 제 1 작용제가 HER-3에 결합하며, SEQ ID NO:70의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:72의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질이고, 상기 제 2 작용제가 트라스투주맙, 파니투무맙 및 퍼투주맙으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 질병이 과다증식 질병인, 약학적 조성물.

청구항 40

제 1항, 제 8항 및 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제, 방사선 치료제, 또는 추가 치료제 및 방사선 치료제를 임의로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 41

제 40항에 있어서, 상기 추가 치료제가 항-신생물 작용제인, 약학적 조성물.

청구항 42

제 41항에 있어서, 상기 항-신생물 작용제가 항-종양 항체 또는 화학치료제인, 약학적 조성물.

청구항 43

제 42항에 있어서, 상기 화학치료제가 카페시타빈(capecitabine), 안트라사이클린(anthracycline), 독소루비신(doxorubicin), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 젬시타빈(gemcitabine), 및 카보플라틴(carboplatin)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 44

제 1항에 있어서, 상기 제 1 작용제 및 상기 제 2 작용제가 정맥내, 피하, 근내 또는 경구 투여에 의해 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 45

삭제

청구항 46

제 1항에 있어서, 상기 질병이 유방암, 난소암, 전립선암, 결장암, 신장암, 폐암, 췌장암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 편평세포 암종 및 두경부 편평세포 암으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 47

제 1항에 있어서, 상기 제 1 작용제가 6주마다 적어도 1회로 1 내지 20 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 48

제 1항에 있어서, 상기 제 2 작용제가 6주마다 적어도 1회로 1 내지 20 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 49

제 1항에 있어서, 제 1 작용제 및 제 2 작용제 투여 전에 HER-3와 관련된 질병을 갖는 피검체를 선택하기 위해 예측 마커의 분석을 포함하는 방법이 사용되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 50

제 1항에 있어서, 제 1 작용제 및 제 2 작용제 투여 후에 치료 결과가 모니터링되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

1. 기술 분야

[0001]

[0002] 본 발명은 인간 표피 성장 인자 수용체-3(HER-3)에 결합하는 제 1 작용제와 함께 또 다른 인간 표피 성장 인자 수용체(HER) 패밀리에 결합하거나 이를 억제하는 제 2 작용제를 투여함으로써 HER-3와 관련된 질병을 갖는 피검체를 치료하는 물질 및 방법에 관한 것이다. 제 1 및 제 2 작용제는 각각 HER-3에 결합하거나, 또 다른 HER 패밀리에 결합하고/하거나 이를 억제하는 임의의 종류의 분자일 수 있으며, 이는 생물학적 화합물, 예를 들어, 항원 결합 단백질, 소분자 티로신 키나제 억제제, siRNA, 또는 자연 물질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

배경 기술

2. 배경

[0003]

[0004] ErbB3로도 공지된 HER-3는 수용체 단백질 티로신 키나제의 표피 성장 인자 수용체(EGF-R, HER로도 공지됨) 패밀리에 속하는 수용체 단백질 티로신 키나제이며, 이는 또한 HER-1(EGF-R 또는 erbB로도 공지됨), HER-2(erbB2로도 공지됨), 및 HER-4(erbB4로도 공지됨)를 포함한다(Plowman *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 87:4905-4909; Kraus *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 86:9193-9197; 및 Kraus *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 90:2900-2904). 원형 표피 성장 인자 수용체와 마찬가지로, 막횡단 수용체 HER-3는 세포외 리간드-결합 도메인(ECD), ECD 내의 이합체화 도메인, 막횡단 도메인(TMD), 세포외 단백질 티로신 키나제 도메인(TKD), 및 C-말단 인산화 도메인으로 구성된다.

[0005]

헤레굴린(herregulin, HRG)으로 공지된 HER-3에 대한 리간드는 HER-3의 세포외 도메인에 결합하고, 다른 인간 표피 성장 인자 수용체(HER) 패밀리에 결합하거나 이를 억제하는 제 2 작용제를 투여함으로써 HER-3 관련 질병을 갖는 피검체를 치료하는 물질 및 방법에 관한 것이다. 제 1 및 제 2 작용제는 각각 HER-3에 결합하거나, 또 다른 HER 패밀리에 결합하고/하거나 이를 억제하는 임의의 종류의 분자일 수 있으며, 이는 생물학적 화합물, 예를 들어, 항원 결합 단백질, 소분자 티로신 키나제 억제제, siRNA, 또는 자연 물질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

발명의 내용

개요

[0006]

[0007] 본 발명은 HER-3에 결합하는 제 1 작용제와 함께 HER 패밀리의 또 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 2 작용제를 투여함으로써 HER-3 관련 질병을 갖는 피검체를 치료하는 물질 및 방법에 관한 것이다. 제 1 및 제 2 작용제는 각각 HER-3에 결합하거나, 또 다른 HER 패밀리에 결합하고/하거나 이를 억제하는 임의의 종류의 분자일 수 있으며, 이는 생물학적 화합물, 예를 들어, 항원 결합 단백질, 소분자 티로신 키나제 억제제, siRNA, 또는 자연 물질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0008]

일 양태에서, 본 발명은 제 1 작용제 및 제 2 작용제를 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체에서 HER-3와 관련된 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 하며, 상기 제 1 작용제는 HER-3에 결합하고, 제 2 작용제는 HER 패밀리의 또 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제한다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 소분자 화합물 또는 항원-결합 단백질일 수 있다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하며, SEQ ID NO:236, 251, 252, 및 256으로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH1; SEQ ID NO:258, 278, 280, 및 282로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH2; 및 SEQ ID NO:283, 285, 309, 313, 및 315로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH3를 포함하는 중쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO:320, 334, 337, 및 340으로 구성된 군으로부터 선택된 CDRL1; SEQ ID NO:343, 356, 351, 및 344로 구성된 군으로부터 선택된 CDRL2; 및 SEQ ID NO:360, 381, 385, 및 387으로 구성된 군으로부터 선택된 CDRL3를 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, (a) SEQ ID NO:236, 251, 252, 및 256에 제시된 CDRH1; (b) SEQ ID NO:258, 278, 280, 및 282에 제시된 CDRH2; 및 (c) SEQ ID NO:283, 285, 309, 313, 및 315에 제시된 CDRH3로 구성된 군으로부터 선택된 CDR 중 적어도 하나를 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, (d) SEQ ID NO:320, 334, 337, 및 340에 제시된 CDRL1; (e) SEQ ID NO:343, 356, 351, 및 344에 제시된 CDRL2; 및 (f) SEQ ID NO:360, 381, 385, 및 387에 제시된 CDRL3로 구성된 군으로부터 선택된 CDR 중 적어도 하나를 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0009]

제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, (a) SEQ ID NO:236, 251, 252, 및 256에 제시

된 CDRH1; (b) SEQ ID NO:258, 278, 280, 및 282에 제시된 CDRH2; 및 (c) SEQ ID NO:283, 285, 309, 313, 및 315에 제시된 CDRH3로 구성된 군으로부터 선택된 CDR 중 적어도 하나를 포함하는 중쇄 아미노산 서열; 및 (d) SEQ ID NO:320, 334, 337, 및 340에 제시된 CDRL1; (e) SEQ ID NO:343, 356, 351, 및 344에 제시된 CDRL2; 및 (f) SEQ ID NO:360, 381, 385, 및 387에 제시된 CDRL3로 구성된 군으로부터 선택된 CDR 중 적어도 하나를 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 제 1 항원은 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:236, 251, 252, 및 256으로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH1, SEQ ID NO:258, 278, 280, 및 282로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH2, 및 SEQ ID NO:283, 285, 309, 313, 및 315로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH3를 포함하는 중쇄 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO:320, 334, 337, 및 340으로 구성된 군으로부터 선택된 CDRL1, SEQ ID NO:343, 356, 351, 및 344로 구성된 군으로부터 선택된 CDRL2, 및 SEQ ID NO:360, 381, 385, 및 387로 구성된 군으로부터 선택된 CDRL3을 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

- [0010] 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:42, 54, 70, 92, 및 96으로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 항원-결합 단백질은 SEQ ID NO:44, 56, 72, 94, 및 98로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0011] 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:42, 54, 70, 92, 및 96으로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO:44, 56, 72, 94, 및 98로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0012] 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:42의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:44의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:54의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:56의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:70의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:72의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:283, 285, 309, 313, 및 315로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH3를 포함한다. 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, SEQ ID NO:360, 381, 385, 및 387로 구성된 군으로부터 선택된 CDRH3를 포함한다.
- [0013] 항원-결합 단백질은 HER-3의 세포의 도메인에 대해 특이적일 수 있다. HER-3에 대한 항원-결합 단백질의 결합은 HER-3-매개 신호전달을 감소시키고/시키거나, HER-3 인산화를 감소시키고/시키거나, 세포 증식을 감소시키고/시키거나, 세포 이동을 감소시키고/시키거나, HER-3의 하향조절을 증가시킬 수 있다.
- [0014] HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질은 항체일 수 있다. 항체는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 키메라 항체, 다중특이적 항체, 또는 이의 항체 단편(예를 들어, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디(diabody), 또는 단쇄 항체 분자)일 수 있다. 항체는 IgG1-타입, IgG2-타입, IgG3-타입 또는 IgG4-타입일 수 있다.
- [0015] 제 1 작용제는 HER-3에 결합하는 항원-결합 단백질일 수 있으며, 항원-결합 단백질은 효과기 기에 커플링될 수 있다. 효과기 기는 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종, 독소, 또는 치료 또는 화학치료기(예를 들어, 칼리치마 이신(calicheamicin), 아우리스타틴-PE(auristatin-PE), 겔다나마이신(geldanamycin), 마이탄신(maytansine) 및 이의 유도체로 구성된 군으로부터 선택되는 치료 또는 화학치료기)일 수 있다.
- [0016] 제 2 작용제는 소분자 화합물 또는 항원-결합 단백질일 수 있다. 제 2 작용제는, 예를 들어, 트라스투주맙(trastuzumab), 라파티니브(lapatinib), 네라티니브(neratinib), 파니투무맙(panitumumab), 에를로티니브(erlotinib), 세특시맙(cetuximab), 퍼투주맙(pertuzumab), 및 T-DM1일 수 있다.
- [0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 제 1 작용제 및 제 2 작용제를 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체에서 HER-3와 관련된 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 하며, 상기 제 1 작용제는 HER-3에 결합하고, SEQ ID NO:42의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:44의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질이고, 상기 제 2 작용제는 에를로티니브, 라파티니브, 및 네라티니브로 구성된 군으로부터 선택된다. 또한, 본 발명은 제 1 작용제 및 제 2 작용제를 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체에서 HER-3와 관련된 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 하며, 상기 제 1 작용제는 HER-3에 결합하고, SEQ ID NO:54의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:56의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질, 또는 HER-3에 결합하고, SEQ ID NO:70의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:72의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질이고, 상기 제 2 작용제는 에를로티니브, 라파티니브, 및 네라티니브로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0018] 본 발명은 또한 제 1 작용제 및 제 2 작용제를 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체에서 HER-3와 관련된

질병을 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 하며, 상기 제 1 작용제는 HER-3에 결합하고, SEQ ID NO:42의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO:44의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질이고, 상기 제 2 작용제는 트라스투주맙, T-DM1, 파니투무맙, 및 세톡시맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0019] 본원에 제공된 방법은 제 3 또는 추가 치료제 및/또는 방사선 요법제를 투여하는 것을 임의로 포함할 수 있다. 제 3 또는 추가 치료제는 항-신생물제(예를 들어, 항-중양 항체 또는 화학치료제, 예를 들어, 카페시타빈(capecitabine), 안트라사이클린(anthracycline), 독소루비신(doxorubicin), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 겐시타빈(gemcitabine), 및 카보플라틴(carboplatin))일 수 있다.
- [0020] 제 1 작용제 및 제 2 작용제는 정맥내, 피하, 근내 또는 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 질병은 과다증식 질병(예를 들어, 유방암, 난소암, 전립선암, 결장암, 신장암, 폐암, 췌장암, 포피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 및 편평세포 암종으로 구성된 군으로부터 선택되는 질병)일 수 있다.
- [0021] 본원에 제공된 방법은 6주마다 적어도 1회로 약 1 내지 약 20 mg/kg 체중(mg/kg body weight)의 용량으로 제 1 작용제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 6주마다 적어도 1회로 약 1 내지 약 20 mg/kg 체중의 용량으로 제 2 작용제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 투여 전에 HER-3와 관련된 질병을 갖는 피검체를 선택하기 위해 예측 마커의 분석을 포함하는 방법을 이용하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 투여 후에 치료 결과를 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0022] 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있으나, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 본원에 언급된 간행물, 출원, 특허, 및 다른 참고문헌 각각의 개시는 전체 내용이 참조로서 본원에 포함된다. 불일치하는 경우, 정의를 포함하는 본 발명의 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시이며, 이로 제한되는 것이 아니다.
- [0023] 본 발명의 하나 이상의 구체예의 세부사항은 하기 수반하는 도면 및 기재에 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점은 본 발명의 기재 및 도면, 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.
- [0024] **도면의 간단한 설명**
- [0025] 도 1은 비소세포폐암(NSCLC) 이종이식 종양(Calu-3) 성장에 대한 단독이거나 조합된 인간 항-HER-3 항체 및 파니투무맙의 효과를 플로팅(plotting)하는 그래프이다.
- [0026] 도 2는 Calu-3 성장에 대한 단독이거나 조합된 인간 항-HER-3 항체 및 에를로티니브의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0027] 도 3은 SkBr-3 유방암 세포의 기본 부착-의존성 성장에 대한 단독이거나 c2C4(HER2 이합체화 억제제), 또는 트라스투주맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0028] 도 4는 SkBr-3 유방암 세포의 HRG 자극된 부착-의존성 성장에 대한 단독이거나 c2C4, 트라스투주맙, 또는 세톡시맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0029] 도 5는 MDA-MB-435 난소암 세포의 기본 부착-의존성 성장에 대한 단독이거나 c2C4, 트라스투주맙, 또는 세톡시맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0030] 도 6A-6D는 MDA-MB-175VII 유방암 세포의 증식에 대한 단독이거나 트라스투주맙(도 6A), 라파티니브(도 6B), 겐시타빈(도 6C), 또는 시스플라틴(도 6D)과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 일련의 그래프이다.
- [0031] 도 7은 ZR-75-30 유방암 세포의 HRG 자극 증식에 대한 단독이거나 c2C4, 트라스투주맙, 또는 라파티니브와 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0032] 도 8은 BT474 유방암 세포의 HRG 자극 증식에 대한 단독이거나 c2C4, 트라스투주맙, 또는 라파티니브와 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0033] 도 9는 HRG 자극 DLD-1 결장암 세포의 증식에 대한 단독이거나 세톡시맙, c2C4, 또는 트라스투주맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0034] 도 10은 HCC-1569 유방암 세포의 HRG 자극 증식에 대한 단독이거나 c2C4, 또는 트라스투주맙, 또는 라파티니브

와 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.

- [0035] 도 11은 SkBr-3 유방암 세포의 HRG 자극 증식에 대한 단독이거나 2C4, 트라스투주맙, 또는 라파티니브와 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0036] 도 12는 FaDu 두경부암 세포의 증식에 대한 단독이거나 파니투무맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0037] 도 13은 MDA-MB-175VII 유방암 세포에서의 HER-3(상부 패널), Akt(중간 패널), 및 ERK(하부 패널)의 인산화에 대한 단독이거나 세톡시맙, c2C4, 또는 트라스투주맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 나타내는 웨스턴 블롯의 사진이다.
- [0038] 도 14는 HRG 자극 SkBr-3 유방암 세포에서의 HER-3(상부 패널), Akt(중간 패널), 및 ERK(하부 패널)의 인산화에 대한 단독이거나 세톡시맙, c2C4, 트라스투주맙, 또는 라파티니브와 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 나타내는 웨스턴 블롯의 사진이다.
- [0039] 도 15는 HRG 자극 Ls174T 결장암 세포에서의 HER-3(상부 패널) 또는 Akt(하부 패널)의 인산화에 대한 단독이거나 세톡시맙, 퍼투주맙(c2C4), 또는 트라스투주맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 나타내는 웨스턴 블롯의 사진이다.
- [0040] 도 16은 HRG 자극 HCC 1569 유방암 세포에서의 HER-3(상부 패널), Akt(중간 패널), 및 ERK(하부 패널)의 인산화에 대한 단독이거나 세톡시맙, c2C4, 또는 트라스투주맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 나타내는 웨스턴 블롯의 사진이다.
- [0041] 도 17은 A549 폐포 상피 세포에서의 Akt, PGFR, HER-2, HER-3, HER-4, 및 ERK의 인산화에 대한 단독이거나 파니투무맙과 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 나타내는 웨스턴 블롯의 사진이다. 라인 1, IgG 대조군; 라인 2, 파니투무맙, 단독; 라인 3, U1-59, 단독; 라인 4, 파니투무맙과 조합된 U1-59. 튜블린을 동등한 로딩에 대한 대조군으로 사용하였다.
- [0042] 도 18은 Calu3 NSCLC 세포에서의 HER-3, Akt, HER-2, ERK, 및 EGF-R의 인산화에 대한 단독이거나 파니투무맙 또는 라파티니브와 조합된 인간 항-HER-3 항체의 효과를 나타내는 웨스턴 블롯의 사진이다. 라인 1, IgG 대조군; 라인 2, 파니투무맙 단독; 라인 3, U1-59 단독; 라인 4, 라파티니브 단독; 라인 5, 파니투무맙과 조합된 U1-59; 라인 6, 라파티니브와 조합된 U1-59.
- [0043] 도 19는 유방암 이종이식 종양(HCC-1569) 성장에 대한 단독이거나 조합된 인간 항-HER-3 항체 및 라파티니브의 효과를 플로팅하는 그래프이다.
- [0044] 도 20은 U1-59를 이용한 A549 NSCLC 세포의 처리가 HER3 인산화를 억제하고, 제피티니브(gefitinib)를 이용한 처리 후에 재활성화를 감소시키는 것을 나타낸다. A549 세포가 제피티니브, U1-59 또는 둘 모두로 처리되었고, HER3 인산화가 ELISA 분석에 의해 평가되었다. 1시간 동안의 제피티니브를 이용한 처리는 HER 인산화의 부분적 억제를 발생시켰고, 이는 24시간 후에 대조군 수준으로 역전되었다. 대조적으로, U1-59를 이용한 처리는 HER 인산화의 보다 큰 억제를 발생시켰고, 이는 24시간 후에 유지되었다. 제피티니브 및 U1-59 둘 모두의 작용제를 이용한 조합 처리는 제피티니브 단독으로 처리된 세포에서 24시간 후에 관찰되는 억제 역전을 방지하였다. 실험은 삼중 웰로 수행되었고, 적어도 2회 반복되었다. 결과는 평균 \pm SD로 표현된다.

[0045] **상세한 설명**

- [0046] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 구성 목적이며, 기재되는 주제를 한정하는 것으로 해석되어선 안 된다.
- [0047] 본원에서 달리 정의하지 않는 한, 본 출원과 관련하여 사용되는 과학 및 기술 용어는 당 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 추가로, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함하며, 복수 용어는 단수를 포함한다.
- [0048] 일반적으로, 본원에 기재된 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 및 단백질 및 핵산 화학 및 하이브리드화와 관련하여 사용된 술어 및 이를 위한 기술은 당 분야에서 널리 공지되고 통상적으로 사용되는 것이다. 본 출원의 방법 및 기술은 일반적으로 당 분야에 널리 공지된 통상적인 방법에 따라 수행되며, 이는 달리 표시하지 않는 한 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되고 논의되는 다양한 일반적 및 더욱 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같다. 예를 들어, 각각의 개시가 참조로서 이의 전체 내용이 본원에 포함되는 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold

Spring Harbor, N.Y. (2001), Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), 및 Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990)]을 참조하라. 효소 반응 및 정제 기술은 당 분야에서 통상적으로 달성되거나 본원에 기재되는 바와 같은 제조업체의 명세서에 따라 수행된다. 본원에서 기재되는 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의약 화학 및 약학 화학과 관련하여 사용되는 술어, 및 이의 실험 절차 및 기술은 당 분야에서 널리 공지되고 통상적으로 사용되는 것이다. 화학 합성, 화학 분석, 약학적 제조, 제형, 및 전달, 및 환자의 치료에 대해 표준 기술이 사용될 수 있다.

[0049] 본 발명은 본원에 기재된 특정 방법론, 프로토콜, 및 시약 등에 제한되지 않으며, 그 자체로 변화될 수 있음이 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 술어는 단지 특정 구체예를 기재하기 위한 목적이며, 청구항에 의해서만 규정되는 개시된 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0050] 실시예, 또는 달리 표시한 경우 이외에, 본원에서 사용되는 성분 또는 반응 조건의 양을 나타내는 모든 수는 모든 예에서 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 백분율과 관련하여 사용되는 경우 용어 "약"은 평균±1%일 수 있다.

[0051] 1. 일반적 개관

[0052] 본 발명은 HER-3에 결합하는 제 1 작용제, 및 HER 패밀리의 다른 일원에 결합하고/하거나 이의 활성을 억제하는 제 2 작용제의 조합물을 이용하여 HER-3와 관련된 질병을 치료하거나 예방하는 것과 관련된 물질 및 방법을 제공한다. 제 1 작용제 및 제 2 작용제는 생물학적 화합물, 예를 들어, 항원 결합 단백질, 또는 소분자 티로신 키나제 억제제일 수 있다. 예를 들어, HER 패밀리의 개별적 또는 다수의 일원, 예를 들어, HER-3, HER-2, EGF-R, HER-4, 및/또는 HER 패밀리의 임의의 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 분리된 폴리펩티드(예를 들어, 결합 단백질, 예를 들어, 항체), 및/또는 소분자 티로신 키나제 억제제가 본원에 제공된다. HER-3에 결합하는 제 1 작용제, 및 하나 또는 다수의 다른 HER 패밀리의 일원에 결합하고/하거나 이의 활성을 억제하는 제 2 작용제를 포함하는 조성물, 및 HER-3 관련 질병을 치료하거나 억제하기 위해 상기 조성물을 이용하는 방법이 또한 제공된다.

[0053] 본원에 기재되는 특정 제 1 및/또는 제 2 작용제는 생물체제, 예를 들어, 항원 결합 단백질이다. 특정 구체예에서, 항원 결합 단백질의 폴리펩티드 구조는 모노클로날 항체, 이특이적 항체, 미니바디(minibody), 도메인 항체, 합성 항체(때때로, "항체 모방체(antibody mimetics)"로 언급됨), 키메라 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 항체 융합체(때때로, "항체 컨주게이트"로 언급됨), 및 이의 각각의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 항체를 기초로 한다. 다양한 구조는 하기에 추가로 기재된다. 다른 구체예에서, 제 1 및/또는 제 2 작용제는 소분자 티로신 키나제 억제제이다. 또 다른 구체예에서, 제 1 및/또는 제 2 작용제는 siRNA이다. 또 다른 구체예에서, 제 1 및/또는 제 2 작용제는 자연 물질이다.

[0054] 본원에 기재되는 조성물, 및 이를 이용하는 방법은 HER-3 및 HER 패밀리의 적어도 하나의 다른 일원을 발현하는 고형 종양의 성장의 개선된 억제를 나타내었다. 특히, HER-3에 결합하는 제 1 작용제 및 HER 패밀리의 적어도 하나의 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 2 작용제의 조합물을 투여하는 것은 상기 제 1 또는 제 2 작용제 단독의 투여와 비교하는 경우 다양한 종양의 성장을 억제하는 증가된 효능을 갖는 것으로 본원에서 입증되었다. 따라서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 신생물 질병, 예를 들어, 암을 치료하고 예방하는 개선된 방법에서 유용성이 입증되었다.

[0055] 2. HER-3 결합 작용제

[0056] 본원에 기재된 바와 같은 HER-3에 결합하는 작용제는 항원 결합 단백질, 예를 들어, 항체, 또는 소분자 티로신 키나제 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 생물학적 화합물일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "항원 결합 단백질" 또는 "결합 단백질"은 HER 패밀리의 일원, 예를 들어, HER-3와 같은 특정 표적 항원에 특이적으로 결합하는 단백질을 의미한다. 항원 결합 단백질은 해리 상수(K_D)가 10^{-8} M 이하인 경우에 이의 표적 항원에 "특이적으로 결합"한 것으로 언급된다. 항체는, K_D 가 5×10^{-9} M 이하인 경우에 "높은 친화성", 및 K_D 가 5×10^{-10} M 이하인 경우에 "매우 높은 친화성"으로 항원에 특이적으로 결합한다. 일 구체예에서, 항체는 10^{-9} M 이하의 K_D 및 약 1×10^{-4} /초의 분리-속도(off-rate)를 갖는다. 일 구체예에서, 분리-속도는 약 1×10^5 /초이다. 다른 구체예에서, 항체는 약 10^{-8} M 내지 10^{-10} M의 K_D 로 HER 패밀리의 특정 일원에 결합할 것이며, 또 다른 구체

예에서, 이는 2×10^{-10} 이하의 K_D 로 결합할 것이다. 또한, 본원에서 사용되는 소분자 화합물은 세린, 트레오닌 또는 티로신 키나제를 포함하는 하나 이상의 단백질 키나제의 효소 활성을 억제하도록 화학적으로 합성된 저분자량 화합물이다.

[0057] 일부 구체예에서, HER-3 결합 작용제가 생물학적 화합물인 경우, 상기 작용제는 항원 결합 단백질, 예를 들어, HER-3에 결합할 수 있는 항체이다. 따라서, HER-3 관련 질병을 치료하는 조성물 및 방법에 사용하기 위해 항-HER-3 항체를 포함하는 HER 결합 단백질이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, HER-3에 표적화된 항체는 HER-3의 세포외 도메인(ECD)에 대해 특이적일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-HER-3 항체는 HER-3의 세포외 부분 내의 적어도 하나의 에피토프와 상호작용할 수 있다. 에피토프는 아미노 말단의 L1 도메인(aa 19-184), S1(aa 185-327) 및 S2(aa 500-632) 시스테인-풍부 도메인, 2개의 시스테인-풍부 도메인에 의해 측면이 접해있는 L2 도메인(328-499), 또는 HER-3 도메인의 조합에 위치될 수 있다. 에피토프는 또한, 비제한적인 예로, L1 및 S1의 부분으로 구성되는 에피토프와 같이 도메인의 조합에 위치될 수 있다.

[0058] HER-3 결합 단백질은, HER-3에 대한 이의 결합이 HER-3-매개 신호전달을 감소시키는 것을 추가 특징으로 할 수 있다. HER-3-매개 신호전달의 감소는, 예를 들어, 세포 표면으로부터의 HER-3 분자의 적어도 부분적인 소실을 발생시키는 HER-3의 하향조절, 또는 실질적으로 비활성 형태, 즉, 비-안정화 형태에 비해 낮은 신호전달을 나타내는 형태의 세포 표면 상의 HER-3의 안정화에 의해 야기될 수 있다. 대안적으로, HER-3-매개 신호전달의 감소는 또한, 예를 들어, HER-3에 대한 리간드 또는 HER 패밀리의 또 다른 일원의 결합을 감소시키거나 증가시킴으로써 야기될 수 있다. 예를 들어, HER-3 매개 신호전달의 감소는 또한 다른 HER 패밀리 일원(예를 들어, EGF-R)과의 이합체를 함유하는 HER-3의 형성을 감소시킴으로써 야기될 수 있다.

[0059] HER-3 결합 작용제는 항체-유사 결합 활성을 갖는(예를 들어, 항-HER-3 항체와 유사한 활성을 갖는) 스캐폴드 단백질 또는 항체, 즉, 항-HER-3 항체일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "스캐폴드 단백질"은, 아미노산 삽입, 치환 또는 결실이 고도로 용인되는 노출된 표면 영역을 갖는 폴리펩티드 또는 단백질을 의미한다. 본 발명의 방법에 따라 사용될 수 있는 스캐폴드 단백질의 예는 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)로부터의 단백질 A, 피어리스 브라시카에(*Pieris brassicae*)로부터의 빌린 결합 단백질 또는 다른 리포칼린, 안키린(ankyrin) 반복 단백질, 및 인간 피브로넥틴을 포함한다(Binz and Pluckthun (2005) *Curr. Opin. Biotechnol.* 16:459-69 참조). 스캐폴드 단백질의 조작은 안정적으로 폴딩된 단백질의 구조 프레임워크 상 또는 이로의 친화성 기능의 이식 또는 통합으로 간주될 수 있다. 친화성 기능은 본 발명에 따른 단백질 결합 친화성을 의미한다. 스캐폴드는 결합 특이성을 부여하는 아미노산 서열로부터 구조적으로 분리될 수 있다. 일반적으로, 상기 인공 친화성 시약을 개발하기에 적합한 것으로 보이는 단백질은 합리적인, 또는 가장 통상적으로는, 조합 단백질 조작 기술, 예를 들어, 시험관내에서 디스플레이된 인공 스캐폴드 라이브러리 내의 결합 작용제에 대한, 정제된 단백질 또는 세포 표면 상에 디스플레이된 단백질인 HER-3에 대한 패닝(panning)에 의해 수득될 수 있다(예를 들어, Skerra (2000) *J. Mol. Recog.* 13: 167-87; 및 Binz and Pluckthun, 상기 참조). 또한, 항체 유사 결합 활성을 갖는 스캐폴드 단백질은, 수용체 폴리펩티드를 함유하는 스캐폴드 도메인에 공여체 폴리펩티드의 결합 특이성을 부여하기 위해 공여체 폴리펩티드의 결합 도메인으로 이식될 수 있는 스캐폴드 도메인을 함유하는 수용체 폴리펩티드로부터 유래될 수 있다. 삽입된 결합 도메인은, 예를 들어, 항체, 특히 항-HER-3 항체의 상보성 결정 영역(CDR)일 수 있다. 삽입은, 예를 들어, 엔코딩 아미노산의 폴리펩티드 합성, 핵산 합성을 포함하는 당업자에게 공지된 다양한 방법, 및 또한 당업자에게 널리 공지된 제조 방법의 다양한 형태에 의해 달성될 수 있다.

[0060] 용어 "항체"는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 인간화된 항체(Jones *et al.* (1986) *Nature* 321:522-525; Riechmann *et al.* (1988) *Nature* 332:323-329; 및 Presta (1992) *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596), 키메라 항체(Morrison *et al.* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 81:6851-6855), 적어도 2개의 항체로부터 형성된 다중특이적 항체(예를 들어, 이특이적 항체), 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 용어 "항체 단편"은 상기 언급된 항체의 임의의 부분, 예를 들어, 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디(Hollinger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 90:6444-6448), 단쇄 항체 분자(Pluckthun in: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113, Rosenberg and Moore, eds., Springer Verlag, NY (1994), 269-315), 및 HER-3에 대한 결합의 요망되는 능력을 나타내는 한 다른 단편을 포함한다.

[0061] 또한, 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 항체 또는 자연 발생 항체 변이체의 조작된 서브-도메인을 함유하는 항체-유사 분자를 포함한다. 이러한 항체-유사 분자는 카멜리드와 같은 자연 공급원으로부터 유래(Muyldermans

et al. (2001) *Rev. Mol. Biotechnol.* 74:277-302)되거나, 인간, 카멜리드 또는 다른 종으로부터의 라이브러리의 시험관내 디스플레이(Holt *et al.* (2003) *Trends Biotechnol.* 21:484-90)를 통해 유래된 V_H -단독 또는 V_L -단독 도메인과 같은 단일-도메인 항체일 수 있다.

[0062] "Fv 단편"은 완전한 항원-인지 및 항원-결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이러한 영역은 빈틈없이 비-공유 회합된 하나의 중쇄 가변 도메인 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이합체로 구성된다. 이러한 형태에서, 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR은 상호작용하여 V_H - V_L 이합체의 표면 상의 항원-결합 부위를 규정한다. 집합적으로, 6개의 CDR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 단지 3개의 CDR을 포함하는 Fv의 절반)이 항원을 인지하고 이에 결합하는 능력을 갖지만, 보통 전체 결합 부위보다 낮은 친화성으로 결합한다. "Fab 단편"은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 첫번째 불변 도메인(CH1)을 함유한다. "Fab 단편"은 항체 힌지(hinge) 영역으로부터의 하나 이상의 시스템을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카르복시 말단에서의 소수의 잔기의 첨가에 의해 "Fab' 단편"과 상이하다. "F(ab')₂ 단편"은 본래 사이에 힌지 시스템을 갖는 "Fab' 단편"의 쌍으로 생성된다. 과과인 또는 펩신 분해와 같은 상기 항체 단편을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0063] 항체는, 비제한적인 예로, IgG1-타입, IgG2-타입, IgG3-타입, IgG4-타입, IgM1-타입 및 IgM2-타입과 같은 IgG-타입 또는 IgM-타입을 포함하는 IgA-타입, IgD-타입, IgE, IgG-타입 또는 IgM-타입일 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 항체는 IgG1-타입, IgG2-타입 또는 IgG4-타입이다.

[0064] 예를 들어, HER-3에 대한 치료 후보로서의 항체의 생성과 관련된 특정 양태에서, 항체가 보체를 고정시키고, 보체-의존 세포독성(CDC)에 관여할 수 있는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 무린 IgM, 무린 IgG2a, 무린 IgG2b, 무린 IgG3, 인간 IgM, 인간 IgG1, 인간 IgG3, 및 인간 IgA를 포함하는 다수의 항체의 이소형(isotype)이 보체를 고정시키고, 보체-의존 세포독성에 관여할 수 있다. 생성되는 항체는 처음에 상기 이소형을 가질 필요는 없고, 오히려 생성되는 항체는 임의의 이소형을 가질 수 있고, 상기 항체는 당 분야에 널리 공지된 통상적인 분자생물학 기술을 이용하여 적절한 발현 벡터 내의 분자적으로 클로닝된 불변 영역 유전자 또는 cDNA에 분자적으로 클로닝된 V 영역 유전자 또는 cDNA를 추가한 후, 당 분야에 공지된 기술을 이용하여 숙주 세포에서 항체를 발현시킴으로써 이소형 교환될 수 있는 것이 인지될 것이다. 이소형-교환된 항체는 또한 자연 발생 변이체에 비해 우수한 CDC를 갖도록 분자적으로 조작되고(Idsogie *et al.* (2001) *J. Immunol.* 166:2571-2575), 당 분야에 공지된 기술을 이용하여 숙주 세포에서 재조합적으로 발현되는 Fc 영역을 가질 수 있다. 이러한 기술은 특히 직접 재조합 기술(예를 들어, US Patent No. 4,816,397 참조), 세포-세포 융합 기술(예를 들어, US Patent Nos. 5,916,771 및 6,207,418 참조)의 사용을 포함한다. 세포-세포 융합 기술에서, 임의의 요망되는 이소형을 갖는 중쇄를 갖는 골수종 또는 다른 세포주, 예를 들어, CHO가 제조되고, 경쇄를 갖는 또 다른 골수종 또는 다른 세포주, 예를 들어, CHO가 제조된다. 이러한 세포는 이후에 융합될 수 있고, 온전한 항체를 발현하는 세포주가 분리될 수 있다. 예를 들어, HER-3 항원에 대해 요망되는 결합을 갖는 인간 항-HER-3 IgG4 항체는 동일한 가변 영역(항체의 특이성 및 항체의 친화성의 일부를 규정함)을 여전히 가지면서 인간 IgM, 인간 IgG1 또는 인간 IgG3 이소형을 생성시키기 위해 용이하게 이소형 교환될 수 있다. 이러한 분자는 이후에 보체를 고정시키고, CDC에 관여할 수 있다.

[0065] 더욱이, 항체는 또한 단핵구 및 자연살(NK) 세포와 같은 효과기 세포 상의 Fc 수용체에 결합할 수 있고, 항체-의존 세포성 세포독성(ADCC)에 관여할 수 있다. 무린 IgG2a, 무린 IgG2b, 무린 IgG3, 인간 IgG1 및 인간 IgG3를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 항체 이소형이 Fc 수용체에 결합할 수 있고, 항체-의존 세포성 세포독성에 관여할 수 있다. 생성되는 항체는 처음에 상기 이소형을 가질 필요는 없고, 오히려 생성되는 항체는 임의의 이소형을 가질 수 있고, 상기 항체는 당 분야에 널리 공지된 통상적인 분자생물학 기술을 이용하여 적절한 발현 벡터 내의 분자적으로 클로닝된 불변 영역 유전자 또는 cDNA에 분자적으로 클로닝된 V 영역 유전자 또는 cDNA를 추가한 후, 당 분야에 공지된 기술을 이용하여 숙주 세포에서 항체를 발현시킴으로써 이소형 교환될 수 있는 것이 인지될 것이다. 이소형-교환된 항체는 또한 자연 발생 변이체에 비해 우수한 ADCC를 갖도록 분자적으로 조작되고(Shields *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-604), 당 분야에 공지된 기술을 이용하여 숙주 세포에서 재조합적으로 발현되는 Fc 영역을 가질 수 있다. 이러한 기술은 특히 직접 재조합 기술(예를 들어, US Patent No. 4,816,397 참조), 세포-세포 융합 기술(예를 들어, US Patent Nos. 5,916,771 및 6,207,418 참조)의 사용을 포함한다. 세포-세포 융합 기술에서, 임의의 요망되는 이소형을 갖는 중쇄를 갖는 골수종 또는 다른 세포주, 예를 들어, CHO가 제조되고, 경쇄를 갖는 또 다른 골수종 또는 다른 세포주, 예를 들어, CHO가 제조된다. 이러한 세포는 이후에 융합될 수 있고, 온전한 항체를 발현하는 세포주가 분리될 수 있다. 예를

들어, HER-3 항원에 대해 요망되는 결합을 갖는 인간 항-HER-3 IgG4 항체는 동일한 가변 영역(항체의 특이성 및 항체의 친화성의 일부를 규정함)을 여전히 가지면서 인간 IgG1 또는 인간 IgG3 이소형을 생성시키기 위해 용이하게 이소형 교환될 수 있다. 이러한 분자는 이후에 효과기 세포 상의 Fc γ R에 결합할 수 있고, ADCC에 관여할 수 있다.

[0066] 본원의 표 10은 HER-3에 대한 항체에 포함될 수 있는 다수의 CDR에 대한 아미노산 서열을 제공한다. 일부 구체예에서, HER-3을 표적으로 하는 분리된 결합 단백질은 본 출원과 함께 제출되는 서열 목록에 제시된 바와 같은, (a) SEQ ID NO:2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 및 230에 제시된 CDRH1, (b) SEQ ID NO:2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 및 230에 제시된 CDRH2, 및 (c) SEQ ID NO:2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 및 230에 제시된 CDRH3로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 CDR을 함유하는 중쇄 아미노산 서열, 및/또는 (d) SEQ ID NO:4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 및 232에 제시된 CDRL1, (e) SEQ ID NO:4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 및 232에 제시된 CDRL2, 및 (f) SEQ ID NO:4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 및 232에 제시된 CDRL3로 구성된 군으로부터 선택된 CDR 중 적어도 하나를 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0067] 일부 구체예에서, HER-3를 표적으로 하는 분리된 결합 단백질은 본 출원과 함께 제출되는 서열 목록에 제시된 바와 같은, SEQ ID NO:2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 및 230으로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 아미노산 서열, 및/또는 SEQ ID NO:4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 및 232로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0068] 일부 구체예에서, 항-HER-3 항체는 본 출원과 함께 제출되는 서열 목록에 제시된 바와 같은, SEQ ID NO:2 및 4, 6 및 8, 10 및 12, 14 및 16, 18 및 20, 22 및 24, 26 및 28, 30 및 32, 36 및 38, 42 및 44, 46 및 48, 50 및 52, 54 및 56, 60 및 58, 62 및 64, 66 및 68, 70 및 72, 74 및 76, 78 및 82, 80 및 82, 84 및 86, 88 및 90, 92 및 94, 96 및 98, 100 및 102, 104 및 106, 108 및 110, 112 및 114, 116 및 118, 122 및 124, 126 및 128, 130 및 132, 134 및 136, 138 및 140, 142 및 144, 146 및 148, 150 및 152, 154 및 156, 158 및 160, 162 및 164, 166 및 168, 170 및 172, 174 및 176, 178 및 180, 182 및 184, 186 및 188, 190 및 192, 194 및 196, 198 및 200, 202 및 204, 206 및 208, 210 및 212, 214 및 216, 218 및 220, 222 및 224, 226 및 228, 230 및 232에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO:34, 40, 60, 62, 및 120 중 어느 하나에 제시된 중쇄 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO:58 및 64 중 어느 하나에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0069] 일부 구체예에서, HER-3를 표적으로 하는 단백질은 항체-유사 결합 활성을 갖는(예를 들어, 항-HER-3 항체와 유사한 활성을 갖는) 스캐폴드 단백질, 또는 항체, 예를 들어, 항-HER-3 항체일 수 있다. 항-HER-3 항체는 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-

46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, 및 U1-62로 명명된 항체, 또는 이러한 항체 중 하나의 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄를 갖는 항체로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. U1-49(SEQ ID NO:42/44), U1-53(SEQ ID NO:54/56), 및 U1-59(SEQ ID NO:70/72)로 명명된 항체, 또는 이러한 항체 중 하나의 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄를 갖는 항체가 특히 유용할 수 있다.

[0070] 본원에 제공된 HER-3 결합 단백질의 아미노산 서열이 20개의 통상적인 아미노산에 제한되지 않음이 이해되어야 한다(*Immunology - A Synthesis* (2nd Edition, Golub and Gren, eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991) 참조, 이의 개시는 전체 내용이 참조로서 본원에 포함됨). 예를 들어, 아미노산은 20개의 통상적인 아미노산의 입체이성질체(예를 들어, D-아미노산), 비자연 아미노산, 예를 들어, α-, α-이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 락트산, 및 다른 비통상적인 아미노산을 포함할 수 있다. 또한 본원에 제공된 결합 단백질에 대해 적합한 구성요소일 수 있는 비통상적인 아미노산의 예는 4-히드록시프롤린, γ-카복시글루타메이트, ε-N,N,N-트리메틸리신, ε-N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포틸메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-히드록시리신, σ-N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산, 예를 들어, 4-히드록시프롤린을 포함한다.

