



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0005016
(43) 공개일자 2017년01월11일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7032261</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년05월22일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년11월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/032294</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/179835
국제공개일자 2015년11월26일</p> <p>(30) 우선권주장
62/002,612 2014년05월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(72) 발명자
모드루산, 조라
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
세샤기리, 소마세카르
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이귀동</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 112 항

(54) 발명의 명칭 **MiT 바이오마커 및 그의 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 병리학적 상태, 예컨대 암의 치료와 관련된 요법을 제공한다.

(72) 발명자

자이스왈, 비제이

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

장, 나

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

두링크, 스테펜

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

스타위스키, 에릭

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(30) 우선권주장

62/059,362 2014년10월03일 미국(US)

62/109,775 2015년01월30일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

개체로부터의 샘플이 MiT 바이오마커를 발현하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 바이오마커 발현을 결정하는 (MiT 바이오마커의 존재를 결정하는) 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, MiT가 MITF인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, MiT가 TFEB인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, MiT가 TFEC인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, MiT가 TFE3인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, MiT가 SBNO2인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커의 존재가 (예를 들어, 참조 발현 수준과 비교하여) 상승된 바이오마커 발현 수준의 존재에 의해 나타내어지는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 바이오마커가 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 또는 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 전위가 MITF 전위인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 및 MITF를 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, MITF 전위가 서열식별번호: 13 및/또는 30을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, MITF 전위가 서열식별번호: 30을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, MITF 전위가 서열식별번호: 11 및/또는 12로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능한 것인 방법.

청구항 16

제10항에 있어서, MITF 전위가 서열식별번호: 9, 10, 11 및/또는 12로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능한 것인 방법.

청구항 17

제8항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, MITF 전위가 AP3S1 및 MITF를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, MITF 전위가 AP3S1 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, MITF 전위가 AP3S1 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 22

제8항에 있어서, 전위가 TFEB 전위인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 및 TFEB를 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 엑손 17을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, TFEB 전위가 서열식별번호: 19를 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, TFEB 전위가 서열식별번호: 17 및/또는 18로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능한 것인 방법.

청구항 28

제23항에 있어서, TFEB 전위가 서열식별번호: 15, 16, 17 및/또는 18로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능한 것인 방법.

청구항 29

제23항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 30

제8항에 있어서, 전위가 SBN02 역위인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, SBN02 전위 역위가 MIDN 및 SBN02를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, SBN02 역위가 MIDN 프로모터를 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, SBN02 역위가 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제30항에 있어서, SBN02 역위가 서열식별번호: 25를 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제30항에 있어서, SBN02 역위가 서열식별번호: 23 및/또는 24로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능한 것인 방법.

청구항 36

제30항에 있어서, SBN02 역위가 서열식별번호: 21, 22, 23 및/또는 25로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능한 것인 방법.

청구항 37

제30항에 있어서, SBN02 역위가 CLTC 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 전위가 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 발현 수준을 발생시키는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)가 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시키는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)가 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 발현 수준을 발생시키는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)가 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시키는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 전위가 체세포 전위인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 전위가 염색체내 전위인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 전위가 염색체간 전위인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 전위가 역위인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 전위가 결실인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 전위가 전위 융합 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리뉴클레오티드) 및/또는 기능적 전위 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리펩티드) 인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 샘플이 암 샘플인 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 암이 편평 세포암 (예를 들어, 상피 편평 세포암), 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종 및 폐의 편평세포 암종을 포함한 폐암, 복막암, 간세포성암, 위장암을 포함한 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암 (전이성 유방암 포함), 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 고환암, 식도암, 담도의 종양, 뿐만 아니라 두경부암인 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 암이 신세포 암종 (RCC)인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, RCC가 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC) 또는 전위 RCC (tRCC)인 방법.

청구항 52

제5항에 있어서, RCC가 nccRCC인 방법.

청구항 53

개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 MiT 과다발현을 포함하는 암을 갖는 개체에 기초한 것인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 암이 MiT 전위를 포함하고, 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 55

개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 단 개체는 MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법.

청구항 56

개체로부터 수득된 샘플이 MiT 전위를 포함하는지를 결정하는 단계, 및 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법의 유효량을 개체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 57

(a) MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 개체를 선택하는 단계; 및 (b) 이에 따라 선택된 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 58

개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 전위의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높은 또는 낮은 암을 갖는 개체를 확인하는 방법이며, 여기서 샘플에서 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높다는 것을 나타내거나, 또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법.

청구항 59

MiT 전위를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높은지 또는 낮은지를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높다는 것을 나타내고, MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법.

청구항 60

암을 갖는 개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 전위의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 상기 개체의 반응 또는 반응의 결여를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 전위의 존재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응을 예측하게 하고, MiT 전위의 부재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응의 결여를 예측하게 하는 것인 방법.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 62

nccRCC 암 세포를 유효량의 MiT-전위 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 암 세포의 증식을 억제하는 방법.

청구항 63

개체에게 유효량의 MiT-전위 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 암 또는 암 세포가 MiT 전위를 포함하는 것인 방법.

청구항 65

제62항 또는 제63항에 있어서, 암 또는 암 세포가 MiT 과다발현을 포함하는 것인 방법.

청구항 66

제62항 또는 제63항에 있어서, 암 또는 암 세포가 BIRC7 과다발현을 포함하는 것인 방법.

청구항 67

제53항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, MiT가 MITF인 방법.

청구항 68

제53항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, MiT가 TFEB인 방법.

청구항 69

제53항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, MiT가 TFEC인 방법.

청구항 70

제53항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, MiT가 TFE3인 방법.

청구항 71

제53항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, MiT가 SBNO2인 방법.

청구항 72

제53항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 전위가 MITF 전위인 방법.

청구항 73

제53항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 전위가 TFEB 전위인 방법.

청구항 74

제53항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 전위가 TFEC 전위인 방법.

청구항 75

제53항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 전위가 TFE3 전위인 방법.

청구항 76

제72항 또는 제73항에 있어서, 전위가 제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 방법을 사용하여 검출되는 것인 방법.

청구항 77

제53항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 편평 세포암 (예를 들어, 상피 편평 세포암), 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종 및 폐의 편평세포 암종을 포함한 폐암, 복막암, 간세포성암, 위장 암을 포함한 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암 (전이성 유방암 포함), 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외 음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 고환암, 식도암, 담도의 종양, 뿐만 아니라 두경부암인 방법.

청구항 78

제53항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신세포 암종 (RCC)인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, RCC가 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC) 또는 전위 RCC (tRCC)인 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, RCC가 nccRCC인 방법.

청구항 81

제53항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, MiT 길항제가 항체, 결합 폴리펩티드, 소분자 또는 폴리뉴클레오티드인 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, MiT 길항제가 MET 길항제인 방법.

청구항 83

제81항에 있어서, MiT 길항제가 BIRC7 길항제인 방법.

청구항 84

제81항에 있어서, MiT 길항제가 MITF 길항제인 방법.

청구항 85

제81항에 있어서, MiT 길항제가 TFEB 길항제인 방법.

청구항 86

제81항에 있어서, MiT 길항제가 TFEC 길항제인 방법.

청구항 87

제81항에 있어서, MiT 길항제가 TFE3 길항제인 방법.

청구항 88

제81항에 있어서, MiT 길항제가 MITF 전위에 결합하는 것인 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 및 MITF를 포함하는 것인 방법.

청구항 90

제88항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 91

제88항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제88항에 있어서, MITF 전위가 서열식별번호: 13 및/또는 30을 포함하는 것인 방법.

청구항 93

제88항에 있어서, MITF 전위가 서열식별번호: 30을 포함하는 것인 방법.

청구항 94

제88항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 95

제88항에 있어서, MITF 전위가 AP3S1 및 MITF를 포함하는 것인 방법.

청구항 96

제88항에 있어서, MITF 전위가 AP3S1 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 97

제88항에 있어서, MITF 전위가 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 98

제88항에 있어서, MITF 전위가 AP3S1 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 99

제81항에 있어서, MiT 길항제가 TFEB 전위에 결합하는 것인 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 및 TFEB를 포함하는 것인 방법.

청구항 101

제99항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 엑손 17을 포함하는 것인 방법.

청구항 102

제99항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함하는 것인 방법.

청구항 103

제99항에 있어서, TFEB 전위가 서열식별번호: 19를 포함하는 것인 방법.

청구항 104

제99항에 있어서, TFEB 전위가 CLTC 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 105

제81항에 있어서, MiT 길항제가 SBN02 전위에 결합하는 것인 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, SBN02 전위가 역위인 방법.

청구항 107

제105항에 있어서, SBN02 역위가 MIDN 및 SBN02를 포함하는 것인 방법.

청구항 108

제105항에 있어서, SBN02 역위가 MIDN 프로모터를 포함하는 것인 방법.

청구항 109

제105항에 있어서, SBN02 역위가 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함하는 것인 방법.

청구항 110

제105항에 있어서, SBN02 역위가 서열식별번호: 25를 포함하는 것인 방법.

청구항 111

제105항에 있어서, SBN02 역위가 CLTC 프로모터에 의해 구동되는 것인 방법.

청구항 112

제53항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2014년 5월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 62/002,612; 2014년 10월 3일에 출원된 미국 출원 번호 62/059,362; 2015년 1월 30일에 출원된 미국 출원 번호 62/109,775의 우선권의 이익을 청구하고, 이들은 그 전

문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 EFS-웹을 통해 제출되고 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2015년 5월 21일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 P05829-WO_SL.txt이고, 크기는 85,027 바이트이다.

[0005] 기술분야

[0006] 병리학적 상태, 예컨대 암의 치료와 관련된 요법이 제공된다.

배경 기술

[0007] 신장암은 미국에서 매년 ~60,000건의 새로운 사례 및 ~13,000건의 사망을 차지한다 (Siegel et al., 2013). 신장암의 약 85%는 신장 상피에서 발생하는 신세포 암종 (RCC)이다. RCC의 75%에 해당하는 투명 세포 RCC (ccRCC)는 가장 특징화된 신장암 하위유형이다 (Pena-Llopis et al., 2012; Sato et al., 2013; TCGA, 2013). 비-투명 세포 RCC (nccRCC)로서 넓게 분류되는 RCC의 나머지 25%는 구분되는 종양 하위유형을 나타내고, 유두상 (pRCC; 10-15%) 및 헴색소성 (chRCC; 4-5%)을 포함한다 (Osunkoya, 2010; Picken, 2010; Young, 2010; Yusenko, 2010a, b). 이들 코어 생검에서, chRCC는 종종 ~5%의 발생률을 갖는 양성 신장 상피 종양인 신장 종양세포종 (RO)과 구별하기 어렵다 (Osunkoya, 2010; Picken, 2010; Young, 2010; Yusenko, 2010a, b). 그의 진단은 도전과제로 남아있고, RO 및 chRCC 둘 다의 특색을 보이는 혼합 종양의 존재에 의해 복잡해진다 (Osunkoya, 2010; Picken, 2010; Young, 2010; Yusenko, 2010a, b). 다른 nccRCC 유형은 집합관 (<1%), 전위 (trRCC; 희귀) 및 수질성 (희귀)을 포함한다. 종양의 약 4-5%는 미분류로 남아있다 (Bellmunt and Dutcher, 2013). 드물지만, trRCC는 청소년 및 청년에게 영향을 미치는 경향이 있고, 특히 파괴적이다. nccRCC가 전이되면, 질환은 일반적으로 불치병으로 남는다. 최근 여러 약물이 전이성 RCC에 대해 승인되었지만, 등록 시험은 거의 독점적으로 ccRCC 환자만 참여하였고, nccRCC 하위유형에서 증명된 효능을 갖는 어떠한 치료도 존재하지 않는다 (Bellmunt and Dutcher, 2013).

[0008] 암, 특히 인간 신세포 암종의 발병기전을 보다 잘 이해하고, 또한 새로운 치료 표적을 확인하는 것에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0009] 개체로부터의 샘플이 MiT 바이오마커를 발현하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 바이오마커 발현을 결정하는 (MiT 바이오마커의 존재를 결정하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT는 MITF이다. 일부 실시양태에서, MiT는 TFEB이다. 일부 실시양태에서, MiT는 TFEC이다. 일부 실시양태에서, MiT는 TFE3이다. 일부 실시양태에서, MiT는 SBN02이다.

[0010] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 바이오마커의 존재는 (예를 들어, 참조 발현 수준과 비교하여) 상승된 바이오마커 발현 수준의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 또는 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 전위는 MITF 전위이다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 서열식별번호(SEQ ID NO):13 및/또는 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 서열식별번호: 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 서열식별번호: 11 및/또는 12로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 서열식별번호: 9, 10, 11 및/또는 12로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, 전위는 TFEB 전위이다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 서열식별번호: 19를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 서열식별번호: 17 및/또는 18로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 서열식별번호: 15, 16, 17 및/또는 18로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 프로모터

에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, 전위는 SBN02 역위이다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 역위는 MIDN 및 SBN02를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 MIDN 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 서열식별번호: 25를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 서열식별번호: 23 및/또는 24로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 서열식별번호: 21, 22, 23 및/또는 25로 이루어지거나 또는 이를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.

- [0011] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 전위는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 발현 수준을 발생시킨다.
- [0012] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0013] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 발현 수준을 발생시킨다.
- [0014] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0015] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위는 체세포 전위이다.
- [0016] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위는 염색체내 전위이다.
- [0017] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위는 염색체간 전위이다.
- [0018] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위는 역위이다.
- [0019] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위는 결실이다.
- [0020] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위는 전위 융합 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리뉴클레오티드) 및/또는 기능적 전위 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리펩티드)이다.
- [0021] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 샘플은 암 샘플이다.
- [0022] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포암 (예를 들어, 상피 편평 세포암), 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종 및 폐의 편평세포 암종을 포함한 폐암, 복막암, 간세포성암, 위장암을 포함한 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암 (전이성 유방암 포함), 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 고환암, 식도암, 담도의 종양, 뿐만 아니라 두경부암이다.
- [0023] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 암은 신세포 암종 (RCC)이다. 일부 실시양태에서, RCC는 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC) 또는 전위 RCC (tRCC)이다. 일부 실시양태에서, RCC는 nccRCC이다.
- [0024] 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 MiT 과다발현을 포함하는 암을 갖는 개체에 기초한 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 MiT 전위를 포함하고, 방법은 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함한다.
- [0025] 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 단 개체는 MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0026] 개체로부터 수득된 샘플이 MiT 전위를 포함하는지를 결정하는 단계, 및 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법의 유효량을 개체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0027] (a) MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 개체를 선택하는 단계; 및 (b) 이에 따라 선택된 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0028] 개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 전위의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높은 또는 낮은 암을 갖는 개체를 확인하는 방법이며, 여

기서 샘플에서 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높다는 것을 나타내거나, 또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.

- [0029] MiT 전위를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높은지 또는 낮은지를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높다는 것을 나타내고, MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0030] 암을 갖는 개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 전위의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 상기 개체의 반응 또는 반응의 결여를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 전위의 존재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응을 예측하게 하고, MiT 전위의 부재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응의 결여를 예측하게 하는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0031] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0032] nccRCC 암 세포를 유효량의 MiT-전위 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 암 세포의 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0033] 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다.
- [0034] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 암 또는 암 세포는 MiT 전위를 포함한다.
- [0035] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 암 또는 암 세포는 MiT 과다발현을 포함한다.
- [0036] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 암 또는 암 세포는 BIRC7 과다발현을 포함한다.
- [0037] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT는 MITF이다.
- [0038] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT는 TFEB이다.
- [0039] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT는 TFEC이다.
- [0040] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT는 TFE3이다.
- [0041] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT는 SBNO2이다.
- [0042] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 전위는 MITF 전위이다.
- [0043] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 전위는 TFEB 전위이다.
- [0044] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 전위는 TFEC 전위이다.
- [0045] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 전위는 TFE3 전위이다.
- [0046] 일부 실시양태에서, MiT 전위는 본원에 개시된 MiT 전위를 결정하는 (MiT 전위의 존재를 검출하는) 임의의 방법을 사용하여 검출된다.
- [0047] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포암 (예를 들어, 상피 편평 세포암), 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종 및 폐의 편평세포 암종을 포함한 폐암, 복막암, 간세포성암, 위장암을 포함한 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암 (전이성 유방암 포함), 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 고환암, 식도암, 담도의 종양, 뿐만 아니라 두경부암이다.
- [0048] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 암은 신세포 암종 (RCC)이다. 일부 실시양태에서, RCC는 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC) 또는 전위 RCC (trCC)이다. 일부 실시양태에서, RCC는 nccRCC이다.
- [0049] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 항체, 결합 폴리펩티드, 소분자 또는 폴리뉴클레오티드이다.
- [0050] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 길항제이다.

- [0051] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 길항제이다.
- [0052] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MITF 길항제이다.
- [0053] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 TFEB 길항제이다.
- [0054] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 TFEC 길항제이다.
- [0055] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 TFE3 길항제이다.
- [0056] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MITF 전위에 결합한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 서열식별번호: 13 및/또는 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 서열식별번호: 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 TFEB 전위에 결합한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 서열식별번호: 19를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 SBN02 전위에 결합한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위는 역위이다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 MIDN 및 SBN02를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 MIDN 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 서열식별번호: 25를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.
- [0057] 본 발명의 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0058] 도 1A, B, C, D. (A) 종양 세포에서의 TFEB 증폭, (B) 정상 세포에서의 TFE3, (C-D) 종양 세포에서의 TFE3 (C) 및 TFEB (D) 유전자 재배열을 보여주는 FISH (형광 계내 혼성화) 영상. 염색체 밴드 Xp11.2 내의 TFE3 유전자 또는 염색체 밴드 6p21 내의 TFEB 유전자의 5' 또는 3' 측에 혼성화되는 DNA 프로브 세트 (애절런트 테크놀로지스(Agilent Technologies), 캘리포니아주)를 사용하였다. 사용된 TFE3 프로브: TFE3 5' Xp11 표지 적색 및 TFE3 3' Xp11 표지 녹색. 사용된 TFEB 프로브: TFEB 5' 6p21.1 표지 적색 및 TFEB 3' 6p21.1 표지 녹색. 유전자의 무손상 카피는 적색 (R) 및 녹색 (G) 표지의 통합으로부터 황색 (Y) 신호를 생성하였다 (패널 B). 패널 C에서, TFE3 전위 (융합)와 일치되게, 본 발명자들은 남성 환자에서 분리된 적색 및 녹색 신호를 수반하는 패턴을 관찰하였다 (세포의 80% 초과에서 보임). 유사하게 패널 D에서, TFEB 전위와 일치되게, 본 발명자들은 명백하게 분리된 적색 및 녹색 신호를 수반하는 패턴을 관찰하였다. 패널 A에서, 세포의 90%는 TFEB 유전자의 다염색체성을 나타내었고, ~25%는 SNP 어레이 상에서 검출된 증폭과 일치되는 3'TFEB 신호의 여분의 카피를 나타내었다.
- 도 2. 표시된 nccRCC 하위유형에서의 TFE3 발현의 박스플롯.
- 도 3a, b. MIDN-SBN02 유전자 융합 (a) 게놈상 MIDN-SBN02 융합의 위치, 배향 및 엑손-인트론 아키텍처를 도시한 카툰. RNA-seq 데이터를 사용하여 확인된 MIDN(e1)-SBN02(e2) 융합에 대한 관독 증거가 제시된다. MIDN(e1)-SBN02(e2) 융합 접합을 확인시켜주는 RT-PCR 유래 생성물의 대표적인 생어 서열분석 크로마토그램. (b) 생성된 MIDN-SBN02 융합 단백질의 개략도.
- 도 4a-d. RNA-seq에 의해 측정된 바와 같은 종양에서의 SBN02 발현의 막대플롯.
- 도 5a, b. CLTC-TFEB 유전자 융합. (a) 게놈상 CLTC-TFEB 융합의 위치, 배향 및 엑손-인트론 아키텍처를 도시한 카툰. RNA-seq 데이터를 사용하여 확인된 CLTC(e17)-TFEB(e6) 융합에 대한 관독 증거가 제시된다. CLTC(e17)-TFEB(e6) 융합 접합을 확인시켜주는 RT-PCR 유래 생성물의 대표적인 생어 서열분석 크로마토그램. (b) 생성된 CLTC-TFEB 융합 단백질의 개략도. CL-P - 클라트린_propel; CL- 클라트린-연결; CH-L - 클라트린_H_연결; Gln-풍부 - 글리신 풍부; AD - 활성화 도메인; B - 염기성; HLH- 헬릭스-루프-헬릭스 & LZ- 류신 지퍼.

도 6a-g. nccRCC의 RNA-seq 기반 분류. (a) 샘플 1216T에서의 국소 TFEB 증폭을 도시한 카피수 비 플롯 (b) 샘플 1216T에서의 TFEB 발현의 높은 수준을 보여주는 종양에서의 TFEB 발현의 박스플롯.

도 7a, b, c. MITF 유전자 융합. (a) 게놈상 ACTG1-MITF 융합의 위치, 배향, 엑손-인트론 아키텍처를 도시한 카툰, RNA-seq 데이터를 사용하여 확인된 ACTG1(e3)-MITF(e3) 융합에 대한 관독 증거 및 ACTG1(e3)-MITF(e3) 융합 접합을 확인시켜주는 RT-PCR 유래 생성물의 대표적인 생어 서열분석 크로마토그램이 제시된다 (b) ACTG1-MITF 융합 단백질의 개략도 (c) MITF 융합을 보유하는 종양에서의 MITF 발현 AD - 활성화 도메인; B - 염기성; HLH- 헬릭스-루프-헬릭스 & LZ- 류신 지퍼.

도 8a, b, c, d, e. ACTG1-MITF 유전자 융합은 고정 비의존성 성장을 촉진한다. (a) MITF WT 또는 융합 구축물로 형질감염된 HEK293T 세포에서의 MITF 표적 유전자의 발현. 제시된 값은 3회 반복으로부터의 것이다. (오차 막대는 SEM을 나타냄; **p<0.01; ***p<0.001). (b) 웨스턴 블롯을 사용하여 평가된, 시클로헥시미드 처리 후 표시된 구축물로 형질감염된 HEK293T 세포에서의 시간의 경과에 따른 MITF 융합 단백질의 안정성. (c) 표시된 구축물을 발현하는 NIH3T3 세포에서의 Flag-태그부착된 ACTG1, MITF 및 ACTG1-MITF 융합 단백질의 발현을 보여주는 웨스턴 블롯. Hsp90을 로딩 대조군으로서 사용하였다. (d) 표시된 구축물을 안정하게 발현하는 NIH3T3 세포에 의한 콜로니 형성을 도시한 대표적인 영상 (EV = 공백터). (e) 패널 (d)에 제시된 콜로니 (>300uM 직경)의 수의 정량화. 제시된 데이터는 평균 $\pm$ SEM이다 (n=3, ***p<0.001).

도 9. 일시적으로 형질감염된 293T 세포에서의 WT MITF 및 ACTG1-MITF의 발현 수준. 이는 도 8a에 제시된 표적 유전자의 발현을 정규화하기 위해 사용되었다.

도 10a-b. 전위가 없는 샘플과 비교하여 MITF/TFE 전위 또는 융합을 갖는 종양에서의 BIRC7의 발현. BIRC7의 발현은 MITF/TFE 사건이 있는 샘플에서 유의하였다 (t-검정 p-값 0.002308467).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059]

I. 정의

[0060]

용어 "MITF"는 본원에서 달리 나타내지 않는 한 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 천연 MITF를 지칭한다. 상기 용어는 "전장," 비프로세싱 MITF 뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 생성된 MITF의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한 MITF의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 MITF 핵산 서열의 서열은 서열식별번호: 2이다.

[0061]

"MITF 변이체" 또는 그의 변형은 일반적으로 본원에 개시된 바와 같은 임의의 MITF와 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 활성 MITF 폴리펩티드이거나 또는 이를 코딩하는 MITF 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 이러한 MITF 변이체는 예를 들어 1개 이상의 핵산 또는 아미노산 잔기가 부가 또는 결실된 MITF를 포함한다. 통상적으로, MITF 변이체는 본원에 개시된 바와 같은 MITF에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성, 대안적으로 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 가질 것이다. 통상적으로, MITF 변이체는 길이가 적어도 약 10개 잔기, 대안적으로 길이가 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600개 또는 그 초과이다. 임의로, MITF 변이체는 MITF와 비교하여 1개 이하의 보존적 아미노산 치환, 대안적으로 MITF와 비교하여 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 보존적 아미노산 치환을 갖거나 또는 이를 갖는 서열을 코딩할 것이다.

[0062]

용어 "TFEB"는 본원에서 달리 나타내지 않는 한 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 천연 TFEB를 지칭한다. 상기 용어는 "전장," 비프로세싱 TFEB 뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 생성된 TFEB의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한 TFEB의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 TFEB 핵산 서열의 서열은 서열식별번호: 4이다.

[0063]

"TFEB 변이체" 또는 그의 변형은 일반적으로 본원에 개시된 바와 같은 임의의 TFEB와 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 활성 TFEB 폴리펩티드이거나 또는 이를 코딩하는 TFEB 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 이러한 TFEB 변이체는 예를 들어 1개 이상의 핵산 또는 아미노산 잔기가

부가 또는 결실된 TFEB를 포함한다. 통상적으로, TFEB 변이체는 본원에 개시된 바와 같은 TFEB에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성, 대안적으로 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 가질 것이다. 통상적으로, TFEB 변이체는 길이가 적어도 약 10개 잔기, 대안적으로 길이가 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600개 또는 그 초과이다. 임의로, TFEB 변이체는 TFEB와 비교하여 1개 이하의 보존적 아미노산 치환, 대안적으로 TFEB와 비교하여 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 보존적 아미노산 치환을 갖거나 또는 이를 갖는 서열을 코딩할 것이다.

[0064] 용어 "TFE3"은 본원에서 달리 나타내지 않는 한 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 천연 TFE3을 지칭한다. 상기 용어는 "전장," 비프로세싱 TFE3 뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 생성된 TFE3의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한 TFE3의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 TFE3 핵산 서열의 서열은 서열식별번호: 6이다.

[0065] "TFE3 변이체" 또는 그의 변형은 일반적으로 본원에 개시된 바와 같은 임의의 TFE3과 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 활성 TFE3 폴리펩티드이거나 또는 이를 코딩하는 TFE3 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 이러한 TFE3 변이체는 예를 들어 1개 이상의 핵산 또는 아미노산 잔기가 부가 또는 결실된 TFE3을 포함한다. 통상적으로, TFE3 변이체는 본원에 개시된 바와 같은 TFE3에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성, 대안적으로 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 가질 것이다. 통상적으로, TFE3 변이체는 길이가 적어도 약 10개 잔기, 대안적으로 길이가 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600개 또는 그 초과이다. 임의로, TFE3 변이체는 TFE3과 비교하여 1개 이하의 보존적 아미노산 치환, 대안적으로 TFE3과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 보존적 아미노산 치환을 갖거나 또는 이를 갖는 서열을 코딩할 것이다.

[0066] 용어 "TFEC"은 본원에서 달리 나타내지 않는 한 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 천연 TFEC를 지칭한다. 상기 용어는 "전장," 비프로세싱 TFEC 뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 생성된 TFEC의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한 TFEC의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 TFEC 핵산 서열의 서열은 서열식별번호: 8이다.

[0067] "TFEC 변이체" 또는 그의 변형은 일반적으로 본원에 개시된 바와 같은 임의의 TFEC와 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 활성 TFEC 폴리펩티드이거나 또는 이를 코딩하는 TFEC 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 이러한 TFEC 변이체는 예를 들어 1개 이상의 핵산 또는 아미노산 잔기가 부가 또는 결실된 TFEC를 포함한다. 통상적으로, TFEC 변이체는 본원에 개시된 바와 같은 TFEC에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성, 대안적으로 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 가질 것이다. 통상적으로, TFEC 변이체는 길이가 적어도 약 10개 잔기, 대안적으로 길이가 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600개 또는 그 초과이다. 임의로, TFEC 변이체는 TFEC와 비교하여 1개 이하의 보존적 아미노산 치환, 대안적으로 TFEC와 비교하여 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 보존적 아미노산 치환을 갖거나 또는 이를 갖는 서열을 코딩할 것이다.

[0068] 용어 "MiT"는 단백질 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및 SBN02를 지칭한다.

[0069] 용어 "MiT 전위"는 본원에서, 예를 들어 MiT를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 단편 또는 제2 유전자, 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 파괴된 염색체의 일부가 상이한 염색체 위치, 예를 들어 MiT 본래 위치와 상이한 염색체 위치 또는 제2 유전자의 본래 위치와 상이한 MiT 본래 위치 내의 및/또는 그 주위의 염색체 위치에 재부착된 MiT를 지칭한다. MiT 전위는 MITF 전위, TFEB 전위, TFE3 전위, TFEC 전위 및/또는 SBN02 전

위일 수 있다.

- [0070] 용어 "MITF 전위"는 본원에서, 예를 들어 MITF를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 단편 또는 제2 유전자, 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 파괴된 염색체의 일부가 상이한 염색체 위치, 예를 들어 MITF 본래 위치와 상이한 염색체 위치 또는 제2 유전자의 본래 위치와 상이한 MITF 본래 위치 내의 및/또는 그 주위의 염색체 위치에 재부착된 MITF를 지칭한다.
- [0071] 용어 "TFEB 전위"는 본원에서, 예를 들어 TFEB를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 단편 또는 제2 유전자, 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 파괴된 염색체의 일부가 상이한 염색체 위치, 예를 들어 TFEB 본래 위치와 상이한 염색체 위치 또는 제2 유전자의 본래 위치와 상이한 TFEB 본래 위치 내의 및/또는 그 주위의 염색체 위치에 재부착된 TFEB를 지칭한다.
- [0072] 용어 "TFE3 전위"는 본원에서, 예를 들어 TFE3을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 단편 또는 제2 유전자, 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 파괴된 염색체의 일부가 상이한 염색체 위치, 예를 들어 TFE3 본래 위치와 상이한 염색체 위치 또는 제2 유전자의 본래 위치와 상이한 TFE3 본래 위치 내의 및/또는 그 주위의 염색체 위치에 재부착된 TFE3을 지칭한다.
- [0073] 용어 "TFEC 전위"는 본원에서, 예를 들어 TFEC를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 단편 또는 제2 유전자, 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 파괴된 염색체의 일부가 상이한 염색체 위치, 예를 들어 TFEC 본래 위치와 상이한 염색체 위치 또는 제2 유전자의 본래 위치와 상이한 TFEC 본래 위치 내의 및/또는 그 주위의 염색체 위치에 재부착된 TFEC를 지칭한다.
- [0074] 용어 "SBN02 전위"는 본원에서, 예를 들어 SBN02를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 단편 또는 제2 유전자, 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 파괴된 염색체의 일부가 상이한 염색체 위치, 예를 들어 SBN02 본래 위치와 상이한 염색체 위치 또는 제2 유전자의 본래 위치와 상이한 SBN02 본래 위치 내의 및/또는 그 주위의 염색체 위치에 재부착된 SBN02를 지칭한다.
- [0075] 용어 "MiT-전위 융합 폴리뉴클레오티드"는 본원에서 MiT 전위 유전자 생성물 또는 융합 폴리뉴클레오티드의 핵산 서열을 지칭한다. MiT-전위 융합 폴리뉴클레오티드는 MITF-전위 융합 폴리뉴클레오티드, TFEB-전위 융합 폴리뉴클레오티드, TFE3-전위 융합 폴리뉴클레오티드, TFEC-전위 융합 폴리뉴클레오티드 및/또는 SBN02-전위 융합 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 용어 "MiT-전위 융합 폴리펩티드"는 본원에서 MiT 전위 유전자 생성물 또는 융합 폴리뉴클레오티드의 아미노산 서열을 지칭한다. MiT-전위 융합 폴리펩티드는 MITF-전위 융합 폴리펩티드, TFEB-전위 융합 폴리펩티드, TFE3-전위 융합 폴리펩티드, TFEC-전위 융합 폴리펩티드 및/또는 SBN02-전위 융합 폴리펩티드일 수 있다.
- [0076] 본원에 정의된 용어 "MiT-전위 길항제"는 MiT-전위 융합 폴리펩티드에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 MiT-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다. MiT 전위는 MITF-전위 길항제, TFEB-전위 길항제, TFE3-전위 길항제, TFEC-전위 길항제 및/또는 SBN02-전위 길항제일 수 있다.
- [0077] 본원에 정의된 용어 "MITF-전위 길항제"는 MITF-전위 융합 폴리펩티드에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 MITF-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다.
- [0078] 본원에 정의된 용어 "TFEB-전위 길항제"는 TFEB-전위 융합 폴리펩티드에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 TFEB-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다.
- [0079] 본원에 정의된 용어 "TFE3-전위 길항제"는 TFE3-전위 융합 폴리펩티드에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 TFE3-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다.

- [0080] 본원에 정의된 용어 "TFEC-전위 길항제"는 TFEC-전위 융합 폴리펩티드에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 TFEC-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다.
- [0081] 본원에 정의된 용어 "SBN02-전위 길항제"는 SBN02-전위 융합 폴리펩티드에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 SBN02-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다.
- [0082] 본원에 정의된 용어 "MET 경로 길항제"는 MET 경로에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 MET 경로 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 항체 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다.
- [0083] 본원에 정의된 용어 "BIRC7 경로 길항제"는 BIRC7 경로에 의해 매개되는 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자이다. 일부 실시양태에서 이러한 길항제는 BIRC7 경로 폴리펩티드에 결합한다. 한 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 항체 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 소분자 길항제이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 길항제는 폴리뉴클레오티드 길항제이다.
- [0084] "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기 및/또는 그의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 또는 합성 반응에 의해 중합체 내로 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 메틸화 뉴클레오티드 및 그의 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드의 서열에 비-뉴클레오티드 성분이 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 합성 후에 만들어진 변형(들), 예컨대 표지에 대한 접합을 포함할 수 있다. 다른 유형의 변형은 예를 들어 1개 이상의 자연 발생 뉴클레오티드의 유사체로의 "캡" 치환, 뉴클레오티드간 변형, 예컨대 예를 들어 비하전된 연결 (예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카르바메이트 등) 및 하전된 연결 (예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)을 갖는 것, 펜던트 모이어티, 예컨대 예를 들어 단백질 (예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신 등)을 함유하는 것, 삽입체 (예를 들어, 아크리딘, 프소랄렌 등)를 갖는 것, 킬레이트화제 (예를 들어, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속 등)를 함유하는 것, 알킬화제를 함유하는 것, 변형된 연결 (예를 들어, 알파 아노머 핵산 등)을 갖는 것 뿐만 아니라, 폴리뉴클레오티드(들)의 비변형된 형태를 포함한다. 추가로, 당 내에 통상적으로 존재하는 임의의 히드록실기가 예를 들어 포스포네이트 기, 포스페이트 기로 대체되거나, 표준 보호기로 보호되거나, 추가의 뉴클레오티드에 대한 추가의 연결이 제조되도록 활성화되거나, 또는 고체 또는 반고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH가 인산화되거나, 또는 아민 또는 1 내지 20개의 탄소 원자의 유기 캡핑 기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 히드록실이 또한 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한 일반적으로 관련 기술분야에 공지된 리보스 또는 데옥시리보스 당의 유사한 형태, 예를 들어 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보스, 카르보시클릭 당 유사체, α -아노머 당, 에피머 당, 예컨대 아라비노스, 크실로스 또는 릭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥톨로스, 비-시클릭 유사체 및 염기성 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 메틸 리보시드를 함유할 수 있다. 1개 이상의 포스포디에스테르 연결이 대안적인 연결 기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결 기는 포스페이트가 P(O)S ("티오에이트"), P(S)S ("디티오에이트"), (O)NR₂ ("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH₂ ("포름아세탈") (여기서, 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H이거나, 또는 임의로 에테르 (-O-) 연결을 함유하는 치환 또는 비치환된 알킬 (1-20 C), 알릴, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아랄릴임)로 대체된 실시양태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 폴리뉴클레오티드 내의 모든 연결이 동일할 필요는 없다. 상기 기재는 RNA 및 DNA를 비롯하여 본원에서 언급되는 모든 폴리뉴클레오티드에 적용된다.
- [0085] 본원에 사용된 "올리고뉴클레오티드"는, 반드시 아니지만, 일반적으로 길이가 약 200개 뉴클레오티드 미만인 단일-가닥 합성 폴리뉴클레오티드를 일반적으로 지칭한다. 용어 "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"는 상호 배타적이지 않다. 폴리뉴클레오티드에 대한 상기 기재는 올리고뉴클레오티드에 대해 동일하고 완전하

게 적용가능하다.

- [0086] 용어 "프라이머"는 핵산에 혼성화하고, 일반적으로 유리 3'-OH 기를 제공함으로써 상보적 핵산의 중합으로 이어질 수 있는 단일 가닥 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0087] 용어 "소분자"는 약 2000 달톤 이하, 바람직하게는 약 500 달톤 이하의 분자량을 갖는 임의의 분자를 지칭한다.
- [0088] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환가능하게 사용되고, 외인성 핵산이 도입된 세포 (이러한 세포의 자손 포함)를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하며, 이는 1차 형질전환된 세포 및 계대 횟수와 관계없이 그로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 모 세포와 핵산 함량이 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질전환된 세포에 대해 스크리닝되거나 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "백터"는, 연결된 또 다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자기-복제 핵산 구조로서의 백터 뿐만 아니라, 도입된 숙주 세포의 계능 내로 혼입된 백터를 포함한다. 특정 백터는 작동가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 백터는 본원에서 "발현 백터"로 지칭된다.
- [0090] "단리된" 항체는 그의 자연 환경의 성분에서 분리된 것이다. 일부 실시양태에서, 항체는 예를 들어, 전기영동 (예를 들어, SDS-PAGE, 등전 포커싱 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 95% 또는 99% 초과 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가 방법의 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)]을 참조한다.
- [0091] "단리된" 핵산은 그의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 통상적으로 함유하는 세포 내에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외에 또는 그의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.
- [0092] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 및 목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 항체 구조를 포괄한다.
- [0093] "항체 단편"은 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하는 무손상 항체의 일부를 포함하는, 무손상 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자 (예를 들어, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0094] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 참조 항체의 그의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 지칭하고, 반대로 참조 항체는 경쟁 검정에서 항체의 그의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단한다. 예시적인 경쟁 검정이 본원에 제공된다.
- [0095] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 또는 본원에 정의된 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉 상기 집단을 구성하는 개개의 항체는, 일반적으로 소량으로 존재하는 예를 들어 자연 발생 돌연변이를 함유하거나 모노클로날 항체 제제의 생산 동안 생성되는 가능한 변이체 항체를 제외하고, 동일하고/거나 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 지시되는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 대조적으로, 모노클로날 항체 제제의 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지시된다. 따라서, 수식어 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 동종인 집단으로부터 수득된 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체 생산을 필요로 하는 것으로서 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 이뮤노글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유하는 트랜스제닉 동물을 이용하는 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있고, 이러한 방법 및 모노클로날 항체를 제조하는 다른 예시적인 방법이 본원에 기재되어 있다.
- [0097] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 자연 발생 이뮤노글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들어, 천연 IgG 항체는 디설피드-결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성된 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이다. N-말단에서 C-말단으로, 각각의 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로 불리는 가변 영역 (VH)에 이어서 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단으로, 각각의 경

쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역 (VL)에 이어서 불변 경쇄 (CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 불리는 2가지 유형 중 1가지로 할당될 수 있다.

- [0098] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 공급원 또는 종으로부터 유래된 반면에, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지가 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다.
- [0099] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나, 또는 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-코딩 서열을 사용하는 비-인간 공급원으로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의에서 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체는 구체적으로 제외된다.
- [0100] "인간화" 항체는 비-인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 HVR (예를 들어, CDR)은 비-인간 항체의 그것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 항체의 그것에 상응한다. 인간화 항체는 임의로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어 비-인간 항체의 "인간화 형태"는 인간화를 거친 항체를 지칭한다.
- [0101] 항체의 "부류"는 그의 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 5종의 주요 부류의 항체: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 추가로 나뉘어질 수 있다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 불린다.
- [0102] "이펙터 기능"은 항체 이소형에 따라 달라지는, 항체의 Fc 영역에서 기인하는 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화를 포함한다.
- [0103] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실-말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신 (Lys447)은 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바와 같은, EU 인덱스로도 지칭되는 EU 넘버링 시스템에 따른다.
- [0104] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역 (HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3 및 FR4로 이루어진다. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0105] "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 이뮤노글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택 시 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 이뮤노글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 행한다. 일반적으로, 서열의 하위군은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3]에서와 같은 하위군이다. 한 실시양태에서, VL의 경우에 하위군은 상기 문헌 [Kabat et al.]에서와 같은 하위군 카파 I이다. 한 실시양태에서, VH의 경우에 하위군은 상기 문헌 [Kabat et al.]에서와 같은 하위군 III이다.
- [0106] 본원의 목적상 "수용자 인간 프레임워크"는 하기 정의되는 바와 같은, 인간 이뮤노글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인 (VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인 (VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 이뮤노글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크"로부터 유래된" 수용자 인간 프레임워크는 그의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 일부 실시양태에서, VL 수용자 인간 프레

임워크는 VL 인간 이뮤노글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 컨센서스 프레임워크 서열과 서열이 동일하다.

[0107] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인 (각각 VH 및 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역 (FR) 및 3개의 초가변 영역 (HVR)을 포함한다. (예를 들어, 문헌 [Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)] 참조.) 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 또한, 특정한 항원에 결합하는 항체는 각각 상보적 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위해 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 분리될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)]을 참조한다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열이 초가변성이고/거나 구조적으로 한정된 루프 ("초가변 루프")를 형성하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 천연 4-쇄 항체는 6개의 HVR; VH 내에 3개 (H1, H2, H3) 및 VL 내에 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. HVR은 일반적으로 초가변 루프로부터의 및/또는 "상보성 결정 영역" (CDR)으로부터의 아미노산 잔기를 포함하며, 후자는 서열 가변성이 가장 높고/거나 항원 인식에 관여한다. 예시적인 초가변 루프는 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생한다. (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). 예시적인 CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)은 L1의 아미노산 잔기 24-34, L2의 50-56, L3의 89-97, H1의 31-35B, H2의 50-65 및 H3의 95-102에서 발생한다. (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)). VH 내의 CDR1을 제외하고, CDR은 일반적으로 초가변 루프를 형성하는 아미노산 잔기를 포함한다. CDR은 또한 항원에 접촉하는 잔기인 "특이성 결정 잔기" 또는 "SDR"을 포함한다. SDR은 단축-CDR, 또는 a-CDR로 불리는 CDR의 영역 내에 함유된다. 예시적인 a-CDR (a-CDR-L1, a-CDR-L2, a-CDR-L3, a-CDR-H1, a-CDR-H2, 및 a-CDR-H3)은 L1의 아미노산 잔기 31-34, L2의 50-55, L3의 89-96, H1의 31-35B, H2의 50-58 및 H3의 95-102에서 발생한다. (문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)] 참조). 달리 나타내지 않는 한, HVR 잔기 및 가변 도메인 내의 다른 잔기 (예를 들어, FR 잔기)는 상기 문헌 [Kabat et al.]에 따라 본원에서 넘버링된다.

[0109] "친화도"는 분자 (예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 (예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총 합계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원들 (예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내인성 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수 (Kd)에 의해 나타내어질 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것들을 비롯하여 관련 기술분야에 공지된 통상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도의 측정을 위한 구체적인 설명적 및 예시적 실시양태가 하기 기재된다.

[0110] "친화도 성숙" 항체는 항원에 대한 항체의 친화도에서의 개선을 생성하는 변형을 보유하지 않는 모 항체와 비교하여 1개 이상의 초가변 영역 (HVR)에서 1개 이상의 변형을 갖는 항체를 지칭한다.

[0111] 용어 "항-MiT 항체" 및 "MiT에 결합하는 항체"는 MiT를 표적화하는데 있어서 항체가 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 MiT 폴리펩티드에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 비관련, 비-MiT 폴리펩티드에 대한 항-MiT 항체의 결합의 정도는, 예를 들어 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정된 MiT-전위 융합 폴리펩티드에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시양태에서, MiT에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. MiT는 MITF 전위, TFEB 전위, TFEB 전위, TFEC 전위 및/또는 SBN02 전위일 수 있다.

[0112] 용어 "항-MiT-전위 항체" 및 "MiT-전위 융합 폴리펩티드에 결합하는 항체"는 MiT 전위를 표적화하는데 있어서 항체가 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 MiT-전위 융합 폴리펩티드에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 비관련, 비-MiT-전위 융합 폴리펩티드, 및/또는 비전위-MiT 폴리펩티드에 대한 항-MiT 전위 항체의 결합의 정도는, 예를 들어 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정된 R-스폰딘-전위 융합 폴리펩티드에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시양태에서, MiT-전위 융합 폴리펩티드에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M

이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-MiT 전위 항체는 MiT 전위 사이에 고유한 MiT 전위의 에피토프에 결합한다. MiT 전위는 MITF 전위, TFEB 전위, TFE3 전위, TFEC 전위 및/또는 SBN02 전위일 수 있다.

[0113] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 그것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 억제 또는 감소시키는 항체이다. 바람직한 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다.

[0114] "네이키드 항체"는 이중 모이어티 (예를 들어, 세포독성 모이어티) 또는 방사성표지에 접합되지 않은 항체를 지칭한다. 네이키드 항체는 제약 제제에 존재할 수 있다.

[0115] "면역접합체"는 세포독성제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 이중 분자(들)에 접합된 항체이다.

[0116] 참조 폴리펩티드 서열에 대한 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬시키고 필요한 경우에 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입한 후 임의의 보존적 치환은 서열 동일성 부분으로 간주하지 않으면서 참조 폴리펩티드 서열 내의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 관련 기술분야 기술 내의 다양한 방식으로, 예를 들어 공개적으로 입수가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈라인(Megalign) (DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 달성할 수 있다. 통상의 기술자는 비교할 전장 서열에 대한 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 비롯하여 서열 정렬을 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적상, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제네펜테크, 인크.(Genentech, Inc.) 소유로서, 소스 코드는 미국 저작권청 (20559 워싱턴 디.씨.)에 사용자 문서로 제출되어 있고, 미국 저작권 등록 번호 TXU510087 하에 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 제네펜테크, 인크. (캘리포니아주 사우스 샌프란시스코)로부터 공개적으로 입수가능하거나, 소스 코드로부터 컴파일링될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함한 UNIX 운영 시스템에서의 사용을 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되어 있으며 변하지 않는다.

[0117] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교를 위해 사용되는 경우에, 주어진 아미노산 서열 B에 대한, 주어진 아미노산 서열 B와의, 또는 주어진 아미노산 서열 B 대비 주어진 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (대안적으로, 주어진 아미노산 서열 B에 대한, 주어진 아미노산 서열 B와의, 또는 주어진 아미노산 서열 B 대비 특정 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 또는 이를 포함하는 주어진 아미노산 서열 A라는 어구로 기재될 수 있음)은 하기와 같이 계산되며:

[0118] X/Y 분율 $\times 100$

[0119] 여기서 X는 A 및 B의 프로그램 정렬 시 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 매치로 스코어링된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B의 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우에는 B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성이 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동일하지 않을 것임을 인식할 것이다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 직접 단락에 기재된 바와 같이 수득한다.

[0120] 용어 "검출"은 직접 및 간접 검출을 포함한 임의의 검출 수단을 포함한다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "바이오마커"는 샘플에서 검출될 수 있는, 예를 들어 예측, 진단, 및/또는 예후 표지자를 지칭한다. 바이오마커는 특정의, 분자적, 병리학적, 조직학적 및/또는 임상적 특색을 특징으로 하는 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 특정한 하위유형의 표지자로서 역할을 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 유전자이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 유전자의 변이 (예를 들어, 돌연변이 및/또는 다형성)이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 전위이다. 바이오마커는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, DNA 및/또는 RNA), 폴리펩티드, 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 변형 (예를 들어, 번역후 변형), 탄수화물 및/또는 당지질-기재 분자 마커를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0122] 개체에의 증가된 임상 이익과 연관된 바이오마커의 "존재", "양" 또는 "수준"은 생물학적 샘플에서 검출가능한 수준이다. 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되고 또한 본 발명에 개시된 방법에 의해 측정될 수 있다. 평가되는 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 치료에 대한 반응을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0123] 용어 "발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 일반적으로 상호교환가능하게 사용되고, 일반적으로 생물학적 샘플 내 바이오마커의 양을 지칭한다. "발현"은 일반적으로 정보 (예를 들어, 유전자-코딩된 및/또는 후성적)가 세포

내에 존재하고 작동하는 구조로 전환되는 과정을 지칭한다. 따라서, 본원에 사용된 "발현"은 폴리뉴클레오티드로의 전사, 폴리펩티드로의 번역, 또는 심지어 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예를 들어, 폴리펩티드의 번역후 변형)을 지칭할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오티드, 번역된 폴리펩티드, 또는 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예를 들어, 폴리펩티드의 번역후 변형)의 단편도 또한, 이들이 대안적 스플라이싱에 의해 생성된 전사체 또는 분해된 전사체로부터 유래하든지 또는 예를 들어 단백질분해에 의한 폴리펩티드의 번역후 프로세싱으로부터 유래하든지 관계없이, 발현된 것으로 간주될 것이다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오티드로 전사되고 이어서 폴리펩티드로 번역된 것, 및 또한 RNA로 전사되지만 폴리펩티드로 번역되지 않은 것 (예를 들어, 전달 및 리보솜 RNA)을 포함한다.

[0124] "상승된 발현", "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은 대조군, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 앓고 있지 않는 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군 (예를 들어, 하우스키팅 바이오마커)에 비해 개체에서의 바이오마커의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다.

[0125] "감소된 발현", "감소된 발현 수준" 또는 "감소된 수준"은 대조군, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 앓고 있지 않는 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군 (예를 들어, 하우스키팅 바이오마커)에 비해 개체에서의 바이오마커의 감소된 발현 또는 감소된 수준을 지칭한다.

[0126] 용어 "하우스키팅 바이오마커"는 전형적으로 모든 세포 유형에서 유사하게 존재하는 바이오마커 또는 바이오마커의 군 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하우스키팅 바이오마커는 "하우스키팅 유전자"이다. "하우스키팅 유전자"는 본원에서 그의 활성이 세포 기능의 유지에 필수적인 단백질을 코딩하고 전형적으로 모든 세포 유형에서 유사하게 존재하는 유전자 또는 유전자의 군을 지칭한다.

[0127] 본원에 사용된 "증폭"은 일반적으로 목적하는 서열의 다중 카피를 생성하는 과정을 지칭한다. "다중 카피"는 적어도 2개의 카피를 의미한다. "카피"가 반드시 주형 서열에 대한 완전한 서열 상보성 또는 동일성을 의미하는 것은 아니다. 예를 들어, 카피는 뉴클레오티드 유사체, 예컨대 데옥시이노신, 의도적 서열 변경 (예컨대, 주형에 혼성화가능하지만 상보성이 아닌 서열을 포함하는 프라이머를 통해 도입되는 서열 변경), 및/또는 증폭 동안 발생하는 서열 오류를 포함할 수 있다.

[0128] 용어 "멀티플렉스-PCR"은 단일 반응에서 2개 이상의 DNA 서열을 증폭시키는 목적을 위해 1개 초과인 프라이머 세트를 사용하여 단일 공급원 (예를 들어, 개체)으로부터 수득한 핵산에 대해 수행되는 단일 PCR 반응을 지칭한다.

[0129] 혼성화 반응의 "엄격도"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 일반적으로 프로브 길이, 세척 온도 및 염 농도에 따라 실험적으로 계산된다. 일반적으로, 프로브가 길수록 적절한 어닐링을 위해 보다 높은 온도가 필요하고, 프로브가 짧을수록 보다 낮은 온도가 필요하다. 혼성화는 일반적으로 상보적 가닥이 그의 용융 온도 미만의 환경에 존재할 때 변성 DNA가 재어닐링되는 능력에 의존한다. 프로브 및 혼성화가능한 서열 사이의 목적하는 상동성 정도가 클수록 사용될 수 있는 상대 온도가 더 높다. 그 결과, 보다 높은 상대 온도는 반응 조건을 보다 엄격하게 만들고, 보다 낮은 온도는 덜 엄격하게 만드는 경향이 있을 것이다. 혼성화 반응의 엄격도에 대한 추가의 세부사항 및 설명에 대해 문헌 [Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995)]을 참조한다.

[0130] 본원에 정의된 바와 같은 "엄격한 조건" 또는 "고 엄격도 조건"은 (1) 세척 동안 낮은 이온 강도 및 고온, 예를 들어 0.015 M 염화나트륨/0.0015 M 시트르산나트륨/0.1% 소듐 도데실 술페이트, 50℃의 사용; (2) 혼성화 동안 변성제, 예컨대 포름아미드, 예를 들어 0.1% 소 혈청 알부민/0.1% 피콜/0.1% 폴리비닐피롤리돈/750 mM 염화나트륨, 75 mM 시트르산나트륨을 함유하는 50 mM 인산나트륨 완충제 (pH 6.5)를 함유하는 50% (v/v) 포름아미드, 42℃의 사용; 또는 (3) 42℃에서 0.2 x SSC (염화나트륨/시트르산나트륨) 중에서의 10분 세척에 이어 55℃에서 EDTA를 함유하는 0.1 x SSC로 이루어진 10분의 고 엄격도 세척과 함께, 42℃에서 50% 포름아미드, 5 x SSC (0.75 M NaCl, 0.075 M 시트르산나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH 6.8), 0.1% 피로인산나트륨, 5 x 덴하르트 용액, 초음파처리된 연어 정자 DNA (50 µg/ml), 0.1% SDS, 및 10% 텍스트란 술페이트를 사용한 용액 중 밤샘 혼성화에 의해 확인될 수 있다.

