



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010135585/10, 11.02.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.02.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

11.02.2008 US 61/027,501;

18.03.2008 US 61/037,340;

20.11.2008 US 61/116,319

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2012 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 27.10.2014 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO2006021955 A2, 02.03.2006, .
HARDY et al., "BAT monoclonal antibody immunotherapy of human metastatic colorectal carcinoma in mice", Cancer Letters 229, 2005, pp. 217"222 <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.06.046>. RU2235131 C2, 27.08.2004 . При публикации сведений о выдаче патента будет использовано описание в первоначальной редакции (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.09.2010

(86) Заявка РСТ:
IL 2009/000153 (11.02.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/101611 (20.08.2009)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ООО "Перфект-Ассистант", ВОХ-сервис 1125, пат. пов. М.И. Ниловой, рег. N 378

(72) Автор(ы):

РОТЕМ-ЙЕХУДАР Ринат (IL),

РОДИОНОВ Галина (IL)

(73) Патентообладатель(и):

КУРЕТЕК ЛТД. (IL)

(54) МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к иммунологии и биотехнологии. Предложено применение гуманизованного моноклонального антитела или его фрагмента, включающего вариабельные области лёгкой и тяжелой цепи, полученные из моноклонального

антитела мыши mBAT-1, в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом на основе платины, антиметаболитов или паклитаксела для лечения опухолевого заболевания. Описано применение гуманизованного моноклонального антитела

или его фрагмента, включающего переменные области легкой и тяжелой цепи, полученные из моноклонального антитела мыши mBAT-1, в комбинации с по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом на основе платины, антиметаболитов или паклитаксела для повышения выживаемости субъекта с опухолью, которого лечат по меньшей мере одним

химиотерапевтическим агентом. Изобретение обеспечивает синергетический эффект, выраженный в увеличении жизнеспособности лимфоцитов или уменьшении объема опухоли по сравнению с использованием h-BAT, что может найти применение в медицине для лечения опухолей. 2 н. и 9 з.п. ф-лы, 20 ил., 2 табл., 8 пр.

(56) (продолжение):

заявителя. При публикации сведений о выдаче патента будут использованы первоначальные чертежи

R U 2 5 3 1 7 5 8 C 2

R U 2 5 3 1 7 5 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 531 758** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010135585/10, 11.02.2009**

(24) Effective date for property rights:
11.02.2009

Priority:

(30) Convention priority:

11.02.2008 US 61/027,501;

18.03.2008 US 61/037,340;

20.11.2008 US 61/116,319

(43) Application published: **20.03.2012 Bull. № 8**

(45) Date of publication: **27.10.2014 Bull. № 30**

(85) Commencement of national phase: **13.09.2010**

(86) PCT application:

IL 2009/000153 (11.02.2009)

(87) PCT publication:

WO 2009/101611 (20.08.2009)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, OOO "Perfekt-Assistant",
VOKh-servis 1125, pat. pov. M.I. Nilovoj, reg. N 378**

(72) Inventor(s):

ROTEM-JEKHUDAR Rinat (IL),

RODIONOV Galina (IL)

(73) Proprietor(s):

KURETEK LTD. (IL)

(54) MONOCLONAL ANTIBODIES FOR TUMOUR TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: invention proposes a humanised monoclonal antibody or its fragment including variable regions of light and heavy chains obtained from a mouse monoclonal antibody mBAT-1 in a combination with at least one chemotherapeutic agent based on platinum, antimetabolites or paclitaxel for treatment of a tumour disease. The invention describes use of a humanised monoclonal antibody or its fragment including variable regions of easy and heavy chains obtained from a mouse

monoclonal antibody mBAT-1, in a combination with at least one chemotherapeutic agent based on platinum, antimetabolites or paclitaxel to improve survivability of an individual with tumour, who is treated at least with one chemotherapeutic agent.

EFFECT: synergetic effect expressed in increase of survivability of lymphocytes or decrease of tumour volume in comparison to use of h-BAT, which can be used in medicine for tumour treatment.

11 cl, 20 dwg, 2 tbl, 8 ex

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способам ингибирования роста опухоли, повышения выживаемости пациента, страдающего опухолевым заболеванием, и индуцирования защиты от рецидива опухоли у млекопитающих. Данные способы

5 включают введение гуманизированных моноклональных антител, включающих CDR-области (гипервариабельные участки, определяющие комплементарность), полученные из моноклонального антитела мыши, обозначенного mBAT-1, в сочетании по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом.

Предпосылки создания изобретения

10 За последние годы быстрое развитие знаний о молекулярных и клеточных основах иммунной регуляции, в частности, относительно уровня Т-клеточного ответа обеспечивает новый арсенал иммунотерапевтических подходов, включая разработку противоопухолевых вакцин. Обнаружено, что отдельные моноклональные антитела обладают иммуномодулирующей активностью, включая способность связывать

15 детерминанты на поверхности Т-клеток и индуцировать пролиферацию, активацию, созревание или дифференцировку этих клеток.

BAT (также называемое mBAT-1 или BAT-1) представляет собой моноклональное антитело мыши против мембранного препарата клеточной линии лимфомы Беркитта (линия Дауди), которое обладает противоопухолевым и иммуностимулирующим

20 действием на различные виды опухолей (Hardy с сотр., 2001, Int. J. Oncol. 19:897). Данное моноклональное антитело первоначально было описано Hardy с сотр. в патенте США №5,897,862. BAT-1 секретируется клеточной линией гибридомы с номером I-1397 базы CNCM.

Полинуклеотидная и аминокислотная последовательности BAT мыши описаны

25 Hardy с сотр. в WO 00/58363 и в публикации патента США №2003/0026800. Ряд гуманизированных моноклональных антител на основе BAT мыши описаны в публикации патента США №2008/0025980. В соответствии с данным описанием гуманизированное моноклональное антитело BAT индуцирует более выраженное противоопухолевое действие, чем исходное (материнское) антитело BAT мыши. Среди

30 многих протестированных модельных систем противоопухолевую активность BAT изучали с использованием SCID-мышей (тяжелый комбинированный иммунодефицит - ТКИД), beige мышей, которые являются дефицитными по NK-клеткам, и nude мышей, которые являются дефицитными по Т-клеткам (Hardy B., 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:5756). Всем мышам вводили внутривенно клетки меланомы B16 мыши, из которых

35 впоследствии развивались опухолевые образования в легких. BAT оказывал противоопухолевое действие только у SCID-мышей, которым прививали лимфоциты мыши или человека. У бестимусных nude мышей и beige мышей BAT проявлял противоопухолевую активность, хотя эта активность была менее эффективной по сравнению с противоопухолевой активностью BAT у мышей дикого типа.

40 Иммуномодулирующее действие BAT мыши также изучали *in vitro*. BAT мыши активирует CD4+ Т-клетки и индуцирует секрецию IFN- γ данными клетками (Hardy с сотр., 2000, *Int. Immunol.* 12:1623 и Quagliano E. с сотр, 2005, *Vaccine* 9:23(25):3280-7, соответственно). Кроме того, было показано, что BAT запускает пролиферацию Т-клеток и повышает их цитолитическую активность (Hardy B. с сотр., 1997, *Hum. Antibodies*, 8:95).

Berger с сотр. (2008) предложил введение гуманизированного моноклонального антитела CT-011, которое основано на mBAT-1, пациентам, страдающим запущенными гемобластомами, и соответствующую фармакокинетику (Berger с сотр. *in. Cancer Res.*,

2008; 14(10) 15 мая 2008 года).

Следует принимать во внимание, что мишенью антител ВАТ являются не опухолевые клетки, а скорее иммунные клетки субъекта или пациента, чтобы модулировать иммунный ответ благоприятным образом.

5 Одним из самых распространенных способов терапевтического лечения рака является химиотерапия. Лекарственные препараты для химиотерапии разделяют на несколько групп в зависимости от оказываемого действия на специфические химические соединения внутри раковых клеток, активность клеток или вовлекаемые процессы, или на специфические фазы клеточного цикла. Группы препаратов для химиотерапии включают:

10 алкилирующие агенты, производные нитрозомочевины, антиметаболиты, антрациклиновые соединения, ингибиторы топоизомеразы I и II, митотические ингибиторы и стероидные ингибиторы.

Химиотерапевтический лекарственный препарат может обеспечиваться в качестве отдельной терапии, (монотерапии), но чаще всего используют в комбинации с одним

15 или более другими активными агентами. В некоторых случаях специфические комбинации препаратов были адаптированы для обеспечения значительно более высоких клинических результатов. Например, антиметаболит фторурацил (5-ФУ) и алкилирующий агент оксалиплатин используют в комбинации для лечения рака ободочной и прямой кишки (колоректального). Комбинированная терапия

20 фторурацилом, лейковорином (фолиниевая кислота) и оксалимлатином также предназначена для лечения рака ободочной и прямой кишки и имеет аббревиатуру FOLFOX. Комбинированную терапию циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (имеет аббревиатуру CHOP) используют для лечения неходжкинской лимфомы, а комбинацию CHOP и химерного моноклонального антитела

25 ритуксимаб (имеет аббревиатуру R-CHOP) используют для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и других злокачественных В-клеточных неходжкинских лимфом.

Комбинированная терапия урацилом, 5-ФУ или урамустинном совместно с облучением (радиационной терапией) и терапией моноклональным антителом, которое специфически

30 связывается с внеклеточным доменом рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), описана в патенте США №6,811,779. Такая комбинированная терапия направлена на ингибирование ангиогенеза. В патенте США №6,217,866 описан способ подавления роста клеток опухоли человека, экспрессирующих рецепторы фактора роста эпидермиса человека (EGF), включающий введение пациенту с раковым

35 заболеванием, имеющего указанные клетки опухоли, эффективного количества антинеопластического (противоопухолевого) агента и эффективного количества моноклонального антитела; (i) причем указанное антитело связывается с внеклеточным доменом рецептора EGF человека указанных клеток опухоли; (ii) причем антитело не конъюгировано с антинеопластическим агентом; и (iii) причем антитело подавляет

40 связывание EGF с рецептором EGF.

В уровне техники полностью отсутствуют рекомендации или предположения относительно того, что использование гуманизированного моноклонального антитела mBAT-1 в комбинации с химиотерапией может быть полезным. Фактически, поскольку

45 известно, что ВАТ и антитела на его основе обладают иммуностимулирующими свойствами, удивительно и неожиданно, что такие антитела в комбинации с цитотоксическими или другими химиотерапевтическими агентами, действие которых заключается в уничтожении пролиферирующих клеточных популяций, могут быть использованы для достижения более высокой клинической эффективности, чем любой

из агентов в отдельности.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает способы ингибирования роста опухоли, уменьшения объема опухоли, повышения выживаемости субъекта и индуцирования защиты от рецидива опухоли у субъектов, имеющих солидные и несолидные опухоли. Данные способы включают использование гуманизированного моноклонального антитела, содержащего по меньшей мере один гипервариабельный участок, определяющий комплементарность (CDR) моноклонального антитела BAT-1 (mBAT-1) мыши и каркасного участка (FR), полученного из акцепторного иммуноглобулина человека. Примером подобного антитела является hBAT-1 (также называемое здесь СТ-011). Некоторые из способов, описанных в данном документе, предпочтительно включают использование гуманизированного моноклонального антитела в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, тогда как другие способы, описываемые в данном документе, относятся к использованию собственно гуманизированного моноклонального антитела, но которое может быть использовано в комбинации с одним или более химиотерапевтическими агентами.

Принципы настоящего изобретения изложены в данном документе с использованием как mBAT-1, так и СТ-011 в культурах лимфоцитов и на моделях опухоли животных и при действии СТ-011 на человека с различными типами гематологических опухолей.

Настоящее изобретение частично основано на неожиданно обнаруженном факте, что включение СТ-011 в схему лечения различными химиотерапевтическими агентами приводит к некоторым полезным противоопухолевым и противораковым эффектам, включая, например, снижение скорости роста опухоли, ингибирование роста опухоли и увеличение времени выживаемости по сравнению с монотерапией любым из способов лечения отдельно. Также было обнаружено, что включение гуманизированного антитела, такого как СТ-011, в схему химиотерапевтического лечения может обеспечить дополнительный полезный эффект, заключающийся в повышении переносимости уровней дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) химиотерапевтического агента.

Настоящее изобретение также частично основано на наблюдении, что лечение индуцированных опухолей в животных моделях заявленными антителами, используемых отдельно или в комбинации с химиотерапевтическими агентами, приводит не только к "исцелению", но также к возникновению эффекта памяти (запоминания) для продолжительной защиты от рецидива опухоли при последующем поражении такими опухолевыми клетками. Животные, вылеченные с использованием гуманизированного антитела СТ-011, оказались, таким образом, устойчивыми к рецидиву или повторному проявлению данной опухоли. Более того, в настоящее время описано, что в определенных обстоятельствах у людей, которые принимали участие на ранних этапах клинических исследований с использованием СТ-011, также наблюдался длительный контроль опухоли и защитные эффекты после введения однократной дозы данного антитела и его элиминации из системы кровотока.

Не основываясь на какой-либо теории или механизме действия, активность гуманизированного моноклонального антитела BAT в отношении защиты от рецидива опухоли или ее развития может быть связана с активностью данного антитела по защите эффекторных Т-клеток / Т-клеток памяти от апоптоза, как описано в данном документе и пояснено на примере антитела СТ-011.

Таким образом, в различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает комбинации противоопухолевых агентов, неизвестные до настоящего времени в качестве обладающих кумулятивным или даже аддитивным эффектом. В соответствии с

определенными принципами настоящего изобретения указанные комбинации включают один вариант лечения, представляющий собой введение по меньшей мере одного химиотерапевтического агента, и другой вариант лечения, представляющий собой введение иммуностимулирующего гуманизированного моноклонального антитела, основанного на mBAT-1. Неожиданно проведение указанных двух вариантов лечения обеспечивает больший полезный противоопухолевый эффект при их использовании в комбинации, а не отдельно или при использовании каждого из них по отдельности. Комбинированная терапия, как показано в описании и формуле изобретения может относиться к любому числу различных комбинированных вариантов лечения, включая, например, по существу перекрывающиеся периоды применения двух или более вариантов лечения; одновременное, последовательное или поочередное применение двух или более вариантов лечения или регулярное применение двух или более вариантов лечения в течение переменных периодов времени.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение обеспечивает способ лечения опухоли, включающий (i) введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела BAT (mBAT-1) мыши, и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификации; и (ii) введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного химиотерапевтического агента; таким образом обеспечивая лечение опухоли.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение также обеспечивает способ улучшения переносимости по меньшей мере одного химиотерапевтического агента, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела BAT (mBAT-1) мыши, и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека или их модификации; причем указанный субъект подвергается химиотерапии по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом; таким образом обеспечивая улучшение переносимости указанного химиотерапевтического агента.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения обеспечивается способ увеличения выживаемости или подавления (ингибирования) прогрессирования заболевания у субъекта, имеющего опухоль, причем указанный субъект подвергается лечению по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом, где указанный способ включает введение эффективного количества гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела BAT (mBAT-1) мыши, и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека или их модификации; таким образом обеспечивая увеличение выживаемости указанного субъекта.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение обеспечивает способ снижения или предотвращения рецидива опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела BAT (mBAT-1) мыши, и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека или их модификации; таким образом

обеспечивая снижение или предотвращение рецидива опухоли.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения указанный способ снижения или предотвращения рецидива опухоли дополнительно включает введение субъекту по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

5 В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения субъект подвергается или закончил курс химиотерапии с применением по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

В соответствии с различными вариантами осуществления изобретения переменный участок легкой цепи гуманизированного моноклонального антитела описывается формулой:

$FR_{L1}-CDR_{L1}-FR_{L2}-CDR_{L2}-FR_{L3}-CDR_{L3}-FR_{L4}$,

где каждый FR независимо представляет собой каркасный участок антитела человека и каждый CDR независимо представляет собой участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела mBAT-1.

15 В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения переменный участок тяжелой цепи гуманизированного моноклонального антитела описывается формулой:

$FR_{H1}-CDR_{H1}-FR_{H2}-CDR_{H2}-FR_{H3}-CDR_{H3}-FR_{H4}$,

20 где каждый FR независимо представляет собой каркасный участок антитела человека и каждый CDR независимо представляет собой участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела mBAT-1.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения FR-участки получены из переменных участков легкой цепи антитела T9 человека (SEQ ID NO: 130) или его модификации.

25 В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения аминокислотные последовательности FR, полученные или модифицированные из переменного участка легкой цепи антитела TEL9 человека, выбраны из группы, состоящей из: FR_{L1} , [EIVLT QSPSS LSASV GDRVITC; SEQ ID NO:1]; FR_{L2} , [W (F или Y) QQKPG KAPKL (W или L) IY; SEQ ID NO:2]; FR_{L3} , [GVPSR FSGSG SGT (D или S) (Y или F) (C или T) LTINS LQPED FATYY C; SEQ ID NO:3]; и FR_{L4} , [FGGGT KLEIK; SEQ ID NO:4].

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения FR получены из переменных участков тяжелой цепи антитела h59v1295 человека (SEQ ID NO:146) или их модификаций.

35 В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения аминокислотные последовательности FR, полученные или модифицированные из переменного участка тяжелой цепи антитела h59v1295 человека, выбраны из группы, состоящей из: FR_{H1} , [Q (I или V) QLV QSGSE LKKPG ASVKI SCKAS GY (T или S) F (T или S); SEQ ID NO:5]; FR_{H2} , [WV (R OR K) QAPGQ GL (Q или K) WMG; SEQ ID NO:6]; FR_{H3} , [RF (V или A) FSLDT SV (N или S) TAYLQ ITSL (T или N) AEDTG MYFC (V или A) (R или K); SEQ ID NO:7]; и FR_{H4} , [WGQGT LTVS S; SEQ ID NO:8].

45 В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения переменный участок легкой цепи включает по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: CDR_{L1} [SARSS VSYMН; SEQ ID NO:9]; CDR_{L2} [RTSNL AS; SEQ ID NO:10]; CDR_{L3} [QQRSS FPLT; и SEQ ID NO:11], причем CDR получены из антитела BAT-1, мыши и нижние индексы "L" и "H" обозначают участки легких и тяжелых цепей соответственно.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения переменный участок тяжелой цепи включает по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: CDR_{H1} [NYGMN; SEQ ID NO:12]; CDR_{H2} [WINTD SGEST YAEFF KG; SEQ ID NO:13]; и CDR_{H3} [VGYDA LDY; SEQ ID NO:14].

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения гуманизированное антитело включает переменный участок легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из: BATTR_{κA} (SEQ ID NO:15), BATTR_{κB} (SEQ ID NO:16), BATTR_{κC} (SEQ ID NO:17), и BATTR_{κD} (SEQ ID NO:18); и переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из: A (SEQ ID NO:20), BATTR_H_B (SEQ ID NO:21), BATTR_H_C (SEQ ID NO:22), BATTR_H_D (SEQ ID NO:23) и BATTR_H_E (SEQ ID NO:24).

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения гуманизированное антитело включает переменные участки, выбранные из группы, состоящей из: BATTR_H_A/BATTR_{κA} (SEQ ID NO:20/SEQ ID NO:15), BATTR_H_B/BATTR_{κA} (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:15), BATTR_H_B/BATTR_{κB} (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:16), BATTR_H_C/BATTR_{κB} (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:16), BATTR_H_B/BATTR_{κD} (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:18) и BATTR_H_C/BATTR_{κD} (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18).

В соответствии с другими предпочтительными вариантами осуществления изобретения переменные участки гуманизированного моноклонального антитела соответствуют BATTR_H_C/BATTR_{κD} (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18).

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения противоопухолевая активность гуманизированного антитела или его фрагмента аналогична или превосходит активность mBAT-1.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения фрагмент гуманизированного антитела выбирают из группы, состоящей из: Fv, F(ab'), F(ab')₂ и одноцепочечного антитела.

Гуманизированное моноклональное антитело согласно настоящему изобретению, предпочтительно получают с использованием технологии рекомбинантной ДНК, применяя CDR-привитие (grafting). Соответственно, гуманизированное антитело получают путем экспрессии полинуклеотидов, причем полинуклеотиды могут кодировать гуманизированное антитело полностью или переменный участок легкой цепи, или переменный участок тяжелой цепи, или переменные участки обеих цепей гуманизированного антитела. Кроме того, гуманизированное антитело может экспрессироваться в клетках-хозяевах после ко-трансфекции различных векторов, каждый из которых включает полинуклеотиды, кодирующие легкую или тяжелую цепь, или после трансфекции одного вектора, включающего обе полинуклеотидные последовательности легкой и тяжелой цепи.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения легкая цепь гуманизированного антитела кодируется полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88 и SEQ ID NO:89.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения тяжелая цепь гуманизированного антитела кодируется полинуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:91, и SEQ ID NO:92.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбирают из следующей группы: антиметаболиты, лекарственные средства на основе платины, митотические ингибиторы, антрациклиновые

антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антиангиогенные агенты и их комбинации.

В соответствии с предпочтительным в настоящее время вариантом осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбирают таким образом, что hBAT-1 повышает выживаемость лимфоцитов при использовании в комбинации с указанным химиотерапевтическим агентом. Обычно повышенная или

5

улучшенная выживаемость может быть удобным образом проанализирована *in vitro*, как показано далее на примерах.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент представляет собой антиметаболит, включая

10

антагонисты пуринов, антагонисты пиримидинов и антагонисты фолатов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения указанный антиметаболит представляет собой антагонист пиримидина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения антиметаболит выбирают из группы, включающей 5-фторурацил, урамустин, урацил, капецитабин, 6-меркаптопурин,

15

метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин и пеметрексед.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент представляет собой 5-фторурацил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент представляет собой цитарабин.

20

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент представляет собой лекарственное средство на основе платины, выбранное из группы, включающей ципластин, карбоплатин и оксалиплатин.

В соответствии с другими дополнительными вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент представляет собой митотический ингибитор, выбранный из группы, включающей паклитаксел, доцетаксел, этопозид, винбластин, винкристин и винорелбин.

25

В соответствии с другими дополнительными вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент представляет собой антрациклиновый антибиотик, выбранный из группы, включающей даунорубицин, респиномицин D и идарубицин.

30

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент представляет собой антиангиогенный агент, выбранный из группы, включающей бевацизумаб, допамин, тетратиомолибдат и антиангиогенные варианты VEGF.

35

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент не является ингибитором топоизомеразы I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один химиотерапевтический агент не является алкилирующим агентом.

40

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения введение гуманизованного антитела и по меньшей мере одного химиотерапевтического агента осуществляют по существу одновременно, параллельно, альтернативно, последовательно или поочередно. При некоторых вариантах осуществления изобретения гуманизованное антитело и по меньшей мере один химиотерапевтический агент

45

вводят в соответствии с перекрывающимися режимами применения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение гуманизованного антитела осуществляют до первоначального введения по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения введение одного из или обоих препаратов - гуманизированного антитела и по меньшей мере одного химиотерапевтического агента - осуществляют по одному из следующих способов, выбранных из следующей группы: внутривенно, перорально, внутривенно, подкожно, путем изолированной перфузии конечностей, путем инфузии внутрь органа или их комбинаций.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения способы дополнительно включают лечение субъекта посредством радиационной терапии (облучение). В соответствии с различными вариантами осуществления изобретения указанные способы включают введение гуманизированного антитела, введение по меньшей мере одного химиотерапевтического агента и радиационной терапии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение гуманизированного антитела, введение по меньшей мере одного химиотерапевтического агента и применение радиационной терапии осуществляют по существу одновременно, параллельно, альтернативно, поочередно или в соответствии с перекрывающимися режимами применения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы согласно изобретению дополнительно включают оценку по меньшей мере одного параметра, выбранного из следующей группы, включающей: скорость роста опухоли, объем опухоли, число метастазов, рецидив опухоли и их комбинации.

При некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль является солидной или несолитной. При некоторых вариантах осуществления изобретения несолитная опухоль представляет собой гематобласты. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль относится к одному из следующих заболеваний: колоректальная карцинома; немелкоклеточный рак легких (НМРЛ); мелкоклеточный рак легких (МРЛ); карцинома молочной железы; меланома; карцинома яичников; карцинома шейки матки; рак поджелудочной железы; карцинома головы и шеи; карцинома желудочно-кишечного тракта; рак пищевода; печеночноклеточная карцинома; множественная миелома; почечноклеточная карцинома; рак простаты; неходжкинская лимфома; болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз); лимфома из клеток мантийной зоны; саркома Капоши; плоскоклеточная карцинома; базальноклеточная карцинома; острая миелоидная лейкемия (ОМЛ); хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ); острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ) и хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).

В соответствии с различными вариантами осуществления изобретения субъект представляет собой человека или млекопитающее, отличное от человека. В соответствии с различными предпочтительными вариантами осуществления изобретения субъектом является человек.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает использование (i) гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций; и (ii) по меньшей мере один химиотерапевтический агент; для приготовления медикамента для лечения опухолей.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает гуманизированное моноклональное антитело или его фрагмент, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из

акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций; для лечения опухоли у субъекта, подвергнутого химиотерапии с применением по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает использование гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций, для приготовления медикамента для улучшения переносимости по меньшей мере одного химиотерапевтического агента у субъекта, подвергнутого химиотерапии с применением указанного по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает гуманизированное моноклональное антитело или его фрагмент, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций, для улучшения переносимости по меньшей мере одного химиотерапевтического агента у субъекта, подвергнутого химиотерапии с применением указанного по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение обеспечивает использование гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций, для приготовления медикамента для улучшения (увеличения) выживаемости или подавления прогрессирования заболевания у субъекта, имеющего опухоль, причем субъект подвергается воздействию по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение обеспечивает гуманизированное моноклональное антитело или его фрагмент, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций, для улучшения выживаемости или подавления развития заболевания у субъекта, имеющего опухоль, причем субъект подвергается воздействию по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает использование гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, причем антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций; для приготовления медикамента для снижения или предотвращения рецидива опухоли.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает гуманизированное моноклональное антитело или его фрагмента, причем указанное антитело или его фрагмент имеет по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность, моноклонального антитела ВАТ (mBAT-1) мыши и каркасный участок (FR) из акцепторного иммуноглобулина человека, или их модификаций; для снижения или предотвращения рецидива опухоли.

При некоторых вариантах осуществления изобретения субъект был подвергнут,

подвергается или будет подвергнут химиотерапии с применением по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 показано влияние hBAT-1 в анализе, основанном на жизнеспособности лимфоцитов при добавлении к культурам параллельно с контрольным опытом со средой (серые столбцы) или в комбинации с 5-ФУ (0,5 мг/мл, белые столбцы) и последующего инкубирования в течение 72 часов. Фиг.1А. Активность hBAT-1 (0,5 или 0,75 мкг/мл, как указано) в отсутствие и в присутствии 5-ФУ, представленная как % разность выживаемости клеток. Фиг.1В. Активность hBAT-1 (0,75 мкг/мл) в отсутствие и в присутствии 5-ФУ, выраженная площадью под кривой эффекта дозы (AUC, представленной как % разность $\times$ мкг/мл). Время инкубирования с hBAT-1 (72 часа) указано по оси X. Фиг.1С. Влияние 5-ФУ или контрольной среды при проведении функционального теста, представленное в числе жизнеспособных клеток/мл. Время инкубации с 5-ФУ или контрольной средой (72 часа) указано по оси X.

