

ÖZET**BİR IL-4R ANTAGONİSTİ UYGULAYARAK ASTIMI TEDAVİ ETMEK VEYA
ÖNLEMELİK İÇİN YÖNTEMLER**

- 5 Mevcut buluş, bir hastada astım ve ilişkili sağlık sorunlarının tedavisine veya önlenmesine yönelik yöntemler sağlar. Mevcut buluşun yöntemleri, bir anti-IL-4R antikoruna gibi bir interlökin-4 reseptör (IL-4R) antagonisti ihtiva eden bir terapötik bileşimin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanmasını içerir.

İSTEMLER

1. Persistan astımdan yakınan bir denekte bir veya birden fazla astım alevlenmesinin insidansının azaltılmasında kullanılmak üzere interlökin-4 reseptöre (IL-4R) spesifik olarak bağlanan bir antikor veya bunun bir antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim olup, özelliği antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanının, SEQ ID NO 162/164'ün ağır zincir değişken bölge (HCVR) / hafif zincir değişken bölge (LCVR) dizi çiftinden ağır zincir ve hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi (CDR) dizilerini içermesidir.
2. İstem 1'deki kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği astım alevlenmesinin aşağıdakilerden oluşan bir gruptan seçilmesidir:
- (a) art arda iki günde, sabah pik ekspiratuvar akışında (PEF) taban çizgisine göre %30 veya daha fazla azalma;
- (b) art arda iki günde, 24 saatlik bir periyotta (taban çizgisine kıyasla), albuterol veya levalbuterolden altı veya daha fazla ilave puf alınması; ve
- (c) astımdaki bir kötüleşme aşağıdakileri gerektirir:
- (i) sistemik (oral ve/veya parenteral) steroid tedavisi veya
- (ii) kesilmesinden önce alınan son inhale kortikosteroid dozunun en az 4 katı artış veya
- (iii) hastaneye yatış.
3. İstem 1 veya 2'deki kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği farmasötik bileşimin aşağıdaki özelliklerin bir veya daha fazlasına sahip olmasıdır:
- 75 mg ila 600 mg arası antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanını içerir;
 - deneğe, haftada bir veya iki haftada birlik doz sıklığı ile uygulanır;
 - deneğe sistemik, subkütan, intravenöz veya intranazal olarak uygulanır.
4. Persistan astımdan yakınan bir denekte astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrenin iyileştirilmesinde kullanılmak üzere interlökin-4 reseptöre (IL-4R) spesifik olarak bağlanan bir antikor veya bunun bir antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim olup, özelliği astımla ilişkili parametredeki iyileşmenin, aşağıdakilerden oluşan bir gruptan seçilmesidir:

- (a) 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV1) taban çizgisine göre en az 0.10 L'lik bir artış;
- (b) sabah pik ekspiratuvar akış hızında (AM PEF) taban çizgisine göre en az 10.0 L/dakikalık bir artış;
- 5 (c) akşam pik ekspiratuvar akış hızında (PM PEF) taban çizgisine göre en az 1.0 L/dakikalık bir artış;
- (d) günlük albuterol/levalbuterol kullanımında taban çizgisine göre en az 1 inhalasyon/günlük bir azalma;
- (e) beş maddelik Astım Kontrol Anketi (ACQ5) puanında taban çizgisine göre en az 0.5 puanlık bir azalma;
- 10 (f) günlük olarak ölçüldüğü şekilde, gece uyanmalarında taban çizgisine göre gecelik en az 0.2 defalık bir azalma (gecelik sayı); ve
- (g) 22 maddelik Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-22) puanında taban çizgisine göre en az 5 puanlık bir azalma,
- 15 ve burada antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO 162/164'ün ağır zincir değişken bölge (HCVR) / hafif zincir değişken bölge (LCVR) dizi çiftinden ağır zincir ve hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi (CDR) dizilerini içerir.
- 20 5. İstem 4'e göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği farmasötik bileşimin 75 mg ila 600 mg arası antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanını içermesidir ve/veya burada farmasötik bileşim deneğe sistemik, subkütan, intravenöz veya intranazal olarak uygulanır.
- 25 6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği bir ikinci terapötik ajanın, deneğe, farmasötik bileşimden önce, sonra veya bununla eşzamanlı olarak uygulanmasıdır, burada tercihen ikinci terapötik ajan aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: bir TNF inhibitörü, bir IL-1 inhibitörü, bir IL-5 inhibitörü, bir IL-8 inhibitörü, bir IgE inhibitörü, bir lökotrien inhibitörü, bir kortikosteroid, bir metilksantin, bir NSAID, nedokromil sodyum, kromolin sodyum, bir uzun etkili beta2 agonisti, bir anti-fungal ajan ve bunların bir kombinasyonu.
- 30 7. Persistan astımdan yakınan bir denekte astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrenin iyileştirilmesinde veya astım alevlenmesinin insidansının
- 35

- azaltılmasında kullanılmak üzere interlökin-4 reseptöre (IL-4R) spesifik olarak bağlanan bir antikor veya bunun bir antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim olup, özelliği bahsi geçen kullanımın, farmasötik bileşimin bir tek başlangıç dozunun, deneğe art arda uygulanmasını içermesidir, burada
- 5 tek başlangıç dozunun uygulanmasını, farmasötik bileşimin bir veya birden fazla ikincil dozu takip eder,
- ve burada antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO 162/164'ün ağır zincir değişken bölge (HCVR) / hafif zincir değişken bölge (LCVR) dizi çiftinden ağır zincir ve hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi
- 10 (CDR) dizilerini içerir.
8. İstem 7'ye göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği farmasötik bileşimin başlangıç dozunun ve ikincil dozlarının her birinin 75 mg ila 600 mg arası antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanını içermesidir ve/veya
- 15 burada farmasötik bileşim deneğe sistemik, subkütan, intravenöz veya intranazal olarak uygulanır.
9. İstem 7 veya 8'e göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği bir ikinci terapötik ajanın, deneğe, farmasötik bileşimin başlangıç dozundan ve/veya
- 20 ikincil dozundan önce, sonra veya bunlarla eşzamanlı olarak uygulanmasıdır, burada tercihen ikinci terapötik ajan aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: bir TNF inhibitörü, bir IL-1 inhibitörü, bir IL-5 inhibitörü, bir IL-8 inhibitörü, bir IgE inhibitörü, bir lökotrien inhibitörü, bir kortikosteroid, bir metilksantin, bir NSAID, nedokromil sodyum, kromolin sodyum, bir uzun etkili beta2 agonisti, bir anti-fungal ajan ve bunların bir kombinasyonu.
- 25
10. İstemler 7-9'dan herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği her bir ikincil dozun, hemen bir önceki dozdan 1 ila 8 hafta sonra uygulanması veya bir interlökin-4 reseptörünü (IL-4R) spesifik olarak bağlayan
- 30 antikoron veya bunun antijene bağlanma fragmanının en az 8 ikincil dozunun deneğe uygulanmasıdır ve burada her bir ikincil doz, hemen bir önceki dozdan 1 hafta sonra uygulanır.
11. Persistan astımın tedavi edilmesinde kullanılmak üzere interlökin-4 reseptöre
- 35 (IL-4R) spesifik olarak bağlanan bir antikor veya bunun bir antijene bağlanma

- fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim olup, özelliği aşağıdakileri içermesidir: (a) mikrolitrede en az 300 hücrelik bir kan eozinofil seviyesi ve/veya en az %3'lük bir sputum eozinofil seviyesi gösteren bir hastanın seçilmesi; ve (b) bu farmasötik bileşimin bu hastaya uygulanması,
- 5 burada antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO 162/164'ün ağır zincir değişken bölge (HCVR) / hafif zincir değişken bölge (LCVR) dizi çiftinden ağır zincir ve hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi (CDR) dizilerini içerir.
- 10 12. Bir veya birden fazla astım alevlenmesinin tedavisi için bir persistan astım hastasının inhale kortikosteroidlere (ICS) ve/veya uzun etkili beta-agonistlere (LABA) bağımlılığının azaltılmasında veya ortadan kaldırılmasında kullanılmak üzere interlökin-4-reseptöre (IL-4R) spesifik olarak bağlanan bir antikor veya
- 15 bunun antijene bağlanma fragmanı olup, özelliği aşağıdakileri içermesidir:
- (a) bir ICS, bir LABA veya bunların bir kombinasyonunu ihtiva eden bir arkaplan astım terapisi ile kısmen kontrol edilen veya kontrol edilemeyen orta ila şiddetli persistan astımı olan bir hastanın seçilmesi;
- (b) başlangıç tedavi periyodu boyunca hastanın arkaplan astım terapisi sürdürülürken, hastaya, antikorun veya bunun antijene bağlanma
- 20 fragmanının belirlenmiş bir dozunun, bir başlangıç tedavi periyodu boyunca belirlenmiş bir sıklıkta uygulanması; ve
- (c) başlangıç tedavi periyodu sırasında hastaya, antikorun veya bunun antijene bağlanma fragmanının, hastaya kullanılan belirli sıklık ve dozda uygulanmasına devam edilirken, hastaya uygulanan ICS ve/veya LABA
- 25 dozajının, müteakip bir tedavi periyodunun seyri içinde kademeli olarak azaltılması veya bırakılması
- burada antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO 162/164'ün ağır zincir değişken bölge (HCVR) / hafif zincir değişken bölge (LCVR) dizi çiftinden ağır zincir ve hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi
- 30 (CDR) dizilerini içerir.
13. İstem 12'ye göre kullanım için antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı olup, özelliği ICS'nin flutikazon, budesonid veya mometazon olmasıdır ve/veya burada LABA salmeteroldür veya formoteroldür ve/veya burada ICS/LABA

kombinasyonu flutikazon/salmeteroldür, budesonid/formoteroldür veya mometazon/formoteroldür.

- 5 14. İstem 12 veya 13'e göre kullanım için antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı olup, özelliği LABA'nın dozajının, başlangıç tedavi periyodunun sonunda ortadan kaldırılmasıdır ve/veya burada LABA ve/veya ICS'nin dozajı 2 ila 8 haftalık bir seyirde kademeli olarak azaltılır veya bırakılır.
- 10 15. Orta ila şiddetli persistan astımın tedavisinde kullanılmak üzere interlökin-4 reseptöre (IL-4R) spesifik olarak bağlanan bir antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı olup, özelliği bahsi geçen tedavinin aşağıdakileri içermesidir: (a) timus ve aktivasyon düzenleyici kemokin (TARC), IgE, eotaksin-3, periostin, karsinoembriyonik antijen (CEA), YKL-40 ve fraksiyonel ekshale nitrik oksitten (FeNO) oluşan gruptan seçilen bir biyomarkörün seviyesinin
- 15 yükselmiş olduğu bir hastanın seçilmesi; ve (b) bu hastaya, antikor veya antijene bağlanma fragmanının terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanması,
- 20 burada antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO 162/164'ün ağır zincir değişken bölge (HCVR) / hafif zincir değişken bölge (LCVR) dizi çiftinden ağır zincir ve hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi (CDR) dizilerini içerir.
- 25 16. İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim veya istemler 13 ila 15'ten herhangi birine göre kullanım için antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı olup, özelliği antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanının, sırasıyla SEQ ID NO: 148, 150 ve 152'nin ağır zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi (HCDR) dizilerini içeren bir ağır zincir ve sırasıyla SEQ ID NO: 156, 158 ve 160'ın hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesi (LCDR) dizilerini içeren bir hafif zincir içermesidir, burada daha tercihen,
- 30 antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO:162'deki amino asit dizisine sahip bir HCVR ve SEQ ID NO:164'teki amino asit dizisine sahip bir LCVR içerir.
- 35 17. İstemler 7 - 10'dan herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği farmasötik bileşimin başlangıç dozunun ve ikincil dozlarının her birinin

aynı miktarda antikor veya antijene bağlanma fragmanı içermesidir veya burada başlangıç dozu 600 mg antikor veya antijene bağlanma fragmanı içerir ve ikincil dozların her biri 75 ila 300 mg antikor veya antijene bağlanma fragmanı içerir.

TARİFNAME
BİR IL-4R ANTAGONİSTİ UYGULAYARAK ASTIMI TEDAVİ ETMEK VEYA
ÖNLEMELİK İÇİN YÖNTEMLER

5 BULUŞUN SAHASI

Mevcut buluş, astım ve ilgili sağlık sorunlarının tedavisi ve/veya önlenmesi ile ilgilidir. Daha spesifik olarak, bu buluş, bir interlökin-4-reseptörün (IL-4R), ihtiyaç sahibi bir hastada astımı tedavi etmek veya önlemek için uygulanması ile ilgilidir.

10

ALT YAPI

Astım, solunum yolu aşırı duyarlılığı, akut ve kronik bronkokonstriksiyon, solunum yolu ödemi ve mukus tıkanması ile karakterize olan, hava yollarının kronik bir enflamatuvar hastalığıdır. Astımın enflamasyon bileşeninin, mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, nötrofiller, epitel hücreleri ve bunların biyolojik ürünleri de dahil olmak üzere birçok hücre tipini içerdiği düşünülmektedir. Astımı olan hastalar sıklıkla hırıltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüste sıkışma semptomları gösterir. Çoğu astım hastasında, bir kontrol terapi rejimi ve bronkodilatör terapisi yeterli uzun süreli kontrolü sağlar. İnhalasyon kortikosteroidler (ICS) astım semptomlarının kontrol edilmesinde "altın standart" olarak kabul edilir ve inhale beta2-agonistler şu anda mevcut olan en etkili bronkodilatörlerdir. Çalışmalar, bir ICS ile bir inhale uzun etkili beta2-agonistinden (LABA) oluşan kombinasyon terapisinin, tek başına ICS'nin yüksek dozlarına kıyasla daha iyi astım kontrolü sağladığını göstermiştir. Sonuç olarak, kombinasyon terapisi, tek başına ICS'nin düşük dozlarında kontrol edilmeyen denekler için önerilen tedavi olmuştur.