[0131] "중간 정도 엄격한 조건"은 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989]에 기재된 바와 같이 확인될 수 있고, 상기한 것보다 엄격성이 낮은 세척 용액 및 혼성화 조건 (예를 들어, 온도, 이온 강도 및 %SDS)의 사용을 포함한다. 중간 정도의 엄격한 조건의 예는 20% 포름아미드, 5 x SSC (150 mM NaCl, 15 mM 시트르산삼나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH 7.6), 5 x 덴하르트

용액, 10% 텍스트란 술페이트 및 20 mg/ml 변성 전단된 연어 정자 DNA를 포함하는 용액 중 37℃에서의 밤샘 인큐베이션에 이어 약 37-50℃에서 1 x SSC 중 필터의 세척이다. 통상의 기술자는 프로브 길이 등과 같은 인자를 조정하기 위해 필요한 온도, 이온 강도 등을 조정하는 방법을 인식할 것이다.

[0132] 용어 "진단"은 분자 또는 병리학적 상태, 질환 또는 상태 (예를 들어, 암)의 확인 또는 분류를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, "진단"은 특정한 유형의 암의 확인을 지칭할 수 있다. "진단"은 또한 예를 들어 조직병리학적 기준, 또는 분자 특색 (예를 들어, 바이오마커 (예를 들어, 특정한 유전자 또는 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질) 중 하나 또는 그의 조합의 발현에 의해 특징화된 하위유형)에 의한 특정한 유형의 암의 분류를 지칭할 수 있다.

[0133] 용어 "진단을 보조하는 것"은 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 특정한 유형의 증상 또는 상태의 존재 또는 속성에 대한 임상적 결정을 돕는 방법을 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, 질환 또는 상태 (예를 들어, 암)의 진단을 보조하는 방법은 개체로부터의 생물학적 샘플에서 특정 바이오마커를 검출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0134] 본원에 사용된 용어 "샘플"은 예를 들어 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적인 특징에 기초하여 특징화 및/또는 확인될 세포성 및/또는 다른 분자 엔티티를 함유하는 관심 대상체 및/또는 개체로부터 획득되거나 또는 이로부터 유래된 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 어구 "질환 샘플" 및 그의 변형은 특징화될 세포성 및/또는 분자 엔티티를 함유하는 것으로 예상되거나 공지된 관심 대상으로부터 수득된 임의의 샘플을 지칭한다. 샘플은 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체액, 림프액, 활액, 여포액, 정액, 양수, 유액, 전혈, 혈액-유래 세포, 소변, 뇌척수액, 타액, 객담, 누액, 땀, 점액, 종양 용해물, 및 조직 배양 배지, 조직 추출물, 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직 및 세포 추출물, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0135] "조직 샘플" 또는 "세포 샘플"은 대상체 또는 개체의 조직으로부터 수득된 유사한 세포의 집합을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선하고/거나 동결되고/거나 보존된 기관, 조직 샘플, 생검 및/또는 흡입물로부터의 고체 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 구성성분, 예컨대 혈장; 체액, 예컨대 뇌 척수액, 양수, 복막액 또는 간질액; 대상체의 임신 또는 발생 중 임의의 시점으로부터의 세포일 수 있다. 또한, 조직 샘플은 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 임의로, 조직 또는 세포 샘플은 질환 조직/기관으로부터 수득된다. 조직 샘플은 자연에서 조직과 자연적으로 서로 혼합되지 않는 화합물, 예컨대 보존제, 항응고제, 완충제, 고정제, 영양소, 항생제 등을 함유할 수 있다.

[0136] 본원에 사용된 "참조 샘플", "참조 세포", "참조 조직", "대조 샘플", "대조 세포" 또는 "대조 조직"은 비교 목적을 위해 사용되는 샘플, 세포, 조직, 표준 또는 수준을 지칭한다. 한 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 동일한 대상체 또는 개체의 건강한 및/또는 비-이환된 신체 일부 (예를 들어, 조직 또는 세포)로부터 수득된다. 예를 들어, 건강한 및/또는 비-이환된 세포 또는 조직은 이환된 세포 또는 조직에 인접하여 있다 (예를 들어, 세포 또는 조직은 종양에 인접하여 있음). 또 다른 실시양태에서, 참조 샘플은 동일한 대상체 또는 개체의 신체의 비처리 조직 및/또는 세포로부터 수득된다. 또 다른 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 개체의 건강한 및/또는 비-이환된 신체의 일부 (예를 들어, 조직 또는 세포)로부터 수득된다. 또 다른 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 개체의 신체의 비처리 조직 및/또는 세포로부터 수득된다.

[0137] 본원의 목적상, 조직 샘플의 "절편"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어 조직 샘플로부터 절단한 조직의 박편 또는 세포를 의미한다. 조직 샘플의 동일한 절편이 형태 및 분자 수준 둘 다에서 분석되거나, 또는 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 둘 다에 대해 분석될 수 있음을 이해한다면, 조직 샘플의 다중 절편을 채취하여 분석에 적용할 수 있음이 이해된다.

[0138] "상관시키다" 또는 "상관시키는"은 임의의 방식으로 제1분석 또는 프로토콜의 성과 및/또는 결과를 제2분석 또는 프로토콜의 성과 및/또는 결과와 비교하는 것을 의미한다. 예를 들어, 제2 프로토콜의 수행 시 제1분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있고/거나 제1분석 또는 프로토콜의 결과를 사용하여 제2분석 또는 프로토콜을 수행해야 하는지의 여부를 결정할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 분석 또는 프로토콜의 실시양태와 관련하여, 폴리뉴클레오티드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용하여 특정 치료 요법을 수행해야 하는지의 여부를 결정할 수 있다.

- [0139] "개체 반응" 또는 "반응"은 (1) 질환 진행 (예를 들어, 암 진행)의 어느 정도까지의 억제, 예를 들어 감속 및 완전한 중지; (2) 종양 크기의 감소; (3) 인접한 말초 기관 및/또는 조직으로의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 감소, 감속 또는 완전한 정지); (4) 전이의 억제 (즉, 감소, 감속 또는 완전한 정지); (5) 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)와 연관된 1종 이상의 증상의 어느 정도까지의 완화; (6) 무진행 생존 기간의 증가; 및/또는 (9) 치료 후 주어진 시점에서의 감소된 사망률을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 개체에게 이익을 나타내는 임의의 중점을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0140] 본원에 사용된 어구 "실질적으로 유사한"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 2개의 수치 값 (일반적으로 하나는 분자와 연관되고, 다른 것은 참조/비교 분자와 연관됨) (예를 들어, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특징과 관련하여 2개의 값 사이의 차이를 통계적 유의성이 없는 것으로 간주하게 할, 상기 값 사이의 충분히 높은 정도의 유사성을 지칭한다. 상기 2개의 값 사이의 차이는 참조/비교 값의 함수로서 예를 들어 약 20% 미만, 약 10% 미만 및/또는 약 5% 미만일 수 있다. 어구 "실질적으로 정상"은 참조 (예를 들어, 정상 참조)와 실질적으로 유사하다는 것을 지칭한다.
- [0141] 어구 "실질적으로 상이한"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 2개의 수치 값 (일반적으로 하나는 분자와 연관되고, 다른 것은 참조/비교 분자와 연관됨) (예를 들어, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특징과 관련하여 2개 값 사이의 차이를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하게 할, 상기 값 사이의 충분히 높은 정도의 차이를 지칭한다. 상기 2개의 값 사이의 차이는 참조/비교 분자에 대한 값의 함수로서 예를 들어 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 및/또는 약 50% 초과일 수 있다.
- [0142] 단어 "표지"는 본원에 사용된 경우에 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 전형적으로 시약, 예컨대 폴리뉴클레오티드 프로브 또는 항체에 직접 또는 간접적으로 접합되거나 융합되고, 그와 접합되거나 융합된 시약의 검출을 용이하게 한다. 표지는 그 자체로 검출가능할 수 있거나 (예를 들어, 방사성동위원소 표지 또는 형광 표지), 또는 효소적 표지의 경우에, 검출가능한 생성물을 생성하는 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매할 수 있다.
- [0143] "유효량"은 목적하는 치료 또는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 유효한 양을 지칭한다.
- [0144] 본 발명의 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 "치료 유효량"은 인자, 예컨대 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 도출하는 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 또한 치료 유효량은 물질/분자, 효능제 또는 길항제의 치료상 유의한 효과가 임의의 독성 또는 유해한 효과를 증가하는 양이다. "예방 유효량"은 목적하는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 유효한 양을 지칭한다. 전형적으로, 그러나 반드시 아니지만, 예방 용량은 질환의 보다 초기 단계 전에 또는 보다 초기 단계에서 대상체에 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량 미만일 것이다.
- [0145] 용어 "제약 제제"는 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하도록 하는 형태로 존재하며, 제제가 투여될 대상체에게 허용되지 않는 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.
- [0146] "제약상 허용되는 담체"는 대상체에게 비독성인, 활성 성분 이외의 다른 제약 제제 내의 성분을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0147] 본원에 사용된 "치료" (및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 그의 문법적 변형)는 치료되는 개체의 자연적 과정을 변경시키기 위한 시도로의 임상 개입을 지칭하고, 임상 병리상태의 예방을 위해 또는 그 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발을 방지하는 것, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이를 방지하는 것, 질환 진행의 속도를 감소시키는 것, 질환 상태의 개선 또는 경감, 및 완화 또는 개선된 예후를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 질환 발달을 지연시키는데 또는 질환 진행을 느리게 하는데 사용된다.
- [0148] 용어 "암" 및 "암성"은, 전형적으로 비조절된 세포 성장/증식을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 상태를 지칭하거나 기재한다. 암의 예는 암종, 림프종 (예를 들어, 호지킨 및 비호지킨 림프종), 모세포종, 육종 및 백혈병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평 세포암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평세포 암종, 복막암, 간세포성암, 위장암, 췌장암, 신경교종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 백혈병 및 다른 림프증식성 장애, 및 다양한 유형의 두경부암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 신세포 암종 (예를 들어, 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC), 전위 RCC

(tRCC)), 흑색종, 혈관주위 상피양 종양, 폐포 연부 육종, 투명 세포 육종, 혈관근지방종, 림프관평활근종증, 투명 세포 당 폐 종양, 췌장, 자궁, 슈반세포종, 세포성 청색 모반, 신경섬유종, 배세포 종양, 림프종, 지방육종이다.

[0149] 용어 "항암 요법"은 암을 치료하는데 유용한 요법을 지칭한다. 항암 치료제의 예는, 예를 들어 화학요법제, 성장 억제제, 세포독성제, 방사선 요법에 사용되는 작용제, 항혈관신생제, 아폽토시스성 작용제, 항-튜블린 작용제, 및 암을 치료하기 위한 다른 작용제, 항-CD20 항체, 혈소판 유래 성장 인자 억제제 (예를 들어, 글리벡 (Gleevec)TM (이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레코시브), 인터페론, 시토킨, 하기 표적 PDGFR-베타, BlyS, APRIL, BCMA 수용체(들) 중 하나 이상에 결합하는 길항제 (예를 들어, 중화 항체), TRAIL/Apo2, 및 다른 생물활성제 및 유기 화학적 작용제 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 그의 조합이 또한 본 발명에 포함된다.

[0150] 본원에 사용된 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제 또는 방지하고/거나 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 세포독성제는, 방사성 동위원소 (예를 들어, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제 또는 약물 (예를 들어, 메토타렉세이트, 아드리아미신, 빈카알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 삼입제); 성장 억제제; 효소 및 그의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 독소, 예컨대 소분자 독소 또는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소 (그의 단편 및/또는 변이체 포함); 및 본원에 개시되어 있는 다양한 항종양제 또는 항암제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0151] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물을 지칭한다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®); 알킬 술포네이트, 예컨대 부술포, 임프로술포 및 피포술포; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸로멜라민을 포함한 에틸렌아민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 델타-9-테트라히드로칸나비놀 (드로나비놀, 마리놀(MARINOL)®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜키신; 베툴린산; 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 (하이캄틴(HYCANTIN)®), CPT-11 (이리노테칸, 캄프토사르(CAMPTOSAR)®), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코덕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노베킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네딘 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 오메가 I1 (예를 들어, 문헌 [Nicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)] 참조); CDP323, 경구 알파-4 인테그린 억제제; 디네미신 A를 포함한 디네미신; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신 (아드리아마이신(ADRIAMYCIN)®, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 독소루비신 HCl 리포솜 주사 (독실(DOXIL)®), 리포솜 독소루비신 TLC D-99 (미오세트(MYOCET)®), 폐결핵 리보솜 독소루비신 (케릭스(CAELYX)®), 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물, 예컨대 메토타렉세이트, 겐시타빈 (겐자르(GEMZAR)®), 테가푸르 (유프토랄(UFTORAL)®), 카페시타빈 (xeloda(XELODA)®), 에포틸론 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트리에틸메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드;

질산칼륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이딘; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (JHS 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오레곤주 유진); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2'-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신 (엘디신(ELDISINE)®, 필데신(FILDESIN)®); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)®), 파클리탁셀의 알부민-조작 나노입자 제제 (아브락산 (ABRAXANE)™) 및 도세탁셀 (탁소테레(TAXOTERE)®); 클로란부실; 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 작용제, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 (예를 들어, 엘록사틴(ELOXATIN)®) 및 카르보플라틴; 빈블라스틴 (벨반(VELBAN)®), 빈크리스틴 (온코빈(ONCOVIN)®), 빈데신 (엘디신(ELDISINE)®, 필데신(FILDESIN)®) 및 비노렐빈 (나벨빈(NAVELBINE)®)을 포함한, 튜불린 중합이 미세관을 형성하는 것을 방지하는 빈카; 에토포시드 (VP-16); 이포스포미드; 미톡산트론; 류코보린; 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 백사로텐 (탈그레틴(TARGRETIN)®)을 포함한 레티노이드, 예컨대 레티노산; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트 (예를 들어, 보네포스(BONEFOS)® 또는 오스탁(OSTAC)®), 에티드로네이트 (디드로칼(DIDROCAL)®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (조메타(ZOMETA)®), 알렌드로네이트 (포사맥스(FOSAMAX)®), 파미드로네이트 (아레디아(AREDIA)®), 티루드로네이트 (스켈리드(SKELID)®), 또는 리세드로네이트 (악토넬(ACTONEL)®); 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 이상 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것, 예컨대 예를 들어 PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신, 예컨대 테라토프(THERATOPE)® 백신 및 유전자 요법 백신, 예를 들어 알로벡틴(ALLOVECTIN)® 백신, 류벡틴(LEUVECTIN)® 백신, 및 박시드(VAXID)® 백신; 토포이소머라제 1 억제제 (예를 들어, 루르토테칸(LURTOTECAN)®); rmRH (예를 들어, 아바렐릭스(ABARELIX)®); BAY439006 (소라페닙; 바이엘(Bayer)); SU-11248 (수니티닙, 수텐트(SUTENT)®, 화이자(Pfizer)); 페리포신, COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레콕시브 또는 에토리콕시브), 프로테오솜 억제제 (예를 들어, PS341); 보르테조미 (벨케이드(VELCADE)®); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제, 예컨대 오블리메르센 소듐 (게나센스(GENASENSE)®); 픽산트론; EGFR 억제제 (하기 정의 참조); 티로신 키나제 억제제 (하기 정의 참조); 세린-트레오닌 키나제 억제제, 예컨대 라파마이신 (시롤리무스, 라파뮌(RAPAMUNE)®); 파르네실트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, 사라사르(SARASAR)™); 및 임의의 상기의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2종 이상의 조합, 예컨대 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 조합 요법에 대한 약어인 CHOP; 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)™)에 의한 치료 요법에 대한 약어인 FOLFOX를 포함한다.

- [0152] 본원에 정의된 바와 같은 화학요법제는 암의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬의 효과를 조절, 감소, 차단 또는 억제하는 작용을 하는 "항호르몬제" 또는 "내분비 치료제"를 포함한다. 이는 혼합된 효능제/길항제 프로파일을 갖는 항에스트로겐, 예를 들어 타목시펜 (놀바덱스(NOLVADEX)®), 4-히드록시타목시펜, 토레미펜 (파레스톤(FARESTON)®), 이독시펜, 드롤록시펜, 칼록시펜 (에비스타(EVISTA)®), 트리옥시펜, 케옥시펜, 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예컨대 SERM3; 효능제 특성을 갖지 않는 순수한 항에스트로겐, 예컨대 플베스트란트 (파슬로덱스(FASLODEX)®) 및 EM800 (이러한 작용제는 에스트로겐 수용체 (ER) 이량체화를 차단하고/거나, DNA 결합을 억제하고/거나, ER 턴오버를 증가시키고/거나, ER 수준을 억제할 수 있음); 아로마타제 억제제, 예를 들어 스테로이드성 아로마타제 억제제, 예컨대 포르메스탄 및 엑세메스탄 (아로마신(AROMASIN)®), 및 비스테로이드성 아로마타제 억제제, 예컨대 아나스트라졸 (아리미덱스(ARIMIDEX)®), 레트로졸 (페마라(FEMARA)®) 및 아미노글루테티미드, 및 다른 아로마타제 억제제, 예를 들어 보로졸 (리비소르(RIVISOR)®), 메게스트롤 아세테이트 (메가세(MEGASE)®), 파드로졸 및 4(5)-이미다졸; 황체화 호르몬-방출 호르몬 효능제, 예를 들어 류프롤리드 (루프론(LUPRON)®) 및 엘리가드(ELIGARD)®, 고세렐린, 부세렐린 및 트립테렐린; 성 스테로이드, 예를 들어 프로게스틴, 예컨대 메게스트롤 아세테이트 및 메드록시프로게스테론 아세테이트, 에스트로겐, 예컨대 디에틸stil베스트롤 및 프레마린, 및 안드로젠/레티노이드, 예컨대 플루옥시메스테론, 모든 트랜스테티온산 및 펜레티니드; 오나프리스톤; 항프로게스테론; 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (ERD); 항안드로젠, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드 및 비칼루타미드; 및 임의의 상기의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2종 이상의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 호르몬 그 자체일 수 있다.

- [0153] 본 출원에 사용된 용어 "전구약물"은 모 약물과 비교하여 중양 세포에 덜 세포독성이고, 보다 활성의 모 형태로 효소적으로 활성화 또는 전환될 수 있는, 제약 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예를 들어,

문헌 [Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)]을 참조한다. 본 발명의 전구약물은, 보다 활성의 세포독성 유리 약물로 전환될 수 있는, 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 펩티드-함유 전구약물, D-아미노산-변형된 전구약물, 글리코실화 전구약물, β -락탐-함유 전구약물, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물 또는 임의로 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 5-플루오로시토신 및 다른 5-플루오로우리딘 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 사용하기 위한 전구약물 형태로 유도체화될 수 있는 세포독성 약물의 예는 상기 기재된 화학요법제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0154] "성장 억제제"는 본원에 사용된 경우에 세포 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서 그의 성장이 MiT 유전자 및/또는 MTF 전위 발현에 의존하는 세포)의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 성장 억제제의 예는 (S 기 이외의 다른 곳에서) 세포 주기 진행을 차단하는 작용제, 예컨대 G1 정지 및 M-기 정지를 유도하는 작용제를 포함한다. 전형적인 M-기 차단제는 빈카 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 타산, 및 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 정지시키는 작용제, 예를 들어 DNA 알킬화제, 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 다카르바진, 메클로레타민, 시스플라틴, 메토포트렉세이트, 5-플루오로우라실 및 ara-C는 또한 S-기 정지에도 작용한다. 추가의 정보는 문헌 [The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn and Israel, eds., Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami et al., (WB Saunders: Philadelphia, 1995), 특히 p. 13]에서 찾아볼 수 있다. 타산 (파클리탁셀 및 도세탁셀)은 둘 다 주목으로부터 유래된 항암 약물이다. 유럽 주목으로부터 유래된 도세탁셀 (탁소테레(TAXOTERE)®, 룽-프랑 로리(Rhone-Poulenc Rorer))은 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)®, 브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb))의 반합성 유사체이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은 튜불린 이량체로부터 미세관의 어셈블리를 촉진하고, 탈중합을 방지함으로써 미세관을 안정화시켜, 세포에서의 유사분열의 억제를 발생시킨다.

[0155] "방사선 요법"은 정상적으로 기능하거나 세포를 파괴하는 능력이 완전히 제한되도록 세포에 대한 충분한 손상을 유도하기 위해 지정된 감마선 또는 베타선을 사용하는 것을 의미한다. 투여량 및 치료의 지속기간을 결정하기 위한 관련 기술분야에 공지된 많은 방법이 존재할 것임을 인식할 것이다. 전형적인 치료는 1회 투여로 주어지고, 전형적인 투여량은 1일에 10 내지 200 유닛 (Gray)의 범위이다.

[0156] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은 가축 (예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 (예를 들어, 인간 및 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼, 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.

[0157] 용어 "공동으로"는 2종 이상의 치료제의 투여가, 투여의 적어도 일부가 시간상 중첩되는 경우를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다. 따라서, 공동 투여는 1종 이상의 작용제(들)의 투여를 1종 이상의 다른 작용제(들)의 투여를 중단한 후에 계속하는 경우의 투여 요법을 포함한다.

[0158] "감소시키다" 또는 "억제하다"는 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 초과와 전 반적 감소를 유발하는 능력을 의미한다. 감소시키다 또는 억제하다는 치료 중인 장애의 증상, 전이의 존재 또는 크기, 또는 원발성 종양의 크기를 지칭할 수 있다.

[0159] 용어 "패키지 삽입물"은 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 조합 요법, 금기 및/또는 경고에 대한 정보가 담긴, 이러한 치료 제품의 상업용 패키지에 통상적으로 포함되는 지침을 지칭하는 것으로 사용된다.

[0160] "제조 물품"은 적어도 1종의 시약, 예를 들어 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 치료하기 위한 의약 또는 본원에 기재된 바이오마커를 특이적으로 검출하기 위한 프로브를 포함하는 임의의 제조 물품 (예를 들어, 패키지 또는 용기) 또는 키트이다. 특정 실시양태에서, 제조 물품 또는 키트는 본원에 기재된 방법을 수행하기 위한 유닛으로서 판촉되거나, 배급되거나 또는 판매된다.

[0161] "표적 청중"은, 마케팅 또는 광고에 의해서와 같이, 특히 특정한 용도, 치료 또는 적응증을 위한 특정한 의약이 판촉되고 있거나 판촉되도록 의도되는 일군의 사람 또는 기관, 예컨대 개인, 집단, 신문, 의학 문헌 및 잡지의 독자, 텔레비전 또는 인터넷 시청자, 라디오 또는 인터넷 청취자, 의사, 제약 회사 등이다.

[0162] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그

값 또는 파라미터 자체에 대한 실시양태를 포함(하고 이를 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0163] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태로 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는" 것을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 단수 형태는 달리 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0164] II. 방법 및 용도

[0165] MiT 길항제를 이용하는 방법이 본원에 제공된다. 특히, MiT-전위 길항제를 이용하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 암 세포를 유효량의 MiT-전위 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 암 세포의 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 개체에게 유효량의 MiT-전위 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 MiT 전위를 포함한다.

[0166] 또한, 개체에게 유효량의 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 암을 갖는 개체를 기초로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항암 요법은 MiT 길항제를 포함한다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 개체를 기초로 하는 것인 방법이 제공된다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는 암을 갖는 개체를 기초로 하는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC 및/또는 SBN02 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제 (예를 들어, MITF-, TFEB-, TFE3-, TFEC- 및/또는 SBN02-전위 길항제)이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0167] 또한, 개체에게 유효량의 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 개별 nccRCC 암을 기초로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항암 요법은 MiT 길항제를 포함한다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 개체를 기초로 하는 것인 방법이 제공된다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는 암을 갖는 개체를 기초로 하는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC 및/또는 SBN02 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제 (예를 들어, MITF-, TFEB-, TFE3-, TFEC- 및/또는 SBN02-전위 길항제)이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0168] 추가로, 개체에게 유효량의 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 단 개체는 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 암을 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항암 요법은 MiT 길항제를 포함한다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 단 개체는 MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법이며, 단 개체는 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는 암을 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0169] 추가로 개체에게 유효량의 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이며, 단 개체는 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 nccRCC를 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항암 요법은 MiT 길항제를 포함한다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이며, 단 개체는 MiT 전위를 포함하는 nccRCC를 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이며, 단 개체는 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는 nccRCC를 갖는 것으로 밝혀진 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0170] 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함하는, 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 암 세포를 치료하는 방법

이 본원에 제공된다. 예를 들어, 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함하는, MiT 전위를 포함하는 암 세포를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함하는, MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는 암 세포를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0171] 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함하는, 암 세포가 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 것인 nccRCC 세포를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함하는, MiT 전위를 포함하는 nccRCC 암 세포를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 유효량의 MiT 길항제를 제공하는 단계를 포함하는, MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는 nccRCC 암 세포를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0172] 개체로부터 수득된 샘플이 1종 이상의 바이오마커를 포함하는지를 결정하는 단계, 및 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법의 유효량을 개체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 개체로부터 수득된 샘플이 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위를 포함하는지를 결정하는 단계, 및 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법의 유효량을 개체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0173] 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0174] 개체로부터 수득된 샘플이 1종 이상의 바이오마커를 포함하는지를 결정하는 단계, 및 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법의 유효량을 개체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 개체로부터 수득된 샘플이 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위를 포함하는지를 결정하는 단계, 및 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법의 유효량을 개체에게 투여하여 nccRCC를 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 개체로부터 수득된 샘플이 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는지를 결정하는 단계, 및 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법의 유효량을 개체에게 투여하여 nccRCC를 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 nccRCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0175] 또한, (a) 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 암을 갖는 개체를 선택하는 단계; 및 (b) 이에 따라 선택된 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, (a) MiT 전위를 포함하는 암을 갖는 개체를 선택하는 단계; 및 (b) 이에 따라 선택된 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0176] 또한, (a) 1종 이상의 바이오마커를 포함하는 nccRCC를 갖는 개체를 선택하는 단계; 및 (b) 이에 따라 선택된 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하여 nccRCC를 치료하는 단계를 포함하는, nccRCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, (a) 암을 갖는 개체를 선택하는 단계이며, 여기서 nccRCC는 MiT 전위를 포함하는 것인 단계; 및 (b) 이에 따라 선택된 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하여 nccRCC를 치료하는 단계를 포함하는, nccRCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다. 예를 들어, 또한 (a) 암을 갖는 개체를 선택하는 단계이며, 여기서 nccRCC는 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 포함하는 것인 단계; 및 (b) 이에 따라 선택된 개체에게 유효량의 MiT 길항제를 투여하여 nccRCC를 치료하는 단계를 포함하는, nccRCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0177] 추가로 개체로부터 수득된 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높은 또는 낮은 암을 갖는 개체를 확인하는 방법이며, 여기서 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재는 개체가 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높다는 것을 나타내거나, 또는 1종 이상의 바이오마커의 부재는 개체가 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타

낼 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항암 요법은 MiT 길항제를 포함한다. 예를 들어, 개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높은 또는 낮은 암을 갖는 개체를 확인하는 방법이며, 여기서 샘플에서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높다는 것을 나타내거나, 또는 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0178] 추가로 개체로부터 수득된 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높은 또는 낮은 nccRCC를 갖는 개체를 확인하는 방법이며, 여기서 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재는 개체가 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높다는 것을 나타내거나, 또는 1종 이상의 바이오마커의 부재는 개체가 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항암 요법은 MiT 길항제를 포함한다. 예를 들어, 개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높은 또는 낮은 nccRCC를 갖는 개체를 확인하는 방법이며, 여기서 샘플에서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높다는 것을 나타내거나, 또는 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 개체로부터 수득된 샘플에서 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높은 또는 낮은 nccRCC를 갖는 개체를 확인하는 방법이며, 여기서 샘플에서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 높다는 것을 나타내거나, 또는 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료로부터 이익을 나타낼 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0179] 1종 이상의 바이오마커를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높은지 또는 낮은지를 예측하는 방법이며, 여기서 1종 이상의 바이오마커의 존재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높다는 것을 나타내고, 1종 이상의 바이오마커의 부재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위를 결정하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높은지 또는 낮은지를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높다는 것을 나타내고, MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0180] 1종 이상의 바이오마커를 결정하는 단계를 포함하는, nccRCC를 갖는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높은지 또는 낮은지를 예측하는 방법이며, 여기서 1종 이상의 바이오마커의 존재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높다는 것을 나타내고, 1종 이상의 바이오마커의 부재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위를 결정하는 단계를 포함하는, nccRCC를 갖는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높은지 또는 낮은지를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높다는 것을 나타내고, MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를

들어, MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현을 결정하는 단계를 포함하는, nccRCC를 갖는 개체가 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높은지 또는 낮은지를 예측하는 방법이며, 여기서 MET 과다발현 및/또는 BIRC7 과다발현의 존재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 높다는 것을 나타내고, MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 개체가 MiT 길항제에 의한 치료에 효과적으로 반응할 가능성이 낮다는 것을 나타내는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0181] 암을 갖는 개체로부터 수득된 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 상기 개체의 반응 또는 반응의 결여를 예측하는 방법이며, 여기서 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응을 예측하게 하고, 1종 이상의 바이오마커의 부재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응의 결여를 예측하게 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 암을 갖는 개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 상기 개체의 반응 또는 반응의 결여를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응을 예측하게 하고, MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응의 결여를 예측하게 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0182] nccRCC를 갖는 개체로부터 수득된 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 상기 개체의 반응 또는 반응의 결여를 예측하는 방법이며, 여기서 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응을 예측하게 하고, 1종 이상의 바이오마커의 부재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응의 결여를 예측하게 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, nccRCC를 갖는 개체로부터 수득된 샘플에서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 상기 개체의 반응 또는 반응의 결여를 예측하는 방법이며, 여기서 MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 존재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응을 예측하게 하고, MiT 과다발현 및/또는 MiT 전위의 부재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응의 결여를 예측하게 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, nccRCC를 갖는 개체로부터 수득된 샘플에서 MET 발현 및/또는 BIRC7 발현의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하는, MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 상기 개체의 반응 또는 반응의 결여를 예측하는 방법이며, 여기서 MET 발현 및/또는 BIRC7 발현의 존재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응을 예측하게 하고, MET 발현 및/또는 BIRC7 발현의 부재는 MiT 길항제를 포함하는 항암 요법에 대한 개체의 반응의 결여를 예측하게 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 MiT 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0183] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET, HIF1A, APEX1, 및 BIRC7로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 유전자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MET, HIF1A, APEX1, 및 BIRC7로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 변이 (예를 들어, 다형성 또는 돌연변이)의 존재를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변이 (예를 들어, 다형성 또는 돌연변이)는 체세포 변이 (예를 들어, 다형성 또는 돌연변이)이다.

[0184] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2)의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFE3를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFEC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 SBNO2를 포함한다.

[0185] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET 및/또는 BIRC7을 포함한다. 일부 실시양태에

서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MET 및/또는 BIRC7의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 BIRC7을 포함한다.

[0186] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, SBN02, MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, SBN02, MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다.

[0187] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 역위, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재를 포함한다.

[0188] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 과다발현을 포함한다.

[0189] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 13 및/또는 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 9, 10, 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, ASP3S1-MITF 전위는 투명 세포 RCC에 존재한다.

[0190] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 19를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 15, 16, 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.

[0191] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 및 SBN02를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 25를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 23 및/또는 24를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 21, 22, 23, 및/또는 25를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어,

재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.

- [0192] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0193] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0194] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0195] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MITF 돌연변이는 하기 중 1종 이상이다: G259A, A260G, A260G, T403G, G426C, A/T (-3), G712A, G1120A. 일부 실시양태에서, MITF 돌연변이는 하기 중 1종 이상이다: E318K, I212M 및 E213D 4TΔ2B, L135V, L142F, G244R, D380N.
- [0196] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0197] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0198] 임의의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 체세포 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 염색체내 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 염색체간 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 역위이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 결실이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 기능적 전위 융합 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리뉴클레오티드) 및/또는 기능적 전위 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리펩티드)이다. 일부 실시양태에서, 기능적 전위 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리펩티드)는 전위된 유전자 중 1종에 의해 조정되는 것으로 공지된 경로 (예를 들어, BIRC7 경로)를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 경로 활성화를 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 본원에 기재된 바와 같은 루시페라제 리포터 검정을 포함한다.
- [0199] 암 및 암 세포의 예는 암종, 림프종, 모세포종 (수모세포종 및 망막모세포종 포함), 육종 (지방육종 및 활막 세포 육종 포함), 신경내분비 종양 (카르시노이드 종양, 가스트린종 및 도세포암 포함), 중피종, 슈만세포종 (청신경종 포함), 수막종, 선암종, 흑색종 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 제81항의 MiT 길항제가 결합하는 방법을 포함한다.
- [0200] 바이오마커 (예를 들어, MiT 전위 또는 MiT 돌연변이)의 존재 및/또는 발현 수준/양은 DNA, mRNA, cDNA, 단백질, 단백질 단편 및/또는 유전자 카피수를 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 기준에 기초하여 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 샘플에서 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 제2 샘플에서의 존재/부재 및/또는 발현 수준/양과 비교하여 증가된다. 특정 실시양태에서, 제1 샘플에서 바이오마커의 존재/부재 및/또는 발현 수준/양은 제2 샘플에서의

존재 및/또는 발현 수준/양과 비교하여 감소된다. 특정 실시양태에서, 제2 샘플은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직이다. 유전자의 존재/부재 및/또는 발현 수준/양을 결정하기 위한 추가의 개시내용이 본원에 기재된다.

- [0201] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 상승된 발현은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직과 비교하여 본원에 기재된 것과 같은 표준 관련 기술분야 공지 방법에 의해 검출된 바이오마커 (예를 들어, 단백질 또는 핵산 (예를 들어, 유전자 또는 mRNA))의 수준에서의 약 임의의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과와 전반적 증가를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상승된 발현은 샘플에서 바이오마커의 발현 수준/양의 증가를 지칭하며, 여기서 증가는 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직에서의 각각의 바이오마커의 발현 수준/양의 적어도 약 임의의 1.5X, 1.75X, 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X, 25X, 50X, 75X, 또는 100X이다. 일부 실시양태에서, 상승된 발현은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 대조군 조직 또는 내부 대조군 (예를 들어, 하우스키핑 유전자)과 비교하여 약 1.5배, 약 1.75배, 약 2배, 약 2.25배, 약 2.5배, 약 2.75배, 약 3.0배 또는 약 3.25배 초과와 전반적 증가를 지칭한다.
- [0202] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 감소된 발현은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직과 비교하여 본원에 기재된 것과 같은 표준 관련 기술분야 공지 방법에 의해 검출된 바이오마커 (예를 들어, 단백질 또는 핵산 (예를 들어, 유전자 또는 mRNA))의 수준에서의 약 임의의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과와 전반적 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 감소된 발현은 샘플에서 바이오마커의 발현 수준/양의 감소를 지칭하며, 여기서 감소는 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서의 각각의 바이오마커의 발현 수준/양의 적어도 약 임의의 0.9X, 0.8X, 0.7X, 0.6X, 0.5X, 0.4X, 0.3X, 0.2X, 0.1X, 0.05X, 또는 0.01X이다.
- [0203] 한 측면에서, 환자로부터의 (예를 들어, 환자의 암으로부터의) 샘플이 MiT 전위를 갖는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, MiT 전위 발현을 결정하는 (MiT 전위의 존재를 결정하는) 방법이 제공된다.
- [0204] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2)의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFE3를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFEC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 SBNO2를 포함한다.
- [0205] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET 및/또는 BIRC7을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MET 및/또는 BIRC7의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 BIRC7을 포함한다.
- [0206] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, SBNO2, MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, SBNO2, MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다.
- [0207] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재를 포함한다.
- [0208] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 과다발현을 포함한다.

- [0209] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 13 및/또는 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 9, 10, 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, ASP3S1-MITF 전위는 투명 세포 RCC에 존재한다.
- [0210] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 19를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 15, 16, 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.
- [0211] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 및 SBN02를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 25를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 23 및/또는 24를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 21, 22, 23, 및/또는 25를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.
- [0212] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0213] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0214] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0215] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT 전위 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MiT의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MITF 돌연변이는 하기 중 1종 이상이다: G259A, A260G, A260G, T403G, G426C, A/T (-3), G712A,

G1120A. 일부 실시양태에서, MITF 돌연변이는 하기 중 1종 이상이다: E318K, I212M 및 E213D 4TΔ2B, L135V, L142F, G244R, D380N.

- [0216] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) MET의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0217] 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 발현 수준을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02) 돌연변이는 (예를 들어, MiT 전위가 없는 참조와 비교하여) BIRC7의 상승된 활성 및/또는 활성화를 발생시킨다.
- [0218] 임의의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 체세포 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 염색체내 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 염색체간 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 역위이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 결실이다. 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 기능적 전위 융합 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리펩티드)이다. 일부 실시양태에서, 기능적 전위 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 기능적 MiT-전위 융합 폴리펩티드)는 전위된 유전자 중 1종에 의해 조정되는 것으로 공지된 경로 (예를 들어, BIRC7 경로)를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 경로 활성화를 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 본원에 기재된 바와 같은 루시페라제 리포터 검정을 포함한다.
- [0219] 샘플 내 다양한 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 면역조직화학 ("IHC"), 웨스턴 블롯 분석, 면역침전, 분자 결합 검정, ELISA, ELIFA, 형광 활성화 세포 분류 ("FACS"), 매스어레이(MassARRAY), 단백질체학, 정량적 혈액 기반 검정 (예를 들어, 혈청 ELISA), 생화학적 효소적 활성 검정, 계내 혼성화, 서던 분석, 노던 분석, 전체 게놈 서열분석, 정량적 실시간 PCR ("qRT-PCR") 및 다른 증폭 유형 검출 방법, 예컨대 예를 들어 분지형 DNA, SISBA, TMA 등을 포함한 폴리머라제 연쇄 반응 ("PCR"), RNA-Seq, FISH, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현 프로파일링 및/또는 유전자 발현의 일련 분석 ("SAGE") 뿐만 아니라 단백질, 유전자 및/또는 조직 어레이 분석에 의해 수행될 수 있는 매우 다양한 검정 중 어느 하나를 포함하나 이에 제한되지는 않는 수많은 방법론에 의해 분석될 수 있으며, 이들 중 다수는 관련 기술분야에 공지되어 있고 통상의 기술자에 의해 이해된다. 유전자 및 유전자 생성물의 상태를 평가하기 위한 전형적인 프로토콜은, 예를 들어 문헌 [Ausubel et al., eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, Units 2 (노던 블롯팅), 4 (서던 블롯팅), 15 (이뮤노블롯팅) 및 18 (PCR 분석)]에서 발견된다. 또한, 멀티플렉스화 면역검정, 예컨대 룰즈 베이스드 메디슨 (Rules Based Medicine) 또는 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery) ("MSD")로부터 입수가능한 것이 사용될 수 있다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 (a) 샘플 (예컨대, 대상체 암 샘플)에 대해 유전자 발현 프로파일링, PCR (예컨대, rtPCR), RNA-seq, 마이크로어레이 분석, SAGE, 매스어레이 기술, 또는 FISH를 수행하는 단계; 및 b) 샘플에서 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 포함하는 방법을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 마이크로어레이 방법은 엄격한 조건 하에 상기 언급된 유전자를 코딩하는 핵산 분자에 혼성화할 수 있는 1종 이상의 핵산 분자를 갖거나 또는 상기 언급된 유전자에 의해 코딩되는 단백질 중 1종 이상에 결합할 수 있는 1종 이상의 폴리펩티드 (예컨대, 펩티드 또는 항체)를 갖는 마이크로어레이 칩의 사용을 포함한다. 한 실시양태에서, PCR 방법은 qRT-PCR이다. 한 실시양태에서, PCR 방법은 멀티플렉스-PCR이다. 일부 실시양태에서, 유전자 발현은 마이크로어레이에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 유전자 발현은 qRT-PCR에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 발현은 멀티플렉스-PCR에 의해 측정된다.
- [0221] 세포에서 mRNA의 평가 방법은 널리 공지되어 있고, 예를 들어 상보적 DNA 프로브를 사용하는 혼성화 검정 (예컨대, 1종 이상의 유전자에 특이적인 표지된 리보프로브를 사용하는 계내 혼성화, 노던 블롯 및 관련 기술) 및 다양한 핵산 증폭 검정 (예컨대, 1종 이상의 유전자에 특이적인 상보적 프라이머를 사용하는 RT-PCR, 및 다른 증폭 유형의 검출 방법, 예컨대 예를 들어 분지형 DNA, SISBA, TMA 등)을 포함한다.

- [0222] 포유동물로부터의 샘플은 노던, 도트 블롯 또는 PCR 분석을 사용하여 mRNA에 대해 편리하게 검정될 수 있다. 또한, 이러한 방법은 생물학적 샘플에서 표적 mRNA 수준의 결정 (예를 들어, "하우스키핑" 유전자, 예컨대 액틴 패밀리 구성원의 비교 대조 mRNA 서열의 수준을 동시에 검사함으로써)을 가능하게 하는 1개 이상의 단계를 포함할 수 있다. 임의로, 증폭된 표적 cDNA의 서열을 결정할 수 있다.
- [0223] 본 발명의 임의적인 방법은 마이크로어레이 기술에 의해 조직 또는 세포 샘플에서 mRNA, 예컨대 표적 mRNA를 검사 또는 검출하는 프로토콜을 포함한다. 핵산 마이크로어레이를 사용하여, 시험 및 대조군 조직 샘플로부터의 시험 및 대조 mRNA 샘플을 역전사시키고, 표지하여 cDNA 프로브를 생성한다. 이어서, 프로브를 고체 지지체에 고정된 핵산 어레이에 혼성화시킨다. 어레이는 어레이의 각각의 구성원의 서열 및 위치가 공지되도록 구성된다. 예를 들어, 그의 발현이 항혈관신생 요법의 증가된 또는 감소된 임상 이익과 상관되는 유전자의 선택물을 고체 지지체에 배열할 수 있다. 특정한 어레이 구성원과 표지된 프로브의 혼성화는 프로브가 유래된 샘플이 그러한 유전자를 발현한다는 것을 나타낸다.
- [0224] 일부 실시양태에 따르면, 존재 및/또는 발현 수준/양은 상기 언급된 유전자의 단백질 발현 수준을 관찰함으로써 측정된다. 특정 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 바이오마커 (예를 들어, 항-MiT 항체, 항-MiT-전위 항체)의 결합을 허용하는 조건 하에 상기 바이오마커에 대한 항체와 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계, 및 항체와 바이오마커 사이에 복합체가 형성되는지 여부를 검출하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제, 예를 들어 개체의 선택을 위한 바이오마커를 사용하는 요법에 적절한 대상체를 선택하는데 사용된다.
- [0225] 특정 실시양태에서, 샘플 내의 바이오마커 단백질의 존재 및/또는 발현 수준/양은 IHC 및 염색 프로토콜을 사용하여 검사된다. 조직 절편의 IHC 염색은 샘플 내의 단백질의 존재를 결정 또는 검출하는 신뢰할만한 방법인 것으로 밝혀졌다. 한 측면에서, 바이오마커의 발현 수준은 (a) 항체를 사용하여 샘플 (예컨대, 대상체 암 샘플)의 IHC 분석을 수행하는 단계; 및 b) 샘플에서 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는 방법을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, IHC 염색 강도는 참조 값과 관련하여 결정된다.
- [0226] IHC는 형태 염색 및/또는 형광 계내 혼성화와 같은 추가의 기술과 조합되어 수행될 수 있다. 2종의 일반적인 IHC 방법; 직접 및 간접 검정이 이용가능하다. 제1 검정에 따르면, 표적 항원에 대한 항체의 결합은 직접 결정된다. 이러한 직접 검정은 추가의 항체 상호작용 없이도 가시화될 수 있는 표지된 시약, 예컨대 형광 태그 또는 효소-표지된 1차 항체를 사용한다. 전형적인 간접 검정에서, 비접합 1차 항체가 항원에 결합한 다음, 표지된 2차 항체가 1차 항체에 결합한다. 2차 항체가 효소적 표지에 접합된 경우에, 발색원성 또는 형광원성 기질을 첨가하여 항원의 가시화를 제공한다. 여러 2차 항체가 1차 항체 상의 상이한 에피토프와 반응할 수 있기 때문에, 신호 증폭이 발생한다.
- [0227] IHC에 사용되는 1차 및/또는 2차 항체는 전형적으로 검출가능한 모이어티로 표지될 것이다. 다수의 표지가 이용가능하고, 이는 일반적으로 하기 카테고리로 그룹화될 수 있다: (a) 방사성동위원소, 예컨대 ³⁵S, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, 및 ¹³¹I; (b) 콜로이드성 금 입자; (c) 회토류 킬레이트 (유로퓸 킬레이트), 텍사스 레드, 로다민, 플루오레세인, 단실, 리사민, 옴벨리페론, 피코크리테린, 피코시아닌, 또는 상업적으로 입수가능한 형광단, 예컨대 스펙트럼 오렌지7(SPECTRUM ORANGE7) 및 스펙트럼 그린7(SPECTRUM GREEN7) 및/또는 상기 중 어느 1종 이상의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 형광 표지; (d) 다양한 효소-기질 표지가 이용가능하고, 미국 특허 번호 4,275,149는 이들 중 일부의 개관을 제공한다. 효소적 표지의 예는 루시페라제 (예를 들어, 반딧불이 루시페라제 및 박테리아 루시페라제; 미국 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디히드로프탈라진디온, 말레이트 데히드로게나제, 우레아제, 퍼옥시다제, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO), 알칼리성 포스파타제, β -갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제 (예를 들어, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제 및 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제), 헤테로시클릭 옥시다제 (예컨대, 우리카제 및 크산틴 옥시다제), 락토 퍼옥시다제, 마이크로퍼옥시다제 등을 포함한다.
- [0228] 효소-기질 조합의 예는 예를 들어 기질로서 수소 퍼옥시다제와의 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO); 발색원성 기질로서 파라-니트로페닐 포스페이트와의 알칼리성 포스파타제 (AP); 및 발색원성 기질 (예를 들어, p-니트로페닐- β -D-갈락토시다제) 또는 형광원성 기질 (예를 들어, 4-메틸옴벨리페릴- β -D-갈락토시다제)과의 β -D-갈락토시다제 (β -D-Gal)를 포함한다. 이들의 일반적 검토를 위해, 미국 특허 번호 4,275,149 및 4,318,980을 참조한다.
- [0229] 이에 따라 제조된 시료를 탑재하고 이에 커버슬립을 덮을 수 있다. 이어서, 예를 들어 현미경을 사용하여 슬라이드 평가를 결정하고, 관련 기술분야에 통상적으로 사용되는 염색 강도 기준을 이용할 수 있다. 일부 실시양

태에서, 약 1+ 이상의 염색 패턴 스코어가 진단 및/또는 예후성이다. 특정 실시양태에서, IHC 검정에서 약 2+ 이상의 염색 패턴 스코어가 진단 및/또는 예후성이다. 다른 실시양태에서, 약 3 이상의 염색 패턴 스코어가 진단 및/또는 예후성이다. 한 실시양태에서, 종양 또는 결장 선종으로부터의 세포 및/또는 조직을 IHC를 사용하여 검사하는 경우, 염색은 일반적으로 종양 세포 및/또는 조직에서 (샘플 중에 존재할 수 있는 기질 또는 주위 조직에 반대되는 것으로서) 결정 또는 평가되는 것으로 이해된다.

[0230] 대안적 방법에서, 샘플을 항체-바이오마커 복합체 형성에 충분한 조건 하에서 상기 바이오마커 (예를 들어, 항-MiT 항체, 항-MiT-전위 항체)에 특이적인 항체와 접촉시킨 다음 상기 복합체를 검출할 수 있다. 바이오마커의 존재는 다수의 방식으로, 예컨대 혈장 및 혈청을 포함한 매우 다양한 조직 및 샘플을 검정하기 위한 웨스턴 블롯팅 및 ELISA 절차에 의해 검출될 수 있다. 이러한 검정 포맷을 사용한 광범위한 면역검정 기술이 이용가능하고, 예를 들어 미국 특허 번호 4,016,043, 4,424,279 및 4,018,653을 참조한다. 이들은 비-경쟁적 유형의 단일-부위 및 2-부위 또는 "샌드위치" 검정 뿐만 아니라, 전통적인 경쟁적 결합 검정을 둘 다 포함한다. 또한, 이들 검정은 표적 바이오마커에 대한 표지된 항체의 직접 결합을 포함한다.

[0231] 예시적인 MITF 항체는 c5 (앱캠(abcam)), D5 (앱캠), HPA003259 (시그마(Sigma))를 포함하고, 항-MITF 항체는 본원에 추가로 기재되고 예시된다. 예시적인 TFEB 항체는 ab113372 (앱캠), ab113372 (앱캠), LS-B5907 (엘에스바이오(LSBio))를 포함하고, 추가로 항-TFEB 항체가 본원에 기재되고 예시된다. 예시적인 TFEC 항체는 13547-1-AP (프로테인테크(proteinTech))를 포함하고, 추가로 항-TFEC 항체가 본원에 기재되고 예시된다. 예시적인 TFE3 항체는 MRQ-37 (벤타나(Ventana)), HPA023881 (시그마)를 포함하고, 추가로 항-TFE3 항체가 본원에 기재되고 예시된다. 예시적인 MET 항체는 SP44 (벤타나), Met4를 포함한다. 예시적인 BIRC7 항체는 1D12 (오리진(Origene))를 포함한다.

[0232] 조직 또는 세포 샘플에서 선택된 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 또한 기능 또는 활성-기반 검정에 의해 검사될 수 있다. 예를 들어, 바이오마커가 효소인 경우에, 관련 기술분야에 공지된 검정을 수행하여 조직 또는 세포 샘플에서 주어진 효소적 활성의 존재를 결정 또는 검출할 수 있다.

[0233] 특정 실시양태에서, 샘플은 검정된 바이오마커의 양의 차이 및 사용된 샘플의 품질의 가변성 둘 다, 및 검정 수행 사이의 가변성에 대해 정규화된다. 널리 공지되어 있는 하우스키핑 유전자, 예컨대 ACTB를 포함한, 특정의 정규화 바이오마커의 발현을 검출하고 그를 혼입시킴으로써 이러한 정규화를 달성할 수 있다. 대안적으로, 정규화는 검정된 유전자 또는 그의 큰 하위세트 모두의 평균 또는 중앙 신호를 기초로 할 수 있다 (전반적 정규화 접근법). 유전자마다, 대상체 종양 mRNA 또는 단백질의 측정된 정규화된 양을 참조 세트에서 확인된 양과 비교한다. 대상체당 시험된 종양당 각각의 mRNA 또는 단백질에 대해 정규화된 발현 수준은 참조 세트에서 측정된 발현 수준의 백분율로서 표현될 수 있다. 분석할 특정한 대상체 샘플에서 측정된 존재 및/또는 발현 수준/양은 이러한 범위 내의 일부 백분율수에 속할 것이며, 이는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0234] 특정 실시양태에서, 유전자의 상대 발현 수준은 다음과 같이 결정된다:

[0235] 상대 발현 유전자1 샘플1 = $2^{\text{exp}(\text{Ct}_{\text{하우스키핑 유전자}} - \text{Ct}_{\text{유전자1}})}$ (Ct는 샘플에서 결정됨).

[0236] 상대 발현 유전자1 참조 RNA = $2^{\text{exp}(\text{Ct}_{\text{하우스키핑 유전자}} - \text{Ct}_{\text{유전자1}})}$ (Ct는 참조 샘플에서 결정됨).

[0237] 정규화된 상대 발현 유전자1 샘플1 = (상대 발현 유전자1 샘플1 / 상대 발현 유전자1 참조 RNA) x 100.

[0238] Ct는 역치 사이클이다. Ct는 반응 내에서 생성된 형광이 역치 선을 넘는 사이클 수이다.

[0239] 모든 실험은 다양한 조직 공급원 (예를 들어, 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재의 클론테크(Clontech)로부터의 참조 RNA #G36538)으로부터 RNA의 포괄적 혼합물인 참조 RNA에 대해 정규화된다. 동일한 참조 RNA를 각각의 qRT-PCR 실행에 포함시켜, 상이한 실험 실행 사이의 결과의 비교를 가능하게 한다.

[0240] 한 실시양태에서, 샘플은 임상 샘플이다. 또 다른 실시양태에서, 샘플은 진단 검정에 사용된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 원발성 또는 전이성 종양으로부터 취득된다. 조직 생검은 종양 조직의 대표적인 조각을 취득하기 위해 종종 사용된다. 대안적으로, 종양 세포는 관심 종양 세포를 함유하는 것으로 공지되어 있거나 그렇게 여겨지는 조직 또는 유체의 형태로 간접적으로 취득될 수 있다. 예를 들어, 폐암 병변의 샘플은 절제, 기관지 경검사, 미세 바늘 흡인, 기관지 브러싱에 의해, 또는 객담, 흉막액 또는 혈액으로부터 취득될 수 있다. 유전자 또는 유전자 생성물은 암 또는 종양 조직으로부터, 또는 다른 신체 샘플, 예컨대 소변, 객담, 혈청 또는 혈장으로부터 검출될 수 있다. 양성 샘플에서 표적 유전자 또는 유전자 생성물의 검출에 대해 상기 논의된 것과

동일한 기술이 다른 신체 샘플에도 적용될 수 있다. 암 세포는 암 병변으로부터 벗겨져서 이러한 신체 샘플 중에 나타날 수 있다. 이러한 신체 샘플을 스크리닝함으로써 이들 암에 관한 간단한 조기 진단을 달성할 수 있다. 또한, 요법의 진행은 이러한 신체 샘플을 표적 유전자 또는 유전자 생성물에 대해 시험함으로써 보다 용이하게 모니터링될 수 있다.

[0241] 특정 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 단일 샘플, 또는 시험 샘플이 수득된 때보다 하나 이상의 상이한 시점에 수득된 동일한 대상체 또는 개체로부터의 조합된 다중 샘플이다. 예를 들어, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 시험 샘플이 수득된 때보다 이른 시점에 동일한 대상체 또는 개체로부터 수득된다. 이러한 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 참조 샘플이 암의 초기 진단 동안 수득되고 시험 샘플이 암이 전이성이 되었을 때 이후에 수득된 경우에 유용할 수 있다.