На фигуре 2 показано влияние hBAT-1 в анализе, основанном на жизнеспособности лимфоцитов при добавлении к культурам за 24 часа перед добавлением контрольной среды (серые столбцы) или 5-ФУ (0,5 мг/мл, белые столбцы) и последующего инкубирования в течение 72 часов. Фиг.2А. Активность hBAT-1 (0,5 или 0,75 мкг/мл как указано) в отсутствие и в присутствии 5-ФУ, представленная как % разность выживаемости клеток. Фиг.2В. Активность hBAT-1 (0,75 мкг/мл) в отсутствие и в присутствии 5-ФУ, представленная площадью под кривой эффекта дозы (AUC, представленная как % разность $\times$ мкг/мл). Время инкубирования с hBAT-1 (72 часа) указано по оси X.

На фигуре 3 показано влияние hBAT-1 в анализе, основанном на жизнеспособности лимфоцитов при параллельном добавлении к культурам с контрольной средой (серые столбцы) или в комбинации с SN-38 (активная форма иринотекана в концентрации 0,1 мг/мл, белые столбцы) и последующего инкубирования в течение 72 часов. Фиг.3А. Активность hBAT-1 (0,5 или 0,75 мкг/мл как указано) в отсутствие и в присутствии SN-38, представленная как % разность выживаемости клеток. Фиг.3В. Активность hBAT-1 (0,75 мкг/мл), выраженная площадью под кривой эффекта дозы (AUC, представленная как % разность $\times$ мкг/мл). Время инкубирования с hBAT-1 (72 часа) указано по оси X.

На фигуре 4 показано влияние hBAT-1 в анализе, основанном на жизнеспособности лимфоцитов при добавлении к культурам за 24 часа перед добавлением контрольной среды (серые столбцы) или SN-38 (активная форма иринотекана в концентрации 0,1 мг/мл, белые столбцы) и инкубировании в течение 72 часов. Фиг.4А. Активность hBAT-1 (0,5 или 0,75 мкг/мл как указано) в отсутствие и в присутствии SN-38, представленная как % разность выживаемости клеток. Фиг.4В. Активность hBAT-1 (0,75 мкг/мл), выраженная площадью под кривой эффекта дозы (AUC, представленная как % разность $\times$ мкг/мл). Время инкубирования с hBAT-1 (72 часа) указано по оси X.

На фигуре 5 показано влияние hBAT-1 в анализе, основанном на жизнеспособности лимфоцитов при добавлении к культурам (в дозозависимых концентрациях от 0,25 до 1,25 мкг/мл) параллельно (Фиг.5А) или за 24 часа (Фиг.5В) перед добавлением контрольной среды (серые столбцы) или указанного химиотерапевтического агента (белые столбцы) и инкубировании в течение 72 часов. Цис, цисплатин (10 мкг/мл); Окса, оксалиплатин (10 мкг/мл); Такс, паклитаксел (0,43 мкг/мл); Дак, дакарбазин (1 мкг/мл). Активность hBAT-1 представлена как площадь под кривой эффекта дозы (AUC, представленная как % разность $\times$ мкг/мл). Время инкубирования с hBAT-1 (72 часа) указано по оси X.

На фигуре 6 показано влияние hBAT-1 (0,75 или 1 мкг/мл, как указано) в анализе, основанном на жизнеспособности лимфоцитов при параллельном добавлении к культурам с контрольной средой (черные столбцы) или в комбинации с химиотерапевтическим агентом (белые столбцы) и инкубировании в течение 72 часов.

5 Были использованы следующие химиотерапевтические агенты: цитарабин в концентрации 2 мг/мл (Фиг.6А), циклофосфамид в концентрации 1 мг/мл (Фиг.6В) и доксорубин в концентрации 0,03 мг/мл (Фиг.6С). Активность hBAT-1 представлена как % разность клеточной выживаемости.

10 На фигуре 7 показано влияние hBAT-1 в анализе, основанном на жизнеспособности изолированных CD4+ лимфоцитов человека при добавлении (в концентрации 0,75 мкг/мл) за 24 часа до добавления контрольной среды (черные столбцы) или химиотерапевтического агента (белые столбцы) и инкубировании в течение 72 часов. Были использованы следующие химиотерапевтические агенты: 5-ФУ в концентрации 1 мкг/мл (Фиг.7А) и цисплатин в концентрации 10 мкг/мл (Фиг.7В). Активность hBAT-1 15 представлена как % разность клеточной выживаемости.

На фигуре 8 показано противоопухолевое действие среды у мышей с колоректальной аденокарциномой (CRC) (черные кружки); 5-ФУ (введение 20 мг/кг в дни 6-9 и 15-16; белые квадраты); hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь на 10 день; черные квадраты); и комбинированной схемы применения (белые кружки) hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь на 10 день) и 5-ФУ (введение 20 мг/кг в дни 6-9 и 15-16).

На фигуре 9 показано противоопухолевое действие 5-ФУ у CRC мышей (введение 20 мг/кг в дни 6-9, 15-17, 22-24 и 29-31; белые квадраты) и комбинированной схемы применения (белые треугольники) hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь в дни 10, 18 и 25) и 5-ФУ (введение 20 мг/кг в дни 6-9, 15-17, 22-24 и 29-31).

25 На фигуре 10 показан процент выживаемости CRC мышей при использовании для лечения среды (белые кружки); 5-ФУ (введение 20 мг/кг в дни 6-9, 15-17, 22-24, 29-31, 36-38 и 43-45; черные треугольники); hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь в дни 10, 18, 25, 32 и 39; черные квадраты); и комбинированной схемы применения (черные ромбы) hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь в дни 10, 18, 25, 32 и 39) и 5-ФУ (введение 20 мг/кг в дни 30 6-9, 15-17, 22-24, 29-31, 36-38 и 43-45).

На фигуре 11 показан процент выживаемости мышей, которым сделана инъекция клеток меланомы В 16 и проведено лечение 5-ФУ (введение 50 мг/кг в дни 1-4 и 7-8; черные ромбы) или при лечении по комбинированной схеме применения (белые квадраты) hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь на день 10) и 5-ФУ (введение 50 мг/кг в дни 35 1-4 и 7-8).

На фигуре 12 показано противоопухолевое действие, которое оценивали по среднему объему опухоли, при использовании для лечения среды (черные кружки); иринотекана (100 мг/кг в дни 7 и 15; черные квадраты); hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь на 10 день; белые кружки); и при лечении по комбинированной схеме применения (белые 40 треугольники) hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь на 10 день) и иринотекана (введение 100 мг/кг в дни 7 и 15) у CRC мышей.

На фигуре 13 показан процент выживаемости CRC мышей при использовании для лечения среды (черные кружки); иринотекана (введение 100 мг/кг в дни 7 и 15, 22 и 29; черные треугольники); hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь в дни 10, 18, 25 и 32; белые 45 квадраты); и при лечении по комбинированной схеме применения (черные ромбы) hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь в дни 10, 18, 25 и 32) и иринотекана (введение 100 мг/кг в дни 7 и 15, 22 и 29).

На фигуре 14 показано противоопухолевое действие, которое оценивали по среднему

объему опухоли, при использовании для лечения среды (черные кружки); оксалиплатина (1 мг/кг в дни 4, 7-10, 14-17 и 22-23; белые квадраты); и при лечении по комбинированной схеме применения (черные треугольники) hBAT-1 (введение 10 мкг/мышь в дни 11 и 18) и оксалиплатина (1 мг/кг в дни 4, 7-10, 14-17 и 22-23) CRC мышей.

5 На фигуре 15 показан процент выживаемости CRC мышей при использовании для лечения среды (черные кружки); оксалиплатина (1 мг/кг в дни 4, 7-10, 14-17, 22-24, 29-31; белые квадраты); и при лечении по комбинированной схеме применения (черные треугольники) of hBAT-1 (10 мкг/мышь в дни 11, 18, 25 и 32) и оксалиплатина (1 мг/кг в дни 4, 7-10, 14-17, 22-24, 29-31).

10 На фигуре 16 показано влияние совместного применения hBAT-1 и химиотерапевтического агента относительно защиты от рецидива опухоли, которое оценивали по среднему объему опухоли (Фиг.16А) и проценту выживаемости (Фиг.16В). Мыши (n=3), которые были излечены от CRC (колоректальной аденокарциномы) в течение 2 или 5 месяцев путем лечения по комбинированной схеме применения hBAT-1 и оксалиплатина, были повторно заражены той же клеточной линией CRC (белые квадраты). Кроме того, CRC вводили ранее не подвергнутым эксперименту (naïve mice) мышам (n=6) (черные кружки).

На фигуре 17 показано влияние совместного применения hBAT-1 и химиотерапевтического агента относительно защиты от рецидива опухоли, которое оценивали по среднему объему опухоли (Фиг.17А) и проценту выживаемости (Фиг.17В). Мыши (n=2), которые были излечены от CRC путем лечения по комбинированной схеме применения hBAT-1 и оксалиплатина, что подтверждало отсутствие рецидива опухоли при повторном введении той же клеточной линии CRC, были повторно заражены карциномой молочной железы (белые квадраты). Поражение карциномой молочной железы проводили через 2 месяца после того, как у данных мышей проявилась устойчивость к рецидиву опухоли CRC. Кроме того, CRC вводили ранее не подвергнутым эксперименту мышам (naïve mice) (n=6) (черные кружки).

На фигуре 18 показано влияние СТ-11 в анализе на выживаемость клеток с использованием CD4+CD45RO+ эффекторных Т-клеток / Т-памяти клеток человека (черные столбцы) и нативных (naïve) CD4+CD45RO- Т-клеток (белые столбцы), подвергнутых действию hBAT (1 мкг/мл) и последующем инкубировании в течение 72 и 96 часов. Результаты выражали как % разность выживаемости клеток.

На фигуре 19 представлены аминокислотные последовательности различных вариантов осуществления изобретения относительно VK-участка гуманизированного BAT-1 (SEQ ID NOS. 15-18). Совпадающие остатки VK-участка BAT-1 и последовательности V□-участка TEL9 человека (SEQ ID NO. 130) отмечены точками [·]. Отсутствие аминокислоты на специфическом участке остатка отмечены тире [-]. Аминокислотная замена FR TEL9 в V□-участке гуманизированного BAT-1 выделена полужирным шрифтом. CDR-участки описаны с использованием номенклатуры [=L1=]. Нумерацию использовали согласно Kabat (Kabat с сотр., Sequences of proteins of immunological interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office, 1991).

На фигуре 20 представлены аминокислотные последовательности различных вариантов осуществления изобретения относительно VH-участка гуманизированного BAT-1 (SEQ ID NOS. 20-24). Совпадающие остатки V□-участка BAT-1 и последовательности VH-участка hshghv1295 человека (SEQ ID NO. 146) отмечены точками [·]. Отсутствие аминокислоты на специфическом участке остатка отмечены тире [-]. Аминокислотная замена FR TEL9 в VH-участке гуманизированного BAT-1 выделена

полужирным шрифтом. CDR-участки описаны с использованием номенклатуры [==H1==], где [-----] обозначает часть структурной петли H1. Нумерацию использовали согласно Kabat (Kabat с сотр., *ibid*).

Подробное описание изобретения

5 Определения

Термин "антитело" (также обозначаемый "иммуноглобулин") используется в самом широком смысле и включает моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела) и фрагменты антител достаточной длины для сохранения их биологической активности. "Фрагменты антитела" включают часть полноразмерного антитела, обычно его антигенсвязывающий или вариабельный участок. Примеры фрагментов антитела включают: Fab, Fab', F(ab')₂, и Fv-фрагменты; диатела; линейные антитела; одноцепочечные молекулы антител и мультиспецифичные антитела, полученные из фрагментов антител.

Базовой единицей природной молекулы антитела является гетеротетрамерный гликопротеиновый комплекс размером приблизительно 150000 Да, состоящий из двух идентичных легких (L) и двух идентичных тяжелых (H) цепей, связанных вместе нековалентными и дисульфидными связями. Каждая тяжелая и легкая цепь также имеет внутрицепочечные регулярно расположенные дисульфидные мостики. Выделяют пять классов антител человека (IgG, IgA, IgM, IgD и IgE) и внутри данных классов выделяют несколько подклассов на основании структурных различий, таких как число единиц иммуноглобулина в отдельной молекуле антитела, структура дисульфидного мостика отдельных структурных единиц и различия в длине и последовательности цепей. Класс и подкласс антитела представляют его изотип.

N-концевые участки тяжелых и легких цепей характеризуются большим разнообразием последовательности, чем C-концевые участки, и поэтому называются вариабельными доменами. Данный участок структуры антитела отвечает за антигенсвязывающую специфичность антитела. Вариабельные домены тяжелой (VH) и легкой (VL) цепей вместе формируют единый антигенсвязывающий сайт, таким образом, базовая единица иммуноглобулина содержит два антигенсвязывающих сайта. Считается, что особенные аминокислотные остатки формируют поверхность между вариабельными доменами легкой и тяжелой цепей (Chothia с сотр., *J. Mol. Biol.* 186, 651-63 (1985); Novotny и Haber, (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 4592-4596).

C-концевые участки тяжелых и легких цепей формируют константные домены, т.е. CH1, CH2, CH3, CL. Такие домены в значительно меньшей степени варьируются, поэтому имеются видоспецифические различия между разными животными и, более того, у одного и того же субъекта имеются несколько изотипов одного антитела, каждый из которых имеет отдельную функцию.

Термин "каркасный участок", или "FR", относится к аминокислотным остаткам в вариабельном домене антитела, которые отличаются от аминокислотных остатков гипервариабельного участка, как указано в описании. Термин "гипервариабельный участок", используемый в описании, относится к аминокислотным остаткам в вариабельном домене антитела, которые отвечают за связывание антигена.

Гипервариабельный участок состоит из аминокислотных остатков "участка, определяющего комплементарность", или "CDR". CDR отвечают в первую очередь за связывание эпитопа антигена. Размеры FR и CDR были точно определены (см. Kabat с сотр., *ibid*).

Термин "акцепторный иммуноглобулин человека" относится к иммуноглобулину человека, который обеспечивает каркас гуманизированного антитела.

Термин "гуманизированное антитело" в описании относится к антителу, состоящему из каркасного участка антитела человека и одного или более CDR нечеловеческого иммуноглобулина (обычно мыши или крысы). Участки гуманизированного иммуноглобулина, возможно, за исключением CDR, по существу идентичны соответствующим участкам последовательностей природного иммуноглобулина человека. Однако в некоторых случаях могут быть модифицированы специфические аминокислотные остатки, например, каркасных участков для оптимизации свойств гуманизированного антитела. Важное предположение состоит в том, что гуманизированное антитело связывает тот же самый антиген, что и донорное антитело, которое обеспечивает CDR. Подробная информация представлена, например, в патенте США №5,225,539, принадлежащем Совету по медицинским исследованиям (Соединенное Королевство).

Термины "каркасный участок из акцепторного иммуноглобулина человека" и "каркасный участок, полученный из акцепторного иммуноглобулина человека" и похожие выражения используют в описании взаимозаменяемо для обозначения каркасного участка или его части, который имеет аналогичную аминокислотную последовательность акцепторного иммуноглобулина человека.

Термин "каркасный участок модифицированный из акцепторного иммуноглобулина человека" и похожие выражения относятся к каркасному участку, в аминокислотную последовательность которого были внесены изменения, например замена, делеция или химическая модификация одного или более аминокислотных остатков, по сравнению с последовательностью исходного акцепторного иммуноглобулина человека.

Модификации FR-участка могут проводиться для оптимизации свойств конструируемого гуманизированного антитела, например, для оптимизации связывания антигена и исключения стерических затруднений. Подробное объяснение основы и логическое обоснование модификации специфических остатков FR-участков акцепторного иммуноглобулина при создании гуманизированного антитела ВАТ обеспечивается в публикации заявки на патент США №2008/0025980.

Кроме того, FR может быть подвергнут химической модификации на одном или более аминокислотных остатках как с использованием естественных процессов, таких как процессинг или другие посттрансляционные модификации, так и с использованием технологий химической модификации. Химические модификации включают без ограничений: ацетилирование, ацилирование, аминирование, АДФ-рибозилирование, гликозилирование, формирование ГФИ-якорной последовательности, ковалентное присоединение жидкости или липидных производных, метилирование, миристилирование, пегилирование, пренилирование, фосфорилирование, убиквитинилирование или другие похожие процессы.

Термин "антитело человека" относится к антителу, кодируемому геном, фактически характерным для человека, или его аллелью, или вариантом, или мутантом человека.

Термин "противоопухолевое действие (эффект)", в настоящем описании относится к полезному биологическому эффекту, который может проявляться в виде одного или более из перечисленных: уменьшение или стабилизация объема опухоли, уменьшение или стабилизация числа клеток опухоли, уменьшение или стабилизация скорости роста опухоли, уменьшение или стабилизация числа метастазов, защита от рецидива опухоли, увеличение ожидаемого срока жизни или выживаемости субъекта с опухолью, увеличение ожидаемого срока жизни или выживаемости без прогрессирования заболевания у субъекта с опухолью, или улучшение различных физиологических симптомов, связанных с раком. "Противоопухолевое действие" также проявляется в способности комбинации

согласно изобретению предотвращать возникновение опухоли или рецидив опухоли. С учетом свойств способов согласно изобретению они могут применяться при лечении острых, латентных, контролируемых или стабилизированных форм рака, а также для профилактики его возникновения.

5 Термин "млекопитающее" означает любое млекопитающее, включая домашних животных, таких как собаки и кошки; сельскохозяйственные животные, такие как свиньи, крупный рогатый скот, овцы и козы; лабораторные животные, такие как мыши и крысы; приматы, такие как мартышки, человекообразные обезьяны и шимпанзе; и предпочтительно человек.

10 Термин "эффективное количество" в отношении гуманизированного антитела и химиотерапевтического агента (ов) согласно настоящему изобретению следует понимать как количество каждого из данных активных агентов, требуемое для достижения терапевтического эффекта без возникновения избыточных или неконтролируемых нежелательных побочных явлений. Эффективное количество, требуемое для достижения
15 терапевтического конечного результата, может зависеть от ряда факторов, включая, например, специфический тип опухоли и тяжесть состояния пациента, а также совместного применения такой комбинации и облучения. Эффективное количество (доза) активных агентов в контексте настоящего изобретения должно быть достаточным для достижения полезного ответа у субъекта со временем, включая подавление
20 (ингибирование) роста опухоли, снижение скорости роста опухоли, предотвращение роста опухоли и образования метастазов, а также улучшение выживаемости.

Термин "улучшение выживаемости", используемый в описании, относится к продленному периоду времени, в течение которого субъект или пациент жив после проведения лечения по способу согласно изобретению. Улучшение выживаемости
25 означает повышение вероятности отсутствия прогрессирования болезни у субъекта, страдающего раковым заболеванием, после конкретного лечения. Данный термин также используют для описания повышенного процента субъектов в группе, болезнь которых, очевидно стабилизируется (не проявляет признаков прогрессирования) по прошествии определенного периода времени по сравнению с контрольной группой.
30 Данный термин также используют для описания повышенного процента субъектов в группе, очевидно вылеченных (не проявляют симптомов болезни) по прошествии определенного периода времени по сравнению с контрольной группой. Данный параметр может быть определен с использованием одного из типичных клинических результатов, обозначенного как "выживаемость без прогрессирования заболевания",
35 "общая выживаемость" и "выживаемость без признаков рецидива заболевания", используемых для определения эффективности режима лечения.

Термин "переносимость химиотерапевтических агентов" относится к физиологической, физико-химической и иммунологической способности субъекта переносить нежелательные побочные эффекты, связанные с лечением с применением одного или
40 более химиотерапевтических агентов. Также термин "улучшение переносимости химиотерапевтических агентов" относится к улучшению физиологической и физико-химической устойчивости к данным нежелательным побочным эффектам, таким образом, что тяжесть данных нежелательных побочных эффектов снижается и/или число нежелательных побочных эффектов снижается. Также "улучшение переносимости
45 химиотерапевтических агентов" может относиться к улучшению качества жизни раковых пациентов, подвергнутых лечению с использованием химиотерапевтических агентов.

Термин "рецидив опухоли" относится к возобновлению, повторному появлению, повторному росту или пролиферации опухоли такого же типа в том же или ином месте

по прошествии периода времени, в течение которого рост исходной опухоли был реверсирован, приостановлен или подавлен.

Термин "улучшение или повышение выживаемости лимфоцитов", используемый в описании, относится к способности определенной комбинации лечения пролонгировать жизнеспособность лимфоцитов *in vitro* или *in vivo* по сравнению с жизнеспособностью идентичной популяции клеток при применении только одного варианта лечения. Например, использование определенных комбинаций hBAT-1 и химиотерапевтических агентов повышает выживаемость лимфоцитов, что показано при проведении тестов *in vitro* как продемонстрировано в Примере 1.

Способы согласно изобретению

Способы иммунотерапевтического лечения рака нацелены и основаны на модулировании ответа иммунной системы на индукцию или усиление уничтожения опухолевых клеток и контроле роста опухоли. При осуществлении данного подхода используют различные иммуномодуляторы, включая моноклональные антитела, которые избирательно связываются со специфическими детерминантами на поверхности Т-клеток и, таким образом, инициируют путь активации или индуцируют эффект подавления.

В соответствии с определенными аспектами настоящего изобретения введение гуманизированного антитела, обладающего иммуностимулирующим действием, в комбинации по меньшей мере с одним противоопухолевым химиотерапевтическим агентом усиливает противоопухолевое действие химиотерапевтических агентов и наоборот. В предпочтительных вариантах изобретения введение гуманизированного антитела, обладающего иммуностимулирующим действием, в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом приводит к значительному улучшению исхода болезни по сравнению с применением только одного из способов лечения. В предпочтительных вариантах изобретения отмечали синергетическое действие при лечении опухолей с использованием гуманизированного антитела согласно изобретению в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом и, возможно, дополнительно в сочетании с применением облучения.

Другими словами, в соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения противоопухолевое действие гуманизированного антитела согласно изобретению превышает ожидаемый результат при комбинировании по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом. Синергетический эффект состоит в превышающем ожидания противоопухолевом действии комбинированного способа лечения, чем это может прогнозироваться исходя из аддитивного эффекта лечения с использованием гуманизированного антитела и химиотерапевтического агента (ов) в отдельности. Например, синергетический эффект продемонстрирован в Примерах 2, 3 и 6, где показано, что комбинированная терапия в соответствии с настоящим изобретением оказывает повышенное противоопухолевое действие, на основании измерения объема опухоли и выживаемости мышей с опухолью по сравнению с действием только антитела или химиотерапии в отдельности. В частности, при оценке объема опухоли показано (Фиг.8), что введение комбинации hBAT-1 и 5-ФУ является более эффективным по сравнению с каждым из данных агентов в отдельности, и на Фиг.9 показано, что комбинация hBAT-1 и 5-ФУ приводит к синергетическому эффекту по сравнению с использованием только 5-ФУ. Аналогично, при проведении оценки на выживаемость показано, что введение комбинации hBAT-1 и 5-ФУ является более эффективным по сравнению с каждым из данных агентов в отдельности (Фиг.10) или по сравнению с использованием только 5-ФУ (Фиг.11). Использование другой комбинации, а именно

hBAT-1 и оксалиплатина, не только обладает преимуществами по сравнению с использованием одного оксалиплатина для повышения выживаемости, но также индуцирует полную ремиссию у некоторых субъектов (Фиг.15). Синергетический эффект комбинированной терапии, описываемой в настоящем изобретении, по сравнению с

5 соответствующей монотерапией также представлен полной ремиссией и созданием защитной опухоль-специфической памяти у мышей с опухолью (Фиг.10, 15, 16, 17).

Эффекты *in vivo*, проявляемые комбинациями согласно изобретению, подтверждаются при проведении функциональных тестов на выживаемость лимфоцитов *in vitro*, как показано в Примере 1. Как показано в данном примере, последовательная обработка

10 лимфоцитов мыши hBAT-1 и затем 5-ФУ (вводили через 24 часа) неожиданным образом приводила к повышению выживаемости лимфоцитов приблизительно на 30% (Фиг.2А). При одновременной обработке лимфоцитов hBAT-1 и 5-ФУ выживаемость лимфоцитов повышалась незначительно (Фиг.1А) по сравнению с обработкой отдельно hBAT-1 и отдельно 5-ФУ, что не повышало выживаемости клеток (Фиг.1С), это свидетельствует

15 о наличии механистического синергетического эффекта последовательного режима лечения. Синергетическую активность также наблюдали при проведении тестов *in vitro* с использованием комбинации химиотерапевтического агента цисплатина и гуманизированного антитела (Фиг.7В). Таким образом, сочетания определенных химиотерапевтических агентов и гуманизированного антитела согласно изобретению

20 приводит к синергетическим эффектам *in vitro* и *in vivo*.

Синергетический эффект, обнаруженный и подтвержденный примерами в данном документе, является полностью неожиданным, учитывая, что известные механизмы действия и мишени антител BAT и химиотерапевтических агентов полностью различны и даже противоположны. Антитела BAT оказывают действие путем стимуляции

25 иммунных клеток (как показано, например, Hardy с сотр., 1994; Hardy с сотр., 1997), тогда как действие химиотерапевтических агентов, таких как 5-ФУ и оксалиплатин, обусловлено уничтожением быстро делящихся клеток, включая иммунные клетки.

Как показано на примере, комбинации согласно данному изобретению, представляющие собой такие, которые используют химиотерапевтические агенты в

30 комбинации с гуманизированным антителом согласно изобретению, демонстрируют повышение или улучшение выживаемости лимфоцитов. Как показано в Примере 1 и на Фиг.1-7, оценку выживаемости лимфоцитов можно проводить с использованием типичных *in vitro* тестов.

Таким образом, в разных вариантах изобретения химиотерапевтический агент может

35 быть выбран из группы антиметаболитов, таких как аналог пиримидина 5-фторурацил, или цитарабин, или лекарственное вещество на основе платины, такое как оксалиплатин или цисплатин. Более того, в различных вариантах осуществления изобретения химиотерапевтический агент может отличаться от агента, выбранного из ингибиторов топоизомеразы I (таких, как SN-38) или алкилирующих агентов (таких, как

40 циклофосфамид). Противоопухолевое действие, индуцированное комбинациями согласно изобретению, включает предотвращение, подавление прогрессирования опухоли, снижение роста опухоли и защиту от рецидива опухоли, включая злокачественные и доброкачественные опухоли. Прогрессирование опухоли включает инвазивность, формирование метастазов, возобновление роста и увеличение размеров опухоли.

45 Снижение роста опухоли также включает разрушение или элиминацию опухоли, которое приводит к полному выздоровлению.

Кроме того, было показано, что настоящее изобретение также является эффективным для улучшения переносимости химиотерапевтических агентов. Как известно в данной

области техники, главным препятствием использования противораковой химиотерапии является проявление острых и разрушительных нежелательных побочных эффектов по причине сильной токсичности большинства химиотерапевтических агентов. Как показано в Примере 3, использование гуманизированного антитела ВАТ (СТ-011) в комбинации с 5-ФУ при концентрациях дозолимитирующей токсичности (DLT) с использованием последовательного введения приводит к улучшению выживаемости у мышей. Данные наблюдения подтверждают использование гуманизированного антитела ВАТ для улучшения переносимости химиотерапевтических агентов у пациентов, подвергаемых химиотерапии.