Bununla birlikte, astımlı popülasyonun % 5 ila %10'unun, anti-enflamatuvar ve bronkodilatör ilaçların kombinasyonlarıyla önerilen maksimum tedaviye rağmen, semptomatik hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Dahası, bu ciddi astım popülasyonu; hastaneye kabul, acil servislerin kullanımı ve planlanmamış hekim ziyaretleri yoluyla toplam sağlık maliyetinin %50'sine kadar olan bir miktarını meydana getirmektedir. Bu ciddi astım popülasyonunda yeni bir tedavi için karşılanmamış bir ihtiyaç vardır, zira bu hastaların pek çoğu, bir dizi hücresel ve moleküler mekanizmadan ötürü ICS'ye zayıf yanıt vermektedir. Ayrıca, sistemik ve inhale kortikosteroidlerin çocuklarda kemik metabolizması, adrenal fonksiyon ve büyüme üzerindeki uzun süreli advers etkileri,

35

kortikosteroid kullanım miktarını asgariye indirmeye yönelik girişimlerin önünü açmaktadır. Astım hastalarının büyük bir kısmı güncel tedavilerle makul derecede iyi idame ettirilse de, ciddi kortikosteroid refrakter astımı olan hastaların, bu hastalığı yeterli düzeyde kontrol edebilecek az sayıda terapötik tedavi seçeneği bulunmaktadır.

5 Terapiye yanıt vermemenin veya terapiye uyulmamasının neticesi, astım kontrolünün kaybedilmesi ve sonuç olarak astım alevlenmesidir.

Şiddetli astımı olan bazı hastalarda ilaca verilen zayıf yanıtın nedenlerinden biri, hastalığın heterojenitesi olabilir. Bu farklı fenotipleri anlamaya yönelik ilgi artmaktadır, zira benzer altta yatan patobiyolojik özellikler gösteren hastalarda hedefe odaklı terapinin başarılı olma olasılığı daha yüksektir. Astımdaki yeni terapötik yaklaşımlar, T yardımcı hücre-2 yanıtının kontrol edilmeye çalışılmasına odaklanmıştır. İnterlökin-4 (IL-4) ve interlökin-13'ün (IL-13) yukarı regülasyonunun, astım hastalığının ilerlemesinin önemli bir enflamatuar bileşeni olduğu gösterilmiştir.

15 J. Corren et al. ("A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of AMG 317, an IL-4R Antagonist, in Patients with Asthma", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, vol 181, no 8, 15 April 2010 (2010-04-15), sayfa 788-796), astım tedavisinde IL-4Ralfa AMG 317'ye karşı insan monoklonal antikorunun bir faz II çalışmasını anlatmakta olup, burada 12 hafta boyunca haftada bir kez subkütan olarak 150 mg ve 300 mg AMG 317 alan hastalarda alevlenme sayısında ve alevlenmeye kadar geçen sürede bir azalma olduğu belirtilmiştir.

Buna göre, teknikte, astımın tedavisi ve/veya önlenmesi için, hedefe odaklı yeni terapilere ihtiyaç duyulmaktadır.

25

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluşun bir yönüne göre, ihtiyaç sahibi bir denekte, astım alevlenmelerinin insidansının azaltılmasında kullanılmaya yönelik farmasötik bileşimler sağlanmaktadır. İlişkili bir yönde, ihtiyaç sahibi bir denekte, astımla ilişkili bir veya daha fazla parametrenin(parametrelerin) geliştirilmesinde kullanılmak üzere farmasötik bileşimler sağlanmaktadır. Mevcut buluşun yine bir başka yönünde, ihtiyaç sahibi bir denekte, astımı, *örneğin* orta ila şiddetli eozinofilik astımı tedavi etmek için farmasötik bileşimler sağlanmaktadır.

- Buluşta öne çıkarılan kullanımlara yönelik farmasötik bileşimler, bir interlökin-4 reseptörü (IL-4R) antagonistinin terapötik olarak etkili bir miktarını içermektedir. IL-4R antagonisti, bir IL-4R'ye spesifik olarak bağlanan bir antikör veya bunun antijene bağlanma fragmanıdır ve sırasıyla SEQ ID NO: 162 ve 164'ün ağır zincir değişken bölgesinden (HCVR) ve hafif zincir değişken bölgesinden (LCVR) ağır zincir ve hafif zincir (tamamlayıcılık belirleme bölgesi) CDR dizilerini içerir. Mevcut buluş bağlamında kullanılabilecek olan örnek niteliğindeki anti-IL-4R antikörleri, alışma Örneği 1 de dahil olmak üzere, bu belgenin başka yerlerinde tarif edilmiştir.
- 10 Bir uygulamada, persistan astımdan yakının bir denekte bir veya daha fazla astım alevlenmesinin insidansının azaltılmasında kullanılmaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır. Astım alevlenmesi aşağıdakilerden biri veya daha fazlası olabilir: (a) art arda iki günde, sabah pik ekspiratuvar akışında (PEF) taban çizgisine göre %30 veya daha fazla azalma; (b) art arda iki günde, 24 saatlik bir periyotta (taban çizgisine kıyasla), rahatlama sağlamak için albuterol veya levalbuterolden altı veya daha fazla ilave puf alınması; ve (c) astımdaki bir kötüleşme aşağıdakileri gerektirir: (i) sistemik (oral ve/veya parenteral) steroid tedavisi veya (ii) tedavinin kesilmesinden önce alınan son inhale kortikosteroid dozunun en az 4 katı artış veya hastaneye yatış.
- 20 Bir başka uygulamada, persistan astımdan yakının bir denekte astımla ilişkili bir veya daha fazla parametrede iyileşme sağlanmasında kullanılmaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlanmakta olup, burada astımla ilişkili parametredeki iyileşme aşağıdakilerin biri olarak tanımlanmaktadır: taban çizgisine göre FEV1'de bir artış; taban çizgisine göre AM PEF'te bir artış; taban çizgisine göre PM PEF'te bir artış; taban çizgisine göre albuterol/levalbuterol kullanımında bir azalma; taban çizgisine göre gece uyanmalarında bir azalma; ve/veya taban çizgisine göre SNOT-22 puanında bir azalma. Astımla ilişkili parametrelerin örnekleri arasında aşağıdakiler bulunur: (a) 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1); (b) sabah PEF'i (AM PEF) ve akşam PEF'i (PM PEF) dahil olmak üzere pik ekspiratuvar akış hızı (PEF); (c) albuterol veya levalbuterol gibi bir inhale bronkodilatörün kullanılması; (d) beş maddeli Astım Kontrol Anketi (ACQ5) puanı; (d) gece uyanmaları; ve (e) 22 maddeli Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-22) puanı. Bu uygulamada, astımla ilişkili bir parametredeki iyileşme aşağıdakiler arasından seçilir: taban çizgisine göre FEV1'de en az 0.10 L'lik bir artış; taban çizgisine göre AM PEF'te en az 10.0 L/dakikalık bir artış; taban çizgisine göre PM PEF'te en az 1.0 L/dakikalık bir artış; taban çizgisine göre albuterol/levalbuterol

kullanımında günlük en az 1 puf(lar) azalma; taban çizgisine göre ACQ5 puanında en az 0.5 puanlık bir azalma; taban çizgisine göre gece uyanmalarında gecelik en az 0.2 defalık bir azalma; ve taban çizgisine göre SNOT-22 puanında en az 5 puanlık bir azalma.

5

Bu buluş ayrıca, persistan astımdan yakınan bir denekte astım alevlenmelerinin insidansının azaltılmasında veya astımla ilişkili bir veya daha fazla parametre(ler)de iyileşme elde edilmesinde kullanılmaya yönelik farmasötik bileşimler de sağlamakta olup, burada kullanım, bir IL-4R antagonisti (bir anti-IL-4R antikoru veya bunun antijene bağlanma fragmanı) ihtiva eden bir farmasötik bileşimin bir tek başlangıç dozunun, ardından da IL-4R antagonistini içeren farmasötik bileşimin bir veya daha fazla ikincil dozlarının, ihtiyaç sahibi bir deneğe sıralı bir şekilde uygulanmasını içerir. IL-4R antagonisini içeren farmasötik bileşim, ihtiyaç sahibi deneğe subkütan, intranazal veya intravenöz olarak uygulanabilir.

15

Bazı uygulamalara göre buluş, ihtiyaç sahibi bir denekte, astım alevlenmelerinin insidansının azaltılmasında veya astımla ilişkili bir veya daha fazla parametre(ler)de iyileşme elde edilmesinde kullanılmaya yönelik farmasötik bileşimler sağlamakta olup, burada kullanım, IL-4R'ye spesifik olarak bağlanan bir antikor veya antijene bağlanma fragmanı içeren yaklaşık 75 ila yaklaşık 300 mg'lik farmasötik bileşimin deneğe uygulanmasını içerir. Bu yöne göre, farmasötik bileşim, *örneğin* haftada bir defalık bir dozlama sıklığı ile deneğe uygulanabilir.

Mevcut açıklama ayrıca astımın bir veya daha fazla semptomunu veya belirtilerini gösteren bir deneğin seçilmesi ve hastaya bir IL-4R antagonisti (*örneğin* bir anti-IL-4R antikoru veya bunun antijene bağlanma fragmanı) ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanması suretiyle astımı (*örneğin* eozinofilik astım, orta ila şiddetli eozinofilik astım, vb.) tedavi etmeye yönelik yöntemler de içermekte olup, burada denek aşağıdaki astım semptomlarının veya belirtilerinin bir veya daha fazlasını gösterir: (1) denek, tarama öncesi en az 3 ay boyunca flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisinin (250/50 µg BID veya 500/50 µg BID) veya budesonid/formoterol kombinasyon terapisinin (160/9 µg BID veya 320/9 µg BID) bir stabil dozu ile tedavi edilmiştir; (2) denek, 300 hücre/µL veya daha fazla kan eozinofile sahiptir; (3) denek %3 eşit veya daha fazla sputum eozinofillerine sahiptir; (4) denekte IgE, timus ve aktivasyon düzenleyici kemokin (TARC), eotaksin-3, karsinoembriyonik antijen (CEA), YKL-40 veya periostin seviyeleri

35

artmıştır; (5) denekte fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) seviyesi artmıştır; ve/veya (6) denek 1.0 eşit veya daha fazla bir Astım Kontrol Anketi (ACQ5) puanına sahiptir.

Bu açıklamada öne çıkarılan uygulamalar, yukarıda tarif edildiği şekilde kullanılacak 5 farmasötik bileşimlere yönelik olup, bahsi geçen kullanım ayrıca IL-4R antagonisti ile kombinasyon halinde bir ikinci terapötik ajanın uygulanmasını da içerir. İkinci terapötik ajan, ihtiyaç sahibi bir deneğe, IL-4R antagonistinden önce, sonra veya eşzamanlı olarak uygulanabilir. Örnek niteliğindeki ikinci terapötik ajanlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, aşağıdakilerin bir veya daha fazlasını kombinasyon halinde içerir: IL-1 10 inhibitörleri, IL-5 inhibitörleri, IL-8 inhibitörleri, IgE inhibitörleri, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri; kortikosteroidler, uzun etkili beta2-agonistleri ve lökotrien inhibitörleri.

Açıklama, bir başka yönünde, bir astım hastasının arkaplan astım terapisine 15 bağımlılığının azaltılmasında veya ortadan kaldırılmasında kullanılmaya yönelik IL-4R antagonistleriyle ilgili olup, arkaplan astım terapisi ile kontrol edilemeyen veya kısmen kontrol edilen orta ila şiddetli astıma sahip bir hastanın seçilmesini; bu hastaya, bir yandan başlangıç tedavi periyodu boyunca hastanın arkaplan terapisi sürdürülürken, diğer yandan bir başlangıç tedavisi periyodu boyunca bir IL-4R antagonistinin 20 tanımlanmış bir dozunun uygulanmasını; ve hastaya, başlangıç tedavi periyodu sırasında kullanılan tanımlanmış sıklık ve dozda IL-4R antagonisti uygulanmaya devam edilirken, müteakip bir tedavi periyodunda arkaplan terapinin bir veya daha fazla bileşeninin dozajının kademeli olarak azaltılmasını veya ortadan kaldırılmasını içerir. Bu uygulamada arkaplan terapi, bir inhale kortikosteroidi (ICS), bir uzun etkili beta- 25 agonisti (LABA) veya bir ICS ile bir LABA'nın bir kombinasyonunu içerir. Bazı uygulamalarda arkaplan terapi 2-8 haftalık bir periyotta kademeli olarak azaltılır veya geri çekilir. Bir uygulamada arkaplan terapi bir müteakip tedavi periyodunda kademeli olarak azaltılır.

30 Yine bir başka yönde açıklama, timus ve aktivasyon düzenleyici kemokin (TARC), IgE, eotaksin-3, periostin, karsinoembriyonik antijen (CEA) veya YKL-40 gibi bir biyomarkörün seviyesinin yükselmiş olduğu veya yükselmiş bir fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) seviyesine sahip bir hastanın seçilmesi; ve bu hastaya, IL-4R antagonistinin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanması yoluyla orta ila şiddetli 35 persistan astımın tedavisinde kullanıma yönelik IL-4R antagonistleri ile ilgilidir.

