



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0019733
(43) 공개일자 2008년03월04일

- (51) Int. Cl.
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7003932(분할)
(22) 출원일자 2008년02월19일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2007-7001027
원출원일자 2007년01월15일
심사청구일자 2007년01월15일
번역문제출일자 2008년02월19일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/002096
국제출원일자 2005년07월04일
(87) 국제공개번호 WO 2006/008639
국제공개일자 2006년01월26일
(30) 우선권주장 60/588,721 2004년07월16일 미국(US)
- (71) 출원인
화이자 프로덕츠 인코포레이티드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자
구알베르토 안토니오
미국 코네티컷주 06320 뉴 런던 페큐웃 애비뉴 50
화이자 글로벌리서치 앤 디벨롭먼트
코헨 브루스 데이비드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌리서치 앤 디벨롭먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김창세

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 항-아이지예프-1알 항체를 사용하는 비-혈액학적악성종양에 대한 조합 치료

(57) 요약

본 발명은 환자에게 항-IGF-1R 항체, 특히 인간 항-IGF-1R 항체를 1종 이상의 다른 치료제의 투여와 함께 투여함을 포함하는, 비-혈액학적 악성종양을 치료하는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이러한 항체를 포함하는 약학 조성물 및 치료를 위해 이러한 약학 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a

```

2.13.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 50
A30 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 50
2.14.3K -----TCTCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 24
2.12.1K -----TCTCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 15
4.9.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 50
전체서스 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 50
-----
2.13.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 100
A30 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 100
2.14.3K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 75
2.12.1K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 65
4.9.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 100
전체서스 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 100
-----
2.13.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 150
A30 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 150
2.14.3K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 125
2.12.1K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 115
4.9.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 150
전체서스 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 150
-----
2.13.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 200
A30 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 200
2.14.3K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 175
2.12.1K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 165
4.9.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 200
전체서스 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 200
-----
2.13.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 250
A30 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 250
2.14.3K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 225
2.12.1K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 215
4.9.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 250
전체서스 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 250
-----
2.13.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 300
A30 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 300
2.14.3K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 275
2.12.1K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 265
4.9.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 300
전체서스 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 300
-----
2.13.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 325
A30 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 325
2.14.3K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 300
2.12.1K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 290
4.9.2K GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 325
전체서스 GAGATCCAGA TGACCCAGT TCAATCTCC CTGTGCGAT CTGTAGGAGA 325

```

(72) 발명자

멜빈 캐리 린

미국 코네티컷주 06320 뉴 런던 페큐웃 애비뉴 50
화이자 글로벌리서치 앤 디벨롭먼트

로버츠 마리아 루이사

미국 코네티컷주 06320 뉴 런던 페큐웃 애비뉴 50
화이자 글로벌리서치 앤 디벨롭먼트

특허청구의 범위

청구항 1

알킬화제, 엽산 길항물질, 피리미딘 길항물질, 세포독성 항생물질, 백금 화합물, 탁산(taxane), 빈카(vinca) 알칼로이드, 토포아이소머라아제(topoisomerase) 저해제, 상피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor: EGFR) 저해제 및 호르몬 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된 치료 효과량의 1종 이상의 제제와 함께, 인슐린-유사 성장 인자 I 수용체(IGF-1R)에 특이적으로 결합하는 치료 효과량의 항체를 비-혈액학적 악성종양의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 비-혈액학적 악성종양을 치료하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
제제가 탁산(taxane)인 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,
탁산이 도세탁셀(docetaxel)인 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서,
탁산이 파클리탁셀(paclitaxel)인 방법.

청구항 5

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,
항체 및 탁산을, 카보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 겐시타빈(gemcitabine), 카페시타빈(capecitabine), 에피루비신(epirubicin) 및 프레드니손(prednisone)으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 치료제와 함께 투여하는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,
추가의 치료제가 카보플라틴인 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,
추가의 치료제가 에피루비신인 방법.

청구항 8

제 5 항에 있어서,
추가의 치료제가 프레드니손인 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서,
비-혈액학적 악성종양이 유방암인 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서,
비-혈액학적 악성종양이 폐암인 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서,
비-혈액학적 악성종양이 전립선암인 방법.

청구항 12

IGF-1R에 특이적으로 결합하는 치료 효과량의 항체,

알킬화제, 엽산 길항물질, 피리미딘 길항물질, 세포독성 항생물질, 백금 화합물, 탁산, 빈카 알칼로이드, 토포 아이소머라아제 저해제, EGFR 저해제 및 호르몬 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된 치료 효과량의 1종 이상의 제제, 및

약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는,

제 1 항 내지 제 11 항중 어느 한 항의 방법에 따른 비-혈액학적 악성종양을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

항체가 8×10^{-9} 이하의 K_d 의 인간 IGF-1R에 대한 결합 친화도, 및 100nM 미만의 IC_{50} 의 인간 IGF-1R 및 IGF-1 사이의 결합 저해도 특성을 갖는 조성물.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

항체가 (a) 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)-1, CDR-2, 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 CDR-1, CDR-2, 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 (c) 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 CDR 서열로부터 변화된 서열로 이루어진 군으로부터의 1종 이상을 포함하고, 여기서 상기 서열의 변화가 보존적 변화, 및 비-보존적 치환으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이 때 보존적 변화가 비극성 잔기의 다른 비극성 잔기로의 대체, 극성 하전 잔기의 다른 극성 비하전 잔기로의 대체, 극성 하전 잔기의 다른 극성 하전 잔기로의 대체, 및 구조적으로 유사한 잔기의 치환으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 비-보존적 치환이 극성 하전 잔기에 의한 극성 비하전 잔기의 치환 및 비극성 잔기에 의한 극성 잔기의 치환, 첨가 및 제거로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 15

제 12 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 있어서,

항체가, 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의, CDR-1, CDR-2, 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 CDR-1, CDR-2, 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 조성물.

청구항 16

제 12 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 있어서,

항체가 인간 유전자 DP-47로부터 유도된 중쇄 아미노산 서열 및 인간 유전자 A30으로부터 유도된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- <1> 본 발명은 항-인슐린-유사 성장 인자 I 수용체(IGF-1R) 항체를 화학치료제와 같은 다른 치료제 및 호르몬 요법과 함께 투여함을 포함하는, 비-혈액학적 악성종양에 대한 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 인슐린-유사 성장 인자(IGF) 신호 시스템은 여러 조직의 성장 및 발달에 중요한 역할을 하고, 전체 성장을 조절한다. 인슐린-유사 성장 인자(IGF-1)는 고농도로 혈장에서 순환되고 대부분의 조직에서 검출되는 7.5-kD의 폴리펩타이드이다. IGF-1은 세포 분화 및 세포 증식을 자극하고, 증식의 유지를 위해 대부분의 포유동물 세포 유형에서 요구된다. 이들 세포 유형으로는 특히 인간 이배체 섬유아세포, 상피 세포, 평활근 세포, T 림프구, 신경 세포, 골수 세포, 연골 세포, 조골 세포, 및 골수 줄기 세포가 포함된다.
- <3> IGF-1-자극된 세포 증식 또는 분화를 유도하는 형질도입 경로중 제 1 단계는 IGF-1 또는 IGF-2(또는 생리학적 농도 이상의 인슐린)의 IGF-1 수용체로의 결합이다. IGF-1 수용체(IGF-1R)는 2개 유형의 하위단위로 구성되어 있다: 알파 서브유닛(전체적으로 세포외이고 리간드 결합 작용을 하는 130 내지 135-kD의 단백질) 및 베타 서브유닛(막간 및 세포질 도메인을 갖는 95-kD의 막간 단백질). IGF 결합 단백질(IGFBP)은 적어도 부분적으로 IGF에 경쟁적으로 결합하고 IGF-1과 이의 회합을 방지시킴으로써 성장 저해 효과를 나타낸다. IGF-1, IGF-2, IGF1R, 및 IGFBP 사이의 상호작용은 많은 생리학적 및 병리학적 과정, 예컨대 진행, 성장 및 대사적 조절에 영향을 준다.
- <4> IGF-1R은 글리코실화, 단백질가수분해적 분열, 및 공유 결합에 의해 처리되는 단일쇄 전구수용체 폴리펩타이드로서 초기에 합성되어 2개의 알파-서브유닛과 2개의 베타-서브유닛을 포함하는 성숙한 460-kD의 이종사량체로 조립된다. 베타 서브유닛(들)은 리간드-활성화된 티로신 카이나아제 활성을 갖는다. 상기 활성은 베타-서브유닛의 자가인산화 및 IGF-1R 기질의 인산화를 포함한 리간드 작용을 중재하는 신호 경로에 관련된다.
- <5> 시험관내 및 생체내에서 종양 세포의 유지에 있어서 IGF-1 및/또는 IGF-1R의 역할에 대한 중대한 증거가 있다. IGF-1R 수준은 폐 종양(카이저(Kaiser) 등의 문헌[J. Cancer Res. Clin. Oncol. 119: 665-668, 1993]; 무디(Moody) 등의 문헌[Life Sciences 52: 1161-1173, 1993]; 매컬리(Macauley) 등의 문헌[Cancer Res., 50: 2511-2517, 1990] 참조), 유방 종양(폴락(Pollack) 등의 문헌[Cancer Lett. 38: 223-230, 1987]; 포에켄스(Foekens) 등의 문헌[Cancer Res. 49: 7002-7009, 1989]; 쿨렌(Cullen) 등의 문헌[Cancer Res. 49: 7002-7009, 1990]; 아르티에가(Arteaga) 등의 문헌[J. Clin. Invest. 84: 1418-1423, 1989] 참조), 전립선 및 결장 종양(레마올레-베넷(Remaole-Bennet) 등의 문헌[J. Clin. Endocrinol. Metab. 75: 609-616, 1992]; 구오(Guo) 등의 문헌[Gastroenterol. 102: 1101-1108, 1992] 참조)에서 상승된다. 또한, IGF-1은 인간 신경교종의 오토크린(autocrine) 자극자인 것으로 보이는 반면(샌드버그-노르드큐비스트(Sandberg-Nordqvist) 등의 문헌[Cancer Res. 53: 2475-2478, 1993] 참조), IGF-1은 섬유육종의 성장을 자극하여 IGF-1R을 과발현시켰다(버틀러(Butler) 등의 문헌[Cancer Res. 58: 3021-27, 1998] 참조). 또한, "높은 정상" 수준의 IGF-1을 갖는 개별체는 "낮은 정상" 범위의 IGF-1 수준을 갖는 개별체에 비해 통상의 암에 걸릴 위험이 높다(로젠(Rosen) 등의 문헌[Trends Endocrinol. Metab. 10: 136-41, 1999] 참조). 다양한 인간 종양의 성장에 있어서 IGF-1/IGF-1 수용체 상호작용의 역할을 검토하기 위해, 매컬리(Macauley)의 문헌[Br. J. Cancer, 65: 311-320, 1992]을 참조한다.
- <6> 다수의 항종양제가 현재 사용되고 있다. 주목 나무의 수피와 가지에서 추출된, "탁산(taxane)"으로 지칭되는 약물군중 하나인 도세탁셀(docetaxel)은, 전이성 유방암의 제 1 선 치료에서 널리 사용되는 화학요법이며 매우 활성이 높은 제제인 독소루비신(doxorubicin)에 비해 상당히 높은 반응률(response rate)을 보이는 제 1 항암제이다. 도세탁셀은 또한 유방암이 진행된 환자군에서 흔히 사용되는 처방계획인 미토마이신 C(mitomycin C) 및 빈블라스틴(vinblastine)의 조합에 비해 상기 환자들에서 생존율을 증가시키는 것으로 입증된 단일 제제로서의 제 1 화학요법 약물이다. 평균 진행 기간 및 치료 실패 기간은 도세탁셀의 경우 빈블라스틴과 조합된 미토마이신 C에 비해 상당히 길었고, 1년 생존율도 상당히 컸다. 다른 인간 악성종양, 예컨대 난소, 폐, 두부 및 경부, 위 및 췌장 암에서 도세탁셀에 대한 보장된 결과가 보고되었다.
- <7> 또한 탁산중 하나인 파클리탁셀(paclitaxel)은 미세소관에 결합하고, 이들 분자의 해체를 방지함으로써 유사분열(세포분열)을 저해한다. 방추가 제위치에 존재함으로써, 세포는 딸세포로 분열될 수 없다. 파클리탁셀은 난

소 암종 및 진행된 유방 암종에 가장 효과적이다.

- <8> 호르몬 요법은 호르몬-수용체-양성 유방암을 겪는 여성의 경우 재발의 위험을 낮추는데 매우 효과적일 수 있다. 타목시펜(tamoxifen)은 오랫동안-거의 30년 동안 이용된 호르몬 요법이다. 이는 세포가 성장하는 것을 억제하면서 유방암 세포에 대한 에스트로겐의 효과를 차단한다. 타목시펜은 재발을 폐경후 여성에서 40 내지 50%, 폐경전 여성에서 30 내지 50% 감소시킬 수 있다. 이는 또한 새로운 유방암이 영향받지 않은 유방으로 진행되는 위험을 감소시키고, 진행된 질환의 진전을 늦출 수 있다.
- <9> 최근 몇 년 동안, 아로마타아제(aromatase) 저해제가 호르몬 요법으로서 사용되어 왔다. 이러한 유형의 요법은 호르몬-수용체-양성 유방암을 겪는 폐경후 여성의 경우에만 권고된다. 이는 폐경을 지난 여성에게서 에스트로겐의 주요 공급원인 근육 및 지방 조직중의 에스트로겐 생성을 차단함으로써 작용하고, 이후 난소는 에스트로겐이 상당한 수준으로 생성되는 것을 중단시킨다.
- <10> 전립선 암은 미국에서 남성의 가장 흔한 암이고 암 사망의 제 2 원인이다. 전립선 암의 초기 케이스의 약 10%는 전이성 질환을 나타낸다. 그러나, 나머지 경우, 전이는 수술, 방사선 조사 또는 의학적 요법에 의한 치료에도 불구하고 진행될 것이고, 이러한 전이는 결국 호르몬 치료로는 치유되지 않을 것이다. 호르몬 난치성(안드로겐 의존성) 진행성 전립선 암(hormone refractory progressive prostate cancer: HRPC)에서 화학요법의 사용은 이제까지 불량한 효능 및 높은 독성으로 특징지어 졌다. 도세탁셀을 함유한 보다 신규한 처방계획은 이전의 경감적 처방계획에 비해 생존의 이점을 나타내었다. 이러한 긍정적인 경향에도 불구하고, 도세탁셀 및 프레드니손(prednisone)으로 치료받는 HRPC 환자의 평균 생존기간은 단지 18.9개월이고; 분명히, 보다 효과적인 처방계획이 HRPC 환자의 치료를 위해 필요하다.
- <11> 비록 현재 통용되는 몇몇 항암 치료가 성공적이기는 하지만, 이러한 치료에 대한 완벽한 반응은 별로 관찰되지 않고, 이들 치료로 고쳐지지 않는 환자들은 여전히 다수이다. 따라서, 신규 치료 처방계획의 개발, 특히 기타 항종양제의 항종양 활성을 증대시키거나 강화시킬 수 있는 처방계획이 필요하다.
- <12> IGF-1 및 IGF-1R이 과발현될 경우 IGF-1 및 IGF-1R이 암 및 기타 증식성 질환과 같은 질병에서 갖는 역할을 참고하여, IGF-1 또는 IGF-2의 IGF-1R로의 결합을 차단하는 IGF-1R에 대한 항체가 제조되었다. 이러한 항체는, 예를 들면 국제 특허 출원 공개공보 제WO 02/053596호(2002년 7월 11일자로 공개됨); 국제 특허 출원 공개공보 제WO 05/016967호 및 제WO 05/016970호(둘다 2005년 2월 24일자로 공개됨); 국제 특허 출원 공개공보 제WO 03/106621호(2003년 12월 24일자로 공개됨); 국제 특허 출원 공개공보 제WO 04/083248(2004년 9월 30일자로 공개됨); 국제 특허 출원 공개공보 제WO 03/100008호(2003년 12월 4일자로 공개됨); 국제 특허 출원 공개공보 제WO 04/087756호(2004년 10월 14일자로 공개됨); 및 국제 특허 출원 공개공보 제WO 05/005635호(2005년 1월 26일자로 공개됨)에 개시되어 있다. 종양 세포 생존 경로를 차단하는 이들의 능력 때문에, 상기의 항-IGF-1R 항체를 사용하여 암, 특히 비-혈액학적 악성종양을 환자에게서 치료하여 표준 암 치료 처방계획 단독에 비해 개선된 임상적 이점을 수득하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <13> 본 발명은 보다 유용한 비-혈액학적 악성종양의 치료방법 또는 치료제를 제공하고자 한다.