Данное изобретение также обеспечивает способ повышения выживаемости субъектов с опухолью, включающий введение гуманизированного антитела согласно изобретению, или отдельно, или возможно в комбинации с дополнительным введением одного или более химиотерапевтических агентов. Например, эффект "исцеления", индуцированный введением СТ-011 людям с раковыми опухолями (Пример 8), подтверждает такую монотерапию с использованием антитела. Данный аспект изобретения обладает особенным преимуществом в случаях, где применение химиотерапии оказалось неэффективным или где пациент не способен переносить химиотерапевтические агенты.

Данное изобретение также обеспечивает способ снижения или предотвращения рецидива опухоли, включающий введение гуманизированного антитела согласно изобретению, или отдельно, или возможно в комбинации с дополнительным введением одного или более химиотерапевтических агентов. Как показано в Примере 6, комбинированное лечение экспериментальных животных с использованием гуманизированного антитела согласно изобретению и химиотерапевтических агентов явным образом индуцирует "эффект памяти", обеспечивающий подавление рецидива опухоли при повторном заражении исходным типом опухоли.

Можно проводить лечение всех типов опухолей с применением способов согласно изобретению. Опухоли могут быть солидными и несоллидными.

Некоторые примеры солидных опухолей, лечение которых можно проводить с использованием комбинаций согласно настоящему изобретению, включают карциномы, саркомы, бластомы или глиомы. Некоторые примеры таких опухолей включают эпидермальные карциномы, ороговевающие карциномы, такие как карциномы головы и шеи, колоректальные карциномы, карциномы простаты, карциномы молочных желез, карцинома легких, включая немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легких (МРЛ), рак поджелудочной железы, карциномы щитовидной железы, карциномы яичников, рак печени, рак пищевода и рак желудка. Другие примеры включают такие заболевания, как: саркома Капоши, новообразования в ЦНС, нейробластомы, капиллярные гемангиобластомы, менингиомы и церебральные метастазы, меланому, карциному желудочно-кишечного тракта и почечные карциномы и саркомы, рабдомиобластома, глиобластома, особенно мультиформная глиобластома, и лейомиосаркома. Примеры васкуляризированных раковых заболеваний кожи включают такие заболевания, как: плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома и типы раковых заболеваний кожи, которые могут быть вылечены при подавлении роста злокачественных кератиноцитов, таких как злокачественный кератиноцитоз.

Некоторые примеры несоллидных опухолей включают лейкемии, множественные миеломы и лимфомы. Некоторые примеры лейкемий включают острую миелоидную лейкемию (ОМЛ); хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ); острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ) и хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), эритроцитарный лейкоз

или моноцитарный лейкоз. Некоторые примеры лимфом включают такие заболевания, как: болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз), неходжкинская лимфома или лимфома из клеток мантийной зоны.

В настоящее время предпочтительные типы опухолевых заболеваний выбирают из следующей группы: колоректальная карцинома; карцинома легких, включая немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легких (МРЛ); карцинома молочной железы; меланома; карцинома яичников; карцинома шейки матки; рак поджелудочной железы; карцинома головы и шеи; карцинома желудочно-кишечного тракта; рак пищевода; печеночноклеточная карцинома; множественная миелома; почечноклеточная карцинома; рак простаты; неходжкинская лимфома; болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз); лимфома из клеток мантийной зоны; саркома Капоши; плоскоклеточная карцинома; базальноклеточная карцинома; острая миелоидная лейкомия (ОМЛ); хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ); острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ) и хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).

Следует отметить, что в соответствии с рекомендациями настоящего изобретения гуманизированное антитело согласно изобретению можно вводить до, во время или после начала химиотерапии и, возможно, лучевой терапии, как и любой их комбинации, т.е. до и во время, до и после, во время и после, или до, во время и после начала химиотерапии и, возможно, лучевой терапии. Например, введение антитела согласно изобретению, может быть осуществлено между 1 и 30 сутками до или после начала химиотерапии. В антитело можно дополнительно вводить между курсами химиотерапии.

При использовании способов комбинированной терапии согласно изобретению, антитела могут вводиться параллельно с химиотерапией, например по существу одновременно или согласованно. Также могут быть использованы другие схемы введения, например перекрывающиеся режимы или схемы, включающие альтернативное, последовательное или поочередное введение двух вариантов лечения.

Гуманизированное антитело согласно изобретению

В данном документе, термины "БАТ" и "антитело БАТ" используют в широком смысле для обозначения антител, идентичных или основанных на моноклональном антителе мыши, известном как mBAT-1, или его антиген-связывающем фрагменте. Моноклональное антитело mBAT-1 секретируется клеточной линией гибридомы, которые хранятся в Национальной коллекции культур микроорганизмов (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes, CNCM), под номером доступа 1-1397, как указано в Патенте США №5,897,862. Также термины "БАТ" и "антитело БАТ" могут обозначать антитело, которое распознает такой же эпитоп антигена, как mBAT-1, например химерное антитело, описанное в Публикации заявки на патент США №2003/0026800. Термин антитело БАТ также включает гуманизированные антитела, различные примеры которых описаны в WO03/099196 и Публикации заявки на патент США №2008/0025980. Термины "СТ-011", "hBAT" и "hBAT-1" используют в описании взаимозаменяемо для обозначения одного гуманизированного антитела согласно изобретению.

В общем виде переменный участок легкой цепи гуманизированного моноклонального антитела описывают формулой:

$$FR_{L1}-CDR_{L1}-FR_{L2}-CDR_{L2}-FR_{L3}-CDR_{L3}-FR_{L4},$$

где каждый FR независимо представляет собой каркасный участок антитела человека и каждый CDR независимо представляет собой участок, определяющий комплементарность, моноклонального антитела mBAT-1.

В общем виде переменный участок тяжелой цепи гуманизированного моноклонального антитела описывают формулой:

FR_{H1}-CDR_{H1}-FR_{H2}-CDR_{H2}-FR_{H3}-CDR_{H3}-FR_{H4},

где каждый FR независимо представляет собой каркасный участок антитела человека, и каждый CDR независимо представляет собой участок, определяющий комплементарность, моноклонального антитела mBAT-1.

В частных вариантах осуществления изобретения FR получены из переменного участка легкой цепи антитела TEL9 человека (SEQ ID NO:130) или их модификаций в определенных аминокислотных остатках.

Антитело TEL-9 человека было идентифицировано в различных библиотеках переменных (V) генов тяжелой (VH) и легкой (V каппа и V лямбда) цепей иммуноглобулинов, полученных из лимфоцитов периферической крови неиммунизированных доноров (Marks с сотр., J Mol Biol. 1991, 222:581-97). Было показано, что данное антитело специфически связывает антиген лизоцима яичного белка индейки (turkey egg-white, TEL).

Аминокислотные последовательности FR получены из переменных участков легкой цепи антитела TEL9 человека или их модификаций и могут быть выбраны из следующей группы: FR_{L1}, [EIVLT QSPSS LSASV GDRVITC; SEQ ID NO:1]; FR_{L2}, [W (F или Y) QQKPG KAPKL (W или L) IY; SEQ ID NO:2]; FR_{L3}, [GVPSR FSGSG SGT (D или S) (Y или F) (C или T) LTINS LQPED FATYY C; SEQ ID NO:3]; и FR_{L4}, [FGGGT KLEIK; SEQ ID NO:4].

В частных вариантах осуществления изобретения FR получены из переменных участков тяжелой цепи антитела hsighv1295 человека (SEQ ID NO:146) или их модификаций в определенных аминокислотных остатках.

Антитело hsiggv1295 человека было выделено из стабильных гибридом и В-клеточных линий, трансформированных вирусом Эпштейна-Барра из синовиальной жидкости или периферической крови трех пациентов с диагнозом ревматоидный артрит и одного пациента с диагнозом системная красная волчанка (Fang с сотр., J Exp Med. 1994, 179: 1445-56).

Аминокислотные последовательности FR получены из переменных участков тяжелой цепи антитела hsighv1295 человека или их модификаций и могут быть выбраны из следующей группы: FR_{H1}, [Q (I или V) QLV QSGSE LKKPG ASVKI SCKAS GY (T или S) F (T или S); SEQ ID NO:5]; FR_{H2}, [WV (R OR K) QAPGQ GL (Q или K) WMG; SEQ ID NO:6]; FR_{H3}, [RF (V или A) FSLDT SV (N или S) TAYLQ ITSL (T или N) AEDTG MYFC (V или A) (R или K); SEQ ID NO:7]; и FR_{H4}, [WGQGT LVTVS S; SEQ ID NO:8].

В соответствии с различными вариантами осуществления изобретения переменный участок легкой цепи состоит по крайней мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из следующей группы: CDR_{L1} [SARSS VSYMH; SEQ ID NO:9]; CDR_{L2} [RTSNL AS; SEQ ID NO:10]; CDR_{L3} [QQRSS FPLT; SEQ ID NO:11], где CDR получены из антитела BAT-1 мыши, где нижние индексы "L" и "H" относятся к участкам легкой и тяжелой цепи, соответственно.

В соответствии с различными вариантами осуществления изобретения переменный участок тяжелой цепи состоит по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из следующей группы: CDR_{H1} [NYGMN; SEQ ID NO:12]; CDR_{H2} [WINTD SGEST YAEFF KG; SEQ ID NO:13]; CDR_{H3} [VGYDA LDY; SEQ ID NO:14].

В соответствии с различными вариантами осуществления изобретения данное гуманизированное антитело включает переменный участок легкой цепи, выбранный

из группы: BATR_{кА} (SEQ ID NO:15), BATR_{кВ} (SEQ ID NO:16), BATR_{кС} (SEQ ID NO:17), и BATR_{кD} (SEQ ID NO:18); и вариабельный участок тяжелой цепи, выбранный из группы: A (SEQ ID NO:20), BATR_{HВ} (SEQ ID NO:21), BATR_{HС} (SEQ ID NO:22), BATR_{HД} (SEQ ID NO:23) и BATR_{HE} (SEQ ID NO:24).

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения гуманизированное антитело включает вариабельные участки, выбранные из группы: BATR_{HА}/BATR_{кА} (SEQ ID NO:20/SEQ ID NO:15), BATR_{HВ}/BATR_{кА} (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:15), BATR_{HВ}/BATR_{кВ} (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:16), BATR_{HС}/BATR_{кВ} (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:16), BATR_{HВ}/BATR_{кD} (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:18) и BATR_{HС}/BATR_{кD} (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18).

В соответствии с другими предпочтительными вариантами осуществления изобретения вариабельные участки гуманизированного моноклонального антитела соответствуют BATR_{HС}/BATR_{кD} (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18).

В одном варианте осуществления изобретения вариабельный участок тяжелой цепи гуманизированного антитела BAT соответствует SEQ ID NO:22, которая может кодироваться полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO:90.

В одном варианте осуществления изобретения вариабельный участок легкой цепи гуманизированного антитела соответствует SEQ ID NO:18, которая может кодироваться полинуклеотидной последовательностью SEQ ID NO:89. Аминокислотная и нуклеотидная последовательности гуманизированного антитела, пригодного для использования согласно изобретению, описаны в Публикации заявки на патент США №2008/0025980. Каркасные участки вариабельных участков тяжелой цепи и вариабельные участки легкой цепи антитела человека, пригодны для использования согласно изобретению включают, например, SEQ ID NOS: 111-128 и SEQ ID NOS: 130-144 соответственно.

Химиотерапия

Лекарственные препараты для химиотерапии разделяют на несколько групп в зависимости от оказываемого действия на раковые клетки, активность клетки или вовлекаемые процессы или специфические фазы клеточного цикла. Соответственно препараты для химиотерапии попадают в одну из следующих категорий: алкилирующие агенты, нитрозомочевины, антиметаболиты, антрациклины, ингибиторы топоизомеразы I и II, митотические ингибиторы, *inter alia* лекарственные препараты на основе платины, стероиды и антиангиогенные агенты.

Антиметаболиты, также называемые "аналоги нуклеозидов", замещают природные вещества в качестве структурных блоков молекул ДНК и, таким образом, изменяют функционирование ферментов, требуемых для метаболизма клетки и синтеза белка. В случае если они замещают нутриенты, требуемые для роста клеток, данные клетки в итоге подвергаются лизису. Если происходит замещение нуклеозида его нефункциональным аналогом, последний встраивается в ДНК и РНК, что в конечном итоге приводит к задержанию клеточного цикла и апоптозу путем подавления способности клетки синтезировать ДНК. Антиметаболиты являются специфичными в отношении стадий клеточного цикла и наиболее эффективно действуют в S-фазе клеточного деления, так как в первую очередь их действие направлено на клетки, осуществляющие синтез новой ДНК для формирования новых клеток. Токсичность, ассоциированная с данным типом лекарственных препаратов, наблюдается для быстро растущих и делящихся клеток. Примеры антиметаболитов включают антагонисты пуринов, антагонисты пиримидинов и антагонисты фолатов. Данные агенты повреждают

клетки в S-фазе, и обычно их используют для лечения лейкемии, карциномы молочной железы, карциномы яичников и карциномы желудочно-кишечного тракта, а также при других типах рака. Специфические примеры антиметаболитов включают 5-фторурацил (также называемый 5-ФУ), капецитабин, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, флударабин и пеметрексед.

Химиотерапевтические агенты на основе платины перекрестно связывают ДНК разными способами, что подавляет клеточное деление путем митоза. Поврежденная ДНК запускает механизмы репарации ДНК, которые, в свою очередь, активируют апоптоз, в том случае если репарация невозможна. Наиболее заметными изменениями ДНК являются 1,2-внутринитиевые поперечные сшивки пуриновых оснований, которые включают 1,2-внутринитиевые d(GpG) аддукты, которые формируют приблизительно 90% аддуктов, и менее распространенные 1,2-внутринитиевые d(ApG) аддукты. Формирование 1,3-внутринитиевых d(GpXpG) аддуктов происходит, но быстро устраняется путем эксцизионной репарации нуклеотидов. Другие аддукты включают внутринитиевые поперечные сшивки и нефункциональные аддукты, которые, как утверждают, вносят вклад в активность лекарственных препаратов на основе платины. Взаимодействие с клеточными белками, особенно с белками доменов HMG, также было предложено в качестве механизма, вовлекающегося в митоз, хотя это, вероятно, не является первичным способом действия. Химиотерапевтические препараты на основе платины включают цисплатин (также называемый цисплатинум или цис-диаминдихлоридоплатина II) (CDDP), карбоплатин и оксалиплатин. Цисплатин часто относят к алкилирующим агентам, хотя он не имеет алкильной группы и не может принимать участия в реакциях алкилирования. Корректно классифицировать данный агент как подобный алкилирующему агенту. Химиотерапевтические препараты на основе платины используют для лечения разных типов опухолевых заболеваний, включая саркомы, некоторые карциномы (например, мелкоклеточный рак легких и карциному яичников), лимфомы и эмбрионально-клеточные опухоли.

Митотические ингибиторы вовлекаются в деление клетки. Наиболее известным химиотерапевтическим агентом в данной категории является паклитаксел (также называемый Таксол®, "растительный алкалоид", "таксан" и "противомикротрубочковый агент"). При совместном применении с доцетакселем паклитаксел формирует категорию лекарственных препаратов - таксаны. Однако другие известные митотические ингибиторы, включают (но не ограничиваясь указанными) этопозид, винбластин и винкристин. Паклитаксел препятствует нормальному росту микротрубочек в процессе деления клеток, подавляя их функцию; это гиперстабилизирует структуру микротрубочек, что лишает клетку способности использовать гибкость цитоскелета. В частности, паклитаксел связывает β -субъединицу тубулина, «строительные блоки» микротрубочек, и связывание паклитаксела удерживает эти строительные блоки на месте. Полученный комплекс микротрубочка / паклитаксел не обладает способностью разбираться. Это оказывает нежелательное действие на функции клетки, поскольку укорачивание и удлинение микротрубочек (динамическая нестабильность) необходимы для их функционирования в качестве механизма для транспортировки других клеточных компонентов. Например, в процессе митоза микротрубочки позиционируют хромосомы в течение всего процесса репликации и последующего разделения в два дочерних ядра клетки. Более того, паклитаксел индуцирует механизм программируемой клеточной смерти (апоптоз) раковых клеток, связываясь с белком останавливающим апоптоз Bcl-2 (В-клеточная лейкемия 2) и таким образом останавливая его действие.

Другой группой лекарственных препаратов, взаимодействующих с ДНК, являются

широко используемые при противораковой химиотерапии препараты из группы антрациклиновых антибиотиков, которая включает, *inter alia*, даунорубицин, доксорубицин (также называемый Адриамицин® и доксорубицина гидрохлорид), респиномицин D и идарубицин. Данные агенты взаимодействуют с ДНК путем интеркаляции и подавляют биосинтез макромолекул, таким образом, ингибируя передвижение фермента топоизомеразы II, которая раскручивает ДНК для транскрипции. Они стабилизируют комплекс топоизомеразы II после того, как произошел разрыв цепи ДНК для репликации, предотвращая восстановлению двойной спирали ДНК, и таким образом останавливают процесс репликации. Это широко применяют для лечения широкого спектра раковых заболеваний.

Алкилирующие антинеопластические агенты непосредственно атакуют ДНК. Они присоединяются алкильной группой к ДНК, образуя поперечные сшивки гуаниновых оснований в двойных цепях ДНК, что делает невозможным раскручивание и разделение цепей. Поскольку это необходимо при репликации ДНК, клетки не могут больше делиться. Данные лекарственные препараты действуют неспецифически. Циклофосфамид является алкилирующим агентом, однако также представляет собой высокоактивный иммуносупрессор.

Ингибиторы топоизомеразы I и II влияют на ферментативную активность топоизомеразы I и 2, соответственно, что со временем приводит к подавлению репликации и транскрипции ДНК. Примеры ингибиторов топоизомеразы I включают топотекан и иринотекан. Иринотекан представляет собой пролекарство, которое превращается в биологически активный метаболит 7-этил-10-гидроксикампецтин (SN-38) при действии карбоксилэстераза-превращающего фермента. Будучи в тысячу раз более активным, чем исходное вещество иринотекан, SN-38 подавляет активность топоизомеразы I, стабилизируя расщепляемый комплекс между топоизомеразой I и ДНК, что приводит к разрывам в молекуле ДНК, которые являются причиной подавления репликации ДНК и запускают апоптотическую гибель клетки. Поскольку продолжающийся синтез ДНК необходим для приведения в действие цитотоксического эффекта иринотекана, данный агент также классифицируют как агент, специфичный для S-фазы. Примеры ингибиторов топоизомеразы II включают этопозид и тенипозид.

Антиангиогенные агенты вовлекаются в образование новых кровеносных сосудов, что со временем приводит к "голоданию" опухоли. Примеры антиангиогенных агентов включают (не ограничиваясь указанными) моноклональное антитело бевацизумаб, допамин и тетратиомолибдат.

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) представляет собой димерный гликопротеин размером 32-42 кДа, опосредующий вазодилатацию, повышенную проницаемость сосудов и митогенез клеток эндотелия. Дифференциальный сплайсинг экзонов гена VEGF приводит к образованию трех основных видов мРНК, кодирующих три секретируемые изоформы (нижний индекс обозначает число аминокислотных остатков): VEGF189, VEGF165, и VEGF121. Также описан ряд второстепенных вариантов сплайсинга (VEGF206, VEGF183, VEGF145 и VEGF148). Варианты полипептидов VEGF и их использование при лечении рака описаны, например, в WO/2003/012105.

Лучевая терапия

Источник радиационного излучения, который может быть использован в комбинации с гуманизированным антителом согласно изобретению, и химиотерапевтическим агентом (агентами) может быть как внешним, так и внутренним относительно пациента. При использовании внешнего относительно пациента источника радиационного излучения

терапию называют наружной лучевой терапией (НЛТ). При использовании внутреннего относительно пациента источника радиационного излучения лечение называют брахитерапией (контактной лучевой терапией (КЛТ)).

Радиационное излучение применяют в соответствии с хорошо известными стандартными технологиями и с использованием стандартного оборудования, предназначенного для этих целей, например AECL Theratron и Varian Clinac.

Расстояние между внешним источником излучения и точкой входа в пациента может быть любым расстоянием, которое обеспечивает приемлемое соотношение между уничтожением клеток-мишеней и минимизированием нежелательных побочных эффектов. Обычно расстояние между внешним источником и точкой входа в пациента находится между 70 и 100 см.

Лечение способом КЛТ (брахитерапия) обычно проводят путем помещения источника радиационного излучения внутрь пациента. Обычно источник излучения помещают на расстоянии приблизительно 0-3 см от обрабатываемой ткани. Известные технологии включают внутритканевую, внутрисполостную и поверхностную контактную лучевую терапию. Радиоактивные импланты ("семена") могут быть помещены внутрь пациента на временной или постоянной основе. Для перманентных имплантов используют несколько типов радиоактивных атомов, включая йод-125 и радон. Для временных имплантов используют несколько типов радиоактивных атомов, включая радий, цезий-137 и иридий-192. Дополнительно при брахитерапии используют америций-241 и золото-198.

Доза радиации зависит от ряда факторов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Данные факторы включают такие, как орган, подвергаемый облучению, здоровые органы на пути радиационного излучения, которым может быть нанесен непреднамеренный вред, переносимость пациентом лучевой терапии и площадь тела, которую необходимо подвергнуть облучению. Обычно доза составляет от 1 Гр до 100 Гр, зачастую между 2 Гр и 80 Гр. Некоторые отдельные дозы составляют 35 Гр при лечении спинного мозга, 15 Гр - при лечении почек, 20 Гр - при лечении печени и 65-80 Гр при лечении простаты. Однако следует отметить, что настоящее изобретение не ограничено какой-либо определенной дозой. Дозу излучения определяет лечащий специалист в соответствии с конкретными факторами в данной ситуации, включая вышеперечисленные факторы.

Доза радиационного излучения для проведения брахитерапии может быть аналогичной указанной выше для проведения наружной лучевой терапии. Кроме вышеперечисленных факторов при определении дозы для проведения наружной лучевой терапии при определении дозы для КЛТ принимают во внимание природу используемого радиоактивного атома.

Композиции, введение и дозировки

Для применения способов согласно изобретению гуманизированное антитело может быть включено в состав общепринятым способом, используя один или более фармацевтически приемлемых носителей, стабилизаторов или вспомогательных веществ (сред) для формирования фармацевтической композиции, как известно в данной области техники, в частности, в отношении активных веществ белковой природы. Носитель (носители) являются "приемлемыми" с точки зрения совместимости с остальными компонентами композиции и не обладают вредными свойствами для реципиента. Пригодные носители обычно включают физиологический раствор или этанол, полиолы, такие как глицерин или пропиленгликоль.

Антитело может включаться в состав как в нейтральной форме, так и в форме соли.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты (сформированные свободными аминогруппами) и полученные из неорганических кислот, таких как соляная или фосфорная кислота, или органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота и малеиновая кислота. Соли, полученные за счет свободных карбоксильных групп, также могут быть получены из неорганических оснований, например гидроксидов натрия, калия, аммония, кальция или железа, и органических оснований, таких как изопропиламин, триметиламин, 2-этиламиноэтанол, гистидин и прокаин.

Композиция может быть составлена для внутривенного, внутримышечного, подкожного или внутрибрюшинного введения и традиционно включает стерильный водный раствор антитела, предпочтительно изотоничный крови реципиента. Такие составы обычно приготавливают путем растворения твердого активного ингредиента в воде, содержащей физиологически совместимые вещества, такие как хлорид натрия, глицин и подобные им, с добавлением буферных веществ для поддержания совместимого с физиологическими условиями значения pH с получением водного раствора и обеспечения указанного раствора стерильным. Они могут быть приготовлены в одно- или многодозовых контейнерах, например в запаянных ампулах или флаконах.

Такие композиции могут включать стабилизатор, например полиэтиленгликоль, белки, сахараиды (например, трегалозу), аминокислоты, неорганические кислоты и их смеси. Стабилизаторы используют в водных растворах при подходящих концентрациях и значениях pH. Значение pH водного раствора должно быть доведено до интервала 5,0-9,0 единиц pH, предпочтительно интервала 6-8 единиц pH. При разработке состава антитела могут использовать антиадсорбционные агенты. Другие пригодные вспомогательные вещества обычно включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота.

Композиции могут быть составлены в виде препаратов с контролируемым высвобождением, что может быть достигнуто при использовании полимера, связывающего в комплекс или абсорбирующего белки. Подходящие полимеры для получения составов с контролируемым высвобождением включают, например, полиэфир, полиаминокислоты, поливинил, пирролидон, этиленвинилацетат и метилцеллюлозу. Другой возможный способ обеспечения контролируемого высвобождения представляет собой введение антитела внутрь частиц из полимерных материалов, таких как полиэфир, полиаминокислоты, гидрогели, сополимера молочной кислоты или этиленвинилацетата. Альтернативно вместо введения указанных агентов в полимерные частицы можно заключить такие материалы в микрокапсулы, полученные, например, с использованием технологий коацервации или межфазной полимеризации, например капсулы из гидроксиметилцеллюлозы, или желатиновые микрокапсулы, или капсулы из полиметилметакрилата соответственно, или использовать коллоидные системы для доставки лекарственных препаратов, такие как липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы, нанокапсулы или макроэмульсии.

Если необходимы пероральные препараты, то композиции могут быть составлены с такими носителями, как лактоза, сахароза, крахмал, тальк, стеарат магния, кристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, альгинат натрия или гуммиарабик.

Предпочтительно парентеральное введение гуманизированного антитела согласно изобретению, обычно путем внутривенной инфузии. Введение также могут осуществлять внутрибрюшинно, перорально, подкожно или внутримышечно. Антитела обычно вводят в интервале концентраций от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/кг

массы пациента, обычно от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг/кг, и часто от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/кг. В связи с этим предпочтительно использовать антитела с периодом полураспада в кровотоке по меньшей мере 12 часов, предпочтительно по меньшей мере 4 дней, наиболее предпочтительно до 21 дня.

5 Ожидаемые значения периода полураспада в кровотоке химерных и гуманизированных антител составляют до четырех и до 14-21 дня соответственно. В некоторых случаях может быть полезно ввести большую ударную дозу, после которой вводить периодические поддерживающие дозы (например, еженедельно) в течение периода лечения. Антитела также могут быть доставлены с использованием систем медленной
10 доставки, системы насосов и других известных систем доставки для продолжительной инфузии. Режим дозирования может варьироваться для обеспечения желаемого уровня циркулирования конкретного антитела на основании его фармакокинетических свойств. Таким образом, дозы рассчитывают так, чтобы поддерживать желаемую концентрацию (уровень циркулирования) терапевтического агента.

15 Обычно эффективную дозу определяют исходя из активности терапевтической комбинации и состояния субъекта, а также на основании массы тела или площади поверхности субъекта, который подвергается лечению. Размер дозы и режим дозирования также определяют с учетом наличия, природы и степени любых нежелательных побочных эффектов, которые сопровождают применение каждого
20 агента комбинации согласно изобретению у конкретного субъекта. При определении эффективного количества терапевтической композиции для введения специалист должен оценивать *inter alia* уровень активного вещества в плазме крови, токсичность и прогрессирования заболевания.