Bir başka yönde mevcut açıklama bir denekte, örneğin (a) TARC veya eotaksin-3'ün biri veya her ikisi gibi bir biyomarkörün ekspresyon seviyesinin veya bir IL-4R antagonisti ile tedavi öncesinde denekten alınan bir biyolojik numune içindeki IgE'nin toplam serum seviyesinin belirlenmesi; (b) IL-4R antagonisti ile tedavi sonrasında denekten alınan bir biyolojik numunede biyomarkörün ekspresyon seviyesinin belirlenmesi; (c) basamak (a)'da elde edilen ekspresyon seviyesinin basamak (b)'deki seviye ile karşılaştırılması ve (d) basamak (b)'de belirlenen seviye, basamak (a)'da belirlenen seviyeden daha düşük olduğunda tedavinin etkili olduğuna karar verilmesi veya basamak (b)'de belirlenen seviye basamak (a)'da belirlenen seviyeyle aynı veya ondan yüksek olduğunda ise tedavinin etkili olmadığı sonucuna varılması suretiyle orta ila şiddetli astımın tedavisinin etkililiğini izlemeye yönelik bir yöntemi öne çıkarmaktadır.

Bir uygulamada biyomarkör FeNO'dur ve eğer antagonistin uygulanmasının ardından FeNO seviyeleri azalır, IL-4R antagonisti ile tedavinin etkili olduğu belirlenir.

15

Biyomarkörün ekspresyon seviyesi, IL-4R antagonistin uygulanmasından, örneğin 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta veya daha uzun bir süre sonra belirlenebilir ve antagonistin uygulanmasından önceki ekspresyon seviyesi ile karşılaştırılır. IL-4R antagonistin (örneğin bir anti-IL4R antikorunun) dozu veya dozlama rejimi, bu belirleme işleminden sonra ayarlanabilir. Örneğin eğer biyomarkörün ekspresyonu, antagonistin uygulanmasından sonra 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta veya daha uzun bir süre sonra azalmazsa, antagonistle tedavi durdurulabilir veya antagonistin dozu artırılabilir. Eğer antagonistin uygulanmasının ardından biyomarkörün ekspresyonu azalır, antagonistin dozajı korunabilir veya örneğin bir minimal etkili dozu tespit etmek için azaltılabilir. Bazı uygulamalarda tedavi minimal etkili dozda sürdürülür.

Bir başka yönde, mevcut buluş, örneğin TARC veya eotaksin-3'ün biri veya her ikisi gibi bir biyomarkörün ekspresyon seviyesinin veya bir IL-4R antagonistin deneye uygulanmasının ardından denekten alınan bir biyolojik numune içindeki IgE'nin toplam serum seviyesinin belirlenmesi ve IL-4R antagonisti ile tedavi öncesindeki seviyeyle kıyaslandığında biyomarkörün ekspresyon seviyesi azalmışsa tedavinin devam ettirilmesi gerektiğine yönelik bir endikasyon sağlanması suretiyle bir deneğin bir IL-4R antagonisti ile tedaviye cevabını izlemeye yönelik bir yöntem öne çıkarılmakta olup, burada denek orta ila şiddetli astıma sahiptir. Bir uygulamada biyomarkör FeNO'dur ve

35

eğer antikorun uygulanmasının ardından FeNO seviyelerinin azaldığı tespit edilirse, IL-4R antagonisti ile tedavinin sürdürülmesine yönelik bir endikasyon sağlanır.

5 Bu açıklama ayrıca burada açıklandığı şekilde astımın (*örneğin* eozinofilik astım, orta ila şiddetli eozinofilik astım, vb.) tedavisi ve/veya önlenmesine veya burada açıklanan başka endikasyonların veya sağlık sorunlarının herhangi birinin tedavisine yönelik bir ilacın üretiminde kullanılmak üzere bir IL-4R antagonisti de içerir.

10 Bu açıklama ayrıca burada açıklandığı şekilde astımın (*örneğin* eozinofilik astım, orta ila şiddetli eozinofilik astım, vb.) tedavisi ve/veya önlenmesinde kullanılmak üzere veya burada açıklanan başka endikasyonların veya sağlık sorunlarının herhangi birinin tedavisi ve/veya önlenmesine yönelik bir IL-4R antagonisti de içerir.

15 Bu açıklama, astım ve ilişkili sağlık sorunlarının tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanılmak üzere bir anti-IL4R antikor antagonisti veya bunun bir antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim içerir.

20 Bu açıklama ayrıca, ihtiyaç sahibi bir denekte bir veya birden fazla astım alevlenmesi insidansını azaltmada kullanılmak üzere, bir anti-IL4R antikor antagonisti veya bunun bir antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim de içerir.

25 Ayrıca bu açıklama, ihtiyaç sahibi bir denekte astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrenin(parametrelerin) iyileştirilmesinde kullanılmak üzere bir anti-IL4R antikor antagonisti veya bunun bir antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim içerir.

30 Bu açıklama, timus ve aktivasyon düzenleyici kemokin (TARC), IgE, eotaksin-3, periostin, karsinoembriyonik antijen (CEA), YKL-40 ve fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO)'dan oluşan gruptan seçilen bir biyomarkörün seviyesinin yükseldiği bir hastada astımın ve ilişkili sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılmak üzere bir anti-IL4R antikor antagonisti veya bunun bir antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim içerir.

35 Bu açıklama ayrıca ihtiyaç sahibi bir denekte astımın veya orta ila şiddetli eozinofilik astımın tedavisinde kullanılmak üzere bir anti-IL4R antikor antagonisti veya bunun bir

antijene bağlanma fragmanını ihtiva eden bir farmasötik bileşim de içermekte olup, burada tedavi hastanın, mikrolitrede en az 300 hücrelik bir kan eozinofil seviyesinin ve/veya en az %3'lük bir sputum eozinofil seviyesinin varlığı bakımından test edilmesini ve eğer bu kan eozinofil seviyesi ve/veya sputum seviyesi bulunursa, farmasötik bileşimin uygulanmasının başlanması/devam ettirilmesini içerir.

Buluşun diğer uygulamaları, takip eden ayrıntılı tarifin incelenmesi ile belirgin hale gelecektir.

10 ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, anti-IL-4R antikoru mAb1 (yıldız işaretleri) ile tedavi edilen hastalara kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastalarda (açık daireler) astım alevlenmesine kadar geçen sürenin bir Kaplan-Meier grafiğini göstermektedir. Bir anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavinin etkisi, steroidin geri çekilmesi nedeniyle hastaların alevlenme geliştirme riski bakımından daha yüksek bir risk altında bulunduğu vakit olan 8 hafta sonra da dahil olmak üzere, zaman içinde sürmektedir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

Şekil 2, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı daireler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastalarda (açık üçgenler), litre cinsinden 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV1) taban çizgisine göre ortalama değişimi gösteren bir grafikdir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

Şekil 3, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı daireler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastalarda (açık üçgenler), litre cinsinden dakikadaki sabah pik ekspiratuvar akış hızında (AM PEF) taban çizgisine göre ortalama değişimi gösteren bir grafikdir.

Şekil 4, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı daireler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastalarda (açık üçgenler), litre cinsinden dakikadaki akşam pik ekspiratuvar akış hızında (PM PEF) taban çizgisine göre ortalama değişimi gösteren bir grafikdir.

Şekil 5, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı daireler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastalarda (açık üçgenler), inhalasyon olarak günlük albuterol kullanımında taban çizgisine göre ortalama değişimi gösteren bir grafiktir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

5

Şekil 6, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı daireler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastalarda (açık üçgenler), beş maddelik astım kontrol anketi (ACQ5) puanında taban çizgisine göre ortalama değişimi gösteren bir grafiktir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

10

Şekil 7, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı daireler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastalarda (açık üçgenler), gece uyanmalarının gecelik sayılarında taban çizgisine göre ortalama değişimi gösteren bir grafiktir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

15

Şekil 8, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 1, 4, 8 ve 12. haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre TARC'deki ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

20

Şekil 9, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 1, 4, 8 ve 12. haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre Eotaksin-3'teki ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

25

Şekil 10, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 1, 4, 8 ve 12. haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre toplam IgE'deki ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

30

Şekil 11, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 1, 4, 8 ve 12.

35

haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre periostindeki ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir.

Şekil 12, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 1, 4, 8 ve 12. haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre karsinoembriyogenik antijenindeki (CEA) ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir.

Şekil 13, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 1, 4, 8 ve 12. haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre YKL-40'taki ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir.

Şekil 14, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 1, 2, 4, 6, 8 ve 12. haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre kan eozinofillerindeki ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir.

Şekil 15, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (kapalı kareler) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunun (kapalı daireler), 0, 4, 8 ve 12. haftadaki muayenelerine kadar, taban çizgisine göre fraksiyonel ekshale nitrik oksit (NO) seviyesindeki ortalama yüzde değişimi gösteren bir grafiktir. Kesik dikey çizgiler LABA'nın geri çekilmesini göstermektedir.

Şekil 16, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) taban çizgisindeki fraksiyonel ekshale nitrik okside (FeNO) (PPB) karşı, 12. haftada taban çizgisine göre FEV1'deki (L) değişimin bir saçılım grafiğidir.

Şekil 17, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) taban çizgisindeki FeNO (PPB)'ye karşı, 12. haftada taban çizgisine göre AM-PEF'teki (L/dakika) değişimin bir saçılım grafiğidir.

Şekil 18, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) taban çizgisindeki FeNO (PPB)'ye karşı, 12. haftada taban çizgisine göre PM-PEF'teki (L/dakika) değişimin bir saçılım grafiğidir.

5

Şekil 19, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) kan eozinofillerinin sayımına (GIGA/L) karşı, 12. haftada taban çizgisine göre FEV1'deki (L) değişimin bir saçılım grafiğidir.

10

Şekil 20, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) kan eozinofillerinin sayımına (GIGA/L) karşı, 12. haftada taban çizgisine göre ACQ'daki değişimin bir saçılım grafiğidir.

15

Şekil 21, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) kan eozinofillerinin sayımına (GIGA/L) karşı, 12. haftada taban çizgisine göre günlük albuterol/levalbuterol kullanımındaki değişimin bir saçılım grafiğidir.

20

Şekil 22, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) taban çizgisindeki periostine karşı, 12. haftada taban çizgisine göre ACQ'daki değişimin bir saçılım grafiğidir.

25

Şekil 23, anti-IL-4R antikoru mAb1 ile tedavi edilen hastalara (artı işareti ve kesik çizgi) kıyasla plasebo ile tedavi edilen mITT popülasyonunda (açık daireler ve tam çizgi) YKL-40'a karşı, 12. haftada taban çizgisine göre ACQ'daki değişimin bir saçılım grafiğidir.

30

Şekil 24, astım hastalarının tedavisine yönelik zamanlama ve dozlama rejimlerinin bir şematik temsilidir.

Şekil 25, inhale kortikosteroid (ICS) ve uzun etkili beta2 agonist (LABA) terapisi ile kısmen kontrol edilen/kontrol edilemeyen orta ila şiddetli persistan eozinofilik astım

35

hastalarına 12 hafta boyunca 300 mg mAb1 veya plasebonun haftada bir kez subkütan olarak uygulanması ile gerçekleştirilen bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör paralel grup çalışmasının hasta dağılımını tarif eden bir diyagramdır.

- 5 **Şekil 26A ve 26B**, plasebo (açık üçgenler) veya mAb1 (kapalı daireler) uygulamasının ardından 12 hafta boyunca ölçülen sabah (A) ve akşam (B) astım semptomlarının saçılım grafikleridir.

10 **Şekil 27**, ev tozu akarı (HDM) zorlamasının ve anti-IL-4R antikoruna ile veya bir IL-13Ra2-Fc yalancı reseptör molekülü ile tedavinin veya sahte tedavinin ardından hümanize IL-4/IL-4R farelerindeki (IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu}) serum IgE seviyelerini gösteren bir grafikdir.

40. Günde alınan numuneler üzerinde (tedavinin ilk dozundan 24 saat önce) ve 85. Günde deneyin sonunda ölçümler yapılmıştır.

15

Şekil 28, ev tozu akarı (HDM) zorlamasının ve izotip kontrolü, anti-IL-4R antikoruna veya bir IL-13Ra2-Fc yalancı reseptör molekülü ile tedavinin veya sahte tedavinin ardından doğal suş (Balb/c) farelerdeki serum IgE seviyelerini gösteren bir grafikdir.

20 **Şekil 29**, HDM zorlamasının ve endike edilen tedavinin ardından hümanize IL-4/IL-4R farelerinin akciğerlerinin kolajen içeriğini ($\mu\text{g}/\text{lob}$ cinsinden ifade edilmiştir) gösteren bir grafikdir.

25 **Şekil 30**, HDM zorlamasının ve endike edilen tedavinin ardından doğal suş farelerin akciğerlerinin kolajen içeriğini ($\mu\text{g}/\text{lob}$ cinsinden ifade edilmiştir) gösteren bir grafikdir.

Şekil 31A, HDM zorlamasının ve endike edilen tedavinin ardından hümanize IL-4/IL-4R farelerinde eozinofillerin ve nötrofillerin seviyelerini gösteren bir grafikdir ve **Şekil 31B**, HDM zorlamasının ve endike edilen tedavinin ardından hümanize IL-4/IL-4R farelerinde, yerleşik dendritik hücrelerin ve enflamatuvar dendritik hücrelerin seviyelerini gösteren bir grafikdir.

