

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1760

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.05.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/293042**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 39/395

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Hanson Douglas Charles

, Groton, CT, US;

Mueller Eileen Elliott, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití anti-CTLA-4 protilátek

(57) Anotace:

Řešení se týká použití anti-CTLA-4 protilátek, zejména lidských anti-CTLA-4 protilátek, jako jsou protilátky, které mají sekvence aminokyselin protilátek 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 a 12.9.1.1 a které se používají při léčení jistých typů rakoviny. Řešení se také týká farmaceutických kompozic a jejich použití pro léčení rakoviny u savců.

Použití anti-CTLA-4 protilátek

Oblast techniky

Předložený vynález se týká použití anti-CTLA-4 protilátek, které mají sekvence aminokyselin odvozené od lidských genů a dále se týká kompozic s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytový antigen-4) je člen nadtrždy imunoglobulinů (Ig), což jsou proteiny, které regulují aktivaci T-buněk a udržují imunologickou homeostázu. Konkrétně se předpokládá, že CD28 a CTLA-4 přinášejí opačné signály, které jsou integrovány T buňkami při určování odezvy na antigen. Výsledek stimulace receptorů T buněk antigeny je řízen kostimulačními signály CD28, stejně tak jako inhibičními signály, odvozenými od CTLA-4. Je také určen interakcí CD28 nebo CTLA-4 na T buňkách s B7 molekulami exprimovanými na buňkách prezentujících antigen.

Kwon a kol. PNAS USA 94:8099-103 (1997) demonstrovali, že *in vivo* protilátkami zprostředkovaná blokáda CTLA-4 podporuje imunitní odezvu proti rakovině prostaty. Yang a kol., Cancer Res .57:4036-41 (1997) zjistili na základě *in vitro* a *in vivo* výsledků, že CTLA-4 blokáda u zvířat s nádory zesiluje jejich schopnost generovat protinádorovou

25.09.02

T-buněčnou odezvu; v tomto modelu byl posilující účinek omezen na časná stádia růstu nádoru. Hurwitz a kol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:10067-71 (1998) použili kombinaci CTLA-4 blokády a vakciny (sestavající z granulocytů-kolonie makrofágů-stimulační faktor exprimujících buněk SM1) pro indukci regrese rodičovských SM1 nádorů a to i přes neučinnost kteréhokoli z obou léčení samotných.

U.S. patent 5,811,097, autoři Allison a kol., se týká podávání CTLA-4 blokujících činidel pro snížení růstu nádorových buněk. WO 00/37504 (publikovaný 29. června 2000) se týká lidských anti-CTLA-4 protilátek a použití těchto protilátek při léčení rakoviny. WO 01/14424 (publikovaná 1. března 2001) se týká dalších lidských anti-CTLA-4 protilátek a použití takových protilátek při léčení rakoviny. WO 93/00431 (publikovaná 7. ledna 1993) se týká regulace buněčných interakcí s monoklonálními protilátkami, které reagují s CTLA4Ig fúzovaným proteinem. WO 00/32231 (publikovaná 8. června 2000) se týká kombinace CTLA-4 blokujících činidel s nádorovou vakcinou pro stimulaci T-buněk.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká způsobu léčení rakoviny u savce, zahrnující podávání uvedenému savci takového množství anti-CTLA-4 protilátky, které je účinné při léčení uvedené rakoviny, přičemž uvedená rakovina je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující onemocnění: rakovina plic, rakovina kostí, rakovina slinivky břišní, rakovina kůže, rakovina hlavy nebo krku, kožní nebo intraokulární maligní melanom, rakovina dělohy, rakovina vaječníků, rektální rakovina, rakovina anální oblasti, rakovina žaludku, rakovina trakčníku, rakovina prsu, rakovina varlat, rakovina dělohy, karcinom vejcovodů, karcinom endometria, karcinom čípku děložního, karcinom vaginy, karcinom vulvy, Hodgkinova nemoc, ne-Hodgkinův lymfom, rakovina jícnu, rakovina tenkého střeva, rakovina endokrinního systému, rakovina štítné žlázy, rakovina příštítného tělíska, rakovina nadledvinek, sarkom měkké tkáně, rakovina močových cest, rakovina penisu, rakovina prostaty, chronická nebo akutní leukemie včetně akutní myeloidní leukemie, chronická myeloidní leukemie, akutní lymfoblastová leukemie, chronický lymfocytová leukemie, pevné nádory u dětí, lymfocytový lymfom, rakovina močového měchýře, rakovina ledvin nebo močovodu, karcinom ledvinových buněk, karcinom ledvinné pánvičky, neoplasmy centrálního nervového systému (CNS), primární CNS lymfom, nádorová angiogenese, nádory na páteři, gliom kmene mozkového, adenom hypofýzy, Kaposiho sarkom, rakovina epidermoidu, rakovina skvamózních buněk, lymfom T-buněk, rakoviny indukované vlivem životního prostředí včetně rakovin indukovaných asbestem a kombinace

uvedených rakovin. V jednom provedení, způsob také zahrnuje podávání uvedenému savci uvedené protilátky v kombinaci s činidlem zvolený ze souboru, zahrnujícího chemoterapeutické činidlo, rakovinovou vakcinu, imunomodulační činidlo, činidlo proti angiogenesi, antivaskulární činidlo, inhibitor přenosu signálu, antiproliferativní činidlo, činidlo indukující apoptózu a inhibitor dráhy přežívání.

Pokud je protilátka podávána v kombinaci s chemoterapeutickým činidlem, činidlo může například být zvoleno ze souboru, zahrnujícího inhibitor mitózy, alkylační činidlo, anti-metabolit, interkalační antibiotikum, inhibitor růstového faktoru, inhibitor buněčného cyklu, enzym, inhibitor topoisomérázy, modifikátor biologické odezvy, anti-hormon, inhibitor angiogenese a anti-androgen.

Pokud je protilátka podávána v kombinaci s inhibitorem přenosu signálu, inhibitor přenosu signálu může například být zvolen ze souboru, zahrnujícího inhibitor receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR - epidermal growth factor receptor), inhibitor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF - vaskular endothelial growth factor) a inhibitor receptoru erbB2.

V ještě dalším provedení se způsob provádí, když savci se podává množství uvedené protilátky v kombinaci s radiační terapií, kde množství protilátky v kombinaci s radiační terapií je účinné pro inhibici abnormálního růstu buněk nebo léčbu hyperproliferativní poruchy u savce. Způsob může

také být prováděn pro sensibilizaci rakoviny pro léčení ozařováním podáváním savci množství protilátky, které je účinné pro sensibilizaci uvedené rakoviny pro léčení ozařováním. Tento způsob výhodně dále zahrnuje léčení rakoviny ozařováním. Rozumí se, že způsob může být prováděn pro sensibilizaci rakoviny pro léčení protilátkou také ozařováním.

Ve výhodném provedení je savec člověk.

V jednom provedení má protilátka, která se váže k CTLA-4, následující vlastnosti:

vazebná afinita pro CTLA-4 přibližně 10^{-9} nebo více;

inhibice vazby mezi CTLA-4 a B7-1 s IC_{50} přibližně 100 nM nebo méně;

inhibice vazby mezi CTLA-4 a B7-2 s IC_{50} přibližně 100 nM nebo méně;

posílení produkce IL-2 v testu lidských T buněk 500 μ g/ml nebo více; a

zahrnuje těžký řetězec sekvence aminokyselin zahrnující lidské FR1, FR2 a FR3 sekvence aminokyselin, které odpovídají sekvencím genu V_H 3-33 nebo jejich konzervativní substituce nebo somatické mutace, kde FR sekvence jsou vázány s CDR1, CDR2 a CDR3 sekvencemi. Protilátka také může

obsahovat oblast CDR ve svém lehkém řetězci z genu A27 nebo 012.

V dalších provedeních se předložený vynález týká protilátky inhibující vazby mezi CTLA-4 a B7-1 s IC_{50} přibližně 10 nM nebo méně, výhodněji přibližně 5 nM nebo méně a nejvýhodněji přibližně 1 nM.

Alternativně protilátka je v kompetici o vazbu s protilátkou, která má sekvence aminokyselin těžkého a lehkého řetězce protilátky zvolené ze souboru, zahrnujícího 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 a 11.2.1. Například protilátka může vázat epitop, ke kterému se protilátka váže, která má sekvence aminokyselin těžkého a lehkého řetězce protilátky zvolené ze souboru, zahrnujícího 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 a 11.2.1.

V jiném provedení se předložený vynález týká použití protilátky, která zahrnuje těžký řetězec zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3 a lehký řetězec, zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3, protilátky zvolené ze souboru, zahrnujícího 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12,3:1,1 a 12.9.1.1 nebo sekvence, které mají změny ve srovnání s uvedenými CDR sekvencemi zvolené ze souboru, zahrnujícího konzervativní změny, kde uvedené konzervativní změny jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího nahrazení nepolárních zbytků jinými nepolárními zbytky, nahrazení polárních nabitých zbytků jinými polárními nenabitými zbytky, nahrazení polárních nabitých zbytků jinými

polárními nabitými zbytky a substituce strukturálně podobných zbytků; nekonzervativní substituce, kde uvedené nekonzervativní substituce jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího substituce polárních nabitých zbytků za polární nenabitě zbytky a substituce nepolárních zbytků za polární zbytky, adice a delece. V dalším provedení se předložený vynález týká protilátky obsahující méně než 10, 7, 5 nebo 3 aminokyselinové změny sekvence zárodečné linie ve rámcové (framework - FR) nebo CDR oblasti. V jiném provedení protilátka obsahuje méně než 5 aminokyselinových změn v rámcových oblastech a méně než 10 změn v CDR oblastech. V jednom výhodném provedení protilátka obsahuje méně než 3 aminokyselinových změn v rámcových oblastech a méně než 7 změn v CDR oblastech. Ve výhodném provedení změny v rámcových oblastech jsou konzervativní a změny v CDR oblastech jsou somatické mutace.

Ve výhodném provedení protilátka zahrnuje těžký řetězec zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3 a lehký řetězec zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3 protilátky zvolené ze souboru, zahrnujícího 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 a 12.9.1.1. V jiném provedení má protilátka sekvence aminokyselin těžkého a lehkého řetězce variabilních oblastí, které jsou stejné jako u protilátky zvolené ze souboru, zahrnujícího 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 a 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 a 12.9.1.1. V jiném provedení protilátka zahrnuje sekvence aminokyselin těžkého řetězce lidského genu 3-33 a sekvence lehkého řetězce lidského genu A27 nebo O12.

25.09.02

Předložený vynález se také týká farmaceutické kompozice pro léčení rakoviny u savce, zahrnující množství lidské anti-CTLA-4 protilátky, které je účinné při léčení uvedené rakoviny a farmaceuticky přijatelný nosič, kde uvedená rakovina je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující onemocnění: rakovina plic, rakovina kostí, rakovina slinivky břišní, rakovina kůže, rakovina hlavy nebo krku, kožní nebo intraokulární maligní melanom, rakovina dělohy, rakovina vaječníků, rektální rakovina, rakovina anální oblasti, rakovina žaludku, rakovina trakčníku, rakovina prsu, rakovina varlat, rakovina dělohy, karcinom vejcovodů, karcinom endometria, karcinom čípku děložního, karcinom vaginy, karcinom vulvy, Hodgkinova nemoc, ne-Hodgkinův lymfom, rakovina jícnu, rakovina tenkého střeva, rakovina endokrinního systému, rakovina štítné žlázy, rakovina příštítného tělíska, rakovina nadledvinek, sarkom měkké tkáně, rakovina močových cest, rakovina penisu, rakovina prostaty, chronická nebo akutní leukemie, včetně akutní myeloidní leukemie, chronická myeloidní leukemie, akutní lymfoblastová leukemie, chronický lymfocytová leukemie, pevné nádory u dětí, lymfocytový lymfom, rakovina močového měchýře, rakovina ledvin nebo močovodu, karcinom ledvinových buněk, karcinom ledvinné pánvičky, neoplasmy centrálního nervového systému (CNS), primární CNS lymfom, nádorová angiogenese, nádory na páteři, gliom kmene mozku, adenom hypofýzy, Kaposiho sarkom, rakovina epidermoidu, rakovina skvamózních buněk, lymfom T-buněk, rakoviny indukované vlivem životního prostředí včetně rakovin indukovaných asbestem a kombinace uvedených

25.09.02

rakovin. V jednom provedení se předložený vynález týká kombinace farmaceutické kompozice, která také zahrnuje množství chemoterapeutického činidla, rakovinovou vakcinu, imunomodulační činidlo, činidlo proti angiogenesi, anti-vaskulární činidlo, inhibitor přenosu signálu, antiproliferativní činidlo, činidlo indukce apoptózy nebo inhibitor dráhy přežívání které, v kombinaci s uvedenou protilátkou, jsou účinné při léčení uvedené rakoviny.