과제 해결수단

- <14> 발명의 요약

- <15> 본 발명은 진행된 비-혈액학적 악성종양의 치료가 요구되는 환자에게 치료 효과량의 항-IGF-1R 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 진행된 비-혈액학적 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- <16> 보다 구체적으로, 본 발명은 알킬화제, 엽산 길항물질, 피리미딘 길항물질, 세포독성 항생물질, 백금 화합물, 타산, 빈카(vinca) 알칼로이드, 토포아이스오머라아제(topoisomerase) 저해제, 상피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor: EGFR) 저해제 및 호르몬 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된 치료 효과량의 1종 이상의 제제와 함께, IGF-1R에 특이적으로 결합하는 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

- <17> 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 항-IGF-1R 항체는 하기 특성을 갖는다: (a) 8×10^{-9} 이하의 인간 IGF-1R에

대한 결합 친화도, 및 (b) 100nM 미만의 IG_{50} 의 인간 IGF-1R 및 IGF-1 사이의 결합 저해도.

- <18> 본 발명의 또다른 바람직한 실시양태에서, 항-IGF-1R 항체는 (a) 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 CDR-1, CDR-2, 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 (b) 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 CDR-1, CDR-2, 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는 (c) 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 CDR 서열로부터 변화된 서열을 포함하고, 상기 서열의 변화는 보존적 변화, 및 비-보존적 치환으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 보존적 변화는 비극성 잔기의 다른 비극성 잔기로의 대체, 극성 하전 잔기의 다른 극성 비하전 잔기로의 대체, 극성 하전 잔기의 다른 극성 하전 잔기로의 대체, 및 구조적으로 유사한 잔기의 치환으로부터 선택되고, 비-보존적 치환은 극성 하전 잔기에 의한 극성 비하전 잔기의 치환 및 비극성 잔기에 의한 극성 잔기의 치환, 첨가 및 제거로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <19> 본 발명은 또한 (a) IGF-1R에 특이적으로 결합하는 치료 효과량의 항체, (b) 알킬화제, 엽산 길항물질, 피리미딘 길항물질, 세포독성 항생물질, 백금 화합물, 타산, 빈카 알칼로이드, 토포아이스오머라아제 저해제, EGFR 저해제 및 호르몬 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된 치료 효과량의 1종 이상의 제제, 및 (c) 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 비-혈액학적 악성종양을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
- <20> 본 발명은 유방암, 폐암, 뇌암, 피부암, 난소암, 전립선암, 두부 및 경부암, 결장암, 위암, 방광암, 신장암, 식도암 및 췌장암, 뿐만 아니라 유년기의 고형암을 비롯한 비-혈액학적 악성종양의 치료에 관한 것이다. 초기 단계 및 진행된(전이성) 암 둘다에 대한 치료가 본 발명의 범주내에 속한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 유방암, 전립선암, 및 비-소 세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC)의 치료에 사용된다.
- <21> 본 발명의 조합 요법에 사용하기에 적합한 비-혈액학적 악성종양의 치료를 위해 현재 여러 부류의 화학치료 약물이 사용되고 있다. 예를 들면, 알킬화제는 DNA를 알킬화하여 스트랜드의 풀림 및 복제를 제한하는 약물의 부류이다. 알킬화제로는 사이클로포스포아마이드[사이토산(CYTOXAN)], 이포스포아마이드[이펙스(IFEX)], 메클로르에타딘 하이드로클로라이드[머스타겐(MUSTARGEN)], 티오테파(thiotepa)[티오플렉스(THIOPLEX)], 스트렙토조토신(streptozotocin)[자노사(ZANOSAR)], 카뮈스타인(camustine)[빅누(BICNU)], 글리아델 웨이퍼(GLIADEL WAFER)], 로무스타인(lomustine)[시누(CEENU)], 및 다카바진(dacabazine)[드릭-돔(DTIC-DOME)]이 포함된다. 본 발명의 방법에 사용하기에 바람직한 알킬화제는 사이클로포스포아마이드이다.
- <22> 엽산 길항물질은 이수소엽산 환원효소(DHFR)에 결합하여 피리미딘(티미딘) 합성에 간섭한다. 메토티렉세이트(methotrexate)[마트렉스(MATREX), 폴렉스(FOLEX), 트렉살(TREXALL)], 트라이메트렉세이트(trimetrexate)[뉴트렉신(NEUTREXIN)] 및 페메트렉세드(pemetrexed)[아림타(ARIMTA)]는 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 엽산 길항물질이다. DHFR에 더하여, 페메트렉세드는 또한 티미딜레이트 신타아제 및 글리신아마이드 리보뉴클레오타이드 포밀 트랜스퍼라아제를 저해하고, 두개의 다른 엽산-의존성 효소는 티미딘 합성에 관여한다.
- <23> 피리미딘 길항물질은 피리미딘 합성에 관여하는 효소를 저해한다. 피리미딘 유사물질로서, 이들은 또한 DNA 분자내로 혼입하기 위해 정상의 뉴클레오타이드와 경쟁함으로써 DNA 생산에 간섭한다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 피리미딘 길항물질로는 5-플루오로유라실(5-FU); 카페시타빈(capecitabine)[젤로다(XELODA)], 5'-데옥시-5-플루오로유리딘(5'-FDUR)의 전구체(이는 생체내에서 효소적으로 5-FU로 전환됨); 랄티트렉세드(raltitrexed)[토무렉스(TOMUDEX)]; 테가푸어(tegafur)-유라실[유프토랄(UFTORAL)]; 및 겐시타빈(gemcitabine)[겔자르(GEMZAR)]이 포함된다.
- <24> 안트라사이클린(anthracycline) 항생물질은 DNA 스트랜드 사이의 상호작용에 의해 DNA의 풀림을 저해함으로써 세포독성 효과를 부과한다. 안트라사이클린 및 안트라사이클린 유도체로는 독소루비신(doxorubicin) 하이드로클로라이드[아드리아마이신(ADRIAMYCIN), 루벡스(RUBEX), 독실(DOXIL)], 에피루비신(epirubicin) 하이드로클로라이드[엘렌스(ELLENC), 파모루비신(PHARMORUBICIN)], 다우노루비신(daunorubicin)[세루비딘(CERUBIDINE), 다우녹숨(DAUNOXOME)], 네모루비신(nemorubicin), 이다루비신(idarubicin) 하이드로클로라이드[이다마이신 피에프 에스(IDAMYCIN PFS), 자베도스(ZAVEDOS)] 및 미토산트론(mitoxantrone)[다드(DHAD), 노반트론(NOVANTRONE)]이 포함된다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 안트라사이클린으로는 독소루비신 및 에피루비신이 포함된다.
- <25> 기타 세포독성 항생물질이 암 화학치료제로서 유용하고, 본 발명에 사용하기에 적합하다. 이들로는 닥티노마이신(dactinomycin)[액티노마이신(actinomycin) D, 코스메겐(COSMEGEN)], 폴리카마이신(plicamycin)[미트라신(MITHRACIN)], 미토마이신(mitomycin)[뮤타마이신(MUTAMYCIN)], 및 블레오마이신(bleomycin)[블레녹산(BLENOXANE)]이 포함된다. 닥티노마이신이 특히 바람직하다.

- <26> 백금 화합물은 DNA 스트랜드들 사이의 개재 및 스트랜드내의 개재에 의해 DNA의 풀림을 저해함으로써 항종양 효과를 부과한다. 본 발명의 방법에 유용한 백금 화합물은 시스플라틴(cisplatin)[플라티놀(PLATINOL)] 및 카보플라틴(carboplatin)[파라플라틴(PARAPLATIN)]을 포함한다.
- <27> 타산은 미세소관의 조립을 조장하면서 이들이 튜불린(tubulin)으로 해체되는 것을 저해함으로써, 유사분열동안 유사분열 방추를 파쇄하는 세포의 능력을 차단시킨다. 이들은 단일 치료제로서 및 기타 화학치료제와 함께 많은 고형 종양에 대해 상당한 활성을 나타내어 왔다. 본 발명의 조합 요법의 한 실시양태는 1종 이상의 타산을 IGF-1R 항체와 함께 사용함을 포함한다. IGF-1R 항체와 함께 사용하기에 적합한 타산으로는 도세탁셀[탁소테레(TAXOTERE)] 및 파클리탁셀[탁솔(TAXOL)]이 포함된다.
- <28> 타산과 같은 빈카 알칼로이드는 유사분열 방추를 형성하는 미세소관에 작용하는 "방추 독물(spindle poisons)"이다. 이들은 미세소관 조립을 간섭하여 방추가 형성되는 것을 방지함으로써 유사분열을 저해한다. 빈카 알칼로이드로는 빈데신(vindesine)[엘디신(ELDISINE)], 빈블라스틴(vinblastine) 셀페이트[벨반(VELBAN)], 빈크리스틴(vincristine) 셀페이트[온코빈(ONCOVIN)] 및 비노렐빈(vinorelbine) 타르트레이트[나벨빈(NAVELBINE)]가 포함된다. 본 발명의 방법에 사용하기에 바람직한 빈카 알칼로이드는 비노렐빈이다.
- <29> 캄프토테신(camptothecin) 유사물질은 DNA 복제 및 패키징(packaging)에 중요한 효소인 토포아이스머라아제 I의 저해를 통해 작용한다. 토포아이스머라아제 I의 수준은 정상 조직에 비해 종양 세포에서 보다 높다. 본 발명의 방법에 유용한 캄프토테신 유사물질로는 이리노테칸(irinotecan)[캄프토사르(CAMPTOSAR)] 및 토포테칸(topotecan)[하이캄틴(HYCANTIN)]이 포함된다. 이리노테칸이 특히 바람직하다.
- <30> 토포아이스머라아제 II의 저해제는 정상 DNA 파손 재조합 과정을 간섭하고(토포아이스머라아제 I의 저해제처럼), 이들은 또한 새롭게 복제된 염색체의 분열을 간섭하여, 클라스토젠성(clastogenic) 돌연변이 및 잠재적인 세포 사멸을 일으킨다. 상기 언급된 안트라사이클린 항생물질은 토포아이스머라아제 II 저해 활성을 나타낸다. 포도필로톡신(podophyllotoxin)의 유도체(항유사분열성 글루코사이드인 메이애플(mayapple)의 추출물) 또한 토포아이스머라아제 II 저해제이다. 본 발명에 사용하기에 적합한 포도필로톡신 유도체로는 에토포사이드(etoposide)[벵시드(VEPESID)], 에토포사이드 포스페이트[에토포포스(ETOPOPHOS)], 및 테니포사이드(teniposide)[부문(VUMON)]가 포함된다. 에토포사이드가 특히 바람직하다.
- <31> 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 카이나아제(TK)의 저해에 지향된 화합물은 본 발명의 방법에 유용한 비교적 신규한 부류의 항종양 약물을 나타낸다. 많은 인간 암은 세포 표면에 EGFR 군의 구성원을 발현한다. 리간드가 EGFR에 결합할 경우, 이는 일련의 세포 반응을 착수하여 세포 분열을 증진시키고, 맥관형성, 전이성 확산 및 아포토시스(apoptosis)의 저해를 비롯한 암 발전 및 진행의 기타 국면에 영향을 준다. EGFR-TK 저해제는 EGFR 군[EGFR(또한 HER1 또는 ErbB-1으로 공지됨), HER2/neu(또한 ErbB-2로 공지됨), HER3(또한 ErbB-3으로 공지됨), 또는 HER4(또한 ErbB-4로 공지됨)]의 구성원중 하나를 선택적으로 표적화할 수 있거나, 이들중 둘 이상을 표적화할 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 EGFR-TK 저해제로는 게피티닙(gefitinib)[이레사(IRESSA)], 에를로티닙(erlotinib)[타르세바(TARCEVA)], 트라스투즈맵(trastuzumab)[헤르셉틴(HERCEPTIN)], 파니투무맵(panitumumab)[ABX-EGF; 아브게닉스(Abgenix)/암젠(Amgen)], 라파티닙(lapatinib)[글락소스미쓰클라인(GlaxoSmithKline)], CI-1033[화이자(Pfizer)], GW2016[글락소스미쓰클라인], EKB-569[예쓰(Wyeth)], PKI-166[노바티스(Novartis)], CP-724,714(화이자), 및 BIBX-1382[베링거-인겔하임(Boeringer-Ingelheim)]이 포함된다. 또한 EGFR-TK 저해제는 미국 특허 공개번호 제US 2002-0169165A1호(2002년 11월 14일자로 공개됨)에 개시되어 있다.
- <32> 본 발명의 조합 요법의 또다른 실시양태는 유방암의 치료에 IGF-1R 항체, 특히 항-에스트로젠과 함께 호르몬 요법을 사용함을 포함한다. 몇몇 호르몬 치료는 유방 조직중 결합 부위에 대해 에스트로젠과 경쟁한다. 이들은 타목시펜 사이트레이트[놀바덱스(NOLVADEX)] 및 풀베스트란트(fulvestrant)[파슬로덱스(FASLODEX)]가 포함된다. 유사하게, 항-안드로젠은 테스토스테론 수용체를 차단하고, 이에 따라 안드로젠-의존성 전립선암의 치료에 유용하다.
- <33> 다른 호르몬 치료는 아로마타아제 저해제를 포함한다. 이러한 부류의 호르몬제는 안드로젠을 에스트로젠으로 전환시키는 효소인 아로마타아제를 비활성화시킨다. IGF-1R 항체와 함께 사용하기에 적합한 아로마타아제 저해제의 예로는 아나스트로졸(anastrozole)[아리미덱스(ARIMIDEX)], 레트로졸(letrozole)[페마라(FEMARA)], 엑세메스탄(exemestane)[아로마신(AROMASIN)], 및 파드로졸(fadrozole) 하이드로클로라이드가 포함된다. 엑세메스탄은 본 발명의 방법에 사용하기에 특히 바람직한 아로마타아제 저해제이다.