В различных вариантах осуществления комбинации способов согласно изобретению
25 гуманизированное антитело и химиотерапевтический агент можно вводить в соответствии с любым числом схем лечения, также называемыми "схемами дозирования" и "режимами введения", относящимся к частоте введения и порядку введения каждого активного агента. Например, гуманизированное антитело и химиотерапевтический агент могут быть введены по существу одновременно, т.е. в одно время, например, с
30 использованием комбинированных дозированных форм или отдельных дозированных форм. Данная форма введения также может быть названа "сопутствующим" введением. Сопутствующее введение относится к введению активных веществ в течение одного общего периода времени, например в тот же день (дни), но не обязательно в одно время. Например, одно из активных веществ требуется принимать во время еды, тогда как
35 остальные нужно принимать натощак. Альтернативное применение включает введение одного агента в течение определенного периода времени, например в течение курса из нескольких дней или недели, после чего следует введение другого агента в течение последующего идентичного периода времени, и затем данная схема повторяется в течение одного или более циклов. Последовательное или поочередное применение
40 включает введение одного агента в течение первого периода времени с использованием одной или более доз, после чего следует введение второго агента в течение второго периода времени с использованием одной или более доз. Также может быть использован режим перекрытия, который включает введение активных агентов в разные дни в течение одного периода лечения, необязательно в соответствии с регулярной
45 последовательностью. Также могут быть использованы разные варианты данных общих схем в соответствии с используемыми агентами и состоянием субъекта.

В некоторых частных случаях может быть полезно использование специфической последовательности введения, например одного перед другим. Например, как показано

в данном документе (Фиг.5), нежелательные побочные явления дакарбазина оказывают влияние на активность антитела при совместном применении, но не в случае введения через 24 часа после гуманизированного антитела.

После общего описания настоящего изобретения изложенные принципы будут более понятными при обращении к нижеследующим примерам, которые представлены для пояснения и не ограничивают настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Функциональный тест in vitro

Функциональный тест основан на способности hBAT-1 повышать выживаемость лимфоцитов мыши и лимфоцитов человека в культуре. В данном Примере проводили оценку влияния hBAT-1 на повышение выживаемости лимфоцитов как отдельно, так и в комбинации с химиотерапевтическими лекарственными препаратами; полученные результаты выражали в % разности выживаемости клеток или по площади под кривой эффекта дозы (AUC, выраженная в % разности $\times$ мкг/мл). Химиотерапевтический агент применяли одновременно или через 24 часа после лечения hBAT-1 в указанных концентрациях. Влияние химиотерапевтических агентов оценивали в функциональном тесте, включающим 5-ФУ (Фиг.1, 2 и 7), SN - 38 (активное производное иринотекана) (Фиг.3 и 4), цисплатин, оксалиплатин, таксол (паклитаксел) и дакарбазин (Фиг.5 и 7), цитарабин, циклофосфамид и доксорубин (Фиг.6).

Полученные результаты указывают на то, что специфические агенты (например, 5-ФУ, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел и цитарабин) не оказывают нежелательного побочного действия на активность hBAT-1 в лимфоцитах мышей. Более того, при одновременном (цисплатин) или последовательном применении (5-ФУ и паклитаксел) с hBAT-1, наблюдали синергетический эффект, который выражался в повышении значений активности от 20% до 30% (% разности выживаемости клеток и AUC). При использовании только химиотерапевтического агента не наблюдали активности в повышении выживаемости лимфоцитов при проведении данного теста (Фиг.1С). Синергические результаты были получены с использованием изолированных CD4+ лимфоцитов человека и показывали, что последовательное лечение 5-ФУ или цисплатином в комбинации с hBAT приводит к двукратному повышению активности (% разности выживаемости клеток) по сравнению с активностью антитела, используемого отдельно (Фиг.7). Полученные результаты также позволяют предположить, что определенные химиотерапевтические агенты (например, SN - 38; циклофосфамид) могут не быть пригодными для использования в комбинации с гуманизированными антителами BAT, поскольку они не приводят к повышению выживаемости клеток при использовании в комбинации с hBAT-1 в культуре лимфоцитов мыши. Кроме того, определенные химиотерапевтические агенты (например, дакарбазин) могут быть пригодными только при последовательном введении (Фиг.3-5).

Пример 2. Комбинированная терапия для лечения колоректальной карциномы

Колоректальные карциномы (опухоли СТ26) индуцировали путем подкожной инъекции суспензии клеток СТ26 в количестве 10^6 клеток/мышь ($n=6$). День введения инъекции обозначен как день 0. 5-ФУ в количестве 20 мг/кг вводили внутривенно (i.p.) в дни 6-9, 15-17, 22-24 и 29-31, 36-38 и 43-45. hBAT-1 в количестве 10 мг/мышь вводили внутривенно (i.v.) в дни 10, 18, 25, 32 и 39 (Фиг.8-10). В случае рецидива заболевания после полного выздоровления (наблюдали только в группе животных, подвергнутых комбинированной терапии) продолжали лечение 5-ФУ в количестве 20 мг/кг в дни 73-74, 77-80, 85-87, 92-93 и hBAT-1 в количестве 10 мг/мышь внутривенно в дни 81 и 88.

При проведении исследования размеров опухоли после проведения единичного курса лечения объемы опухоли измеряли через день в дни с 4 по 16 после инокуляции опухолевых клеток. Полученные результаты указывают на то, что комбинированная терапия с использованием 5-ФУ является более эффективной по сравнению с применением 5-ФУ или hBAT-1 по отдельности (Фиг.8).

При проведении исследования размеров опухоли после проведения трех альтернативных курсов лечения, объемы опухоли измеряли через день в дни с 4 по 28. Полученные результаты указывают на то, что комбинированная терапия с использованием антитела hBAT-1 и химиотерапевтического агента 5-ФУ не только является более эффективной по сравнению с монотерапией 5-ФУ, но также сопровождается синергетическим эффектом повышения активности (Фиг.9).

При проведении исследования общей выживаемости определяли процент выживаемости, полученные данные представлены на Фиг.10 начиная с дня 28 и далее. Полученные результаты четко показывают, что среди мышей, подвергнутых комбинированной терапии, процент выживаемости значительно выше, чем среди мышей, подвергнутых монотерапии с использованием hBAT-1 или 5-ФУ, что приводит к стойкому полному выздоровлению приблизительно 17% мышей.

Пример 3. Комбинированная терапия для лечения меланомы

Мышам (n=7) подкожно вводили клетки В 16 меланомы в количестве 5×10^5 клеток/мышь. День инокуляции обозначен как день 0. 5-ФУ вводили внутривенно в количестве 50 мг/кг в дни 1-4 и 7-8. Группе мышей, подвергнутых комбинированной терапии, вводили внутривенно единичную дозу hBAT-1 в количестве 10 мг/мышь в день 10.

Процент выживаемости определяли начиная с 8 дня. У мышей, подвергнутых комбинированной терапии, процент выживаемости был значительно выше, чем у мышей, подвергнутых лечению высокими дозами 5-ФУ (Фиг.11).

Напротив, применение комбинированного лечения с использованием схемы последовательного введения, где введение гуманизированного антитела проводили после окончания 9-дневных циклов введения 5-ФУ на уровне дозолимитирующей токсичности (DLT) (50 мг/кг/день), что привело к повышению выживаемости мышей с экспериментальной моделью меланомы. Полученные результаты очевидно позволяют предположить, что применение комбинированной терапии повышает переносимость уровней DLT 5-ФУ.

Пример 4. Комбинированная терапия с использованием иринотекана (1)

Мышам (n=6) подкожно вводили клетки колоректальной карциномы (СТ26 опухоли) в количестве 10^6 клеток/мышь. День инокуляции обозначен как день 0. Иринотекан вводили i.p. в количестве 100 мг/кг в дни 7 и 15. hBAT-1 вводили внутривенно i.v. в количестве 10 мг/мышь на 10 день (Фиг.12).

При проведении исследования размеров опухоли после проведения единичного курса лечения объемы опухоли измеряли через день в дни с 4 по 18. Полученные результаты указывают на то, что комбинированная терапия с использованием антитела hBAT-1 и иринотекана является такой же эффективной, как монотерапия с использованием иринотекана, но менее эффективной, чем монотерапия с использованием hBAT-1 (Фиг.12).

Пример 5. Комбинированная терапия с использованием иринотекана (2)

Мышам (n=6) подкожно вводили клетки колоректальной карциномы (СТ26 опухоли) в количестве 10^6 клеток/мышь. День инокуляции обозначен как день 0. Иринотекан

вводили i.p. в количестве 100 мг/кг в дни 7 и 15. hBAT-1 вводили внутривенно в количестве 10 мг/мышь на 10 день (Фиг.13).

Процент выживаемости определяли начиная с 16 дня. Полученные результаты показывают, что у мышей, подвергнутых комбинированной терапии, процент выживаемости сравним с процентом выживаемости мышей, подвергнутых монотерапии с использованием иринотекана, но ниже, чем у мышей, подвергнутых монотерапии с использованием hBAT-1 (Фиг.13).

Пример 6. Комбинированная терапия с использованием оксалиплатина

Мышам (n=6) подкожно вводили клетки колоректальной карциномы (СТ26 опухоли) в количестве 10^6 клеток/мышь. День инокуляции обозначен как день 0. Оксалиплатин вводили i.p. в количестве 1 мг/кг в дни 4, 7-10, 14-17, 22-24 и 29-31. hBAT-1 вводили внутривенно в количестве 10 мг/мышь в дни 11, 18, 25 и 32 (Фиг.14-15).

При проведении исследования размеров опухоли объем опухолей измеряли через день в дни с 4 по 23 после инокуляции. Полученные результаты указывают на то, что применение комбинированной терапии с использованием оксалиплатина более эффективно по сравнению с применением только оксалиплатина (Фиг.14).

При проведении исследования общей выживаемости процент выживаемости определяли начиная с 15 дня. Полученные результаты четко показывают, что у мышей, подвергнутых комбинированной терапии, процент выживаемости значительно выше, чем у мышей, подвергнутых монотерапии с использованием оксалиплатина, и приводит к стойкому полному выздоровлению у приблизительно 20% мышей (Фиг.15).

Мышам (n=3), которые были вылечены с применением комбинированной терапии с использованием hBAT-1 и оксалиплатина в течение 2-5 месяцев, повторно подкожно вводили клетки колоректальной карциномы (СТ26 опухоли) в количестве 10 клеток/мышь. Клетки колоректальной карциномы также вводили мышам, не подвергавшимся такому лечению ранее (naïve) такого же возраста, используемым в качестве контроля (n=6). День инокуляции обозначен как день 0 (Фиг.16). Перед повторной инъекцией клеток CRC (заражением) мышам, проводили оценку ранее подвергнутые лечению мышей для полного клиренса уровня hBAT-1 в сыворотке крови с использованием способа специфической ELISA.

При проведении исследования размеров опухоли, объем опухолей измеряли через день в дни с 4 по 23 после инокуляции. У мышей, ранее вылеченных с применением комбинированной терапии с использованием hBAT-1 и оксалиплатина, не наблюдали развития опухоли в течение 2 месяцев последующего наблюдения, тогда как у мышей из контрольной группы в течение нескольких дней развитие опухоли было обнаружено у всех животных (Фиг.16A).

При проведении исследования общей выживаемости процент выживаемости определяли начиная с 21 дня после повторной инокуляции. Мыши, которым впервые вводили опухолевые клетки (CRC) умерли в течение 35 дней, тогда как у мышей, ранее вылеченных с применением комбинированной терапии с использованием hBAT-1 и оксалиплатина, не наблюдали роста опухоли, рецидива опухоли, и смертности в течение более чем 72 дней (Фиг.16B).

Мышам (описанные на Фиг.16, n=2), которые были вылечены с применением hBAT-1 и оксалиплатина и оказались устойчивыми к повторному заражению CRC в течение примерно 3 месяцев, вводили подкожно клетки опухоли карциномы молочной железы (опухоли 4T1) в количестве 10^6 клеток/мышь. Данным мышам клетки опухоли вводили подкожно в участок, отличающийся от 1-го и 2-го (повторное заражение CRC) участков инъекции клеток CRC. Клетки 4T1 также вводили мышам, не подвергавшимся такому

лечению ранее (naïve), такого же возраста (n=6). День инокуляции обозначен как день 0 (Фиг.17).

При проведении исследования размеров опухоли объем опухолей измеряли через день в дни с 3 по 21 после инокуляции. Развитие карциномы молочной железы наблюдали у мышей из обеих групп (Фиг.17А). Полученные результаты четко показывают, что мыши, вылеченные с применением комбинированной терапии hBAT-1 и оксалиплатина и обладающие приобретенной полной защитой против развития колоректальной карциномы (Фиг.16А), не обладают защитой против развития карциномы молочных желез (Фиг.17А).

При проведении исследования общей выживаемости процент выживаемости определяли начиная с 21 дня после повторной инокуляции. Мыши из обеих групп умерли в течение периода времени от 28 до 35 дней по причине развития карциномы молочных желез, что указывает на то, что мыши, обладающие продолжительной устойчивостью против рецидива CRC не обладают полной защитой от развития опухоли другого типа, например, карциномы молочных желез. Поскольку все мыши, ранее подвергнутые лечению, были протестированы на полную элиминацию циркулирующего в сыворотке крови антитела согласно изобретению, вероятно, что приобретенная специфическая устойчивость к развитию колоректальной карциномы является результатом не активной терапии, а скорее, ответной реакции иммунной памяти, индуцированной ранее проведенным лечением с использованием антитела согласно изобретению, и оксалиплатина.

В целом, применение комбинированной терапии с использованием антитела согласно изобретению и специфических химиотерапевтических агентов, таких как 5-ФУ или оксалиплатин, при переменном режиме введения приводит к повышению противоопухолевой активности, что подтверждается снижением роста опухоли и повышением выживаемости мышей с опухолью. Неожиданным образом, у мышей, подвергнутых комбинированной терапии, наблюдали полное стойкое выздоровление и, в случае использования оксалиплатина, даже приобретение защитной памяти против рецидива опухоли, что было показано при повторном заражении специфической опухолью (CRC).

Пример 7. Влияние СТ-011 на Т - эффекторные / Т - клетки памяти человека

Активность hBAT-1 (СТ-011) оценивали при проведении теста, основанного на жизнеспособности лимфоцитов человека. Эффекторные клетки / клетки памяти CD4+CD45RO+ и нативные (naïve) CD4+CD45RO - лимфоциты обрабатывали hBAT в концентрации 1 мкг/мл с последующей инкубацией в течение 72 часов и 96 часов. Полученные результаты выражали как % разности выживаемости клеток (Фиг.18).

Полученные результаты четко указывают на то, что СТ-011 значительно влияет на повышение выживаемости эффекторных клеток / клеток памяти CD4+CD45RO+ лимфоцитов человека, но не нативных (naïve) CD4+CD45RO - лимфоцитов. Данные об активности СТ-011 по обеспечению жизнеспособности предшественников клеток памяти находятся в соответствии с результатами, полученными *in vivo*, которые указывают на то, что СТ-011 индуцирует формирование иммунной памяти против рецидива опухоли.

Пример 8. Клиническое испытание фазы I гуманизированного моноклонального антитела СТ-011

Введение

Целью данного исследования является проведение оценки значений дозолимитирующей токсичности (DLT, ДЛТ), определение максимальной переносимой дозы (MTD, МПД) и изучение фармакокинетических параметров СТ-011 при единичном

введении пациентам с диагнозом запущенные гематобласты (поздняя стадия). Полное описание проведенного исследования см. Berger с сотр. (Clin. Cancer Res. 2008; 14(10) May 15, 2008).

Пациенты и способы

5 В данное исследование включали пациентов с диагнозом, который соответствовал одному из нижеперечисленных гемобластозов: острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), неходжкинская лимфома (НХЛ), лимфома Ходжкина (ХЛ) или множественная миелома (ММ) в поздней стадии после проведения химиотерапии и/или трансплантации стволовых клеток (СТ, ТСК). Пациенты
10 допускались до участия в данном исследовании при условии, что они соответствовали критериям, установленным Berger et al.

Важно заметить, что данные критерии включали: не менее 4 недель после трансплантации стволовых клеток (ТСК) или 1 недели после инфузии донорских лимфоцитов (DLI, ИДЛ); ожидаемая продолжительность жизни >3 месяцев. Исключали
15 пациентов, которые или получали или еще не отвечали на действия иммуносупрессивной терапии, или с диагнозами аутоиммунных нарушений. Исключение было сделано для лечения с применением гидроксимочевины у пациентов с диагнозом ОЛЛ (AML), которым было разрешено принять участие в данном исследовании. Было запрещено применение сопутствующего противоракового лечения (химиотерапии и
20 иммунотерапии), которое соответственно должно было быть закончено по меньшей мере за 4 недели до введения СТ-011.

В данном исследовании принимали участие 17 пациентов. Один из пациентов, получавший самую низкую дозу препарата (0,2 мг/кг), был повторно принят для участия в исследовании через 5 месяцев после первого введения самой высокой дозы (3,0 мг/кг)
25 в качестве благотворительно-испытательного лечения в целом для 18 типов лечения. Общее количество СТ-011 определяли на основании планового дозирования (мг/кг) и массы тела. Инфузию проводили пошаговым способом с повышением скорости потока с 50 мл/час до 100 мл/час, и все пациенты получали предварительное лекарственное
30 средство до начала инфузии, состоящее из болеутоляющего средства (парацетамол), кортикостероидного препарата (гидрокортизона 100 мг) и антигистаминный препарат (фенерган). Начальная доза составляла 0,2 мг/кг, которая была в несколько десятков раз более низкой, чем самая высокая доза, проверенная при проведении
токсикологических исследований у низших приматов и мышей на основании дозы, эквивалентной для человека. В дальнейшем применяли дозы 0,6 мг/кг; 1,5 мг/кг; 3 мг/
35 кг, и 6 мг/кг. Повышение дозы с одного уровня на другой осуществляли только после оценки параметров всех пациентов, получавшие предыдущую дозу, в течение по меньшей мере 7 дней после введения дозы.

Токсичность оценивали в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака (СТСАР V2) и по интенсивности (т.е., слабо выраженная,
40 умеренная, острая). ДЛТ определяли как дозу, которая индуцирует любое проявление токсичности уровня 3 или уровня 4 у одного или более пациентов, или любое проявление токсичности уровня 2 по меньшей мере у 2/3 или 3/6 пациентов. Развитие нежелательных явлений, которые не были отнесены к СТ-011, не считали связанными с токсичностью в отношении повышения дозы и правил МПД.

45 После введения лекарственного препарата проводили проверку пациентов на безопасность, включая развитие нежелательных явлений и оценку клинических и лабораторных ответных реакций через 24 часа, 48 часов, и в дни 7, 14, и 21.

Отбор образцов и показателей, используемых для оценки клинических реакций,

анализа фармакокинетических параметров, активации иммунной системы и статистического анализа проводили согласно Berger с сотр. (2008).

Результаты

Основные характеристики пациентов, принимавших участие в данном исследовании (n=17), перечислены в Таблице 1. Пациенту 003, изначально получавшему дозу 0,2 мг/кг, потребовалось повторное благотворительно-испытательное лечение, в виде повторного лечения с использованием дозы 3 мг/кг. Интервал в 5 месяцев между первым и вторым этапом лечения, разные схемы лечения были проанализированы у отдельных пациентов. Таким образом, число введений СТ-011, используемых для проведения анализа, составило 18.

Таблица 1								
Характеристики пациентов								
Идентификационный номер	Доза (мг/кг)	Возраст	Пол	Заболевание	Классификация/Тип	Стадия	Восточная объединенная группа онкологов, уровень заболевания ECOG	Лечение, предшествующее терапии СТ-011
001	0,2	64		ОЛЛ	М4-миеломоноцитарный	NR	2	Аллогенная ТСК
002	0,2	62		НХЛ	ОЛЛ	III	3	Лучевая терапия
003	0,2	73		ОЛЛ	М4-миеломоноцитарный	NR	0	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) Эритропоэтин Переливание крови
004	0,6	60	Ж	НХЛ	ДККЛ	IV	1	Лучевая терапия
005	0,6	52	М	ХЛЛ		C	2	Лучевая терапия
006	0,6	26	Ж	HD		IVB	0	Лучевая терапия
007	1,5	58	Ж	ХЛЛ		C	2	Митоксантрон
008	1,5	68	Ж	ХЛЛ		A	1	Хлорамбуцил
009	1,5	53	М	ОЛЛ	М2-миелоцитарный	NR	1	Аллогеннаятек
010	3,0	33	Ж	ОЛЛ	М4 миеломоноцитарный	NR	1	Аллогеннаятек
011	3,0	20	М	ОЛЛ	М1 миелоцитарный	NR	0	Митоксантрон + цитозар
012	3,0	78	М	MDS	ХМЛ	NR	2	Гидроксимочевина, Талидомид
013	6,0	65	М	ОЛЛ	М4 миеломоноцитарный	NR	2	Аллогеннаятек
014	3,0	40		НХЛ	ДККЛ	I	4	Аутологичнаятек
015	3,0	56		НХЛ	Фолликулярный Лимфома	II	1	Отсутствует
016	3,0	73		ОЛЛ	М4 миеломоноцитарный	R	1	СТ-011
017	6,0	78		ММ	IgG; Каппа	A	1	Отсутствует
018	6,0	72		ОЛЛ	М4 миеломоноцитарный	R	1	Гидроксимочевина

Сокращения: ОЛЛ - острый лимфоцитарный лейкоз, ХМЛ - хронический миеломоноцитарный лейкоз, ДККЛ - диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; FAB классификация - French, American и British (французский, американский и британский); M1, M2, M4 в соответствии с FAB- классификацией; NR - незначимый; ТСК - трансплантация стволовых клеток.

При проведении данного исследования отсутствует ДЛТ. Показаны безопасность и хорошая переносимость СТ-011 без проявления токсичности, связанной с лечением. Отсутствует МПД единичной дозы.

При проведении данного исследования 61% (11 из 18) пациентов отмечали развитие

нежелательных явлений (АЕ), наиболее частым из которых была диарея, но решено, что развитие данной нежелательной реакции не было связано с лечением СТ-011.

Наблюдали развитие четырех случаев нежелательных явлений, которые закончились смертью пациентов и проявившихся у пациентов с диагнозом ОЛЛ. При проведении клинического анализа показано, что причиной смерти указанных пациентов был приступ устойчивой лейкемии, что не связано с исследованием лекарственным препаратом.

Через 21 день после начала исследования не наблюдали изменений среднего процентного значения бластных клеток в периферической крови у пациентов с диагнозом ОЛЛ за исключением одного пациента с диагнозом ОЛЛ (снижение числа бластных клеток в периферической крови с 50% до 5%). Кроме того, не наблюдали изменений параметров заболевания в течение 21 дня исследования у 2 пациентов с диагнозом ХЛЛ, у 4 пациентов с диагнозом НХЛ и у одного пациента с диагнозом Множественная Миелома.

Общая выживаемость всех пациентов (n=18) в течение 21 дня составила 76%, с 95% доверительным интервалом 48% - 90%. Не отмечено различий в средних значениях времени выживания в зависимости от применяемой дозы.

Проводили наблюдение выживаемости пациентов по прошествии 21 дня исследования. Среднее время выживания при проведении исследования составило 25 ± 27 недель в интервале от 1,7 до более 77 недель. Результаты данного исследования позволяют предположить, что у 6 пациентов наблюдали заметную реакцию на лечение, которая сопровождалась продлением времени выживания в среднем но меньшей мере 60 недель. Данные 6 "ответивших на лечение" пациентов представлены в Таблице 2. У одного пациента, 015, получавшего дозу четвертого уровня 3,0 мг/кг наблюдали полную ремиссию. Данному пациенту был поставлен диагноз фолликулярная лимфома III стадии, включая узлы ниже и выше диафрагмы. Данный пациент ранее не получал никакого лечения указанного заболевания. При проведении компьютерной томографии при периодической проверке через 10 после лечения с использованием СТ-011 наблюдали полное исчезновение опухолевых образований. Интересно отметить, что данный пациент не получал никакого дальнейшего лечения между лечением с использованием СТ-011 и проверкой по истечении 10 месяцев. У данного пациентов наблюдали стойкое выздоровление через 68 недель после завершения лечения с использованием СТ-011. Одну минимальную ответную реакцию наблюдали у пациента с диагнозом ОЛЛ, получавшим СТ-011 в концентрациях 0,2 и 3 мг/кг). У данного пациента наблюдалась прогрессия 61 неделю после получения СТ-011. У четырех пациентов наблюдали стабильное течение заболевания: один пациент с диагнозом болезнь Ходжкина получал СТ-011 в количестве 0,6 мг/кг имел стабильное течение заболевания в течение 35 недель. Два пациента с диагнозом ХЛЛ получали антитело в количестве 0,6 мг/кг и в количестве 1,5 мг/кг и показывали стабильное течение заболевания в течение 36 недель и более 78 недель соответственно. Пациент с диагнозом ММ получавший СТ-011 в количестве 6,0 мг/кг, показывал стабильное течение заболевания в течение более 60 недель.

Таблица 2

Клинические реакции, полученные при проведении исследования на период отслеживания.

Заболевание (Номер пациента)	Доза (мг/кг)	Наблюдения	Общая выживаемость (недели)	Комментарии
НХЛ (015)	3,0	ПОР	>68	Фолликулярная В-клеточная лимфома с формированием крупных опухолей в узлах выше и ниже диафрагмы и в средостении Предыдущее лечение данного заболевания отсутствует Исчезновение опухолевых образований на КТ замечено

					через 10 месяцев после использования СТ-011
5	ХЛЛ (008)	1,5	СТЗ	>78	Стадия А по Binet с проникновением в костный мозг и уровень заболевания 3 согласно классификации Восточной объединенной группы онкологов Лейкеран (хлорамбуцил) приблизительно за 2 года до использования СТ-011 Стабильное течение заболевания >17 месяцев
	ХЛЛ (005)	0,6	СТЗ	36	Стадия С по Binet, крупные опухолевые образования, устойчивы к химиотерапии, лучевой терапии и аллогенной ТСК Стабильное течение заболевания в течение 8 месяцев до ухудшения
10	Болезнь Ходжкина (006)	0,6	СТЗ	35	Классификация IV В; устойчивое заболевание, неудачное аутологичная ТСК и лучевая терапия Стабильное течение заболевания в течение 8 месяцев до ухудшения
	ММ (017)	6,0	СТЗ	>60	Обычного типа, IgG каппа на Стадии IA и уровень заболевания 1 согласно классификации Восточной объединенной группы онкологов Предыдущее лечение данного заболевания отсутствует Стабильное течение заболевания в течение >13 месяцев
15	ОЛЛ (003/016)	0,2/3,0	МР	61	Введение второй дозы через 5 месяцев после введения первой дозы Трансфузия тромбоцитов - независимо в течение 9 месяцев Снижение числа периферических бластных клеток (с 50% до 5%) при получении первой дозы
ПОР = полная ответная реакция; СТЗ = стабильное течение заболевания; МР = минимальная реакция.					

