(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0099695
(43) 공개일자 2025년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7015305
(22) 출원일자(국제) 2023년08월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년05월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/031268
(87) 국제공개번호 WO 2024/102187
국제공개일자 2024년05월16일
(30) 우선권주장
63/423,456 2022년11월07일 미국(US)

(71) 출원인
파인트리 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 767 콘코드 애비뉴
(72) 발명자
송 호준
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 767 콘코드 애비뉴 내
(74) 대리인
김진희, 신윤숙, 이원천, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **NRP1 결합 도메인을 포함하는 이중특이성 항체를 포함하는 병용 요법**

(57) 요 약

치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 치료제의 치료 효과를 향상시키는 방법은 (i) 치료제 및 (ii) 상기 치료제에 대한 암 내성을 역전시키거나 감소시켜 상기 치료제의 치료 활성을 상승작용적으로 증가시키는 표적 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하여; 상기 대상체에서 상기 치료제의 치료 효과를 향상시키는 단계를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/31 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료제에 내성 또는 불응성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 치료제의 효과를 향상시키는 방법으로서,

치료제의 효과가 치료제만을 투여하는 것에 비해 향상되도록 (i) 치료제; 및 (ii) 표적 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;

여기서 표적 단백질 분해제가

(a) 상기 대상체의 암세포 상의 표적 단백질에 특이적으로 결합하는 표적 단백질 결합 도메인; 및

(b) 항체 또는 이의 뉴로필린-1(NRP1) 결합 단편을 포함하는, NRP1에 결합하는 NRP1 결합 도메인

을 포함하는 이중특이적 결합 분자를 포함하는, 치료제의 효과를 향상시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 표적 단백질이 수용체 티로신 키나제(RTK)인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 수용체 티로신 키나제가 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR), 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR), Met 수용체 티로신 키나제(MET), 및 혈관 내피 성장 인자(VEGFR)로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 수용체 티로신 키나제가 EGFR인 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 수용체 티로신 키나제가 cMET인 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 수용체 티로신 키나제가 HER2인 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 수용체 티로신 키나제가 IGF1R인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 표적 세포가 암세포인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 암세포가 폐암, 유방암, 결장직장암, 두경부암, 식도위암, 간암, 교모세포종, 전립선암, 자궁경부암, 난소암, 방광암, 신장암 및 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 암세포가 비소세포 폐암(NSCLC) 세포인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 표적 단백질 결합 도메인 및 NRP1 결합 도메인이 IgG, 절반 항체, 단일 도메인 항체, 나노바디, Fab, 단일특이적 Fab2, Fc, scFv, 미니바디, IgNAR, V-NAR, hcIgG, VHH 도메인, 낙타과 항체 및 펩

티바디로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, NRP1 결합 도메인이

(i) CDR1, CDR2 및 CDR3 영역(각각 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하는 항체 중쇄 가변(VH) 도메인; 및

(ii) CDR1, CDR2 및 CDR3 영역(각각 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 항체 경쇄 가변(VL) 도메인

을 포함하고, 여기서 HCDR1이 서열번호 79로 제시된 서열로 구성되고, HCDR2가 서열번호 80으로 제시된 서열로 구성되며, HCDR3이 서열번호 81 내지 84 중 어느 한 서열번호로 제시된 서열로 구성되고, LCDR1이 서열번호 85 내지 87 중 어느 한 서열번호로 제시된 서열로 구성되며, LCDR2가 서열번호 88로 제시된 서열로 구성되고, LCDR3이 서열번호 89로 제시된 서열로 구성되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

(iii) HCDR1이 서열번호 79로 제시된 서열로 구성되고, HCDR2가 서열번호 80으로 제시된 서열로 구성되며, HCDR3이 서열번호 84 중 어느 한 서열번호로 제시된 서열로 구성되고;

(iv) LCDR1이 서열번호 85로 제시된 서열로 구성되고, LCDR2가 서열번호 88로 제시된 서열로 구성되며, LCDR3이 서열번호 89로 제시된 서열로 구성되는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 향상된 효과가 증가된 종양 성장 억제를 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 향상된 효과가 증가된 평균 생존 시간을 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 치료제가 EGFR 경로를 표적화하는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 치료제가 라저티닙, 오시머티닙(AZD9291), WZ4002, 사이아스테론, 엘로티닙(OSI-774) HC1, 에피티닙(ZD1839), 라파티닙(GW-572016) 디토실산염, 아파티닙(BIBW2992), 사라카티닙(AZD0530), 반데타닙(ZD6474), 네라티닙(HKI-272), 카너티닙(CI-1033), 라파티닙(GW-572016), AG-490(티르포스틴 B42), CP-724714, 다코미티닙(PF-00299804), 사피티닙(AZD8931), CUDC-101, AG-1478(티르포스틴 AG-1478), PD153035 HC1, 펠리티닙(EKB-569), AC480(BMS-599626), AEE788(NVP-AEE788), AP26113-유사체(ALK-IN-1), OSI-420, WZ3146, HER2-억제제-1, WZ8040, 알리티닙 토실산염, 로실레티닙(CO-1686), 제니스테인(NPI 031L), 바를리티닙, TQB33804(EGFR-IN-7), 이코티닙(BPI-2009H), TAK-285, 다프네틴, 티르포스틴 9, AG-18, AG 555, AZ5104, CL-387785(EKI-785), 티르포스틴 AG-258, AG-556, 투카티닙, 엘로티닙(OSI-774), 게피티닙 기반 PROTAC 3, 조리페르티닙(AZD 3759), ErbB2, AV-412 유리 염기, AST-1306, JND3229, BI-4020, 텔리아티닙(HMPL-309), BDTX-189, 리피라페닙(BGB-283), 피로티닙(SHR-1258), O-데메틸-게피티닙, 에페르티닙 염산염, SU5214, 아비티닙(AC0010), AG 494 및 포지오티닙(HM781-36B)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 치료제가 오시머티닙인 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 치료제가 cMET 경로를 표적화하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 치료제가 크리조티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, PHA-665752, SU11274, SGX-523, BMS-777607,

티반티닙, JNJ-38877605, PF-04217903, 아무바티닙(MP-470), MGCD-265 유사체, 카프마티닙, BMS-754807, BMS-794833, AMG-208, MK-2461, 골바티닙, AMG-458, NVP-BVU972, AMG 337, 메레스티닙, JNJ-38877618, 크리조티닙 염산염, 닝게티닙, AMG-1, UNC2025, 파무페티닙, 알티라티닙, NPS-1304, 사볼리티닙으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 치료제가 크리조티닙인 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 치료제가 KRAS 단백질을 표적화하는 것인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 치료제가 MRTX1133, 소토라십(AMG510), 아다그라십(MRTX849), LC-2, 델타라신, BAY-293, ARS-1620, BI-2852, ARS-853(ARS853), BI-3406, ASP2453, 소토라십(AMG510) 라세미체, Pan-RAS-IN-1, MRTX-1257, 졸레드론산(ZOL 446), 로나파르닙(SCH66336), K-Ras(G12C) 억제제 9, 살리라십, 알라만딘, (Rac)-안티네오플라스톤 A10, K-Ras-IN-1, MCP110, 6H05, K-Ras(G12C) 억제제 12, Kobe0065, K-Ras(G12C) 억제제 6, BQU57, Kobe2602, NAV-2729, 안티네오플라스톤 A10, 펜딜린 염산염, KRpep-2d, 페일리 알코올, RBC8, KY1220, CID-1067700 및 졸레드론산 일수화물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 치료제가 소토라십인 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 치료제가 HER2, IGF1R, ALK, Braf, VEGF 및 PDGF로 구성된 군으로부터 선택된 단백질을 표적화하는 것인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 제2 치료제의 효과가 제2 치료제만을 투여하는 것에 비해 단백질 표적 분해제에 의해 향상되는 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 치료제가 EGFR을 표적화하고 제2 치료제가 cMET를 표적화하는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 치료제가 오시머티닙이고 제2 치료제가 소토라십인 방법.

청구항 29

수용체 티로신 키나제(RTK) 억제제에 내성 또는 불응성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 RTK 억제제의 효과를 향상시키는 방법으로서,

RTK 억제제의 효과가 RTK 억제제만을 투여하는 것에 비해 향상되도록 (i) RTK 억제제; 및 (ii) 표적 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;

여기서 표적 단백질 분해제가

(a) 상기 대상체의 암세포 상의 RTK에 특이적으로 결합하는 표적 단백질 결합 도메인; 및

(b) 항체 또는 이의 뉴로필린-1(NRP1) 결합 단편을 포함하는, NRP1에 결합하는 NRP1 결합 도메인

을 포함하는 이중특이적 결합 분자를 포함하는, 대상체에서 RTK 억제제의 효과를 향상시키는 방법.

청구항 30

표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제에 내성 또는 불응성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 EGFR 억제제의 효과를 향상시키는 방법으로서,

EGFR 억제제의 효과가 EGFR 억제제만을 투여하는 것에 비해 향상되도록 (i) EGFR 억제제; 및 (ii) 표적 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;

여기서 표적 단백질 분해제가

(a) 상기 대상체의 암세포 상의 EGFR에 특이적으로 결합하는 표적 단백질 결합 도메인; 및

(b) 항체 또는 이의 뉴로필린-1(NRP1) 결합 단편을 포함하는, NRP1에 결합하는 NRP1 결합 도메인

을 포함하는 이중특이적 결합 분자를 포함하는, EGFR 억제제의 효과를 향상시키는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2022년 11월 7일에 출원된 미국 가출원 제63/423,456호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 표적화 요법은 상당한 발전을 이루었고 특정 발암성 돌연변이를 가진 환자들에게는 초기에 유익하다. 그러나, 치료 약물에 대한 초기 임상 반응에도 불구하고, 이 요법의 효과를 방해하는, 표적화 요법에 대한 후천적 약물 내성 때문에 장기간 효능은 현재 가능하지 않다. 효과적인 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 암 치료에 관한 것일 뿐만 아니라 암의 약물 내성의 예방 또는 감소에 관한 것이기도 하다. 구체적으로, 본 개시내용은 표적화 단백질 분해제와 하나 이상의 치료제를 사용하는 병용 요법에 관한 것이다. 본 개시내용은 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 치료제의 치료 효과를 향상시키는 방법에 관한 것으로, 여기서 치료제는 표적화 단백질 분해제와 조합되어 투여된다.

[0005] 따라서, 한 양태에서, 본 개시내용은 치료제에 내성 또는 불응성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 치료제의 효과를 향상시키는 방법에 관한 것으로, 이 방법은

[0006] 치료제의 효과가 치료제만을 투여하는 것에 비해 향상되도록 (i) 치료제; 및 (ii) 표적화 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;

[0007] 여기서 표적화 단백질 분해제는

[0008] (a) 상기 대상체의 암세포 상의 표적 단백질에 특이적으로 결합하는 표적 단백질 결합 도메인; 및

[0009] (b) 항체 또는 이의 뉴로필린-1(NRP1) 결합 단편을 포함하는, NRP1에 결합하는 NRP1 결합 도메인

[0010] 을 포함하는 이중특이적 결합 분자를 포함한다.

[0011] 실시양태에서, 표적 단백질은 수용체 티로신 키나제(RTK)이다. 다른 실시양태에서, 상기 수용체 티로신 키나제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR), 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR), Met 수용체 티로신 키나제(MET), 및 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR)로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 수용체 티로신 키나제는 EGFR이다. 한 실시양태에서, 수용체 티로신 키나제는 cMET이다. 한 실시양태에서, 수용체 티로신 키나제는 HER2이다. 한 실시양태에서, 수용체 티로신 키나제는 IGF1R이다.

[0012] 한 실시양태에서, 표적 세포는 암세포, 예컨대, 폐암, 유방암, 결장직장암, 두경부암, 식도위암, 간암, 교모세포종, 전립선암, 자궁경부암, 난소암, 방광암, 신장암 및 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택된 암세포이다. 한 실시양태에서, 암세포는 비소세포 폐암(NSCLC) 세포이다.

[0013] 한 실시양태에서, 표적 단백질 결합 도메인 및 NRP1 결합 도메인은 IgG, 절반 항체, 단일 도메인 항체, 나노바디, Fab, 단일특이적 Fab2, Fc, scFv, 미니바디, IgNAR, V-NAR, hcIgG, VHH 도메인, 낙타과 항체 및 펩티바디

로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0014] 한 실시양태에서, NRP1 결합 도메인은

[0015] (i) CDR1, CDR2 및 CDR3 영역(각각 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하는 항체 중쇄 가변(VH) 도메인; 및

[0016] (ii) CDR1, CDR2 및 CDR3 영역(각각 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 항체 경쇄 가변(VL) 도메인

[0017] 을 포함하고, 여기서 HCDR1은 서열번호 79로 제시된 서열로 구성되며, HCDR2는 서열번호 80으로 제시된 서열로 구성되고, HCDR3은 서열번호 81 내지 84 중 어느 한 서열번호로 제시된 서열로 구성되며, 여기서 LCDR1은 서열번호 85 내지 87 중 어느 한 서열번호로 제시된 서열로 구성되고, LCDR2는 서열번호 88로 제시된 서열로 구성되며, LCDR3은 서열번호 89로 제시된 서열로 구성된다.

[0018] 한 실시양태에서,

[0019] (i) HCDR1은 서열번호 79로 제시된 서열로 구성되고, HCDR2는 서열번호 80으로 제시된 서열로 구성되며, HCDR3은 서열번호 84로 제시된 서열로 구성되고;

[0020] (ii) LCDR1은 서열번호 85로 제시된 서열로 구성되고, LCDR2는 서열번호 88로 제시된 서열로 구성되고, LCDR3은 서열번호 89로 제시된 서열로 구성된다.

[0021] 한 실시양태에서, 향상된 효과는 증가된 종양 성장 억제를 포함한다. 한 실시양태에서, 향상된 효과는 증가된 평균 생존 시간을 포함한다.

[0022] 한 실시양태에서, 치료제는 EGFR 경로를 표적화하고, 이의 비제한적인 예는 본원에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, EGFR 경로를 표적화하는 치료제는 오시머티닙이다.

[0023] 한 실시양태에서, 치료제는 cMET 경로를 표적화하고, 이의 비제한적인 예는 본원에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, cMET 경로를 표적화하는 치료제는 크리조티닙이다.

[0024] 한 실시양태에서, 치료제는 KRAS 단백질(예를 들어, 돌연변이체 KRAS 단백질)을 표적화하며, 이의 비제한적인 예는 본원에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, KRAS 단백질을 표적화하는 치료제는 소토라십이다.

[0025] 다른 실시양태에서, 치료제는 예를 들어, HER2, IGF1R, ALK, Braf, VEGF 및 PDGF로 구성된 군으로부터 선택된 단백질을 표적화한다.

[0026] 한 실시양태에서, 상기 방법은 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 여기서 상기 제2 치료제의 효과는 상기 제2 치료제만을 투여하는 것에 비해 단백질 표적 분해제에 의해 향상된다. 한 실시양태에서, 치료제는 EGFR을 표적화하고, 제2 치료제는 cMET을 표적화하며, 예를 들어, 한 실시양태에서 상기 치료제는 오시머티닙이고 상기 제2 치료제는 소토라십이다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 수용체 티로신 키나제(RTK) 억제제에 내성 또는 불응성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 RTK 억제제의 효과를 향상시키는 방법에 관한 것으로, 이 방법은

[0028] RTK 억제제의 효과가 RTK 억제제만을 투여하는 것에 비해 향상되도록 (i) RTK 억제제; 및 (ii) 표적 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;

[0029] 여기서 표적 단백질 분해제는

[0030] (a) 상기 대상체의 암세포 상의 RTK에 특이적으로 결합하는 표적 단백질 결합 도메인; 및

[0031] (b) 항체 또는 이의 뉴로필린-1(NRP1) 결합 단편을 포함하는, NRP1에 결합하는 NRP1 결합 도메인

[0032] 을 포함하는 이중특이적 결합 분자를 포함한다.

[0033] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제에 내성 또는 불응성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 EGFR 억제제의 효과를 향상시키는 방법에 관한 것으로, 이 방법은

[0034] EGFR 억제제의 효과가 EGFR 억제제만을 투여하는 것에 비해 향상되도록 (i) EGFR 억제제; 및 (ii) 표적 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;

[0035] 여기서 표적 단백질 분해제는

[0036] (a) 상기 대상체의 암세포 상의 EGFR에 특이적으로 결합하는 표적 단백질 결합 도메인; 및

[0037] (b) 항체 또는 이의 뉴로필린-1(NRP1) 결합 단편을 포함하는, NRP1에 결합하는 NRP1 결합 도메인

[0038] 을 포함하는 이중특이적 결합 분자를 포함한다.

[0039] 본 개시내용은 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 대상체에서 치료제의 치료 효과를 향상시키는 방법으로서, (i) 표적 단백질 분해제와 치료제를 상기 대상체에게 투여하여, 상기 대상체에서 암 치료제에 대한 암 내성을 역전시키거나 감소시킴으로써 상기 치료제의 치료 활성을 상승작용적으로 증가시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 암은 화학요법제에 내성을 나타낸다.

[0041] 본 개시내용은 대상체에서 치료제 내성 암을 치료제에 민감하게 만드는 방법을 제공한다. 상기 방법은 표적 단백질을 분해하여 대상체에서 종양 퇴행을 유도하는 표적 단백질 분해제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 표적 단백질을 분해하는 이중특이적 결합 분자를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 약학 조성물은 치료 유효량의 이중특이적 결합 분자 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 약제는 키트를 제공하며, 상기 키트는 치료 유효량의 이중특이적 결합 분자 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물의 사용 지침을 포함하는 포장 삽입물도 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 이중특이적 결합 분자는 EGFR 분해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 결합 분자는 서열번호 11의 서열을 갖는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 12의 서열을 갖는 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 유방암, 결장직장암, 두경부암, 식도위암, 간암, 교모세포종, 전립선암, 자궁경부암, 난소암, 방광암, 신장암 및 췌장암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다.

[0046] 일부 실시양태에서, 치료제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, ERBB 억제제, c-MET 억제제, 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR)와 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR) 억제제, CSF1R 억제제, cKIT 억제제, FTL3 억제제, 및 수용체 혈관 내피 성장 인자(VEGFR) 억제제, TGFβ1R과 TGFβ2R 억제제, 인테그린 억제제, 및 IGF1R과 IR 억제제를 포함하는 수용체 티로신 키나제를 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 라저티닙, 오시머티닙(AZD9291), WZ4002, 사이아스테론, 엘로티닙(OSI-774) HC1, 에피티닙(ZD1839), 라파티닙(GW-572016) 이토실산염, 아파티닙(BIBW2992), 사라카티닙(AZD0530), 반데타닙(ZD6474), 네라티닙(HKI-272), 카너티닙(CI-1033), 라파티닙(GW-572016), AG-490(티르포스틴 B42), CP-724714, 다코미티닙(PF-00299804), 사피티닙(AZD8931), CUDC-101, AG-1478(티르포스틴 AG-1478), PD153035 HC1, 펠리티닙(EKB-569), AC480(BMS-599626), AEE788(NVP-AEE788), AP26113-유사체(ALK-IN-1), OSI-420, WZ3146, HER2-억제제-1, WZ8040, 알리티닙 토실산염, 로실레티닙(CO-1686), 제니스테인(NPI 031L), 바를리티닙, TQB33804(EGFR-IN-7), 이코티닙(BPI-2009H), TAK-285, 다프네틴, 티르포스틴 9, AG-18, AG 555, AZ5104, CL-387785(EKI-785), 티르포스틴 AG-258, AG-556, 투카티닙, 엘로티닙(OSI-774), 게피티닙 기반 PROTAC 3, 조리페르티닙(AZD 3759), ErbB2, AV-412 유리 염기, AST-1306, JND3229, BI-4020, 텔리아티닙(HMPL-309), BDTX-189, 리피라페닙(BGB-283), 피로티닙(SHR-1258), O-데메틸-게피티닙, 에페르티닙 염산염, SU5214, 아비티닙(AC0010), AG 494 및 포지오티닙(HM781-36B)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, EGFR 억제제는 N-(2-{2-디메틸아미노에틸-메틸아미노}-4-메톡시-5-{[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)프로프-2-엔아미드 메실산염(오시머티닙)이다.

[0048] 일부 실시양태에서, 치료제는 ERBB 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, ERBB 억제제는 투카티닙, HER2-억제제-1, 아파티닙(BIBW2992), 네라티닙(HKI-272), CP-724714, 무브리티닙(TAK 165), AC480(BMS-599626), AEE778, TAK-285, 티르포스틴 AG 879, 티르포스틴 AG-528, SU5204, 포지오티닙(HM781-36B), TAS0728, BDTX-189, 피로티닙 및 에페르티닙 염산염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0049] 일부 실시양태에서, 치료제는 cMET 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, cMET 억제제는 크리조티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, PHA-665752, SU11274, SGX-523, BMS-777607, 티반티닙, JNJ-38877605, PF-04217903, 아무바티닙(MP-470), MGCD-265 유사체, 카프마티닙, BMS-754807, BMS-794833, AMG-208, MK-2461, 골바티닙, AMG-458, NVP-BVU972, AMG 337, 메레스티닙, JNJ-38877618, 크리조티닙 염산염, 닝게티닙, AMG-1, UNC2025, 파무페티닙, 알티라티닙, NPS-1304 및 사볼리티닙으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0050] 일부 실시양태에서, 치료제는 PDGFR 억제제 및 FGFR 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, PDGFR 억제제 및 FGFR 억제제는 포나티닙(AP24534), 인피그라티닙(BGJ398), 닌테다닙(BIBF 1120), 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 파조파닙, AZD4547, 티르포스틴 AG 1296, SSR128129E, LY2874455, 데라잔티닙(ARQ-087), SU5402, ODM-203, 페미가티닙(INCB054828), 루시타닙(E3810) 염산염, 페룰산, 마시티닙 메실산염, 피소가티닙(BLU-554), PRN1371, ON123300, FIIN-3, 로블리티닙(FGF401), 푸티바티닙(TAS-120), FIIN-2, 졸리그라티닙(Debio-1347), 닌테다닙 에탄설폰산염, BLU9931, 설파티닙 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0051] 일부 실시양태에서, 치료제는 CSF1R 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, CSF1R 억제제는 CSF1R-IN-1, Ki20227, 파조파닙, 엘조반티닙(TPX-0022), ARRY-382, PRN1371, ENMD-2076, PF-477736, 설파티닙 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 치료제는 cKIT 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, cKIT 억제제는 다사티닙(BMS-354825), 소라페닙(BAY 439006) 토실산염, 이마티닙(STI571) 메실산염, 수니티닙(SU11248) 말산염, 포나티닙(AP24534), 악시티닙(AG 013736), 이마티닙(STI571), 닌테다닙(BIBF 1120), 레고라페닙(BAY 73-4506), 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 리니파닙(ABT-869), 크레놀라닙(CP-868596), 마시티닙(AB1010), 아무바티닙(MP-470), 오란티닙(SU6668), CP-673451, 텔라티닙, PP121, 파조파닙, 티르포스틴 AG 1296, 티르포스틴 9, SU14813, 레고라페닙 염산염, 티르포스틴 AG1433, 수니티닙(SU11248), 리프레티닙(DCC-2618), 마시티닙 메실산염, AZD3229, ON123300, 아바프리티닙(BLU-285), 세랄루티닙(GB002), AZD2932, JNJ-10198409, 닌테다닙 에탄설폰산염, 플루마티닙(HH-GV-678), 레고라페닙(BAY-734506) 일수화물 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 치료제는 FLT3 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, FLT3 억제제는 파크리티닙(SB1518), TCS 359, 리니파닙(ABT-869), 조티라시클립, 세디라닙(AZD2171), 도비티닙(TKI258) 젖산염, UNC2025 HC1, SU5614, FLT3-IN-2, FLT3-IN-4, FF-10101, 메레스티닙(LY2801653), 에마부세르팁(CA-4948), 탄두티닙(MLN518), R406(유리 염기), 5'-플루오로인디루빈옥심, 토자세르팁, 퀴자르티닙(AC220), R406, AST-487(NVP-AST487), 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, BMS-794833, 소라페닙(BAY 43-9006), 4SC-203, 도비티닙(TKI-258), 이소구아노신, TAK-659, ATH686, SGI-1776 유리 염기, MK-2461, 포스타마티닙(R788) 이나트륨, MRX-2843, 브리가티닙(AP26113), GW2580, 레바스티닙(DCC-2036), BMS-754807, UNC2025, 페드라티닙(TG101348), FLT3-IN-3, G-749, 크레놀라닙(CP-868596), BPR1K871, PHA-680632, 엔토스플레티닙(GS-9973), HPK1-IN-2, SP600125, SKLB4771(FLT3-IN-1), KW-2449, 길테리티닙(ASP2215), CCT241736, PRT062607(P505-15) HC1, ENMD-2076, FN-1501, 세리티닙(LDK378), 실미타세르팁(CX-4945), AZD2932, 포스타마티닙(R788), 티보자닙(AV-951), PF-477736, BPR1J-097, 펙시다르티닙(PLX3397), Go6976, HM43239, OSI-930, TG101209, PLX5622, 아무바티닙(MP-470), GNF-2, 미도스타우린(PKC412), AMG 925 및 ENMD-2076 L-(+)-주석산으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0054] 일부 실시양태에서, 치료제는 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 및 VEGFR4 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 또는 VEGFR4 억제제는 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, 수니티닙(SU11248) 말산염, 레날리도마이드(CC-5013), 카보잔티닙(BMS-907351), 포나티닙(AP24534), 악시티닙(AG 013736), 포레티닙(GSK1363089), 반데타닙(ZD6474), 닌테다닙(BIBF 1120), 레고라페닙(BAY 73-4506), 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 세디라닙(AZD2171), PD173074, 도비티닙(TKI-258), 리니파닙(ABT-869), 바탈라닙(PTK787) 2HC1, RAF265(CHIR-265), 티보자닙(AV-951), 모테사닙 이염산염(AMG-706), 렌바티닙(E7080), 브리바닙(BMS-540215), MGCD-265 유사체, AEE788(NVP-AEE788), ENMD-2076, OSI-930, CYC116, Ki8751, 텔라티닙, PP121, 파조파닙, KRN 633, SAR131675, BMS-794833, 아파티닙(YN968D1) 메실산염, 소라페닙(BAY 43-9006), 카보잔티닙 말산염, 브리바닙 알라닌산염(BMS-582664), 골바티닙(E7050), 세맥사닙(SU5416), ZM 306416, ZM 323881 HC1, ENMD-2076 L-(+)-주석산, LY2874455, BAW2881(NVP-BAW2881), WHI-P180, SU14813, ZD-4190, SU1498, SU5402, PDGFR 억제제 1, Ki20227, 도비티닙(TKI258) 젖산염, 토세라닙 인산염, 세디라닙 말레산염, 아파티닙, BFH772, 렌바티닙(E7080) 메실산염, SU5614, 레고라페닙 염산염, SU5204, SU5208, 프루퀸티닙(HMPL-013), hVEGF-IN-1, ODM-203, 에르다피티닙(JNJ-42756493), 티르포스틴 AG1433, MAZ51, SKLB 610, 수니티닙(SU11248), 4SC-203, 시트라바티닙(MGCD516), R1530, 도나페닙(소라페닙 D3), 엠보도드스타트(PTC299), AG-13958, SKLB1002, 모테사닙(AMG-706), 4,4'-비스(4-아미노페녹시)비페닐, 루시타닙(E3810) 염산염, 오글루파나이드, 키아우라닙, 닝게티닙, X-82(보롤라닙), 파무페티닙(TAS-115), 카시아 종자 추출물, CS-2660(JNJ-38158471), WAY-340935,(20R)-프로토파낙사디올, 여지 종자 추출물, 알티라티닙, 비타민 E, SU5408, AZD2932, 안로티닙(AL3818) 이염산염, 닌테다닙 에탄설폰산염, 체불린산, SU5205, SU5214, 레고라페닙(BAY-734506) 일수화물, 택시폴린(디하이드로퀘르세틴), 설파티닙, XL092 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0055] 일부 실시양태에서, 치료제는 TGFβ1R 및 TGFβ2R 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, TGFβ1R 또는 TGFβ