[0071] 또한, 아미노산 서열에서의 변화가 SEQ ID NO:1-390에 제시된 서열의 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 99%)가 유지되는 한, SEQ ID NO:1-390(본 출원과 함께 제출되는 부록에 나열됨)에 제시된 아미노산 서열에서의 작은 변화가 본 발명의 개시에 의해 포함되는 것으로 간주된다. 변화는 프레임워크 영역(즉, CDR 외부), CDR 내, 또는 프레임워크 및 CDR 내에서 발생할 수 있다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO:1-390에 제시된 아미노산 서열에서의 변화, 즉, 적어도 하나의 아미노산의 결실, 삽입 및/또는 치환은 기능성 도메인의 경계 근처에서 발생할 수 있다. 구조 및 기능성 도메인은 공적 또는 전매특허 서열 데이터베이스에 대한 누클레오티드 및/또는 아미노산 서열의 비교에 의해 확인될 수 있다. 공지된 구조 및/또는 기능의 다른 결합 단백질에서 발생하는 서열 모티프 또는 예측 단백질 형태 도메인을 확인하기 위해 전산화된 비교 방법이 이용될 수 있다. 공지된 3차원 구조로 폴딩되는 단백질 서열을 확인하는 방법은 당 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 각각의 개시의 전체 내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Bowie *et al.* (1991) *Science* 253: 164; *Proteins, Structures and Molecular Principles*, Creighton, Ed., W H. Freeman and Company, New York (1984); *Introduction to Protein Structure*, Branden and Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991); 및 Thornton *et al.* (1991) *Nature* 354: 105]을 참조하라). 따라서, 당업자는 본원에 기재된 단백질에 따라 구조 및 기능성 도메인을 규정하는데 사용될 수 있는 서열 모티프 및 구조 형태를 인지할 수 있다.

[0072] SEQ ID NO:1-390에 제시된 아미노산 서열에서의 변화는 단백질분해 또는 산화에 대해 감소된 감수성을 발생시키거나, 당화 패턴을 변경시키거나, 결합 친화성을 변경시키거나, 결합 단백질의 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 수여 또는 변형시키는 것을 포함할 수 있다. 특히, 보존적 아미노산 치환이 고려된다. 보존적 치환은 아미노산의 측쇄와 관련된 아미노산 패밀리 내에서 발생하는 치환이다. 아미노산 패밀리는 하기를 포함한다: 산성 패밀리 = 아스파테이트, 글루타메이트; 염기성 패밀리 = 리신, 아르기닌, 히스티딘; 비-극성 패밀리 = 알라닌, 발린, 루신, 이소루신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판; 및 하전되지 않은 극성 패밀리 = 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신. 대안적 패밀리는 하기를 포함한다: 지방족-히드록시 패밀리 = 세린 및 트레오닌; 아마이드-함유 패밀리 = 아스파라긴 및 글루타민; 지방족 패밀리 = 알라닌, 발린, 루신 및 이소루신; 및 방향족 패밀리 = 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신. 예를 들어, 루신의 이소루신 또는 발린, 아스파테이트의 글루타메이트, 트레오닌의 세린으로의 분리된 치환, 또는 아미노산의 구조적으로 관련된 아미노산으로의 유사한 치환이, 특히 치환이 프레임워크 부위 내의 아미노산을 수반하지 않는 경우에, 발생하는 결합 단백질의 결합 또는 특성에 대해 많은 영향을 미치지 않을 것으로 예상하는 것이 합리적이다. 그러나, 모든 다른 가능한 아미노산 치환이 또한 본원에서 고려된다. 아미노산 변화가 HER-3의 신호전달을 감소시키는 기능성 HER-3 결합 단백질을 발생시키는지의 여부는 ELISA 또는 FACS, 또는 시험관내 또는 생체내 기능적 검정에 의해 생성되는 결합 단백질의 특정한 HER-3 결합 활성을 검정함으로써 용이하게 결정될 수 있다.

[0073] 일부 구체예에서, HER-3 결합 단백질은 효과기 기에 커플링될 수 있다. 이러한 결합 단백질은 치료 적용에 특히 유용할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "효과기 기(effector group)"는 세포독성 기, 예를 들어, 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종, 독소, 또는 치료기 또는 당 분야에 공지된 다른 효과기 기를 의미한다. 적합한 효과기 기의 예는 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종(예를 들어, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I) 또는 비-방사성 동위원소(예를 들어, 2D), 칼리치마이신, 돌라스타틴(dolastatin) 유사체, 예를 들어, 아우리스타

틴, 및 화학치료제, 예를 들어, 겔다나마이신 및 마이탄신 유도체, 예를 들어, DM1이다. 따라서, 일부 경우에, 기는 표지 기 및 효과기 기 둘 모두일 수 있다. 폴리펩티드 또는 당폴리펩티드(glycopolyptide)(예를 들어, 항체)에 효과기 기를 부착시키는 다양한 방법이 당 분야에 공지되어 있고, 이는 본원에 기재된 조성물 및 방법을 제조하고 수행하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 예를 들어, 잠재적인 입체구조적 방해물 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 암(spacer arm)에 의해 결합 단백질에 부착된 효과기 기를 갖는 것이 유용할 수 있다.

[0074] 본 발명은 또한 단백질을 발현하는 숙주 세포로부터 단백질을 제조하는 단계를 포함하는 분리된 HER-3 결합 단백질을 제조하는 방법에 관한 것이다. 사용될 수 있는 숙주 세포는, 비제한적인 예로, 하이브리도마, 진핵생물 세포(예를 들어, 포유동물 세포, 예를 들어, 햄스터, 토끼, 래트, 돼지, 또는 마우스 세포), 식물 세포, 진균 세포, 효모 세포(예를 들어, 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*) 또는 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 세포), 원핵생물 세포(예를 들어, E. 콜리(*E. coli*) 세포), 및 결합 단백질의 생성에 사용되는 다른 세포를 포함한다. 숙주 세포로부터의 스캐폴드 단백질 또는 항체와 같은 결합 단백질을 제조하고 분리시키는 다양한 방법은 당 분야에 공지되어 있고, 이는 본원에 기재된 방법을 수행하는데 사용될 수 있다. 또한, 파파인 또는 펩신 분해, 현대 클로닝 기술, 단쇄 항체 분자(Pluckthun, 상기) 및 디아바디(Hollinger et al, 상기)를 제조하기 위한 기술과 같은 스캐폴드 단백질 단편 또는 항체 단편과 같은 결합 단백질 단편을 제조하는 방법이 또한 당업자에게 공지되어 있고, 이는 본원에 기재된 방법을 수행하는데 사용될 수 있다.

[0075] 일부 구체예에서, HER-3 결합 단백질은 단백질을 분비하는 하이브리도마로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kohler et al. (1975) *Nature* 256:495]을 참조하라.

[0076] 일부 구체예에서, HER-3 결합 단백질은 숙주 세포에서 결합 단백질의 발현을 최적화시키고/시키거나 증폭시키고, 숙주 세포로부터 결합 단백질을 분리시킴으로써 재조합적으로 제조될 수 있다. 이로 인해, 숙주 세포는 HER-3 결합 단백질을 엔코딩하는 DNA(예를 들어, 벡터)로 형질전환되거나 트랜스펙션될 수 있고, 결합 단백질을 생성시키기 위해 적절한 조건하에서 배양될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567호를 참조하라. 유용한 숙주 세포는, 예를 들어, CHO 세포, NS/O 골수종 세포, 인간 배아 신장 293 세포, E. 콜리 세포, 및 사카로마이세스 세레비지애 세포를 포함한다.

[0077] 항체인 HER-3 결합 단백질은 완전한 인간 항체를 제조하도록 유전공학적으로 조작된 동물, 또는 박테리오파지, 효모, 리보솜 또는 E. 콜리에서 제조되는 항체 디스플레이 라이브러리로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.* 222:581-597; Feldhaus and Siegel (2004) *J. Immunol. Methods* 290:69-80; Groves and Osbourn (2005) *Expert Opin. Biol. Ther.* 5: 125-135; 및 Jostock and Dubel (2005) *Comb. Chem. High Throughput Screen* 8: 127-133]을 참조하라.

[0078] 일부 구체예에서, 본원에 제공되는 항체는 완전한 인간 또는 인간화된 항체일 수 있다. 인간 항체는 이종발생 항체, 예를 들어, 무린 또는 래트 가변 및/또는 불변 영역을 갖는 항체와 관련된 특정 문제를 회피한다. 이종발생-유래 단백질의 존재는 환자에 의한 항체에 대한 면역 반응, 이후의 항체의 신속한 청소의 발생, 항체의 중화를 통한 치료적 유용성 상실, 및/또는 중증의, 심지어 생명을 위협하는 알레르기 반응을 발생시킬 수 있다. 무린 또는 래트-유래 항체를 이용하는 것을 회피하기 위해, 설치류 또는 또 다른 포유동물 또는 동물의 기능성 인간 항체 유전자좌의 도입을 통해 상기 설치류, 다른 포유동물 또는 동물이 완전한 인간 항체를 생성시킴으로써 완전한 인간 항체가 생성될 수 있다.

[0079] 완전한 인간 항체를 생성시키는 한 방법은 인간 중쇄 유전자좌 및 카파 경쇄 유전자좌의 245 kb 및 190 kb-크기의 점라인(germline) 형태 단편을 함유하도록 조작된 XENOMOUSE® 계통의 마우스를 이용하는 것이다. 다른 XENOMOUSE® 계통의 마우스는 인간 중쇄 유전자좌 및 카파 경쇄 유전자좌의 980 kb 및 800 kb-크기의 점라인 형태 단편을 함유한다. 또 다른 XENOMOUSE® 계통의 마우스는 인간 중쇄 유전자좌 및 카파 경쇄 유전자좌의 980 kb 및 800 kb-크기의 점라인 형태 단편 및 740 kb-크기의 점라인 형태의 완전한 인간 람다 경쇄 유전자좌를 함유한다. See, 문헌[Mendez et al. (1997) *Nature Genetics* 15:146-156; 및 Green and Jakobovits (1998) *J. Exp. Med.* 188:483-495]을 참조하라. XENOMOUSE® 계통은 Amgen, Thousand Oaks, CA로부터 이용가능하다.

[0080] XENOMOUSE® 마우스의 생성은 2002년 11월 20일에 출원된 미국 특허 공개공보 2003/0217373호; 미국 특허 번호 5,939,598호, 6,075,181호, 6,114,598호, 6,150,584호, 6,162,963호, 6,673,986호, 6,833,268호, 및 7,435,871호, 및 일본 특허 번호 3068180B2호, 3068506B2호, 및 3068507B2호에 추가로 논의되고 기재되어 있다. 또한, 유럽 특허 번호 EP0463151호, PCT 공개공보 번호 WO 94/02602호, WO 96/34096호, WO 98/24893호, 및 WO 00/76310호를 참조하라. 상기 인용된 특허, 출원, 및 참고문헌 각각의 개시는 전체내용이 참조로서 본원

에 포함된다.

- [0081] 대안적으로, "미니로커스(mini locus)" 방법이 이용될 수 있다. 미니로커스 방법에서, Ig 유전자좌로부터의 단편(개별적 유전자)의 포함을 통해 외인성 Ig 유전자좌가 모방된다. 따라서, 하나 이상의 V_H 유전자, 하나 이상의 D_H 유전자, 하나 이상의 J_H 유전자, μ 불변 영역, 및 두번째 불변 영역(예를 들어, 감마 불변 영역)이 동물로의 삽입을 위한 작제물로 형성된다. 이러한 방법은 개시의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허번호 5,545,806호, 5,545,807호, 5,569,825호, 5,591,669호, 5,612,205호, 5,625,126호, 5,625,825호, 5,633,425호, 5,643,763호, 5,661,016호, 5,721,367호, 5,770,429호, 5,789,215호, 5,789,650호, 5,814,318호, 5,874,299호, 5,877,397호, 5,981,175호, 6,023,010호, 6,255,458호에 기재되어 있다. 또한, 개시의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 유럽 특허번호 0546073호, 및 PCT 공개공보 번호 WO 92/03918호, WO 92/22645호, WO 92/22647호, WO 92/22670호, WO 93/12227호, WO 94/00569호, WO 94/25585호, WO 96/14436호, WO 97/13852호, 및 WO 98/24884호를 참조하라.
- [0082] 인간 항체는 또한 마이크로셀(microcell) 융합을 통해 큰 단편의 염색체, 또는 전체 염색체가 도입된 마우스로부터 생성될 수 있다. 개시의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 유럽 특허 출원 번호 773288호 및 843961호를 참조하라. 또한, Kirin의 Tc 마우스와 Medarex의 미니로커스(Humab) 마우스의 이종교배(cross-breeding)의 결과인 KMTM 마우스가 발생되었다. 이러한 마우스는 Kirin 마우스의 HC 트랜스염색체(transchromosome) 및 Medarex 마우스의 카파 사슬 트랜스진(transgene)을 갖는다(Ishida *et al.* (2002) *Cloning Stem Cells* 4:91-102).
- [0083] 인간 항체는 또한 시험관내 방법에 의해 유래될 수 있다. 적합한 예는 파지 디스플레이(Cambridge Antibody Technology, Morphosys, Dyax, Biosite/Medarex, Xoma, Symphogen, Alexion(이전, Proliferon), 및 Affimed에 의해 시판됨), 리보솜 디스플레이(Cambridge Antibody Technology에 의해 시판됨), 효모 디스플레이 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0084] 본원에 기재된 바와 같이, 항체는 하기 기재되는 XENOMOUSE® 기술을 이용하여 제조되었다. 이러한 마우스는 인간 면역글로불린 분자 및 항체를 생성시킬 수 있고, 무린 면역글로불린 분자 및 항체의 생성이 결여되어 있다. 상기를 달성하는데 이용되는 기술은 본원에 개시된 특허, 출원, 및 참고문헌에 개시되어 있다. 예를 들어, 마우스 및 이로부터의 항체의 트랜스제닉 생성은 개시의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 1996년 12월 3월에 출원된 미국 특허 출원 일련번호 08/759,620호, 및 PCT 공개공보 번호 WO 98/24893호 및 WO 00/76310호에 개시되어 있다. 또한, 개시의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 문헌[Mendez *et al.* (1997) *Nature Genetics* 15:146-156]을 참조하라.
- [0085] 본원에 기재된 기술을 이용하여, 다양한 항원에 대한 완전한 인간 모노클로날 항체가 생성될 수 있다. 예를 들어, XENOMOUSE® 계통의 마우스가 관심 HER-3 항원(예를 들어, HER-3 또는 이의 단편)으로 면역화될 수 있고, 림프 세포(예를 들어, B-세포)가 항체를 발현하는 마우스로부터 회수될 수 있고, 회수된 세포주가 무한증식 하이브리도마 세포주를 제조하기 위해 골수-유형 세포주와 융합될 수 있다. 이러한 하이브리도마 세포주는 관심 항원에 특이적인 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주를 확인하기 위해 스크리닝되고 선택될 수 있다. HER-3에 특이적인 항체를 생성하는 다수의 하이브리도마 세포주의 생성을 위한 방법이 본원에 제공된다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열 분석을 포함하는 상기 세포주에 의해 생성된 상기 항체를 특성규명하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.
- [0086] 일반적으로, 하기 기재되는 융합된 하이브리도마에 의해 생성되는 항체는 완전한 인간 카파 경쇄를 갖는 인간 IgG1 중쇄 중쇄이나, 본원에 기재된 일부 항체는 인간 IgG4 중쇄 뿐만 아니라 IgG1 중쇄를 갖는다. 항체는 또한 IgG2 및 IgG3을 포함하는 다른 인간 이소형일 수 있다. 항체는 일반적으로 고상 및 세포-기반 기술에 의해 측정하는 경우 전형적으로 약 10^{-6} 내지 약 10^{-13} M 또는 이 미만의 K_D 의 높은 친화성을 갖는다.
- [0087] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 HER-3 결합 단백질을 엔코딩하는 분리된 핵산 분자를 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "분리된 핵산 분자"는, (1) "분리된 폴리뉴클레오티드"가 자연적으로 발견되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 관련되지 않거나, (2) 자연적으로 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되거나, (3) 보다 큰 서열의 일부로서 자연적으로 발생하지 않는, 유전체, cDNA, 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드, 또는 이의 일부 조합을 의미한다. 게다가, 본원에서 사용되는 용어 "핵산 분자"는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드 또는 이중 어느 하나의 유형의 뉴클레오티드의 변형된 형태, 예를 들어, 변형되거나 치환된 당 기를 갖는 뉴클레오티드 등의 적어도 10개의 염기 길이의 뉴클레오티드의 중합 형태를 의미한다.

상기 용어는 또한 DNA의 단일 및 이중 가닥 형태를 포함한다.

- [0088] 일부 구체예에서, 핵산 분자는 조절 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "조절 서열"은 이들이 라이게이션되는 코딩 서열의 발현 및 처리를 실시하는데 필요한 폴리뉴클레오티드 서열을 의미한다. 이러한 조절 서열의 특성은 숙주 유기체에 따라 상이하다. 원핵생물에서, 이러한 조절 서열은 일반적으로 프로모터, 리보솜 결합 부위, 및 전사 종료 서열을 포함한다. 진핵생물에서, 일반적으로, 이러한 조절 서열은 프로모터 및 전사 종료 서열을 포함한다. 용어 "조절 서열"은 최소한 존재가 발현 및 처리에 필수적인 모든 구성요소를 포함하며, 이는 또한 존재하는 것이 유리한 추가 구성요소, 예를 들어, 선도 서열 및 융합 파트너 서열을 포함할 수 있다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "작동가능하게 연결된"은 구성요소가 소기의 방식으로 작용하는 것을 가능케 하는 관계로 존재하는 기재된 구성요소의 위치를 의미한다. 또한, 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 발현 조절 서열은, 코딩 서열의 발현이 발현 조절 서열과 양립하는 조건하에서 달성되는 방식으로 라이게이션된다.
- [0089] 본원에 개시된 바와 같은 결합 단백질을 엔코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터가 또한 본원에 제공된다. 핵산 분자는 조절 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 또한, 벡터는 복제 기점 또는 선택 마커 유전자를 추가로 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 벡터의 예는, 예를 들어, 플라스미드, 코스미드, 파지, 및 바이러스를 포함한다.
- [0090] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 핵산 분자 또는 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 제공한다. 예를 들어, 바이러스(또는 바이러스 벡터) 내로 폴리뉴클레오티드를 패키징시키고, 바이러스(또는 벡터)로 숙주 세포를 형질도입시키는 것을 포함하는 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드를 도입시키기 위한 임의의 공지된 방법, 또는 개시의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 4,399,216호, 4,912,040호, 4,740,461호, 및 4,959,455호에 의해 예시된 바와 같은 당 분야에 공지된 트랜스펙션 절차에 의해 형질전환이 달성될 수 있다. 포유동물 세포로 이중성 폴리뉴클레오티드를 도입시키는 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있고, 이는, 비제한적인 예로, 텍스트란-매개 트랜스펙션, 칼슘 포스페이트 침전, 폴리브렌 매개 트랜스펙션, 원형질체 융합, 전기천공, 리포솜 내의 폴리뉴클레오티드(들)의 피막형성, 및 핵으로의 DNA의 직접 현미주사를 포함한다. 사용될 수 있는 숙주 세포의 예는 하이브리도마, 진핵생물 세포(예를 들어, 포유동물 세포, 예를 들어, 햄스터, 토끼, 래트, 돼지, 마우스, 또는 다른 동물 세포), 식물 세포(예를 들어, 옥수수 및 담배 세포), 진균 세포(예를 들어, S. 세레비지에 및 P. 파스토리스 세포), 원핵생물 세포, 예를 들어, E. 콜리, 및 항체를 생성하기 위해 당 분야에서 사용되는 다른 세포를 포함한다. 발현을 위한 숙주로서 이용가능한 포유동물 세포주는 당 분야에 널리 공지되어 있고, 이는, 예를 들어, 미국 미생물보존센터(American Type Culture Collection, ATCC; Manassas, VA)에서 이용가능한 많은 무한증식 세포주를 포함한다. 이는, 비제한적인 예로, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포, HeLa 세포, 새끼 햄스터 신장(baby hamster kidney, BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2 세포), 및 다수의 다른 세포주를 포함한다.
- [0091] 다른 구체예에서, HER-3에 대한 작용제 결합은 소분자 화합물이다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 소분자의 물리적 또는 가상 라이브러리를 이용하여 확인될 수 있다. 일부 구체예에서, 예를 들어, 유용한 소분자 화합물은 공지된 HER-3 억제제 및 HER-3 활성화 및 비활성 상태 구조의 모델을 기초로 한 컨센서스(consensus) 가상 스크리닝 방법을 이용하여 확인될 수 있다. 관심 대상으로 생각되는 화합물은 구조 신규성 및 요망되는 물리화학적 특성에 대해 추가로 분석될 수 있다. 가상 스크리닝에 의해 확인된 후보 화합물은, 예를 들어, HER-3를 과다발현하는 세포의 성장을 억제하는 능력에 대해 시험관내에서 시험될 수 있다. 다른 구체예에서, 유용한 소분자 화합물은 HER-3(예를 들어, HER-3를 과다발현하는 세포 중의 HER-3)에 결합하고/하거나 이의 활성을 억제하는 능력에 대해 많은 수의 화합물을 스크리닝하는 고 처리량 방법을 이용하여 소분자 화합물의 라이브러리로부터 확인될 수 있다. 소분자 HER-3 억제제는, 예를 들어, 표준 화학 합성 방법을 이용하여 합성될 수 있다.
- [0092] 또 다른 구체예에서, HER-3에 결합하는 작용제는 HER-3의 발현을 방해하는 siRNA일 수 있다. siRNA의 예는 EZN-3920(안티센스 표적화 erbB3 mRNA)이다(Santaris Pharma, Hoersholm, Denmark).
- [0093] 또 다른 구체예에서, HER-3에 결합하는 작용제는 자연 물질일 수 있다. 예를 들어, 해양-유래 작용제인 카할라이드 F(Kahalalide F)는 HER-3 단백질 발현 및 AKT 신호전달을 하향조절(Janmaat et al. (2005) *Mol. Pharmacol.* 68:502-510)함으로써 HER-3 종양발생 신호전달을 억제(Jimeno et al. (2006) *J. Trans lational Med.* 4:3)하는 것으로 제안되었다.
- [0094] 추가 구체예에서, HER-3에 결합하는 작용제는 항-HER-항체가 아니지만, 항체-유사 활성을 갖는(예를 들어, 항-HER-3 항체의 활성과 유사한 활성을 갖는) 인공 또는 자연-발생 스캐폴드일 수 있다.

- [0095] 3. 다른 HER 패밀리 일원에 결합하는 작용제
- [0096] 상기 개시된 바와 같이, HER-3 관련 질병의 치료를 위한 본원에 제공된 조성물 및 방법은 HER-3에 결합하는 제 1 작용제와 함께 EGF-R, HER-2, HER-4를 포함하나 이에 제한되지 않는 HER 패밀리의 적어도 하나의 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 2 작용제를 포함한다. 제 2 작용제는, 비제한적인 예로, 생물학적 약물, 예를 들어, 결합 단백질, 예를 들어, HER 패밀리의 일원에 특이적으로 결합하는 항체, HER-3이 아닌(또는 HER-3 외에) HER 패밀리의 적어도 하나에 결합하고/하거나 이의 활성을 변경(예를 들어, 억제)시키는 소분자 화합물, siRNA, 또는 자연 물질일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "다른 HER 패밀리 일원" 및 "또 다른 HER 패밀리 일원"은 HER-3이 아닌 HER 패밀리 일원을 의미한다. 예는 EGF-R, HER-2, 및 HER-4이나, "HER 패밀리 일원"은 또한 아직 확인되지 않은 패밀리 일원을 포함한다.
- [0097] 제 2 작용제는 HER 패밀리 일원에 대한 직접 효과 또는 간접 효과를 통해 다른 HER 패밀리 일원의 활성을 변경(예를 들어, 증가 또는 감소)시킬 수 있다. 그러나, 본원에 제공되는 모든 제 2 작용제가 HER 패밀리 기능 및 활성에 대해 영향을 미칠 것이 인지된다.
- [0098] 일부 경우에, 예를 들어, 제 2 작용제는 또 다른 HER 패밀리 일원(예를 들어, EGF-R, HER-2, 또는 HER-4)에 결합할 수 있는 항체, 또는 이후에 다른 HER 패밀리 일원의 활성에 영향을 미칠 수 있는 또 다른 분자일 수 있다. 이러한 항체는, 예를 들어, 다른 HER 패밀리 일원의 세포외 도메인, 또는 이의 임의의 다른 적합한 도메인(예를 들어, 키나제 도메인 또는 이합체화 도메인)에 표적화될 수 있다.
- [0099] 제 2 작용제는 이의 또 다른 HER 패밀리 일원에 대한 효과가 HER-매개 신호전달을 감소시키는 것이 추가 특징일 수 있다. HER-매개 신호전달의 감소는, 예를 들어, 세포로부터의 HER 분자의 적어도 부분적인 소실을 발생시키는 표적화된 HER 패밀리 일원의 하향조절, 또는 실질적으로 비활성 형태의 HER 패밀리 일원의 안정화에 의해 야기될 수 있다. 대안적으로, HER-매개 신호전달의 감소는 HER 패밀리 일원에 대한 리간드의 결합, HER-3에 대한 HER 패밀리 일원의 결합, 또는 HER-2에 대한 GRB2 또는 SHC에 대한 GRB2의 결합을 감소시키거나 억제하는 것과 같은 영향을 미치거나, 수용체 티로신 인산화, AKT 인산화, PYK2 티로신 인산화, 또는 ERK2 인산화, 또는 HER-패밀리 매개 신호전달 경로에 영향을 미치는 임의의 다른 세포 구성요소를 억제시킴으로써 야기될 수 있다. 예를 들어, HER 매개 신호전달의 감소는 HER-3 및 또 다른 HER 패밀리 일원(예를 들어, EGF-R, HER-2, 또는 HER-4)을 함유하는 이합체의 형성을 감소시킴으로써 야기될 수 있다. 상기 작용 배후의 메커니즘에 상관 없이, 제 2 작용제가 HER-3에 대해 표적화되는 제 1 작용제의 효과를 증폭시키는 작용을 할 수 있는 것이 인지된다.
- [0100] 일부 구체예에서, 또 다른 HER 패밀리 일원에 결합하는 작용제 또는 이후에 또 다른 HER 패밀리 일원의 활성에 영향을 미치는 또 다른 단백질은 항체 유사 결합 활성을 갖는(예를 들어, 항-HER-3 항체와 유사한 활성을 갖는) 스캐폴드 단백질 또는 항체(예를 들어, 항-EGF-R, 항-HER-2, 또는 항-HER-4 항체)일 수 있다. 본 상황에서의 스캐폴드 단백질 및 항체는 HER-3에 대해 표적화되는 작용제에 대해 상기 규정되고 기재된 바와 같다. 이러한 스캐폴드는 인공 또는 자연 발생일 수 있다.
- [0101] 일부 구체예에서, HER-3에 결합하는 제 1 작용제, 및 또 다른 HER 패밀리 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 2 작용제가 하나의 화합물, 예를 들어, 이특이적 항체로 조합되는 것이 인지된다.
- [0102] 또한, 상기 기재된 바와 같이, 다른 HER 패밀리 일원, 또는 이후에 또 다른 HER 패밀리 일원의 활성에 영향을 미치는 다른 단백질에 결합하는 단백질의 아미노산 서열은 20개의 통상적인 아미노산에 제한되지 않는다. 또한, 본원에 기재된 HER-3 결합 단백질에 대해, 또 다른 HER 패밀리 일원에 결합하거나, 이의 활성에 달리 영향을 미치는 작용제가 효과기 기에 커플링될 수 있다.
- [0103] 본 발명은 또한, 예를 들어, 다른 HER 패밀리 일원에 결합할 수 있는 분리된 단백질(예를 들어, 항체)을 제조하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 HER-3 결합 단백질의 상황에서 상기 기재된 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체(예를 들어, 각각 항-HER, 항-HER-2, 또는 항-HER-4 항체)는 완전한 인간 항체를 제조하도록 조작된 동물, 또는 박테리오파지, 효모, 리보솜, 또는 E. 콜리에서 제조된 항체 디스플레이 라이브러리로부터 제조될 수 있다. 또한, 또 다른 HER 패밀리 일원에 대해 직접 또는 간접적으로 표적화되는 항체는 상기 기재된 바와 같이 완전한 인간 또는 인간화된 항체일 수 있다.
- [0104] 다른 HER 패밀리 일원에 결합할 수 있는 단백질 및 다른 HER 패밀리 일원의 활성에 영향을 미칠 수 있는 다른 단백질을 발현하는 분리된 핵산 분자(예를 들어, 벡터)가 본원에 또한 제공된다. 상기 핵산 분자 내의 단백질 코딩 서열은 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 조절 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 또한, 핵산 분자는 상기 기재된 바와 같이 숙주 세포로 형질전환되거나 트랜스펙션될 수 있다.

[0105] 일부 구체예에서, 제 2 작용제는 이러한 작용제가 HER-3가 아닌(또는 HER-3 외에) HER 패밀리에 일원의 활성화에 영향(직접적 또는 간접적으로)을 미칠 수 있는 한 소분자 티로신 키나제 억제제이다. 이러한 억제제는, 예를 들어, 소분자의 물리적 또는 가상 라이브러리를 이용하여 확인될 수 있다. 일부 구체예에서, 예를 들어, 유용한 소분자 화합물은 공지된 티로신 키나제 억제제 및 활성화 및 비활성 상태의 HER 패밀리에 일원 구조의 모델을 기초로 한 콘센서스 가상 스크리닝 방법을 이용하여 확인될 수 있다. 잠재적 관심대상인 것으로 먼저 확인된 화합물은 구조 신규성 및 요망되는 물리화학적 특성에 대해 추가로 분석될 수 있다. 가상 스크리닝에 의해 확인된 후보 화합물은, 예를 들어, HER-3이 아닌 HER 패밀리에 일원을 과다발현하는 세포의 성장을 억제하는 능력에 대해 시험관내에서 시험될 수 있다. 다른 구체예에서, 유용한 소분자 티로신 키나제 억제제는 HER-3가 아닌 하나 이상의 HER 패밀리에 일원(예를 들어, HER 단백질을 과다발현하는 세포 중의 HER 패밀리에 일원)에 결합하고/하거나 이의 활성을 억제하는 능력에 대해 많은 수의 화합물을 스크리닝하는 고 처리량 방법을 이용하여 소분자 화합물의 라이브러리로부터 확인될 수 있다. 소분자 티로신 키나제 억제제는, 예를 들어, 표준 화학 합성 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0106] EGF-R(HER)의 활성화에 영향을 미칠 수 있는 작용제는 AEE-788(Novartis, Basel, Switzerland), BIBW-2992(N-[4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[[[(3S)-테트라히드로-3-푸라닐]옥시]-6-퀴나졸리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드(Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), BMS-599626(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), BMS-690514(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), 카르네티니브(carnetinib) 디히드로클로라이드 (N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드 디히드로클로라이드(Pfizer, New York, NY), CNX-222(Avila Therapeutics, Waltham, MA), CUDC-101(Curis, US Patent No. 7,547,781), 디머셉트(Dimercept)(Receptor Biologix, Palo Alto, CA), 라파티니브(lapatinib)(디토실레이트 히드레이트 (N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민 비스(4-메틸벤젠-설포네이트) 모노히드레이트(GlaxoSmithKline, London, England), MP-412(Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Osaka, Japan), 네라티니브(neratinib)((2E)-N-[4-[3-클로로-4-(피리딘-2-일)메톡시]페닐]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드(Wyeth, Madison, NJ), S-222611(Shionogi, Osaka, Japan), 바를리티니브(varlitinib)(4-N-[3-클로로-4-(티아졸-2-일)메톡시]페닐]-6-N-[(4R)-4-메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일]퀴나졸린-4,6-디아민 비스(4-메틸벤젠설포네이트)(Array BioPharma, Boulder, CO), AGT-2000(ArmeGen Technologies, Santa Monica, CA), AZD-4769(AstraZeneca, London, England), BIBX-1382(Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), CGP-52411(4,5-비스(페닐아미노)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온)(Novartis, Basel, Switzerland), CL-387785(N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부텐아미드(Wyeth, Madison, NJ), CP-292597(Pfizer, New York, NY), DAB-1059(Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Osaka, Japan), 에틀로티니브(히드로클로라이드(4-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린 히드로클로라이드(OSI Pharmaceuticals, Long Island, NY, US Patent No. 5,747,498), 제피티니브(4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린)(AstraZeneca, London, England, US Patent No. 5,821,246), HMPL-813(Hutchison China MediTech, Hong Kong), MDP-01, (Med Discovery, Plan-Les-Ouates, Switzerland), MT-062(Medisyn Technologies, Minneapolis, MN), ONC-101(Oncalis, Schlieren, Switzerland), PD-153035, (4-(3-브로모페닐아미노)-6,7-디메톡시퀴나졸린)(AstraZeneca, London, England), PD-169540(Pfizer, New York, NY), 펠리티니브(pelitinib)(Wyeth Pharmaceuticals, Madison, NJ), PF-299804(Pfizer, New York, NY), PKI-166(4-(R)-펜에틸아미노-6-(히드록실)페닐-7H-피롤로[2.3-d]-피리미딘)(Novartis, Basel, Switzerland), 반데타니브(vandetanib)(N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린-4-아민)(AstraZeneca, London, England), VGA-1102(Taisho Pharmaceuticals, Tokyo, Japan), WHI-P154(4-(3'-브로모-4'-히드록시페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린), ZD-1838(AstraZeneca, London, England), 세톡시맵(ImClone Systems, New York, NY), 파니투무맵(Amgen, Thousand Oaks, CA)을 포함한다.

[0107] HER2의 활성화에 영향을 미칠 수 있는 작용제는 AEE-788(Novartis, Basel, Switzerland), ARRY-333786(Array BioPharma, Boulder, CO), ARRY-380(Array BioPharma, Boulder, CO), BIBW-2992(N-[4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[[[(3S)-테트라히드로-3-푸라닐]옥시]-6-퀴나졸리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드(Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), BMS-599626(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), BMS-690514(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), 카르네티니브 디히드로클로라이드 (N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드 디히드로클로라이드)(Pfizer, New York, NY), CNF-201(Biogen Idee, San Diego, CA), CNX-222(Avila Therapeutics, Waltham, MA), CP-654577(OSI Pharmaceuticals, Long Island, NY), CP-724714(2-메톡시-N-[3-[4-[3-메틸-4-(6-메틸-피리딘-3-일)옥시]페닐아

미노]퀴나졸린-6-일]-E-알릴]아세트아미드)(OSI Pharmaceuticals, Long Island, NY), CUDC-101(Curis, Cambridge, MA, US Patent No. 7,547,781), D-69491(Baxter International, Deerfield, IL), 디머셉트(Receptor Biologix, Palo Alto, CA), EHT-102(ExonHit Therapeutics, Paris, France), HER2 길항제(Centgent Therapeutics, San Diego, CA), HER/neu 백신(Corixa, Seattle, WA), 허자임(Herzyme)(Sirna Therapeutics, San Francisco, CA), HuMax-Her2(Genmab, Copenhagen, Denmark), INSM-18(Insmad, Richmond, VA), 라파티니브(디토실레이트 히드레이트(N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민 비스(4-메틸벤젠설포네이트)모노히드레이트)(GlaxoSmithKline, London, England), MP-412(Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Osaka, Japan), mu-4-D-5(Genentech, Oceanside, CA), 머브리티니브(mubritinib)(1-[4-[4-[[2-[(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐]옥사졸-4-일]메톡시]페닐]부틸]-1H-1,2,3-트리아졸)(Takeda Pharmaceuticals, Deerfield, IL), 네라티니브((2E)-N-[4-[[3-클로로-4-[(피리딘-2-일)메톡시]페닐]]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드):(Wyeth, Madison, NJ), 퍼투주맵(Genentech, Oceanside, CA), PX-103.1(Pharmexa, Copenhagen, Denmark), PX-103.2(Pharmexa, Copenhagen, Denmark), PX-104.1(Pharmexa, Copenhagen, Denmark), S-222611(Shionogi, Osaka, Japan), TAK-285(Takeda Pharmaceuticals, Deerfield, IL), 트라스투주맵(Genentech, Oceanside, CA), 트라스투주맵-DM1(ImmunoGen, Waltham, MA), 바를리티니브(4-N-[3-클로로-4-(티아졸-2-일)메톡시]페닐]-6-N-[(4R)-4-메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일]퀴나졸린-4,6-디아민 비스(4-메틸벤젠설포네이트))(Array BioPharma, Boulder, CO), VM-206(ViroMed, Minneapolis, MN)을 포함한다.

[0108] HER4의 활성에 영향을 미칠 수 있는 작용제는 디머셉트(Receptor Biologix, Palo Alto, CA), 네라티니브((2E)-N-[4-[[3-클로로-4-[(피리딘-2-일)메톡시]페닐]아미노]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드)(Wyeth, Madison, NJ)를 포함한다.

[0109] 다른 HER 패밀리 일원에 결합하고/하거나 이의 활성을 변경시킬 수 있고, 본원에 제공된 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 작용제의 특정한 비제한적인 예는 파니투무맵(Amgen, Thousand Oaks, CA), 에를로티니브(Genentech, South San Francisco, CA; OSI Pharmaceuticals, Long Island, NY; Roche, Basel, Switzerland), 라파티니브(Glaxo Smith Kline, London, U.K.), 퍼투주맵(Genentech, South San Francisco, CA), 트라스투주맵(Genentech, South San Francisco, CA), 세톡시맵(ImClone, New York, NY; 및 Bristol Myers Squibb, New York, NY), 네라티니브(Pfizer Inc., New York, NY), 및 T-DM1(Genentech, South San Francisco, CA; Roche, Basel, Switzerland), 제피티니브(AstraZeneca, London, U.K., 및 Teva, Petah Tikva, Israel)를 포함한다. 이들은 하기에 추가로 상세히 기재된다.

[0110] VECTIBIX®로 시판되는 파니투무맵은 EGF-R에 특이적인 완전한 인간 모노클로날 항체이다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조합물은 신생물 질병, 예를 들어, 암의 치료를 위한 파니투무맵과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 또는 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 또는 파니투무맵과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61 또는 U1-62일 수 있다. 상기 조합물로 치료될 수 있는 암 유형의 예는 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 및 편평세포 암종이다.

[0111] 에를로티니브(TARCEVA™으로 시판됨)는 NSCLC, 췌장암, 및 여러 다른 유형의 암을 치료하는데 사용되는 약물이다. 에를로티니브는 수용체의 ATP 결합 부위에 가역적으로 결합하는 EGF-R 티로신 키나제를 특별히 표적으로 한다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암,

위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 또는 편평세포 암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 에를로티니브와 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59, 또는 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 또는 에를로티니브 및 다른 작용제(들)과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 또는 U1-59일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 적어도 1회 이상의 이전의 화학요법의 실패 후에 비소세포폐암(NSCLC), 국소적으로 진전된 NSCLC 및 전이성 NSCLC을 포함하는 암을 가진 환자의 치료에서 에를로티니브와 조합하여 사용될 수 있다.

[0112] 라파티니브(Tykerb로 시판됨)는 유방암과 같은 고형 종양의 치료를 위한 경구용의 활성 소분자이다. 라파티니브는 EGF-R 및 HER2/neu(인간 EGF-R 타입 2)와 관련된 티로신 키나제 활성을 억제하는 이중 티로신 키나제 억제제이다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은, 예를 들어, 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 또는 편평세포 암종인 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 라파티니브와 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 라파티니브 및 다른 작용제(들), 예를 들어, 카페시타빈과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 종양이 HER-2 단백질을 발현하거나 과다발현하는 유방암 및 전이성 유방암을 포함하는 암을 갖고, 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신 또는 관련 작용제) 및/또는 탁

산(예를 들어, 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 및 트라스투주맵을 포함하는 화학요법제를 이전에 투여받은 환자의 치료에서 라파티니브, 또는 라파티니브 및 카페시타빈과 조합하여 사용될 수 있다.

[0113] 트라스투주맵(HERCEPTIN®로도 공지되어 있음)은 HER2/neu 수용체를 간섭하는 인간화된 모노클로날 항체이다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 또는 편평세포 암종과 같은 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 트라스투주맵과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 트라스투주맵 및 다른 작용제(들), 예를 들어, 도세탁셀 또는 파클리탁셀과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 트라스투주맵 및 다른 작용제(들), 예를 들어, 도세탁셀 또는 파클리탁셀과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 종양이 HER-2 단백질을 발현하거나 과다발현하는 유방암 및 전이성 유방암을 포함하는 암을 갖고, (전이성) 질병에 대해 화학요법제를 투여받지 않은 환자의 치료에서 트라스투주맵 및 파클리탁셀, 또는 트라스투주맵 및 도세탁셀과 조합하여 사용될 수 있다.

[0114] T-DM1은 마이탄신으로부터 유래된 효능있는 항미세관 약물(antimicrotubule drug)(DM1)에 화학적으로 연결된 트라스투주맵을 포함하는 항체-약물 컨쥬게이트이다. 마이탄신은 유리(free) 약물로 사용되었고, 이는, 예를 들어, 유방암 및 폐암 환자에서 유효성을 나타내었다. 비-환원성 티오에테르 MCC 링커가 T-DM1에서 사용되어, 트라스투주맵과 DM1 사이에 안정적인 결합을 제공하고, 노출을 연장시키고, 활성은 유지하면서 T-DM1의 독성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 방법은 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 신장암, 결장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 폐암, 예를 들어, 비소세포폐암, 결장직장암, 및/또는 유방암, 예를 들어, 전이성 유방암과 같은 암을 포함하는 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, T-DM1과 조합된(예를 들어, 동시 또는 개별적으로 조합된) U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59, 또는 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, T-DM1 및 다른 작용제(들), 예를 들어, 도세탁셀 또는 파클리탁셀과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-

11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 중앙이 HER-2 단백질을 발현하거나 과다발현하는 유방암 및 전이성 유방암을 포함하는 암을 갖고, (전이성) 질병에 대해 화학요법제를 투여받지 않은 환자의 치료에서 T-DM1 및 파클리탁셀, 또는 T-DM1 및 도세탁셀과 조합하여 사용될 수 있다.

[0115] 퍼투주맵(2C4)(시판되거나, OMNITARG™으로 시판됨)은 HER2와 다른 HER 수용체의 이합체화를 억제하는 모노클로날 항체이다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은, 예를 들어, 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 및 편평세포 암종을 포함하는 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 퍼투주맵과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59, 또는 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59일 수 있다.

[0116] 세톡시맵(ERBITUX®로 시판됨)은 EGF-R에 결합하여 이를 억제하는 키메라(마우스/인간) 모노클로날 항체이다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은, 예를 들어, 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 및 편평세포 암종을 포함하는 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 세톡시맵과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 세톡시맵과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33,

U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 5-플루오로우라실-기반 화학요법의 실패 후에 결장직장암 및 전이성 결장직장암을 포함하는 암을 갖는 환자의 치료에서 세특시맵 및 이리노테칸과 조합하여 사용될 수 있다.

[0117] 제피티니브(IRESSA®로 시판됨)는 에를로티니브와 유사한 방식으로 작용하는 약물이다. 제피티니브는 EGF-R의 티로신 키나제 도메인을 선택적으로 억제한다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은, 예를 들어, 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 및 편평세포 암종을 포함하는 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 제피티니브와 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 제피티니브 및 다른 작용제(들)과 조합된 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59일 수 있다.