- <34> 항체와 추가의 치료제의 공-투여(조합 요법)는 항-IGF-1R 항체 및 1종 이상의 추가의 치료제 둘다를 포함하는 약학 조성물을 투여함, 및 둘 이상의 별도의 약학 조성물(여기서, 한 조성물은 항-IGF-1R 항체를 포함하고, 나머지 조성물(들)은 추가의 치료제(들)을 포함함)을 투여함을 내포한다. 추가로, 공-투여 또는 조합(공동) 요법은 일반적으로 항체 및 추가의 치료제가 서로 동일한 시간에 투여됨을 의미하지만, 이는 또한 치료의 개개 성분이 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여됨을 내포한다.
- <35> 본 발명은 또한 제 1 및 제 2 성분에 더하여 기타 치료제를 이들 성분중 하나 이상과 동시에 또는 순차적으로 투여함을 내포한다. 이러한 치료제로는 진통제, 암 백신, 항-혈관형성제, 항-증식제 및 항-구토제가 포함된다. 바람직한 항-구토제로는 아프레피탄트(aprepitant), 온단세트론(ondansetron) 하이드로클로라이드, 그라니세트론(granisetron) 하이드로클로라이드 및 메토클로프라마이드(metoclopramide)가 포함된다.
- <36> 각각의 투여는 신속한 투여에서 연속적 관류에 이르기까지 그의 기간에 있어서 매우 다양하다. 그 결과, 본 발명의 목적을 위해, 조합은 구성성분의 물리적 회합에 의해 수득된 것만으로 제한되지 않고, 별도의 투여(이는 동시적일 수 있거나 일정 기간을 두고 투여될 수 있음)를 허용하는 것도 포함한다. 본 발명에 따른 조성물은 바람직하게는 비경구적으로 투여될 수 있는 조성물이다. 그러나, 이들 조성물은 국소화된 부위적 요법의 경우 경구로 또는 복강내로 투여될 수 있다.
- <37> 당분야의 숙련가에 의해 이해될 수 있듯이, IGF-1R 항체와 함께 사용되는 치료제의 선택, 및 이들 사용 시간은 부분적으로는 치료될 암의 유형 및 단계에 의해 결정될 것이다. 예를 들면, 초기 유방암(여기서, 암은 유방 바깥으로 퍼지지 않았다)의 경우, 일반적으로 수술 및 방사선조사 이후 보조적인 화학요법 또는 보조적인 호르몬 요법이 수행되고, 이들중 하나는 본 발명의 방법에서 IGF-1R 항체와 조합될 수 있다. 초기 유방암을 위한 전형적인 보조적 화학요법은 사이클로포스파마이드, 메토틱세이트 및 5-FU("CMF"); 5-FU, 독소루비신, 및 사이클로포스파마이드("FAC"); 도세탁셀, 독소루비신, 및 사이클로포스파마이드("TAG"); 독소루비신 및 사이클로포스파마이드("AC"); 독소루비신 및 사이클로포스파마이드, 이후 파클리탁셀("AC 및 T"); 및 5-FU, 에피루비신 및 사이클로포스파마이드("FEC")를 포함한다. 타목시펜은 상기 단계에서 바람직한 호르몬 치료이다.
- <38> 암이 단지 조직 또는 림프절 주위로만 퍼진 국소적으로 진행된 유방암의 경우, 환자는 종종 수술 및 방사선조사를 받기 이전에 화학요법을 제공받고, 이후 보조적 호르몬 요법을 받는다. 다르게는, 수술/방사선조사 이후 보조적 화학요법이 수행된 다음, 보조적 호르몬 요법이 수행된다. IGF-1R 항체는 이들이 수술/방사선조사 이전에 사용되는지 이후에 사용되는지와 무관하게 화학 치료제 또는 호르몬 치료제와 함께 투여될 수 있다. 국소적으로 진행된 유방암을 위해 전형적인 화학요법 처방계획은 FAC, AC, FEC, 및 독소루비신 + 도세탁셀("AT")을 포함한다.
- <39> 전이성 유방암은 암이 시작된 유방으로부터 신체의 다른 부위로 퍼진다. 호르몬 요법은 선택적으로 화학요법에 선행된다. 현행의 제 1 선 호르몬 요법은 타목시펜 및 아나스트로졸을 포함한다. 현행의 제 1 선 화학요법 처방계획은 FAC, TAC, 도세탁셀에 더하여 에피루비신, 도세탁셀, 파클리탁셀, 카페시타빈, 비노렐빈 및 트라스투즈맵을 포함한다. 제 2 선 화학요법 치료는 도세탁셀을 단독으로 또는 카페시타빈과 함께 포함한다. 본 발명의 방법은 제 1 선 요법 및 제 2 선 요법 둘다에 적합하다.
- <40> 미국에서, 파클리탁셀 및 카보플라틴의 조합은 수술불가능한 단계 IIIB (즉, 암이 폐 부근의 구조물, 종격(縱隔)중의 림프절, 또는 가슴의 다른 쪽 또는 하부 경부중의 림프절로 퍼짐), 및 단계 IV (즉, 암이 신체의 다른 부위 또는 또다른 폐엽으로 퍼짐)의 비-소 세포 폐암(NSCLC)의 제 1 선 치료를 위한 표준 치유법으로서 허용되어 왔다. 그러나, 전체적인 반응률은 주로 단계 IV 군에 의한 효능 연구에서 수행 상태 0-1의 환자의 경우 단지 대략 28%이다. 유럽에서, NSCLC를 위한 제 1 선 치료는 겐시타빈 및 시스플라틴이다. NSCLC를 위한 다른 치료 처방계획은 파클리탁셀 단독 또는 시스플라틴이나 겐시타빈과 함께; 도세탁셀 단독 또는 시스플라틴이나 겐시타빈과 함께; 비노렐빈 단독 또는 겐시타빈과 함께; 이리노테칸 단독 또는 겐시타빈과 함께; 페메트렉세드; 및 게피티닙을 포함한다.
- <41> IGF-1R을 통한 신호화는 세포주의 발암성을 위해 필요하고 화학요법의 세포독성을 감소시키는 것으로 보이며, IGF-1R 활성의 차단은 현행 요법의 효능을 증진시키고 동물 모델에서 종양이 진행되는 것을 방지하는 것으로 공지되어 있다. 따라서, IGF-1R의 저해제, 예컨대 본 발명의 항체는 종양 세포 생존을 감소시키고 함께 제공될 경우 화학요법의 효능을 증진시킬 것으로 예상된다.
- <42> 세포와 항온처리될 경우, IGF-1-유도된 수용체 자가인산화의 매우 특이적이고 강력한 저해제인 완전한 인간 단일클론 항체는 수용체 내재화에 의해 IGF-1R의 하향-조절을 유도한다. 고형 암 생체의 모델에서 IGF-1R을 하향

-조절하는 투여량(31.25-125 μ g)은 제 1 일째 8 내지 40 μ g/ml 및 제 9 일째 2 내지 20 μ g/ml의 항체 농도에 상응한다. NIH-3T3 세포주를 과발현하는 유전자도입 IGF-1R의 종양을 갖는 무흉선 마우스에 항-IGF-1R 항체를 복강 내 투여한 결과 종양 성장의 투여량 의존성 저해를 나타내었다. 50% 성장 저해를 유도하는 항-IGF-1R 항체의 혈청 농도는 제 1일째 20 μ g/ml이고, 제 9일째 13 μ g/ml였다. 유사한 항종양 연구는 인간 종양 이종이식 모델로 확대되었다. 단일제제로서, 항-IGF-1R 항체는 유방, 폐 및 결장 암종을 비롯한 여러 이종이식 모델의 성장을 저해하였다.

<43> 항-IGF-1R 항체와 파클리탁셀 또는 카보플라틴의 조합을 H460 및 EBC-1 인간 NSCLC 종양 이종이식 모델에서 시험하였다. 항-IGF-1R 항체와 이들 제제와의 조합은 각각의 제제 단독 사용에 비해 종양 성장 저해를 증가시켰다.

<44> 본원에서 별도로 정의되지 않는 한, 본 발명과 연관되어 사용된 과학적, 기술적 및 의학용어는 당분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 일반적으로, 본원에 기재된 세포 및 조직 배양, 분자생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 및 단백질과 핵산 화학과 연관되어 사용된 명칭 및 이의 기법은 당분야에 공지되어 있고 통상적으로 사용된다.

<45> 별도로 지시되지 않는 한, 하기 용어는 다음의 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다:

<46> "항체"는 손상되지 않은 면역글로불린, 또는 특이적 결합을 위해 손상되지 않은 항체와 경쟁하는 이의 항원-결합 부분을 의미한다. 항원-결합 부분은 손상되지 않은 항체의 효소적 또는 화학적 분열에 의해, 또는 재조합 DNA 기법에 의해 생성될 수 있다. 항원-결합 부분은, 무엇 보다도, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dAb, 및 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR) 단편, 단일-쇄 항체(scFv), 키메라성 항체, 디아바디(diabody) 및 폴리펩타이드(폴리펩타이드로의 특이적 항원 결합을 제공하기에 충분한 면역글로불린의 적어도 일부를 포함함)를 포함한다.

<47> 면역글로불린쇄는 상보성 결정 영역 또는 CDR로 지칭되기도 하는 3개의 고변위성 영역에 의해 연결된 비교적 보존적 골격 영역(framework regions: FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개 쇠로부터의 CDR은 골격 영역에 의해 정렬되어, 특이적 에피토프(epitope)에 결합할 수 있다. N-말단에서 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄 둘다는 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각 도메인으로의 아미노산의 할당은 카뎃(Kabat)의 문헌[*Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 및 1991)], 또는 코티아(Chothia) 및 레스크(Lesk)의 문헌[*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)]; 및 코티아 등의 문헌[*Nature* 342:878-883 (1989)]에 따른다.

<48> "단리된 항체"는 (1) 다른 자연적으로-회합된 항체를 비롯하여, 그의 자연 상태로 동반되는 자연적으로-연결되는 성분과 연결되지 않거나, (2) 동일한 종으로부터의 다른 단백질이 존재하지 않거나, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연적으로 발생되지 않는 항체이다. 단리된 항체의 예로는 IGF-1R을 사용하여 친화도에 따라 정제된 항-IGF-1R 항체, 시험관내에서 하이브리도마(hybridoma) 또는 다른 세포주에 의해 합성된 항-IGF-1R 항체, 및 유전자도입 마우스로부터 유도된 인간 항-IGF-1R 항체가 포함된다.

<49> "키메라성 항체"는 1개의 항체로부터의 1개 이상의 영역 및 1종 이상의 다른 항체로부터의 1개 이상의 영역을 함유하는 항체를 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 1종 이상의 CDR은 인간 항-IGF-1R 항체로부터 유도된다. 보다 바람직한 실시양태에서, 모든 CDR은 인간 항-IGF-1R 항체로부터 유도된다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 1종 이상의 인간 항-IGF-1R 항체로부터 유도된 CDR은 혼합되어 키메라성 항체에서 부합된다. 또한, 골격 영역은 동일한 항-IGF-1R 항체중 하나로부터 유도되거나, 1종 이상의 상이한 항체로부터, 예컨대 인간 항체 또는 인간화된(humanized) 항체로부터 유도된다.

<50> "에피토프"라는 용어는 면역글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정소를 포함한다. 에피토프 결정소는 일반적으로 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹, 예컨대 아미노산 또는 당 측쇄로 구성되고, 일반적으로 특이적인 3차원 구조 특징을 가질 뿐만 아니라, 특이적 하전 특징을 갖는다. 항체는 해리 상수가 $\leq 1 \mu$ M, 바람직하게는 $\leq 100 \mu$ M, 가장 바람직하게는 ≤ 10 nM인 경우 항원에 특이적으로 결합한다고 알려져 있다.

<51> 폴리펩타이드에 적용되는 경우, "실질적 동일성"이란 용어는 2개의 펩타이드 서열이, 예컨대 디폴트 갭 중량(default gap weights)을 사용한 BESTFIT 또는 프로그램 GAP에 의해 최적으로 정렬된 경우, 75% 또는 80% 이상, 바람직하게는 90% 또는 95% 이상, 보다 바람직하게는 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 공유함을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치들은 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다. "보존적 아미노산

치환"은 어떤 아미노산 잔기가 유사한 화학 특성(예컨대, 하전성 또는 소수성)이 보유된 측쇄(R 기)를 갖는 또 다른 아미노산에 의해 치환되는 치환이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 작용 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 상이한 경우, 서열 동일성 퍼센트 또는 유사도는 상향 조정되어 치환의 보존적 성질을 보정할 수 있다. 이러한 조정을 수행하기 위한 수단은 당분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 피어슨(Pearson)의 문헌[*Methods Mol. Biol.* 24:307-31(1994)]을 참조한다. 유사한 화학 특성을 보유한 측쇄를 갖는 아미노산 기의 예로는, 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 로이신 및 아이소로이신; 2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아마이드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 라이신, 아르기닌 및 히스티딘; 및 6) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌이 포함된다. 보존적 아미노산 치환 기로는 발린-로이신-아이소로이신, 페닐알라닌-티로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파테이트, 및 아스파라긴-글루타민이 포함된다.

<52> 바람직한 아미노산 치환은 (1) 단백질분해에 대한 감수성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키며, (3) 단백질 착체를 형성하기 위한 결합 친화도를 변화시키고, (4) 결합 친화도를 변화시키고, (4) 이러한 유사 물질의 다른 물리화학적 또는 작용 특성을 수여하거나 변형시키는 것이다. 유사물질은 자연적으로-발생된 펩타이드 서열 이외의 서열의 다양한 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들면, 단일 또는 다중 아미노산 치환(바람직하게는 보존적 아미노산 치환)은 자연적으로-발생된 서열에서(바람직하게는 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 바깥쪽의 폴리펩타이드의 부분에서) 이루어질 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시키지 않아야 한다(예컨대, 대체 아미노산은 모 서열에 존재하는 나선을 파괴하거나, 모 서열을 특징짓는 다른 유형의 2차 구조물을 파괴시키지 않아야 한다).

<53> "...와 함께"라는 구절은 치료의 개별 성분들의 동시적, 순차적 또는 별도의 투여를 내포한다. 예를 들면, 항체는 3일에 한번 투여될 수 있는 반면, 추가의 치료제는 1일 1회 투여된다. 항체는 추가의 치료제에 의한 질환 치료 이전 또는 이후에 투여될 수 있다. 유사하게, 항-IGF-1R 항체는 다른 요법, 예컨대 방사선요법, 화학요법, 광동력학적 요법, 수술 또는 다른 면역 요법 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다.

<54> "동시적으로" 및 "동시에"라는 용어는 상호교환적으로 사용되고, 본 발명의 조합 요법의 화합물이 (1) 시간적으로 동시에, 또는 (2) 통상의 치료 계획안의 과정동안 상이한 시간에 투여됨을 의미한다. 본원에서 "순차적으로"라는 용어는 제 1 성분의 투여 이후 제 2 성분을 투여함을 의미한다. 항-IGF-1R 항체는 제 1 성분 또는 제 2 성분일 수 있다. 제 1 성분의 투여후, 제 2 성분은 실질적으로 제 1 성분의 투여 직후에 투여될 수 있거나, 제 2 성분은 제 1 성분을 투여하고 나서 효과적인 기간이 지난 후에 투여될 수 있고; 효과적인 기간은 제 1 성분의 투여로부터 최대 이점을 실현하기 위해 제공된 시간의 양이다.

<55> "환자"라는 용어는 포유동물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

<56> 본원에서 "치료하는"이라는 용어는, 별도의 지시가 없는 한, 이러한 용어가 적용되는 질병 또는 증상, 또는 이러한 질병이나 증상의 1종 이상의 증후의 진행을 역전시키거나, 경감시키거나, 저해하거나, 이를 방지함을 의미한다. 본원에서 "치료"라는 용어는, 별도의 지시가 없는 한, "치료하는"에 대하여 바로 직전에 정의된 바와 같은 치료 작용을 언급한다.

<57> 인간 항체는 마우스 또는 래트 가변성 및/또는 불변성 영역을 가진 항체와 연관된 특정 문제들을 피한다. 완전한 인간 항-인간 IGF-1R 항체가 보다 바람직하다. 완전한 인간 항-IGF-1R 항체는 마우스 또는 마우스-유도체화된 단일클론 항체(Mabs)에 본질적인 면역성 및 알레르기성 반응을 최소화하여, 투여된 항체의 효능 및 안전성을 증가시킬 것으로 기대된다.