[0242] 특정 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 하나 이상의 건강한 개체로부터의 조합된 다중 샘플이다. 특정 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 갖는 하나 이상의 개체로부터의 조합된 다중 샘플이다. 특정 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 정상 조직으로부터의 풀링된 RNA 샘플 또는 대상체 또는 개체가 아닌 하나 이상의 개체로부터의 풀링된 혈장 또는 혈청 샘플이다. 특정 실시양태에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 종양 조직으로부터의 풀링된 RNA 샘플 또는 대상체 또는 개체가 아닌 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 갖는 하나 이상의 개체로부터의 풀링된 혈장 또는 혈청 샘플이다.

[0243] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT-전위 길항제이다. 임의의 방법의 일부 실시양태에서, MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제는 항체, 결합 폴리펩티드, 결합 소분자, 또는 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제는 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간, 인간화 또는 키메라 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 항체 단편이고, 항체 단편은 MiT 폴리펩티드, 특히 MiT 길항제 및/또는 MiT-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다.

[0244] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 임의의 상기 실시양태에 따른 개체는 인간일 수 있다.

[0245] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 이러한 암을 갖는 개체에게 유효량의 MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 이러한 실시양태에서, 방법은 개체에게 하기 기재된 바와 같은 적어도 1종의 추가의 치료제의 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간일 수 있다.

[0246] 본원에 기재된 MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제는 요법에서 단독으로 또는 다른 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제는 또 다른 MiT 길항제를 포함한 적어도 1종의 추가의 치료제와 공-투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 화학요법제이다.

[0247] 상기 언급된 이러한 조합 요법은 조합 투여 (여기서 2종 이상의 치료제가 동일한 또는 개별 체제에 포함됨) 및 개별 투여를 포괄하고, 이 경우에 MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제의 투여는 추가의 치료제 및/또는 아주반트의 투여 전에, 그와 동시에 및/또는 그 후에 이루어질 수 있다. MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제는 또한 방사선 요법과 조합되어 사용될 수 있다.

[0248] 본원에 기재된 MiT 길항제, 특히 MiT-전위 길항제 (예를 들어, 항체, 결합 폴리펩티드 및/또는 소분자) (및 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내 및 비강내를 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있고, 원하는 경우에 국부 치료를 위해 병변내 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 투여는 임의의 적합한 경로, 예를 들어 부분적으로는 투여가 단기적인지 또는 만성인지에 따라 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의해 이루어질 수 있다. 단일 투여 또는 다양한 시점에 걸친 다중 투여, 볼루스 투여 및 펄스 주입을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 투여 스케줄이 본원에서 고려된다.

[0249] 본원에 기재된 MiT 길항제, 특히 MiT 길항제 (예를 들어, 항체, 결합 폴리펩티드 및/또는 소분자)는 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 체제화, 투약 및 투여될 수 있다. 이와 관련하여 고려할 인자는 치료할 특정한 장애, 치료할 특정한 포유동물, 개체의 임상 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄링, 및 의료 진료의에게 공지된 다른 인자를 포함한다. MiT 길항제, 특히 MiT 길항제는 반드시 그러할 필요는 없지만, 임의로 해당 장애를 예방 또는 치료하는데 현재 사용되는 1종 이상의 작용제와 함께 체제화된다. 이러

한 다른 작용제의 유효량은 제제에 존재하는 MiT 길항제, 특히 MiT 길항제의 양, 장애 또는 치료의 유형, 및 상기 논의된 다른 인자에 따라 달라진다. 이는 일반적으로 상기 기재된 바와 동일한 투여량 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된 투여량의 약 1 내지 99%로, 또는 실험적으로/임상적으로 적절한 것으로 결정된 임의의 투여량 및 임의의 경로에 의해 사용된다.

[0250] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본원에 기재된 MiT 길항제, 특히 MiT 길항제의 적절한 투여량 (단독으로, 또는 1종 이상의 다른 추가의 치료제와 조합되어 사용되는 경우)은 치료할 질환의 유형, 질환의 중증도 및 경과, MiT 길항제, 특히 MiT 길항제가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지의 여부, 선행 요법, 대상체의 임상 병력 및 MiT 길항제에 대한 반응, 및 담당 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. MiT 길항제, 특히 MiT 길항제는 개체에 게 적합하게는 1회 또는 일련의 치료에 걸쳐 투여된다. 하나의 전형적인 1일 투여량은 상기 언급된 인자에 따라 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 mg/kg 또는 그 초과인 범위일 수 있다. 수일 이상에 걸친 반복 투여의 경우에, 상태에 따라 치료는 일반적으로 질환 증상의 목적하는 억제가 발생할 때까지 지속될 것이다. 이러한 용량은 간헐적으로, 예를 들어 매주 또는 3주마다 투여될 수 있다 (예를 들어, 개체가 약 2회 내지 약 20회, 또는 예를 들어 약 6회 용량의 MiT 길항제를 제공받도록). 초기의 보다 높은 부하 용량에 이어서, 1회 이상의 보다 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예시적인 투여 요법은 투여를 포함한다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있다. 이러한 요법의 진행은 통상적인 기술 및 검정에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0251] 임의의 상기 제제 또는 치료 방법은 MiT 길항제, 특히 MiT 길항제를 대신하여 또는 이에 더하여 본 발명의 면역 접합체를 사용하여 수행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0252] III. 치료 조성물

[0253] 본원에 기재된 방법에 유용한 MiT 길항제가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 항체, 결합 폴리펩티드, 결합 소분자, 및/또는 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 길항제이다.

[0254] 항체 길항제

[0255] 일부 실시양태에서, MET 경로 길항제는 항체이다. 한 실시양태에서, 의약은 인간 c-met에 결합하는 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 간세포 성장 인자 (HGF)에 대한 c-met 결합을 방해 (예를 들어, 차단)한다. 일부 실시양태에서, 항체는 c-met에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 HGF에 결합한다. 한 실시양태에서, 항-c-met 항체는 오나르투주맙이다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 다른 항-c-met 항체가 본원에 기재되어 있고 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, WO05/016382에 개시된 항-c-met 항체 (항체 13.3.2, 9.1.2, 8.70.2, 8.90.3을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 제노아(Genoa)의 CBA에 ICLC 번호 PD 03001로 기탁된 하이브리도마 세포주에 의해 생산되거나, 또는 HGF 수용체의 β 쇄의 세포 외 도메인 상의 에피토프를 인식하는 항-c-met 항체 (상기 에피토프는 모노클로날 항체에 의해 인식되는 것과 동일함); WO2007/126799에 개시된 항-c-met 항체 (04536, 05087, 05088, 05091, 05092, 04687, 05097, 05098, 05100, 05101, 04541, 05093, 05094, 04537, 05102, 05105, 04696, 04682를 포함하나 이에 제한되지는 않음); WO2009/007427에 개시된 항 c-met 항체 (CNCM, 인스티튜트 파스퇴르(Institut Pasteur) (프랑스 파리)에 2007년 3월 14일에 번호 I-3731로, 2007년 3월 14일에 번호 I-3732로, 2007년 7월 6일에 번호 I-3786으로, 2007년 3월 14일에 번호 I-3724로 기탁된 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않음); 20110129481에 개시된 항-c-met 항체; US20110104176에 개시된 항-c-met 항체; WO2009/134776에 개시된 항-c-met 항체; WO2010/059654에 개시된 항-c-met 항체; WO2011020925에 개시된 항-c-met 항체 (CNCM, 인스티튜트 파스퇴르 (프랑스 파리)에 2008년 3월 12일에 번호 I-3949로 기탁된 하이브리도마 및 2010년 1월 14일에 번호 I-4273으로 기탁된 하이브리도마로부터 분비된 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않음).

[0256] 일부 실시양태에서, MET 경로 길항제는 WO2007/143090에 기재된 인간화 항-HGF 항체 TAK701, 텔로투무맙, 피클라투주맙 및/또는 인간화 항체 2B8를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항-간세포 성장 인자 (HGF) 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-HGF 항체는 US7718174B2에 기재된 항-HGF 항체이다.

[0257] 일부 실시양태에서, BIRC7 길항제는 항-BIRC7 항체이다. 예시적인 항체는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0258] 추가 측면에서, 특히 임의의 상기 실시양태에 따른 항체 실시양태는 하기 섹션에 기재된 바와 같은 임의의 특색을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다:

[0259] 항체 친화도

[0260] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 한 실시양태에서, K_d 는 하기 검정에 의해 기재된 바와 같은, 관심 항체의 Fab 버전 및 그의 항원을 사용하여 수행되는 방사성표지된 항원 결합 검정 (RIA)에 의해 측정된다. 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화도는 비표지된 항원의 적정 시리즈의 존재 하에 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시킨 후, 항-Fab 항체-코팅된 플레이트를 사용하여 결합된 항원을 포획함으로써 측정한다 (예를 들어, 문헌 [Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)] 참조). 검정 조건을 확립하기 위해, 마이크로타이터(MICROTITER)® 멀티-웰 플레이트 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6) 중의 $5 \mu\text{g/ml}$ 포획 항-Fab 항체 (카펠 랩스(Cappel Labs))로 밤새 코팅한 후, PBS 중의 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 2 내지 5시간 동안 실온 (대략 23°C)에서 차단한다. 비-흡착 플레이트 (눈크(Nunc) #269620)에서는 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원을 관심 Fab의 연속 희석물과 혼합한다 (예를 들어, 문헌 [Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)]의 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치함). 이어서, 관심 Fab를 밤새 인큐베이션하지만; 평형에 도달하는 것을 확실하게 하기 위해 더 오랜 기간 (예를 들어, 약 65시간) 동안 계속 인큐베이션할 수 있다. 이후에, 혼합물을 포획 플레이트로 옮겨 실온에서 (예를 들어, 1시간 동안) 인큐베이션한다. 이어서, 용액을 제거하고, 플레이트를 PBS 중의 0.1% 폴리소르베이트 20 (트윈-20®)으로 8회 세척한다. 플레이트가 건조된 경우에, $150 \mu\text{l}$ /웰의 섬광제 (마이크로싯(MICROSCINT)-20™; 팩커드(Packard))를 첨가하고, 플레이트를 탑카운트(TOPCOUNT)™ 감마 계수기 (팩커드) 상에서 10분 동안 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각 Fab의 농도를 선택하여 경쟁적 결합 검정에 사용한다.

[0261] 또 다른 실시양태에 따르면, K_d 는 ~ 10 반응 단위 (RU)로 고정된 항원 CM5 칩을 사용하여 25°C 에서 비아코어®-2000 또는 비아코어®-3000 (비아코어, 인크.(Biacore, Inc.), 뉴저지주 피스카타웨이)를 사용하는 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 측정된다. 간략하게, 카복시메틸화 덱스트란 바이오센서 칩 (CM5, 비아코어, 인크.)을 공급업체의 지침에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보다이미드 히드록로라이드 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화시킨다. 항원을 10 mM 아세트산나트륨, pH 4.8을 사용하여 $5 \mu\text{g/ml}$ ($\sim 0.2 \mu\text{M}$)로 희석한 후에 커플링된 단백질의 대략 10 반응 단위 (RU)가 달성되도록 $5 \mu\text{l}$ /분의 유량으로 주입한다. 항원의 주입 후, 1 M 에탄올아민을 주입하여 미반응기를 차단한다. 동역학적 측정을 위해, Fab의 2-배 연속 희석물 (0.78 nM 내지 500 nM)을 대략 $25 \mu\text{l}$ /분의 유량으로 25°C 에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (트윈-20™) 계면활성제를 갖는 PBS (PBST) 내에 주입한다. 간단한 일-대-일 랭뮤어 결합 모델 (비아코어® 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 회합 및 해리 센소그램을 동시에 피팅시켜 회합률 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})을 계산한다. 평형 해리 상수 (K_d)는 k_{off}/k_{on} 의 비로 계산한다. 예를 들어, 문헌 [Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)]을 참조한다. 온-레이트가 상기 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 을 초과하는 경우에, 온-레이트는 분광계, 예컨대 정지-유동 설비 분광광도계 (아비브 인스트루먼트) 또는 교반 큐벳이 장착된 8000-시리즈 SLM-아인코™ 분광광도계 (써모스펙트로닉)에서 측정되는 바와 같은, 증가하는 농도의 항원의 존재 하에 PBS, pH 7.2 중 20 nM의 항-항원 항체 (Fab 형태)의 25°C 에서의 형광 방출 강도 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역-통과)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 켄칭 기술을 사용하는 것에 의해 결정될 수 있다.

[0262] 항체 단편

[0263] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 다른 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 문헌 [Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)]을 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)]을 참조하고; 또한 WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458을 참조한다. 셀비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의에 대해서는, 미국 특허 번호 5,869,046을 참조한다.

[0264] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; 문헌 [Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]; 및 Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)]을 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디는 또한 문헌 [Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]에 기재되어 있다.

- [0265] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 실시양태에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다 (도만티스, 인크.(Domantis, Inc.), 매사추세츠주 윌섬; 예를 들어 미국 특허 번호 6,248,516 B1 참조).
- [0266] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이, 무손상 항체의 단백질분해적 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포 (예를 들어, 이. 콜라이(E. coli) 또는 파지)에 의한 생산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0267] 키메라 및 인간화 항체
- [0268] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)]에 기재되어 있다. 한 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 것으로부터 변화된 "부류 교체된" 항체이다. 키메라 항체는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0269] 특정 실시양태에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화도를 보유하면서 인간에 대한 면역원성이 감소되도록 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예를 들어 CDR (또는 그의 일부)이 비-인간 항체로부터 유래되고, FR (또는 그의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래된 1개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 또한 임의로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체 내의 일부 FR 잔기는, 예를 들어 항체 특이성 또는 친화도를 복원하거나 또는 개선시키기 위해, 비-인간 항체 (예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.
- [0270] 인간화 항체 및 그의 제조 방법은 예를 들어 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]에서 검토되었고, 예를 들어 문헌 [Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)]; 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; 문헌 [Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (SDR (a-CDR) 그래프팅 기재); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) ("재표면화" 기재); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) ("FR 서플링" 기재); 및 Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FR 서플링에 대한 "유도 선택" 접근법 기재)]에 추가로 기재되어 있다.
- [0271] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은, "최적-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993)] 참조); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정한 하위군의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 및 Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조); 인간 성숙 (체세포 성숙) 프레임워크 영역 또는 인간 배선 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)] 참조); 및 FR 라이브러리 스크리닝으로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)] 참조)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0272] 인간 항체
- [0273] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌 [van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)]에 기재되어 있다.
- [0274] 인간 항체는 항원 펩티드에 반응하여 인간 가변 영역을 갖는 무손상 인간 항체 또는 무손상 항체를 생산하도록 변형된 트랜스제닉 동물에게 면역원을 투여하는 것에 의해 제조할 수 있다. 이러한 동물은 전형적으로 내인성 이뮤노글로불린 유전자좌를 대체하거나 또는 염색체외에 존재하거나 동물의 염색체로 무작위적으로 통합된 인간 이뮤노글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유한다. 이러한 트랜스제닉 마우스에서, 내인성 이뮤노글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화된다. 트랜스제닉 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 문헌 [Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)]을 참조한다. 또한, 예를 들어 제노마우스(XENOMOUSE)TM 기술을 기재하는 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; 휴맵(HuMab)[®] 기술을 기재하는 미국 특허 번호 5,770,429; K-M 마우스(K-M MOUSE)[®] 기술을 기재하는 미국 특허 번호 7,041,870, 및 벨로시마우스

(VelociMouse)® 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900을 참조한다. 이러한 동물에 의해 생성된 무손상 항체로부터의 인간 가변 영역은 예를 들어 상이한 인간 불변 영역과 조합시키는 것에 의해 추가로 변형될 수 있다.

[0275] 인간 항체는 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 모노클로날 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되어 있다. (예를 들어, 문헌 [Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); 및 Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991)] 참조.) 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체는 또한 문헌 [Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)]에 기재되어 있다. 추가의 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터의 모노클로날 인간 IgM 항체의 생산 기재) 및 문헌 [Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)] (인간-인간 하이브리도마 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (트리오마(Trioma) 기술)은 또한 문헌 [Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clin. Pharma., 27(3):185-91 (2005)]에 기재되어 있다.

[0276] 인간 항체는 또한 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리하는 것에 의해 생성될 수 있다. 이어서, 이러한 가변 도메인 서열은 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기술은 하기 기재된다.

[0277] 라이브러리-유래 항체

[0278] 본 발명의 항체는 목적 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝하는 것에 의해 단리될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고, 목적하는 결합 특성을 보유하는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하는 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 예를 들어 문헌 [Hoogenboom et al., in Methods in Mol. Biol. 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)]에 검토되어 있고, 예를 들어 문헌 [McCafferty et al., Nature 348:552-554; Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in Methods in Mol. Biol. 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)]에 추가로 기재되어 있다.

[0279] 특정 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 개별적으로 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)에 의해 클로닝되고, 파지 라이브러리에 무작위 재조합되며, 이는 이어서 문헌 [Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)]에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다. 파지는 전형적으로 항체 단편을 단일-쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로 디스플레이한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구축할 필요없이 면역원에 대한 고-친화도 항체를 제공한다. 대안적으로, 나이브 레퍼토리를 클로닝 (예를 들어, 인간으로부터)하여, 문헌 [Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993)]에 기재된 바와 같이 어떠한 면역화도 없이 광범위한 비-자기 및 또한 자기 항원에 대한 항체의 단일 공급원을 제공할 수 있다. 마지막으로, 문헌 [Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)]에 기재된 바와 같이, 줄기 세포로부터의 비재배열 V-유전자 절편을 클로닝하고, 고도의 가변 CDR3 영역을 코딩하고 시험관내 재배열이 달성되도록 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함으로써, 나이브 라이브러리를 또한 합성적으로 제조할 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재하고 있는 특허 공개는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,750,373, 및 미국 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360을 포함한다.

[0280] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0281] 6. 다중특이적 항체

[0282] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대해 결합 특이성을 갖는 모노클로날 항체이다. 특정 실시양태에서, 결합 특이성 중 하나는 MiT 폴리펩티드, 예컨대 R-스폰딘-전위 융합 폴리펩티드에 대한 것이고, 다른 것은 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 MiT 폴리펩티드, 예컨대 R-스폰딘-전위 융합 폴리펩티드의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 세포독성제를 MiT 폴리펩티드, 예

컨대 R-스폰딘-전위 융합 폴리펩티드를 발현하는 세포에 국제화시키는데 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다.

[0283] 다중특이적 항체를 제조하는 기술은 상이한 특이성을 갖는 2개의 이뮤노글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공-발현 (문헌 [Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)], WO 93/08829, 및 [Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)] 참조), 및 "노브-인-홀" 조작 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,731,168 참조)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다중-특이적 항체는 또한 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기적 스티어링 효과를 조작하는 것 (WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교하는 것 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,676,980, 및 문헌 [Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)] 참조); 이중특이적 항체를 생성하기 위해 류신 지퍼를 사용하는 것 (예를 들어, 문헌 [Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)] 참조); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용하는 것 (예를 들어, 문헌 [Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)] 참조); 및 단일-쇄 Fv (sFv) 이량체를 사용하는 것 (예를 들어, 문헌 [Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)] 참조); 및 예를 들어 문헌 [Tutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991)]에 기재된 바와 같이 삼중특이적 항체를 제조하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0284] "옥토퍼스 항체"를 비롯하여, 3개 이상의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체가 또한 본원에 포함된다 (예를 들어, US 2006/0025576 참조).

[0285] 본원의 항체 또는 단편은 또한 MiT 폴리펩티드, 예컨대 R-스폰딘-전위 융합 폴리펩티드 뿐만 아니라 또 다른, 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 FAb" 또는 "DAF"를 포함한다 (예를 들어, US 2008/0069820 참조).

[0286] 7. 항체 변이체

[0287] 글리코실화 변이체

[0288] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 1개 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0289] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우에, 이에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에의 N-연결에 의해 일반적으로 부착되는 분지형, 이중안테나 올리고사카라이드를 포함한다. 예를 들어 문헌 [Wright et al., TIBTECH 15:26-32 (1997)]을 참조한다. 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물, 예를 들어 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스 및 시알산 뿐만 아니라 이중안테나 올리고사카라이드 구조의 "줄기" 내의 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체 내의 올리고사카라이드의 변형은 특정 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 이루어질 수 있다.

[0290] 한 실시양태에서, Fc 영역에 (직접적 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은 예를 들어 WO 2008/077546에 기재된 바와 같이 MALDI-TOF 질량 분광 측정법에 의한 측정 시, Asn297에 부착된 모든 당구조물 (예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노스 구조물)의 합계에 관하여 Asn297에서 당 쇄 내의 푸코스의 평균 양을 계산하는 것에 의해 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내의 약 위치 297 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; Asn297은 또한 항체에서의 부착적 서열 변이로 인해 위치 297의 약 ± 3 아미노산 상류 또는 하류, 즉 위치 294 및 300 사이에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (교와 핫코 고교 캄파니 리미티드 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd))을 참조한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 공개 문헌의 예는 US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; 문헌 [Okazaki et al., J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)]을 포함한다. 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); US 2003/0157108, Presta, L; 및 WO 2004/056312, Adams et al., 특허 실시예 11에서), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (예를 들어,

문헌 [Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)]; 및 WO2003/085107 참조)를 포함한다.

[0291] 이등분된 올리고사카라이드를 갖는 항체 변이체가 추가로 제공되며, 예를 들어 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 이중안테나 올리고사카라이드는 GlcNAc에 의해 이등분된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예가, 예를 들어 WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드 내에 적어도 1개의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는, 예를 들어 WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재되어 있다.

[0292] Fc 영역 변이체

[0293] 특정 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 변형이 본원에 제공된 항체의 Fc 영역에 도입되어, 그에 의해 Fc 영역 변이체가 생성될 수 있다. Fc 영역 변이체는 1개 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0294] 특정 실시양태에서, 본 발명은 생체내에서 항체의 반감기가 중요하지만 특성의 이펙터 기능 (예컨대 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 해로운 적용에 대해 바람직한 후보가 되게 하는, 모든 이펙터 기능은 아니지만 일부 이펙터 기능을 보유하는 항체 변이체를 고려한다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 수행할 수 있다. 예를 들어, 항체에 Fc γ R 결합이 결여되어 있지만 (따라서 ADCC 활성이 결여될 수 있음), FcRn 결합 능력은 보유함을 확실하게 하기 위해 Fc 수용체 (FcR) 결합 검정을 수행할 수 있다. ADCC를 매개하는 1차 세포인 NK 세포는 Fc γ RIII만을 발현하는 반면에, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈 세포 상에서의 FcR 발현은 문헌 [Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)]의 페이지 464, 표 3에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비제한적 예가 미국 특허 번호 5,500,362 (예를 들어, 문헌 [Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)] 참조) 및 문헌 [Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)]; 5,821,337 (문헌 [Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)] 참조)에 기재되어 있다. 대안적으로, 비-방사성 검정 방법을 사용할 수 있다 (예를 들어, 유동 세포측정법을 위한 악티 (ACTI)TM 비-방사성 세포독성 검정 (셀테크놀로지, 인크.(CellTechnology, Inc.), 캘리포니아주 마운틴 뷰); 및 사이토크스(CytoTox) 96 $\oplus$ 비-방사성 세포독성 검정 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨) 참조). 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들어 문헌 [Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)]에 기재된 바와 같이 동물 모델에서 평가될 수 있다. 또한, C1q 결합 검정을 수행하여, 항체가 C1q에 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성이 결여되어 있음을 확인할 수 있다. 예를 들어, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해 CDC 검정을 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)] 참조). FcRn 결합 및 생체내 클리어런스/반감기 결정은 또한 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)] 참조).

[0295] 감소된 이펙터 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 1개 이상의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 6,737,056). 이러한 Fc 돌연변이체는, 잔기 265 및 297이 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (미국 특허 번호 7,332,581).

[0296] FcR에 대해 개선되거나 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (예를 들어, 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 문헌 [Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)] 참조). 특정 실시양태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 1개 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334 (잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 문헌 [Idusogie et al., J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)]에 기재된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선된 또는 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 생성하는 변경이 Fc 영역에서 이루어진다.

[0297] 증가된 반감기, 및 모체 IgG를 태아에게 전달하는 것을 담당하는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 개선된 결합

을 갖는 항체 (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))가 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 1개 이상의 치환을 그 내부에 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 1개 이상에서 치환, 예를 들어 Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 7,371,826). Fc 영역 변이체의 다른 예에 관하여 또한 문헌 [Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351을 참조한다.

[0298] 시스테인 조작된 항체 변이체

[0299] 특정 실시양태에서, 항체의 1개 이상의 잔기를 시스테인 잔기로 치환시킨 시스테인 조작된 항체, 예를 들어 "티오MAb"를 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 생성된다. 이들 잔기를 시스테인으로 치환함으로써 그에 의해 반응성 티올기가 항체의 접근가능한 부위에 위치하게 되고, 이것을 사용하여 항체를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합시켜 본원에 추가로 기재되는 바와 같은 면역접합체를 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 하기 잔기 중 어느 1개 이상이 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (카바트 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 7,521,541에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0300] 면역접합체

[0301] 추가로, 1종 이상의 세포독성제, 예컨대 화학요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 그의 단편) 또는 방사성 동위원소에 접합된 본원의 항-MiT 항체, 예컨대 R-스폰딘-전위 융합 폴리펩티드를 포함하는 면역접합체가 본원에 제공된다.

[0302] 한 실시양태에서, 면역접합체는 항체가 메이탄시노이드 (미국 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1 참조); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (미국 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588, 및 7,498,298 참조); 돌라스타틴; 칼리케아미신 또는 그의 유도체 (미국 특허 번호 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, 및 5,877,296; 문헌 [Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)] 참조); 안트라시클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신 (문헌 [Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002)]; 및 미국 특허 번호 6,630,579 참조); 메토크렉세이트; 빈데신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 약물에 접합된, 항체-약물 접합체 (ADC)이다.

[0303] 또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 쇄 (슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa)로부터), 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디이(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나(Phytolaca americana) 단백질 (PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(momordica charantia) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(sapaonaria officinalis) 억제제, 젤로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함하나 이에 제한되지는 않는 효소적 활성 독소 또는 그의 단편에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다.

[0304] 또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 방사성접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사성접합체의 생산을 위해 이용가능하다. 예는 At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사성접합체가 검출을 위해 사용되는 경우에, 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들어 Tc^{99} 또는 I^{123} , 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화 (자기 공명 영상화, MRI로도 공지됨)를 위한 스핀 표지, 예컨대 마찬가지로 아이오딘-123, 아이오딘-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망가니즈 또는 철을 포함할 수 있다.

[0305] 항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이관능성 단백질 커플링제, 예컨대 N-숙신이미달-3-(2-피리딜디티오) 프

로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카복실레이트 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체 (예컨대 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르 (예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예컨대 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스 (p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 플루오린 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 문헌 [Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이트벤질-3-메틸디에틸렌 트리 아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 항체에 방사성뉴클레오타이드를 접합시키기 위한 예시적인 킬레이트화제이다. WO94/11026을 참조한다. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정성 링커, 펩티다제-감수성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 디술피드-함유 링커 (Chari et al., Cancer Res. 52:127-131 (1992); 미국 특허 번호 5,208,020)가 사용될 수 있다.

[0306] 본원의 면역접합체 또는 ADC는 상업적으로 입수가 가능한 (예를 들어, 피어스 바이오테크놀로지, 인크.(Pierce Biotechnology, Inc.), 미국 일리노이주 록포드로부터) BMPs, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술폰-EMCS, 술폰-GMBS, 술폰-KMUS, 술폰-MBS, 술폰-SIAB, 술폰-SMCC, 및 술폰-SMPB, 및 SVSB (숙신이미딜-(4-비닐술폰)벤조에이트)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 가교 시약을 사용하여 제조된 이러한 접합체를 명백하게 고려하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0307] C. 결합 폴리펩티드

[0308] 본원에 기재된 임의의 방법에서 MiT 길항제로서 사용하기 위한 MiT 결합 폴리펩티드 길항제가 본원에 제공된다. MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 MiT 폴리펩티드에, 바람직하게는 특이적으로 결합하는 폴리펩티드이다. 임의의 MiT 결합 폴리펩티드 길항제의 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 키메라 폴리펩티드이다.

[0309] 임의의 결합 폴리펩티드의 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 MITF 결합 폴리펩티드 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 MITF-전위 결합 폴리펩티드 길항제이다. 임의의 결합 폴리펩티드의 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 TFEB 결합 폴리펩티드 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 TFEB-전위 결합 폴리펩티드 길항제이다. 임의의 결합 폴리펩티드의 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 TFEC 결합 폴리펩티드 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 TFEC-전위 결합 폴리펩티드 길항제이다. 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 TFE3 결합 폴리펩티드 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 TFE3-전위 결합 폴리펩티드 길항제이다.

[0310] 임의의 결합 폴리펩티드의 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 MITF-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 MITF-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 MITF 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리펩티드는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리펩티드는 서열식별번호: 30 및/또는 14를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다.

[0311] 임의의 결합 폴리펩티드의 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 TFEB-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 TFEB-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFEC 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, TFEB-전위 융합 폴리펩티드는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리펩티드는 서열식별번호: 20 및/또는 31을 포함한다.

[0312] 임의의 결합 폴리펩티드의 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 TFEC-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 TFEC-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFEC 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다.

- [0313] 임의의 결합 폴리펩티드의 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 TFE3-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 결합 폴리펩티드는 TFE3-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFE3 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다.
- [0314] 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 MET 경로 결합 폴리펩티드 길항제이다. 예를 들어, HGF에 특이적으로 결합하는 C-met 수용체 분자 또는 그의 단편은, 예를 들어 HGF 단백질에 결합하여 격리시킴으로써 신호전달을 방지하기 위해 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 바람직하게는, c-met 수용체 분자, 또는 그의 HGF 결합 단편은 가용성 형태이다. 일부 실시양태에서, 가용성 형태의 수용체는 HGF에 결합하여 그것이 표적 세포의 표면 상에 존재하는 그의 천연 수용체에 결합하는 것을 방지함으로써 c-met 단백질의 생물학적 활성에 대한 억제 효과를 발휘한다. 또한, c-met 수용체 융합 단백질이 포함되고, 그의 예는 하기 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, MET 경로 결합 폴리펩티드 길항제는 키메라 수용체 단백질을 비롯하여 c-met 수용체의 가용성 형태를 포함한다. c-met에 특이적으로 결합하고 c-met의 활성화를 차단하거나 감소시킴으로써 신호전달을 방지하는 HGF 분자 또는 그의 단편이 본 발명의 방법에 사용될 수 있다.
- [0315] 일부 실시양태에서, MiT 결합 폴리펩티드 길항제는 BIRC7 결합 폴리펩티드 길항제이다. 한 실시양태에서 BIRC7 결합 폴리펩티드 길항제는 EERTCKVCLDRAVSIVFVPCGHLVCAECAPGLQLCPICRAPVRSRVRTFL (서열식별번호:)을 포함한다. 한 실시양태에서 BIRC7 결합 폴리펩티드 길항제는 CRAPVRSRVRTFLS (서열식별번호:)를 포함한다.
- [0316] 결합 폴리펩티드는 공지된 폴리펩티드 합성 방법론을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있거나 또는 재조합 기술을 사용하여 제조 및 정제될 수 있다. 결합 폴리펩티드는 통상적으로는 적어도 약 5개 아미노산 길이, 대안적으로 적어도 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100개 아미노산 길이 또는 그 초과이고, 여기서 이러한 결합 폴리펩티드는 본원에 기재된 바와 같은 표적, MiT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합할 수 있다. 결합 폴리펩티드는 널리 공지된 기술을 사용하여 과도한 실험 없이 확인될 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 폴리펩티드에 대해 폴리펩티드 라이브러리를 스크리닝하는 기술이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 것으로 주지된다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,556,762, 5,750,373, 4,708,871, 4,833,092, 5,223,409, 5,403,484, 5,571,689, 5,663,143; PCT 공개 번호 WO 84/03506 및 W084/03564; 문헌 [Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81:3998-4002 (1984); Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 82:178-182 (1985); Geysen et al., in Synthetic Peptides as Antigens, 130-149 (1986); Geysen et al., J. Immunol. Meth., 102:259-274 (1987); Schoofs et al., J. Immunol., 140:611-616 (1988), Cwirla, S. E. et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6378; Lowman, H.B. et al., (1991) Biochemistry, 30:10832; Clackson, T. et al., (1991) Nature, 352: 624; Marks, J. D. et al., (1991), J. Mol. Biol., 222:581; Kang, A.S. et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:8363, 및 Smith, G. P. (1991) Current Opin. Biotechnol., 2:668] 참조).
- [0317] 이와 관련하여, 박테리오파지 (파지) 디스플레이는 대형 폴리펩티드 라이브러리를 스크리닝하여 표적 폴리펩티드, MiT 폴리펩티드에 특이적으로 결합할 수 있는 라이브러리의 구성원(들)을 확인하는 것을 가능하게 하는 널리 공지된 기술이다. 파지 디스플레이는 변이체 폴리펩티드가 박테리오파지 입자의 표면 상의 코트 단백질에 대한 융합 단백질로서 디스플레이되는 것에 의한 기술이다 (Scott, J.K. and Smith, G. P. (1990) Science, 249: 386). 파지 디스플레이의 유용성은, 선택적으로 무작위화된 단백질 변이체 (또는 무작위 클로닝된 cDNA)의 대형 라이브러리가 표적 분자에 고친화도로 결합하는 서열에 대해 신속하고 효율적으로 분류될 수 있다는 사실에 있다. 파지 상의 펩티드 (Cwirla, S. E. et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6378) 또는 단백질 (Lowman, H.B. et al., (1991) Biochemistry, 30:10832; Clackson, T. et al., (1991) Nature, 352: 624; Marks, J. D. et al., (1991), J. Mol. Biol., 222:581; Kang, A.S. et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:8363) 라이브러리의 디스플레이가 수백만개의 폴리펩티드 또는 올리고펩티드를 특이적 결합 특성을 갖는 것에 대해 스크리닝하는데 사용되고 있다 (Smith, G. P. (1991) Current Opin. Biotechnol., 2:668). 무작위 돌연변이체의 파지 라이브러리를 분류하는 것은 다수의 변이체를 구축하여 증식시키는 전략, 표적 수용체를 사용하여 친화도 정제하는 절차, 및 결합 풍부화의 결과를 평가하는 수단을 필요로 한다. 미국 특허 번호 5,223,409, 5,403,484, 5,571,689, 및 5,663,143.
- [0318] 대부분의 파지 디스플레이 방법이 사상 파지를 사용하여 왔지만, 램다형 파지 디스플레이 시스템 (WO 95/34683; U.S. 5,627,024), T4 파지 디스플레이 시스템 (Ren et al., Gene, 215: 439 (1998); Zhu et al., Cancer

Research, 58(15): 3209-3214 (1998); Jiang et al., Infection & Immunity, 65(11): 4770-4777 (1997); Ren et al., Gene, 195(2):303-311 (1997); Ren, Protein Sci., 5: 1833 (1996); Efimov et al., Virus Genes, 10: 173 (1995)) 및 T7 파지 디스플레이 시스템 (Smith and Scott, Methods in Enzymology, 217: 228-257 (1993); U.S. 5,766,905)이 또한 공지되어 있다.

[0319] 추가의 개선은 선택된 표적 분자에의 결합에 대해 펩티드 라이브러리를 스크리닝하고 이들 단백질을 목적하는 특성에 대해 스크리닝하는 잠재력을 이용하여 기능적 단백질을 디스플레이하는 디스플레이 시스템의 능력을 증진시킨다. 파지 디스플레이 반응에 대한 조합 반응 장치가 개발되었으며 (WO 98/14277), 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 이분자 상호작용 (WO 98/20169; WO 98/20159) 및 구속성 헬릭스형 펩티드의 특성 (WO 98/20036)을 분석 및 제어해왔다. WO 97/35196은 파지 디스플레이 라이브러리를, 리간드가 표적 분자에 결합할 하나의 용액 및 친화성 리간드가 표적 분자에 결합하지 않을 제2 용액과 접촉시켜 결합 리간드를 선택적으로 단리함으로써 친화성 리간드를 단리하는 방법을 기재한다. WO 97/46251은 친화도 정제된 항체를 사용하여 무작위 파지 디스플레이 라이브러리를 바이오패닝한 다음 결합 파지를 단리하고, 이어서 마이크로플레이트 웰을 사용하는 마이크로패닝 과정에 의해 고친화도 결합 파지를 단리하는 방법을 기재한다. 친화성 태그로서의 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 단백질 A의 용도가 또한 보고되어 있다 (Li et al., (1998) Mol Biotech., 9:187). WO 97/47314는 파지 디스플레이 라이브러리일 수 있는 조합 라이브러리를 사용하여 효소 특이성을 구별하는 기질 제외 라이브러리의 용도를 기재한다. 파지 디스플레이를 사용하여 세제 중에 사용하기에 적합한 효소를 선택하는 방법은 WO 97/09446에 기재되어 있다. 특이적 결합 단백질을 선택하는 추가의 방법은 미국 특허 번호 5,498,538, 5,432,018, 및 WO 98/15833에 기재되어 있다.

[0320] 펩티드 라이브러리를 생성하고 이들 라이브러리를 스크리닝하는 방법이 또한 미국 특허 번호 5,723,286, 5,432,018, 5,580,717, 5,427,908, 5,498,530, 5,770,434, 5,734,018, 5,698,426, 5,763,192, 및 5,723,323에 개시되어 있다.

[0321] D. 결합 소분자

[0322] 본원에 기재된 임의의 방법에서 MiT 길항제로서 사용하기 위한 MiT 소분자 길항제가 본원에 제공된다.

[0323] 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 MITF 소분자 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 MITF-전위 소분자 길항제이다. 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 TFEB 소분자 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 TFEB-전위 소분자 길항제이다. 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 TFEC 소분자 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 TFEC-전위 소분자 길항제이다. 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 TFE3 소분자 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 TFE3-전위 소분자 길항제이다.

[0324] 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, 소분자는 MITF-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 소분자는 MITF-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 MITF 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리펩티드는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리펩티드는 서열식별번호: 30 및/또는 14를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다.

[0325] 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, 소분자는 TFEB-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 소분자는 TFEB-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFEC 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, TFEB-전위 융합 폴리펩티드는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리펩티드는 서열식별번호: 20 및/또는 31을 포함한다.

[0326] 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, 소분자는 TFEC-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 소

분자는 TFEC-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFEC 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다.

[0327] 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, 소분자는 TFE3-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 소분자는 TFE3-전위 융합 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFE3 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다.

[0328] 소분자는 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 MiT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합하는 본원에 정의된 바와 같은 결합 폴리펩티드 또는 항체 이외의 유기 분자이다. 유기 소분자는 공지된 방법론을 사용하여 확인되고 화학적으로 합성될 수 있다 (예를 들어, PCT 공개 번호 W000/00823 및 W000/39585 참조). 유기 소분자는 통상적으로 크기가 약 2000 달톤 미만이고, 대안적으로 크기가 약 1500, 750, 500, 250 또는 200 달톤 미만이며, 여기서 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합할 수 있는 이러한 유기 소분자는 널리 공지된 기술을 사용하여 과도한 실험 없이 확인될 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드 표적에 결합할 수 있는 분자에 대해 유기 소분자 라이브러리를 스크리닝하는 기술이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있음에 주목한다 (예를 들어, PCT 공개 번호 W000/00823 및 W000/39585 참조). 유기 소분자는 예를 들어 알데히드, 케톤, 옥심, 히드라존, 세미카르바존, 카르바지드, 1급 아민, 2급 아민, 3급 아민, N-치환된 히드라진, 히드라지드, 알콜, 에테르, 티올, 티오에테르, 디설피드, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 우레아, 카르바메이트, 카르보네이트, 케탈, 티오케탈, 아세탈, 티오아세탈, 아릴 할라이드, 아릴 술포네이트, 알킬 할라이드, 알킬 술포네이트, 방향족 화합물, 헤테로시클릭 화합물, 아닐린, 알켄, 알킨, 디올, 아미노 알콜, 옥사졸리딘, 옥사졸린, 티아졸리딘, 티아졸린, 엔아민, 술폰아미드, 에폭사이드, 아지리딘, 이소시아네이트, 술폰일 클로라이드, 디아조 화합물, 산 클로라이드 등일 수 있다.

[0329] 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 c-met 소분자 길항제이다. 한 실시양태에서, c-met 길항제는 c-met 세포의 도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 c-met 키나제 도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 c-met 결합에 대해 HGF와 경쟁한다. 일부 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 c-met에 대한 HGF 결합과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 HGF에 결합한다.

[0330] 특정 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 하기 중 어느 1종이다: SGX-523, 크리조티닙; JNJ-38877605 (CAS no. 943540-75-8), BMS-698769, PHA-665752 (화이자), SU5416, INC-280 (인사이트(Incyte); SU11274 (수젠(Sugen); [(3Z)-N-(3-클로로페닐)-3-((3,5-디메틸-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-피롤-2-일)메틸렌)-N-메틸-2-옥소인돌린-5-술폰아미드; CAS no. 658084-23-2]), 포레티닙, MGCD-265 (메틸젠; MGCD-265는 c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Ron 및 Tie-2 수용체를 표적화함; CAS no. 875337-44-3), 티반티닙 (ARQ 197), LY-2801653 (릴리(Lilly)), LY2875358 (릴리), MP-470, EMD 1214063 (머크 소로노(Merck Sorono)), EMD 1204831 (머크 소로노), NK4, 카보잔티닙 (카보잔티닙은 met 및 VEGFR2의 이중 억제제임), MP-470 (슈퍼젠(SuperGen); c-KIT, MET, PDGFR, Flt3, 및 AXL의 억제제임), Comp-1, E7050 (Cas no. 1196681-49-8; E7050은 이중 c-met 및 VEGFR2 억제제임 (Esai); MK-2461 (머크; N-((2R)-1,4-디옥산-2-일메틸)-N-메틸-N'-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-옥소-5H-벤조[4,5]시클로헥타[1,2-b]피리딘-7-일]술폰아미드; CAS no. 917879-39-1); MK8066 (머크), PF4217903 (화이자), AMG208 (암젠(Amgen)), SGX-126, RP1040, LY2801653, AMG458, EMD637830, BAY-853474, DP-3590. 특정 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 크리조티닙, 티반티닙, 카르보잔티닙, MGCD-265, , h224G11, DN-30, MK-2461, E7050, MK-8033, PF-4217903, AMG208, JNJ-38877605, EMD1204831, INC-280, LY-2801653, SGX-126, RP1040, LY2801653, BAY-853474, 및/또는 LA480 중 어느 1종 이상이다. 특정 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 크리조티닙, 티반티닙, 카르보잔티닙, MGCD-265 및/또는 포레티닙 중 어느 1종 이상이다. 특정 실시양태에서, c-met 소분자 길항제는 크리조티닙, 포레티닙 또는 카르보잔티닙 중 어느 1종 이상이다.

[0331] 임의의 소분자의 일부 실시양태에서, MiT 소분자 길항제는 BIRC7 경로 소분자 길항제이다. 일부 실시양태에서, BIRC7 경로 소분자 길항제는 MV1, BV6, GDC-0152, LBW242, SM-164, HGS1029, TL32711 중 어느 1종 이상이다.

[0332] 일부 실시양태에서, BIRC7 경로 길항제는 1가 길항제이다. 일부 실시양태에서, BIRC7 경로 길항제는 2가 길항제이다.

[0333] E. 길항제 폴리뉴클레오티드

[0334] 본원에 기재된 임의의 방법에서 MiT 길항제로서 사용하기 위한 MiT 폴리뉴클레오티드 길항제가 본원에

제공된다. 폴리뉴클레오티드는 안티센스 핵산 및/또는 리보자임일 수 있다. 안티센스 핵산은 MiT 유전자의 RNA 전사체의 적어도 일부에 상보적인 서열을 포함한다. 그러나, 절대적 상보성은 바람직하기는 하지만 요구되지는 않는다. 일부 실시양태에서, MiT 폴리뉴클레오티드는 MITF 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 폴리뉴클레오티드는 TFEB 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 폴리뉴클레오티드는 TFE3 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 폴리뉴클레오티드는 TFEC 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 폴리뉴클레오티드는 SBNO2 폴리뉴클레오티드이다.

[0335] 임의의 폴리뉴클레오티드 길항제의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 MITF 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEB-전위 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 임의의 폴리뉴클레오티드의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEB 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEB-전위 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 임의의 폴리뉴클레오티드 길항제의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEC 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEC-전위 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 임의의 폴리뉴클레오티드 길항제의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFE3 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFE3-전위 폴리뉴클레오티드에 결합한다.

[0336] 임의의 폴리뉴클레오티드 길항제의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 MITF-전위 융합 폴리펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 MITF-전위 융합 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 MITF 폴리뉴클레오티드 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리뉴클레오티드는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF-전위 융합 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 13을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다.

[0337] 임의의 폴리뉴클레오티드 길항제의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEB-전위 융합 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEB-전위 융합 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFEC 폴리뉴클레오티드 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, TFEB-전위 융합 폴리뉴클레오티드는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB-전위 융합 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 19를 포함한다.

[0338] 임의의 폴리뉴클레오티드 길항제의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEC-전위 융합 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFEC-전위 융합 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFEC 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다.

[0339] 임의의 폴리뉴클레오티드 길항제의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFE3-전위 융합 폴리뉴클레오티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 TFE3-전위 융합 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하지만, 야생형 TFE3 폴리뉴클레오티드 및/또는 전위의 제2 유전자에는 실질적으로 결합하지 않는다.

[0340] 본원에 언급된 "RNA의 적어도 일부에 상보적인" 서열은 RNA와 혼성화하여 안정한 듀플렉스를 형성할 수 있도록 충분한 상보성을 갖는 서열을 의미하고; 이에 따라 이중 가닥 MiT 안티센스 핵산의 경우에, 듀플렉스 DNA의 단일 가닥을 시험할 수 있거나 또는 트리플렉스 형성을 검정할 수 있다. 혼성화 능력은 안티센스 핵산의 상보성 정도 및 길이 둘 다에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 혼성화 핵산이 클수록 MiT RNA와의 염기 미스매치를 더 많이 함유할 수 있고, 안정한 듀플렉스 (또는 경우에 따라 트리플렉스)를 여전히 형성할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 혼성화된 복합체의 용점을 결정하기 위해 표준 절차를 사용하여 허용가능한 미스매치의 정도를 확인할 수 있다.

[0341] 메시지의 5' 말단, 예를 들어 AUG 개시 코돈까지 및 이를 포함하는 5' 비번역 서열에 상보적인 폴리뉴클레오티드는 번역을 억제하는데 가장 효율적으로 작동해야 한다. 그러나, mRNA의 3' 비번역 서열에 상보적인 서열이 또한 mRNA의 번역을 억제하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 일반적으로, 문헌 [Wagner, R., 1994, Nature 372:333-335]을 참조한다. 따라서, MiT 유전자의 5'- 또는 3'-비-번역, 비-코딩 영역에 상보적인 올리고뉴클레오티드를 안티센스 접근법에 사용하여 내인성 MiT mRNA의 번역을 억제할 수 있다. mRNA의 5' 비번역 영역에 상

보적인 폴리뉴클레오타이드는 AUG 개시 코돈의 상보체를 포함해야 한다. mRNA 코딩 영역에 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 번역의 보다 덜 효율적인 억제체이지만, 본 발명에 따라 사용될 수 있다. MiT mRNA의 5'-, 3'- 또는 코딩 영역에 혼성화되도록 설계되는지 여부에 관계없이, 안티센스 핵산은 적어도 6개 뉴클레오타이드 길이어야 하고, 바람직하게는 6 내지 약 50개 뉴클레오타이드 길이 범위의 올리고뉴클레오타이드이다. 구체적 측면에서 올리고뉴클레오타이드는 적어도 10개 뉴클레오타이드, 적어도 17개 뉴클레오타이드, 적어도 25개 뉴클레오타이드 또는 적어도 50개 뉴클레오타이드이다.

[0342] 한 실시양태에서, 본 발명의 MiT 안티센스 핵산은 외인성 서열로부터의 전사에 의해 세포내에서 생산된다. 예를 들어, 벡터 또는 그의 일부가 전사되어, MiT 유전자의 안티센스 핵산 (RNA)을 생산한다. 이러한 벡터는 MiT 안티센스 핵산을 코딩하는 서열을 함유할 것이다. 이러한 벡터는 목적하는 안티센스 RNA를 생산하도록 전사될 수 있는 한 에피솜을 보유하거나 또는 염색체에 통합될 수 있다. 이러한 벡터는 관련 기술분야 표준의 재조합 DNA 기술 방법에 의해 구축될 수 있다. 벡터는 척추동물 세포에서 복제 및 발현을 위해 사용되는, 플라스미드, 바이러스 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 것일 수 있다. MiT 또는 그의 단편을 코딩하는 서열의 발현은 척추동물, 바람직하게는 인간 세포에서 작용하는 것으로 관련 기술분야에 공지된 임의의 프로모터에 의한 것일 수 있다. 이러한 프로모터는 유도성 또는 구성적일 수 있다. 이러한 프로모터는 SV40초기 프로모터 영역 (Bernoist and Chambon, Nature 29:304-310 (1981)), 라우스(Rous) 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복부에 함유된 프로모터 (Yamamoto et al., Cell 22:787-797 (1980)), 헤르페스 티미딘 프로모터 (Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1441-1445 (1981)), 메탈로티오네인 유전자의 조절 서열 (Brinster et al., Nature 296:39-42 (1982)) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0343] F. 항체 및 결합 폴리펩티드 변이체

[0344] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열 변이체는 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입하는 것에 의해, 또는 펩티드 합성에 의해 제조할 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열로부터의 결실 및/또는 그 내로의 삽입 및/또는 잔기의 치환을 포함한다. 최종 구축물이 목적하는 특징, 예를 들어 표적-결합을 보유하도록, 최종 구축물에 도달하기 위해 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 이루어질 수 있다.

[0345] 특정 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체 및/또는 결합 폴리펩티드 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 표 1에서 "보존적 치환"의 표제 하에 제시된다. 보다 실질적인 변화는 표 1에서 "예시적인 치환"의 표제 하에 제공되고, 아미노산 측쇄 부류에 관하여 하기에 추가로 기재된다. 아미노산 치환은 관심 항체 및/또는 결합 폴리펩티드에 도입될 수 있고, 생성물은 목적 달성, 예를 들어 보유/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝될 수 있다.

<표 1>

원래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

아미노산은 공통적인 측쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다:

(1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) 산성: Asp, Glu;

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

(5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

(6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 또 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

치환 변이체의 한 유형은 모 항체 (예를 들어, 인간화 또는 인간 항체)의 1개 이상의 초가변 영역 잔기를 치환하는 것을 수반한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택된 생성된 변이체(들)는 모 항체에 비해 특정 생물학적 특성 (예를 들어, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)에서 변형 (예를 들어, 개선)을 가질 것이고/거나 모 항체의 특정 생물학적 특성을 실질적으로 보유할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 예를 들어 본원에 기재된 것과 같은 파지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 편리하게 생성될 수 있는 친화도 성숙 항체이다. 간략하게, 1개 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 변이체 항체가 파지 상에 디스플레이되고, 특정한 생물학적 활성 (예를 들어, 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.

변경 (예를 들어, 치환)은 예를 들어 항체 친화도를 개선시키기 위해 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟", 즉 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 코딩된 잔기 (예를 들어, 문헌 [Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)] 참조), 및/또는 SDR (a-CDR)에서 이루어질

수 있으며, 생성된 변이체 VH 또는 VL는 결합 친화도에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터 구축 및 재선택하는 것에 의한 친화도 성숙은 예를 들어 문헌 [Hoogenboom et al., in Methods in Mol. Biol. 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))]에 기재되어 있다. 친화도 성숙의 일부 실시양태에서, 다양성은 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류-유발 PCR, 쇄 서플링, 또는 올리고뉴클레오타이드-지시된 돌연변이유발)에 의한 성숙을 위해 선택된 가변 유전자로 도입된다. 이어서, 2차 라이브러리가 생성된다. 이어서, 라이브러리를 스크리닝하여 목적 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 확인한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 수반하며, 여기서 여러 HVR 잔기 (예를 들어, 한 번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 수반되는 HVR 잔기는 예를 들어 알려진 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 구체적으로 확인될 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 종종 표적화된다.

[0358] 특정 실시양태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 이러한 변경이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 1개 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)이 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟" 또는 SDR의 외부일 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 실시양태에서, 각각의 HVR은 변경되지 않거나, 또는 1, 2 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0359] 문헌 [Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085]에 기재된 바와 같이, 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 잔기 또는 영역의 확인에 유용한 방법은 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군 (예를 들어, 하전된 잔기, 예컨대 arg, asp, his, lys, 및 glu)이 확인되고, 중성 또는 음으로 하전된 아미노산 (예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체되어 항체와 항원의 상호작용에 영향을 미치는지 여부를 결정한다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능적 감수성이 입증된 아미노산 위치에 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 항체와 항원 사이의 접촉점을 확인하기 위해 항원-항체 복합체의 결정 구조가 사용된다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃 잔기는 치환을 위한 후보로 표적화되거나 또는 제거될 수 있다. 변이체는 그들이 목적하는 특성을 함유하는지 여부를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0360] 아미노산 서열 삽입은 길이 범위가 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드에 이르는 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다수 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 효소 (예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드의 융합을 포함한다.

[0361] G. 항체 및 결합 폴리펩티드 유도체

[0362] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 결합 폴리펩티드는 관련 기술분야에 공지되고 용이하게 입수가 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수용성 중합체의 비제한적 예는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드가 물에서의 안정성으로 인해 제조에 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체 및/또는 결합 폴리펩티드에 부착되는 중합체의 수는 달라질 수 있고, 1개 초과 중합체가 부착되는 경우에 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선시킬 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체 및/또는 결합 폴리펩티드 유도체가 요법에서 규정된 조건 하에 사용될 것인지를 여부 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고려사항을 기초로 하여 결정될 수 있다.