[0118] 네라티니브는 HER-2 수용체 티로신 키나제의 억제제이다. 네라티니브는 HER-2 수용체에 비가역적으로 결합함으로써, 수용체의 ATP-결합 포켓 내의 시스테인 잔기를 표적화함으로써 명백히 세포에서 자가인산화(autophosphorylation)를 감소시킨다. 네라티니브를 이용한 세포의 처리는 다운스트림 신호전달 사건 및 세포 주기 조절 경로의 억제를 발생시키고, 세포 주기의 G1-S-단계 과도기에서 정지시키고, 궁극적으로 세포 증식을 감소시킨다. 또한, 네라티니브는 EGF-R 키나제 및 EGF-R-의존성 세포의 증식을 억제한다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 방법은, 예를 들어, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 신장암, 결장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 폐암, 예를 들어, 비소세포폐암, 결장직장암, 및/또는 유방암, 예를 들어, 전이성 유방암을 포함하는 암과 같은 신생물 질병의 치료를 위한 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59, 또는 U1-1, U1-2, U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, 네라티니브 및 다른 작용제(들)과 조합된 U1-1, U1-2,

U1-3, U1-4, U1-5, U1-6, U1-7, U1-8, U1-9, U1-10, U1-11, U1-12, U1-13, U1-14, U1-15, U1-16, U1-17, U1-18, U1-19, U1-20, U1-21, U1-22, U1-23, U1-24, U1-25, U1-26, U1-27, U1-28, U1-29, U1-30, U1-31, U1-32, U1-33, U1-34, U1-35, U1-36, U1-37, U1-38, U1-39, U1-40, U1-41, U1-42, U1-43, U1-44, U1-45, U1-46, U1-47, U1-48, U1-49, U1-50, U1-51, U1-52, U1-53, U1-55.1, U1-55, U1-57.1, U1-57, U1-58, U1-59, U1-61.1, U1-61, U1-62, U1-49, U1-53 또는 U1-59의 투여를 포함할 수 있다.

[0119] 4. 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용되는 추가 작용제

[0120] 추가 작용제가 본원에 개시된 바와 같이 각각 HER-3에 결합하고, HER 패밀리의 또 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 1 및 제 2 작용제에 추가될 수 있다. 일부 구체예에서, 이들은 화학치료제 약물일 것이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용되는 추가 작용제는 또한 본 발명에서 HER 패밀리의 또 다른 일원에 결합하고/하거나 이를 억제하는 것 대신에 제 2 작용제(들)로 사용될 수 있다. 바꾸어 말하면, HER3에 결합하는 제 1 작용제는 또 다른 HER 패밀리에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 2 작용제 없이 또는 이 대신에 하기에 기재되는 추가 작용제 중 어느 것과 조합하여 특정 치료에서 사용될 수 있다.

[0121] 예를 들어, 미세관 자극제로 작용하는 작용제는 NK-105(파클리탁셀)((-)-(1S,2R,3S,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-디아세톡시-2-벤조일옥시-5,20-에폭시-1,7-디히드록시-9-옥소탁스-11-엔-13-일(2R,3S)-3-벤조일아미노-2-히드록시-3-페닐프로피오네이트](NanoCarrier, Chiba, Japan), 밀라탁셀(milataxel)(1,10P-디히드록시-9-옥소-5P,20-에폭시-3제타-탁스-11-엔-2 α ,4,7 β 13 α -테트라일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3R)-3-(터트-부톡시카르보닐아미노)-3-(푸란-2-일)-2-히드록시프로파노에이트]7-프로파노에이트)(Taxolog, Fairfield, NJ), 라우리말라이드(laualimalide)(Kosan Biosciences, Hayward, CA (B-M Squibb)), 사르코딕티인 A(sarcodictyin A)(3-(1-메틸이미다졸-4-일)-2(E)-프로펜산(1R,4aR,6S,7S,10R,12aR)-11-메톡시카르보닐-7,10-에폭시-10-히드록시-1-이소프로필-4,7-디메틸-1,2,4a,5,6,7,10,12a-옥타히드로벤조시클로데센-6-일 에스테르)(Pfizer, New York, NY), 시모탁셀(simotaxel)((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-4,11-디히드록시-4a,8,13,13-테트라메틸-5-옥소-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카히드로-7,11-메타노-1H-시클로데카[3,4]벤조[1,2-b]옥세테-6,9,12,12b-테트라일 12b-아세테이트 12-벤조에이트 6-시클로펜탄카르복실레이트 9-[(2R,3R)-2-히드록시-3-[[1-메틸에톡시]카르보닐]아미노]-3-(티오펜-2-일)프로파노에이트])(Taxolog, Fairfield, NJ), SYN-2001(CLL Pharma, Nice, France), TL-310(Taxolog, Fairfield, NJ), TL1836(Taxolog, Fairfield, NJ), 테세탁셀(tesetaxel)(2'-[(디메틸아미노)메틸]-1-히드록시-5 β ,20-에폭시-9 α ,10 α -디히드로[1,3]디옥솔로[4',5':9,10]탁스-11-엔-2 α ,4,13 α -트리일4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-3-(3-플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시프로파노에이트)(Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan), TL-1892(Taxolog, Fairfield, NJ), TPI-287((2'R,3'S)-2'-히드록시-N-카르복시-3'-아미노-5'-메틸-헥사노익, N-터트-부틸 에스테르, 13 에스테르 5 β -20-에폭시-1,2 α ,4,7 β ,9 α ,10 α ,13 α -헵타히드록시-4,10-디아세테이트-2-벤조에이트-7,9-아크롤레인 아세탈-탁스-11-엔(Tapestry Pharmaceuticals, Boulder, CO), 오르타탁셀(ortataxel)(2aR-[2a α ,4 β ,4a β ,6 β ,9 α (2R,3S),10 β ,11 β ,12 α ,12a α ,12b α]-3-(터트-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5-메틸-헥산산 6,12b-디아세톡시-12-벤조일옥시-10,11-카르보닐디옥시-4-히드록시-4a,8,13,13-테트라메틸-5-옥소-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카히드로-1H-7,11-메타노시클로데카[3,4]벤조[1,2-b]옥세트-9-일 에스테르)(Indena, Milan, Italy), (1R,2S)-2-(벤조일아미노)-1-[[[(2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-비스(아세틸옥시)-12-(벤조일옥시)-4,11-디히드록시-4a,8,13,13-테트라메틸-5-옥소-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카히드로-7,11-메타노-1H-시클로데카[3,4]벤조[1,2-b]옥세트-9-일]옥시]카르보닐]-2-페닐에틸)로 부분적으로 γ -에스테르화된 파클리탁셀 폴리글루멕스(poliglumex)(L-피로글루타밀 폴리-L-글루타밀-L-글루탐산 (Cell Therapeutics, Seattle, WA), 파클리탁셀 단백질-결합된 입자(파클리탁셀: (-)-(1S,2R,3S,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-디아세톡시-2-벤조일옥시-5,20-에폭시-1,7-디히드록시-9-옥소탁스-11-엔-13-일 (2R,3S)-3-벤조일아미노-2-히드록시-3-페닐프로피오네이트)(Abraxis Bioscience, Los Angeles, CA), 파클리탁셀(NCI)((-)-(1S,2R,3S,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-디아세톡시-2-벤조일옥시-5,20-에폭시-1,7-디히드록시-9-옥소탁스-11-엔-13-일 (2R,3S)-3-벤조일아미노-2-히드록시-3-페닐프로피오네이트)(NCI(NIH)), 파클리탁셀(NeoPharm, Lake Bluff, IL)((-)-(1S,2R,3S,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-디아세톡시-2-벤조일옥시-5,20-에폭시-1,7-디히드록시-9-옥소탁스-11-엔-13-일 (2R,3S)-3-벤조일아미노-2-히드록시-3-페닐프로피오네이트)(NeoPharm, Lake Bluff, IL), 파투필론(patupilone)((1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[(1E)-1-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)프로프-1-엔-2-일]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온)(US Publication No. 2003/0104625, Novartis, Basel, Switzerland), PEG-파클리탁셀(Enzo Pharmaceuticals, Long Island, NY), 도세탁셀 히드레이트((-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4-아세톡시-2-벤조일옥시-5,20-에폭시-1,7,10-트리히

드록시-9-옥소탁스-11-엔-13-일(2R,3S)-3-터트-보톡시카르보닐아미노-2-히드록시-3-페닐프로피오네이트 트리히드레이트(Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ), 엘루테로빈(eleutherobin)(3-(1-메틸이미다졸-4-일)-2(E)-프로펜산(1R,4aR,6S,7S,10R,12aR)-11-(2-O-아세틸-β-D-아라비노피라노실옥시메틸)-7,10-에폭시-1-이소프로필-10-메톡시-4,7-디메틸-1,2,4a,5,6,7,10,12a-옥타히드로벤조시클로-도데센-6-일 에스테르)(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), IDN-5390(Indena, Milan, Italy), 익사베필론(ixabepilone)((1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[(1E)-1-메틸-2-(2-메틸티아졸-4-일)에테닐]-17-옥사-4-아자비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온)(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), KOS-1584(Kosan Biosciences, Hayward, CA (B-M Squibb)), KOS-1803(17-이소-옥사졸 26-트리플루오로-9,10-데히드로-12,13-데스옥시-에포틸론 B)(Kosan Biosciences, Hayward, CA (B-M Squibb)), KOS-862(Kosan Biosciences, Hayward, CA (B-M Squibb); US Patent Nos. 6204388 및 6303342), 라로탁셀(larotaxel)(1-히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시-7β,19-시클로탁스-11-엔-2α,4,10β,13α-테트라일 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]테히드레이트)(Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ, PCT Publication Nos. WO 95/26961 및 WO 96/1259), ANG-1005(안지오펩-2(Angiopep-2)/파클리탁셀 컨쥬게이트)(AngioChem, Montreal, Canada, US Patent No. 7557182), BMS-184476(Bristol-Myers Squibb, New York, NY, EP Publication No. 639577), BMS-188797(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), BMS-275183(3'-터트-부틸-3'-N-터트-부틸옥시카르보닐-4-데아세틸-3'-데페닐-3'-N-데벤조일-4-0-메티옥시-카르보닐-파클리탁셀)(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), BMS-310705(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), BMS-753493(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), 카바지탁셀(cabazitaxel)(1-히드록시-7β,10β-디메톡시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(터트부톡시)카르보닐]아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트)(Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ), DHA-파클리탁셀(Protarga, King of Prussia, PA, TAXOPREXIN®), 디서몰라이드(disermolide)([3S-[3α,4β,5β,6α(2R*,3Z,5R*,6R*,7S*,8Z,11R*,12S*,13S*,14S*,15R*,16E)]]-6-[14(아미노카르보닐)옥시]-2,6,12-트리히드록시-5,7,9,11,13,15-헥사메틸-3,8,16,18-노나테카테트라에닐]테트라히드로-4-히드록시-3,5-디메틸-2H-피란-2-온)(Novartis, Basel, Switzerland, US Patent Nos. 4939168 및 5681847)을 포함한다. 이러한 미세관 자극제 중 일부는 이의 화학 구조에서 탁산 고리를 가지며; 이러한 탁산 고리를 갖는 화합물은 본원에서 "탁산"으로 언급된다.

[0122] 안트라사이클린은 악티노마이신, 예를 들어, 악티노마이신 D(악티노마이신: 2-아미노-N,N'-비스[(6S,9R,10S,13R,18aS)-6,13-디이소프로필-2,5,9-트리메틸-1,4,7,11,14-펜타옥소헥사테카히드로-1H-피롤로[2,1-i][1,4,7,10,13]옥사테트라아자시클로헥사데신-10-일]-4,6-디메틸-3-옥소-3H-페녹사진-1,9-디카르복사미드), 블레오마이신(블레오마이신 히드로클로라이드: (3-[(2'-{(5S,8S,9S,10R,13S)-15-{6-아미노-2-[(1S)-3-아미노-1-[(2S)-2,3-디아미노-3-옥소프로필]아미노}-3-옥소프로필]-5-메틸피리미딘-4-일)-13-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3-[(2R,3S,4S,5R,6R)-4-(카르바모일옥시)-3,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시]-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}(1H-이미다졸-5-일)메틸]-9-히드록시-5-[(1R)-1-히드록시 에틸]-8,10-디메틸-4,7,12,15-테트라옥소-3,6,11,14-테트라아자펜타데크-1-일]-2,4'-비-1,3-티아졸-4-일)카르보닐]아미노}프로필)(디메틸)설포늄), 다우노루비신 히드로클로라이드(다우노루비신:8S-시스)-8-아세틸-10-((3-아미노-2,3,6-트리데옥시-알파-L-리코-헥소피라노실)옥시)-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12-나프타센디온 히드로클로라이드), 독소루비신 히드로클로라이드(독소루비신:(8S,10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-α-L-리코-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜오일-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12-나프타센디온 히드로클로라이드)(Alza, Mountain View, CA), 이다루비신 히드로클로라이드((7S,9S)-9-아세틸-7,8,9,10-테트라히드로-6,7,9,11-테트라히드록시-7-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노-α-L-리코-헥소피라노실)-5,12-나프타센디온 히드로클로라이드)(Pfizer, New York, NY, US Patent Nos. 4046878 및 4471052), 및 미토마이신((1aS,8S,8aR,8bR)-6-아미노-4,7-디옥소-1,1a,2,8,8a,8b-헥사히드로-8a-메톡시-5-메틸아지리노[2,3:3,4]피롤로[1,2-α]인돌-8-일메틸카르바메이트)(Kyowa-Hakko-Kirin, Tokyo, Japan)를 포함한다.

[0123] 시스플라틴 및 켈시타빈은 화학치료제이다. 시스플라틴 또는 시스-디아민디클로로백금(II)은 다양한 유형의 암을 치료하기 위해 사용되는 백금-기반 약물이다. 시스플라틴 백금 복합체는 생체내에서 반응하고, DNA에 결합하고, 이의 가교를 야기시켜, 이는 궁극적으로 아포토시스를 촉발시킨다. 켈시타빈은 데옥시시티딘의 2' 탄소 상의 수소 원자가 플루오르 원자에 의해 대체되는 뉴클레오시드 유사체이다. 플루오로우라실 및 다른 피리미딘 유사체와 마찬가지로, 켈시타빈은 DNA 복제 동안 시티딘을 대체시켜 중앙 성장을 정지시키는데, 이는 추가 뉴클레오시드가 "결함이 있는(faulty)" 뉴클레오시드에 부착될 수 있어 아포토시스를 발생시키기 때문이다. 켈시타

빈은 Eli Lilly and Company(Indianapolis, IN)에 의해 GEMZAR®로 시판된다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 신장암, 결장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 폐암, 예를 들어, 비소세포페암, 결장직장암, 및/또는 유방암, 예를 들어, 전이성 유방암인 암의 치료를 위한 본원에 기재된 바와 같은 제 2 작용제 및 시스플라틴 또는 젬시타빈 및 다른 작용제(들)과 조합된 U1-49, U1-53 또는 U1-59일 수 있다

[0124] 카페시타빈(펜텔[1-(3,4-디히드록시-5-메틸-테트라히드로푸란-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1H-피리미딘-4-일]아미노메타노에이트, Xeloda, Roche)은 경구 투여되는 화학요법제이다. 카페시타빈은 종양에서 5-플루오로우라실로 효소적으로 전환되고, 이는 DNA 합성을 억제하고, 종양 조직의 성장을 늦춘다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조성물은 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 신장암, 결장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 폐암, 예를 들어, 비소세포페암, 결장직장암, 및/또는 유방암, 예를 들어, 전이성 유방암인 암의 치료를 위한 본원에 기재된 바와 같은 제 2 작용제(예를 들어, 라파티니브) 및 카페시타빈과 조합된 U1-49, U1-53 또는 U1-59일 수 있다. 일부 경우에, 이러한 조합물은, 예를 들어, 안트라사이클린 또는 탁산을 이용한 이전의 치료의 실패 후에 투여될 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 종양이 HER-2 단백질을 발현하거나 과다발현하는 유방암 및 전이성 유방암을 포함하는 암을 갖고, 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신 또는 관련 작용제) 및/또는 탁산(예를 들어, 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 및 트라스투주맙을 포함하는 화학요법제를 이전에 투여받은 환자의 치료에서 라파티니브 및 카페시타빈과 조합하여 사용될 수 있다.

[0125] 도세탁셀((2R,3S)-N-카복시-3-페닐이소세린, N-터트-부틸 에스테르, 5,20-에폭시-1,2,4,7,10,13-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트, 트리히드레이트) 및 파클리탁셀((2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-비스(아세틸옥시)-13-[[2(2R,3S)-3-(벤조일아미노)-2-히드록시-3-페닐프로파노일]옥시]-1,7-디히드록시-9-옥소-5,20-에폭시탁스-11-엔-2-일 비(be))를 갖는 13-에스테르는 화학치료제이다. 도세탁셀은 Sanofi Aventis에 의해 Taxotere로 시판된다. 파클리탁셀은 Bristol-Myers Squibb에 의해 Taxol로 시판된다. Taxol의 제형화에서, 파클리탁셀은 전달 작용제로서 Cremophor EL 및 에탄올에 용해된다. 파클리탁셀이 알부민에 결합되는 제형은 Abraxane으로 시판된다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병의 치료를 위한 조합물은 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 신장암, 결장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 폐암, 예를 들어, 비소세포페암, 결장직장암, 및/또는 유방암, 예를 들어, 전이성 유방암인 암의 치료를 위한 본원에 기재된 바와 같은 제 2 작용제(예를 들어, 트라스투주맙) 및 도세탁셀 또는 파클리탁셀 및 다른 작용제(들), 예를 들어, 트라스투주맙과 조합된 U1-49, U1-53 또는 U1-59일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 종양이 HER-2 단백질을 발현하거나 과다발현하는 유방암 및 전이성 유방암을 포함하는 암을 갖고, (전이성) 질병에 대해 화학요법제를 투여받지 않은 환자의 치료에서 트라스투주맙 및 파클리탁셀, T-DM1 및 파클리탁셀, 트라스투주맙 및 도세탁셀, 또는 T-DM1 및 도세탁셀과 조합하여 사용될 수 있다.

[0126] 독소루비신 히드로클로라이드 리포솜 주사는 독소루비신 클로라이드를 포함하는 리포솜 제형인 Doxil로 시판된다. 일부 구체예에서, HER-3-관련 질병의 치료를 위한 조합물은 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포페암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 및 편평세포 암종과 같은 암의 치료를 위한, 파클리탁셀 또는 백금-기반의 화학치료제와 같은 하나 이상의 다른 작용제와 함께 또는 이러한 하나 이상의 다른 작용제 없이 본원에 기재된 바와 같은 제 2 작용제 및 독소루비신 히드로클로라이드 리포솜 주사와 조합된 U1-49, U1-53 또는 U1-59의 투여를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 백금-기반의 화학치료 후에 질병이 진행되거나 재발된 난소암을 포함하는 암을 갖는 환자의 치료에서 독소루비신 HCl 리포솜 주사(Doxil)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0127] 이리노테칸 히드로클로라이드 히드레이트(이리노테칸:(+)-(4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노)카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1-2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드 트리히드레이트)(Yakult, EP Publication Nos. 137145 및 56692)는 Campto, Camptosar 및 Ircan으로 시판된다. 일부 구체예에서, HER3-관련 질병에 대한 조합 치료는 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 전이성 유방암, 비소세포페암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 및 편평세포 암종과 같은 암의 치료를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 제 2 작용제 및 이리노테칸 히드로클로라이드 히드레이트와 조합된 U1-49, U1-53 또는 U1-59, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제 2 작용제, 이리노테칸 히드로클로라이드 히드레이트, 및 하나 이상의 다른 작용제(들), 예를 들어, 5-FU(5'-데옥시-5-플루오로우리딘 또는

5-플루오로-2,4(1H,3H)-피리미딘디온), 칼슘 폴리네이트 (N-[4-[(2-아미노-5-포르밀-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-4-옥소-6-프테리디닐)메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산 칼슘 염(1:1)) 또는 칼슘 레보폴리네이트((-)-칼슘 N-[4-[[[(6S)-2-아미노-5-포르밀-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-4-옥소-6-프테리디닐]메틸]아미노]벤조일]-L-글루타메이트), 및 이의 조합물과 조합된 U1-49, U1-53 또는 U1-59의 투여를 포함할 수 있다.

[0128] 일부 바람직한 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 5-플루오로우라실-기반 화학요법의 실패 후에 결장직장암 및 전이성 결장직장암을 포함하는 암을 갖는 환자의 치료에서 5-플루오로우라실-기반 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 추가 구체예에서, U1-49, U1-53 또는 U1-59는 5-플루오로우라실-기반 화학요법의 실패 후에 야생형 K-RAS를 갖는 결장직장암 및 전이성 결장직장암을 포함하는 암을 갖는 환자의 치료에서 세툽시매파 및 이리노테칸과 조합하여 사용될 수 있다.

[0129] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 제 2 작용제와 교환가능한 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용되는 추가 작용제는 항체가 아니지만 항체-유사 활성을 갖는(예를 들어, 항체의 활성과 유사한 활성을 갖는) 인공 또는 자연-발생 스캐폴드일 수 있다.

[0130] 일부 다른 구체예에서, 본원에 개시된 제 2 작용제와 교환가능한 상기 추가 작용제는 다른 표적의 활성을 억제하거나, 차단하거나, 감소시키거나(이에 대해 길항제로 작용함), 활성화시키거나, 자극하거나, 촉진시키는(이에 대해 효능제로 작용함) 작용제일 수 있으며, 이는 세포 성장 및/또는 생존 경로에 영향을 미치는 것, 예를 들어, PI3K 억제제, AKT 억제제, mTOR 억제제, RAF/B-RAF 억제제, RAS 억제제, MEK 억제제, 죽음 수용체(Death Receptor) 억제제, 예를 들어, DR4 및 DR5 효능제, 예를 들어, 항-DR4 또는 DR5 효능 항체(예를 들어, 세델리주매파(cedelizumab), 티가투주매파(tigatuzumab), 드로지루매파(drozirumab), 코나투무매파(conatumumab)), PPAR 감마 효능제(예를 들어, 에파투타존(efatutazone), 트로글리타존(troglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone)), c-MET 억제제, Hsp-90 억제제 및 텔로머라제(telomerase) 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0131] 일부 다른 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 제 2 작용제와 교환가능한 상기 추가 작용제는 VEGF 길항제/억제제(예를 들어, 베바시주매파(bevacizumab), 반데타니브(vandetanib))를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항-혈관형성제(anti-angiogenic)일 수 있다.

[0132] 일부 추가 구체예에서, 제 2 작용제와 교환가능한 상기 추가 작용제는 백신 또는 세포 치료제와 같은 면역치료제일 수 있다.

[0133] 상기 추가 기재되는 바와 같이, 상기 작용제 및 다른 작용제는 본원에 제공되는 조성물 내에 함유될 수 있고, 이는 다양한 상이한 형태, 조합 및 투여량으로 투여될 수 있다.

[0134] 5. 조성물

[0135] 본 발명은 또한 또 다른 HER 패밀리 단백질에 특이적이거나 화학치료제 화합물인 제 2 작용제 뿐만 아니라 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 애쥬번트와 함께 본원에 기재된 바와 같은 HER-3 결합 작용제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 환자에게 적절히 투여되는 경우 요망되는 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물을 의미한다(The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, Parker, Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985)). 본원에 제공되는 약학적 조성물의 효능은 전형적으로 HER-3에 대한 적어도 하나의 결합 단백질의 결합을 기초로 한다. 일부 구체예에서, 이러한 결합은 HER-3-매개 신호전달의 감소를 발생시킬 수 있다.

[0136] "약학적으로 허용되는 담체"(본원에서 "부형제" 또는 "담체"로 언급됨)는 사용되는 투여량 및 농도에서 노출되는 세포 또는 포유동물에 대해 비독성인, 피검체에 하나 이상의 치료 화합물(예를 들어, HER 결합 단백질)을 전달하기 위한 약학적으로 허용되는 용매, 현탁제, 안정화제, 또는 임의의 다른 약리학적으로 비활성인 비히클이다. 약학적으로 허용되는 담체는 액체 또는 고체일 수 있고, 이는 치료 화합물 및 제공되는 약학적 조성물의 임의의 다른 구성요소 중 하나 이상과 조합되는 경우 요망되는 용적, 일관성, 및 다른 적절한 운반 및 화학 특성을 제공하기 위해 계획된 투여 방식으로 선택될 수 있다. 아미노산과 유해하게 반응하지 않는 전형적인 약학적으로 허용되는 담체는, 비제한적인 예로, 물, 염수 용액, 결합제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 충전제(예를 들어, 락토오스 및 다른 당, 젤라틴, 또는 칼슘 실레이트), 윤활제(예를 들어, 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 소듐 아세테이트), 붕해제(예를 들어, 전분 또는 소듐 전분 글리콜레이트), 및 습윤제(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트)를 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는 또한 수성 pH 완충된 용액 또는 리포솜(포유동물로의 약물의 약물의 전달에 유용한 다양한 유형의 지질, 인지질 및/

또는 계면활성제로 구성된 작은 비히클)을 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체의 추가 예는 완충제, 예를 들어, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산, 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산, 저분자량(약 10개의 잔기 미만) 폴리펩티드, 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린, 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 아미노산, 예를 들어, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신, 단당류, 이당류, 및 다른 탄수화물, 예를 들어, 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린, 킬레이트제, 예를 들어, EDTA, 당 알콜, 예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨, 염-형성 반대이온, 예를 들어, 소듐, 및/또는 비이온성 계면활성제, 예를 들어, TWEEN™, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 PLURONICS™을 포함한다.

[0137] 리포솜은 전달되는 조성물을 함유할 수 있는 친지질성 물질 및 수성 내부로부터 형성되는 막을 갖는 소포이다. 리포솜은 약물 전달의 관점에서부터 이들이 제공하는 특이성 및 작용 지속기간으로 인해 특히 유용할 수 있다. 리포솜 조성물은, 예를 들어, 포스파티딜콜린, 디미리스토일 포스파티딜콜린, 디팔미토일 포스파티딜콜린, 디미리스토일 포스파티딜글리세롤, 또는 디올레오일 포스파티딜에탄올아민으로부터 형성될 수 있다. LIPOFECTIN® (Invitrogen/Life Technologies, Carlsbad, CA) 및 EFFECTENE™(Qiagen, Valencia, CA)을 포함하는 다수의 친지질성 작용제가 시판된다.

[0138] 일부 구체예에서, 약학적 조성물에 함유된 작용제(예를 들어, HER-3 결합 작용제 또는 또 다른 HER 패밀리에 일원에 결합하고/하거나 억제하는 작용제) 중 적어도 하나는 칼리치마이신, 듀오카르마이신(duocarmycin), 아우리스타틴, 마이탄시노이드, 방사성 동위원소, 또는 독성 화학치료제, 예를 들어, 겔다나마이신 및 마이탄신과 같은 효과기에 커플링될 수 있다. 이러한 컨쥬게이트는 HER-3를 발현하는 세포(예를 들어, 암 세포)를 표적화하는데 특히 유용할 수 있다.

[0139] 방사성 동위원소에 결합 단백질을 연결시키는 것은 종양 치료에 장점을 제공할 수 있다. 화학치료제 및 다른 형태의 암 치료와 달리, 방사선면역치료 또는 방사성 동위원소-결합 단백질 조합물의 투여는 주위의 정상인 건강한 조직에 대한 최소의 손상과 함께 암세포를 직접적으로 표적화할 수 있다. 이러한 "마법 탄환(magic bullet)"을 이용하여, 환자는 현재 이용가능한 치료의 다른 형태보다 훨씬 적은 양의 방사성 동위원소로 치료될 수 있다. 적합한 방사성 동위원소는, 예를 들어, 이트륨⁹⁰(⁹⁰Y), 인듐¹¹¹(¹¹¹In), ¹³¹I, ⁹⁹mTc, 방사성 은(radiosilver)-111, 방사성 은-199, 및 비스무트²¹³을 포함한다. 결합 단백질에 대한 방사성 동위원소의 연결은, 예를 들어, 통상적인 이기능성 킬레이트로 수행될 수 있다. 은 방사성 은-111 및 방사성 은-199 연결에 대해 1가이므로, 황-기반 링커가 이용될 수 있다(Hazra *et al.* (1994) *Cell Biophys.* 24-25:1-7). 은 방사성 동위원소의 연결은 아스코르브산을 이용하여 면역글로불린을 환원시키는 것을 포함할 수 있다. 또한, 티옥세탄(tiuxetan)은 이브리투모맵(ibritumomab)에 부착되어 이브리투모맵 티옥세탄(Zevalin)을 형성하는 MX-DTPA 링커 킬레이터이다(Witzig (2001) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 48 (Suppl 1):91-95). 이브리투모맵 티옥세탄은 인듐¹¹¹(¹¹¹In) 또는 ⁹⁰Y와 같은 방사성 동위원소와 반응하여 각각 ¹¹¹In-이브리투모맵 티옥세탄 및 ⁹⁰Y-이브리투모맵 티옥세탄을 형성할 수 있다.

[0140] 특히 암을 치료하기 위해 사용되는 경우 본원에 기재된 결합 단백질은 독성 화학치료 약물, 예를 들어, 마이탄시노이드(Hamann *et al.* (2002) *Bioconjug. Chem.* 13:40-46), 겔다나마이시노이드(Mandler *et al.* (2000) *J. Natl. Cancer Inst.* 92: 1549-1551) 및 마이탄시노이드, 예를 들어, 마이탄시노이드 약물, DM1(Liu *et al.* (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 93:8618-8623)과 컨쥬게이션될 수 있다. 산성 또는 환원 조건하에서 또는 특정 프로테아제에 대한 노출시 약물을 방출하는 링커가 상기 기술과 함께 이용될 수 있다. 결합 단백질은 당 분야에 기재된 바와 같이 컨쥬게이션될 수 있다.

[0141] 일부 구체예에서, 결합 단백질은 아우리스타틴-PE에 컨쥬게이션될 수 있다. 예를 들어, 아우리스타틴-PE는 헤양의 꺾질이 없는 연체동물 펩티드 구성요소 돌라스타틴 10의 구조적 변형인 항미세관 작용제이다. 아우리스타틴-PE는 항-종양 활성 및 항-종양 혈관 활성 둘 모두를 갖는다(Otani *et al.* (2000) *Jpn. J. Cancer Res.* 91:837-44). 예를 들어, 아우리스타틴-PE는 세포 성장을 억제하고, 체장암 세포주에서 세포 주기 정지 및 아폽토시스를 유도한다(Li *et al.* (1999) *Int. J. Mol. Med.* 3:647-53). 따라서, 특정 종양에 대한 아우리스타틴-PE의 항-종양 활성 및 항-종양 혈관 활성을 특별히 표적화시키기 위해, 아우리스타틴-PE는 본원에 제공되는 바와 같은 결합 단백질에 컨쥬게이션될 수 있다.

[0142] 본원에 제공되는 약학적 조성물은 또한 적어도 하나의 추가 활성제를 함유할 수 있다. 추가 활성제의 예는 항체 또는 다른 수용체 단백질 키나제의 저분자량 억제제, 예를 들어, IGF-1 및 c-met, 수용체 리간드, 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 세포독성제, 예를 들어, 독소루비신, 시스플라틴 또는 카르보플라틴, 사이토카

인, 또는 항-신생물 작용제를 포함한다. 많은 항-신생물 작용제는 당 분야에 공지되어 있다. 일부 구체예에서, 항-신생물 작용제는 항체 및 면역조절 단백질을 포함하나 이에 제한되지는 않는 치료 단백질의 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 항-신생물 작용제는 유사분열 억제제, 키나제 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 중격(intercalating) 항생제, 성장인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 항-생존 작용제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬(예를 들어, 항-안드로겐), 미세관 자극제, 안트라사이클린, 및 항-혈관형성 작용제로 구성되는 소분자 억제제 및 화학치료제의 군으로부터 선택될 수 있다. 항-신생물 작용제가 방사선인 경우, 치료는 내부원(예를 들어, 근접치료) 또는 외부원(예를 들어, 외부 빔 방사선 요법)으로 달성될 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제(들)은 각각의 활성제에 대해 단일 제형 또는 개별적(별개의) 제형으로 HER3-결합제 및 제 2 작용제와 동시에 또는 별개로 투여될 수 있다.

[0143] 본원에 제공되는 약학적 조성물은 과다증식 질병의 진단, 예방, 또는 치료에 특히 유용할 수 있다. 과다증식 질병은 증가된 HER 패밀리 신호전달과 관련될 수 있다. 특히, 상기 질병은 증가된 HER-3 인산화, HER-3와 HER 패밀리의 다른 일원 사이의 증가된 복합체 형성, 증가된 PI₃ 키나제 활성, 증가된 c-jun 말단 키나제 활성 및/또는 AKT 활성, 증가된 ERK2 및/또는 PYK2 활성, 또는 이의 임의의 조합과 관련될 수 있다. 과다증식 질병은, 예를 들어, 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 또는 다른 HER-3 발현 또는 과다발현 암, 및 중앙 전이의 형성으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0144] 약학적 조성물은 하나 이상의 활성제와 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 애쥬번트, 및 임의로 개선된 운반, 전달, 내성 등을 제공하기 위해 제형에 보통 통합되는 다른 작용제를 혼합시킴으로써 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은, 예를 들어, 동결건조된 제형, 수성 용액, 분산액, 또는 고체 제조물, 예를 들어, 정제, 당의정 또는 캡슐로 제형화될 수 있다. 다수의 적절한 제형은 모든 약학적 화학자에게 공지된 처방집에서 발견될 수 있다: 블록(Block), 로렌스(Lawrence)에 의한 Remington's Pharmaceutical Sciences(18th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)), 특히 챕터 87. 이러한 제형은, 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예를 들어, LIPOFECTINTM), DNA 컨쥬게이트, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카보왁스(carbowax)(다양한 분자량의 폴리 에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카보왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 상기 혼합물 중 임의의 혼합물이 상기 기재된 바와 같은 치료 및 요법에서 적절할 수 있으나, 단, 제형 내의 상기 활성제는 제형에 의해 비활성화되지 않고, 제형은 투여 경로와 생리학적으로 양립되고 용인되어야 한다. 또한, 약학적 화학자에게 널리 공지된 제형, 부형제 및 담체와 관련된 추가 정보에 대해 문헌[Baldrick (2000) *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32:210-218; Wang (2000) *Int. J. Pharm.* 203:1-60; Charman (2000) *J. Pharm. Sci.* 89:967-978; 및 Powell et al. (1998) *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 52:238-311], 및 이의 인용문헌을 참조하라.

[0145] 본 발명은 또한 과다증식 질병(예를 들어, HER-3와 관련된 질병)의 진단, 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조를 위한, 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 애쥬번트와 혼합된 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 작용제(예를 들어, 분리된 HER-3 결합 단백질), 및 적어도 하나의 다른 활성제(예를 들어, 또 다른 HER 패밀리 일원 또는 화학치료 화합물에 결합하는 작용제)의 용도에 관한 것이다. 약학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물일 수 있고, 과다증식 질병은 본원에 기재된 바와 같은 과다증식 질병일 수 있다.

[0146] 치료 조성물의 제형화 및 이후의 투여를 위한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 용량은 일반적으로 수일 내지 수개월 지속되는 치료 과정에 따라, 또는 치료가 달성되거나 질병 상태의 감소가 달성될때까지 치료되는 질병 상태의 중증도 및 반응에 좌우된다. 당업자는 통상적으로 최적 투여량, 투여 방법 및 반복률을 결정한다. 최적 투여량은 개별적 폴리펩티드의 상대 효능에 따라 다양할 수 있고, 일반적으로 시험관내 및 생체내 동물 모델에서 효과적인 것으로 밝혀진 EC₅₀을 기초로 하여 평가될 수 있다. 전형적으로, 투여량은 체중 kg 당 0.1 µg 내지 100 mg이며, 이는 매일, 격주, 매주, 매달 1회 이상, 또는 보다 덜한 빈도로 제공될 수 있다. 성공적인 치료 후, 질병 상태의 재발을 방지하기 위해 환자가 유지 요법을 받는 것이 요망될 수 있다.

[0147] 약학적 조성물은 국소 또는 전신 치료가 요망되는 지의 여부 및 치료되는 영역에 따라 다수의 방법에 의해 투여될 수 있다. 투여는, 예를 들어, 국소(예를 들어, 경피, 설하, 안구, 또는 비내); 폐(예를 들어, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기에 의함); 경구; 또는 비경구(예를 들어, 피하, 수막강내, 뇌실내, 근내, 또는 복막내 주사, 또는 정맥내 점적주입에 의함) 투여될 수 있다. 투여는 신속할 수 있거나(예를 들어, 주사에 의함), 일정 기간에 걸쳐 발생(예를 들어, 느린 주입 또는 서방형 제형의 투여에 의함)할 수 있다. 중추신경계의 조직을

치료하기 위해, HER-3 결합 단백질은 전형적으로 혈액뇌장벽을 가로지르는 폴리펩티드의 침투를 촉진할 수 있는 하나 이상의 작용제와 함께 뇌척수액으로의 주사 또는 주입에 의해 투여될 수 있다.

- [0148] 비경구, 수막강내 또는 뇌실내 투여를 위한 조성물 및 제형은 멸균 수용액을 포함할 수 있고, 이는 또한 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제(예를 들어, 침투 향상제, 담체 화합물 및 다른 약학적으로 허용되는 담체)를 함유할 수 있다.
- [0149] 약학적 조성물은, 비제한적인 예로, 용액, 에멀전, 수성 현탁액, 및 리포솜-함유 제형을 포함한다. 이러한 조성물은, 예를 들어, 미리형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하는 다양한 성분으로부터 생성될 수 있다. 에멀전은 종종 서로 충분히 혼합되고 분산된 2개의 혼화되지 않는 액체상으로 구성되는 2상 시스템이며, 일반적으로, 에멀전은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 다양체이다. 에멀전 제형은 이의 제형화 용이성, 및 용해화, 흡수, 및 생체이용률의 효능으로 인해 치료제의 경구 전달에 널리 사용되고 있다.
- [0150] HER 결합 작용제는 상기 에스테르의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 염, 또는 인간을 포함하는 동물로의 투여시 생물학적으로 활성인 대사물 또는 이의 잔여물을 제공(직접적 또는 간접적으로 제공)할 수 있는 임의의 다른 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 발명은 소분자 및 폴리펩티드의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 및 이러한 프로드러그의 약학적으로 허용되는 염, 및 다른 생물학적 동등물(bioequivalent)을 제공한다. 용어 "프로드러그"는 비활성 형태로 제조되고, 내인성 효소 또는 다른 화합물 및/또는 조건의 작용에 의해 신체 또는 이의 세포 내에서 활성 형태(즉, 약물)로 전환되는 치료제를 나타낸다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 제공되는 폴리펩티드의 생리학적 및 약학적으로 허용되는 염(즉, 요망되지 않는 독물학적 효과를 부여하지 않고 모(parent) 폴리펩티드의 요망되는 생물학적 활성을 보유하는 염)을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 양이온(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 또는 폴리암민, 예를 들어, 스페르민)으로 형성된 염; 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 또는 질산)으로 형성된 산부가염; 및 유기산(예를 들어, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 팔미트산, 또는 푸마르산)으로 형성된 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0151] 본원에 제공된 일부 구체예는 (a) 하나 이상의 HER-3 결합 작용제; (b) 또 다른 HER 패밀리 일원에 결합하는 하나 이상의 작용제; 및 (c) 상이한 메커니즘에 의해 작용하는 하나 이상의 다른 작용제를 함유하는 약학적 조성물을 포함한다. 예를 들어, (c)의 하나 이상의 작용제는 (b)의 하나 이상의 작용제와 교환가능하고; 비스테로이드 항-염증 약물 및 코르티코스테로이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항염증 약물, 및 리비비린(ribivirin), 비다라빈(vidarabine), 아시클로버(acyclovir) 및 간시클로버(ganciclovir)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항바이러스 약물이 조성물에 포함될 수 있다. 다른 비-폴리펩티드 작용제(예를 들어, 화학치료제)가 또한 본 발명의 범위 내이다. 이러한 조합된 화합물은 함께 또는 순차적으로 사용될 수 있다.
- [0152] 조성물은 추가로 약학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 보조 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 조성물은 또한 양립성의 약학적 활성 물질, 예를 들어, 진양제(antipruritic), 수렴제(astringent), 국소 마취제 또는 항-염증제, 또는 본원에 제공되는 조성물의 다양한 투여 형태를 물리적으로 제형화시키는데 유용한 추가 물질, 예를 들어, 염료, 착향제, 보존제, 항산화제, 유백제, 증점제 및 안정화제를 포함할 수 있다. 또한, 조성물은 보조제, 예를 들어, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 착향제, 및 방향성 물질과 혼합될 수 있다. 그러나, 첨가되는 경우, 이러한 물질은 본원에 제공되는 조성물 내의 폴리펩티드 성분의 생물학적 활성을 과하게 간섭하지 않아야 한다. 제형은 요망시 멸균될 수 있다.
- [0153] 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있는 약학적 제형은 약학 산업에 널리 공지된 통상적인 기술에 따라 제조될 수 있다. 이러한 기술은 활성 성분(예를 들어, 본원에 제공되는 HER 패밀리 결합 작용제)과 요망되는 약학적 담체(들) 또는 부형제(들)를 회합시키는 단계를 포함한다. 전형적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분배된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 충분히 회합시키고, 필요시 제품을 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 제형은 요망시 멸균될 수 있으나, 단, 멸균 방법은 제형 내에 함유된 폴리펩티드의 효과에 간섭하지 않아야 한다.
- [0154] 본원에 기재된 조성물은, 비제한적인 예로, 정제, 캡슐, 액체 시럽, 소프트 젤, 좌약, 및 관장제와 같은 많은 가능한 투여 형태 중 임의의 형태로 제형화될 수 있다. 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합된 매질 중의 현탁액으로 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨, 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

- [0155] HER 결합 단백질은 패키징 물질과 조합될 수 있고, HER-3 관련 질병을 치료하기 위한 키트로 시판된다. 제조 물품을 생성시키기 위한 성분 및 방법은 널리 공지되어 있다. 제조 물품은 상기 섹션에 기재된 폴리펩티드 및 화합물 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 또한, 제조 물품은, 예를 들어, 완충제 또는 면역 복합체 형성을 감소시키거나 감소된 면역 복합체 형성을 모니터링하기 위한 다른 조절 시약을 추가로 포함할 수 있다. 폴리펩티드가 HER-3 관련 질병을 치료하는데 효과적인 방법을 기재하는 설명서가 상기 키트에 포함될 수 있다. 제 1 작용제, 제 2 작용제 및 추가 작용제 중 임의의 것이 나노입자(들) 또는 리포솜(들), 또는 임의의 다른 적합한 형태(들)로 전달될 수 있다.
- [0156] 6. 방법
- [0157] 본 발명은 또한 HER-3의 발현과 관련된 질병 및 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, 방법은 피검체 또는 피검체(예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)로부터의 생물학적 샘플과 본원에 기재된 바와 같은 제 2 작용제와 조합된 HER-3 결합 단백질을 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 샘플은 HER-3의 발현을 나타내는 세포, 예를 들어, 종양 세포, 혈액 세포 또는 또 다른 적합한 세포일 수 있다. 일부 구체예에서, 접촉은, HER-3 결합 작용제 및 HER 패밀리 또는 다른 일원에 결합하는 제 2 작용제를 함유하는 조성물이 이를 필요로 하는 피검체에 투여되는 경우와 같이 생체내에서 발생한다. 본원에 기재된 방법을 이용하여 치료될 수 있는 HER-3의 발현과 관련된 질병 또는 질환은, 예를 들어, 과다증식 질병, 예를 들어, 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 신장암, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 표피모양 암종, 섬유육종, 흑색종, 비인두 암종, 편평세포 암종, 및 다른 HER-3-양성, HER-3-발현 또는 HER-3-과다발현 암을 포함한다.
- [0158] 본원에서 사용되는 경우 용어 "치료 또는 예방"은 표적화된 병리학적 질환 또는 장애의 효과를 예방하거나, 늦추거나, 감소시키는데 사용될 수 있는 치료적 치료 및 예방적 또는 방지적 수단 둘 모두를 의미한다. 예방 또는 치료를 필요로 하는 사람은 장애를 이미 장애를 갖는 사람, 뿐만 아니라 장애가 발달할 가능성이 있을 수 있는 사람, 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함할 수 있다. 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자는 포유동물 환자(즉, 포유동물, 예를 들어, 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠, 또는 애완 동물로 분류되는 임의의 동물, 예를 들어, 개, 고양이, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 토끼 등)일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료를 필요로 하는 환자는 인간 환자이다.
- [0159] HER-3의 발현과 관련된 질병 또는 질환을 예방하거나 치료할 필요가 있는 환자에서 상기 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하는 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 HER-3 결합제 및 또 다른 HER 패밀리 일원에 대한 적어도 하나의 다른 작용제, 또는 화학치료 화합물(예를 들어, 또 다른 HER 패밀리에 결합하고/하거나 이를 억제하는 제 2 작용제와 교환가능한, 상기 기재된 "추가/추가"의 작용제 중 적어도 하나)을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 치료는, 예를 들어, 비정상적 세포 성장, 이동 또는 침습을 억제할 수 있다. HER-3에 대한 작용제 및 적어도 하나의 다른 작용제는 동시(예를 들어, 이들이 동일한 조성물에 함유되거나, 공통의 i.v. 백(bag)에 혼합함), 또는 개별적(예를 들어, 순차적)으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 방법을 이용하여 치료될 수 있는 HER-3의 발현과 관련된 질병 또는 질환은, 예를 들어, 본원에 나열된 과다증식 질병을 포함한다. 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자는 포유동물(예를 들어, 인간, 가축 또는 농장 동물, 또는 동물원, 스포츠, 또는 애완 동물, 예를 들어, 개, 고양이, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 또는 토끼)일 수 있다. 일부 경우에, 환자는 인간 환자이다.
- [0160] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 치료되는 HER-3 관련 질환의 하나 이상의 증상 또는 임상적 특징에서 감소 또는 안정화를 발생시키는 작용제의 양이다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량의 투여는 종양 성장 진행을 늦추거나, 종양 크기를 감소시키거나, HER-3 또는 HER-3-반응성 바이오마커(예를 들어, Akt, HER-2, ERK, 또는 EGF-R)의 활성화를 감소시킬 수 있다. 둔화 또는 감소는 이전 값에 비해 임의의 감소(예를 들어, 증상 또는 특징에서의 5%, 10%, 20%, 25%, 또는 25% 초과)일 수 있다. 일부 구체예에서, "유효량"은 안정적인 질병을 발생시킬 수 있다.
- [0161] 예를 들어, 상기 언급된 제형을 통한 잠재적 결합 단백질 치료제의 투여의 고전적 투여 방식 외에, 새로이 개발된 투여 방식이 또한 유용할 수 있다. 예를 들어, 외과 절제술 후의 원발성 뇌 종양의 치료를 위한 ¹³¹I-표지된 모노클로날 항체의 국소 투여가 보고되었다. 추가로, 모노클로날 항체 및 이의 단편의 직접적인 정위 뇌내 주사가 또한 임상적 및 전임상적으로 연구되고 있다. 경동맥내 고삼투압 관류는 약물 컨쥬게이션된 인간 모노클로날 항체를 이용하여 원발성 뇌 악성종양을 표적화하기 위한 실험 방법이다.