<58> 완전한 인간 항체의 사용은 반복적인 항체 투여를 필요로 할 수 있는 만성 및 재발성 인간 질환, 예컨대 염증 및 암의 치료에 실질적인 이점을 제공할 것으로 기대될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 보충물에 결합하지 않는 항-IGF-1R 항체를 제공한다.

<59> 본 발명의 또다른 양상에서, 항-IGF-1R 항체는 고 친화도를 갖고 IGF-1R에 결합한다. 한 실시양태에서, 항-IGF-1R 항체는 IGF-1R에 1×10^{-8} M 이하의 K_d 로 결합한다. 보다 바람직한 실시양태에서, 항체는 IGF-1R에 1×10^{-9} M 이하의 K_d 로 결합한다. 보다 바람직한 실시양태에서, 항체는 IGF-1R에 5×10^{-10} M 이하의 K_d 로 결합한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IGF-1R에 1×10^{-10} M 이하의 K_d 로 결합한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선

택된 항체와 실질적으로 동일한 K_d 로 IGF-1R에 결합한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 항체로부터의 1종 이상의 CDR을 포함하는 항체와 실질적으로 동일한 K_d 로 IGF-1R에 결합한다.

<60> 본 발명은 또한 인간 항-IGF-1R 항체와 동일한 항원 또는 에피토프에 결합하는 항-IGF-1R 항체를 사용한다. 본 발명은 또한 인간 항-IGF-1R 항체와 교차-경쟁하는 항-IGF-1R 항체를 사용할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 인간 항-IGF-1R 항체는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1이다. 또다른 바람직한 양태에서, 인간 항-IGF-1R은 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1로부터 선택된 항체로부터의 1종 이상의 CDR을 포함한다.

<61> 본 발명은 또한 인간 κ 유전자에 의해 암호화된 가변성 서열을 포함하는 항-IGF-1R 항체를 사용하여 실행될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 가변성 서열은 V_{κ} A27, A30 또는 012 유전자 군에 의해 암호화된다. 바람직한 실시양태에서, 가변성 서열은 인간 V_{κ} A30 유전자 군에 의해 암호화된다. 보다 바람직한 양태에서, 경쇄는 생식계열 V_{κ} A27, A30 또는 012로부터의 10개 이하의 아미노산 치환, 바람직하게는 6개 이하의 아미노산 치환, 더욱 바람직하게는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적 치환이다.

<62> 한 바람직한 실시양태에서, 항-IGF-1R 항체의 VL은, 생식계열 아미노산 서열에 비하여, 항체 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 임의의 1종 이상의 VL과 동일한 아미노산 치환을 포함한다.

<63> 또다른 바람직한 실시양태에서, 경쇄는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 VL의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 매우 바람직한 실시양태에서, 경쇄는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 경쇄의 CDR 영역과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 경쇄는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 경쇄의 1종 이상의 CDR 영역으로부터의 아미노산 서열을 포함한다.

<64> 본 발명은 또한 인간 중쇄 또는 인간 중쇄로부터 유도된 서열을 포함하는 항-IGF-1R 항체 또는 이의 일부분을 사용함으로써 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 중쇄 아미노산 서열은 인간 V_H DP-35, DP-47, DP-70, DP-71 또는 VIV-4/4.35 유전자 군으로부터 유도된다. 한 바람직한 실시양태에서, 중쇄 아미노산 서열은 인간 V_H DP-47 유전자 군으로부터 유도된다. 바람직한 실시양태에서, 중쇄는 생식계열 V_H DP-35, DP-47, DP-70, DP-71 및 VIV-4/4.35로 이루어진 군으로부터 선택된 8개 이하의 아미노산 변화, 보다 바람직하게는 6개 이하의 아미노산 변화, 보다 더 바람직하게는 3개 이하의 아미노산 변화를 포함한다.

<65> 바람직한 양태에서, 항-IGF-1R 항체의 VH는, 생식계열 아미노산 서열에 비해, 항체 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 임의의 1종 이상의 VH와 동일한 아미노산 치환을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 아미노산 치환은 항체 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.17.3, 4.9.2 또는 6.1.1의 임의의 1종 이상의 VH에서 발견되는 위치와 동일한 위치에서 이루어지지만, 동일한 아미노산을 사용하는 경우에 비해 보존적 아미노산 치환이 이루어진다.

<66> 또다른 바람직한 실시양태에서, 중쇄는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 VH의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 매우 바람직한 실시양태에서, 중쇄는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 중쇄의 CDR 영역과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 중쇄는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1의 중쇄의 1종 이상의 CDR 영역으로부터의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 중쇄는 상이한 중쇄로부터의 CDR로부터의 아미노산 서열을 포함한다. 보다 바람직한 실시양태에서, 상이한 중쇄로부터의 CDR은 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 또는 6.1.1로부터 취득된다.

<67> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IGF-1의 IGF-1R로의 결합 또는 IGF-2의 IGF-1R로의 결합을 저해하는 항-IGF-1R 항체를 사용한다. 바람직한 실시양태에서, IGF-1R은 인간으로부터 유래된다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 항-IGF-1R 항체는 인간 항체이다. 또다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 일부분은 IGF-1R 및 IGF-1 사이의 결합을 100nM 이하의 IC_{50} 으로 저해한다. 바람직한 실시양태에서, IC_{50} 은 10nM 이하이다. 보다 바람직한 실시양태에서, IC_{50} 은 5nM 이하이다. IC_{50} 은 당분야에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 전형적으로, IC_{50} 은 ELISA 또는 RIA에 의해 측정될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, IC_{50} 은 RIA에 의해 측정된다.

- <68> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IGF-1의 존재하에 IGF-1R의 활성화를 방지하는 항-IGF-1R 항체를 사용한다. 본 발명의 또다른 양상에서, 항체는 항체로 처리된 세포로부터 IGF-1R의 하향조절을 일으킨다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 및 6.1.1로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 중쇄, 경쇄 또는 이의 항원-결합 영역을 포함한다.
- <69> 인간 항체는 인간 면역글로불린 유전자 좌(locus)의 일부 또는 전체를 포함하는 인간 이외의 동물을 IGF-1R 항원으로 면역화함으로써 제조될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 인간 이외의 동물은 인간 면역글로불린 유전자 좌의 큰 단편을 포함하고 마우스 항체 생성시 결핍된 유전자조작된 마우스 변종인 제노마우스(XENOMOUSE: 등록상표)이다. 예를 들면, 그린(Green) 등의 문헌[Nature Genetics 7:13-21 (1994)] 및 미국 특허 제5,916,771호, 제5,939,598호, 제5,985,615호, 제5,998,209호, 제6,075,181호, 제6,091,001호, 제6,114,598호, 및 제6,130,364호를 참조한다. 또한, 국제 특허 출원 공개공보 제WO 91/10741호(1991년 7월 25일자로 공개됨); 제WO 94/02602호(1994년 2월 3일자로 공개됨); 제WO 96/34096호 및 제WO 96/33735호(둘다 1996년 10월 31일자로 공개됨); 제WO 98/16654(1998년 4월 23일자로 공개됨); 제WO 98/24893호(1998 6월 11일자로 공개됨); 제WO 98/50433호(1998년 11월 12일자로 공개됨); 제WO 99/45031호(1999년 9월 10일자로 공개됨); 제WO 99/53049호(1999년 10월 21일자로 공개됨); 제WO 00/09560호(2000년 2월 24일자로 공개됨); 및 제WO 00/037504호(2000년 1월 29일자로 공개됨)를 참조한다. 제노마우스(등록상표)는 완전한 인간 항체의 성인-유사 인간 레퍼토리(repertoire)를 생산하고, 항원-특이적 인간 단일클론 항체를 생성한다. 제 2 세대 제노마우스(등록상표)는 인간 중쇄 유전자 좌 및 κ 경쇄 유전자 좌의 메가베이스 크기의 생식계열 형태 YAC 단편의 도입을 통해 인간 항체 레퍼토리의 약 80%를 함유한다. 멘데즈(Mendez) 등의 문헌[Nature Genetics 15:146-156 (1997)], 그린(Green) 및 제이코보비츠(Jakobovits)의 문헌[J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)]을 참조한다.
- <70> IGF-1R 항원은 면역 반응을 자극하기 위해 보조제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 보조제는 경쟁 또는 비경쟁 프렌드(Freund)의 보조제, RIBI(뮤라밀 다이펩타이드) 또는 ISCOM(면역자극 복합체)를 포함한다. 이러한 보조제는 이를 국소적 침적물로 고립시킴으로써 신속한 분산으로부터 폴리펩타이드를 보호할 수 있거나, 이들은 대식세포에 대해 화학주성인 인자 및 면역 시스템의 다른 성분을 분비하도록 숙주를 자극하는 물질을 포함할 수 있다.
- <71> 경쇄의 가변성 영역을 암호화하는 핵산 분자는 A30, A27 또는 012 V κ 유전자로부터 유도될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 경쇄는 A30 V κ 유전자로부터 유도된다. 보다 바람직한 실시양태에서, 경쇄를 암호화하는 핵산 분자는 생식계열 A30 V κ 유전자로부터 선택된 10개 이하의 아미노산 변화, 바람직하게는 6개 이하의 아미노산 변화, 보다 더 바람직하게는 3개 이하의 아미노산 변화를 포함한다.
- <72> 한 실시양태에서, 항체는 돌연변이 이전의 항-IGF-1R 항체에 비하여 돌연변이된 항-IGF-1R 항체의 VH 또는 VL 영역에서 10개 이하의 아미노산 변화를 포함한다. 보다 바람직한 실시양태에서, 돌연변이된 항-IGF-1R 항체의 VH 또는 VL 영역에서 5개 이하, 보다 바람직하게는 3개 이하의 아미노산 변화가 존재한다. 또다른 실시양태에서, 불변성 도메인에서 15개 이하, 보다 바람직하게는 10개 이하, 보다 더 바람직하게는 5개 이하의 아미노산 변화가 존재한다.
- <73> 서열번호: 2, 6, 10, 14, 18 및 22는 6개의 항-IGF-1R κ 경쇄의 가변성 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 서열번호: 4, 8, 12, 16, 20 및 24는 6개의 항-IGF-1R 중쇄의 가변성 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 서열번호: 26은 항-IGF-1R 항체 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 및 6.1.1의 경쇄의 불변성 영역을 암호화하는 아미노산 서열을 나타내고, 서열번호: 25는 핵산 서열을 나타낸다. 서열번호: 28은 항-IGF-1R 항체 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 및 6.1.1의 중쇄의 불변성 영역을 암호화하는 아미노산 서열을 나타내고, 서열번호: 27은 핵산 서열을 나타낸다. 서열번호: 30, 32, 34, 36 및 44는 생식계열 중쇄 DP-35, DP-47, DP-70, DP-71 및 VIV-4의 아미노산 서열을 각각 제공한다. 서열번호: 33은 생식계열 중쇄 DP-70의 뉴클레오타이드 서열을 제공한다. 서열번호: 38, 40 및 42는 생식계열 κ 경쇄(이로부터 6개의 항-IGF-1R κ 경쇄가 유도됨)의 아미노산 서열을 제공한다.
- <74> 항-IGF-1R 항체는 대상에게 투여하기에 적합한 약학 조성물로 혼입될 수 있다. 전형적으로, 약학 조성물은 항체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에서, "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅물, 항박테리아제 및 항곰팡이제, 등장성 및 흡수 지연제, 및 생리적으로 상용가능한 기타 물질을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체의 예로는 물, 염수, 인산 완충 염수, 텍스트로즈, 글리세롤, 에탄올 등, 뿐만 아니라 이의 배합물이 포함된다. 많은 경우, 등장성 제제, 예를 들면 당, 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 항체의 보관 수명 및 효능을

증진시키는, 소량의 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 보존제 또는 완충액이 포함될 수도 있다.

<75> 약학 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들면 액체, 반고체 및 고체 투여형, 예컨대 액체 용액(예: 주사용 및 주입용 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 환제, 분말, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료 용도에 따라 좌우된다. 전형적인 조성물은 주사용 또는 주입용 용액, 예컨대 인간을 다른 항체로 수동적 면역화하기 위해 사용되는 것과 유사한 조성물의 형태이다. 바람직한 투여 방식은 비경구적(예: 정맥내, 피하, 복강, 근육내 또는 주입)이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또다른 바람직한 양태에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사로 투여된다. 당분야의 숙련가에 의해 이해될 수 있듯이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다.

<76> 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건하에서 멸균 상태이고 안정해야 한다. 조성물은 용액, 미세유화액, 분산액, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조물로 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 용액은 적절한 용매중에 필요한 양의 항-IGF-1R 항체를 상기 열거된 구성성분의 하나 또는 이의 배합물과 함께 혼입하고, 필요할 경우 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 물질로부터의 필요한 다른 구성성분들을 포함한 멸균 비히클내로 활성 화합물을 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조로서, 이들은 활성 구성성분에 대하여 임의의 추가의 목적하는 구성성분의 미리 멸균-여과된 용액으로부터의 분말을 제공한다. 용액의 적절한 유동성은, 예를 들면 코팅물, 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 조성물중에 흡수를 지연하는 제제, 예를 들면 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함함으로써 이루어질 수 있다.

<77> 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 화합물이 신속히 방출되는 것을 보호하는 담체, 예컨대 이식물, 경피 패치 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 조절된 방출 제형과 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생물상용성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스터, 및 폴리락트산 (polyactic acid)이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법은 특허되어 있거나, 일반적으로 당분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 예를 들면 로빈슨(J. R. Robinson)에 의해 편집된 문헌[Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

<78> 약학 조성물은 "치료 효과량" 또는 "예방 효과량"의 본 발명의 항체 또는 항체 부분을 포함할 수 있다. "치료 효과량"은 필요한 투여시 및 필요한 기간 동안 목적하는 치료적 결과를 달성하기에 효과적인 양을 말한다. 항체 또는 항체 부분의 치료 효과량은 개별체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 및 개별체에서 목적하는 반응을 이끌어 내는 항체 또는 항체 부분의 능력에 따라 달라질 것이다. 치료 효과량은 또한 치료학적으로 유리한 효과가 항체 또는 항체 부분의 임의의 독성 또는 유해 영향에 비해 큰 양이다. "예방 효과량"은 필요한 투여시 및 필요한 기간 동안 목적하는 예방적 결과를 달성하기에 효과적인 양을 말한다. 전형적으로, 예방적 투여량은 질환 이전 또는 질환의 초기 단계에 대상에게 사용되고, 예방 효과량은 치료 효과량에 비해 적을 것이다.

<79> 투여량 처방계획은 최적의 목적하는 반응을 제공하도록 조절될 수 있다. 예를 들면, 단일 거환이 투여되거나, 수회로 나누어진 투여량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 투여량이 치료 상황의 요건에 따라 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 항체를 포함하거나, 항체 및 1종 이상의 추가의 치료제를 포함하는 조합 요법을 포함한 약학 조성물은 단일 용량 또는 다중 용량으로 제형화될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위형으로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 투여 단위형은 치료될 포유동물 대상을 위한 단일 투여에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말하고; 각각의 단위는 필요한 약학 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 제공하도록 계산된 활성 화합물의 예정된 양을 함유한다. 본 발명의 투여 단위형에 대한 세부 사항은 (a) 활성 화합물의 고유의 특징 및 달성된 특정 치료적 또는 예방적 효과, 및 (b) 개별체에서 민감성의 치료를 위한 활성 화합물의 배합 기술에서의 본질적 제약에 의해 결정되고 이에 직접적으로 의존한다. 특히 유용한 제형은 20mM 구연산나트륨(pH 5.5), 140mM NaCl, 및 0.2mg/ml의 폴리소르베이트 80이 함유된 완충액 중 5mg/ml의 항-IGF-1R 항체이다.