2R 억제제는 SD-208, GW788388, A-83-01, 디시테르타이드(P144), SRI-011381, TP0427736 HC1, LY2109761, 오피오포고닌 D, SB505124, SIS3 HC1, BIBF-0775, LY 3200882, LSKL, 트롬보스폰딘(TSP-1) 억제제, 갈루니세르팁(LY2157299), 진세노사이드 Rh4, LDN-193189, A77-01, LDN-193189 2HC1, 박토세르팁(TEW-7197), 할로푸기논 브롬화수소산염, 할로푸기논, 설파살라진(NSC 667219), BMS-986260, XAV-939, LY364947, 옥시마트린, 피르페니돈(S-7701), 히파코니틴, SB525334, ITD-1, 가마부포탈린, TA-02, PD 169316 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0056] 일부 실시양태에서, 치료제는 인테그린 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인테그린 억제제는 실렌기타이드 트리플루오로아세테이트, RGD(Arg-Gly-Asp) 펩티드, A-205804, SB273005, 실렌기타이드, RGD 펩티드(GRGDNP), OSU-T315, ILK-IN-3, 사이클로(-RGDfK), A286982, 사이클로(RGDyK), A286982 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0057] 일부 실시양태에서, 치료제는 IGF1R 억제제 및 IR 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, IGF1R 억제제 또는 IR 억제제는 루미네스펍(NVP-AUY922), 린시티닙(OSI-906), NVP-AEW541, GSK1904529A, NVP-ADW742, BMS-536924, 세리티닙(LDK378), AG-1024, GSK1838705A, BMS-754807, PQ 401, ZD3463, 노르디하이드로구아이아레트산(NDGA), NT157, 인슐린(인간), 세리티닙 이염산염, 부채마 뿌리줄기(Dioscoreae Nipponicae Rhizoma) 추출물, MID-1, 브리가티닙(AP26113), 피크로포도필린(PPP), MSDC-0160, 인슐린 데글루덱, 크롬 피콜리네이트, SBI-477, XL228 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 치료제는 뉴로필린 관련 수용체 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 뉴로필린 관련 수용체 억제제는 수용체 티로신 키나제, 수용체 세린/트레오닌 키나제, G-단백질 커플링 수용체, 이온 채널 수용체, CXCR 및 면역 체크포인트 조절제를 포함한다.

[0059] 일부 실시양태에서, 치료제는 PARP 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, PARP 억제제는 PJ34 HC1, AZD2461, 올라파립(AZD2281), 벨리파립(ABT-888), XAV-939, 루카파립(AG-014699) 인산염, 이니파립(BSI-201), 탈라조파립(BMN 673), AG-14361, 3-아미노벤즈아미드, A-966492, 니라파립(MK-4827), UPF 1069, ME0328, 리코칼콘 D, DR2313, MN 64, 4',5,7-트리메톡시플라본, 루카파립, M2912, GeA-69, BYK204165, BGP-15 2HC1, 아탐파립(RBN-2397), 베나다파립(IDX-1197), 니라파립(MK-4827) 토실산염, NU1025, 루카파립 캄실산염, 베르베린 염화물(NSC 646666), 파미파립(BGB-290), 플루조파립(SHR-3162), G007-LK, NVP-TNKS656, 베르베린 염화물 수화물, HI-TOPK-032, 스테노파립(E7449), 4-하이드록시퀴나졸린, NMS-P118, WIKI4, RBN012759, AZD5305, AZD-9574, RK-287107, 벤즈아미드, JW55, 피콜린아미드 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 치료제는 Raf 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 Raf 억제제는 베무라페닙(PLX4032), B-Raf 억제제 1(화합물 13) 이염산염, Raf 억제제 1, Raf 억제제 2, 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, PLX-4720, 다브라페닙(GSK2118436), 레고라페닙(BAY 73-4506), 도라마피모드(BIRB 796), GDC-0879, RAF265(CHIR-265), AZ 628, NVP-BHG712, SB590885, ZM 336372, 소라페닙(BAY 43-9006), GW5074, TAK-632, 아게라페닙(RXDX-105), 엔코라페닙(LGX818), BAW2881(NVP-BAW2881), PLX8394, TBAP-001, 레고라페닙 염산염, MCP110, 나포라페닙(LXH254), B-Raf IN 1, 도나페닙(소라페닙 D3), CCT196969, RAF709, 리피라페닙(BGB-283), L-779450, PLX7904, LY3009120, 다브라페닙 메실산염, RO5126766(CH5126766), AZ304, 벨바라페닙(HM95573), 레고라페닙(BAY-734506) 일수화물, 토보라페닙(MLN2480) 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치료제는 자가포식 활성화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 자가포식 활성화제는 엔잘루타마이드(MDV3100), 오바토클락스 메실산염(GX15-070), SRT1720 HC1, 풀베스트란트(ICI-182780), 비칼루타마이드(ICI-176334), 레스베라트롤(SRT501), 콜포르신, 로시글리타존(BRL-49653) 말레산염, 로시글리타존(BRL 49653), 미페프리스톤(RU486), 푸르모르파민, 클레마스틴(HS-592) 푸마르산염, GW4064, 클로로퀸 이인산염, 이버멕틴(MK-933), 로페라마이드 HC1, 멜라토닌(NSC 113928), 메틸프레드니솔론(NSC-19987), 클로니딘 HC1, 플루벤다졸, 페노피브레이트(NSC-281319), 몬테루카스트 나트륨, LYN-1604, EN6, 에프레네타포트(APR-246), 3BDO, MHY1485, 메틸프레드니솔론 아세트산염, QX77, 아니소마이신, β-엘레멘, 스페르미딘 삼염산염, 트로글리타존(CS-045), 코리녹신, 오베티콜산, SMER28, BC1618, 모노메틸 푸마레이트, PCNA-I1, CA77.1, 스페르미딘, 자일리톨, 이소리코필린, MPP+ 요오드화물 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0061] 일부 실시양태에서, 치료제는 자가포식 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 자가포식 억제제는 MK-2206 2HC1, 보르테조밉(PS-341), 올라파립(AZD2281), 베무라페닙(PLX4032), 보리노스타트(SAHA), ABT-737, Y27632 2HC1, 닥톨리십(BEZ235), 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, 다사티닙(BMS-354825), 라파마이신(AY-22989), 크리조티닙(PF-02341066), 엘로티닙(OSI-774) HC1, 에베롤리무스(RAD001), 게피티닙(ZD1839), 벨리파립(ABT-

888), 엔티노스타트(MS-275), BI 2536, 픽트릴리십(GDC-0941), 라두비글루십(CHIR-99021) HC1, LY294002, 트라메티닙(GSK1120212), 룩소리티닙(INCB018424), 파노비노스타트(LBH589), 이마티닙(STI571) 메실산염, KU-55933(ATM 키나제 억제제), 알리세르팁(MLN8237), 아파티닙(BIBW2992), U0126-EtOH, 이델라리십, 토자세르팁, AZD8055, 사라카티닙(AZD0530), 파클리탁셀(NSC 125973), SP600125, 포나티닙(AP24534), 타네스피마이신(17-AAG), YM155(세팜트로늄 브롬화물), DAPT(GSI-IX), 시스플라틴(NSC 119875), 이마티닙(STI571), 닐로티닙(AMN-107), 템시롤리무스(CCI-779), PI-103, 루미네스핍(NVP-AUY922), 반데타닙(ZD6474), 젬시타빈(LY-188011) HC1, 모세티노스타트(MGCD0103), 레고라페닙(BAY 73-4506), SRT1720 HC1, 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(AZD2171), 벨리노스타트(PXD101), GSK690693, SB202190(FHPI), 카르필조밉(PR-171), 풀베스트란트(ICI-182780), SB216763, SU11274, 리니파닙(ABT-869), 페메트렉세드(LY-231514) 이나트륨, 토르키닙(PP242), 에토포사이드(VP-16), 보르트만닌(KY 12420), LY2109761, 다누세르팁(PHA-739358), 실미타세르팁(CX-4945), 베네토클락스(ABT-199), 플라보피리돌(L86-8275), SGI-1776 유리 염기, 라파티닙(GW-572016), 빈크리스틴(NSC-67574) 황산염, 테모졸로마이드(CCRG 81045), 타크로리무스(FK506), 메트포르민 HC1, 파수딜(HA-1077) HC1, 옥살리플라틴(NSC 266046), 라부세르팁(LY2603618), 3-메틸아데닌(3-MA), 플라보피리돌(L86-8275) HC1, (+)-JQ1, 졸레드론산(ZOL 446), 모멜로티닙(CYT387), 익사조밉 구연산염(MLN9708) 유사체, 타목시펜(ICI 46474) 구연산염, 레트로졸(CGS 20267), 토포테칸(NSC609699) HC1, 토린 1, 오미팔리십(GSK2126458), 데그라신(WP1130), 2-메톡시에스트라디올(2-MeOE2), 아자시티딘(5-아자시티딘), BX-795, OSI-027, 익사조밉(MLN2238), TWS119, 아피톨리십(GDC-0980), BI-D1870, 레스베라트롤(SRT501), 덱사메타손(MK-125), 시타라빈(U-19920A), 심바스타틴(MK 733), 비스투세르팁(AZD2014), CCT128930, 이다루비신 HC1, 젬시타빈(LY-188011), 베르테포르핀(CL 318952), PF-4708671, 토린 2, 스트렙토조토신(STZ), H 89 2HC1, 브레펠딘 A, 겔다나마이신(NSC 122750), MK-5108(VX-689), 콜포르신, 발프로산(NSC 93819) 나트륨 염, 피타바스타틴(NK-104) 칼슘, 도르소모르핀(화합물 C) 2HC1, 로바스타틴(MK-803), 로시글리타존(BRL-49653) 말레산염, 네크로스타틴-1, 파조파닙, 노코다졸(R17934), 다포리나드, 클로파라빈, 카바지탁셀(XRP6258), 아토르바스타틴 칼슘, (R)-(-)-고시폴 아세트산, 피피트린-α(PFTα) HBr, SN-38, GSK343, BIX 01294, 뉴틀린-3a, 티게사이클린(GAR-936), STF-62247, 비니메티닙(MEK162), 이트라코나졸(R 51211), 밀시클립(PHA-848125), 소라페닙(BAY 43-9006), 10058-F4, YM201636, C646, 하이드록시우레아(NSC-32065), 바르독솔론 메틸, 부티르산나트륨, PR-619, 리나글립틴(BI-1356), 니클로사마이드(BAY2353), 니타족사나이드(NSC 697855), UNC1999, 헤파린 나트륨, 다이나소르, 쿠르쿠민, 셀라스트롤(NSC 70931), GSK2606414, 호노키올(NSC 293100), 라두비글루십(CHIR-99021), GANT61, 오메프라졸, 아미오다론(NSC 85442) HC1, 덱사메타손 인산나트륨, 아스피린(NSC 27223), AZD3463, GSK2656157, 카르바마제핀, 바필로마이신 A1(Baf-A1), 아지트로마이신(CP-62993), 니모디핀, IU1, 설파살라진(NSC 667219), 피피트린-μ, PF-543 염산염, 투바스타틴 A, 니트렌디핀, DC661, KB-R7943 메실산염, 투바스타틴 A TFA, PFK15, 노르디하이드로구아이아레트산(NDGA), 닐로티닙 염산염 일수화물, 살리라십, 네페린, 에메틴 염산염, SBI-0206965, 아파티닙, EAD1, 라나토사이드 C, 룩소리티닙 인산염, 로스마피모드(GW856553X), STO-609, IITZ-01, 바쿠올린-1, 엔트렉티닙(RXDX-101), 수니티닙(SU11248), 발프로산(VPA), URMC-099, 스파우틴-1, 엘로티닙(OSI-774), 페메트렉세드 이나트륨 수화물, 크리조티닙 염산염, 아토르바스타틴, 베르베린 염화물(NSC 646666), 퀘르세틴(NSC 9221), VLX600, 아파티닙(BIBW2992) 이말레산염, FL-411, 페메트렉세드, 오토피닙, 크립토탄시논, 노르트립틸린 염산염, 디하이드로아르테미시닌(DHA), KN-93 인산염, 텔라글레나스타트(CB-839), 푸르발라놀 A, 브레빌린 A, 클로로퀸(NSC-187208), PFK158, 설파세타마이드 나트륨 염 수화물, OTS964, 시노메닌 염산염, MRT67307 HC1, Lys05, 설파세타마이드 나트륨, 레사토르비드(TAK-242), DMH1, 히드록시클로로퀸 황산염(NSC 4375), MRT68921 HC1, PHY34, 비노렐빈 이주석산염(KW-2307), CA-5f, VPS34-IN1, DMOG, ICCB-19 염산염, AS1842856, SAR405, PIK-III, ULK-101, 빈블라스틴(NSC-49842) 황산염, SP2509, ROC-325, 만삼(Codonopsis Pilosula) 추출물, ABTL-0812, ML-9 HC1, AZD1208, 루칸톤, 레오누린, VER155008, RA-190, LY3009120, 4-페닐부티르산(4-PBA), NSC 185058, E260, 다우리솔린, 도르소모르핀(화합물 C), 타목시펜(ICI 46474), 데페록사민 메실산염(Ba 33112), 퀩스타틴 A, 트라메티닙 DMSO 용매화물 및 콘카나발린 A로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0062] 일부 실시양태에서, 치료제는 mTOR 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 mTOR 억제제-1, 에베롤리무스(RAD001), KU-0063794, 닥톨리십(BEZ235), 라파마이신(AY-22989), AZD8055, 템시롤리무스(CCI-779), PI-103, NU7441(KU-57788), 토르키닙(PP242), 리다포롤리무스(데포롤리무스, MK-8669), 사파니세르팁(MLN0128), 복탈리십(XL765) 유사체, 토린 1, 오미팔리십(GSK2126458), OSI-027, PF-04691502, 아피톨리십(GDC-0980), GSK1059615, 게다톨리십(PKI-587), WYE-354, 비스투세르팁(AZD2014), 토린 2, WYE-125132(WYE-132), BGT226(NVP-BGT226) 말레산염, 팔로미드 529(P529), PP121, WYE-687, 니타족사나이드(NSC 697855), WAY-600, ETP-46464, GDC-0349, XL388, 4EGI-1, JR-AB2-011, 로튼드산, 라나토사이드 C, 화합물 401, 아스트라갈로

사이드 IV, 징코라이드 K, CC-115, 조타롤리무스(ABT-578), 팍살리십(GDC-0084), CZ415, SF2523, 비미랄리십(PQR309), 복탈리십(XL765), 크리소판산, 오나타세르팁(CC 223), 3-하이드록시안트라닐산, 사모톨리십(LY3023414), MTI-31, ABTL-0812, PQR620, MHY-1685, GNE-477, GNE-493 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0063] 일부 실시양태에서, 치료제는 PI3K 활성화제 및 PI3K 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, PI3K 활성화제는 데메틸-코클라우린, 시노부파긴, 레시부포게닌, 740 Y-P(PDGFR 740Y-P), 에루크산, 아마로겐틴, YS-49 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI-103, XL147 유사체, 3-메틸아데닌(3-MA), 아피톨리십(GDC-0980), TG100713, 타세리십(GDC 0032), 닥톨리십(BEZ235), 픽트릴리십(GDC-0941), LY294002, 이델라리십, 부파를리십(BKM120), NU7441(KU-57788), TGX-221, IC-87114, 보르트만닌(KY 12420), ZSTK474, 알펠리십(BYL719), AS-605240, PIK-75 HC1, 리고세르팁(ON-01910), A66, 복탈리십(XL765) 유사체, 오미팔리십(GSK2126458), PIK-90, AZD6482, PF-04691502, GSK1059615, 두벨리십(IPI-145), 게다톨리십(PKI-587), TG100-115, AS-252424, NU7026, BGT226(NVP-BGT226) 말레산염, 피메피노스타트(CUDC-907), PIK-294, AS-604850, GSK2636771, 코판리십(BAY 80-6946), YM201636, CH5132799, CAY10505, PIK-293, PKI-402, VS-5584(SB2343), KU-0060648, CZC24832, 데메틸-코클라우린, 오록신 B, 호모살레이트, AMG319, 시노부파긴, 레시부포게닌, 히스피둘린, GSK2292767, 라나토사이드 C, 제아잔틴, 디시테르타이드(P144), 카페스톨, 팍살리십(GDC-0084), SKI-V, MTX-211, 셀레탈리십(UCB-5857), 하늘타리 열매껍질(Trichosanthis Pericarpium) 추출물, 둥근마 뿌리줄기(Dioscoreae Nipponicae Rhizoma) 추출물, GDC-0326, 740 Y-P(PDGFR 740Y-P), PIK-108, 파르사클리십(INCB050465) 염산염, HS-173, SF2523, 레니올리십(CDZ 173), 루페논, 세라벨리십(TAK-117), 에가넬리십(IPI-549), 퀘르세틴(NSC 9221), 비미랄리십(PQR309), VPS34 억제제 1(화합물 19), IHMT-PI3K6-372, 복탈리십(XL765), 오토피닙, GNE-317, (E)-Akt 억제제-IV, 노토긴세노사이드 R1, 테날리십(RP6530), 솔라소딘, 갈레인, 펙톨리나린, 이나볼리십(GDC-0077), SRX3207, α-리놀렌산, 움브랄리십(TGR-1202), 아칼리십(GS-9820), ME-401, 3-하이드록시안트라닐산, 네미랄리십, 사모톨리십(LY3023414), VPS34-IN1, 에일란톤, 미역줄나무 추출물, IPI-3063, SAR405, PIK-III, IPI-3063, 파르사클리십(INCB050465), 퀘르세틴 이수화물, 필라랄리십(XL147), SPP-86, AZD8835, 트리고넬린, 데구엘린, 선택적 PI3Kδ 억제제 1(화합물 7n), 로우레이린 A, PF-4989216, AZD8186, GNE-477, GNE-493 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0064] 일부 실시양태에서, 치료제는 프로테아좀 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 살리노스포라마이드 A(NPI-0052), 보르테조밉(PS-341), MG132, 카르필조밉(PR-171), 익사조밉 구연산염(MLN9708), 익사조밉(MLN2238), ONX-0914(PR-957), 오프로조밉(ONX 0912), 델란조밉(CEP-18770), 셀라스트롤(NSC 70931), 에폭소마이신(BU-4061T), 시코닌(C.I. 75535), VR23, 이소징크게틴, RA-190 및 PI-1840으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치료제는 JNK 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, JNK 억제제는 JNK 억제제 VIII, JNK 억제제 IX, JNK-IN-8, BI-78D3, SP600125, 도라마피모드(BIRB 796), 메트포르민 HC1, DB07268, 3'-하이드록시프테로스틸벤, KB-R7943 메실산염, JNK-IN-7, 로우레이린 B, 아스트라갈로사이드 IV, 쿠쿠르비타신 Ilb, 트랜스-제아틴, 에자티오스타트, IQ 3, 베르베린 염화물(NSC 646666), SU3327, 벤타마피모드(AS602801), 인디루빈-3'-옥심, 팔카린디올, 탄지세르팁(CC-930), NDMC101, 멀베로사이드 A, C-401 염산염, RPI-1, 진세노사이드 Re, IQ-1S, 우롤리틴 B 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 치료제는 NF-κB 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, NF-κB 억제제는 포스포-IKB 알파(S32) 토끼 재조합 mAb, 오피오포고닌 D, 코르누시드, 루비아딘 1-메틸 에테르, SM-7368, NF-κB-IN-1, 키토산올리고사카라이드, 백미(Cynanchi Atrati) 추출물, IAXO-102, 아쥬딘, CBL0137, IQ 3, 히파포린, 이소리퀴리티닌 아피오사이드, 자세오시딘, 보르테조밉(PS-341), 우롤리틴 B, 설파살라진(NSC 667219), 아세틸시스테인(N-아세틸시스테인), 에르도스테인, 쿠르쿠민, 안드로그라폴리드, 디하이드로아르테미시닌(DHA), 인돌-3-카르비놀, 마그놀올, (-)-파르테놀리드, 에보디아민, 콘드로이틴 황산염, TPCA-1, 살리실산나트륨, 메틸티오우라실, 아르티카인 HC1, L-쿠에브라키톨, UCB-9260, 제아잔틴, 텍토크리신, 미리슬리그난, 가데노사이드, 카울로필린(N-메틸시티신), 데메틸렌베르베린, 3-하이드록시안트라닐산, (E/Z)-IT-603, 트립톨라이드(PG490), 사르사사포게닌, 베르바민 이염산염, 피롤리딘디티오카르바메이트 암모늄, 스타키드린 염산염, 에스신산나트륨, 스타키드린, 티로솔, 망기페린, 스쿠텔라린, 진세노사이드 Re, 데하이드로에보디아민, (E)-카르다모닌, 무스콘, 구아이아콜, 쿠르쿠메놀, 시산테린 A, 헤데라게닌, 아스트라갈로사이드 IV, 진세노사이드 Rg1, 진세노사이드 Rb1, 진세노사이드 Rd, 4'-메톡시레스베라트롤, (+)-α-리포산, 4-아미노살리실산나트륨, IMM-H007, 디에틸말레에이트, 4-하이드록시칼콘, 벤포티아민, QNZ(EVP4593), 4'-하이드록시칼콘, 네페린, 바닐린산, 하이페로사이드, 켈리돈산, 에틸 카페에이트, 설포라판, (R)-(-)-이부프로펜, SN50, C25140, INH14, 리코칼콘 D, SC75741, JSH-23, 카페산 페네틸 에스테르, 로카글라마이드, APX-3330, DTP3, 오마벨록솔론(RTA-408), 바르독솔론 메틸, 시코닌(C.I.