- [0162] 상기 기재된 바와 같이, 투여되는 작용제의 용량은 다양한 요인에 좌우될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 작용제의 특성, 종양 유형, 및 투여 경로를 포함한다. 본 발명의 방법이 임의의 특정 용량에 제한되지 않는 것이 강조되어야 한다. 적합한 용량을 결정하는 방법은 당 분야에 공지되어 있고, 이는 본원의 실시예에 기재된 것을 포함한다.
- [0163] 치료되는 질환의 유형 및 중증도에 따라, 약 20 mg/kg 이하의 각각의 HER 결합 항체가, 예를 들어, 하나 이상의 별개의 투여 또는 연속 주입에 의해 이를 필요로 하는 환자에 투여될 수 있다. 통상적인 일일 투여량은 상기 언급된 요인에 따라 약 1 μg/일 내지 약 100 mg/일 또는 이 초과 범위이다. 수일 또는 이 이상의 기간에 걸친 반복된 투여 동안, 치료되는 질환에 따라, 치료는 요망되는 질병 증상의 역제가 발생할때까지 유지될 수 있다.
- [0164] 일부 구체예에서, 본원에 제공되는 방법은, 피검체가 HER-3 발현과 관련된 질병을 갖는지의 여부를 결정하기 위해 피검체로부터의 생물학적 샘플에서 특정 마커(예를 들어, HER-3)를 분석하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법은 HER-3와 관련된 질병을 갖는 피검체를 선택하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법에서, 분석 단계는 투여 단계 전에 수행될 수 있고, 이러한 환자의 스크리닝은 수행되는 것이 적당하지 않은 치료를 회피할 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 본원에 제공되는 방법은 상기 언급된 바와 같은 과다증식 질병에 걸린 환자에서 HER-3 항원 농도를 결정하거나, 환자에서 과다증식 질병의 스테이징(staging)을 위해, 세포내 또는 세포상에서 HER-3 항원을 검출하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 연구 중인 피검체에서 과다증식 질병의 진행의 스테이징, 또는 치료 과정에 대한 피검체의 반응을 특성규명하기 위해, 혈액 샘플이 피검체로부터 수집될 수 있고, 샘플에 존재하는 HER-3 항원의 농도가 결정될 수 있다. 이렇게 수득되는 농도는 농도 범위가 상기 값에 해당하는지 확인하기 위해 사용될 수 있다. 이렇게 확인된 범위는 진단된 피검체의 다양한 집단에서 확인된 치료 단계 또는 진행 단계와 관련될 수 있고, 이에 의해 연구 중인 피검체에 대한 스테이징을 제공할 수 있다. 질병의 생검인, 예를 들어, 환자로부터 수득된 암성 조직이 또한 존재하는 HER-3 항원의 양을 평가하는데 사용될 수 있다. 질병 조직에 존재하는 HER-3 항원의 양은, 예를 들어, 면역조직화학, ELISA, 또는 본원에 기재된 바와 같은 HER-3 항체를 이용한 항체 어레이를 이용하여 평가될 수 있다. 다른 관심 진단 파라미터는 HER-3 단백질의 이합체화 단계뿐만 아니라 이합체화 파트너 및 HER-3 단백질 및 이의 파트너의 활성화 단계이다. 상기 파라미터를 결정하기 위한 단백질 분석 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있고, 이는 특히 웨스턴 블롯 및 면역침전 기술, FACS 분석, 화학적 가교, 생물발광 공명 에너지 전달(BRET), 형광 공명 에너지 전달(FRET) 등(예를 들어, Price *et al.* (2002) *Methods Mol. Biol.* 218:255-268, 또는 eTag 기술(WO 05/03707, WO 04/091384, 및 WO 04/011900)이다.
- [0165] 일부 경우에, 본원에 제공된 방법은 치료의 치료 결과를 모니터하기 위한 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 피검체는 증상의 감소가 발생했는지의 여부를 결정하기 위해 질병의 증상에 대해 모니터될 수 있다. 피검체는 또한, 예를 들어, 치료의 잠재적 부작용에 대해 모니터될 수 있다. 모니터링은 투여 단계 후에 수행될 수 있고, 일부 구체예에서, 수회 수행될 수 있다(예를 들어, 투여량이 1회 이상으로 제공되는 경우 투여 사이에 수행). 이러한 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 치료 방법의 효능 및 안전성을 평가하는데 사용될 수 있다.
- [0166] 본 발명은 청구항에 기재되는 본 발명의 범위를 제한하지는 않는 하기 실시예에 추가로 기재될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0167] **실시예**

[0168] 실시예 1: HER-3 항원 및 세포주 제조

[0169] 재조합 HER-3 단백질을 제조하였다. HER-3(ECD) cDNA의 세포외 도메인을 HER-3(GeneBank Accession No. NM_001982)의 서열을 기초로 하여 하기 프라이머를 이용하여 pcDNA3-HER-3(전장 인간 HER-3를 갖는 발현 벡터, Wallasch *et al.* (1995) *EMBO J.* 14:4267-4275)로부터의 중합효소 연쇄반응(PCR)에 의해 클로닝시켰다: 정방향 프라이머: 5'-CGGGATCCATGTCCTAGCCTAGGGGC-3'(SEQ ID NO:233); 역방향 프라이머: 5'-GCTCTAGATTAATGATGATGATGATGATGTTGCTCTAAACAGTCTTG-3'(SEQ ID NO:234).

[0170] PCR 생성물을 BamH I 및 Xba I 로 분해시키고, BamH I 및 Xba I 으로 분해된 pcDNA3(Invitrogen)로 라이게이션시켰다. 플라스미드를 CaPO₄ 방법을 이용하여 HEK293 세포로 트랜스펙션시켰다. HER-3-HIS 융합 단백질을 Ni-NTA 친화성 크로마토그래피를 통해 수거된 적응용 배지로부터 정제하였다.

[0171] RatI HER-3 세포를 레트로바이러스 유전자 전달에 의해 생성시켰다. 간단히, GP+E 86 세포(3×10^5)를 60 mm 배양 디스크 상에 시딩(seeding)하고, 칼슘 포스페이트 방법을 이용하여 2 $\mu\text{g/ml}$ pLXSN 벡터 또는 pLXSN-HER-3 cDNA(C. Wallasch, PhD Thesis, Max-Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, Germany)로 트랜스펙션시켰다. 24시간 후, 배지를 신선한 배지로 대체시키고, GP+E 86 세포를 4-8시간 동안 인큐베이션시켰다. 서브 컨플루언스(subconfluence) RatI 세포(6 cm 디쉬(dish) 당 2×10^5 개의 세포)를 이후 폴리브렌(Polybrene)(4 mg/ml; Aldrich)의 존재하에서 4-12시간 동안 높은 역가의 pLXSN 또는 pLXSN-HER-3, p 바이러스($>1 \times 10^6$ G418 c.f.u./ml; 10의 m.o.i.)를 방출하는 GP+E 86 세포의 상층액과 함께 인큐베이션시켰다. 배지를 변경시킨 후, G418을 이용하여 RatI 세포의 선택을 시작하였다. 보통, 안정적 클론을 21일 동안의 선택 후에 채집하였다.

[0172] 실시예 2: 인간 암세포주에서의 HER-3 발현

[0173] HER-3 발현을 인간 암 형성에서 HER-3의 역할을 해명하기 위해 인간 암세포주의 패널에서 정량하였다. 암세포주를 ATCC에 의해 권고되는 바와 같이 성장시켰다. 상세히, 10^5 개의 세포를 PBS 중의 10 mM EDTA로 수거하고, FACS 완충액(PBS, 3% FCS, 0.4% 아지드)으로 1회 세척하고, 96-웰 둥근 바닥 플레이트 상에 시딩하였다. 세포를 1000 rpm에서 3분 동안 회전시켜 상층액을 제거한 후, -HER-3 항체 2D1D12(W003013602)(3 $\mu\text{g/ml}$)를 재현탁시켰다. 1시간 동안 얼음 상에서 세포 현탁액을 인큐베이션하고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, FACS 완충액 중에 1:50 희석된 이차 항체(100 μl /웰) 당나귀-항-인간-PE(Jackson)를 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 30분 동안 얼음 및 어두운 곳에서 인큐베이션시키고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, 분석하였다(FACS, Beckman Coulter). HER-3가 다양한 유방, 결장, 표피모양, 흑색종, 비인두, 난소, 췌장, 및 전립선 세포주를 포함하는 다양한 인간 암세포주에서 발현되었다. 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 공개공보 번호 20080124345 호의 도를 참조하라.

[0174] 실시예 3: 면역화 및 적정

[0175] 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 HER-3 ECD 단백질 및 C32 세포(인간 흑색종; ATCC #CRL-1585)를 항원으로 사용하였다. XENOMOUSE® 마우스(계통 XMG1 및 XMG4; Abgenix, Inc., Fremont, CA)를 연속적으로 면역화시켜 HER-3에 대한 모노클로날 항체를 개발하였다. XENOMOUSE® 동물을 모든 주사에 대해 풋패드(footpad)를 통해 면역화시켰다. 각각의 주사의 전체 부피는 마우스 당 50 μl , 풋패드 당 25 μl 이었다.

[0176] 코호트 #1(10 XMG1 마우스)에 대해, 최초 면역화를 마우스 당 TITERMAX GOLD®(Sigma, Oakville, ON)와 1:1(v/v) 혼합된 10 μg 의 HER-3 ECD 단백질을 이용하여 수행하였다. 이후의 5회의 부스트를 발열원 비함유 D-PBS 중의 100 μg 백반 겔(Sigma, Oakville, ON)과 1:1(v/v) 혼합된 10 μg 의 HER-3 ECD 단백질로 수행하였다. 6번째 부스트는 TITERMAX GOLD®과 1:1(v/v) 혼합된 10 μg 의 HER-3 ECD 단백질로 구성되었다. 7번째 주사는 100 μg 백반 겔과 1:1 v/v 혼합된 10 μg 의 HER-3 ECD 단백질로 구성되었다. 최종 부스트를 애주버트가 없는 발열원 비함유 DPBS 중의 10 μg 의 HER-3 ECD 단백질로 수행하였다. XENOMOUSE® 마우스를 상기 프로토콜에 대해 0, 4, 7, 11, 15, 20, 24, 및 29일에 면역화시키고, 융합을 33일에 수행하였다. 4번째 부스트 후의 13일 및 6번째 부스트 후의 19일에 Retro-Orbital Bleed 절차를 통해 2회의 채혈을 수행하였다. 코호트 #2는 없었다. 코호트 #3(10 XMG1 마우스) 및 코호트 #4(10 XMG4 마우스)에 대해, 마우스 당 TITERMAX GOLD®와 1:1(v/v) 혼합된 발열원 비함유 둘베코(Dulbecco) PBS(DPBS) 중의 10^7 C32 세포로 첫번째 주사를 수행하였다. 다음의 4회의 부스트를 마우스 당 25 μg 의 Adju-Phos 및 10 μg CpG와 혼합된 발열원 비함유 DPBS 중의 10^7 개의 C32 세포를 이용하여 수행하였다. 6번째 부스트를 마우스 당 TITERMAX GOLD®과 1:1(v/v) 혼합된 발열원 비함유 DPBS 중의 10^7 개의 C32 세포로 수행하였다. 7번째, 8번째, 및 9번째 부스트를 마우스 당 25 μg 의 Adju-Phos 및 10 μg CpG와 혼합된 발열원 비함유 DPBS 중의 10^7 개의 C32 세포로 수행하였다. 10번째 내지 14번째 부스트를 마우스 당 25 μg 의 Adju-Phos 및 10 μg CpG와 혼합된 발열원 비함유 DPBS 중의 5 μg 의 HER-3 ECD 단백질로 수행하였다. 최종 부스트는 애주버트가 없는 발열원 비함유 DPBS 중의 5 μg 의 HER-3 ECD 단백질로 구성되었다. 코호트 #3 및 #4 둘 모두에 대해, 마우스를 0, 3, 7, 11, 14, 17, 21, 24, 28, 33, 35, 38, 42 및 45일에 면역화시키고, 융합을 49일에 수행하였다. 4번째 부스트 후의 12일, 6번째 부스트 후의 19일, 및 12번째 부스트 후의 40일에 Retro-Orbital Bleed 절차를 통해 3회의 채혈을 수행하였다.

[0177] 역가에 의한 수거에 대한 동물의 선택: 코호트 #1에 대해, 면역화된 마우스로부터의 혈청 중의 항-HER-3 항체 역가를 HER-3 ECD 단백질에 대한 ELISA에 의해 결정하였다. 각각의 XENOMOUSE® 동물의 특정 역가를 650 nm에

서의 광학 밀도로부터 결정하였고, 하기 표 1에 제시되어 있다. 역가 값은 백그라운드의 OD 관독값의 2배의 OD 관독값을 갖는 혈청의 가장 큰 희석의 역수이다. 따라서, 상기 수가 높을수록, HER-3 ECD에 대한 체액성 면역 반응이 크다.

표 1

코호트 #1, XMGI

마우스 ID	4 주사 후	6 주사 후
P3421	8,000	11,000
P3422	850	2,600
P3423	2,700	5,200
P3424	3,200	9,100
P3425	5,400	2,500
P3426	700	1,500
P3427	5,800	7,000
P3428	3,900	4,300
P3429	2,200	2,500
P34210	600	850
NC	250	175
PC	377,000	311,000
NC	mAb IL-8, D39.2.1	
PC	xHER-3-2D1D12	

코호트 #3 및 #4에 대해, 면역화된 마우스로부터의 혈청 중의 항-HER-3 항체 역가를 Rat I/HER-3(항원 양성 세포주) 세포 및 Rat I/pLSXN(항원 음성 세포주) 세포를 이용한 FACS에 의해 결정하였다. 데이터는 표 2 및 3에 제시되어 있고, 이는 혈청 샘플의 연속 희석에 의한 세포 항-HER-3 세포 염색의 기하 평균(GeoMean) 형광 강도로 제시된다.

표 2

[0183] 코호트 #3, XMG1

마우스 ID	샘플	6 주사 후		12 주사 후	
		양성 기하 평균	세포 기하 평균	양성 기하 평균	세포 기하 평균
Q832-1	1:50	9	10	11	10
	1:250	6	9	6	6
	1:1250	6	7	4	4
Q832-2	1:50	8	10	29	42
	1:250	7	8	11	11
	1:1250	5	6	6	5
Q832-3	1:50	7	12	11	9
	1:250	5	7	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-4	1:50	6	10	9	9
	1:250	6	6	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-5	1:50	11	11	17	13
	1:250	10	9	7	6
	1:1250	6	8	5	4
Q832-6	1:50	7	11	15	14
	1:250	7	7	7	6
	1:1250	5	6	6	4
Q832-7	1:50	8	11	7	15
	1:250	6	7	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-8	1:50	7	8	11	20
	1:250	6	6	7	8
	1:1250	5	5	5	4
Q832-9	1:50	7	12	15	16
	1:250	6	8	6	5
	1:1250	6	6	4	4
Q832-10	1:50	8	13	34	38
	1:250	6	8	9	8
	1:1250	6	6	5	4

[0184]

[0185] 표 3

[0186] 코호트 #4, XMG4

마우스	샘플	6 주사 후		12 주사 후	
		양성 세포 기하 평균	음성 세포 기하 평균	양성 세포 기하 평균	음성 세포 기하 평균
Q856-1	1:50	4	6	91	44
	1:250	4	5	32	18
	1:1250	4	4	19	10
Q856-2	1:50	4	8	148	54
	1:250	4	5	89	23
	1:1250	4	4	42	9
Q856-3	1:50	4	5	72	14
	1:250	4	4	28	6
	1:1250	4	4	18	4
Q856-4	1:50	4	5	11	49
	1:250	4	5	10	17
	1:1250	4	4	8	7
Q856-5	1:50	4	4	74	20
	1:250	4	4	30	14
	1:1250	4	4	16	6
Q856-6	1:50	4	5	86	21
	1:250	4	4	32	10
	1:1250	4	4	16	5
Q856-7	1:50	5	6	74	32
	1:250	4	5	32	14
	1:1250	4	4	16	6
Q856-8	1:50	4	5	106	14
	1:250	4	4	45	6
	1:1250	4	4	22	4
Q856-9	1:50	5	6	53	22
	1:250	4	4	17	11
	1:1250	4	4	11	5
Q856-10	1:50	4	5	72	53
	1:250	4	4	26	17
	1:1250	4	4	15	7

[0187]

[0188] 실시예 4: 림프구의 회수, B-세포 분리, 융합 및 하이브리도마의 생성

[0189] 면역화된 마우스를 희생시키고, 림프절을 수거하고, 각각의 코호트로부터 풀링(pooling)시켰다. DMEM 중에서 분쇄시켜 조직으로부터 세포를 방출시켜 림프 세포를 분리시키고, 세포를 DMEM에 현탁시켰다. 세포를 계수하고, 1억개의 림프구 당 0.9 ml DMEM을 세포 펠렛에 첨가하여 세포를 가볍게, 그러나 완전히 재현탁시켰다. 1억개의 세포 당 100 μl의 CD90+ 자기 비드를 이용하여, 세포를 15분 동안 4°C에서 자기 비드와 함께 인큐베이션시킴으로써 세포를 표지시켰다. 10⁸개의 양성 세포(또는 2x10⁹개 이하의 전체 세포)를 함유하는 자기 표지된 세포 현탁액을 LS+ 컬럼에 로딩시키고, 컬럼을 DMEM으로 세척하였다. 전체 유출물을 CD90-음성 분획(이러한 세포 대부분은 B 세포인 것으로 예상되었음)으로 수거하였다.

[0190] 1:1의 비로 상기로부터의 세척된 농축된 B 세포와 ATCC로부터 구입한 비분비성 골수종 P3X63Ag8.653 세포(Cat. No. CRL 1580)를 혼합(Kearney *et al.* (1979) *J. Immunol.* 123:1548-1550)함으로써 융합을 수행하였다. 세포 혼합물을 800 g에서의 원심분리에 의해 가볍게 펠렛화시켰다. 상층액의 완전한 제거 후, 세포를 2분 이하 동안 2 내지 4 ml의 프로나제(pronase) 용액(CalBiochem, Cat. No. 53702; PBS 중 0.5 mg/ml)으로 처리하였다. 이후, 3 내지 5 ml의 FBS를 첨가하여 효소 활성을 중지시키고, 현탁액을 전해 세포 융합 용액, ECFS(0.3M 수크로오스, Sigma, Cat. No. S7903, 0.1 mM 마그네슘 아세테이트, Sigma, Cat. No. M2545, 0.1 mM 칼슘 아세테이트, Sigma, Cat. No. C4705)를 이용하여 40 ml의 전체 부피로 조정하였다. 상층액을 원심분리 후에 분리시키고, 세포를 40 ml ECFS에 재현탁시켰다. 이러한 세척 단계를 반복하였고, 세포를 다시 2x10⁶개의 세포/ml의 농도로

ECFS에 재현탁시켰다.

[0191] 전해-세포 융합을 융합 발생기, 모델 ECM2001, Genetronic, Inc., San Diego, CA를 이용하여 수행하였다. 융합 챔버 크기는 2.0 ml였고, 다음과 같은 기계 설정을 이용하였다: 얼라인먼트(Alignment) 조건: 전압: 50V, 시간: 50초; 막 파괴: 전압: 3000V, 시간: 30 μ 초; 융합후 유지 시간: 3초.

[0192] ECF 후, 세포 현탁액을 멸균 조건하에서 융합 챔버로부터 분리시키고, L-글루타민, pen/strep, OPI(옥살로아세트레이트, 피루베이트, 소 인슐린)(모두 Sigma) 및 IL-6(Boehringer Mannheim)이 보충된 동일 부피의 하이브리도마 배양 배지(Hybridoma Culture Medium)(DMEM)(JRH Biosciences), 15% FBS(Hyclone)를 함유하는 멸균 튜브로 옮겼다. 세포를 37°C에서 15 내지 30분 동안 인큐베이션시킨 후, 5분 동안 400 g에서 원심분리시켰다. 세포를 적은 부피의 하이브리도마 선택 배지(0.5x HA가 보충된 하이브리도마 배양 배지(Sigma, Cat. No. A9666))에 가볍게 재현탁시키고, 상기 부피를 96-웰 플레이트 당 전체 5×10^6 개의 B 세포 및 웰 당 200 μ l의 최종 플레이트링을 기초로 하여 더욱 많은 하이브리도마 선택 배지로 적절히 조정하였다. 세포를 가볍게 혼합하고, 96-웰 플레이트로 피펫팅화시키고, 성장하도록 두었다. 7 또는 10일에서, 배지의 절반을 분리시키고, 세포에 하이브리도마 선택 배지를 재공급하였다.

[0193] 실시예 5: ELISA에 의한 후보 항체의 선택

[0194] 14일의 배양 후, HER-3-특이적 항체에 대한 코호트 #1(코호트 1 내의 마우스를 융합 #1 및 #2로 임의로 분할함)로부터의 하이브리도마 상층액의 일차 스크리닝을 정제된 his-태깅된 HER-3 ECD를 이용한 ELISA로 수행하고, ELISA 플레이트에 고정된 HER-3 ECD에 대한 인간 IgG 결합을 검출하기 위해 염소 항-huIgGfc-HRP(Caltag Inc., Cat. No. H10507, 1:2000 희석의 농도를 이용함)를 이용한 ELISA에 의해 관계가 없는 his-태깅된 단백질에 대해 카운터-스크리닝(counter-screening)을 수행하였다. 일차 스크린에 기초한 양성 하이브리도마 세포 성장 웰로부터의 오래된 배양 상층액을 분리시키고, HER-3 양성 하이브리도마 세포를 새로운 하이브리도마 세포 배지에 현탁시키고, 24-웰 플레이트로 옮겼다. 배양 2일 후, 이러한 상층액을 이차 확인 스크린에 대해 사용하였다. HER-3 특이적인 완전한 인간 IgGk 항체에 대한 이차 확인 스크린에서, 일차 스크리닝에서의 양성을 다음과 같은 2 세트의 검출 항체를 이용한 ELISA에 의해 스크리닝하였다: 인간 감마 사슬 검출을 위한 염소 항-huIgGfc-HRP(Caltag Inc., Cat. No. HI 0507, 1:2000 희석액을 이용함), 및 인간 카파 경쇄 검출을 위한 염소 항-hlg 카파-HRP(Southern Biotechnology, Cat. No. 2060-05). 코호트 #1에 대해, 91개의 완전한 인간 IgG/카파 HER-3 특이적 모노클로날 항체를 생성시켰다.

[0195] 실시예 6: FMAT/FACS에 의한 후보 항체의 선택

[0196] 배양 14일 후, 코호트 #3 및 #4로부터의 하이브리도마 상층액(융합 #3 및 #4)을 FMAT에 의한 HER-3-특이적 모노클로날 항체에 대해 스크리닝하였다. 일차 스크린에서, 1:10 최종 희석의 하이브리도마 상층액을 6시간 동안 실온에서 인간 HER-3 및 400 ng/ml Cy5-컨쥬게이션된 염소 F(ab')₂ 항-인간 IgG, Fc-특이적 항체(Jackson ImmunoResearch, Cat. No. 109-176-098)를 발현하는 RatI-HER-3 세포와 함께 인큐베이션하였다. 세포에 대한 항체 및 검출 항체의 결합을 FMAT(Applied Biosystems)에 의해 측정하였다. 세포에 대한 항체의 비특이적 결합을 모(parental) RatI 세포에 대한 결합에 의해 결정하였다. HER-3-특이적 항체를 생성하는 전체 420개의 하이브리도마를 융합 #3의 일차 스크린으로부터 선택하였다. 상기 확장된 배양으로부터의 상층액을 다시 동일 FMAT 프로토콜을 이용하여 시험하고, 이 중 262개가 HER-3 발현 세포에 특이적으로 결합하는 것을 확인하였다. HER-3 특이적 항체를 생성하는 전체 193개의 하이브리도마를 융합 #4의 일차 스크린으로부터 선택하였다. 상기 확장된 배양으로부터의 상층액을 FACS에 의해 시험하고, 이 중 138개가 HER-3를 발현하는 세포에 특이적으로 결합하는 것을 확인하였다. FACS 확인 검정에서, RatI-XHER-3 세포 및 모 RatI 세포(음성 대조군)를 2% FBS를 함유하는 PBS 중에서 40°C에서 1시간 동안 1:2 희석으로 하이브리도마 상층액과 함께 인큐베이션하였다. PBS를 이용한 세척 후, 세포에 대한 항체의 결합을 2.5 μ g/ml의 Cy5-컨쥬게이션된 염소 F(ab')₂ 항-인간 IgG, Fc-특이적 항체(JIR#109-176-098) 및 5 μ g/ml의 PE-컨쥬게이션된 염소 F(ab')₂ 항-인간 카파-특이적 항체(SB# 2063-09)에 의해 검출하였다. PBS를 이용한 세척에 의한 결합되지 않은 항체의 제거 후, 세포를 1:4 희석의 사이토폭스(cytofix)(BD# 51-2090KZ)로 고정시키고, FACSCalibur로 분석하였다.

[0197] 실시예 7: 클로닝을 위한 하이브리도마의 선택

[0198] 코호트 #1로부터의 항체를 정제된 재조합 세포의 도메인을 이용한 ELISA(예를 들어, R&D Biosystems, Minneapolis, MN으로부터 이용가능함)에서의 HER1(EGF-R), HER-2 및 HER-4에 비한 HER-3에 대한 특이성, 상이한 HER 패밀리를 발현하는 인간 종양 세포주의 FACS-기반 분석, 및 백그라운드에 비한 HER-3 양성 세포에

대한 FACS 검색에서의 평균 형광 강도에서의 5배를 초과하는 증가를 기초로 하여 하이브리도마 클로닝을 위해 선택하였다. 상기 기준을 기초로 하여, 전체 23개의 하이브리도마 세포주를 제한 희석 세포 플레이팅에 의한 클로닝을 위해 선택하였다.

- [0199] 코호트 3 및 4로부터의 항체를 HER-1(EGF-R), HER-2 및 HER-4에 비한 HER-3에 대한 특이성 및 3개의 다른 기준을 기초로 하여 하이브리도마 클로닝을 위해 선택하였다. 첫번째 기준은 HER-3의 L2 도메인 내에 함유된 에피토프를 갖는 항체에 대한 ELISA 스크린이었다(하기 실시예 8 참조).
- [0200] 두번째 기준은 FACS 기반 검정에서의 HER-3 발현 세포에 대한 비오틴화된 헤레굴린-알파의 결합의 중화였다. SKBR-3 세포를 수거하고, 배양 배지로 세척하고, 원심분리를 통해 펠렛화시키고, 배양 배지에 재현탁시켰다. 재현탁된 세포를 96-웰 플레이트로 분취시켰다. 플레이트를 원심분리시켜 세포를 펠렛화시켰다. 배출(exhaust) 하이브리도마 상층액 내의 시험 항체를 25 μ l/웰로 첨가하고, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하여 항체 결합시켰다. 50 μ l의 10 nM 헤레굴린-알파(R&D Biosystems) 용액을 5 nM의 최종 농도로 각각의 웰에 첨가하고, 1.5시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 150 μ l PBS 중에서 세척하고, 원심분리에 의해 펠렛화시키고, 상층액을 제거하였다. 세포를 10 μ g/ml의 염소 항-HRG-알파 폴리클로날 항체 50 μ l 중에 재현탁시키고, 얼음 상에서 45분 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 200 μ l PBS 중에서 세척하고, 원심분리에 의해 펠렛화시키고, 상층액을 제거하였다. 5 μ g/ml의 토끼 Cy5-표지된 항-염소 폴리클로날 항체 및 10 μ g/ml의 7AAD의 50 μ l 용액을 첨가하고, 15분 동안 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 200 μ l PBS 중에서 세척하고, 원심분리에 의해 펠렛화시키고, 상층액을 제거하였다. 세포를 100 μ l의 FACS 완충액에 재현탁시키고, FACS에서 판독하였다. 헤레굴린-알파의 결합을 감소시킨 시험 HER-3 항체는 가장 낮은 형광 강도를 갖는 것이었다. 양성 대조군으로서, 마우스 HER-3 mAb(105.5) 또는 인간 IgG1 HER-3 mAb, U1-49의 10,000 ng/ml로부터 16 ng/ml로의 1:5 연속 희석물을 사용하였다. 음성 대조군은 헤레굴린-알파 단독, 세포 단독, 염소 항-헤레굴린-알파 폴리클로날 항체 단독 및 토끼 Cy5-표지된 항-염소 폴리클로날 항체 단독이었다.
- [0201] 세번째 기준은 HER-3 발현 세포주를 이용한 FACS에서의 친화성에 대한 상대 등급화 및/또는 보다 높은 상대 평균 형광 강도였다. 친화성에 대한 상대 등급화를, HER-3-특이적 항체 농도를 표준화시키고, 하기와 같이 제한 항원 ELISA로부터의 데이터에 대해 작도함으로써 수행하였다.
- [0202] 고 항원 ELISA를 이용한 항원 특이적 항체 농도의 표준화: ELISA 방법을 이용하여, 항원 특이적 항체의 농도에 대해 상층액을 표준화시켰다. 동시에 적정된 공지된 농도의 코호트 1로부터의 2개의 항-HER-3 인간 IgG1 항체를 이용하여, 표준 곡선을 생성시키고, 코호트 3 및 4로부터의 시험 하이브리도마 상층액 중의 항원 특이적 항체의 양을 표준과 비교하였다. 이러한 방식으로, 각각의 하이브리도마 배양액 중의 인간 HER-3 IgG 항체의 농도를 평가하였다.
- [0203] 4°C에서 밤새의 인큐베이션과 함께 50 μ l/웰로 Costar 3368 배지 결합 플레이트 상에 1XPBS/0.05% 소듐 아지드 중의 8 μ g/ml의 뉴트라비딘을 코팅함으로써 뉴트라비딘 플레이트를 제조하였다. 다음날, 플레이트를 1XPBS/1% 스킴 밀크(skim milk)로 블로킹시켰다. 1XPBS/1% 스킴 밀크 중의 500 ng/ml의 광비오틴화된 his-태깅된-HER-3 ECD를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 뉴트라비딘 플레이트에 결합시켰다. 1XPBS/1% 스킴 밀크/0.05% 아지드 중의 1:31의 시작 희석으로부터 1:7568의 최종 희석까지 1:2.5 연속 희석된 하이브리도마 상층액을 50 μ l/웰로 첨가한 후, 실온에서 20시간 동안 인큐베이션하였다. 검정의 선형 범위 내의 각각의 공지되지 않은 것에 대한 OD 판독을 획득하는 것을 보장하기 위해 연속 희석을 이용하였다. 다음으로, 1XPBS/1% 스킴 밀크 중의 400 ng/ml의 이차 검출 항체인 염소 항 인간 IgG Fc HRP를 50 μ l/웰로 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 플레이트를 다시 물로 5회 세척하고, 50 μ l의 1-성분 TMB 기질을 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 웰에 50 μ l의 1M 염산을 첨가하여 30분 후에 반응을 중지시키고, 플레이트를 450 nm 파장에서 판독하였다. 1000 ng/ml로부터 0.06 ng/ml로 1:2로 연속 희석된 코호트 #1로부터의 2개의 IgG1 HER-3 mAb로부터 표준 곡선을 생성시키고, 상기 프로토콜을 이용하여 ELISA에서 평가하였다. 각각의 공지되지 않은 것에 대해, 각각의 샘플 내의 인간 HER-3 IgG의 농도를 평가하기 위해 검정의 선형 범위 내의 OD 판독을 이용하였다.
- [0204] 제한된 항원 분석은 친화성이 모든 다른 항원-특이적 항체에 비한 B-세포 배양 상층액에서 제조된 항원-특이적 항체를 등급화시키는 방법이다. 항원의 매우 적은 코팅의 존재하에서, 가장 높은 친화성 항체만이 평형에서 임의의 검출가능한 수준으로 결합할 수 있어야 한다(예를 들어, PCT Publication No. WO 03048730A2 참조). 이러한 예에서, 둘 모두 공지된 농도 및 공지된 KD의 코호트 #1로부터의 2개의 mAb를 상기 검정에서 기준으로 사용하였다.
- [0205] 4°C에서 밤새의 인큐베이션과 함께 50 μ l/웰로 Costar 3368 배지 결합 플레이트 상의 1XPBS/0.05% 소듐 아지드

중의 8 $\mu\text{g/ml}$ 의 뉴트라비딘을 코팅함으로써 뉴트라비딘 플레이트를 제조하였다. 다음날, 플레이트를 1XPBS/1% 스킵 밀크로 블로킹시켰다. 비오틴화된 his-태깅된-HER-3 ECD(50 $\mu\text{l/웰}$)을 실온에서 1시간 동안 1XPBS/1% 스킵 밀크 중의 125, 62.5, 31.2, 15.6, 및 7.8 ng/ml의 5개의 농도로 96-웰 뉴트라비딘 플레이트에 결합시켰다. 각각의 플레이트를 물로 5회 세척하였다. 1XPBS/1% 스킵 밀크/0.05% 아지드 중에 1:31 희석된 하이브리도마 상층액을 50 $\mu\text{l/웰}$ 로 첨가하였다. 교반기 상에서 실온에서 20시간의 인큐베이션 후, 플레이트를 다시 dH_2O 로 5회 세척하였다. 다음으로, 1XPBS/1% 스킵 밀크 중의 400 ng/ml의 이차 검출 항체인 염소 항 인간 IgG Fc HRP(호스라디쉬 퍼옥시다제)를 50 $\mu\text{l/웰}$ 로 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 플레이트를 다시 dH_2O 로 5회 세척하고, 50 μl 의 1-성분 TMB 기질을 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 웰에 50 μl 의 1M 염산을 첨가하여 30분 후에 반응을 중지시키고, 플레이트를 450 nm 파장에서 판독하였다. 선형 범위 내에서 OD 값을 발생시킨 항원 농도로부터의 OD 판독값을 데이터 분석에 사용하였다.

[0206] 제한된 항원 OD에 대한 고 항원 데이터(특정 항원 농도를 비교적 예측함; 세부사항에 대해서는 상기 참조)를 작도하는 것은 비교적 높은 친화성의 항체, 예를 들어, 결합된 항체가 상층액 중에 적은 양의 IgG HER-3 항체를 가지면서 제한된 항원 검정에서 높은 OD를 갖는 것을 설명하였다. 상기 검정 세트에서 33개의 최적으로 수행되는 항체에 대한 코호트 #3 및 #4로부터의 하이브리도마를 제한 희석 하이브리도마 플레이팅에 의해 클로닝으로 진전시켰다.

[0207] 대안적으로, RatI/pLXSN 및 RatI/HER-3 세포의 HER-3 발현의 FACS 분석은 유사한 결과(내인성 래트 에피토프와의 교차반응성 없음)를 나타내었다. 상세하게는, 1×10^5 개의 세포를 PBS 중 10 mM EDTA로 수거하고, FACS 완충액(PBS, 3% FCS, 0.4% 아지드)으로 1회 세척하고, 96-웰 둥근 바닥 플레이트에 시딩하였다. 세포를 1000 rpm에서 3분 동안 회전시켜 상층액을 분리시킨 후, 특정 HER-3 항체(3 $\mu\text{g/ml}$)를 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 45분 동안 얼음 상에서 인큐베이션시키고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, FACS 완충액 중에 1:50 희석된 이차 항체(100 $\mu\text{l/웰}$) 당나귀-항-인간-PE(Jackson ImmunoResearch, PA)를 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 45분 동안 얼음 상에서 인큐베이션시키고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, FACS 완충액 중에 1:50 희석된 이차 항체(100 $\mu\text{l/웰}$) 당나귀-항-인간-PE(Jackson ImmunoResearch, PA)를 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 30분 동안 얼음 상 및 어두운 곳에서 인큐베이션시키고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, 분석하였다(FACS, Beckman Coulter).

[0208] 실시예 8: 항-HER-3 항체의 구조 분석

[0209] 하기 논의는 본원에 기재된 바와 같이 제조된 항체와 관련된 구조 정보를 제공한다. 항체의 구조를 분석하기 위해, 중쇄 및 경쇄 단편을 엔코딩하는 유전자를 특정 하이브리도마로부터 증폭시켰다. 서열분석을 하기와 같이 수행하였다:

[0210] V_H 및 V_L 전사체를 역전사효소 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 이용하여 96 웰 플레이트 중의 개별적 하이브리도마 클론으로부터 증폭시켰다. Poly(A)+mRNA를 Fast-Track 키트(Invitrogen)를 이용하여 약 2×10^5 개의 하이브리도마 세포로부터 분리시켰다. 4회의 PCR 반응을 각각의 하이브리도마에 대해 수행하였다: 경쇄 카파 사슬(κ)에 대해 2회, 및 감마 중쇄(γ)에 대해 2회. 증폭을 위해 QIAGEN OneStep 실온-PCR 키트(Qiagen, Catalog No.210212)를 이용하였다. 커플링된 실온-PCR 반응에서, C- κ , 또는 C γ 유전자의 CH1 영역의 콘센서스에 해당하는 안티센스 서열 특이적 프라이머를 이용하여 실온 효소(Omniscrypt 및 Sensiscript)의 블렌드를 이용하여 cDNA를 합성하였다. 1시간 동안 50°C에서 역전사를 수행한 후, 고 특이성 및 민감도를 위해 HotStarTaq DNA Polymerase에 의한 cDNA의 PCR 증폭을 수행하였다. 각각의 PCR 반응은 5'-센스 프라이머의 혼합물을 이용하였고: 프라이머 서열은 Vbase 웹사이트(<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>)에서 이용가능한 V_H 및 V_L 의 선도 서열을 기초로 하였다.

[0211] PCR 반응을 최초 고온 시작인 15분 동안 94°C에서 수행한 후, 30초 동안 94°C(변성), 30초 동안 60°C(어닐링) 및 1분 동안 72°C(신장)의 40 주기를 수행하였다.

[0212] PCR 생성물을 정제하고, ABI PRISM BigDye 종료자 주기 서열분석 준비 반응 키트(terminator cycle sequencing ready reaction Kit)(Perkin Elmer)를 이용하여 정방향 및 역방향 PCR 프라이머를 이용하여 직접 서열분석하였다. Prism 염료-종료자 서열분석 키트 및 ABI 377 서열분석 기계를 이용하여 둘 모두의 가닥을 서열분석하였다.