<80> 추가의 제제의 존재 또는 부재하에, 항체는 증상이 치료되거나, 경감되거나, 치유될 때까지 적어도 일정 기간 동안에 1회 또는 1회 이상 투여될 수 있다. 항체는 일반적으로 종양이 존재하는 한 투여될 것이나, 항체는 종양 또는 암이 성장하는 것을 중단시키거나 이의 증량이나 부피가 감소하도록 해야 한다. 항체는 일반적으로 상기 기재된 바와 같이 약학 조성물의 일부로서 투여될 것이다. 항체의 투여량은 일반적으로 0.025 내지 100mg/kg, 보다 바람직하게는 0.05 내지 50mg/kg, 보다 바람직하게는 0.05 내지 20mg/kg, 보다 더 바람직하게

는 0.1 내지 10mg/kg의 범위일 것이다. 투여량은 경감될 증상의 유형 및 위증성에 따라 달라질 것임을 주지해야 한다. 또한, 임의의 특정 대상의 경우, 특정 투여량 처방계획은 개개의 요구, 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 일정 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본원에 제시된 투여량의 범위는 단지 예시적인 것으로 청구된 조성물의 범주 및 실행을 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.

- <81> 항체는 1일 3회 내지 매 6개월 마다 1회로 투여될 수 있다. 투여는, 예컨대 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 2일 마다 1회, 3일 마다 1회, 1주일 마다 1회, 2주일 마다 1회, 1개월 마다 1회, 2개월 마다 1회, 3개월 마다 1회, 및 6개월 마다 1회로 계획되어질 수 있다. 항체는, 경구, 점막, 구강, 비강, 흡인, 정맥내, 피하, 근육내, 비경구, 종양내 또는 국소적 경로로 투여될 수 있다.
- <82> 항체는 종양의 부위로부터 먼 부위에 투여될 수 있다. 항체는 또한 미니펌프를 통해 연속적으로 투여될 수 있다.
- <83> 특정 실시양태에서, 항체는 에어로졸 또는 흡인 형태로 투여될 수 있다. 액체에 용해되거나 현탁되지 않은 미세 분할된 고형 입자 형태인 건조 에어로졸은 또한 본 발명의 실행에 유용하다. 본 발명의 약학 제형은 미국 특허 제4,624,251호, 제3,703,173호, 제3,561,444호 및 제4,635,627호에 기재된 바와 같은 네블라이저를 사용하는 에어로졸 분사 형태로 투여될 수 있다.
- <84> 항체의 혈청 농도는 당분야에 공지된 임의의 방법으로 측정될 수 있다. 항체는 또한 암이나 종양이 발생하는 것을 방지하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 이는 IGF-1의 "높은 정상" 수준을 갖는 환자에게 특히 유용한데, 이들 환자가 통상의 암이 진행될 위험이 높은 것으로 보이기 때문이다. 상기 로젠 등의 문헌을 참조한다.
- <85> 본 발명의 방법에 사용된 항체는 표지화될 수 있다. 이는 검출가능한 마커의 혼입, 예를 들면 방사성동위원소 표지된 아미노산의 혼입 또는 표시된 아비딘(예를 들면, 광학적 또는 비색적 방법으로 검출될 수 있는 효소적 활성 또는 형광 마커를 포함한 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 바이오티닐 잔기의 폴리펩타이드로의 부착에 의해 수행될 수 있다. 특정 상황에서, 표지 또는 마커는 또한 치료적일 수 있다. 폴리펩타이드 및 당단백질을 표지하는 다양한 방법은 당분야에 공지되어 있고, 사용될 수 있다. 폴리펩타이드에 대한 표지의 예로는, 한정되는 것은 아니지만 다음을 포함한다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예: ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{30}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), 형광 표지(예: FITC, 로다민, 란타나이드 포스포러스), 효소적 표지(예를 들면, 양고추냉이 퍼옥시다아제, β -갈락토시다아제, 루시페라아제, 알칼리성 포스파타아제), 화학발광물질, 바이오티닐기, 2차 수용체(예컨대, 로이신 지퍼(zipper) 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 인식되는 예정된 폴리펩타이드 에피토프. 일부 실시양태에서, 표지는 다양한 길이의 스페이서 암(spacer arm)에 의해 부착되어 강력한 입체 장애를 감소시킨다.
- <86> 본 발명에 사용된 항체는 바람직하게는 인간 면역글로불린 유전자를 발현하는 세포로부터 유도된다. 유전자도입 마우스의 사용은 이러한 "인간" 항체를 제조하는 것으로 당분야에 공지되어 있다. 이러한 한 방법은 1996년 12월 3일자로 출원된 미국 특허 출원 제08/759,620호에 개시되어 있다. 또한, 멘데즈(Mendez) 등의 문헌 [*Nature Genetics* 15:146-156 (1997)]; 그린(Green) 및 자코보비츠(Jakobovits)의 문헌 [*J. Exp. Med.* 188:483-495 (1998)]; 유럽 특허 제0 463 151호(1996년 6월 12일자로 수여 공개됨); 및 국제 특허 출원 제WO 94/02602호(1994년 2월 3일자로 공개됨), 제WO 96/34096호(1996년 10월 31일자로 공개됨); 및 제WO 98/24893호(1998년 6월 11일자로 공개됨)를 참조한다.
- <87> 앞서 주지된 바와 같이, 본 발명은 항체 단편의 사용을 포함한다. 항체 단편, 예컨대 Fv, F(ab')₂ 및 Fab는 손상되지 않은 단백질의 분열, 예를 들면 단백질분해제 또는 화학적 분열에 의하여 제조될 수 있다. 다르게는, 끝이 잘린(truncated) 유전자가 고안된다. 예를 들면 F(ab')₂ 단편의 일부를 암호화하는 키메라성 유전자는 CH1 도메인 및 H 쇄의 힌지(hinge) 영역을 암호화하는 DNA 서열을 포함하고, 이후 번역 종결 코돈에 의해 끝이 잘린 분자를 제공한다.
- <88> 한 시도에서, 중쇄 및 경쇄 J 영역을 암호화하는 컨센서스 서열이 사용되어, V 영역 부분의 인간 C 영역 부분으로의 후속적인 결합을 위해 유용한 제한 부위를 J 영역으로 도입하는 프라이머로서 사용하기 위한 올리고뉴클레오타이드를 고안한다. C 영역 cDNA는 부위 지향된 돌연변이생성에 의해 개질되어 제한 부위를 인간 서열중의 유사 위치에 둔다.
- <89> 본 발명에 사용된 항체를 수득하는데 사용하기 위한 발현 벡터는 플라스미드, 레트로바이러스, 코스미드, YAC, EBV 유도된 에피솜(episome) 등을 포함한다. 편리한 벡터는 통상 임의의 VH 또는 VL 서열이 쉽게 삽입되거나 발

현될 수 있도록 유전자조작된 적절한 제한 부위를 갖는, 기능적으로 완전한 인간 CH 또는 CL 면역글로불린 서열을 암호화하는 벡터이다. 이러한 벡터에서는, 삽입된 J 영역중의 접합(splice) 공여체 부위 및 인간 C 영역 앞의 접합 수용체 부위 사이에, 및 인간 CH 엑손(exon)내에 발생하는 접합 영역에서 일반적으로 접합이 발생한다. 폴리아데닐화 및 전사 종결은 암호화 영역의 하류에 위치한 고유의 염색체 부위에서 발생한다. 생성된 키메라성 항체는 레트로바이러스 LTR, 예컨대 SV-40 초기 프로모터(오카야마(Okayama) 등의 문헌[Mol. Cell. Bio. 3:280 (1983)] 참조), 로우스 육종 바이러스(Rous sarcoma virus) LTR(고만(Gorman) 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. 79:6777 (1982)] 참조), 및 몰로니 뮤린(moloney murine) 백혈병 바이러스 LTR(그로셰들(Grosschedl) 등의 문헌[Cell 41 :885 (1985)] 참조); 고유의 Ig 프로모터 등을 비롯한 임의의 강한 프로모터에 결합될 수 있다.

<90> 본 발명에 사용하기 위해 생성된 항체는 초기에 특별히 요구되는 동기준 표본(isotype)을 가질 필요는 없다. 오히려, 생성된 항체는 임의의 동기준 표본을 소유할 수 있고, 이는 이후 통상의 기법을 이용하여 교체될 수 있는 동기준 표본일 수 있다. 이들은 직접적인 재조합 기법(예를 들면, 미국 특허 제4,816,397호를 참조함), 및 세포-세포 융합 기법(예를 들면, 미국 특허 제5,916,771호를 참조함)을 포함한다.

<91> 상기 주지된 바와 같이, 본 발명의 항체의 효과자(effector) 기능은 다양한 치료적 용도를 위해 동기준 표본 교체에 의해 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM으로 바뀔 수 있다. 더욱이, 세포 살해를 위한 보충물에 대한 의존성은 이특이적물질(bispecifics), 항체독소(immunotoxins), 또는 방사성동위원소 표지 등을 사용함으로써 방지될 수 있다.

<92> (i) 하나는 IGF-1R에 특이적이고 나머지는 제 2 분자에 특이적인 2개의 항체: (ii) IGF-1R에 대해 특이적인 1개의쇄 및 제 2 분자에 특이적인 제 2 쇄를 갖는 단일 항체, 또는 (iii) IGF-1R 및 기타 분자에 특이적인 단일쇄 항체를 포함하는 이특이적 항체가 생성될 수 있다. 이러한 이특이적 항체는, 예를 들면 프랜저(Fanger) 등의 문헌[Immunol. Methods 4:72-81 (1994)]; 화이트(Wright) 및 해리스(Harris) 등의 상기 문헌; 및 트라우네커(Trautnecker) 등의 문헌[Int. J. Cancer (Suppl.) 7:51-52 (1992)]에 공지된 기법을 사용하여 생성될 수 있다.

<93> "카파바디(kappabody)"(III 등의 문헌[Protein Eng. 10:949-57 (1997)] 참조), "미니바디(minibody)"(마틴(Martin) 등의 문헌[EMBO J. 13:5303-9 (1994)], "다디아바디(diabody)"(홀리거(Holliger) 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 90:6444-6448 (1993)] 참조), 및 "야누신(janusin)"(트라우네커 등의 문헌[EMBO J. 10:3655-3659 (1991)] 및 트라우네커 등의 문헌[Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52 (1992)] 참조)을 비롯한, 본 발명에 사용하기 위한 항체가 제조될 수도 있다.

<94> 사용된 항체는 통상의 기법에 의해 항체독소로서 작용하도록 개질될 수 있다. 비테타(Vitetta)의 문헌[Immunol. Today 14:252 (1993)]을 참조한다. 또한 미국 특허 제5,194,594호를 참조한다. 방사성동위원소 표지된 항체는 공지된 기법을 사용하여 제조될 수도 있다. 예를 들면, 정한스(Junghans) 등의 문헌[Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686 (제2판, 샤프너(Chafner) 및 롱고(Longo) 편집, Lippincott Raven (1996))]을 참조한다. 또한, 미국 특허 제4,681,581호, 제4,735,210호, 제5,101,827호, 제5,102,990호(Re. 35,500), 제5,648,471호, 및 제5,697,902호를 참조한다.

<95> 본 발명의 실행에 특히 유용한 항체는 국제 특허 출원 공개공보 제WO 02/053596호에 개시된 항체를 포함하고, 이는 추가로 항체 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 및 4.17.3를 개시하고 있다. 공개된 특허출원에 개시된 바와 같이, 이러한 항체를 생성하는 하이브리도마는 VA 20110-2209, 마나사스 10801 유니버시티 볼러바드 소재의 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection: ATCC)에 하기 기탁 번호로 2000년 12월 12일자로 기탁되었다:

하이브리도마	기탁 번호
2.12.1	PTA-2792
2.13.2	PTA-2788
2.14.3	PTA-2790
3.1.1	PTA-2791
4.9.2	PTA-2789
4.17.3	PTA-2793

<96>

<97> 이들 항체는 인간 카파 경쇄를 갖는 완전한 인간 IgG2 또는 IgG4 중쇄이다. 특히, 본 발명은 이들 항체의 아미노산 서열을 갖는 항체의 사용에 관한 것이다.

<98> 본 발명에 사용된 항체는 바람직하게는 높은 친화도, 전형적으로는 고체 상 또는 용액 상으로 측정될 경우 약

10^{-9} 내지 약 10^{-11} M의 K_d 값을 갖는다.

- <99> 본 발명에 사용된 항체는 하이브리도마 세포주 이외의 세포주에서 발현될 수 있다. 특별한 항체를 위한 게놈 클론 또는 cDNA를 암호화하는 서열이 적합한 포유동물 또는 포유동물 이외의 숙주 세포의 형질도입에 사용될 수 있다. 형질도입은 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포에 도입하기 위한 임의의 공지 방법, 예를 들면 폴리뉴클레오타이드를 바이러스(또는 바이러스 벡터)에 패키징화하고 숙주 세포를 이러한 바이러스(또는 벡터)로 변환시키거나, 미국 특허 제4,399,216호, 제4,912,040호, 제4,740,461호, 및 제4,959,455호에 예시된 바와 같이, 당 분야에 공지된 유전자도입 절차에 의해 이루어질 수 있다. 이종기원의 폴리뉴클레오타이드를 포유동물 세포내로 도입하는 방법은 당분야에 공지되어 있고, 한정되는 것은 아니지만, 텍스트란-매개된 유전자도입, 인산칼슘 침전, 폴리브렌 매개된 유전자도입, 원형질체 융합, 전기천공, 입자 폭발, 폴리뉴클레오타이드(들)의 리포솜 중 캡슐화, 펩타이드 공액, 덴드리머(dendrimer), 및 DNA의 핵내로의 직접적인 미소주사가 포함된다.
- <100> 발현을 위한 숙주로서 이용가능한 포유동물 세포주는 당분야에 공지되어 있고, 한정되는 것은 아니지만 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, NS0₁, HeLa 세포, 새끼 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 및 인간 hepatoma 세포성 암종 세포(예: Hep G2)를 비롯한, 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC)으로부터 입수가능한 많은 불멸 세포주를 포함한다. 박테리아, 효모, 곤충 및 식물 세포를 비롯한, 포유동물 이외의 세포가 또한 사용될 수 있다. 비-인간 글리코실화로부터 야기되는 면역원성, 약동력학적, 및/또는 효과자 기능의 변화를 방지하기 위해, 글리코실화를 제거하는 항체 CH2 도메인의 부위 지향된 돌연변이 생성이 바람직할 수 있다. 발현의 글루타민 신타아제 시스템은 유럽 특허 제0 216 846호, 제0 256 055호 및 제0 323 997호, 및 유럽 특허 출원 제89303964.4호와 관련하여 전체로 또는 부분적으로 논의된다.
- <101> 본 발명에 사용하기 위한 항체는 목적하는 면역글로불린 중질 및 경쇄 서열을 위해 유전자도입된 포유동물 또는 식물의 발생, 및 항체의 이의 회복가능한 형태로의 생성을 통해 유전자도입적으로 제조될 수도 있다. 유전자도입 항체는 염소, 소 또는 기타 포유동물의 젖에서 생성되고 회수될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,827,690호, 제5,756,687호, 제5,750,172호, 및 제5,741,957호를 참조한다.