30

DETAYLI AÇIKLAMA

Mevcut buluş tarif edilmeden önce, bu buluşun, tarif edilen belirli yöntemler ve deney koşulları ile sınırlı olmadığı, dolayısıyla bu yöntem ve koşulların değişebileceği anlaşılmalıdır. Ayrıca, burada kullanılan terminolojinin, yalnızca belirli uygulamaları tarif etme amacına yönelik olduğu da anlaşılmalıdır.

5

Aksi şekilde tanımlanmadıkça, burada kullanılan bütün teknik ve bilimsel terimler, bu buluşun ait olduğu teknikte sıradan uzmanlığa sahip bir kişi tarafından yaygın şekilde anlaşıldığı anlamı taşıyacaktır.

10

Burada kullanıldığı şekliyle, "yaklaşık" terimi, anılan belirli bir sayısal değere atfen kullanıldığında, bu değer, anılan değerden en fazla %1 oranında farklılık gösterebileceği anlamına gelecektir. Örneğin burada kullanıldığı şekliyle "yaklaşık 100" ifadesi, 99 ile 101'i ve bunların arasındaki bütün değerleri (örneğin 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 vb.) içerecektir.

15

Burada kullanıldığı şekliyle "tedavi etmek", "tedavi eden" terimleri veya benzerleri, adı verilen bozukluğun veya sağlık sorununun semptomlarını hafifletmek, semptomların meydana gelişini geçici veya kalıcı bazda ortadan kaldırmak veya semptomlarının görünüşünü durdurmak veya yavaşlatmak anlamına gelir.

20

Şimdi, tercih edilen yöntemler ve materyaller tarif edilecektir.

Astım Alevlenmelerinin İnsidansını Azaltmaya Yönelik Yöntemler

25

Mevcut açıklama, ihtiyaç sahibi bir denekte astım alevlenmelerinin insidansını azaltmaya yönelik yöntemleri içermekte olup, bu yöntemler, deneğe bir interlökin-4 reseptör (IL-4R) antagonistini ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir. Burada kullanıldığı şekliyle "astım alevlenmesi", astımın bir veya birden fazla semptomunun veya belirtisinin şiddetinde ve/veya sıklığında ve/veya süresinde bir artış

30

anlamına gelir. Bir "astım alevlenmesi" ayrıca, bir deneğin solunum sağlığındaki, astıma ilişkin bir terapötik müdahale (örneğin steroid tedavisi, inhale kortikosteroid tedavisi, hastaneye yatış, vb. gibi) gerektiren ve veya bu müdahale ile tedavi edilebilen herhangi bir kötüleşmeyi de içerir. Buluşun bazı uygulamalarına göre, astım alevlenmesi aşağıdakilerden biri veya daha fazlası olarak tanımlanmaktadır: (a) ard

35

arda iki günde, sabah pik ekspiratuvar akışında (bu belgenin başka yerlerinde

tanımlandığı şekilde "AM PEF") taban çizgisine göre %30 veya daha fazla azalma; (b) art arda iki günde, 24 saatlik bir periyotta (taban çizgisine kıyasla), rahatlama sağlamak için albuterol veya levalbuterolden altı veya daha fazla ilave puf alınması; ve (c) astımdaki bir kötüleşme (*örneğin* bir hekim veya başka bir tıp doktoru tarafından belirlendiği şekilde) olup, en azından aşağıdakilerin birini gerektirir: (i) sistemik (oral ve/veya parenteral) steroid tedavisi veya (ii) taban çizgisi seviyesine göre, son inhale kortikosteroid dozunun en az 4 katı artış veya (iii) hastaneye yatış.

Bazı durumlarda, bir astım alevlenmesi, bir "şiddetli astım alevlenmesi" olarak kategorize edilebilir. Bir şiddetli astım alevlenmesi, vaka öncesi alınan dozun dört veya daha fazla katı oranında sistemik kortikosteroidlerle veya inhale kortikosteroidlerle tedavi şeklinde acil müdahale gerektiren bir vaka anlamına gelir. Dolayısıyla "astım alevlenmesi" şeklindeki genel ifade, "şiddetli astım alevlenmeleri" denen daha spesifik bir alt kategoriyi de içerir ve kapsar. Buna uygun olarak, mevcut açıklama, ihtiyaç sahibi bir hastada şiddetli astım alevlenmelerinin insidansını azaltmaya yönelik yöntemleri içerir.

Bir astım alevlenmesinin "insidansındaki bir azalma" ifadesi, mevcut buluşun bir farmasötik bileşimini alan bir deneğin, tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında daha az sayıda astım alevlenmesi (*yani* en az bir adet daha az alevlenme) yaşaması veya mevcut buluşun bir farmasötik bileşimi ile tedaviye başlanmasının ardından en az 4 hafta (*örneğin* 4, 6, 8, 12, 14 veya daha fazla hafta) boyunca astım alevlenmesi yaşamaması anlamına gelmektedir. Alternatif olarak bir astım alevlenmesinin "insidansındaki bir azalma", mevcut buluşun bir farmasötik bileşiminin uygulanmasının ardından, bir deneğin, mevcut buluşun bir farmasötik bileşimini almamış olan bir deneğe kıyasla bir astım alevlenmesi yaşama ihtimalinin en az %10 (*örneğin* %10, %15, %20, %25, %30, %35, %40, %45, %50 veya daha fazla) azalması anlamına gelmektedir.

30 **Astımla-İlişkili Parametrelerin İyileştirilmesine Yönelik Yöntemler**

Mevcut açıklama, ihtiyaç sahibi bir denekte astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrenin iyileştirilmesine yönelik yöntemleri içermekte olup, burada yöntemler deneğe bir interlökin-4 reseptör (IL-4R) antagonistini ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir. Buluşun amaçları doğrultusunda, bir astım

alevlenmesinin insidansında bir azalma (yukarıda tarif edildiği şekilde), astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrede bir iyileşme ile bağıntılı olabilir; ancak böyle bir bağıntı bütün vakalarda gözlemlenmek zorunda değildir.

- 5 "Astımla ilişkili parametrelerin" örnekleri arasında aşağıdakiler bulunur: (a) 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1); (b) sabah PEF (AM PEF) ve akşam PEF (PM PEF) dahil olmak üzere pik ekspiratuvar akış hızı (PEF); (c) albuterol veya levalbuterol gibi bir inhale bronkodilatatörün kullanılması; (d) beş maddeli Astım Kontrol Anketi (ACQ5) puanı; (d) gece uyanmaları; ve (e) 22 maddeli Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-22)
- 10 puanı. "Astımla ilişkili bir parametrede iyileşme" ifadesi, taban çizgisine göre, FEV1, AM PEF veya PM PEF'in biri veya birden fazlasındaki bir artış ve/veya taban çizgisine göre günlük albuterol/levalbuterol kullanımı, ACQ5 puanı, ortalama gece uyanmaları veya SNOT-22 puanının biri veya birden fazlasındaki bir azalma anlamına gelir. Burada kullanıldığı şekliyle, astımla ilişkili bir parametreye ilişkin olarak "taban çizgisi" terimi, bir
- 15 hastaya ait astımla ilişkili parametrenin, mevcut buluşun bir farmasötik bileşiminin uygulanmasından önceki veya uygulanması sırasındaki sayısal değeri anlamına gelir.

- Astımla ilişkili bir parametrede "iyileşme" olup olmadığını belirlemek için, bu parametrenin, taban çizgisindeki ve mevcut buluşun farmasötik bileşiminin
- 20 uygulanmasından sonraki bir zaman noktasındaki miktarı alınır. Örneğin astımla ilişkili bir parametre, mevcut buluşun bir farmasötik bileşimi ile başlangıç tedavisi sonrasında 1. günde, 2. günde, 3. günde, 4. günde, 5. günde, 6. günde, 7. günde, 8. günde, 9. günde, 10. günde, 11. günde, 12. günde, 14. günde veya 3. haftada, 4. haftada, 5. haftada, 6. haftada, 7. haftada, 8. haftada, 9. haftada, 10. haftada, 11. haftada, 12.
- 25 haftada, 13. haftada, 14. haftada, 15. haftada, 16. haftada, 17. haftada, 18. haftada, 19. haftada, 20. haftada, 21. haftada, 22. haftada, 23. haftada, 24. haftada veya daha uzun bir süre sonra ölçülebilir. Tedaviye başlanmasının ardından belirli bir zaman noktasında parametrenin değeri ile bu parametrenin taban çizgisindeki değeri arasındaki fark, astımla ilişkili parametrede bir "iyileşme" (*örneğin* ölçülen spesifik parametreye bağlı
- 30 olarak, duruma göre bir artış veya azalma) olup olmadığını ortaya koymak için kullanılır.

- Burada kullanıldığı şekliyle "kazanmak" veya "kazanma", terimleri, bir fiziksel varlığın veya bir değer, *örneğin* bir sayısal değer, sahipliğinin, bu fiziksel varlık veya değer, 35 *örneğin* astımla ilişkili parametrenin "doğrudan kazanılması" veya "dolaylı yoldan

kazanılması" ile elde edilmesine atıfta bulunmaktadır. "Doğrudan kazanma", fiziksel varlık veya değeri elde etmek için bir prosesin gerçekleştirilmesi (*örneğin* bir sentez veya analiz yönteminin gerçekleştirilmesi) anlamına gelir. "Dolaylı olarak kazanma", fiziksel varlık veya değer bir başka şahıstan veya kaynaktan (*örneğin* fiziksel nitelik veya değeri doğrudan kazanmış olan bir üçüncü şahıs laboratuvarından) alınmasına atıfta bulunur. Bir fiziksel varlığın doğrudan kazanılması, bir fiziksel maddede, *örneğin* bir başlangıç materyalinde bir fiziksel değişikliği içeren bir prosesin gerçekleştirilmesini içerir. Örnek niteliğindeki değişiklikler, iki veya daha fazla başlangıç materyalinden bir fiziksel varlığın meydana getirilmesini, bir maddenin kırılmasını veya bölünmesini, bir maddenin ayrılmasını veya saflaştırılmasını, iki veya daha fazla maddenin bir karışım halinde birleştirilmesini, bir kovalent veya kovalent olmayan bağın kırılmasını veya oluşturulmasını içeren bir kimyasal reaksiyonun gerçekleştirilmesini içerir. Bir değer doğrudan kazanılması, bir numune veya başka bir maddede bir fiziksel değişikliği, *örneğin* bir maddede, *örneğin* bir numunede, analitte veya reaktifte bir fiziksel değişiklik içeren bir analitik prosesin gerçekleştirilmesini (burada bazen "fiziksel analiz" olarak atıfta bulunulur) içeren bir prosesin gerçekleştirilmesini içerir.

Dolaylı olarak kazanılan bilgiler, *örneğin* kağıt üzerinde temin edilen bir rapor formunda veya bir çevrimiçi veritabanından veya uygulamadan (bir "Uygulamadan") elde edildiği şekilde elektronik formda sağlanabilir. Rapor veya bilgi, *örneğin*, bir hastane veya klinik gibi bir sağlık kurumu; veya bir doktor veya hemşire gibi bir sağlık uzmanı tarafından sağlanabilir.

1 Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim (FEV1). Buluşun bazı uygulamalarına göre, bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanması, 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV1) taban çizgisine göre bir artışa yol açmaktadır. FEV1'in ölçülmesine yönelik yöntemler teknikte bilinmektedir. *Örneğin*, 2005 Amerikan Toraks Derneği (ATS) / Avrupa Solunum Derneği (ERS) tavsiyelerini yerine getiren bir spirometre, bir hastada FEV1'i ölçmek için kullanılabilir. ATS/ERS'nin Spirometri Standartları bir kılavuz olarak kullanılabilir. Spirometri genellikle en az 6 saat süreli bir albuterol yoksunluğunun ardından sabah saat 6 ile 10 arasında gerçekleştirilir. Pulmoner fonksiyon testleri genellikle oturma pozisyonunda ölçülür ve en yüksek ölçüm FEV1 (litre cinsinden) için kaydedilir.

Mevcut açıklama, bir anti-IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşim ile

tedaviye başlanmasının ardından 12. haftada, taban çizgisine göre en az 0.05 L'lik bir FEV1 artışı sağlayan terapötik yöntemleri içerir. Örneğin, buluşa göre, bir IL-4R antagonistinin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanması, 12. haftada taban çizgisine göre FEV1'de yaklaşık 0.05L, 0.10L, 0.12L, 0.14L, 0.16L, 0.18L, 0.20L, 0.22L, 0.24L, 0.26L, 5 0.28L, 0.30L, 0.32L, 0.34L, 0.36L, 0.38L, 0.40L, 0.42L, 0.44L, 0.46L, 0.48L, 0.50L veya daha fazla bir artışa yol açar.