[0213] 서열 분석: HER-3 항체의 인간 V 중쇄 및 V 카파 cDNA 서열의 분석을, Abgenix 사내(in-house) 소프트웨어(5AS)를 이용하여 HER-3 서열과 인간 점라인 V 중쇄 및 V 카파 서열을 정렬시킴으로써 달성하였다. 상기 소프

트웨어는 V 유전자, D 유전자 및 J 유전자의 사용 뿐만 아니라 재조합 접합 및 체세포 돌연변이에서의 뉴클레오티드 삽입을 확인하였다. 체세포 돌연변이를 확인하기 위해 아미노산 서열을 또한 인 실리코(in silico) 생성시켰다. 유사한 결과가 시판되는 서열 분석 소프트웨어, 및 인간 V, D, 및 J 유전자의 서열에 대한 공적으로 이용가능한 정보, 예를 들어, Vbase(<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>)를 이용하여 수득할 수 있었다.

[0214] mAb U1-59의 분자 클로닝: 전체 RNA를 항체 U1-59를 분비하는 하이브리도마 계통을 포함하는 다수의 하이브리도마 계통을 함유하는 조직 배양 웰로부터 추출하였다. 중쇄 가변 영역을 3'-C-감마 프라이머와 함께 5'-선도 VH 패밀리에 특이적 프라이머를 이용하여 증폭시켰다. VH4 프라이머를 이용하여 주요 밴드가 증폭되었고, 다른 밴드는 관찰되지 않았다. VH4-34 감마 단편을 인간 감마 1 불변 영역 유전자와 함께 인 프레임(in frame)으로 pCDNA 발현 벡터에 클로닝시켰다.

[0215] IgM 중쇄 가변 영역을 3' mu 불변 영역 프라이머와 함께 5' VH 패밀리에 특이적 프라이머를 이용하여 증폭시켰다. 주요 밴드가 VH2 프라이머를 이용하여 증폭되었고, 다른 밴드는 관찰되지 않았다. VH2-5 mu 단편을 인간 mu 불변 영역 유전자와 함께 인 프레임으로 pCDNA 발현 벡터에 클로닝시켰다. V 카파 사슬을 증폭시키고, 서열분석하였다. 4개의 카파 사슬 RT-PCR 생성물을 확인하였다. 생성물을 서열분석하였고, 인 실리코 번역을 통한 서열 분석 후, 이중 3개만이 열린해독틀(open-reading frame)을 가졌다. 이러한 3개의 기능성 카파 사슬을 V 카파 유전자 사용을 기초로 하여 (1) VK1 A3-JK2, (2) VK1 A20-JK3 및 (3) B3-JK1으로 확인된 올리고클로날 U1-59 하이브리도마 웰로부터 클로닝시켰다. 모든 V-카파를 인간 카파 경쇄 불변 영역 유전자와 함께 인 프레임으로 pCDNA 발현 벡터로 클로닝시켰다.

[0216] 트랜스펙션: 각각의 중쇄를 전체 6 중쇄/카파 경쇄 쌍에 대해 일시적 트랜스펙션으로 카파 사슬 각각과 함께 트랜스펙션시켰다. A20 카파 사슬과 감마 사슬의 트랜스펙션은 불량한 항체 발현을 발생시킨 한편, A20 카파 사슬이 mu 사슬과 공동 트랜스펙션되는 경우 항체가 분비되지 않거나 검출되지 않았다. 전체 3개의 IgG sup 및 2개의 IgM sup이 HER-3 결합 검정에 이용가능하였다.

사슬	VH	D	J	불변	ORF
중쇄	VH4-34	D1-20	JH2	감마	있음
중쇄	VH2-5	D6-6	JH4b	뮤	있음
경쇄	A3		JK2	카파	있음
경쇄	A20		JK3	카파	있음
경쇄	B3		JK1	카파	있음
경쇄	A27		JK3	카파	없음

[0217]

[0218] HER-3+ 세포주에 대한 결합 활성을 VH4-34 및 B3 카파 사슬로 구성된 IgG1 mAb를 이용한 FACS에서 검출하였다. 다른 VH/Vk 조합물은 HER-3+ 세포주를 이용한 FACS에서 백그라운드 이상의 형광 신호를 발생시키지 않았다.

[0219] 항-HER-3 항체의 결합 경쟁: 다중화된 경쟁 항체 비닝(binning)을 HER-3에 대한 결합에 대해 경쟁하는 HER-3 항체의 클러스터를 평가하기 위해 문헌[Jia et al. (2004) *J Immunol Methods*. 288, 91-98]에 공개된 바와 같이 수행하였다. 코호트 1로부터의 시험된 HER-3 항체는 결합에 대한 경쟁을 기초로 하여 5 bin으로 클러스터링(clustering)되었다.

Bin#1	Bin#2	Bin#3	Bin#4	Bin#5
U1-42	U1-48	U1-52	U1-38	U1-45
U1-44	U1-50		U1-39	U1-40
U1-62	U1-51			U1-41
U1-46				U1-43
U1-47	U1-49			U1-61
U1-58				U1-53
				U1-55

[0220]

[0221] 항-HER-3 항체의 에피토프 특성규명: 인간 항-HER-3 항체의 에피토프를 특성규명하였다. 첫째로, 환원된 변형 HER-3-His 태깅된 정제 ECD 단백질의 도트 블롯 분석은 시험되는 항-HER-3 항체(U1-59, U1-61, U1-41, U1-46, U1-53, U1-43, U1-44, U1-47, U1-52, U1-40, U1-49)에 의한 결합의 부재를 나타내었고, 이는 상기 항체 모두가 이항화결합의 환원에 대해 민감한 에피토프를 갖는 것을 입증하며, 상기 항체 모두가 연속되지 않는 에피토프를 갖는 것을 암시한다. 다음으로, HER-3 세포의 도메인의 분할을 기초로 하여 다양한 인간-랫트 HER-3 키메라 분

자를 조작함으로써 HER-3 분자 내의 도메인을 규정하기 위해 항체를 4개의 도메인으로 맵핑하였다:

- [0222] 1) L1 (D1): 작은 리간드-결합 도메인,
- [0223] 2) S1 (D2): 첫번째 시스테인-풍부 도메인,
- [0224] 3) L2 (D3): 대부분의 리간드-결합 도메인, 및
- [0225] 4) S2 (D4): 두번째 시스테인-풍부 도메인.

[0226] 인간 HER-3 cDNA의 세포의 도메인(ECD)을 RATI-HER-3 세포로부터 증폭시켰다. 래트 HER-3 cDNA를 래트 간 RNA로부터의 RT-PCR로 증폭시키고, 서열분석에 의해 확인하였다. 인간 및 래트 HER-3의 ECD를 발현하는 cDNA를 V5-His 융합 단백질로서 포유동물 발현 벡터로 클로닝시켰다. 인간 HER-3 ECD로부터의 도메인을 Mfe I, BstXI 및 DraIII 내부 제한 부위를 이용함으로써 래트 HER-3 ECD에 의해 제공되는 스캐폴드로 교환시켰다. 이에 의해, 다양한 키메라 래트/인간 HER-3 ECD HIS 융합 단백질(아미노산 1-160, 161-358, 359-575, 1-358, 359-604)을 작제하고, HEK 293T 세포의 일시적 트랜스펙션을 통해 발현시켰다. 인간 HER-3에 대한 래트 폴리클로날 항체를 이용하여 상기 작제물의 발현을 확인하였다. 분비된 키메라 ECD에 대한 결합에 대해 ELISA에서 인간 모노클로날 항체를 시험하였다.

[0227] 항체 U1-59를 포함하는 인간 항체 2개를 래트 HER-3과 교차 반응시켰다. 결합 도메인을 지정하기 위해, 상기 mAb를 HER-3의 L1-S1 세포의 도메인의 발현을 엔코딩하는 플라스미드 DNA로 트랜스펙션된 HEK 293T 세포의 상층액으로부터 정제된 L1-S1-V5his 태깅된 단백질로 구성된 HER-3의 트렁케이셔널 형태에 대해 시험하였다. mAb U1-59는 ELISA에서 L1-S1 단백질에 결합하였고, 이는 이의 에피토프가 L1-S1 내에 존재하는 것을 의미한다. mAb 2.5.1은 L1-S1 단백질에 결합하지 않았고, 이는 이의 에피토프가 L2-S2에 존재하는 것을 의미한다. 항체 U1-59의 추가 맵핑을 mAb-HER-3 ECD 복합체의 칩상(on-chip) 단백질분해성 분해를 이용한 SELDI 비행 시간 질량 분광법(SELDI time of flight mass spectroscopy)을 이용하여 달성하였다.

[0228] SELDI를 이용한 U1-59 에피토프 맵핑: 항체 U1-59의 추가 맵핑을 mAb-HER-3 ECD 복합체의 칩상 단백질분해성 분해를 이용한 SELDI 비행 시간 질량 분광법을 이용하여 달성하였다. 단백질 A를 PS20 단백질 칩 어레이에 공유 결합시키고, mAb U1-59를 포획하는데 사용하였다. 이후, PS20 단백질 칩 및 모노클로날 항체의 복합체를 HER-3-His 정제 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 다음으로, 항체-항원 복합체를 고농도의 Asp-N로 분해시켰다. 칩을 세척하여, 칩 상의 항체에 결합된 HER-3 펩티드만 보유시켰다. 에피토프를 SELDI에 의해 결정하고, 단편의 질량에 의해 확인하였다. 확인된 6814 D 단편은 HER-3-his ECD의 부분적 분해로부터 발생한 2개의 가능한 예상 펩티드에 해당한다. 둘 모두의 중첩 펩티드를 도메인 S1으로 맵핑하였다. SELD 결과와 HER-3 결실 작제물에 대한 결합을 커플링시킴으로써, 에피토프를 잔기 251 내지 325로 맵핑하였다.

[0229] 인간 항-HER-3 mAb에 의해 인지되는 HER-3의 세포의 부분 내의 결합 도메인의 위치가 표 4에 요약되어 있다. 에피토프 도메인 맵핑 결과는 항체 경쟁 결합 경쟁 bin으로부터의 결과와 일치하였고, HER-3에 대한 결합에 대해 서로 교차-경쟁하는 항체는 또한 HER-3 상의 동일 도메인으로 맵핑되었다.

[0230] 표 4

[0231] ELISA 검정 결과를 기초로 한 mAb 결합 도메인의 요약

MAb	래트 XR	결합 도메인	mAb	래트 XR	결합 도메인
U1-59	있음	S1	U1-2	없음	L2
U1-61	없음	L2	U1-7	없음	L2
U1-41	없음	L2	U1-9	없음	L2
U1-46	없음	S1	U1-10	없음	L2
U1-53	없음	L2	U1-12	없음	L2
U1-43	없음	L2	U1-13	없음	L2
U1-44	없음	S1	U1-14	없음	L2
U1-47	없음	S1	U1-15	없음	L2
U1-52	있음	L2S2	U1-19	없음	L2
U1-40	없음	L2	U1-20	없음	L2
U1-49	없음	L1	U1-21	없음	L2
U1-21	없음	L2	U1-28	없음	L2
U1-22	없음	L2	(U1-31)	없음	L2
U1-23	없음	L2	U1-32	없음	L2
U1-24	없음	L2	(U1-35)	없음	L2
U1-25	없음	L2	U1-36	없음	L2
U1-26	없음	L2	(U1-37)	없음	L2
U1-27	없음	L2			

[0232]

[0233] XR = 교차-반응성

[0234] 실시예 9: 항체의 규범적 부류(Canonical Class)의 결정

[0235] 항체 구조는 각각의 면역글로불린 사슬의 과가변 영역에 대해 "규범적 부류"로 기재되어 있다(Chothia *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-17). 항원 결합 부위의 아미노산 서열과 3차원 구조 사이의 관계를 결정하기 위해 다양한 면역글로불린의 Fab 및 VL 단편의 원자 구조를 분석하였다. 초티아 등(Chothia, *et al.*)은 패킹, 수소 결합 또는 비정상인 phi, psi 또는 omega 형태를 취하는 능력을 통해 과가변 영역의 주요-사슬 형태를 주로 책임지는 비교적 소수의 잔기가 존재하는 것을 발견하였다. 이러한 잔기는 과가변 영역 및 보존된 β -시트 프레임워크 내의 부위에서 발생하는 것으로 밝혀졌다. 공지되지 않은 구조를 갖는 면역글로불린의 서열을 시험함으로써, 초티아 등은 많은 면역글로불린이 공지된 구조 중 하나와 크기에서 유사하고, 또한 보존된 형태를 책임지는 부위에서 동일한 잔기를 함유하는 과가변 영역을 갖는 것을 제시하였다.

[0236] 이들의 발견은 상기 과가변 영역이 공지된 구조의 형태와 유사한 형태를 갖는 것을 의미한다. 5개의 과가변 영역에 대해, 형태의 레퍼토리는 비교적 적은 수의 별개의 구조 부류로 제한되는 것으로 보였다. 이러한 통상적으로 발생하는 과가변 영역의 주요-사슬 형태는 "규범적 구조"로 명명되었다. 초티아 등(*Nature* (1989) 342:877-83) 및 다른 사람(Martin *et al.* (1996) *J. Mol. Biol.* 263:800-15)에 의한 추가 연구는 항체의 6개의 과가변 영역 중 적어도 5개에 대해 주요-사슬 형태의 작은 레퍼토리가 존재하는 것을 확증하였다.

[0237] 상기 기재된 각각의 항체의 CDR을 이의 규범적 부류를 결정하기 위해 분석하였다. 공지된 바와 같이, 규범적 부류는 항체 경쇄의 CDR1, CDR2 및 CDR3와 함께 항체 중쇄의 CDR1 및 CDR2에 대해서만 지정되었다. 하기 표는 분석 결과를 요약한다. 규범적 부류 데이터는 HCDR1-HCDR2-LCDR1-LCDR2-LCDR3의 형태이며, 여기서 "HCDR"은 중쇄 CDR을 의미하고, "LCDR"은 경쇄 CDR을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 1-3-2-1-5의 규범적 부류는 규범적 부류 1로 분류되는 HCDR1, 규범적 부류 3으로 분류되는 HCDR2, 규범적 부류 2로 분류되는 LCDR1, 규범적 부류 1로 분류되는 LCDR2, 및 규범적 부류 5로 분류되는 LCDR3를 갖는 항체를 의미한다.

[0238] 각각의 규범적 부류에 대해 규정된 아미노산을 갖는 항체 내의 아미노산의 70% 또는 이 초과 동일성이 존재하는 경우, 특정 규범적 부류로의 지정이 이루어졌다. 각각의 항체에 대해 규정된 아미노산은, 예를 들어, 상기 언급된 초티아 등의 문헌에서 발견될 수 있다. 표 5 및 표 6은 HER-3 항체의 각각에 대한 규범적 부류 데이터를 보고한다. 70% 미만의 동일성이 존재하는 경우, 규범적 부류 지정은 적절한 규범적 부류의 최적의 평가가 각각의 CDR의 길이 및 전체 데이터를 기초로 하여 이루어졌음을 나타내는 별표("*")로 표시된다. 규범적 부류와 동일한 CDR 길이가 일치하는 것이 존재하지 않는 경우, 규범적 부류 지정은 CDR이 크기 18임을 의미하는 "s18"과 같은 문자 s 및 숫자로 표시된다. 중쇄 또는 경쇄 중 하나에 대해 이용가능한 서열 데이터가 존재하지 않는 경우, 규범적 부류는 "Z"로 표시된다.

[0239] 표 5

항체 (분류됨)	H1-H2-L1-L2-L3	H3길이	항체 (분류됨)	H1-H2-L1-L2-L3	H3 길이
U1-38	3-1-4-1-1	9	U1-7	3-1-2-1-1	12
U1-39	1-1-4-1*-1	6	U1-9	3-1-2-1-1	12
U1-40	3-1-4-1-1	15	U1-10	3-1-2-1-1	12
U1-41	3-1-2-1-1	15	U1-12	3-1-2-1-1	12
U1-42	1-2-2-1-1	9	U1-13	3-1-4-1-1	7
U1-43	3-1-2-1-1	17	U1-14	3-1-2-1-1	12
U1-44	1-2-2-1-1	9	U1-15	3-1-8-1-1	14
U1-45	1-2*-2-1-1	16	U1-19	3-1-Z-Z-Z	12
U1-46	3-s18-Z-Z-Z	17	U1-20	3-1-2-1-1	19
U1-47	3-s18-2-1-1	16	U1-21	3-1-2-1-1	12
U1-48	1-1-Z-Z-Z	16	U1-22	3-1-2-1-1	12
U1-49	1-3-4-1-1	17	U1-23	3-1-2-1-1	12
U1-50	3-1-2-1-1	17	U1-24	3-1-2-1-1	12
U1-51	1-1-3-1-1	19	U1-25	3-1-2-1-1	12
U1-52	3-1-8-1-1	15	U1-26	3-1-2-1-1	12
U1-53	1-3-2-1-1	10	U1-27	3-1-2-1-1	12
U1-55	3-1-4-1-1	15	U1-28	3-1-2-1-1	12
U1-57	3-1-4-1-1	15	U1-31	1-2-2-1-1	13
U1-58	1-3-2-1-1	12	U1-32	3-1-2-1-1	12
U1-59	1-1-3-1-1	9	U1-35	1-3-2-1-1	14
U1-61.1	3-1*-2-1-1	16	U1-36	3-1-2-1-1	12
U1-62	1-2-8-1-1	12	U1-37	1-2-Z-Z-Z	13
U1-2	3-1-2-1-1	12			

[0240]

[0241]

표 6은 부류 당 항체의 수의 분석이다. 좌측 컬럼에 지정된 특정 규범적 부류를 갖는 항체의 수가 우측 컬럼에 제시된다. 하나의 사슬 서열 데이터가 결핍되어, 규범적 지정에서 "Z"를 갖는 4개의 mAb는 이러한 계산에 포함되지 않는다.

[0242]

가장 통상적으로 관찰되는 구조는 3-1-2-1-1이며: 중쇄 및 경쇄 서열 둘 모두를 갖는 41개의 mAb 중 21개가 상기 조합을 갖는다.

[0243]

표 6

H1-H2-L1-L2-L3	수
1-1-3-1-1	2
1-1-4-1*-1	1
1-2-2-1-1	4
1-2-8-1-1	1
1-3-2-1-1	3
1-3-4-1-1	1
3-1-2-1-1	21
3-1-4-1-1	5
3-1-8-1-1	2
3-s18-2-1-1	1

[0244]

[0245]

실시예 10: 항체 친화성의 결정

[0246]

항-HER-3 항체의 친화성 측정을 간접 FACS 스캐차트(Scatchard) 분석에 의해 수행하였다. 따라서, 10⁵개의 관심 세포 또는 SK-Br 3 세포를 PBS 중 10 mM EDTA로 수거하고, FACS 완충액(PBS, 3% FCS, 0.4% 아지트)로 1회 세척하고, 96-웰 둥근 바닥 플레이트에 시딩하였다. 세포를 1000 rpm에서 3분 동안 회전시켜 상층액을 분리시킨 후, 1:2 희석 단계로 희석된 FACS 완충액 중의 20 µg/ml 인간 모노클로날 항체로 시작하는 α-HER-3 항체(3 µg/ml) 또는 항체 희석액(100 µl/웰)을 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 1시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션시킨 후, FACS 완충액으로 2회 세척하고, FACS 완충액에 1:50 희석된 이차 항체(100 µl/웰) 당나귀-항-인간-PE(Jackson)를 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 30분 동안 얼음 및 어두운 곳에서 인큐베이션시키고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, 분석(FACS, Beckman Coulter)하였다. FACS 스캐차트 분석에 따라, 형광 평균을 각각의 측

정으로부터 계산하였다. 백그라운드 염색(= 1st 항체를 갖지 않음)을 각각의 형광 평균으로부터 공제하였다. x -값 = 형광 평균 및 y -값 = mAb의 형광 평균/농도(nM)를 갖는 스캐차드 플롯을 생성시켰다. KD를 선형 방정식의 1/m의 절대값으로 수득하였다. 상기 방식에서 선택된 특정 항체에 대한 친화성 측정이 표 7에 제공된다.

[0247] 표 7

클론	KD (nm)
U1-38	n.d.
U1-39	102
U1-40	6.7
U1-41	0.18
U1-42	n.d.
U1-43	0.57
U1-44	4
U1-52	16.8
U1-61	0.13
U1-62	20.4
U1-46	13.8
U1-47	9.38
U1-49	1
U1-50	39.3
U1-51	131.6
U1-53	0.082
U1-55.1	3.7
U1-58	6.4
U1-59	3.69
U1-24	0.06
U1-7	0.02

[0248] 실시예 11: 항-HER-3 항체는 HER-3 수용체 세포내이입을 유도한다

[0250] HER-3는 HER 패밀리에 매개 세포 신호전달의 중요한 게이트키퍼(gatekeeper)로서의 작용을 통해 과다증식 질병의 개시 및 발달에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 확인되었다. 따라서, HER-3이 수용체 내재화에 의해 세포 표면/막으로부터 효과적으로 청소되는 경우, 세포 신호전달 및 이에 따른 악성종양에서의 세포의 변형 및/또는 유지는 궁극적으로 감소되거나 억제될 수 있다.

[0251] 항-HER-3 항체가 HER-3의 가속화된 세포내이입을 유도할 수 있는지의 여부를 연구하기 위해, 항-HER-3 항체와의 세포의 0.5 및 4 시간의 인큐베이션 후의 세포 표면 상의 HER-3 분자의 상대량을 비교하였다. 3×10^5 개의 세포를 24-웰 디쉬 중의 일반 성장 배지 중에 시딩하였고, 밤새 성장되도록 두었다. 세포를 37°C에서 지정된 시간 동안 일반 성장 배지 중에서 10 µg/ml의 항-HER-3 mAb로 예비인큐베이션시켰다. 세포를 10 mM EDTA로 분리시키고, 4°C에서 45분 동안 세척 완충액(PBS, 3% FCS, 0.04% 아지드) 중의 10 µg/ml 항-HER-3 mAb와 함께 인큐베이션시켰다. 세포를 세척 완충액으로 2회 세척하고, 4°C에서 45분 동안 1:100 희석된 당나귀-항-인간-PE 이차 항체(Jackson)와 함께 인큐베이션시키고, 세척 완충액으로 2회 세척하고, FACS(BeckmanCoulter, EXPO)에 의해 분석하였다. 내재화 퍼센트를 대조군 처리된 샘플에 비해 항-HER-3 처리된 샘플의 평균 형광 강도의 감소를 기초로 하여 계산하였다. 이러한 실험은 항-HER-3 항체를 이용한 세포의 처리가 수용체의 내재화를 발생시킨 것을 입증하였다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 5를 참조하라.

[0252] 실시예 12: 인간 항-HER-3 항체에 의한 인간 암세포 SKBr3에 대한 리간드 결합의 억제

[0253] 세포 기반 검정에서 HER-3에 대한 리간드 결합을 억제하는 항-HER-3 항체의 능력을 정량하기 위해 방사성리간드 경쟁 실험을 수행하였다. 따라서, HER-3 수용체 결합 검정을 얼음 상에서 30분 동안 다양한 농도의 항체와 함께 인큐베이션된 4×10^5 개의 SK-BR-3 세포로 수행하였다. 1.25 nM [125 I]-α-HRG/[125 I]-P-HRG를 각각의 웰에 첨가하고, 인큐베이션을 얼음 상에서 2시간 동안 지속시켰다. 플레이트를 5회 세척하고, 공기 건조시키고, 신틸레이션 계수기로 계수하였다. 항체는 내인성 HER-3를 발현하는 세포에 대한 [125 I]-α-HRG/[125 I]-β-HRG의 결합을 특이적으로 감소시킬 수 있었다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 6a-6e를 참조하라.

[0254] 실시예 13: 인간 항-HER-3 항체에 의한 리간드-유도성 HER-3 인산화의 억제

- [0255] 항체가 HER-3의 리간드 β -HRG-매개 활성화를 블로킹할 수 있는지의 여부를 연구하기 위해 ELISA 실험을 수행하였다. 리간드-매개 HER-3 활성화를 증가된 수용체 티로신 인산화에 의해 검출하였다.
- [0256] 1일: 1 x 96 웰 디쉬를 37°C에서 4시간 동안 0.1M 아세트산 중의 20 μ g/ml 콜라겐 I으로 코팅하였다. 2.5×10^5 개의 세포를 일반 성장 배지에 시딩하였다.
- [0257] 2일: 세포를 24시간 동안 100 μ l 혈청 비함유 배지 중에서 기아 상태로 두었다.
- [0258] 3일: 세포를 37°C에서 1시간 동안 10 μ g/ml 항-HER-3 mAb로 예비인큐베이션시킨 후, 10분 동안 30 ng/ml의 β -HRG-EGF 도메인(R&D Systems)으로 처리하였다. 배지를 플리킹(flicking)시키고, 세포를 실온에서 1시간 동안 PBS 중의 4% 포름알데히드 용액으로 고정시켰다. 포름알데히드 용액을 제거하고, 세포를 세척 완충액(PBS/0.1% Tween 20)으로 세척하였다. 세포를 1% H₂O₂, 세척 완충액 중 0.1% NaN₃로 켄칭시키고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션시킨 후, 4°C에서 5시간 동안 NET-Gelantine으로 블로킹시켰다. 일차 항체 포스포-HER-3(Tyr1289)(폴리클로날 토끼; Cell signaling #4791; 1:300)를 4°C에서 밤새 첨가하였다.
- [0259] 4일: 플레이트를 세척 완충액으로 3x 세척한 후, PBS 중에 1:3000 희석된 항-토끼-POD와 함께 인큐베이션시키고, 0.5% BSA를 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트를 세척 완충액으로 3x 세척하고, PBS로 1회 세척하였다. 테트라메틸벤지딘(TMB, Calbiochem)을 첨가하고, 650 nm에서 모니터하였다. 100 μ l의 250 nM HCl의 첨가에 의해 반응을 중지시키고, 흡광도를 Vmax 플레이트 판독기(Thermo Lab Systems)를 이용하여 650 nm의 참조 파장과 함께 450 nm에서 판독하였다.
- [0260] 이러한 실험은 항-HER-3 항체가 감소된 수용체 티로신 인산화에 의해 나타나는 바와 같이 리간드-매개 HER-3 활성화를 감소시킬 수 있는 것을 입증하였다. 예를 들어, 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 7a를 참조하라.
- [0261] 리간드 유도성 HER-3 활성화를 억제하는 mAb U1-53의 효능을 시험하기 위해, MCF-7 세포를 24시간 동안 기아 상태로 두고, 37°C에서 1시간 동안 mAb U1-53과 함께 인큐베이션시키고, 10분 동안 10 nM HRG- β 로 자극시켰다. 용해질을 1B4(마우스 항-HER-3 mAb) ELISA 플레이트로 옮기고, HER-3의 인산화를 항체 4G10으로 분석하였다. HER-3의 인산화는 0.14 nM의 IC₅₀으로 용량 의존 방식으로 거의 완전히 억제되었다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 7b를 참조하라.
- [0262] 실시예 14: 인간 항-HER-3 항체에 의한 리간드-유도성 p42/p44 MAP-키나제 인산화의 억제
- [0263] 다음으로, 항체가 p42/p44 MAP-키나제의 리간드 β -HRG-매개 활성화를 블로킹할 수 있는지의 여부를 연구하기 위해 ELISA 실험을 수행하였다. 리간드-매개 HER-3 활성화를 증가된 단백질(Thr202/Tyr204) 인산화에 의해 검출하였다.
- [0264] 1일: 1 x 96 웰 디쉬를 37°C에서 4시간 동안 0.1M 아세트산 중의 20 μ g/ml 콜라겐 I으로 코팅하였다. 3×10^5 개의 세포를 일반 성장 배지에 시딩하였다.
- [0265] 2일: 세포를 24시간 동안 100 μ l 혈청 비함유 배지에서 기아 상태로 두었다.
- [0266] 3일: 세포를 37°C에서 1시간 동안 5 μ g/ml 항-HER-3 mAb로 예비인큐베이션시킨 후, 10분 동안 20 ng/ml의 β -HRG-EGF 도메인(R&D Systems)으로 처리하였다. 배지를 플리킹(flicking)시키고, 세포를 실온에서 1시간 동안 PBS 중의 4% 포름알데히드 용액으로 고정시켰다. 포름알데히드 용액을 제거하고, 세포를 세척 완충액(PBS/0.1% Tween 20)으로 세척하였다. 세포를 1% H₂O₂, 세척 완충액 중 0.1% NaN₃로 켄칭시키고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션시킨 후, 4°C에서 5시간 동안 PBS/0.5% BSA으로 블로킹시켰다. 일차 항체 포스포-p44/p42 MAP 키나제(Thr202/Tyr204)(폴리클로날 토끼; Cell signaling #9101; 1:3000)를 4°C에서 밤새 첨가하였다.
- [0267] 5일: 플레이트를 세척 완충액으로 3x 세척한 후, PBS 중에 1:5000 희석된 항-토끼-HRP와 함께 인큐베이션시키고, 0.5% BSA를 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트를 세척 완충액으로 3x 세척하고, PBS로 1회 세척하였다. 테트라메틸벤지딘(TMB, Calbiochem)을 첨가하고, 650 nm에서 모니터하였다. 100 μ l의 250 nM HCl의 첨가에 의해 반응을 중지시키고, 흡광도를 Vmax 플레이트 판독기(Thermo Lab Systems)를 이용하여 650 nm의 참조 파장과 함께 450 nm에서 판독하였다. 이러한 실험은 항체가 감소된 인산화에 의해 나타나는 바와 같이 리간드-매개 p42/p44 MAP-키나제 활성화를 감소시킬 수 있는 것을 나타내었다. 예를 들어, 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 8을 참조하라.

- [0268] 실시예 15: 인간 항-HER-3 항체에 의한 β -HRG-유도성 포스포-AKT 인산화의 억제
- [0269] 하기 ELISA 실험에서, 본 발명자는 항-HER-3 항체가 AKT-키나제의 리간드 β -HRG-매개 활성화를 블로킹할 수 있는지의 여부를 연구하였다. 리간드-매개 AKT 활성화는 증가된 단백질(Ser473) 인산화에 의해 검출되었다.
- [0270] 1일: 1 x 96 웰 디쉬를 37°C에서 4시간 동안 0.1M 아세트산 중의 20 μ g/ml 콜라겐 I으로 코팅하였다. 3×10^5 개의 세포를 일반 성장 배지에 시딩하였다.
- [0271] 2일: 세포를 24시간 동안 100 μ l 혈청 비함유 배지에서 기아 상태로 두었다.
- [0272] 3일: 세포를 37°C에서 1시간 동안 5 μ g/ml 항-HER-3 mAb로 예비인큐베이션시킨 후, 10분 동안 20 ng/ml의 β -HRG-EGF 도메인(R&D Systems)으로 처리하였다. 배지를 플리킹(flicking)시키고, 세포를 실온에서 1시간 동안 PBS 중의 4% 포름알데히드 용액으로 고정시켰다. 포름알데히드 용액을 제거하고, 세포를 세척 완충액(PBS/0.1% Tween 20)으로 세척하였다. 세포를 1% H₂O₂, 세척 완충액 중 0.1% NaN₃로 켄칭시키고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션시킨 후, 4°C에서 5시간 동안 PBS/0.5% BSA으로 블로킹시켰다. 일차 항체 포스포-Akt(Ser473)(폴리클로날 토끼; Cell signaling #9217; 1:1000)를 4°C에서 밤새 첨가하였다.
- [0273] 4일: 플레이트를 세척 완충액으로 3x 세척한 후, PBS 중에 1:5000 희석된 항-토끼-HRP와 함께 인큐베이션시키고, 0.5% BSA를 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트를 세척 완충액으로 3x 세척하고, PBS로 1회 세척하였다. 테트라메틸벤지딘(TMB, Calbiochem)을 첨가하고, 650 nm에서 모니터하였다. 100 μ l의 250 nM HCl의 첨가에 의해 반응을 중지시키고, 흡광도를 Vmax 플레이트 판독기(Thermo Lab Systems)를 이용하여 650 nm의 참조 파장과 함께 450 nm에서 판독하였다. 항-HER-3 항체는 감소된 인산화에 의해 나타나는 바와 같이 β -HRG-매개 AKT를 감소시킬 수 있었다. 예를 들어, 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 9를 참조하라.
- [0274] 실시예 16: 인간 항-HER-3 항체에 의한 α -HRG/ β -HRG-매개 MCF7 세포 증식의 억제
- [0275] HRG-자극된 세포 증식을 억제하는 항체의 능력을 결정하기 위해 시험관내 실험을 수행하였다. 2000 MCF7 세포를 밤새 96-웰 플레이트 상의 FCS-함유 배지에 시딩하였다. 세포를 37°C에서 1시간 동안 0.5% FCS를 갖는 배지 중에 희석된 항체로 4중(quadruplicate)으로 예비 인큐베이션시켰다. 리간드를 항체 용액에 직접 첨가함으로써 30 ng/ml α - 또는 20 ng/ml β -HRG(R&D Systems)로 자극한 후, 72시간 동안 성장하도록 두었다. ALAMAREBLUE™(BIOSOURCE)을 첨가하고, 어두운 곳에서 37°C에서 인큐베이션시켰다. 30분마다 590 nm에서 흡광도를 측정하였다. 알라마르 블루(alar blue)의 첨가 90분 후에 데이터를 수집하였다. 이러한 연구는 대표적 항체가 인간 암세포에서 HRG-유도성 세포 성장을 억제할 수 있는 것을 나타내었다. 미국 공개공보 번호 20080124345호를 참조하라.
- [0276] 실시예 17: 인간 항-HER-3 항체에 의한 β -HRG-유도성 MCF7 세포 이동의 억제
- [0277] 항체가 세포 이동을 차단하는지의 여부를 연구하기 위해 이행(transmigration) 실험을 수행하였다. 혈청-기아 상태(serum-starved)의 MCF7 세포를, 지정된 양의 항체를 세포 현탁액에 첨가하고 37°C에서 45분 동안 인큐베이션시킴으로써 예비인큐베이션시켰다. 500 μ l의 세포 현탁액(50,000 세포)을 이후 콜라겐 I-코팅된 트랜스웰(BD Falcon, 8 μ m 다공)의 상부 챔버에 두었다. 750 μ l의 배지(MEM, 아미노산, Na-피루베이트, Pen.-Strept., 0.1 % BSA, 우테아 혈청 비함유) 단독 또는 리간드 β -HRG-EGF 도메인(R&D Systems)을 함유하는 상부 배지를 하부 챔버에서 사용하였다. 세포를 37°C에서 8시간 동안 이동되도록 두고, DAPI로 염색하였다. 염색된 핵을 수작업으로 계수하고, 억제 퍼센트를 대조군 항체에 비한 억제로 표현하였다. 이러한 실험은 대표적 항-HER-3 항체가 HRG-유도성 세포 이동을 감소시킬 수 있는 것을 입증하였다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 11을 참조하라.
- [0278] 실시예 18: 콜로니 형성 검정(연성 아가(Agar) 검정)
- [0279] 부착 의존성 세포 성장을 억제하는 항-HER-3 항체의 능력을 연구하기 위해 연성 아가 검정을 수행하였다. 연성 아가 콜로니 형성 검정은 형질전환된 세포를 시험하는 표준 시험관내 검정인데, 이는 상기 형질전환된 세포만이 연성 아가에서 성장할 수 있기 때문이다.
- [0280] 750 내지 2000개의 세포(세포주에 따름)를 30분 동안 IMDM 배지(Gibco) 중의 10 μ g/ml의 지정된 항체와 함께 예비인큐베이션시키고, 0.4% Difco 노블(noble) 아가에 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 96-웰 플레이트 중에 4중으로 20% FCS를 함유하는 0.75% 아가로오스 항체에 플레이트시켰다. 콜로니를 14일 동안 형성되도록 한 후, 밤

새 50 μl MTT(PBS 중 0.5 mg/ml)로 염색시키고, Scanalyzer HTS 카메라 시스템(Lemnatec, Wuerselen)으로 계수하였다. 항-HER-3 항체는 MDA-MB361 및 NCI-ADR 유방암 세포, MKN-28 위암 세포, HT144 흑색종 세포, Skov3 난소 암종 세포, PPC-1 전립선암 세포, BX-PC3 췌장암 세포, A431 표피모양 암종 세포, 및 폐암종 세포의 부착 의존성 세포 성장을 감소시킬 수 있었다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 12a-12i를 참조하라.

[0281] 실시예 19: 인간 항-HER-3 항체는 nude 마우스에서 인간 유방 암종 성장을 억제한다

[0282] 치료 항체의 항-종양 효능은 종종 인간 이종이식편 종양 연구에서 평가된다. 이러한 연구에서, 인간 종양은 면역손상된 마우스에서 이종이식편으로 성장하고, 종양 성장 억제의 정도에 의해 치료 효능이 측정된다. 항-HER-3 항체가 nude 마우스에서 인간 유방암 세포의 종양 성장을 간섭하는지의 여부를 결정하기 위해, 5x10⁶개의 T47D 세포를 암컷 NMRI nude/nude 마우스에 이식하였다. 종양은 피하였고, 동물의 등에서 성장하였다. 종양이 20 mm³의 평균 부피에 도달하는 경우에 치료를 시작하였고; 8일 후에 이식하였다. 첫번째 처리 전, 마우스를 무작위화시키고, 처리군 전체에 걸쳐 시작 종양 부피에서의 균일함을 보장하기 위해 통계 시험(평균, 정중 및 표준 오차)을 수행하였다. 처리는 50 mg/kg의 로딩 용량으로 시작한 후, 복막내 주사에 의해 1주일에 1회 25 mg/kg을 주사하였다. 대조군 암(arm)에는 독소루비신(약학적 등급)을 투여하였다. 모든 동물에 i.p.로 주사되는 0.5 mg/kg/주의 에스트로겐을 보충하였다. 처리군의 세부사항은 하기 표 8에 제공된다. 이러한 연구는 항-HER-3 항체의 투여가 종양 성장을 감소시킨 것을 입증하였다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 13을 참조하라.

[0283] 표 8

Gr.	N	1번째 화합물	로딩 (mg/kg)	매주 용량 (mg/kg)	경로	일정
1.	10	PBS		--	i.p.	1회/주
2.	10	독소루비신		8mg/kg	i.v.	1회/주*
3.	10	U1-53	50mg/kg 20ml/kg	25mg/kg 10ml/kg	i.p.	1회/주

[0284]

*문헌[Boven *et al.*, Cancer Research, 1992]에 의해 기재된 바와 같은 독소루비신 처리.

[0285] 실시예 20: 인간 항-HER-3 항체는 SCID 마우스에서 인간 췌장 종양 성장을 억제한다

[0287] 다른 고품종 종양 유형에서의 항-HER-3 항체의 치료적 잠재성을 시험하기 위해, 항-HER-3 항체, U1-53 및 U1-59를 인간 췌장 종양 세포주 BxPC3로부터 유래된 확립된 종양을 갖는 마우스에서 시험하였다. 비히클 대조군, PBS, 또는 확립된 치료 항체, 에르비투스로 처리된 마우스의 대조군 세트를 포함시켰다. 5x10⁶개의 BxPC3 세포를 매트릭셀(Matrigel) 없이 CB17 SCID 마우스에 피하 접종시켰다. 140mm²의 평균 부피를 갖는 확립된 종양을 갖는 마우스에 50mg/kg의 U1-53, U1-59, 에르비투스, 또는 동등 부피의 PBS를 복막내 주사를 통해 투여하였다. 이후, 마우스에 연구 기간 동안 매주 1회 25mg/kg 주사를 투여하였다.

[0288] U1-53 및 U1-59는 세포증식 억제 방식으로 인간 췌장 종양의 성장을 감소시켰다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 14를 참조하라. 특히, 이러한 실험에서, U1-53 및 U1-59는 종양 성장을 지연시키는데 있어서 EGF-R-표적화 항체 에르비투스보다 효과적이었다. 이러한 연구는 기준 치료제에 비한 항-HER-3 항체의 치료 효능을 입증하였다.

[0289] 실시예 21: 인간 항-HER-3 항체와 항-EGF-R 항체를 조합시키는 것은 항-종양 활성을 증가시킨다

[0290] 표적화된 항체를 이용한 과다증식 질병의 단일치료는 종종, 한편으로 약물에 대한 내성의 발달, 및 다른 한편으로 항원성의 변화와 같은 문제에 의해 종종 방해된다. 예를 들어, 연장된 처리 후의 항원성의 상실은 종양 세포가 치료 항체에 대해 둔감하게 만들 수 있는데, 표적화된 항원을 발현하지 않거나 표적화된 항원을 상실한 종양 세포가 선택적 성장 이점을 갖기 때문이다. 상기 문제는 종양 세포 상의 다양한 수용체를 표적으로 하는 치료 항체 또는 또 다른 항신생물 작용제와 조합된 항체를 이용함으로써 회피될 수 있다. 다수의 중재 단계의 다수의 신호전달 경로 또는 관련 경로에서 중재 또한 치료적 이익을 제공할 수 있다. 이러한 조합 치료 양식은 더욱 효능이 있을 가능성이 있는데, 이는 이들이 각각 상이한 작용 메커니즘을 통해 작용하는 2개의 항암제를 조합시키기 때문이다.

[0291] 적합한 조합 작용제로서 항-HER-3 항체 U1-53 및 U1-59의 유용성을 입증하기 위해, 본 발명자는 U1-53 또는 U1-

59의 단일치료 투여와 U1-53 또는 U1-59가 항-EGFR 특이적 항체 에르비투스와 조합된 것을 비교하였다. 5×10^6 개의 BxPC3 세포를 마트리겔과 함께 CB17 SCID 마우스에 피하 접종시켰다. 종양 부피가 200 mm^3 에 도달한 후, 마우스를 개별적 처리군으로 무작위화시켰다. 단일 작용제로서 U1-53, U1-59 및 에르비투스, 또는 항-HER-3 항체와 에르비투스의 조합물, 또는 2개의 항-HER-3 항체의 각테일로서의 매주의 복막내 투여를 수행하였다. 모든 항체를 50 mg/kg/주의 단일 로딩 용량으로 투여한 후, 6주 동안 25 mg/kg을 매주 주사하였다. 대조군 암에 켈시타빈(120 mg/kg)을 격주로 주사하거나, 풀링된 인간 IgG를 매주 주사하거나, 비히클(PBS)를 매주 주사하였다. 상기 요법은 하기 표 9에 상세히 기재되된다.

표 9

Gr.	N	화합물	로딩 용량 (mg/kg)	매주 용량 (mg/kg)	경로	일정
1	12	PBS	20ml/kg	10ml/kg	q7d	i.p.
2	12	풀링된 인간 IgG	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
3	12	U1-53	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
4	12	U1-59	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
5	12	에르비투스	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
6	12	U1-53+에르비투스	각각 25mg/kg	각각 12.5mg/kg	q7d	i.p.
7	12	U1-59+에르비투스	각각 25mg/kg	각각 12.5mg/kg	q7d	i.p.
8	12	U1-53 + U1-59	각각 25mg/kg	각각 12.5mg/kg	q7d	i.p.
9	12	켈시타빈	없음	120 mg/kg	2x 매주	i.p.