Обсуждение и выводы

20 Общая выживаемость всех пациентов в течение периода лечения составила 76% и при последующем наблюдении по прошествии 21 дней данного исследования средняя выживаемость составила 25 недель. При том обстоятельстве, что большинство пациентов находились на поздней стадии заболевания, удивительным и неожиданным оказалось то, что у шести пациентов наблюдали признаки клинического улучшения и

25 пролонгированный период выживаемости, который в среднем составил 60 недель.

Среднее значение $t_{1/2}$ СТ - 011 находилось в интервале от 217 часов до 410 часов (от 9 до 17 дней) в соответствии с результатами наблюдений по другим моноклональным антителам у человека. Важно заметить, что средние значения $t_{1/2}$ для шести пациентов с выраженными клиническими результатами (Таблица 2) были несколько выше, чем у

30 остальных пациентов. Принимая во внимание продолжительность реакции, которая у данных шести пациентов в среднем составила 60 недель, и фармакокинетические параметры для данного антитела, по которым наивысшее значение времени полужизни составило 410 часов, вероятно, что у некоторых пациентов индуцируются механизмы опухоль-специфической иммунной памяти, что приводит к продолжительному

35 противоопухолевой иммунной реакции, которая сохраняется в течение продолжительного периода времени после элиминации антитела из кровотока.

Последующее описание специфических вариантов осуществления изобретения содержит достаточно полное описание сущности настоящего изобретения и с использованием современных знаний специалист способен легко модифицировать и/

40 или адаптировать данные специфические варианты осуществления изобретения для различного применения без проведения дополнительной экспериментальной работы и без отклонения от центральной концепции. Таким образом, данные адаптации и модификации включены в изобретение и находятся в числе эквивалентов описанных вариантов осуществления изобретения. Следует понимать, что стиль или терминология

45 используются для описания изобретения, но не для его ограничения. Могут быть внесены изменения в средства, материалы и стадии процесса, необходимые для осуществления различных действий, описываемых в настоящем документе, без отклонения от сущности настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Применение (i) гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, содержащего вариабельную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из: BATR_{кА} (SEQ ID NO: 15), BATR_{кВ} (SEQ ID NO: 16), BATR_{кС} (SEQ ID NO: 17) и BATR_{кD} (SEQ ID NO: 18), и вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из: BATR_{HА} (SEQ ID NO: 20), BATR_{HВ} (SEQ ID NO: 21), BATR_{HС} (SEQ ID NO: 22), BATR_{HД} (SEQ ID NO: 23) и BATR_{HE} (SEQ ID NO: 24) в комбинации с (ii) по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом, выбранным из лекарственных средств на основе платины, антиметаболитов или паклитаксела, для лечения опухолевого заболевания.

2. Применение (i) гуманизированного моноклонального антитела или его фрагмента, содержащего вариабельную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из: BATR_{кА} (SEQ ID NO: 15), BATR_{кВ} (SEQ ID NO: 16), BATR_{кС} (SEQ ID NO: 17) и BATR_{кD} (SEQ ID NO: 18), и вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из: BATR_{HА} (SEQ ID NO: 20), BATR_{HВ} (SEQ ID NO: 21), BATR_{HС} (SEQ ID NO: 22), BATR_{HД} (SEQ ID NO: 23) и BATR_{HE} (SEQ ID NO: 24), в комбинации с (ii) по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом, выбранным из лекарственных средств на основе платины, антиметаболитов или паклитаксела, для повышения выживаемости субъекта с опухолью, причём указанного субъекта лечат с использованием по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

3. Применение гуманизированного моноклонального антитела по п.1, причём указанное гуманизированное антитело включает вариабельные участки, выбранные из группы, включающей: BATR_{HА}/BATR_{кА} (SEQ ID NO: 20/SEQ ID NO: 15), BATR_{HВ}/BATR_{кА} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 15), BATR_{HВ}/BATR_{кВ} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 16), BATR_{HС}/BATR_{кВ} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 16), BATR_{HВ}/BATR_{кD} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 18), и BATR_{HС}/BATR_{кD} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 18), предпочтительно где указанное гуманизированное моноклональное антитело включает вариабельные области, соответствующие BATR_{HС}/BATR_{кD} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 18).

4. Применение гуманизированного моноклонального антитела по любому из пп.1-3, в котором фрагмент гуманизированного антитела выбран из группы, включающей: Fv, F(ab'), F(ab')₂ и одноцепочечное антитело, или в котором гуманизированное антитело или его фрагмент сохраняет противоопухолевую активность mBAT-1.

5. Применение гуманизированного моноклонального антитела по любому из пп.1 или 2, в котором указанный по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, включающей антиметаболит, выбранный из группы, состоящей из следующего: 5-фторурацил, урамустин, урацил, капецитабин, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин и пеметрексед; и лекарственное средство на основе платины, выбранное из группы, включающей: цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

6. Применение гуманизированного моноклонального антитела по любому из пп.1-3, в котором указанный по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из 5-фторурацила, цитарабина, оксалиплатина, паклитаксела и их комбинаций.

7. Применение гуманизированного антитела по любому из пп.1-2, в котором введение

гуманизированного антитела и по меньшей мере одного химиотерапевтического агента осуществляют по существу одновременно, параллельно, альтернативно, последовательно или поочередно или в котором введение гуманизированного антитела осуществляют до первичного введения по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

8. Применение по любому из пп.1-2, в котором гуманизированное антитело и по меньшей мере один химиотерапевтический агент вводят по перекрывающейся схеме; или дополнительно включающее лечение субъекта путём лучевой терапии.

9. Применение по п.1, дополнительно включающее оценку по меньшей мере одного параметра, выбранного из группы, состоящей из: скорости роста опухоли, объема опухоли, количества метастазов, рецидива опухоли и их комбинаций.

10. Применение по любому из пп.1-2, в котором введение гуманизированного антитела и по меньшей мере одного химиотерапевтического агента, либо каждого отдельно, либо обоих осуществляют способом, выбранным из группы, включающей внутривенное, пероральное, внутривенное, подкожное введение, изолированную перфузию конечностей, инфузию внутрь органа и их комбинаций.

11. Применение гуманизированного моноклонального антитела по любому из пп.1-2, в котором опухолевое заболевание выбрано из группы, включающей следующие: колоректальная карцинома; легочная карцинома; карцинома молочных желез; меланома; карцинома яичников; карцинома шейки матки, рак поджелудочной железы; множественная миелома; почечноклеточная карцинома; неходжкинская лимфома; Болезнь Ходжкина; лимфома из клеток мантийной зоны; саркома Капоши, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, острый миелолейкоз; хронический миелоцитоз; острый лимфоцитарный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> КУРЕТЕК ЛТД.

<120> МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

<130> СТ/008 РСТ

<140> US 61/027,501

<141> 2008-02-11

<140> US 61/037,340

<141> 2008-03-18

<140> US 61/116,319

<141> 2008-11-20

<160> 193

<170> ПАТЕНТНАЯ ВЕРСИЯ 3.3

<210> 1

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 1

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Phe or Tyr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = Trp or Leu

<400> 2

Trp Xaa Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = Asp or Ser

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa = Tyr or Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa = Cys or Thr

<400> 3

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 4

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 5
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Ile or Val

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa = Thr or ser

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 <223> Xaa = Thr or Ser

<400> 5

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Xaa Phe Xaa
20 25 30

<210> 6
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Arg or Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Gln or Lys

<400> 6

Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Xaa Trp Met Gly
1 5 10

<210> 7
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Val or Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Asn or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa = Thr or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Xaa = Val or Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Xaa = Arg or Lys

<400> 7

Arg Phe Xaa Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Xaa Thr Ala Tyr Leu Gln

1	5	10	15
Ile Thr Ser	Leu Xaa Ala Glu Asp	Thr Gly Met Tyr Phe	Cys Xaa Xaa
	20	25	30

<210> 8
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 8

Trp Gly Gln Gly	Thr Leu Val	Thr Val	Ser Ser
1	5		10

<210> 9
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 9

Ser Ala Arg Ser	Ser Val	Ser Tyr Met	His
1	5		10

<210> 10
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 10

Arg Thr Ser Asn	Leu Ala Ser
1	5

<210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 11

Gln Gln Arg Ser	Ser Phe Pro	Leu Thr
1	5	

<210> 12
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 12

Asn Tyr Gly Met Asn
 1 5

<210> 13
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 13

Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 14
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 14

Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr
 1 5

<210> 15
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 15

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

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

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

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

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

65	70	75	80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	100	105	
<210>	16		
<211>	106		
<212>	PRT		
<213>	Artificial sequence		
<220>			
<223>	Synthetic peptide		
<400>	16		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	5	10	15
1			
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met	20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr	35	40	45
Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser	50	55	60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu	65	70	75
			80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	100	105	
<210>	17		
<211>	106		
<212>	PRT		
<213>	Artificial sequence		
<220>			
<223>	Synthetic peptide		
<400>	17		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	5	10	15
1			
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met	20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr			

35

40

45

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

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

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

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

<210> 18

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 18

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

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

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

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

<210> 19

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 19

Met Asp Leu Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

	Val	Ile	Met	Ser 20	Arg	Gly	Gln	Ile	Val 25	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro 30	Ala	Ile
	Met	Ser	Ala 35	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys 40	Val	Thr	Ile	Thr	Cys 45	Ser	Ala	Arg
	Ser	Ser 50	Val	Ser	Tyr	Met	His 55	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys 60	Pro	Gly	Thr	Ser
	Pro 65	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr 70	Arg	Thr	Ser	Asn	Leu 75	Ala	Ser	Gly	Val	Pro 80
	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly 85	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 90	Ser	Tyr	Cys	Leu	Thr 95	Ile
	Ser	Arg	Met	Glu 100	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 105	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln 110	Gln	Arg
	Ser	Ser	Phe 115	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly 120	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu 125	Glu	Ile	Lys
<210>	20															
<211>	117															
<212>	PRT															
<213>	Artificial sequence															
<220>																
<223>	Synthetic peptide															
<400>	20															
	Gln 1	Val	Gln	Leu 5	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu 10	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Ala
	Ser	Val	Lys	Ile 20	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Tyr	Ser	Phe	Ser 30	Asn	Tyr
	Gly	Met	Asn 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Gln	Trp	Met
	Gly	Trp	Ile 50	Asn	Thr	Asp	Ser 55	Gly	Glu	Ser	Thr	Tyr 60	Ala	Glu	Glu	Phe
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Val	Phe 70	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser 75	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser 85	Leu	Thr	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Gly	Met	Tyr	Phe 95	Cys
	Ala	Lys	Val	Gly 100	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp 105	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 110	Thr	Leu

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<400> 21

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<400> 22

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 23

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 24

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 25

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 25

atggatttac aggtgcagat tatcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt cataatgtcc 60
 agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcaccataa cctgcagtgc caggtcaagt gtaagttaca tgcactggtt ccagcagaag 180
 ccaggcactt ctcccaaact ctggatttat aggacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
 gctcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttactgtc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta gtttcccact cacgttcggc 360
 tcggggacaa agttggaaat aaaa 384

<210> 26

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 26

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala
65 70 75 80

Glu Glu Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Asn Glu Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Phe Cys Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 27

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 27

atggccttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagcacag	60
atccagttgg tgcagtctgg acctgagttg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc	120
tgcaaggctt ctggatatac tttcacaac tatggaatga actgggtgaa gcaggctcca	180
ggaaaggggt taaagtggat gggctggata aacaccgaca gtggagagtc aacatatgct	240
gaagagttca agggacgggt tgccttctct ttggaaacct ctgccaacac tgcctatttg	300
cagatcaaca acctcaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgtgag agtcggctac	360
gatgctttgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca	408

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

<210> 29

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<400> 29

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Ser His Ser Ser Ala Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 30
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 30
 cccaagcttg ccgccaccat ggacatgagg gtccccgctc agc 43

<210> 31
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 31
 tcctggggct cctgctgctc tggctcccag gtgccaaatg 40

<210> 32
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 32
 tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 40

<210> 33
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 33
 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt 40

<210> 34
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 34
 caagtgtgtaag ttacatgcac tggatatcagc agaaaccagg 40

<210> 35
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 35
 gaaagcccct aagctcctga tctataggac atccaacctg

40

<210> 36
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 36
 gcttctgagg tccatctag attcagcggc agtggatctg

40

<210> 37
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 37
 ggacagattt cactctcacc atcaacagcc tgcagcctga

40

<210> 38
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 38
 agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc

40

<210> 39
 <211> 55
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 39
 ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat ccgcg

55

<210> 40
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 40
 gagcagcagg agccccagga gctgagcggg gaccctcatg 40

<210> 41
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 41
 actgcgtcaa cacaatttca catttggcac ctgggagcca 40

<210> 42
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 42
 gtgactctgt ctctacaga tgcagacagg gaggatggag 40

<210> 43
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 43
 gtgcatgtaa cttacacttg acctggcact gcaagtgatg 40

<210> 44
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 44
 tcaggagctt aggggctttc cctggtttct gctgatacca 40

<210> 45
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 45
 ctagatggga cccagaagc caggttggat gtcctataga 40

<210> 46
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 46
 ggtgagagtg aaatctgtcc cagatccact gccgctgaat 40

<210> 47
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 47
 aatagtaagt tgcaaaatct tcaggctgca ggctgttgat 40

<210> 48
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 48
 cctccgccga acgtgagtgg gaaactactc ctttgctggc 40

<210> 49
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 49
 cgcggatcca ctcacgtttg atctccagct tggtc 35

<210> 50
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 50
 caagtgtgtaag ttacatgcac tggttccagc agaaaccagg 40

<210> 51
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 51
 gaaagcccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 40

<210> 52
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 52
 ggacagatta cactctcacc atcaacagcc tgcagcctga 40

<210> 53
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 53
 tccagagctt aggggctttc cctggtttct gctggaacca 40

<210> 54
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 54
 ggtgagagtg taatctgtcc cagatccact gccgctgaac 40

<210> 55
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 55
 ggtgagacag taagatgtcc cagatccact gccgctgaac 40

<210> 56
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 56
 ggacatctta ctgtctcacc atcaacagcc tgcagcctga 40

<210> 57
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 57
 cccaagcttg ccgccaccat ggactggacc tggaggatcc 40

<210> 58
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 58
 tcttcttggt ggcagcagca acaggtgccc act 33

<210> 59
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 59
 cccaggtgca gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa 40

<210> 60
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 60
 gcctggggcc tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga 40

<210> 61
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 61
 tatagcttca gtaactatgg aatgaactgg gtgcgacagg 40

<210> 62
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide

<400> 62
 cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac 40

<210> 63
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> synthetic polynucleotide
 <400> 63
 cgacagtgga gagtcaacat atgctgaaga gttcaagggg 40

<210> 64
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> synthetic polynucleotide
 <400> 64
 cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat 40

<210> 65
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> synthetic polynucleotide
 <400> 65
 atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat 40

<210> 66
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> synthetic polynucleotide
 <400> 66
 gtatttctgt gcgaaagtcg gctacgatgc tttgg 35

<210> 67
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> synthetic polynucleotide
 <400> 67
 actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tgagtggatc cgcg 54

<210> 68
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> synthetic polynucleotide
 <400> 68
 tgctgccacc aagaagagga tccttcagg tggagtccat ggtgg 45

<210> 69
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 69
 ttgcaccagc tgcacctggg agtgggcacc tgttgc 36

<210> 70
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 70
 tcttcactga ggccccaggc ttcttaagct cagaccaga 40

<210> 71
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 71
 ccatagttac tgaagctata tccagaagct tgcaggaga 39

<210> 72
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 72
 ctgaagccct tgtccagggg cctgtcgac ccagttcatt 40

<210> 73
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 73
 atgttgactc tccactgtcg gtgtttatcc atcccatcca 40

<210> 74
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 74
 tccaaggaga agacaaaccg tcccttgaac tcttcagcat 40

<210> 75
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 75
 gaggctggtg atctgcagat atgccgtgct gacagaggtg 40

<210> 76
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 76
 cgactttcgc acagaaatac atgccagtgt cctcagccgt 40

<210> 77
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 77
 ttccctggcc ccagtagtcc aaagcatcgt agc 33

<210> 78
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 78
 cgcggatcca ctcacctgag gagacggtga ccaggg 36

<210> 79
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 79
 tatactttca caaactatgg aatgaactgg gtgcgacagg 40

<210> 80
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 80
 ccatagtttg tgaaagtata tccagaagcc ttgcaggaga 40

<210> 81
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 81
 cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc aacacggcat 40

<210> 82
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 82
 gtatttctgt gtgagagtcg gctacgatgc tttgg 35

<210> 83
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 83
 cgactctcac acagaaatac atgccagtgt cctcagccgt 40

<210> 84
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 84
 atctgcagat caccagcctc aacgctgagg acactggcat 40

<210> 85
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 85
 gaggctggtg atctgcagat atgccgtgtt gacagaggtg 40

<210> 86
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 86
 tatactttca caaactatgg aatgaactgg gtgaagcagg 40

<210> 87
 <211> 412
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 87
 aagcttgccg ccaccatgga catgaggggc cccgctcagc tcctggggct cctgctgctc 60
 tggctcccag gtgccaaatg tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 120
 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgtgtaag ttacatgcac 180
 tggatatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctataggac atccaacctg 240
 gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 300
 atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc 360
 ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

<210> 88
 <211> 412
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 88
 aagcttgccg ccaccatgga catgaggggc cccgctcagc tcctggggct cctgctgctc 60
 tggctcccag gtgccaaatg tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 120
 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgtgtaag ttacatgcac 180
 tggttccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 240
 gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg ggacagatta cactctcacc 300
 atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc 360
 ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

<210> 89
 <211> 412
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 89
aagcttgccg ccaccatgga catgaggggtc cccgctcagc tcctggggct cctgctgctc 60
tggtccccag gtgccaaatg tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 120
tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgtgtaag ttacatgcac 180
tggttccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 240
gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg ggacatctta ctgtctcacc 300
atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc 360
ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

<210> 90
<211> 436
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> synthetic polynucleotide

<400> 90
aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca 60
ggtgcccact cccaggtgca gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc 120
tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg 180
gtgcgacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga 240
gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttggga cacctctgtc 300
aacacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg aactggcat gtatttctgt 360
gtgagagtcg gctacgatgc tttggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420
tcaggtgagt ggatcc 436

<210> 91
<211> 436
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> synthetic polynucleotide

<400> 91
aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca 60
ggtgcccact cccaggtgca gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc 120
tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg 180
gtgcgacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga 240
gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttggga cacctctgtc 300
agcacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg aactggcat gtatttctgt 360
gcgaaagtcg gctacgatgc tttggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420
tcaggtgagt ggatcc 436

<210> 92
 <211> 436
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 92
 aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca 60
 ggtgcccact cccaggtgca gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc 120
 tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg 180
 gtgcgacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga 240
 gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttggc cacctctgtc 300
 agcacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg aactggcat gtatttctgt 360
 gcgaaagtcg gctacgatgc tttggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420
 tcaggtgagt ggatcc 436

<210> 93
 <211> 10259
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> pG1KD210.BAT-1.RHC/RkD single expression vector

<400> 93
 ttgaagacga aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat 60
 ggtttcttag acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt 120
 atttttctaa atacattcaa atatgtatcc gtcctatgaga caataaccct gataaatgct 180
 tcaataatat tgaaaaagga agagtatgag tattcaacat ttccgtgtcg cccttattcc 240
 cttttttgcg gcattttgccc ttcctgtttt tgctcaccca gaaacgctgg tgaaagtaaa 300
 agatgctgaa gatcagttgg gtgcacgagt gggttacatc gaactggatc tcaacagcgg 360
 taagatcctt gagagttttc gccccgaaga acgttttcca atgatgagca cttttaaagt 420
 tctgctatgt ggcgcggtat tatcccgtgt tgacgccggg caagagcaac tcggtcgccg 480
 catacactat tctcagaatg acttggttga gtactcacca gtcacagaaa agcatcttac 540
 ggatggcatg acagtaagag aattatgcag tgctgccata accatgagtg ataactctgc 600
 ggccaactta cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag ctaaccgctt ttttgacaaa 660
 catgggggat catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg aagccatacc 720
 aaacgacgag cgtgacacca cgatgcctgc agcaatggca acaacgttgc gcaaactatt 780
 aactggcgaa ctacttactc tagcttcccg gcaacaatta atagactgga tggaggcgga 840
 taaagttgca ggaccacttc tgcgctcggc ctttccggct ggctggttta ttgctgataa 900
 atctggagcc ggtgagcgtg ggtctcgcgg tatcattgca gcactggggc cagatggtaa 960
 gccctcccgt atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg atgaacgaaa 1020

tagacagatc gctgagatag gtgcctcact gattaagcat tggtaactgt cagaccaagt	1080
ttactcatat atacttttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt	1140
gaagatcctt tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttcactg	1200
agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt	1260
aatctgctgc ttgcaaacia aaaaaccacc gctaccagcg gtggttttgtt tgccggatca	1320
agagctacca actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac	1380
tgtccttcta gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac	1440
atacctcgct ctgctaatac tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct	1500
taccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg	1560
gggttcgtgc acacagccca gcttgagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca	1620
gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt	1680
aagcggcagg gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa acgcctggta	1740
tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc	1800
gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gcctttttac ggttcctggc	1860
cttttgctgg ctttttgctc acatgttctt tctgcgtta tcccctgatt ctgtggataa	1920
ccgtattacc gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc agccgaacga ccgagcgag	1980
cgagtcagt agcgaggaag cggaagagcg cctgatgcgg tattttctcc ttacgcatct	2040
gtgcggtatt tcacaccgca tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata	2100
gttaagccag tatacactcc gctatcgcta cgtgactggg tcatggctgc gccccgacac	2160
ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg gcttgctgc tcccggcatc cgcttacaga	2220
caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg tgtcagaggt tttcaccgac atcaccgaaa	2280
cgcgcgaggc agcatgcatc tcaattagtc agcaaccata gtcccgcccc taactccgcc	2340
catcccgcct ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt	2400
ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc ggcctctgag ctattccaga agtagtgagg	2460
aggctttttt ggaggcctag gcttttgcaa aaagctagct tacagctcag ggctgcgatt	2520
tcgcgccaaa cttgacggca atcctagcgt gaaggctggg aggattttat ccccgctgcc	2580
atcatgggtc gaccattgaa ctgcatcgtc gccgtgtccc aaaatatggg gattggcaag	2640
aacggagacc taccctggcc tccgctcagg aacgagttca agtacttcca aagaatgacc	2700
acaacctctt cagtggaagg taaacagaat ctggtgatta tgggtaggaa aacctggttc	2760
tccattcctg agaagaatcg acctttaag gacagaatta atatagttct cagtagagaa	2820
ctcaaagaac caccacgagg agctcatttt cttgccaaaa gtttgatga tgccttaaga	2880
cttattgaac aaccggaatt ggcaagtaaa gtagacatgg tttggatagt cggaggcagt	2940
tctgtttacc aggaagccat gaatcaacca ggccacctca gactctttgt gacaaggatc	3000
atgcaggaat ttgaaagtga cacgtttttc ccagaaattg atttggggaa atataaactt	3060

ctcccagaat	accagggcgt	cctctctgag	gtccaggagg	aaaaaggcat	caagtataag	3120
tttgaagtct	acgagaagaa	agactaacag	gaagatgctt	tcaagttctc	tgctcccctc	3180
ctaaagctat	gcatttttat	aagaccatgg	gacttttgct	ggcttttagat	ctttgtgaag	3240
gaaccttact	tctgtggtgt	gacataattg	gacaaactac	ctacagagat	ttaaagctct	3300
aaggtaaata	taaaattttt	aagtgtataa	tgtgttaaac	tactgattct	aattgtttgt	3360
gtattttaga	ttccaaccta	tggaactgat	gaatgggagc	agtgggtggaa	tgcccttaat	3420
gaggaaaacc	tgttttgctc	agaagaaatg	ccatctagt	atgatgaggc	tactgctgac	3480
tctcaacatt	ctactcctcc	aaaaaagaag	agaaaggtag	aagaccccaa	ggactttcct	3540
tcagaattgc	taagtttttt	gagtcattgt	gtgttttagta	atagaactct	tgcttgcttt	3600
gctattttaca	ccacaaagga	aaaagctgca	ctgctataca	agaaaattat	ggaaaaatat	3660
tctgtaacct	ttataagtag	gcataacagt	tataatcata	acatactgtt	ttttcttact	3720
ccacacaggc	atagagtgtc	tgctattaat	aactatgctc	aaaaattgtg	taccttttagc	3780
tttttaattt	gtaaaggggt	taataaggaa	tatttgatgt	atagtgcctt	gactagagat	3840
cataatcagc	cataccacat	ttgtagaggt	tttacttgct	ttaaaaaacc	tcccacacct	3900
ccccctgaac	ctgaaacata	aatgaatgc	aattgttggt	gttaacttgt	ttattgcagc	3960
ttataatggg	tacaaataaa	gcaatagcat	cacaaatttc	acaaataaag	catttttttc	4020
actgcattct	agttgtgggt	tgtccaaact	catcaatgta	tcttatcatg	tctactagt	4080
gccggccccg	gcgatcgctc	gagatatcta	ttaatagtaa	tcaattacgg	ggtcattagt	4140
tcatagccca	tatatggagt	tccgcgttac	ataacttacg	gtaaatggcc	cgcctggctg	4200
accgccaac	gacccccgcc	cattgacgtc	aataatgacg	tatgttccca	tagtaacgcc	4260
aatagggact	ttccattgac	gtcaatgggt	ggagtattta	cggtaaactg	cccacttggc	4320
agtacatcaa	gtgtatcata	tgccaagtac	gccccctatt	gacgtcaatg	acggtaaagt	4380
gcccgcctgg	cattatgccc	agtacatgac	cttatgggac	tttcctactt	ggcagtacat	4440
ctacgtatta	gtcatcgcta	ttaccatggg	gatgcgggtt	tggcagtaca	tcaatgggag	4500
tggatagcgg	tttgactcac	ggggatttcc	aagtctccac	cccattgacg	tcaatgggag	4560
tttgttttgg	cacaaaaatc	aacgggactt	tccaaaatgt	cgtaacaact	ccgccccatt	4620
gacgcaaatg	ggcggtaggc	gtgtacgggt	ggagggtctat	ataagcagag	ctcgtttagt	4680
gaaccgtcag	atcgccctgga	gacgccatcc	acgctgtttt	gacctccata	gaagacaccg	4740
ggaccgatcc	agcctccgcg	gccgggaacg	gtgcattgga	acgcggattc	cccgtgccaa	4800
gagtgcagta	agtaccgcct	atagagtcta	taggcccacc	cccttggttt	cttatgcatg	4860
ctatactgtt	tttggcttgg	ggcttatata	ccccgccttc	ctcatgttat	aggatgatgg	4920
atagcttagc	ctataggtgt	gggttattga	ccattattga	ccactcccct	attgggtgacg	4980
atactttcca	ttactaatcc	ataacatggc	tctttgccac	aactctcttt	attggctata	5040
tgccaatata	ctgtccttca	gagactgaca	cggactctgt	atttttacag	gatgggggtct	5100