Předložený vynález se týká také použití množství lidské anti-CTLA-4 protilátky pro přípravu a kompozice pro léčení rakoviny u savce které je účinné při léčení uvedené rakoviny, kde uvedená rakovina je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující onemocnění: rakovina plic, rakovina kostí, rakovina slinivky břišní, rakovina kůže, rakovina hlavy nebo krku, kožní nebo intraokulární maligní melanom, rakovina dělohy, rakovina vaječníků, rektální rakovina, rakovina anální oblasti, rakovina žaludku, rakovina trakčníku, rakovina prsu, rakovina varlat, rakovina dělohy, karcinom vejcovodů, karcinom endometria, karcinom čípku děložního, karcinom vaginy, karcinom vulvy, Hodgkinova nemoc, ne-Hodgkinův lymfom, rakovina jícnu, rakovina tenkého střeva, rakovina endokrinního systému, rakovina štítné žlázy, rakovina příštítného tělíska, rakovina nadledvinek, sarkom měkké tkáně, rakovina močových cest, rakovina penisu, rakovina prostaty, chronická nebo akutní leukemie, včetně akutní myeloidní leukemie, chronická myeloidní leukemie, akutní lymfoblastová leukemie, chronický lymfocytová leukemie, pevné nádory u dětí, lymfocytový lymfom, rakovina močového měchýře,

rakovina ledvin nebo močovodu, karcinom ledvinových buněk, karcinom ledvinné pánvičky, neoplasmy centrálního nervového systému (CNS), primární CNS lymfom, nádorová angiogenese, nádory na páteři, gliom kmene mozku, adenom hypofýzy, Kaposiho sarkom, rakovina epidermoidu, rakovina skvamózních buněk, lymfom T-buněk, rakoviny indukované vlivem životního prostředí včetně rakovin indukovaných asbestem a kombinace uvedených rakovin.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje celé sekvence nukleotidů a sekvence aminokyselin anti-CTLA-4 protilátek 4.1.1; 4.8.1; 6.1.1; a 11.2.1.

Obr. 2 ukazuje porovnání sekvencí aminokyselin mezi předpovídanými klony těžkého řetězce 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 3.1.1, 4.10.2, 4.13.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1 a 12.9.1.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie DP-50 (3-33). Změny proti zárodečné linii jsou uvedeny tučně.

Obr. 3 ukazuje porovnání sekvencí aminokyselin mezi předpovídanou sekvencí klonu těžkého řetězce 2.1.3 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie DP-65 (4-31). Změny proti zárodečné linii jsou uvedeny tučně a oblasti CDR jsou podtrženy.

Obr. 4 ukazuje porovnání sekvencí aminokyselin mezi předpovídanými sekvencemi k lehkého řetězce klonu 4.1.1,

25.09.02

4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 4.10.2 a 4.13.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A27. Změny proti zárodečné linii jsou uvedeny tučně a oblasti CDR jsou podtrženy.

Obr. 5 ukazuje porovnání sekvencí aminokyselin mezi předpovídanými sekvencemi k lehkého řetězce klonu 3.1.1, 11.2.1, 11.6.1 a 11.7.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie O12. Změny proti zárodečné linii jsou uvedeny tučně a oblasti CDR jsou podtrženy.

Obr. 6 ukazuje porovnání sekvencí aminokyselin mezi předpovídanou sekvencí k lehkého řetězce klonu 2.1.3 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A10/A26. Změny proti zárodečné linii jsou uvedeny tučně a oblasti CDR jsou podtrženy.

Obr. 7 ukazuje porovnání sekvencí aminokyselin mezi předpovídanou sekvencí k lehkého řetězce klonu 12.3.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A17. Změny proti zárodečné linii jsou uvedeny tučně a oblasti CDR jsou podtrženy.

Obr. 8 ukazuje porovnání sekvencí aminokyselin mezi předpovídanou sekvencí k lehkého řetězce klonu 12.9.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A3/A19. Změny proti zárodečné linii jsou uvedeny tučně a oblasti CDR jsou podtrženy.

Detailní popis předloženého vynálezu

Všechny patenty, patentové přihlášky, publikace a další citované reference jsou zde celé uvedeny jako reference.

Činidla proti angiogenesi, jako jsou inhibitory MMP-2 (matrix-metaloproteináza 2), inhibitory MMP-9 (matrix-metaloproteináza 9) a inhibitory COX-II (cyklooxygenáza II), mohou být použity společně s protilátkami ve způsobu podle předloženého vynálezu. Příklady použitelných inhibitorů COX-II zahrnují CELEBREXTM (celecoxib), valdecoxib a rofecoxib. Příklady použitelných inhibitorů matrix-metaloproteinázy jsou popsány v WO 96/33172 (publikovaná 24. října 1996), WO 96/27583 (publikovaná 7. března 1996), evropská patentová přihláška 97304971,1 (podaná 8. července 1997), evropská patentová přihláška 99308617,2 (podaná 29. října 1999), WO 98/07697 (publikovaná 26. února 1998), WO 98/03516 (publikovaná 29. ledna 1998), WO 98/34918 (publikovaná 13. srpna 1998), WO 98/34915 (publikovaná 13. srpna 1998), WO 98/33768 (publikovaná 6. srpna 1998), WO 98/30566 (publikovaná 16. července 1998), evropská patentová publikace 606046 (publikovaná 13. července 1994), evropská patentová publikace 931788 (publikovaná 28. července 1999), WO 90/05719 (publikovaná 31. května 1990), WO 99/52910 (publikovaná 21. října 1999), WO 99/52889 (publikovaná 21. října 1999), WO 99/29667 (publikovaná 17. června 1999), mezinárodní PCT přihláška PCT/IB98/01113 (podaná 21. července 1998), evropská patentová přihláška 99302232,1 (podaná 25. března 1999), britská patentová přihláška

9912961,1 (podaná 3. června 1999), U.S. předběžná přihláška 60/148,464 (podaná 12. srpna 1999), U.S. patent 5,863,949 (vydaný 26. ledna 1999), U.S. patent 5,861,510 (vydaný 19. ledna 1999) a evropská patentová publikace 780386 (publikovaná 25. června 1997), Výhodné MMP-2 a MMP-9 inhibitory jsou ty, které mají malý nebo žádný inhibiční účinek na MMP-1. Výhodnější jsou inhibitory, které selektivně inhibují MMP-2 a/nebo MMP-9 vzhledem k ostatním matrix-metaloproteinázám (to jest MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 a MMP-13).

Některé specifické příklady MMP inhibitorů použitelných podle předloženého vynálezu jsou AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 a sloučeniny uvedené v následujícím seznamu:

3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonyl]-(1-hydroxykarbamoyl-cyklopentyl)-amino]-propionová kyselina;

3-exo-3-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonylamino]-8-oxa-bicyklo[3.2.1]oktan-3-karboxylová kyselina, hydroxyamid;

(2R,3R)-1-[4-(2-chlor-4-fluor-benzyloxy)-benzensulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidin-2-karboxylová kyselina, hydroxyamid;

4-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-karboxylová kyselina, hydroxyamid;

3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonyl]-(1-hydroxykarbamoyl-cyklobutyl)-amino]-propionová kyselina;

25.09.00

4-[4-(4-chlor-fenoxy)-benzensulfonylamino]-tetrahydro-
pyran-4-karboxylová kyselina, hydroxyamid;

(R)-3-[4-(4-chlor-fenoxy)-benzensulfonylamino]-tetrahydro-
pyran-3-karboxylová kyselina, hydroxyamid;

(2R,3R)-1-[4-(4-fluor-2-methyl-benzyloxy)-benzensulfonyl]-
3-hydroxy-3-methyl-piperidin-2-karboxylová kyselina,
hydroxyamid;

3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonyl]-(1-hydroxykarbamoyl-
1-methyl-ethyl)-amino]-propionová kyselina;

3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonyl]-(4-hydroxykarbamoyl-
tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionová kyselina;

3-exo-3-[4-(4-chlor-fenoxy)-benzensulfonylamino]-8-oxa-
bicyklo[3.2.1]oktan-3-karboxylová kyselina, hydroxyamid;

3-endo-3-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonylamino]-8-oxa-
bicyklo[3.2.1]oktan-3-karboxylová kyselina, hydroxyamid; a

(R)-3-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzensulfonylamino]-tetrahydro-
furan-3-karboxylová kyselina, hydroxyamid;

a farmaceuticky přijatelné sole a solváty uvedených
sloučenin.

Další činidla proti angiogenesi, včetně dalších COX-II inhibitorů a dalších MMP inhibitorů mohou být také použita podle předloženého vynálezu.

Protilátky mohou být také podávány s inhibitory mitózy, například vinblastinem; alkylačními činidly, například cisplatinem, karboplatinem a cyklofosfamidem; anti-metabolity, například 5-fluoruracilem, cytosin arabinosidem a hydroxymočovinou nebo například s jedním s výhodných anti-metabolitů popsaným v evropské patentové přihlášce 239362, jako je N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamová kyselina; inhibitory růstových faktorů; inhibitory buněčného cyklu; interkalačními antibiotiky, například adriamycinem a bleomycinem; enzymy, například interferony; a anti-hormony, například anti-estrogeny jako je NolvadexTM (tamoxifen) nebo například anti-androgeny jako je CasodexTM (4'-kyano-3-(4-fluorfenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluormethyl)propionanilid).

Společné (kombinační) léčení, které je zde popsáno, může být dosaženo současným, postupným nebo odděleným dávkováním jednotlivých složek léčení.

Protilátky mohou také být použity s inhibitory přenosu signálů, jako jsou činidla, která mohou inhibovat odezvy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR - epidermal growth factor receptor), jako jsou EGFR protilátky, EGF protilátky a molekuly, které jsou inhibitory EGFR; inhibitory vaskulárního endoteliálního

růstového faktoru (VEGF - vaskular endothelial growth factor), jako jsou VEGF receptory a molekuly, které mohou inhibovat VEGF; a inhibitory erbB2 receptorů, jako jsou organické molekuly nebo protilátky, které se váží k erbB2 receptorům, například Herceptin® (Genentech, Inc., South San Francisco, California).

EGFR inhibitory jsou popsány například v WO 95/19970 (publikovaná 27. července 1995), WO 98/14451 (publikovaná 9. dubna 1998), WO 98/02434 (publikovaná 22. ledna 1998) a U.S. patent 5,747,498 (vydaný 5. května 1998) a takové látky mohou být použity podle předloženého vynálezu, tak jak je zde popsáno. EGFR-inhibiční činidla zahrnují neomezuujícím způsobem monoklonální protilátky C225, anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated, New York, New York) a ABX-EGF (Abgenix Inc., Fremont, California), sloučeniny ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc., Annandale, New Jersey) a OLX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, New Jersey), VRCTC-310 (Ventech Research) a EGF fúzované toxiny (Seragen Inc., Hopkinton, Massachusetts). Tyto a další EGFR-inhibiční činidla mohou být použity podle předloženého vynálezu.

VEGF inhibitory, například SU-5416 a SU-6668 (Sugen Inc., South San Francisco, California), mohou také být použity v kombinaci s protilátkami. VEGF inhibitory jsou popsány například ve WO 99/24440 (publikovaná 20. května 1999), mezinárodní PCT přihlášce PCT/IB99/00797 (podaná 3. května 1999), ve WO 95/21613 (publikovaná 17. srpna 1995), WO

25.09.02

99/61422 (publikovaná 2. prosince 1999), U.S. patentu 5,834,504 (vydaný 10. listopadu 1998), WO 98/50356 (publikovaný 12. listopadu 1998), U.S. patentu 5,883,113 (vydaný 16. března 1999), U.S. patentu 5,886,020 (vydaný 23. března 1999), U.S. patentu 5,792,783 (vydaný 11. srpna 1998), WO 99/10349 (publikovaná 4. března 1999), WO 97/32856 (publikovaná 12. září 1997), WO 97/22596 (publikovaná 26. června 1997), WO 98/54093 (publikovaná 3. prosince 1998), WO 98/02438 (publikovaná 22. ledna 1998), WO 99/16755 (publikovaná 8. dubna 1999) a WO 98/02437 (publikovaná 22. ledna 1998). Další příklady některých specifických VEGF inhibitorů, použitelných podle předloženého vynálezu jsou IM862 (Cytran Inc., Kirkland, Washington); protilátka IMC-1C11 Imclone, anti-VEGF monoklonální protilátka společnosti Genentech, Inc., South San Francisco, California; a angiozym, synthetický ribozym společností Ribozyme (Boulder, Colorado) a Chiron (Emeryville, California).

S protilátkami mohou být dále kombinovány inhibitory ErbB2 receptorů, jako jsou GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) a monoklonální protilátky AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, Texas) a 2B-1 (Chiron), například ty, které jsou popsány ve WO 98/02434 (publikovaná 22. ledna 1998), WO 99/35146 (publikovaná 15. července 1999), WO 99/35132 (publikovaná 15. července 1999), WO 98/02437 (publikovaná 22. ledna 1998), WO 97/13760 (publikovaná 17. dubna 1997), WO 95/19970 (publikovaná 27. července 1995), U.S. patentu 5,587,458 (vydaný 24. prosince 1996) a U.S. patentu 5,877,305 (vydaný 2. března 1999). Inhibitory ErbB2

25.09.02

receptorů použitelné podle předloženého vynálezu jsou také popsány v EP1029853 (publikovaná 23. srpna 2000) a in WO 00/44728, (publikovaná 3. srpna 2000). Sloučeniny a látky jako inhibitory erbB2 receptorů, popsané ve výše uvedených PCT přihláškách, U.S. patentech a U.S. předběžných přihláškách, stejně tak jako další sloučeniny a látky, které inhibují erbB2 receptory, mohou být použity s protilátkami podle předloženého vynálezu.