효 과

- <102> 항-IGF-1R 항체를 화학치료제와 같은 다른 치료제 및 호르몬 요법과 함께 투여하였을 때, 각각의 제제 단독 사용에 비해 종양 성장 저해가 증가되었다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <103> 본 발명의 이점은 하기 실시예를 참조하여 추가로 이해될 수 있다. 이들 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 예시할 목적으로, 청구범위의 유효 범주를 제한하고자 하는 것이 아니다.
- <104> 실시예 I:
- <105> 진행된 비-혈액학적 악성종양의 치료에 있어서 도세탁셀과 조합된 항-IGF-1R 항체
- <106> 진행된 단계의 비-혈액학적 악성종양(정확히 측정될 수 있고, 크기가 통상의 컴퓨터조작된 X선 단층 촬영(CT) 스캔에 의해 $\geq 2\text{cm} \times 1\text{cm}$ 이거나, 척수 CT 스캔에 의해 $\geq 1\text{cm} \times 1\text{cm}$ 인 1개 이상의 병변으로 한정된 측정가능한 질환)을 겪는 환자는 각 주기의 1일째 1시간에 걸쳐 정맥내(IV) 주입에 의해 표준 용량의 도세탁셀(탁소테레)(75mg/m² 이하, 신체 표면적(body surface area: BSA)을 계산하기 위해 실제 체중을 사용함)을 제공받았다. 도세탁셀 주입이 완료된 후, 본원에 기재된 바와 같은 항-IGF-1R 항체를 정맥내로 5mg/ml의 액체 제형으로 0.1mg/kg 내지 10mg/kg의 투여량으로 투여하였다. 치료 처방계획을 21일 이후에, 항-IGF-1R 항체 투여량을 단계적으로 증진시키면서, 매 21일 마다 질환 진행 또는 허용가능하지 않은 독성이 진전될 때까지 최소 2 주기 및 최대 17 주기 동안 반복하였다. 도세탁셀에 대한 약물치료전 처방계획은 도세탁셀 투여 1일 전에 시작하여 3일 동안 매일 2회 8mg의 텍사메타손을 경구 투여함을 포함하였다. 예방적 항-구토제를 필요에 따라 제공하였다.
- <107> 투여량의 단계적 증진은 투여량 수준(코호트(cohort))당 3 내지 6명의 대상에 의한 투여량-배가(doubling) 도식을 사용하는 가속화된 적정 고안을 사용하였다. 각각의 새로운 코호트내에서는, 대상들 사이의 대기 기간이 필요하지 않았다. 후속적인 코호트는 현행 투여량 수준에서 제 1 대상이 21일 동안 관찰되고, 후속적인 대상이 14일 동안 관찰될 때까지 개방되지 않았다.
- <108> 다음의 중점을 측정하였다: 항-IGF-1R 항체의 안전성, 내인성, 약동력학적(PK) 매개변수; 인간 항-인간 항체 반

응(HAHA); 반응을 및 진행 시간; 및 순환 종양 세포(circulating tumor cell: CTC) 및 순환 가용성 IGF-1R의 수.

<109> 실시예 II:

<110> 진행된 비-소 세포 폐암의 치료에 있어서의 파클리탁셀 및 카보플라틴과 조합된 항-IGF-1R 항체

<111> 연구의 파트 1에서, 이전에 화학요법을 수여받지 않은, 단계 IIIB 또는 단계 IV 또는 재발성(수술/방사선치료 후), 측정가능성, 비-소 세포 폐암(NSCLC)을 겪는 환자는 3시간에 걸쳐 정맥내 주입으로 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 의 표준 투여량으로 파클리탁셀(탁셀)을 제공받았다. 파클리탁셀을 제공받기 이전에, 모든 환자는 예방적인 항알레르기성/항구토성 약물을 제공받았다. 카보플라틴(파라플라틴)을 정맥내 주입에 의해 15 내지 30분 동안 투여하였고; 투여량을 $6\text{mg}/\text{ml}$ x 분의 표적 곡선하 영역(area under the curve: AUC)으로 칼버트(Calvert) 식에 기초하여 계산하였다. 카보플라틴 주입을 완료한 후, 본원에 기재된 바와 같은 항-IGF-1R 항체를 $5\text{mg}/\text{ml}$ 의 제형으로 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 내지 $10\text{mg}/\text{kg}$ 의 투여량으로 정맥내로 투여하였다. 치료 처방계획을 21일 이후, 항-IGF-1R 항체 투여량을 단계적으로 증진시키면서, 매 21일 마다 질환 진행 또는 허용가능하지 않은 독성이 진전될 때까지 최소 1 주기 및 최대 6 주기 동안 반복하였다.

<112> 투여량은 코호트당 3 내지 6명의 대상에 의한 투여량-배가 도식을 사용하는 가속화된 적정 고안을 사용하여 단계적으로 증진되었다. 각각의 새로운 코호트내에서는, 대상들 사이의 대기 기간이 필요하지 않았다. 후속적인 코호트는 현행 투여량 수준에서 제 1 대상이 21일 동안 관찰되고, 후속적인 대상이 14일 동안 관찰될 때까지 개방되지 않았다.

<113> 일단 6명 이상의 환자가 21일 동안 관찰되면(즉, 1 주기가 완료되면), 연구의 무작위화된 제 2 부분이 시작될 것이다.

<114> 연구의 파트 2는 파클리탁셀 및 카보플라틴과 조합된 항-IGF-1R 항체(암(arm) A) 및 파클리탁셀과 카보플라틴 단독(암 B)의 2-암 무작위화된, 비-비교적 연구이다. 파트 2의 1일째, 양쪽 암에서의 환자들에게 파트 1에서와 동일한 기간에 걸쳐 동일한 투여량의 파클리탁셀 및 카보플라틴을 제공하였다. 카보플라틴의 투여후, 암 A에서의 환자들에게 또한 파트 1에서 제공된 것과 동일한 항-IGF-1R 항체를 제공하였다. 투여량을 파트 1에서 입증된 안전성 및 내인성의 견지에서 결정하였다. 치료를 21일 이후, 이어 매 21일 마다, 진행 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지, 최소 2주기 및 최대 6주기 동안 반복하였다.

<115> 다음의 종점을 측정하였다: 항-IGF-1R 항체의 PK 매개변수, HAHA, 반응을 및 진행 시간, CTC, 순환 IGF-1, IGFBP, 및 가용성 순환 IGF-1R.

<116> 실시예 III:

<117> 전이성 유방암에 있어서 도세탁셀 및 에피루비신과 조합된 항-IGF-1R

<118> 2차원으로 정확히 측정될 수 있고, 크기가 통상의 CT 스캔에 의해 $\geq 2\text{cm} \times 1\text{cm}$ 이거나, 척수 CT 스캔에 의해 $\geq 1\text{cm} \times 1\text{cm}$ 인 1개 이상의 병변을 갖는 전이성 유방암을 겪는 환자는 15분간의 단일 주입으로서 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 의 에피루비신을 제공받았다. 1시간의 휴식 후, $75\text{mg}/\text{m}^2$ 의 도세탁셀(탁소테레)을 단일 정맥내 주입으로서 투여한 후, 본원에 기재된 항-IGF-1R 항체를 정맥내로 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 내지 $10\text{mg}/\text{kg}$ 의 투여량으로 투여하였다. 예방적 항-구토제를 필요에 따라 제공하였다. 치료를 21일 이후, 항-IGF-1R 항체 투여량을 단계적으로 증진시키면서, 매 21일 마다 질환 진행 또는 허용가능하지 않은 독성이 진전될 때까지 최소 2 주기 및 최대 6 주기 동안 반복하였다.

<119> 투여량은 코호트당 3 내지 6명의 대상에 의한 투여량-배가 도식을 사용하는 가속화된 적정 고안을 사용하여 단계적으로 증진되었다. 각각의 새로운 코호트내에서는, 대상들 사이의 대기 기간이 필요하지 않았다. 후속적인 코호트는 현행 투여량 수준에서의 제 1 대상이 21일 동안 관찰되고, 후속적인 대상이 14일 동안 관찰될 때까지 개방되지 않았다.

<120> 다음의 종점을 측정하였다: PK 매개변수, HAHA, 반응을 및 진행 시간. 진행 시간 및 전체 생존율을 카플란-마이어 생성물 제한 방법(Kaplan-Meier product limit method)을 사용하여 계산하였다.

<121> 실시예 IV:

<122> 호르몬-난치성 전립선암에 있어서 도세탁셀 및 프레드니손과 조합된 항-IGF1R

<123> 대상은, 전립선의 전이성 선암을 갖고, 1종 이상의 호르몬 치료(고환절제술, 에스트로겐, LHRH 요법 등) 후 테스토스테론 수준이 50ng/dL 미만이고, 전립선-특이적 항원(PSA)이 20ng/mL 이상이며, 1주 이상의 간격으로 3회 연속적으로 측정된 호르몬 요법시 PSA가 최하점에 비해 50% 이상 증가한 환자였다. 도세탁셀에 대한 약물치료 전의 처방계획은 도세탁셀 투여 1일 전에 시작하여 3일 동안 매일 2회 8mg의 텍사메타손을 경구 투여함을 포함하였다. 75mg/m² 투여량의 도세탁셀(탁소테레)(BSA를 계산하기 위해 실제 체중을 사용함)을 각 주기의 1일째 1시간에 걸쳐 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하였다. 도세탁셀 주입이 완료된 후, 본원에 기재된 바와 같은 항-IGF-1R 항체를 정맥내로 5mg/mL의 액체 제형으로 투여하였다. 프레드니손을 1일째 출발하여 1일당 2회, 경구로 5mg의 투여량으로 제공하였다. 예방적 항-구토제를 필요에 따라 제공할 수 있다. 치료 처방계획을 매 21일 마다(±3일), 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 진단될 때까지, 최대 10주기 동안 반복하였다.

<124> 다음의 종점을 측정하였다: PSA 반응, 항-IGF-1R 항체의 집단 PK 매개변수, HAHA, CTC 및 CTC 발현 IGF-1R의 총 수.

<125> 전술된 본 발명은 이해하기 쉽도록 예시 및 실시예에 의해 일부 상세히 기재되어 있지만, 당분야의 숙련가라면 본 발명의 교시의 견지에서 첨부된 청구의 범위의 취지 및 범주를 벗어나지 않고 특정 변형 및 변경이 이루어질 수 있음을 쉽게 알 것이다.

도면의 간단한 설명

<126> 도 1a 내지 1c는 6개의 인간 항-IGF-1R 항체로부터의 경쇄 가변성 영역의 뉴클레오타이드 서열의 서로에 대한 배열 및 생식계열 서열에 대한 배열을 도시한다. 도 1a는 항체 2.12.1(서열번호: 1), 2.13.2(서열번호: 5), 2.14.3(서열번호: 9) 및 4.9.2(서열번호: 13)의 경쇄의 가변성 영역(VL)의 뉴클레오타이드 서열의 서로에 대한 배열 및 생식계열 V_K A30 서열(서열번호: 39)에 대한 배열을 도시한다. 도 1b는 항체 4.17.3의 VL의 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 17)의 생식계열 V_K 012 서열(서열번호: 41)에 대한 배열을 도시한다. 도 1c는 항체 6.1.1의 VL의 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 21)의 생식계열 V_K A27 서열(서열번호: 37)에 대한 배열을 도시한다. 이 배열들은 또한 각 항체로부터의 VL의 CDR 영역을 보여준다. 도 1a 내지 1c의 컨센서스(consensus) 서열은 서열번호: 53 내지 55에 각각 나타나 있다.

<127> 도 2a 내지 2d는 6개의 인간 항-IGF-1R 항체로부터의 중쇄 가변성 영역의 뉴클레오타이드 서열의 서로에 대한 배열 및 생식계열 서열에 대한 배열을 도시한다. 도 2a는 항체 2.12.1의 VH의 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 3)의 생식계열 VH DP-35 서열(서열번호: 29)에 대한 배열을 도시한다. 도 2b는 항체 2.14.3의 VH의 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 11)의 생식계열 VIV-4/4.35 서열(서열번호: 43)에 대한 배열을 도시한다. 도 2c는 항체 2.13.2(서열번호: 7), 4.9.2(서열번호: 15) 및 6.1.1(서열번호: 23)의 VH의 뉴클레오타이드 서열의 서로에 대한 배열 및 생식계열 VH DP-47 서열(서열번호: 31)에 대한 배열을 도시한다. 도 2d는 항체 4.17.3의 VH의 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 19)의 생식계열 VH DP-71 서열(서열번호: 35)에 대한 배열을 도시한다. 배열은 또한 항체의 CDR 영역을 보여준다. 도 2a 내지 2d의 컨센서스 서열은 서열번호: 56 내지 59 각각에 나타나 있다.

<128> 도 3a는 생식계열 서열에 비교된 2.13.2 및 2.12.1의 중쇄 및 경쇄의 상이한 영역에서의 돌연변이 수를 도시한다. 도 3a 내지 3d는 항체 2.13.2 및 2.12.1의 중쇄 및 경쇄로부터의 아미노산 서열의, 이들이 유도된 생식계열 서열과의 배열을 도시한다. 도 3b는 항체 2.13.2의 중쇄의 아미노산 서열(서열번호: 45)의, 생식계열 서열 DP-47(3-23)/D6-19/JH6(서열번호: 46)과의 배열을 도시한다. 도 3c는 항체 2.13.2의 경쇄의 아미노산 서열(서열번호: 47)의, 생식계열 서열 A30/Jk2(서열번호: 48)과의 배열을 도시한다. 도 3d는 항체 2.12.1의 중쇄의 아미노산 서열(서열번호: 49)의, 생식계열 서열 DP-35(3-11)/D3-3/JH6(서열번호: 50)과의 배열을 도시한다. 도 3e는 항체 2.12.1의 경쇄의 아미노산 서열(서열번호: 51)의, 생식계열 서열 A30/Jk1(서열번호: 52)과의 배열을 도시한다. 도 3b 내지 3e의 경우, 신호 서열은 이탤릭체이고, CDR은 밑줄그어져 있으며, 불변성 도메인은 볼드체(bold)이고, 골격(FR) 돌연변이는 아미노산 잔기 위에 플러스 사인("+")으로 강조되어 있으며, CDR 돌연변이는 아미노산 잔기 위에 별표로 강조되어 있다.

<129> 도 4는 항-IGF-1R 항체 2.13.2 및 4.9.2가 3T3-IGF-1R 종양에서 IGF-1R 포스포티로신 신호를 감소시킴을 보여준다.

<130> 도 5는 항-IGF-1R 항체 2.13.2가 생체내에서 3T3-IGF-1R 종양 성장을 저해함을 보여준다.