75535), TAK-243(MLN7243), CBL0137 HC1, 위다페린 A, NIK SMI1, 알로브레십(GS-5829), 안타틴, 마슬린산, 멀베로사이드 A, 엘레우테로사이드 E, 베르바민, 엔젤레틴, 아리스톨로크산 A, 진세노사이드 Rb3, 8-O-아세틸 산지사이드 메틸 에스테르, 다우리신, 2',5'-디하이드록시아세토페논, (+)-프라에룹토린 A, 호모플란타기닌, 마데카스산, BTYNB 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 치료제는 HSP90 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, HSP90 억제제는 루미네스핍(NVP-AUY922), 타네스피마이신(17-AAG), 알베스피마이신(17-DMAG) HC1, 가네테스핍(STA-9090), 엘레스클로몰(STA-4783), BIIB021, 타목시펜(ICI 46474) 구연산염, 오날레스핍(AT13387), NVP-BEP800, 겔다나마이신(NSC 122750), SNX-2112(PF-04928473), PF-04929113(SNX-5422), KW-2478, XL888, 피피트린-μ, NMS-E973, 젤라베스핍(PU-H71), 테프레논, 디메틸레나스트론, 아폽토졸, KRIBB11, 슈도라르산 A, TRC051384, DTHIB, 로카글라마이드, KNK437, VER-49009, HA15, 피미테스핍(TAS-116), CH5138303, VER-50589, YUM70, 트립톨라이드(PG490), VER155008, JG98, 타목시펜(ICI 46474), NPX800, HSP990(NVP-HSP990) 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0067] 일부 실시양태에서, 치료제는 E3 리가제 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, E3 리가제 억제제는 레날리도마이드(CC-5013), 포말리도마이드(CC-4047), 탈리도마이드(K17), NSC 207895, TAME, PRT4165, CC-885, dCBP-1, 이베르도마이드(CC220), BC-1215, CC-90009, 아바도마이드(CC-122), VL285, (S,R,S)-AHPC(MDK7526), Smurf1-IN-A01, (S,R,S)-AHPC-PEG4-NH2 염산염, SZL P1-41, VH298, 탈리도마이드-OH, MuRF1-IN-1, Skp2 억제제 C1(SKPin C1), GMB-475, 메지그도마이드(CC-92480), 호모-PROTAC 세레블론 분해제 1, THAL-SNS-032, NSC232003, 아프신, 탈리도마이드-O-COOH(세레블론 리간드 3) 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0068] 일부 실시양태에서, 치료제는 KRAS 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, KRAS 억제제는 MRTX1133, 소토라십(AMG510), 아다그라십(MRTX849), LC-2, 델타라신, BAY-293, ARS-1620, BI-2852, ARS-853(ARS853), BI-3406, ASP2453, 소토라십(AMG510) 라세미체, Pan-RAS-IN-1, MRTX-1257, 졸레드론산(ZOL 446), 로나파르닙(SCH66336), K-Ras(G12C) 억제제 9, 살리라십, 알라만딘, (Rac)-안티네오플라스톤 A10, K-Ras-IN-1, MCP110, 6H05, K-Ras(G12C) 억제제 12, Kobe0065, K-Ras(G12C) 억제제 6, BQU57, Kobe2602, NAV-2729, 안티네오플라스톤 A10, 펜딜린 염산염, KRpep-2d, 페릴 알코올, RBC8, KY1220, CID-1067700, 졸레드론산 일수화물 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0069] 일부 실시양태에서, 치료제가 표적화하고 억제하는 단백질은 표적 단백질 분해제가 결합하여 분해하는 단백질과 동일한 단백질이다.

[0070] 특정 실시양태에서, EGFR 억제제와 조합되어 투여될 때 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 표적 단백질 분해제 및 EGFR 억제제의 용도.

[0071] 일부 실시양태에서, 치료제는 EGFR 억제제이고, 표적 단백질은 EGFR 분해제이다. 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 오시머티닙이다. 일부 실시양태에서, 암은 오시머티닙 내성 NSCLC이다.

[0072] 일부 실시양태에서, 표적 단백질 분해제는 복강내 투여된다.

[0073] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료제의 치료 활성을 적어도 2배 증가시키는 양의 표적 단백질 분해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 제1항에 있어서, 치료제의 치료 활성을 적어도 5배 증가시키는 양의 표적 분해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법. 제1항에 있어서, 치료제의 치료 활성을 적어도 10배 증가시키는 양의 표적 분해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법. 제1항에 있어서, 치료제의 치료 활성을 적어도 20배 증가시키는 양의 표적 분해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0074] 일부 실시양태에서, 암은 면역요법 항체에 내성을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 면역요법 항체는 항-EGFR 단일클론 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-EGFR 단일클론 항체는 아미반타맙, 세툭시맙, 데파툭시맙, 데파툭시맙 마포도틴, 둘리고투주맙, 푸툭시맙, GC1118, 이마가투주맙, 마투주맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 파니투무맙, 잘루투무맙 및 HumMR1을 포함한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0076] 본 개시내용은 이중특이적 항체를 포함하는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 다양한 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내 투여이다. 일부 실시양태에서, 투여는 복강내, 척수강내, 뇌실내 또는 뇌실질내 투여이다.

[0077] 하기 도면은 예시로서 제공되며 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

도면의 간단한 설명

[0078] 도 1은 표적화 요법 후 내성 획득을 보여주는 개략도이다.

도 2는 기존 EGFR 차단제가 EGFR 분해의 부족으로 인해 지속적인 반응을 달성하지 못함을 보여준다.

도 3은 오시머티닙 내성 마우스 이종이식편(H1975-OR)에서 오시머티닙과 EGFR 분해제를 사용한 조합 치료의 향상된 항종양 활성을 보여준다. 고용량 오시머티닙(10 mg/kg)과 조합하여 EGFR 신호 차단 항체 파니투무맙(10 mg/kg) 또는 EGFR 분해제(13.74 mg/kg)로 마우스 H1975-OR 이종이식 모델을 치료하였다. 종양 부피를 정량하여 EGFR 분해제에 의한 치료 효과를 확인하였다.

도 4는 표적 단백질과 표적 단백질 분해제를 사용한 공동-치료가 표적 단백질 내성 암에서 표적 단백질 억제제에 대한 획득 내성을 예방하거나 최소화함을 보여준다.

도 5a 및 5b는 표시된 치료를 이용한 H1975-NRP1 OE 이종이식 연구의 결과를 보여주는 그래프이다. 도 5a는 시간 경과에 따른 평균 종양 부피를 보여준다. 도 5b는 시간 경과에 따른 생존 확률을 보여준다.

도 6a 및 6b는 표시된 치료를 이용한 H1975-HGF 이종이식 연구의 결과를 보여주는 그래프이다. 도 6a는 오시머티닙과의 조합에 대한 결과를 보여준다. 도 6b는 오시머티닙 및/또는 크리조티닙과의 조합에 대한 결과를 보여준다.

도 7은 표시된 치료를 이용한 돌연변이체 KRAS 이종이식 연구의 결과를 보여주는 그래프이다. 결과는 시간 경과에 따른 평균 종양 부피를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] 본원은 대상체에서 암을 치료하고, 항증식성 약물에 대한 내성을 예방하거나 그의 치료 효과를 향상시키는 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명자들은 오시머티닙 내성 H1975 이종이식 마우스 모델을 사용하여, EGFP 분해제인 EGFPxNRP1 항체를 사용한 치료가 오시머티닙 내성 암을, 오시머티닙을 사용한 지속적인 치료에 민감하게 만들 수 있음을 발견하였다. EGFP 분해제(EGFRxNRP1 항체)는 암 약물에 대한 획득 내성을 예방하거나 최소화하기 위해 단독으로 사용될 수 있거나 임의의 EGFR 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명자들은 표적 단백질 분해제와 표적 단백질 억제제를 사용한 조합 치료가 이미 표적 단백질 억제제에 대한 내성을 갖거나 이러한 내성을 발생시킬 암을 치료하는 효율적인 치료 도구임을 입증한다.

[0080] **1. 정의**

[0081] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 가진다. 따라서, 하기 용어들은 하기 의미를 가진다:

[0082] 본원에서 사용된 바와 같이, 문맥이 명확히 달리 표시하지 않는 한, 단수형은 그의 복수형을 포함한다.

[0083] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함한다", "포괄한다", "갖는", "갖는다", "할 수 있다", "함유한다" 및 이들의 변형어는 추가 행위 또는 구조의 가능성을 배제하지 않는 개방형 전이 문구, 용어 또는 단어이다.

[0084] 본원에서 사용된 바와 같이, 개시된 폴리펩티드의 "투여"는 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 투여 제형 또는 경로를 이용하여, 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 폴리펩티드 또는 조성물, 또는 이의 프로드러그 또는 다른 약학적으로 허용되는 유도체를 대상체에게 전달하는 것을 포괄한다.

[0085] 본원에서 사용된 바와 같이, 둘 이상의 항목의 목록에서 사용될 때, 용어 "및/또는"은 나열된 항목 중 어느 하나를 그 자체로 사용할 수 있거나 나열된 항목 중 둘 이상의 임의의 조합을 사용할 수 있음을 의미한다.

[0086] 본원에서 사용된 바와 같이, "암"은 세포의 비정상적이고 제어되지 않는 성장으로부터 비롯된 신생물 또는 종양을 지칭한다. 암은 세포 증식성 질환으로서도 지칭될 수 있다. 암은 예를 들어, 원발성 종양 또는 전이성 성장과 같은 다양한 조직학적 유형, 세포 유형 및 다양한 병기의 암을 포함할 수 있다. 암은 예를 들어, 유방암, 담관세포암종, 결장직장암, 자궁내막증, 식도암, 위암, 미만성 위암, 췌장암, 신장암, 연조직 종양, 고환암, 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지암종(편평상피세포암, 미분화 소세포암, 미분화 대세포암, 선암종), 폐포(기관지세관)암종, 기관지 선종,

육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종, 비소세포폐암(NSCLC), 소세포폐암(SCLC); 위장관: 식도(편평상피세포암, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관상 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암종, VIP종), 소장(선암종, 림프종, 유암종, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식기계: 신장(선암종, 윌름스 종양[신모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평상피세포암, 이행세포암, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아암, 기형암, 융모암, 육종, 간질세포암, 섬유종, 섬유선종, 선종성 종양, 지방종); 간: 간암(간세포암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 뼈: 골육종(골형성 육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종(골연골 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 골양 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 생식세포종[송과체종], 교모세포종, 다형성 교모세포종, 희소돌기교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막암), 자궁경부(자궁경부암, 전암성 자궁경부 이형성증), 난소(난소암, 난소암종[장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종], 과립막-테카 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화생식세포종, 악성 기형종), 외음부(편평상피세포암, 상피내암, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평상피세포암, 포도송이 육종[배아 횡문근육종], 난관(암종); 혈액학: 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비호지킨 림프종[악성 림프종], CML; 피부: 흑색종, 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평상피세포암, 카포시 육종, 모반, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부 섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종을 포함할 수 있다.

[0087] 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 요법에 내성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 암은 요법에 내성을 나타내지 않는다.

[0088] 용어 "담체"는 조성물의 제형화에 사용되는 비히클을 지칭하며, 여러 부형제로 구성될 수 있다.

[0089] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조합하여" 또는 "공동-투여"는 하나 초과의 요법(예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 의미하기 위해 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 상기 용어의 사용은 요법(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)를 대상체에게 투여하는 순서를 제한하지 않는다.

[0090] 본원에서 사용된 용어 "부형제"는 본 발명의 활성 성분과 함께(예를 들어, 동시에) 또는 이러한 활성 성분 후에 제형화되는 임의의 약리학적 비활성 천연 또는 합성 성분 또는 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 부형제는 본 발명의 재조합 폴리펩티드와 함께 투여될 수 있고/있거나 본 발명의 조성물을 제조하는 데 유용한 임의의 첨가제, 보강제, 결합제, 증량제, 담체, 코팅제, 희석제, 붕해제, 충전제, 유동화제, 활택제, 보존제, 비히클 또는 이들의 조합일 수 있다. 부형제는 무독성이며 조성물의 다른 성분과 상호작용하지 않는 것으로 당분야에 알려진 임의의 이러한 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 부형제는 조성물을 증량하기 위해 조성물을 제조할 때 재조합 폴리펩티드와 함께 제형화될 수 있다(따라서 종종 증량제, 충전제 또는 희석제로서 지칭됨). 다른 실시양태에서, 부형제는 최종 제형에서 활성 성분에 대한 향상을 부여하여, 예컨대, 흡수 및/또는 용해도를 용이하게 하는 데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 부형제는 안정성을 제공하거나 오염(예를 들어, 미생물 오염)을 방지하는 데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 부형제는 물리적 특성을 조성물(예를 들어, 건조 과립 또는 건조 유동 가능한 분말 물리적 형태인 조성물)에 부여하는 데 사용될 수 있다. 부형제의 언급은 하나의 이러한 부형제 및 하나 초과의 이러한 부형제 둘 다를 포함한다. 적합한 약학 부형제는 이.더블유. 마틴(E.W. Martin)에 의해 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에 설명되어 있고, 이의 개시내용은 그 전문이 참조로 본원에 포함된다.

[0091] 용어 "억제제"는 폴리펩티드의 활성을 억제하거나 감소시키는 화합물을 지칭한다. 억제제는 폴리펩티드에 간접적 또는 직접적으로 결합할 수 있고 결합 활성 또는 촉매 활성을 포함하는 폴리펩티드의 활성을 억제할 수 있다. 예를 들어, 억제제는 폴리펩티드의 발현을 방지할 수 있거나, 폴리펩티드와 리간드의 결합을 매개하는 폴리펩티드의 능력을 억제할 수 있다. "알로스테릭 억제제"는 1차 리간드 결합 부위와 구별되는 2차 부위에서 폴리펩티드에 결합하고 폴리펩티드의 활성을 억제하거나 감소시키는 화합물을 지칭한다. 용어 "억제한다" 또는 "억제하는"은 억제제의 부재와 대조적으로 억제제의 존재 하에서 활성이 감소하거나 방지되는 것을 의미한다. 용어 "억제"는 생체분자 또는 폴리펩티드의 발현 또는 활성의 부재 또는 최소화라는 결과를 가져오는, 과정의 감소 또는 하향 조절, 또는 과정에 대한 자극의 제거를 의미한다. 억제는 직접적 또는 간접적일 수 있다. 억제는 특이적일 수 있다. 즉, 억제제는 생체 분자 또는 폴리펩티드를 억제하고 다른 것을 억제하지 않는다.

[0092] 본원에서 사용된 바와 같이, (표적화 단백질 분해제로서 사용하기 위한) "EGFRxNRP1 이중특이적 항체" 또는 "항-EGFRxNRP1 이중특이적 항체"는 2개의 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 결합 분자이며, 이러한 항원 결합 도메인 중 하나는 항원 EGFR1에 특이적으로 결합하고 다른 하나는 NRP1에 특이적으로 결합한다. 각각 HER2 또는 cMET에 특이적으로 결합하는 하나의 항원 결합 도메인 및 NRP1에 특이적으로 결합하는 다른 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 결합 분자를 기술하는 "HER2xNRP1 이중특이적 항체" 또는 "cMETxNRP1 이중특이적 항체"와 같은, EGFR 이외의 표적에 결합하는 다른 이중특이적 결합 분자의 경우에도 전체에 걸쳐 유사한 명명법이 사용된다.

[0093] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "수용체 티로신 키나제" 또는 "수용체 타이로신 키나제" 또는 "RTK"는 수용체이며(즉, 리간드에 결합하며) 티로신 잔기(들)를 인산화하는 단백질을 지칭한다.

[0094] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비-수용체들 티로신 키나제" 또는 "비-수용체 티로신 키나제" 또는 "비-RTK"는 RTK가 아닌 단백질, 즉 수용체가 아니고/아니거나 티로신 잔기(들)를 인산화하지 않는 단백질을 지칭한다.

[0095] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료", "치료한다" 또는 "치료하는"은 본원에서 상호교환 가능하게 사용되며, 치료적 이점을 얻는 접근법을 지칭한다. 치료적 이점은 종양이 위약에 비해 줄어들거나, 동일한 크기를 유지하거나, 무진행 생존 시간이 증가하는지 여부에 의해 결정된다. 본원에서 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0096] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 이중특이적 항체에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 무독성 산 또는 염기로 제조한 활성 이중특이적 항체의 염을 포함하기 위한 것이다.

[0097] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다. 본원에서 사용된 "폴리뉴클레오타이드"는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있거나, 이중 가닥과 단일 가닥 서열 둘 다의 일부를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 핵산, 천연 또는 합성 DNA, 게놈 DNA, cDNA, RNA 또는 하이브리드일 수 있으며, 여기서 폴리뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드와 리보뉴클레오타이드의 조합, 및 우라실, 아데닌, 타이민, 사이토신, 구아닌, 이노신, 잔틴 하이포잔틴, 이소사이토신 및 이소구아닌을 포함하는 염기의 조합을 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 화학적 합성 방법 또는 재조합 방법에 의해 얻어질 수 있다. 용어 "감소시킨다" 또는 이 용어의 다른 형태, 예컨대, "감소시키는" 또는 "감소"는 일반적으로 이벤트 또는 특성(예를 들어, 하나 이상의 증상, 또는 한 단백질과 또 다른 단백질의 결합)을 낮추는 것을 의미한다. 이것은 전형적으로 일부 표준 또는 예상된 값을 기준으로 한다는 것, 다시 말해 상대적인 것으로 이해되지만, 항상 표준 또는 상대적인 값을 언급해야 할 필요가 있는 것은 아니다.

[0098] 예를 들어, 세포, 핵산, 폴리뉴클레오타이드, 단백질 또는 벡터와 관련하여 사용될 때 "재조합"은 세포, 핵산, 폴리뉴클레오타이드 단백질 또는 벡터가 이종 핵산 또는 단백질의 도입, 또는 천연 폴리뉴클레오타이드 또는 단백질의 변경에 의해 변형되었거나, 세포가 그렇게 변형된 세포로부터 유래한다는 것을 표시한다. 따라서, 예를 들어, 재조합 세포는 세포의 천연(비재조합) 형태 내에서 발견되지 않는 유전자를 발현하거나, 비정상적으로 발현되거나, 과소 발현되거나, 전혀 발현되지 않는 천연 유전자를 발현한다. 예를 들어, 본원에서 사용된 용어 "재조합 DNA 분자"는 분자 생물학적 기법에 의해 함께 연결된 DNA 절편들로 구성된 DNA 분자를 지칭한다. 본원에서 사용된 용어 "재조합 단백질" 또는 "재조합 폴리펩티드"는 재조합 DNA 분자 또는 재조합 폴리뉴클레오타이드로부터 발현된 단백질 분자를 지칭한다.

[0099] "특이적으로 결합한다"는 일반적으로 작용제 또는 폴리펩티드가 무작위의 관련 없는 표적에 결합하는 것보다 더 쉽게 표적에 결합할 때 그 표적에 결합한다는 것을 의미한다.

[0100] 본원에서 사용된 바와 같이, "대상체"는 암을 가진 임의의 동물, 예를 들어, 포유류, 예컨대, 실험 동물, 농장 동물, 반려동물 등을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 동물은 영장류, 바람직하게는 인간이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"와 "피험체"는 상호교환 가능하게 사용된다. 용어 "대상체" 및 "피험체"는 동물(예를 들어, 조류, 예컨대, 닭, 메추라기 또는 칠면조, 또는 포유류), 구체적으로 비영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니피그, 래트, 고양이, 개 및 마우스)와 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 "포유류", 더 구체적으로 인간을 지칭한다. 한 실시양태에서, 대상체는 비인간 동물, 예컨대, 농장 동물(예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 반려동물(예를 들어, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)이다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 "인간"이다.

[0101] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용"은 본 발명의 폴리펩티드와 또 다른 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 조합이 요법의 상가적 효과보다 더 효과적임을 의미한다.

[0102] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 상호교환 가능하게 사용되는 "치료 유효량" 또는 "유효 용량" 또는 "유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하는 데 필요한 기간 동안 효과적인 작용제 또는 약물의 용량을 의미한다. 유효 용량은 당분야에서 숙련된 자에 의해 결정될 수 있으며, 질환 상태, 개체의 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유발하는 약물의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 본원에서 사용된 이 용어는 대상체에서 원하는 생체내 효과를 가져오는 데 효과적인 양을 지칭할 수도 있다. 치료 유효량은 1회 이상의 투여(예를 들어, 조성물은 증상 전 또는 후에 예방 치료로서 제공될 수 있거나 질환 진행의 임의의 단계에서 치료적으로 제공될 수 있음), 도포 또는 복용으로 투여될 수 있으며, 특정 제형, 조합 또는 투여 경로로 제한되지 않는다. 약물이 대상체의 치료 과정 동안 다양한 시점에서 투여될 수 있다는 것은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 투여 시기 및 사용되는 용량은 치료의 목표(예를 들어, 치료 대 예방), 대상체의 상태 등과 같은 여러 요인에 의해 좌우될 것이고, 당분야에서 숙련된 자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 또한 치료 유효량은 치료학적으로 유익한 효과가 물질의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 양이다. "예방 유효량"은 원하는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방 용량은 질환 전에 또는 초기 단계에서 대상체에게 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량보다 더 적을 것이다.

[0103] 본원에서 사용된 용어 "치료한다", "치료된" 또는 "치료하는"은 목적이 원치 않는 생리학적 상태, 장애 또는 질환을 늦추거나(경감하거나), 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻는 것인 치료를 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, 유리하거나 원하는 임상 결과는 증상의 완화; 병태, 장애 또는 질환 정도의 감소; 병태, 장애 또는 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환의 발병 지연 또는 진행 늦춤; 병태, 장애 또는 질환 상태의 호전; 및 검출 가능하든 검출 불가능하든 관계없이 병태, 장애 또는 질환의 (부분적 또는 전체적) 관해, 또는 향상 또는 개선을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 치료는 치료를 받지 않을 경우 예상된 생존에 비해 생존의 연장도 포함한다. 용어 "치료한다", "치료된" 또는 "치료하는"은 질환을 예방하거나, 억제하거나, 진압하거나, 완화하거나 완전히 제거하는 것을 포함할 수 있다. 질환을 예방하는 것은 질환의 발병 전에 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 질환을 억제하는 것은 질환의 유도 후 그러나 그의 임상 발현 전에 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 질환을 진압하거나 완화하는 것은 질환의 임상 발현 후에 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0104] 폴리뉴클레오타이드와 관련하여 본원에서 사용된 용어 "변이체"는 (i) 언급된 뉴클레오타이드 서열의 일부 또는 단편; (ii) 언급된 뉴클레오타이드 서열 또는 이의 일부의 상보체; (iii) 언급된 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 상보체와 실질적으로 동일한 폴리뉴클레오타이드; 또는 (iv) 엄격한 조건 하에서 언급된 폴리뉴클레오타이드, 이의 상보체 또는 이와 실질적으로 동일한 서열에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드를 의미한다.