catttattat	ttacaaattc	acataataca	caccaccgtc	cccagtgtcc	gcagttttta	5160
ttaaacataa	cgtgggatct	ccacgcgaat	ctcgggtacg	tgttccggac	atgggctctt	5220
ctccggtagc	ggcggagctt	ctacatccga	gccctgctcc	catgcctcca	gcgactcatg	5280
gtcgctcggc	agctccttgc	tcctaacagt	ggaggccaga	cttaggcaca	gcacgatgcc	5340
caccaccacc	agtgtgccgc	acaaggccgt	ggcggtaggg	tatgtgtctg	aaaatgagct	5400
cggggagcgg	gcttgaccgc	ctgacgcatt	tggaagactt	aaggcagcgg	cagaagaaga	5460
tgcaggcagc	tgagttgttg	tgttctgata	agagtcagag	gtaactcccg	ttgcgggtgt	5520
gttaacggtg	gagggcagtg	tagtctgagc	agtactcggt	gctgccgcgc	gcgccaccag	5580
acataatagc	tgacagacta	acagactgtt	cctttccatg	ggtcttttct	gcagtcaccg	5640
tccttgacac	gcgtctcggg	aagcttgccg	ccaccatgga	catgagggtc	cccgtcagc	5700
tcctggggct	cctgctgctc	tggtcccag	gtgccaaatg	tgaaattgtg	ttgacgcagt	5760
ctccatcctc	cctgtctgca	tctgtaggag	acagagtcac	catcacttgc	agtgccaggt	5820
caagtgtgag	ttacatgcac	tggttccagc	agaaaccagg	gaaagcccct	aagctctgga	5880
tctataggac	atccaacctg	gcttctgggg	tcccatctag	attcagcggc	agtggatctg	5940
ggacatctta	ctgtctcacc	atcaacagcc	tgcagcctga	agattttgca	acttactatt	6000
gccagcaaag	gagtagtttc	ccactcacgt	tcggcggagg	gaccaagctg	gagatcaaac	6060
gtgagtggat	ccatctggga	taagcatgct	gttttctgtc	tgtccctaac	atgccctgtg	6120
attatgcgca	aacaacacac	ccaagggcag	aactttgtta	cttaaaccac	atcctgtttg	6180
cttcttttct	caggaactgt	ggctgcacca	tctgtcttca	tcttcccgcc	atctgatgag	6240
cagttgaaat	ctggaactgc	ctctgtttgt	tgctgtctga	ataacttcta	tcccagagag	6300
gccaaagtac	agtggaaggt	ggataacgcc	ctccaatcgg	gtaactcca	ggagagtgtc	6360
acagagcagg	acagcaagga	cagcacctac	agcctcagca	gcaccctgac	gctgagcaaa	6420
gcagactacg	agaaacacaa	agtctacgcc	tgcaagtcac	cccatcaggg	cctgagctcg	6480
cccgtcacaa	agagcttcaa	caggggagag	tgtagagagg	agaagtgtcc	ccacctgctc	6540
ctcagttcca	gcctgacccc	ctcccatcct	ttggcctctg	accctttttc	cacaggggac	6600
ctacccttat	tgcggtcctc	cagctcatct	ttcacctcac	ccccctcctc	ctccttggct	6660
ttaattatgc	taatgttgga	ggagaatgaa	taaataaagt	gaatctttgc	acctgtggtg	6720
gatctaataa	aagatattta	ttttcattag	atatgtgtgt	tggttttttg	tgtgcagtgc	6780
ctctatctgg	aggccaggta	gggctggcct	tgggggaggg	ggaggccaga	atgactccaa	6840
gagctacagg	aaggcaggtc	agagaccca	ctggacaaac	agtggctgga	ctctgcacca	6900
taacacacaa	tcaacagggg	agtgagctgg	aaatttgcta	gcgaattcta	ttaatagtaa	6960
tcaattacgg	ggtcattagt	tcatagccca	tatatggagt	tccgcgttac	ataacttacg	7020
gtaaatggcc	cgcctggctg	accgcccaac	gacccccgcc	cattgacgtc	aataatgacg	7080
tatgttccca	tagtaacgcc	aatagggact	ttccattgac	gtcaatgggt	ggagtattta	7140

cggtaaactg	cccacttggc	agtacatcaa	gtgtatcata	tgccaagtac	gccccctatt	7200
gacgtcaatg	acggtaaagt	gcccgcctgg	cattatgccc	agtacatgac	cttatgggac	7260
tttcctactt	ggcagtacat	ctacgtatta	gtcatcgcta	ttaccatggg	gatgcgggtt	7320
tggcagtaca	tcaatgggag	tggatagcgg	tttgactcac	ggggatttcc	aagtctccac	7380
cccattgacg	tcaatgggag	tttgtttttg	cacaaaaatc	aacgggactt	tccaaaatgt	7440
cgtaacaact	ccgccccatt	gacgcaaagt	ggcggtaggc	gtgtacgggtg	ggagggtctat	7500
ataagcagag	ctcgttttagt	gaaccgtcag	atcgcttgga	gacgccatcc	acgctgtttt	7560
gacctccata	gaagacaccg	ggaccgatcc	agcctccgcg	gccgggaacg	gtgcattgga	7620
acgcggattc	cccgtgccaa	gagtgacgta	agtaccgcct	atagagtcta	tagggcccacc	7680
cccttggctt	cttatgcatg	ctatactggt	tttggcttgg	gggtctataca	ccccgccttc	7740
ctcatgttat	aggatgatgg	atagcttagc	ctatagggtg	gggttattga	ccattattga	7800
ccactcccct	attgggtgacg	atactttcca	ttactaatcc	ataacatggc	tctttgccac	7860
aactctcttt	attggctata	tgccaatata	ctgtccttca	gagactgaca	cggactctgt	7920
atTTTTacag	gatgggggtct	catttattat	ttacaaattc	acatatataca	caccaccgtc	7980
cccagtcccc	gcagttttta	ttaaacataa	cgtgggatct	ccacgcgaat	ctcgggtacg	8040
tgttccggac	atggggtctt	ctccggtagc	ggcggagctt	ctacatccga	gccctgctcc	8100
catgcctcca	gcgactcatg	gtcgctcggc	agctccttgc	tcctaacagt	ggaggccaga	8160
cttaggcaca	gcacgatgcc	caccaccacc	agtgtgccgc	acaaggccgt	ggcggtaggg	8220
tatgtgtctg	aaaatgagct	cggggagcgg	gcttgaccgc	ctgacgcatt	tggaagactt	8280
aaggcagcgg	cagaagaaga	tgcaggcagc	tgagttgttg	tgttctgata	agagtcagag	8340
gtaactcccc	ttgcgggtgct	gttaacgggtg	gagggcagtg	tagtctgagc	agtactcggt	8400
gctgccgcgc	gcgccaccag	acataatagc	tgacagacta	acagactgtt	cctttccatg	8460
ggctttttct	gcagtcaccg	tccttgacac	gcgtctcggg	aagcttgccg	ccaccatgga	8520
ctggacctgg	aggatcctct	tcttggtggc	agcagcaaca	gggtgcccact	cccagggtgca	8580
gctgggtgcaa	tctgggtctg	agcttaagaa	gcctggggcc	tcagtgaaga	tctcctgcaa	8640
ggcttctgga	tatactttca	caaactatgg	aatgaactgg	gtgacgacag	cccctggaca	8700
agggcttcag	tggatgggat	ggataaacac	cgacagtggg	gagtcaacat	atgctgaaga	8760
gttcaagggg	cggtttgtct	tctccttggg	cacctctgtc	aacacggcat	atctgcagat	8820
caccagcctc	acggctgagg	acactggcat	gtatttctgt	gtgagagtcg	gctacgatgc	8880
tttgactac	tggggccagg	gaaccctggg	caccgtctcg	agcgccctca	ccaagggccc	8940
atcggctctt	cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	9000
ctgcctggtc	aaggactact	tccccgaacc	ggtagcgggtg	tcgtggaact	caggcgccct	9060
gaccagcggc	gtgcacacct	tccgggctgt	cctacagtcc	tcaggactct	actccctcag	9120
cagcgtgggtg	accgtgccct	ccagcagctt	gggcacccag	acctacatct	gcaacgtgaa	9180

tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac 9240
 tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt 9300
 ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt 9360
 ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga 9420
 ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgggtggt 9480
 cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt 9540
 ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc 9600
 ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt 9660
 cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag 9720
 caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc 9780
 cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt 9840
 ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttga caaccactac acgcagaaga gcctctccct 9900
 gtctccgggt aaatgagtgc gacggccggc aagccccgct ccccgggctc tcgcggtcgc 9960
 acgaggatgc ttggcacgta cccctgtac atacttccc ggcgcccagc atggaaataa 10020
 agcaccggat ctaataaaag atatttattt tcattagata tgtgtgttgg ttttttgtgt 10080
 gcagtgcctc tatctggagg ccaggtaggg ctggccttgg gggaggggga ggccagaatg 10140
 actccaagag ctacaggaag gcaggtcaga gacccactg gacaaacagt ggctggactc 10200
 tgcaccataa cacacaatca acaggggagt gagctggaaa tttgctagcg aattaattc 10259

<210> 94
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 94

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro
 85 90

<210> 95
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 95

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

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Pro Ser Tyr Arg
 35 40 45

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

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
 65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr His Phe Tyr
 85 90

<210> 96
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 96

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

Asp Ser Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
 65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Asn
 85 90

<210> 97
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 97

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
 20 25 30

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

Asp Ser Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
 65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Ser Phe Tyr
 85 90

<210> 98

<211> 93

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 98

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
 65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Asn
 85 90

<210> 99

<211> 93

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 99

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Xaa Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Trp Ile Tyr Arg
 35 40 45

Ser Ile Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Val Lys Glu Asp
 65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Ser
 85 90

<210> 100

<211> 94

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Val Ser Tyr
 20 25 30

Met Leu Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Arg Tyr Pro Gln Tyr
 85 90

<210> 101

<211> 93

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 101

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

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

<210> 102
<211> 94
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 102

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

<210> 103
<211> 93
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 103

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

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

Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90

<210> 104
<211> 96
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 104

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Thr Lys Phe Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

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

<210> 105
<211> 94
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 105

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

Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90

<210> 106
<211> 96
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 106

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ala Gly Ile Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asn Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

<210> 107
<211> 96
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 107

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

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

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

<210> 108
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 108

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
 20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu
 65 70 75 80

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

<210> 109
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 109

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

Glu Asn Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Ile
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asn Thr Pro Lys Gln Lys Ile Tyr
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90

<210> 110
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 110

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg

<210> 111

<211> 98

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 111

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 112

<211> 98

<212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 112

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

<210> 113
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 113

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

<210> 114
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 114

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 115

<211> 98

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 115

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 116

<211> 98

<212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 116

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 117
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 117

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Lys Tyr Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 118
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 118

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Cys Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Gln Asp Thr Ala Thr
 85 90

<210> 119
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 119

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

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala Gly Met
 20 25 30

Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Ile Gly Trp
 35 40 45

Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr Ala Glu Asp Phe Lys Gly
 50 55 60

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 65 70 75 80

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90

<210> 120
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 120

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

<210> 121
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 121

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

Ala Arg

<210> 122
 <211> 98

<212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 122

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg

<210> 123
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 123

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Thr Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Xaa Arg Pro Ala Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg

<210> 124
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 124

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

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg

<210> 125
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 125

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Thr Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Xaa Arg Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
 50 55 60

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val His Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 126
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 126

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Lys Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg

<210> 127
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 127

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

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

Ala Arg

<210> 128
<211> 98
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 128

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

Ala Arg

<210> 129
<211> 105
<212> PRT
<213> Mus musculus

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

<210> 130
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130

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

<210> 131
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Asp Ile Val 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 Phe 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 Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 132

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Arg
 85 90 95

Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Lys Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 134

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 135

<211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 135

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 136
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 136

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 137
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 137

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 138
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 138

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

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

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

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

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

100

105

<210> 139
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 139

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

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

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

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

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

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

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

<210> 140
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 140

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Pro Ser Gly Thr Val Asp Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

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 Phe 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 Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 142
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Asp Ile Val 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 Phe 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 Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Arg

85

90

95

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

<210> 143
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 143

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 Phe 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 Ser Tyr Ser Pro Phe Pro Val
85 90 95

Tyr Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 144

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

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

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Trp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 145
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 145

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

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

50

55

60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Ser His Ser Ser Ala Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Leu Asn Trp Met Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Leu Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro Lys Arg Gly Thr Tyr Arg Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Pro
100 105 110

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

<210> 148
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Tyr Thr Ala Ala Phe
 100 105 110
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 149
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 149
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Val Thr Phe Thr Gly His
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Ser Tyr Cys Gly Tyr Asp Cys Tyr Tyr Phe Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 150
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 150

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 151
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 151

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

<210> 152
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Lys Trp Glu Gln Pro Ile Asp Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 153
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gly Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

<210> 154
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Asn Gly Tyr Tyr Ser Gly Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 155
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Val Gln Trp Leu Gly Leu Thr Gly Pro Asn Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 156
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Gly Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 157
<211> 125
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Ile Val Val Val Pro Ala Ala Ile Pro His Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 158

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Asn Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 159
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 160
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (108)..(108)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 160

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Leu Arg Asn Asp His Tyr Val Trp Xaa Asn Tyr Arg Pro
100 105 110

Pro Leu Ser Tyr Trp Gly Gln
115

<210> 161
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> misc_feature
<222> (94)..(94)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 161

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Xaa Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 162
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(32)
<223> xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 162

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 Leu Val Xaa Xaa
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Asn Ser Leu Pro Glu Glu Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
100 105 110

Ile Lys

<210> 163

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 163

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Pro Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Asp Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys
50 55 60

Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Leu Arg Arg Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 164
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (115)..(115)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 164

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Gly Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys
50 55 60

Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Ala Pro Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Cys Tyr Arg Gly
100 105 110

Asp Tyr Xaa Phe Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic peptide

<400> 165

Ser Asn Asp Thr Glu
1 5

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 166
 Asp Leu Tyr Val Ile Ser Asn Phe His Gly Thr
 1 5 10

<210> 167
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 167
 Ser Asn Thr Lys Gly
 1 5

<210> 168
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 168
 Phe Tyr Asn Ala His Ser Arg
 1 5

<210> 169
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 169

Met Leu Val Ile Phe
 1 5

<210> 170
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 170

Gln Ser Gly Phe Leu
 1 5

<210> 171
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 171
 Asn Phe Gly Ser Arg Asp His Thr Tyr Val
 1 5 10