Protilátky mohou také být použity s dalšími činidly použitelnými při léčení abnormálního buněčného růstu nebo rakoviny, které neomezujícím způsobem zahrnují činidla schopná posílení protinádorové imunitní odezvy, jako jsou další a odlišné CTLA4 protilátky a dalšími činidly, která jsou také schopná blokování CTLA4; a anti-proliferativními činidly jako jsou farnesyl protein transferázy a inhibitory $\alpha_v\beta_3$, jako jsou $\alpha_v\beta_3$ protilátky Vitaxin, $\alpha_v\beta_5$ inhibitory, p53 inhibitory a podobně.

Pokud je protilátka podávána v kombinaci s dalším imunomodulačním činidlem, imunomodulační činidlo může být zvoleno například ze souboru, zahrnujícího aktivátory dendritických buněk, jako jsou protilátky představované CD40 ligandy a anti-CD40 agonisty, stejně tak jako posilovače prezentace antigenů, posilovače tropismu T-buněk, inhibitory imunosupresivních faktorů vztahujících se k nádorům, jako jsou TGF- β (transforming growth factor beta) a IL-10.

Protilátka může také být podávána s protilátkami nebo dalšími ligandy, které inhibují růst nádoru vazbou k IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor). Specifické anti-IGF-1R protilátky, které mohou být použity podle předloženého vynálezu zahrnují ty, které jsou popsány v PCT přihlášce PCT/US01/51113, podané 20. prosince 2001.

Protilátka může také být podávána s cytokiny jako jsou IL-2, IFN-g, GM-CSF, IL-12, IL-18 a FLT-3L.

Kromě rakovinových vakcín, zahrnujících k rakovině se vztahující antigeny, vakciny použitelné v kombinaci s protilátkami zahrnují neomezujícím způsobem GM-CSF DNA a buněčné vakciny, vakciny dendritických buněk, rekombinantní virové (například vaccinia virus) vakciny a HSP (heat shock protein) vakciny. Použitelné vakciny také zahrnují nádorové vakciny, jako jsou vakciny vytvořené z buněk melanomu; a mohou být autologní nebo allogenní. Vakciny mohou být založeny například na peptidu, DNA nebo buňce.

Protilátka může být podávána v kombinaci s antihormonální terapií, jako je anti-estrogenová nebo anti-androgenní terapie nebo se selektivními modulátory receptorů estrogenu (SERM).

V jiném provedení se protilátka podává tomu, kdo je pod působením imunosuprese, například jako výsledek chemoterapie, dialýzy, chirurgického zákroku nebo trpí věkem podmíněným imunitním onemocněním. Protilátka může být

použita pro nápomoc imunitní odezvy na vakciny imunosuprimovaných populací.

Protilátka může také být podávána jako podpora při léčbě nebo prevenci infekčních onemocnění, včetně bakteriálních, parazitálních nebo virálních onemocnění. Je-li to požadováno, protilátka může být podávána v kombinaci s anti-infekčními vakcinami.

Způsob podle předloženého vynálezu může být paliativní terapie typu neo-adjuvans/adjuvans, použitelná pro zmírnění symptomů spojených se zde uvedenými onemocněními, stejně tak jako se symptomy souvisejícími s abnormálním buněčným růstem. Taková terapie může být monoterapie nebo může být kombinována s chemoterapií a/nebo imunoterapií a/nebo vakcinovou terapií.

Techniky podávání nízkých nebo vysokých dávek radiační terapie jsou v oboru známy a tyto techniky mohou být použity v kombinaci s terapií, která zde byla popsána.

Léčení s využitím protilátek může být prováděno za účelem přivedení abnormálních buněk do stavu, kdy jsou citlivější na léčení ozařováním pro účely usmrcení a/nebo inhibice růstu takových buněk. V souladu s tím se předložený vynález dále týká způsobu senzibilizace abnormálních buněk u savce na léčení ozařováním, které zahrnuje podávání uvedenému savci takového množství anti-CTLA4 protilátky, které je účinné pro senzibilizaci abnormálních buněk na léčení ozařováním.

Protilátka může být podávána pro léčení nebo prevenci počátečního onemocnění nebo pro léčení nebo prevenci rekurence. Může být použita pro léčení raného nebo pokročilého onemocnění. V jednom provedení se protilátka podává pro prevenci zděděných nádorů. Může také použita pro prevenci nádorů v případě vysokého rizika v důsledku infekce HVP (lidský papilomový virus), EBV (virus Epsteina-Barrové), HIV (virus lidské imunodeficiency), hepatitidy C nebo pro léčení nádorů souvisejících s takovými infekcemi. Protilátka může také být použita pro snížení rizika růstu nádoru po chirurgickém zákroku nebo růstu nádoru souvisejícího s expozicí toxinu.

Výraz "léčba", jak je zde používán, pokud není uvedeno jinak, znamená reverzi, úlevu, inhibici postupu nebo prevenci poruchy nebo stavu, ke kterému se uvedený výraz vztahuje nebo jednoho nebo více symptomů takové poruchy nebo stavu. Výraz "léčení", jak je zde používán, pokud není uvedeno jinak, se týká činnosti, kterou je prováděna "léčba", jak byla definována bezprostředně výše.

Výraz "epitop" zahrnuje libovolný proteinový determinant schopný specifické vazby k imunoglobulinu nebo receptoru T-buňky. Epitopické determinanty jsou obvykle představovány chemicky aktivními povrchovými seskupeními molekul, jako jsou aminokyseliny nebo cukrové povrchové řetězce a obvykle mají specifické třídimenzionální strukturální charakteristiky, stejně tak jako specifické nábojové charakteristiky. Uvádí se, že protilátka specificky váže

antigen, pokud disociační konstanta je $\leq 1 \mu\text{M}$, výhodně $\leq 100 \text{ nM}$ a nejvýhodnější $\leq 10 \text{ nM}$.

Způsoby přípravy protilátek použitelných podle předloženého vynálezu jsou popsány v PCT publikované přihlášce č. WO 00/37504 (publikovaná 29. června 2000).

Výraz "lidská protilátka" se týká protilátky, která má sekvenci aminokyselin odvozenou z lidských genů, včetně lidských genů v transgenní myši nebo jinde a zahrnují sekvence, které jsou výsledkem somatických mutací nebo dalších změn, ke kterým dochází při vytváření sekvence protilátky z lidského genu. Předložený vynález zahrnuje změny typů, které budou popsány níže v sekvenci aminokyselin.

Proto také protilátky, které se liší změnami v sekvenci aminokyselin od konkrétních protilátek, které jsou zde uvedeny jako příklad, mohou být použity ve způsobu podle předloženého vynálezu. Například sekvence může být "v zásadě identická", což znamená, že původní sekvence a změněná sekvence, pokud jsou vedle sebe položeny optimálním způsobem, například pomocí programu jako je GAP nebo BESTFIT s použitím základních vah mezer, se shodují na alespoň 80 procent, výhodně se shodují na alespoň 90 procent, ještě výhodnější se shodují na alespoň 95 procent a nejvýhodnější se shodují na alespoň 99 procent v sekvenci celé protilátky, variabilních oblastí, rámcových oblastí nebo CDR oblastí. Výhodně se polohy zbytků, které nejsou

stejně, odlišují konzervativními substitucemi aminokyselin. Konzervativní substituce aminokyselin se týkají vzájemné zaměnitelnosti zbytků, které mají podobné postranní řetězce. Například skupina aminokyselin, které mají alifatické postranní řetězce zahrnuje glycin, alanin, valin, leucin a isoleucin; skupina aminokyselin, které mají alifatické-hydroxylové postranní řetězce zahrnuje serin a threonin; skupina aminokyselin, které mají postranní řetězce obsahující amid zahrnuje asparagin a glutamin; skupina aminokyselin, které mají aromatické postranní řetězce zahrnuje fenylalanin, tyrosin a tryptophan; skupina aminokyselin, které mají bázecké postranní řetězce zahrnuje lysin, arginin a histidin; a skupina aminokyselin, které mají postranní řetězce obsahující síru zahrnuje cystein a methionin. Výhodné konzervativní skupiny substituce aminokyselin jsou: valin-leucin-isoleucin, fenylalanin-tyrosin, lysin-arginin, alanin-valin, kyseliny glutamová-aspartová a asparagin-glutamin. Například je rozumné očekávat, že izolované nahrazení leucinu isoleucinem nebo valinem, aspartátu glutamátem, threoninu serinem nebo podobná nahrazení aminokyselin strukturálně příbuznými aminokyselinami nebude mít zásadní účinek na vazbu nebo vlastnosti výsledné molekuly, obzvláště jestliže nahrazení nezahrnuje aminokyseliny v místě rámcové oblasti. Jestli změna aminokyseliny vede na funkční peptid může být snadno určeno testováním specifické aktivity polypeptidového derivátu.

Fragmenty nebo analogy molekul protilátek nebo imunoglobulinů mohou být snadno připraveny běžným

odborníkem v oboru. Výhodná amino- a karboxy zakončení fragmentů nebo analogů se nacházejí poblíž ohraničení funkčních domén. Strukturální a funkční domény mohou být identifikovány porovnáním nukleotidů a/nebo sekvence aminokyselin s veřejnými nebo soukromými databázemi sekvencí. Výhodně se používají počítačové porovnávací způsoby pro identifikaci motivů sekvencí nebo předpověděných proteinových konformačních domén, které se vyskytují u jiných proteinů se známou strukturou a/nebo funkcí. Způsoby identifikace proteinových sekvencí, které se skládají do známých třídimezních struktur jsou známy. Bowie a kol. Science 253:164 (1991). Uváděné příklady tedy ukazují, že odborníci v oboru mohou rozpoznat sekvenční motivy a strukturální konformace, které mohou být použity pro definici strukturálních a funkčních domén podle předloženého vynálezu.

Výhodné aminokyselinové substituce jsou takové, které: (1) redukuje náchylnost na proteolýzu, (2) redukuje náchylnost na oxidaci, (3) mění vazebnou afinitu k vytváření proteinových komplexů, (4) mění vazebné afinity a (4) propůjčují nebo modifikují další fyzikálně-chemické nebo funkční vlastnosti takových analogů. Analogy mohou zahrnovat různé muteiny sekvencí jiné než přirozeně se vyskytující peptidové sekvence. Například jednoduchá nebo vícenásobná aminokyselinová substituce (výhodně konzervativní aminokyselinová substituce) může být provedena v přirozeně se vyskytující sekvenci (výhodně v části polypeptidu mimo domény vytvářející mezimolekulární kontakty). Konzervativní aminokyselinová substituce by

neměla podstatně měnit strukturální charakteristiky rodičovské sekvence (například substituovaná aminokyselina by neměla mít tendenci přerušit helix, který se vyskytuje u rodičovské sekvence nebo porušovat další typy sekundární struktury, která charakterizuje rodičovskou sekvenci).

Příklady v oboru popsaných polypeptidových sekundárních a terciárních struktur jsou popsány v *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman a Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden a J. Tooze, editoři., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); a Thornton a kol., *Nature* 354:105 (1991),

Výraz "protilátka" jak je zde používán se týká neporušené protilátky nebo jejího vazebného fragmentu, který je v kompetici s neporušenou protilátkou o specifickou vazbu. Vazebné fragmenty jsou produkovány rekombinantními DNA technikami nebo enzymatickým nebo chemickým štěpením neporušených protilátek. Vazebné fragmenty zahrnují Fab, Fab', F(ab')₂, Fv a protilátky s jedním řetězcem. Rozumí se, že protilátka jiná než "bispecifická" nebo "bifunkční" protilátka má každé ze svých vazebných míst identické. Protilátka v zásadě inhibuje adhezi receptoru k protireceptoru, pokud přebytek protilátky snižuje množství vazby receptoru k protireceptoru o alespoň přibližně 20%, 40%, 60% nebo 80% a obvykleji o více než přibližně 85% (jak je měřeno při *in vitro* testu vazebné kompetice).

Protilátky používané podle předloženého vynálezu mohou být vloženy do farmaceutických kompozic, vhodných pro podávání subjektu. Typicky farmaceutická kompozice zahrnuje protilátku a farmaceuticky přijatelný nosič. Jak je zde používán, výraz "farmaceuticky přijatelný nosič" zahrnuje jakákoli a všechna rozpouštědla, disperzní média, povlaky, antibakteriální a antifungální činidla, isotonická a absorpci zpožďující činidla a podobně, která jsou fyziologicky slučitelná. Příklady farmaceuticky přijatelných nosičů zahrnují jednu nebo více z následujících látek: voda, solný roztok, fosforečnanem pufrovaný solný roztok, dextróza, glycerol, ethanol a podobně, stejně tak jako jejich kombinace. V mnoha případech výhodně zahrnují isotonická činidla, například, cukry, polyalkoholy jako je jsou manitol, sorbitol nebo chlorid sodný v kompozici. Je možno použít i farmaceuticky přijatelné látky jako jsou smáčedla nebo minoritní množství doplňujících látek jako jsou smáčecí nebo emulsifikační činidla, konzervační činidla nebo pufry, které zlepšují skladovací vlastnosti nebo účinnost protilátky nebo části protilátky.