[0105] 본원에서 사용된 바와 같이, 2개의 서열(예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열) 사이의 "퍼센트 동일성"이라는 용어는 (최적 정렬을 위해 적절히 삽입하거나 결실시키면서) 최적으로 정렬하고 비교할 때 동일한 위치의 (가능한 100% 중) 퍼센트를 의미한다. 2개의 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열들의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각 갭의 길이를 고려할 때 서열들에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다(즉, % 동일성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100). 2개의 서열들 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성의 측정은 하기 비제한적인 실시예에 설명된 바와 같이 수학 알고리즘을 사용함으로써 달성될 수 있다. 2개의 단백질 서열들 사이의 % 상동성을 측정하는 방법과 알고리즘은 당분야에 잘 확립되어 있다.

[0106] 예를 들어, 2개의 아미노산 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 중량과 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 중량을 사용하는, GCG 소프트웨어 팩키지(http://www.gcg.com에서 입수 가능함)의 GAP 프로그램 내로 혼입된, 니들만과 분슈(Needleman and Wunsch)((1970) *J. Mol. Biol.* (48):444-453) 알고리즘을 사용함으로써 측정될 수 있다. 나아가, 단백질 아미노산 서열은 공개 데이터베이스에 대한 검색을 수행하여, 예를 들어, 관련 서열을 식별하기 위한 "조회 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10]의 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용함으로써 수행될 수 있다. XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 단어길이 = 3을 사용하여 BLAST 단백질 검색을 수행함으로써, 본 발명의 단백질 분자와 상동한 아미노산 서열을 얻을 수 있다. 비교 목적으로 갭을 가진 정렬을 얻기 위해, 갭핑(Gapped) BLAST를 문헌[Altschul *et al.* (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402]에 설명된 바와 같이 이용할 수 있다. BLAST 및 갭핑 BLAST 프로그램을 이용할 때, 각각의 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 매개변수를 사용할 수 있다.

[0107] 본원에 인용된 모든 특허 출원, 특허 및 인쇄된 간행물은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 그 전문이 참조로 포함되는 것으로 구체적 및 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 그 전문이 참조로 포함된다. 그리고, 임의의 정의, 보호대상 부인 또는 부정을 제외하고, 포함된 자료가 본원의 명시적 개시내용과 불일치하는 경우(이러한 경우, 본 개시내용의 용어가 우선함)를 제외하고, 본원에 인용된 모든 특허 출원, 특허 및 인쇄된 간행물은 그 전문이 참조로 본원에 포함된다.

[0108] 본 발명은 본원에 설명된 특정 실시양태에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 본원에 설명된 변형 이외의 본 발명의 다양한 변형은 상기 설명 및 첨부된 도면으로부터 당분야에서 숙련된 자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위 내에 속한다. 모든 값은 근사치이고 설명을 위해 제공된다는 것도 이해해야 한다.

[0109] **2. 표적 단백질 분해제 및 EGFR 분해제**

[0110] 본원은 표적 단백질 분해제도 제공한다. 표적 단백질 분해제는 표적 단백질 결합 도메인 및 뉴로필린 결합 도메인을 포함한다. 표적 단백질 분해제의 표적 단백질 결합 도메인 및 뉴로필린 결합 도메인은 표적 단백질 및 NRP1에 특이적으로 결합하고, 이어서 내부화된 표적 단백질은 라이소좀을 통해 분해된다. 표적 단백질 분해제는 서열번호 2 내지 11의 임의의 중쇄 폴리펩티드 및 서열번호 12의 경쇄 폴리펩티드를 포함한다. 서열번호 2 내지 11의 상응하는 중쇄 폴리펩티드를 인코딩하는 서열번호 15 내지 24로 제시된 뉴클레오타이드 서열 및 서열번호 12의 경쇄 폴리펩티드를 인코딩하는 서열번호 25로 제시된 뉴클레오타이드 서열도 제공한다. 미국 가출원 제63/325,312호에 개시된 모든 폴리펩티드, 폴리뉴클레오타이드 및 링커의 서열은 본원에 포함된다.

[0111] 예를 들어, EGFR 분해제는 EGFR 및 NRP1에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체(EGFRxNRP1 Ab)이다. EGFR 분해제와 EGFR 및 NRP1의 결합은 EGFR의 분해를 유발한다. EGFR 분해제에 의한 EGFR 분해는 라이소좀 분해 경로를 통해 매개된다. EGFR 분해제는 서열번호 11 및 12로 제시된 폴리펩티드 서열을 포함한다. 서열번호 11 및 12의 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열은 서열번호 15 및 25로 제시되어 있다. 표 1 및 2를 참조한다.

표 1

EGFR 분해제의 아미노산 서열

[0112]

이중특이적 항체 구성요소	아미노산 서열
서열번호 11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLICTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIG HIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEV QLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQIS PAGGYTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYF RMSKVMDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRASQFLSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARASGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
서열번호 12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 13	GGGGS

표 2

EGFR 분해제 폴리펩티드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열

이중특이적 항체 구성요소	폴리뉴클레오타이드 서열
서열번호 24는 서열번호 11의 폴리펩티드를 인코딩함	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAA CACTGTCTCTGACCTGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGAT TACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGA TCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCAGCCTGAAG TCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAA GCTGTCCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGG ACAGAGTGACCGGCGCCTTTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCAC CGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTT CCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAA GGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGA CATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTAC TCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCATCCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTC CTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAG CCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGT GGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACA GTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCTC GGGAACCCCAGGTTTACACATTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGA CAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAG CTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCT CTGTCCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGG AGGCGGTGGATCTGAAGTGCAGCTGTTGGAAAGTGGCGGCGGATTGGT TCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTTACCT TCTCCTCCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCCGGAAAAGGACTT GAATGGGTGTCCCAGATCTCCCCTGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCG ACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACTTCCGGATGTCCAAAGTGATGG ACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGTGGTGGCGGAG GAAGCGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGTGGCGGATCTGAAATTGTGCTGA CCCAGTCTCCAGGCACACTCAGTTTGAGCCCTGGCGAGAGAGCTACCCT GAGCTGTAGAGCCTCTCAGTTCCTGTCCAGCTACCTGGCTTGGTATCAGC AGAAGCCAGGACAGGCCCCTCGGCTGTTGATCTATGGCGCTTCTGCTAG AGCCAGCGGCATCCCTGATAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACT TCACCCTGACAATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCTGTGTACTAC

[0113]

	TGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTGCCACATTTGGCCAGGGAACAAAGG TCGAGATCAAGTGA
서열번호 25 는 서열번호 12 의 폴리펩티드를 인코딩함	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCATCCCTGTCGGCCTCAGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACTTGTCAAGCCTCCCAAGACATTAGCAACTACCTGA ACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGAAAGGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGA CGCTTCCAACCTTGAGACTGGAGTGCCTTCGCGCTTCTCCGGCTCCGGGA GCGGTACCGATTTCACCTTCACCATCTCCTCCCTGCAACCCGAGGACATT GCGACTTACTTCTGCCAACATTTCGATCACCTCCCTCTCGCGTTCGGCGG CGGAACTAAGGTCGAGATTAAGCGGACCGTGGCTGCCCCGTCCGTGTTC ATCTTCCCGCCGTCCGATGAACAGCTGAAGTCCGGTACCGCATCAGTCGT GTGCTTGCTGAACAACTTCTACCCCCCGGGAAGCCAAGGTCCAGTGGAAA GTGGACAATGCGCTGCAGTCGGGAAACTCGCAGGAATCCGTGACCGAA CAGGATTCGAAGGACAGCACATACAGCCTGTCATCCACCCTCACGCTGTC GAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA CCAAGGGCTTAGCAGCCCTGTGACCAAGTCCTTCAACCGCGGAGAGTGC

[0114]

[0115] 본 개시내용의 단백질 분해제에 사용하기 위한 추가 예시적인 이중특이적 항체 중쇄 폴리펩티드 서열은 표 3에 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 39로 제시되어 있고, 이중특이적 항체의 중쇄 항체 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열은 표 3에 각각 서열번호 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 및 40으로 제시되어 있다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 중쇄 폴리펩티드와 쌍을 이루고 서열번호 12로 제시되어 있는, 가변 경쇄와 불변 경쇄를 포함하는 경쇄 폴리펩티드 서열을 추가로 포함한다. 서열번호 12의 경쇄 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열은 서열번호 25로 제시되어 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 GGGGS 서브유닛을 인코딩하는 데 사용되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 제공하며, 이러한 서열은 표 3에 서열번호 26 내지 38로 제시되어 있다.

[0116] 일부 양태에서, 단백질 분해제는 서열번호 69로 제시된 VH 아미노산 서열 및 서열번호 70으로 제시된 VL 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 구성된) 항-EGFR 결합 아암을 포함하는 이중특이적 항체이다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열번호 71, 72 및 73으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-EGFR 결합 아암을 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 73으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-EGFR 결합 아암을 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열번호 74, 75 및 76으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-EGFR 결합 아암을 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 76으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-EGFR 결합 아암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 결합 아암은 상기 언급된 VH, VL, HCDR 또는 LCDR 서열 중 임의의 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.8% 동일한 하나 이상의 서열을 포함한다(또는 이들로 구성된다). 이 서열들도 표 3에 제시되어 있다.

[0117] 일부 양태에서, 단백질 분해제는 서열번호 77로 제시된 VH 아미노산 서열 및 서열번호 78로 제시된 VL 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 항-NRP1 결합 아암을 포함하는 이중특이적 항체이다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열번호 79, 80 및 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열번호 82, 83 및 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-NRP1 결합 아암은 상기 언급된 VH, VL, HCDR 또는 LCDR 서열 중 임의의 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.8% 동일한 하나 이상의 서열을 포함한다(또는 이들로 구성된다). 이 서열들도 표 3에 제시되어 있다.

[0118] EGFR 분해제는 티로신 키나제 억제제에 대한 암의 내성을 감소시킬 수 있거나 예방할 수 있다. 항-EGFR 분해제는 예를 들어, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 소분자, 또는 이들의 조합일 수 있다. EGFR 분해제는 표적 단백질의 분해를 유발하여, 티로신 키나제 억제제에 대한 암의 내성을 감소시킬 수 있거나 예방할 수 있다. 티로신 키나

제 억제제에 대한 획득 약물 내성은 EGFR 분해제의 투여 후에 감소될 수 있거나 예방될 수 있다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제 내성은 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배 또는 적어도 20배 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제 내성은 2배 내지 10배 감소된다. 티로신 키나제 억제제 활성은 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배 또는 적어도 20배 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제 활성은 적어도 2배 내지 적어도 10배 증가된다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 2배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 3배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 4배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 5배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 6배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 7배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 8배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를, 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 9배 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정량의 표적 분해제를 환자에게 투여하는 것은 치료제의 치료 활성을 적어도 10배 증가시킬 수 있다.

[0119] *a. 뉴로필린*

[0120] 두 가지 형태의 뉴로필린인 NRP-1과 NRP-2가 있다. 뉴로필린은 4개의 도메인인 A(ala2), B(blb2), C(MAM) 및 세포질 도메인으로 구성된 막관통 당단백질이다. 이것은 각각 플렉신 수용체/클래스-3 세마포린 리간드 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 수용체/VEGF 리간드와 복합체를 형성하여 신경발생 및 혈관신생을 조절하는 것으로 알려져 있다. 뉴로필린은 매우 작은 세포질 도메인을 가지므로 세포막을 가로질러 그의 신호를 전달하기 위해 다른 세포 표면 수용체에 의존하기 때문에 주로 공동-수용체로서 작용한다(Pellet et al., 2008 and Schwarz, 2010).

[0121] 최근 연구는 뉴로필린이 다기능적이며 광범위한 막관통 수용체들과 결합할 수 있음을 보여주었다. 뉴로필린은 표피 성장 인자(EGF), 섬유아세포 성장 인자(FGF), 간세포 성장 인자(HGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 및 형질전환 성장 인자 베타(TGFI3)에 의해 활성화되는 신호전달 경로들을 비롯한 수많은 신호전달 경로와 밀접하게 관련되어 있다(Kofler, 2016 and Roy et al., 2017). 뉴로필린은 통상적으로 세포 표면에서 발견되지만, 미토콘드리아 및 핵 내에서도 보고되었다(Issitt et al., 2019 and Mehta et al., 2018). 뉴로필린 패밀리 구성원 둘 다가 대체 스플라이싱 또는 세포 표면으로부터의 엑토도메인 탈리에 의해 생성된 가용성 형태로도 발견될 수 있다(Rossgnol et al., 2000 and Werneberg et al., 2016).

[0122] 뉴로필린은 수용체 티로신 키나제(예를 들어, EGFR), 수용체 세린/트레오닌 키나제(예를 들어, TGFPR), 인테그린, GPCR(G-단백질 커플링 수용체), 이온 채널 및 CXCR을 포함하나 이들로 제한되지 않는 많은 수용체들에 결합한다.

[0123] NRP 수용체의 다면발현성은 NRP 수용체가 축삭 유도 및 혈관신생과 같은 세포 과정, 면역 반응 및 재수초화에 관여하게 한다(Mecollari et al., 2014). 따라서, NRP 활성의 조절이상은 많은 유형의 암 및 심혈관 질환을 비롯한 많은 병리학적 상태와 연관되어 있다(Niland et al., 2019; Kofler, 2016; Pellet-Many et al., 2019; and Harma et al., 2020).

[0124] 본 개시내용의 방법에서 사용되는 단백질 분해제의 NRP1 결합 도메인은 항체 또는 이의 NRP1 결합 단편을 포함한다. 예를 들어, 당분야에 알려져 있는 NRP1 항체 또는 본원에 제공된 항-NRP1 항체의 전체 또는 일부를 사용할 수 있다. N-말단 NPR1 결합 도메인을 포함하는, 항-NRP1 mAb 중쇄 폴리펩티드 서열의 비제한적인 예는 서열번호 41 내지 47로 제시되어 있다. 일부 실시양태에서, 단일클론 항체 중쇄 폴리펩티드는 가변 중쇄(VH)와 불변 중쇄 1(CH1)을 포함하는 N-말단 NRP1 결합 도메인, 및 불변 중쇄 2(CH2)와 불변 중쇄 3(CH3)을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단일클론 항체는 서열번호 48 내지 54 중 임의의 서열번호로 제시된 경쇄

폴리펩티드 서열을 포함한다. 따라서, 서열번호 41 내지 47의 중쇄는 각각 서열번호 48 내지 54의 경쇄와 쌍을 이룰 수 있다. 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열은 각각 서열번호 55 내지 61 및 62 내지 68로 제시되어 있다. 이 서열들도 표 3에 제시되어 있다.

[0125] *b. EGFR*

[0126] 표피 성장 인자 수용체(EGFR)는 고형 종양에서 가장 자주 변경되는 발암유전자 중 하나이다. 증가된 EGFR 신호 전달은 많은 암 유형에서 증식 및 세포 생존을 유도한다. EGFR 발현 또는 활성에 영향을 미치는 돌연변이는 암을 유발할 수 있다. 예를 들어, EGFR의 과발현으로 이어지는 돌연변이는 광범위한 암의 발생과 연관되어 있다. 모든 알려진 EGFR 억제제뿐만 아니라, 발암성 수용체 티로신 키나제 및 세린/트레오닌 키나제를 표적화하는 모든 알려진 키나제 억제제도 결국 약물 내성을 부여하였다(도 1). 기존 EGFR 차단제는 EGFR 분해의 부족으로 인한 EGFR의 존재로 인해 지속적인 반응을 달성하지 못한다(도 2).

[0127] c. *추가 단백질 분해제*

[0128] *cMETxNRP1 이중특이적 구축물*

[0129] 한 실시양태에서, 단백질 분해제는 cMETxNRP1 이중특이적 구축물이다. 실시양태에서, cMETxNRP1 이중특이적 항체는 각각 서열번호 79, 80 및 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 실시양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열번호 82, 83 및 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다.

[0130] 실시양태에서, cMET 결합 아암은 당분야에 알려져 있고 이용 가능한 항-cMET 단일클론 항체(mAb)의 서열, 예를 들어, mAb의 중쇄 및 경쇄 CDR(1-3) 또는 mAb의 VH/VL 폴리펩티드를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-cMET mAb는 에미베투주맙(당분야에 LY2875358로도 알려져 있음)이다. 한 실시양태에서, 항-cMET mAb는 오나르투주맙이다. 한 실시양태에서, 항-cMET mAb는 텔리소투주맙이다.

[0131] *HER2xNRP1 이중특이적 구축물*

[0132] 한 실시양태에서, 단백질 분해제는 HER2xNRP1 이중특이적 항체 구축물이다._실시양태에서, HER2xNRP1 이중특이적 항체는 각각 서열번호 79, 80 및 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 실시양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열번호 82, 83 및 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다.

[0133] 실시양태에서, HER2 결합 아암은 당분야에 알려져 있고 이용 가능한 항-HER2 단일클론 항체(mAb)의 서열, 예를 들어, mAb의 중쇄 및 경쇄 CDR(1-3) 또는 mAb의 VH/VL 폴리펩티드를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-HER2 mAb는 트라스투주맙이다. 한 실시양태에서, 항-HER2 mAb는 퍼투주맙이다.

[0134] *IGF1RxNRP1 이중특이적 구축물*

[0135] 한 실시양태에서, 단백질 분해제는 IGF1RxNRP1 이중특이적 항체 구축물이다. 실시양태에서, IGF1RxNRP1 이중특이적 항체는 각각 서열번호 79, 80 및 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 중쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 실시양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열번호 82, 83 및 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열번호 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는(또는 이들로 구성된) 경쇄 CDR3 영역을 포함하는 항-NRP1 결합 아암을 포함한다.

[0136] 실시양태에서, IGF1R 결합 아암은 당분야에 알려져 있고 이용 가능한 항-IGF1R 단일클론 항체(mAb)의 서열, 예

를 들어, mAb의 중쇄 및 경쇄 CDR(1-3) 또는 mAb의 VH/VL 폴리펩티드를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-IGF1R mAb는 가니투맙(당분야에 AMG 479로서도 알려져 있음)이다. 한 실시양태에서, 항-IGF1R mAb는 피기투무맙이다. 한 실시양태에서, 항-IGF1R mAb는 식수투무맙이다. 한 실시양태에서, 항-IGF1R mAb는 달로투주맙이다.

[0137] **3. 티로신 키나제 억제제를 포함하는 치료제**

[0138] *a. 티로신 키나제*

[0139] 티로신 키나제는 세포에서 감마 (말단) 포스페이트 기를 ATP로부터 폴리펩티드로 전달할 수 있는 효소이다. 상기 포스페이트 기는 폴리펩티드의 아미노산 티로신에 부착된다. 티로신 키나제는 폴리펩티드 상의 하나 이상의 티로신 잔기를 인산화할 수 있다. 폴리펩티드 상의 티로신의 인산화는 폴리펩티드의 기능 변화를 유발할 수 있다. 티로신 키나제는 포스페이트 기를 다른 아미노산(예컨대, 세린 및 트레오닌)에 부착하는 더 큰 부류의 단백질 키나제의 하위군이다. 키나제에 의한 단백질의 인산화는 세포 내에서 신호를 전달하고(신호 전달도입) 및 세포 분열과 같은 세포 활성을 조절하는 데 있어서 하나의 기전이다.

[0140] *b. 티로신 키나제 억제제*

[0141] 티로신 키나제 억제제(TKI)는 티로신 키나제의 활성 또는 발현을 억제한다. 티로신 키나제 억제제는 항체, 간섭 RNA와 같은 폴리뉴클레오타이드, 소분자 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 소분자를 포함한다. 티로신 키나제 억제제는 특정 티로신 키나제, 또는 특정 패밀리 또는 서브패밀리의 티로신 키나제에 특이적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 EGFR에 특이적이다. 이러한 억제제는 "EGFR 억제제"로서 지칭될 수 있다. 항체 EGFR 억제제는 예를 들어, 세툭시맙 및 파니투무맙을 포함한다. 소분자 EGFR 억제제는 예를 들어, 라파티닙(혼합 EGFR 및 ERBB2 억제제), 메렐레티닙(오시머티닙), 게피티닙, 이코티닙, 엘로티닙, 아파티닙 및 브리가티닙을 포함한다. EGFR 억제제는 EGFR의 키나제 도메인에 결합하고 이를 억제할 수 있다. 키나제 활성이 없는 경우, EGFR은 스스로 활성화할 수 없을 수 있거나 하류 활성화 및 신호전달을 유도할 수 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 오시머티닙을 포함한다.

[0142] 모든 다음 EGFR 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 EGFR을 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 EGFR 억제제와 조합되는 본 발명(실시예 1 및 도 3의 화합물 1)을 포함하는 임의의 EGFR 분해제의 치료에 의해 극복된다.

[0143] EGFR 억제제는 라저티닙, 오시머티닙(AZD9291), WZ4002, 사이아스테론, 엘로티닙(OSI-774) HC1, 게피티닙(ZD1839), 라파티닙(GW-572016) 이토실산염, 아파티닙(BIBW2992), 사라카티닙(AZD0530), 반데타닙(ZD6474), 네라티닙(HKI-272), 카너티닙(CI-1033), 라파티닙(GW-572016), AG-490(티르포스틴 B42), CP-724714, 다코미티닙(PF-00299804), 사피티닙(AZD8931), CUDC-101, AG-1478(티르포스틴 AG-1478), PD153035 HC1, 퀠리티닙(EKB-569), AC480(BMS-599626), AEE788(NVP-AEE788), AP26113-유사체(ALK-IN-1), OSI-420, WZ3146, HER2-억제제-1, WZ8040, 알리티닙 토실산염, 로실레티닙(CO-1686), 제니스테인(NPI 031L), 바를리티닙, TQB33804(EGFR-IN-7), 이코티닙(BPI-2009H), TAK-285, 다프네틴, 티르포스틴 9, AG-18, AG 555, AZ5104, CL-387785(EKI-785), 티르포스틴 AG-258, AG-556, 투카티닙, 엘로티닙(OSI-774), 게피티닙 기반 PROTAC 3, 조리페르티닙(AZD 3759), ErbB2, AV-412 유리 염기, AST-1306, JND3229, BI-4020, 텔리아티닙(HMPL-309), BDTX-189, 리피라페닙(BGB-283), 피로티닙(SHR-1258), O-데메틸-게피티닙, 에페르티닙 염산염, SU5214, 아비티닙(AC0010), AG 494 및 포지오티닙(HM781-36B)이지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0144] 모든 다음 ERBB2(HER2), ERBB3(HER3) 및 ERBB4(HER4) 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 ERBB를 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 ERBB 억제제와 조합되는 임의의 ERBB 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다.

[0145] ERBB 억제제는 투카티닙, HER2-억제제-1, 아파티닙(BIBW2992), 네라티닙(HKI-272), CP-724714, 무브리티닙(TAK 165), AC480(BMS-599626), AEE778, TAK-285, 티르포스틴 AG 879, 티르포스틴 AG-528, SU5204, 포지오티닙(HM781-36B), TAS0728, BDTX-189, 피로티닙 및 에페르티닙 염산염이다.

[0146] 모든 다음 cMET 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 cMET를 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 cMET 억제제와 조합되는 임의의 cMET 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다.

[0147] cMET 억제제는 크리조티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, PHA-665752, SU11274, SGX-523, BMS-777607, 티반티닙,

JNJ-38877605, PF-04217903, 아무바티닙(MP-470), MGCD-265 유사체, 카프마티닙, BMS-754807, BMS-794833, AMG-208, MK-2461, 골바티닙, AMG-458, NVP-BVU972, AMG 337, 메레스티닙, JNJ-38877618, 크리조티닙 염산염, 닝게티닙, AMG-1, UNC2025, 파무페티닙, 알티라티닙, NPS-1304, 사볼리티닙이다.

[0148] 모든 다음 PDGFR 및 FGFR 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 PDGFR 및 FGFR을 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 PDGFR 또는 임의의 FGFR 억제제와 조합되는 임의의 PDGFR 분해제와 임의의 FGFR 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다.