Sabah ve Akşam Pik Ekspiratuvar Akış (AM PEF ve PM PEF). Buluşun bazı uygulamalarına göre, bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanması, sabah (AM) 10 ve/veya akşam (PM) pik ekspiratuvar akışta (AM PEF ve/veya PM PEF) taban çizgisine göre bir artışa yol açmaktadır. PEF'in ölçülmesine yönelik yöntemler teknikte bilinmektedir. Örneğin, PEF'in ölçülmesine yönelik bir yöntem gere, sabah (AM) ve akşam (PM) PEF'yi (ve ayrıca günlük albuterol kullanımını, sabah ve akşam astım semptom puanlarını ve kurtarma ilaçları gerektiren astım semptomları nedeniyle gece 15 uyanmalarının sayısını) ölçmeleri için bir elektronik PEF ölçer verilmiştir. Hastalar cihazın nasıl kullanılacağı konusunda bilgilendirilmiştir ve hastalara elektronik PEF ölçerin kullanımına ilişkin yazılı talimatlar verilmiştir. İlave olarak, bir tıp mesleği mensubu, elektronik PEF ölçerde özel değişkenlerin nasıl kaydedileceği konusunda da hastaları bilgilendirebilir. AM PEF, genellikle uyandıktan sonra (sabah 6 ve sabah 10 20 arası) 15 dakika içinde, herhangi bir albuterol kullanımından önce gerçekleştirilir. PM PEF, genellikle akşam (akşam 6 ve akşam 10 arası) herhangi bir albuterol kullanımından önce gerçekleştirilir. Denekler, PEF'lerini ölçmeden önce en az 6 saat boyunca albuterol kullanmamaya çalışmalıdır. Hasta tarafından üç PEF eforu gerçekleştirilir ve 3 değer hepsi elektronik PEF ölçer tarafından kaydedilir. 25 Değerlendirme için genellikle en yüksek değer kullanılır. Taban çizgisindeki AM PEF, IL-4R antagonistini ihtiva eden farmasötik bileşimin ilk dozunun uygulanmasından önceki 7 gün boyunca kaydedilen ortalama AM ölçümü olarak hesaplanabilir ve taban çizgisindeki PM PEF, IL-4R antagonistini ihtiva eden farmasötik bileşimin ilk dozunun uygulanmasından önceki 7 gün boyunca kaydedilen ortalama PM ölçümü olarak 30 hesaplanabilir.

Mevcut açıklama, bir anti-IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşim ile tedaviye başlanmasının ardından 12. haftada, taban çizgisine göre en az 1.0 L/dakikalık bir AM PEF ve/veya PM PEF artışı sağlayan terapötik yöntemleri içerir. 35 Örneğin, buluşa göre, bir IL-4R antagonistinin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanması,

12. haftada taban çizgisine göre PEF'te yaklaşık 0.5 L/dakika, 1.0 L/dakika, 1.5 L/dakika, 2.0 L/dakika, 2.5 L/dakika, 3.0 L/dakika, 3.5 L/dakika, 4.0 L/dakika, 4.5 L/dakika, 5.0 L/dakika, 5.5 L/dakika, 6.0 L/dakika, 6.5 L/dakika, 7.0 L/dakika, 7.5 L/dakika, 8.0 L/dakika, 8.5 L/dakika, 9.0 L/dakika, 9.5 L/dakika, 10.0 L/dakika, 10.5 L/dakika, 11.0 L/dakika, 12.0 L/dakika, 15 L/dakika, 20 L/dakika veya daha fazla bir artışa yol açar.

Albuterol/Levalbuterol Kullanımı. Buluşun bazı uygulamalarına göre, bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanması, günlük albuterol veya levalbuterol kullanımında taban çizgisine göre bir azalmaya yol açmaktadır. Albuterol/levalbuterol inhalasyonlarının sayısı hastalar tarafından bir günlüğe, PEF ölçere veya başka bir kayıt cihazına günlük olarak kaydedilebilir. Buluşun farmasötik bileşimi ile tedavi sırasında albuterol/levalbuterol kullanımı tipik olarak düzenli bir şekilde veya profilaktik olarak değil, semptomlar için gerektiğinde olmalıdır. Taban çizgisinde albuterol/levalbuterol inhalasyon/gün sayısı, IL-4R antagonistini ihtiva eden farmasötik bileşimin ilk dozunun uygulanmasından önceki 7 güne ait ortalamaya dayanılarak hesaplanabilir.

Mevcut açıklama, bir anti-IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşim ile tedaviye başlanmasının ardından 12. haftada, albuterol/levalbuterol kullanımında taban çizgisine göre günlük en az 0.25 pufuk bir azalma sağlayan terapötik yöntemleri içerir. Örneğin, buluşa göre, bir IL-4R antagonistinin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanması, 12. haftada taban çizgisine göre albuterol/levalbuterol kullanımında yaklaşık günlük 0.25 puf, günlük 0.50 puf, günlük 0.75 puf, günlük 1.00 puf, günlük 1.25 puf, günlük 1.5 puf, günlük 1.75 puf, günlük 2.00 puf, günlük 2.25 puf, günlük 2.5 puf, günlük 2.75 puf, günlük 3.00 puf veya daha fazla bir azalmaya yol açar.

5-Maddelik Astım Kontrol Anketi (ACQ) Puanı. Buluşun bazı uygulamalarına göre, bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanması, beş maddelik Astım Kontrol Anketi (ACQ5) puanında taban çizgisine göre bir azalmaya yol açmaktadır. ACQ5, astım kontrolünü değerlendirmek için valide edilmiş bir ankettir.

Mevcut açıklama, bir anti-IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşim ile tedaviye başlanmasının ardından 12. haftada, ACQ5 puanında taban çizgisine göre en az 0.10 puanlık bir azalma sağlayan terapötik yöntemleri içerir. Örneğin, buluşa göre, bir IL-4R antagonistinin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanması, 12. haftada taban

çizgisine göre ACQ puanında yaklaşık 0.10 puanlık, 0.15 puanlık, 0.20 puanlık, 0.25 puanlık, 0.30 puanlık, 0.35 puanlık, 0.40 puanlık, 0.45 puanlık, 0.50 puanlık, 0.55 puanlık, 0.60 puanlık, 0.65 puanlık, 0.70 puanlık, 0.75 puanlık, 0.80 puanlık, 0.85 puanlık veya daha fazla bir azalmaya yol açar.

5

Gece Uyanmaları. Buluşun bazı uygulamalarına göre, bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanması, gece uyanmalarının ortalama sayısında taban çizgisine göre bir azalmaya yol açmaktadır.

- 10 Mevcut açıklama, bir anti-IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşim ile tedaviye başlanmasının ardından 12. haftada, gece uyanmalarının ortalama sayısında taban çizgisine göre gecelik en az yaklaşık 0.10 defalık bir azalma sağlayan terapötik yöntemleri içerir. Örneğin, buluşa göre, bir IL-4R antagonistinin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanması, 12. haftada taban çizgisine göre gece uyanmalarının ortalama
- 15 sayısında yaklaşık gecelik 0.10 defalık, gecelik 0.15 defalık, gecelik 0.20 defalık, gecelik 0.25 defalık, gecelik 0.30 defalık, gecelik 0.35 defalık, gecelik 0.40 defalık, gecelik 0.45 defalık, gecelik 0.50 defalık, gecelik 0.55 defalık, gecelik 0.60 defalık, gecelik 0.65 defalık, gecelik 0.70 defalık, gecelik 0.75 defalık, gecelik 0.80 defalık, gecelik 0.85 defalık, gecelik 0.90 defalık, gecelik 0.95 defalık, gecelik 1.0 defalık,
- 20 gecelik 2.0 defalık veya daha fazla bir azalmaya yol açar.

- 22-Maddelik Sinonazal Sonuç Testi (SNOT-22) Puanı. Buluşun bazı uygulamalarına göre, bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanması, 22 maddelik Sinonazal Sonuç Testi (SNOT-22) puanında taban çizgisine göre bir azalmaya yol açmaktadır. SNOT-22, kronik rinosinüzitin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik valide edilmiş bir ankettir (Hopkins et al. 2009, Clin. Otolaryngol. 34: 447-454).
- 25

- Mevcut açıklama, bir anti-IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşim ile tedaviye başlanmasının ardından 12. haftada, SNOT-22 puanında taban çizgisine göre en az 1 puanlık bir azalma sağlayan terapötik yöntemleri içerir. Örneğin, buluşa göre, bir IL-4R antagonistinin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanması, 12. haftada taban çizgisine göre SNOT-22 puanında yaklaşık 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 puan veya daha fazla bir azalmaya yol açar.
- 30

- 35 **Astımın Tedavisi için Yöntemler**

Mevcut açıklama, bazı uygulamalara göre, ihtiyaç sahibi bir denekte, *örneğin* eozinofilik astım da dahil olmak üzere, astımın tedavisine yönelik yöntemler sağlamakta olup, burada yöntemler deneğe bir interlökin-4 reseptör (IL-4R) antagonistini ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerir. Bazı uygulamalarda mevcut açıklamanın yöntemleri, bir denekte orta ile şiddetli eozinofilik astımın (*örneğin* orta ile şiddetli persistan eozinofilik astım) tedavisi için faydalıdır.

Buluşa göre, eğer denek, mikrolitrede en az 300 hücrelik bir kan eozinofil seviyesi ve/veya en az %3'lük bir sputum eozinofil seviyesi gösteriyorsa, bu deneğin orta ile şiddetli eozinofilik astıma sahip olduğu değerlendirilir. Kan ve/veya sputum eozinofil seviyesini ölçmek için teknikte bilinen ve mevcut olan herhangi bir yöntem, bir deneğin orta ile şiddetli eozinofilik astıma sahip olduğunu ve dolayısıyla mevcut açıklamanın terapötik yöntemleri için uygun bir denek olduğunu tespit etmek üzere buluşun bağlamında kullanılabilir.

Mevcut açıklamanın ilgili bir yönüne göre, astım tedavisine yönelik yöntemler sağlanmakta olup, bunlar aşağıdakileri içermektedir: (a) mikrolitrede en az 300 hücrelik bir kan eozinofil seviyesi ve/veya en az %3'lük bir sputum eozinofil seviyesi gösteren bir hastanın seçilmesi; ve (b) bir IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşimin bu hastaya uygulanması.

Bir başka yönde, orta ile şiddetli astımın tedavisi sırasında bir astım hastasının inhale kortikosteroidlere (ICS) ve/veya uzun etkili beta agonistlere (LABA) bağımlılığını azaltmaya veya ortadan kaldırmaya yönelik yöntemler sağlanmaktadır. Bazı uygulamalarda, bu yöntemler aşağıdakileri içerir: bir arkaplan terapisi ile kontrol edilemeyen veya kısmen kontrol edilen orta ile şiddetli astıma sahip bir hastanın seçilmesi; hastaya, bir başlangıç tedavisi periyodu boyunca, bu başlangıç tedavi periyodu sırasında hastanın arkaplan terapisi sürdürülürken, bir IL-4R antagonistinin, tercihen bir anti-IL-4R antikorunun belirlenmiş bir dozunun uygulanması; ve IL-4R antagonisti uygulanmaya devam edilirken, müteakip bir tedavi periyodunda arkaplan terapinin bir veya daha fazla bileşeninin dozajının kademeli olarak azaltılması. "Arkaplan terapisi", astımı tedavi etmek için kullanılan, teknikte bilinen standart veya geleneksel terapötik ajanlara atıfta bulunur. Bazı uygulamalarda arkaplan terapi bir ICS, bir LABA veya bunların bir kombinasyonunu ihtiva eder. Bazı uygulamalarda, ICS ve/veya LABA'nın dozajı başlangıç tedavi periyodundan sonra bırakılır veya tamamen

geri çekilir. Örneğin, salmeterol veya formoterol gibi bir LABA, bir başlangıç tedavi periyodunda uygulanır ve müteakip tedavi periyodunda tamamen durdurulur veya geri çekilir.

- 5 Orta ile şiddetli astımı olan bir hasta için bir tedavi rejiminin bir örneği Şekil 24'te gösterilmekte olup, burada orta ila şiddetli astımı olan bir hastaya bir IL-4R antagonisiti uygulanmaktadır. Bir başlangıç tedavi periyodu (aynı zamanda "stabil faz" olarak da adlandırılır) sırasında, arkaplan terapisi olarak hastaya bir LABA ve bir ICS uygulanır. Bir müteakip tedavi periyodu (aynı zamanda "geri çekme fazı" olarak da adlandırılır)
- 10 sırasında LABA uygulaması durdurulur, *yani* LABA geri çekilir veya bırakılır. Müteakip tedavi periyodunda ICS kademeli olarak azaltılır ve sonunda bırakılır.

- İlgili bir yönde, sistemik arkaplan terapisinin geri çekilmesi ile birlikte arkaplan terapisine bir destek terapisini içeren astım tedavi yöntemleri sağlanmaktadır. Bazı
- 15 uygulamalarda, belirli bir zaman periyodu boyunca (örneğin 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 1 ay, 2 ay, 5 ay, 12 ay, 18 ay, 24 ay veya daha uzun) arkaplan terapisi almakta olan bir astım hastasına bir destek terapisi olarak bir IL-4R antagonisiti uygulanır (ayrıca "stabil faz" olarak da adlandırılır). Bazı uygulamalarda arkaplan terapisi bir ICS ve/veya bir LABA'yı içerir. Stabil fazı, bir arkaplan terapisi geri çekme fazı takip etmekte olup,
- 20 burada, destek terapisi devam ettirilirken, arkaplan terapisini meydana getiren bir veya birden fazla bileşen geri çekilir veya azaltılır veya bırakılır. Bazı uygulamalarda arkaplan terapisi, geri çekme fazı sırasında yaklaşık %5, yaklaşık %10, yaklaşık %20, yaklaşık %30, yaklaşık %40, yaklaşık %50 veya daha fazla azaltılabilir. Geri çekme fazı 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 7 hafta, 8 hafta, 9 hafta, 10 hafta, 11
- 25 hafta, 12 hafta veya daha uzun sürebilir. Bir tercih edilen uygulamada arkaplan terapisi, geri çekme fazı sırasında yaklaşık %5 azaltılabilir ve geri çekme fazı 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 7 hafta, 8 hafta, 9 hafta, 10 hafta, 11 hafta, 12 hafta veya daha uzun sürebilir. Bir tercih edilen uygulamada arkaplan terapisi, geri çekme fazı sırasında yaklaşık %10 azaltılabilir ve geri çekme fazı 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4
- 30 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 7 hafta, 8 hafta, 9 hafta, 10 hafta, 11 hafta, 12 hafta veya daha uzun sürebilir. Bir tercih edilen uygulamada arkaplan terapisi, geri çekme fazı sırasında yaklaşık %20 azaltılabilir ve geri çekme fazı 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 7 hafta, 8 hafta, 9 hafta, 10 hafta, 11 hafta, 12 hafta veya daha uzun sürebilir. Bir tercih edilen uygulamada arkaplan terapisi, geri çekme fazı sırasında yaklaşık %30
- 35 azaltılabilir ve geri çekme fazı 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 7 hafta,

8 hafta, 9 hafta, 10 hafta, 11 hafta, 12 hafta veya daha uzun sürebilir. Bir tercih edilen uygulamada arkaplan terapisi, geri çekme fazı sırasında yaklaşık %40 azaltılabilir ve geri çekme fazı 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 7 hafta, 8 hafta, 9 hafta, 10 hafta, 11 hafta, 12 hafta veya daha uzun sürebilir. Bir tercih edilen uygulamada arkaplan terapisi, geri çekme fazı sırasında yaklaşık %50 azaltılabilir ve geri çekme fazı 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 7 hafta, 8 hafta, 9 hafta, 10 hafta, 11 hafta, 12 hafta veya daha uzun sürebilir.