Protilátky mohou být používány v řadě forem. Tyto formy zahrnují například, klné, polotuhé a pevné dávkové formy, jako jsou klné roztoky (například injektovatelné roztoky a roztoky aplikovatelné infúzí), disperze nebo suspenze, tablety, pilulky, prášky, liposomy a čípky. Výhodné formy závisejí na zamýšleném způsobu podávání a terapeutickém použití. Typické výhodné kompozice jsou ve formě

injektovatelných roztoků a roztoků aplikovatelných infúzí, jako jsou kompozice podobné těm, které jsou používány pro pasivní imunizaci člověka jinými protilátkami. Výhodný způsob podávání je parenterální (například, intravenózní, subkutánní, intraperitoneální, intramuskulární). Ve výhodném provedení se protilátka podává intravenózní infúzí nebo injekcí. V jiném výhodném provedení se protilátka podává intramuskulární nebo subkutánní injekcí.

Terapeutická kompozice musí typicky být sterilní a stabilní za podmínek výroby a skladování. Kompozice mohou být připraveny jako roztok, mikroemulze, disperze, liposomy nebo jiná struktura, vhodná pro vysoké koncentrace účinné látky. Sterilní injektovatelné roztoky mohou být připraveny vložením protilátky v požadovaném množství do vhodného rozpouštědla s jednou nebo kombinací složek, uvedených výše, jak je požadováno, s následující filtrační sterilizací. Obecně se disperze připraví vložením účinné sloučeniny do sterilního vehikula, které obsahuje základní disperzní médium a požadované další ingredienty ze seznamu, který byl uveden výše. V případě sterilních prášků pro přípravu sterilních injektovatelných roztoků výhodné způsoby přípravy jsou vakuové sušení a vymrazování, které dávají prášek účinné složky spolu s dodatečnými požadovanými složkami z jejich předem připraveného sterilně filtrovaného roztoku. Správná fluidita roztoku může být udržována například použitím pokrytí jako je lecitin, udržováním požadované velikosti částic v případě disperze a použitím vhodných povrchově aktivních činidel. Prodloužená absorpce injektovatelných kompozic může být dosažena tím,

že se v kompozici použije činidlo, které zpomaluje absorpci, například monostearanové sole a želatina.

Protilátky mohou být podávány množstvím způsobů, známých v oboru, zahrnujících neomezuujícím způsobem podávání orální, parenterální, mukozální, inhalační, topické, bukalní, nasální a rektální. Pro mnoho terapeutických použití je výhodnou cestou/způsobem podávání subkutánní, intramuskulární, intravenózní nebo infúze. Mohou být použity injekce bez použití jehly, je-li to požadováno. Zkušenému odborníkovi v oboru je zřejmé, že cesta a/nebo způsob podávání závisí v závislosti na požadovaných výsledcích.

V jistých provedeních může být protilátka připravena s nosiči, které chrání sloučeninu před rychlým uvolňováním, jako jsou přípravky s řízeným uvolňováním, včetně implantů, transdermálních náplastí a mikrokapslových podávacích systémů. Mohou také být použity biodegradovatelné, biologicky kompatibilní polymery, jako je ethylenvinylacetát, polyanhydridy, polyglykolová kyselina, kolagen, polyorthoestery a polymery kyseliny mléčné. Mnoho způsobů přípravy takových přípravků je patentováno nebo obecně známo odborníkům v oboru. Viz například, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, editor, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

V jistých provedeních protilátka může být podávána orálně, například s inertním ředidlem nebo asimilovatelným jedlým nosičem. Protilátka (a další ingredience, je-li to

25.09.03

požadováno) může také uzavřena v tvrdé nebo měkké želatinové kapsli, lisována do tablet nebo použita přímo v pacientově stravě. Pro orální terapeutický podávání mohou protilátky být použity s excipienty a používány ve formě požitelných tablet, bukalních tablet, pastilek, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplatek a podobně. Pro podávání protilátky jinak než pomocí parenterálního podávání může být nutné sloučeninu pokrýt nebo společně podávat s materiály, které zabraňují její inaktivaci.

Dávkový režim může být upraven pro dosažení optimální požadované odezvy (například terapeutické nebo profylaktické odezvy). Například může být podáván jednoduchý bolus nebo může být podáváno několik rozdělených dávek v průběhu jisté doby nebo může být dávka proporcionálně snižována nebo zvyšována, jak ukazují požadavky terapeutické situace. Je obzvláště výhodné připravovat parenterální kompozice v dávkových jednotkových formách pro snadné podávání a stejnoměrnost dávkování. Výraz dávková jednotková forma, jak je zde používán, se týká fyzikálně diskrétních jednotek, vhodných pro jednotkové dávkování savčím subjektům, které mají být léčeny; každá jednotka obsahuje předem určené množství účinné sloučeniny, vypočtené pro dosažení požadovaného terapeutického účinku, společně s požadovaným farmaceutickým nosičem. Specifikace dávkových jednotkových forem podle předloženého vynálezu je určována a přímo závisí na (a) jedinečných vlastnostech protilátky a konkrétním terapeutickém nebo profylaktickém účinku, který má být dosažen a (b) inherentních omezeních v oboru

spojování a podávání účinné sloučeniny pro zvládnutí citlivosti individuí.

Jako neomezující příklady rozmezí terapeuticky nebo profylakticky účinných množství protilátky podávané podle předloženého vynálezu je možno uvést 0,1-100 mg/kg, výhodněji 0,5-50 mg/kg, výhodněji 1-20 mg/kg a ještě výhodněji 1-10 mg/kg. Mělo by být uvedeno, že hodnoty dávkování závisí na typu a závažnosti stavů, ve kterých má být dosaženo úlevy. Je dále zřejmé, že pro každý konkrétní subjekt by mělo být v průběhu doby určeno specifické dávkování v závislosti na individuálních potřebách pacienta a profesionálním úsudku osoby, která provádí podávání nebo dohlíží na podávání kompozic a že dávky, které jsou zde uvedeny jsou pouze příklady a nejsou zamýšleny jako omezení rozsahu nebo způsobu použití kompozice.

V jednom provedení se protilátka podává v intravenózním přípravku jako sterilní vodný roztok obsahující 5 nebo 10 mg/ml protilátky, s 20 mM octanu sodného, 0,2 mg/ml polysorbátu 80 a 140 mM chloridu sodného při pH 5,5.

V jednom provedení se část dávky podává jako intravenózní jednorázová injekce a zbytek jako infúze přípravku protilátky. V ještě dalším provedení je 0,01 mg/kg intravenózní jednorázová injekce protilátky následována 0,1 mg/kg intravenózní injekcí v průběhu 3-5 minut, následovaná 1 a 3 mg/kg infúzí v 100 ml solném roztoku rychlostí 100 ml/hodinu, následovaná 4 až 10 mg/kg infúzí v 250 ml solném roztoku rychlostí 100 ml/hodinu, následovaná 12,5 až 21

mg/kg infúzí v 500 ml solném roztoku rychlostí 100 ml/hodinu, následovaná 28 mg/kg infúzí v 600 ml solném roztoku (500 + 100 sáčky) rychlostí 120 ml/hodinu.

Protílátka využívaná ve způsobu podle předloženého vynálezu může být označena. To může být provedeno použitím detekovatelného markeru, například použitím radioaktivně označené aminokyseliny nebo připojením biotinylové skupiny k polypeptidu, která může být detekována označením avidinem (například streptavidinem obsahujícím fluorescenční marker nebo enzymatickou aktivitou, která může být detekována optickým nebo kolorimetrickým způsobem). V jistých situacích může být označení nebo marker také terapeutický. V oboru jsou známy a mohou být použity různé způsoby označování polypeptidů a glykoproteinů. Příklady označení polypeptidů zahrnují neomezujícím způsobem následující: radioisotopy nebo radionuklidy (například, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), fluorescenční označení (například FITC, rhodamin, lanthanidové fosfory), enzymatická označení (například křenová peroxidáza, β -galaktosidáza, luciferáza, alkalická fosfatáza), chemiluminiscenty, biotinylové skupiny, předem určené polypeptidové epitopy rozpoznávané sekundárními reportéry (například leucinové párové sekvence, vazebná místa pro sekundární protílátka, domény vazby kovů, epitopové značky). V některých provedeních jsou označení připojena rameny různé délky pro snížení potenciálního sterického bránění.

Je známo, že základní strukturální jednotku protilátky představuje tetramer. Každý tetramer se skládá ze dvou identických párů polypeptidových řetězců, přičemž každý pár má jeden "lehký" řetězec (přibližně 25 kDa) a jeden "těžký" řetězec (přibližně 50-70 kDa). Amino-terminální části každého řetězce zahrnují variabilní oblast přibližně 100 až 110 nebo více aminokyselin primárně zodpovědných za rozpoznávání antigenu. Karboxy-terminální část řetězce definuje konstantní oblast primárně zodpovědnou za funkci efektoru. Lidské lehké řetězce jsou klasifikovány jako κ a λ lehké řetězce. Těžké řetězce jsou klasifikovány jako μ , δ , γ , α nebo ϵ a definují isotyp protilátky jako IgM, IgD, IgG, IgA respektive IgE. Uvnitř lehkých a těžkých řetězců jsou variabilní a konstantní oblasti spojeny pomocí oblasti "J" přibližně 12 nebo více aminokyselin, přičemž těžký řetězec také zahrnuje "D" oblast přibližně 10 dalších aminokyselin. Viz, obecně, Fundamental Immunology, kap. 7 (Paul, W., editor, 2. vydání, Raven Press, N.Y. (1989)). Variabilní oblasti každého páru lehký/těžký řetězec tvoří vazebné místo protilátky.

Neporušená IgG protilátka má dvě vazebná místa. S výjimkou bifunkčních nebo bispecifických protilátek jsou dvě vazebná místa stejná. Všechny řetězce vykazují stejnou obecnou strukturu relativně konzervovaných rámcových oblastí (framework region - FR) spojených třemi hypervariabilními oblastmi, také nazývanými "complementarity determining regions" a označovanými CDR. Oblasti CDR dvou řetězců každého páru jsou spojeny rámcovými oblastmi, což umožňuje

vazbu na specifické epitopy. Od N-konce po C-konec i lehký i těžký řetězec obsahuje domény FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 a FR4. Přiřazení aminokyselin každé doméně je v souladu s definicemi z Kabatovy Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 a 1991)) nebo Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); Chothia a kol. Nature 342:878-883 (1989).

Protilátky používané podle předloženého vynálezu jsou výhodně odvozeny z buněk, které exprimují lidské geny imunoglobulinů. V oboru je známo použití transgenní myši pro produkci takových "lidských" protilátek. Jeden takový způsob je popsán v Mendez a kol. Nature Genetics 15:146-156 (1997), Green a Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998) a U.S. patentová přihláška č. 08/759,620 (podaná 3. prosince 1996). Použití takové myši pro získání lidských protilátek je také popsáno v U.S. patentových přihláškách 07/466,008 (podaná 12. ledna 1990), 07/610,515 (podaná 8. listopadu 1990), 07/919,297 (podaná 24. července 1992), 07/922,649 (podaná 30. července 1992), 08/031,801 (podaná 15. března 1993), 08/112,848 (podaná 27. srpna 1993), 08/234,145 (podaná 28. dubna 1994), 08/376,279 (podaná 20. ledna 1995), 08/430, 938 (podaná 27. dubna 1995), 08/464,584 (podaná 5. června 1995), 08/464,582 (podaná 5. června 1995), 08/463,191 (podaná 5. června 1995), 08/462,837 (podaná 5. června 1995), 08/486,853 (podaná 5. června 1995), 08/486,857 (podaná 5. června 1995), 08/486,859 (podaná 5. června 1995), 08/462,513 (podaná 5. června 1995), 08/724,752 (podaná 2. října 1996) a

08/759,620 (podaná 3. prosince 1996). Viz také Mendez a kol. Nature Genetics 15:146-156 (1997) a Green a Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998). Viz také evropský patent EP 0 463 151 (udělen 12. června 1996), mezinárodní patentová přihláška WO 94/02602 (publikovaná 3. února 1994), mezinárodní patentová přihláška WO 96/34096 (publikovaná 31. října 1996) a WO 98/24893 (publikovaná 11. června 1998).