[0149] PDGFR 억제제 및 FGFR 억제제는 포나티닙(AP24534), 인피그라티닙(BGJ398), 닌테다닙(BIBF 1120), 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 파조파닙, AZD4547, 티르포스틴 AG 1296, SSR128129E, LY2874455, 데라잔티닙(ARQ-087), SU5402, ODM-203, 페미가티닙(INCB054828), 루시타닙(E3810) 염산염, 페룰산, 마시티닙 메실산염, 피소가티닙(BLU-554), PRN1371, ON123300, FIIN-3, 로블리티닙(FGF401), 푸티바티닙(TAS-120), FIIN-2, 졸리그라티닙(Debio-1347), 닌테다닙 에탄설폰산염, BLU9931 및 설파티닙이다.

[0150] 모든 다음 cKIT 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 cKIT를 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 각각의 cKIT 억제제와 조합되는 임의의 cKIT 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다. cKIT 억제제는 다사티닙(BMS-354825), 소라페닙(BAY 9006) 토실산염, 이마티닙(STI571) 메실산염, 수니티닙(SU11248) 말산염, 포나티닙(AP24534), 악시티닙(AG 013736), 이마티닙(STI571), 닌테다닙(BIBF 1120), 레고라페닙(BAY 73-4506), 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 리니파닙(ABT-869), 크레놀라닙(CP-868596), 마시티닙(AB1010), 아무바티닙(MP-470), 오란티닙(SU6668), CP-673451, 텔라티닙, PP121, 파조파닙, 티르포스틴 AG 1296, 티르포스틴 9, SU14813, 레고라페닙 염산염, 티르포스틴 AG1433, 수니티닙(SU11248), 리프레티닙(DCC-2618), 마시티닙 메실산염, AZD3229, ON123300, 아바프리티닙(BLU-285), 세랄루티닙(GB002), AZD2932, JNJ-10198409, 닌테다닙 에탄설폰산염, 플루마티닙(HI-GV-678) 및 레고라페닙(BAY-734506) 일수화물이다.

[0151] 모든 다음 FTL3 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 FTL3를 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 FTL3 억제제와 조합되는 임의의 FTL3 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다. FLT3 억제제는 파크리티닙(SB1518), TCS 359, 리니파닙(ABT-869), 조티라시클립, 세디라닙(AZD2171), 도비티닙(TKI258) 젖산염, UNC2025 HC1, SU5614, FLT3-IN-2, FLT3-IN-4, FF-10101, 메레스티닙(LY2801653), 에마부세르팁(CA-4948), 탄두티닙(MLN518), R406(유리 염기), 5'-플루오로인디루빈옥심, 토자세르팁, 퀴자르티닙(AC220), R406, AST-487(NVP-AST487), 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, BMS-794833, 소라페닙(BAY 43-9006), 4SC-203, 도비티닙(TKI-258), 이소구아노신, TAK-659, ATH686, SGI-1776 유리 염기, MK-2461, 포스타마티닙(R788) 이나트륨, MRX-2843, 브리가티닙(AP26113), GW2580, 레바스티닙(DCC-2036), BMS-754807, UNC2025, 페드라티닙(TG101348), FLT3-IN-3, G-749, 크레놀라닙(CP-868596), BPR1K871, PHA-680632, 엔토스플레티닙(GS-9973), HPK1-IN-2, SP600125, SKLB4771(FLT3-IN-1), KW-2449, 길테리티닙(ASP2215), CCT241736, PRT062607(P505-15) HC1, ENMD-2076, FN-1501, 세리티닙(LDK378), 실미타세르팁(CX-4945), AZD2932, 포스타마티닙(R788), 티보자닙(AV-951), PF-477736, BPR1J-097, 펙시다르티닙(PLX3397), Go6976, HM43239, OSI-930, TG101209, PLX5622, 아무바티닙(MP-470), GNF-2, 미도스타우린(PKC412), AMG 925 및 ENMD-2076 L-(+)-주석산이다.

[0152] 모든 다음 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 및 VEGFR4 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 발암성 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 및 VEGFR4 중 어느 하나를 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 또는 VEGFR4 억제제와 조합되는 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 또는 VEGFR4 분해제 중 어느 하나 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다.

[0153] VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 및 VEGFR4 억제제는 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, 수니티닙(SU11248) 말산염, 레날리도마이드(CC-5013), 카보잔티닙(BMS-907351), 포나티닙(AP24534), 악시티닙(AG 013736), 포레티닙(GSK1363089), 반데타닙(ZD6474), 닌테다닙(BIBF 1120), 레고라페닙(BAY 73-4506), 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 세디라닙(AZD2171), PD173074, 도비티닙(TKI-258), 리니파닙(ABT-869), 바탈라닙(PTK787) 2HC1, RAF265(CHIR-265), 티보자닙(AV-951), 모테사닙 이염산염(AMG-706), 렌바티닙(E7080), 브리바닙(BMS-540215), MGCD-265 유사체, AEE788(NVP-AEE788), ENMD-2076, OSI-930, CYC116, Ki8751, 텔라티닙, PP121, 파조파닙, KRN 633, SAR131675, BMS-794833, 아파티닙(YN968D1) 메실산염, 소라페닙(BAY 43-9006), 카보잔티닙 말산염, 브리바닙 알라닌산염(BMS-582664), 골바티닙(E7050), 세맥사닙(SU5416), ZM 306416, ZM 323881 HC1, ENMD-2076 L-

(+)-주석산, LY2874455, BAW2881(NVP-BAW2881), WHI-P180, SU14813, ZD-4190, SU1498, SU5402, PDGFR 억제제 1, Ki20227, 도비티닙(TKI258) 젖산염, 토세라닙 인산염, 세디라닙 말레산염, 아파티닙, BFH772, 렌바티닙(E7080) 메실산염, SU5614, 레고라페닙 염산염, SU5204, SU5208, 프루퀸티닙(HMPL-013), hVEGF-IN-1, ODM-203, 에르다피티닙(JNJ-42756493), 티르포스틴 AG1433, MAZ51, SKLB 610, 수니티닙(SU11248), 4SC-203, 시트라바티닙(MGCD516), R1530, 도나페닙(소라페닙 D3), 엠보도드스타트(PTC299), AG-13958, SKLB1002, 모테사닙(AMG-706), 4,4'-비스(4-아미노페녹시)비페닐, 루시타닙(E3810) 염산염, 오글루파나이드, 치아우라닙, 니게티닙, X-82(보롤라닙), 파무페티닙(TAS-115), 카시아 종자 추출물, CS-2660(JNJ-38158471), WAY-340935, (20R)-프로토파낙사디올, 여지 종자 추출물, 알티라티닙, 비타민 E, SU5408, AZD2932, 안로티닙(AL3818) 이염산염, 닌테다닙 에탄설폰산염, 케불린산, SU5205, SU5214, 레고라페닙(BAY-734506) 일수화물, 택시폴린(디하이드로퀘르세틴) 및 설파티닙, 및 XL092이다. 모든 다음 TGFβ1R 및 TGFβ2R 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 TGFβ1R 및 TGFβ2R을 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 TGFβ1R 및 TGFβ2R 억제제와 조합되는 임의의 TGFβ1R 및/또는 TGFβ2R 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다.

[0154] TGFβ1R 및 TGFβ2R 억제제는 SD-208, GW788388, A-83-01, 디시테르타이드(P144), SRI011381, TP0427736 HC1, LY2109761, 오피오포고닌 D, SB505124, SIS3 HC1, BIBF-0775, LY 3200882, LSKL, 트롬보스폰딘(TSP-1) 억제제, 갈루니세르팁(LY2157299), 진세노사이드 Rh4, LDN-193189, A77-01, LDN-193189 2HC1, 박토세르팁(TEW-7197), 할로푸기논 브롬화수소산염, 할로푸기논, 설파살라진(NSC 667219), BMS-986260, XAV-939, LY364947, 옥시마트린, 피르페니돈(S-7701), 히파코니틴, SB525334, ITD-1, 가마부포탈린, TA-02 및 PD 169316이다. 모든 다음 인테그린 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 인테그린을 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 인테그린 억제제와 조합되는 임의의 인테그린 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다. 인테그린 억제제는 실렌기타이드 트리플루오로아세테이트, RGD(Arg-Gly-Asp) 펩티드, A-205804, SB273005, 실렌기타이드, RGD 펩티드(GRGDNP), OSU-T315, ILK-IN-3, 사이클로(-RGDfK), A286982, 사이클로(RGDyK) 및 A286982이다.

[0155] 모든 다음 IGF1R 및 IR 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 특정 발암성 IGF1R 및 IR을 표적화하고 억제하며 결과적으로 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 IGF1R 또는 IR 억제제와 조합되는 임의의 IGF1R 및/또는 IR 분해제 및 본 발명의 치료에 의해 극복된다.

[0156] IGF1R 억제제 및 IR 억제제는 루미네스핍(NVP-AUY922), 린시티닙(OSI-906), NVP-AEW541, GSK1904529A, NVP-ADW742, BMS-536924, 세리티닙(LDK378), AG-1024, GSK1838705A, BMS-754807, PQ 401, ZD3463, 노르디하이드로구아이아레트산(NDGA), NT157, 인슐린(인간), 세리티닙 이염산염, 부채마 뿌리줄기 추출물, MID-1, 브리가티닙(AP26113), 피크로포도필린(PPP), MSDC-0160, 인슐린 데글루덱, 크롬 피콜리네이트, SBI-477 및 XL228이다.

[0157] **4. 추가 표적 단백질**

[0158] 뉴로필린은 많은 약물 내성 종양과 밀접하게 관련되어 있다. 뉴로필린 및 이의 분해는 많은 생물학적 기능에 대해 수용체 티로신 키나제, 수용체 세린/트레오닌 키나제, G-단백질 커플링된 수용체, 이온 채널, CXCR 및 면역 체크포인트 조절제와 관련되어 있다. 따라서, 뉴로필린 및 다른 수용체의 공동-분해는 뉴로필린과 관련된 약물 내성을 치료하는 데 유용하다.

[0159] 모든 다음 PARP 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 PARP 억제제와 조합되는 임의의 PARP 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0160] PARP 억제제는 PJ34 HC1, AZD2461, 올라파립(AZD2281), 벨리파립(ABT-888), XAV-939, 루카파립(AG-014699) 인산염, 이니파립(BSI-201), 탈라조파립(BMN 673), AG-14361, 3-아미노벤즈아미드, A-966492, 니라파립(MK-4827), UPF 1069, ME0328, 리코칼콘 D, DR2313, MN 64, 4',5,7-트리메톡시플라본, 루카파립, M2912, GeA-69, BYK204165, BGP-15 2HC1, 아탐파립(RBN-2397), 베나다파립(IDX-1197), 니라파립(MK-4827) 토실산염, NU1025, 루카파립 캄실산염, 베르베린 염화물(NSC 646666), 파미파립(BGB-290), 플루조파립(SHR-3162), G007-LK, NVP-TNKS656, 베르베린 염화물 수화물, HI-TOPK-032, 스테노파립(E7449), 4-하이드록시퀴나졸린, NMS-P118, WIKI4, RBN012759, AZD5305, AZD-9574, RK-287107, 벤즈아미드, JW55 및 피콜린아미드이다.

[0161] 모든 다음 RAF 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 RAF 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극

복된다.

[0162] Raf 억제제는 베무라페닙(PLX4032), B-Raf 억제제 1(화합물 13) 이염산염, Raf 억제제 1, Raf 억제제 2, 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, PLX-4720, 다브라페닙(GSK2118436), 레고라페닙(BAY 73-4506), 도라마피모드(BIRB 796), GDC-0879, RAF265(CHIR-265), AZ 628, NVP-BHG712, SB590885, ZM 336372, 소라페닙(BAY 43-9006), GW5074, TAK-632, 아게라페닙(RXDX-105), 엔코라페닙(LGX818), BAW2881(NVP-BAW2881), PLX8394, TBAP-001, 레고라페닙 염산염, MCP110, 나포라페닙(LXH254), B-Raf IN 1, 도나페닙(소라페닙 D3), CCT196969, RAF709, 리피라페닙(BGB-283), L-779450, PLX7904, LY3009120, 다브라페닙 메실산염, RO5126766(CH5126766), AZ304, 벨바라페닙(HM95573), 레고라페닙(BAY-734506) 일수화물 및 토보라페닙(MLN2480)이다.

[0163] 모든 다음 자가포식 활성화제들 또는 자가포식 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 자가포식 활성화제 또는 임의의 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0164] 자가포식 활성화제는 엔잘루타마이드(MDV3100), 오바토클락스 메실산염(GX15-070), SRT1720 HC1, 풀베스트란트(ICI-182780), 비칼루타마이드(ICI-176334), 레스베라트롤(SRT501), 콜포르신, 로시글리타존(BRL-49653) 말레산염, 로시글리타존(BRL 49653), 미페프리스톤(RU486), 푸르모르파민, 클레마스틴(HS-592) 푸마르산염, GW4064, 클로로퀸 이인산염, 이버멕틴(MK-933), 로페라마이드 HC1, 멜라토닌(NSC 113928), 메틸프레드니솔론(NSC-19987), 클로니딘 HC1, 플루벤다졸, 페노피브레이트(NSC-281319), 몬테루카스트 나트륨, LYN-1604, EN6, 에프레네타포트(APR-246), 3BDO, MHY1485, 메틸프레드니솔론 아세트산염, QX77, 아니소마이신, I3-엘레멘, 스페르미딘 삼염산염, 트로글리타존(CS-045), 코리녹신, 오베티콜산, SMER28, BC1618, 모노메틸 푸마레이트, PCNA-I1, CA77.1, 스페르미딘, 자일리톨, 이소리코필린 및 MPP+ 요오드화물이다.

[0165] 자가포식 억제제는 MK-2206 2HC1, 보르테조밉(PS-341), 올라파립(AZD2281), 베무라페닙(PLX4032), 보리노스타트(SAHA), ABT-737, Y-27632 2HC1, 닥톨리십(BEZ235), 소라페닙(BAY 43-9006) 토실산염, 다사티닙(BMS-354825), 라파마이신(AY-22989), 크리조티닙(PF-02341066), 엘로티닙(OSI-774) HC1, 에베롤리무스(RAD001), 게피티닙(ZD1839), 벨리파립(ABT-888), 엔티노스타트(MS-275), BI 2536, 픽틸리십(GDC-0941), 라두비글루십(CHIR-99021) HC1, LY294002, 트라메티닙(GSK1120212), 룩소리티닙(INCB018424), 파노비노스타트(LBH589), 이마티닙(STI571) 메실산염, KU-55933(ATM 키나제 억제제), 알리세르팁(MLN8237), 아파티닙(BIBW2992), U0126-EtOH, 이델라리십, 토자세르팁, AZD8055, 사라카티닙(AZD0530), 파클리탁셀(NSC 125973), SP600125, 포나티닙(AP24534), 타네스피마이신(17-AAG), YM155(세팜트로늄 브롬화물), DAPT(GSI-IX), 시스플라틴(NSC 119875), 이마티닙(STI571), 닐로티닙(AMN-107), 템시롤리무스(CCI-779), PI-103, 루미네스핍(NVP-AUY922), 반데타닙(ZD6474), 겜시타빈(LY-188011) HC1, 모세티노스타트(MGCD0103), 레고라페닙(BAY 73-4506), SRT1720 HC1, 파조파닙 HC1(GW786034 HC1), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(AZD2171), 벨리노스타트(PXD101), GSK690693, SB202190(FHPI), 카르필조밉(PR-171), 풀베스트란트(ICI-182780), SB216763, SU11274, 리니파닙(ABT-869), 페메트렉세드(LY-231514) 이나트륨, 토르키닙(PP242), 에토포사이드(VP-16), 워트만닌(KY 12420), LY2109761, 다누세르팁(PHA-739358), 실미타세르팁(CX-4945), 베네토클락스(ABT-199), 플라보피리돌(L86-8275), SGI-1776 유리 염기, 라파티닙(GW-572016), 빈크리스틴(NSC-67574) 황산염, 테모졸로마이드(CCRG 81045), 타크로리무스(FK506), 메트포르민 HC1, 파수딜(HA-1077) HC1, 옥살리플라틴(NSC 266046), 라부세르팁(LY2603618), 3-메틸아데닌(3-MA), 플라보피리돌(L86-8275) HC1, (+)-JQ1, 졸레드론산(ZOL 446), 모멜로티닙(CYT387), 익사조밉 시트레이트(MLN9708) 유사체, 타목시펜(ICI 46474) 시트레이트, 레트로졸(CGS 20267), 토포테칸(NSC609699) HC1, 토린 1, 오미팔리십(GSK2126458), 데그라신(WP1130), 2-메톡시에스트라디올(2-MeOE2), 아자시티딘(5-아자시티딘), BX-795, OSI-027, 익사조밉(MLN2238), TWS119, 아피톨리십(GDC-0980), BI-D1870, 레스베라트롤(SRT501), 덱사메타손(MK-125), 시타라빈(U-19920A), 심바스타틴(MK 733), 비스투세르팁(AZD2014), CCT128930, 이다루비신 HC1, 겜시타빈(LY-188011), 베르테포르핀(CL 318952), PF-4708671, 토린 2, 스트렙토조토신(STZ), H 89 2HC1, 브레펠딘 A, 겔다나마이신(NSC 122750), MK-5108(VX-689), 콜포르신, 발프로산(NSC 93819) 나트륨 염, 피타바스타틴(NK-104) 칼슘, 도르소모르핀(화합물 C) 2HC1, 로바스타틴(MK-803), 로시글리타존(BRL-49653) 말레산염, 네크로스타틴-1, 파조파닙, 노코다졸(R17934), 다포리나드, 클로파라빈, 카바지탁셀(XRP6258), 아토르바스타틴 칼슘, (R)-(-)-고시폴 아세트산, 피피트린-α(PFTa) HBr, SN-38, GSK343, BIX 01294, 뉴틀린-3a, 티게사이클린(GAR-936), STF-62247, 비니메티닙(MEK162), 이트라코나졸(R 51211), 밀시클립(PHA-848125), 소라페닙(BAY 43-9006), 10058-F4, YM201636, C646, 하이드록시우레아(NSC-32065), 바르독솔론 메틸, 부티르산나트륨, PR-619, 리나글립틴(BI-1356), 니클로사마이드(BAY2353), 니타족사나이드(NSC 697855), UNC1999, 헤파린 나트륨, 다이나소르, 쿠르쿠민, 셀라트롤(NSC 70931), GSK2606414, 호노키올(NSC

293100), 라두비글루십(CHIR-99021), GANT61, 오메프라졸, 아미오다론(NSC 85442) HC1, 덱사메타손 인산나트륨, 아스피린(NSC 27223), AZD3463, GSK2656157, 카르바마제핀, 바필로마이신 A1(Baf-A1), 아지트로마이신(CP-62993), 니모디핀, IU1, 설파살라진(NSC 667219), 피피트린-μ, PF-543 염산염, 튜바스타틴 A, 니트렌디핀, DC661, KB-R7943 메실산염, 튜바스타틴 A TFA, PFK15, 노르디하이드로구아이아레트산(NDGA), 닐로티닙 염산염 일수화물, 살리라십, 네페린, 에메틴 염산염, SBI-0206965, 아파티닙, EAD1, 라나토사이드 C, 룩소리티닙 인산염, 로스마피모드(GW856553X), STO-609, IITZ-01, 바쿠올린-1, 엔트렉티닙(RXDX-101), 수니티닙(SU11248), 발프로산(VPA), URMC-099, 스파우틴-1, 엘로티닙(OSI-774), 페메트렉세드 이나트륨 수화물, 크리조티닙 염산염, 아토르바스타틴, 베르베린 염화물(NSC 646666), 퀘르세틴(NSC 9221), VLX600, 아파티닙(BIBW2992) 이말레산염, FL-411, 페메트렉세드, 오토피닙, 크립토탄시논, 노르트립틸린 염산염, 디하이드로아르테미시닌(DHA), KN-93 포스페이트, 텔라글레나스타트(CB-839), 푸르발라놀 A, 브레빌린 A, 클로로퀸(NSC-187208), PFK158, 설파세타마이드 나트륨 염 수화물, OTS964, 시노메닌 염산염, MRT67307 HC1, Lys05, 설파세타마이드 나트륨, 레사토르비드(TAK-242), DMH1, 하이드록시클로로퀸 황산염(NSC 4375), MRT68921 HC1, PHY34, 비노렐빈 이주석산염(KW-2307), CA-5f, VPS34-IN1, DMOG, ICCB-19 염산염, AS1842856, SAR405, PIK-III, ULK-101, 빈블라스틴(NSC-49842) 황산염, SP2509, ROC-325, 만삼 추출물, ABTL-0812, ML-9 HC1, AZD1208, 루칸톤, 레오누린, VER155008, RA-190, LY3009120, 4-페닐부티르산(4-PBA), NSC 185058, E260, 다우리솔린, 도르소모르핀(화합물 C), 타목시펜(ICI 46474), 데페록사민 메실산염(Ba 33112), 펩스타틴 A, 트라메티닙 DMSO 용매화물 및 콘카나발린 A이다.

[0166] 모든 다음 mTOR 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 mTOR 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0167] mTOR 억제제는 mTOR 억제제-1, 에베롤리무스(RAD001), KU-0063794, 닥톨리십(BEZ235), 라파마이신(AY-22989), AZD8055, 템시롤리무스(CCI-779), PI-103, NU7441(KU-57788), 토르키닙(PP242), 리다포롤리무스(데포롤리무스, MK-8669), 사파니세르팁(MLN0128), 복탈리십(XL765) 유사체, 토린 1, 오미팔리십(GSK2126458), OSI-027, PF-04691502, 아피톨리십(GDC-0980), GSK1059615, 게다톨리십(PKI-587), WYE-354, 비스투세르팁(AZD2014), 토린 2, WYE-125132(WYE-132), BGT226(NVP-BGT226) 말레산염, 팔로미드 529(P529), PP121, WYE-687, 니타족사나이드(NSC 697855), WAY-600, ETP-46464, GDC-0349, XL388, 4EGI-1, JR-AB2-011, 로툰드산, 라나토사이드 C, 화합물 401, 아스트라갈로사이드 IV, 징코라이드 K, CC-115, 조타롤리무스(ABT-578), 팍살리십(GDC-0084), CZ415, SF2523, 비미랄리십(PQR309), 복탈리십(XL765), 크리소판산, 오나타세르팁(CC 223), 3-하이드록시안트라닐산, 사모톨리십(LY3023414), MTI-31, ABTL-0812, PQR620, MHY-1685, GNE-477 및 GNE-493이다.

[0168] 모든 다음 PIK3 활성화제들 또는 PIK3 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 PIK3 활성화제 또는 임의의 PIK3 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0169] PI3K 활성화제는 데메틸-코클라우린, 시노부파긴, 레시부포게닌, 740 Y-P(PDGFR 740Y-P), 에루크산, 아마로겐틴 및 YS-49이다.

[0170] PI3K 억제제는 PI-103, XL147 유사체, 3-메틸아데닌(3-MA), 아피톨리십(GDC-0980), TG100713, 타세리십(GDC 0032), 닥톨리십(BEZ235), 픽틸리십(GDC-0941), LY294002, 이델라리십, 부파를리십(BKM120), NU7441(KU-57788), TGX-221, IC-87114, 워트만닌(KY 12420), ZSTK474, 알펠리십(BYL719), AS-605240, PIK-75 HC1, 리고세르팁(ON-01910), A66, 복탈리십(XL765) 유사체, 오미팔리십(GSK2126458), PIK-90, AZD6482, PF-04691502, GSK1059615, 두벨리십(IPI-145), 게다톨리십(PKI-587), TG100-115, AS-252424, NU7026, BGT226(NVP-BGT226) 말레산염, 피메피노스타트(CUDC-907), PIK-294, AS-604850, GSK2636771, 코판리십(BAY 80-6946), YM201636, CH5132799, CAY10505, PIK-293, PKI-402, VS-5584(SB2343), KU-0060648, CZC24832, 데메틸-코클라우린, 오록신 B, 호모살레이트, AMG319, 시노부파긴, 레시부포게닌, 히스피둘린, GSK2292767, 라나토사이드 C, 제아잔틴, 디시테르타이드(P144), 카페스톨, 팍살리십(GDC-0084), SKI-V, MTX-211, 셀레탈리십(UCB-5857), 천화분 추출물, 부채마 뿌리줄기 추출물, GDC-0326, 740 Y-P(PDGFR 740Y-P), PIK-108, 파르사클리십(INCB050465) 염산염, HS-173, SF2523, 레니올리십(CDZ 173), 루페논, 세라벨리십(TAK-117), 에가넬리십(IPI-549), 퀘르세틴(NSC 9221), 비미랄리십(PQR309), VPS34 억제제 1(화합물 19), IHMT-PI3K6-372, 복탈리십(XL765), 오토피닙, GNE-317, (E)-Akt 억제제-IV, 노토긴세노사이드 R1, 테날리십(RP6530), 솔라소딘, 갈레인, 펙톨리나린, 이나볼리십(GDC-0077), SRX3207, α-리놀렌산, 움브랄리십(TGR-1202), 아칼리십(GS-9820), ME-401, 3-하이드록시안트라닐산, 네미랄리십, 사모톨리십(LY3023414), VPS34-IN1, 에일란톤, 뇌공등 추출물, IPI-3063, SAR405, PIK-III, IPI-3063, 파르사클리십(INCB050465), 퀘르세틴 이수화물, 필라리십(XL147), SPP-86, AZD8835, 트리고넬린, 데구엘

린, 선택적 PI3Kδ 억제제 1(화합물 7n), 로우레이린 A, PF-4989216, AZD8186, GNE-477 및 GNE-493이다.