Diğer bazı uygulamalarda, mevcut açıklama, astımla ilişkilendirilen, kronik rino sinüzit, alerjik rinit, alerjik fungal rino sinüzit, alerjik bronko-pulmoner aspegiloz, birleşik havayolu hastalığı, Churg-Strauss sendromu, vaskülit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) ve egzersiz ile indüklenen bronkospazm gibi sağlık sorunlarını veya komplikasyonları tedavi etmeye veya hafifletmeye yönelik yöntemleri kapsar.

Mevcut açıklama ayrıca persistan astımı tedavi etmeye yönelik yöntemleri de içerir. Burada kullanıldığı şekliyle "persistan astım" terimi, deneğin, haftada en az bir kez olmak üzere gündüzleri ve/veya geceleri semptomlar göstermesi anlamına gelmekte olup, semptomlar birkaç saat ile birkaç gün sürebilir. Bazı alternatif uygulamalarda persistan astım "hafif düzeyde persistandır" (örneğin haftada iki kezden fazla, ama her günden az olup, semptomlar gündelik aktiviteleri veya uyumayı engelleyecek kadar şiddetlidir ve/veya akciğer fonksiyonu normaldir veya bir bronkodilatör inhalasyonu ile geri döndürülebilir), "orta düzeyde persistandır" (örneğin semptomlar her gün meydana gelmekte olup, uyku en az haftalık olarak kesintiye uğrar ve/veya akciğer fonksiyonu orta düzeyde anormaldir) veya "şiddetli düzeyde persistandır" (örneğin onaylı ilaçların doğru bir şekilde kullanılmasına rağmen semptomlar sürekli ve/veya akciğer fonksiyonu şiddetli düzeyde etkilenmiştir).

İnterlökin-4 Reseptör Antagonistleri

Mevcut açıklamanın yöntemleri, bir interlökin-4 reseptör (IL-4R) antagonisti ihtiva eden bir terapötik bileşimin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanmasını içerir. Burada kullanıldığı şekliyle, bir "IL-4R antagonisti", IL-4R'e bağlanan veya bununla etkileşen herhangi bir ajandır ve IL-4R bir hücre üzerinde *in vitro* veya *in vivo* olarak eksprese edildiğinde, IL-4R'nin normal biyolojik sinyallenme fonksiyonunu inhibe eder. IL-4R antagonistlerinin kategorilerinin sınırlayıcı olmaayan örnekleri, küçük moleküllü IL-4R

antagonistlerini, anti-IL-4R aptamerlerini, peptit bazlı IL-4R antagonistlerini (örneğin "peptikor" moleküllerini) ve insan IL-4R'ye spesifik olarak bağlanan antikoları veya antikoların antijene bağlanma fragmanlarını içerir.

- 5 "İnsan IL4R" (hIL-4R) terimi, interlökin-4'e (IL-4) spesifik olarak bağlanan, IL-4R α (SEQ ID NO:274) gibi bir insan sitokin reseptörüne atıfta bulunur.

"Antikor" terimi, dört polipeptit zinciri, disülfid bağları ile birbirine bağlanan iki ağır (H) zincir ve iki hafif (L) zincir ve ayrıca bunların multimerlerini (*örneğin* IgM) içeren
10 immünoglobulin moleküllerine atıfta bulunur. Her bir ağır zincir, bir ağır zincir değişken bölge (burada HCVR veya V_H olarak kısaltılmıştır) ve bir ağır zincir sabit bölge içerir. Ağır zincir sabit bölge, C_H1, C_H2 ve C_H3 olmak üzere üç alan içerir. Her bir hafif zincir, bir hafif zincir değişken bölge (burada LCVR veya V_L olarak kısaltılmıştır) ve bir hafif zincir sabit bölge içerir. Hafif zincir sabit bölge, bir alan (C_L1) içerir. V_H ve V_L bölgeleri
15 ayrıca hiperdeğişkenlik bölgelerine de alt bölümlenebilecek olup, bunlar, çerçeve bölgeleri (FR) adı verilen daha korunaklı bölgelerle iç içe geçmiş olan tamamlayıcılık belirleme bölgeleri (CDR'ler) olarak adlandırılır. Her bir V_H ve V_L, üç CDR ve dört FR'den oluşmakta olup, bunlar amino-terminustan karboksi-terminusa kadar aşağıdaki sıra ile tanzim edilir: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Farklı uygulamalarda
20 anti-IL-4R antikorunun (veya bunun antijene bağlanan kısmının) FR'leri, insan germ hattı dizileriyle aynı olabilir veya doğal olarak veya yapay olarak modifiye edilebilir. Bir amino asit konsensüs dizisi, iki veya daha fazla CDR'nin yan yana analizine dayanılarak tanımlanabilir.

25 "Antikor" terimi ayrıca tam antikor moleküllerinin antijene-bağlanma fragmanlarını da içerir. Bir antikorun "antijene bağlanma kısmı", bir antikorun "antijene bağlanma fragmanı" ve benzeri terimler, burada kullanıldıkları şekliyle, herhangi bir doğal olarak oluşan, enzimatik olarak elde edilebilen, sentetik veya genetik olarak mühendislik uygulanmış polipeptiti veya bir antijene spesifik olarak bağlanarak bir kompleks
30 oluşturan glikoproteini içerir. Bir antikorun antijene-bağlanma fragmanları, antikorun değişken ve opsiyonel olarak sabit alanlarını kodlayan DNA'nın manüpülasyonunu ve ekspresyonunu içeren proteolitik sindirim veya rekombinant genetik mühendislik teknikleri gibi herhangi bir uygun standart teknik kullanılarak, *örneğin* tam antikor moleküllerinden türetilir. Böyle bir DNA bilinmektedir ve/veya *örneğin* ticari
35 kaynaklardan, DNA kütüphallerinden (*örneğin* faj-antikor kütüphaneleri de dahil)

kolayca elde edilebilir veya sentezlenebilir. DNA, örneğin bir veya birden fazla değişken ve/veya sabit alanları uygun bir yapılandırma halinde tanzim etmek veya kodonları uygulamak, sistein artıklarını oluşturmak, amino asitleri modifiye etmek, eklemek veya silmek, vb. için kimyasal olarak veya moleküler biyolojik teknikleri kullanılarak
5 dizilenebilir ve manipüle edilebilir.

Antijene bağlanma fragmanlarının sınırlayıcı olmayan örnekleri aşağıdakileri içerir: (i) Fab fragmanları; (ii) F(ab')₂ fragmanları; (iii) Fd fragmanları; (iv) Fv fragmanları; (v) tek zincirli Fv (scFv) molekülleri; (vi) dAb fragmanları; ve (vii) bir antikorun hiperdeğişken
10 bölgesini taklit eden amino asit artıklarından oluşan minimal tanıma birimleri (*örneğin* bir CDR3 peptidi gibi bir izole tamamlayıcılık belirleme bölgesi (CDR)) veya bir kısıtlanmış FR3-CDR3-FR4 peptidi. Alana özgü antikorlar, tek alanlı antikorlar, alanı silinen antikorlar, kimerik antikorlar, CDR ile greft edilmiş antikorlar, diakorlar, triakorlar, tetrakorlar, minikorlar, nanokorlar (*örneğin* monovalent nanokorlar, bivalent nanokorlar,
15 vb.), küçük modüler immünofarmasötikler (SMIP'ler) ve köpekbalığı değişken IgNAR alanları gibi diğer mühendislik uygulanmış moleküller de "antijene bağlanma fragmanı" ifadesinin kapsamına girmektedir.

Bir antikorun bir antijene-bağlanma fragmanı tipik olarak en az bir değişken alan ihtiva
20 eder. Değişken alan, herhangi bir boyutta veya amino asit bileşiminde olabilir ve genellikle bir veya birden fazla çerçeve dizisine komşu olan veya bunlarla çerçeve içinde bulunan en az bir CDR içerir. Bir V_L alanı ile ilişkili bir V_H alanına sahip antijene bağlanma fragmanlarında V_H ve V_L alanları, herhangi bir uygun düzenleme içinde birbirleriyle ilişkili olarak yer alabilir. Örneğin, değişken bölge dimerik olabilir ve V_H-V_H,
25 V_H-V_L veya V_L-V_L dimerlerini içerebilir. Alternatif olarak bir antikorun antijene bağlanma fragmanı bir monomerik V_H veya V_L alanını içerebilir.

Bazı uygulamalarda bir antikorun bir antijene bağlanma fragmanı, en az bir sabit alana kovalent bağlanmış en az bir değişken alan içerebilir. Mevcut açıklamanın bir
30 antikorunun bir antijene bağlanma fragmanı içinde bulunabilecek olan değişken ve sabit alanların, sınırlayıcı olmayan, örnek niteliğindeki yapılandırmaları aşağıdakileri içerir: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_L-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; ve (xiv) V_L-C_L. Değişken ve sabit alanların herhangi bir
35 yapılandırmasında, yukarıda listelenen örnek niteliğindeki yapılandırmaların herhangi

biri de dahil olmak üzere, değişken ve sabit alanlar doğrudan birbirlerine bağlı olabilir veya bir tam veya kısmi menteşe veya bağlayıcı bölge ile bağlanabilir. Tek bir polipeptit molekülü içinde komşu değişken ve/veya sabit alanlar arasında bir esnek veya yarı esnek bağ oluşturacak şekilde, bir menteşe bölge en az 2 (örneğin 5, 10, 15, 20, 40, 60
5 veya daha fazla) amino asitten oluşabilecek olup, tercihen menteşe bölge 2 ila 60 arası, tercihen 5 ila 50 arası veya tercihen 10 ila 40 arası amino asitten oluşabilir. Dahası, mevcut açıklamanın bir antikorunun bir antijene bağlanma fragmanı, yukarıda listelenen değişken ve sabit alan yapılandırmalarının herhangi birinin bir homo-dimer veya hetero-dimerini (veya başka multimerini), birbirleriyle ve/veya bir veya birden fazla
10 monomerik V_H veya V_L alanı ile kovalent olmayan bir ilişki içinde içerebilir (örneğin disülfid bağı(bağları) ile).

Tam antikor moleküllerinde olduğu gibi, antijene bağlanma fragmanları monospesifik veya multispesifik (örneğin bispesifik) olabilir. Bir antikorun bir multispesifik antijene
15 bağlanma fragmanı, tipik olarak en az iki farklı değişken alan içerebilecek olup burada her bir değişken alan, ayrı bir antijene veya aynı antijen üzerindeki farklı bir epitopa spesifik olarak bağlanma kabiliyetine sahiptir. Herhangi bir multispesifik antikor biçimi, teknikte mevcut olan rutin teknikler kullanılarak, mevcut açıklamanın bir antikorunun bir antijene bağlanma fragmanının bağlamında kullanılmak üzere adapte edilebilir.

20

Bir antikorun sabit bölgesi, bir antikorun, kompleman ve aracı hücreye bağlı sitotoksisiteyi onarma kabiliyetinde önemlidir. Dolayısıyla, bir antikorun izotopu, antikorun sitotoksisiteye aracılık etmesinin istenip istenmemesine bağlı olarak seçilebilir.

25

"İnsan antikor" terimi, insan germ hattı immüoglobulin dizilerinden türetilen değişken ve sabit bölgelere sahip antikorları içerir. Mevcut açıklamada öne çıkarılan insan antikorları yine de, örneğin CDR'lerdeki ve özellikle CDR3'teki insan germ hattı immüoglobulin dizileri tarafından kodlanmayan amino asit artıklarını içerebilir (örneğin
30 rastgele veya yere özgü mutagenез ile in vitro olarak uygulanan mutasyonlar veya *in vivo* somatik mutasyonlar). Ancak "insan antikor" terimi, fare gibi başka memeli türlerinin germ hattından türetilen CDR dizilerinin insan çerçeve dizilerine greft edildiği antikorları içermez.