Alternativou pro použití transgenní myši, která vytváří lidské protilátky je "minilocus" přístup, ve kterém je exogenní místo Ig napodobováno vložением částí (individuálních genů), které obsahuje místo Ig. Jeden nebo více V_H genů, jeden nebo více D_H genů, jeden nebo více J_H genů, μ konstantní oblast a druhá konstantní oblast (výhodně γ konstantní oblast) se spojí do konstruktu pro vložení do zvířete. Viz U.S. patent 5,545,807, autoři Surani a kol. a U.S. patenty 5,545,806, 5,625,825, 5,625,126, 5,633,425, 5,661,016, 5,770,429, 5,789,650 a 5,814,318, autoři Lonberg a Kay, U.S. patent 5,591,669, autoři Krimpenfort a Berns, U.S. patents 5,612,205, 5,721,367, 5,789,215, autoři Berns a kol. a U.S. patent 5,643,763, autoři Choi a Dunn a U.S. patentové přihlášky společnosti GenPharm International 07/574,748 (podaná 29. srpna 1990), 07/575,962 (podaná 31. srpna 1990), 07/810,279 (podaná 17. prosince 1991), 07/853,408 (podaná 18. března 1992), 07/904,068 (podaná 23. června 1992), 07/990,860 (podaná 16. prosince 1992), 08/053,131 (podaná 26. dubna 1993), 08/096,762 (podaná 22. července 1993), 08/155,301

(podaná 18. listopadu 1993), 08/161,739 (podaná 3. prosince 1993), 08/165,699 (podaná 10. prosince 1993), 08/209,741 (podaná 9. března 1994). Viz také evropský patent 546 073 B1, mezinárodní patentové přihlášky WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 a WO 98/24884.

V jiném provedení protilátky používané ve způsobu podle předloženého vynálezu nejsou plně lidské, ale "polidštěné". Konkrétně myší protilátky nebo protilátky dalších druhů mohou být polidštěny nebo primatizovány použitím technik známých v oboru. Viz například, Winter a Harris, Immunol. Today 14:43-46 (1993) a Wright a kol. Crit. Reviews in Immunol. 12:125-168 (1992). Protilátka být vytvořena způsoby rekombinantního DNA inženýrství záměnou CH1, CH2, CH3, kloubové oblasti a/nebo rámcové oblasti odpovídajícími lidskými sekvencemi (viz WO 92/02190 a U.S. patenty 5,530,101, 5,585,089, 5,693,761, 5,693,792, 5,714,350 a 5,777,085). V oboru je také známo použití Ig cDNA pro konstrukci chimérických imunoglobulinových genů (Liu a kol. P.N.A.S. 84:3439 (1987) a J.Immunol. 139:3521 (1987)). mRNA s izoluje z hybridomu nebo další buňky produkující protilátky a použije se pro produkci cDNA. Požadovaná cDNA může být amplifikována polymerázovou řetězovou reakce použitím specifických primerů (U.S. patenty 4,683,195 a 4,683,202). Alternativně je možno vytvořit knihovnu a prohlížet ji pro izolaci požadované sekvence. DNA sekvence kódující variabilní oblast protilátky se potom fúzuje k sekvencím lidských konstantních oblastí. Sekvence genů

lidských konstantních oblastí mohou být nalezeny v Kabat a kol., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, N.I.H. publikace č. 91-3242. Geny lidských C oblastí jsou snadno dostupné ze známých klonů. Volba isotypu bude řízena požadovanými efektorovými funkcemi jako je fixace komplementu nebo aktivita v protilátkově závislé buněčné cytotoxicitě. Výhodný isotypy jsou IgG1, IgG2, IgG3 a IgG4. Obzvláště výhodné isotypy pro protilátky podle předloženého vynálezu jsou IgG2 a IgG4. Může být použita libovolná z lidských konstantních oblastí lehkého řetězce, κ nebo λ . Chimérické polidštěné protilátky mohou být exprimovány obvyklými způsoby.

Jak bylo uvedeno výše, předložený vynález zahrnuje použití fragmentů protilátek (zahrnutých zde v definici pojmu "protilátka"). Fragmenty protilátek, jako je Fv, F(ab')₂ a Fab, mohou být připraveny štěpením neporušeného proteinu, například proteázou nebo chemickým štěpením. Alternativně mohou být navrženy zkrácené geny. Například chimérický gen kódující oblast F(ab')₂ fragmentu bude zahrnovat DNA sekvence kódující CH1 doménu a kloubovou oblast H řetězce, následovanou translačním stop kodonem pro vytvoření zkrácené molekuly.

V jednom přístupu může být použita sekvence shody kódující J oblasti těžkých a lehkých řetězců pro návrh oligonukleotidů pro použití jako primerů pro vložení užitečných restričních míst do J oblasti pro následnou vazbu segmentu V oblasti na segment lidské C oblasti. cDNA C oblasti může být modifikována místně orientovanou

mutagenezí pro vložení restrikčního místa v analogické poloze v lidské sekvenci.

Vektory exprese pro použití pro získání protilátek používaných podle předloženého vynálezu zahrnují plasmidy, retroviry, kosmidy, YAC, od EBV odvozené episomy a podobně. Výhodný vektor je normálně takový, který kóduje funkčně úplné lidské CH nebo CL imunoglobulinové sekvence, s vhodnými restrikčními místy navrženými tak, aby libovolná VH nebo VL sekvence mohla být snadno vložena a exprimována. V takových vektorech dochází normálně k sestřihu mezi donorovým místem sestřihu ve vkládané J oblasti a akceptorovým místem sestřihu předcházejícím lidskou C oblast a také v sestřihových oblastech, které se vyskytují v lidských CH exonech. Polyadenylace a transkripční terminace nastávají na přirozených místech chromosomu směrem dolů v kódujících oblastech. Výsledná chimérická protilátka může být spojena s libovolným silným promotorem, včetně retrovirálních LTR, například SV-40 časný promotor, (Okayama a kol. Mol. Cell. Bio. 3:280 (1983)), Rousův virus sarkomu LTR (Gorman a kol. P.N.A.S. 79:6777 (1982)) a moloney virus myší leukemie LTR (Grosschedl a kol. Cell 141:885 (1985)); přirozené Ig promotory a podobně.

Lidské protilátky nebo protilátky dalších druhů, použitelné podle předloženého vynálezu mohou také být generovány displejovými technologiemi, zahrnujícími neomezujičím způsobem fágový displej, retrovirový displej, ribosomální displej a další způsoby dobře známé v oboru. Výsledné molekuly mohou být vystaveny dodatečné maturaci, jako je

25.09.02

afinitní maturace, takové způsoby jsou známy v oboru. Viz Wright a Harris, Immunol. Today 14:43-46 (1993), Hanes a Plucthau PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (ribosomální displej), Parmley a Smith Gene 73:305-318 (1988) (fágový displej), Scott TIBS 17:241-245 (1992), Cwirla a kol. PNAS USA 87:6378-6382 (1990), Russel a kol. Nucl. Acids Research 21:1081-1085 (1993), Hoganboom a kol. Immunol. Reviews 130:43-68 (1992), Chiswell a McCafferty TIBTECH 10:80-84 (1992) a U.S. patent 5,733,743. Pokud jsou displejové technologie použity pro produkci protilátek, které nejsou lidské, takové protilátky mohou být polidštěny, jak je popsáno výše.

Použitím těchto technik protilátky mohou být generovány do CTLA-4 exprimujících buněk, CTLA-4 samotných, forem CTLA-4, jejich epitopů nebo peptidů a jejich knihoven exprese (viz například U.S. patent 5,703,057), které potom mohou být prohledávány na aktivity popsané výše.

Protilátky, které jsou vytvořeny pro použití podle předloženého vynálezu nemusí na počátku vykazovat konkrétní požadovaný isotyp. Protilátka, tak jak je vytvořena, může vykazovat libovolný isotyp a může být isotypově změněna až poté použitím obvyklých technik. Tyto techniky zahrnují přímé rekombinantní techniky (viz například U.S. patent 4,816,397) a fúzovací techniky typu buňka-buňka (viz například U.S. patentová přihláška 08/730,639 (podaná 11. října 1996).

Jak bylo uvedeno výše, efektorová funkce protilátek podle předloženého vynálezu může být měněna změnou isotypu na IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE nebo IgM pro různá terapeutická použití. Kromě toho může být závislost na komplementu pro usmrcování buněk vyloučena použitím například bispecifik, imunotoxinů nebo radioaktivního označení.

Mohou být vytvářeny bispecifické protilátky, které zahrnují (i) dvě protilátky: jednu specifickou pro CTLA-4 a druhou pro další molekulu (ii) jedinou protilátku, která má jeden řetězec specifický pro CTLA-4 a druhý řetězec specifický pro další molekulu nebo (iii) jediný řetězec protilátky, který je specifický pro CTLA-4 a další molekulu. Takové bispecifické protilátky mohou být vytvářeny použitím dobře známých technik, viz například Fanger a kol. Immunol. Methods 4:72-81 (1994), Wright a Harris, supra a Traunecker a kol. Int. J. Cancer (Suppl.) 7:51-52 (1992).

Protilátky pro použití podle předloženého vynálezu také zahrnují "k body" (Ill a kol. "Design and construction of a hybrid immunoglobulin domain with properties of both heavy and light chain variable regions" Protein Eng. 10:949-57 (1997)), "minibody" (Martin a kol. "The affinity-selection of a minibody polypeptide inhibitor of human interleukin-6" EMBO J 13:5303-9 (1994)), "diabody" (Holliger a kol. "'Diabodies': small bivalent and bispecific antibody fragments", PNAS USA 90:6444-6448 (1993)) a "janusiny" (Traunecker a kol. "Bispecific single chain molecules

(Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells" EMBO J.

10:3655-3659 (1991) a Traunecker a kol. "Janusin: new molecular design for bispecific reagents" Int. J. Cancer Supp 17:51-52 (1992)).

Používané protilátky mohou být modifikovány obvyklými technikami, aby působily jako imunotoxiny. Viz například Vitetta, Immunol. Today 14:252 (1993). Viz také U.S. patent 5,194,594. Radioaktivně označené protilátky mohou také být připraveny použitím dobře známých technik. Viz například Junghans a kol. v Cancer Chemotherapy and Biotherapy, 655-686 (2. vydání, Chafner a Longo, editoři, Lippincott Raven (1996)). Viz také U.S. patenty 4,681,581, 4,735,210, 5,101,827, 5,102,990 (RE 35,500), 5,648,471 a 5,697,902.

Konkrétní protilátky, použitelné podle předloženého vynálezu zahrnují protilátky, které byly popsány ve WO 00/37504 a označeny jako 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 a 12.9.1.1. Zatímco informace o těchto sekvencích je zde uvedena, další informace mohou být nalezeny ve WO 00137504. Tyto protilátky jsou všechny plně lidské IgG2 nebo IgG4 těžké řetězce s lidskými κ lehkými řetězci. Předložený vynález se konkrétně týká použití protilátek, které mají sekvence aminokyselin těchto protilátek. Předložený vynález se také týká protilátek, které mají sekvence aminokyselin CDRs těžkých a lehkých řetězců těchto protilátek, stejně

tak jako protilátek, které mají změny v CDR oblastech jak bylo popsáno výše.

Protilátky používané podle předloženého vynálezu výhodně vykazují velmi vysoké afinity, typicky s Kds od přibližně 10^{-9} až do přibližně 10^{-11} M, pokud je měření prováděno buď v pevné fázi nebo v roztokové fázi.

Protilátky použité podle předloženého vynálezu mohou být exprimovány v buněčných liniích jiných než hybridomové buněčné linie. Sekvence kódující cDNA nebo genomové klony pro konkrétní protilátky mohou být použity pro transformaci vhodných savčích nebo nesavčích hostitelských buněk. Transformace může být provedena libovolným známým způsobem pro vložení polynukleotidů do hostitelské buňky, včetně například zabalení polynukleotidů do viru (nebo do virových vektorů) a transdukce hostitelské buňky virem (nebo vektorem) nebo způsoby transfekce, známými z oboru, jejichž příklady se nacházejí v U.S. patentech 4,399,216, 4,912,040, 4,740,461 a 4,959,455. Způsoby vkládání heterologních polynukleotidů do savčích buněk jsou známy v oboru a zahrnují neomezujícím způsobem dextranem zprostředkovanou transfekci, precipitaci fosforečnanem vápenatým, transfekci zprostředkovanou polybrenem, protoplastovou fúzi, elektroporaci, bombardování částicemi, enkapsulaci polynukleotidu nebo polynukleotidů v liposomech, peptidové konjugáty, dendrimery a přímé mikroinjekce DNA do jader.

Savčí buněčné linie, které jsou dostupné jako hostitel pro expresi jsou dobře známy v oboru a zahrnují mnoho imortalizovaných buněčných linií, které jsou dostupné z American Type Culture Collection (ATCC), včetně neomezujícím způsobem buněk vaječníků čínského křečka (Chinese hamster ovary - CHO), NSO, HeLa buněk, buněk ledvin malého křečka (baby hamster kidney - BHK), opičích ledvinových buněk (monkey kidney cells - COS) a lidských buněk hepatocelulárního karcinomu (například Hep G2). Mohou také být použity nesavčí buňky včetně buněk bakterií, kvasinek, hmyzu a rostlin. Místně cílená mutagenese domén CH2 protilátek pro zabránění glykosylace může být výhodná pro zabránění změn imunogenicity, farmafokinetiky a/nebo efektorových funkcí, ke kterým dochází na základě ne-lidské glykosylace. Systém exprese glutamin syntázy je diskutován úplně nebo částečně v evropských patentech 216 846, 256 055 a 323 997 a evropské patentové přihlášce 89303964.4.

Protilátky pro použití podle předloženého vynálezu mohou také být produkovány transgenně vytvořením savce nebo rostliny, které jsou transgenní pro požadované imunoglobulinové sekvence těžkých a lehkých řetězců a které produkují protilátku, kterou je z nich možno získat. Transgenní protilátky mohou být produkovány a získávány z mléka ovcí, krav nebo dalších savců. Viz například U.S. patenty 5,827,690, 5,756,687, 5,750,172 a 5,741,957.