[0171] 모든 다음 프로테아좀 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 프로테아좀 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0172] 프로테아좀 억제제는 살리노스포라마이드 A(NPI-0052), 보르테조밉(PS-341), MG132, 카르필조밉(PR-171), 익사조밉 구연산염(MLN9708), 익사조밉(MLN2238), ONX-0914(PR-957), 오프로조밉(ONX 0912), 델란조밉(CEP-18770), 셀라스트롤(NSC 70931), 에폭소마이신(BU-4061T), 시코닌(C.I. 75535), VR23, 이소징크게틴, RA-190 및 PI-1840이다.

[0173] 모든 다음 JNK 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 JNK 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0174] JNK 억제제는 JNK 억제제 VIII, JNK 억제제 IX, JNK-IN-8, BI-78D3, SP600125, 도라마피모드(BIRB 796), 메트포르민 HC1, DB07268, 3'-하이드록시프테로스틸벤, KB-R7943 메실산염, JNK-IN-7, 로우레이린 B, 아스트라갈로사이드 IV, 쿠쿠르비타신 IIb, 트랜스-제아틴, 에자티오스타트, IQ 3, 베르베린 염화물(NSC 646666), SU3327, 벤타마피모드(AS602801), 인디루빈-3'-옥심, 팔카린디올, 탄지세르팁(CC-930), NDMC101, 멀베로사이드 A, C-401 염산염, RPI-1, 진세노사이드 Re, IQ-1S 및 우롤리틴 B이다.

[0175] 모든 다음 NF-κB 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 NF-κB 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0176] NF-κB 억제제는 포스포-IKB 알파(S32) 토끼 재조합 mAb, 오피오포고닌 D, 코르누시드, 루비아딘 1-메틸에테르, SM-7368, NF-κB-IN-1, 키토산 올리고사카라이드, 백미 추출물, IAXO-102, 아쥬딘, CBL0137, IQ 3, 히파포린, 이소리퀴리티닌 아피오사이드, 자세오시딘, 보르테조밉(PS-341), 우롤리틴 B, 설파살라진(NSC 667219), 아세틸시스테인(N-아세틸시스테인), 에르도스테인, 쿠르쿠민, 안드로그라폴리드, 디하이드로아르테미시닌(DHA), 인돌-3-카르비놀, 마그놀올, (-)-파르테놀리드, 에보디아민, 콘드로이틴 황산염, TPCA-1, 살리실산나트륨, 메틸티오우라실, 아르티카인 HC1, L-쿠에브라키톨, UCB-9260, 제아잔틴, 택토크리신, 미리슬리그난, 가데노사이드, 카울로필린(N-메틸시티신), 데메틸렌베르베린, 3-하이드록시안트라닐산, (E/Z)-IT-603, 트립톨라이드(PG490), 사르사사포게닌, 베르바민 이염산염, 피롤리딘디티오카르바메이트 암모늄, 스타키드린 염산염, 에스신산나트륨, 스타키드린, 티로솔, 망기페린, 스쿠텔라린, 진세노사이드 Re, 데하이드로에보디아민, (E)-카르다모닌, 무스콘, 구아이아콜, 쿠르쿠메놀, 시산테린 A, 헤데라게닌, 아스트라갈로사이드 IV, 진세노사이드 Rg1, 진세노사이드 Rb1, 진세노사이드 Rd, 4'-메톡시레스베라트롤, (+)-α-리포산, 4-아미노살리실산나트륨, IMM-H007, 디에틸말레에이트, 4-하이드록시칼콘, 벤포티아민, QNZ(EVP4593), 4'-하이드록시칼콘, 네페린, 바닐린산, 하이페로사이드, 켈리돈산, 에틸 카페에이트, 설포라판, (R)-(-)-이부프로펜, SN50, C25140, INH14, 리코칼콘 D, SC75741, JSH-23, 카페산 페네틸 에스테르, 로카글라마이드, APX-3330, DTP3, 오마벨록솔론(RTA-408), 바르독솔론 메틸, 시코닌(C.I. 75535), TAK-243(MLN7243), CBL0137 HC1, 위다페린 A, NIK SMI1, 알로브레십(GS-5829), 안타틴, 마슬린산, 멀베로사이드 A, 엘레우테로사이드 E, 베르바민, 엔젤레틴, 아리스톨로크산 A, 진세노사이드 Rb3, 8-O-아세틸 산지사이드 메틸 에스테르, 다우리신, 2',5'-디하이드록시아세토페논, (+)-프라에룹토린 A, 호모플란타기닌, 마데카스산 및 BTYNB이다.

[0177] 모든 다음 HSP90 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 HSP90 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0178] HSP90 억제제는 루미네스핍(NVP-AUY922), 타네스피마이신(17-AAG), 알베스피마이신(17-DMAG) HC1, 가네테스핍(STA-9090), 엘레스클로몰(STA-4783), BIIB021, 타목시펜(ICI 46474) 구연산염, 오날레스핍(AT13387), NVP-BEP800, 겔다나마이신(NSC 122750), SNX-2112(PF-04928473), PF-04929113(SNX-5422), KW-2478, XL888, 피피트린-μ, NMS-E973, 젤라베스핍(PU-H71), 테프레논, 디메틸레나스트론, 아폽토졸, KRIBB11, 슈도라르산 A, TRC051384, DTHIB, 로카글라마이드, KNK437, VER-49009, HA15, 피미테스핍(TAS-116), CH5138303, VER-50589, YUM70, 트립톨라이드(PG490), VER155008, JG98, 타목시펜(ICI 46474), NPX800 및 HSP990(NVP-HSP990)이다.

[0179] 모든 다음 E3 리가제 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으

로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 E3 리가제 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0180] E3 리가제 억제제는 레날리도마이드(CC-5013), 포말리도마이드(CC-4047), 탈리도마이드(K17), NSC 207895, TAME, PRT4165, CC-885, dCBP-1, 이베르도마이드(CC220), BC-1215, CC-90009, 아바도마이드(CC-122), VL285, (S,R,S)-AHPC(MDK7526), Smurf1-IN-A01, (S,R,S)-AHPC-PEG4-NH2 염산염, SZL P1-41, VH298, 탈리도마이드-OH, MuRF1-IN-1, Skp2 억제제 C1(SKPin C1), GMB-475, 메지그도마이드(CC-92480), 호모-PROTAC 세레블론 분해제 1, THAL-SNS-032, NSC232003, 아프신 및 탈리도마이드-O-COOH(세레블론 리간드 3)이다.

[0181] 모든 다음 KRAS 억제제들(그러나, 이들로 제한되지 않음)은 약물 내성을 부여하고, 이 약물 내성은 단독으로 사용되거나 약물 내성을 유발하는 임의의 KRAS 리가제 억제제와 조합되는 임의의 뉴로필린 분해 화합물의 치료에 의해 극복된다.

[0182] KRAS 억제제는 MRTX1133, 소토라십(AMG510), 아다그라십(MRTX849), LC-2, 델타라신, BAY-293, ARS-1620, BI-2852, ARS-853(ARS853), BI-3406, ASP2453, 소토라십(AMG510) 라세미체, Pan-RAS-IN-1, MRTX-1257, 졸레드론산(ZOL 446), 로나파르닙(SCH66336), K-Ras(G12C) 억제제 9, 살리라십, 알라만딘, (Rac)-안티네오플라스톤 A10, K-Ras-IN-1, MCP110, 6H05, K-Ras(G12C) 억제제 12, Kobe0065, K-Ras(G12C) 억제제 6, BQU57, Kobe2602, NAV-2729, 안티네오플라스톤 A10, 펜딜린 염산염, KRpep-2d, 페릴 알코올, RBC8, KY1220, CID-1067700 및 졸레드론산 일수화물이다.

[0183] **5. 약학 조성물**

[0184] 본원에 기재된 폴리펩티드는 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보강제 또는 비히클을 추가로 포함하는 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 개시된 폴리펩티드, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보강제 또는 비히클을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 개시된 이중특이적 항체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0185] 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 대상체에게 투여될 때 생체적합성을 가져야 하고, 예를 들어, 무독성, 비염증성 또는 비면역원성을 가져야 하거나 다른 원하지 않는 반응 또는 부작용을 결여해야 한다. 표준 약학 제형화 기법을 이용할 수 있다.

[0186] 본원에서 사용된 바와 같이, 약학적으로 허용되는 담체, 보강제 또는 비히클은 원하는 특정 제형에 알맞은 임의의 모든 용매, 희석제 또는 기타 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 활택제 등을 포함한다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 약학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는 데 사용되는 다양한 담체, 및 이를 제조하는 공지된 기법을 개시한다. 임의의 통상적인 담체 매질이 예컨대, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 약학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 해로운 방식으로 상호작용함으로써 본원에 기재된 폴리펩티드와 배합될 수 없는 경우를 제외하고, 그의 사용은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부작용"은 치료의 원치 않는 불리한 효과를 포괄한다.

[0187] 항체를 위한 약학적으로 허용되는 담체로서 역할을 할 수 있는 물질은 입체구조 안정성을 증가시키고, 단백질 동역학을 감소시키고, 응집을 억제하고, 액체 공기 계면에의 단백질 흡착을 보호하며, 사이클로덱스트린 하이드로겔, 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질(예컨대, 인간 혈청 알부민), 완충제 물질(예컨대, 트윈 80, 인산염, 글리신, 소르브산 또는 소르브산칼륨), 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질(예컨대, 프로타민 황산염, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 또는 아연 염), 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 양모 지방, 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참깨유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 무함유 물; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올 및 인산염 완충제 용액뿐만 아니라, 다른 무독성 배합 가능한 활택제, 예컨대,

라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘도 포함하나, 이들로 제한되지 않고, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제도 조제자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0188] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 폴리펩티드가 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 순수한 상태로 또는 적합한 불활성 용매에서 중성 형태의 이러한 폴리펩티드를 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 염기 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 폴리펩티드가 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 순수한 상태로 또는 적합한 불활성 용매에서 중성 형태의 이러한 폴리펩티드를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 산 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산 또는 아인산 등으로부터 유도된 염뿐만 아니라, 비교적 무독성 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 젖산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 구연산, 주석산, 옥살산, 메탄설폰산 등으로부터 유도된 염도 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다(문헌[Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 개시내용의 일부 특정 폴리펩티드는 폴리펩티드가 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있게 하는 염기성 작용기 및 산성 작용기 둘 다를 포함한다.

[0189] 따라서, 개시된 폴리펩티드는 예컨대, 약학적으로 허용되는 산을 사용한 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 이러한 염의 비제한적인 예는 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 메탄설폰산염, 질산염, 말레산염, 아세트산염, 구연산염, 푸마르산염, 프로피온산염, 주석산염(예를 들어, (+)-주석산염, (-)-주석산염, 또는 라세미체 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물), 석신산염, 벤조산염, 및 글루탐산과 같은 아미노산을 사용한 염, 및 4차 암모늄 염(예를 들어, 메틸 요오드화물, 에틸 요오드화물 등)을 포함한다. 이 염들은 당분야에서 숙련된 자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0190] 중성 형태의 폴리펩티드는 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 폴리펩티드를 단리함으로써 재생된다. 모 형태의 폴리펩티드는 특정 물리적 특성, 예컨대, 극성 용매에서의 용해도가 다양한 염 형태와 상이할 수 있다.

[0191] 본 발명의 특정 폴리펩티드는 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화 형태와 동등하며 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 폴리펩티드는 다수의 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며 본 발명의 범위 내에 있다.

[0192] 일부 실시양태에서, 피하 제형은 주사 부위로부터의 항체의 분산을 용이하게 하기 위해 재조합 인간 PH20 히알루로니다제(rHuPH20)를 함유할 수 있다.

[0193] **6. 병용 요법**

[0194] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 상세하게 설명된 조성물 및 방법은 다른 암 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 추가 암 요법은 항내성 작용제 또는 티로신 키나제 억제제와 동시에, 전에 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 추가 암 요법은 예를 들어, 화학요법, 방사선 및 수술을 포함할 수 있다.

[0195] 화학요법은 고도로 증식하는 세포를 사멸시키기 위해 하나 이상의 화학요법제를 사용한다. 화학요법제는 암 또는 다른 과증식성 질환의 치료에 투여되는 화합물 또는 조성물을 포함한다. 화학요법제는 세포 내에서의 그의 활성 방식, 예를 들어, 세포 주기에 영향을 미치는지 여부 및 어느 단계에서 세포 주기에 영향을 미치는지에 의해 분류될 수 있다. 대안적으로, 화학요법제는 DNA를 직접적으로 교차결합시키거나, DNA 사이에 삽입되거나, 핵산 합성에 영향을 미쳐 염색체 및 유사분열 이상을 유도하는 그의 능력에 기반하여 특징지어질 수 있다. 화학요법제의 범주는 예를 들어, 알킬화제, 항대사물질, 항종양 항생제, 유사분열 억제제 및 니트로소우레아를 포함한다. 특정 화학요법제는 예를 들어, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 다우노루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포사이드, 토포테칸, 이리노테칸, 탁소테레, 탁솔, 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 젬시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴 및 클로람부실, 및 상기 화합물들 중 임의의 화합물의 아고니스트를 포함할 수 있다.

[0196] 방사선 요법으로도 불리는 방사선요법은 이온화 방사선을 이용하여 암 및 다른 질환을 치료하는 것이다. 이온화 방사선은 처리되는 부위 내의 세포의 유전 물질을 손상시켜 이 세포를 손상시키거나 파괴하는 에너지를 축적하

여, 이 세포가 계속 생장할 수 없게 만든다. 방사선은 암세포와 정상 세포 둘 다를 손상시키지만, 정상 세포는 회복하고 적절하게 기능할 수 있다. 방사선요법은 피부, 혀, 후두, 뇌, 유방 또는 자궁경부의 암과 같은 국소화된 고형 종양을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이것은 백혈병 및 림프종(각각 혈액 형성 세포 및 림프계의 암)을 치료하는 데에도 사용될 수 있다.

[0197] 면역요법은 암세포를 인식하고 면역 시스템에 의해 파괴되도록 암세포를 표적화하는 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 이러한 항체는 리툭시맙(CD-20을 표적화함), 트라스투주맙(HER-2를 표적화함) 및 세툭시맙(EGFR을 표적화함)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항암 항체는 리툭시맙, 트라스투주맙 및 세툭시맙으로부터 선택된다.

[0198] 수술은 종양 또는 암 조직의 전체 또는 부분적 제거를 포함할 수 있다. 수술은 임의의 주변 조직의 제거를 포함할 수도 있다. 수술은 암의 위험에 있는, 예컨대, 암이 조직으로 퍼지거나 전이될 위험에 있는 것으로 예상되는 임의의 조직의 제거를 포함할 수 있다.

[0199] **7. 투여**

[0200] 본 발명의 조성물은 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 본 발명의 조성물, 예를 들어, 폴리펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을, 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 행위를 의미한다.

[0201] 본원에서 사용된 바와 같이, "간헐적 투여"는 일정 기간("제1 투여 기간"으로 간주될 수 있음) 동안 작용제를 투여한 후, 조성물을 복용하지 않거나 더 낮은 유지 용량으로 복용하는 시간("휴지기"로 간주될 수 있음)에 이어, 조성물을 다시 투여하는 기간("제2 투여 기간"으로 간주될 수 있음) 동안 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일반적으로, 제2 투여 기간 동안 작용제의 용량 수준은 제1 투여 기간 동안 투여된 수준과 일치할 것이지만, 의학적으로 필요한 경우 증가될 수 있거나 감소될 수 있다.

[0202] 본 명세서에 상세히 설명된 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제, 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 대상체에게 투여될 수 있다. 본 명세서에 상세히 설명된 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 특정 대상체의 연령, 성별, 체중 및 상태, 및 투여 경로와 같은 요인을 고려하여 약학 분야에서 숙련된 자에게 잘 알려진 기법에 의해 조성물로 제형화될 수 있고 용량으로 투여될 수 있다.

[0203] 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 예방적으로 또는 치료적으로 투여될 수 있다. 예방적 투여 시, 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 반응을 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 치료적 적용 시, 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 치료 효과를 이끌어내기에 충분한 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 치료 유효량으로 투여될 수 있다.

[0204] 예를 들어, 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 950 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 900 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 850 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 30 mg/kg 내지 약 700 mg/kg, 약 35 mg/kg 내지 약 650 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 45 mg/kg 내지 약 550 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 55 mg/kg 내지 약 450 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 400 mg/kg, 약 65 mg/kg 내지 약 350 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 300 mg/kg, 약 75 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 85 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 및 약 90 mg/kg 내지 약 100 mg/kg일 수 있다.

[0205] 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 문헌[Donnelly et al. (Ann. Rev. Immunol. 1997, 15, 617-648)], 문헌[Feigner et al.(미국 특허 번호 제5,580,859호, 1996년 12월 3일 발행)], 문헌[Feigner(미국 특허 제5,703,055호, 1997년 12월 30일 발행)] 및 문헌[Carson et al.(미국 특허 제5,679,647호, 1997년 10월 21일 발행)]에 설명된 바와 같이 당분야에 잘 알려진 방법에 의해 투여될 수 있으며, 이들 모두의 내용은 그 전문이 참조로 본원에 포함된다. 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 예를 들어, 백신 총의 사용을 통해 개체에게 투여될 수 있는 입자 또는 비드로 복합체화될 수 있다. 당분야에서 숙련된 자는 생리학적으로 허용되는 화합물을 포함하는 약학적으로 허용되는 담체의 선택이 예를 들어, 투여 경로에 의해 좌우됨을 알 것이다.

[0206] 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 다양한 경로를 통해 전달될 수 있다. 전형적인 전달 경로는 비경구 투여, 예를 들어, 피내, 근육내 또는 피하 전달을 포함한다. 다른 경로는 경구 투여, 비강내, 질내, 경피, 정맥내, 동맥내, 종양내, 복강내 및 표피 경로를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 대상체에게 정맥내, 동맥내 또는 복강내 투여된다.

[0207] 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 현탁액, 시럽 또는 엘릭서와 같은 액체 제형일 수 있다. 항내성

작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 (예컨대, 내용 전문이 참조로 본원에 포함되는 문헌(Feigner et al., 미국 특허 제5,703,055호); 문헌[Gregoriadis, Liposome Technology, Vols. Ito III (2nd ed. 1993)]에 설명된 방법에 의해) 리포좀, 마이크로스피어 또는 기타 중합체 매트릭스에 혼입될 수 있다. 리포좀은 인지질 또는 다른 지질로 구성될 수 있으며, 제조 및 투여가 비교적 간단한 무독성의 생리학적으로 허용되며 대사 가능한 담체일 수 있다.

[0208] 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 백신으로서 사용될 수 있다. 백신은 예를 들어, 내용이 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 제7,664,545호에 설명된 방법과 같은 전기천공을 통해 투여될 수 있다. 전기천공은 내용 전문이 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 제6,302,874호; 제5,676,646호; 제6,241,701호; 제6,233,482호; 제6,216,034호; 제6,208,893호; 제6,192,270호; 제6,181,964호; 제6,150,148호; 제6,120,493호; 제6,096,020호; 제6,068,650호; 및 제5,702,359호에 설명된 방법 및/또는 장치에 의해 수행될 수 있다. 전기천공은 최소 침습 장치를 통해 수행될 수 있다.

[0209] 일부 실시양태에서, 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 제어 방출 제형으로 투여된다. 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 예를 들어, 순환계로 방출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항내성 작용제 및/또는 티로신 키나제 억제제는 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 1주, 적어도 약 1.5주, 적어도 약 2주, 적어도 약 2.5주, 적어도 약 3.5주, 적어도 약 4주 또는 적어도 약 1개월의 기간에 걸쳐 방출될 수 있다.

[0210] 본원에 기재된 조성물의 멸균 주사 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당분야에 알려진 기법에 따라 이러한 현탁액을 제형화할 수 있다. 멸균 주사 가능한 제형은 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 비롯한 임의의 무색 고정유를 사용할 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은 주사제의 제조에 유용하며, 특히 폴리옥시에틸화된 버전의 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약학적으로 허용되는 오일도 마찬가지이다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약학적으로 허용되는 제형의 제형화에 통상적으로 사용되는 카복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제와 같은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제도 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대, 트윈(Tween), 스팬(Span), 및 약학적으로 허용되는 제형의 제조에 통상적으로 사용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 향상제도 제형화의 목적으로 사용될 수 있다.

[0211] 일부 실시양태에서, 제형은 부형제, 완충제, 등장화제, 보존제, 계면활성제 및 바람직하게는 아연과 같은 작용제를 포함한다. 제형은 폴리펩티드 안정화를 위한 부형제 또는 작용제, 예컨대, 완충제, 환원제, 벌크 단백질 또는 탄수화물도 포함할 수 있다. 적어도 하나의 폴리펩티드 조성물을 제형화하는 데 유용한 벌크 단백질은 알부민, 프로타민 등을 포함한다. 적어도 하나의 폴리펩티드를 제형화하는 데 유용한 전형적인 탄수화물은 수크로스, 만니톨, 락토스, 트레할로스, 글루코스 등을 포함한다. 이중특이적 항체 제형은 에어로졸의 형성에서 용액의 분사에 의해 유발된 적어도 하나의 폴리펩티드의 표면 유도된 응집을 감소시킬 수 있거나 방지할 수 있는 계면활성제도 포함할 수 있다. 다양한 통상적인 계면활성제, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르와 알코올, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탈 지방산 에스테르를 사용할 수 있다. 양은 일반적으로 제형의 중량 기준으로 약 0.001% 내지 4%일 것이다. 본 발명의 목적을 위한 특히 바람직한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20 등이다. 항체 단백질과 같은 폴리펩티드의 제형화용으로 당분야에 알려져 있는 추가 작용제도 제형에 포함될 수 있다.

[0212] **실시예**

[0213] 본 명세서의 실시예는 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니며, 제한하는 데 사용되어서는 안 되고; 본 발명을 예증하기 위해서만 제공된다.

[0214] **실시예 1. 오시머티닙과 조합하여 EGFR 분해제를 사용한 치료는 오시머티닙 내성 마우스 이종이식편에서 항종양 활성을 향상시켰다.**

[0215] EGFR 분해제인 이중특이적 EGFRxNRP1 항체는 라이소좀을 통해 발암성 수용체 EGFR을 분해하고 시험관내에서 세포 생존율을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. EGFR 분해제는 각각 오시머티닙 감수성(H1975), 오시머티닙 내성(H1975-OR) 및 오시머티닙 불응성(H1975-HGF) 이종이식 마우스 모델에서 종양 성장을 유의미하게 억제한다는 것

도 밝혀졌으며, 이들 모든 마우스 이종이식편은 EGFR 이중 돌연변이(T790M/L858R)를 가진다(공개되지 않은 데이터). 본원에서 사용된 오시머티닙 내성 이종이식 마우스(H1975-OR)는 3 mg/kg의 오시머티닙 용량에서 항종양 활성을 보이지 않았다.