도면

도면1a

2.13.2K	GACATCCAGA	TGACCCAGTT	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
A30	GACATCCAGA	TGACCCAGTC	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
2.14.3k	-----	-----	----TCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	26
2.12.1k	-----	-----	-----	-----TGCAT	CTGTAGGAGA	15
4.9.2k	GACATCCAGA	TGACCCAGTC	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
컨센서스	GACATCCAGA	TGACCCAGTY	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
CDR1						
2.13.2K	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AATGATTTAG	100
A30	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AATGATTTAG	100
2.14.3k	CAGAGTCACC	TTCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGACATTAGA	CGTGATTTAG	76
2.12.1k	CAGAGTCACC	TTCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGACATTAGA	CGTGATTTAG	65
4.9.2k	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AGTGATTTAG	100
컨센서스	CAGAGTCACC	WTCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGRCATTAGA	MRTGATTTAG	100
2.13.2K	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
A30	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
2.14.3k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCTC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	126
2.12.1k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCTC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	115
4.9.2k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
컨센서스	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCTC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
CDR2						
2.13.2K	GCATCCCGTT	TGCACAGAGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200
A30	GCATCCAGTT	TGCACAGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200
2.14.3k	GCATCCCGTT	TACAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	176
2.12.1k	GCATCCCGTT	TACAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	165
4.9.2k	GCATCCAAAT	TACACCGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200
컨센서스	GCATCCMRWT	TRCMMGWGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200
2.13.2K	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
A30	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
2.14.3k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	226
2.12.1k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	215
4.9.2k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCCG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
컨센서스	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCMG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
CDR3						
2.13.2K	CAACTTATTA	CTGTTTACAA	CATAATAGTT	ACCCTGCAG	TTTGGCCAG	300
A30	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAGTT	ACCCTGCN-	-----	288
2.14.3k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAATT	ATCCTCGGAC	GTTCGGCCAA	276
2.12.1k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAATT	ATCCTCGGAC	GTTCGGCCAA	265
4.9.2k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAGTT	ACCCTCGGAC	TTTCGGCGGA	300
컨센서스	CAACTTATTA	CTGTCTACAR	CATAATARTT	ATCCKYBSNS	KTTYGGCSRR	300
2.13.2K	GGGACCAAGC	TGGAGATCAA	AC----			322
A30	-----	-----	-----			288
2.14.3k	GGGACCAAGC	TGGAAATCAT	ACGAAC			302
2.12.1k	GGGACCAAGC	TGGAAATCAT	ACGAAC			291
4.9.2k	GGGACCAAGC	TGGAGATCAA	AC----			322
컨센서스	GGGACCRAGS	TGGARATCAW	ACGAAC			326

도면1b

4.17.3K 012 컨센서스	-----AGGAGA GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA	7 50 50
CDR1		
4.17.3K 012 컨센서스	CAGAGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAGCATTAGT ACCTTTTAA CAGAGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAGCATTAGC AGCTATTTAA CAGAGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAGCATTAGY ASCTTTTAA	57 100 100
4.17.3K 012 컨센서스	ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAACTCCT GATCCATGTT ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAACTCCT GATCTATGCT ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAACTCCT GATCTATGTT	107 150 150
CDR2		
4.17.3K 012 컨센서스	GCATCCAGTT TCAAGGTGG GGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGATC GCATCCAGTT TCAAGGTGG GGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGATC GCATCCAGTT TCAAGGTGG GGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGATC	157 200 200
4.17.3K 012 컨센서스	TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG	207 250 250
CDR3		
4.17.3K 012 컨센서스	CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAATG CCCCACTCAC TTTCGGCGGA CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAATG CCC-TOCH- CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAATG CCCAYYCH TTTCGGCGGA	257 288 300
4.17.3K 012 컨센서스	GGGACCAAGG TGGAGATCAA AC GGGACCAAGG TGGAGATCAA AC	279 288 322

도면1c

6.1.1K A27 컨센서스	GAATTTGTGT TGACGCAGTC TCCAGGCACC CTGTCTTTGT GTCCAGGGGA GAATTTGTGT TGACGCAGTC TCCAGGCACC CTGTCTTTGT GTCCAGGGGA	50 50
CDR1		
6.1.1K A27 컨센서스	AGAGCCACC CTCTCCTGTA GGGCCAGTCA GAGTGTTCGC GGCAGSTACT AGAGCCACC CTCTCCTGCA GGGCCAGTCA GAGTGTTAGC AGCAGSTACT AGAGCCACC CTCTCCTGTA GGGCCAGTCA GAGTGTTCGC GGCAGSTACT	49 100 100
6.1.1K A27 컨센서스	TAGCCTGGTA CCAGCAGAAA CCTGGCCAGG CTCCCAGGCT CCTCATCTAT TAGCCTGGTA CCAGCAGAAA CCTGGCCAGG CTCCCAGGCT CCTCATCTAT TAGCCTGGTA CCAGCAGAAA CCTGGCCAGG CTCCCAGGCT CCTCATCTAT	99 150 150
CDR2		
6.1.1K A27 컨센서스	GGTGCATCCA GCAGGGCCAC TGGCATCCCA GACAGGTTCA GTGGCAGTGG GGTGCATCCA GCAGGGCCAC TGGCATCCCA GACAGGTTCA GTGGCAGTGG GGTGCATCCA GCAGGGCCAC TGGCATCCCA GACAGGTTCA GTGGCAGTGG	149 200 200
6.1.1K A27 컨센서스	GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGACTGGAG CCTGAAGATT GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGACTGGAG CCTGAAGATT GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGACTGGAG CCTGAAGATT	199 250 250
CDR3		
6.1.1K A27 컨센서스	TTGCAGTGT TTACTGTCAG CAGTATGGTA GTTCACCTCG NACGTTCCGC TTGCAGTGT TTACTGTCAG CAGTATGGTA GTTCACCTCG NACGTTCCGC TTGCAGTGT TTACTGTCAG CAGTATGGTA GTTCACCTCG NACGTTCCGC	249 288 300
6.1.1K A27 컨센서스	CAAGGGACCA AGGTGGAAAT CAAAC CAAGGGACCA AGGTGGAAAT CAAAC	274 290 325

도면2a

2.12.1H	-----	GGGAGGC	TTGGTCAAGC	CTGGA	GGTC	26	
DP35	CAGGTGCAGC	TGGTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTCAAGC	CTGGAGGGTC	50	
컨센서스	CAGGTGCAGC	TGGTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTCAAGC	CTGGAGGGTC	50	
CDR1							
2.12.1H	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CAC	TTTCAGT	GACTACTATA	76
DP35	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CAC	TTTCAGT	GACTACTACA	100
컨센서스	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CAC	TTTCAGT	GACTACTATA	100
2.12.1H	TGAGCTGGAT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAG	ATG	GGTTTCATAC	126
DP35	TGAGCTGGAT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAG	ATG	GGTTTCATAC	150
컨센서스	TGAGCTGGAT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAG	ATG	GGTTTCATAC	150
CDR2							
2.12.1H	ATTAGTAGTA	GTGGTAGTAC	CAG	ACTAC	GCAGACTCTG	TGAAGGGCCG	176
DP35	ATTAGTAGTA	GTGGTAGTAC	CAG	ACTAC	GCAGACTCTG	TGAAGGGCCG	200
컨센서스	ATTAGTAGTA	GTGGTAGTAC	CAG	ACTAC	GCAGACTCTG	TGAAGGGCCG	200
2.12.1H	ATTCACCATC	TCCAGGGACA	ACGCCAAGAA	CTCACTGTAT	CTGCAAATGA		226
DP35	ATTCACCATC	TCCAGGGACA	ACGCCAAGAA	CTCACTGTAT	CTGCAAATGA		250
컨센서스	ATTCACCATC	TCCAGGGACA	ACGCCAAGAA	CTCACTGTAT	CTGCAAATGA		250
2.12.1H	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTGT	ATTACTGTGT		GAGAGATGGA	276
DP35	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTGT	ATTACTGTGT		GAGAGA----	296
컨센서스	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTGT	ATTACTGTGT		GAGAGATGGA	300
CDR3							
2.12.1H	GTGGAAACTA	CTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCGGGGCCA		326
DP35	-----	-----	-----	-----	-----		296
컨센서스	GTGGAAACTA	CTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCGGGGCCA		350
2.12.1H	AGGGACCACG	GTCACCGTCT	CCTCAG				352
DP35	-----	-----	-----				296
컨센서스	AGGGACCACG	GTCACCGTCT	CCTCAG				376

도면2b

PF2-2.14.3H.DNA	-----	GGGCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	30	
VIV-4/4.35	CAGGTGCAGC	TGCAGGAGTC	GGGCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	50
컨센서스	CAGGTGCAGC	TGCAGGAGTC	GGGCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	50
CDR1						
PF2-2.14.3H.DNA	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AATTACTACT	80
VIV-4/4.35	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AGTTACTACT	100
컨센서스	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AATTACTACT	100
CDR1						
PF2-2.14.3H.DNA	GGAGCTGGAT	CCGGCAGCCC	GCCGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGCGT	130
VIV-4/4.35	GGAGCTGGAT	CCGGCAGCCC	GCCGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGCGT	150
컨센서스	GGAGCTGGAT	CCGGCAGCCC	GCCGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGCGT	150
CDR2						
PF2-2.14.3H.DNA	ATCTATACCA	GTGGGAGGAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	180
VIV-4/4.35	ATCTATACCA	GTGGGAGGAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	200
컨센서스	ATCTATACCA	GTGGGAGGAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	200
PF2-2.14.3H.DNA	CACCATGTCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGACCT	230
VIV-4/4.35	CACCATGTCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGACCT	250
컨센서스	CACCATGTCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGACCT	250
PF2-2.14.3H.DNA	CTGTGACCGC	CGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCGGT	AACGATTTTT	280
VIV-4/4.35	CTGTGACCGC	CGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCG--	-----	288
컨센서스	CTGTGACCGC	CGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCGGT	AACGATTTTT	300
CDR3						
PF2-2.14.3H.DNA	GGAGTGGTTA	TTATCTTTGA	CTACTGGGGC	CAGCGAACCC	TGGTCACCGT	330
VIV-4/4.35	-----	-----	-----	CAGAGAB--	-----	294
컨센서스	GGAGTGGTTA	TTATCTTTGA	CTACTGGGGC	CAGCGAACCC	TGGTCACCGT	350
PF2-2.14.3H.DNA	CTCCTCAG					338
VIV-4/4.35	-----					294
컨센서스	CTCCTCAG					358

도면2ca

6.1.1H	GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTCT	50
4.9.2H	GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTCT	50
DP47	GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTCT	50
2.13.2H	GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTCT	50
컨센서스	GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTCT	50
CDR1		
6.1.1H	CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTTAGC AGCTATGCCA	100
4.9.2H	CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTTAGC AGCTATGCCA	100
DP47	CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTTAGC AGCTATGCCA	100
2.13.2H	CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTTAGC AGCTATGCCA	100
컨센서스	CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTTAGC AGCTATGCCA	100
CDR2		
6.1.1H	TGAGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTC GGTCTCAGCT	150
4.9.2H	TGAGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTC GGTCTCAGCT	150
DP47	TGAGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTC GGTCTCAGCT	150
2.13.2H	TGAGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTC GGTCTCAGCT	150
컨센서스	TGAGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTC GGTCTCAGCT	150
CDR3		
6.1.1H	ATTACTGGGA GTGGTGGTAG TACATACTAC GCAGACTCCG TGAAGGGCCG	200
4.9.2H	ATTACTGGTA GTGGTGGTAG CACATACTAC GCAGACTCCG TGAAGGGCCG	200
DP47	ATTACTGGTA GTGGTGGTAG CACATACTAC GCAGACTCCG TGAAGGGCCG	200
2.13.2H	ATTACTGGTA GTGGTGGTAG CACATACTAC GCAGACTCCG TGAAGGGCCG	200
컨센서스	ATTACTGGTA GTGGTGGTAG CACATACTAC GCAGACTCCG TGAAGGGCCG	200
6.1.1H	GTTCAACATC TCCAGAGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA	250
4.9.2H	GTTCAACATC TCCAGAGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA	250
DP47	GTTCAACATC TCCAGAGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA	250
2.13.2H	GTTCAACATC TCCAGAGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA	250
컨센서스	GTTCAACATC TCCAGAGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA	250
CDR3		
6.1.1H	ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTAT ATTACTGTGC GAAAGATCT--	298
4.9.2H	ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTAT ATTACTGTGC GAAAGATGTG	300
DP47	ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTAT ATTACTGTGC GAAAGATCT--	296
2.13.2H	ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTAT ATTACTGTGC GAAAGATCTT	300
컨센서스	ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTAT ATTACTGTGC GAAAGATCTK	300
CDR3-for 4.9.2 and 2.13.2		
6.1.1H	-----C- 299	
4.9.2H	GGCTACGGTG ACTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGGACG TCTGGGGCCA	350
DP47	----- 296	
2.13.2H	GGCTACGGTG ACTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGGACG TCTGGGGCCA	350
컨센서스	GGCTACGGTG ACTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGGACG TCTGGGGCCA	350
CDR3-for 6.1.1		
6.1.1H	AGGGACTACG GTGATTATGA GTTGGTTCGA CCCCTGGGGC CAGGGAACCC	349
4.9.2H	AGGGACTAC- ----- 359	
DP47	----- 296	
2.13.2H	AGGGACTAC- ----- 359	
컨센서스	AGGGACYACG GTGATTATGA GTTGGTTCGA CCCCTGGGGC CAGGGAACCC	400

도면2cb

6.1.1H	TGGTCACCGT CTCCTCAG	367
4.9.2H	-GGTCACCGT CTCCTCAG	376
DP47	-----	296
2.13.2H	-GGTCACCGT CTCCTCAG	376
컨센서스	TGGTCACCGT CTCCTCAG	418

도면2d

4.17.3H	-----	---CCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	27	
DP71	CAGGTGCAGC	TGCAGGAGTC	GGGCCCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	50
컨센서스	CAGGTGCAGC	TGCAGGAGTC	GGGCCCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	50
CDR1						
4.17.3H	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AGTTACTACT	77
DP71	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AGTTACTACT	100
컨센서스	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AGTTACTACT	100
CDR1						
4.17.3H	GGAGTTGGAT	CCGGCAGCCC	CCAGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGTAT	127
DP71	GGAGTTGGAT	CCGGCAGCCC	CCAGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGTAT	150
컨센서스	GGAGTTGGAT	CCGGCAGCCC	CCAGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGTAT	150
CDR2						
4.17.3H	ATCTATTACA	GTGGGAGCAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	177
DP71	ATCTATTACA	GTGGGAGCAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	200
컨센서스	ATCTATTACA	GTGGGAGCAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	200
CDR3						
4.17.3H	CACCATATCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGAGCT	227
DP71	CACCATATCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGAGCT	250
컨센서스	CACCATATCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGAGCT	250
CDR3						
4.17.3H	CTGTGACCGC	TGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCCAG	GACGTATAGC	277
DP71	CTGTGACCGC	TGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCCAG	GACGTATAGC	289
컨센서스	CTGTGACCGC	TGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCCAG	GACGTATAGC	300
CDR3						
4.17.3H	AGTTCGTTCT	ACTACTACGG	TATGGAACGTC	TGGGGCCAAG	GACCCACGGT	327
DP71	AGTTCGTTCT	ACTACTACGG	TATGGAACGTC	TGGGGCCAAG	GACCCACGGT	293
컨센서스	AGTTCGTTCT	ACTACTACGG	TATGGAACGTC	TGGGGCCAAG	GACCCACGGT	350
CDR3						
4.17.3H	CACCGTCTCC	TCAG				341
DP71	CACCGTCTCC	TCAG				293
컨센서스	CACCGTCTCC	TCAG				364

도면3a

클론	C 도메인 돌연변이	FR 돌연변이	CDR 돌연변이	Cys에서의 변화	글리코실화의 변화
2.13.2 중질	0	3	8	0	0
2.13.2 경질	0	1	4	1(CDR3)	0
2.12.2 중질	0	2	8	0	0
2.12.2 경질	0	3	5	0	0

도면3b

PF2 2.13.2 종쇄 (DP-47 (3-23)/D6-19/JH6)

MEFGLSWLFL VAILKGVQCE VQLLZSGGGL VQPGGSLRLS CTASGFTFSS YAMNWRQAP GKGLEWVSAI SGSGGTTFFYA DSVKGRFTIS RDNSRTTLYL

MEFGLSWLFL VAILKGVQCE VQLLZSGGGL VQPGGSLRLS CAASGFTFSS YAMNWRQAP GKGLEWVSAI SGSGGTTFFYA DSVKGRFTIS RDNSRTTLYL

QMNSLRAEDT AVYYCAK---D LGWSDSYYYY YGMDVWQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALISGVHTFP

QMNSLRAEDT AVYYCAKGYSGW---YYYY YGMDVWQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALISGVHTFP

AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS NFGTQTYTCN VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVQF

AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS NFGTQTYTCN VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVQF

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTFRVSV LITVHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCVKGFYPS

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTFRVSV LITVHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCVKGFYPS

DIAVEWESNG QPENNYKTFP PMLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK

DIAVEWESNG QPENNYKTFP PMLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK

도면3c

PF2 2.13.2 LC (A30/Jk2)

```

+
MDMRVPAQLL GLLLLWFPGA RCDIQMTQFP SSSLASVGD RVTTCRASQG IRRDLGWYQQ KPGKAPKRLI YAASRLQSGV PSRFGSGSGS TEFTLTISSL
DMRVPAQLL GLLLLWFPGA RCDIQMTQSP SSSLASVGD RVTTCRASQG IRRDLGWYQQ KPGKAPKRLI YAASRLQSGV PSRFGSGSGS TEFTLTISSL
**
QPEDFATYYC LQHNSYPCTF GQGTKEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCILNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST
QPEDFATYYC LQHNSYPCTF GQGTKEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCILNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST

LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
    
```

도면3d

PF2 2.12.1 종쇄 (DP-35-(3-11)/D3-3/JH6)

```

+
MEFGLSWVEL VAIKGVQCC AQLVESGGGL VKPGGSLRLS CAASGFTFSD YMSWIRQAP GKGLEWVSYI SSSGSTRDYA DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL
MEFGLSWVEL VAIKGVQCC AQLVESGGGL VKPGGSLRLS CAASGFTFSD YMSWIRQAP GKGLEWVSYI SSSGSTIYYA DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL
+ * ** ***
QMNSLRAEDT AVYICVR--D GVETTF-YYY YYGMDVWQGG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF
QMNSLRAEDT AVYICARVLR GVETTFYYYY YYGMDVWQGG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALOCLVKDYF PEPVTVSWNS CALTSGVHTF

PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SNFGTQTYTC NVDHKPSNTK VDKTVERKCC VECPPCPAPP VAGPSVFLEP PKPKDTLMIS RIPEVTCVVV DVSHEDPEVQ
PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SNFGTQTYTC NVDHKPSNTK VDKTVERKCC VECPPCPAPP VAGPSVFLEP PKPKDTLMIS RIPEVTCVVV DVSHEDPEVQ

PNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYCKKVS NKGLPAPIEK TISKTKGQPRE PQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFPY
PNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYCKKVS NKGLPAPIEK TISKTKGQPRE PQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFPY

SDIAVEWESN GPENNYKTT PMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLSP GK
SDIAVEWESN GPENNYKTT PMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLSP GK
    
```

도면3e

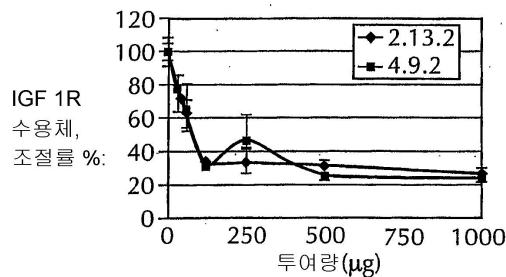
PF2.12.1 경쇄 (A30/JK1)

```

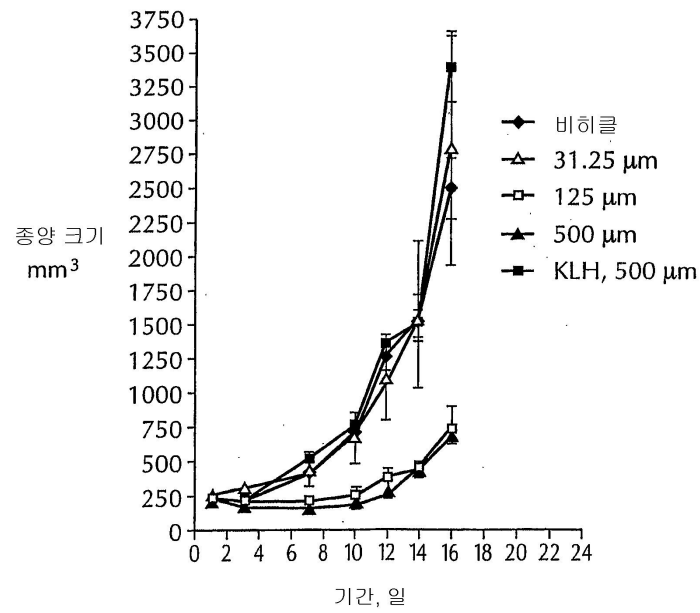
+ *
MDMRVPAQLL GLLLLWFPGA RCDIQMTQSP SSSLASVGD RVTTCRASQD IRRDLGWYQQ KPGKAPKRLI YAASRLQSGV PSRFGSGSGS TEFTLTISSL
MDMRVPAQLL GLLLLWFPGA RCDIQMTQSP SSSLASVGD RVTTCRASQD IRRDLGWYQQ KPGKAPKRLI YAASRLQSGV PSRFGSGSGS TEFTLTISSL
+ +
QPEDFATYYC LQHNNYPTF GQGTVEIIR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCILNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST
QPEDFATYYC LQHNNYPTF GQGTVEIIR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCILNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST

LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
    
```

도면4



도면5



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Gualberto, Antonio
Cohen, Bruce
Melvin, Carrie
Roberts, Luisa M.

<120> COMBINATION TREATMENT FOR NON-HEMATOLOGIC MALIGNANCIES USING AN ANTI-IGF-1R ANTIBODY

<130> PC32226A

<150> 60/588,721

<151> 2004-07-16

<160> 60

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 291

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

tgcatctgta ggagacagag tcaccticac ttgccgggca agtcaggaca ttagacgtga 60

tttaggctgg tatcagcaga aaccagggaa agctcctaag cgctgatct atgctgcatc 120
 ccgtttacaa agtgggggcc catcaagggt cagcggcagt ggatctggga cagaattcac 180
 tctcacaatc agcagcctgc agcctgaaga ttttgcaact tattactgtc tacagcataa 240
 taattatcct cggacgttcg gcccaaggac cgaggtggaa atcatacga c 291

<210> 2
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 1 5 10 15

Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 20 25 30

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 50 55 60

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn
 65 70 75 80

Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Ile Arg
 85 90 95

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

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

115 120 125

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135

<210> 3
<211> 352
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3
gggaggcttg gtcaagcctg gaggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcact 60

ttcagtgact actatatgag ctggatccgc caggctccag ggaaggggct ggaatgggtt 120

tcatacatta gtagtagtgg tagtaccaga gactacgcag actctgtgaa gggccgattc 180

accatctcca gggacaacgc caagaactca ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc 240

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgtgaga gatggagtgg aaactacttt ttactactac 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc ag 352

<210> 4
<211> 174
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Gly Arg Leu Gly Gln Ala Trp Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
1 5 10 15

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser
35 40 45

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

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
65 70 75 80

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

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

<210> 5
<211> 322
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
gacatccaga tgaccagtt tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccggtt tgcacagagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtttacaa cataatagtt acccgtgcag ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 6
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

<210> 7
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 aggtgcagct gttggagtct gggggaggct tggtagagcc tgggggtcc ctgagactct 60
 cctgtacagc ctctggattc accttagca gctatgcat gaactgggtc cgccaggctc 120
 caggaagg gctggagtgg gtctcagcta ttagtgtag tgggtgtacc acattctacg 180
 cagactccgt gaaggccgg ttcaccatct ccagagaca ttccaggacc acgtgtatc 240
 tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cgccgtata ttactgtgcg aaagatcttg 300
 gctgggccga ctcttactac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg 360
 tcaccgtctc ctacg 375

<210> 8
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 302
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga gtcaccttca ctgccgggc aagtcaggac 60

attagacgtg atttagctg gtatcagcag aaaccagga aagctcctaa gcgcctgac 120

tatgtgcat cccgtttaca aagtggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 180

acagaattca ctctcacaat cagcagcctg cagcctgaag attttgcaac ttattactgt 240

ctacagcata ataattatcc tcggacgttc ggccaaggga ccgaggtgga aatcatacga 300

ac 302

<210> 10
<211> 100
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg
1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val
85 90 95

Glu Ile Ile Arg
100

<210> 11
<211> 338
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 11
gggccaggga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc acctgcactg tctctggtgg 60

ctccatcagt aattactact ggagctggat ccggcagccc gccgggaagg gactggagtg 120

gattgggcgt atctatacca gtgggagccc caactacaac ccctccctca agagtcgagt 180

caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg aagctgaact ctgtgaccgc 240

cgcgacacg gccgtgtatt actgtgcggt aacgattttt ggagtgggta ttatctttga 300

ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 338

<210> 12
<211> 112
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln
20 25 30

Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly
35 40 45

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

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

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Thr Ile Phe Gly Val Val
85 90 95

Ile Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 13

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga agtgatttag gctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccaaat tacaccgtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagccg cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 14
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

<210> 15
 <211> 376
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 15
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt cgcaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgtggtat cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatctg 300

ggctacggtg acttttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctcag 376

<210> 16
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 17
<211> 279
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 17
caggagacag agtcaccatc acttgccggg caagtcagag cattagtacc tttttaaat 60

ggtatcagca gaaaccaggg aaagccccta aactcctgat ccatgttgca tccagtttac 120

aaggtggggt cccatcaagg ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc actctcacca 180

tcagcagtct gcaacctgaa gattttgcaa cttactactg tcaacagagt tacaatgccc 240

cactcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaac 279

<210> 18
<211> 92
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
1 5 10 15

Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
20 25 30

Ile His Val Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
35 40 45

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
50 55 60

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro
65 70 75 80

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

<210> 19
<211> 341
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 19
cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtcctcacc tgcactgtct ctggtggctc 60

catcagtagt tactactgga gttggatccg gcagcccca gggaaggac tggagtggat 120

tgggtatatc tattacagtg ggagaccaa ctacaacccc tccctcaaga gtcgagtcac 180

catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag ctgagttctg tgaccgtgc 240

ggacacggcc gtgtattact gtgccaggac gtatagcagt tcgttctact actacggtat 300

ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca g 341

<210> 20
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

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

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro
20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
35 40 45

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

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

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

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 21
<211> 274
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
1 5 10 15

Gly Thr Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly
20 25 30

Thr Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Cys

35

40

45

Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys
50 55 60

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys
65 70 75 80

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys
85 90 95

Thr Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala
100 105 110

Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys
115 120 125

Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys
130 135 140

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
145 150 155 160

Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
165 170 175

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Thr
180 185 190

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Thr
195 200 205

Thr Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala
210 215 220

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Asn

225 230 235 240

Ala Cys Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala

 245 250 255

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala
260 265 270

Ala Cys

<210>	22
<211>	91
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 22

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Tyr
1 5 10 15

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
50 55 60

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
85 90

$\langle 210 \rangle$	23
$\langle 211 \rangle$	367

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 23
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccittagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attactggga gtggtggttag tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcca 300

gggactacgg tgattatgag ttggttcgac ccttggggcc aggggaaccct ggtcacccgc 360

tcctcag 367

<210> 24
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

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

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

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

Ser Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 27
<211> 978
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 27
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

tggaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

cttttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcctg 540

gtggtcagcg tcttcacgtg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctctttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 900

gtctttctcat gtcctgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacga gaagacctc 960

tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 28
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 28

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

50

55

60

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 29
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 29
caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 30
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg

<210> 31

<211> 296

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr
20 25 30

Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly

35

40

45

Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
50 55 60

Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr
65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr
85 90 95

Gly Cys Cys Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys
100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys
130 135 140

Thr Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Ala
165 170 175

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
195 200 205

Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys
210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr

225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
245 250 255

Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270

Gly Gly Cys Cys Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr
275 280 285

Gly Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala
290 295

<210>	32
<211>	98
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 32

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

85

90

95

Ala Lys

<210> 33

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagtgg ggtccgccag 120

ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaactac 180

aaccgcgcc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctec 240

ctgaagctga gcctctgtac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 34

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

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

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

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

50

55

60

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

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

Ala Arg

<210> 35
<211> 293
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 35
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tccttggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agatcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aga 293

<210> 36
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

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

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

20 25 30

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

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

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

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

Arg

<210> 37
<211> 290
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Gly Ala Ala Ala Thr Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Ala Cys Gly Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Thr Cys Thr Thr Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr
50 55 60

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala

65				70				75				80					
Gly	Ala	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys		
				85				90				95					
Thr	Ala	Cys	Thr	Thr	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys		
				100				105				110					
Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala		
				115				120				125					
Gly	Gly	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Thr	Cys	Cys	Thr	Cys		
				130				135				140					
Ala	Thr	Cys	Thr	Ala	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Ala		
				145				150				155				160	
Gly	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys	Ala	Thr		
				165				170				175					
Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr		
				180				185				190					
Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Gly	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly	Gly	Ala		
				195				200				205					
Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Cys		
				210				215				220					
Cys	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly		
				225				230				235				240	
Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly		
				245				250				255					
Thr	Gly	Thr	Ala	Thr	Thr	Ala	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala		

260 265 270

Gly Thr Ala Thr Gly Gly Thr Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr
275 280 285

Cys Cys
290

<210> 38
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

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

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

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

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

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

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

<210> 39
<211> 288
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (288)..(288)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 39

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcgcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccn 288

<210> 40

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

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

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

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

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

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

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

<210> 41
<211> 288
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 41
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcch 288

<210> 42
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

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

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

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

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

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

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

<210> 43
<211> 293
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 43
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aga 293

<210> 44
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 45
<211> 470
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

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

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

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
210 215 220

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

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

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

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 46
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

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

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

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
210 215 220

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

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

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

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 47
<211> 236
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
100 105 110

His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 48
<211> 236
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
100 105 110

His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 49
<211> 470
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

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

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

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

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Arg Asp Tyr Ala

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

260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

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

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

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

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

450

455

460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 50
<211> 473
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

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

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

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

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Leu Arg Phe Leu Glu Trp Leu Leu Tyr Tyr
115 120 125

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

130

135

140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145 150 155 160

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
195 200 205

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
290 295 300

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

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 51
<211> 236
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

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

Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
100 105 110

His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile
115 120 125

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

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

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

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

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

195 200 205

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

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

<210> 52
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

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

115 120 125
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 53
 <211> 326
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (289)..(289)
 <223> n is a, c, g, or t

<400> 53
 gacatccaga tgacccagty tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

wtcacttgcc gggcaagtca ggrcattaga mrtgatttag gctggtwtca gcagaaacca 120

gggaaagcyc ctaagcgct gatctatgct gcatccmrwt treammgwgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcmg cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtytacar cataatarrr ayckybsns ktyggcsrr 300

gggaccrags tggaratcaw acgaac 326

<210> 54
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 54
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgyaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagy asctwttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaartcct gatcyatgyt gcatccagtt treaargtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacartr cccayyhc tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 55
 <211> 325
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> misc_feature

<222> (291)..(291)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 55

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgya gggccagtc gagtgttmgc rgcagstact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtw ttactgtcag cagtatggta gytcacctcs nacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaac 325

<210> 56

<211> 376

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Consensus Sequence

<400> 56

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacyttcagt gactactaya tgagctggat ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggartg gggttcatac attagtagta gtggtagtac cakakactac 180

gcagactctg tgaagggcc attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgy gagagatgga 300

gtggaaacta ctttttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcacgtct cctcag 376

<210> 57
<211> 358
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<220>
<221> misc_feature
<222> (337)..(337)
<223> n is a, c, g, or t

<400> 57
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggigg ctccatcagt atttactact ggagctggat ccggcagccc 120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcmc caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg 240

aagctgarec ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggt aacgattttt 300

ggagtgggta ttatctttga ctactggggc cagrganccc tggtcaccgt ctctcag 358

<210> 58
<211> 418
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 58
caggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtrcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgactgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagst attastggka gtggtggtab yacatwctac 180

gcagactccg tgaagggccc gttcaccatc tccagagaca attccargam cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatctk 300

ggctrksygg actyttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggacyacg 360

gtgattatga gttggttcga cccctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctcag 418

<210> 59

<211> 364

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Consensus Sequence

<400> 59

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagytggat ccggcagccc 120

ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgact caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagyt ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgccag gacgtatagc 300

agttcgttct actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tcag 364

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Consensus Sequence

<400> 60

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
1				5					10					15