[0363] 또 다른 실시양태에서, 항체 및/또는 결합 폴리펩티드, 및 방사선 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 한 실시양태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장의 것일 수 있고, 통상적인 세포에는 해를 끼치지 않지만 항체 및/또는 결합 폴리펩티드-비단백질성 모이어티에 근접한 세포는 사멸시키는 온도로 비단백질성 모이어티를 가열하는 파장을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0364] H. 재조합 방법 및 조성물

[0365] 항체 및/또는 결합 폴리펩티드는, 예를 들어 미국 특허 번호 4,816,567에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생산할 수 있다. 한 실시양태에서, 항-MIT 항체를 코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 코딩할 수 있다. 추가 실시양태에서, 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 코딩하는 이러한 핵산을 포함하는 1개 이상의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 실시양태에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 하나의 이러한 실시양태에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다 (예를 들어, 이들로 형질감염된다). 한 실시양태에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프성 세포 (예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 한 실시양태에서, 상기 제공된 바와 같은 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건 하에 배양하는 것 및 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 상기 항체 및/또는 폴리펩티드를 임의로 회수하는 단계를 포함하는, 항체 예컨대 항-MIT 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다.

[0366] 항체 예컨대 항-MIT 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 재조합 생산을 위해, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 단리하고, 추가의 클로닝 및/또는 숙주 세포에서의 발현을 위해 1개 이상의 벡터에 삽입한다. 이러한 핵산은 통상의 절차를 사용하여 용이하게 단리되고 서열분석될 수 있다 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하는 것에 의함).

[0367] 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 특히 글리코실화 및 Fc 이펙트 기능이 필요하지 않은 경우에, 항체를 박테리아에서 생산할 수 있다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199 및 5,840,523을 참조한다. (또한, 이. 콜라이에서 항체 단편의 발현을 기재하는 문헌 [Charlton, Methods in Mol. Biol., Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254] 참조.) 발현 후에, 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 항체를 단리할 수 있고, 추가로 정제할 수 있다.

[0368] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 글리코실화 경로가 "인간화"되어 부분 또는 완전 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체가 생산되게 하는 진균 및 효모 균주를 포함한 사상 진균 또는 효모가 벡터의 클로닝 또는 숙주 발현에 적합하다. 문헌 [Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), 및 Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)]을 참조한다.

[0369] 글리코실화 항체 및/또는 글리코실화 결합 폴리펩티드의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 다수의 바칼로 바이러스 균주가 곤충 세포와 함께, 특히 스포도프테라 프루기페르다(Spodoptera frugiperda) 세포를 형질감염 시키는데 사용될 수 있는 것으로 확인되어 있다.

[0370] 식물 세포 배양물을 또한 숙주로서 사용할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429 (트랜스제닉 식물에서 항체를 생산하기 위한 플랜티바디스(PLANTIBODIES)TM 기술을 기재함)를 참조한다.

[0371] 척추동물 세포를 또한 숙주로서 사용할 수 있다. 예를 들어, 현탁액 중에서 성장시키는데 적합화된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7); 인간 배아 신장 세포주 (예를 들어, 문헌 [Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들어, 문헌 [Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)]에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들어 문헌 [Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR⁻ CHO 세포를 포함한 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 Y0, NS0 및

Sp2/0을 포함한다. 항체 생산 및/또는 결합 폴리펩티드 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Yazaki and Wu, Methods in Mol. Biol., Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)]을 참조한다.

[0372] 기재는 항체- 및 결합 폴리펩티드-코딩 핵산을 함유하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 세포를 배양함으로써 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 생산하는 것과 주로 관련된다. 물론, 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 제조하기 위해 관련 기술분야에 널리 공지된 대안적 방법을 사용할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 적절한 아미노산 서열, 또는 그의 부분을 고체-상 기술을 사용하여 직접 펩티드 합성에 의해 생산할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Stewart et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, CA (1969); Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85:2149-2154 (1963)] 참조). 시험관내 단백질 합성은 수동 기술을 사용하거나 또는 자동화에 의해 수행될 수 있다. 자동화 합성은 예를 들어 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 펩티드 합성기 (캘리포니아주 포스터 시티)를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 달성될 수 있다. 항체 및/또는 결합 폴리펩티드의 다양한 부분은 개별적으로 화학적으로 합성되고, 목적하는 항체 및/또는 결합 폴리펩티드를 생산하기 위해 화학적 또는 효소적 방법을 사용하여 조합될 수 있다.

[0373] IV. 목적하는 기능을 갖는 MiT 길항제의 스크리닝 및/또는 확인 방법

[0374] MiT 길항제, 예컨대 항체, 결합 폴리펩티드, 및/또는 소분자를 생성하는 기술이 상기 기재되어 있다. 본원에 제공된 추가의 MiT 길항제, 예컨대 항-MiT 항체, 결합 폴리펩티드, 소분자, 및/또는 폴리뉴클레오티드는 관련 기술분야에 공지된 다양한 검정에 의해 그의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인, 스크리닝 또는 특징화될 수 있다.

[0375] MiT 신호전달을 억제하고/거나, 암 세포 주기 정지를 유도하고/거나, 암 세포 증식을 억제하고/거나, 암 세포 사멸을 촉진하는 MiT 길항제를 스크리닝 및/또는 확인하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (a) (i) 암 세포, 암 조직, 및/또는 암 샘플 (여기서 암 세포, 암 조직, 및/또는 암은 1종 이상의 바이오마커를 포함함), 및 (ii) 참조 암 세포, 참조 암 조직, 및/또는 참조 암 샘플을 MiT 후보 길항제와 접촉시키는 단계, (b) MiT 결합의 존재 또는 부재, MiT 신호전달의 수준, 세포 주기 단계의 분포, 세포 증식 수준, 및/또는 암 세포 사멸의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 이에 의해 암 세포, 암 조직, 및/또는 암 샘플 (여기서 암 세포, 암 조직, 및/또는 암은 1종 이상의 바이오마커를 포함함)과 참조 암 세포, 참조 암 조직, 및/또는 참조 암 샘플 사이에서 MiT 신호전달의 감소된 수준, 세포 주기 단계의 분포에서의 차이, 세포 증식의 감소된 수준, 및/또는 암 세포 사멸의 증가된 수준은 MiT 후보 길항제를, MiT에 결합하고/거나, MiT 신호전달을 억제하고/거나, 암 세포 주기 정지를 유도하고/거나, 암 세포 증식을 억제하고/거나, 암 세포 암 사멸을 촉진하는 MiT 길항제로서 확인시켜준다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0376] 추가로 MiT에 결합하고/거나, MiT 신호전달을 억제하고/거나, 암 세포 주기 정지를 유도하고/거나, 암 세포 증식을 억제하고/거나, 암 세포 사멸을 촉진하는 MiT 길항제를 스크리닝 및/또는 확인하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (a) 암 세포, 암 조직, 및/또는 암 샘플 (여기서 암 세포, 암 조직, 및/또는 암은 1종 이상의 바이오마커를 포함함)을 MiT 후보 길항제와 접촉시키는 단계, (b) MiT 후보 길항제의 부재 하에서의 암 세포, 암 조직, 및/또는 암 샘플에 대해 MiT 결합의 존재 또는 부재, MiT 신호전달의 수준, 세포 주기 단계의 분포, 세포 증식 수준, 및/또는 암 세포 사멸의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 이에 의해 MiT 후보 길항제의 존재 하에서의 암 세포, 암 조직, 및/또는 암 샘플과 MiT 후보 길항제의 부재 하에서의 암 세포, 암 조직, 및/또는 암 샘플 사이에서 MiT 결합, MiT 신호전달의 감소된 수준, 세포 주기 단계의 분포에서의 차이, 세포 증식의 감소된 수준, 및/또는 암 세포 사멸의 증가된 수준은 MiT 후보 길항제를, MiT에 결합하지 않고/거나, MiT 신호전달을 억제하고/거나, 암 세포 주기 정지를 유도하고/거나, 암 세포 증식을 억제하고/거나, 암 세포 암 사멸을 촉진하는 MiT 길항제로서 확인시켜준다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MET 경로 길항제이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 BIRC7 경로 길항제이다.

[0377] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02)의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFE3를 포함한다. 일부 실시양태에서,

1종 이상의 바이오마커는 TFEC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 SBNO2를 포함한다.

- [0378] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET 및/또는 BIRC7을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MET 및/또는 BIRC7의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 BIRC7을 포함한다.
- [0379] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 1종 이상의 MiT 돌연변이 (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2 중 1종 이상에서의 돌연변이(들))를 포함한다.
- [0380] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 증폭을 포함한다.
- [0381] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 또는 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재를 포함한다.
- [0382] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 전위 또는 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBNO2로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 과다발현을 포함한다.
- [0383] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 13 및/또는 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 9, 10, 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, ASP3S1-MITF 전위는 투명 세포 RCC에 존재한다.
- [0384] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 19를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 15, 16, 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.
- [0385] 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 SBNO2 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, SBNO2 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 및 SBNO2를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBNO2 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBNO2 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터 및 SBNO2 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBNO2 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 25를 포함한다. 일부 실시

양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 23 및/또는 24를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 21, 22, 23, 및/또는 25를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.

[0386] MiT 신호전달의 수준을 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 본원의 실시예에 기재된다. 일부 실시양태에서, MiT 신호전달의 수준은 실시예에 기재된 바와 같은 루시페라제 리포터 검정을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 MiT 신호전달의 수준을 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100% 중 임의의 것만큼 감소시킴으로써 MiT 신호전달을 억제한다.

[0387] 본원에 기재된 MiT 길항제의 성장 억제 효과는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해, 예를 들어 내인성으로 또는 각각의 유전자(들)로 형질감염된 후에 MiT를 발현하는 세포를 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 적절한 종양 세포주 및 MiT 폴리펩티드-형질감염된 세포를 수일 (예를 들어, 2-7일) 동안 다양한 농도의 본원에 기재된 MiT 길항제로 처리하고, 크리스탈 바이올렛 또는 MTT로 염색하거나, 일부 다른 악탐라 검정에 의해 분석할 수 있다. 증식을 측정하는 또 다른 방법은 본 발명의 항체, 결합 폴리펩티드, 소분자 및/또는 폴리뉴클레오티드의 존재 또는 부재 하에 처리된 세포에 의한 ³H-티미딘 흡수를 비교하는 것일 것이다. 처리 후에 세포를 수거하고, DNA에 혼입된 방사능의 양을 섬광 계수기에서 정량화한다. 적절한 양성 대조군은 선택된 세포주를 그러한 세포주의 성장을 억제하는 것으로 공지된 성장 억제 항체로 처리하는 것을 포함한다. 종양 세포의 생체내 성장 억제는 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법으로 결정될 수 있다.

[0388] 세포 주기 단계의 분포, 세포 증식의 수준 및/또는 세포 사멸의 수준을 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 암 세포 주기 정지는 G1에서의 정지이다.

[0389] 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 암 세포, 암 조직 또는 암 샘플의 암 세포 증폭을 시험관내 또는 생체내에서 비처리 암 세포, 암 조직 또는 암 샘플과 비교하여 약 25-100%, 보다 바람직하게는 약 30-100%, 보다 더 바람직하게는 약 50-100% 또는 약 70-100% 억제할 것이다. 예를 들어, 성장 억제는 세포 배양물에서 약 0.5 내지 약 30 µg/ml 또는 약 0.5 nM 내지 약 200 nM의 MiT 길항제 농도에서 측정될 수 있고, 여기서 성장 억제는 종양 세포의 MiT 후보 길항제에 대한 노출 1-10일 후에 결정된다. MiT 길항제는, 약 1 µg/kg 내지 약 100 mg/kg 체중의 MiT 후보 길항제의 투여가 MiT 후보 길항제의 최초 투여로부터 약 5일 내지 3개월 내에, 바람직하게는 약 5 내지 30일 내에 종양 크기의 감소 또는 종양 세포 증식의 감소를 발생시킨다면, 생체내 성장 억제성이다.

[0390] 암 세포 사멸을 유도하는 MiT 길항제를 선택하기 위해, 예를 들어 아이오딘화프로피듐 (PI), 트리판 블루 또는 7AAD 흡수에 의해 나타내어지는 바와 같은 막 완전성의 상실을 참조물에 대비하여 평가할 수 있다. PI 흡수 검정은 보체 및 면역 이펙터 세포의 부재 하에 수행될 수 있다. MiT-발현 종양 세포는 배지 단독 또는 적절한 MiT 길항제를 함유하는 배지와 함께 인큐베이션된다. 세포는 3일 동안 인큐베이션된다. 각각의 처리 후에 세포를 세척하고, 35 mm 스트레이너-마개로 막은 12x75 튜브 (튜브당 1 mL, 처리군당 3개 튜브)로 분취하여 세포 피를 제거한다. 이어서, 튜브에 PI (10 µg/ml)를 넣는다. 샘플은 FACS캔(FACSCAN)® 유동 세포측정기 및 FACS컨버트(FACSCONVERT)® 셀퀘스트(CellQuest) 소프트웨어 (백톤 디킨슨(Becton Dickinson))를 사용하여 분석될 수 있다. PI 흡수에 의해 결정된 바와 같은 통계적으로 유의한 수준의 세포 사멸을 유도하는 이들 MiT 길항제는 세포 사멸-유도 항체, 결합 폴리펩티드, 소분자 및/또는 폴리뉴클레오티드로서 선택될 수 있다.

[0391] 관심 항체에 의해 결합된 폴리펩티드 상의 에피토프에 결합하거나 또는 이와 상호작용하는 MiT 길항제를 스크리닝하기 위해, 상용 교차-차단 검정, 예컨대 문헌 [Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기재된 것을 수행할 수 있다. 본 검정은 후보 MiT 길항제가 공지된 항체와 동일한 부위 또는 에피토프에 결합하지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 에피토프 매핑은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 항체 및/또는 결합 폴리펩티드 서열은 예컨대 알라닌 스캐닝에 의해 돌연변이화되어 접촉 잔기를 확인할 수 있다. 돌연변이체 항체는 처음에 폴리클로날 항체 및/또는 결합 폴리펩티드와의 결합에 대해 시험되어 적절한 폴딩을 확실하게 한다. 상이한 방법에서, 폴리펩티드의 상이한 영역에 상응하는 펩티드를 후보 항체 및/또는 폴리펩티드와의, 또는 후보 항체 및/또는 결합 폴리펩티드 및 특징화된 또는 공지된 에피토프를 갖는 항체와의 경쟁 검정에 사용할 수 있다.

[0392] 임의의 스크리닝 및/또는 확인하는 방법의 일부 실시양태에서, MiT 후보 길항제는 항체, 결합 폴리펩티드, 소분자, 또는 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 후보 길항제는 항체이다. 일부 실시양태에서, MiT

길항제 길항제는 소분자이다.

[0393] 한 측면에서, MiT 길항제는 예를 들어 공지된 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯 등에 의해 그의 항원 결합 활성에 대해 시험된다.

[0394] V. 제약 제제

[0395] 본원에 기재된 바와 같은 MiT 길항제의 제약 제제는 목적하는 정도의 순도를 갖는 이러한 항체를 1종 이상의 임의적인 제약상 허용되는 담체와 동결건조 제제 또는 수용액의 형태로 혼합하는 것에 의해 제조된다 (Remington's Pharma. Sci. 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 소분자, 항체, 결합 폴리펩티드, 및/또는 폴리뉴클레오티드이다. 제약상 허용되는 담체는 일반적으로 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함한 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에서 예시적인 제약상 허용되는 담체는 간질성 약물 분산액 작용제, 예컨대 가용성 중성-활성 히알루로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어 인간 가용성 PH-20 히알루로니다제 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (힐레넥스(HYLENEX)®), 백스터 인터내셔널, 인크.(Baxter International, Inc.))을 추가로 포함한다. rHuPH20을 포함한, 특정의 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법은 미국 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에 기재되어 있다. 한 측면에서, sHASEGP는 1개 이상의 추가의 글리코사미노글리카나제, 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다.

[0396] 예시적인 동결건조 제제는 미국 특허 번호 6,267,958에 기재되어 있다. 수성 항체 제제는 미국 특허 번호 6,171,586 및 WO 2006/044908에 기재된 것을 포함하고, 후자의 제제는 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0397] 본원의 제제는 또한 치료되는 특정한 적응증에의 필요에 따라 1종 초과 활성 성분, 바람직하게는 서로 유해한 영향을 미치지 않는 보완적 활성을 갖는 것을 함유할 수 있다. 이러한 활성 성분은 의도된 목적에 유효한 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0398] 활성 성분은 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조되는 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 내에, 또는 마크로에멀전 내에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharma. Sci. 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0399] 지속-방출 제제가 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 MiT 길항제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0400] 생체내 투여에 사용되는 제제는 일반적으로 멸균성이다. 멸균은 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0401] VI. 제조 물품

[0402] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 기재된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 용기, 및 용기 상에 있거나 용기와 회합된 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, IV 용액 백 등을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 조성물을 그 자체로 수용하거나 또는 상태의 치료, 예방 및/또는 진단에 유효한 또 다른 조성물과 조합하여 수용하며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물 중 적어도 1종의 활성제는 본원에 기재된 MiT 길항제 (예를 들어, R-스폰딘 길항제, 예를 들어, R-스폰딘-전위 길항제)이다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 선택된 상태를 치료하는데 사용된다는 것을 나타낸다. 또한, 제조 물품은 (a) 내부에 MiT 길항제 (예를 들어, R-스폰딘 길항제, 예를 들어, R-스폰딘-전위 길항제)를 포함하는 조성물이 수용

된 제1 용기; 및 (b) 내부에 추가의 세포독성제 또는 다른 치료제를 포함하는 조성물이 수용된 제2 용기를 포함할 수 있다.

- [0403] 일부 실시양태에서, 제조 물품은 용기, 용기 상의 라벨 및 상기 용기 내에 함유된 조성물을 포함하며; 여기서 조성물은 1종 이상의 시약 (예를 들어, 1종 이상의 바이오마커에 결합하는 1차 항체 또는 본원에 기재된 바이오마커 중 1종 이상에 대한 프로브 및/또는 프라이머), 조성물이 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재를 평가하는데 사용될 수 있음을 나타내는 용기 상의 라벨, 및 샘플에서 1종 이상의 바이오마커의 존재를 평가하기 위해 시약을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 제조 물품은 샘플의 제조 및 시약의 이용에 대한 지침서 및 물질의 세트를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제조 물품은 시약, 예컨대 1차 및 2차 항체 둘 다를 포함할 수 있으며, 여기서 2차 항체는 표지, 예를 들어 효소적 표지에 접합된다. 일부 실시양태에서, 제조 물품은 본원에 기재된 바이오마커 중 1종 이상에 대한 1종 이상의 프로브 및/또는 프라이머를 포함한다.
- [0404] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 1종 이상의 MiT (예를 들어, MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02)의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFE3를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 TFEC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 SBN02를 포함한다.
- [0405] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET 및/또는 BIRC7을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MET 및/또는 BIRC7의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 발현은 폴리펩티드 발현이다. 일부 실시양태에서, 발현은 핵산 발현이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MET를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 BIRC7을 포함한다.
- [0406] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, SBN02, MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, SBN02, MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 상승된 발현 수준 (예를 들어, 참조와 비교하여)의 존재에 의해 나타내어진다.
- [0407] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재를 포함한다.
- [0408] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 돌연변이를 포함한다.
- [0409] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 증폭을 포함한다.
- [0410] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 바이오마커의 존재는 MITF, TFEB, TFE3, TFEC, 및/또는 SBN02로부터 선택된 1종 이상의 유전자의 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)의 존재, 및 MET 및/또는 BIRC7 중 1종 이상의 과다발현을 포함한다.
- [0411] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 13 및/또는 30을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별

번호: 9, 10, 11 및/또는 12를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 프로모터에 의해 구동된다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 및 MITF를 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 ACTG1 엑손 3 및 MITF 엑손 3을 포함한다. 일부 실시양태에서, MITF 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 AP3S1 프로모터에 의해 구동된다.

[0412] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 및 TFEB를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 엑손 17 및 TFEB 엑손 6을 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 19를 포함한다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 15, 16, 17 및/또는 18을 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, TFEB 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.

[0413] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 전위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 SBN02 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)이다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 및 SBN02를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 MIDN 프로모터 및 SBN02 엑손 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 25를 포함한다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 23 및/또는 24를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 서열식별번호: 21, 22, 23, 및/또는 25를 포함하는 프라이머에 의해 검출가능하다. 일부 실시양태에서, SBN02 역위 (예를 들어, 재배열 및/또는 융합)는 CLTC 프로모터에 의해 구동된다.

[0414] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, 제조 물품은 프라이머를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 서열식별번호: 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 및/또는 24 중 임의의 것이다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 서열식별번호: 9, 10, 11, 및/또는 12 중 어느 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 서열식별번호: 15, 16, 17, 및/또는 18 중 어느 1종 이상이다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 서열식별번호: 21, 22, 23, 및/또는 24 중 어느 1종 이상이다.

[0415] 임의의 제조 물품의 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 항체, 결합 폴리펩티드, 소분자, 또는 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 소분자이다. 일부 실시양태에서, MiT 길항제는 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간, 인간화 또는 키메라 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 항체 단편이고, 항체 단편은 MiT 폴리펩티드에 결합한다.

[0416] 본 발명의 이러한 실시양태에서 제조 물품은 조성물이 특정한 상태를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타내는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제조 물품은 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWHI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 비롯하여, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0417] 제조 물품 중 다른 임의적인 성분은 1종 이상의 완충제 (예를 들어, 차단 완충제, 세척 완충제, 기질 완충제 등), 다른 시약, 예컨대 효소적 표지에 의해 화학적으로 변경되는 기질 (예를 들어, 발색원), 에피토프 검색 용액, 대조군 샘플 (양성 및/또는 음성 대조군), 대조 슬라이드(들) 등을 포함한다.

[0418] 임의의 상기 제조 물품은 MiT 길항제를 대신하여 또는 이에 더하여 본원에 기재된 면역접합체를 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0419] 서열

명칭	서열	서열 식별 번호:
인간 MTF 아미노산 서열	MLEMLEYNHYQVQTHLENPTKYHIQQAQRQVKQYLSTTLANKHA NQVLSLPCPNQPGDHVMPPVPGSSAPNSPMAMLTLNSNCEKEGFYK FEEQNRAESECpgmNTHSRASCMQMDVDIIDISLESSYNEEILGLM DPALQMANTLPVSGNLIDLYGNOGLPPPGLTISNSCPANLPNIKRELT ACIFPTESEARALAKERQKKNHNLIERRRRFNINDRIKELGTLIPKSN DPDMRWNGTILKASVDYIRKLQREQRAKELENRQKKLEHANRH LLLRIQELEMQARAHGLSLIPSTGLCSPDLVNRIKQEPVLENCSDLL QHHADLTCTTTLDLTDGTITFNNNLGTGTEANQAYSVPKMGSKLE DILMDDTLSPVGVTDPLSSVSPGASKTSSRRSSMSMEETEHTC	1
인간 MTF 핵산 서열	ctcgggatac ctgtttata gtacctctc ttggcagtc catcttcaa ttggaattat agaaagtaga gggagggata gtctaccgtc tctactgga ttggtgccac ctaaaacattgttatgctgg aaatgctaga atataatcac tatcaggtgc agaccacact cgaaaacccaccaagtacc acatacagca agcccaacgg cagcaggtaa agcagtacct ttctaccatttagcaata aacatgccaa ccaagtctgt agcttgccat gtccaaacca gccggcgcatgatgc caccggtgcc ggggagcagc gacccaaca gcccatggc tatgcttacgcttaactcca actgtgaaaa agagggattt tataagtttg aagagcaaaa caggcgacagagcagtgcc caggcatgaa	2

[0420]

cacacattca cgagcgtcct gtatgcagat ggaatgatgaatcgaatgaca tcattagcct agaatcaagt tataatgagg aaatctfagg ctgtatggaatcctgctttgc aaatggcaaa tacgtfctct gtctcggaa acttgattga tctttatgaaaccaaggtc tgcctccacc aggcctcacc atcagaact cctgtccagc caacctcccaacataaaaa gggagctcac agcgtgtatt ttcccacag agtctgaagc aagagcactggccaaagaga ggcagaaaaa ggacaatcac aacctgattg aacgaagaag aagatttaacataaatgacc gcattaaaga actagggtact ttgattccca agtcaaatga tccagacatgcgctggaaca aggggaacct cttaaaagca tccgtggact atatccgaaa gttgcaacgagaacagcaac gcgcaaaaga actgaaaac cgacagaaga aactggagca cgccaaacggcattttgtgc tcagaataga ggaacttga atgcaggctc gagctcatgg actttccctt attccatcca cgggtctctg ctctccagat ttggtgaatc ggaatcaaa gcaagaaccc gttcttgaga actgcagcca agacctcctt cagcatcatg cagacctaac ctgtacaaca actctcgtc tcacggatgg caccatcac ttcaacaaca acctcggaac tgggactgag gccaaacaa cctatagtgt ccccaaaaa atgggatcca aactggaaaga catctgtatg gacgacccc tttctccctt cgggtgact gatccactcc ttctctcagt gtcccccga gcttccaaaa caagcagcgg gaggagcagt atgagcatgg aagagacgga gcacactgt tagcgaatcc tccctgcact gcaatgcac aaactgcttc ctftctgtat tcttagattt aataacttac ctgaagggtt ttcttgata atttctctt aatatgaaat ttttttcat gctttatcaa tagcccagga tatattttat tttagaatt tttgaaaca gacttgata ttctattta caactacaaa tgcctccaaa gtaattgata aataagttg cagatctgt gaactgaatt caccacagac tttagcttgc tgaagcaag agtttgcgt cagagaaatg tctgtccatt ttattcagg ggaacttga tttagattt ttatgcctgt gacttcttg gaaatcaaat gtaaaattta atgaaagaa tgaagcaa ccaaaaagaa aaaaaaaag aagaaagag gaaagaaat cfatactaac cctttccat ttataaatg tattgatcca ttggtactgc cttaagata cagtaacctt ctgctttgt ttatgttita tactgcaaac tattaaaga aatatgtatt ctgtaaaaga aaaaaaaaa gcggcctttt catgaggatc gtctggttag aaacataac tgataccaac cgaaactgaa gggagttaga ccaaggctct gaaatataaa gtctaactt gctctcttt attctgtgt gtacagttt tcttcatcaa tgaatgtat ccagttttc ataagatatt ttattttaa atgaaatga atgtcctctc aaagtaaaat atgagagag actgaaagta tgtttactt ttttttatt ttattttgc tttgataag aaacccgaac tgggcatatt tctaattggc ttactattt ttattttaa attatgttt actgtcatt ttattgtac agattctta ttatcatgt tctttcaat atattgtat taattgtaa gaatagcat cttaaatgg caagttttc atattttac aactcactgg tgggtttccg cattcttgt acacctatga aagaaaaact ttatgcaagg tctgcattt aaaaagacg tttgcgaata tttgtaaat tacagtctca ctcaagactg ttttggaaca catthaaggt gtagtattaa taggttaaaa ccaggcttc tagaagaat aaacttcat attattttt aggcataaa aatagcaata ttcttgaga ttgatacca tagcataat acgcccatta tggctattta aattgggtt tattcagca aacttgtga attattttt aagaaagaaa tactgtattg ggaagtact gttactgtat aacaatgttt taacaagaag caatgtata aagttagttt cagtgcatta tctactgtg tagtctatg caataacagt agtggtatc gtatcaagcc tagatgttt atacagatgc catataggtt tatgagccag gctgttgaat ggaattctc agtagcagcc tacaactgaa tagcaagtgg cataagcat atccattcag aatgaagtgc cttaaatata gcagtgtct ttttggact agcactgact gaactgtaat gtaggggaaa gtttcatgt ggtatctata gtcaagacga acatgtagca tgggtcctat gtagaataa taagagcttc caatttctt tcagatattt ttaatttaa atatatttta gtgacagagt gccaaactct ttatcagga aaccttatic aggagggttt ttaaaaagt tttaaatgtc aaatgtgaat tgggtatggg tgaatggagg ttcagagagg agtgcctgc agatgttga atggacgggt taggtgaaaa taatcaactg catagtccac atgcacgctg ggcaatgaga atccttggaa acattgttga tgcatacatg ttatagctt tatttctaa gggggtaggg aaaaattagt cccattctt caacccccct aactgtatag ctctttctt agaatagtga cgcaaatctg catgaacagc taattgtacc atagtgttca ttgatacaat catagcattg tctatttct tcttcatatt tatatggggg ggaaggcgct ggatgcaaaa gttgaagatc gtatgctcat gatgttagtt ttcttagct gattttgagg gtttttaaaa ataaagcaag gttgactaac ctacggccac ggggaacagga ccatggttaa gcaaccatat agaaagcttt gtgaaagaa agtatggcat ctgtaccac tggcctgact gtcacaact ctaacctg cattgcctgc ctccccctc cttctcctt aagagacaat ttctgcagg gtgaggtgag caagcccagg agaagctgc aatctgggg gtggttttat ttattcttt ttgccaat agaggttga tcaatttcag gggctagcta agccaagagg cagtgtttg ggccttgtt ttgtaacaag aaaaatgatc acaccactcc cccgattccc ggggtgcagaa ttgtaactcg ggggtggccc tctatatgga gtgacaaaa ttccaaaatt gtccatctgc ctctgagtag ggcaatggaa ataccaaac ttctgacttt	
---	--

[0421]

	gccccaaagc atacaagcaa cctggctcata cataggaatga caaaattctt tctggtgtt tttaaacaat aaagcaataa gaacaaatac aatacatagg aagttaaaag cacaaggaa tgaacttatt aatatttttg aaaaatgcac tgggaaaaag ttgatgtcaa taacagtata aaacagccct atttcttgat aaaaaatgac aaatgactgt ctcttgcgga tgcctgttac tgaatgtta ataatagtca cctgctgttg gatgcagcaa taatttctgt atggccata gcactgtata ttatggatcg atattaatgt atccaatgaa ataaticgact tgttcttgat agcctcatta aagcatttgg tttttacat ag	
인간 TFEB 아미노산 서열	MASRIGLRMQLMREQAQEEQRERMQQQAVMHYMQQQQQQQQ QLGGPPTPAINTPVHFQSPPPVPGVVLKVVQSYLENPTSYHLQSSQHQ KVREYLSETYGNKFAAHISPAQGSPPPAASPGVRAGHVLSSSAGN SAPNSPMAMLIHGSNPERELDDVIDNIMRLDDVLGYINPEMQMPNTL PLSSHLNVYSSDPQVTASLVGVTSSSPADLTQKRELDAESRALA KERQKKDNHNLIERRRRFNINDRIKELGMLIPKANDLDVRWNKGTL KASVDYIRRMQKDLQKSRELENHSRRLMTNQLWLRIQELEMQA RVHGLPTTSPSGMNAELAQVVKQELPSEEGPGEALMLGAEPDP EPLPALPPQAPLPLPTQPPSPFHHLDFSHLSFGGREDEGPPGYPEPLA PGHGSPFPLSKKDLDLMLLDDSLPLASDPLSTMSPEASKASSRRS SFSMEEGDVL	3
인간 TFEB 핵산 서열	ggccggggcgggcatgggcttcccggccggagctgggagtcgaaggggcgggagggcgtgatggfcaa ctcgcgaagaagtftgaggagacgcgcgggccccgcgccactccccctccaccggacacggctggggccg gcgatgcctgagagggggcgggagacgcagtgaacatatatgcatgtacatgtggatcctcatctgaga ggaggggagatgaaacacacccacctcacaggctgttftgaggactaagggtgcggcagtgccctgtacat gggagccagcggccgagccaccatggcgtcacgcatagggttgcgcatgcagctcatgcgggagcagg cgagcagaggaggagcgggagcgcatgcagcaacagggctgtcatgattacatgcagcagcagcagc agcagcaacagcagcagctcggaggccggcccccggccatcaataccccctgacacttccagtcgcc accacctgtgcttggggagggtgttgaagggtgcagtcctacctggagaatcccaatcctaccatctgcagca gtcgcagcatcgaagggtgcgggagctacgttccgagacctatgggaacaagtftgctgccacatcagcc cagcccgaggctctccgaacccccaccagccgctccccagggtgcgagctggacacgtgctgtcttc ctcgcgtggcaacagtgctcccaatagcccatggccatgctgcacattggctccaacctgagaggaggatt ggatgatgtcattgacaacattatgcgtctggacgatgtccttggctacatcaatcctgaaatgcagatgccca acagctaccctgtccagcagccacctgaatgtgtacagcagcagcccccaggtcacagcctccctgtgtg ggcgtcaccagcagctcctgcccgtgcggacctgaccagaagcgagagctcacagatgctgagagcagg gcccggccaaggagcgcgagaagaagacaatcacacttaattgaaaggagacgaaggttcaacatca atgaccgcatcaaggatgggaatgctgatcccaaggccaatgacctggacgtgcgctggaacaaggg caccatcctcaaggcctctgtgattacatccggaggtatgcagaaggacctgcaaaagtccaggagctgg agaaccactctcggcctggagatgaccaacaagcagctctgctccgtatccaggagctggagatgcag gtcgtgagtgacggcctcctaccactcctccgtccggcatgaacatggctgagctggccagcaggtgtgt gaagcaggagctgcttagcgaaggggcccgaggggcctgatgctgggggctgaggtccctgaccc tgagccactgccagctctgccccgcaagccccgtgccccgccccaccagccaccatccccattccatc acctggacttcagccacagcctgagcttggggcagggagcagcagggtccccgggctaccgccgaac ccctggcggcgggcatggctccccatccccagctgtccaaagaaggatctggacctcatgctcctggac gactcactgtaccgtgacctctgattccacttctgtccacctgtccccgagggcctccaaggccagcagc cgccgggagcagcttcagatgagaggggcgtgtgtgtgacctggctgccccgtgtccagggaacag ggggcgccctgggggctgggagggccaggggcagctccctccacccttcaggctgcactgtgtgtgaag tagccacctgccccctcctcctccccgttggccctgttggacttagtgcctgtgtggcagcctgtgggg tcaggagaaagccccagggcagccctctgactggcgagtgaggagaaggccttcagccctctcccg gagatggaatcgccggcagggaggggcaggggtgttctagagtgagaaggggcctgtgtgagattcc ctgtcttctgagcccgagccctcattaccagtgaaggacatgcttgagggttcgggaaagctcctcatctga ggcaactgtctctgggggtgctcagggcctgcttfttggactcagatggcaggagggtccaccccgagcct gtctctcgctctccacaggtgggacccccacttgggtgctaatagctctccaccaggtgtgtgagcg	4

[0422]

[illegible]

	ggggccgggcatgtctcatgctgcccgaaccagctcgggatggcgtagaggccagcgcggaggccccc tcgagccggtgttctgtctgttggaggagcgcagggccggccactggctcagctgctcagcctgaactcttt gtctccggaaaccgggattgttctgacatagaattagaaaacgtcttgcctctgacagcttctacgagctca aaagcccaaccttacccttctgctcaagcctcccaatctcactgagggccacaccagccacccagctaca ctctctgcatctgttctgagggggctccaggacccctgccatgtctgctatcttctcaggggtcttctgtg cggcagcagctaatgtcggggccagggcagggagcagggagggcgtgagcgtcgggaacaggccggccg cggctcccttccccagctctgcacctgacctctctgccatctctgtggttggcgctctgctggggccacaca ttgagccgttccaccccttctcaggtgcccaggagggtgctcaagggtgcagacccatctggagaacccaac gcgctaccacctgcagcagcgcgcggcagcaggtgaaacagtaacctgtccaccacactcggggcccaa gttggcttccaggccctcaccaccggccggggcccgcaagtcccagcactgctcggcccttggaggct ggccacactaccggcccccacaggcagtgccccaacagcccatggcgctgctcaccatcgggtccagct cagaagaaggagattgatgtgattgatgatcatcagcctggagtcagggtacaatgatgaatgctcag ctatctgcccggaggccaccagagctgcagctccccagcagcgtcctgtgtcagggaatctgcttggatgt gtacagtgtcaaggcgtggccacaccagccatcactgtcagaaactctgcccagctgaagctgcccaca tcaaacgggagatctgtgagaccgaggaagggcccttttgaaggaaaggcagaagaagacacacaa cctaattgagcgtcgcagggcattcaacattaacgacagatcaaggaactgggcactctcatccctaagtc cagtgaccgggagatgctgtgaacaaggccatctgaaggcctctgtggaattatccgaaagtgc agaaaggagcagcagcgtccaaagacctggagagccggcagcgtatccctggagcagggccacccgagc ctgcaagctccgaattcaggaaactgaactgcagcccagatccatggcctgccatgctcctccacacaggg gtgctgttcttggccacgacttggcttctgacagcctcaagccagagcagctggacattgaggagagggg cagggccaggcagcaacgttccatgtagggggggacctgcccagaatgctcccatcagcagcccccct gcaccgcccctagatgcccttctggacctgcacttcccagcaccacctgggggacctgggagaccccttc caccctggggctgagagacattctgatggaggagagagggggggtgtggaggagactgtcgggggtgcc ctgtcccccactggggctgctccgatccctgctctctcagtgctccctgctgtctccaaaggccagcagcc ggcgagcagcttcagcatggaaaggagctctgatcagccctaccctcccttgggactttccaccaca ggaaaggaggagcagctcaggtgagggcccgcttccccaccctcccatgagactgcccctggcagggt atcttgggggaaaggagatgtgatcagggcccccacctgttaa tcaggcaaggaggagagctagatgag ggccttgacacttccccaaaggaaaccggccagtgaggtatttca gaaggagaaaggctggagaaaggacatg agatcagggcctgccccctggggatcacagcctcaccctgccccctgtgggactatcttggccaggtga gggaaggagacagatgaggtctcagacctgtccccctagggagctgtctagccaggtctcctgggaagg gagatgtcaggtgttctccatcttctgttgaaccaccagctagtctgctctggcagagaaggagagtc aagtattggaggtcccgacctgggggttaagctctgccccctccccatgaacctgcccctgcttggccag gcaaggaaacagaagtggagatgagaccagccccctccccctgggaactctctgacctttaggaatggag gagccagccccacccttccctataggaacgccagcacaggtatttcaggtggaagaatcagtagg accaggccaccgctagtgttggagatcacagccccacctgtccccagcaacatcccatctaagcatt ccacactgcagggagaggtgtacttaagctccccctgcttaacctgggaccaacctgacctaacctaggag ggctctgagccaacctgtcttggggaaaggacagattatgaaatttcaggtgaatttccagacctatata ctggagtgagagggccccacccttggcgagagctcctgcttcttctgaggggaggttgggaagggtgatg gggtattagtgggggactgagttcaggttaccagaaccagttacctcagttcttttcaacatgtagggcaaga ggatgaagggaagggtatcttgggacctccccagcccagggaaaaactggagccttccccagcaagg cagaagcttggaggagggtgttaaaagcatattgtacccccctattgtttatctgattttttattgtctccgatac tgagaatctaggcccccacacctgttccccaccagttcttctatttgagggaatcaccctttagagttta tcaagagacactccccctccattccaccctcatactacacccaagggtgtcagcttggattgtctgggg ccagggcccatggagggtataggtgttgaftaaataataaaagctaggcgtgtttgat gcgcttttaacttggcaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
인간 TFEC 아미노산 서열	MTLDHQHINPTLKWSQPAVPSGGPLVQHAHTTLDSDAGLTENPLTKL LAIGKEDDNAQWHMEDVIEDIIGMESSFKEEGADSPLLMQRTLSGSIL DVYSGEQGQSPINMGLTASCPSSLPMKREITETDTRALAKERQKKD NHNLIERRRRYNINYRIKELGTLIPKSNPDMDRWKGTILKASVEYIK WLQKEQQRARELEHRQKKLEQANRRLLRIQELEIQARTHGLPTLAS LGTVDLGAHVTKQQSHPEQNSVDYCCQLTVSQGPSPELCDQAIAFS DPLSYFTDLSFSAALKKEEQRLDGMLLDDTISPFGTDPLLSATSPAVSK ESSRRSSFSSDDGDEL	7

[0424]

인간 TFEC 핵산 서열	acttctcttttcttcttcccaactaactggattccaaccagcccaagtafttacttactcagcgctagatcgtttac tttgggttcccttctggcatggtgcatatgttatgggaagagggtatataatttgggtctgtttgtagatgaca acaactgataaaatccactcatgtctgggtccagcacacctggaaagtcttgcaggcctcagctacagaaag ccagagagcaagaagttaactcttctatgaccttgatcatcagatcaatccaactcttaaatgggtcacaa cctgcagtgccaagtggtggcctctgtgcagcatgcacacacaactctggacagtgatgctggcctcaca gaaaaccactacccaagttactagctattgggaaagaaatgacaatgcacaatggcatatggagagcgtt attgaggatataatcggatggaatcaagtgtttaaagggaaggagcagactctctctgctaagcaaaaga cattatctggaaagtatttggatgtgtagcggtgacaaggaatttcaccaatlaacatggggcttacaagt ctctgttccaagtgtctaccaatgaaaaagaaatfacagaaactgacactagagctttagcaaaagagag acaaaaaaggacaaccacaacctcattgaaagaaagaaaggtataataatattaccgaatcaaggagct tggcactcttattccaaagtctaataatgatctgatactgctggaacaaaggaaaccttcaaaagcatcgtgg agtacatcagaatgggtctacaaaaagaacacagagagcccgagaattggaacacagacagaagaatfaga gcaggtcaacaggcgacttctacttggatcaggaactagaaatcaggctcgtactcatggtctgccaaacc ctggctcacttggcagcgtgttatttaggtgctcatgtcaccacacagcagagccatctgagcagaattcagt agacttggcaacaactgactgtctcaggggccaagccctgagctctgtgatcaagctatagccttttctg agcttcttgcatacttcacagattatcatttagtctgcatgaaagaggaaacaaagattggatggcatgtatt ggatgacacaatctctccatttggacagatccctctgctatctgccacttcccctgagtttccaaagaaagca gtagaggaagtatgctttagctcagatgatggtgatgaattataagaataaacagaccatcaactcgaat aaagcaattctatgctgtgctatgcaattatgctctgtgttctatgctgttggcttatttttttctaaaggat gtgtgttcatgaaaaactgatagaagcaacagaagaattcgcaggaaagaaaaatcatagtgtaataatgat tgaaggcgaagaaaggtgttttcttcttactacggagtcacaaatccacttaaatctgttttctgaaagag gtacagcataagaatagctcttattgatgttttaaagcagcaactgtgtgtgtactactggaactaatgact gcaaatgtttaacgactgaaatatacaaacagctctttagtactcatttccatcttcttcaactttcacatca gtcttccggaatcaagatcaacatcaggtgtgtcattgcccttctccattgtctagtagacatgtctaaagtca aactttatagataaataatgtataatgattatctgtcacttgggttgaaggcaaatcacaataatgtga gaatttccacataaataatggataacttataaaacattgttactaaaatagatcctcattttattgtagtgtg tcaatfaccataatctaaaaagcatccatgcatattatatactccagctctgttgcagaaaggaacataattgaat atttctcagggaataggaccagaattgtatcccttcacacaaacatcacatcacatagcactcattcag gtagtatatgtctttgttttctcatgctctgactgcatcagaatcacattccaaatctcttttctatgaagaa agatgacagatcactcaatttttagtaataaaatataaaatgtccccctgcaaggacagtttccaggtacttaaa cttttcatcagattggacagaaatcaattagtgtgtgtgtgttttctccaaatggataaaatattgaaatgaa ttgcctaattgacaaaataattattacaacaactatttcttatttttctcagttctgagaggacgtaaagggtctatt ctataaacacttagatgtctctatgatcttgggtgactgttagcatttataagcacttataactatgatgcttc atttagatttttctcttggccttgttttaggttaggaaatagttaccaagcaggttgcctctgtgctggacctcc aagagtgatcatccgatcaatgagttatggaggcactacagaactgcagtgagctctgagaaaaatgtag aagagttgaaaaagataatggtcttactcctcagtgatgtaatgagaatgcagaaaaacaaaaacaaagata gaagacatagataaaaaaactaagcataaactgtaataacagaaggctcagagaaatgaaatgactga caaactttatgggaacagcagaattgacttcttggaaaggcatttaattgagtaagtgagggcataaaa ggaatataaccaaccaatgataaaagtgagaataataggggaagtattttagggactttaaataagaagat ctggatgccctagaagatgtctgttggggagttctgaaagcataagactgacaacagggtgtgaaaggcccttag aaaaactatgggtgaataatatagtattataataatagaacaaatcttttagtagcaggaggaggtctaaaaac taaaatataattactaatgagtgagatgtaactttcatgaatattagcttgggataaaatttgaaggatctttt agttgcttctcacatggaataatgtcactatgaatgtgagaccctaattgctgataaaagttagaaaaatgta aatcattatgtataataattatctcaggcttagctgtatcatttgcctcagaatttggagaataaaaaatatttatt gtttgacatggaaaaataattactaacttctgggtacagtcattaaagcctgataataatcattgaaatag ccatgtgaaacagctattagatacatcttctcaataatttcaagacgatattacatacttttaatttataacaaat tccacttcatctgagttgataattgattaaatgttaaaatfatagataagggaatataatttggagttcatagaa aacacaccactttattagatagactggctcagttctcattttatctgctcttctcatttttcatatttttagtaga ctggcactgatgatcttactcagtcattatttctgtctgttaaaggtaactactgggcttgaacttctatct tcacaatctggctgagataaggacttggcacaggatgataagcctggacacaaagagatctgagagggga actgctatttgcctacattcagattatgagatgcagggaactgtaaaagggtaatgaaattttaaagagagt aaagagtattgctgttcccggtaactgaaatacattaaaaatattagatgtagttcttaacttttaaggca gatacttggagaatctagtgagttatagaccttcccctagaaaagtatagaactgtttatagacaataattca	8
------------------	--	---

[0425]

	catgcattcagagatcttagggatcctgaatgtttcttggatcccaagtgaataatcctgaatcaggctctt agggtgctgggttaatgctatgataacaatgggggaccccttactatcctaataataatccaatcctaataa tgatgaggtgcataggaagtaatagtgtaccaaaactttagattatcactaaaaagttgtcatttatgaagta gtcgtttatcaaacatgctctcccactcagcaaacatgctcttattatataatgggtcagtttactataat actgaggtgtataaacaatcctgaccataaacttttgaatgatgcaataaattccaacaaaaatagtgtaatt taaaagcaaatftttgagtatctaagaacaagatagacttctagaaaaatfgactcctagaatatttcttga gaaatgagatttttataatagtaaaaggagcatatgtttatcaacaatgctgtcacaaaaagcatcaactgta atgggactaataatgcataattattgatttattcattcaatataatacaaatatccctttcatttaaagatttaattca taattacaattataaaaaactcctttaaagtaagatacaataatfttattgttttcttcttttcaacaaaatc ccatccaatcatttttataatataatattggctgttttcttggattcacatataaacagcccttccaactccaa ttgtctaaataatgatgacctcctgtgtagtagacagctctttacaatttttctttagtgccttttcttgaat tttcttatacaaatggagaatatagtacagatgggtatttctcagtttatagccatcagtgacctggcttfc tttatataggttttaaaaaagccctaataataatagccagatgagctggggacattgagaatagccttct cttcttttcaactatttttcccactacatgactgtaaatcaaatatttaagctcttacttaaaaaacaga tacaagaatgtctgtattgggtgctcattaccataatgtcatgaggggaattagatttcaaacatttaaag gaatatatttttatttttgaataactgagtcataaggaattttcttatactcaaggcatcatggaacactttt ttctgtttgataattgtggaatttaaacgttcaataaataaataagcacaactaaagtgttccaaatttttacaatg tcttgaccttaataaacacttttaggtatttactgacctgtgatgtgaatggtggaataaaactgggaatcaat taatttttactgtgtatcagcgaagatcaacatctgggtttcttaaaacacccgaaggatgaaatttgtt tcagattatgataatggcatagctctatgtgctacatggaattacatcattatccctccagtgccctatattgtat aagtatgtcagttgactttagtatacatatatacagagatttactacattacctaataatacaaaaataatctg agtgttactgtatctctatgttactgagcctcctgtatcatgtgtcattgatgttccaatgtttattgtttgatga attttaatttgaataaaggaacaatccaaagcagaaaaatagcttttcttaaaattttagtgcataatttc cctctgaggtccatagagatttgaatgtataggagattatccgaaaacagctattttgattaaaaataatctcc caggattcaaccaacttaatgatgaagtactattgtctactgctttatacataaaagggaactttttatctgctgta aagggtattttatgtgtatttctgataatcagatgacttctattgtgttctactgataaattctgtgaatgtc ttttcttactatcaacacagcgaataaagaataacagtaaaagactttgtgttgaataactacctttttatccctg cactactgtttttattgcaaaaattctatattgtcactgtatttttccatagaataataattttgttctgtcctaaagct ggtgattttatgtagcagacaaaataataaaaagaagagactgtttgtgtaaaatataataatcaa gaagttaataatgtttttaaataatgatactgaattttaaagcaaacgaatcaagaatctatcttaacagcat agcaggtgtctttaggcatacaaggcctaaaattatcagctatttaatttaataatattatgtagttaaaaattctt gactttaatagtgtttacataataaataagctgaagtaacattcctataatttaattctgacattggttagatcaag aaaacatttgaataagactgtagaatttgaattattgtctatttttcaatttaatacaaaaatgtgtctattttct aagaaaatggagaactttggtgactttaatacatatacaaaaatcttgaataataccttaaaatgtaccaatattt tcttgcataataatgaaagactataattatgaaatgtt	
ACTG1-MITF 전위 5' 융합 서열	CCCAGCAGGAGCAGGAGCAGGAGCGGGAGCGGGATCCCCAGCA GGAGCAGGAGCGGGAGCGG	9
ACTG1-MITF 전위 3' 융합 서열	CTGCCTGTGTCAGGGAATCTGCTTGATGTGTACAGTAGTCAAGGC GTGGCCACACCAGCCATCAC	10
ACTG1-MITF 전위 5' 프라이머 서열	CAT TGA GCA TGG CAT CGT CAC	11
ACTG1-MITF 전위 3' 프라이머 서열	GGT TTG GAC ATG GCA AGC TC	12
A ACTG1-MITF 전위 핵산 서열	CATTGAGCATGGCATCGTCACCAACTGGGACGACATGGAGAAGA TCTGGCACCCACACCTTCTACAACGAGCTGCGCGTGGCCCCGGAGG AGCACCCAGTGCTGCTGACCGAGGCCCCCTGAACCCCAAGGCC AACAGAGAGAAGATGACTCAGGTGACAGCCACCTCGAAAACCC CACCAAGTACCACATACAGCAAGCCCAACGGCAGCAGGTAAGC AGTACCTTTCTACCACCTTAGCAAATAAACATGCCAACCAAGTCC	13

[0426]

	TGAGCTTGCCATGTCCAAACC	
A ACTG1-MITF 전위 펩티드 서열	IEHGIVTNWDDMEKIWHHTFYNELRVAPEEHPVLLTEAPLNPKANR EKMTQVQTHLENPTKYHIQQAQRQVKQYLSTTLANKHANQVLSL PCPN	14
CLTC-TFEB 전위 5' 융합 서열	TGAGAAGAGAGATCCACATCTGGCCTGTGTTGCTTATGAACGTGG CCAATGTGATCTGGAACCTATTAAT	15
CLTC-TFEB 전위 3' 융합 서열	CTACCCCTGTCCAGCAGCCACCTGAATGTGTACAGCAGCGACCCC CAGGTCACAGCCTCCCTGGTG	16
CLTC-TFEB 전위 5' 프라이머 서열	GCT TCT GCC TTG GCT AGA GG	17
CLTC-TFEB 전위 3' 프라이머 서열	GTC GCT GCT GTA CAC ATT CAG	18
A CLTC-TFEB 전위 핵산 서열	GCTTCTGCCTTGGCTAGAGGCCAGAATTCATGAGGGCTGTGAGGA GCCTGCTACTCACAAATGCCTTAGCCAAAATCTACATAGACAGTAA TAACAACCCGGAGAGATTTCTTCGTGAAAATCCCTACTATGACAG TCGCGTTGTTGGAAAGTATTGTGAGAAGAGAGATCCACATCTGGC CTGTGTTGCTTATGAACGTGGCCAATGTGATCTGGAACCTATTAA TCTACCCTGTCCAGCAGCCACCTGAATGTGTACAGCAGCGAC	19
A CLTC-TFEB 전위 펩티드 서열	LLPWLEARIHEGCEEPATHNALAKIYIDSNNNPERFLRENPPYDSRV VGKYCEKRDPHLACVAYERGQCDELEINLPLSSSHLNVYSSD	20
MIDN-SBNO2 역위 5' 융합 서열	CGGCCAGCGCGCATTCGGCCCCGGACGAAGGTAAGTACTCGCAGCACT TGGAGCGCAGAACCGGCCGCGCCCG	21
MIDN-SBNO2 역위 3' 융합 서열	ATCATGATGCTGCCGCCACCGCCGCCACCGAGCGAGAAGCC CAGATAGACGCCCCGGCGCCCCGGG	22
MIDN-SBNO2 역위 5' 프라이머 서열	GTA CTC GCA GCA CTT GGA GC	23
MIDN-SBNO2 역위 3' 프라이머 서열	ATC TGG GCT TCT CGC TCC GTG	24
MIDN-SBNO2 역위 핵산 서열	GTAAGCGTGGCATCCTGACCTGAAGTACCCATTGAGCATGGCA TCGTACCAACTGGGACGACATGGAGAAGATCTGGCACCACACC TTCTACAACGAGCTGCGCGTGGCCCCGAGGAGCACCAGTGCT GCTGACCGAGGCCCCCTGAACCCCAAGGCCAACAGAGAGAAGA TGACTCAGGTGCAGACCCACCTCGAAAACCCACCAAGTACCAC ATACAGCAAGCCCAACGGCAGCAGGTAAAGCAGTACCTTTCTAC CACTTACGAAATAAATGCAACCAAGTCCTGAGCTTGCCATG TCCAAACCAGCTGGCGATCATGTATGCCACCGGTGCCGGGA	25
ACTG1-MITF 핵산	ATGGAAGAAGAGATCGCCGCGCTGGTCATTGACAATGGCTCCGG CATGTGCAAAAGCTGGTTTTGCTGGGGACGACGCTCCCCGAGCCGT GTTTCCTTCCATCGTCGGGCGCCCCAGACACAGGGCGTCATGGT GGGCATGGGCCAGAAGGACTCCTACGTGGGCGACGAGGCCCAGA GCAAGCGTGGCATCCTGACCTGAAGTACCCATTGAGCATGGCA TCGTACCAACTGGGACGACATGGAGAAGATCTGGCACCACACC TTCTACAACGAGCTGCGCGTGGCCCCGAGGAGCACCAGTGCT GCTGACCGAGGCCCCCTGAACCCCAAGGCCAACAGAGAGAAGA TGACTCAGGTGCAGACCCACCTCGAAAACCCACCAAGTACCAC ATACAGCAAGCCCAACGGCAGCAGGTAAAGCAGTACCTTTCTAC CACTTACGAAATAAATGCAACCAAGTCCTGAGCTTGCCATG TCCAAACCAGCTGGCGATCATGTATGCCACCGGTGCCGGGA	26