단일 작용제로 투여되는 경우 항체 U1-53 및 U1-59는 표준 항-췌장암 화학치료제로 종종 사용되는 켈시타빈과 동일한 정도로 인간 췌장 종양의 성장을 지연시켰다. 에르비투스와 U1-53 또는 U1-59의 공동투여는 U1-53, U1-59 또는 에르비투스의 단일 작용제 투여로 관찰되는 것보다 유의하게 더 큰 종양 성장의 감소를 발생시켰다. 따라서, 항-HER-3 항체와 별개의 종양 항원을 표적으로 하는 적합한 항체를 조합시킴으로써 이로운 치료 반응이 달성될 수 있다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 15를 참조하라.

요약하면, 항-HER-3 항체는 생체내 인간 종양에 대해 효능있는 치료 효능을 갖는다. 이는 증가된 항-종양 활성을 위해 다른 항-신생물 치료제와 효과적으로 조합될 수 있다.

실시예 22: 인간 항-HER-3 항체는 nu/nu 마우스에서 인간 흑색종 종양 성장을 억제한다

HER-3를 포함하는 수용체의 erbB 패밀리의 일원은 매우 다양한 상피 암에서 비정상적으로 발현되고, 이는 많은 상피 고형 종양의 성장 및 생존에서 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. 이러한 종양은 흑색종, 두경부 편평세포 암, 비소세포암 및 전립선암, 신경아교종, 위암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암을 포함한다. 항-HER-3 항체가 췌장암과 같은 개별적 종양 유형에 대한 항암 활성(실시예 21 참조)에 제한되지 않고, 많은 HER-3-의존성 종양에 대해 치료제로서 사용될 수 있음을 확인하기 위해, 본 발명자는 추가 이중이식 연구에서 U1-53 및 U1-59를 시험하였다. 인간 흑색종 세포(5×10^5) HT144를 CB17 SCID 마우스에 피하 주사한 직후, 50mg/kg의 U1-53 및 U1-59, 동등 부피의 PBS 또는 200mg/kg의 다카르바신(Dacarbacin)(DITC)을 복막내 주사하였다. 이후, 마우스에 25mg/kg의 U1-53 또는 U1-59를 매주 1회 투여한 반면, DITC는 200mg/kg으로 격주 1회 투여하였다.

각각의 처리군으로부터의 정중 종양 부피를 계산하였다. 항체의 투여는 비히클 대조군으로 처리된 종양과 비교하는 경우 인간 흑색종의 성장 감소를 발생시켰다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 16을 참조하라. 이러한 결과는 항체가 이의 치료 잠재성이 제한되지 않고, 광범위한 HER-3 발현 암을 표적으로 함을 입증한다.

실시예 23: 인간 항-HER-3 항체는 마우스에서 결장 암종 이중이식편의 성장을 억제한다

HT-29 인간 결장 암종 세포를 10×10^6 세포/ml의 최종 농도로 2:1 비의 마트리겔을 갖는 배지에 현탁시켰다. 0.2 ml의 세포 현탁액을 4-5주령의 CD1 nu/nu 마우스의 우측 옆구리에 s.c. 주사하였다. 전체 95마리의 마우스를 이용하였다.

마우스를 대조군 및 처리군으로 무작위적으로 지정하였다. 처리를 동일 날짜에 개시하였다. 처리 기간은 29일이었다. 연구 완료 후, 군 당 3개의 종양을 처리 투여 3시간 후에 수거하였다. 종양을 급속 동결시키고, -80°C 에서 유지시켰다.

- [0302] 하기 처리 프로토콜을 수행하였다:
- [0303] - 대조군: 비특이적 인간 IgG 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0304] - 처리군: 항체 U1-53, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0305] - 처리군: 항체 U1-7, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0306] - 처리군: 항체 U1-59, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0307] - 처리군 5-FU: 5-플루오로우라실, 50 mg/kg, 9d x 5, 복막내
- [0308] 각각의 군으로부터의 정중 종양 부피를 계산하였다. 항체의 투여는 비특이적 인간 IgG1으로 처리된 종양과 비교하는 경우 HT-29 결장 암종 종양의 성장 감소를 발생시켰다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 17을 참조하라.
- [0309] 실시예 24: 인간 항-HER-3 항체는 마우스에서 폐암 성장을 억제한다
- [0310] Calu-3 인간 비소세포폐암 세포를 5×10^6 세포/ml의 최종 농도로 1:1 비의 매트릭셀을 갖는 배지 중에 현탁시켰다. 0.05 ml의 세포 현탁액을 9주령 암컷 CB17 scid 마우스의 우측 옆구리에 s.c. 주사하였다. 전체 60마리의 마우스를 이용하였다
- [0311] 마우스를 대조군 및 처리군으로 무작위적으로 선택하였다. 처리를 동일 날짜에 개시하였다. 처리 기간은 32일이었다.
- [0312] 하기 처리 프로토콜을 수행하였다:
- [0313] PBS 비히클 군
- [0314] - hG 대조군: 비특이적 인간 IgG: 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0315] - 처리군: 항체 U1-53, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0316] - 처리군: 항체 U1-7, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0317] - 처리군: 항체 U1-59, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0318] 각각의 대조군 및 처리군으로부터의 정중 종양 부피를 계산하였다. 항체의 투여는 PBS 비히클 대조군 또는 비특이적 인간 IgG로 처리된 종양과 비교하는 경우 인간 비소세포폐암 이종이식편의 성장 감소를 발생시켰다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 18을 참조하라.
- [0319] 실시예 25: 인간 항-HER-3 항체는 Balb/C-마우스에서 인간 췌장 종양 성장을 억제한다
- [0320] 인간 췌장 BxPC3 종양 세포를 5×10^6 세포/ml의 최종 농도로 2:1 비의 매트릭셀을 갖는 배지 중에 현탁시켰다. 0.2 ml의 세포 현탁액을 5-7주령 암컷 BalbC nu/nu 마우스의 우측 옆구리에 s.c. 주사하였다. 전체 100마리의 마우스를 이용하였다.
- [0321] 마우스를 대조군 및 처리군으로 무작위적으로 분배하였다. 처리를 동일 날짜에 개시하였다. 처리 기간은 27일이었다.
- [0322] 하기 처리 프로토콜을 수행하였다:
- [0323] - hIgG 대조군: 비특이적 인간 IgG2, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0324] - 처리군: 항체 U1-53, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0325] - 처리군: 항체 U1-7, 25 mg/kg, 매주 2회, 복막내
- [0326] - 처리군: 항체 U1-59, 25 mg/kg, 매주, 복막내
- [0327] - 췌자(Gemzar) 처리군: 췌시타빈, 80 mg/kg, 매주, 복막내
- [0328] 각각의 대조군 및 처리군으로부터의 정중 종양 부피를 계산하였다. 항체의 투여는 비특이적 인간 IgG 또는 췌자로 처리된 종양과 비교하는 경우 인간 췌장 종양의 성장 감소를 발생시켰다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 19를 참조하라.

- [0329] 인간 췌장 종양에서의 HER-3의 억제제는 또한 약역학적 실험으로 제시될 수 있다. BxPC3 종양 이종이식편을 상기 기재된 바와 같이 성장시켰다. 3마리의 마우스에 500 μg의 IgG1 대조군 항체를 처리하고, 3마리의 마우스에 500 μg의 항-HER-3 항체 U1-59를 처리하였다. 마우스를 1일 및 4일에 처리한 후, 5일에 희생시켜, HER-3 인산화(pHER-3)의 항체-의존성 억제를 측정하였다.
- [0330] 종양을 프로테아제 억제제를 이용하여 표준 RIPA 완충액 중에서 균질화시켰다. 50 μg의 투명 용해질을 4-20% Tris-글리신 겔에서 분리시키고, 니트로셀룰로오스 막으로 옮기고, 3% 우혈청 알부민(BSA)으로 블로킹시켰다. 항-pHER-3 항체(항체 21D3, Cell Signaling technology)를 이용하여 면역블로팅을 수행하였다. 항-액틴 항체(AB a-2066, Sigma)를 대조군으로 이용하였다.
- [0331] 향상된 화학발광(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ)에 의해 발현을 검출하였다. Versadoc 5000 Imaging System(BioRad, Hercules, CA)으로 이미지를 획득하였다. 인간 항-HER-3-항체 U1-59의 투여 후, HER-3의 인산화는 더 이상 검출되지 않았다. 미국 공개공보 번호 20080124345호의 도 20을 참조하라. 따라서, 항체는 인간 췌장 종양 세포에서 HER-3 활성화를 유의하게 감소시킬 수 있었다.
- [0332] 실시예 26: U1-59는 이종이식 연구에서 제 2 작용제와 조합되어 종양 성장을 억제한다
- [0333] 단독 또는 파니투무맙 또는 에를로티니브와 조합된 항-HER-3 항체(U1-59)의 효과를 평가하기 위해 Calu-3 NSCLC 종양 이종이식 모델을 이용하였다. 생체내 효능을 결정하기 위해, ~200 mm³ Calu-3 NSCLC 이종이식편을 갖는 마우스에 항-HER 패밀리를 억제제 또는 대조군을 1주일에 2회 처리하였다. 다른 실험을 A549 세포를 이용하여 수행하였다. 파니투무맙을 이용한 조합 연구에서, U1-59에 대한 음성 대조군으로 IgG1을 이용하였고, 파니투무맙을 위한 음성 대조군으로 IgG2를 이용하였다. 도 1에 제시된 바와 같이, 100 μg의 U1-59 또는 100 μg의 파니투무맙 단독은 대조군에 비해 종양 성장을 크기 감소시킨 반면, 각각 100 μg의 상기 두 작용제의 조합물은 종양 성장을 완전히 억제하였다(조합물 대 각각의 작용제 단독에 대해 p < 0.0001). 에를로티니브를 이용한 조합 연구에서, U1-59에 대한 음성 대조군으로 IgG1을 이용하였고, 에를로티니브를 위한 음성 대조군으로 에를로티니브 비히클을 이용하였다. 도 2에 제시된 바와 같이, 100 μg의 U1-59 및 25 μg의 에를로티니브의 조합물은 각각의 작용제 단독에 비해 많은 억제 효과를 가졌다. U1-59와 에를로티니브의 조합물은 U1-59 단독보다 유의하게 더 효과적이었다(p = 0.0376).
- [0334] 실시예 27: HER 억제제와 조합된 U1-59는 유방암 및 난소암 세포의 부착-의존성 성장을 억제한다
- [0335] SkBr-3(기저 또는 HRG 자극) 및 MDA-MB-435(기저) 암세포의 부착-의존성 성장에 대한 HER 억제제 퍼투주맙, 트라스투주맙, 또는 세톡시맙과 조합된 U1-59의 효과를 평가하기 위한 실험을 수행하였다. 모든 연구에 대해 음성 대조군으로 IgG를 사용하였다. 6 내지 10일 동안 HRG의 부재 또는 존재하에서 종양 세포 콜로니가 형성되었고, 이를 4 내지 6시간 동안 MTT로 염색시키고, 정량하였다. 단일 작용제로서의 U1-59는 MDA-MB 435 세포의 콜로니 성장을 억제하지 않았으나, SkBr-3 세포에서 콜로니 성장을 50%까지 억제(p<0.001)하였고, 다른 HER 억제제와 조합되는 경우 95%까지 억제하였다(p<0.05). 예를 들어, 5 μg/ml 퍼투주맙 또는 트라스투주맙과 5 μg/ml U1-59의 조합물은 각각의 작용제 단독보다 유의하게 기저 SkBr-3 유방암 세포에서 부착-의존성 성장을 감소시켰고(도 3), U1-59와 조합된 퍼투주맙, 트라스투주맙, 또는 세톡시맙은 HRG 자극된 SkBr-3 세포에서 U1-59 단독보다 유의하게(p<0.006) 더 효과적이었다(도 4). 유사하게, U1-59와 퍼투주맙, 트라스투주맙 또는 세톡시맙의 조합물은 U1-59 단독보다 유의하게 더 낮게(p<0.002) 기저 난소암 세포(MDA-MB-435)의 콜로니 형성을 억제하였다(도 5).
- [0336] 실시예 28: HER-2 억제제 또는 화학치료제와 조합된 U1-59는 암세포 증식을 감소시킨다
- [0337] 암세포 증식에 대한 HER-2 억제제 또는 화학치료제와 조합된 U1-59의 효과를 평가하기 위해 연구를 수행하였다. 특히, MDA-MB-175 VII 유방암 세포에서 하기 실험을 수행하였다:
- [0338] *U1-59 및 트라스투주맙*
- [0339] 대조군 = DMSO + 75 μg/ml IgG1 + PBS
- [0340] 10 μg/ml U1-59
- [0341] 75 μg/ml 트라스투주맙
- [0342] 10 μg/ml U1-59 + 75 μg/ml 트라스투주맙

- [0343] U1-59 및 라파티니브
- [0344] 대조군 = DMSO + 150 μ g/ml IgG1
- [0345] 73.5 μ g/ml U1-59
- [0346] 0.1 μ M 라파티니브
- [0347] 73.5 μ g/ml U1-59 + 0.1 μ M 라파티니브
- [0348] U1-59 및 켈시타빈
- [0349] 대조군 = DMSO + 75 μ g/ml IgG1 + PBS
- [0350] 10 μ g/ml U1-59
- [0351] 1 μ g/ml 켈시타빈
- [0352] 10 μ g/ml U1-59 + 1 μ g/ml 켈시타빈
- [0353] U1-59 및 시스플라틴
- [0354] 대조군 = DMSO + 75 μ g/ml IgG1 + PBS
- [0355] 10 μ g/ml U1-59
- [0356] 1 μ g/ml 시스플라틴
- [0357] 10 μ g/ml U1-59 + 1 μ g/ml 시스플라틴
- [0358] MDA-MB-175VII 유방암 세포를 HRG 자극 전 1시간 동안 U1-59 및/또는 다른 작용제와 함께 인큐베이션하였다. 4 일 후, 처리된 세포의 성장을 ALOMAR BLUE™로 측정하였다. 이러한 검정에서, U1-59는 단일 작용제로서 HRG-자극된 MDA-MB-175VII 증식을 40%까지 감소($p < 0.05$)시켰고, 트라스투주맙 또는 라파티니브와 조합되는 경우 80%까지 감소($p < 0.05$)시켰다(도 6A 및 6B). 주목할 만한 것 중, U1-59가 표준 치료 화학치료제와 조합되는 경우(켈시타빈 및 시스플라틴; 각각의 단일 작용제 단독에 비해 $p < 0.05$), MDA-MB-175VII 세포에서 추가 활성이 또한 관찰되었다(도 6C 및 6D). 상기 실험 각각에서, U1-59와 HER-2 억제제의 조합물은 각각의 작용제 단독보다 MDA-MB175VII 세포의 증식을 감소시키는데 더 효과적이었다.
- [0359] HRG 자극된 ZR-75-30 유방암 세포 및 HRG 자극된 BT474 유방암 세포에서 U1-59 및 퍼투주맙, 트라스투주맙, 또는 라파티니브를 이용하여 유사한 실험을 수행하였다(각각, 도 7 및 8). 각 경우에서, U1-59 및 라파티니브의 조합물은 세포 증식에 대해 가장 큰 억제 효과를 가졌다. 단일 작용제 처리 단독과 비교하여, U1-59와 퍼투주맙 또는 트라스투주맙 또는 라파티니브의 조합물은 U1-59 단독에 비해 유의하게($p < 0.004$) 더 효과적이었다. HRG 자극된 DLD-1 결장암 세포 및 HRG 자극된 HCC-1569 유방암 세포에서 U1-59와 퍼투주맙, 트라스투주맙, 및 세특시맙 중 하나 이상을 조합시키는 것이 도 9 및 10에 제시된 바와 같이 유사한 효과를 가졌다. 또한, HRG 자극된 SkBr-3 유방암 세포에서 U1-59와 트라스투주맙 또는 라파티니브의 조합물은 또한 U1-59 단독보다 더욱 효과적($p < 0.004$)이었다(도 11).
- [0360] 추가 실험에서, 두경부암 세포(FaDu)를 성장 배지(MEM + 10% FBS + 1X PSG) 중에서 배양시키고, IgG 대조군, U1-59, 파니투무맙 또는 U1-59와 파니투무맙의 조합물로 처리하였다. 37°C에서 5일 동안의 인큐베이션 후, ALOMAR BLUE™으로 증식을 측정하였다. 단일 작용제로서, U1-59는 FaDu 세포의 증식을 15% 내지 20% 감소시킨 반면, U1-59와 파니투무맙의 조합물은 80%를 초과하는 감소를 발생시켰다. U1-59와 파니투무맙의 조합물은 각각의 작용제 단독에 비해 유의한(최적의 단일 작용제 활성에 비해 $p = 0.001$) 개선을 발생시켰다(도 12).
- [0361] 실시예 29: 다른 HER 억제제와 조합된 U1-59는 신호전달을 억제한다
- [0362] 신호전달에 대한 단독이거나 세특시맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙, 또는 라파티니브와 조합된 U1-59의 효과를 자극되지 않은 MDA-MB-175VII 유방암 세포, HRG 자극된 SkBr-3 유방암 세포, HRG 자극된 Ls174T 결장암 세포, 및 HRG 자극된 HCC-1569 유방암 세포에서 측정하였다. 세포를 도 13-16에 지정된 바와 같은 작용제로 처리하고, HER-3, Akt, 및 ERK의 인산화를 포스포-특이적 항체를 이용한 웨스턴 블로팅에 의해 평가하였다. U1-59와 퍼투주맙, 트라스투주맙, 또는 라파티니브의 조합물은 단일 작용제 처리에 비해 시험되는 모든 세포 유형에서 HER-3, Akt 및 ERK의 인산화를 추가로 감소시켰다. U1-59와 세특시맙의 조합물은 상기 검정에서 덜 효과적으로 상

승작용하는 것으로 보였다.

- [0363] Akt, EGF-R, HER-2, HER-3, HER-4, 및 ERK의 인산화를 평가하기 위해 웨스턴 블로팅을 이용하여 U1-59 단독 또는 파니투무맙 또는 라파티니브와 조합된 U1-59로 처리된 A549 폐포 상피 세포(도 17) 및 Calu3 NSCLC 세포(도 18)에서 유사한 연구를 수행하였다. U1-59와 파니투무맙의 조합물은 A549 세포에서 HER-3 인산화에 대해 가장 큰 명백한 효과를 가졌고, 조합물은 Calu3 세포에서 Akt 및 EGF-R 인산화와 관련해서 더욱 효과적이었다.
- [0364] 혈청 함유 배지에서 10 µg/mL U1-59, 다른 HER 패밀러 Ab, 또는 대조군 mAb로 처리된 A549 세포의 시험관내 효능 및 부착-의존성 성장을 평가하기 위해 추가 실험을 수행하였다. 10일 동안 외인성 리간드의 부재하에서 종양 세포 콜로니가 형성되었고, 이를 MTT로 염색시키고, Scanalyzer HTS 카메라 이미징 시스템을 이용하여 정량하였다. U1-59는 A549 세포주에서 콜로니 성장을 50% 억제(p<0.001)하였고, IgG 대조군 또는 다른 HER mAb에 비해 A549 NSCLC 이중이식편 모델에서 종양 정지를 발생시켰다(p<0.05).
- [0365] 이러한 결과는 U1-59가 시험관내 유방 세포주에서 근위 및 원위 HER-3 종양발생 신호전달을 억제하고, 상기 유방암 세포가 단일 작용제로서 및 항-HER 작용제와 조합된 U1-59 치료에 민감한 것을 입증한다.
- [0366] 실시예 30: U1-59는 생체내 활성에 대해 라파티니브를 민감화시킨다
- [0367] 생체내에서 U1-59와 라파티니브의 조합 효과를 평가하기 위해, 마우스에 인간 유방암 세포(HCC-1569)를 이식하고, 단독으로 또는 조합하여 U1-59 및 라파티니브를 처리하였다. 종양이 100 mm³ 또는 이 초과에 크기에 도달 되도록 둔 후, 마우스에 대조군, 라파티니브, U1-59, 또는 U1-59 및 라파티니브의 조합물을 처리하였다. 도 19에 제시된 바와 같이, U1-59 단독은 HCC-1569 종양 성장을 억제하지 않았고, 라파티니브 단독은 대조군에 비해 약간이지만 유의하지 않은 종양 성장 억제를 야기시켰다(p=0.16). 그러나, 라파티니브와 U1-59의 조합물은 종양 성장의 유의한 억제를 발생시켰다(대조군에 비해 p < 0.02 또는 라파티니브에 비해 p < 0.05).
- [0368] 이러한 결과는 U1-59 및 라파티니브의 조합물이 생체내에서 HCC-1569 종양 성장의 상승작용적 억제를 발생시킨 것을 나타낸다. 이러한 결과는 특히 흥미롭고 고무적인데, 이는 U1-59 또는 라파티니브 단독에 반응하지 않을 수 있는 종양 유형도 상기 두 작용제의 조합물로 매우 효과적으로 치료될 수 있는 것을 나타내기 때문이다.
- [0369] 실시예 31: 진단 작용제로서의 항-HER-3 항체의 용도
- [0370] 항-HER-3 mAb는 악성종양 질병의 진단에서 사용될 수 있다. HER-3는 정상 조직에 비해 매우 다른 방식으로 종양 세포에서 발현되며, 따라서, HER-3의 발현 분석은 고형 종양의 일차 진단, 고형 종양의 스테이징 및 등급화, 증식성 질병 및 신생물에 대한 예후 기준 평가, 및 HER-3 양성 종양을 갖는 환자에서의 위험 관리를 도울 것이다.
- [0371] A. 샘플에서의 HER-3 항원의 검출
- [0372] 샘플에서 HER-3 항원의 검출을 위한 효소결합면역흡착측정(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)을 개발하였다. 이러한 검정에서, 96-웰 미세역가 플레이트 또는 384-웰 미세역가 플레이트와 같은 미세역가 플레이트의 웰을 HER-3 항원에 대해 특이적인 제 1의 완전한 인간 모노클로날 항체로 수시간 동안 흡착시켰다. 고정된 항체는 시험 샘플에 존재할 수 있는 HER-3 항원 중 임의의 항원에 대한 포획 항체로 작용한다. 웰은 행구어지고, 분석물의 비특이적 흡착을 방지하기 위해 밀크 단백질 또는 알부민과 같은 블로킹 작용제로 처리하였다.
- [0373] 이후, 웰에 HER-3 항원을 함유하는 것으로 여겨지는 시험 샘플을 처리하거나, 표준량의 HER-3 항원을 함유하는 용액으로 처리하였다. 예를 들어, 이러한 샘플은 병변의 진단으로 간주되는 순환 HER-3 항원의 수준을 갖는 것으로 여겨지는 피검체로부터의 혈청 샘플이다. 시험 샘플 또는 표준을 행군 후, 웰에 비오틴을 이용한 키뉴제이션에 의해 표지되는 제 2의 완전한 인간 모노클로날 항-HER-3 항체를 처리하였다. 표지된 항-HER-3 항체는 검출 항체로 작용한다. 과량의 제 2의 항체를 행군 후, 웰에 아비딘-키뉴제이션된 호스라디쉬 퍼옥시다제(HRP) 및 적합한 색소 기질을 처리하였다. 시험 샘플 내의 HER-3 항원의 농도를 표준 샘플로부터 발생된 표준 곡선과의 비교에 의해 결정하였다.
- [0374] B. 면역조직화학(IHC)에서의 HER-3-항원의 검출
- [0375] IHC에 의해 조직 섹션에서 HER-3-항원을 결정하기 위해, 파라핀-포매된(embedded) 조직을 먼저 2 x 5 분 동안 크실렌 중에서 파라핀제거한 후, 100% 에탄올 2 x 3, 95% 에탄올 1분으로 수화시키고, 증류수로 행구었다. 포르말린-고정 및 파라핀-포매에 의해 감춰진 항원성 에피토프를 에피토프 언마스킹(unmasking), 효소 분해 또는 사포닌에 의해 노출시켰다. 에피토프 언마스킹을 위해, 파라핀 섹션을 에피토프 회복 용액, 예를 들어, 2N HCl

용액(pH 1.0) 중에서 20-40분 동안 스티머(steamer), 수조 또는 전자레인지에서 가열하였다. 효소 분해의 경우, 조직색소를 프로테이나제 K, 트립신, 프로나제, 펩신 등과 같은 다양한 효소 용액 중에 10-30분 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다.

[0376] 에피토프 회수 용액 또는 과량의 효소를 행군 후, 조직 색소를 비특이적인 상호작용을 방지하기 위해 차단제로 처리하였다. 일차 항체를 실온에서 1시간 동안 또는 밤새 회석 완충액 중의 적절한 회석액으로 인큐베이션시켰다. 과량의 일차 항체를 행구어 내고, 색소를 실온에서 10분 동안 과산화효소 블로킹 용액 중에서 인큐베이션시켰다. 또 다른 세척 단계 후, 조직 색소를 효소에 대한 앵커로 작용할 수 있는 기로 표지된 이차 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 따라서, 예는 스트렙타비딘 커플링된 호스라디쉬 퍼옥시다제에 의해 인지되는 비오틴 표지된 이차 항체이다. 항체/효소 복합체의 검출을 적합한 색소 기질과의 인큐베이션에 의해 달성하였다.

[0377] C. 환자의 혈청 내의 HER-3 항원 농도의 결정

[0378] 인간 혈청에서 HER-3 수준을 정량하기 위해 샌드위치 ELISA를 개발하였다. 샌드위치 ELISA에서 사용되는 2개의 완전한 인간 모노클로날 항-HER-3 항체는 HER-3 분자 상의 다양한 도메인을 인지하였고, 예를 들어, 결합에 대해 경쟁하지 않았다(실시예 8 참조). ELISA를 다음과 같이 수행하였다: 2 µg/ml 농도의 코팅 완충액(0.1 M NaHCO₃, pH 9.6) 중의 포획 항-HER-3 항체 50 µl를 ELISA 플레이트(Fisher) 상에 코팅하였다. 밤새 4℃에서의 인큐베이션 후, 25℃에서 1시간 동안 플레이트에 200 µl의 블로킹 완충액(PBS 중 0.5% BSA, 0.1% Tween 20, 0.01% 티메로살)을 처리하였다. 플레이트를 PBS 중 0.05% Tween 20(세척 완충액, WB)을 이용하여 세척(3x)하였다. 정상 또는 환자 혈청(Clinomics, Bioreclamation)을 50% 인간 혈청을 함유하는 블로킹 완충액 중에 희석시켰다. 플레이트를 4℃에서 밤새 혈청 샘플과 함께 인큐베이션시키고, WB로 세척한 후, 25℃에서 1시간 동안 100 µl/웰의 비오틴화된 검출 항-HER-3 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 세척 후, 플레이트를 15분 동안 HRP-스트렙타비딘과 함께 인큐베이션시키고, 이전과 같이 세척한 후, 색 발달을 위해 100 µl/웰의 H₂O₂ 중 페닐렌디아민(Sigma 발달 용액)으로 처리하였다. 50 µl/웰의 H₂SO₄(2M)로 반응을 중지시키고, 492 nm에서 ELISA 플레이트 판독기를 이용하여 분석하였다. 혈청 샘플 중의 HER-3 항원의 농도를 4개의 파라미터 곡선 적합 프로그램을 이용하여 정제된 HER-3 항원의 회석에 대한 비교에 의해 계산하였다.

[0379] 암에서의 암의 스테이징: 항목 A, B 및 C에 기재되고 논의된 결과를 기초로 하여, HER-3 항원의 발현 수준을 기초로 하여 피검체에서 암을 스테이징하는 것이 가능하다. 제공된 유형의 암에 대해, 질병의 진행에서 다양한 단계 및/또는 암의 치료적 치료에서 다양한 지점인 것으로 진단된 피검체로부터 채취하였다. 혈액 샘플에 존재하는 HER-3 항원의 농도를 존재하는 항원의 양을 특별히 결정하는 방법을 이용하여 결정하였다. 이러한 방법은 ELISA 방법, 예를 들어, 항목 A 및 B에 기재된 방법을 포함한다. 진행 또는 치료의 각각의 단계에 대한 통계적으로 유의한 결과를 제공하는 샘플의 집단을 이용하여, 각 단계의 고려된 특징일 수 있는 HER-3 항원의 다양한 농도를 표시하였다.

[0380] 연구 중인 피검체에서 암의 진행을 스테이징하거나, 치료 과정에 대한 피검체의 반응을 특성규명하기 위해, 피검체로부터 혈액 샘플을 채취하고, 샘플에 존재하는 HER-3 항원의 농도를 결정하였다. 이렇게 수득되는 농도를 농도 범위가 상기 값에 해당하는지 확인하기 위해 사용하였다. 이렇게 확인된 범위는 진단된 피검체의 다양한 집단에서 확인된 치료 단계 또는 진행 단계와 관련되며, 이에 의해 연구 중인 피검체에 대한 스테이징을 제공하였다.

[0381] 본원에 기재된 바와 같은 항-HER-3 항체를, 예를 들어, HER-3 발현과 같은 다수의 요인을 기초로 하여 특정 과다증식 또는 HER-3 관련 장애의 치료에 사용하였다. 종양 유형, 예를 들어, 유방암, 위장암, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 폐암, 신장암, 결장암, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 신경아교종, 흑색종, 및 다른 HER-3 발현 또는 과다발현 암이 본원에 기재된 바와 같은 조합 요법으로 치료되는 적응증의 예나, 적응증은 상기 목록의 적응증에 제한되지 않는다. 또한, 하기 환자군이 본원에 기재된 바와 같은 치료로부터 이득을 볼 수 있다:

- [0382] ● 항-HER-2 mAb을 이용한 치료에 적격이 아닌 환자
- [0383] ● 항-HER-1 mAb 또는 소분자 항-EGF-R 억제제에 내성인 환자
- [0384] ● 에를로티니브 또는 제피티니브에 대해 NSCLC 내성을 갖는 환자

[0385] 항-HER-3 항체를 소위 "조합 요법"에서 하나 이상의 추가 작용제와 함께 사용된다. 이러한 조합 요법은 본원에 개시된 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항-HER-3 항체 및 다른 작용제와의 조합 요법은 환자 생

존을 연장시킬 수 있거나, 종양 진행에 대한 시간을 증가시킬 수 있거나, 환자 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 프로토콜 및 투여 설계는 치료 효능 뿐만 아니라 표준 요법, 예를 들어, 화학요법 또는 방사선요법의 일반적인 양을 감소시키는 능력을 다룰 것이다.

- [0386] 항-HER-3 항체를 이용한 인간의 치료: 종양을 갖는 인간 환자에서 항-HER-3 항체 치료의 생체내 효과를 결정하기 위해, 상기 인간 환자에 유효량의 항-HER-3 항체를 특정 기간에 걸쳐 주사하였다. 치료 동안의 주기적 시간에서, 종양이 진행되는지, 특히 종양이 성장하고 전이되는지의 여부를 결정하기 위해 인간 환자를 모니터링하였다.
- [0387] 항-HER-3 항체로 치료되는 종양 환자는 현재 표준 관리 치료제로 치료되는 종양 환자에서의 종양 성장 및 전이의 수준에 비해 낮은 수준의 종양 성장 및/또는 전이를 갖는다.
- [0388] 항-HER-3 항체 컨쥬게이트를 이용한 치료: 항-HER-3 항체 컨쥬게이트의 생체내 효능을 결정하기 위해, 종양을 나타내는 인간 환자 또는 동물에 유효량의 항-HER-3 항체 컨쥬게이트를 특정 기간에 걸쳐 주사하였다. 예를 들어, 투여되는 항-HER-3 항체 컨쥬게이트는 DM1-항-HER-3 항체 컨쥬게이트, 아우리스타틴-항-HER-3 항체 컨쥬게이트 또는 방사성 동위원소-항-HER-3 항체 컨쥬게이트이다. 치료 동안의 주기적 시간에서, 종양이 진행되는지, 특히 종양이 성장하고 전이되는지의 여부를 결정하기 위해 인간 환자 또는 동물을 모니터링하였다.
- [0389] 종양을 나타내고, 예를 들어, DM1-항-HER-3 항체 또는 방사성 동위원소-항-HER-3 항체 컨쥬게이트를 이용하여 치료되는 인간 환자 또는 동물은 종양을 나타내고, 대안적 요법으로 치료되는 대조 환자 또는 동물과 비교하는 경우 낮은 수준의 종양 성장 및 전이를 갖는다. 동물에서 사용될 수 있는 대조군 DM1-항체는 항-HER-3 항체의 동일 이소형의 항체에 연결된 DM1을 포함하나, 더욱 특별히 HER-3 종양 항원에 결합하는 능력을 갖지 않는 컨쥬게이트를 포함한다. 동물 시험에서 사용될 수 있는 대조군 방사성 동위원소-항체는 항-HER-3 항체의 동일 이소형의 항체에 연결된 방사성 동위원소를 포함하나, 더욱 특히 HER-3 종양 항원에 결합하는 능력을 갖지 않는 컨쥬게이트를 포함한다. 주: 대조군 컨쥬게이트는 인간에게 투여되지 않는다.
- [0390] 실시예 33: 전임상 약동학, 약역학, 및 효능 데이터를 기초로 한 항-HER-3 mAb의 인간 용량 및 일정에서의 첫번째 확인
- [0391] 전임상 약동학(PK), BxPC3 이종이식 마우스 항-종양 효능, 및 약역학(PD) 데이터를 이용한 객관적 반응을 위한 최소 유효량 요법을 예측하는 전임상 모델링을 사용하는 연구를 수행하였다.
- [0392] ~200mm³의 확립된 BxPC3 체장 이종이식편을 갖는 마우스에 25, 100, 200, 500 µg/마우스의 U1-59를 주 당 2회 처리하였다. BxPC3 이종이식편 종양에서의 pHER의 억제체를 웨스턴 블로팅으로 분석하였다. 추가 시험을 위한 용량 및 일정을 예기적으로 선택하기 위해 PK/PD/효능 모델(문헌[Simeoni *et al.* (2004) *Cancer Res.* 64: 1094-1101]을 기초로 함)을 이용하였다. PK/PD/효능 모델을 확인하기 위해, BxPC3 체장 종양을 갖는 마우스에 400 µg/마우스를 격주로 및 200 µg/마우스를 격주, 매주 및 1주일에 2회로 처리하였다. 마우스, 래트 및 원숭이에서 수득된 혈청 농도를 기초로 하여 인간에서 U1-59 PK 파라미터를 예측하기 위해 체중(BW)을 기초로 한 중간 스케일링을 이용하였다. 인간 연구에서 처음으로 최소 유효량을 선택하기 위해 약물 농도, 동물에서의 pHER-3의 억제, 및 중간 PK 스케일링 사이의 관계를 이용하였다.
- [0393] BxPC3 이종이식편의 U1-59 처리는 용량 및 일정 의존 방식으로 종양 성장 및 pHER-3 수준의 통계적으로 유의한 억제를 발생시켰다(p<0.05). 격주의 400 µg/마우스 및 격주, 매주 및 1주일에 2회의 200 µg/마우스를 이용한 처리는 IgG 대조군 처리된 군에 비해 각각 종양 성장의 50%, 33%, 74% 및 70% 억제를 발생(p<0.05)시켰고, pHER-3의 30%, 58%, 23% 및 20% 억제(정량적 웨스턴 블롯)를 발생시켰다. 각각의 용량 군에 대해 검시에서의 U1-59의 혈청 농도는 각각 2.07(0.97), 0.45(0.21), 3.08(0.82) 및 34.9 (9.1) µg/mL(평균 (SD))였다. 90% 최대 pHER-3 억제(IC₉₀)를 달성하는데 필요한 평가된 골(trough) 농도는 ~3 µg/ml인 것으로 평가되었다. PK/PD/효능 모델은 예측된 평균 종양 부피(R² = 0.925)를 발달하였다. 인간에서의 청소(CL) 및 최초 분포 용적(Vd)은 11 mL/일/kg 및 28 mL/kg인 것으로 평가되었다. 자극된 인간 PK 프로파일의 비교는 선형 PK를 나타내는 > 3 mg/kg의 격주 용량이 2주 투여 간격 동안 > 90% pHER-3 억제를 발생시킬 수 있는 것을 암시하였다.
- [0394] BxPC3 체장 이종이식편 모델에서의 항-종양 효능은 U1-59의 증가된 혈청 농도 및 pHER-3 수준에서의 감소와 관련되었고, 이는 PK/PD/효능 관계의 개발을 가능케 한다. 이러한 관계를 인간(FIH) 연구에서 처음으로 연구하기 위한 U1-59에 대한 용량 및 일정을 결정하는데 이용하였다.

[0395] 실시예 34: 재활성화 연구

[0396] A549 세포를 모두 10% FBS(Hyclone, Logan, UT) 및 1X L-글루타민(Gibco)이 보충된 배지인 햄(Ham) F-12 배지(Gibco)에 플레이팅시켰다. 세포를 밤새 혈청 기아 상태로 두었다. 배지를 새로운 혈청 비함유 배지로 변경하고, 세포를 37°C에서 1 또는 24시간 동안 50 µg/ml의 U1-59 또는 5 µM 제피티니브 단독, 또는 U1-59 및 제피티니브의 조합물을 처리하였다. 세포를 이의 각각의 처리 시점 후에 저온 PBS로 세척하고, 200 µM 페닐메탄설폰플루오라이드(PMSF)(Fluka Biochemica), 200 µM Halt 프로테아제 억제제 칵테일 키트(Pierce Biotechnology), 및 200 µM 소듐 오르토바나테이트(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)를 함유하는 RIPA 완충액(20 mM Tris-HCl pH 7.5, 1% Igepal, 1% 소듐 테옥시콜레이트, 150 mM NaCl, 0.1% SDS, 1% Triton X-100)을 이용하여 용해시켰다. 용해질을 QIA 분쇄기(shredder) 컬럼(Qiagen)을 통해 통과시키고, 분광광도계(Beckman Coulter, Fullerton, CA)를 이용하여 통과량(flow-through)을 정량하였다. 웰 당 50 µg의 단백질을 제조업체의 프로토콜에 따라 LISA Duoset(R&D systems)을 이용하여 pHER3에 대해 이중으로 분석하였다. 결과가 도 20에 제시되어 있다.

[0397] 다른 구체예

[0398] 본 발명은 이의 상세한 설명과 함께 기재되었으나, 상기 기재는 예시이며, 하기 첨부되는 청구항의 범위에 규정되는 본 발명의 범위를 제한하지 않음이 이해되어야 한다. 다른 양태, 이점, 및 변형이 하기 청구항의 범위에 포함된다.