Obr. 1 ukazuje úplné nukleotidové a aminokyselinové sekvence následujících anti-CTLA-4 protilátek:

25.09.03

4.1.1:

úplný 4.1.1 těžký řetězec (cDNA 22(a), genom 22(b) a aminokyseliny 22(c));

úplný aglykosylovaný 4.1.1 těžký řetězec (cDNA 22(d) a aminokyseliny 22(e));

4.1.1 lehký řetězec (cDNA 22(f) a aminokyseliny 22(g));

4.8.1:

úplný 4.8.1 těžký řetězec (cDNA 22(h) a aminokyseliny 22(i));

4.8.1 lehký řetězec (cDNA 22(j) a aminokyseliny 22(k));

6.1.1:

úplný 6.1.1 těžký řetězec (cDNA 22(I) a aminokyseliny 22(m));

6.1.1 lehký řetězec (cDNA 22(n) a aminokyselina 22(o));

11.2.1:

úplný 11.2.1 těžký řetězec (cDNA 22(p) a aminokyseliny 22(q)); a

11.2.1 lehký řetězec (cDNA 22(r) a aminokyseliny 22(s)).

Signální peptidové sekvence jsou uvedeny tučným a velkým textem. Otevřené čtecí rámce v úplné 4.1.1 genomické DNA sekvenci (Obr. 1(b)) jsou podtrženy. Mutace vložené pro vytvoření aglykosylovaného 4.1.1 těžkého řetězce a výsledné změny (N294Q) jsou znázorněny dvojitým podtržením a tučným textem (cDNA (Obr. 1(b) a aminokyseliny (Obr. 1(c))).

Obr. 2 ukazuje porovnání sekvencí mezi předpovězenými sekvencemi aminokyselin těžkého řetězce klonů 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 3.1.1, 4.10.2, 4.13.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 a 12.9.1.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie DP-50 (3-33). Rozdíly mezi sekvencí zárodečné linie DP-50 a sekvencemi klonů jsou uvedeny tučně. Obrázek také ukazuje polohy sekvencí CDR1, CDR2 a CDR3 protilátek. Polohy sekvencí CDR1 a CDR2 jsou ukázány šipkami na okraji tabulky. Aminové zakončení CDR3 je také ukázáno na okraji, ale karboxy zakončení je variabilní a končí bezprostředně aminokyselinou, která je N-terminální v sekvenci.

Obr. 3 ukazuje porovnání sekvencí mezi předpovězeným těžkým řetězcem sekvence aminokyselin klonu 2.1.3 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie DP-65 (4-31). Rozdíly mezi sekvencí zárodečné linie DP-65 a sekvencí klonu jsou uvedeny tučně. Obrázek také ukazuje polohy sekvencí CDR1, CDR2 a CDR3 protilátky podtržením.

Obr. 4 ukazuje porovnání sekvencí mezi předpovězenou sekvencí aminokyselin k lehkého řetězce klonů 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 4.10.2 a 4.13.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A27. Rozdíly mezi sekvencí zárodečné linie A27 a sekvencí v klonu jsou uvedeny tučně. Obrázek také ukazuje polohy CDR1, CDR2 a CDR3 sekvencí protilátky podtržením. Zjevné delece v CDR1 klonů 4.8.1, 4.14.3 a 6.1.1 jsou označeny jako "Os".

25.09.02

Obr. 5 ukazuje porovnání sekvencí mezi předpovězenou sekvencí aminokyselin k lehkého řetězce klonů 3.1.1, 11.2.1, 11.6.1 a 11.7.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie 012. Rozdíly mezi sekvencí zárodečné linie 012 a sekvencí v klonu jsou uvedeny tučně. Obrázek také ukazuje polohy CDR1, CDR2 a CDR3 sekvencí protilátky podtržením.

Obr. 6 ukazuje porovnání sekvencí mezi předpovězenou sekvencí aminokyselin k lehkého řetězce klonů 2.1.3 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A10/A26. Rozdíly mezi sekvencí zárodečné linie A10/A26 a sekvencí v klonu jsou uvedeny tučně. Obrázek také ukazuje polohy CDR1, CDR2 a CDR3 sekvencí protilátky podtržením.

Obr. 7 ukazuje porovnání sekvencí mezi předpovězenou sekvencí aminokyselin k lehkého řetězce klonů 12.3.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A17. Rozdíly mezi sekvencí zárodečné linie A17 a sekvencí v klonu jsou uvedeny tučně. Obrázek také ukazuje polohy CDR1, CDR2 a CDR3 sekvencí protilátky podtržením.

Obr. 8 ukazuje porovnání sekvencí mezi předpovězenou sekvencí aminokyselin k lehkého řetězce klonů 12.9.1 a sekvencí aminokyselin zárodečné linie A3/A19. Rozdíly mezi sekvencí zárodečné linie A3/A19 a sekvencí v klonu jsou uvedeny tučně. Obrázek také ukazuje polohy CDR1, CDR2 a CDR3 sekvencí protilátky podtržením.

25.09.00

Následující tabulka ukazuje počet aminokyselinových změn proti sekvenci zárodečné linie pro H a L řetězec FR a CDR oblasti pro protilátky podle předloženého vynálezu:

	4.1.1	4.8.1	6.1.1	11.2.1
H-FR	1	0	1	0
H-CDR	3	4	3	1
L-FR	1	0	1	0
L-CDR	3	4 (včetně 2 delecí)	2 (včetně 1 delece)	3
Celkově FR/CDR	2/6	0/8	2/5	0/4

Zastupuje:

dr. P. Zelený

25.09.02

SEQUENCE LISTING

PV 2002 - 1760

<110> PFIZER PRODUCTS INC.

<120> USES OF ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES

<130> PC23019A

<140>

<141>

<150> 60/293042

<151> 2001-05-23

<160> 39

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 1392

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggtcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagaaataa atactatgca 240
gactcogtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggaggtcac 360
ttcggtcctt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aaggggcccat cgggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccttgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540
ggcgtctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagttt cctcttcccc 780
ccaaaaccca aggacacctt catgatctcc cggacccttg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagacct cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtgggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aacaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacacctt gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctcogtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaat ga                                     1392
```

25.09.02

<210> 2
 <211> 1999
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 atggagtttg ggctgagctg ggttttcttc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
 tgtgtagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccagggtcca 180
 ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtagatg gaagaaataa atactatgca 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggaggtcac 360
 ttcggtcctt ttgactactg gggccaggga accctggta ccgtctcttc agctagcacc 420
 aagggcccat cgggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
 ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
 tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttggtga gaggccagct 720
 cagggaggga ggggtgtctgc tgggaagccag gctcagccct cctgcctgga cgcaccccg 780
 ctgtgcagcc ccagcccagg gcagcaaggc agggcccatc tgtctctca cccggaggcc 840
 tctgcccgcc ccaactcatgc tcagggagag ggtcttctgg ctttttccac caggctccag 900
 gcaggcacag gctgggtgcc cctaccccag gcccttcaca cacaggggca ggtgcttggc 960
 tcagacctgc caaaagccat atccgggagg accctgcccc tgacctaacg cgaccccaaa 1020
 ggccaaactg tccactccct cagctcggac acctctcttc ctcccagatc cgagtaactc 1080
 ccaatcttct ctctgcagag cgcaaagtgt gtgtcgagt cccaccgtgc ccaggtaagc 1140
 cagcccagge ctgcacctcc agctcaaggc gggacagggt ccctagagta gcctgcatcc 1200
 agggacagge cccagctggg tgctgacacg tccacctcca tctcttcttc agcaccacct 1260
 gtggcaggac cgtcagctct cctcttcccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc 1320
 cggacccctg aggtcacgtg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagacct cgagggtccag 1380
 ttcaactggg acgtggacgg cgtggagggt cataatgcc agacaaaagc acgggaggag 1440
 cagttcaaca gcacgttccg tgtgggtcag gtccctaccg ttgtgcacca ggactggctg 1500
 aacggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa 1560
 accatctcca aaaccaaagg tgggacccgc ggggtatgag ggccacatgg acagaggccg 1620
 gctcggccca ccctctgccc tgggagtga cgtgtgcca acctctgtcc ctacagggca 1680
 gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca 1740
 ggtcagcctg aactgctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga 1800
 gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg 1860
 ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt 1920
 cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc 1980
 cctgtctccg ggtaaatga 1999

<210> 3
 <211> 463
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25.09.02

<400> 3

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser His Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly His Phe Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
225 230 235 240

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

25.09.02

245

250

255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 4

<211> 1392

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

25.09.00

```

atggagtttg ggctgagctg ggttttcttc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcggtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtagatg gaagaaataa atactatgca 240
gactccgtga agggcogatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
caaatagaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggaggtcac 360
ttcggctcctt ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggtccat cgggtcttccc cctgggcgcc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780
ccaaaaccca aggacacctt catgatctcc cggacccttg aggtcacgtg cgtgggtgggtg 840
gacgtgagcc acgaagacct cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttccaaa gcacgttccg tgtgggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactgggtg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aaciaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacacctt gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcagtaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaat ga 1392

```

<210> 5

<211> 463

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser His Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

25.09.02

85

90

95

Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly His Phe Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 225 230 235 240

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 325 330 335

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

25.09.00

340

345

350

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 6

<211> 708

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

atggaaaccc cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaatttgtg tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgca gggccagtc gagtattagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaga 180
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300
cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggta cctcaccctg gacgttcggc 360
caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag 708

<210> 7

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25.09.02

<400> 7

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Gly Thr Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

25.09.00

<210> 8
 <211> 1395
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
 tgtacacgct ctggattcac cttcagtaac tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagtaataa acactatgga 240
 gactcogtga agggccgatt caccatctcc agtgacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag aggagagaga 360
 ctgggggtcct actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420
 accaagggcc catcggtctt cccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca 480
 gcgcccttg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 540
 tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccagctg tcctacagtc ctcaggactc 600
 tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tcagcaact tcggcaccca gacctacacc 660
 tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agacagttga gcgcaaatgt 720
 tgtgtcaggt gccaccgtg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt cttcctcttc 780
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac gtgcgtgggtg 840
 gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900
 gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt cctgtgtggtc 960
 agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtc 1020
 tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc 1080
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccagggtc 1140
 agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctcca tgctggactc cgacggctcc 1260
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1320
 tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1380
 tctccgggta aatga 1395

<210> 9
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Ser Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

25.09.00

50

55

60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Gly
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Arg Leu Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
225 230 235 240

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

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

25.09.00
315 320

305

310

Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 10

<211> 702

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgca ggaccagtgt tagcagcagt tacttagcct ggtaccagca gaaacctggc 180
caggctccca ggctcctcat ctatggtgca tccagcaggg cactggcat cccagacagg 240
ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctcacca tcagcagact ggagcctgaa 300
gattttgcag tctattactg tcagcagtat ggcattctac cttcacttt cggcggaggg 360
accaaggtgg agatcaagcg aactgtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 420
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 480
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag 540

25.09.02

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 600
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 660
 agctogcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt ag 702

<210> 11
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Val Ser
 35 40 45
 Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 50 55 60
 Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
 65 70 75 80
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 85 90 95
 Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile
 100 105 110
 Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 130 135 140
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 145 150 155 160
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 165 170 175
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 180 185 190
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

25.09.02

195

200

205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 12
<211> 1392
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 12
atggagtttg ggctgagctg ggttttcttc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcggtg gtcgagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtacacgct ctggattcac cttcagtagt tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagcaataa acactatgca 240
gactccgcga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag agccgggactg 360
ctgggttact ttgactactg gggccaggga accctggtca cgtctcttc agcctccacc 420
aaggggcccat cgggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgcc agcaccacct gtggcaggac cgtcagctct cctcttcccc 780
ccaaaacca aggacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagacct cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg 900
cataatgcc aagacaaagc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aacaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggctcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaat ga 1392

<210> 13
<211> 463
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly

25.09.02

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

25.09.02

260

265

270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 14

<211> 705

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

atggaaaccc cagcgcagct tctcttctct ctgtactctt ggctcccaga taccaccgga 60
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgta gggccagtca aagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

25.09.02

ggccaggctc ccaggcccct catctatggt gtatccagca gggccactgg catcccagac 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 300
 gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatggatatct caccattcac tttcggccct 360
 gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtgt gcctgctgaa taactttctat 480
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 705

<210> 15

<211> 234

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45

Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
 100 105 110

Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

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

25.09.00

165

170

175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 16

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

atggagtttg ggctgagctg ggttttcttc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagtaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatccgagg 360
ggagctaccc ttactacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 420
accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaaccg 540
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgcctc cagcaacttc 660
ggcacccaga cctacacctg caacgtatg cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgc cagcaccacc tgtggcagga 780
ccgtcagctt tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 840
gaggtcacgt gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1413

<210> 17

25.09.02

<211> 451
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

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

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

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

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

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

25.09.02
235 240

225

230

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

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

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

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

Pro Gly Lys
450

<210> 18

<211> 714

<212> DNA

25.09.02

<213> Homo sapiens

<400> 18

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg ggggtcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attaacagct atttagattg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagcccctaa actcctgata tatgtctgat ccagtttgca aagtgggggc 240
ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctctg 300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagtatt acagtactcc attcactttc 360
ggccctggga ccaaagtgga aatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgtta gtga 714