[0427]

	GCAGCGCACCCAAACAGCCCCATGGCTATGCTTACGCTTAACTCCA ACTGTGAAAAAGAGGGATTTTATAAGTTTGAAGAGCAAAACAGG GCAGAGAGCGAGTGCCAGGCATGAACACACATTACAGAGCGTC CTGTATGCAGATGGATGATGTAATCGATGACATCATTAGCCTAGA ATCAAGTTATAATGAGGAAATCTTGGGCTTGATGGATCCTGCTTT GCAAATGGCAAATACGTTGCCTGTCTCGGAAACTTGATTGATCT TTATGGAACCAAGGTCTGCCCCACCAGGCCTCACCATCAGCAA CTCCTGTCCAGCCAACCTTCCCAACATAAAAAGGGAGCTCACAGA GTCTGAAGCAAGAGCACTGGCCAAAGAGAGGCAGAAAAAGGAC AATCACAACCTGATTGAACGAAGAAGAAGATTAAACATAAATGA CCGCATTAAAGAACTAGGTACTTTGATTCCCAAGTCAAATGATCC AGACATGCGCTGGAACAAGGGAACCATCTTAAAGCATCCGTGG ACTATATCCGAAAAGTTGCAACGAGAACAGCAACGCGCAAAAGAA CTTGAAAACCGACAGAAGAACTGGAGCACGCCAACCGGCATTT GTTGCTCAGAATACAGGAACCTGAAATGCAGGCTCGAGCTCATG GACTTTCCTTTATTCCATCCACGGGTCTCTGCTCTCCAGATTTGGT GAATCGGATCATCAAGCAAGAACCCTGTTCTTGAGAACTGCAGCC AAGACCTCCTTCAGCATCATGCAGACCTAACCTGTACAACAACCTC TCGATCTCACGGATGGCACCATCACCTTCAACAACAACCTCGGAA CTGGGACTAGGCCAACCAAGCCTATAGTGCCCCACAAAAATG GGATCCAACTGGAAGACATCCTGATGGACGACACCCTTTCTCCC GTCGGTGTCACTGATCCACTCCTTTCTCAGTGTCCTCCGGAGCTT CCAAAACAAGCAGCCGGAGGAGCAGTATGAGCATGGAAGAGAC GGAGCACACTTGTTAGCGAATCCTCCCTGCACTGCATTGCGACAA ACTGCTTCCTTTCTTGATTCGTAGATTTAATAACTTACCTGAAGGG GTTTTCTTGATAATTTTCTTTAATATGAAATTTTTTTTCATGCTTT ATCAATAGCCCAAGGATATATTTTATTTTGAATTTTGTGAAACA GACTTGTATATTCTATTTTACAACACAAATGCCTCCAAAGTATT GTACAAATAAGTGTGAGTATCTGTGAACCTGAATTCACCACAGAC TTTAGCTTTCTGAGCAAGAGGATTTTGCCTCAGAGAAATGTCTGT CCATTTTATTTCAGGGGAACTTGATTGAGATTTTATGCCTGTG ACTTCCTTGGAATCAAATGTAAAGTTTAAATTGAAAGAATGTAAA GCAACCAAAAAAGAAAAAAGAAAGAAAGAGGAAAAAGAAA TCCATACTAACCCCTTTCCATTTTATAAATGTATTGATTCATTGGT ACTGCCTTAAAGATACAGTACCCTCTAGCTTTGTTTAGTCTTTAT ACTGCAAACTATTTAAAGAAATATGTATTCTGTAAAAGAAAAAA AAAATGCGGCCTTTTCATGAGGATCGTCTGGTTAGAAAACATAAC TGATACCAACCGAACTGAAGGGAGTTAGACCAAGGCTCTGAAA TATAAAGTCTAATCTTGCTCTCTTTTATTCTGTGCTGTTACAGTTT TCTTCATCAATGAGTGTGATCCAGTTTTTCATAAGATATTTATTT TGAAATGGAATTAATGTCTCTCAAAGTAAAAATATTGAGGAGC ACTGAAAGTATGTTTTACTTTTTTTTTATTTATTTTGTCTTTGAT AAGAAAACCGAACTGGGCATATTTCTAATTGGCTTTACTATTTTT ATTTTTAAATTATGTTTTACTGTTTCAATTTGATTAAATTTGTAAAGAT ATGCATCTTAAATGGCAAGTTTCCATATTTTACAACCTCACTG GTGGTTTCCGCATCTTTGTACACCCATGAAAGAAAACCTTTAT GCAAGGTCTTGCAATTTAAAGACAGCTTTGCGAATATTTGTAAA TTACAGTCTCACTCAGAACTGTTTTTGGACACATTTAAGGTGTAG TATTAATAGGTTAAAAACCAGGCTTTCTAGAAAGAATAAACTTACA TATTTATTTTTAGGACATGAAAATAGCAATATTCTTGAGATTGA TAACCATAGCATTAAACGCCATTATGGTCATTTAAATTTGGGGT TTATTTTCAGCAAACTTGTTGAATTTATTTTAAAGAAAGAAATACT GTATTGGGAAGTTACTGTTACTTGATAACAATGTTTAAACAAGAA	
--	--	--

[0428]

	GCAATGTTATAAAGTTAGTTTCAGTGCATTATCTACTTGTGTAGT CCTATGCAATAACAGTAGTGTACATGTATCAAGCCTAGATGTTT TATACAGATGCCATATAGTGTATGAGCCAGGCTGTTGAATGGAA TTTCTCAGTAGCAGCCTACAACGAATAGCAAGTGGCATAAAGC ATATCCATTAGAATGAAGTGCCTTAAATATAGCAGTAGTCTTTT TTGGACTAGCACTGACTGAACTGTAATGTAGGGGAAAGTTTCATG ATGGTATCTATAGTCAAGACGAACATGTAGCATGGTGCCTATGTA GACAATATAAGAGCTTCCAATTTTCCTTCAGATATTTTAAATATT AAATATATTTTAGTGACAGAGTGCCAACTTCTTTCATCAGGAAAC CTTATTCAGGAGGGTTTTTAAAAAGTGTAAATGTCAAAATGTGA ATTGGTGATGGGTGATGGAGGGTTCAGAGAGGAGTGATCGTCAG ATGTGTGAATGGACGGTTTAGGTGAAAATAATCAACTGCATAGTT CCCATGCACGCTGGGCAATGAGAATCCTTGGAACATTGGTGAT GCTATCAGTTTTATAGCTTTATTTCTTAAGGGGGTAGGGAAAAAT AGTTCCCATTTCTTCAACCCCTTAACTGTATAGCTCTTTCTCTAG AATAGTGACGCAAAATCTGCATGAACAGCTAATTGTACCATAGTGT TCATTGATACAATCATAGCATTGTCTATTTTCTCTTCATATTTAT ATGGGGGGGAGGGCGCTGGATGCAAAAGTTGAAGATCGTGATGC TATGATGTTAGTTTTCTTAGCTGATTTTGAGGGTTTTTAAAAATA AAGCAAGGTTGACTAACCTACGGCCACGGGAACAGGACCATGGT TAAGCAACCATATAGAAAGCTTTGTTGAAAGAAAGTATGGCATC TTGTACCATTGCCCTGACTGTCACAACTCCTAACCTTGCCATTGCC TGCCTCCCCCTCCCCTTCTCCTTAAGAGACAATTCTGCAGTGCGC AGGTGAGCAAGCCCAGGAGAATGCTGCAATCTTGGGGGTGGTTT TATTTATTTCTTTTTTGCCAAATAGAGTGTGGATTCAATTCAGGGG CTAGCTAAGCCAAGAGGCAGTGGTTTTGGGCTTGTGTTTGTAAACA AGAAAATGATCCACACCACTCCCCCGATTCCCGGGTGCAGAAATG TAACTCGGGGTGGGCCTCTATATGGAGTGACCAAAATGCCAAA ATTGTCCATCTGCCTCTGAGTAGGGCAATGGAAATACCAAACTT CTGACTTTGCCAAAAAGCATACAAGCAACCTGGTCATACATAGG ATGACAAAATCTTTCTGGTTGTTTTTAAACAATAAAGCAATAAG AACAAATACAATACATAGGAAGTTAAAAGCACAAAGGAATGAAC TTATTAATATTTTTGAAAAATGCACTGGGAAAAAGTTGATGTCAA TAACAGTATAAAACAGCCCTATTTCTTGATAAAAAATGACAAATG ACTGTCTCTTGCGGATGCTTGGTACTGTAATGTTAATAATAGTCA CCTGTCTTGGATGCAGCAATAATTTCTGTATGGTCCATAGCACT GTATATTATGGATCGATATTAATGTATCCAATGAAATAATCGACT TGTTCTTGATAGCCTCATTAAAGCATTTGGTTTTTCACAT	
ACTG1-MITF 단백질	MEEIEAALVIDNGSGMCKAGFAGDDAPRAVFPISVGRPRHQVVMVG MGQKDSYVGDEAQSKRGILTLKYPIEHGIVTNWDDMEKIWHHTFYN ELRVAPEEHPVLLTEAPLNPKANREKMTQVQTHLENPTKYHIQQAQ RQQVKQYLSSTLANKHANQVLSLPCPNQPGDHVMPPVPGSSAPNSP MAMLTLSNCEKEGFYKFEEQNRAESECPCMNTHSRASCMQMDDV IDDISLESSYNEEILGLMDPALQMANTLPVSGNLIDLYGNQGLPPGGL TISNSCPANLPNIKRELTESEARALAKERQKKDNHNLIERRRRNFIND RIKELGTLIPKSNPDMRWNKGTLKASVDYIRKLQREQQRAKELEN RQKKLEHANRHLRLRIQELEMQARAHGLSLIPSTGLCSPDLVNRIKQ EPVLENCSDLLQHHADLTCTTTDLDTGDTTFNNNLGTGTANQA YSVPTKMGSKLEDILMDDTLSPVGVTDPLLSSVSPGASKTSSRRSSM SMEETEHTC	27
CLTC-TFEB 핵산	ATGGCCCAGATTCTGCCAATTCGTTTTTCAGGAGCATCTCCAGCTC CAGAACCTGGGTATCAACCCAGCAAACATTGGCTTCAGTACCCTG ACTATGGAGTCTGACAAATTCATCTGCATTAGAGAAAAAGTAGG AGAGCAGGCCAGGTGGTAATCATTGATATGAATGACCCAAGTA	28

[0429]

ATCCAATTCGAAGACCAATTTACGACAGACAGCGCCATCATGAATC CAGCTAGCAAAGTAATTGCACTGAAAGCTGGGAAAACCTTCAG ATTTTAAACATTGAAATGAAAAGTAAAATGAAGGCTCATACCATG ACTGATGATGTCACCTTTTGAAAATGGATCTCTTTGAATACGGTT GCTCTTGTTACGGATAAATGCAGTTTATCACTGGAGTATGGAAGGA GAGTCTCAGCCAGTGAAAATGTTTGATCGCCATTCTAGCCTTGCA GGGTGCCAGATTATCAATTACCGTACAGATGCAAAACAAAAGTG GTTACTTCTGACTGGTATATCTGCACAGCAAAAATCGTGTGGTGGG AGCTATGCAGCTATATTCTGTAGATAGGAAAGTGTCTCAGCCCAT TGAAGGACATGCAGCTAGCTTGCACAGTTTAAGATGGAAGGAA ATGCAGAAGAATCAACGTTATTTGTTTTGCAGTTCGGGGCCAAG CTGGAGGGAAGTTACATATTATTGAAGTTGGCACACCACCTACAG GGAACCAGCCCTTTCCAAAGAAGGCAGTGGATGTCTTCTTTCCTC CAGAAGCACAAAATGATTTTCTGTTGCAATGCAGATCAGTGAA AAGCATGATGTGGTGTTCTTGATAACCAAGTATGGTTATATCCAC CTCTATGATCTTGAGACTGGTACCTGCATCTACATGAATAGAATC AGTGGAGAAAACAATTTTGTACTGCACCTCATGAAGCCACAGCT GGAATAATTGGAGTAAACAGAAAGGGACAAGTTCTGTCAAGTGTG TGTGGAAGAAGAAAACATAATTCCTTACATCACCATGTTCTACA AAATCCTGATTTGGCTCTGAGAATGGCTGTACGTAATAACTTAGC CGGTGCTGAAGAACTCTTTGCCCGGAAATTTAATGCTCTTTTTGC CCAGGGAATTACTCGGAGGCAGCAAGGTTGGCTGTCTAATGCAC CAAAGGGAATTCTTCGTAAGTCCAGACACTATCCGTCGGTCCAGA GTGTCCAGCCAGCCAGGTCAAACCTTCTCCTCTACTTCAGTACT TTGGTATCCTTTTGACCAGGGACAGCTCAACAAATACGAATCCT TAGAGCTTTGTAGGCCTGTACTTCAGCAAGGGCGAAAACAGCTTT TGGAGAAATGGTTAAAAGAAGATAAGCTGGAATGTTCTGAAGAA CTGGGTGATCTTGTGAAATCTGTGGACCTACATTGGCACTTAGT GTGTACCTAAGGGCTAACGTCCCAATAAAGTCATTCAAGTCTTT GCAGAAACAGGTCAAGTCCAAAAGATTGTTTTATATGCTAAAAA AGTTGGATACACTCCAGATTGGATATTCTGCTGAGAAATGTAAT GCGAATCAGTCCAGATCAGGGACAGCAGTTGCCCAATGTTAG TTCAAGATGAAGAGCTCTTGCTGACATCACACAGATTGTAGATG TCTTTATGGAATACAATCTAATTCAGCAGTGTACTGCATTCTTGCT TGATGCTCTGAAGAATAATCGCCCATCTGAAGGTCCTTTACAGAC GCGGTTACTTGAGATGAACCTTATGCATGCGCCTCAAGTTGCAGA TGCTATTCTAGGCAATCAGATGTTACACATTATGACCGGGCTCA TATTGCTCAACTGTGTGAAAAGGCTGGCCTACTGCAGCGTGCATT AGAACATTTCACTGATTTATATGATATAAAACGTGCAGTGGTTCA CACCCATCTTCTTAACCCTGAGTGGTTAGTCAACTACTTTGGTTCC TTATCAGTAGAAGACTCCCTAGAATGTCTCAGAGCCATGCTGTCT GCCAACATCCGTCAGAATCTGCAGATTGTGTTCAAGGTGGCTTCT AAATATCATGAACAACTGTCAACTCAGTCTCTGATTGAACTTTTT GAATCTTTCAAGAGTTTTGAAGGTCTCTTTATTTTCTGGGATCCA TTGTTAACTTTAGCCAGGACCCAGATGTGCACTTTAAATATATTC AGGCAGCTTGCAAGACTGGGCAAATCAAAGAAGTAGAAAAGAATC TGTAAGAAAAGCAACTGCTACGATCCTGAGCGAGTCAAGAATTT TCTTAAGGAAGCAAACTAACAGATCAGCTACCACTTATCATTGT GTGTGATCGATTGACTTTGTCCATGATTTGGTGCTCTATTATAT AGAAATAATCTTCAAAGTATATAGAGATATATGTACAGAAGGT GAATCCAAGTCGACTTCTGTAGTTATTGGAGGATTACTTGATGT TGACTGTTCTGAAGATGTCATAAAAACTTGATTCTTGTTGTAAG AGGTCAATTCTCTACTGATGAGCTTGTGCTGAGGTTGAAAAAAG AAACAGATTGAACTGCTTCTGCCTTGGCTAGAGGCCAGAATTCA	
--	--

[0430]

	TGAGGGCTGTGAGGAGCCTGCTACTACAATGCCTTAGCCAAAAT CTACATAGACAGTAATAACAACCCGGAGAGATTCTTCGTGAAA ATCCCTACTATGACAGTCGCGTTGTGGAAAGTATTGTGAGAAGA GAGATCCACATCTGGCCTGTGTTGCTTATGAACGTGGCCAATGTG ATCTGGAACCTTATTAATCTACCCCTGTCCAGCAGCCACCTGAATG TGTACAGCAGCGACCCCCAGGTCACAGCCTCCCTGGTGGGCGTCA CCAGCAGCTCCTGCCCTGCGGACCTGACCCAGAAGCGAGAGCTC ACAGATGCTGAGAGCAGGGCCCTGGCCAAGGAGCGGCAGAAAGAA AGACAATCACAACTTAATTGAAAGGAGACGAAGGTTCAACATCA ATGACCCGATCAAGGAGTTGGAATGCTGATCCCCAAGGCCAAT GACCTGGACGTGCGCTGGAACAAGGGCACCATCTCAAGGCCTC TGTGGATTACATCCGGAGGATGCAGAAGGACCTGCAAAAGTCCA GGGAGCTGGAGAACCCTCTCGCCGCTGGAGATGACCAACAAG CAGCTCTGGCTCCGTATCCAGGAGCTGGAGATGCAGGCTCGAGTG CACGGCTCCCTACCACCTCCCGCTCCGGCATGAACATGGCTGAG CTGGCCAGCAGGTGGTGAAGCAGGAGCTGCCTAGCGAAGAGGG CCCAGGGGAGGCCCTGATGCTGGGGGCTGAGGTCCCTGACCCCTG AGCCACTGCCAGCTCTGCCCCGCAAGCCCCGCTGCCCCTGCCCA CCCAGCCACCATCCCCATTCCATCACCTGGACTTCAGCCACAGCC TGAGCTTTGGGGCAGGGAGGACGAGGGTCCCCGGGCTACCCC GAACCCCTGGCGCCGGGGCATGGCTCCCCATTCCCAGCCTGTCC AAGAAGGATCTGGACCTCATGCTCCTGGACGACTCACTGTACCG CTGGCCTCTGATCCACTTCTGTCCACCATGTCCCCGAGGCCTCC AAGGCCAGCAGCCGCGGAGCAGCTTCAAGCATGGAGGAGGGCGA TGTGCTGTGACCTGGCTGCCCTGTGCCAGGGAACAGGGGCGGG CCTGGGGGCTGGGAGGGCCAGGGGACCTCCCTCCCACCCCTCAG GCTGCACTGTGTGAAGTAGCCACCTGCCCTGCCTCCCTCCTCC CCGTTGGCCCTGTTTGGACTTAGTGCTGTCTGGCAGCCTGTGG GGTCAGGAGAAGCACCCCCAGGGCAGCCCTCTTACTGGCGCAG TGGGAAGAGGCCTTCAGCCCTCTCCCGGAGATGGAATCGGGG GCAGGAGGGGCGAGGGTGTCTAGAGGTGAGAAGAGGGCCTGGT GGAGATTCCCTGTCTTCTGAGCCCGAGCCCTCATTACAGTGAA GGACATGCTTGAGGGGTTCGGGAAGCTCCTCATCTGAGGCACT GGTCTGGGGGTGCTCAGGCCTGCCTTTTGGGACTCAGATGGCA GGAGGTCCACCCCGCAGCCTGGTCTCGGCTCTCCACAGGTGGG CACCCCCCACTTTGGTGCTAATAGCTCTCCACCAGGTGGTGTGAG CGCGGGGCTGCCAGAAGCGGGAGGGGTCAGTCCCGGAAGAGCA GCTGCCCTCCGACCCCTCACTTTGTGCCTTAGTAAACACTGTGCT TTGT	
CLTC-TFEB 단백질	MAQILPIRFQEHLLQLNLGINPANIGFSTLTMESDKFICIREKVGEQAQ VVIIDMNDPSNPIRRPIADSAIMNPASKVIALKAGKTLQIFNIEMKSK MKAHTMTDDVTFWKWISLNTVALVTDNAVYHWSMEGESQPVKMF DRHSSLAGCQIINYRTDAKQKWLLLTGISAQQRNVVGAMQLYSVDR KVSQPIEGHAASFAQFKMEGNAEESTLFCFAVRGQAGGKLHIEVGT PPTGNQPPFKAVDVFFPPEAQNDFPVAMQISEKHDVVFLITKYGYI HLYDLETGTCIYMNRISETIFVTAPHEATAGIIGVNRKGQVLSVCVE EENIIPYITNVLQNPDLALRMAVRNNLAGAEELFARKFNALFAQGN SEAAKVAANAPKGILRTPDTIRRFQSVPAQPGQTSPLLQYFGILLDQG QLNKYESLELCRPVLQQGRKQLEKWLKEDKLECSEELGDLVKSVD PTLALSVYLRANVPNKVIQCFAGTGGVQKIVLYAKKVGYPDWIFLL RNVMRISPDQGGQFAQMLVQDEEPLADITQIVDFMEYNLIQQCTAF LLDALKNNRPSSEGPLQTRLLEMNLMHAPQVADAILGNQMFTHYDR AHIAQLCEKAGLLQRALEHFTDLYDIKRAVVHLLNPEWLVNRYFG SLSVEDSLECLRAMLSANIRQNLQICVQVASKYHEQLSTQSLIELFES	29

[0431]

	FKSFEGLFYFLGSIVNFSQDPDVHFKYIQAACKTGQIKEVERICRESN CYDPERVKNFLKEAKLTDQLPLIIVCDRFDVHDLVLYLYRNNLQKY IEIYVQKYNPSRLPVVIGLLDVCSEDVIKNLILVVRGQFSTDELVA EVEKRNRLKLLLPWLEARIHGCEEPATHNALAKIYIDSNNNPERFLR ENPYYSRVVGKYCEKRDPLACVAYERGQCDELINLPLSSHLN VYSSDPQVTASLVGVTSSCPADLTQKRELTDASRALAKERQKKD NHNLIERRRRFNINDRIKELGMLIPKANDLDVRWNKGITLKASVDYI RRMQKDLQKSRELENHSRREMTNKQLWLRIQELEMQARVHGLPT TSPSGMNMALAQVVKQELPSEEGPGEALMLGAEPDPPEPLPALP PQAPLPLPTQPPSPFHLLDFSHLSFGGREDEGPPGYPEPLAPGHGSPF PSLSKKDLMLLDDSLPLASDPLLSTMSPEASKASSRRSSFSMEEG DVL	
A ACTG1-MITF 전위 펩티드 서열	KMTQVQTH	30
A CLTC-TFEB 전위 펩티드 서열	DLELINLPLSS	31

[0432]

[0433]

[0434]

실시예

하기는 본 발명의 방법 및 조성물의 실시예이다. 상기 제공된 일반적 설명을 고려하여 다양한 다른 실시양태가 실시될 수 있는 것으로 이해된다.

[0435] 실시예를 위한 물질 및 방법

[0436] 샘플, DNA 및 RNA 제제: 167개의 인간 1차 nccRCC 샘플 및 그의 인접한 정상 조직을 본 연구에서 분석하였다. nccRCC 샘플은 67개의 pRCC, 49개의 chRCC, 35개의 RO, 8개의 미분류 유형 암종, 6개의 tRCC 및 2개의 육종양 탈분화를 갖는 샘플을 포함하였다 (표 2 및 3).

[0437] <표 2> 샘플 요약표

하위유형	RNA-Seq		
	종양	정상	쌍형성 (종양 + 매칭되는 정상)
유두상	64	50	48
혈색소성	46	33	32
종양세포종	35	29	29
미분류	7	6	5
전위	5	3	3
육종양	2	2	2
총:	159	123	119

[0438]

[0439] <표 3> 샘플 정보

환자 ID	본 발명의 샘플 명칭	1 차 조직	조직학적 진단	하위유형	% 종양 함량	RNA-Seq 발견/검증 코호트
23	159T	신장	유두상	유두상	95	발견
25	1216T	신장	유두상	유두상	65	발견
47	1626T	신장	유두상	유두상	90	발견
57	9305T	신장	유두상	유두상	85	발견
58	XP140T	신장	유두상	유두상	85	발견
59	9606T	신장	유두상	유두상	90	발견
60	9638T	신장	유두상	유두상	90	발견
61	XP178T	신장	유두상	유두상	90	발견
63	14518T	신장	유두상	유두상	75	발견
64	14987T	신장	유두상	유두상	80	발견
65	16880T	신장	유두상	유두상	90	발견
66	17301T	신장	유두상	유두상	90	발견
67	18355T	신장	유두상	유두상	85	발견
68	18682T	신장	유두상	유두상	70	발견
69	18734T	신장	유두상	유두상	90	발견
70	18981T	신장	유두상	유두상	85	발견
71	19236T	신장	유두상	유두상	75	발견
72	15486T	신장	유두상	유두상	85	발견
73	13367T	신장	유두상	유두상	85	발견
74	13763T	신장	유두상	유두상	70	발견
75	13906T	신장	유두상	유두상	80	발견
76	16784T	신장	유두상	유두상	75	발견
77	16864T	신장	유두상	유두상	75	발견
78	16847T	신장	유두상	유두상	85	발견
79	18246T	신장	유두상	유두상	90	발견
80	19676T	신장	유두상	유두상	90	발견
81	19677T	신장	유두상	유두상	80	발견
82	20035T	신장	유두상	유두상	95	발견
83	17213T	신장	유두상	유두상	80	발견
84	4445T	신장	유두상	유두상	85	발견
85	12620T	신장	유두상	유두상	85	발견
86	3891T	신장	유두상	유두상	65	발견
87	2774T	신장	유두상	유두상	85	발견
88	55T	신장	유두상	유두상	80	발견
89	1241T	신장	유두상	유두상	80	발견
90	1337T	신장	유두상	유두상	80	발견
91	8264T	신장	유두상	유두상	70	발견
92	005T	신장	유두상	유두상	85	발견
93	71T	신장	유두상	유두상	90	발견

[0440]

94	110T	신장	유두상	유두상	95	발견
95	25T	신장	유두상	유두상	90	발견
96	310T	신장	유두상	유두상	80	발견
98	4471T	신장	유두상	유두상	95	발견
101	8102T	신장	유두상	유두상	75	발견
102	17958T	신장	유두상	유두상	70	발견
103	6854T	신장	유두상	유두상	80	발견
114	XP458aT1	신장	유두상	유두상	75	발견
116	XP348aT2	신장	유두상	유두상	90	발견
2151	21587T1	신장	유두상	유두상	85	검증
2154	22300-2	신장	유두상	유두상	90	검증
2155	22301T1	신장	유두상	유두상	80	검증
2156	22440T3	신장	유두상	유두상	85	검증
2158	22589T2	신장	유두상	유두상	90	검증
2162	22810T1	신장	유두상	유두상	70	검증
2163	22811T2	신장	유두상	유두상	60	검증
2167	21825T1	신장	유두상	유두상	90	검증
2174	23128T2	신장	유두상	유두상	85	검증
2183	21299T1	신장	유두상	유두상	70	검증
2184	XP408T2	신장	유두상	유두상	95	검증
2185	XP467T1	신장	유두상	유두상	95	검증
2190	23049T1	신장	유두상	유두상	80	검증
2196	23357T2	신장	유두상	유두상	80	검증
2197	23597T2	신장	유두상	유두상	90	검증
2199	23699T1	신장	유두상	유두상	95	검증
2202	XP429T2	신장	유두상	유두상	95	검증
2204	024T2	신장	유두상	유두상	80	검증
2207	015bT1	신장	유두상	유두상	80	검증
1	9335T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
2	12335T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
3	XP238T	신장	협색소성, 호산구성	협색소성	85	발견
4	15324T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
5	15473T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
6	16429T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
7	16373T	신장	협색소성, 호산구성	협색소성	75	발견
8	17542T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	85	발견
9	17827T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견

[0441]

			호산구성			
10	18647T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
11	19752T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
12	9716T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	90	발견
13	11343T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
14	1212T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	90	발견
15	1655T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	85	발견
16	1673T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	90	발견
17	7640T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	80	발견
19	81T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	85	발견
21	17460T	신장	협색소성, 호산구성	협색소성	80	발견
22	114T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	85	발견
24	152T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	90	발견
26	17479T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
27	18673T	신장	협색소성, 호산구성	협색소성	85	발견
28	19181T	신장	협색소성, 호산구성	협색소성	95	발견
29	18918T	신장	협색소성, 호산구성	협색소성	90	발견
51	219T	신장	신종양세포 신생물, 협색소성 신호, 호산구성	협색소성	90	발견
99	297T	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	발견
2150	21523T2	신장	협색소성, 전형적	협색소성	80	검증
2153	22214T1	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	검증
2159	22684T3	신장	협색소성, 전형적	협색소성	95	검증

[0442]

2160	22592T2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	95	검증
2165	21656T1	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	95	검증
2166	21639T2	신장	혈색소성, 호산구성	혈색소성	90	검증
2170	20287T1	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	90	검증
2171	20433T2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	95	검증
2175	23129T1	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	90	검증
2176	20286T2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	95	검증
2177	20452T1	신장	혈색소성, 호산구성	혈색소성	95	검증
2178	20706T1	신장	혈색소성, 호산구성	혈색소성	80	검증
2181	21202T1	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	95	검증
2186	22913T1	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	95	검증
2187	22880-2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	90	검증
2188	22868-2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	75	검증
2191	23291T1	신장	혈색소성, 호산구성	혈색소성	75	검증
2193	23314T2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	90	검증
2198	23494T2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	90	검증
2203	XP505T2	신장	혈색소성, 호산구성	혈색소성	90	검증
2205	011cT2	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	95	검증
2208	016aT1	신장	혈색소성, 전형적	혈색소성	90	검증
20	9787T	신장	중양세포종	중양세포종	80	발견
31	18593T	신장	중양세포종	중양세포종	90	발견
32	18990T	신장	신중양세포 신생물, 중양세포종 신호	중양세포종	95	발견
33	XP174T	신장	신중양세포 신생물,	중양세포종	70	발견

[0443]

			종양세포종 신호			
34	9720T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
35	11795T	신장	종양세포종	종양세포종	75	발견
36	13730T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
38	17624T	신장	종양세포종	종양세포종	95	발견
39	14465T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
40	19091T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
41	XP370T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
42	006T	신장	종양세포종	종양세포종	95	발견
43	7139T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
44	7243T	신장	신종양세포 신생물, 종양세포종 신호	종양세포종	95	발견
45	13067T	신장	신종양세포 신생물, 종양세포종 신호	종양세포종	90	발견
46	3138T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
48	1907T	신장	종양세포종	종양세포종	90	발견
49	7630T	신장	종양세포종	종양세포종	85	발견
50	15579T	신장	종양세포종	종양세포종	85	발견
52	327T	신장	종양세포종	종양세포종	95	발견
53	189T	신장	종양세포종	종양세포종	85	발견
54	1274T	신장	종양세포종	종양세포종	80	발견
55	59T	신장	종양세포종	종양세포종	85	발견
56	4489T	신장	종양세포종	종양세포종	85	발견
100	882T	신장	종양세포종	종양세포종	80	발견
2152	21978T2	신장	종양세포종	종양세포종	90	검증
2157	22453T1	신장	종양세포종	종양세포종	85	검증
2161	22808T1	신장	종양세포종	종양세포종	80	검증
2168	21841T2	신장	종양세포종	종양세포종	90	검증
2182	21254T2	신장	종양세포종	종양세포종	85	검증
2189	23027T1	신장	종양세포종	종양세포종	95	검증
2192	23251-2	신장	종양세포종	종양세포종	95	검증
2195	XP513T1	신장	종양세포종	종양세포종	95	검증
2201	23130T1	신장	종양세포종	종양세포종	75	검증
2206	013cT1	신장	종양세포종	종양세포종	95	검증
104	8207T	신장	육종양	육종양	70	발견
107	123T	신장	육종양	육종양	80	발견
108	14336T	신장	전위	전위	85	발견
109	PtS1T	신장 (폐 전이)	전위	전위	90	발견

[0444]

110	TB1489T	신장	전위	전위	80	발견
111	PtS10T	신장	전위	전위	70	발견
2164	22702T1	신장	전위	전위	80	검증
2200	XP558T1	신장	전위	전위	95	검증
18	8432T	신장	미분류	미분류	70	발견
30	18277T	신장	미분류	미분류	85	발견
97	4274T	신장	미분류	미분류	95	발견
112	XP213T	신장	미분류	미분류	90	발견
113	18051T	신장	미분류	미분류	75	발견
115	XP462aT2	신장	미분류	미분류	70	발견
2173	23042T1	신장	미분류	미분류	85	검증
2179	20825T1	신장	미분류	미분류	85	검증

[0445]

[0446]

본 연구에 사용된 샘플은 세인트 폴 대학 병원(Saint Paul University Hospital), 파크랜드 메모리얼 병원(Parkland Memorial Hospital) 및 제일 립시 대학 병원(Zale Lipshy University Hospital)에서 신장 종괴 또는 RCC 전이에 대해 수술을 받은 환자로부터 입수하였다. 이들 병원은 3차 관리 협력 센터(세인트 폴 및 제일 립시)일 뿐만 아니라 주 병원(파크랜드 메모리얼)을 대표하고, 백인, 히스패닉, 아프리카계-미국인, 아시아인 및

남아시아인을 포함한 다민족의 매우 다양한 환자를 제공한다. 환자는 HIV, HBV, HCV 또는 TB 감염을 가진 것으로 공지된 경우에 제외되었다.

[0447] 본 연구는 적절한 IRB 승인 및 서면 환자 사전 동의 하에 수행되었다. 인간 조직 샘플은 그의 사용 전 식별방지되었고, 미국 보건복지부 규정 및 관련 안내 (45 CFR Part 46) 하에 인간 대상체 연구로 간주되지 않았다. 중앙 및 인접한 정상 신장 샘플을 액체 질소 중에 신선하게 동결시키고, -80℃에서 저장하였다. 모든 동결 중앙 및 정상 조직의 1-3 mm 두꺼운 단편 바로 옆의 수직 절편을 병리학자가 검토하여 진단 및 중앙 함량을 확인하였다¹. 본 연구의 환자 샘플에 대한 기초적 인구통계학적 정보는, 이용가능한 경우에, 표 3에 포함시켰다. 조직 가공 뿐만 아니라 동일한 샘플로부터의 고품질 게놈 DNA 및 총 RNA의 동시 추출을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다¹.

[0448] RNA-seq: 본 발명자들은 159개의 중앙 샘플에 대한 RNA-seq 데이터를 취득하였다 (119개는 중앙/정상 쌍에 대한 데이터를 가짐). TruSeq RNA 샘플 제조 키트 (일루미나(Illumina), 캘리포니아주)를 사용하여 RNA-seq 라이브러리를 제조하였다. 라이브러리를 레인당 3개씩 멀티플렉스화하고, HiSeq 2000 상에서 서열분석하여 샘플당 평균 ~68 백만개의 쌍형성된-말단 (2 x 75bp) 판독치를 취득하였다.

[0449] 서열 데이터 처리: 모든 서열분석 판독치를 바이오컨덕터 쇼트리드(Bioconductor ShortRead) 패키지²를 사용하여 품질에 대해 평가하였다. 모든 샘플이 정확하게 식별되었는지 확인하기 위해, 일루미나 2.5 M 어레이 데이터와 중첩되는 모든 엑솜 및 RNA-seq 데이터 변이체 비교하고, 일관성에 대해 체크하였다. 배선 변이체에 대해 모든-대-모든 샘플 비교를 행하여 추가의 데이터 분석 전 환자 매칭 중앙-정상 쌍형성을 확인하였다.

[0450] 변이체 호출: 서열분석 판독치를 BWA 소프트웨어³ 세트를 사용하여 UCSC 인간 게놈 (GRCh37/hg19)에 맵핑하여 파라미터를 디폴트시켰다. 국부 재정렬, 중복 표시 및 본래 변이체 호출을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다⁴. 중앙에 대한 체세포 변이체 호출 및 그의 매칭되는 정상 BAM 파일을 스트렐카(Strelka)⁵를 사용하여 수행하였다. 본 발명자들은 변이체를 필터링하기 위해, 1의 최소 스트렐카 변이체 품질 스코어를 사용하였다. dbSNP 빌드 131⁶ 또는 6515개의 이전에 공개된 정상 엑솜⁷에 나타나있지만 COSMIC v62⁸에는 나타나있지 않은 공지된 배선 변이체를 모든 샘플에 대해 필터링하였다. 또한, 중앙 및 정상 샘플 둘 다에 존재하는 배선 변이체를 제거하였다. 이러한 알고리즘의 성능을 평가하기 위해, 본 발명자들은 178개의 단백질-변경 변이체를 무작위로 선택하고, 이전에 기재된 바와 같이 시퀀싱 핵산 기술을 사용하여 이를 검증하였다⁹. 이들 중, 92% (164/178)가 체세포성으로 검증되었다. 시퀀싱에 의해 비검증된 모든 변이체는 최종 세트에서 제거하였다. VALIDATED:RNA-Seq 표지된 변이체는 RNA-seq 데이터에서 변이체의 확인된 발현을 제시한다. 상기 기재된 dbSNP 변이체 필터링에 더하여, 비쌍형성된 샘플은 이들 데이터 세트로부터의 정상 변이체 뿐만 아니라 이전에 공개된 결장 데이터 세트로부터의 정상에 대해 필터링된 그의 최초 호출된 변이체를 가졌다¹⁰. 유전자 기능에 대한 모든 비-동의 체세포 돌연변이의 효과를 PolyPhen¹¹, SIFT¹², 및 Condel¹³을 사용하여 예측하였다. 모든 변이체에 엔SEMBL(Ensembl) (발간 63, www.ensembl.org)을 사용하여 주석을 달았다.

[0451] RNA-seq 데이터 분석: RNA-seq 판독치를 GSNAP²⁰를 사용하여 인간 게놈 버전 NCBI GRCh37에 정렬시켰다. NCBI 및 엔SEMBL 유전자 주석, 및 RefSeq mRNA 서열에 의해 규정된 바와 같이 쌍 내에서 유사하게 및 각각의 유전자좌에 대해 고유하게 정렬된 판독치의 수를 카운팅하여 유전자당 발현 카운트를 취득하였다. edgeR²¹ 및 DESeq2²²를 사용하여 수행된 차등 유전자 발현 분석을 사용하여 분산 안정화된 발현 값을 산출함으로써 발현 열지도를 플롯팅하였다. RNA-seq 데이터에서의 변이체를 GATK⁴를 사용하여 결정하였다.

[0452] 유전자 융합 검출 및 검증: 추정 융합을 본 발명자들이 개발한 GSTRUCT-융합¹⁸으로 불리는 컴퓨터 파이프라인을 사용하여 확인하였다. 융합 접합에 맵핑된 적어도 3개의 판독치를 갖고 임의의 정상 샘플에서는 발견되지 않는 융합 사건만을 추가의 고려사항에 포함시켰다. 또한 본 발명자들은 주석이 달리지 않은 엑손을 포함하는 사건 또는 밀접하게 관련된 서열을 갖는 융합 파트너를 제거하였고, 이는 이들이 가양성일 가능성이 있기 때문이다. 유전자 융합의 검증은 이전에 기재된 바와 같이 nccRCC 중앙 및 매칭되는 정상 샘플과의 RT-PCR을 사용하여 수행하였다.¹⁸

[0453] 세포 및 플라스미드: 제넨테크 세포 은행으로부터 입수한 NIH3T3 및 HEK293T 세포를 10%FBS로 보충된 DMEM 중에

유지시켰다. pCMV6 발현 벡터로부터 c-말단 Myc/DDK 태그부착된 MITF, ACTG1 및 MET를 발현하는 클론을 메틸렌드주 소재의 오리진에서 구입하였다. 3' c-말단 Myc/DDK 태그 서열을 갖는 ACTG1-MITF 융합을 중첩 PCR에 의해 스플라이싱을 사용하여 생성하고, pCMV6에서 클로닝하였다. CA).

[0454] FISH 분석: FFPE (포르말린-고정, 파라핀-포매) 조직의 3 마이크로미터 절편을 양으로 하전된 유리 슬라이드에 탑재하였다. 헤마톡실린 및 에오신 (H & E)-염색된 슬라이드 상의 조직 및 표적 영역의 선택을 공인된 병리학자가 수행하였다 (PK). 참조물로서 H&E 슬라이드를 사용하여, 표적 영역을 다이아몬드-팁 식각기를 사용하여 검정할 비염색된 슬라이드의 뒷편 상에서 식각하였다. 전처리, 혼성화 및 사후-세척을 다코(DAKO) 조직학 FISH 보조 키트 가이드 (SSK5799CE_001/EFG/LMA/2012)의 마이크로웨이브 방법에 따라 수행하였다. TFE3 (Xp11.2) 및 TFE6 (6p21.1)에 대한 DNA 프로브 세트를 캘리포니아주 소재의 애질런트 테크놀로지스에서 입수하였다.

[0455] MITF 안정성 분석: 퓨진(Fugene) 6을 제조업체의 지침 (로슈(Roche), 캘리포니아주)에 따라 사용하여 HEK293T (1×10^5 개 세포/웰)를 pCMV6-MITF (0.5 μ g) 및 pCMV6-ACTG1-MITF (0.3 μ g)로 형질감염시켰다. 본 발명자들은 pCMV6-ACTG1-MITF의 발현이 야생형 MITF와 비교하여 더 높다는 것을 발견하였기 때문에 형질감염에 더 적은 양의 pCMV6-ACTG1-MITF를 사용하였다. 형질감염 24시간 후, 세포를 50 μ g/ml 시클로헥시미드 (시그마, 미주리주)로 처리하여 번역을 차단하였다. 샘플을 가공하고 이전에 기재된 바와 같이²⁸ 웨스턴 블롯에 적용시켰다. MITF 단백질을 마우스-항 c-myc 항체 (9E10, 제넨테크, 인크., 캘리포니아주)를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 평가하였다. hsp90 발현을 토끼 항-hsp90 항체 (산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology), 캘리포니아주)를 사용하여 평가하고, 로딩 대조군으로서 사용하였다. 발현을 적절한 2차 항체를 사용하여 LI-COR 오디세이 이미저 (LI-COR 바이오테크놀로지, 네브라스카주) 상에서 분석하였다.

[0456] 웨스턴 블롯 분석: 야생형 또는 돌연변이체를 안정하게 발현하는 NIH3T3 (5×10^6 개 세포)으로부터 세포 용해물을 제조하고, 이전에 기재된 바와 같이²⁸ 웨스턴 블롯팅에 사용하였다. MET의 인산화 상태를 항-포스포-Met (Y1234/35) 항체 (셀 시그널링(Cell signaling), 캘리포니아주)를 사용하여 평가하였다. NIH3T3 안정한 세포 주에서의 MET, ACTG1, MITF, ACTG1-MITF, hsp90의 발현을 도면에 표시된 바와 같이 항-Flag 항체 (시그마, 미주리주) 또는 항-hsp90 항체 (산타 크루즈, 캘리포니아주)를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 평가하였다. 이뮤노블롯은 적절한 2차 항체를 사용하여 이전에 기재된 바와 같이²⁸ 수행하였다.

[0457] 고정 비의존성 성장: 검정을 이전에 기재된 바와 같이²⁸ 수행하였다. 간략하게, Flag-태그부착된 MET-WT, MET 돌연변이체, ACTG1, MITF 또는 ACTG1-MITF를 안정하게 발현하는 NIH3T3 20,000개 세포를 DMEM 중 0.35% 한천과 혼합하고 (고 글루코스), 6-웰 플레이트 내의 0.5% 기저 한천 상에 3중으로 플레이팅하였다. 이어서 플레이팅된 세포를 완전 성장 배지 (1ml)와 오버레이시키고, 37°C에서 인큐베이션하였다. 각각의 플레이트에 형성된 콜로니의 수를 3주 후에 겔카운트(GelCount) (옥스퍼드 옵트로닉스 리미티드(Oxford Optronix Ltd), UK)를 사용하여 평가하였다. 통계적 분석을 위해 스튜던트 t-검정 (양측)을 사용하여, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5.00 (그래프패드 소프트웨어, 캘리포니아주 샌디에고)을 사용하여 처리군을 비교하였다. p-값 <0.05를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다 (*p<0.05 및 **p<0.01).

[0458] 세포 성장 검정: 야생형 또는 D153Y-돌연변이체 MET를 발현하는 NIH3T3 안정한 세포를 완전 배지에 플레이팅하였다. 24시간 후, 완전 배지를 무혈청 배지로 대체하고, 표시된 농도의 재조합 HGF (R&D 시스템(R&D system), 미네소타주)로 처리하였다. 세포 성장을 3일 후에 이전에 기재된 바와 같이²⁸ 셀 타이터-글로(Cell Titer-Glo) 발광 세포 생존율 키트 (프로메가 코포레이션(Promega Corp.), 위스콘신주)를 사용하여 측정하였다. 통계적 분석을 위해 스튜던트 t-검정 (양측)을 사용하여, 그래프패드 프리즘 5.00 (그래프패드 소프트웨어, 캘리포니아주 샌디에고)을 사용하여 처리군을 비교하였다. p-값 <0.05를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다 (*p<0.05 및 **p<0.01).

[0459] 정량적 PCR 분석: MITF 또는 MITF 융합 구축물로 형질감염된 세포로부터 형질감염 후 24시간째에 알엔이지(RNeasy) 미니 키트 (퀴아젠(Qiagen))를 사용하여 단리한 RNA (1 μ g)를, 슈퍼스크립트(SuperScript)® 비로(VILO)™ 마스터 믹스 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 캘리포니아주)를 사용하여 역전사시켜 cDNA를 생산하였다. 이어서 cDNA를 희석시키고, 비아(Viia) 7 실시간 PCR 시스템 (라이프 테크놀로지스, 캘리포니아주) 상에서의 택맨 유전자 발현 마스터 믹스를 사용한 정량적 PCR에 사용하였다. 택맨 유전자 발현 검정에 사용되는 프라이머 및 프로브 세트 (20x)는 라이프 테크놀로지스에서 입수하였다. 사용되는 프라이머 및 프로브 세트는 GAPDH (Hs02758991_g1), MITF (Hs01117294_m1), HIF1A (Hs00153153_m1), MET

(Hs01565584_m1), 및 APEX1 (Hs00959050_g1)을 포함한다. 상대적 유전자 발현 값을 GAPDH 발현에 대해 정규화한 다음, 형질감염된 HEK293T 세포에서의 MITF mRNA 수준에 대해 추가로 정규화하였다.

[0460] 결과

[0461] 유전자 융합, 그에 더하여 돌연변이, 카피수 변화 및 발현 변경은 고형 종양에서 유의한 드라이버 역할을 하는 것으로 점점 더 인식된다⁶⁴. MiTF 염기성 헬릭스-루프-헬릭스 (bHLH) 전사 인자, TFE3, TFEB, TFEC, 및 MITF⁶⁵ 중 일부는 암에서 하향조절된다. TFE3 및 TFEB를 수반한 전위가 tRCC에서 공지되어 있다. IHC에 의한 TFE3 발현 및/또는 FISH에 의한 그의 전위의 검출은 TFE3 융합 양성 tRCC를 분류하는데 사용되어 왔다. TFEB 전위는 빈도 사건이 낮고, 종종 임상에서 누락된다. 본 발명자들은 본 발명자들의 RNA-seq 데이터를 분석하여 tRCC에서의 신규 융합의 발견 및 공지된 융합의 검출에 대한 그의 유용성을 평가하였다. TFE3 IHC에 의해 tRCC로 분류된 샘플 중에서, 본 발명자들은 이전에 보고된 ASPSCR1-TFE3 융합^{18,66} 및 PRCC-TFE3 융합⁶⁷에 대한 증거를 발견하였다. 이를 FISH에 의해 추가로 확인하였다 (도 1B, C). 본 발명자들은 2개의 tRCC 샘플 (14336T 및 PtS1T)에서, 이들이 상승된 TFE3 발현을 나타냄에도 불구하고, TFE3 (또는 다른 MiTF 구성원)을 수반한 융합 사건은 검출하지 못했다 (도 2). 추가로, 본 발명자들은 이들 샘플에서 TFE3 증폭에 대한 증거를 발견하지 못했고, 이는 그의 상향조절로 이어지는 대안적 메카니즘의 관여를 시사한다. 그러나, TFE3 융합이 결여된 tRCC 샘플 중 1개에서 (14336T), 본 발명자들은 미드놀린 (MIDN), 핵소체 단백질, 및 스트로베리 노치 상동체 2 (SBNO2), DEXD/H 헬리카제 패밀리 코리프레서를 수반하는 융합을 확인하였다. MIDN 및 SBNO2는 염색체 19p13.3 상에 위치하고, 대향하는 가닥에 의해 코딩된다 (도 3). 관찰된 융합은 전사 및 스플라이싱 장소가 SBNO2의 제 2 엑손의 5' 말단의 MIDN의 비-코딩 엑손인 경우에, 19p13.3에서의 게놈 역위로 인한 것일 가능성이 있다. 이는 MIDN 프로모터의 제어 하의 전장 SBNO2를 코딩하는 전사체를 발생시킨다 (도 3). 흥미롭게도, MIDN-SBNO2를 갖는 샘플이 두번째로 가장 높은 SBNO2 발현 수준을 가졌다 (도 4). 추가로, TFE3 융합이 결여된 제2 tRCC 샘플 (PtS1T)은, SBNO2의 상향조절로 이어지는 정확한 메카니즘이 결정되어야 하는 것으로 남아있지만, 가장 높은 SBNO2 발현 수준을 가졌다 (도 4). 최근, SBNO2는 MITF의 활성화를 통해 골 항상성에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀진 바 있다⁶⁸. 그러나, SBNO2가 TFE3을 포함한 다른 MiTF 구성원의 수준 및 전사 활성을 조절할 수 있는지 여부는 추가로 조사할 필요가 있다.

[0462] TFE3 융합에 더하여, 본 발명자들은 미분류로 지정된 nccRCC 샘플 (8432T; 도 5)에서 CLTC 및 TFEB (CLTC-TFEB)를 수반한 미보고된 유전자 융합을 발견하였다. 본 발명자들은 FISH를 사용하여 이 융합을 확인하였다 (도 1D). CLTC-TFEB는 다른 공지된 TFEB 융합에서 관찰되는 것과 같은⁶⁶ TFEB의 활성화 및 HLH 도메인을 함유하는 인-프레임 융합 단백질을 코딩하고, 이는 이것이 기능적일 수 있음을 나타낸다.

[0463] 유사하게, 본 발명자들은 또 다른 미분류 샘플 (20825T1)에서 PRCC-TFE3 융합을 발견하였다. 융합의 존재에 기초하여, 8432T 및 20825T1 둘 다를 추가의 병리상태 검토 후에 tRCC로서 재-분류하였다.

[0464] pRCC 샘플 (1216T)은 TFEB를 포함하는 염색체 6 내의 490Kb 영역의 증폭을 나타내었다 (도 6a). 본 발명자들은 FISH를 사용하여 증폭 사건을 확인하였다 (도 1A). 증폭과 일치되게, 이 샘플은 모든 다른 샘플과 비교하여 가장 높은 TFEB 발현 수준을 가졌고 (도 6e), 이는 tRCC에서의 이전에 공지된 TFEB 전위에 더하여, 증폭이 pRCC 하위유형에서의 추가의 암-관련 TFEB 변경일 수 있음을 나타낸다. TFEB 증폭을 고려하여, 본 발명자들은 이 샘플의 조직학을 재-평가하였고, 이것이 또한 tRCC와 일치하는 특색을 갖는다는 것을 발견하였다.

[0465] MITF에서 ccRCC 소인이 있는 배선 돌연변이가 발견된 바 있지만, 본 발명자들의 지식상 nccRCC에서 MITF를 수반하는 어떠한 유전자 융합도 보고된 바 없다⁶⁶. 본 발명자들은 본 연구에서 ACTG1 및 MITF를 수반하는 ACTG1-MITF 유전자 융합을 확인하였다 (도 7). 본 발명자들은 ACTG1-MITF가 체세포성인 것으로 검증 및 확인하였다 (도 7). ACTG1-MITF 융합을 발현하는 샘플 (159T)은 조직학상 pRCC로 분류되었다. ACTG1-MITF에 의해 코딩된 융합 단백질은 MITF의 처음 118개 아미노산이 ACTG1의 N-말단 121개 아미노산으로 대체된 것을 제외하고 야생형 MITF와 거의 동일한 크기이다 (도 7b). 본 발명자들은 융합을 발현하는 종양이 매칭되는 정상과 비교하여 더 높은 수준의 MITF를 갖는다는 것을 발견하였다 (도 7c). ACTG1-MITF 융합 단백질을 추가로 이해하기 위해, 본 발명자들은 융합 단백질을 발현하는 cDNA로 HEK293T 세포를 형질감염시키고, 공지된 MITF 표적 유전자의 발현을 시험하였다^{69,70}. 본 발명자들은 ACTG1-MITF 융합이 야생형 MITF와 비교하여 HIF1A, MET 및 APEX1 유전자의 유도에 있어서 유의한 증가를 나타낸다는 것을 발견하였다 (도 8 및 도 9). MITF에서 ccRCC 소인이 있는 돌연변이가 그의 안정성을 증가시키는 것에 의해 기능한다고 생각되는 것을 고려하여⁷¹, 본 발명자들은 ACTG1-MITF

융합을 세포에서의 그의 턴오버에 따라 그의 안정성에 대해 평가하였다. 본 발명자들은 ACTG1-MITF 단백질이 야생형 MITF와 비교하여 더 안정하다는 것을 발견하였다 (도 8b). 추가로, 본 발명자들은 NIH3T3 세포에서 융합 및 야생형 MITF 단백질을 안정하게 발현하는 것에 의해 ACTG1-MITF의 형질전환 안정성을 시험하였고, 이들을 고정 비의존성 성장에 대해 평가하였다 (도 8c-e). 본 발명자들은 ACTG1-MITF 발현 세포가, 야생형 MITF와 비교하여 유의한 수의 고정 비의존성 콜로니를 갖는다는 것을 발견하였다 (도 8d-e). 종합하면, 이들 데이터는 MITF 융합이, TFE3/TFEB 융합과 마찬가지로, nccRCC에서 종양발생에 기여할 수 있음을 시사한다.