[0216] 치료제에 내성을 나타내는 암에서 EGFR 분해제와 치료제를 사용한 공동-치료가 치료제의 치료 효능을 향상시키는지를 조사하기 위해, 오시머티닙 내성 마우스 이종이식 모델(H1975-OR)을 각각 파니투무맙(10 mg/kg, i.p., QW) 플러스 오시머티닙(10 mg/kg, i.p., QD), EGFR 분해제(13.74 mg/kg, i.p., QW) 플러스 오시머티닙(10 mg/kg), 오시머티닙 단독, 또는 IgG1 동형(5 mg/kg, i.p., QW)으로 치료하였다. 파니투무맙은 EGFR에 결합하여 EGFR 신호전달을 차단하는 완전 인간화 항-EGFR 단일클론 항체이다. 오시머티닙은 EGFR 티로신 키나제 억제제이다.

[0217] 도 3에 나타낸 바와 같이, 파니투무맙과 오시머티닙으로 치료한 마우스로부터 얻은 오시머티닙 내성 종양에서는 상승작용 효과가 발견되지 않는다. 이 결과는 오시머티닙과 파니투무맙을 사용한 동시-치료에 의한 EGFR 신호전달이 오시머티닙 내성 종양에서 억제되고 오시머티닙에 대한 내성이 지속되었음을 암시한다. 비교하건대, EGFR 분해제와 오시머티닙으로 치료한 오시머티닙 내성 마우스는 더 큰 종양 퇴행을 보였다. 이 결과는 라이소좀을 통한 EGFR 분해제에 의한 $EGFR^{T790M/L858R}$ 분해 및 후속적인 $EGFR^{T790M/L858R}$의 제거가 오시머티닙 내성 종양에 대한 고효율 상승작용 효과를 생성하였음을 시사한다. 치료제와 표적 단백질 분해제를 사용한 병용 요법은 치료제 내성 마우스에서 치료제의 치료 효과를 향상시켰다. 종합하면, 본원에 개시된 병용 요법은 약물 내성을 극복하고 암 치료에서 치료 효능을 향상시키는 새로운 접근법이 될 것이다. 치료제에 내성을 나타내는 암을 가진 환자에서 치료제의 치료 효과를 향상시키는 병용 요법을 예시하는 개략도는 도 4에 제시되어 있다.

[0218] **실시예 2. 오시머티닙과 조합하여 EGFR 분해제를 사용한 치료는 NRP1 과발현 마우스 이종이식 모델에서 항종양 활성을 향상시켰다.**

[0219] 본 실시예에서, 종양 세포가 NRP1을 과발현하도록 조작된 H1975 이종이식 모델의 변형된 버전을 사용하였다. H1975-NRP1 OE로서 지칭되는 이 이종이식 모델에서, 종양 세포는 $EGFR^{L858R/T790M}$, $NRP1^{+++}$, $EGFR^{+}$ 및 오시머티닙 불응성을 나타낸다. 후자와 관련하여, 3 mg/kg의 오시머티닙을 사용한 모 H1975 모델의 치료는 강력하고 지속적인 종양 퇴행을 보인 반면, 동일한 용량의 오시머티닙을 사용한 H1975-NRP1 OE 모델의 치료는 유의미한 종양 진행으로 이어졌고, 이는 NRP1 과발현이 오시머티닙 치료에 대한 적어도 일부 내성을 유도하였음을 시사한다.

[0220] EGFR 분해제와 오시머티닙을 사용한 공동-치료가 H1975-NRP1 OE 이종이식 모델에서 오시머티닙의 치료 효능을 향상시키는지를 조사하기 위해, 마우스를 각각 파니투무맙(10 mg/kg, i.p., QW), EGFR 분해제(13.74 mg/kg, i.p., QW), 오시머티닙(3 mg/kg, i.p., QD), EGFR 분해제 플러스 오시머티닙, 또는 IgG1 동형 대조군(10 mg/kg, i.p., QW)으로 치료하였다. 시간 경과에 따른 종양 부피에 대한 결과는 도 5a에 제시되어있다. 시간 경과에 따른 생존 확률에 대한 결과는 도 5b에 제시되어 있다.

[0221] 결과는 EGFR 분해제만을 사용한 치료가 이 모델에서 파니투무맙만을 사용한 치료보다 유의미하게 더 우수한 종양 성장 억제라는 결과를 가져왔음을 입증하였다. 더욱이, EGFR 분해제와 오시머티닙의 조합은 강력한 상승작용으로 이어져, 종양 퇴행을 유발하였다. 기전에 의해 제한되기를 의도하지는 않지만, 이것은 EGFR 분해제에 의해 매개되는, 분해를 통한 EGFR 돌연변이체의 제거가 종양 성장 억제에 대한 가장 우수한 조합 효과를 위해 필요함을 시사한다. EGFR 분해제만을 사용한 치료도 파니투무맙 또는 오시머티닙만을 사용한 치료에 비해 평균 생존율을 개선하였고, 마찬가지로, EGFR 분해제와 오시머티닙의 조합은 강력한 상승작용으로 이어져, 마우스의 생존율을 유의미하게 개선하였다.

[0222] 따라서, 요약하면, 실시예 1에서 관찰된 결과와 유사하게, 오시머티닙과 조합된 EGFR 분해제는 이 NRP1 과발현 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제하고 평균 생존율을 개선하는 데 있어서 가장 효과적인 치료이었다.

[0223] **실시예 3. 치료제와 조합하여 EGFR 분해제를 사용한 치료는 HGF 과발현 마우스 이종이식 모델에서 항종양 활성을 향상시켰다.**

[0224] 본 실시예에서, 종양 세포가 cMET에 대한 리간드인 간세포 성장 인자 (HGF)를 과발현하도록 조작된 H1975 이종이식 모델의 변형된 버전을 사용하였다. cMET 경로 신호전달을 차단하는 소분자 억제제인 크리조티닙, 또는 cMET 경로 신호전달을 차단하고 cMET 분해를 유발하는 EGFRxcMET 이중특이적 항체 구축물인 아미반타맙으로 이 경로를 억제함으로써 HGF/cMET 경로가 H1975 세포에서 활성을 나타낸다는 것을 입증하였다(데이터는 제시되지 않음). 표준 방법으로 HGF를 발현하기 위해 H1975 세포주를 재조합적으로 조작하여 H1975-HGF 세포주를 제조하

였다. 따라서, H1975-HGF 이종이식 모델은 EGFR 및 cMET 경로 둘 다가 항시적으로 활성화되어 있는 이중 활성화 모델을 나타낸다.

[0225] 첫 번째 실험 세트에서, EGFR 분해제와 오시머티닙을 사용한 공동-치료가 H1975-HGF 이종이식 모델에서 오시머티닙의 치료 효능을 향상시키는지를 조사하기 위해, 마우스를 각각 파니투무맙(5 mg/kg, i.p., BIW), EGFR 분해제(6.87 mg/kg, i.p., BIW), 아미반타맙(5.05 mg/kg, i.p., BIW), 오시머티닙(3 mg/kg, i.p., QD), EGFR 분해제 플러스 오시머티닙, 또는 IgG1 동형 대조군(5 mg/kg, i.p., BIW)으로 치료하였다. 시간 경과에 따른 종양 부피에 대한 결과는 도 6a에 제시되어있다. 결과는 H1975-HGF 모델이 파니투무맙 단독요법과 저용량 오시머티닙 단독요법 둘 다에 내성을 나타낸 반면, EGFR 분해제 단독요법과 아미반타맙 단독요법은 유사한 종양 성장 억제를 보였음을 입증하였다. 그러나, EGFR 분해제 플러스 오시머티닙의 조합은 시간 경과에 따라 가장 많은 종양 성장 억제를 유발하였다.

[0226] 두 번째 실험 세트에서, EGFR 분해제, 오시머티닙 및 cMET 억제제 크리조티닙을 사용한 공동-치료의 효과를 조사하였다. 마우스를 각각 오시머티닙(10 mg/kg, i.p., QD), 크리조티닙(20 mg/kg, i.p., QD), EGFR 분해제(15 mg/kg, i.p., QW), EGFR 분해제 플러스 오시머티닙, EGFR 분해제 플러스 크리조티닙, EGFR 분해제 플러스 오시머티닙 및 크리조티닙, 또는 IgG1 동형 대조군(5 mg/kg, i.p., BIW)으로 치료하였다. 시간 경과에 따른 종양 부피에 대한 결과는 도 6b에 제시되어있다. 결과는 H1975-HGF 모델에서 크리조티닙 단독요법이 제한된 효능을 가졌고, 고용량 오시머티닙 단독요법 또한 시간 경과에 따른 종양 성장을 예방하지 못하였음을 입증하였다. EGFR 분해제 단독요법은 종양 성장 억제를 나타낸 반면, EGFR 분해제와 크리조티닙 또는 오시머티닙 중 하나의 조합은 상기 작용제들 중 임의의 작용제를 사용한 단독요법에 비해 향상된 종양 성장 억제를 나타내었다. EGFR 분해제, 오시머티닙 및 크리조티닙의 삼중 조합은 시간 경과에 따라 가장 우수한 효과를 나타내었다.

[0227] 따라서, 요약하면, 실시예 1 및 2에서 관찰된 결과와 유사하게, 오시머티닙 또는 크리조티닙 중 하나와, 또는 함께 이 두 작용제들과 조합된 EGFR 분해제는 이중 EGFR/cMET 경로 활성화의 이 HGF 과발현 이종이식 모델에서 종양 성장 억제를 유의미하게 개선하였다.

[0228] **실시예 4. KRAS 억제제와 조합하여 EGFR 분해제를 사용한 치료는 돌연변이체 KRAS 마우스 이종이식 모델에서 항종양 활성을 향상시켰다.**

[0229] 본 실시예에서, 돌연변이체 KRAS 모델 H358에서 단독으로 사용되었거나 KRAS 억제제와 조합된 EGFR 분해제가 종양 성장에 미치는 영향을 조사하기 위해 돌연변이체 KRAS 마우스 이종이식 모델을 사용하였다. H358 모델에서, 종양 세포는 $KRAS^{G12C}$, $NRP1^{+}$, $EGFR^{+}$이고 비가역적 KRAS G12C 선택적 억제제인 소토라십에 반응한다.

[0230] 마우스를 각각 소토라십(5 mg/kg, i.p., QD, 5x/wk), EGFR 분해제(5 mg/kg, i.p., QW), EGFR 분해제 플러스 소토라십, 또는 IgG1 동형 대조군(3.66 mg/kg, i.p., QW)으로 치료하였다. 시간 경과에 따른 종양 부피에 대한 결과는 도 7에 제시되어있다. 결과는 소토라십 단독요법 및 EGFR 분해제 단독요법 둘 다가 대략 동등한 강도의 강력한 항종양 활성을 나타낸 반면, EGFR 분해제와 소토라십의 조합이 상승작용 효과를 나타내어, 가장 큰 종양 퇴행을 유발하였음을 입증하였다. 이러한 결과는 EGFR 분해제를, 종양 세포의 경로를 표적화하는 치료제와 조합하여 두 작용제들의 항종양 활성을 향상시키는 효과를 보여주는 실시예 1 내지 3에서 관찰되고 보고된 영향을 더 확인시켜주었다.

[0231] 특정 양태의 상기 설명은 당분야의 기술 내의 지식을 적용함으로써 과도한 실험 없이 본 개시내용의 일반적인 개념으로부터 벗어나지 않으면서 다양한 적용을 위해 이러한 특정 양태를 용이하게 변형하고/하거나 개조할 수 있을 정도로 본 발명의 일반적인 성질을 충분히 드러낼 것이다. 따라서, 본원에 제시된 교시 및 지침에 기반한 이러한 개조 및 변형은 개시된 양태의 등가물의 의미와 범위 내에 포함되도록 의도된다. 본 명세서에서 어구 또는 용어는 제한하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이므로, 본 명세서의 용어 또는 어구는 교시 및 지침에 비추어 숙련된 당업자에 의해 해석되어야 함을 이해해야 한다.

[0232] 본 개시내용의 폭과 범위는 전술된 예시적인 양태들 중 임의의 양태에 의해 제한되어서는 안 되지만, 다음 청구범위 및 이의 등가물에 따라서만 정의되어야 한다.

[0233] 본 출원에서 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및/또는 기타 문헌은 각 개별 간행물, 특허, 특허 출원 및/또는 기타 문헌이 모든 목적을 위해 참조로 포함되는 것으로 개별적으로 표시되는 것처럼 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다.

표 3

서열목록 요약

서열번호	서열
1	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS HTPGNSKPTRTPRR
2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYYRMSKVMDVWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYFSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSRAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLGSPPTFGQGTKVEIK
3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASARA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYYQMSKVMDVWGQGTLVTVSSGGGG

[0234]

	SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYFSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASAR ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
5	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPFFRMSQVMDVWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASAR ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
6	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSFLAWYQQKPGKAPKLLIYGASARAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGAS ARASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSGD

[0235]

	GSSGGGGASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASARASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
9	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKL LIYGASARASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASARASGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSVKGRFTIS ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSS
11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQFLSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASA RASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK
12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
13	GGGGS
14	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCCGGCCCCGGGCTTGTGAAGCCTAGCGAAACACTCTCGCTCACC TGTACTGTCAGCGGTGGATCAGTGTCCTCCGGCGATTACTACTGGACCTGGATTCGGCAGAGC CCTGGAAAGGGACTGGAGTGGATCGGACACATCTACTACTCCGGGAACACTAACTACAACCC

[0236]

	GTCGTTGAAGTCCAGACTGACGATCAGTATCGATACCTCCAAGACCCAGTTCAGCCTGAAGCT GAGCTCAGTGACAGCCGCCGACACTGCAATCTACTACTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGAG CCTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACTGTGTCGTCTGCGTCAACCAAGGGTCCGT CCGTGTTTCCCCTGGCCCCGTGCTCGCGGAGCACCTCCGAGTCCACTGCCGCCTTGGGCTGCCT GGTCAAAGACTACTTCCCTGAACCCGTGACTGTCAGCTGGAACTCCGGAGCTCTGACCTCGGG AGTGCACACCTTCCCGGCCGTGCTGCAATCGAGCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACC GTGCCATCATCAAACTTCGGAACCCAAACTTATACGTGCAACGTCGACCACAAGCCCTCCAATA CCAAAGTCGACAAGACCGTGGAGAGGAAATGCTGCGTGGAGTGTCCGCCTTGCCCCGCGCCG CCGGTGGCCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCAAAGGACACTCTCATGATCTCC CGCACCCCTGAAGTCACTTGCGTCGTGGTGGACGTTTCCCACGAGGATCCCGAAGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGACGGGGTGGAAGTACATAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAAGAACAGT TTAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCGGTGCTCACTGTGGTGCATCAGGATTGGCTCAATGGAA AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCGAACAAGGGTCTGCCCGCTCCTATTGAAAAGACCATTTCCA AAACCAAGGGACAGCCCAGAGAGCCTCAGGTCTACACCCTGCCTCCGAGCCGCGAGGAAATG ACCAAGAACCAAGTGTCTCTGACTTGCCTCGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGATATCGCGGTG GAGTGGGAGAGCAACGGGCAGCCAGAGAACAACTATAAGACCACCCCGCCTATGCTGGACTC CGATGGCTCCTTCTTCTTGTACTCGAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGCTGGCAACAGGGAAA CGTGTTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC GCTTTCCCCCGGGAAGGGCGGTGGCGGATCCGGCGGCGGGGGCAGCGGGGGCGGCGGTTC CCATACCCCGGGGAACTCAAAGCCCACCCGGACTCCACGGCGC
15	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCTCTAACTTTGGCACCCAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGGAATGCCCTCCTTGTCCTGCTCCTCCTG TGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGAC CCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCTAAGA CCAAGGGGCAGCCCCGGGAACCTCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTATGCTGGACTCCGAC GGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGT CCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGTAGCGGTGGTGGCGGATCTGAAGT TCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCAGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGC

[0237]

[0238]

	CGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCAAAGGA TTGGAGTGGGTGTCCCAGATCTCTCCCGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCGACTCTGTGAAG GGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACTACCGGATGTCC AAAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGCGGTGGCGGAGGTA GCGGAGGCGGTGGAAGCGGCGGAGGCGGAAGTGATATTCAGATGACCCAGTCTCCTTCCAG CCTGTCCGCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTACTTCTCCTCC TACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCGCCTCC TCTAGAGCTAGCGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGATCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGA CAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCTGGGCTCTCC TCCAACCTTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGCGCTGA
16	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCTCTAACTTTGGCACCCAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGGAATGCCCTCCTTGTCCTGCTCCTCCTG TGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGAC CCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCTAAGA CCAAGGGGCAGCCCCGGGAACCTCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTATGCTGGACTCCGAC GGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGT CCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGTAGCGGTGGTGGCGGATCTGAAGT TCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCAGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGC CGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCAAAGGA TTGGAGTGGGTGTCCCAGATCTCTCCCGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCGACTCTGTGAAG GGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACTTCCGGATGTCCA AAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGCGGTGGCGGAGGTAG CGGAGGCGGTGGAAGCGGCGGAGGCGGAAGTGATATTCAGATGACCCAGTCTCCTTCCAGCC TGTCCGCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTTCCTGTCCTCCTA CCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTTCTGC TAGAGCTTCCGGCGTGCCCTCCAGATTTTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACA

	ATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTG CCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGCGCTGA
17	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCTCTAACTTTGGCACCCAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGGAATGCCCTCCTTGTCCTGCTCCTCCTG TGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGAC CCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCTAAGA CCAAGGGGCAGCCCCGGGAACCTCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTATGCTGGACTCCGAC GGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGT CCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGTAGCGGTGGTGGCGGATCTGAAGT TCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCAGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGC CGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCAAAGGA TTGGAGTGGGTGTCCCAGATCTCTCCCGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCGACTCTGTGAAG GGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACTACCAGATGTCCA AAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGCGGTGGCGGAGGTAG CGGAGGCGGTGGAAGCGGCGGAGGCGGAAGTGATATTCAGATGACCCAGTCTCCTTCCAGCC TGTCCGCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTACTTCTCTTCCTA TCTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTTCTGC TAGAGCTTCCGGCGTGCCCTCCAGATTTTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACA ATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTG CCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGCGCTGA
18	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG

[0239]

	TGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCTCTAACTTTGGCACCCAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGGAATGCCCTCCTTGTCCTGCTCCTCCTG TGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGAC CCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCTAAGA CCAAGGGGCAGCCCCGGGAACCTCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTATGCTGGACTCCGAC GGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGT CCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGTAGCGGTGGTGGCGGATCTGAAGT TCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCAGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGC CGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCAAAGGA TTGGAGTGGGTGTCCCAGATCTCTCCCGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCGACTCTGTGAAG GGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCATTCTTCCGGATGTCCC AAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGCGGTGGCGGAGGTAG CGGAGGCGGTGGAAGCGGCGGAGGCGGAAGTGATATTCAGATGACCCAGTCTCCTTCCAGCC TGTCCGCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTTCCTGTCTAGTTA TCTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGTTGATCTACGGCGCCTCTGC TAGAGCTTCCGGCGTGCCATCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACA ATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTG CCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGCGCTGA
19	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCCAGATCCACCTCCGAGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCTCTAACTTTGGCACCCAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGGAATGCCCTCCTTGTCCTGCTCCTCCTG TGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGAC CCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG

[0240]

[0241]

	AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCTAAGA CCAAGGGGCAGCCCCGGGAACCTCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTATGCTGGACTCCGAC GGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGT CCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGTAGCGGTGGTGGCGGATCTGAAGT TCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCAGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGC CGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCAAAGGA TTGGAGTGGGTGTCCCAGATCTCTCCCGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCGACTCTGTGAAG GGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACTTCCAGATGTCCA AAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGCGGTGGCGGAGGTAG CGGAGGCGGTGGAAGCGGCGGAGGCGGAAGTGATATTCAGATGACCCAGTCTCCTTCCAGCC TGTCCGCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTACTTCTACTCCTA TCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTTCTGC TAGAGCTTCCGGCGTGCCCTCCAGATTTTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACA ATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTG CCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGCGCTGA
20	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTG CTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGAT GATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGAC CATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGGGAACCCCAGGTTTACACATTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCT GGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCA GGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTC CCTGTCTCTGTCCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGT GGATCTGAAGTGCAGCTGGTTGAAAGTGGCGGCGGATTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAG ACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTTACCTTCTCCTCCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTC

	CCGGAAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCAGATCTCCCCTGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCG ACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGA TGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACT TCCGGATGTCCAAAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGTGGT GGCGGAGGAAGCGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGTGGTGGATCTGATATCCAGATGACCCAGT CTCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTT CCTGTCCAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTA CGGCGCTTCTGCTAGAGCTTCCGGCGTGCCCTCCAGATTTTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGAC TTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACC TGGCCTCTCCTGCCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGCGCTGA
21	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTG CTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGAT GATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGAC CATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGGGAACCCCAGGTTTACACATTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCT GGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCA GGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTC CCTGTCTCTGTCCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGT GGATCTGAAGTGCAGCTGGTTGAAAGTGGCGGCGGATTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAG ACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTTACCTTCTCCTCCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTC CCGGAAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCAGATCTCCCCTGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCG ACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGA TGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACT TCCGGATGTCCAAAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTGTCTAGCGGA GATGGATCTAGTGGTGGCGGAGGCGCTTCCGACATCCAGATGACACAGTCTCCCTCCAGCCTG TCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTTCCTGTCCAGCTACC TGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTTCTGCTA GAGCTTCCGGCGTGCCCTCCAGATTTTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACAAT

[0242]

	CAGCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTGCC ACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGTGA
22	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTG CTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGAT GATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGAC CATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGGGAACCCCAGGTTTACACATTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCT GGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCA GGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTC CCTGTCTCTGTCCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGT GGATCTGAAGTGCAGCTGGTTGAAAGTGGCGGCGGATTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAG ACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTTACCTTCTCCTCCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTC CCGGAAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCAGATCTCCCCTGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCG ACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGA TGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACT TCCGGATGTCCAAAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGTGGT GGCGGAGGAAGCGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGTGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCTGATA TCCAGATGACCCAGTCTCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCT GTCGGGCCTCTCAGTTCCTGTCCAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCC CTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTTCTGCTAGAGCTTCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCTGGCTC TGGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTAC TACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTGCCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAG TGA
23	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT

[0243]

	TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTG CTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGAT GATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGAC CATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGGGAACCCCAGGTTTACACATTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCT GGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCA GGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTC CCTGTCTCTGTCCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGT GGATCTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGTG ACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTTCCTGTCCAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCTG GCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTTCTGCTAGAGCTTCCGGCGTGCCCTCCAGAT TTTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTGCCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGT GGAAATCAAAGGTGGCGGCGGTAGTGGTGGCGGAGGAAGCGGCGGAGGCGGCTCTGAAGT TCAGCTTGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCAAAGG ATTGGAGTGGGTGTCCCAGATCTCTCCTGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCGACTCTGTGAA GGGCAGATTCACCATCTCTGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCCCT GAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACTTCCGGATGT CCAAAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTGTCCTCTTGA
24	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACACTGTCTCTGACC TGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCTC CTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCACATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGT CCTCTGTGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCGGCGCCT TTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCG TGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGT CAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCATCCAACACCA AGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTG CTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGAT GATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG

[0244]

[0245]

	AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGAC CATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGGGAACCCCAGGTTTACACATTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCT GGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCA GGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTC CCTGTCTCTGTCCCCTGGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGT GGATCTGAAGTGCAGCTGTTGGAAAGTGGCGGCGGATTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAG ACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTTACCTTCTCCTCCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTC CCGGAAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCAGATCTCCCCTGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCG ACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTACT TCCGGATGTCCAAAGTGATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACAGTTTCTAGTGGT GGCGGAGGAAGCGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGTGGCGGATCTGAAATTGTGCTGACCCAGT CTCCAGGCACACTCAGTTTGAGCCCTGGCGAGAGAGCTACCCTGAGCTGTAGAGCCTCTCAGT TCCTGTCCAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTCGGCTGTTGATCT ATGGCGCTTCTGCTAGAGCCAGCGGCATCCCTGATAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCG ACTTCACCCTGACAATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCTGTGTACTACTGCCAGCAGTA CCTGGCCTCTCCTGCCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTCGAGATCAAGTGA
25	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCATCCCTGTCGGCCTCAGTGGGCGACAGAGTGACCATC ACTTGTCAAGCCTCCCAAGACATTAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAG GCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCTTCCAACCTTGAGACTGGAGTGCCTTCGCGCTTCTCCG GCTCCGGGAGCGGTACCGATTTCACCTTCACCATCTCCTCCCTGCAACCCGAGGACATTGCGAC TTACTTCTGCCAACATTTCGATCACCTCCCTCTCGCGTTCGGCGGCGGAACTAAGGTCGAGATT AAGCGGACCGTGGCTGCCCCGTCCGTGTTCATCTTCCCGCCGTCCGATGAACAGCTGAAGTCC GGTACCGCATCAGTCGTGTGCTTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAAGCCAAGGTCCAGTGG AAAGTGGACAATGCGCTGCAGTCGGGAAACTCGCAGGAATCCGTGACCGAACAGGATTCGAA GGACAGCACATACAGCCTGTCATCCACCCTCACGCTGTCGAAGGCCGACTACGAGAAGCACAA AGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAAGGGCTTAGCAGCCCTGTGACCAAGTCCTTCAACCG CGGAGAGTGC
26	GGCGGTGGCGGATCC
27	GGCGGCGGGGGCAGC
28	GGCGGCGGAGGATCT
29	GGCGGAGGCGGTAGC
30	GGTGGTGGCGGATCT
31	GGCGGCGGAGGATCT
32	GGCGGAGGTGGAAGC
33	GGAGGCGGTGGATCT
34	GGTGGCGGAGGAAGC
35	GGCGGAGGCGGTTCT
36	GGCGGTGGCGGATCT

37	GGCGGTGGCGGATCC
38	GGCGGCGGGGGCAGC
39	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIY YSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIW GQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYHRMSKVMDVWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQFLSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASARASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLASP ATFGQGTKVEIK
40	CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAAACA CTGTCTCTGACCTGCACCGTGTCTGGCGGCTCTGTGTCCTCTGGCGATTACTA CTGGACCTGGATCCGGCAGTCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCCA CATCTACTACTCCGGCAACACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGGCTG ACCATCTCCATCGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCTG TGACCGCCGCTGATACCGCCATCTACTATTGCGTGCGGGACAGAGTGACCG GCGCCTTTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCAGTGCTTC TACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCT GGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTG TGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCC AGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGC CATCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAG ACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCG TGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCC TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCTAAGGGCCA GCCTCGGGAACCCCAGGTTTACACATTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAA CCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGAC AGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCT GGAAAAGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTGGATC TGAAGTGCAGCTGTTGGAAAGTGGCGGCGGATTGGTTCAGCCTGGCGGATC TCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTTACCTTCTCCTCCTACGCTATGT

[0246]

[0247]

	CCTGGGTCCGACAGGCTCCCGGAAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCAGATCT CCCCTGCTGGCGGCTACACCAATTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCAC CATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGCCCTAC CACCGGATGTCCAAAGTGATGGATGTGTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACA GTCTCTAGTGGTGGCGGAGGAAGCGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGTGGCGGA TCTGAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCAGGCACACTCAGTTTGAGCCCTGGCG AGAGAGCTACCCTGAGCTGTAGAGCCTCTCAGTTCCTGTCCAGCTACCTGGC TTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTCGGCTGTTGATCTATGGCGCT TCTGCTAGAGCCAGCGGCATCCCTGATAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCA CCGACTTCACCCTGACAATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCTGTGTA CTACTGCCAGCAGTACCTGGCCTCTCCTGCCACATTTGGCCAGGGAACAAAG GTCGAGATCAAG
41	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN30AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
42	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYYQMSKVMDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPFFRMSQVMDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

45	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
46	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYYQMSKVMDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
47	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPFFRMSQVMDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASAR ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
49	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYFSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASAR ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASAR ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFLSSFLAWYQQKPGKAPKLLIYGASAR ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0248]

[0249]

52	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQFLSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARA SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
53	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQFLSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARA SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
54	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQFLSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARA SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLASPATFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
55	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAG CCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCCAGATC AGCCCCGCCGGCGGCTACACCAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTC ACCATCAGCGCCGACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGCTGCCC TACTTCAGGATGAGCAAGGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCC CGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCCCCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
56	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAG CCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCCAGATC AGCCCCGCCGGCGGCTACACCAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTC

[0250]

	ACCATCAGCGCCGACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGCTGCCC TACTACCAGATGAGCAAGGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCC CGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCCCCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
57	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAG CCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCCAGATC AGCCCCGCCGGCGGCTACACCAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTC ACCATCAGCGCCGACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGCTGCCC TTCTTCAGGATGAGCCAGGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCC CGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCCCCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT

	GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
58	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAG CCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCCAGATC AGCCCCGCCGGCGGCTACACCAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTC ACCATCAGCGCCGACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGCTGCCC TACTTCAGGATGAGCAAGGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCC CGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCCCCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
59	GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGC CTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCCAGATC AGCCCCGCCGGCGGCTACACCAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTC ACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGCTGCCC TACTTCAGGATGAGCAAGGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC

[0251]

	ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCC CGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCCCCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
60	GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGC CTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATG AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCCAGATC AGCCCCGCCGGCGGCTACACCAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTC ACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGCTGCCC TACTACCAGATGAGCAAGGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCC CGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCCCCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
61	GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGC CTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATG

[0252]

[0253]

	AGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCCAGATC AGCCCCGCCGGCGGCTACACCAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTC ACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGCTGCCC TTCTTCAGGATGAGCCAGGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCC CGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCGCCCCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
62	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGAC AGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTTCCTGAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCC AGCGCCAGGGCCAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
63	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGAC AGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTACTTCAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCC AGCGCCAGGGCCAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACC

	AAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
64	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGAC AGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTTCCTGAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCC AGCGCCAGGGCCAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
65	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGAC AGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTTCCTGAGCAGCTTCCTGGCCT GGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCA GCGCCAGGGCCAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCT ACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACCA AGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCC CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGA ACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
66	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAG AGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGTTCCTGAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCC AGCGCCAGGGCCAGCGGCATCCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTG TACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA

[0254]

[0255]

	GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
67	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAG AGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGTTCCTGAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCC AGCGCCAGGGCCAGCGGCATCCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTG TACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
68	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAG AGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGTTCCTGAGCAGCTACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCC AGCGCCAGGGCCAGCGGCATCCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTG TACTACTGCCAGCAGTACCTGGCCAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
69	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGN TNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS (항-EGFR VH 아미노산 서열)
70	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIK (항-EGFR VL 아미노산 서열)
71	SGDYYWT (항-EGFR VH CDR1 아미노산 서열)
72	HIYYSGNTNYNPSLK (항-EGFR VH CDR2 아미노산 서열)
73	RVTGAFDI (항-EGFR VH CDR3 아미노산 서열)
74	QASQDISNYL (항-EGFR VL CDR1 아미노산 서열)

75	ASNLET (항-EGFR VL CDR2 아미노산 서열)
76	QHFDHLPLA (항-EGFR VL CDR3 아미노산 서열)
77	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTN YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELPYFRMSKVMDVWGQGTL VTVSS (항-NRP1 VH 아미노산 서열)
78	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQFLSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARASG IPDRFSGSdGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLASPATFGQGTKVEIK (항-NRP1 VL 아미노산 서열)
79	FTFSSYAM (항-NRP1 VH CDR1 아미노산 서열)
80	QISPAGGYTNYADSVK (항-NRP1 VH CDR2 아미노산 서열)
81	GELPYFRMSKVMDV (항-NRP1 VH CDR3 아미노산 서열)
82	GELPYHRMSKVMDV (항-NRP1 VH CDR3 아미노산 서열)
83	GELPYYQMSKVMDV (항-NRP1 VH CDR3 아미노산 서열)
84	GELPFFRMSQVMDV (항-NRP1 VH CDR3 아미노산 서열)
85	RASQFLSSYLA (항-NRP1 VL CDR1 아미노산 서열)
86	RASQYFSSYLA (항-NRP1 VL CDR1 아미노산 서열)
87	RASQFLSSFLA (항-NRP1 VL CDR1 아미노산 서열)
88	GASARAS (항-NRP1 VL CDR2 아미노산 서열)
89	QQYLASPAT (항-NRP1 VL CDR3 아미노산 서열)

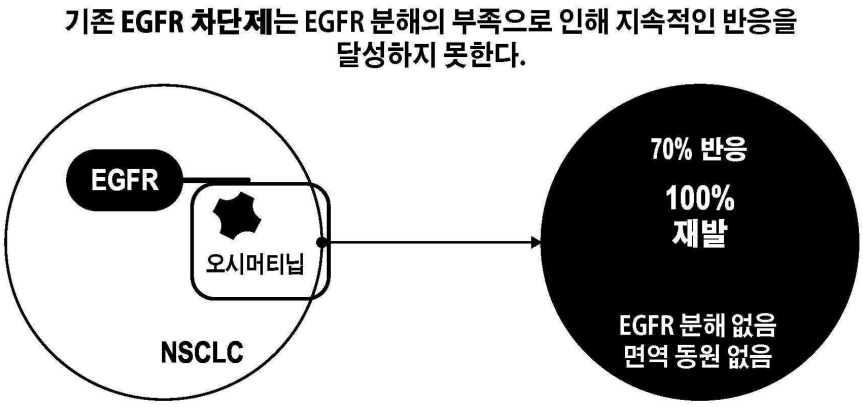
[0256]

도면

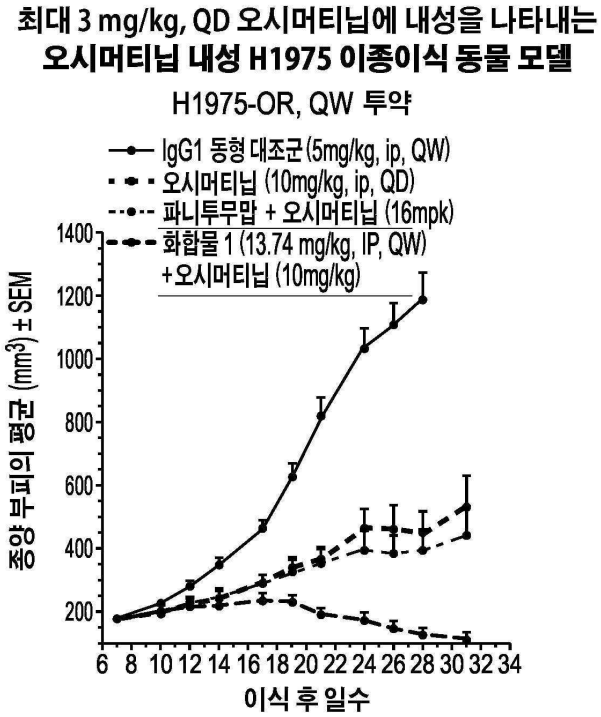
도면1



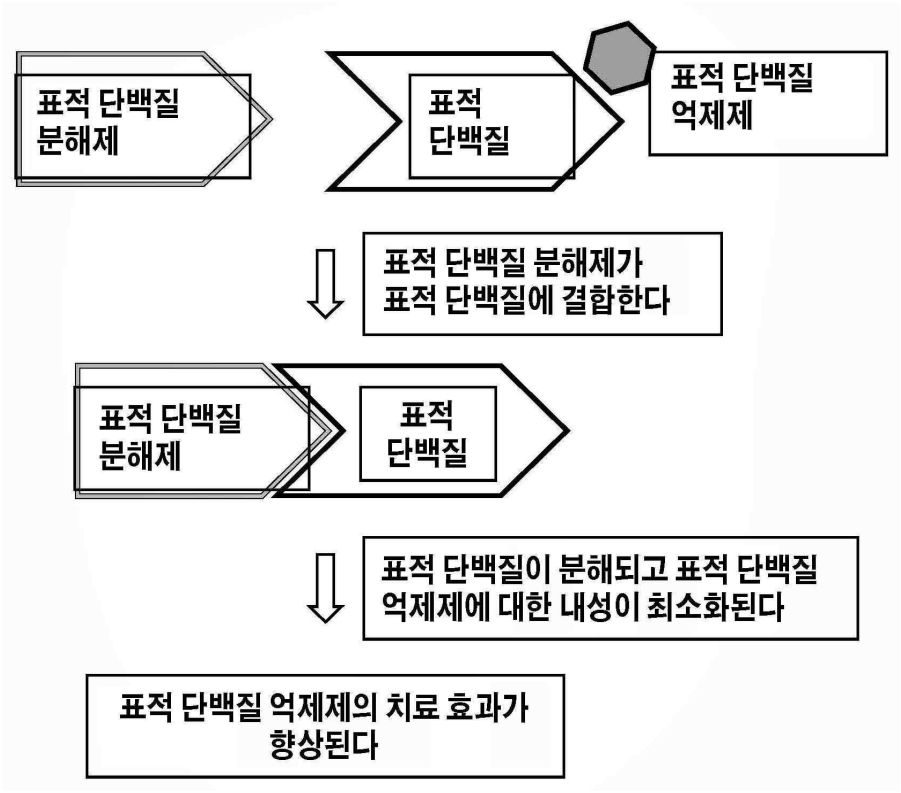
도면2


기존 EGFR 차단제는 EGFR 분해의 부족으로 인해 지속적인 반응을 달성하지 못한다.
EGFR
오시머티닙
NSCLC
70% 반응
100%
재발
EGFR 분해 없음
면역 동원 없음

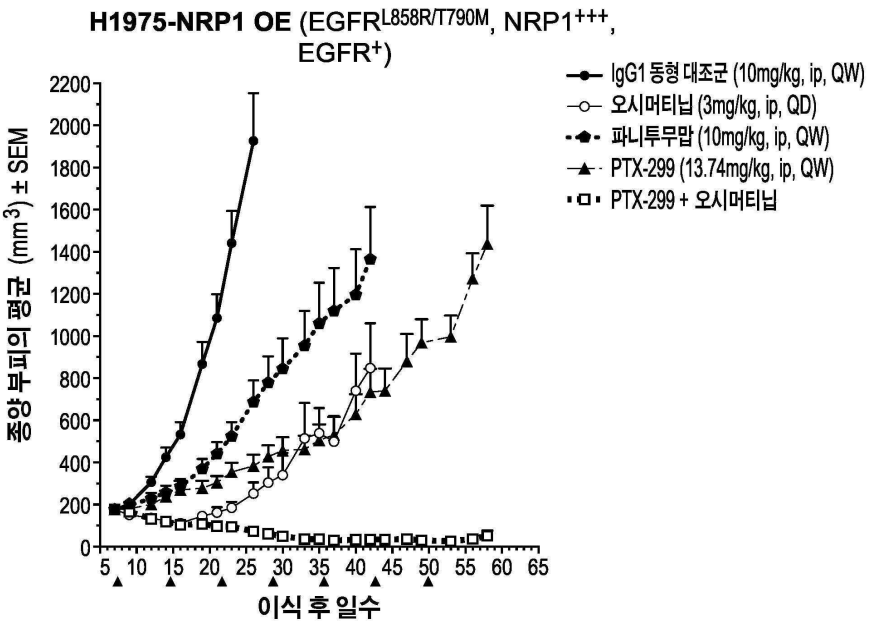
도면3


최대 3 mg/kg, QD 오시머티닙에 내성을 나타내는
오시머티닙 내성 H1975 이종이식 동물 모델
H1975-OR, QW 투약
IgG1 동형 대조군(5mg/kg, ip, QW)
오시머티닙 (10mg/kg, ip, QD)
파니투무맙 + 오시머티닙 (16mpk)
화합물 1 (13.74 mg/kg, IP, QW)
+오시머티닙 (10mg/kg)
종양 부피의 평균 (mm3) ± SEM
1400
1200
1000
800
600
400
200
6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
이식 후 일수

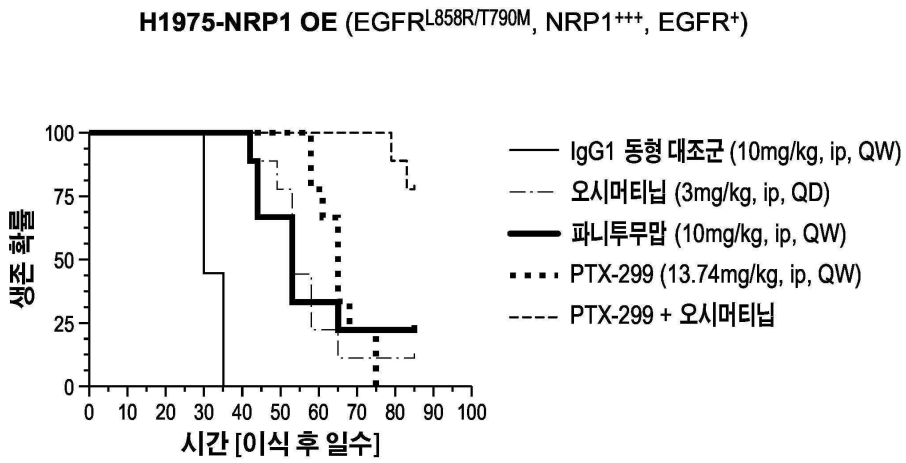
도면4


표적 단백질
분해제
표적
단백질
표적 단백질
억제제
표적 단백질 분해제가
표적 단백질에 결합한다
표적 단백질
분해제
표적
단백질
표적 단백질이 분해되고 표적 단백질
억제제에 대한 내성이 최소화된다
표적 단백질 억제제의 치료 효과가
향상된다

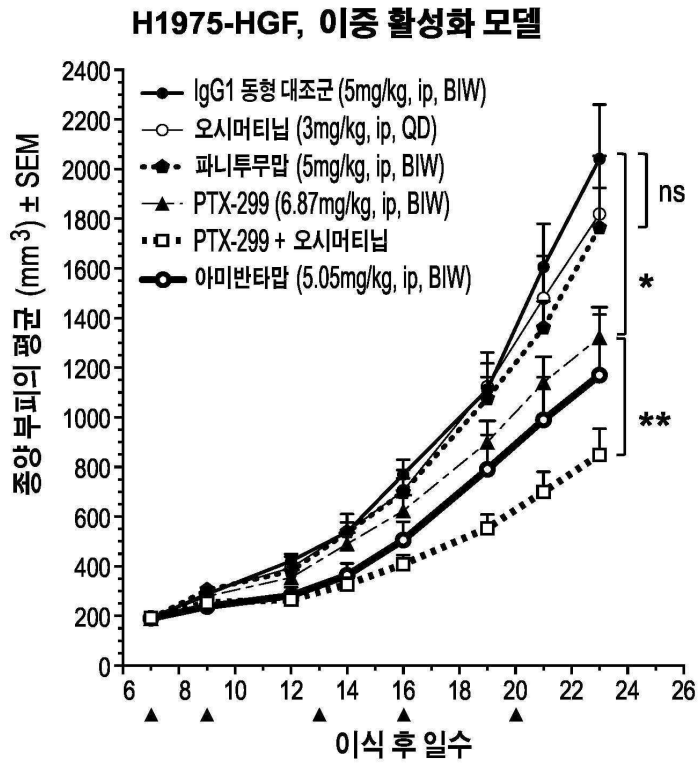
도면5a


H1975-NRP1 OE (EGFR L858R/T790M, NRP1+++, EGFR+)
IgG1 동형 대조군 (10mg/kg, ip, QW)
오시머티닙 (3mg/kg, ip, QD)
파니투무맙 (10mg/kg, ip, QW)
PTX-299 (13.74mg/kg, ip, QW)
PTX-299 + 오시머티닙
종양 부피의 평균 (mm3) ± SEM
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2200
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
이식 후 일수

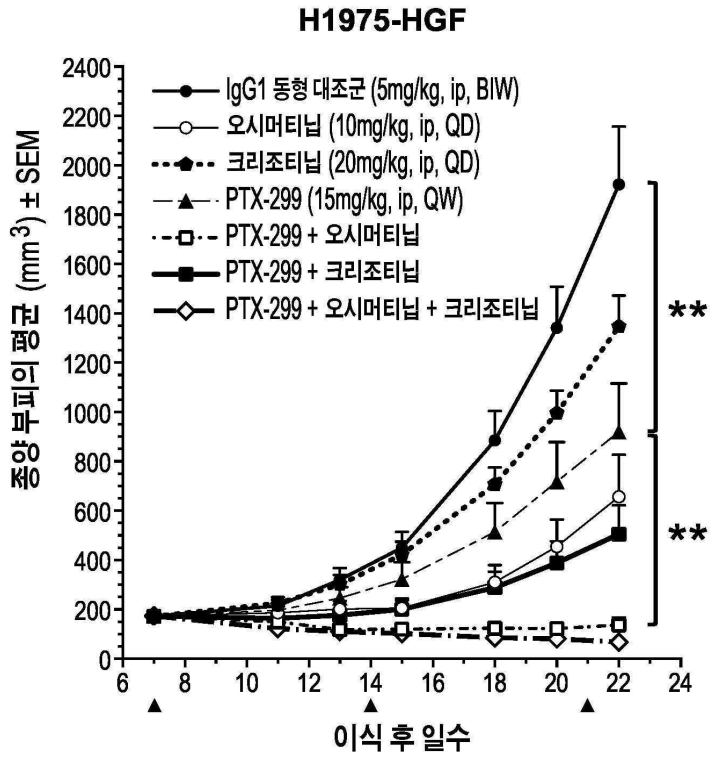
도면5b


H1975-NRP1 OE (EGFR$^{L858R/T790M}$, NRP1^{+++}, EGFR^{+})
생존 확률
100
75
50
25
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
시간 [이식 후 일수]
IgG1 동형 대조군 (10mg/kg, ip, QW)
오시머티닙 (3mg/kg, ip, QD)
파니투무맙 (10mg/kg, ip, QW)
PTX-299 (13.74mg/kg, ip, QW)
PTX-299 + 오시머티닙

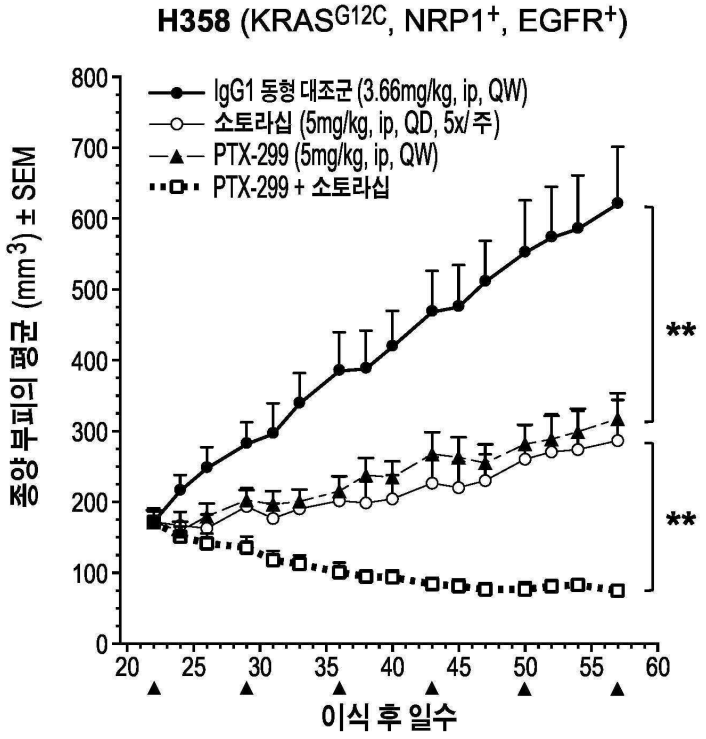
도면6a


H1975-HGF, 이중 활성화 모델
종양 부피의 평균 (mm^3) ± SEM
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
이식 후 일수
IgG1 동형 대조군 (5mg/kg, ip, BIW)
오시머티닙 (3mg/kg, ip, QD)
파니투무맙 (5mg/kg, ip, BIW)
PTX-299 (6.87mg/kg, ip, BIW)
PTX-299 + 오시머티닙
아미반타맙 (5.05mg/kg, ip, BIW)
ns
*
**

도면6b



도면7



**, P < 0.01

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.