<210> 172
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 172

Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Gln His Ala Asp
 1 5 10

<210> 173
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 173

Glu Asn Gly His Thr Ser Arg Ala Gln His Ala Asp
 1 5 10

<210> 174
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 174

Asp Tyr Thr Val Leu His Asn Ile Trp Pro Ser
 1 5 10

<210> 175
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide
 <400> 175

Pro Leu Tyr Arg Ile Trp Phe
 1 5

<210> 176
 <211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 176

Thr Ala Val Gly Ser
 1 5

<210> 177
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 177

Met Ile Val Leu Thr
 1 5

<210> 178
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 178

Arg Thr Lys His Gly Leu
 1 5

<210> 179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 179

Ile His Tyr Phe Thr Asn Cys Glu Asp
 1 5

<210> 180
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 180

Tyr Ala Trp Gly Thr Leu Val
 1 5

<210> 181
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 181

His Glu Asn Gln Ser Tyr Thr
 1 5

<210> 182
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 182

Leu Ile Val Thr Ser Asn
 1 5

<210> 183
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 183

Ile Leu Phe Met Val
 1 5

<210> 184
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 184

Ala Leu Val Tyr Phe
 1 5

<210> 185
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 185

Arg Lys Gly Ser His Asn
 1 5

<210> 186
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 186

Tyr His Val Ile Ser Asp Gly
 1 5

<210> 187
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 187

Tyr Trp Gly Ala Thr Leu
 1 5

<210> 188
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 188

Arg Glu Trp Tyr Gly Gln Val Leu Asn Lys Ala
 1 5 10

<210> 189
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 189

Asp Leu Asn Ser Tyr
 1 5

<210> 190
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 190

Ala Gly Tyr Ser Lys Thr Asn
1 5

<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic peptide

<400> 191

Asn Ser Thr Lys Asp Gly
1 5

<210> 192
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic peptide

<400> 192

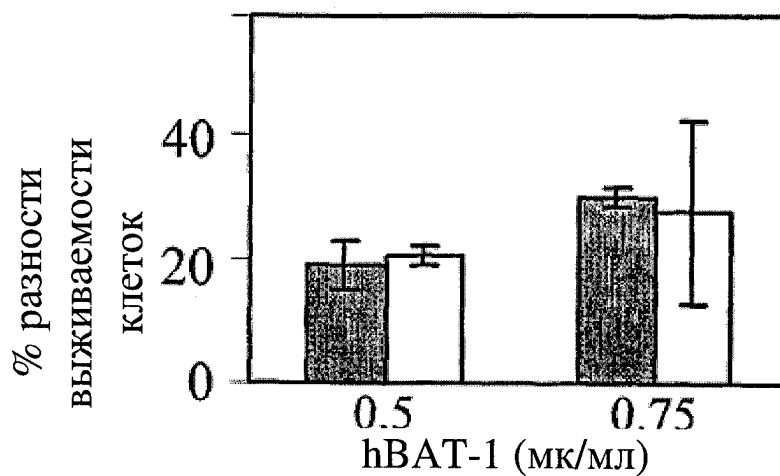
Tyr Arg Glu Asp Gly Val Ser Ala
1 5

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

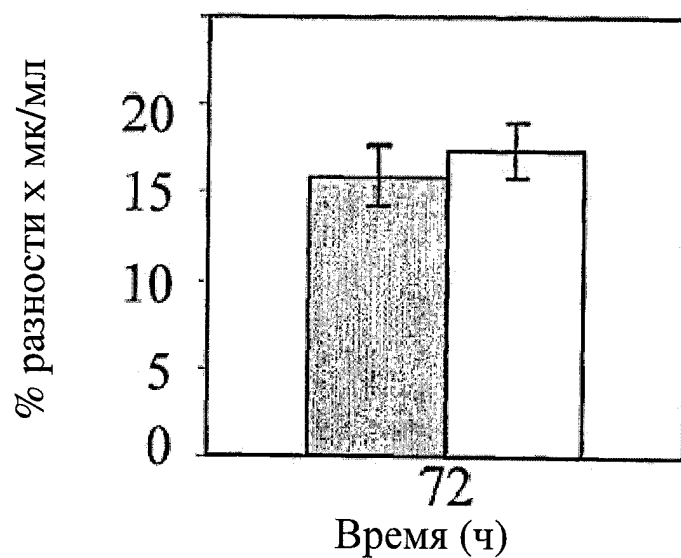
<220>
<223> synthetic peptide

<400> 193

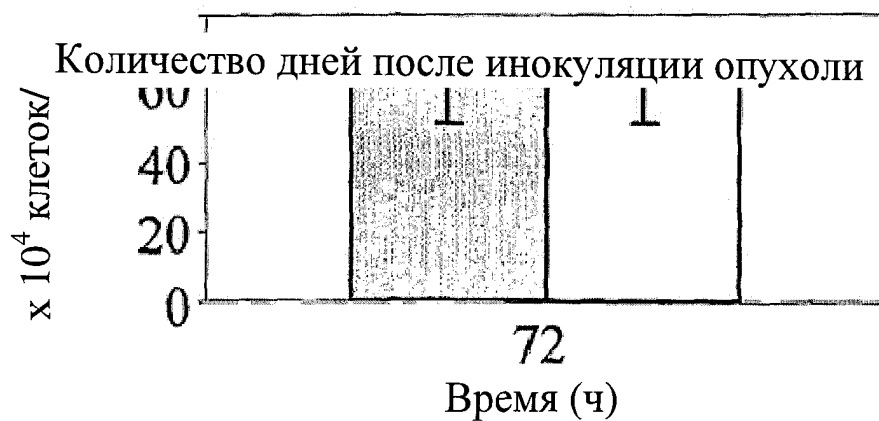
Lys Asn Thr Ser Asp Arg Gly Phe Tyr
1 5



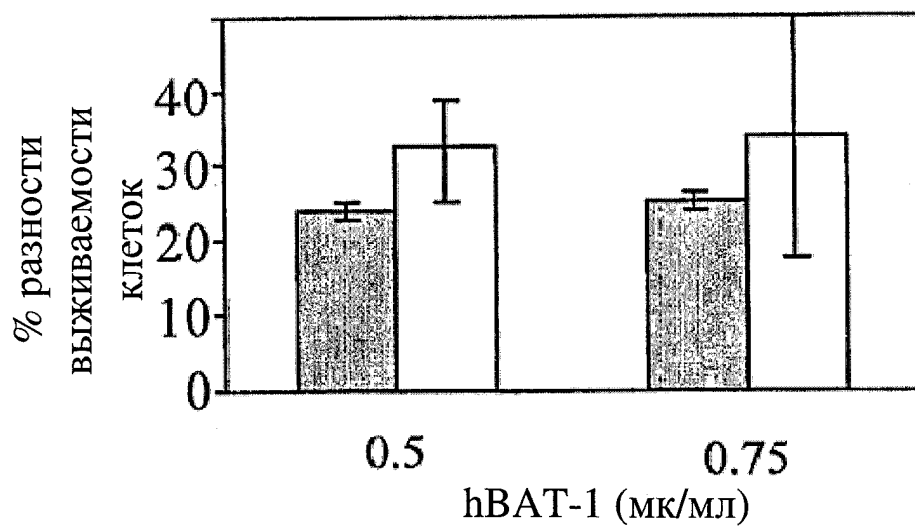
Фиг. 1А



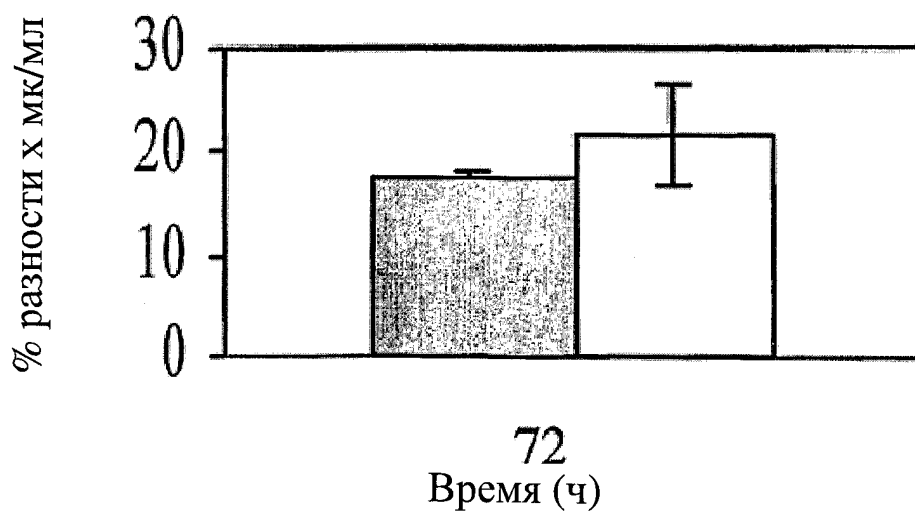
Фиг. 1В



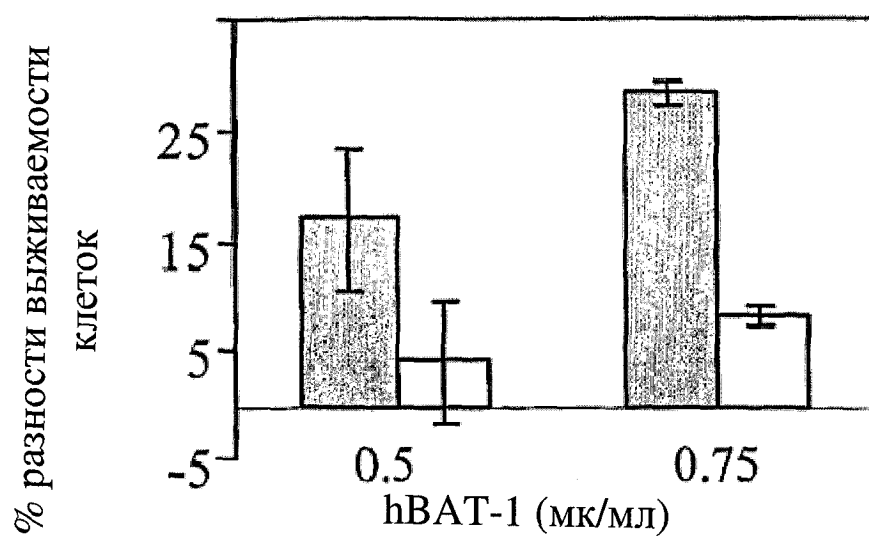
Фиг. 1С



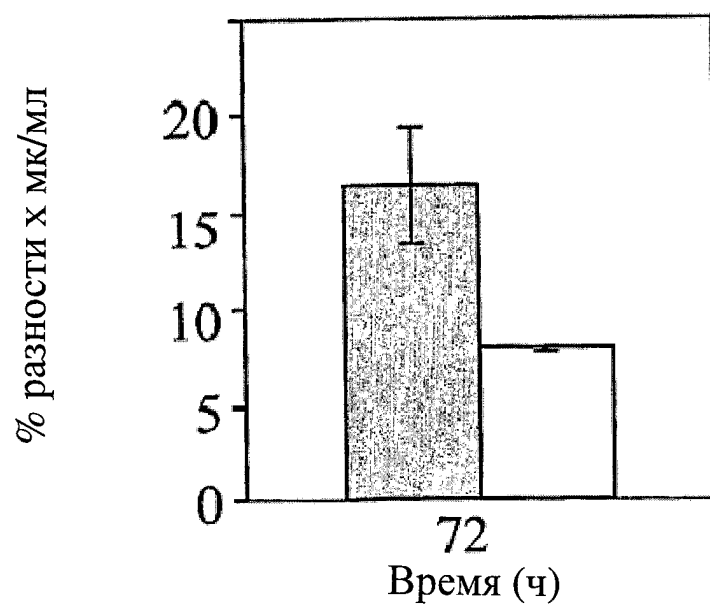
Фиг. 2А



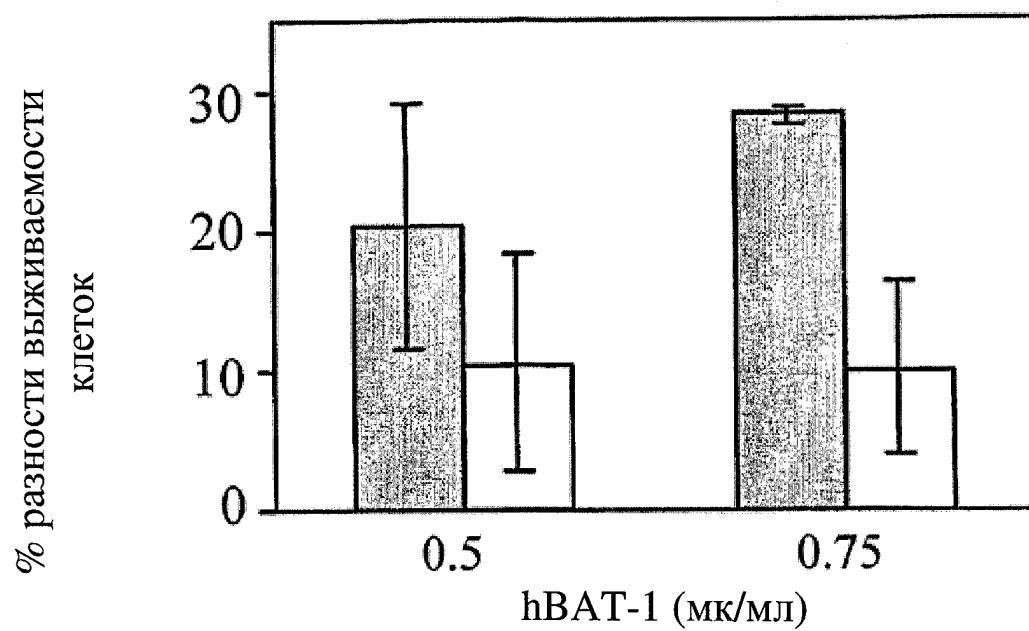
Фиг. 2В



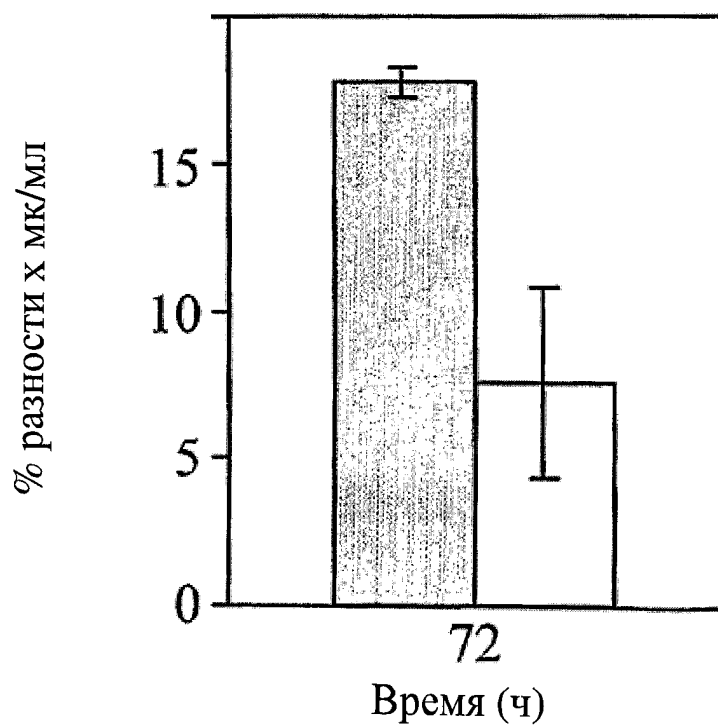
Фиг. 3А



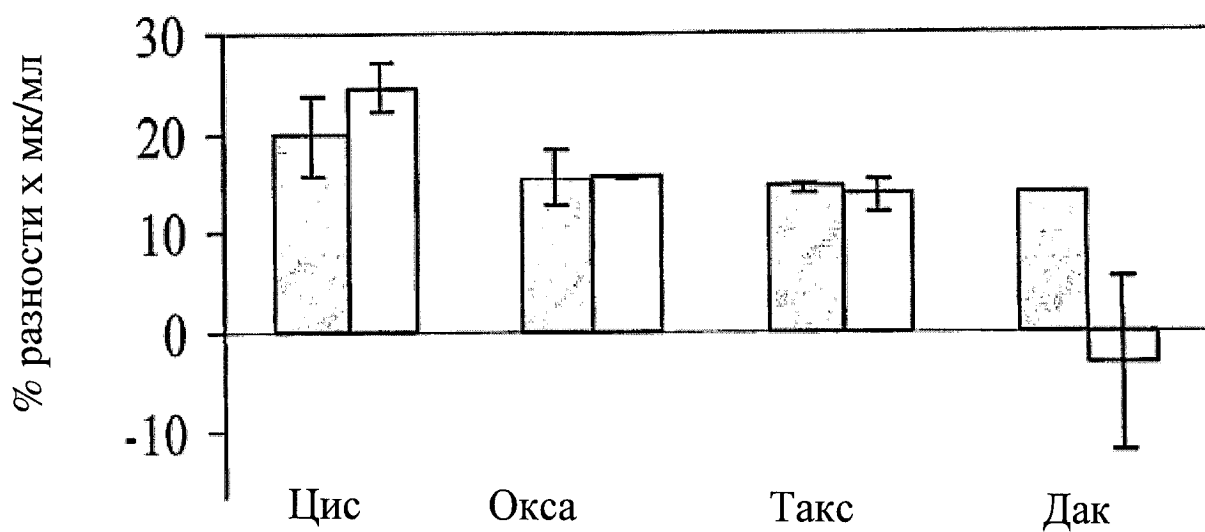
Фиг. 3В



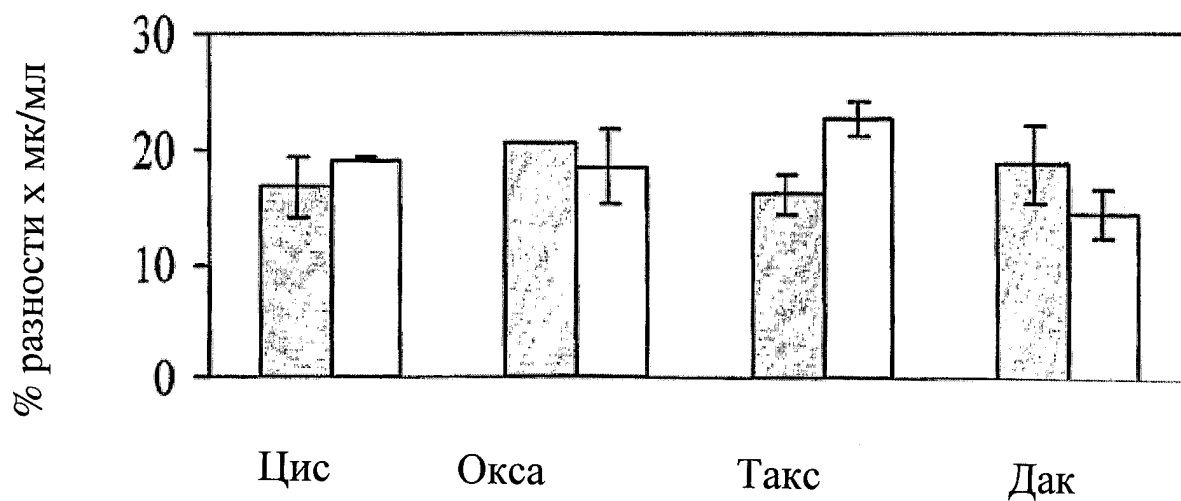
Фиг. 4А



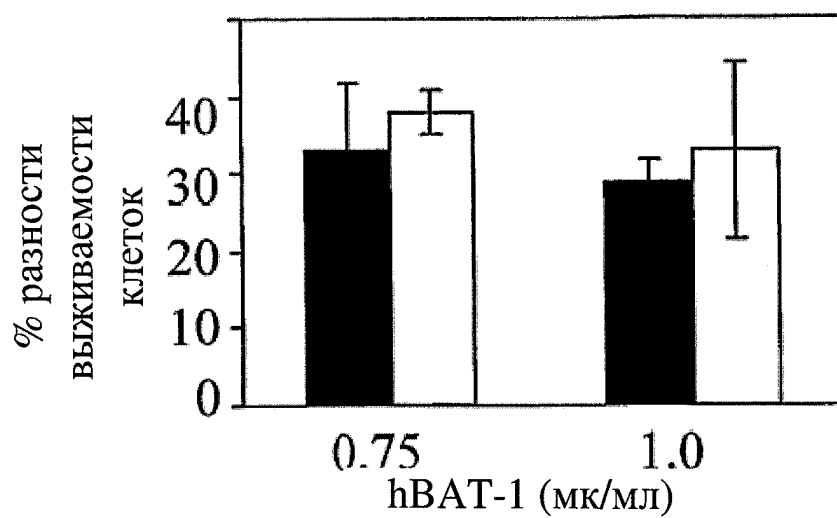
Фиг. 4В



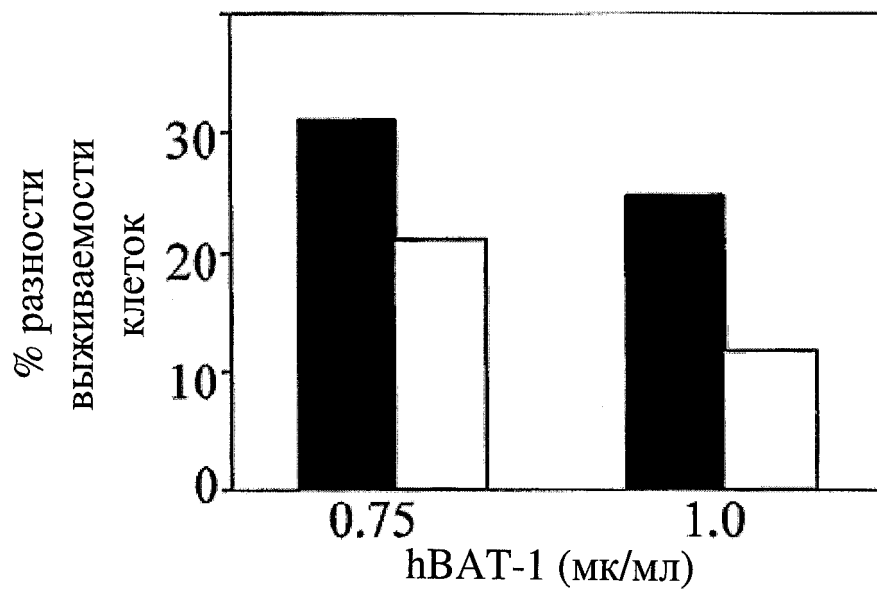
Фиг. 5А



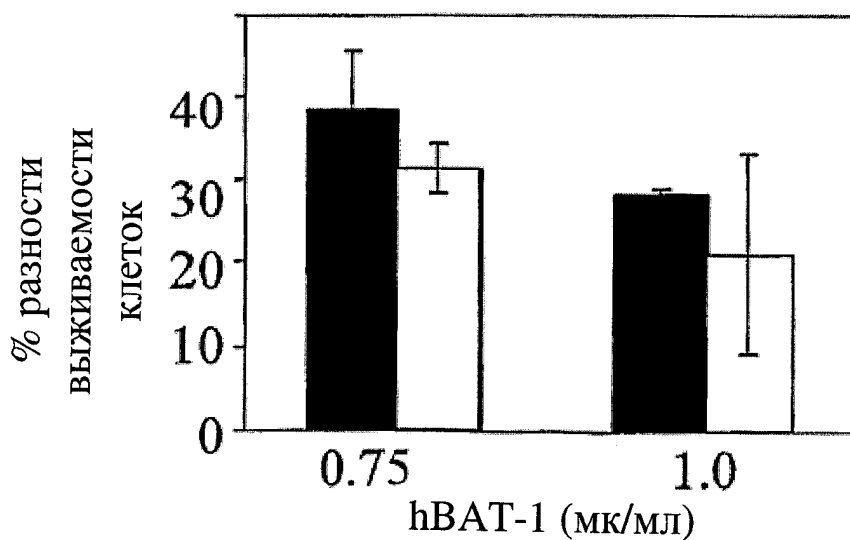
Фиг. 5В



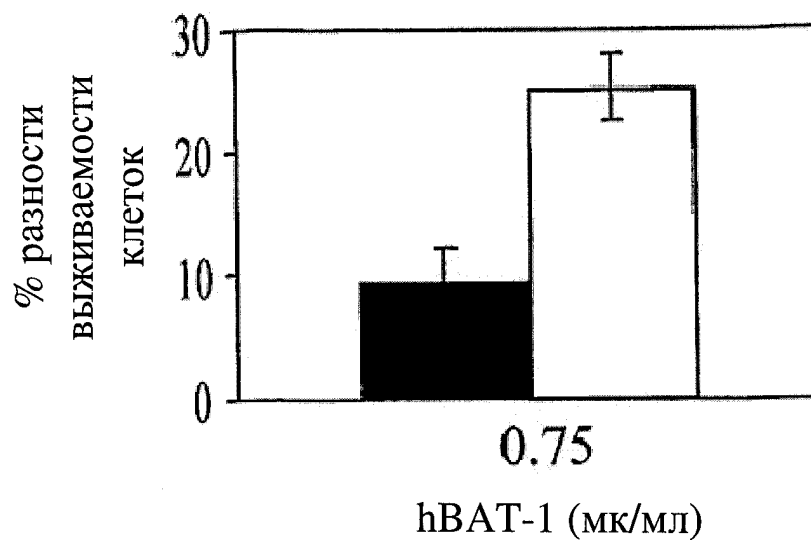
Фиг. 6А



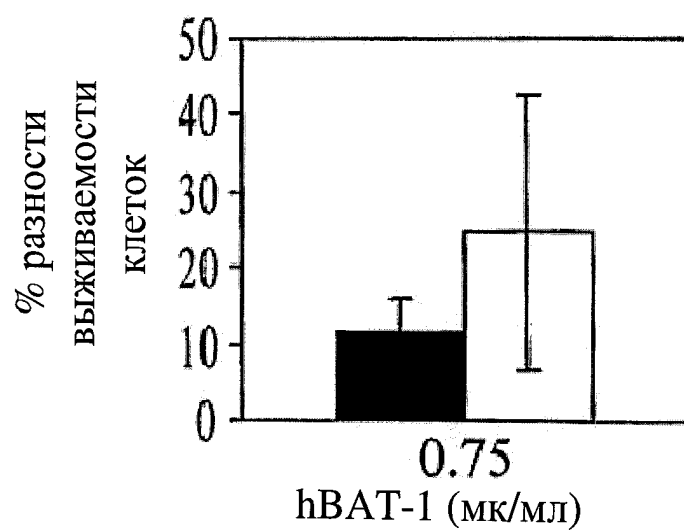
Фиг. 6В



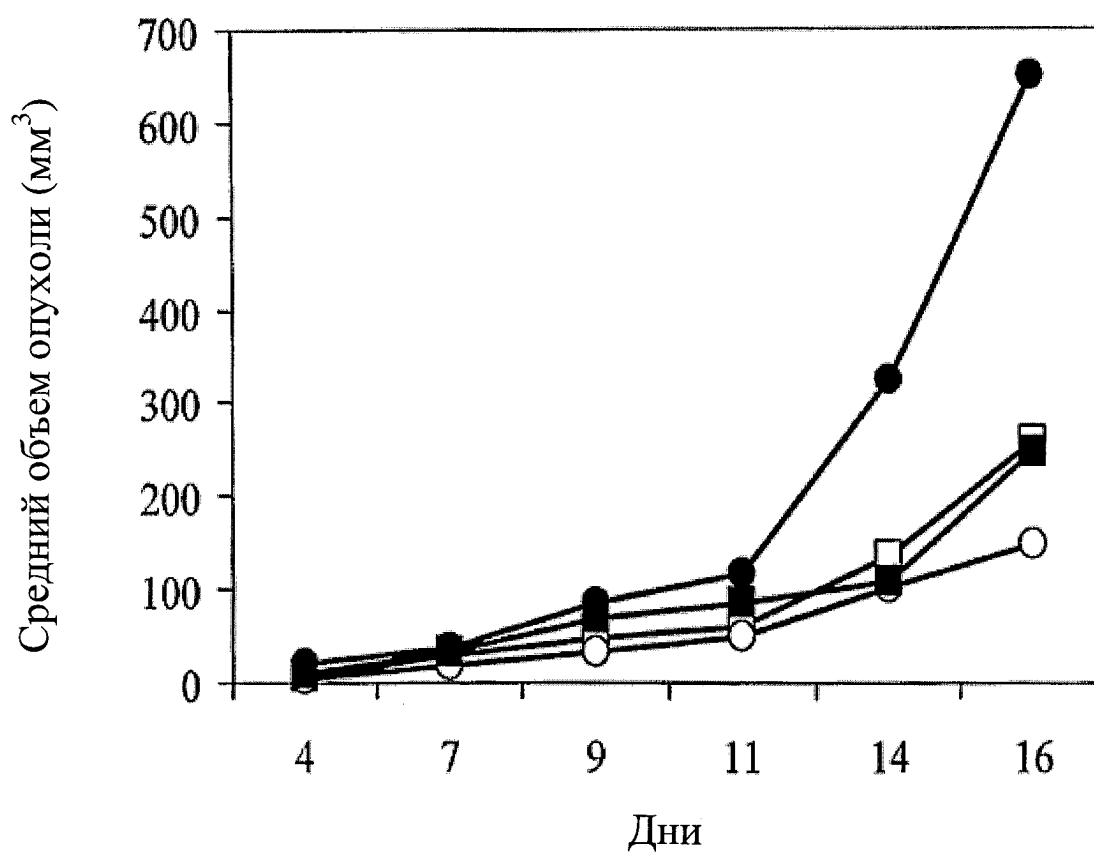
Фиг. 6С



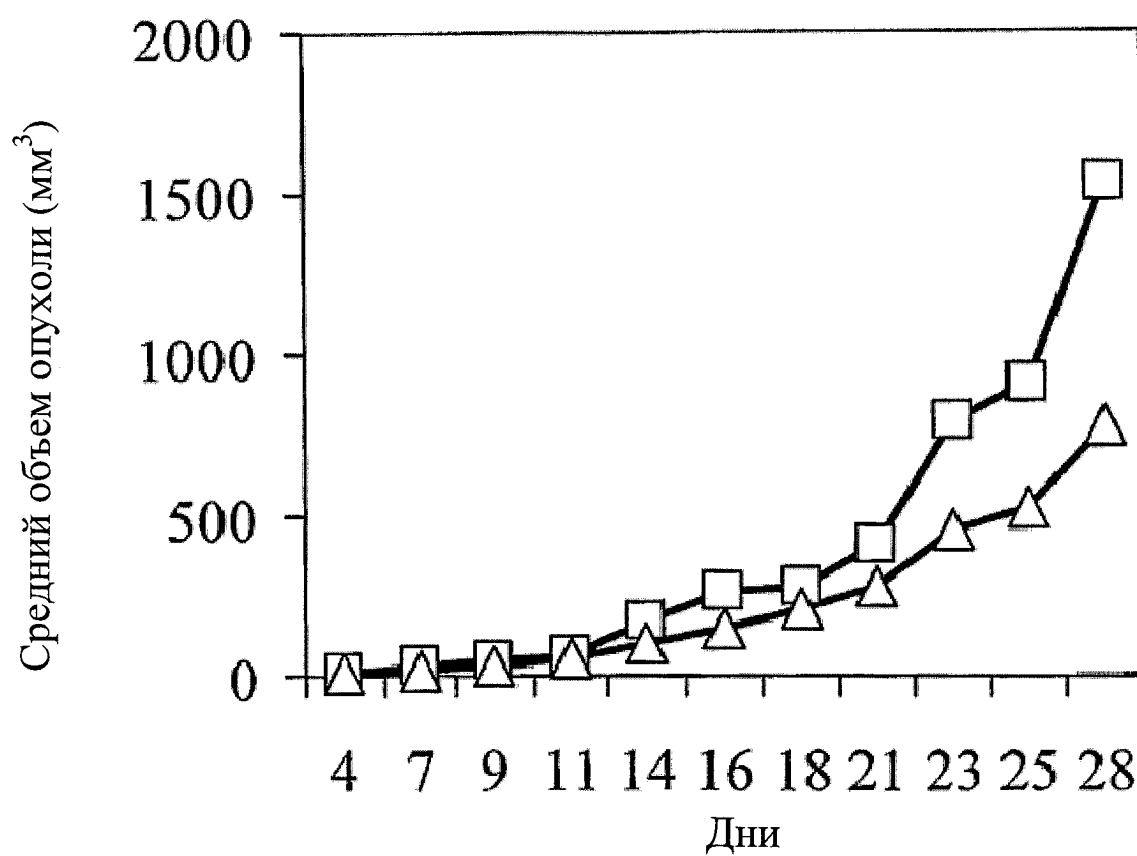
Фиг. 7А



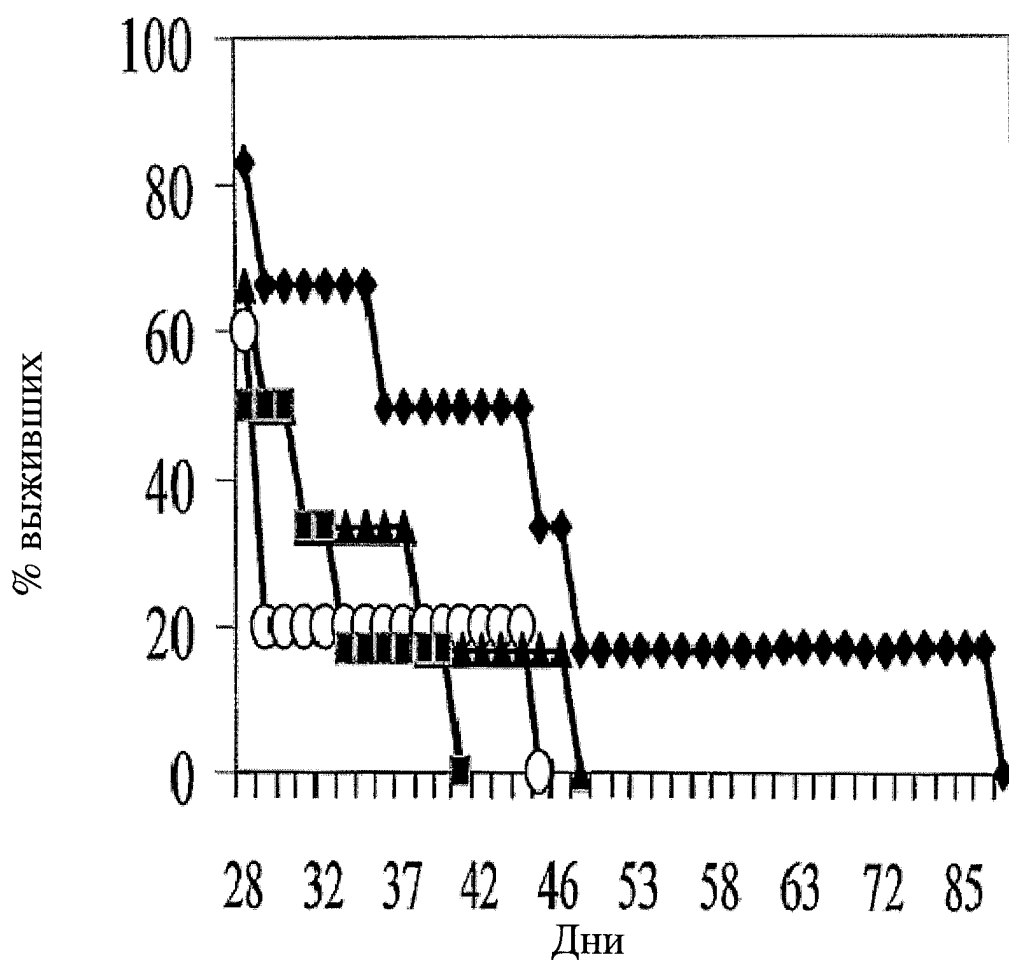
Фиг. 7В



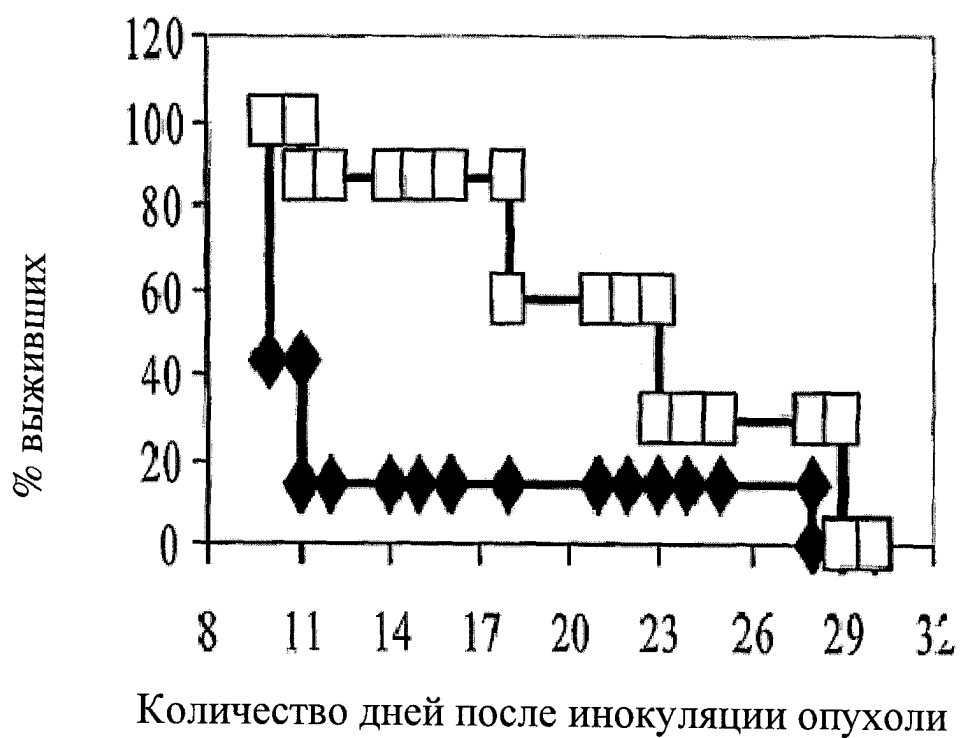