[0466] MiTF 단백질은 동종이량체화하거나 또는 다른 패밀리 구성원과 다양한 조합으로 이종이량체화하고, 유사한 DNA 요소에 결합하여 유전자 발현을 조정한다⁷². 이를 고려하여, 본 발명자들은 약물 표적으로서 역할을 할 수 있는 이들 사이에 공통적으로 상향조절되는 유전자에 대한 MiTF 융합/증폭을 갖는 샘플을 평가하였다. 본 발명자들은 대부분 (4/5)의 MiTF 융합/증폭 샘플이 상승된 BIRC7 발현을 나타낸다는 것을 발견하였다 (도 10). BIRC7, 항아포토시스 단백질은 여러 암에서 상향조절되는 것으로 공지된 MITF 표적 유전자이다^{69,70}. 본 발명자들의 데이터는 BIRC7 발현이 전위 암종 및 MiTF 구성원을 과다발현하는 것의 진단에 도움이 될 수 있음을 시사한다. 암 세포를 아포토시스에 대해 감작화시키는 소분자 BIRC7 억제제는 임상 개발 중이고⁶⁹, 현재 난치성으로 남아있는 MiTF 융합 양성 또는 과다발현 종양을 치료하는데 효과적인 것으로 입증될 수 있다.

[0467] MiTF 구성원 TFEB 및 TFE3을 수반하는 전위가 tRCC에서 공지되어 있다. 그러나, 현재의 조직학적 진단은 MiTF 융합의 종합적 평가에 의존하지 않는다. 본 발명자들은 RNA-seq가 공지된 TFEB 및 TFE3 융합을 검출하는데 있어서 효과적이고 종합적이라는 것을 제시한다. 또한, 이는 ACTG1-MITF 및 CLTC-TFEB와 같은 비보고된 융합을 발견하는데 유용하다. 또한, RNA-seq는 TFE3 발현에만 기초하여 tRCC로 분류된 샘플에서의 융합의 부재를 제시하였다. 그러나, 융합 음성 샘플은, 이러한 상향조절의 정확한 메카니즘은 추가의 조사가 확실시되기는 하지만, TFE3을 과다발현하였다. 본 발명자들의 분석은 조직학만을 기초로 하여 tRCC 샘플을 분류하는데 수반되는 복잡성을 설명하고, 진단을 위한 집성적 조직발생학 접근법의 사용을 호출한다.

[0468] RNA-seq를 사용한 본 발명자들의 전위의 종합적 분석은 MITF를 수반하는 ACTG1-MITF 융합, 및 nccRCC에서 관찰된 융합을 확장하여 새로운 융합 파트너 CLTC를 수반하는 이전에 보고된 TFEB 융합을 확인시켜주었다. 본 발명자들은 MITF 융합이 하류 표적 유전자의 발현을 유도할 수 있고, 야생형 MITF와 비교하여 보다 안정하다는 것을 제시한다. nccRCC의 하위세트에서, MiTF 구성원의 상향조절은 유전자 융합, 증폭 또는 다른, 아직 발견되지 않은 메카니즘을 통해 달성되는 공통의 기저 메카니즘인 것으로 보인다. 이는 tRCC를 포괄하는 MiTF 융합, 및/또는 MiTF (MITF/TFE3/TFEB) 과다발현을 갖는 종양이 구분되는 nccRCC MiTF-고 하위유형을 형성할 가능성이 있다는 것을 시사한다.

[0469] MiTF-고 하위유형에서 약물 표적을 확인하기 위한 본 발명자들의 노력은 대부분의 이들 종양이 항아포토시스 단백질, BIRC7을 발현한다는 것을 보여주었다. 이는 MiTF-고 종양이 이들 종양을 아포토시스의 유도에 대해 감작화시킬 수 있는 BIRC7 억제제를 수반하는 요법을 위한 후보일 수 있음을 시사한다.

[0470] 부분적인 참고문헌 목록

1. Argani, P., Olgac, S., Tickoo, S.K., Goldfischer, M., Moch, H., Chan, D.Y., Eble, J.N., Bonsib, S.M., Jimeno, M., Lloreta, J., et al. (2007). Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *The American journal of surgical pathology* 31, 1149-1160.
2. Belet, M., Zimmermann, P., Baudis, M., Bruni, N., Buhlmann, P., Laule, O., Luu, V.D., Gruissem, W., Schraml, P., and Moch, H. (2012). Integrative genome-wide expression profiling identifies three distinct molecular subgroups of renal cell carcinoma with different patient outcome. *BMC Cancer* 12, 310.
3. Bellmunt, J., and Dutcher, J. (2013). Targeted therapies and the treatment of non-clear cell renal cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24, 1730-1740.
4. Burwinkel, B., Scott, J.W., Buhner, C., van Landeghem, F.K., Cox, G.F., Wilson, C.J., Grahame Hardie, D., and Kilimann, M.W. (2005). Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 76, 1034-1049.
5. Calderaro, J., Labrune, P., Morcrette, G., Rebouissou, S., Franco, D., Prevot, S., Quaglia, A., Bedossa, P., Libbrecht, L., Terracciano, L., et al. (2013). Molecular characterization of

[0471]

- hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *Journal of hepatology* 58, 350-357.
6. Carling, D., Mayer, F.V., Sanders, M.J., and Gamblin, S.J. (2011). AMP-activated protein kinase: nature's energy sensor. *Nat Chem Biol* 7, 512-518.
 7. Cheng, H., Fukushima, T., Takahashi, N., Tanaka, H., and Kataoka, H. (2009). Hepatocyte growth factor activator inhibitor type I regulates epithelial to mesenchymal transition through membrane-bound serine proteinases. *Cancer Res* 69, 1828-1835.
 8. Choueiri, T.K., Vaishampayan, U., Rosenberg, J.E., Logan, T.F., Harzstark, A.L., Bukowski, R.M., Rini, B.I., Srinivas, S., Stein, M.N., Adams, L.M., et al. (2013). Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31, 181-186.
 9. Contractor, H., Zariwala, M., Bugert, P., Zeisler, J., and Kovacs, G. (1997). Mutation of the p53 tumour suppressor gene occurs preferentially in the chromophobe type of renal cell tumour. *The Journal of pathology* 181, 136-139.
 10. Davies, J.K., Wells, D.J., Liu, K., Whitrow, H.R., Daniel, T.D., Grignani, R., Lygate, C.A., Schneider, J.E., Noel, G., Watkins, H., et al. (2006). Characterization of the role of gamma2 R531G mutation in AMP-activated protein kinase in cardiac hypertrophy and Wolff-Parkinson-White syndrome. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 290, H1942-1951.
 11. de Moor, R.A., Schweizer, J.J., van Hoek, B., Wasser, M., Vink, R., and Maaswinkel-Mooy, P.D. (2000). Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type IV. *Arch Dis Child* 82, 479-480.
 12. Dynek, J.N., Chan, S.M., Liu, J., Zha, J., Fairbrother, W.J., and Vucic, D. (2008). Microphthalmia-associated transcription factor is a critical transcriptional regulator of melanoma inhibitor of apoptosis in melanomas. *Cancer Res* 68, 3124-3132.
 13. Farley, M.N., Schmidt, L.S., Mester, J.L., Pena-Llopis, S., Pavia-Jimenez, A., Christie, A., Vocke, C.D., Ricketts, C.J., Peterson, J., Middleton, L., et al. (2013). A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Molecular cancer research : MCR* 11, 1061-1071.
 14. Forbes, S.A., Tang, G., Bindal, N., Bamford, S., Dawson, E., Cole, C., Kok, C.Y., Jia, M., Ewing, R., Menzies, A., et al. (2010). COSMIC (the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer): a resource to investigate acquired mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res* 38, D652-657.
 15. Fu, L., Wang, G., Shevchuk, M.M., Nanus, D.M., and Gudas, L.J. (2011). Generation of a Mouse Model of Von Hippel-Lindau Kidney Disease Leading to Renal Cancers by Expression of a Constitutively Active Mutant of HIF1. *Cancer Res* 71, 6848-6856.

[0472]

16. Gad, S., Lefevre, S.H., Khoo, S.K., Giraud, S., Vieillefond, A., Vasiliu, V., Ferlicot, S., Molinie, V., Denoux, Y., Thiounn, N., et al. (2007). Mutations in BHD and TP53 genes, but not in HNF1beta gene, in a large series of sporadic chromophobe renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 96, 336-340.
17. Gandino, L., Longati, P., Medico, E., Prat, M., and Comoglio, P.M. (1994). Phosphorylation of serine 985 negatively regulates the hepatocyte growth factor receptor kinase. *The Journal of biological chemistry* 269, 1815-1820.
18. Gonzalez-Perez, A., and Lopez-Bigas, N. (2011). Improving the assessment of the outcome of nonsynonymous SNVs with a consensus deleteriousness score, Condel. *Am J Hum Genet* 88, 440-449.
19. Hagenkord, J.M., Gatalica, Z., Jonasch, E., and Monzon, F.A. (2011). Clinical genomics of renal epithelial tumors. *Cancer genetics* 204, 285-297.
20. Hakimi, A.A., Pham, C.G., and Hsieh, J.J. (2013). A clear picture of renal cell carcinoma. *Nat Genet* 45, 849-850.
21. Haq, R., and Fisher, D.E. (2011). Biology and clinical relevance of the microphthalmia family of transcription factors in human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, 3474-3482.
22. Hoek, K.S., Schlegel, N.C., Eichhoff, O.M., Widmer, D.S., Praetorius, C., Einarsson, S.O., Valgeirsdottir, S., Bergsteinsdottir, K., Schepsky, A., Dummer, R., et al. (2008). Novel MITF targets identified using a two-step DNA microarray strategy. *Pigment cell & melanoma research* 21, 665-676.
23. Jeon, S.M., Chandel, N.S., and Hay, N. (2012). AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature* 485, 661-665.
24. Kan, Z., Jaiswal, B.S., Stinson, J., Janakiraman, V., Bhatt, D., Stern, H.M., Yue, P., Haverty, P.M., Bourgon, R., Zheng, J., et al. (2010). Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Nature* 466, 869-873.
25. Lager, D.J., Huston, B.J., Timmerman, T.G., and Bonsib, S.M. (1995). Papillary renal tumors. Morphologic, cytochemical, and genotypic features. *Cancer* 76, 669-673.
26. Lawrence, M.S., Stojanov, P., Polak, P., Kryukov, G.V., Cibulskis, K., Sivachenko, A., Carter, S.L., Stewart, C., Mermel, C.H., Roberts, S.A., et al. (2013). Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 499, 214-218.
27. Linehan, W.M., and Ricketts, C.J. (2013). The metabolic basis of kidney cancer. *Semin Cancer Biol* 23, 46-55.
28. Manzia, T.M., Angelico, R., Toti, L., Cillis, A., Ciano, P., Orlando, G., Anselmo, A., Angelico, M., and Tisone, G. (2011). Glycogen Storage Disease Type Ia and VI Associated With Hepatocellular Carcinoma: Two Case Reports. *Transplantation Proceedings* 43, 1181-1183.

[0473]

29. Maruyama, K., Uematsu, S., Kondo, T., Takeuchi, O., Martino, M.M., Kawasaki, T., and Akira, S. (2013). Strawberry notch homologue 2 regulates osteoclast fusion by enhancing the expression of DC-STAMP. *The Journal of experimental medicine* 210, 1947-1960.
30. Miller, M., Ginalski, K., Lesyng, B., Nakaigawa, N., Schmidt, L., and Zbar, B. (2001). Structural basis of oncogenic activation caused by point mutations in the kinase domain of the MET proto-oncogene: modeling studies. *Proteins* 44, 32-43.
31. Monzon, F.A., Hagenkord, J.M., Lyons-Weiler, M.A., Balani, J.P., Parwani, A.V., Sciulli, C.M., Li, J., Chandran, U.R., Bastacky, S.I., and Dhir, R. (2008). Whole genome SNP arrays as a potential diagnostic tool for the detection of characteristic chromosomal aberrations in renal epithelial tumors. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 21, 599-608.
32. Nagashima, Y., Kuroda, N., and Yao, M. (2013). Transition of organizational category on renal cancer. *Jap J Clin Oncol* 43, 233-242.
33. Ng, P.C., and Henikoff, S. (2002). Accounting for human polymorphisms predicted to affect protein function. *Genome Res* 12, 436-446.
34. Osunkoya, A.O. (2010). Editorial comment to molecular pathology of chromophobe renal cell carcinoma: a review. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 17, 600-601.
35. Palmer, R.E., Lee, S.B., Wong, J.C., Reynolds, P.A., Zhang, H., Truong, V., Oliner, J.D., Gerald, W.L., and Haber, D.A. (2002). Induction of BAIAP3 by the EWS-WT1 chimeric fusion implicates regulated exocytosis in tumorigenesis. *Cancer Cell* 2, 497-505.
36. Palmieri, F. (2013). The mitochondrial transporter family SLC25: identification, properties and physiopathology. *Molecular aspects of medicine* 34, 465-484.
37. Pena-Llopis, S., and Brugarolas, J. (2013). Simultaneous isolation of high-quality DNA, RNA, miRNA and proteins from tissues for genomic applications. *Nature protocols* 8, 2240-2255.
38. Pena-Llopis, S., Vega-Rubin-de-Celis, S., Liao, A., Leng, N., Pavia-Jimenez, A., Wang, S., Yamasaki, T., Zhrebker, L., Sivanand, S., Spence, P., et al. (2012). BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet* 44, 751-759.
39. Picken, M.M. (2010). Editorial comment from Dr Picken to Molecular pathology of renal oncocytoma: a review. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 17, 613-614.
40. Pleasance, E.D., Stephens, P.J., O'Meara, S., McBride, D.J., Meynert, A., Jones, D., Lin, M.-L., Beare, D., Lau, K.W., Greenman, C., et al. (2009). A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 463, 184-190.

[0474]

41. Popova, T., Hebert, L., Jacquemin, V., Gad, S., Caux-Moncoutier, V., Dubois-d'Enghien, C., Richaudeau, B., Renaudin, X., Sellers, J., Nicolas, A., et al. (2013). Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 92, 974-980.
42. Ramensky, V., Bork, P., and Sunyaev, S. (2002). Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Res* 30, 3894-3900.
43. Righi, L., Rapa, I., Votta, A., Papotti, M., and Sapino, A. (2012). Human achaete-scute homolog-1 expression in neuroendocrine breast carcinoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 460, 415-421.
44. Rohan, S., Tu, J.J., Kao, J., Mukherjee, P., Campagne, F., Zhou, X.K., Hyjek, E., Alonso, M.A., and Chen, Y.T. (2006). Gene expression profiling separates chromophobe renal cell carcinoma from oncocytoma and identifies vesicular transport and cell junction proteins as differentially expressed genes. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12, 6937-6945.
45. Sato, Y., Yoshizato, T., Shiraishi, Y., Mackawa, S., Okuno, Y., Kamura, T., Shimamura, T., Sato-Otsubo, A., Nagae, G., Suzuki, H., et al. (2013). Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet* 45, 860-867.
46. Schmidt, L., Duh, F.M., Chen, F., Kishida, T., Glenn, G., Choyke, P., Scherer, S.W., Zhuang, Z., Lubensky, I., Dean, M., et al. (1997). Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 16, 68-73.
47. Schmidt, L., Junker, K., Nakaigawa, N., Kinjerski, T., Weirich, G., Miller, M., Lubensky, I., Neumann, H.P., Brauch, H., Decker, J., et al. (1999). Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 18, 2343-2350.
48. Scott, J.W., Ross, F.A., Liu, J.K., and Hardie, D.G. (2007). Regulation of AMP-activated protein kinase by a pseudosubstrate sequence on the gamma subunit. *The EMBO journal* 26, 806-815.
49. Siegel, R., Naishadham, D., and Jemal, A. (2013). Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 63, 11-30.
50. Srigley, J.R., Delahunt, B., Eble, J.N., Egevad, L., Epstein, J.I., Grignon, D., Hes, O., Moch, H., Montironi, R., Tickoo, S.K., et al. (2013). The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *The American journal of surgical pathology* 37, 1469-1489.
51. Steinberg, G.R., and Kemp, B.E. (2009). AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev* 89, 1025-1078.
52. Steingrimsson, E., Copeland, N.G., and Jenkins, N.A. (2004). Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network. *Annu Rev Genet* 38, 365-411.
53. TCGA (2013). Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 499, 43-49.

[0475]

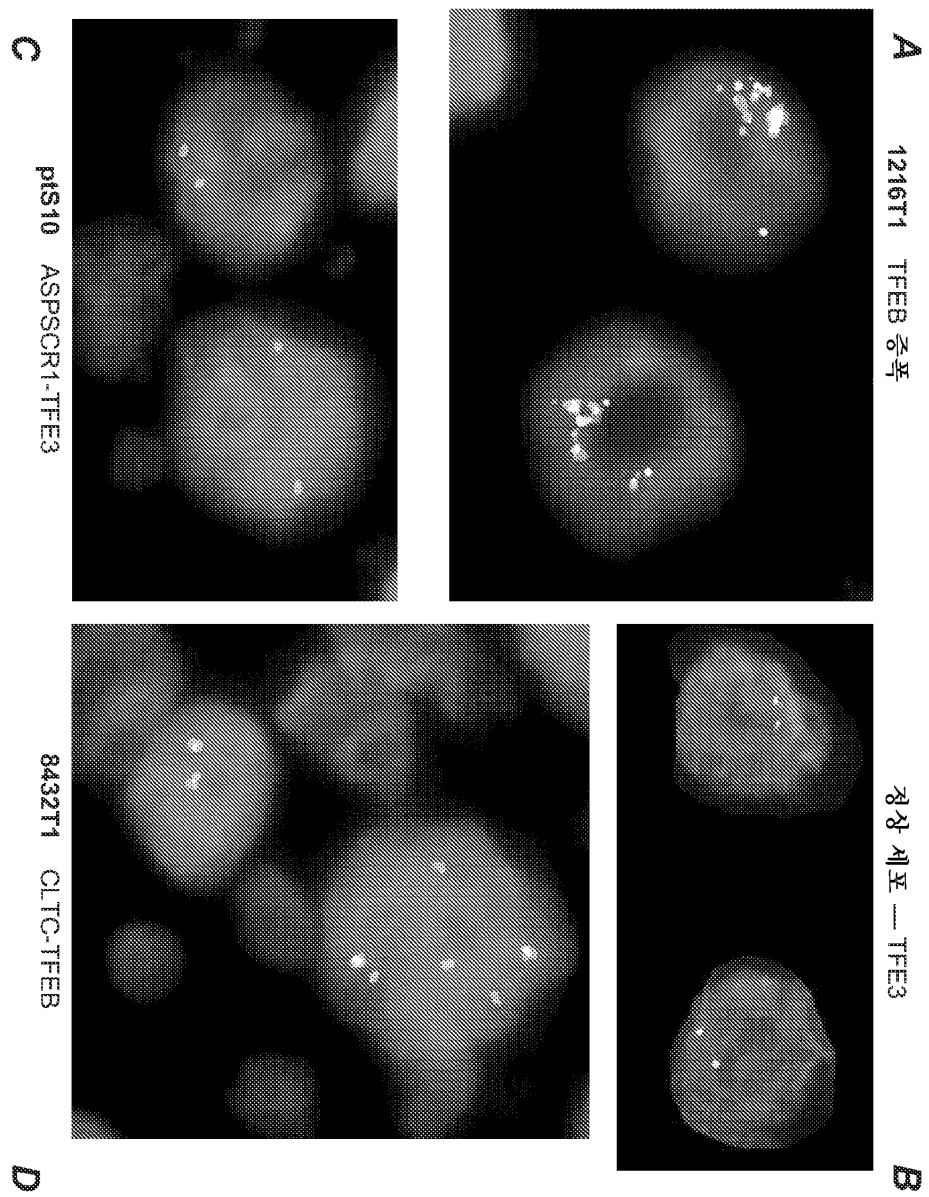
54. Toker, L., Bersudsky, Y., Plaschkes, I., Chalifa-Caspi, V., Berry, G.T., Buccafusca, R., Moechars, D., Belmaker, R.H., and Agam, G. (2014). Inositol-related gene knockouts mimic lithium's effect on mitochondrial function. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39, 319-328.
55. Venkateswarlu, K., and Cullen, P.J. (1999). Molecular cloning and functional characterization of a human homologue of centaurin-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 262, 237-244.
56. Wang, W., Marimuthu, A., Tsai, J., Kumar, A., Krupka, H.I., Zhang, C., Powell, B., Suzuki, Y., Nguyen, H., Tabrizi, M., et al. (2006). Structural characterization of autoinhibited c-Met kinase produced by coexpression in bacteria with phosphatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 3563-3568.
57. Weimer, J.M., Chattopadhyay, S., Custer, A.W., and Pearce, D.A. (2005). Elevation of Hook1 in a disease model of Batten disease does not affect a novel interaction between Ankyrin G and Hook1. *Biochem Biophys Res Commun* 330, 1176-1181.
58. Yokoyama, S., Woods, S.L., Boyle, G.M., Aoude, L.G., MacGregor, S., Zismann, V., Gartside, M., Cust, A.E., Haq, R., Harland, M., et al. (2011). A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature* 480, 99-103.
59. Young, A.N. (2010). Editorial comment from Dr Young to Molecular pathology of renal oncocytoma: A review. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 17, 612-613.
60. Yusenko, M.V. (2010a). Molecular pathology of chromophobe renal cell carcinoma: a review. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 17, 592-600.
61. Yusenko, M.V. (2010b). Molecular pathology of renal oncocytoma: a review. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 17, 602-612.
62. Yusenko, M.V., Kuiper, R.P., Boethe, T., Ljungberg, B., van Kessel, A.G., and Kovacs, G. (2009). High-resolution DNA copy number and gene expression analyses distinguish chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas. *BMC Cancer* 9, 152.
63. Zimmermann, P. (2006). The prevalence and significance of PDZ domain-phosphoinositide interactions. *Biochimica et biophysica acta* 1761, 947-956.

[0476]

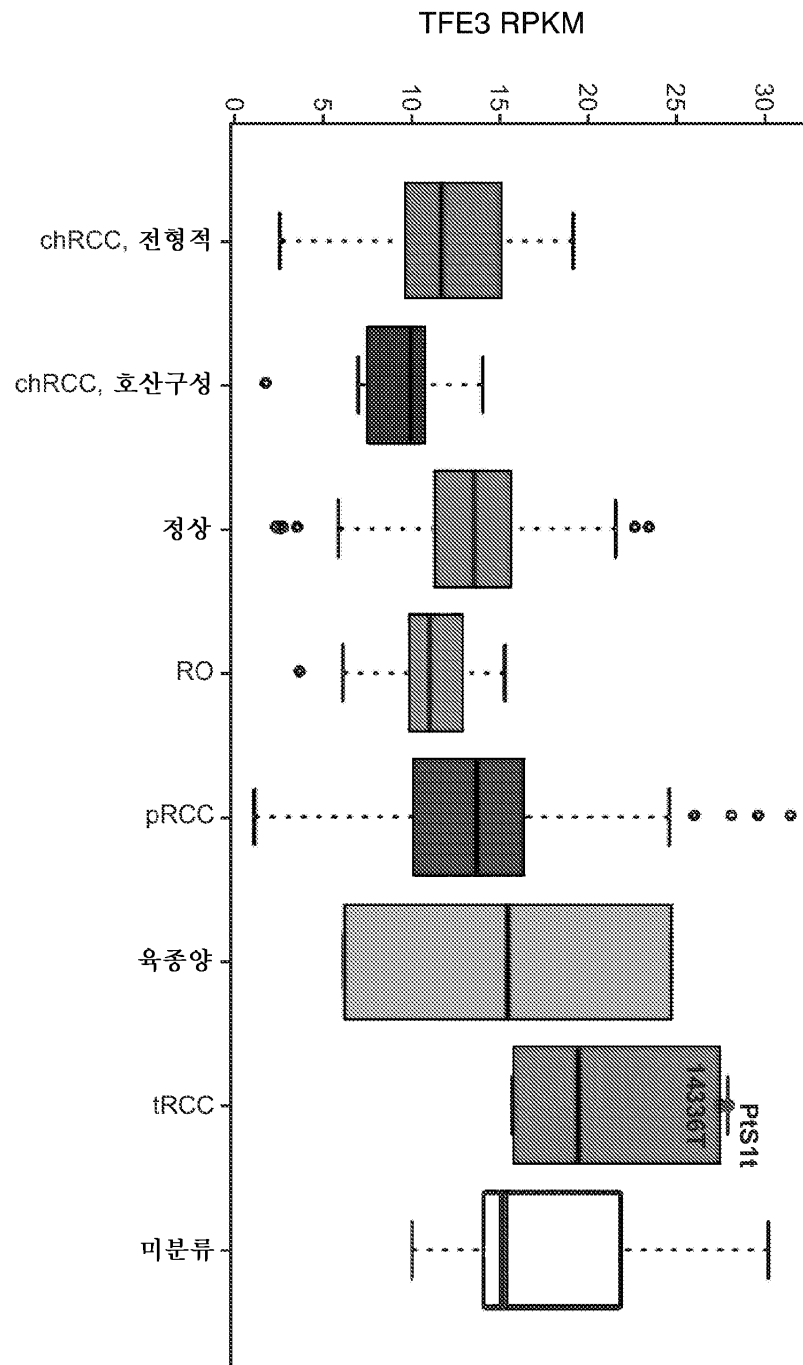
[0477]

상기 본 발명은 이해의 명료함을 위해 예시 및 예의 방식으로 어느 정도 상세하게 기재되었지만, 상기 설명 및 예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시 내용은 그 전문이 명백하게 참조로 포함된다.

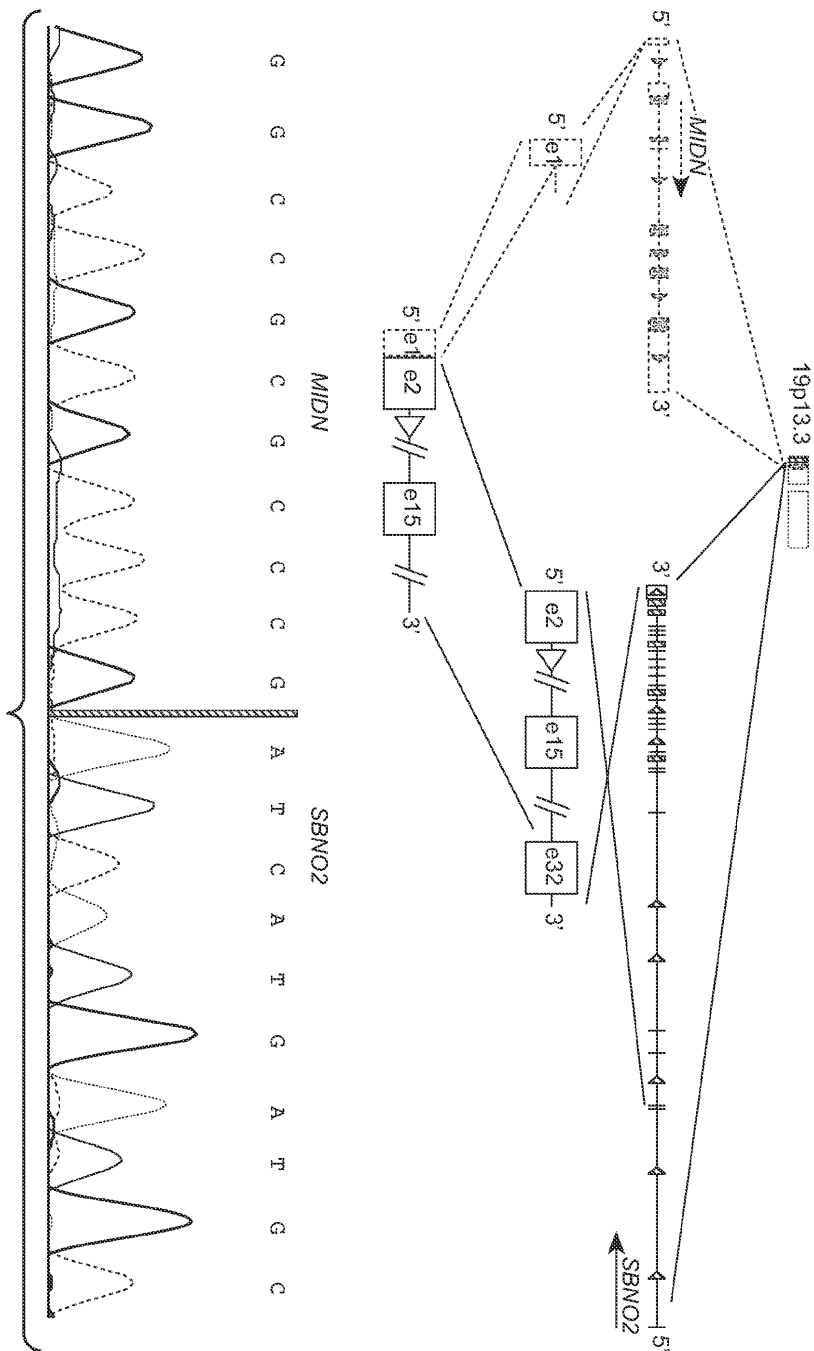
도면
도면1



도면2



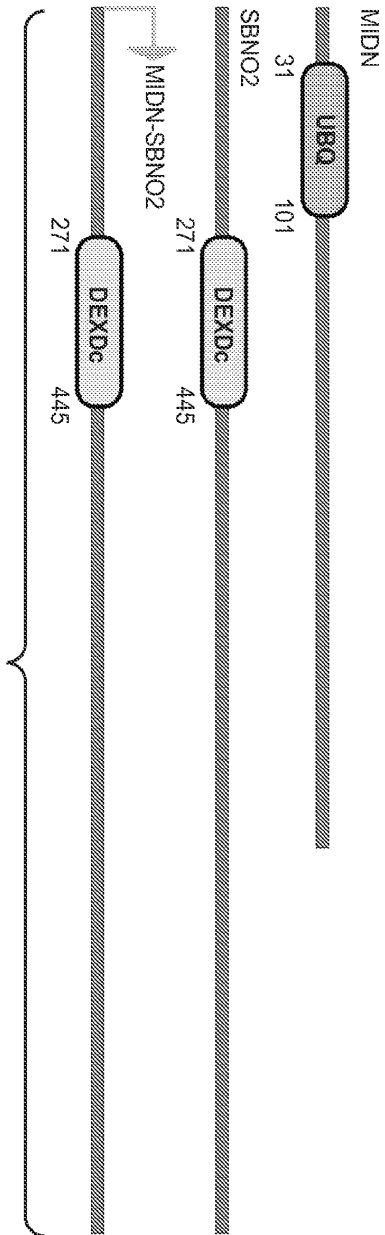
도면3aa



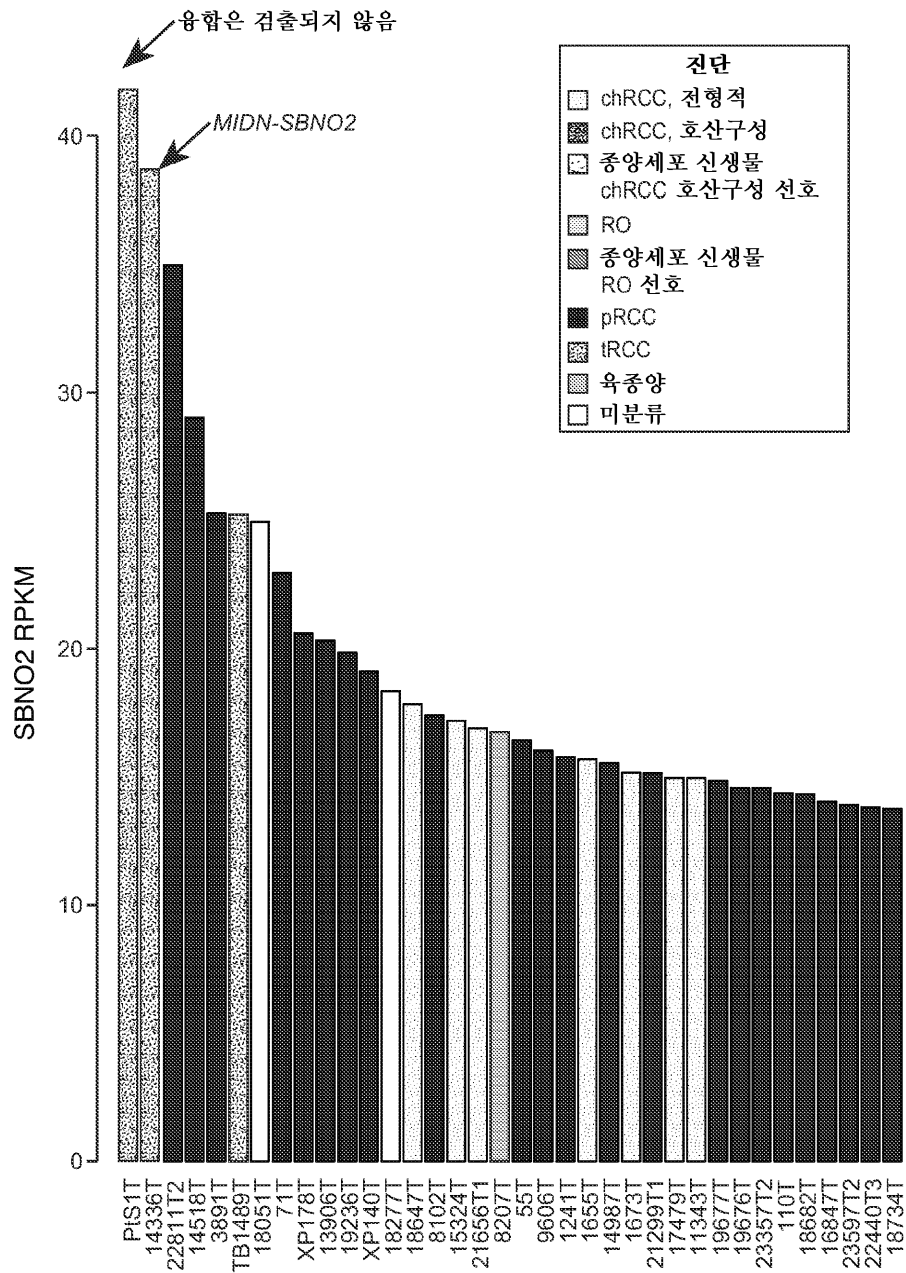
도면3ab

[illegible]

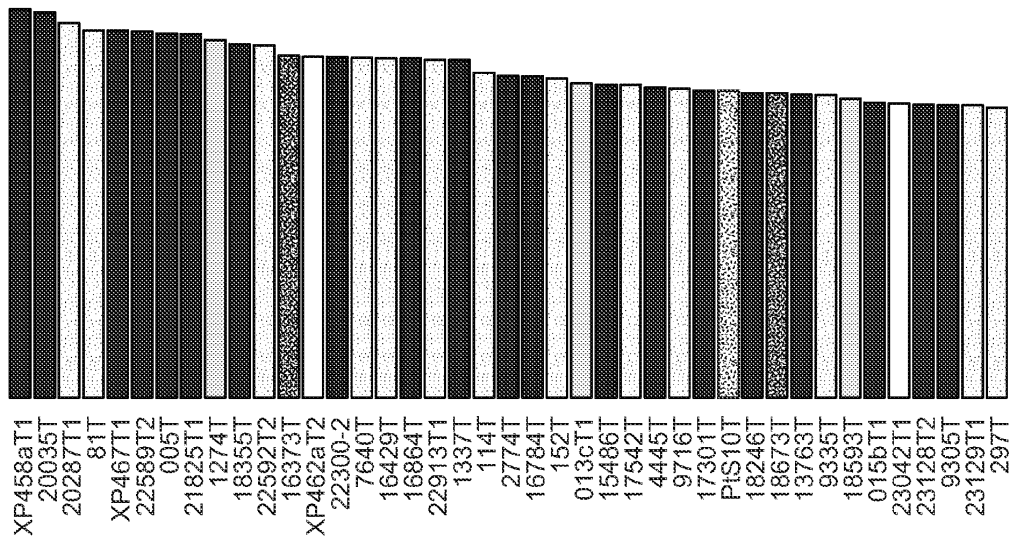
도면3b



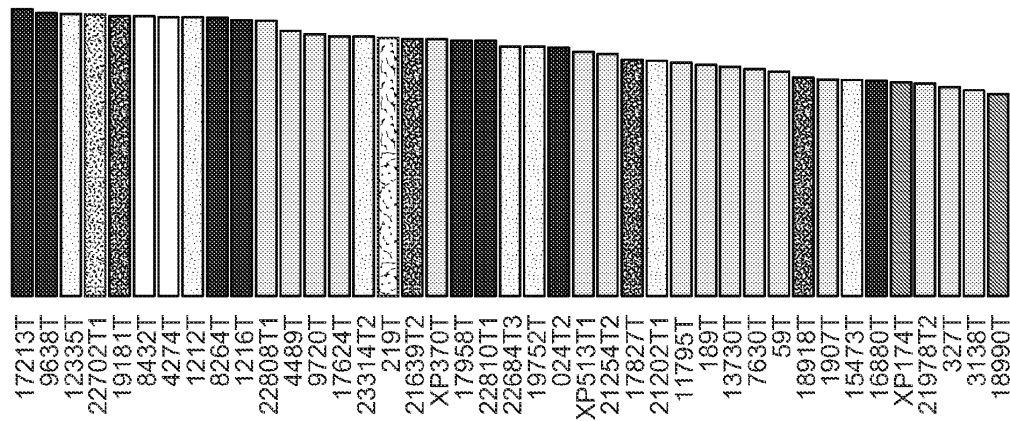
도면4a



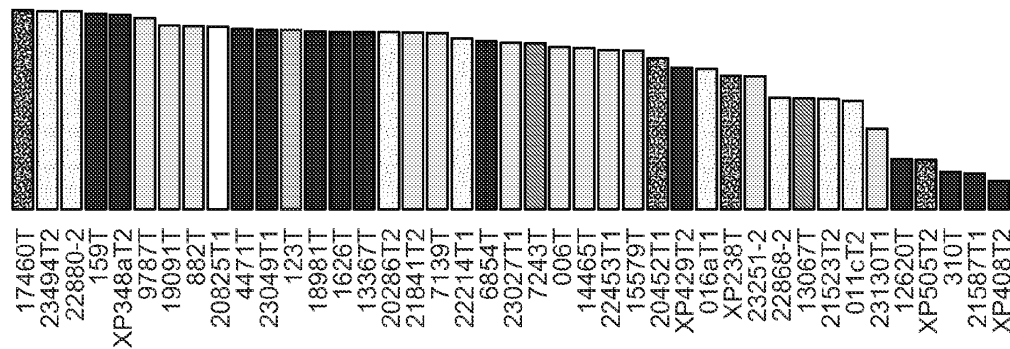
도면4b



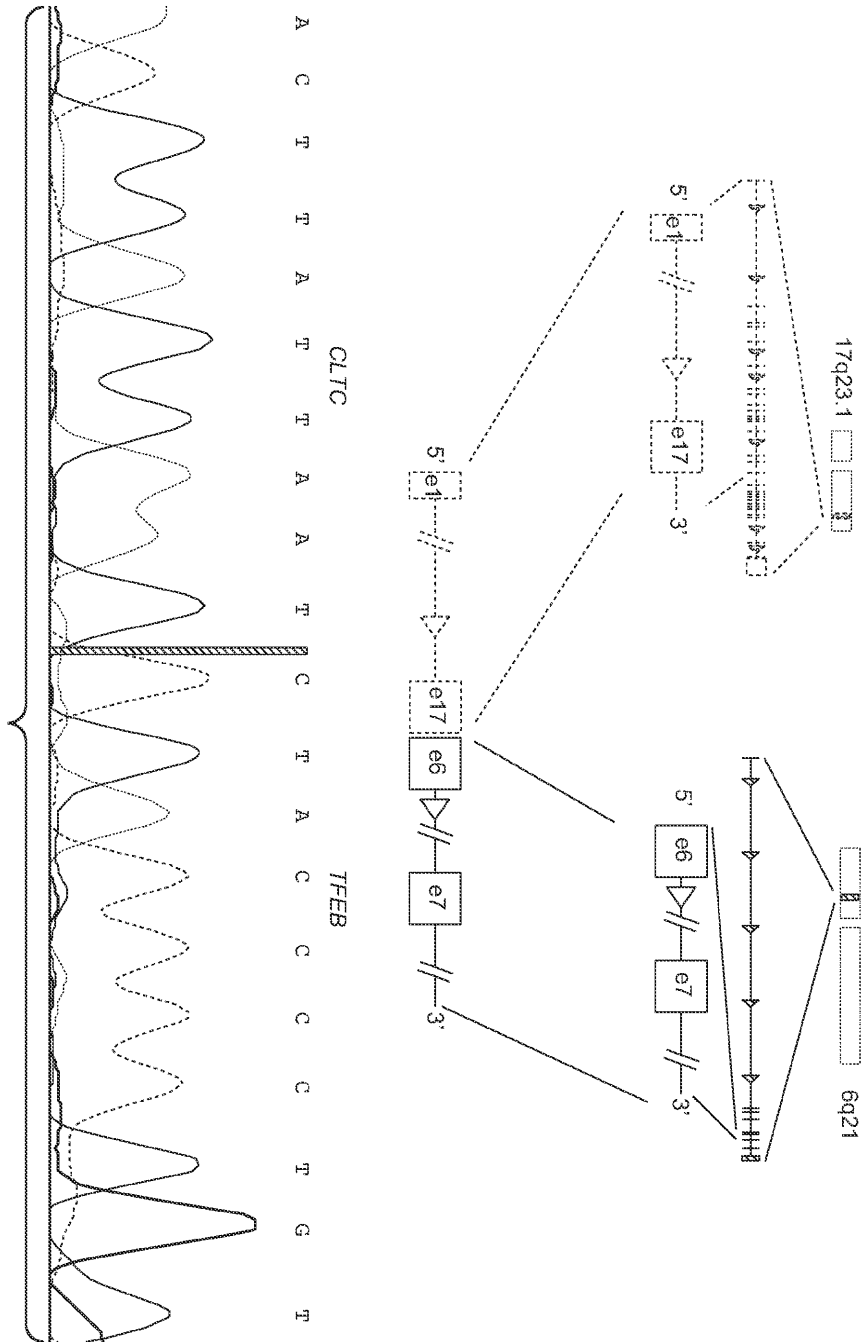
도면4c



도면4d



도면5aa



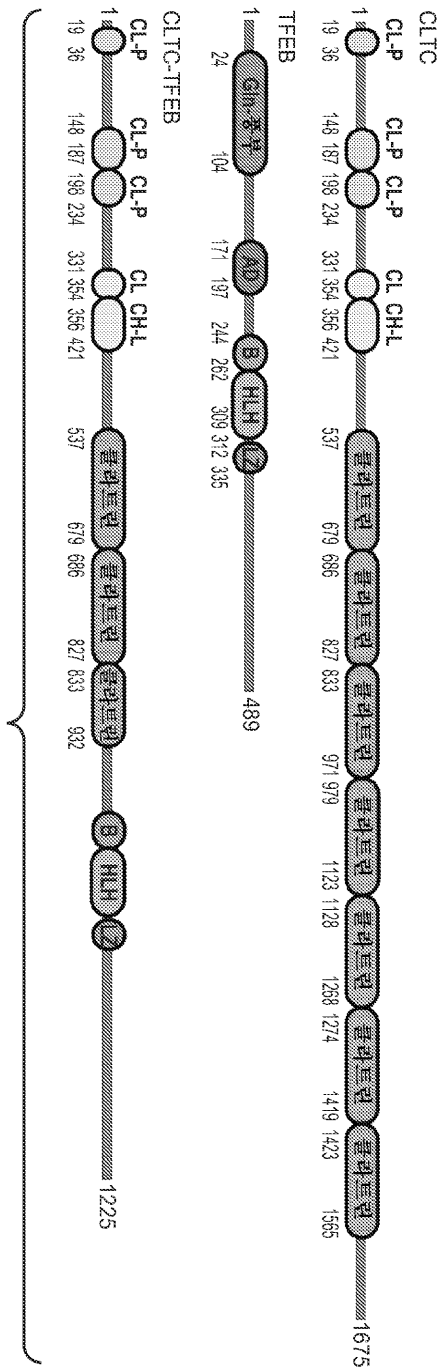
도면5ab

```

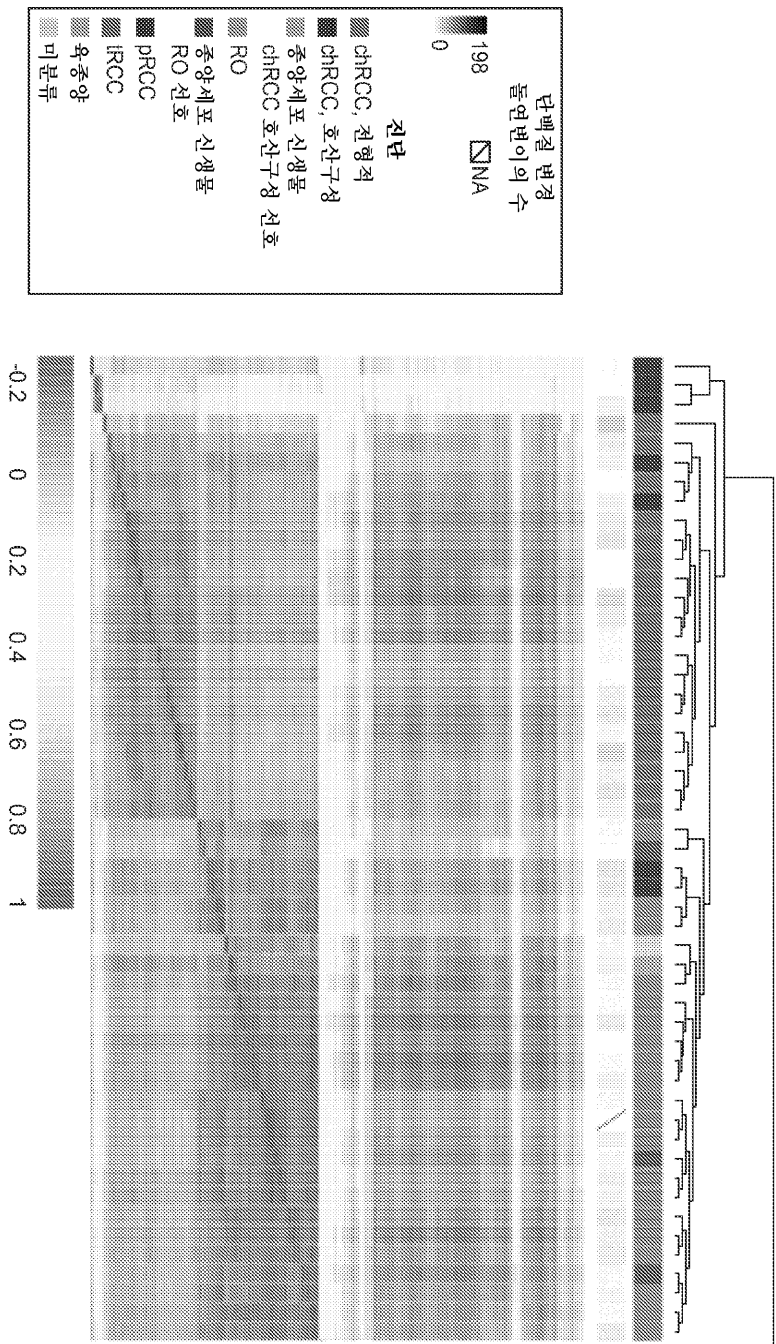
GATCCATCTGGCTGTGTTGTTATGAACGTGGCCAATGATCTGGAACCTTATTAATCAACCTGTGTCAGACGTCACCTGAATGTACAGCAGGACCCCAAGTACAGC
CCACATCTGGCTGTGTTGTTATGAACGTGGCCAATGATCTGGAACCTTATTAATCAACCTGTGTCAGACGCTC
TGGCTGTGTTGTTATGAACGTGGCCAATGATCTGGAACCTTATTAATCAACCTGTGTCAGACGCTGAA
TTATGAACGTGGCCAATGATCTGGAACCTTATTAATCAACCTGTGTCAGACGCTGAAATGTACAGCAGC
GTGGCCAATGATCTGGAACCTTATTAATCAACCTGTGTCAGACGCTGAAATGTACAGCAGGACCCCA
AATGATCTGGAACCTTATTAATCAACCTGTGTCAGACGCTGAAATGTACAGCAGGACCCCAAGTAC
ATGATCTGGAACCTTATTAATCAACCTGTGTCAGACGCTGAAATGTACAGCAGGACCCCAAGTACAA