"Rekombinant insan antikoru" terimi, rekombinant araçlarla hazırlanan, eksprese edilen, oluşturulan veya izole edilen bütün insan antikolarını, örneğin bir konak hücre içine transfekte edilen bir rekombinant ekspresyon vektörü kullanılarak eksprese edilen antikoları (aşağıda ayrıntılı olarak tarif edilmiştir), bir rekombinant, kombinatoriyel insan antikör kütüphanesinden izole edilen antikoları (aşağıda ayrıntılı olarak tarif edilmiştir), insan immüoglobulin genleri için transgenik olan bir hayvandan (örneğin bir fare) izole edilen antikoları (bakınız örneğin Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res 20:6287-6295) veya insan immüoglobulin gen dizilerinin başka DNA dizilerine eklenmesini içeren herhangi bir başka vasıtayla hazırlanan, eksprese edilen, oluşturulan veya izole edilen antikoları içerir. Bu tür rekombinant insan antikoları, insan germ hattı immüoglobulin dizilerinden türetilen değişken ve sabit bölgelere sahiptir. Ancak bazı uygulamalarda, bu rekombinant insan antikoları *in vitro* mutageneze (veya insan Ig dizileri için transgenik olan bir hayvan kullanıldığında *in vivo* somatik mutageneze) tabi tutulur ve böylece rekombinant antikoların V_H ve V_L bölgelerinin amino asit dizileri, insan germ hattı V_H ve V_L dizilerinden türetilmiş ve bunlarla ilişkili olsa da, insan antikör germ hattı repertuarında *in vivo* olarak doğal bir şekilde bulunmayabilecek olan dizilerdir.

İnsan antikoları, menteşe heterojenliği ile ilişkili olan iki formda mevcut olabilir. Bir formda, bir immüoglobulin molekülü, yaklaşık 150-160 kDa'lık bir stabil, dört zincirli yapı içermekte olup, burada dimerler bir zincirler arası ağır zincir disülfid bağı ile bir arada tutulur. Bir ikinci formda, dimerler zincirler arası disülfid bağları vasıtasıyla bağlanmaz ve kovalent olarak eşlenen bir hafif ve ağır zincirden meydana gelen (yarım antikör) yaklaşık 75-80 kDa'lık bir molekül oluşturulur. Bu formları ayırmak, afinite saflaştırmasından sonra bile aşırı derecede zor olmuştur.

İkinci formun çeşitli intakt IgG izotipleri içinde görülme sıklığı, bununla sınırlı olmamak kaydıyla, antikörün menteşe bölge izotipi ile ilişkili yapısal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. İnsan IgG4 menteşesinin menteşe bölgesindeki bir tek amino asit ikamesi, ikinci formun görünüşünü, tipik olarak bir insan IgG1 menteşesi kullanıldığında gözlemlenen seviyelere kadar anlamlı derecede azaltabilir (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105). Elinizdeki mevcut açıklama, menteşe, C_H2 veya C_H3 bölgesinde bir veya birden fazla mutasyona sahip antikoları kapsamakta olup, bu mutasyonlar, örneğin istenen antikör formunun verimini iyileştirmek için üretimde arzu edilebilir.

Bir "izole antikor", doğal çevresindeki en az bir adet bileşenden tanımlanan ve ayrılan ve/veya geri kazanılan bir antikor anlamına gelir. Örneğin, bir organizmanın en az bir bileşeninden veya antikorun doğal olarak bulunduğu veya doğal olarak üretildiği bir doku veya hücreden ayrılan veya çıkarılan bir antikor, mevcut buluşun amaçları

5 doğrultusunda bir "izole antikordur". Bir izole antikor ayrıca bir rekombinant hücre içinde yerleşik *in situ* bir antikor da içerir. İzole antikorlar, en az bir saflaştırma veya izolasyon basamağına tabi tutulmuş olan antikorlardır. Bazı uygulamalara göre, bir izole antikor, başka hücrel materyal ve/veya kimyasalları büyük ölçüde içermeyebilir.

10 "Spesifik olarak bağlanır" terimi veya benzerleri, bir antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanının, fizyolojik koşullar altında nispeten stabil olan bir antijen ile bir kompleks oluşturabileceği anlamına gelir. Bir antikorun bir antijene spesifik olarak bağlanıp bağlanmadığını belirlemeye yönelik yöntemler teknikte iyi bilinmekte olup, bunlar, örneğin denge diyalizini, yüzey plazmon rezonansını ve benzerlerini içerir.

15 Örneğin, IL-4R'yi "spesifik olarak bağlayan" bir antikor, mevcut buluşun bağlamında kullanıldığı şekliyle ve bir yüzey plazmon rezonans tayini içinde ölçüldüğü şekliyle, IL-4R veya bunun bir kısmını yaklaşık 1000 nM'den az, yaklaşık 500 nM'den az, yaklaşık 300 nM'den az, yaklaşık 200 nM'den az, yaklaşık 100 nM'den az, yaklaşık 90 nM'den az, yaklaşık 80 nM'den az, yaklaşık 70 nM'den az, yaklaşık 60 nM'den az, yaklaşık 50

20 mM'den az, yaklaşık 40 nM'den az, yaklaşık 30 nM'den az, yaklaşık 20 nM'den az, yaklaşık 10 nM'den az, yaklaşık 5 nM'den az, yaklaşık 4 nM'den az, yaklaşık 3 nM'den az, yaklaşık 2 nM'den az, yaklaşık 1 nM'den az veya yaklaşık 0.5 nM'den az bir K_D ile bağlayan antikorları içerir. Ancak insan IL-4R'yi spesifik olarak bağlayan bir izole antikor, diğer (insan olmayan) türlerden gelen IL-4R molekülleri gibi diğer antijenlerle

25 çapraz reaktivite gösterebilir.

Mevcut açıklamanın yöntemleri için faydalı anti-IL-4R antikorları, antikorların türetildiği müteakbil germ hattı dizilerine kıyasla ağır ve hafif zincir değişken bölgelerinin çerçeve ve/veya CDR bölgelerindeki bir veya birden fazla amino asit ikamesini, yerleştirilmesini

30 ve/veya silinmesini (örneğin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 ikame ve/veya 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 yerleştirme ve/veya 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 silme) içerebilir. Bu tür mutasyonlar, burada açıklanan amino asit dizilerinin, örneğin kamuya açık antikor dizi veritabanlarından elde edilebilen germ hattı dizileriyle kıyaslanması ile kolayca anlaşılabilir. Mevcut açıklama, burada açıklanan amino asit dizilerinin herhangi

35 birisinden türetilen antikorların ve bunların antijene bağlanma fragmanlarının

kullanımını ihtiva eden yöntemler içermekte olup, burada bir veya birden fazla çerçeve ve/veya bir veya birden fazla (örneğin tetramerik antikora ilişkin olarak 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 veya 12 veya bir antikorun HCVR ve LCVR'sine ilişkin olarak 1, 2, 3, 4, 5 veya 6) CDR bölgesi içindeki bir veya birden fazla amino asit (örneğin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 amino asit), antikorun türetildiği germ hattı dizisinin mütakabil artığına(artıklarına) veya bir başka insan germ hattı dizisinin mütakabil artığına(artıklarına) veya mütakabil germ hattı artığının(artıklarının) bir konservatif amino asit ikamesine mutasyonla değiştirilir (bu tür dizi değişiklikleri burada topluca "germ hattı mutasyonları" olarak anılacaktır). Teknikte sıradan uzmanlığa sahip bir kişi, burada açıklanan ağır ve hafif zincir değişken bölge dizilerinden yola çıkarak, bir veya birden fazla bireysel germ hattı mutasyonunu veya kombinasyonunu içeren çeşitli antikorları ve bunların antijene bağlanma fragmanlarını kolaylıkla üretebilir. Bazı uygulamalarda, V_H ve/veya V_L alanları içindeki çerçeve ve/veya CDR artıklarının tamamı, antikorun türetildiği orijinal germ hattı dizisinde bulunan artıklara mutasyonla geri döndürülür. Başka uygulamalarda, yalnızca bazı artıklar, *örneğin* yalnızca FR1'in ilk 8 amino asidi içinde veya FR4'ün son 8 amino asidi içinde bulunan mutasyon uygulanmış artıklar veya CDR1, CDR2 veya CDR3 içinde bulunan mutasyon uygulanmış artık(lar) orijinal germ hattı dizisine mutasyonla geri döndürülür. Diğer uygulamalarda, bir veya birden fazla çerçeve ve/veya CDR artığı, farklı bir germ hattı dizisinin (*yani*, antikorun orijinal olarak türetildiği germ hattı dizisinden farklı olan bir germ hattı dizisinin) mütakabil artığına(artıklarına) mutasyonla değiştirilir. Dahası, mevcut açıklamanın antikorları, çerçeve ve/veya CDR bölgeleri içindeki iki veya daha fazla germ hattı mutasyonunun herhangi bir kombinasyonunu içerebilir, *örneğin* burada bazı bireysel artıklar, belirli bir germ hattı dizisinin mütakabil artığına mutasyonla değiştirilirken, orijinal germ hattı dizisinden farklı olan bazı başka artıklar muhafaza edilir veya farklı bir germ hattı dizisinin mütakabil dizisine mutasyonla değiştirilir. Bir veya birden fazla germ hattı mutasyonunu içeren antikorlar veya antijene bağlanma fragmanları, bir kez elde edildikten sonra, bağlanma spesifliğinde iyileşme, bağlanma afinitesinde artış, antagonistik veya agonistik biyolojik özelliklerde iyileşme veya gelişme (duruma göre), immünojenesitede azalma, vb. gibi bir veya birden fazla özellik açısından kolaylıkla test edilebilir. Bu genel şekilde elde edilen antikorların ve antijene bağlanma fragmanlarının kullanımı mevcut açıklamanın kapsamına girmektedir.

Mevcut açıklama ayrıca, burada açıklanan HCVR, LCVR ve/veya CDR amino asit dizilerinin herhangi birisinin bir veya birden fazla konservatif ikameye sahip

varyantlarını içeren anti-IL-4R antikollarının kullanımını ihtiva eden yöntemleri de içerir. Örneğin, mevcut açıklama, burada açıklanan HCVR, LCVR ve/veya CDR amino asit dizilerinin herhangi birine ilişkin, *örneğin* 10 veya daha az, 8 veya daha az, 6 veya daha az, 4 veya daha az, vb. konservatif amino asit ikamesine sahip HCVR, LCVR ve/veya CDR amino asit dizilerini ihtiva eden anti-IL-4R antikollarının kullanımını içerir.

"Yüzey plazmon rezonans" terimi, *örneğin* BIAcore™ sistemi (Piscataway NJ GE Healthcare'in Biacore Life Sciences bölümü) kullanılarak, bir biyosensör matrisi içindeki protein konsantrasyonlarındaki değişimlerin tespiti vasıtasıyla gerçek zamanlı etkileşimlerin analizine izin veren bir optik olguya atıfta bulunur.

"K_D" terimi, belirli bir antikor-antijen etkileşiminin denge ayrışma sabitine atıfta bulunur.

"Epitop" terimi, bir paratop olarak bilinen bir antikor molekülünün değişken bölgesi içindeki bir spesifik antijene bağlanma yeri ile etkileşen bir antijenik determinanta atıfta bulunur. Tek bir antijen birden fazla epitopa sahip olabilir. Dolayısıyla farklı antikollar, bir antijen üzerinde farklı sahalara bağlanabilir ve farklı biyolojik etkilere sahip olabilir. Epitoplar konformasyonel veya doğrusal olabilir. Bir konformasyonel epitop, doğrusal polipeptit zincirinin farklı segmentlerinden gelen mekansal olarak yan yana koyulmuş amino asitlerle üretilir. Bir doğrusal epitop, bir polipeptit zinciri içindeki komşu amino asit artıkları tarafından üretilen epitoptur. Bazı durumlarda bir epitop, antijen üzerinde sakkarit kısımları, fosforil grupları veya sülfonil grupları içerebilir.

İnsan Antikollarının Hazırlanması

25

Transgenik farelerde insan antikollarının üretilmesine yönelik yöntemler teknikte bilinmektedir. Bilinen bu tür yöntemlerin herhangi biri, mevcut açıklama bağlamında, insan IL-4R'ye spesifik olarak bağlanan insan antikolları yapmak için kullanılabilir.

30 Monoklonal antikolları üretmek için VELOCIMMUNE™ teknolojisi (bakınız *örneğin* US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals) veya başka herhangi bir bilinen yöntem kullanılarak, bir insan değişken bölge ve bir fare sabit bölgeye sahip, IL-4R'ye yüksek afiniteli kimerik antikollar ilk olarak izole edilir. VELOCIMMUNE® teknolojisi, endojen fare sabit bölge konumlarına işler vaziyette bağlanmış insan ağır ve hafif zincir 35 değişken bölgeleri ihtiva eden bir genoma sahip bir transgenik farenin üretimini

içermekte olup, bu şekilde fare, antijenik uyarıma cevap olarak bir insan değişken bölge ve bir fare sabit bölge ihtiva eden bir antikor üretmektedir. Antikoron ağır ve hafif zincirlerinin değişken bölgelerini kodlayan DNA izole edilir ve insan ağır ve hafif zincir sabit bölgelerini kodlayan DNA'ya işler vaziyette bağlanır. DNA daha sonra tamamen
5 insan antikoronu eksprese etme kabiliyetine sahip bir hücre içinde eksprese edilir.