Фиг. 8



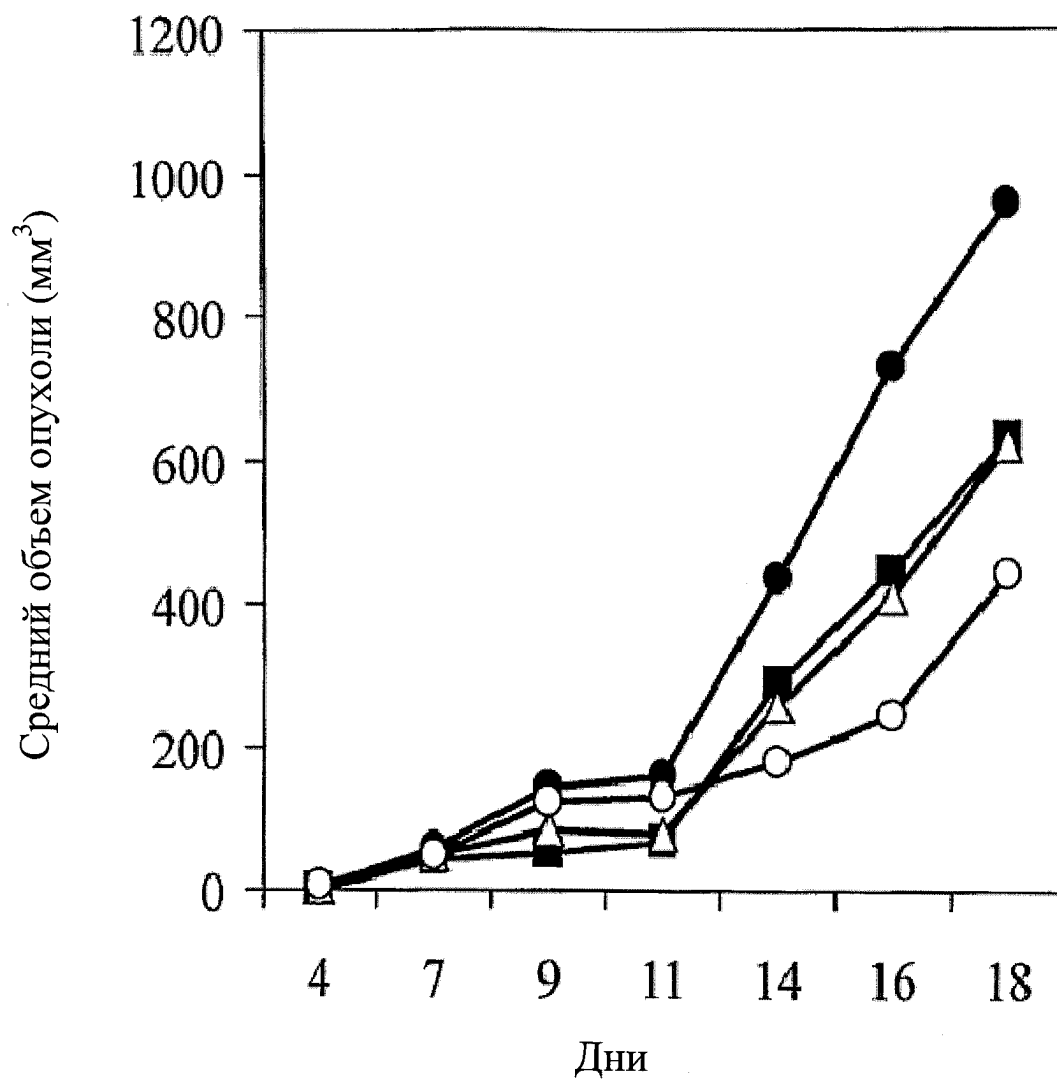
Фиг. 9



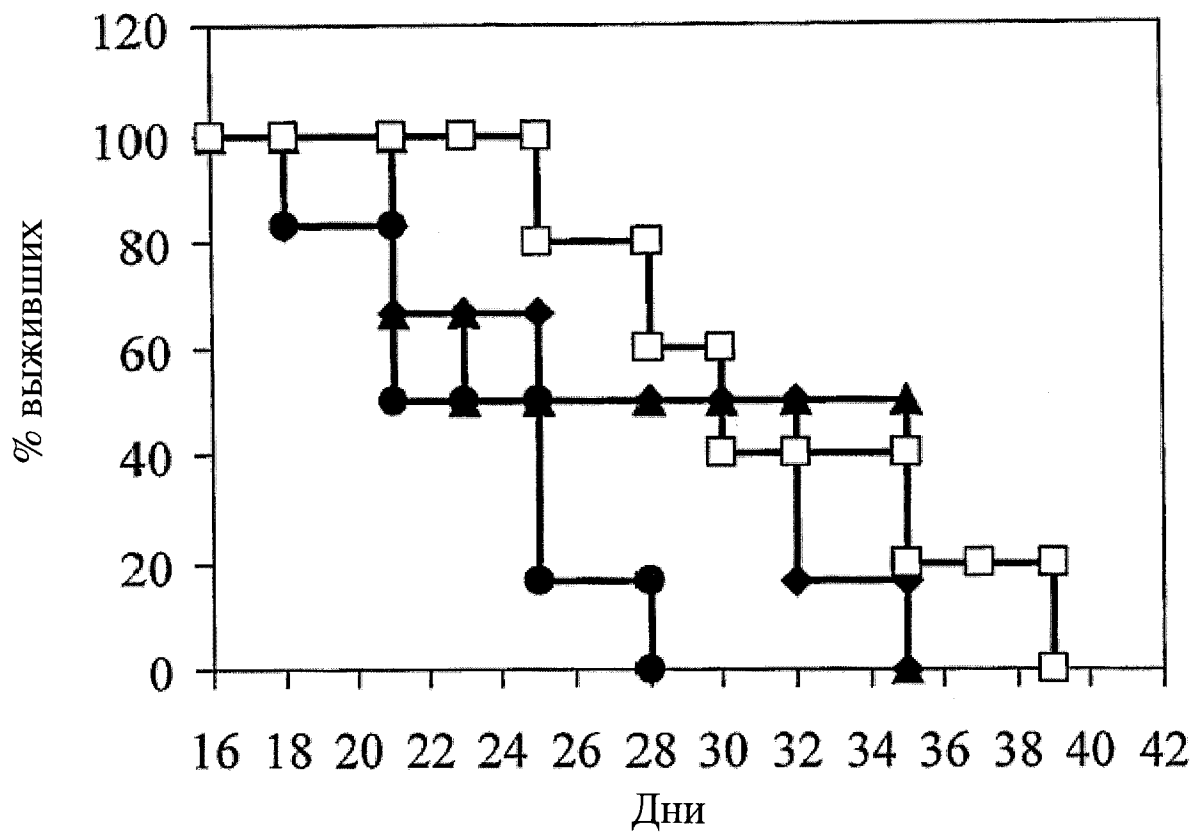
Фиг. 10



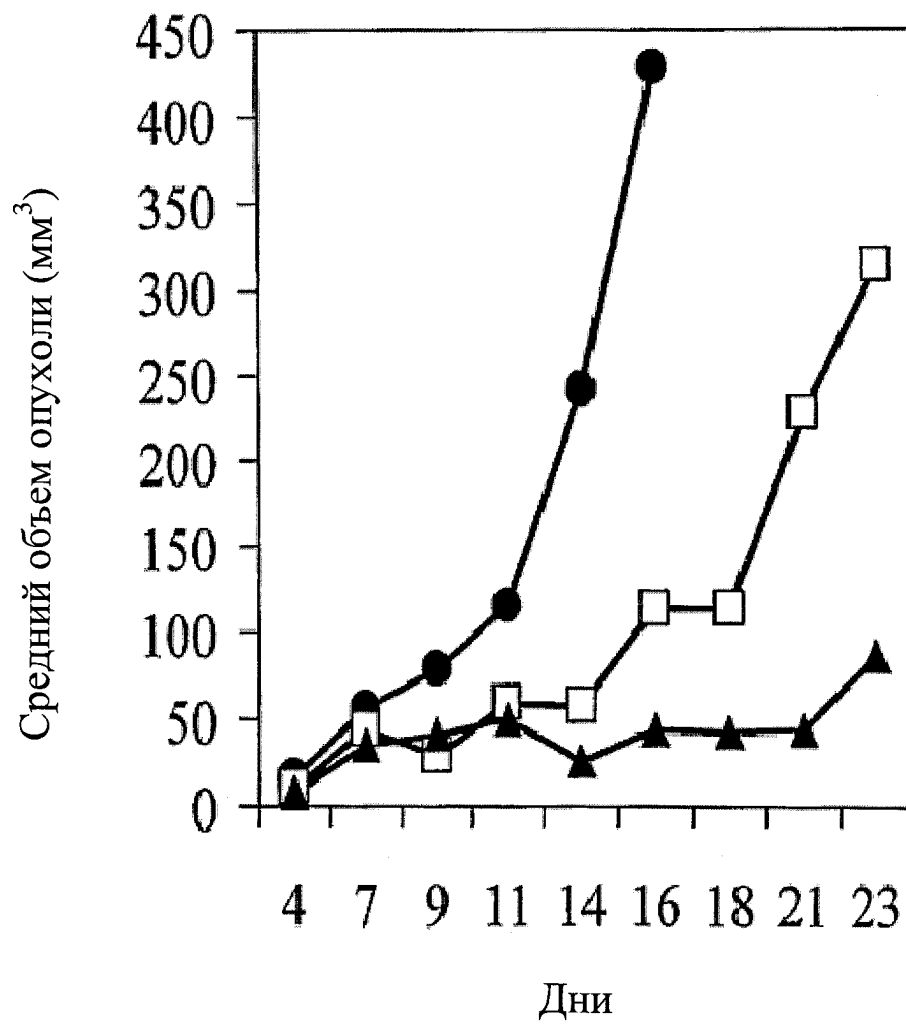
Фиг. 11



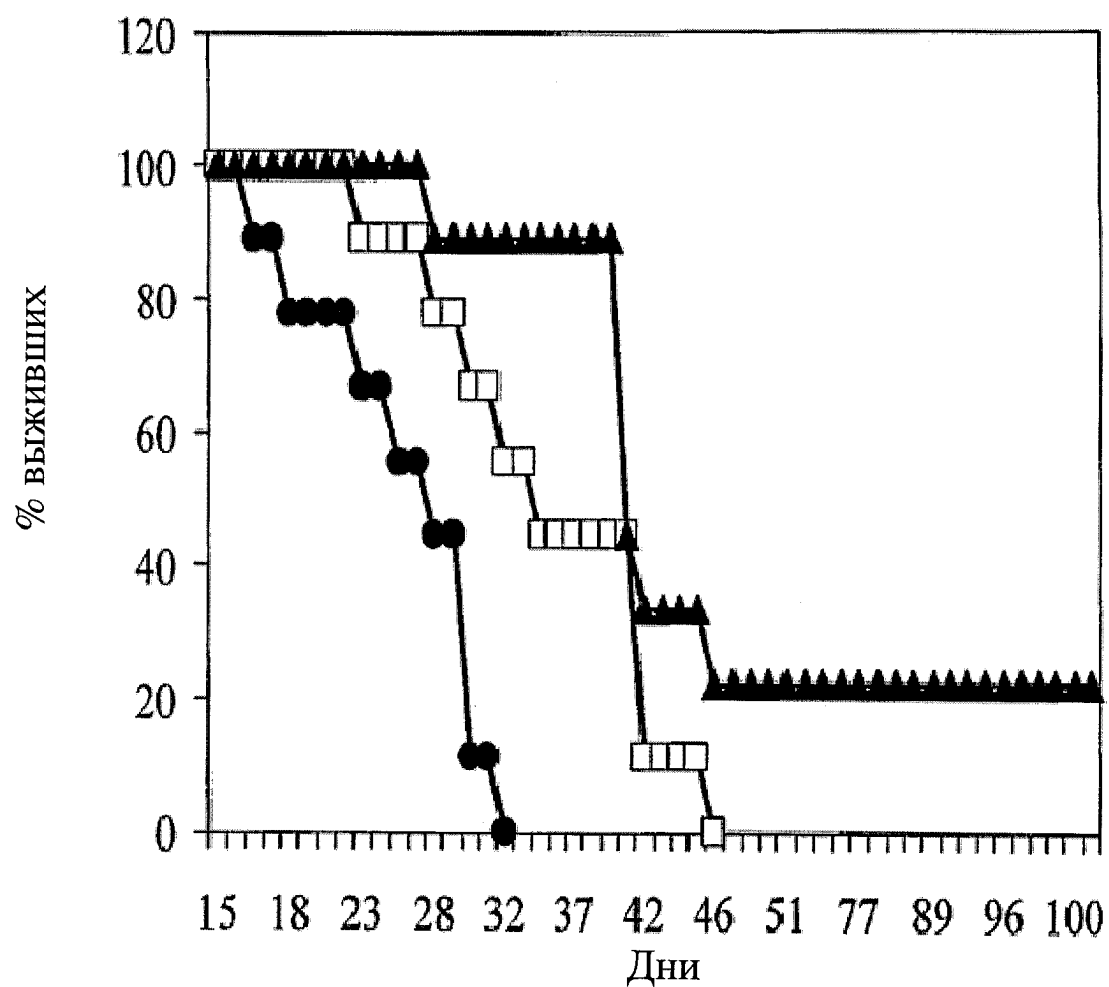
Фиг. 12



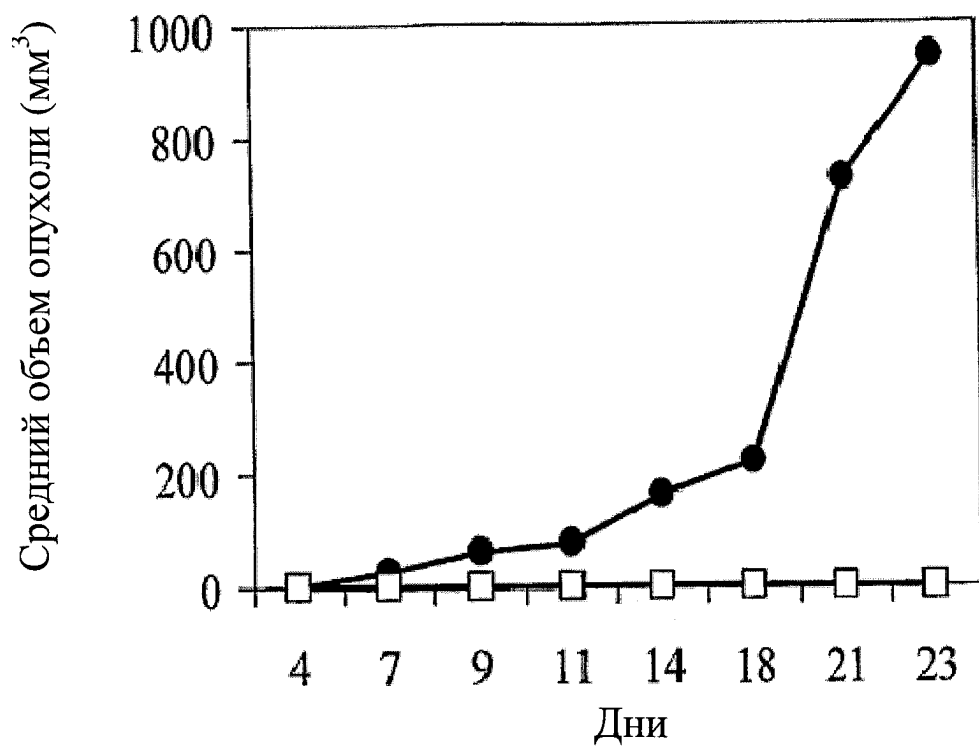
Фиг. 13



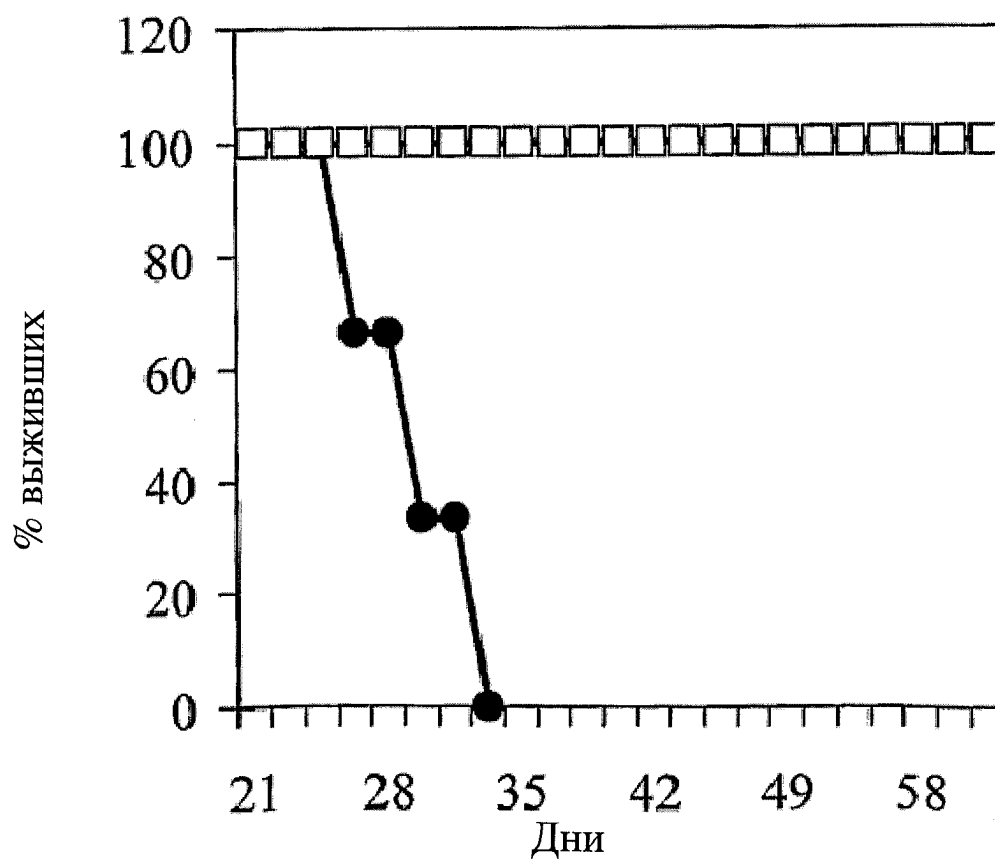
Фиг. 14



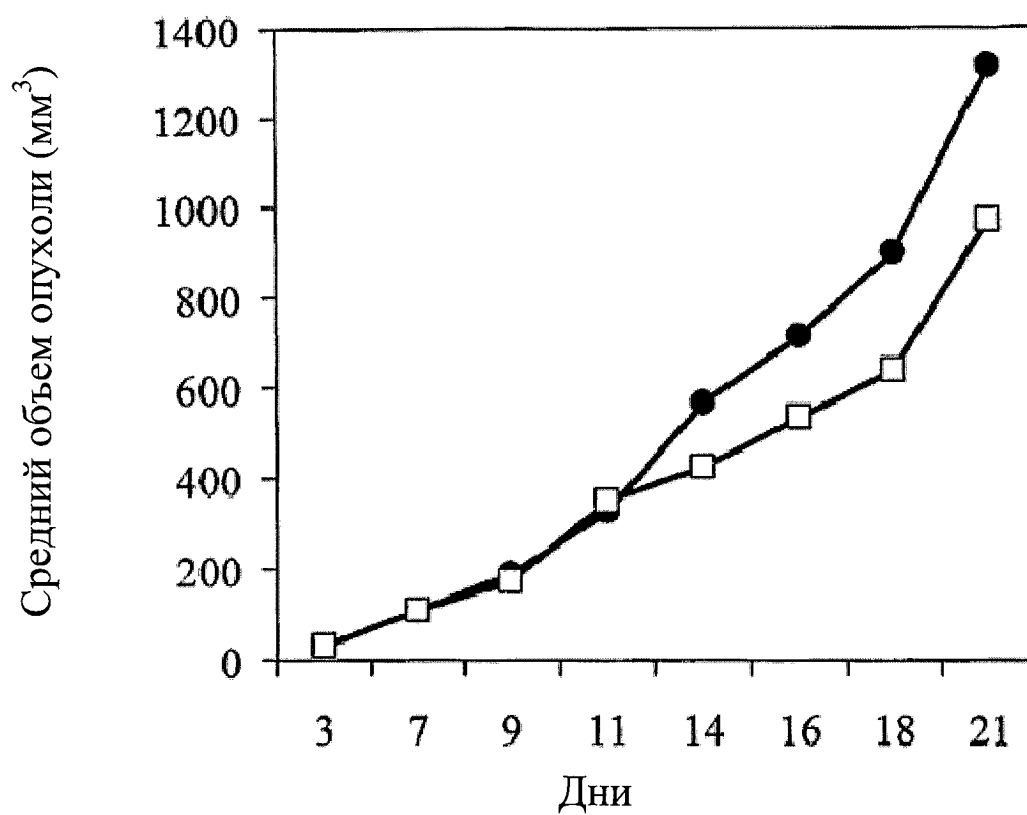
Фиг. 15



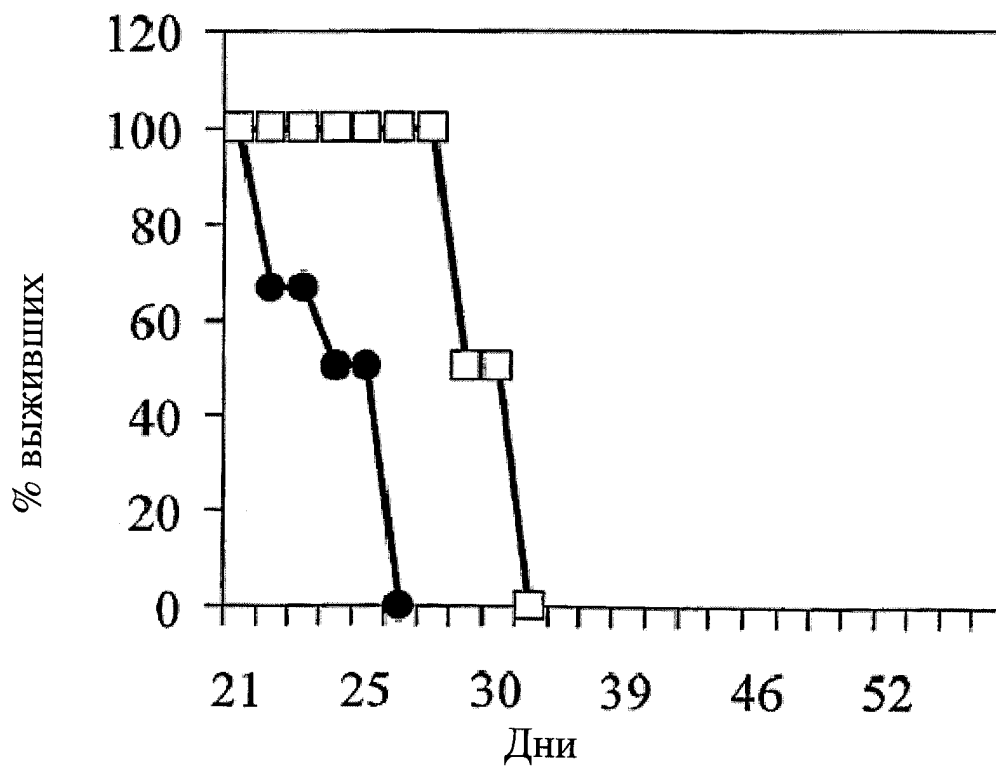
Фиг. 16А



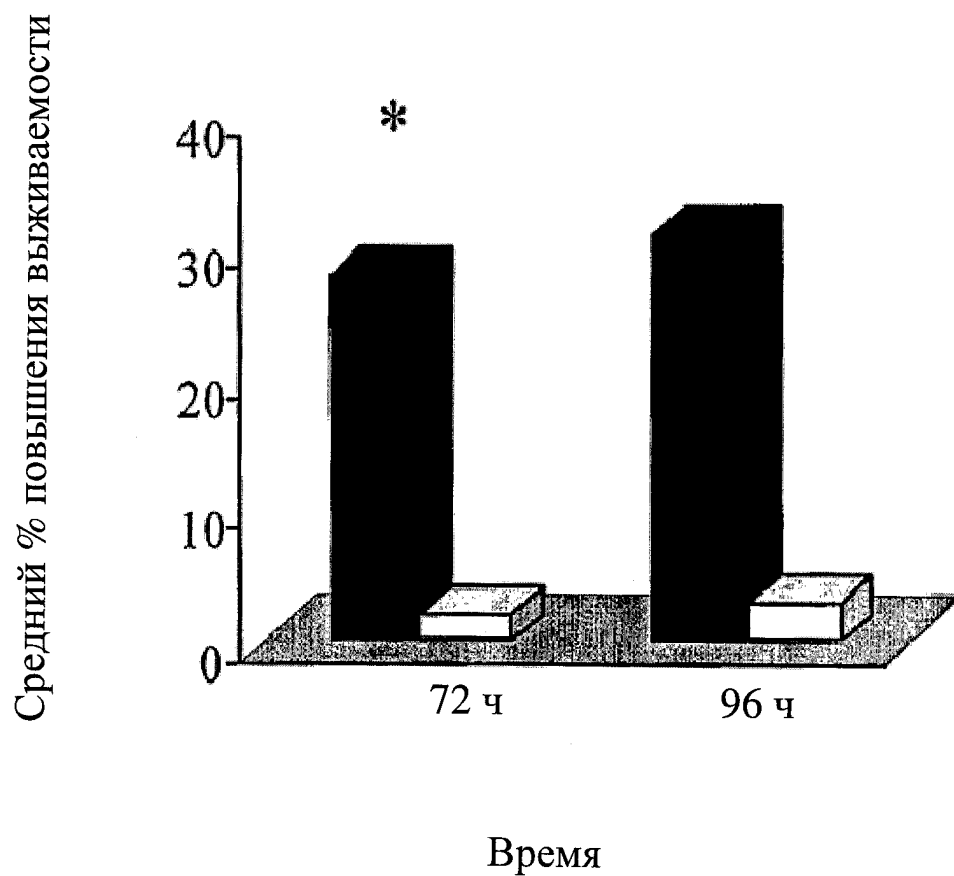
Фиг. 16В



Фиг. 17А



Фиг. 17В



Фиг. 18

CDRs Kabat NO		SEQ ID NO.	====L1====	==L2==					
			1	2	3	4	5	6	7
BATV _k мыши	129		123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890						
TEL9V _k человека	130		QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGTSPKLIWYRTSNLASGVPARFSGSGSGTSY						
Варианты			E.....SSL...V.DR....R.SQSISN.LN.Y....KA...L..AA.T.Q....S.....D						
BATR _{k_A}	15		EIVLTQSPSSLSASVGDRTVITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTD						
BATR _{k_B}	16		EIVLTQSPSSLSASVGDRTVITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTD						
BATR _{k_C}	17		EIVLTQSPSSLSASVGDRTVITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTD						
BATR _{k_D}	18		EIVLTQSPSSLSASVGDRTVITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTS						

CDRs Kabat NO		SEQ ID NO	===L3===		
			8	9	10
BATV _k мыши	129		1234567890123456789012345678901234567		
TEL9V _k человека	130		CLTISRMEAEDAATYYCQQRSSFPLTFGGGTTKLEIK		
Варианты			FT...NSLQF..F.....TN.....G.....		
BATR _{k_A}	15		FTLTINSLQFEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTTKLEIK		
BATR _{k_B}	16		YTLTINSLQFEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTTKLEIK		
BATR _{k_C}	17		YCLTINSLQFEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTTKLEIK		
BATR _{k_D}	18		YCLTINSLQFEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTTKLEIK		

Фиг. 19

Нумерация CDR по Kabat		-----H1=			=====H2=====		
	1	2	3	4	5	6	7
:BATV _H мыши (SEQ ID NO: 145)	1234567890123456789012345678901234567890123456789012A345678901234567890123456						
hsighv 1295 V _H (SEQ ID NO: 146)	.V.....S.....AS.....S.SSHAI...R....Q..Q.....NT.SP...QG.T...V...D..VS						
Вариант SEQ ID NO.							
BATRH _A 20	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFSNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDTSVS						
BATRH _B 21	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNRYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDTSVS						
BATRH _C 22	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNRYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDTSVN						
BATRH _D 23	QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNRYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDTSVN						
BATRH _E 24	QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNRYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFAFSLDTSVN						
CDRs Kabat Numbers		=====H3=====					
	8	9	10	11			
:BATV _H мыши (SEQ ID NO: 145)	789012ABC345678901234567890ABC1234567890123						
hsighv 1295 V _H (SEQ ID NO: 146)	TS.TA...GM...AKESHSSA LDL.....L.....						
Вариант SEQ ID NO.							
BATRH _A 20	TAYLQITSLTAEDTGMFYCAKVGVDAL---DYWGQGLTVTVSS						
BATRH _B 21	TAYLQITSLTAEDTGMFYCAKVGVDAL---DYWGQGLTVTVSS						
BATRH _C 22	TAYLQITSLTAEDTGMFYCVRVGVDAL---DYWGQGLTVTVSS						
BATRH _D 23	TAYLQITSLTAEDTGMFYCVRVGVDAL---DYWGQGLTVTVSS						
BATRH _E 24	TAYLOITSLNAEDTGMFYCVRVGVDAL---DYWGQGLTVTVSS						

Фиг. 20