```

<210> 19

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

```

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

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr
      20             25             30

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe
      85             90             95

```

```

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
      100            105            110

```

```

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
      115            120            125

```

```

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

```

25.09.02

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 20

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
1 5 10 15

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

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
35 40 45

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

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
65 70 75

<210> 21

<211> 172

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

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

25.09.03

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly His Tyr Trp Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Ile Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr
50 55 60

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

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Gly
85 90 95

Asp Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

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

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170

<210> 22

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

25.09.02

50

55

60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

<210> 23

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
1 5 10 15

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
35 40 45

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
85 90 95

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

<210> 24

<211> 141

25.09.00

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
1 5 10 15

Ser Cys Arg Thr Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
20 25 30

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

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
50 55 60

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
65 70 75 80

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr
85 90 95

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
100 105 110

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
115 120 125

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135 140

<210> 25

<211> 139

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
1 5 10 15

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
35 40 45

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

25.09.02
60

50

55

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
65 70 75 80

Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
85 90 95

Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
100 105 110

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
115 120 125

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135

<210> 26

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
1 5 10 15

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
20 25 30

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

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
50 55 60

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

25.09.00

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135 140

<210> 27
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27
Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
1 5 10 15

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln
20 25 30

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

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Ser Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
50 55 60

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Leu
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135 140

<210> 28
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28
Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
1 5 10 15

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

25.09.02

20

25

30

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

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
50 55 60

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
130 135 140

Gly Gly
145

<210> 29

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

25.09.02

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

<210> 30
<211> 152
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
1 5 10 15
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Ile Trp Tyr Gln
20 25 30
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Phe Leu Ile Ser Ala Thr Ser Ile
35 40 45
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr
50 55 60
Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu His Pro Glu Asp Phe Ala Thr
65 70 75 80
Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95
Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110
Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
115 120 125
Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
130 135 140
Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150

<210> 31
<211> 139
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

25.09.05

1

5

10

15

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

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
50 55 60

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
85 90 95

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
100 105 110

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
115 120 125

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
130 135

<210> 32

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Val Ala Ser
35 40 45

Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gly Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly
50 55 60

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

25.09.02

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
85 90 95

Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn
130

<210> 33

<211> 150

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Cys Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
20 25 30

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

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

Ile Asp Cys Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
85 90 95

Gly Thr Arg Val Asp Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Tyr
145 150

25.09.02

<210> 34
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Gln
85 90 95

<210> 35
<211> 155
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35
Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr
1 5 10 15
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln
20 25 30
Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser
35 40 45
Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
50 55 60

25.09.02

Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
85 90 95

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
100 105 110

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
115 120 125

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
130 135 140

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155

<210> 36

<211> 100

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

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

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Trp Pro
100

<210> 37

25.09.02

<211> 139
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37
Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
1 5 10 15
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
20 25 30
Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys
35 40 45
Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80
Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Ser His Trp Pro Pro Thr Phe
85 90 95
Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
100 105 110
Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
115 120 125
Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135

<210> 38
<211> 100
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

25.09.00

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

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

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

Leu Gln Thr Pro
100

<210> 39

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu
1 5 10 15

His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
20 25 30

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly
35 40 45

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
50 55 60

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

Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
85 90 95

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
100 105 110

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
115 120 125

Asn Phe Tyr Pro Arg
130

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití lidské anti-CTLA-4 protilátky pro přípravu léčiva k léčení rakoviny u savce, kde uvedená rakovina je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující onemocnění: rakovina plic, rakovina kostí, rakovina slinivky břišní, rakovina kůže, rakovina hlavy nebo krku, kožní nebo intraokulární maligní melanom, rakovina dělohy, rakovina vaječníků, rektální rakovina, rakovina anální oblasti, rakovina žaludku, rakovina tracheálního, rakovina prsu, rakovina varlat, rakovina dělohy, karcinom vejcovodů, karcinom endometria, karcinom čípku děložního, karcinom vaginy, karcinom vulvy, Hodgkinova nemoc, ne-Hodgkinův lymfom, rakovina jícnu, rakovina tenkého střeva, rakovina endokrinního systému, rakovina štítné žlázy, rakovina příštítného tělíska, rakovina nadledvinek, sarkom měkké tkáně, rakovina močových cest, rakovina penisu, rakovina prostaty, chronická nebo akutní leukemie, pevné nádory u dětí, lymfocytový lymfom, rakovina močového měchýře, rakovina ledvin nebo močovodu, karcinom ledvinových buněk, karcinom ledvinné pánvičky, neoplasmy centrálního nervového systému (CNS), primární CNS lymfom, nádorová angiogenese, nádory na páteři, gliom kmene mozku, adenom hypofýzy, Kaposiho sarkom, rakovina epidermoidu, rakovina skvamózních buněk, lymfom T-buněk a kombinace uvedených rakovin.

2. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání protilátky savci v kombinaci s činidlem zvoleným ze souboru, zahrnujícím chemoterapeutické činidlo, rakovinovou vakcinu, imunomodulační činidlo, činidlo proti

angiogenesi, anti-vaskulární činidlo, inhibitor přenosu signálu, antiproliferativní činidlo, činidlo indukce apoptózy a inhibitor dráhy přežívání.

3. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání protilátky v kombinaci s činidlem proti angiogenesi, kde uvedené činidlo proti angiogenesi je zvoleno ze souboru, zahrnujícího inhibitor MMP-2 (matrix-metaloproteináza 2), inhibitor MMP-9 (matrix-metaloproteináza 9) a inhibitor COX-II (cyklooxygenáza II).

4. Použití protilátky v kombinaci s chemoterapeutickým činidlem, kde uvedené činidlo je zvoleno ze souboru, zahrnujícího inhibitor mitózy, alkylační činidlo, anti-metabolit, interkalační antibiotikum, inhibitor růstového faktoru, inhibitor buněčného cyklu, enzym, inhibitor topoisomerázy, modifikátor biologické odezvy, anti-hormon, inhibitor angiogenese a anti-androgen.

5. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání protilátky v kombinaci s inhibitorem přenosu signálu, kde uvedený inhibitor je zvolen ze souboru, zahrnujícího inhibitor receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR - epidermal growth factor receptor), inhibitor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF - vascular endothelial growth factor) a inhibitor erbB2 receptoru.

6. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání savci množství uvedené protilátky v kombinaci s

radiační terapií, kde množství protilátky v kombinaci s radiační terapií je účinné pro inhibici abnormálního buněčného růstu nebo léčbu hyperproliferativní poruchy u savce.

7. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že protilátka která se váže k CTLA-4 má následující vlastnosti:

vazebná afinita pro CTLA-4 přibližně 10^{-9} nebo více;
inhibice vazby mezi CTLA-4 a B7-1 s IC_{50} přibližně 100 nM nebo méně; a
inhibice vazby mezi CTLA-4 a B7-2 s IC_{50} přibližně 100 nM nebo méně; a

zahrnuje sekvenci aminokyselin těžkého řetězce ze souboru, který zahrnuje lidské FR1, FR2 a FR3 sekvence aminokyselin, které odpovídají sekvencím genu V_H 3-33 nebo jejich konzervativní substituce nebo somatické mutace, kde FR sekvence jsou spojeny s CDR1, CDR2 a CDR3 sekvencemi a kde protilátka také zahrnuje CDR oblasti v lehkém řetězci z genu A27 nebo O12.

8. Použití podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že uvedené FR1, FR2 nebo FR3 sekvence jsou výsledkem somatické mutace genu V_H 3-33.

9. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že protilátka je v kompetici o vazbu s CTLA-4 s protilátkou, která má těžký a lehký řetězec sekvencí aminokyselin

protilátky ze souboru, zahrnujícího 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 a 11.2.1.

10. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že protilátka zahrnuje těžký řetězec zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3 a lehký řetězec zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3 protilátky, zvolené ze souboru, zahrnujícího 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 a 12.9.1.1 nebo sekvence, které se liší od uvedených CDR sekvencí změnami, zvolenými ze souboru, zahrnujícího konzervativní změny, kde uvedené konzervativní změny jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího nahrazení nepolárních zbytků jinými nepolárními zbytky, nahrazení polárních nabitých zbytků jinými polárními nenabitými zbytky, nahrazení polárních nabitých zbytků jinými polárními nabitými zbytky a substituce strukturálně podobných zbytků; a nekonzervativní substituce, kde uvedené nekonzervativní substituce jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího substituce polárního nabitého zbytku za polární nenabitý zbytek a substituce nepolárních zbytků za polární zbytky, adice a delece.

11. Použití podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že protilátka zahrnuje těžký řetězec, zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3 a lehký řetězec zahrnující sekvence aminokyselin CDR-1, CDR-2 a CDR-3 protilátky, zvolené ze souboru, zahrnujícího 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 a 12.9.1.1.

12. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že protilátka je zvolena ze souboru, zahrnujícího protilátku zahrnující sekvenci aminokyselin těžkého řetězce z lidského genu 3-33 a sekvenci aminokyselin lehkého řetězce z lidského genu A27 nebo O12.

13. Farmaceutická kompozice pro léčení rakoviny u savce, **vyznačující se tím**, že zahrnuje množství lidské anti-CTLA-4 protilátky, které je účinné při léčení uvedené rakoviny a farmaceuticky přijatelný nosič, kde uvedená rakovina je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující onemocnění: rakovina plic, rakovina kostí, rakovina slinivky břišní, rakovina kůže, rakovina hlavy nebo krku, kožní nebo intraokulární maligní melanom, rakovina dělohy, rakovina vaječníků, rektální rakovina, rakovina anální oblasti, rakovina žaludku, rakovina trakčníku, rakovina prsu, rakovina varlat, rakovina dělohy, karcinom vejcovodů, karcinom endometria, karcinom čípku děložního, karcinom vaginy, karcinom vulvy, Hodgkinova nemoc, ne-Hodgkinův lymfom, rakovina jícnu, rakovina tenkého střeva, rakovina endokrinního systému, rakovina štítné žlázy, rakovina příštítného tělíska, rakovina nadledvinek, sarkom měkké tkáně, rakovina močových cest, rakovina penisu, rakovina prostaty, chronická nebo akutní leukemie, pevné nádory u dětí, lymfocytový lymfom, rakovina močového měchýře, rakovina ledvin nebo močovodu, karcinom ledvinových buněk, karcinom ledvinné pánvičky, neoplasmy centrálního nervového systému (CNS), primární CNS lymfom, nádorová angiogenese, nádory na páteři, gliom kmene mozkového, adenom hypofýzy,

Kaposiho sarkom, rakovina epidermoidu, rakovina skvamózních buněk, lymfom T-buněk a kombinace uvedených rakovin.

14. Farmaceutická kompozice podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že dále zahrnuje množství chemoterapeutického činidla, rakovinové vakciny, imunomodulačního činidla, činidla proti angiogenesi, anti-vaskulárního činidla, inhibitoru přenosu signálu, antiproliferativního činidla, činidla indukce apoptózy a inhibitoru dráhy přežívání které, v kombinaci s uvedenou protilátkou, je účinné při léčení uvedené rakoviny.

15. Použití množství lidské anti-CTLA-4 protilátky pro přípravu kompozice pro léčení rakoviny u savce, které je účinné při léčení uvedené rakoviny, kde uvedená rakovina je zvolena ze souboru, zahrnujícího následující onemocnění: rakovina plic, rakovina kostí, rakovina slinivky břišní, rakovina kůže, rakovina hlavy nebo krku, kožní nebo intraokulární maligní melanom, rakovina dělohy, rakovina vaječníků, rektální rakovina, rakovina anální oblasti, rakovina žaludku, rakovina trakčníku, rakovina prsu, rakovina varlat, rakovina dělohy, karcinom vejcovodů, karcinom endometria, karcinom čípku děložního, karcinom vaginy, karcinom vulvy, Hodgkinova nemoc, ne-Hodgkinův lymfom, rakovina jícnu, rakovina tenkého střeva, rakovina endokrinního systému, rakovina štítné žlázy, rakovina příštítného tělíska, rakovina nadledvinek, sarkom měkké tkáně, rakovina močových cest, rakovina penisu, rakovina prostaty, chronická nebo akutní leukemie, pevné nádory u dětí, lymfocytový lymfom, rakovina močového měchýře,

rakovina ledvin nebo močovodu, karcinom ledvinových buněk, karcinom ledvinné pánvičky, neoplasmy centrálního nervového systému (CNS), primární CNS lymfom, nádorová angiogenese, nádory na páteři, gliom kmene mozkového, adenom hypofýzy, Kaposiho sarkom, rakovina epidermoidu, rakovina skvamózních buněk, lymfom T-buněk a kombinace uvedených rakovin.