```

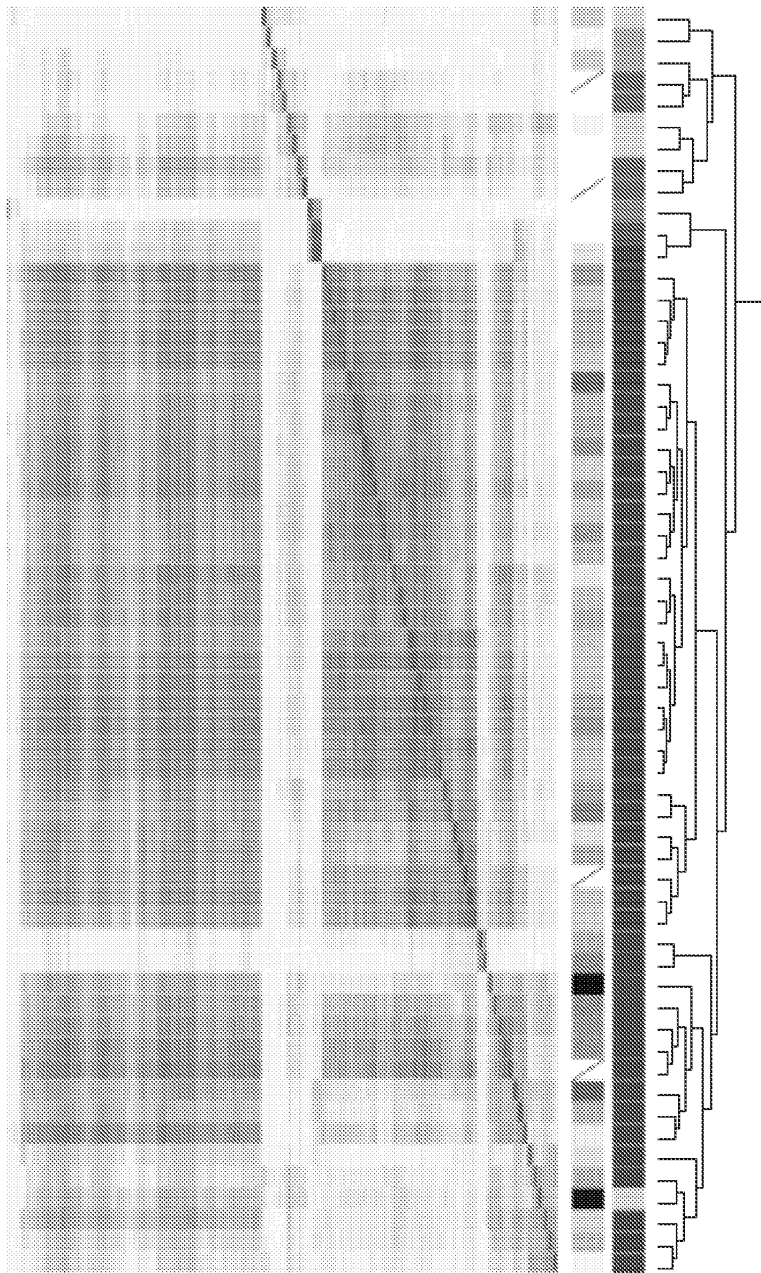
도면5b



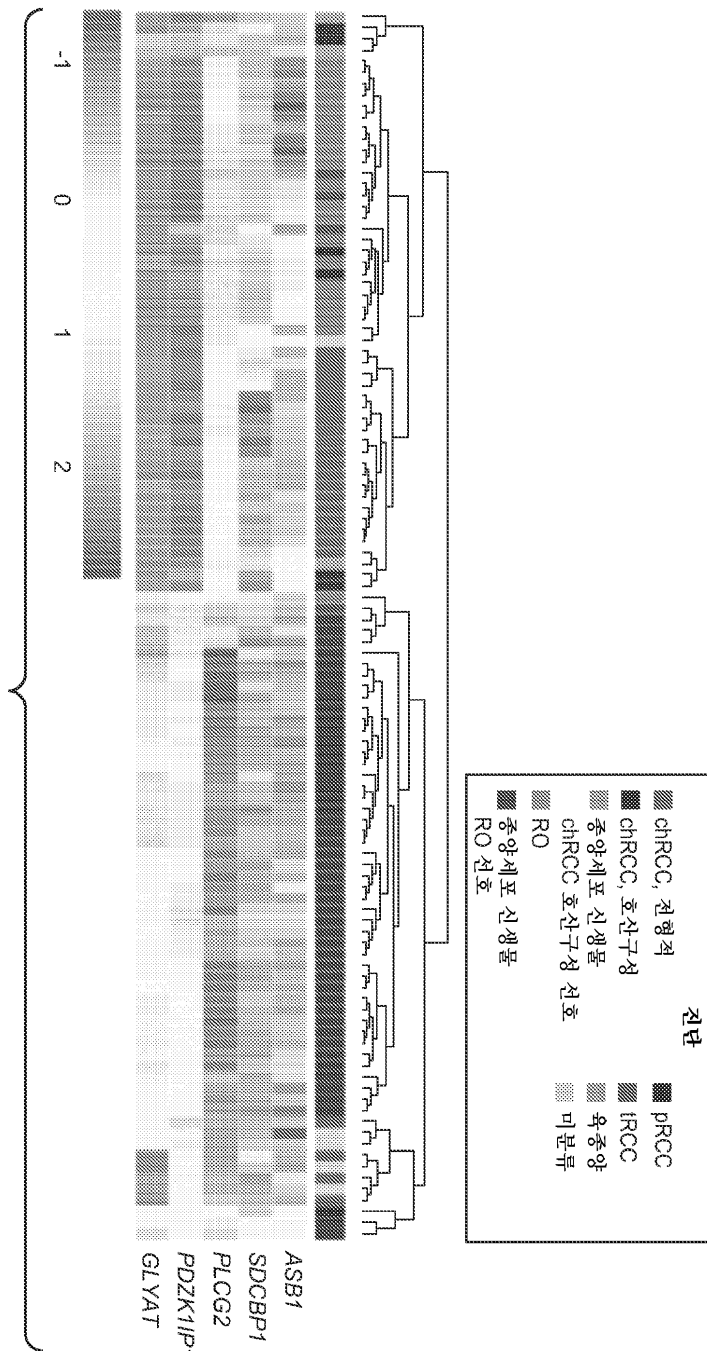
도면6aa



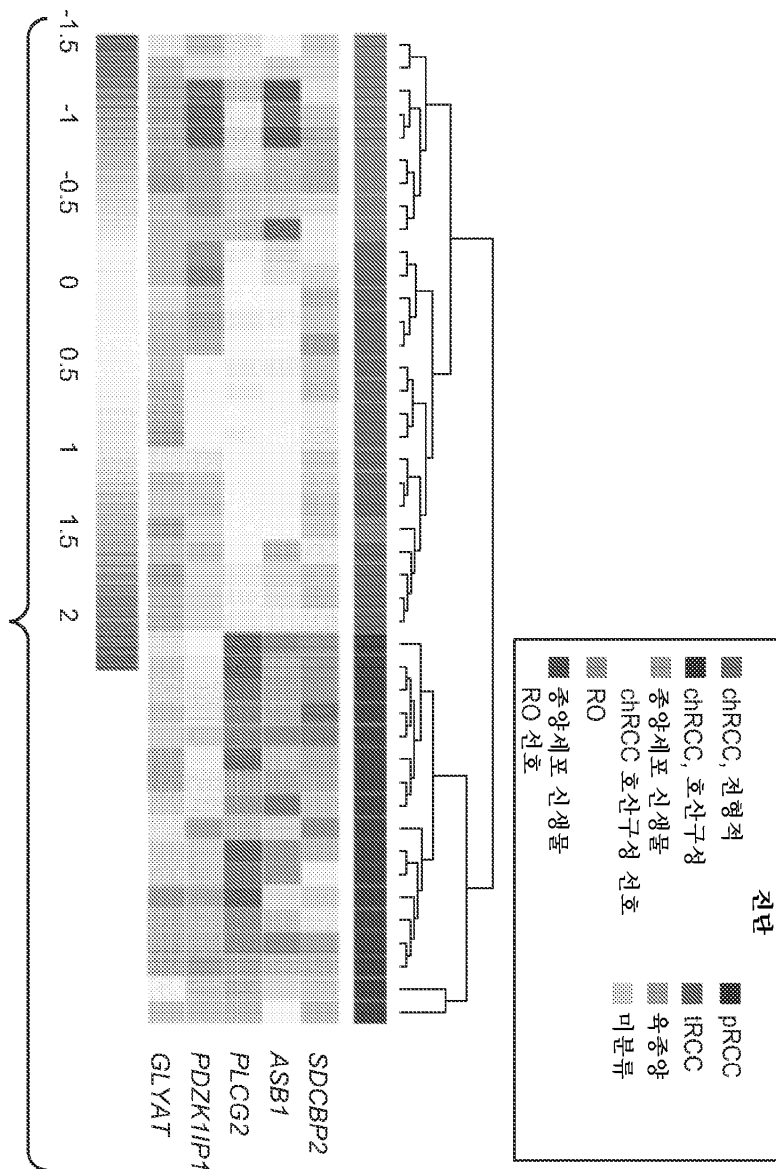
도면6ab



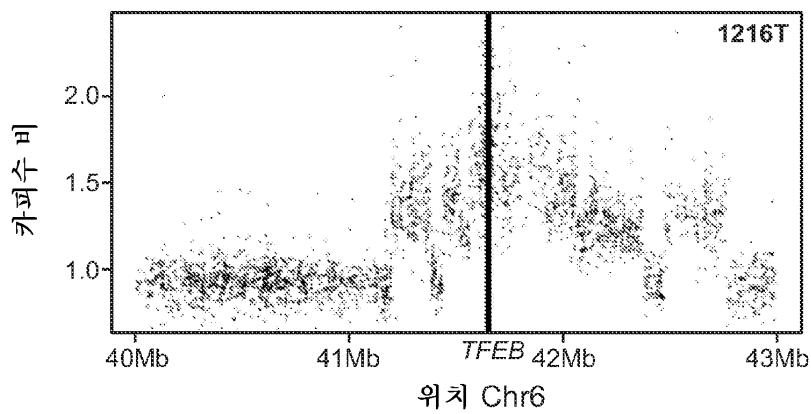
도면6b



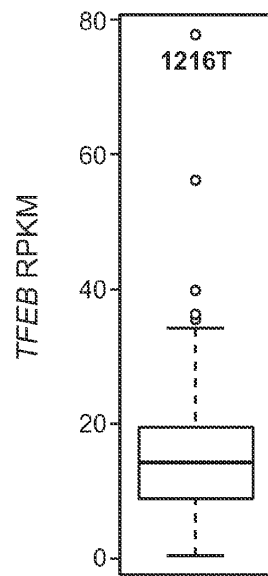
도면6c



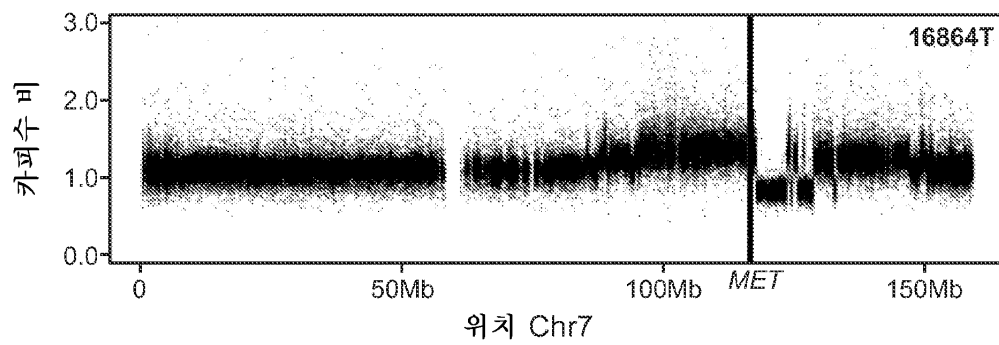
도면6d



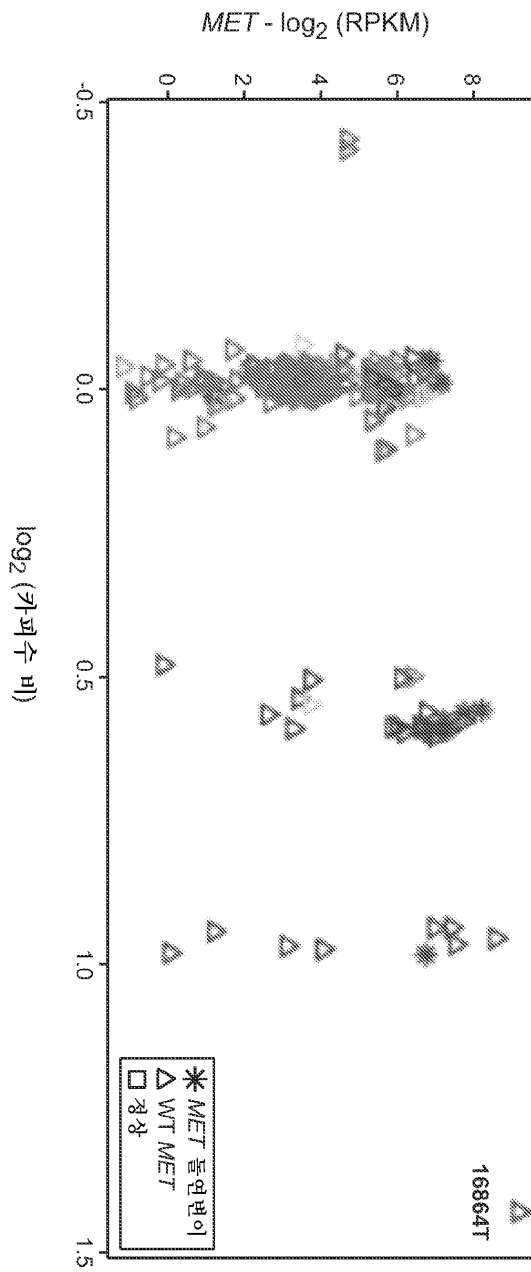
도면6e



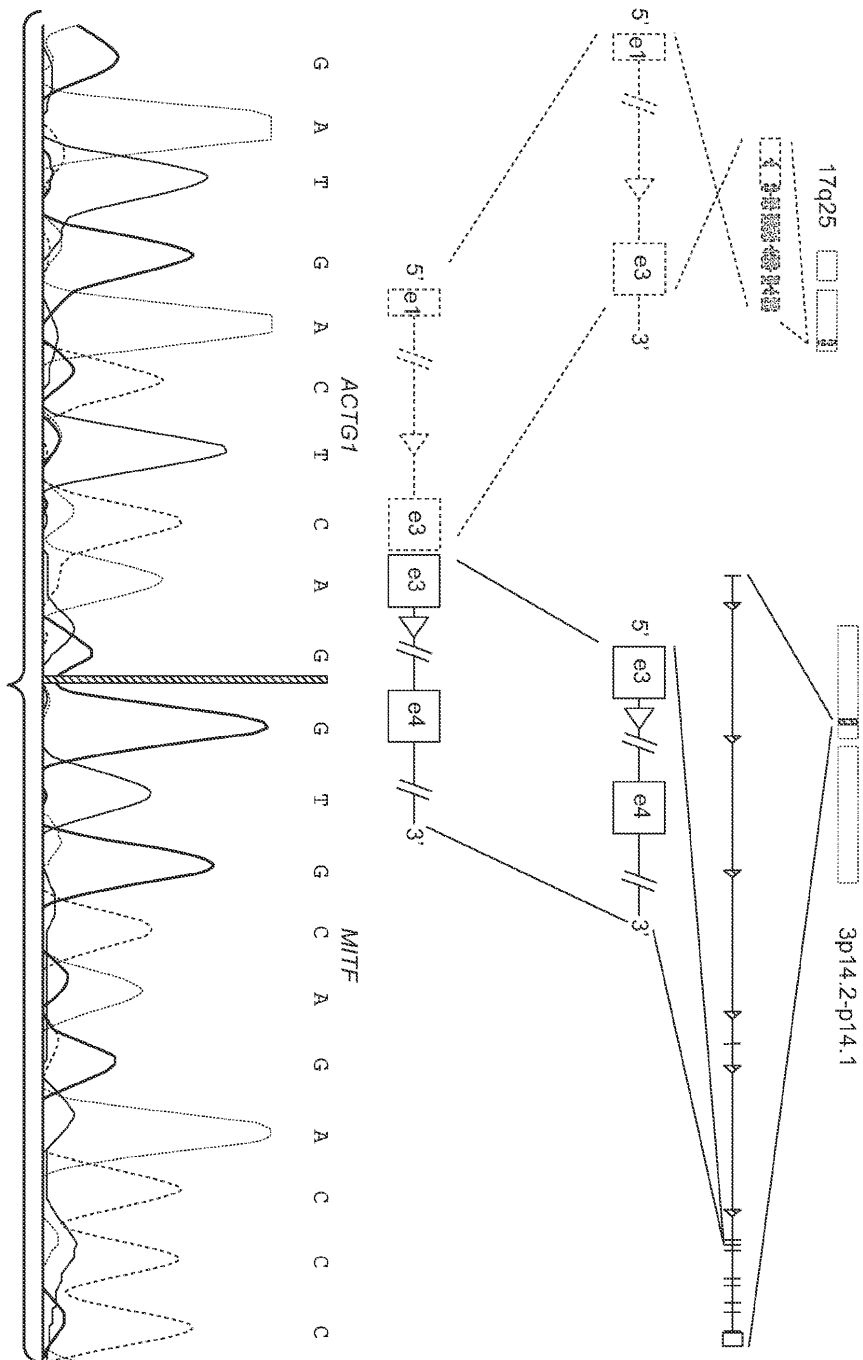
도면6f



도면6g



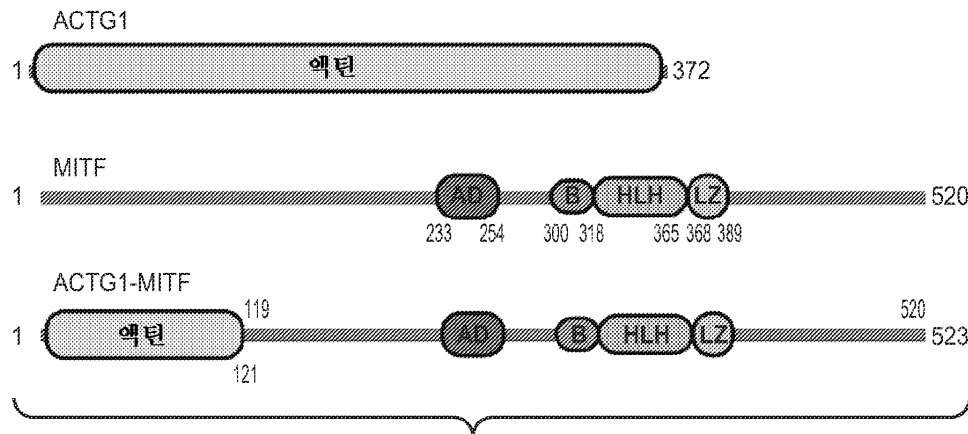
도면7aa



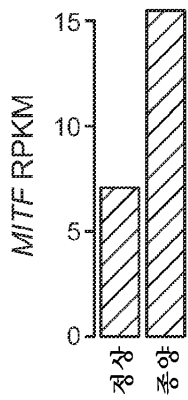
도면7ab

CTGCTGACCGAGGCCCCCTGAAACCCCAAGGCCAAGAGAGAGAGAAAGATGACTAGGTGCAGACCTCCTGGAAATCCCAAGTTCACATACACCAAGCCCAAGCGACAG
TGCTGACCGAGGCCCCCTGAAACCCCAAGGCCAAGAGAGAGAGAAAGATGACTAGGTGCAGACCTCCTGGAAATCC
CGAGGCCCCCTGAAACCCCAAGGCCAAGAGAGAGAAAGATGACTAGGTGCAGACCTCCTGGAAATCC
CTGAACCCCAAGGCCAAGAGAGAGAAAGATGACTAGGTGCAGACCTCCTGGAAATCCCAAGTTCACATAC
CCCAAGGCCAAGGCCAAGAGAGAGAAAGATGACTAGGTGCAGACCTCCTGGAAATCCCAAGTTCACATAC
AGGCCAACAGAGAGAAAGATGACTAGGTGCAGACCTCCTGGAAATCCCAAGTTCACATACAGCAAGCCCA
AGAGAGAAAGATGACTAGGTGCAGACCTCCTGGAAATCCCAAGTTCACATACAGCAAGCCCAAGCGCAGC

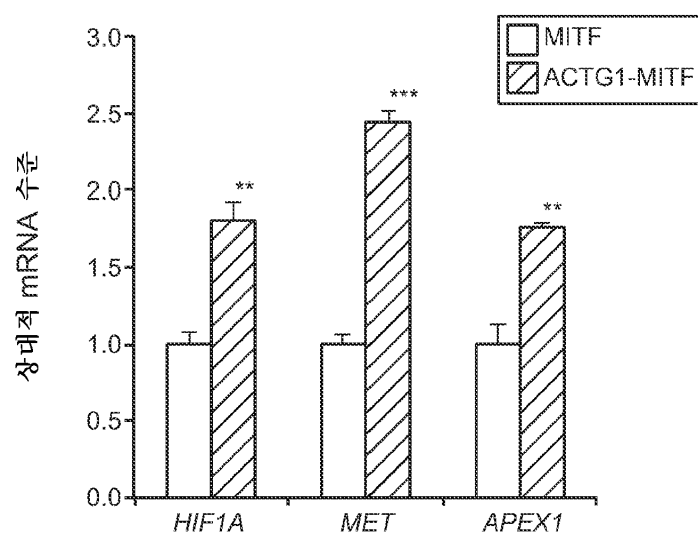
도면7b



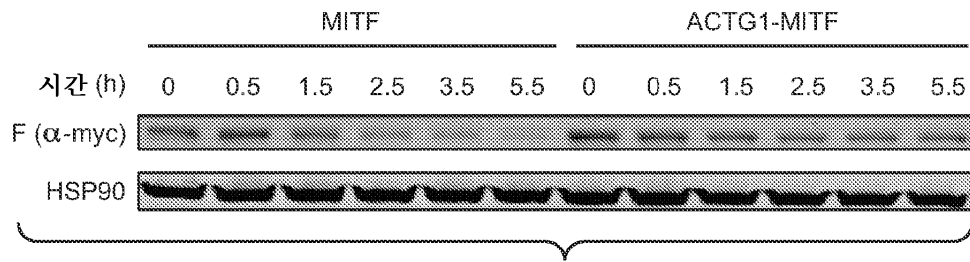
도면7c



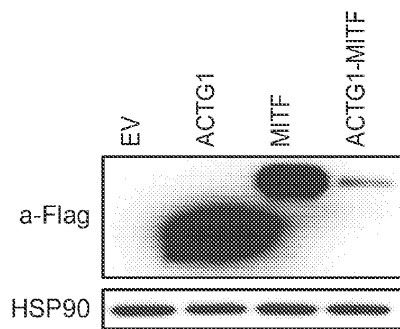
도면8a



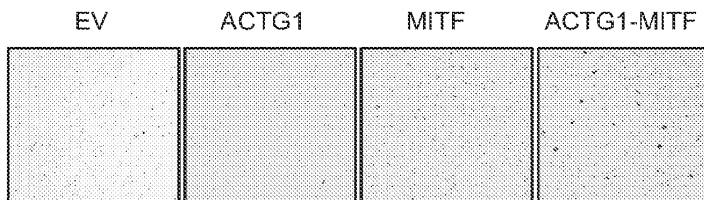
도면8b



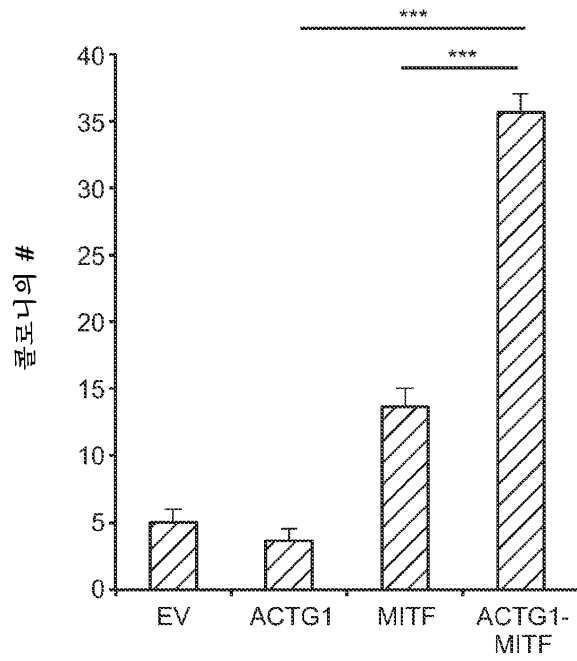
도면8c



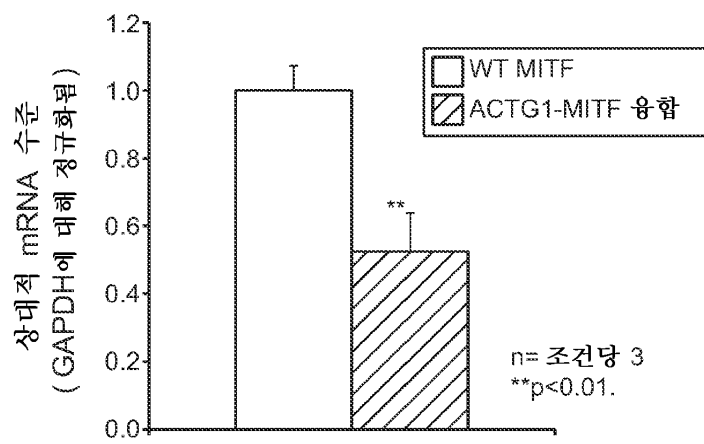
도면8d



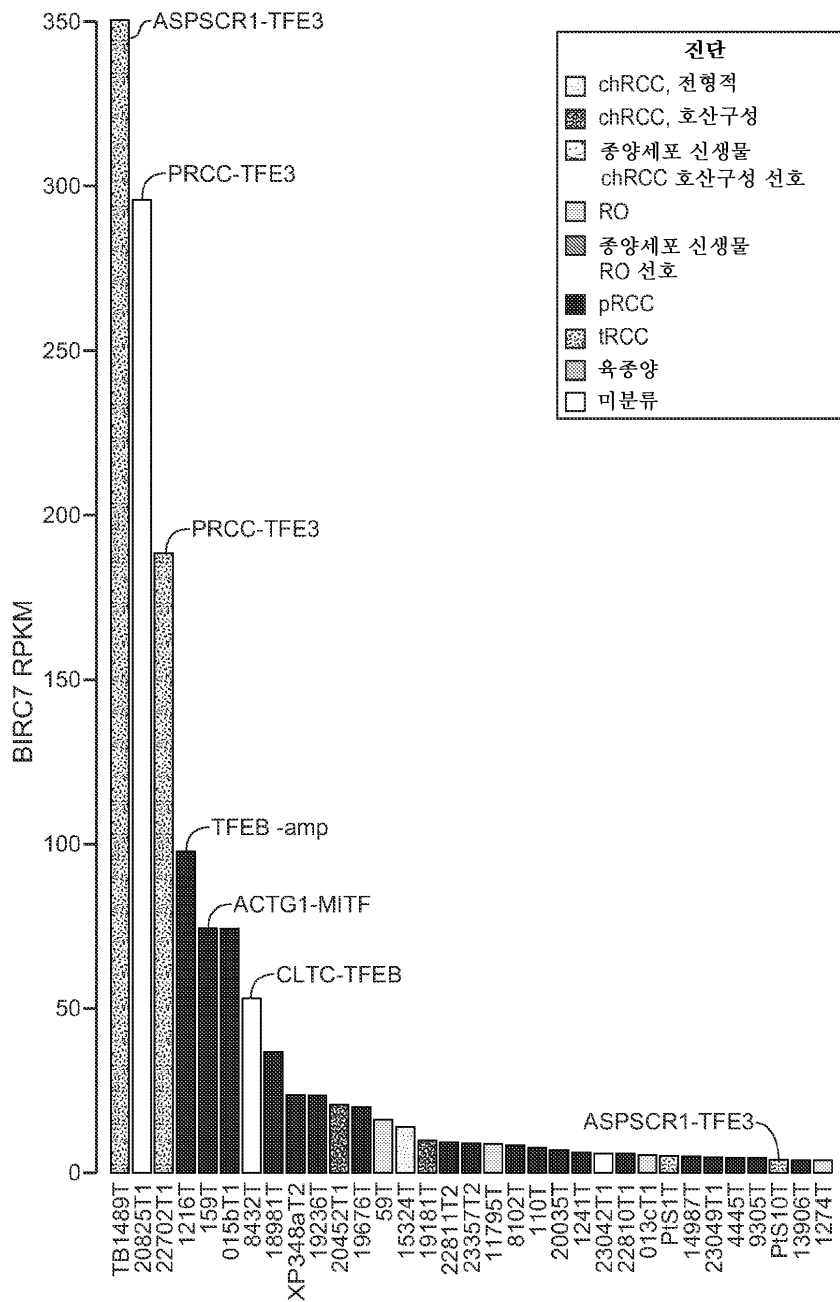
도면8e



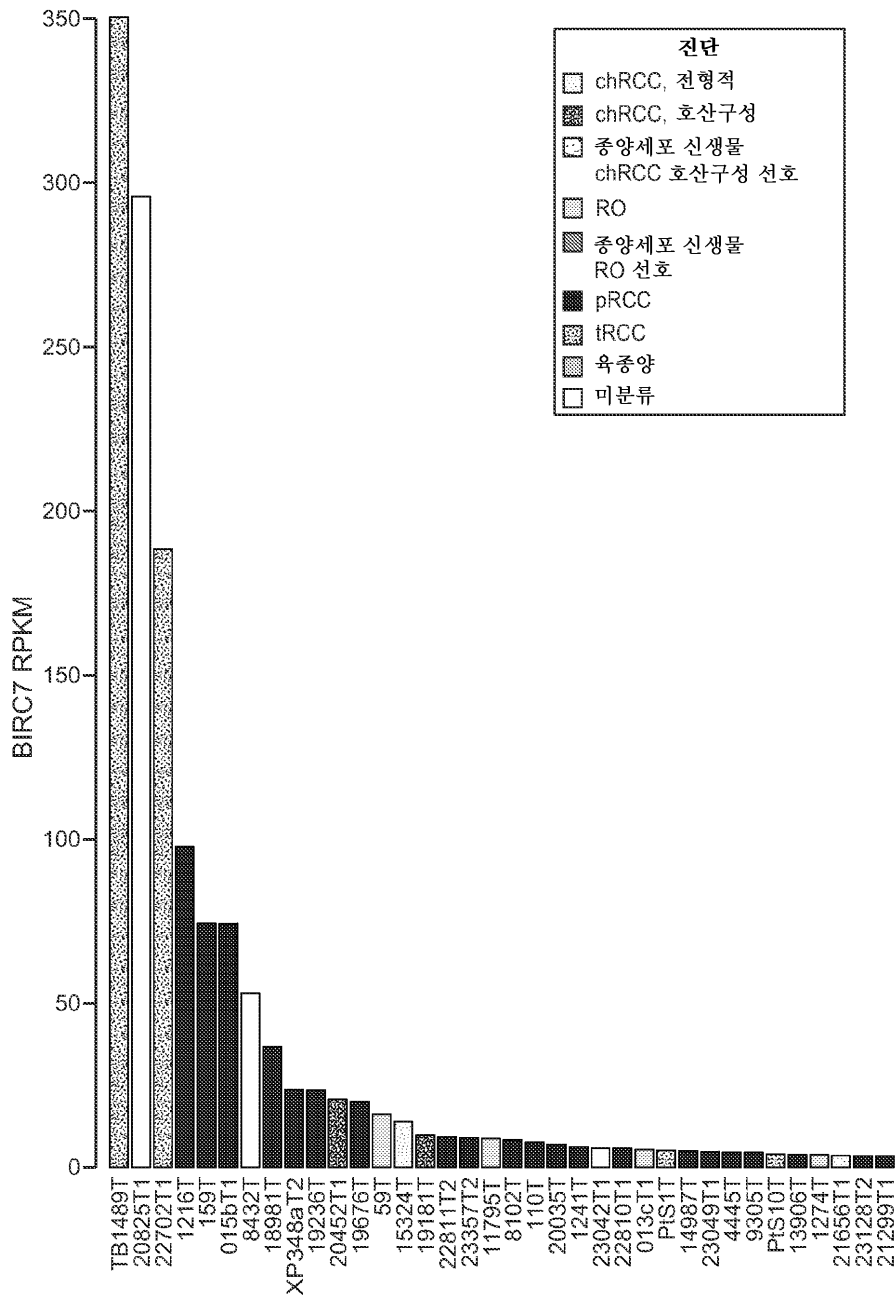
도면9



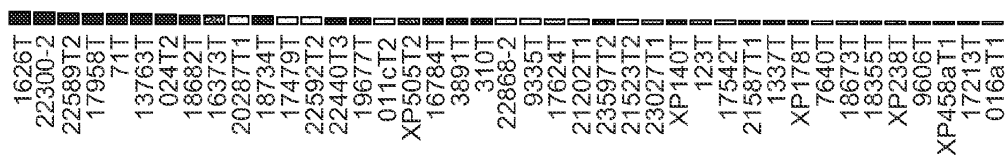
도면10a



도면10ba



도면10bb



도면10bc

152T
14336T
23494T
21254T
327T
19752T
22214T
17460T
XP429T2
16864T
9716T
2774T
XP174T
16429T
12620T
14518T
005T
23314T2
297T
18246T
16847T
16880T
6854T
81T
12335T
13367T
22913T1
22880-2
13730T
18918T
8207T
189T
55T
882T
23129T1
1655T
219T
21825T1
13067T
17301T
114T

도면10bd

XP462aT2
21639T2
15579T
18277T
21841T2
XP467T1
9638T
XP408T2
9720T
15473T
23251-2
8264T
22808T1
18647T
14465T
17827T
11343T
18051T
1673T
19091T
15486T
006T
1212T
3138T
18990T
1907T
7630T
22453T1
7139T
22684T3
7243T
23130T1
18593T
XP370T
9787T
4489T
4274T
4471T
21978T2
20286T2
XP513T1

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC. ET AL.

<120> MIT BIOMARKERS AND METHODS USING THE SAME

<130> P5829R1-WO

<140><141><150> 62/109,775

<151> 2015-01-30

<150> 62/059,362

<151> 2014-10-03

<150> 62/002,612

<151> 2014-05-23

<160> 57

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Glu Met Leu Glu Tyr Asn His Tyr Gln Val Gln Thr His Leu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Thr Lys Tyr His Ile Gln Gln Ala Gln Arg Gln Gln Val

20 25 30

Lys Gln Tyr Leu Ser Thr Thr Leu Ala Asn Lys His Ala Asn Gln Val

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

Glu Met Gln Ala Arg Ala His Gly Leu Ser Leu Ile Pro Ser Thr Gly
 290 295 300
 Leu Cys Ser Pro Asp Leu Val Asn Arg Ile Ile Lys Gln Glu Pro Val
 305 310 315 320
 Leu Glu Asn Cys Ser Gln Asp Leu Leu Gln His His Ala Asp Leu Thr
 325 330 335
 Cys Thr Thr Thr Leu Asp Leu Thr Asp Gly Thr Ile Thr Phe Asn Asn
 340 345 350
 Asn Leu Gly Thr Gly Thr Glu Ala Asn Gln Ala Tyr Ser Val Pro Thr
 355 360 365
 Lys Met Gly Ser Lys Leu Glu Asp Ile Leu Met Asp Asp Thr Leu Ser
 370 375 380
 Pro Val Gly Val Thr Asp Pro Leu Leu Ser Ser Val Ser Pro Gly Ala
 385 390 395 400
 Ser Lys Thr Ser Ser Arg Arg Ser Ser Met Ser Met Glu Glu Thr Glu
 405 410 415
 His Thr Cys

<210> 2

<211> 4472

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ctcgggatac cttgtttata gtaccttctc ttgcccagtc catcttcaaa ttggaattat	60
agaaagtaga gggagggata gtctaccgtc tctcactgga ttggtgccac ctaaaacatt	120
gttatgctgg aaatgctaga atataatcac tatcaggtgc agaccacct cgaaaacccc	180
accaagtacc acatacagca agcccaacgg cagcaggtaa agcagtacct ttctaccact	240
ttagcaaata aacatgccaa ccaagtcctg agcttgccat gtccaaacca gcctggcgat	300
catgtcatgc caccggtgcc ggggagcagc gcaccaaca gcccattggc tatgcttacg	360
cttaactcca actgtgaaaa agagggtatt tataagtgtg aagagcaaaa cagggcagag	420
agcagtgcc caggcatgaa cacacattca cgagcgtcct gtatgcagat ggatgatgta	480
atcgaatgaca tcattagcct agaatacagt tataatgagg aaatcttggg cttgatggat	540

cctgctttgc aaatggcaaa tacgttgcct gtctcgggaa acttgattga tctttatgga	600
aaccaaggtc tgccccacc aggcctcacc atcagcaact cctgtccagc caaccttccc	660
aacataaaaa gggagctcac agcgtgtatt ttccccacag agtctgaagc aagagcactg	720
gccaaagaga ggcagaaaaa ggacaatcac aacctgattg aacgaagaag aagatttaac	780
ataaatgacc gcattaaaga actaggtact ttgattccca agtcaaatga tccagacatg	840
cgctggaaca agggaacat cttaaaagca tccgtggact atatccgaaa gttgcaacga	900
gaacagcaac gcgcaaaaga acttgaaaac cgacagaaga aactggagca cgccaaccgg	960
catttgttgc tcagaatata ggaacttgaa atgcaggtc gagctcatgg actttccctt	1020
attccatcca cgggtctctg ctctccagat ttggtgaatc ggatcatcaa gcaagaaccc	1080
gttcttgaga actgcagcca agacctcctt cagcatcatg cagacctaac ctgtacaaca	1140
actctcgatc tcacggatgg caccatcacc ttcaacaaca acctcggaac tgggactgag	1200
gccaaccaag cctatagtgt ccccaaaaa atgggatcca aactggaaga catcctgatg	1260
gacgacacc tttctccgt cgggtgctact gatccactcc tttctcagt gtcccccgga	1320
gcttccaaaa caagcagccg gaggagcagt atgagcatgg aagagacgga gcacacttgt	1380
tagcgaatcc tccctgcact gcattcgac aaactgctt ctttcttgat tcgtagattt	1440
aataacttac ctgaaggggt tttcttgata attttcctt aatatgaaat ttttttcat	1500
gctttatcaa tagcccagga tatattttat ttttagaatt ttgtgaaaca gacttgtata	1560
ttctatttta caactacaaa tgctccaaa gtattgtaca aataagtgtg cagtatctgt	1620
gaactgaatt caccacagac tttagctttc tgagcaagag gattttgcgt cagagaaatg	1680
tctgtccatt tttattcagg ggaaacttga tttagattt ttaigcctgt gacttccttg	1740
gaaatcaaat gtaaagtta attgaaagaa tgtaaagcaa ccaaaaagaa aaaaaaaag	1800
aaagaaagag gaaaagaaat ccatactaac ccttttccat ttataaatg tattgattca	1860
ttggtactgc cttaaagata cagtaccct ctagctttgt ttagtcttta tactgcaaac	1920
tatttaaaga aatatgtatt ctgtaaaaga aaaaaaaat gcggccttt catgaggatc	1980
gtctggttag aaaacataac tgataccaac cgaaactgaa gggagttaga ccaaggctct	2040
gaaatataaa gtctaacttt gctctctttt attctgtgct gttacagttt tcttcatcaa	2100
tgagtgtgat ccagtttttc ataagatatt ttattttgaa atggaaatta atgtcctctc	2160
aaagtaaaat attgaggagc actgaaagta tgttttactt tttttttatt ttatttttgc	2220
ttttgataag aaaaccgaac tgggcataat tctaattggc ttactattt ttatttttaa	2280

attatgtttt acgtttcatt tgatttgtac agattcttta ttatcattgt tcttttcaat	2340
atatttgtat taatttgtaa gaatatgcat cttaaaatgg caagttttcc atatttttac	2400
aactcactgg tggttttccg cattctttgt acacccatga aagaaaactt ttatgcaagg	2460
tcttgcatTT aaaagacagc ttTgcgaata ttttgtaaat tacagtctca ctCagaactg	2520
tttttgGaca catttaaggt gtagtattaa taggttaaaa ccaggctttc tagaaagaat	2580
aaacttacat atttattttt aggacatgaa aatagcaata ttcttgGaga ttgataacca	2640
tagcattaat acgcccatta tggtcattta aattgggggt tatttcagca aacttgttga	2700
atttattttt aagaaagaaa tactgtattg ggaagttact gttacttgat aacaatgttt	2760
taacaagaag caatgttata aagttagttt cagtgcatta tctacttgTg tagtcctatg	2820
caataacagt agtgttacat gtatcaagcc tagatgtttt atacagatgc catatagtgt	2880
tatgagccag gctgttgaat ggaattttct agtagcagcc tacaactgaa tagcaagtgg	2940
cataaagcat atccattcag aatgaagtgc cttaaatata gcagtagtct tttttggact	3000
agcactgact gaactgtaat gtaggggaaa gtttcatgat ggtatctata gtcaagacga	3060
acatgtagca tggTgcctat gtagacaata taagagcttc caattttcct tcagatattt	3120
ttaatattaa atatatttta gtgacagagT gccaaTtct tTcatcagga aacTttattc	3180
aggagggttt ttaaaaagtg tttaaatgtc aaatgtgaat tggTgatggg tgatggaggg	3240
ttcagagagg agtgcTgtc agatgtgtga atggacggtt taggtgaaaa taatcaactg	3300
catagtTccc atgcacgctg ggcaatgaga atccttgGaa acattggTga tgctatcagt	3360
tttatagctt tatttcttaa gggggtaggg aaaattagtt cccattcttt caacccctt	3420
aactgtatag ctcttttctt agaatagtga cgcaaactg catgaacagc taattgtacc	3480
atagtgttca ttgatacaat catagcattg tctatttttc tcttcattt tatatggggg	3540
ggagggcgct ggatgcaaaa gttgaagatc gtgatgctat gatgttagtt ttccttagct	3600
gattttgagg gtttttaaaa ataaagcaag gttgactaac ctacggccac gggaacagga	3660
ccatggttaa gcaaccatat agaaagcttt gttgaaagaa agtatggcat ctTgtaccac	3720
Tgccctgact gtcacaactc ctaaccttgc cattgcctgc ctccccctcc ctttctctt	3780
aagagacaat ttctgcaggt ggcaggtgag caagcccagg agaatgctgc aatcttgggg	3840
gtggttttat ttatttcttt ttTgccaat agagtgtgga ttcatTtcag gggctagcta	3900
agccaagagg cagtggtttg ggcttgttgt ttgtacaag aaaatgatcc acaccactcc	3960
cccgattccc gggTgcagaa ttgtaaactcg gggttgggcc tctatatgga gtgacaaaa	4020

tgccaaaatt gtccatctgc ctctgagtag ggcaatggaa ataccaaacc ttctgacttt 4080
 gccaaaaagc atacaagcaa cctggtcata cataggatga caaaattctt tctggttgtt 4140
 tttaaacaat aaagcaataa gaacaatac aatacatagg aagttaaaag cacaaaggaa 4200
 tgaacttatt aatatttttg aaaaatgcac tgggaaaaag ttgatgtcaa taacagtata 4260
 aaacagccct atttcttgat aaaaaatgac aaatgactgt ctcttgcgga tgcttggtac 4320
 tgtaatgtta ataatagtca cctgctgttg gatgcagcaa taatttctgt atggtccata 4380
 gcactgtata ttatggatcg atattaatgt atccaatgaa ataatcgact tgttcttgat 4440

agcctcatta aagcatttgg tttttcacat ag 4472

<210> 3

<211> 476

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ala Ser Arg Ile Gly Leu Arg Met Gln Leu Met Arg Glu Gln Ala

1 5 10 15

Gln Gln Glu Glu Gln Arg Glu Arg Met Gln Gln Gln Ala Val Met His

20 25 30

Tyr Met Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Leu Gly Gly Pro

35 40 45

Pro Thr Pro Ala Ile Asn Thr Pro Val His Phe Gln Ser Pro Pro Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Tyr His Leu Gln Gln Ser Gln His Gln Lys Val Arg Glu Tyr Leu

85 90 95

Ser Glu Thr Tyr Gly Asn Lys Phe Ala Ala His Ile Ser Pro Ala Gln

100 105 110

Gly Ser Pro Lys Pro Pro Pro Ala Ala Ser Pro Gly Val Arg Ala Gly

115 120 125

His Val Leu Ser Ser Ser Ala Gly Asn Ser Ala Pro Asn Ser Pro Met

130 135 140

Ala Met Leu His Ile Gly Ser Asn Pro Glu Arg Glu Leu Asp Asp Val

145 150 155 160
 Ile Asp Asn Ile Met Arg Leu Asp Asp Val Leu Gly Tyr Ile Asn Pro
 165 170 175

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

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

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

 Pro Glu Pro Leu Pro Ala Leu Pro Pro Gln Ala Pro Leu Pro Leu Pro
 370 375 380
 Thr Gln Pro Pro Ser Pro Phe His His Leu Asp Phe Ser His Ser Leu
 385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Ala Pro Gly His Gly Ser Pro Phe Pro Ser Leu Ser Lys Lys Asp

420 425 430

Leu Asp Leu Met Leu Leu Asp Asp Ser Leu Leu Pro Leu Ala Ser Asp

435 440 445

Pro Leu Leu Ser Thr Met Ser Pro Glu Ala Ser Lys Ala Ser Ser Arg

450 455 460

Arg Ser Ser Phe Ser Met Glu Glu Gly Asp Val Leu

465 470 475

<210> 4

<211> 4728

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ggccgggagg gcatgggcct tcccggcccg gagctgggag tcgaaggggc gggaggcgtg 60

atggtgaact cgcaagaagt ttgagggacg cgcgggcccc gcgcccactc cccctccacc 120

ggacacggct ggggccggcg atgcctgaga gggggtcgga ggacgcagtg aacatatatg 180

catgtacagt gtggatcctc atctgagagg agggagatga aaacacaccc acctcacagg 240

ctgtttgtgag gactaagggt gcggcagtcg ctggtacatg ggagccagcg ccggcagcca 300

ccatggcgctc acgcataggg ttgcgcatgc agctcatgcg ggagcaggcg cagcaggagg 360

agcagcggga gcgcatgcag caacaggctg tcatgcatta catgcagcag cagcagcagc 420

agcaacagca gcagctcgga gggccgcccc ccccgcccat caataccccc gtccacttcc 480

agtcgccacc acctgtgcct ggggaggtgt tgaaggtgca gtcctacctg gagaatccca 540

catcctacca tctgcagcag tcgcagcatc agaaggtgcg ggagtacctg tccgagacct 600

atgggaacaa gtttgctgcc cacatcagcc cagcccaggg ctctccgaaa cccccaccag 660

ccgcctcccc aggggtgcga gctggacacg tgcgtgcctc ctccgtggc aacagtgtc 720

ccaatagccc catggccatg ctgcacattg gtcaccaacc tgagaggagg ttggatgatg 780

tcattgacaa cattatgctg ctggacgatg tccttggtta catcaatcct gaaatgcaga 840

tgcccaacac gctaccctg tccagcagcc acctgaatgt gtacagcagc gacccccagg 900

tcacagcctc cctggtgggc gtcaccagca gtcctgccc tgcggacctg acccagaagc 960

gagagctcac agatgctgag agcagggccc tggccaagga gcggcagaag aaagacaatc	1020
acaacttaat tgaaggaga cgaaggttca acatcaatga ccgcatcaag gagttgggaa	1080
tgtgatccc caaggccaat gacctggacg tgcgtggaa caagggcacc atcctcaagg	1140
cctctgtgga ttacatccgg aggatgcaga aggacctgca aaagtccagg gagctggaga	1200
accactctcg ccgctggag atgaccaaca agcagctctg gctccgtatc caggagctgg	1260
agatgcaggc tcgagtgcac ggccctcccta ccacctcccc gtccggcatg aacatggctg	1320
agctggccca gcaggtggtg aagcaggagc tgcctagcga agagggccca ggggaggccc	1380
tgatgctggg ggctgaggtc cctgacctg agccactgcc agctctgccc ccgaagccc	1440
cgctgcccct gccacccag ccaccatccc cattccatca cctggacttc agccacagcc	1500
tgagctttgg gggcaggag gacgagggtc ccccgggcta cccgaaccc ctggcgccgg	1560
ggcatggctc cccattcccc agcctgtcca agaaggatct ggacctcatg ctctggacg	1620
actactgct accgctggcc tctgatccac ttctgtccac catgtcccc gaggcctcca	1680
agggcagcag ccgccggagc agcttcagca tggaggaggg cgatgtgctg tgacctggc	1740
tgccctgtg ccagggaaca ggggcccggc tgggggctgg gagggccagg ggcacctccc	1800
tcccaccctt caggctgcac tgttgtgaa gtagccacct gccctgcctc cctctcccc	1860
gttggcccct gtttgactt agtgcctgtc tggcagcctg tggggtcagg agaagcacc	1920
ccagggcagc cctcttgact ggcgcagtgg gaagaggcct tcagccctc tcccggagat	1980
ggaatcgagg ggcagggagg ggcagggtgt tctagaggtg agaagagggc ctggtggaga	2040
ttccctgtct tctgagcccg agccctcat taccagtga ggacatgctt gagggttcg	2100
ggaagctcct catctaggc aactggctct ggggtgctc aggcctgcct ttttgggact	2160
cagatggcag gaggtccacc ccgcagcctg gtccctggct ctcccacagg tgggcacccc	2220
ccactttggt gctaatagct ctccaccagg tgggtgagc gcgggggctg ccagaagcgg	2280
gaggggtcac tgccggaaga gcagctgccc tccgaccct cactttgtgc ctttagtaaa	2340
cactgtgctt tgtaaaaaa aaaaggccgg gcgggcatgg gccttcccgg cccggagctg	2400
ggagtccaag gggcgggagg cgtgatggtg aactcgcaag aagtttgagg gacgcgggg	2460
ccccgcgcc actccccctc caccggacac ggctggggcc ggcatgcct gagaggggt	2520
cggaggacgc agtgaacata tatgatgta cagtgtggat cctcatctga gagggaggag	2580
atgaaaacac acccacctca caggctgttg tgaggactaa ggggtcggca gtgcctggtg	2640
catgggagcc agcgccggca gccaccatgg cgtcacgcat agggttgcgc atgcagctca	2700
tgccggagca ggcgcagcag gaggagcagc gggagcgcat gcagcaacag gctgtcatgc	2760
attacatgca gcagcagcag cagcagcaac agcagcagct cggagggccg cccaccccg	2820

ccatcaatac ccccgctccac ttccagtcgc caccacctgt gcctggggag gtgttgaagg	2880
tgcagtccta cctggagaat cccacatcct accatctgca gcagtcgcag catcagaagg	2940
tgcgggagta cctgtccgag acctatggga acaagtttgc tgcccacatc agcccagccc	3000
agggctctcc gaaaccccca ccagccgcct ccccaggggt gcgagctgga cacgtgctgt	3060
cctctctcgc tggcaacagt gctcccaata gcccctatggc catgctgcac attggctcca	3120
accctgagag ggagttggat gatgtcattg acaacattat gcgtctggac gatgtccttg	3180
gctacatcaa tctgaaatg cagatgcccac acacgctacc cctgtccagc agccacctga	3240
atgtgtacag cagcgacccc caggtcacag cctccctggg gggcgtcacc agcagctcct	3300
gccctgcgga cctgacccag aagcgagagc tcacagatgc tgagagcagg gccctggcca	3360
aggagcggca gaagaaagac aatcacaact taattgaaag gagacgaagg ttcaacatca	3420
atgaccgcat caaggagtig ggaatgctga tccccaaggc caatgacctg gacgtgcgct	3480
ggaacaaggg caccatctc aaggcctctg tggattacat ccggaggatg cagaaggacc	3540
tgcaaaagtc caggagctg gagaaccact ctgcgcgcct ggagatgacc aacaagcagc	3600
tctggctccg tatccaggag ctggagatgc aggtctgagt gcacggcctc cctaccacct	3660
ccccgtccgg catgaacatg gctgagctgg ccagcaggt ggtgaagcag gagctgccta	3720
gcgaagaggg ccagggggag gccctgatgc tgggggctga ggtccctgac cctgagccac	3780
tgccagctct gcccccga gcccgcgtgc cctgcccac ccagccacca tcccattcc	3840
atcacctgga cttcagccac agcctgagct ttgggggcag ggaggacgag ggtcccccg	3900
gtacccccga acccctggcg ccggggcatg gctccccatt cccagcctg tccaagaagg	3960
atctggacct catgctcctg gacgactcac tgctaccgt ggctctgat ccacttctgt	4020
ccaccatgtc ccccagggc tccaaggcca gcagccgcg gagcagcttc agcatggagg	4080
agggcgatgt gctgtgacct tggctgcccc tgtgccaggg aacaggggcc gccctggggg	4140
ctgggagggc caggggcacc tccctccac ccttcaggct gactgtgtg tgaagtagcc	4200
acctgcctg cctccctcct ccccgttggc cctgttttg acttagtgcc tgtctggcag	4260
cctgtggggg caggagaagc acccccaggg cagccctctt gactggcgca gtgggaagag	4320
gccttcagcc cctctcccg agatggaatc gcggggcagg gaggggcagg gtgttctaga	4380
ggtgagaaga gggcctggtg gagattccct gtcttctgag cccagagccc tcattaccag	4440
tgaaggacat gcttgagggg ttcgggaagc tcctcatctg aggcaactgg tcctgggggt	4500
gctcaggcct gccttttttg gactcagatg gcaggaggtc caccgcag cctggctctc	4560
ggctctccca caggtgggca cccccactt tgggtgctaag agctctccac caggtggtgt	4620
gagcgcgggg gctgccagaa gcgggagggg tccctgccg aagagcagct gccctccgac	4680

ccctcacttt gtgccttttag taaacactgt gctttgtaaa aaaaaaaaa

4728

<210> 5

<211> 575

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

Glu Gly Pro Arg Ala Val Phe Val Leu Leu Glu Glu Arg Arg Pro Ala

20 25 30

Asp Ser Ala Gln Leu Leu Ser Leu Asn Ser Leu Leu Pro Glu Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Ser

85 90 95

Ser Ala Gly Gly Ser Arg Thr Pro Ala Met Ser Ser Ser Ser Ser Ser

100 105 110

Arg Val Leu Leu Arg Gln Gln Leu Met Arg Ala Gln Ala Gln Glu Gln

115 120 125

Glu Arg Arg Glu Arg Arg Glu Gln Ala Ala Ala Ala Pro Phe Pro Ser

130 135 140

Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Ile Ser Val Val Gly Val Ser Ala Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Lys Val Gln Thr His Leu Glu Asn Pro Thr Arg Tyr His Leu Gln

180 185 190

Gln Ala Arg Arg Gln Gln Val Lys Gln Tyr Leu Ser Thr Thr Leu Gly

195 200 205
 Pro Lys Leu Ala Ser Gln Ala Leu Thr Pro Pro Pro Gly Pro Ala Ser
 210 215 220
 Ala Gln Pro Leu Pro Ala Pro Glu Ala Ala His Thr Thr Gly Pro Thr
 225 230 235 240
 Gly Ser Ala Pro Asn Ser Pro Met Ala Leu Leu Thr Ile Gly Ser Ser

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

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

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

 435 440 445

Ser Leu Ala Thr Thr Ser Ala Ser Asp Ser Leu Lys Pro Glu Gln Leu
450 455 460
Asp Ile Glu Glu Glu Gly Arg Pro Gly Ala Ala Thr Phe His Val Gly
465 470 475 480
Gly Gly Pro Ala Gln Asn Ala Pro His Gln Gln Pro Pro Ala Pro Pro
485 490 495
Ser Asp Ala Leu Leu Asp Leu His Phe Pro Ser Asp His Leu Gly Asp
500 505 510
Leu Gly Asp Pro Phe His Leu Gly Leu Glu Asp Ile Leu Met Glu Glu
515 520 525
Glu Glu Gly Val Val Gly Gly Leu Ser Gly Gly Ala Leu Ser Pro Leu
530 535 540
Arg Ala Ala Ser Asp Pro Leu Leu Ser Ser Val Ser Pro Ala Val Ser
545 550 555 560
Lys Ala Ser Ser Arg Arg Ser Ser Phe Ser Met Glu Glu Glu Ser