[0399] 표 10: CDR 서열

AB-사슬	PAT ID:	SEQ ID:	CDR1	SEQ ID:	CDR2	SEQ ID:	CDR3
중쇄	U1-1	235	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-1	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-2	236	GGSSNSGDY YWS	259	YIYYSGSTY YNPSLRS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-2	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	361	LQHNGYPW T
중쇄	U1-3	237	GGSSNSGGY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	284	DGYDSSGY YHGYFDY
경쇄	U1-3	319	KSSQSVLYS SNNKNYLA	344	WASTRES	362	QQYYSTPLT
중쇄	U1-4	236	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-4	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	363	LQHNNYPW T
중쇄	U1-5	236	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-5	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	364	LQHNTYPW T
중쇄	U1-6	236	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	285	ADYDFWNG YFDY
경쇄	U1-6	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	364	LQHNTYPW T
중쇄	U1-7	236	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-7	320	RASQDIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-8	238	GYTLTELSM Y	260	GFPEDGETI YAQKFQG	286	GWNYVFDY
경쇄	U1-8	321	RSSQLLHS NGYNYLD	345	LDSHRAS	365	MQUALQTPLT
중쇄	U1-9	236	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	285	ADYDFWNG YFDY
경쇄	U1-9	320	RASQDIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-10	236	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-10	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	363	LQHNNYPW T
중쇄	U1-11	236	GGSSNSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY

[0400]

AB-사슬	PAT ID:	SEQ ID:	CDR1	SEQ ID:	CDR2	SEQ ID:	CDR3	
경쇄	U1-11	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	364	LQHNTYPW T	
중쇄	U1-12	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY	
경쇄	U1-12	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	363	LQHNNYPW T	
중쇄	U1-13	237	GGSISSGGY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	287	EDDGMDV	
경쇄	U1-13	322	RSSQSLHLS NGYNYLE	346	LGSNRAS	366	MQALQTPIT	
중쇄	U1-14	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY	
경쇄	U1-14	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	364	LQHNTYPW T	
중쇄	U1-15	239	GGSVSSGGY YWS	261	YIYYSGSTN YNPSLKS	288	DGDVDTAM VDAFDI	
경쇄	U1-15	323	RASQSLSGN YLA	347	GASSRAT	367	QQYDRSPLT	
중쇄	U1-16	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY	
경쇄	U1-16	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT	
중쇄	U1-17	236	GGSISSGDY YWS	262	YIYYSGSTY YNSSLKS	283	ADYDFWSG YFDY	
경쇄	U1-17	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT	
중쇄	U1-18	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY	
경쇄	U1-18	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT	
중쇄	U1-19	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTY YNPSLKS	289	GDYDFWSG EFDY	
경쇄	U1-19	서열이 이용가능하지 않음						
중쇄	U1-20	237	GGSISSGGY YWS	263	YIYDSGSTYY NPSLKS	290	DQGQDGYS YGYGYYG MDV	
경쇄	U1-20	324	QASQDISNY LN	348	VASNLET	368	QQCDNLPLT	
중쇄	U1-21	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY	
경쇄	U1-21	320	RASQDIRND LG	349	AASRLQS	360	LQHNSYPWT	
중쇄	U1-22	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY	
경쇄	U1-22	318	RASQGIRND LG	350	AASSLQN	360	LQHNSYPWT	

[0401]

AB-사슬	PAT ID:	SEQ ID:	CDR1	SEQ ID:	CDR2	SEQ ID:	CDR3
중쇄	U1-23	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-23	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-24	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	285	ADYDFWNG YFDY
경쇄	U1-24	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	363	LQHNNYPW T
중쇄	U1-25	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-25	318	RASQGIRND LG	350	AASSLQN	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-26	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	291	ADYDFWSG YFDF
경쇄	U1-26	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	361	LQHNGYPW T
중쇄	U1-27	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	291	ADYDFWSG YFDF
경쇄	U1-27	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	361	LQHNGYPW T
중쇄	U1-28	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	292	ADYDFWSG YFDS
경쇄	U1-28	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	361	LQHNGYPW T
중쇄	U1-29	240	GFTFNSYDM H	264	VIWYDGSNK YYADSVKG	293	DRLCTNGVC YEDYGMDV
경쇄	U1-29	324	QASQDISNY LN	351	DASNLET	369	QHYDTLPLT
중쇄	U1-30	236	GGSISSGDY YWS	265	YIYYSGTTY NPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-30	325	RAGQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-31	241	GYTFTNYGI S	266	WISAYDGYR NYAQLQ	294	DVQDYGDY DYFDY
경쇄	U1-31	326	RASQSISSYL N	343	AASSLQS	370	QQSYSTPIT
중쇄	U1-32	236	GGSISSGDY YWS	265	YIYYSGTTY NPSLKS	283	ADYDFWSG YFDY
경쇄	U1-32	325	RAGQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-33	236	GGSISSGDY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	295	ADYDFWSG HFDC
경쇄	U1-33	327	RASQGIRDD LG	352	AESSLQS	371	LQHHSYPWT
중쇄	U1-34	241	GYTFTNYGI S	266	WISAYDGYR NYAQLQ	294	DVQDYGDY DYFDY

[0402]

AB-사슬	PAT ID:	SEQ ID:	CDR1	SEQ ID:	CDR2	SEQ ID:	CDR3
경쇄	U1-34	326	RASQSISSYL N	343	AASSLQS	370	QQSYSTPIT
중쇄	U1-35	242	GFTFSDDYMS	267	YISSSGNNIY HADSVKKG	296	ERYSGYDDP DGFDI
경쇄	U1-35	328	QASQDISNY LS	351	DASNLET	372	QQYDNPPCS
중쇄	U1-36	243	GGSISSGYY YWS	268	YIYYSGTTY NPSFKS	297	ADYDFWSG HFDY
경쇄	U1-36	318	RASQGIRND LG	343	AASSLQS	360	LQHNSYPWT
중쇄	U1-37	244	GYTFTSYGIS	269	WISAYDGHT NYAQKLQG	298	DPHDYSN YEAFDF
경쇄	U1-37	326	RASQSISSYL N	343	AASSLQS	370	QQSYSTPIT
중쇄	U1-38	245	GFSLSTSGV GVG	270	LIYWNDK RYPSPKLS	299	RDEVRF GFDY
경쇄	U1-38	329	RSSQSLVYS DGYTYLH	353	KVSNWDS	373	MQGAHW PIT
중쇄	U1-39	246	GFTVSSNYM S	271	VIYSGGST YYADSVKKG	300	GQWLDV
경쇄	U1-39	321	RSSQSLH SNGYNYLD	354	LGFHRAS	374	RQALQT PLT
중쇄	U1-40	237	GGSISSGGY YWS	272	YIYSGGST YYNPSLKS	301	DRELE LYYY YYGMDV
경쇄	U1-40	330	RSSQSLH SNGYNYLD	346	LGSNRAS	365	MQALQT PLT
중쇄	U1-41	237	GGSISSGGY YWS	258	YIYSGGST YYNPSLKS	302	DRELE GYSN YYGV DV
경쇄	U1-41	331	RASQAISNY LN	343	AASSLQS	375	QQNNSL PIT
중쇄	U1-42	247	GYSFTSYW IG	273	IYPGDS DTRYPSP FQG	303	HENYGD YNY
경쇄	U1-42	332	RASQSIRSY LN	343	AASSLQS	376	QQSNGS PLT
중쇄	U1-43	237	GGSISSGGY YWS	259	YIYSGGST YYNPSLRS	304	DRERE WDD YGD PQGM DV
경쇄	U1-43	333	RASQSISSYL H	343	AASSLQS	377	QQSYSN PLT
중쇄	U1-44	247	GYSFTSYW IG	274	IWPGDSD TIYPSP FQG	303	HENYGD YNY
경쇄	U1-44	332	RASQSIRSY LN	343	AASSLQS	378	QQSIS SPLT
중쇄	U1-45	248	GYTFTSYDI N	275	WMNPNSG DTPG YAAQV FQG	305	FGDLPY DYS YYE WFD P

[0403]

AB-사슬	PAT ID:	SEQ ID:	CDR1	SEQ ID:	CDR2	SEQ ID:	CDR3
경쇄	U1-45	326	RASQSISSYL N	343	AASSLQS	379	QQSYSTPLT
중쇄	U1-46	249	GDSVSSNSA AWN	276	RTYYRSKWY NDYAVSVKS	306	DLYDFWSG YPPYYGMD V
경쇄	U1-46	서열이 이용가능하지 않음					
중쇄	U1-47	249	GDSVSSNSA AWN	276	RTYYRSKWY NDYAVSVKS	307	DYYGSGSFY YYYGMDV
경쇄	U1-47	326	RASQSISSYL N	355	AASNLQS	380	QQSYSTPRT
중쇄	U1-48	250	GGSISSYYW S	277	HIYTSGSTNY NPSLKS	308	EAIFGVGPY YYYGMDV
경쇄	U1-48	서열이 이용가능하지 않음					
중쇄	U1-49	251	GYFTGYG MH	278	WINPNIGGTN CAQKFQG	309	GGRYSSSWS YYYYGMDV
경쇄	U1-49	334	KSSQSLLLS DGGTYLY	356	EVSNRFS	381	MQSMQLPIT
중쇄	U1-50	239	GGSVSSGGY YWS	261	YIYYSGSTNY NPSLKS	310	GGDSNYED YYYYYGM V
경쇄	U1-50	335	RASQSISIY LH	343	AASSLQS	382	QQSYTSPIT
중쇄	U1-51	250	GGSISSYYW S	261	YIYYSGSTNY NPSLKS	311	DSSYYDSSG YYLYYYAM DV
경쇄	U1-51	319	KSSQSVLYS SNNKNYLA	344	WASTRES	383	QQYYTTPLT
중쇄	U1-52	237	GGSISSGGY YWS	279	NIYYSGSTYY NPSLKS	312	GGTGTNYY YYYGMDV
경쇄	U1-52	336	RASQSVSS YLA	357	GASSWAT	384	QQYGSSPLT
중쇄	U1-53	252	GFTFSIYSM N	280	YISSSSSTIYY ADSVKKG	313	DRGDFDAFD I
경쇄	U1-53	337	QASQDITNY LN	351	DASNLET	385	QQCENFPIT
중쇄	U1-55.1	253	GGSVSSGGY YWN	281	YINYSGSTNY NPSLKS	301	DRELELYYY YYGMDV
경쇄	U1-55.1	U1-55와 동일함					
중쇄	U1-55	U1-55.1과 동일할 것임					
경쇄	U1-55	338	RSSQSLLYS NGYKYLD	346	LGSNRAS	366	MQALQTPIT
중쇄	U1-57.1	U1-57과 동일함					
경쇄	U1-57.1	338	RSSQSLLYS NGYKYLD	346	LGSNRAS	366	MQALQTPIT

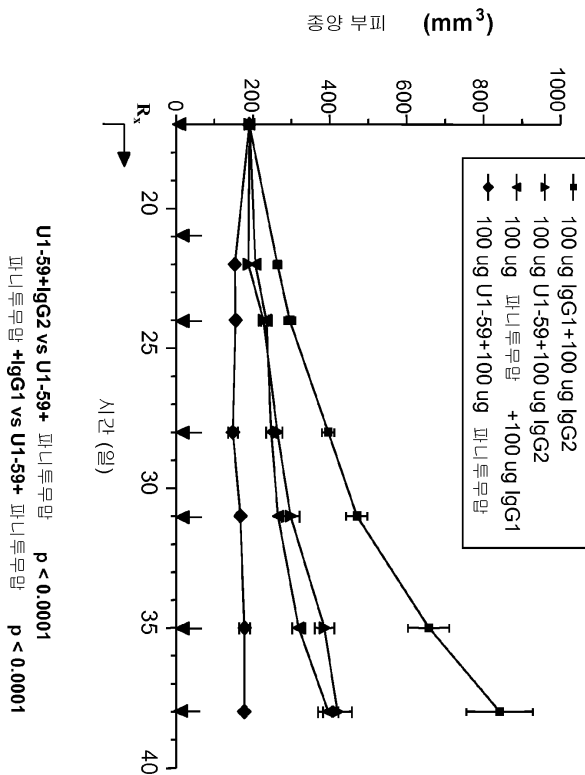
[0404]

AB-사슬	PAT ID:	SEQ ID:	CDR1	SEQ ID:	CDR2	SEQ ID:	CDR3
중쇄	U1-57	254	GGSVSSGGY YWN	281	YINYSGSTN YNPSLKS	301	DRELELYYY YYGMDV
경쇄	U1-57	U1-57.1과 동일할 것임					
중쇄	U1-58	255	GFTFSSYGM H	264	VIWYDGSNK YYADSVKG	314	AARLDYYY GMDV
경쇄	U1-58	339	RASQSINSY LN	358	GASGLQS	386	QQSYSSPLT
중쇄	U1-59	256	GGSFSGYY WS	282	EINHSGSTNY NPSLKS	315	DKWTWYFD L
경쇄	U1-59	340	RSSQSVLYS SSNRNYLA	344	WASTRES	387	QQYYSTPRT
중쇄	U1-61.1	257	GVSISSGGY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	316	DSESEYSSSS NYGMDV
경쇄	U1-61.1	U1-61.1과 동일함					
중쇄	U1-61	257	GVSISSGGY YWS	258	YIYYSGSTYY NPSLKS	316	DSESEYSSSS NYGMDV
경쇄	U1-61	341	RASQTISSYL N	359	AASSLQG	377	QQSYSNPLT
중쇄	U1-62	247	GYSFTSYWI G	273	IIPGDSDT YSPSFQG	317	QMAGNYYY GMDV
경쇄	U1-62	342	RASQSVISYI LA	347	GASSRAT	388	QQYGSSPCS

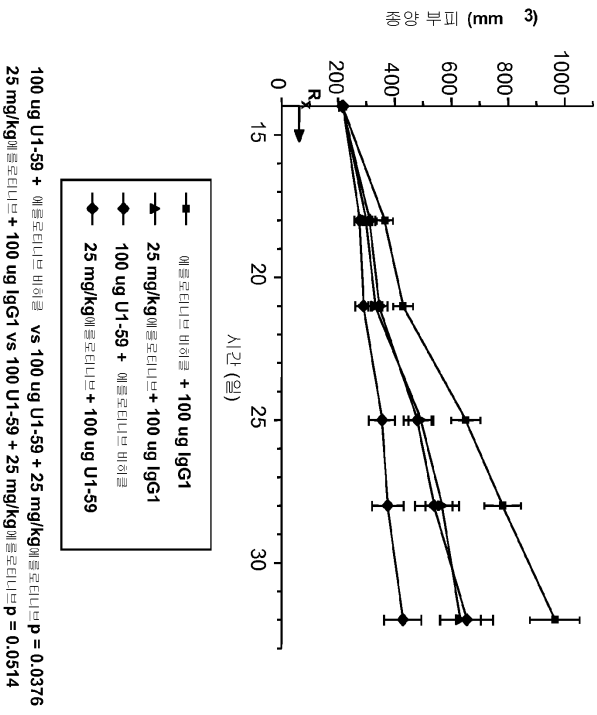
[0405]

도면

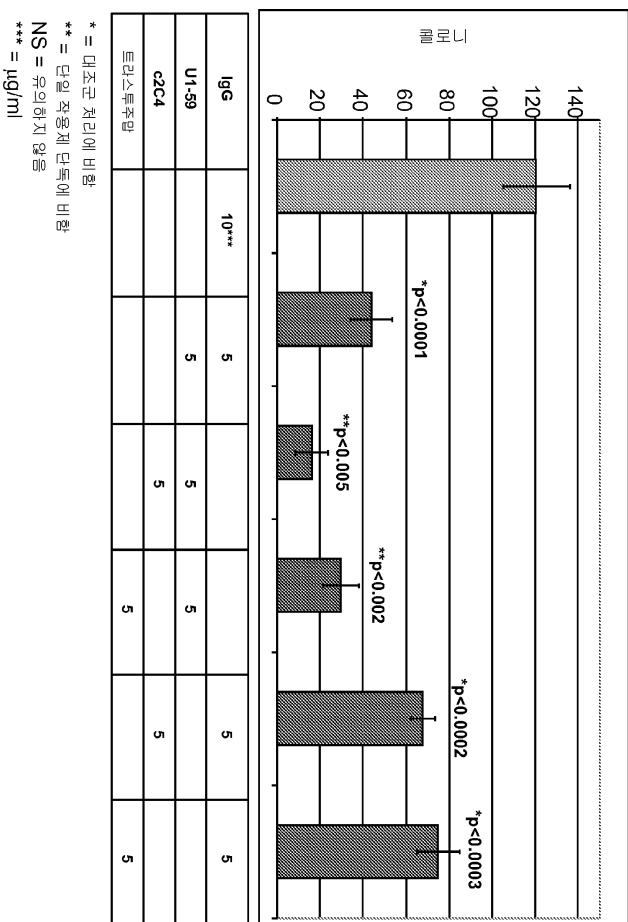
도면1



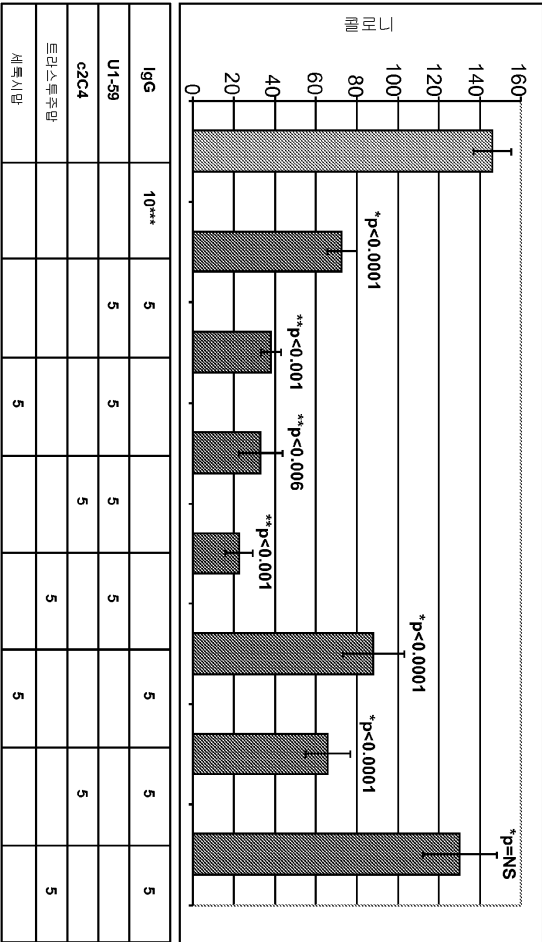
도면2



도면3

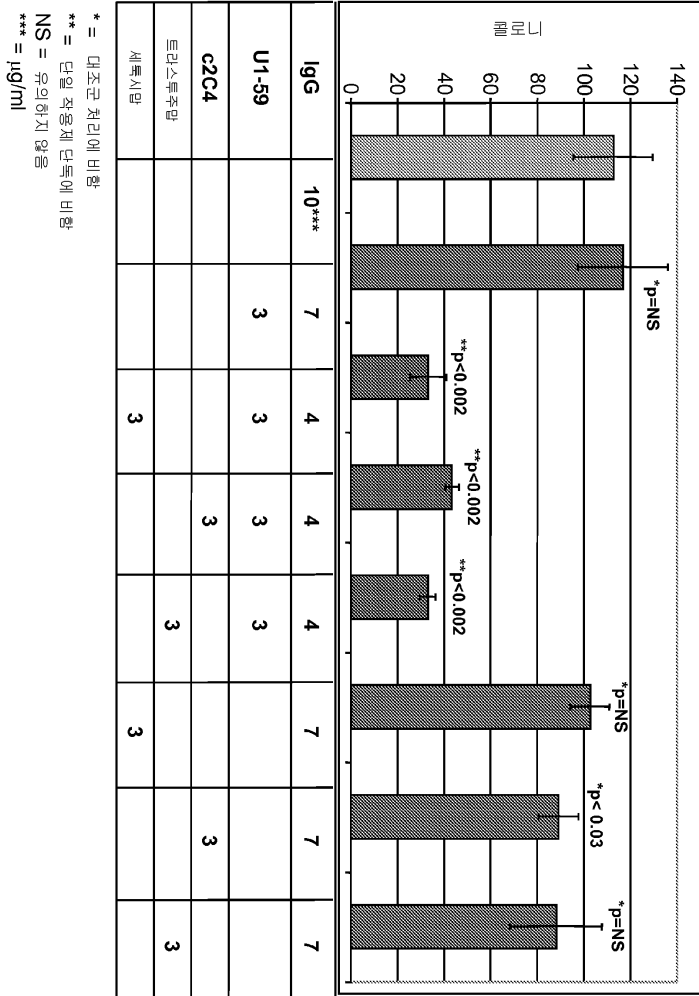


도면4

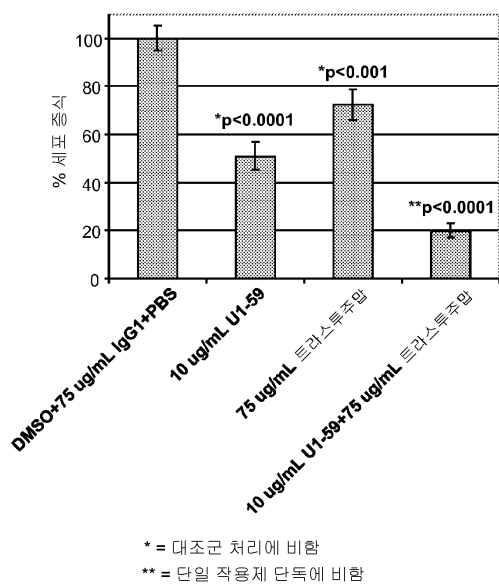


* = 대조군 처리에 비해
 ** = 단일 작용제 단독에 비해
 NS = 유의하지 않음
 *** = µg/ml

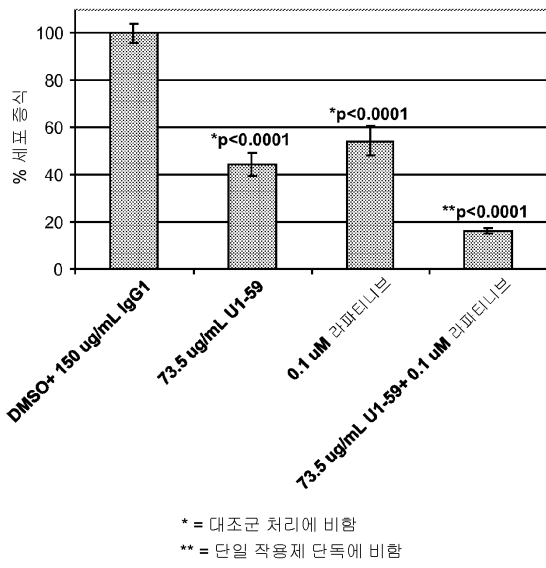
도면5



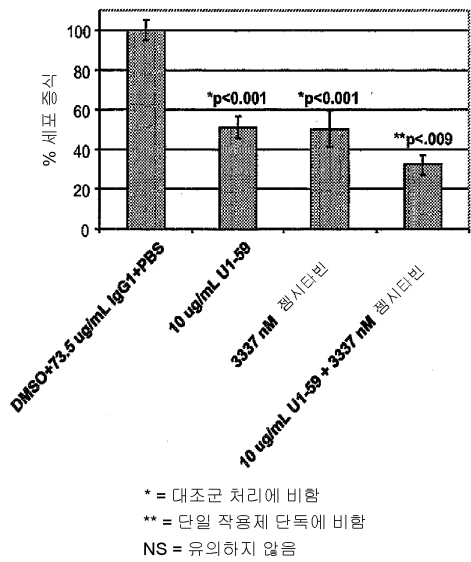
도면6a



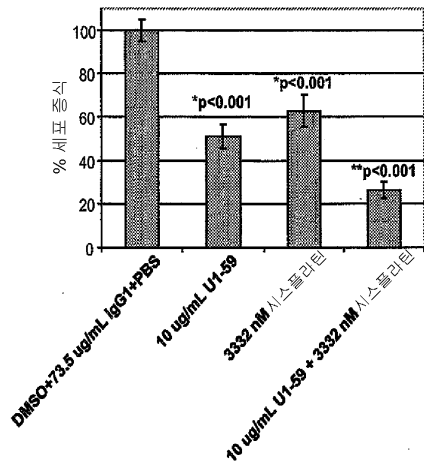
도면6b



도면6c

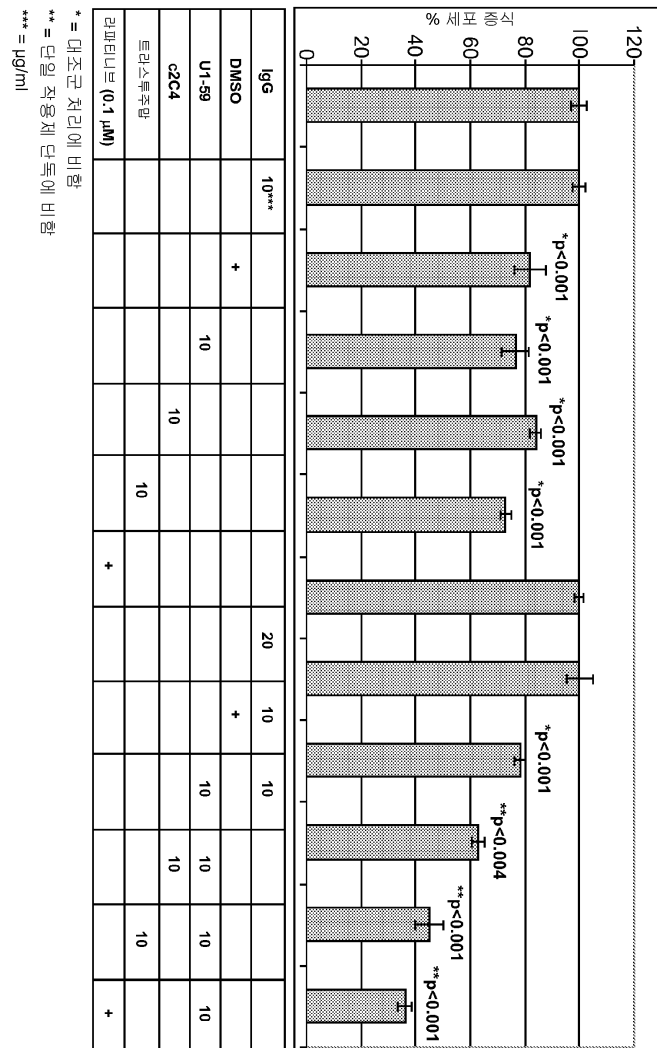


도면6d



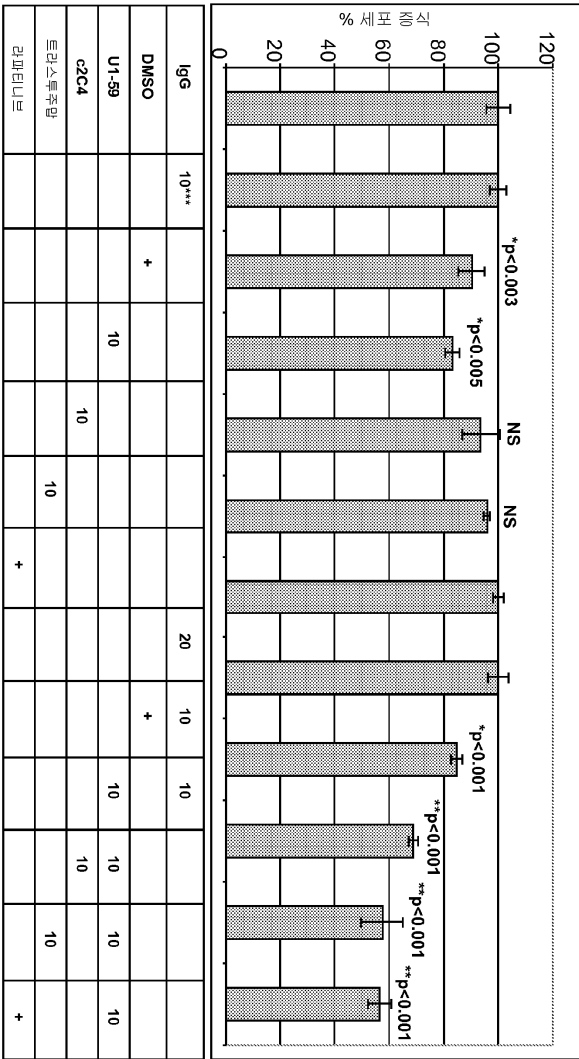
* = 대조군 처리에 비함
 ** = 단일 작용제 단독에 비함
 NS = 유의하지 않음

도면7



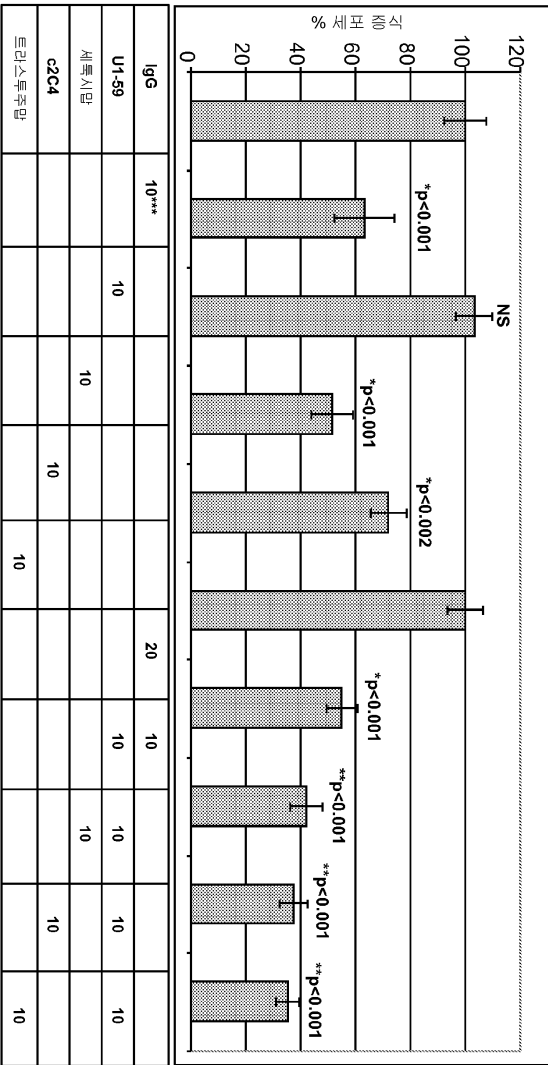
* = 대조군 처리에 비함
 ** = 단일 작용제 단독에 비함
 *** = μg/ml

도면8



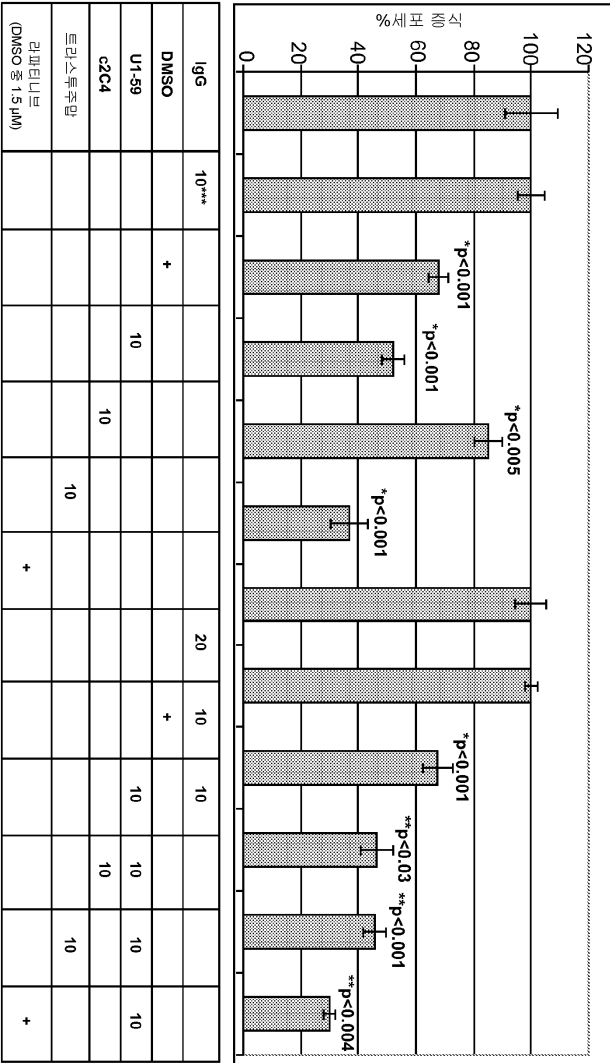
* = 대조군 처리에 비해
 ** = 단일한 작용제 단독에 비해
 NS = 유의하지 않음
 *** = 1µg/ml

도면9



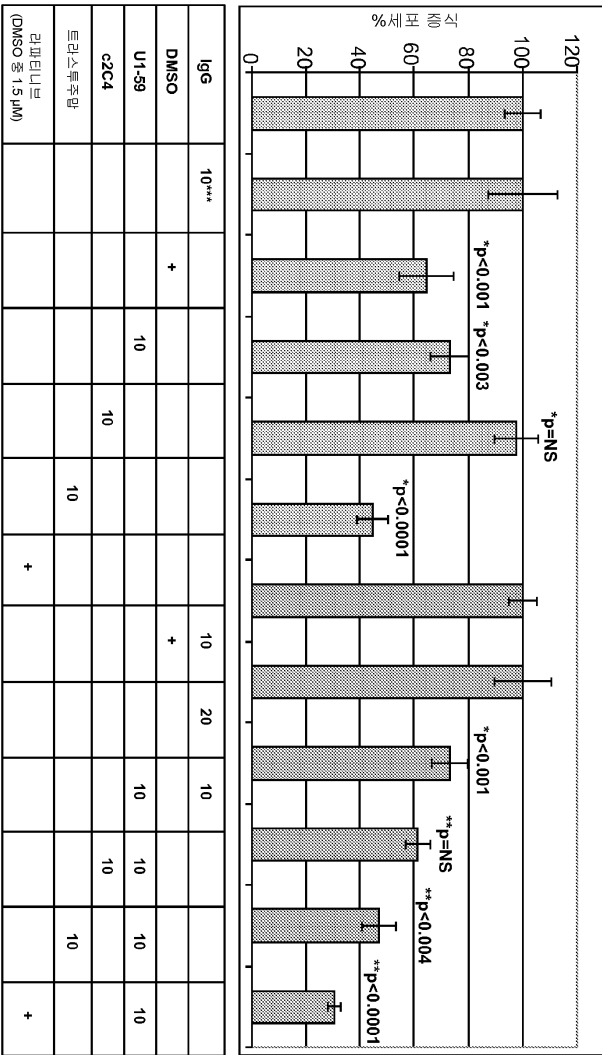
* = 대조군 처리에 비해
 ** = 단일한 작용제 단독에 비해
 NS = 유의하지 않음
 *** = µg/ml

도면10



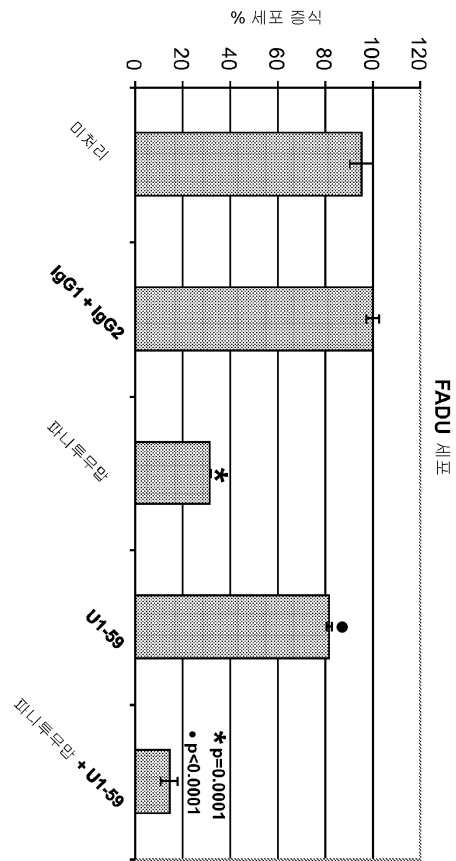
* = 대조군 처리에 비해
 ** = 단일한 작용제 단독에 비해
 NS = 유의하지 않음
 *** = μg/ml

도면11

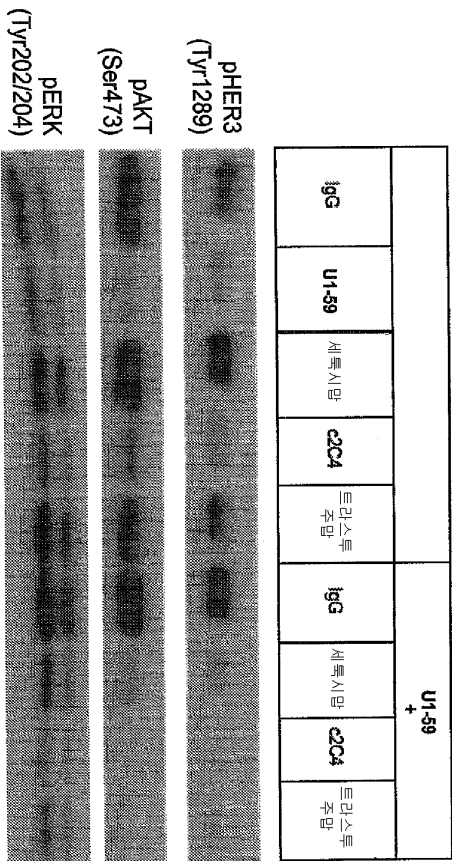


* = 대조군 처리에 비해
 ** = 단일한 작용제 단독에 비해
 NS = 유의하지 않음
 *** = μg/ml

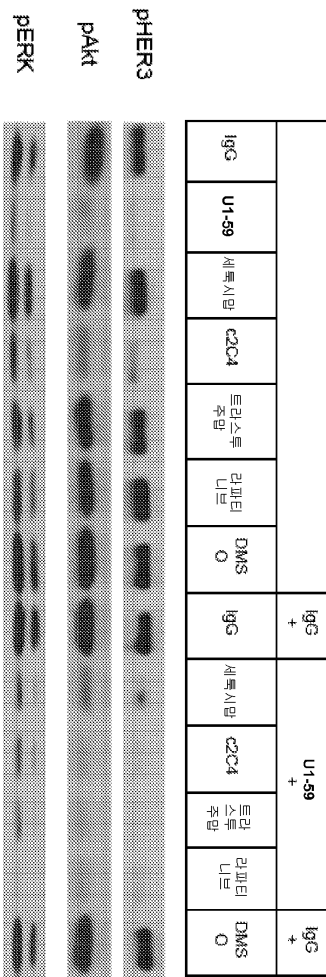
도면12



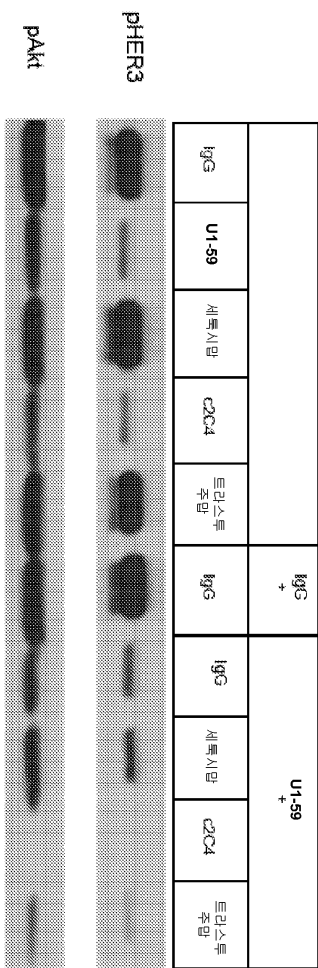
도면13



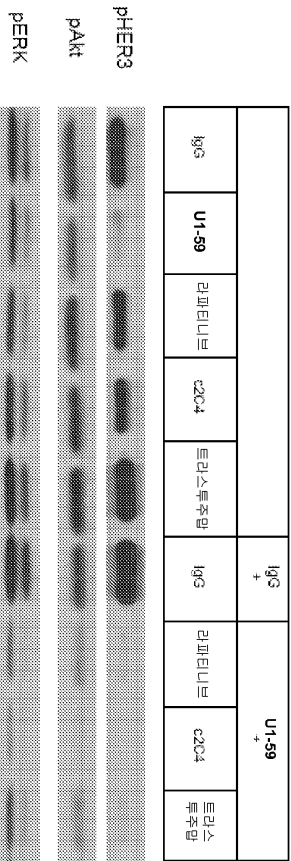
도면14



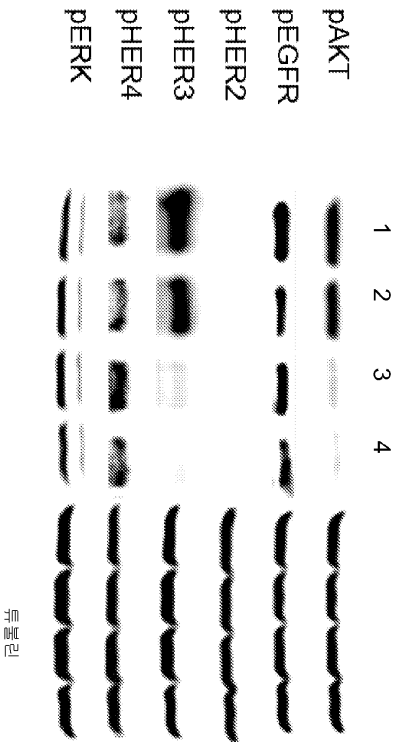
도면15



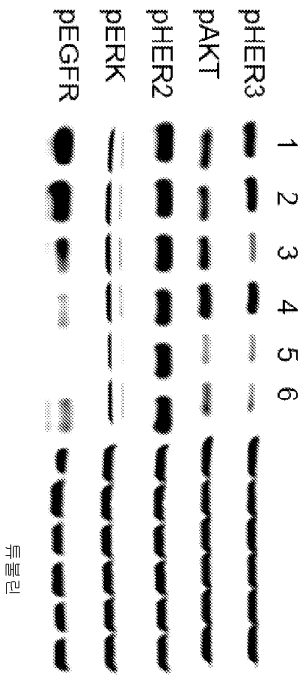
도면16



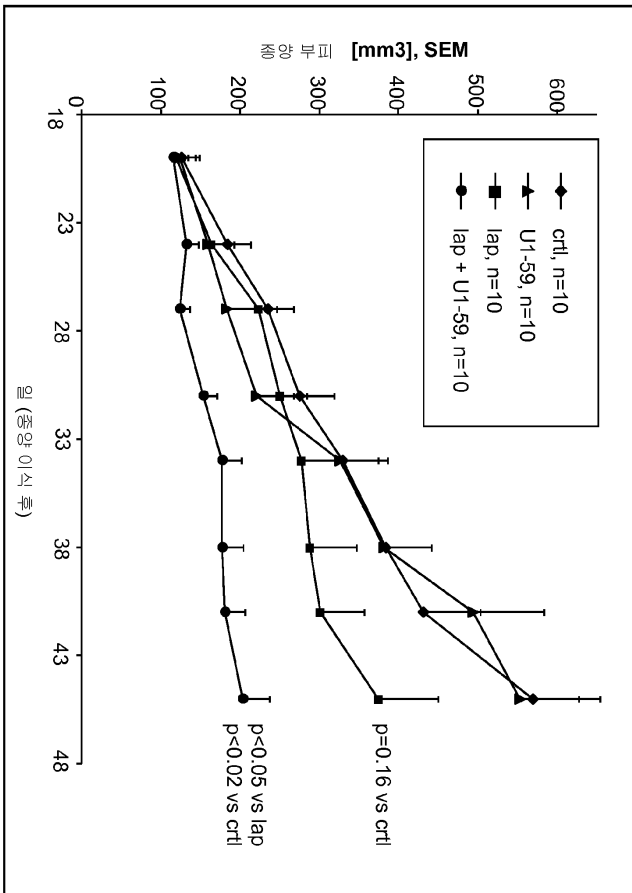
도면17



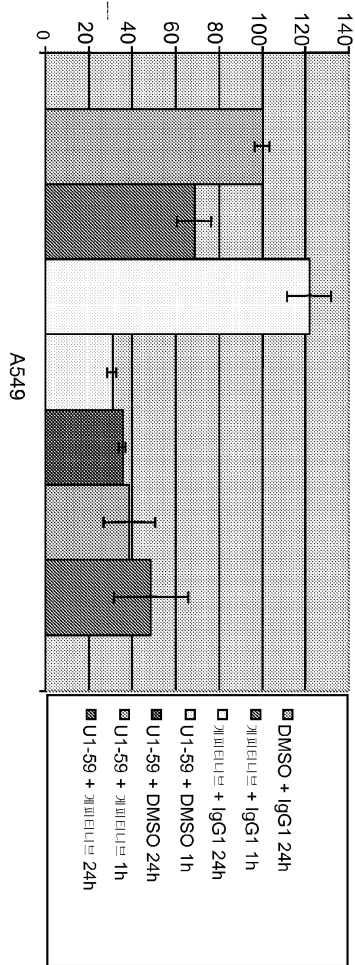
도면18



도면19



도면20



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> HETTMANN, THORE

FREEMAN, DANIEL J.