Zastupuje:

dr. P. Zelený

1/25

25.09.02

PV 2002-1760

1A

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
CATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTCACTT
CGGTCCCTTTTGACTIONTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
CAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAG
CTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCTGAGTGCCAC
CGTGCCCGAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCCCAAA
CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG
TTCCGTGTGGTCAGCGTCTTACCCTTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

2/25

25.09.02

PV 2002-1460

1B

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGOGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGOAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
CATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTCACTT
CGGTCCTTTTGACTIONTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTA
GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCAG
CTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGGG
TGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGTGC
AGCCCCAGCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGAGGC
CTCTGCCCCGCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTTTCCACCA
GGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCCTACCCAGGCCCTTCACACACAG
GGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCCGGGAGGACCCTGCC
CCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAACTGTCCACTCCCTCAGCTCGGACA
CCTTCTCTCCTCCAGATCCGAGTAACTCCCAATCTTCTCTCTGCAGAGCGCA
AATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGCCCAAGGTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCCC
TCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGC
CCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCATCTCTTCTCCTCAGCACCACCTGTG
GCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAAGCTCCT
CACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
CCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGT
GGGACCCGCGGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCCCACCT
CTGCCCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA
GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

3/25

25.09.02

PV 2002-1460

1C

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSS
HGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGRNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMN
SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
FRVVSFLTVDHQLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLF
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1D

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGT CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
CATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTCACCT
CGGTCTTTTGA TACTGTTGGGCGCAGGGAACCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAG
CTGTCTACAGTCTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGCGAGTGCCAC
CGTGCCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAGCACG
TTCCGTGTGGTCAGCGTCTCCTACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

4/25

25.09.02

PV 2002-1760

1E

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSS
HGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGRNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMN
SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP
SSNFGTQTQYTCNV D HKPSNTKVDKTV ERKCCVECP PCPAPPVAGPSVFLFPK
PKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQST
FRVVS VLT TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL P
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSPF
LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1F

ATGGAAACCC CAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT
TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTATTAGC
AGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT
CATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCA
GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCA GTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTACCTCACCCTGGACGTTCCGGCCA
AGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACA
GCACCTACACCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA
CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

5/25 25.09.02

PV 2002 - 1760

1G

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSISSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

1H

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGT CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCIGTACAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAAC TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAOGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAACACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGAGAGACTGGGGTCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACC TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCC CAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGCGAGTGCC CACCGTGCCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGC ACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

6/25

25.09.02

7V 2002-1460

11

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSN
YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSGNKHGDSVKGRFTISSDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARGERLGSYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TFRVVSVLTVVHQQDLNKGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1J

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT
TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGACCAGTGTTAGCAGCAGT
TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
TGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGT
CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCA
GTCTATTACTGTCAGCAGTATGGCATCTCACCCTTCACTTTCCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAGATCAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA
ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT
ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

4/25

25.09.02

PV 2002 - 1460

1K

METPAQLLFLLLLWL**PDTTGE**IVLTQSPGTLSPGERATLSCRTSVSSS
YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA
VYYCQQYGISPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

1L

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTTCGAGC
CTGGGAGGTCCTTGAGACTCTCCTGTACAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGT
TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGCAATAAACACTATGCAGACTCCGCGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCCGACTGCT
GGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCAG
CTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGCGAGTGCCAC
CGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG
TTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

8/25 25.09.02

PV 2002-1460

1M

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVEPGRSLRLSCTASGFTFSS
YGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSGNKHADSAKGRFTISRDNKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARAGLLGYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
FRVVSFLTVVHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1-N

ATGGAAACCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT
TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGTAGGGCCAGTCAAAGTGTTAGC
AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCCCTCAT
CTATGGTGTATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTG
GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTT
GCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTATCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGG
GACCAAAGTGGATATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

9/25 25.09.05

PV 2002-1460

10

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTL~~SLSPGERATL~~SCRASQSVS
SYLAWYQQKPGQAPRPLIYGVS~~SRATGIPDRFSGSGGTDF~~TLTISRLEPEDF
AVYYCQQYGISPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK~~DSTYLS~~SSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

1P

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCGAGGGG
AGCTACCCTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCA
CGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCG
CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA~~ACTCAGGCGCTCTGACCA~~
GCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTG
CAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCA
AATGTTGTGTGCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCC~~AAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC~~
TGAGGTACAGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGT
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGG
GAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCA
CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCC
TCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC~~TACAAGACCACACCTCCCATGCTG~~
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

1Q

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLY
YYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDH
KPSNTKVDKTV ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVQPNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVH QDWL
NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1R

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCT
GGCTCCGAGGTGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG
CATTAACAGCTATTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAAC
TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGT
GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGA
AGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGTATTACAGTACTCCATTCACTTTTCG
GCCCTGGGACCAAAGTGGAAATCAAACGAACGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACGTGCCTCTGTTGTGTG
CCTGTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAAcACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAGTGA

1S

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCPASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEODSKDSTYSLSSLT LSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

• PV 2002 - 1760

[illegible]

2C

CDR	DP50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1	12.9.1
CDR2	A	A	A	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	E
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	V	V	V	V	V	V	V	A	V	V	V	V	V
	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R

13/25

25.09.02

PV 1002-1760

44/25

25.09.00

PV 2002-1760

2D

CDR	DP50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.102	4.13.1	4.143	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	A	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
		G	G	G	V	V	V	A	D	G	G	D	D

15/25

25.09.00

PV 2002-1460

2E

CDR	DP50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
↑		A	G	E	A	A	A	G	P	A	T	S	Q
		R	H	R	P	P	P	L	R	V	M	Y	G
CDR3		I	F	L	L	L	L	L	G	V	I	Y	T
↓		I	G	G	G	G	G	G	A	V	V	D	G
		T	P	S	P	P	P	Y	T	P	V	F	W
		P	F	Y	L	L	L	F	L	A	G	W	Y
		C	D	F	D	D	D	D	Y	A	T	S	G
		M	Y	D	Y	Y	Y	Y	Y	M	L	G	G
		D	W	Y	W	W	W	W	Y	D	D	R	F
		V	G	W	G	G	G	G	Y	V	Y	G	D
		W	Q	G	Q	Q	Q	Q	Y	W	W	G	F
		G	G	Q	G	G	G	G	G	G	G	N	W
		Q	T	G	T	T	T	T	M	Q	Q	D	G
		G	L	T	L	L	L	L	D	G	G	V	Q
		T	V	L	V	V	V	V	V	T	T	W	G
		T	T	V	T	T	T	T	W	T	L	G	T
		V	V	T	V	V	V	V	G	V	V	Q	L
		T	S	V	S	S	S	S	Q	T	T	G	V
		V	S	S	S	S	S	S	G	V	V	T	T
		S	A	S	A	A	A	A	T	S	S	T	V
		S	S	A	S	S	S	S	T	S	S	V	S
		A	T	S	T	T	T	T	V	A	A	T	S
		S	K	T	K	K	K	K	T	S	S	V	A
		T	G	K	G	G	G	G	V	T	T	S	S
		K	P	G	P	P	P	P	S	K	K	S	T
		G	S	P	S	S	S	S	S	G	G	A	K

2F

CDR	DP50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
		P	V	S	V	V	V	V	A	P	P	S	G
		S		F	V	V	V	V	S	S	S	T	P
		V	P	F	P	P	P	P	T	V	V	K	S
		F	L	P	L	L	L	L	K	F	F	G	V
		P	A	L	A	A	A	A	G	P	P	P	F
		L	P	A	P	P	P	P	P	L	L	S	P
		A	C	P	C	C	C	C	S	A	A	V	L
		P	S	C	S	S	S	S	V	P	P	F	A
		C	R	S	R	R	R	R	F	C	C	P	P
		S	S	R	S	S	S	S	P	S	S	L	C
		R	T	S	T	T	T	T	L	R	R	A	S
		S	S	T	S	S	S	S	A	S	S	P	R
		T	E	S	E	E	E	E	P	T	T	C	S
		S	S	E	S	S	S	S	C	S	S	S	T
		E	T	S	T	T	T	T	S	E	E	R	S

16/25

25.09.00

PV 2002-1460

14/25

25.09.02

PV 2402-1460

2G

CDR	DP50	3.1.1.1	4.1.1.1	4.8.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
		S	A	T	A	A	A	A	R	S	S	S	E
		T	A	A	A	A	A	A	S	T	T	T	S
		A	L	A	L	L	L	L	T	A	A	S	T
		A	G	L	G	G	G	G	S	A	A	E	A
		L	C	G	C	C	C	C	E	L	L	S	A
		G	L	C	L	L	L	L	S	G	G	T	L
		C	V	L	V	V	V		T	C	C	A	G
		L	K	V	K	K	K		A	L	L	A	C
		V	D	K	D	D	D		A	V	V	L	L
		K	Y	D	Y	Y	Y		L	K	K	G	V
		D	F	Y	F	F	F		G	D	D	C	K
		Y	P	F	P	P	P		C	Y	Y	L	D
		F	E	P	E	E	E		L	F	F	V	Y
		P	P	E	P	P	P		V	P	P	K	F
		E	V	P	V	V	V		K	E	E	D	P
		P	T	V	T	T	T		D	P	P	Y	E
		V	V	T	V	V	V		Y	V		F	P
		T	S	V	S	S	S		F	T		P	V
		V	W	S	W	W	W		P	V		E	T
		S	N	W	N	N	N		E			P	V
		W	S	N	S	S	S		P			V	S
		N	G	S	G	G	G		V			T	W
		S	A	G	A	A	A		T			V	N
		G	L	A	L	L	L		V			S	S

25-09-02

12

[illegible]

3

VSGGSISSGGYYWSEWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSEKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR
CDR1

CDR2

SGPGLVKPSQILSLTCTVSGGSISSGGHYWSEWIRQHPGKGLEWIGYIYYIGNTYYNPSEKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY
CDR1

CDR2

YCARDSDGYGIDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
CDR3

19/25

25.09.02

PV 2002-1460

4A

EIVLTQSPGTL^{SL}SPGERATL^{SCR}ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY
CDR1

CQQYGSSP
CDR3

QSPGTL^{SL}SPGERATL^{SCR}ASQSISSSFLAWYQQRPQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY
CDR1

CQQYGTSPWTFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYYPREAK
CDR3

QSPGTL^{SL}SPGERATL^{SCR}TS00VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY
CDR1

CQQYGLSPFTFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYYPREAKVQ
CDR3

GTL^{SL}SPGERATL^{SCR}ASQSV0SSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY
CDR1

CQQYGRSPFTFGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYYPREAKVQ
CDR3

20/25

25.09.02

PV 2002 - 1760

4B

QSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRPLIYGVSSRATGIPDRFSGSGGTDTLTISRLEPEDFAVY
CDR1

COOYGISPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
CDR3

SPGTLSPGERATLSCRASQSVSSY~~LN~~FLAWYQKPGQAPRLLIY~~RP~~SSRATGIPDSFSGSGGTDTLTISRLEPEDFALYY
CDR1

COOYGTSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
CDR3

QSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTLTISRLEPEDFAVY
CDR1

COOYGRSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKGG
CDR3

L1/25

25.09.02

7V 2002-1760

DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
 CDR1 CDR2 CDR3

QSPSSLASVGDRVTITCRASQSI~~NTYLL~~IWYQQKPGKAP~~NFL~~LSATSILOS~~GVPSRFR~~RGSGGT~~NFTLTI~~NSLHPEDFATYYCQQSYSTPFT
 CDR1 CDR2 CDR3
 FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNMREAKVQWKVDNALQSG

PSSLASVGDRVTITCRASQSI~~NSYL~~DWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPFT
 CDR1 CDR2 CDR3
 FGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKV

TQSPSSLASVGDRVTITCRASQSI~~NRYL~~NWYQQKPGKAPKFLIYVASILQSGVPS~~GFSA~~SGSGP~~DFTLTI~~SSLQPEDFATYYCQQSYSTPFT
 CDR1 CDR2 CDR3
 FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLINN

TQSPSSLASVGDRVTITCRASQSI~~CN~~YLNWYQQKPGKAPRVLIYAASSLQGVPSRFSGSGIDCTLTITISLQPEDFATYYCQQSYITPFT
 CDR1 CDR 2 CDR3
 FGPGTRVDIERTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNAY

22/25

25.09.02

PV 2002-1460

6

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSQSIGSSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLFAEDAATYY
CDR1

CHQSSSLPQ
CDR3

SPDFQSVTPKEKVTITCRASSQSIGSSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINLEAEDAATYY
CDR1

HQSSSLP~~L~~TFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
CDR3

23/25

25.09.02

TV 2002 - 1460

7

DVVMTQSP LSLPVT L GQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQORPGQSPRRLIYKVSNRDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY
CDR1

YCMOGTHWP
CDR3

PLSLPVT L GQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQORPGQSPRRLIYKVSNDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY C
CDR2

MOGSHWPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLLNNFY P
CDR3

24/25

25.09.02

PV 2002 - 1760

DIVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LS}HSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG^{SN}RASGV^{PD}RFSGSGGTDF^{TL}KISRVEAEDV
CDR2

GVYYC^{MO}ALQTP
CDR3

PGEPA^SISCRSSQSL^{LS}HSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG^{SN}RASGV^{PD}RFSGSGGTDF^{TL}KLSRVEAEDVG^{VY}YCMQALQTP^{LT}
CDR3

FGG^{TK}VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV^VCLLNNFYPR

CDR2

CDR1

FGG^{TK}VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV^VCLLNNFYPR

25/25

25.09.02

7V 2002-1460