565 570 575

<210> 6

<211> 3467

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

ttctgtgga gtttcccat ccctgggagg agggaggagg gggaagaaga cgagggggag	60
gagggcggtc gtccgggtt aggttagagg ggggcgtcgg tccgttctgg gcgggggatg	120
actcacagcc catccatct ccccgacgc gcccgccgc gcagtctag ctccatggt	180
tagcggagga ggcgcggtg gcgagctggg gggagggggg actcttattt tgtaggggg	240
accgggccga ggcccgaccg gcctggcagg gctcgcccg ggccgggcgt catgtctcat	300
gcggccgaac cagctcgga tggcgtagag gccagcgcg agggccctcg agccgtgttc	360
gtgctgttgg aggagcgag gccggccgac tcggtcagc tgctcagcct gaactctttg	420
cttccggaat ccgggattgt tgctgacata gaattagaaa acgtccttga tctgacagc	480
ttctacgagc tcaaaagcca acccttacc cttcgtcaa gcctccaat atcactgcag	540
gccacaccag ccacccagc tacactctct gcatcgtctt ctgcaggggg ctccaggacc	600
cctgccatgt cgtcatcttc ttcacgagg gtcttgctgc ggcagcagct aatgcgggcc	660

caggcgcagg agcaggagag gcgtgagcgt cgggaacagg ccgccgcggc tcccttcccc	720
agtcctgcac ctgcctctcc tgccatctct gtggttggcg tctctgctgg gggccacaca	780
ttgagccgtc caccctctgc tcaggtgcc agggaggtgc tcaaggtgca gacccatctg	840
gagaacccaa cgcgtacca cctgcagcag gcgcgccggc agcaggtgaa acagtacctg	900
tccaccacac tggggcccaa gctggcttcc caggccctca cccaccgcc gggggccgca	960
agtgtccagc cactgcctgc ccctgaggtc gccacacta ccggccccac aggcagtgcg	1020
ccaacagcc ccatggcgt gctcaccatc ggttccagct cagagaagga gattgatgat	1080
gtcattgatg agatcatcag cctggagtcc agttacaatg atgaaatgct cagctatctg	1140
cccggaggca ccacaggact gcagctcccc agcacgtgc ctgtgtcagg gaatctgctt	1200
gatgtgtaca gtagtcaagg cgtggccaca ccagccatca ctgtcagcaa ctctgcccc	1260
gctgagctgc ccaacatcaa acgggagatc tctgagaccg aggcaaaggc cttttgaag	1320
gaacggcaga agaaagacaa tcacaacctt attgagcgtc gcaggcgatt caacattaac	1380
gacaggatca aggaactggg cactctcatc cctaagtcca gtgaccggga gatgcgtgg	1440
aacaagggca ccatcctgaa ggcctctgtg gattatatcc gcaagctgca gaaggagcag	1500
cagcgtccca aagacctgga gagccggcag cgatccctgg agcaggccaa ccgcagcctg	1560
cagctccgaa ttcaggaact agaactgcag gccagatcc atggcctgcc agtacctccc	1620
actccagggc tgctttcctt ggccacgact tcggcttctg acagcctcaa gccagagcag	1680
ctggacattg aggaggaggg caggccaggc gcagcaacgt tccatgtagg ggggggacct	1740
gcccagaatg ctccccatca gcagccccct gcaccgccct cagatgccct tctggacctg	1800
cactttccca gcgaccacct gggggacctg ggagaccct tccacctggg gctggaggac	1860
attctgatgg aggaggagga ggggtgtgtg ggaggactgt cgggggtgct cctgtccca	1920
ctgcgggtg cctccgatcc cctgtctctt tcagtgtccc ctgtgtctc caaggccagc	1980
agccgccgca gcagcttcag catggaagag gagtctgat caggcctcac cctccccctg	2040
ggactttccc acccaggaag ggaggaccag tcaggatgag gccccgctt tccccccacc	2100
ctcccatgag actgccctgc ccaggtatcc tgggggaaga ggagatgtga tcaggcccca	2160
cccctgtaat caggcaagga ggaggagtca gatgaggccc tgcaccttcc ccaaaggac	2220
cgccagtg aggtatttca gaaggagaag gctggagaag gacatgagat cagggcctgc	2280
cccctgggga tcacagctc acccctgccc ctgtgggact catccttgcc caggtgaggg	2340
aaggagacag gatgaggctc cgaccctgtc ccctagggac tgtcctagcc aggtctcctg	2400

ggaaagggag atgtcaggat gttgctccat cttttgtctt ggaaccacca gtctagtccg 2460
 tcctggcaca gaagaggagt caagtaatgg aggtcccagc cctgggggtt taagctctgc 2520
 cctttcccca tgaacctgc cctgctctgc ccaggcaagg aacagaagtg aggatgagac 2580
 ccagccctt cccctgggaa ctctcctggc ctctaggaa tggaggagcc aggccccacc 2640
 ccttcctat aggaacagcc cagcacaggt atttcagtg tgaaagaatc agtaggacca 2700
 ggccaccgt agtgcttgag gagatcacag cccaccctt gtcctcagc aacatcccat 2760
 ctaagcattc cactctcag ggaggagtgg tacttaagct cccctgcctt aacctgggac 2820

caacctgacc taacctagga gggctctgag ccaaccttgc tcttggggaa ggggacagat 2880
 tatgaaattt catggatgaa tttccagac ctatatctgg agtgagagc cccaccctt 2940
 gggcagagtc ctgccttctt ccttgagggg cagtttggga aggtgatggg tattagtggg 3000
 ggactgagtt caggttacca gaaccagtac ctctgttctt ttttcaaca ttaggggcaa 3060
 gaggatgaag gaaggggcta tcctgggacc tcccagccc aggaaaaact ggaagccttc 3120
 cccagcaag gcagaagctt ggaggagggt tgtaaaagca tattgtacc cctcatttgt 3180
 ttatctgatt tttttattgc tccgcatact gagaatctag gccaccccaa cctctgttcc 3240

ccaccagtt ctccatttgg aggaatcacc ccatttcaga gttatcaaga gacactcccc 3300
 cctccattcc caccctcat acctacacc aaggttgta gctttggatt gctggggcca 3360
 ggcccatagg aggtatatact gaggggtcta taggtttgtg attaaaataa taaaagctag 3420
 gcgtgtttga tgcgctttta actttggcaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 3467

<210> 7

<211> 347

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Thr Leu Asp His Gln Ile Ile Asn Pro Thr Leu Lys Trp Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Gly Lys Glu Asp Asp Asn Ala Gln Trp His Met Glu Asp Val

50 55 60

Ile Glu Asp Ile Ile Gly Met Glu Ser Ser Phe Lys Glu Glu Gly Ala

65				70				75				80			
Asp	Ser	Pro	Leu	Leu	Met	Gln	Arg	Thr	Leu	Ser	Gly	Ser	Ile	Leu	Asp
85				90				95							
Val	Tyr	Ser	Gly	Glu	Gln	Gly	Ile	Ser	Pro	Ile	Asn	Met	Gly	Leu	Thr
100				105				110							
Ser	Ala	Ser	Cys	Pro	Ser	Ser	Leu	Pro	Met	Lys	Arg	Glu	Ile	Thr	Glu
115				120				125							
Thr	Asp	Thr	Arg	Ala	Leu	Ala	Lys	Glu	Arg	Gln	Lys	Lys	Asp	Asn	His
130				135				140							
Asn	Leu	Ile	Glu	Arg	Arg	Arg	Arg	Tyr	Asn	Ile	Asn	Tyr	Arg	Ile	Lys
145				150				155				160			
Glu	Leu	Gly	Thr	Leu	Ile	Pro	Lys	Ser	Asn	Asp	Pro	Asp	Met	Arg	Trp
165				170				175							
Asn	Lys	Gly	Thr	Ile	Leu	Lys	Ala	Ser	Val	Glu	Tyr	Ile	Lys	Trp	Leu
180				185				190							
Gln	Lys	Glu	Gln	Gln	Arg	Ala	Arg	Glu	Leu	Glu	His	Arg	Gln	Lys	Lys
195				200				205							
Leu	Glu	Gln	Ala	Asn	Arg	Arg	Leu	Leu	Leu	Arg	Ile	Gln	Glu	Leu	Glu
210				215				220							
Ile	Gln	Ala	Arg	Thr	His	Gly	Leu	Pro	Thr	Leu	Ala	Ser	Leu	Gly	Thr
225				230				235				240			
Val	Asp	Leu	Gly	Ala	His	Val	Thr	Lys	Gln	Gln	Ser	His	Pro	Glu	Gln
245				250				255							
Asn	Ser	Val	Asp	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Thr	Val	Ser	Gln	Gly	Pro	Ser
260				265				270							
Pro	Glu	Leu	Cys	Asp	Gln	Ala	Ile	Ala	Phe	Ser	Asp	Pro	Leu	Ser	Tyr
275				280				285							
Phe	Thr	Asp	Leu	Ser	Phe	Ser	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Glu	Gln	Arg	Leu
290				295				300							
Asp	Gly	Met	Leu	Leu	Asp	Asp	Thr	Ile	Ser	Pro	Phe	Gly	Thr	Asp	Pro
305				310				315				320			

Leu Leu Ser Ala Thr Ser Pro Ala Val Ser Lys Glu Ser Ser Arg Arg
 325 330 335
 Ser Ser Phe Ser Ser Asp Asp Gly Asp Glu Leu
 340 345

<210> 8

<211> 6700

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

acttctcttt tctctttcct caactaactg gattccaacc agcccaaagt attcattact	60
cacggetaga tcgtttactt tggttgtccc ttctggcatg gtgcatatgt tatgggaaga	120
gggattataa ttigtgtctg ttgttagaga tgacaacact gataaaatcc actcattgct	180
gtgccagca cacctggaaa gttctgcaag gcctcagcta cagaaagccc agagacagaa	240
agtaaactct ttcatgacce ttgatcatca gatcatcaat ccaactctta aatggtcaca	300
acctgcagtg ccaagtgggtg ggcctcttgt gcagcatgca cacacaactc tggacagtga	360
tgctggcctc acagaaaacc cactcaccaa gttactagct attgggaaag aagatgacaa	420
tgcaaatgg catatggagg acgttattga ggatataatc ggatgggaat caagttttaa	480
agaggaagga gcagactctc ctctgctaata gcaaagaaca ttatctggaa gtattttgga	540
tgtgtatagc ggtgaacaag gaatttcacc aattaacatg gggcttacaa gtgcttcttg	600
tccaagtagt ctaccaatga aaagagaaat tacagaaact gacactagag ctttagcaaa	660
agagagacaa aaaaaggaca accacaacct cattgaaaga agaagaaggt ataatatata	720
ttaccgaatc aaggagcttg gcactcttat tccaaagtct aatgatcctg atatgcgctg	780
gaacaaagga accattctaa aagcatcagt ggagtacatc aagtggctac aaaaagaaca	840
acagagagcc cgagaattgg aacacagaca gaagaaatta gagcaggcta acaggcgact	900
tctacttcgg attcaggaac tagaaattca ggctcgtact catggtctgc caacctggc	960
ttcacttggc acggttgatt taggtgctca tgtcaccaa cagcagagcc atcctgagca	1020
gaattcagta gactattgcc aacaactgac tgtgtctcag gggccaagcc ctgagctctg	1080
tgatcaagct atagcctttt ctgatccttt gtcatacttc acagatttat cathtagtgc	1140
tgcattgaaa gaggaacaaa gattggatgg catgctattg gatgacacaa tctctccatt	1200
tggaacagat cctctgctat ctgccacttc cctgcagtt tccaaagaaa gcagtaggag	1260
aagtagcttt agctcagatg atggatgatga attataagaa ataaacagac ccaattcatc	1320

aactggaaag caattctatg ctgggtgctat gcaattatgc tctgtgtttc atatgttgct	1380
ttggcttatt ttttttctta aaggaatgtg ttgttcatga aaaactgata gaagcaacag	1440
aagaattcgc aggaagaaaa atcatagtgt taatgaatta ttgagggcga aaaaaaggtg	1500
ttttcttctt tgactacgga gtccaaatcc acttaaatc tgttttcctg aaaagaggtg	1560
cagcataaga aatagctctt tattgatgtt ttaaaagcag caacttggtg gtgtactact	1620
ggaactaatg actgcaaagt gttaaagcagc tgaatatatac aaacagtctc ttagttactc	1680
atttccatct tctcttcaac ttccacatca gtcttccgga atcaagatca acatatcagg	1740
tggtcattgc ctttctccat tgtctagtag acatgtctaa agttcaaact ttataggata	1800
aataaatgta taatagatta tctgtcacit gtgggtgaaa ggcaaactta caataaatgt	1860
gagaattttc cacaataaaa tatggataac ttataaaaac attggttact aaaattagat	1920
cctcatttta ttgtagttgg ttcaattaca ctaattctaa aagcatccat gcataattat	1980
atctccagtc tctgttcagg aaaaggaaca tattgaatat tttctcagg aatatggacc	2040
agaattgtat ccttcacac aaacatacac atacacatat gcacatcatt caggtagtat	2100
atgttctttt gttttcttca tgcttctgac tgcattcagaa tcacattcca aattctcttt	2160
tcttatgaag aagagatgtc agatcatcaa ttttagtaaa taaaatataa aatgtcccc	2220
tgcaaggaca gttttcaggt acttaaaact tttcatcagt attggacaga aatcaattag	2280
ttgttgattt ggtttttctc caaatggata aaatatgaa aattgaattg ccaattgaca	2340
aaataattat tacaacaaac tatttcttat tattttcagt tctgagagga acgtaagggt	2400
ctatttctat aaacacttag agtgcctat gatctttggt tgcactgtta gcatttatta	2460
taagcactta taactatgat gcttcattta gatttttatc tcttgcgctt gttttaggtt	2520
aggaaattaa gttaccaagc acgttgctct gtgctggacc tccaagagt atcatccgat	2580
caatgagtat tcatggaggc atactcagaa ctgcagtgag tctgagaaa atgtagaaga	2640
gttgaaaaag atatggtctt actcctaagg tagttaatga gaatgcatga aaaacaaaaa	2700
caaaagatag aagacatata gaataaaaaa tctaagcata aactgtaaat acagaaggtc	2760
agagaaaatg aaaatgactg acaaaactta tgggaacagc agaatttgac ttctctttga	2820
aaggcattaa ttgagtgaag gtgagggcat ataaaggaat aataccaacc aatgataaa	2880
agtgagaata ataggggaag tatctttata ggactttaat tagaaagatc tggatgccct	2940
agaagatgtc tgttggggag ttctgaagca taagactgac aacaggttgt gaaggccctt	3000
agaaaactat ggtgaaataa tatagtatta atataataga aacaaatctt tttagtagca	3060
gggaggatgc taaaaactaa aatatatatt actaatgagt gagatgtaat ctttcatgaa	3120
tattaagctt tgggataaat ttgaaagga tcttttagtt gcttctcaca tggaaaaat	3180

gtcactatga aatgtgagac cctaattgctg ataaaagtag aaaaatagta aatcattatg	3240
gtataataat tatctcaggc ttagcttgta tcatttgctc agaatttgga gaattaaaat	3300
aattttattg tttagacatgg aaaaataatt actaacttct gggtacagtc attaaagcct	3360
gatagataaa ttcatctgaa atatgccatg tgaacacagct attagataca tcttctcaat	3420
aattttcaag acgatattac atacttttaa ttttataaca aaattccact tcattatctg	3480
agttgataat ttgattaaat gttaaaaatt atagataagg aatatatttt ggagttcata	3540
gaaaacacac cactttatta gatagagact ggcttcagtt ctcatTTTTat ctgctcttct	3600
catttcttca tattttgagt agacttgac tgatgatgtc attactcagt cattattttc	3660
tgttctgtta aggtacaact actgggcctt gaaatctatc cttcacaatc ttggctgaga	3720
taaggacttg gcacaggatg atagagcctg gacacaagag atctggagag ggaactgcta	3780
tttgcTgcta cattcagatt atgagatgTc agggaaactgt aaaaagggtA atgaattttt	3840
aaagagagta aagagttatg ctgtgtcccg gtcaactgaa atacattaaa aattaattag	3900
atggtagttc ttaacttttt aaggcagata ccttgagaat ctagtgagtt atagaccctc	3960
tccctagaaa agtatagaac tgtttatatg gacaataatt cacatgcatt cagagatctt	4020
agggatctcc tgaatgtttt cttggatccc aagtgaaaaa ttcctgaatc aggtctctta	4080
ggtgtgcggt taatgtcatg tataacaatg gggggaccct tacttatcta aatataatta	4140
tcccaatcct aataatgatg aggttgcata ggaaagtaat agtgtaccaa actttagatt	4200
attcactaaa aaagttgttc atttatgaag tagtcgttta tcaaacatgt cctccccact	4260
cagcaaaacta tgccttctat ttattatata tgggtcagtt tcaactataat tactgagtgt	4320
tataaacatc tgaccataac attttgaaat gatgcaaata aatttccaaa caaaaatagt	4380
gtgaatttaa aagcaaatta tttgagtatc taagaaacaa gatagacttc tagaaaaatt	4440
tgactctcta gaatatttct tgcagaaatg agatttttca taatagtaaa agaggcatat	4500
gtttatcaaa caatgctgtc acaaaaagca tcaactgtaa tgggactatt aatgcataat	4560
tattgattta ttcatccaat taatatacaa ttatcccttt tcatttaaag atttaattca	4620
taattacaat tataataaaa ctctctttta agtaagatac aataatttta ttgtttttca	4680
ttcttttttc aacaaaatat cccatccaat cattttttat attattaaat attggctgct	4740
ttttcttgga ttacatttaa acagcccttt ccaacttcca attgtcttaa aataatgatg	4800
acctctgtg agtagataca gctctttaca atttttttct ttagtgcctt ttcttcttga	4860
atttttcta tatcaaatgg agaatatatg tacagatggg attttctcag tttataggca	4920

tatcagtgac catggctttc tttatatagg tttttaaaaa agccctaaat aataaatagc	4980
cagatgagct ggggacattg agaaatagcc ttcctcttcc tttttcaact catttttttc	5040
ccacctacat gactgtaaat caaatattta atagctctta cttaaaaaaa cagatacaaa	5100
gaatgtcttg atttgggttg ctcatattacc ataatgtcat gaggggaatt agatttcaca	5160
actttaaaag gaatatattt ttattttatt ttgaaaaact gagtcatata ggaattttct	5220
tatacttcaa ggcatcatgg aaacactttt ttcctgtttg gatattgtgg aatttaaacg	5280
ttcaaataaa taaatggcat aactaagtgt tccaaatttt ttacaatgt ctttgaccct	5340
attcaaacac tttaggtatt tactgaccgt ctgatgtgta agatgtggaa taaaactgga	5400
atcaattaat tatttactg tgttatcagc gcaagatcaa ccatctgggt ttcttaaaga	5460
caccgaagg attgaatttt gtttcagtat tgataatggc atagtctcta tgtgctacat	5520
ggaattacat catttatccc tccagtcccc tatatgttga taagtatgtc agtttgactt	5580
agtatacata tatacagaga tttcattaca ttacctaata aaatacaaaa tacatttcga	5640
gtgttactga tctcctatgt tacatgagcc tctgtaatc attgtgcatt gatgttccaa	5700
tgttttattg tttgtatgaa ttttaatttg aaaacaagga aacaatccaa aagcagaaaa	5760
aatagctttt cttaaaattt tcagtgtctac attttccttc tgagggtccat agagatttga	5820
atgtatagga gattatccga aaacagctat ttgattaaa aaatatatct cccaggattc	5880
aaccaactta atgatgaagt actattgtct actgctttat acataaaaagg gaacttttta	5940
tctgcttgta aagggtattt tatgtgtatt tctgcataat cagatgactt ctatttgttt	6000
ttctactgat gaaattctct gtaaaatgtc tttttcttac attatccaac aggcataaag	6060
aataacagta aagacttttg tgtttgtaat actacctctt ttatccctgc actactgttt	6120
tattgcaaaa attctatatt gtcactgtat tttttccata gaataataat ttgtttcttg	6180
tgctaaagct ggtagtttat gtagcagaca aaatatacaa ataaaagaag agactgattt	6240
tgctgaaaga attatatata atcaagaagt tacatatgtt tctttaaata tgatactgaa	6300
ttttaaaagc aaacgaaatt caagaatctt atctaacagc atagcagttg cttatggcat	6360
acaaggctaa aattaattca gctatttaat ctttaataatt attatgtagt taaaaatctt	6420
tgactttaat agtgttttac atatacaaat agctgaagta acattcctat aattttaatc	6480
tgacattggg tagatcaaga aaacattgtt aataagactg tagaatttgt aattattgct	6540
atttttcatt tttaataaca aagtaatgtg tcttattttc taagaaaatg gagaactttg	6600
gigtacttta atacatacaa aaatctttgt aaaaatacct taaaatgtac caatattttc	6660

tttgcataata ttaaataaaa gactataatt atgaaatgtt 6700

<210> 9

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

cccagcagga gcaggagcag gagcgggagc gggatcccca gcaggagcag gagcgggagc 60

gg 62

<210> 10

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 10

ctgcctgtgt cagggaatct gcttgatgtg tacagtagtc aaggcgtggc cacaccagcc 60

atcac 65

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 11

cattgagcat ggcacgtca c 21

<210> 12

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

ggttttgaca tggcaagctc 20

<210> 13

<211> 287

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

cattgagcat ggcacgtca ccaactggga cgacatggag aagatctggc accacacctt 60

ctacaacgag ctgcgcgtgg ccccgaggga gcaccagtg ctgctgaccg agggccccct 120

gaacccaag gccaacagag agaagatgac tcaggtgcag acccacctcg aaaacccac 180

caagtaccac atacagcaag cccaacggca gcaggtaaag cagtaccttt ctaccacttt 240

agcaaataaa catgccaacc aagtctgag ctgcatgt ccaaacc 287

<210> 14

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 14

Ile Glu His Gly Ile Val Thr Asn Trp Asp Asp Met Glu Lys Ile Trp

1 5 10 15

His His Thr Phe Tyr Asn Glu Leu Arg Val Ala Pro Glu Glu His Pro

20 25 30

Val Leu Leu Thr Glu Ala Pro Leu Asn Pro Lys Ala Asn Arg Glu Lys

35 40 45

Met Thr Gln Val Gln Thr His Leu Glu Asn Pro Thr Lys Tyr His Ile
 50 55 60
 Gln Gln Ala Gln Arg Gln Gln Val Lys Gln Tyr Leu Ser Thr Thr Leu
 65 70 75 80
 Ala Asn Lys His Ala Asn Gln Val Leu Ser Leu Pro Cys Pro Asn

85 90 95

<210> 15

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15

tgagaagaga gatccacatc tggcctgtgt tgcttatgaa cgtggccaat gtgatctgga 60
 acttattaat 70

<210> 16

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

ctaccctgt ccagcagcca cctgaatgtg tacagcagcg acccccaggt cacagcctcc 60
 ctggtg 66

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17
gcttctgcct tggctagagg 20

<210> 18
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

<400> 18
gtcgtgctg tacacattca g 21

<210> 19
<211> 268
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

<400> 19
gcttctgcct tggctagagg ccagaattca tgagggtgt gaggagcctg ctactcacia 60
tgccttagcc aaaatctaca tagacagtaa taacaaccg gagagatttc ttcgtgaaaa 120
tcctactat gacagtcgct ttgttgaaa gtattgtgag aagagagatc cacatctggc 180

ctgtgttgcct tatgaacgtg gccaatgtga tctggaactt attaattctac ccctgtccag 240
cagccacctg aatgtgtaca gcagcgac 268

<210> 20
<211> 89
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

<400> 20
Leu Leu Pro Trp Leu Glu Ala Arg Ile His Glu Gly Cys Glu Glu Pro

1 5 10 15
Ala Thr His Asn Ala Leu Ala Lys Ile Tyr Ile Asp Ser Asn Asn Asn

 20 25 30
Pro Glu Arg Phe Leu Arg Glu Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser Arg Val Val

 35 40 45
Gly Lys Tyr Cys Glu Lys Arg Asp Pro His Leu Ala Cys Val Ala Tyr

 50 55 60
Glu Arg Gly Gln Cys Asp Leu Glu Leu Ile Asn Leu Pro Leu Ser Ser

65 70 75 80
Ser His Leu Asn Val Tyr Ser Ser Asp

85

<210> 21

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

cggccagcgc gcattcggcc ccggacgaag gtactcgag cacttggagc gcagaaccgg 60

ccgcgcccg 69

<210> 22

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

atcatgatgc tgccgccacc gccgccacca cggagcgaga agcccagata gacgccccgg 60

cgcccccg 70

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

gtactcgag cacttgagc 20

<210> 24

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

atctgggctt ctgctccgt g 21

<210> 25

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

gtactcgag cacttgagc gcagaaccgg ccgcgccga tcatgatgct gccgccaccg 60

ccgccaccac ggagcgagaa gccagat 88

<210> 26

<211> 4659

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

atggaagaag agatcgccgc gctggtcatt gacaatggct ccggcatgtg caaagctggt	60
tttgctgggg acgacgtcc ccgagccgtg tttccttcca tcgtcgggcg ccccagacac	120
caggcgctca tggtaggcat gggccagaag gactcctacg tggcgacga ggcccagagc	180
aagcgtggca tctgaccct gaagtacccc attgagcatg gcatcgacac caactgggac	240
gacatggaga agatctggca ccacaccttc tacaacgagc tgcgcgtggc cccggaggag	300
caccagtgct tgctgaccga ggccccctg aacccaagg ccaacagaga gaagatgact	360
caggtgcaga cccacctga aaacccacc aagtaccaca tacagcaagc ccaacggcag	420
caggtaaagc agtaccttc taccacttta gcaataaac atgccaacca agtcctgagc	480
ttgccatgtc caaacagcc tggcgatcat gtcattgccac cggtagccgg gagcagcgca	540
cccaacagcc ccatggtat gcttacgctt aactccaact gtgaaaaaga gggattttat	600
aagtttgaag agcaaacagc ggcagagagc gattgcccag gcatgaacac acattcacga	660
gcgtcctgta tgcagatgga tgatgtaatc gatgacatca ttagcctaga atcaagttat	720
aatgaggaaa tcttgggctt gatggatcct gctttgcaa tggcaaatac gttgcctgtc	780
tcgggaaact tgattgatct ttatggaaac caaggtctgc cccaccagg cctcaccatc	840
agcaactcct gtccagccaa ctttcccaac ataaaaagg agctcacaga gtctgaagca	900
agagcactgg ccaagagagc gcagaaaaag gacaatcaca acctgattga acgaagaaga	960
agatttaaca taaatgaccg cattaaagaa ctaggtactt tgattccaa gtcaaatgat	1020
ccagacatgc gctggaacaa gggaaccatc ttaaaagcat ccgtggacta tatccgaaag	1080
ttgcaacgag aacagcaacg cgcaaaagaa cttgaaaacc gacagaagaa actggagcac	1140
gccaaccggc atttggtgct cagaatacag gaacttgaat tgcaggctcg agctcatgga	1200
ctttccctta ttccatccac gggctctctg tctccagatt tggatgaatc gatcatcaag	1260
caagaaccgc ttcttgagaa ctgcagccaa gacctcctc agcatcatgc agacctaacc	1320
tgtacaacaa ctctgatct caggatggc accatcacct tcaacaacaa cctcggaact	1380
gggactgagg ccaaccaagc ctatagtgtc cccacaaaaa tgggatccaa actggaagac	1440
atcctgatgg acgacacct ttctccgctc ggtgtcactg atccactcct ttcctcagtg	1500
tccccggag cttccaaaac aagcagccgg aggagcagta tgagcatgga agagcggag	1560
cacacttggt agcgaatcct ccctgcactg cattcgaca aactgcttc tttcttgatt	1620
cgtagattta ataacttacc tgaaggggtt ttcttgataa ttttcttta atatgaaatt	1680

tttttcatg ctttatcaat agcccaggat atattttatt tttagaattt tgtgaaacag	1740
acttgatat tctattttac aactacaaat gcctccaaag tattgtacaa ataagtgtgc	1800
agtatctgtg aactgaattc accacagact ttagctttct gagcaagagg attttgcgtc	1860
agagaaatgt ctgtccattt ttattcaggg gaaacttgat ttgagatttt tatgcctgtg	1920
acttccttgg aaatcaaatg taaagtttaa ttgaaagaat gtaaagcaac caaaaagaaa	1980
aaaaaaaaa aagaaagagg aaaagaaatc catactaacc cttttccatt ttataaatgt	2040
attgattcat tggtagctgcc ttaaagatac agtaccctc tagctttgtt tagtctttat	2100
actgcaaact atttaaagaa atatgtattc tgtaaaagaa aaaaaaatg cggccttttc	2160
atgaggatcg tctggttaga aaacataact gataccaacc gaaactgaag ggagttagac	2220
caaggctctg aaatataaag tctaactctg ctctctttta ttctgtgctg ttacagtttt	2280
cttcatcaat gagtgtgac cagtttttca taagatattt tattttgaaa tggaaattaa	2340
tgctctctca aagtaaaata ttgaggagca ctgaaagtat gttttacttt ttttttattt	2400
tatttttgc tttgataaga aaaccgaact gggcatattt ctaattggct ttactatttt	2460
tatttttaaa ttatgtttta ctgttcattt gatttgtaca gattctttat tatcattgtt	2520
cttttcaata tatttgtatt aatttgaag aatatgcac ttaaaatggc aagttttcca	2580
tatttttaca actcactggt ggttttccgc attctttgta caccatgaa agaaaacttt	2640
tatgcaaggt cttgcattta aaagacagct ttgcgaatat tttgtaaatt acagtctcac	2700
tcagaactgt ttttgacac atttaagggt tagtattaat aggttaaaac caggctttct	2760
agaaagaata aacttacata tttattttta ggacatgaaa atagcaatat tcttgagat	2820
tgataacat agcattaata cgcccattat ggtcatttaa attggggttt atttcagcaa	2880
acttgttgaa tttattttta agaaagaaat actgtattgg gaagttactg ttacttgata	2940
acaatgtttt aacaagaagc aatgttataa agttagtttc agtgcattat ctacttgtgt	3000
agtcctatgc aataacagta gtgttacatg tatcaagcct agatgtttta tacagatgcc	3060
atatagtgtt atgagccagg ctgttgaatg gaatttctca gtagcagcct acaactgaat	3120
agcaagtggc ataaagcata tccattcaga atgaagtgcc ttaaataatag cagtagtctt	3180
ttttggacta gactgactg aactgtaatg taggggaaag tttcatgatg gtatctatag	3240
tcaagacgaa catgtagcat ggtgcctatg tagacaatat aagagcttcc aattttcctt	3300
cagatatttt taatattaaa tatatttttag tgacagagtg ccaacttctt tcatcaggaa	3360
accttattca ggagggtttt taaaaagtgt taaatgtca aatgtgaatt ggtgatgggt	3420
gatggagggt tcagagagga gtgatcgtca gatgtgtgaa tggacggttt aggtgaaaa	3480
aatcaactgc atagtcccca tgcacgtctg gcaatgagaa tccttggaat cattggtgat	3540

gctatcagtt ttatagcttt atttcttaag ggggtaggga aaattagttc ccattctttc 3600
aaccacctta actgtatagc tcttttctta gaatagtgac gcaaatctgc atgaacagct 3660
aattgtacca tagtgttcat tgatacaatc atagcattgt ctatttttct cttcatattt 3720
atatgggggg gagggcgctg gatgcaaaag ttgaagatcg tgatgctatg atgttagttt 3780

tccttagctg attttgaggg tttttaaaaa taaagcaagg ttgactaacc tacggccacg 3840
ggaacaggac catggttaag caaccatata gaaagctttg ttgaaagaaa gtatggcatc 3900
ttgtaccact gccctgactg tcacaactcc taaccttgcc attgcctgcc tccccctccc 3960
cttctcctta agagacaatt tctgcagggtg gcagggtgagc aagcccagga gaatgctgca 4020
atcttggggg tggttttatt tatttctttt ttgccaaata gagtgtggat tcatttcagg 4080
ggctagctaa gccaaagaggc agtgggtttgg gcttgttgtt tgtaacaaga aaatgatcca 4140
caccactccc ccgattcccg ggtgcagaat tgtaactcgg ggttgggcct ctatatggag 4200

tgacaaaaat gccaaaattg tccatctgcc tctgagtagg gcaatggaaa taccaaacct 4260
tctgactttg ccaaaaagca tacaagcaac ctggtcatac ataggatgac aaaattcttt 4320
ctggttgttt ttaacaata aagcaataag aacaaataca atacatagga agttaaagc 4380
acaaaggaat gaacttatta atatttttga aaaatgcact gggaaaaagt tgatgtcaat 4440
aacagtataa aacagcccta tttcttgata aaaaatgaca aatgactgtc tcttgcggt 4500
gcttgggtact gtaatgttaa taatagtcac ctgctgttgg atgcagcaat aatttctgta 4560
tggtccatag cactgtatat tatggatcga tattaatgta tccaatgaaa taatcgactt 4620

gttcttgata gcctcattaa agcatttggg tttcacat 4659

<210> 27

<211> 523

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

Met Glu Glu Glu Ile Ala Ala Leu Val Ile Asp Asn Gly Ser Gly Met

1 5 10 15

Cys Lys Ala Gly Phe Ala Gly Asp Asp Ala Pro Arg Ala Val Phe Pro

20 25 30

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

 Ala Pro Glu Glu His Pro Val Leu Leu Thr Glu Ala Pro Leu Asn Pro
 100 105 110
 Lys Ala Asn Arg Glu Lys Met Thr Gln Val Gln Thr His Leu Glu Asn
 115 120 125
 Pro Thr Lys Tyr His Ile Gln Gln Ala Gln Arg Gln Gln Val Lys Gln
 130 135 140
 Tyr Leu Ser Thr Thr Leu Ala Asn Lys His Ala Asn Gln Val Leu Ser
 145 150 155 160

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

 Gln Met Asp Asp Val Ile Asp Asp Ile Ile Ser Leu Glu Ser Ser Tyr
 225 230 235 240
 Asn Glu Glu Ile Leu Gly Leu Met Asp Pro Ala Leu Gln Met Ala Asn
 245 250 255
 Thr Leu Pro Val Ser Gly Asn Leu Ile Asp Leu Tyr Gly Asn Gln Gly
 260 265 270
 Leu Pro Pro Pro Gly Leu Thr Ile Ser Asn Ser Cys Pro Ala Asn Leu

275 280 285
 Pro Asn Ile Lys Arg Glu Leu Thr Glu Ser Glu Ala Arg Ala Leu Ala
 290 295 300
 Lys Glu Arg Gln Lys Lys Asp Asn His Asn Leu Ile Glu Arg Arg Arg
 305 310 315 320
 Arg Phe Asn Ile Asn Asp Arg Ile Lys Glu Leu Gly Thr Leu Ile Pro
 325 330 335
 Lys Ser Asn Asp Pro Asp Met Arg Trp Asn Lys Gly Thr Ile Leu Lys
 340 345 350

 Ala Ser Val Asp Tyr Ile Arg Lys Leu Gln Arg Glu Gln Gln Arg Ala
 355 360 365
 Lys Glu Leu Glu Asn Arg Gln Lys Lys Leu Glu His Ala Asn Arg His
 370 375 380
 Leu Leu Leu Arg Ile Gln Glu Leu Glu Met Gln Ala Arg Ala His Gly
 385 390 395 400
 Leu Ser Leu Ile Pro Ser Thr Gly Leu Cys Ser Pro Asp Leu Val Asn
 405 410 415

 Arg Ile Ile Lys Gln Glu Pro Val Leu Glu Asn Cys Ser Gln Asp Leu
 420 425 430
 Leu Gln His His Ala Asp Leu Thr Cys Thr Thr Thr Leu Asp Leu Thr
 435 440 445
 Asp Gly Thr Ile Thr Phe Asn Asn Asn Leu Gly Thr Gly Thr Glu Ala
 450 455 460
 Asn Gln Ala Tyr Ser Val Pro Thr Lys Met Gly Ser Lys Leu Glu Asp
 465 470 475 480

 Ile Leu Met Asp Asp Thr Leu Ser Pro Val Gly Val Thr Asp Pro Leu
 485 490 495
 Leu Ser Ser Val Ser Pro Gly Ala Ser Lys Thr Ser Ser Arg Arg Ser
 500 505 510
 Ser Met Ser Met Glu Glu Thr Glu His Thr Cys
 515 520

<210> 28

<211> 4298

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

atggcccaaga ttctgccaat tcgttttcag gagcatctcc agctccagaa cctgggtatc	60
aaccagcaa acattggctt cagtaccctg actatggagt ctgacaaatt catctgcatt	120
agagaaaaag taggagagca ggcccagggtg gtaatcattg atatgaatga cccaagtaat	180
ccaattcgaa gaccaatttc agcagacagc gccatcatga atccagctag caaagtaatt	240
gcactgaaag ctgggaaaac tcttcagatt tttaacattg aaatgaaaag taaaatgaag	300
gctcatacca tgactgatga tgtcaccttt tggaaatgga tctctttgaa tacggttgct	360
cttgttacgg ataatgcagt ttatcactgg agtatggaag gagagtctca gccagtgaag	420
atgtttgatc gccattctag ccttgcagggtg tgccagatta tcaattaccg tacagatgca	480
aaacaaaagt gggtacttct gactgggtata tctgcacagc aaaatcgtgt ggtgggagct	540
atgcagctat attctgtaga taggaaagtg tctcagccca ttgaaggaca tgcagctagc	600
tttgcacagt ttaagatgga aggaaatgca gaagaatcaa cggtattttg ttttgcagtt	660
cggggccaag ctggagggaa gttacatatt attgaagtgt gcacaccacc tacagggaac	720
cagcccttcc caaagaaggc agtggatgtc ttttttctc cagaagcaca aaatgatatt	780
cctgttgcaa tgcagatcag tgaaaagcat gatgtggtgt tcttgataac caagtatggt	840
tatatccacc tctatgatct tgagactggt acctgcatct acatgaatag aatcagtgga	900
gaaacaattt ttgttactgc acctcatgaa gccacagctg gaataattgg agtaaacaga	960
aaggagacaag ttctgtcagt gtgtgtggaa gaagaaaaca taattcctta catcaccaat	1020
gttctacaaa atcctgattt ggctctgaga atggctgtac gtaataactt agccggtgct	1080
gaagaactct ttgcccggaa atttaagtct ctttttgccc agggaaatta ctccgaggca	1140
gcaaagggtg ctgctaattc accaaaggga attcttcgta ctccagacac tatccgtcgg	1200
ttccagagtgt tcccagccca gccagggtcaa acttctctc tacttcagta ctttggtatc	1260
cttttggacc agggacagct caacaatac gaatccttag agctttgtag gcctgtactt	1320
cagcaagggc gaaaacagct tttggagaaa tggttaaaag aagataagct ggaatgttct	1380

gaagaactgg gtgatcttgt gaaatctgtg gaccctacat tggcacttag tgtgtaccta	1440
agggctaacg tcccaaataa agtcattcag tgctttgcag aaacaggtca agtccaaaag	1500
attgttttat atgctaaaaa agttggatac actccagatt ggatatttct gctgagaaat	1560
gtaatgcgaa tcagtcacaga tcaggacag cagtttgccc aaatgttagt tcaagatgaa	1620
gagcctcttg ctgacatcac acagattgta gatgtcttta tggaatacaa tctaattcag	1680
cagtgtactg cattcttctg tgatgctctg aagaataatc gcccatctga aggtccttta	1740
cagacgcggt tacttgagat gaaccttatg catgcgcctc aagttgcaga tgctattcta	1800
ggcaatcaga tgttcacaca ttatgaccgg gctcatattg ctcaactgtg tgaagggt	1860
ggcctactgc agcgtgcatt agaacatttc actgatttat atgatataaa acgtgcagtg	1920
gttcacaccc atcttcttaa ccctgagtgg ttagtcaact actttggttc cttatcagta	1980
gaagactccc tagaatgtct cagagccatg ctgtctgcca acatccgtca gaatctgcag	2040
atttgtgttc aggtggcttc taaatatcat gaacaactgt caactcagtc tctgattgaa	2100
ctttttgaat ctttcaagag ttttgaaggt ctcttttatt ttctgggac cattgttaac	2160
tttagccagg acccagatgt gcactttaaa tatattcagg cagcttgcaa gactgggcaa	2220
atcaaagaag tagaagaat ctgtagagaa agcaactgct acgatcctga gcgagtcaag	2280
aattttctta aggaagcaaa actaacagat cagctaccac ttatcattgt gtgtgatcga	2340
tttgactttg tccatgattt ggtgctctat ttatatagaa ataacttca aaagtatata	2400
gagatatatg tacagaaggt gaatccaagt cgacttcctg tagttattgg aggattactt	2460
gatgttgact gttctgaaga tgtcataaaa aacttgattc ttgttgtaag aggtcaattc	2520
tctactgatg agcttgttgc tgaggttgaa aaaagaaaca gatigaaact gcttcgcct	2580
tggctagagg ccagaattca tgagggtgtg gaggagcctg ctactcaca tgccttagcc	2640
aaaatctaca tagacagtaa taacaaccg gagagatttc ttctgtaaaa tccctactat	2700
gacagtcgcg ttgttgaaa gtattgtgag aagagagatc cacatctggc ctgtgttgct	2760
tatgaacgtg gccaatgtga tctggaactt attaatctac ccctgtccag cagccacctg	2820
aatgtgtaca gcagcgacc ccaggtcaca gcctccctgg tggcggtcac cagcagctcc	2880
tgccctgcgg acctgaccca gaagcgagag ctcacagatg ctgagagcag ggccctggcc	2940
aaggagcggc agaagaaaga caatcacac ttaattgaaa ggagacgaag gttcaacatc	3000
aatgaccgca tcaaggagtt gggaatgctg atccccaagg ccaatgacct ggacgtgcgc	3060
tggaacaagg gcaccatcct caagcctct gtggattaca tccggaggat gcagaaggac	3120
ctgcaaaagt ccaggagct ggagaaccac tctgccgcc tggagatgac caacaagcag	3180
ctctggctcc gtatccagga gctggagatg caggctcgag tgcacggcct ccctaccacc	3240

tccccgtccg gcatgaacat ggctgagctg gcccagcagg tggatgaagca ggagctgcct 3300
agcgaagagg gcccagggga ggccctgatg ctgggggctg aggtccctga ccctgagcca 3360

ctgccagctc tgcccccgca agccccgtg ccctgcecca cccagccacc atccccattc 3420
catcacctgg acttcagcca cagcctgagc ttgggggca gggaggacga gggcccccg 3480
ggctacccc aaccctggc gccggggcat ggctcccat tccccagcct gtccaagaag 3540
gatctggacc tcatgtcct ggacgactca ctgctaccgc tggcctctga tccacttctg 3600
tccacatgt cccccaggc ctccaaggcc agcagccgcc ggagcagctt cagcatggag 3660
gagggcgatg tgcgtgacc ctggctgccc ctgtgccagg gaacaggggc cggcctgggg 3720
gctgggaggg ccaggggcac ctccctccca cccttcaggc tgcactgtgt gtgaagtagc 3780

cacctgccct gcctccctcc tccccgttg ccctgtttg gacttagtgc ctgtctggca 3840
gcctgtgggg tcaggagaag cacccccagg gcagccctct tgactggcgc agtgggaaga 3900
ggccttcagc ccctctccc gagatggaat cgcggggcag ggaggggcag ggtgttctag 3960
aggtgagaag agggcctggt ggagattccc tgtcttctga gcccagccc ctcattacca 4020
gtgaaggaca tgcctgagg gttcgggaag ctccctcatct gaggcaactg gtcctggggg 4080
tgctcaggcc tgcctttttg ggactcagat ggcaggaggt ccaccccga gcctggctct 4140
cggtctctcc acaggtgggc acccccact ttggtgctaa tagctctcca ccaggtggtg 4200

tgagcgcggg ggctgccaga agcgggagg gtcactgccg gaagagcagc tgccctccga 4260
ccctcactt tgtgccttta gtaaacactg tgctttgt 4298

<210> 29
<211> 1225
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 29
Met Ala Gln Ile Leu Pro Ile Arg Phe Gln Glu His Leu Gln Leu Gln
1 5 10 15
Asn Leu Gly Ile Asn Pro Ala Asn Ile Gly Phe Ser Thr Leu Thr Met
20 25 30
Glu Ser Asp Lys Phe Ile Cys Ile Arg Glu Lys Val Gly Glu Gln Ala

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

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

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

 210 215 220
 Gly Gly Lys Leu His Ile Ile Glu Val Gly Thr Pro Pro Thr Gly Asn
 225 230 235 240
 Gln Pro Phe Pro Lys Lys Ala Val Asp Val Phe Phe Pro Pro Glu Ala
 245 250 255
 Gln Asn Asp Phe Pro Val Ala Met Gln Ile Ser Glu Lys His Asp Val
 260 265 270
 Val Phe Leu Ile Thr Lys Tyr Gly Tyr Ile His Leu Tyr Asp Leu Glu

 275 280 285

Thr Gly Thr Cys Ile Tyr Met Asn Arg Ile Ser Gly Glu Thr Ile Phe
290 295 300

Val Thr Ala Pro His Glu Ala Thr Ala Gly Ile Ile Gly Val Asn Arg
305 310 315 320

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

Tyr Ile Thr Asn Val Leu Gln Asn Pro Asp Leu Ala Leu Arg Met Ala
340 345 350

Val Arg Asn Asn Leu Ala Gly Ala Glu Glu Leu Phe Ala Arg Lys Phe
355 360 365

Asn Ala Leu Phe Ala Gln Gly Asn Tyr Ser Glu Ala Ala Lys Val Ala
370 375 380

Ala Asn Ala Pro Lys Gly Ile Leu Arg Thr Pro Asp Thr Ile Arg Arg
385 390 395 400

Phe Gln Ser Val Pro Ala Gln Pro Gly Gln Thr Ser Pro Leu Leu Gln
405 410 415

Tyr Phe Gly Ile Leu Leu Asp Gln Gly Gln Leu Asn Lys Tyr Glu Ser
420 425 430

Leu Glu Leu Cys Arg Pro Val Leu Gln Gln Gly Arg Lys Gln Leu Leu
435 440 445

Glu Lys Trp Leu Lys Glu Asp Lys Leu Glu Cys Ser Glu Glu Leu Gly
450 455 460

Asp Leu Val Lys Ser Val Asp Pro Thr Leu Ala Leu Ser Val Tyr Leu
465 470 475 480

Arg Ala Asn Val Pro Asn Lys Val Ile Gln Cys Phe Ala Glu Thr Gly
485 490 495

Gln Val Gln Lys Ile Val Leu Tyr Ala Lys Lys Val Gly Tyr Thr Pro
500 505 510

Asp Trp Ile Phe Leu Leu Arg Asn Val Met Arg Ile Ser Pro Asp Gln
515 520 525

Gly Gln Gln Phe Ala Gln Met Leu Val Gln Asp Glu Glu Pro Leu Ala

530 535 540
 Asp Ile Thr Gln Ile Val Asp Val Phe Met Glu Tyr Asn Leu Ile Gln
 545 550 555 560
 Gln Cys Thr Ala Phe Leu Leu Asp Ala Leu Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 565 570 575
 Glu Gly Pro Leu Gln Thr Arg Leu Leu Glu Met Asn Leu Met His Ala
 580 585 590
 Pro Gln Val Ala Asp Ala Ile Leu Gly Asn Gln Met Phe Thr His Tyr

 595 600 605
 Asp Arg Ala His Ile Ala Gln Leu Cys Glu Lys Ala Gly Leu Leu Gln
 610 615 620
 Arg Ala Leu Glu His Phe Thr Asp Leu Tyr Asp Ile Lys Arg Ala Val
 625 630 635 640
 Val His Thr His Leu Leu Asn Pro Glu Trp Leu Val Asn Tyr Phe Gly
 645 650 655
 Ser Leu Ser Val Glu Asp Ser Leu Glu Cys Leu Arg Ala Met Leu Ser

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

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

His Asp Leu Val Leu Tyr Leu Tyr Arg Asn Asn Leu Gln Lys Tyr Ile

785 790 795 800

Glu Ile Tyr Val Gln Lys Val Asn Pro Ser Arg Leu Pro Val Val Ile

805 810 815

Gly Gly Leu Leu Asp Val Asp Cys Ser Glu Asp Val Ile Lys Asn Leu

820 825 830

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

835 840 845

Val Glu Lys Arg Asn Arg Leu Lys Leu Leu Leu Pro Trp Leu Glu Ala

850 855 860

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

865 870 875 880

Lys Ile Tyr Ile Asp Ser Asn Asn Asn Pro Glu Arg Phe Leu Arg Glu

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Glu Leu Ile Asn Leu Pro Leu Ser Ser Ser His Leu Asn Val Tyr Ser

930 935 940

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

945 950 955 960

Cys Pro Ala Asp Leu Thr Gln Lys Arg Glu Leu Thr Asp Ala Glu Ser

965 970 975

Arg Ala Leu Ala Lys Glu Arg Gln Lys Lys Asp Asn His Asn Leu Ile

980 985 990

Glu Arg Arg Arg Arg Phe Asn Ile Asn Asp Arg Ile Lys Glu Leu Gly

995 1000 1005

Met Leu Ile Pro Lys Ala Asn Asp Leu Asp Val Arg Trp Asn Lys

1010 1015 1020

Gly Thr Ile Leu Lys Ala Ser Val Asp Tyr Ile Arg Arg Met Gln

1025 1030 1035
Lys Asp Leu Gln Lys Ser Arg Glu Leu Glu Asn His Ser Arg Arg

1040 1045 1050
Leu Glu Met Thr Asn Lys Gln Leu Trp Leu Arg Ile Gln Glu Leu

1055 1060 1065
Glu Met Gln Ala Arg Val His Gly Leu Pro Thr Thr Ser Pro Ser

1070 1075 1080
Gly Met Asn Met Ala Glu Leu Ala Gln Gln Val Val Lys Gln Glu

1085 1090 1095
Leu Pro Ser Glu Glu Gly Pro Gly Glu Ala Leu Met Leu Gly Ala

1100 1105 1110
Glu Val Pro Asp Pro Glu Pro Leu Pro Ala Leu Pro Pro Gln Ala

1115 1120 1125
Pro Leu Pro Leu Pro Thr Gln Pro Pro Ser Pro Phe His His Leu

1130 1135 1140
Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Phe Gly Gly Arg Glu Asp Glu Gly

1145 1150 1155
Pro Pro Gly Tyr Pro Glu Pro Leu Ala Pro Gly His Gly Ser Pro

1160 1165 1170
Phe Pro Ser Leu Ser Lys Lys Asp Leu Asp Leu Met Leu Leu Asp

1175 1180 1185
Asp Ser Leu Leu Pro Leu Ala Ser Asp Pro Leu Leu Ser Thr Met

1190 1195 1200
Ser Pro Glu Ala Ser Lys Ala Ser Ser Arg Arg Ser Ser Phe Ser

1205 1210 1215
Met Glu Glu Gly Asp Val Leu

1220 1225

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

Lys Met Thr Gln Val Gln Thr His

1 5

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

Asp Leu Glu Leu Ile Asn Leu Pro Leu Ser Ser

1 5 10

<210> 32

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

Glu Glu Arg Thr Cys Lys Val Cys Leu Asp Arg Ala Val Ser Ile Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Cys Pro Ile Cys Arg Ala Pro Val Arg Ser Arg Val Arg Thr

35 40 45

Phe Leu

50

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

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

1 5 10

<210> 34

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 34

ggccgcgccc gatcatgatg c

21

<210> 35

<211> 120

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

agcgcgcatt cggccccgga cgaaggtact cgcagcactt ggagcgcaga accggccgcg 60

cccgatcatg atgctgccgc caccgccgcc accacggagc gagaagccca gatagacgcc 120

<210> 36

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 36

gcgcgcattc ggccccggac gaaggtactc gcagcacttg gagcgcagaa ccggccgcgc 60

ccgatcatga tgctg 75

<210> 37

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 37

cgcatcggc cccggacgaa ggtactcgca gcacttggag cgcagaaccg gccgcgcccg 60

atcatgatgc tgccg 75

<210> 38

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 38

aggtactcgc agcacttga gcgcagaacc ggccgcgccc gatcatgatg ctgccgccac 60

cgccgccacc acgga 75

<210> 39

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 39

acttggagcg cagaaccggc cgcccccgat catgatgctg ccgccaccgc cgccaccacg 60

gagcgagaag cccag 75

<210> 40

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 40

agcgagaaac cggccgcgcc cgatcatgat gctgccgcca ccgccgccac cacggagcga 60

gaagcccaga tagac 75

<210> 41

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 41

ccggccgcgc ccgatcatga tgctgccgcc accgccgcca ccacggagcg agaagcccag 60

atagacgcc 69

<210> 42

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 42

acttattaat ctaccctgt 20

<210> 43

<211> 116

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

gatccacatc tggcctgtgt tgcttatgaa cgtggccaat gtgatctgga acttattaat 60

ctaccctgtt ccagcagcca cctgaatgtg tacagcagcg acccccaggt cacagc 116

<210> 44

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

ccacatctgg cctgtgttgc ttatgaacgt ggccaatgtg atctggaact tattaatcta 60

cccctgtcca gcagcc 76

<210> 45

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

tggcctgtgt tgcttatgaa cgtggccaat gtgatctgga acttattaat ctaccctgt 60

ccagcagcca cctgaa 76

<210> 46

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 46

ttatgaacgt ggccaatgtg atctggaact tattaatcta cccctgtcca gcagccacct 60

gaatgtgtac agcagc 76

<210> 47

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 47

gtggccaatg tgatctggaa cttattaatc taccctgtc cagcagccac ctgaatgtgt 60

acagcagcga ccccca 76

<210> 48

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 48

aatgtgatct ggaacttatt aatctacccc tgccagcag ccacctgaat gtgtacagca 60

gcgaccccca ggtcac 76

<210> 49

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 49

atgtgatctg gaacttatta atctaccct gtccagcag cacctgaatg tgtacagcag 60

cgacccccag gtcaca 76

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 50

gatgactcag gtgcagaccc 20

<210> 51

<211> 114

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 51

ctgctgaccg aggccccct gaacccaag gccaacagag agaagatgac tcaggtgcag 60

accacctcg aaaacccac caagtaccac atacagcaag cccaacggca gcag 114

<210> 52

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

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

oligonucleotide"

<400> 52

tgctgaccga ggccccctg aacccaagg ccaacagaga gaagatgact caggtgcaga 60

cccacctcga aaaccc 76

<210> 53

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

cgaggcccc ctgaaccca aggccaacag agagaagatg actcaggtgc agaccacct 60

cgaaaacccc accaag 76

<210> 54

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

ctgaaccca aggccaacag agagaagatg actcaggtgc agaccacct cgaaaacccc 60

accaagtacc acatac 76

<210> 55

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

cccaaggcca acagagagaa gatgactcag gtgcagaccc acctcgaaaa cccaccaag 60

taccacatac agcaag 76

<210> 56

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 56

aggccaacag agagaagatg actcaggtgc agaccacact cgaaaacccc accaagtacc 60

acatacagca agccca 76

<210> 57

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 57

agagagaaga tgactcaggt gcagaccac ctcgaaaacc ccaccaagta ccacatacag 60

caagcccaac ggcagc 76