RADINSKY, ROBERT

<120> MATERIALS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING HER-3 ASSOCIATED DISEASES

<130> 0152-004001

<140> 12/944,764

<141> 2010-11-12

<150> 61/261,149

<151> 2009-11-13

<160> 390

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 1

```

gaggtgcagc tggaggagtc tggaggagtc ttgatccagc ctggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt cgccaggct      120
ccaggaagg ggctggattg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca      180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt      240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agggcagtgg      300
ctggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ca                          342
    
```

<210> 2

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 2

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
           20           25           30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
           35           40           45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

Ser Ser

<210> 3

<211> 336

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 3

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc      60
atctcctgca ggtcaagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg      120
tacctgcaga ggccaggga gtctccacaa ctctgttct atttgggttt tcatcgggcc      180
tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac      240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca ggcaagctct acaaactccg      300

ctcactttcg gcgaggac caagtgagg atcaaa      336
    
```

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 4

```

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

          35           40           45
Pro Gln Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Phe His Arg Ala Ser Gly Val Pro
          50           55           60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65           70           75           80
    
```

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Arg Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 5

<211> 374

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 5

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attccagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 agggaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctc 374

<210> 6

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 6

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

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

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

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

<210> 9

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 9

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tcctgggtt ctactcagc actagtgagg tgggtgtggg ctggatccgt 120
 cagccccag gaaaggcct ggactggctt gactcattt attggaatga tgataagcgc 180
 tacagccat ctctgaagag caggetcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
 gccttataa tgaccaacat ggatcttgig gacacagcca catattactg tgtacacaga 300
 gacgaagttc gagggtttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 10

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 10

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

1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Asp
 35 40 45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 11

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgatg gatacaccta cttgcattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccttattt ataaggttcc taactgggac 180
 tctgggttcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240

 agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtgc aactggccc 300
 atcaccttcg gccaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 12

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide construct

<400> 14

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 15

<211>

> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide construct

<400> 15

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc ggccattagc aactatntaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag aataatagtc tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 16

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 Gln Ala Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser 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 Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 17

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gtcttgata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagt gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180
 agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt attactgtgc gagacatgaa 300

aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 18

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 18

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 Tyr

 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

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

 50 55 60

Gln 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

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 19

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 19

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattcgc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatget gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg cactttactg ctgtcaacag agtaacggtt ccccgctcac tttcggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa a                                              321
    
```

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 20

```

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 Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
           20           25           30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser 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 Leu Tyr Cys Cys Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu
           85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100          105
    
```

<210> 21

<211> 380

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 21

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 agagagagag agtgggatga ttacggtgac cccaaggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtca ccgtctctc 380

<210> 22

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln

100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 23

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 23

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttac attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatccatgct gcatccagtt tacaagtgg ggtccatca 180
 agttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagtag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac ttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcca a 321

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 24

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 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser 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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Trp Asn Thr Ser Ile 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
 Ala Arg Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe
 100 105 110
 Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 31

<211

> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 31

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagcca gagcattage agctatttaa attggtatca gcagagacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat tcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagatittg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga 300

 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 32

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 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser 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 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 33

<211> 386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 33

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
 acctgtgcc a tctccgggga cagtgctctct agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120
 cagtcceccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
 aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
 cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

 agagatctct acgatttttg gagtggttat cctactact acggtatgga cgtctggggc 360
 caagggacca cggtcaccgt ctctc 386

<210> 34

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 35

<211> 383

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 35

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc a tctccgggga cagtgctctc agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggtg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300
agagattact atggttcggg gagtttctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctc 383

<210> 36

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 37

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 37

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 38

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 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

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

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 39

<211> 371

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 39

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc      60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat cggcagccc      120
gccgggaagg gactggagtg gattgggcat atctatacca gtgggagcac caactacaac      180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg      240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagcgatt      300
tttggagtgg gccctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc      360
accgtctcct c                                                                371
    
```

<210> 40

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 40

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

```

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

65           70           75           80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
           85           90           95
Arg Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
    
```

100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 41

<211> 377

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 41

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tctctcaagg ctctggata caccttcacc ggctactata tgactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta atattggtgg cacaaactgt 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300
 cggtatagca gcagctggtc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctc 377

<210> 42

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 42

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 Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Asn Cys Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu 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 Met Gln Ser
 85 90 95
 Met Gln Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 45

<211> 380

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 45

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgg 120
 cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatct attacagtgg gagcaccaac 180
 tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtcaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gaccgctcgc gacacggccg tgtattactg tgcgagaggg 300
 gggacagta actacgagga ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacgtca ccgtctcctc 380

<210> 46

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 46

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

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 48

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 Gln Ser Ile Ser Ile Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 49

<211> 380

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 49

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tcctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat cggcagcccc 120

ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtegagt caccatatca gtagacacgt ccaagcacca gtctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agattcgagt 300

tactatgata gtagtggtta ttacttatac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtea ccgtctctc 380

<210> 50

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide construct

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 51

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide construct

<400> 51

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtagcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctaccgg 180

gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatactact 300
 cctctcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 52

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 52

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 Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

Lys

<210> 53

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 53
gaggtgcaac tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
ggtgacttcg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357
<210> 54

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide construct

<400> 54

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 Ile Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 55

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttga attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaacacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatataa ctgtcaacag tgtgaaaatt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 56

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 57

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 57

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc      60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta ttggattgg      120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc      180

tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc      240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg      300
atcaccttcg gccaaggac acgactggag attaaa                                336
    
```

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 58

```

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
           20           25           30

Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
           35           40           45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
           50           55           60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65           70           75           80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
           85           90           95
    
```

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

100 105 110

<210> 59

<211> 374

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide construct

<400> 59

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggaa ctggatccgg 120

cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatca attacagtgg gacacccaac 180

tacaaccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtcca gaaccagttc 240

tcctgaagc tgagctctgt gaccgtgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcacctct cctc 374

<210> 60

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide construct

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 63

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 63

gatattgtga tgactcagtc tccaactctcc ctgcccgta ccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagta gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta ttggattgg 120

tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctcatgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg agctgagga tgttgggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300

atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 64

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

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

<210> 65
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 65
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgictggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagt ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactcgg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcagct 300
 gccttgact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 66
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 66

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg 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 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 67

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattaac agctatitaa attggtttca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctgagctcct gatctttggt gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt ccccgctcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 68

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Gly Ala Ser Gly Leu Gln 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 Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 69

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 69

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120

ccaggaagg ggetggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agatcgagt caccatatca gtgaaacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agataagtgg 300

acctggtact tcgatctctg gggccgtggc acctggtca ctgtctctc a 351

<210> 70

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 71

gacatcgaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca ggtccagcca gagtgtttta tacagctcca gcaataggaa ctacttagct 120
 tggtagcage agaaccagcgg acagcctect aagctgetca tttactgggc ttctaccgg 180
 gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
 cctcggacgt teggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 72

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 72

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn 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 Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 73

<211> 374

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 73

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc      60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc      120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatg gggaacatct attacagtgg gagcacctac      180
tacaaccctg cctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctga gaaccagttc      240
tcctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagaggg      300
ggaactgga ccaattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg      360
gtcaccgtct cctc                                                              374
    
```

<210> 74

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 74

```

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
           20           25           30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
           35           40           45

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 75

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 75

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gctgggccac tggcatcca 180
 aacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcaetc tcaccatcag cagactggag 240

cttgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 76

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 77

<211> 377

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 77

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60

acctgcactg tctctgggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccagc ggatgggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccctt cctcaagag tgcagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaage tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

tccgagtccg agtatagcag ctctcgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctc 377

<210> 78

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 78

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu

 35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 79

<211> 377

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 79

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60
 acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggatgggect ggagtgatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt cctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 tccgagtcag agtatagcag ctctcgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctc 377

<210> 80

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 80

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

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

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

 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 81

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 81

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60
 atcaactgcc gggcaagtc gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180

 aggttcagtg gcagtgtatc tgggacagat ttaccctca ccgtcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide construct

<400> 84

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 Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ser Ser His Glu Gly Leu Gly His Arg His Val Leu Leu
 85 90 95
 Cys Glu Thr Asp Gly Trp Lys Leu Arg Thr Ser Arg Val Ile Glu Thr
 100 105 110
 Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 85

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide construct

<400> 85

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggtatc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg cagttttggc 300

caggggacca aactggagat caaa 324

<210> 86
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide construct

<400> 86
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide construct

<400> 87
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60

acctgcaactg tcctctgggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gacacacctac 180
 tacaaccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt ttggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaacct ggtcacctgc 360
 tcctca 366

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 88

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 89

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 89

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct      120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
agtttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaacag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                             322
  
```

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 90

```

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

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

<210> 91

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 91

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc      60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc      120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac      180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc      240
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggcgg tgtattactg tgcgagagcg      300
gattacgatt ttggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc      360
tcctca                                                                                   366
    
```

<210> 92

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 92

```

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
           20           25           30
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
           35           40           45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
           50           55           60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65           70           75           80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
           85           90           95
    
```


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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 93

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 93

gacttcaga tgaccagtc tccatcctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggacattcga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 94

Asp Phe 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 Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 97

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 97

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 98

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

polypeptide construct

<400> 100

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

<210> 101

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 101

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide construct

<400> 102

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 103

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide construct

<400> 103

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tcctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt ttiggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaaccct ggtcacgctc 360
 tcctca 366

<210> 104

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 105

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 105

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 106

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 107

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 107

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tcctctgggg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gacacctac 180

 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
 gacgacgta tggagctctg gggccaaggg accacgtca cegtctctc a 351

<210> 108

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 108

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

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

 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Glu Asp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 109

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 109

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc      60

atttcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggaatgg      120
tacctgcaga agccaggga gtccccacag ttcattgattt atttggggtc taatcgggcc      180
tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc      240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg      300
atcaccttcg gccaaggac acgactggag attaaa                                336
    
```

<210> 110

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 110

```

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

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

100 105 110

<210> 111

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 111

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc	120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tcctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg	300
gattacgatt ttggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc	360
tctca	366

<210> 112

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 112

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

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 113

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 113

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 114

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 114

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 115

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 115

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcaactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgg 120
 cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatct attacagtgg gagcaccaac 180

tacaaccct cctcaagag tgcagtcacc atatcagtag acacgtcca gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gaccgtgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 ggggacgtgg atacagctat ggtcgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 116

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 116

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

1 5 10 15

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 121

<211> 386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 121

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct atgacagtgg gagcacctac 180

tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

caggggcagg acggatacag ctatggttac ggctactact acggtatgga cgtctggggc 360

caagggacca cggtcaccgt ctctctc 386

<210> 122

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 123

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 123

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctacgtt gcatccaatt tggaacagg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tgtgataatc tcctctcac ttctggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 124

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 125

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 125

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tcctctgggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gacacacctac 180

 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctc 365

<210> 126

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 126

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

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

<210> 127

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 127

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtc ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct      120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                          322
    
```

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 128

```

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 Gln Asp Ile Arg Asn Asp
           20           25           30
Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
           35           40           45

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 129

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 129

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60
 acctgcaactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccttgaage tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

 gattacgatt ttggagtggt ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 130

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 130

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

 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 133

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 133

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaatcct ggtcacctgc 360
 tctc 365

<210> 134

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 134

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 135

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 135

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgctt gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 136

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 137

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 137

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccgt cctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tcctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt ttggaatgg ttatittgac tactggggcc agggaaccct ggtcacctgc 360

tcctca 366

<210> 138

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 138

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

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

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

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

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

 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 139

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 139

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaactgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 140

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 141

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 141

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaaggcct ggagtgatt ggtacatct attacagtg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt ttggagtg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacgtc 360
 tcctca 366

<210> 142

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 143

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 143

gacatccagc tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagecct gatctatgct gcatccagtt tgcaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 144

Asp Ile Gln Leu 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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 145

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 145

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc	120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tcctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc	300
gattacgatt tttggagtgg ttatittgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc	360
tctc	365

<210> 146

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 146

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120

<210> 147

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 147

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 148

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 151

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 151

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 152

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 153

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 153

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagt agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccct ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt ttggagtgg ttattttgac tcttggggcc agggaaccct ggtcacctgc 360
 tcctca 366

<210> 154

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 154

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

<210> 155

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 155

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 156

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 156

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp

 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 157

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 157

caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tctctcaagg ctcttggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggta cagaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 300

caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacctgc 360

tcctca

366

<210> 158

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 158

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 Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 159

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 159

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc

60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 160

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 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg 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 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 161

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 161
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtcctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtgatt gggtagatct attacagtgg gaccacctac 180

 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 gccctgaage tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt ttggagtggt ttatittgac tactggggcc agggaaccct ggtcacgctc 360
 tcctca 366

<210> 162

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 162

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

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

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

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

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

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

 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120
 <210> 163

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 163

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaggta gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctcagcgct gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                             322
    
```

<210> 164

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 164

```

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 Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp
           20           25           30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Ile
           35           40           45

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


100 105

<210> 165

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 165

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat cgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatat attagtagta gtggttaataa catataccac	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagagaga	300
tatagtggtc acgacgacc ttagtggttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc	360
gtctcttca	369

<210> 166

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 166

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 167

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 167

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatntaa gttggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccttca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc ccccgtagcag ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 168

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 169

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 169

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcaactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggttatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaccacctac 180
 tacaatccgt ccttcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaaac tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt ttggagtgg tcactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 170

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 170

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

20 25 30
 Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 171

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 171

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcaactgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 172

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 172

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 173

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 173

caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
 tcctgaagc ctctcggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtca cacaaactat 180

 gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagacccc 300
 catgactaca gtaactacga ggcttttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctc 365

<210> 174

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 174

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
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

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

 85 90 95
Ala Arg Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe Trp

 100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

 115 120

<210> 175

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 175

atgagggtccc ctgctcagct cctggggctc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
ataccttgcc gggcaagtca gacatttagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 300

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac cttcggccaa 360
 gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc 519

<210> 176

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 176

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 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser 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 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 177

<211> 534

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 177

accatggact ggacctggag ggtccttttc ttggtggcag cagcaacagg tgcccactcc 60
 caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 120
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 180

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggta cagaaactat 240
 gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgac cactgcctac 300
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 360
 caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacctgc 420
 tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc tccccctgg tgcctgctc caggagcacc 480
 tccgagagca cagccgcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accg 534

<210> 178

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 178

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 Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 179

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 179

```

cagctcctgg ggctcctgct actctggctc cgaggtgcca gatgtgacat ccagatgacc      60
cagctcctcat cctccctgtc tgcattctgta ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca    120
agtcagagca ttagcagtta tttaaattgg taccagcaga aaccagggaa agcccctaac    180
ctcctgatct atgtgcatc cagtttgcaa agtgggttcc catcaagatt cagtggcagt     240
ggatctggga cagatttcac ttcaccatc agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact     300

tactactgtc aacagagtta cagtaccccc atcaccttgc gccaaaggac acgactggag     360
attaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcatttcc cgccatctga tgagcagttg     420
aaatctggaa ctgctctgt tgtgtgctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa     480
gtacagtgga aggtggataa cgcc                                             504
    
```

<210> 180

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 180

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 181

<211> 493

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 181

catctgtggg tcttctctct gctgggtggca gctcccagat gggctcctgtc ccaggtgcag 60

ctgcaggagt cgggccagg actggtgaag ccttcacaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctgggtg gctccatcaa cagtggatgat tactactgga gctggatccg ccagcaccca 180

gggaagggcc tggagtggat tgggtacatc tattacagtg ggagcaccta ctacaaccg 240

tccctcaaga gtcagttac catatcagta gacacgtcta agaaccagt tccctgaag 300

ctgagctctg tgactgccgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagc agattacgat 360

ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcagcc 420

tccaccaagg gcccatcgtt cttccccctg gcaccctct ccaagagcac ctctgggggc 480

acaacggccc tgg 493

<210> 182

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 182

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 183

<211> 518

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 183

atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactetca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgc 518

<210> 184

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 184

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 185

<211> 436

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 185

tggttcttcc ttctgctggg ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactaaa cccgtcctc 240

aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctcct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcgacac ggccgtgat tactgtgcca gagatggcta tgatagtagt 360

ggttattacc acggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gcctccacca agggcc 436

<210> 186

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 187

<211> 521

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 187

caggtcttca tttctctgtt gctctggatc tctggtcct acggggacat cgtgatgacc 60
 cagtctccag actccctggc tgtgtctctg ggcgagaggg ccaccatcaa ctgcaagtcc 120
 agccagagtg ttttatacag ctccaacaat aagaactact tagcttggta ccagcagaaa 180

ccaggacagc ctctaagct gctcatttac tgggcatcta cccgggaatc cggggtcct 240
 gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 300
 gctgaagatg tggcagttta ttactgtcag caatattata gtactccgct cactttcggc 360
 ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 420
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg c 521

<210> 188

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<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 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Asn Asn 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 Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 189

<211> 455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 189

```

ctgtggttct tcttctgct ggtggcagct cccagatggg tctgtccca ggtgcagctg      60
caggagtgg gccaggact ggtgaagcct tcacagacc tgtcctcac ctgcaactgtc      120
tctggtggct ccatcagtag tggatgattac tactggagct ggatccgcca gcaccaggg      180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgctcc      240
ctcaagagtc gaggtagcat atcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagttg      300

agctctgtga ctgccgcca cagggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt      360
tggagtgggt attttgacta ctggggccag ggaacctgg tcaccgtctc ctcagcctcc      420
accaagggcc catcggcttt ccccctggca ccctc                                455
    
```

<210> 190

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 190

```

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 191

<211> 442

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 191

```

gtgcccgctc agcgccctggg gctcctgctg cctctgggtcc caggtgccag gtgtgacatc    60
cagatgacce agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact    120
tgccgggcaa gtcagggcac tagaaatgat ttaggctggc atcagcagaa accagggaaa    180
gccccaagc gcctgatcta tgctgcatcc agtttgcaaa gtgggggtccc atcaaggttc    240
agcggcagtg gatctgggac agaattcact ctcaaatca gcagcctgca gcctgaagat    300
tttgcaactt attactgtct acagcataat aattaccctg ggacgttcgg ccaagggacc    360
aagtggaata tcaaacgaac tgtggctgca ccactgtctc tcactttccc gccatctgat    420

```

```

gagcagttga aatctggaac tg    442

```

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 192

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 193

<211> 427

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 193

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180
 ggcttgaggt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctcct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccaggga acctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggcc 427

<210> 194

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 194

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 195

<211> 518

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 195

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgetct ggttcccagg tgccagggtg 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcaactgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgc 518
 <210> 196
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct
 <400> 196
 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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 197
 <211> 428
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct
 <400> 197
 tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtagctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactaaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tetaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgca gagccgatta cgatttttgg 360

aatggttatt ttgactactg gggccagga accctgtca ccgtctctc agcctccacc 420

aaggcccc 428

<210> 198

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide construct

<400> 198

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199

<211> 519

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 199

```

atgaggggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtg      60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca      180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct      300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa      360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc                                519
    
```

<210> 200

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 200

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
           20           25           30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
           35           40           45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
    
```

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 201
 <211> 398
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct
 <400> 201
 ttggtggcag cagctacagg caccacgcc caggtccagc tggtagctc tggggctgag 60
 gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc tcctgcaagg tttccggata caccctcact 120
 gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt 180
 ttgatcctg aagatgggtg aacaatctac gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg 240
 accgaggaca catctacaga cacagcctac atggagctga gcagcctgag atctgaggac 300
 acggccgtgt attactgtgc aactgggtgg aactacgtct ttgactactg gggccagga 360
 accctggtea ccgtctcctc agcctccacc aagggecc 398
 <210> 202
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct
 <400> 202
 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu 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 Thr Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210

> 203

<211> 388

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 203

ggatccagtg gggatattgt gatgactcag tctccactct ccctgcccg t caccctgga	60
gagccggcct ccattcctc gaggcagg cagagctcc tgcatagtaa tggatacaac	120
tatttggatt ggiacctgca gaagccaggg cagtctccac agctcctgat ctatttggat	180
tctcatcggg cctccgggt ccctgacagg ttcagtggca gtggatcagg cacagat	240
taactgaaaa tcagcagagt ggaggctgag gatgttgggg tttattactg catgcaagct	300
ctacaaactc cgctcacttt cggcggagg accaaggagg agatcaaagc aactgtgct	360
gcaccatctg tttctacttt cccgccat	388

<210> 204

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 204

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

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

85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 205

<211> 446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 205

tggttcttcc tctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctcct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tctgtgcga gagccgatta cgatttttg 360

agtggttatt ttgactactg gggccagga acctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cgagtcttcc ccctgg 446

<210> 206

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 206

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

<210> 207

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 207

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtg 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacaaaa ttactctca ctatcagcag cctgcagcct 300

 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcag acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc 519

<210> 208

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide construct

<400> 208

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

 20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

 35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg

 100 105

<210> 209

<211> 564

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide construct

<400> 209

accatgaaac atctgtggtt cttcctcctg ctggtgcag ctccagatg ggtcctgtcc 60

caggtgcagc tgcaggatc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 120

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 180

cagcaccag ggaaggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 240
 tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 300
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 360
 gattacgatt ttiggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaatcct ggtcacctgc 420
 tcctcagcct ccaccaaggc cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagaacacc 480

tctggggca cagcggcct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
 gtgtcctgga actcagcgc cctg 564

<210> 210

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 211

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 211

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtg 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctggtgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 212

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 213
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct
 <400> 213
 tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180
 ggcttggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa ttcgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctcct gaagctgagc 300

 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagcggatta cgatttttgg 360
 agtgggtatt ttgactactg gggccaggga accctgtca ccgtctctc agcctccacc 420
 aagggcccat cg 432

<210> 214
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct
 <400> 214
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 215
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct
 <400> 215

ggtgccaggt gtgacatcca gatgacccag tctccatcct cctgtctgc atctgtagga 60
 gacagagtca ccatcacttg cgggcaagt cagggcatta gaaatgattt aggctggtat 120
 cagcagaaac ctgggaaagc ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt 180
 ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct cacaatcagc 240
 agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcacaatag ttaccctggg 300
 acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 360
 atcttcccgc ca 372

<210> 216
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct
 <400> 216

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 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 217

<211> 548

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 217

aggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag 180
 ggccctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctcct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccaggga acctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggcccat cggctttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
 gcctgggct gcctggtaaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgic gtggaactca 540
 ggccgcct 548

<210> 218

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide construct

<400> 218

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 219

<211> 517

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide construct

<400> 219

atgagggtcc ccgtcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
ataccttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
 gaagatTTTg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg getgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataaacg 517

<210> 220

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 220

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	Gln	Gly
Ile	Arg	Asn	Asp
20	25	30	
Leu	Gly	Trp	Tyr
Gln	Gln	Lys	Pro
Gly	Lys	Ala	Pro
Lys	Arg	Leu	Ile
35	40	45	
Tyr	Ala	Ala	Ser
Ser	Ser	Leu	Gln
Ser	Gly	Val	Pro
Ser	Arg	Phe	Ser
Gly	50	55	60
Ser	Gly	Ser	Gly
Thr	Glu	Phe	Thr
Leu	Thr	Ile	Ser
Ser	Ser	Leu	Gln
Pro			

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

<210> 221

<211> 446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 221

```

ctgtggttct tccttctgct ggtggcagct ccagatggg tcctgtcca ggtgcagctg      60

caggagtgg gccaggact ggtgaagcct tcacagacce tgtccctcac ctgcaactgtc      120
tctggtggct ccatcagcag tggtgattac tactggagct ggatccgcca gcaccaggg      180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgctcc      240
ctcaagagtc gaggtagcat gtcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagctg      300
agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt      360
tggagtggtc actttgactg ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcttcc      420
accaagggcc ccatccgtct tcccccc                                         446
    
```

<210> 222

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 222

```

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
           20           25           30
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
           35           40           45

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    
```

115 120

<210> 223

<211> 419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct

<400> 223

atgaggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gaatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag catcatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 419

<210> 224

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 224

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 Gln Gly Ile Arg Asp Asp
 20 25 30

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

Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 225

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 225

tggtgagct gggttttcct cgttgctctt ttaagaggtg tccagtgtca ggtgcagctg 60

gtggagtctg ggggagcgt ggtccagcct gggaggtccc tgagactctc ctgtgcagcg 120

tctggattca cttcaatag ctatgacatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg 180

ctggagtggg tggcagttat atggtatgat ggaagtaata aatactatgc agactccgtg 240

aagggccgat tcaccatctc tagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 300

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagaccgctt gtgtactaat 360

ggtgtatgct atgaagacta cggtatggac gtctggggcc aaggaccac ggtcacgctc 420

tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc tccccctgg cgcctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgcctt gggc 504

<210> 226

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 226

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

 <210> 227
 <211> 504
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide construct
 <400> 227
 atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggctctcagg tgccagatgt 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 180

 gggaaagccc ctaaggtcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 240
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tatgatactc tcccgtcac tttcggcgga 360
 gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtttcat ctcccgcca 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtgg 504

 <210> 228
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 228

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 229

<211> 472

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 229

ggactgtgca agaacatgaa acacctgtgg ttcttctctcc tgctggtggc agctcccaga 60

tgggtcctgt cccaggtgca gctgcaggag tcgggccccag gactggtgaa gcctttacag 120

acctgtccc tcacctgcac tgtctctggt ggctccatca gcagtggatga ttactactgg 180

agctggatcc gccagcacc agggaagggc ctggagtgga ttgggtacat ctattacagt 240

gggaccacct actacaacc gtcctcaag agtcgagtta ccatatcagt agacagtct 300

aagaaccagt tcgccctgaa gctgaactct gtgactgccg cggacacggc cgtgtattac 360

tgtgcgagag ccgattacga tttttggagt ggttatatttg actactgggg ccaggaacc 420

ctggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccatccg tcttcccct gg 472

<210> 230

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide construct

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 231

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide construct

<400> 231

atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgetct ggttcccagg tgccagggtg 60

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaggta gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctcagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctetca caatctccag cetgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc ttccaatcgg g 531

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide construct

<400> 232

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 Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 233

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 233

cgggatccat gtcttagcct aggggc

26

<210> 234

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 234

gctctagatt aatgatgatg atgatgatgt tgcctaaa

39

<210> 235

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 235

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1

5

10

<210> 236

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 236

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1

5

10

<210> 237

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 237

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 238

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 238

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met Tyr

1 5 10

<210> 239

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 239

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 240

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 240

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Asp Met His

1 5 10

<210> 241
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 241
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 242
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 242
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5 10

<210> 243
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide
 <400> 243
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 244
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<400> 244

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 245

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 245

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly

1 5 10

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 246

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 247

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 247

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 248

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 248

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn
1 5 10

<210> 249

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 249

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 250

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 251

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 251

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 252

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 252
 Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn
 1 5 10
 <210> 253
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 253
 Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 254
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 254
 Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
 1 5 10
 <210> 255
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 255

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 256

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 257

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 257

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 258

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 258

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 259

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 259

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

1 5 10 15

<210> 260

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 260

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 261

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 261

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 262

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 262

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 263

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 263

Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 264

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 265

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 265

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 266

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 266

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 267

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 267

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 268

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 268

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 269

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 269

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 270

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 270

Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 271

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 271

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

1 5 10 15

<210> 272

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 272

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 273

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 273

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

1 5 10 15

Gly

<210> 274

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 274

Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 275

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 275

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 276

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 276

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

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 277

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 277

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

1 5 10 15

<210> 278

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400>

> 278

Trp Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Asn Cys Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 279

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 279

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 280

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 280

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

1 5 10 15

Gly

<210> 281

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 281

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 282

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 282

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 283

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 283

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 284

Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 285

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 286

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 286

Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr

1 5

<210> 287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 287

Glu Asp Asp Gly Met Asp Val

1 5

<210> 288

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 288

Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 289

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 289

Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 290

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 290

Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 291

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 291

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 292

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 292

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 293

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 293

Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 294

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 294

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 295

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 295

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

1 5 10

<210> 296

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 296

Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 297

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 297

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 298

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 298

Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 299

Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 300

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 300

Gly Gln Trp Leu Asp Val

1 5

<210> 301

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 301

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 302

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

1 5 10 15

<210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 303

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 304

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 304

Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 305

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 305

Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 306

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 306

Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 307

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 307

Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 308

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 308

Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 309

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 309

Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 310

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 310

Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 311

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 311

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 312

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 312

Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 313

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 313

Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 314

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 314

Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 315

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 315

Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 316

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 316

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210

> 317

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 317

Gln Met Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 318

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 318

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 319

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 319

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 320

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 320

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 321

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 321

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 322

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 322

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 323

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 323

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

1 5 10

<210> 324

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 324

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 325

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 325

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 326

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 326

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 327

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 327

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 328

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 329

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 329

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 330

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 330

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 331

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 331

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 332

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 332

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 333

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 333

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His

1 5 10

<210> 334

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 334

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 335

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 335

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu His

1 5 10

<210> 336

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 336

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400

> 337

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 338

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 339

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 340

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 340

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 341

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 341

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 342

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 342

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 343

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400>

> 343

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 344

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 344

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 345

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 345

Leu Asp Ser His Arg Ala Ser

1 5

<210> 346

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 346

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 347

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 347

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 348

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 348

Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 349

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser

1 5

<210> 350

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 350

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn

1 5

<210

> 351

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 351

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 352

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 352

Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 353

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 353

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser

1 5

<210> 354

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 354

Leu Gly Phe His Arg Ala Ser

1 5
<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 355
Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5
<210
> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 356
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5
<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 357
Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr

1 5
<210> 358
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 358

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser

1 5

<210> 359

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 359

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly

1 5

<210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 360

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 361

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 362

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 362

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 363

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 363

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 364

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 364

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 365

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 365

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 366

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 366

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 367

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 367

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 368

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 368

Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 369

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 369

Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 370

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 370

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 371

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 371

Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 372

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 372

Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys Ser

1 5

<210> 373

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 373

Met Gln Gly Ala His Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 374

Arg Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 375

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 375

Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 376

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 376

Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 377

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 377

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 378

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 378

Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 379

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 380

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 380

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1 5
<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 381
Met Gln Ser Met Gln Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 382
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 382
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 383
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 383
Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 384
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 384

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 385

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 385

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 386

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 387

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 387

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 388

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Ser

1 5

<210> 389

<211> 5511

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (194)..(4219)

<400> 389

acacacacac accctcccc tgccatccct ccccggaactc eggetccggc tccgattgca 60

atttgaacc tccgctgccg tcgccgcagc agccaccaat tcgccagcgg ttcaggtggc 120

tcttgctcg atgtcctagc ctaggggcc cgggcccga cttggctggg ctcccttcac 180

cctctgcgga gtc atg agg gcg aac gac gct ctg cag gtg ctg ggc ttg 229

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

1 5 10

ctt ttc agc ctg gcc cgg ggc tcc gag gtg ggc aac tct cag gca gtg 277

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

15 20 25

tgt cct ggg act ctg aat ggc ctg agt gtg acc ggc gat gct gag aac 325

Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn

30 35 40

caa tac cag aca ctg tac aag ctc tac gag agg tgt gag gtg gtg atg 373

Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met

45 50 55 60

ggg aac ctt gag att gtg ctc acg gga cac aat gcc gac ctc tcc ttc 421

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

65 70 75

ctg cag tgg att cga gaa gtg aca ggc tat gtc ctc gtg gcc atg aat 469

Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn

80 85 90

gaa ttc tet act cta cca ttg ccc aac ctc cgc gtg gtg cga ggg acc 517

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

95 100 105

cag gtc tac gat ggg aag ttt gcc atc ttc gtc atg ttg aac tat aac 565

Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn

110 115 120

acc aac tcc agc cac gct ctg cgc cag ctc cgc ttg act cag ctc acc 613

Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr

125 130 135 140

gag att ctg tca ggg ggt gtt tat att gag aag aac gat aag ctt tgt 661

Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys

145 150 155

cac atg gac aca att gac tgg agg gac atc gtg agg gac cga gat gct 709

His Met Asp Thr Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala

160 165 170

gag ata gtg gtg aag gac aat ggc aga agc tgt ccc ccc tgt cat gag 757

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

175 180 185

gtt tgc aag ggg cga tgc tgg ggt cct gga tca gaa gac tgc cag aca 805

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

190 195 200

ttg acc aag acc atc tgt gct cct cag tgt aat ggt cac tgc ttt ggg 853

Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly

205 210 215 220

ccc aac ccc aac cag tgc tgc cat gat gag tgt gcc ggg ggc tgc tca 901

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

225 230 235

ggc cct cag gac aca gac tgc ttt gcc tgc cgg cac ttc aat gac agt 949
 Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser
 240 245 250
 gga gcc tgt gta cct cgc tgt cca cag cct ctt gtc tac aac aag cta 997
 Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu
 255 260 265
 act ttc cag ctg gaa ccc aat ccc cac acc aag tat cag tat gga gga 1045

 Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly
 270 275 280
 gtt tgt gta gcc agc tgt ccc cat aac ttt gtg gtg gat caa aca tcc 1093
 Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser
 285 290 295 300
 tgt gtc agg gcc tgt cct cct gac aag atg gaa gta gat aaa aat ggg 1141
 Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly
 305 310 315
 ctc aag atg tgt gag cct tgt ggg gga cta tgt ccc aaa gcc tgt gag 1189
 Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu
 320 325 330
 gga aca ggc tct ggg agc cgc ttc cag act gtg gac tcg agc aac att 1237
 Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile
 335 340 345

 gat gga ttt gtg aac tgc acc aag atc ctg ggc aac ctg gac ttt ctg 1285
 Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu
 350 355 360
 atc acc ggc ctc aat gga gac ccc tgg cac aag atc cct gcc ctg gac 1333
 Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp
 365 370 375 380
 cca gag aag ctc aat gtc ttc cgg aca gta cgg gag atc aca ggt tac 1381

 Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr
 385 390 395
 ctg aac atc cag tcc tgg ccg ccc cac atg cac aac ttc agt gtt ttt 1429

Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe
 400 405 410
 tcc aat ttg aca acc att gga ggc aga agc ctc tac aac cgg ggc ttc 1477
 Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe
 415 420 425
 tca ttg ttg atc atg aag aac ttg aat gtc aca tct ctg ggc ttc cga 1525
 Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg
 430 435 440
 tcc ctg aag gaa att agt gct ggg cgt atc tat ata agt gcc aat agg 1573
 Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg
 445 450 455 460
 cag ctc tgc tac cac cac tct ttg aac tgg acc aag gtg ctt cgg ggg 1621
 Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly
 465 470 475
 cct acg gaa gag cga cta gac atc aag cat aat cgg ccg cgc aga gac 1669
 Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp
 480 485 490
 tgc gtg gca gag ggc aaa gtg tgt gac cca ctg tgc tcc tct ggg gga 1717
 Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly
 495 500 505
 tgc tgg ggc cca ggc cct ggt cag tgc ttg tcc tgt cga aat tat agc 1765
 Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser
 510 515 520
 cga gga ggt gtc tgt gtg acc cac tgc aac ttt ctg aat ggg gag cct 1813
 Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro
 525 530 535 540
 cga gaa ttt gcc cat gag gcc gaa tgc ttc tcc tgc cac ccg gaa tgc 1861
 Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys
 545 550 555
 caa ccc atg gag ggc act gcc aca tgc aat ggc tgc ggc tct gat act 1909
 Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr

560	565	570	
tgt gct caa tgt gcc cat ttt cga gat ggg ccc cac tgt gtg agc agc			1957
Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser			
575	580	585	
tgc ccc cat gga gtc cta ggt gcc aag ggc cca atc tac aag tac cca			2005
Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro			
590	595	600	
gat gtt cag aat gaa tgt cgg ccc tgc cat gag aac tgc acc cag ggg			2053
Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly			
605	610	615	620
tgt aaa gga cca gag ctt caa gac tgt tta gga caa aca ctg gtg ctg			2101
Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu			
625	630	635	
atc ggc aaa acc cat ctg aca atg gct ttg aca gtg ata gca gga ttg			2149
Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu			
640	645	650	
gta gtg att ttc atg atg ctg ggc ggc act ttt ctc tac tgg cgt ggg			2197
Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly			
655	660	665	
cgc cgg att cag aat aaa agg gct atg agg cga tac ttg gaa cgg ggt			2245
Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly			
670	675	680	
gag agc ata gag cct ctg gac ccc agt gag aag gct aac aaa gtc ttg			2293
Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu			
685	690	695	700
gcc aga atc ttc aaa gag aca gag cta agg aag ctt aaa gtg ctt ggc			2341
Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly			
705	710	715	
tcg ggt gtc ttt gga act gtg cac aaa gga gtg tgg atc cct gag ggt			2389

Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly
 720 725 730
 gaa tca atc aag att cca gtc tgc att aaa gtc att gag gac aag agt 2437
 Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser
 735 740 745
 gga cgg cag agt ttt caa gct gtg aca gat cat atg ctg gcc att ggc 2485
 Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly
 750 755 760
 agc ctg gac cat gcc cac att gta agg ctg ctg gga cta tgc cca ggg 2533
 Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly
 765 770 775 780
 tca tct ctg cag ctt gtc act caa tat ttg cct ctg ggt tct ctg ctg 2581
 Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu
 785 790 795
 gat cat gtg aga caa cac cgg ggg gca ctg ggg cca cag ctg ctg ctc 2629
 Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu
 800 805 810
 aac tgg gga gta caa att gcc aag gga atg tac tac ctt gag gaa cat 2677
 Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His
 815 820 825
 ggt atg gtg cat aga aac ctg gct gcc cga aac gtg cta ctc aag tca 2725
 Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser
 830 835 840
 ccc agt cag gtt cag gtg gca gat ttt ggt gtg gct gac ctg ctg cct 2773
 Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro
 845 850 855 860
 cct gat gat aag cag ctg cta tac agt gag gcc aag act cca att aag 2821
 Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys
 865 870 875
 tgg atg gcc ctt gag agt atc cac ttt ggg aaa tac aca cac cag agt 2869
 Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser

880	885	890	
gat gtc tgg agc tat ggt gtg aca gtt tgg gag ttg atg acc ttc ggg			2917
Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly			
895	900	905	
gca gag ccc tat gca ggg cta cga ttg gct gaa gta cca gac ctg cta			2965
Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu			
910	915	920	
gag aag ggg gag cgg ttg gca cag ccc cag atc tgc aca att gat gtc			3013
Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val			
925	930	935	940
tac atg gtg atg gtc aag tgt tgg atg att gat gag aac att cgc cca			3061
Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro			
945	950	955	
acc ttt aaa gaa cta gcc aat gag ttc acc agg atg gcc cga gac cca			3109
Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro			
960	965	970	
cca cgg tat ctg gtc ata aag aga gag agt ggg cct gga ata gcc cct			3157
Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro			
975	980	985	
ggg cca gag ccc cat ggt ctg aca aac aag aag cta gag gaa gta gag			3205
Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu			
990	995	1000	
ctg gag cca gaa cta gac cta gac cta gac ttg gaa gca gag gag			3250
Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu			
1005	1010	1015	
gac aac ctg gca acc acc aca ctg ggc tcc gcc ctc agc cta cca			3295
Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro			
1020	1025	1030	
gtt gga aca ctt aat cgg cca cgt ggg agc cag agc ctt tta agt			3340
Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser			
1035	1040	1045	

cca tca tct gga tac atg ccc atg aac cag ggt aat ctt ggg gag 3385

Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu
 1050 1055 1060

tct tgc cag gag tct gca gtt tct ggg agc agt gaa cgg tgc ccc 3430
 Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro
 1065 1070 1075

cgt cca gtc tct cta cac cca atg cca cgg gga tgc ctg gca tca 3475
 Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser

1080 1085 1090

gag tca tca gag ggg cat gta aca ggc tct gag gct gag ctc cag 3520
 Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln
 1095 1100 1105

gag aaa gtg tca atg tgt agg agc cgg agc agg agc cgg agc cca 3565
 Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro
 1110 1115 1120

cgg cca cgc gga gat agc gcc tac cat tcc cag cgc cac agt ctg 3610
 Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu
 1125 1130 1135

ctg act cct gtt acc cca ctc tcc cca ccc ggg tta gag gaa gag 3655
 Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu
 1140 1145 1150

gat gtc aac ggt tat gtc atg cca gat aca cac ctc aaa ggt act 3700

Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr
 1155 1160 1165

ccc tcc tcc cgg gaa ggc acc ctt tct tca gtg ggt ctc agt tct 3745
 Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser
 1170 1175 1180

gtc ctg ggt act gaa gaa gaa gat gaa gat gag gag tat gaa tac 3790
 Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr

1185	1190	1195	
atg aac cgg agg aga agg cac agt cca cct cat ccc cct agg cca			3835
Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro			
1200	1205	1210	
agt tcc ctt gag gag ctg ggt tat gag tac atg gat gtg ggg tca			3880
Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser			
1215	1220	1225	
gac ctc agt gcc tct ctg ggc agc aca cag agt tgc cca ctc cac			3925
Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His			
1230	1235	1240	
cct gta ccc atc atg ccc act gca ggc aca act cca gat gaa gac			3970
Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp			
1245	1250	1255	
tat gaa tat atg aat cgg caa cga gat gga ggt ggt cct ggg ggt			4015
Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly			
1260	1265	1270	
gat tat gca gcc atg ggg gcc tgc cca gca tct gag caa ggg tat			4060
Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr			
1275	1280	1285	
gaa gag atg aga gct ttt cag ggg cct gga cat cag gcc ccc cat			4105
Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His			
1290	1295	1300	
gtc cat tat gcc cgc cta aaa act cta cgt agc tta gag gct aca			4150
Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr			
1305	1310	1315	
gac tct gcc ttt gat aac cct gat tac tgg cat agc agg ctt ttc			4195
Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe			
1320	1325	1330	
ccc aag gct aat gcc cag aga acg taactcctgc tcctgtggc			4239
Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr			
1335	1340		

actcagggag catttaatgg cagctagtgc ctttagaggg taccgtcttc tcctattcc 4299
 ctctctctcc caggtcccag ccccttttcc ccagtcccag acaattccat tcaatctttg 4359
 gaggccttta aacattttga cacaaaattc ttatggtatg tagccagctg tgcactttct 4419
 tctctttccc aaccccagga aaggttttcc ttattttgtg tgctttccca gtcccattcc 4479

tcagcttctt cacaggcact cctggagata tgaaggatta ctctccatat cccttctctt 4539
 caggctcttg actacttga actaggctct tatgtgtgcc tttgtttccc atcagactgt 4599
 caagaagagg aaagggagga aacctagcag aggaaagtgt aattttggtt tatgactctt 4659
 aacccctag aaagacagaa gcttaaaatc tgtgaagaaa gaggttagga gtagatattg 4719
 attactatca taattcagca cttaactatg agccaggcat cataactaac ttcacctaca 4779
 ttatctcact tagtcttta tcatccttaa acaattctg tgacatacat attatctcat 4839
 tttacacaaa gggaagtccg gcatggtggc tcatgcctgt aatctcagca ctttgggagg 4899

ctgaggcaga aggattacct gaggcaagga gtttgagacc agcttagcca acatagtaag 4959
 acccccatct ctttaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aactttagaa ctgggtgcag 5019
 tggctcatgc ctgtaatccc agccagcact ttgggaggct gagatgggaa gatcacttga 5079
 gccagaatt agagataagc ctatggaaac atagcaagac actgtctcta caggggaaaa 5139
 aaaaaaaga aactgagcct taaagagatg aaataaatta agcagtagat ccaggatgca 5199
 aaatctctcc aattctcttg catgtctctt tattgtaagg tgccaagaaa aactgattta 5259
 agttacagcc ctgttttaag gggcactgtt tcttgttttt gcactgaatc aagtctaacc 5319

ccaacagcea catcctccta tacctagaca tetcatctca ggaagtgggtg gtgggggtag 5379
 tcagaaggaa aaataactgg acatctttgt gtaaacata atccacatgt gccgtaaatg 5439
 atcttcactc ctatccgag ggcaaatca caaggatccc caagatccac ttttagaagc 5499
 cattctcate ca 5511

<210> 390

<211> 1342

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780
 Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg

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

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

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

 980 985 990
 His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu
 995 1000 1005
 Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala
 1010 1015 1020

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

1250 1255 1260
 Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala
 1265 1270 1275
 Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg

 1280 1285 1290
 Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala
 1295 1300 1305
 Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe
 1310 1315 1320
 Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn
 1325 1330 1335
 Ala Gln Arg Thr
 1340