Genellikle bir VELOCIMMUNE® fare, ilgilenilen antijen ile zorlanır ve lenfatik hücreler (B-hücreleri gibi), antikorları eksprese eden farelerden geri kazanılır. Lenfatik hücreler, bir miyelom hücre çizgisiyle birleştirilerek ölümsüz hibridoma hücre çizgileri hazırlanır
10 ve bu hibridoma hücre çizgileri taranarak ve seçilerek, ilgilenilen antijene özgü antikorları üreten hibridoma hücre çizgileri tespit edilir. Ağır zincir ve hafif zincirin değişken bölgelerini kodlayan DNA, izole edilebilir ve ağır zincir ve hafif zincirin istenen izotipik sabit bölgelerine bağlanabilir. Böyle bir antikor proteini, bir CHO hücresi gibi bir hücre içinde üretilebilir. Alternatif olarak antijene özgü kimerik antikorları veya hafif ve
15 ağır zincirlerin değişken alanlarını kodlayan DNA, doğrudan antijene özgü lenfositlerden izole edilebilir.

Başlangıçta, bir insan değişken bölgesine ve bir fare sabit bölgesine sahip yüksek afiniteli kimerik antikorlar izole edilir. Antikorlar, teknikte uzman kişilerce bilinen
20 standart prosedürler kullanılarak karakterize edilir ve afinite, seçicilik, epitop, vb. gibi istenen karakteristikler açısından seçilir. Fare sabit bölgeleri istenen bir insan sabit bölgesi ile değiştirilerek, mevcut açıklamada öne çıkarılan bir tamamen insan antikoru, örneğin doğal suş veya modifiye IgG1 veya IgG4 üretilir. Seçilen sabit bölge spesifik kullanıma göre değişkenlik gösterebilecek olsa da, yüksek afiniteli antijene bağlanma
25 ve hedefe spesifik olma karakteristikleri, değişken bölgede bulunur.

Genel olarak mevcut açıklamanın yöntemlerinde kullanılacak olan antikorlar, yukarıda tarif edildiği gibi, katı fazda veya çözelti fazında antijene bağlanarak ölçüldüğünde, yüksek afinitelere sahiptir. Fare sabit bölgeleri, istenen insan sabit
30 bölgeleri ile değiştirilerek mevcut açıklamada öne çıkarılan tamamen insan antikorlar üretilir. Seçilen sabit bölge spesifik kullanıma göre değişkenlik gösterebilecek olsa da, yüksek afiniteli antijene bağlanma ve hedefe spesifik olma karakteristikleri, değişken bölgede bulunur.

35 Mevcut açıklamanın yöntemleri bağlamında kullanılacak olan, IL-4R'yi spesifik

olarak başlayan insan antikorlarının veya antikorların antijene bağlanma fragmanlarının spesifik örnekleri SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 ve 262'den oluşan gruptan seçilen bir amino asit dizisine sahip bir ağır zincir değişken bölgesi (HCVR) içinde yer alan üç ağır zincir CDR'sini (HCDR1, HCDR2 ve HCDR3) ihtiva eden herhangi bir antikoru veya antijene bağlanma fragmanını içerir. Antikor veya antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 ve 264'ten oluşan gruptan seçilen bir amino asit dizisine sahip bir hafif zincir değişken bölgesi içinde (LCVR) yer alan üç hafif zincir CDR'sini (LCVR1, LCVR2, LCVR3) içerebilir. HCVR ve LCVR amino asit dizileri içindeki CRD'leri tanımlamaya yönelik yöntem ve teknikler teknikte iyi bilinmektedir ve bunlar, burada açıklanan belirtilmiş HCVR ve/veya LCVR amino asit dizileri içindeki CDR'leri tanımlamak için kullanılabilir. CDR'lerin sınırlarını tanımlamak için kullanılacak örnek niteliğindeki konvansiyonlar, *örneğin* Kabat tanımını, Chothia tanımını ve AbM tanımını içerir. Genel itibariyle, Kabat tanımı dizi değişkenliğine dayanmakta, Chothia tanımı yapısal döngü bölgelerinin konumuna dayanmakta ve AbM tanımı ise Kabat ve Chothia yaklaşımları arasında bir orta yoldur. *Bakınız örneğin* Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); ve Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989). Bir antikor içindeki CDR dizilerini tanımlamak için kamuya açık veritabanları da bulunmaktadır.

Mevcut açıklamanın bazı uygulamalarında, antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 ve 262/264'ten oluşan gruptan seçilen ağır ve hafif zincir değişken bölge amino asit dizi çiftlerinden (HCVR/LCVR) gelen altı CDR'yi (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 ve LCDR3) içerir.

Mevcut açıklamanın bazı uygulamalarında, antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO: 4/6/8/12/14/16; 28/30/32/36/38/40; 52/54/56/60/62/64; 76/78/80/84/86/88; 100/102/104/108/110/112; 124/126/128/132/134/136; 148/150/152/156/158/160; 172/174/176/180/182/184; 196/198/200/204/206/208;

220/222/224/228/230/232; ve 244/246/248/252/254/256'dan oluşan gruptan seçilen amino asit dizilerine sahip altı CDR'yi (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) içerir.

- 5 Mevcut açıklamanın bazı uygulamalarında, antikor veya bunun antijene bağlanma fragmanı, SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 ve 262/264'ten oluşan gruptan seçilen
- 10 HCVR/LCVR amino asit dizisi çiftlerini içerir.

Farmasötik Bileşimler

- Mevcut açıklama, bir IL-4R antagonistinin bir hastaya uygulanmasını içeren yöntemleri
- 15 içermekte olup, burada IL-4R antagonisti bir farmasötik bileşim içinde yer almaktadır. Buluşta öne çıkarılan farmasötik bileşimler uygun taşıyıcılar, yardımcı maddeler ile birlikte uygun transfer, dağıtım, tolerans ve benzerlerini sağlayan başka ajanlar ile formüle edilir. Tüm farmasötik kimyacıların bildiği formüller olan: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA içinde pek çok
- 20 uygun formülasyon bulunabilir. Bu formülasyonlar, örneğin tozları, macunları, merhemler, jelleri, mumları, yağları, lipidleri, lipid (katyonik veya anyonik) içeren vezikülleri (LIPOFECTIN™ gibi), DNA konjugatlarını, susuz absorpsiyon macunlarını, su içinde yağ ve yağ içinde su emülsiyonları, carbowax emülsiyonlarını (çeşitli moleküler ağırlıklara sahip polietilen glikoller), yarı katı jelleri ve carbowax ihtiva eden
- 25 yarı katı karışımları içerir. Ayrıca bakınız Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

- Mevcut açıklamanın yöntemlerine göre bir hastaya uygulanan antikorun dozu, hastanın yaşı ve boyutuna, semptomlara, sağlık sorunlarına, uygulama yoluna ve benzerlerine
- 30 dayalı olarak değişkenlik gösterebilir. Tercih edilen doz tipik olarak vücut ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre hesaplanır. Sağlık sorununun ciddiyetine bağlı olarak tedavinin sıklığı ve süresi ayarlanabilir. Anti-IL-4R antikorlarını ihtiva eden farmasötik bileşimlerin uygulanmasına ilişkin etkili dozajlar ve takvimler empirik olarak belirlenebilir; örneğin hastadaki ilerleme periyodik değerlendirme ile izlenebilir ve doz
- 35 buna uygun olarak ayarlanabilir. Dahası, teknikte iyi bilinen yöntemler kullanılarak

dozajların türler arası ölçeklendirmesi gerçekleştirilebilir (örneğin Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351).

5 Çeşitli dağıtım sistemleri, örneğin lipozomlar, mikropartiküller, mikrokapsüller içine kapsülleme, mutant virüsleri eksprese etme kabiliyetine sahip rekombinant hücreler, reseptör aracılı endositoz (bakınız örneğin Wu *et al.*, 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432) olarak bilinmektedir ve bunlar buluşta öne çıkarılan farmasötik bileşimlerin uygulanması için kullanılabilir. Uygulama yöntemleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, intradermal, intramusküler, intraperitoneal, intravenöz, subkütan, intranasal, 10 intratrakeal, epidural ve oral yolları içerir. Bileşim herhangi bir uygun yoldan, örneğin infüzyon veya bolus enjeksiyonu ile, epitelyal veya mukokütanöz astar (örneğin oral mukoza, rektal ve intestinal mukoza, vb.) içinde absorpsiyon ile uygulanabilir ve diğer biyolojik olarak aktif ajanlarla birlikte uygulanabilir.

15 Buluşun bir farmasötik bileşimi, standart bir iğne ve enjektör ile subkütan veya intravenöz olarak salınabilir. Ayrıca subkütan dağıtıma ilişkin olarak, buluşun bir farmasötik bileşiminin salınmasında bir kalem dağıtım cihazı da epey uygulama alanına sahiptir. Böyle bir kalem dağıtım cihazı tekrar kullanılabilir veya tek kullanımlık olabilir. Tekrar kullanılabilir bir kalem dağıtım cihazında genellikle bir farmasötik bileşimi içeren, 20 değiştirilebilir bir kartuştan faydalanılır. Kartuş içindeki bütün farmasötik bileşim uygulandıktan ve kartuş boşaldıktan sonra, boş kartuş hemen atılır ve farmasötik bileşimi içeren yeni bir kartuşla değiştirilebilir. Kalem dağıtım cihazı daha sonra tekrar kullanılabilir. Tek kullanımlık bir kalem dağıtım cihazında değiştirilebilir bir kartuş bulunmaz. Bunun yerine, tek kullanımlık kalem dağıtım cihazı, cihaz içindeki bir 25 rezervuarda tutulan farmasötik bileşimle doldurulmuş olarak gelir. Rezervuar içindeki farmasötik bileşim bitince tüm cihaz atılır.

Buluşun bir farmasötik bileşiminin subkütan dağıtımında çeşitli tekrar kullanılabilir kalem ve otoenjektör dağıtım cihazları kullanım sahasına sahiptir. Birkaç tanesinin 30 adını vermek gerekirse, örnekler, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir: AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, BK), DISETRONIC™ kalem (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, İsviçre), HUMALOG MIX 75/25™ kalem, HUMALOG™ kalem, HUMALIN 70/30™ kalem (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II ve III (Novo Nordisk, Kopenhag, Danimarka), NOVOPEN JUNIOR™ 35 (Novo Nordisk, Kopenhag, Danimarka), BD™ pen (Becton Dickinson, Franklin Lakes,

NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ ve OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Almanya). Birkaç tanesinin adını vermek gerekirse, mevcut buluşun bir farmasötik bileşiminin subkütan dağıtımında uygulama alanına sahip tek kullanımlık kalem dağıtım cihazlarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir:

- 5 SOLOSTAR™ pen (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) ve KWIKPEN™ (Eli Lilly), SURECLICK™ Autoinjector (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Almanya), EPIPEN (Dey, L.P.) ve HUMIRA™ Pen (Abbott Labs, Abbott Park IL).
- 10 Sinüslere doğrudan uygulama için, buluşun farmasötik bileşimleri *örneğin* bir mikrokater (örneğin bir endoskop ve mikrokater), bir aerosolleştirici, bir toz dağıtıcı, bir nebülizör veya bir inhaler kullanılarak uygulanabilir. Yöntemler, bir IL-4R antagonistinin, ihtiyaç sahibi bir deneğe, aerosolleştirilmiş bir formülasyonda uygulanmasını içerir. Örneğin, aerosolleştirilmiş IL-4R antikoları bir hastadaki astımı
- 15 tedavi etmek için uygulanabilir. Aerosolleştirilmiş antikolar, örneğin US8178098 içinde tarif edildiği şekilde hazırlanabilir.

Bazı durumlarda farmasötik bileşim bir kontrollü salım sistemi içinde salınabilir. Bir uygulamada bir pompa kullanılabilir (bakınız Langer, yukarıda; Sefton, 1987,

20 CRC Crit. Ref. Biomed. Eng 14:201). Bir başka uygulamada polimerik materyaller kullanılabilir; bakınız Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. Yine bir başka uygulamada bileşimin hedefinin yakınına bir kontrollü salım sistemi yerleştirilebilme böylece sistemik dozun yalnızca bir kısmına ihtiyaç duyulmaktadır (*bakınız örneğin* Goodson,

25 1984, Medical Applications of Controlled Release içinde, yukarıda, vol 2, pp. 115-138). Diğer kontrollü salım sistemleri Langer, 1990, Science 249:1527-1533 içindeki incelemede ele alınmaktadır.

Enjekte edilebilir preparatlar; intravenöz, subkütan, intrakütanöz ve intramusküler

30 enjeksiyonlar, damla infüzyonları, vb. için dozaj formlarını içerebilir. Bu enjekte edilebilir preparatlar bilinen yöntemlerle hazırlanabilir. Örneğin enjekte edilebilir preparatlar, *örneğin* yukarıda tarif edilen antikorun veya bunun tuzunun, enjeksiyonlar için geleneksel olarak kullanılan bir steril sulu vasat veya bir yağlı vasat içinde çözündürülmesi, süspansiyon edilmesi veya emülsifiye edilmesi ile hazırlanabilir.

35 Enjeksiyonlar için sulu vasat olarak örneğin, glukoz ve başka yardımcı ajanları, vb.

içeren ve bir alkol (örneğin etanol), bir polialkol (örneğin propilen glikol, polietilen glikol), bir noniyonik sürfaktan [örneğin polisorbitat 80, HCO-50 (hidrojene kastor yağının polioksietilen (50 mol) katılma ürünü)], vb. gibi uygun bir çözünürleştirici ajan ile kombinasyon halinde kullanılabilir bir izotonik çözelti olan fizyolojik salin bulunmaktadır. Yağlı vasat olarak örneğin benzil benzoat, benzil alkol, vb. gibi bir çözünürleştirici ajan ile kombinasyon halinde kullanılabilir olan susam yağı, soya yağı, vb. kullanılmaktadır. Bu şekilde hazırlanan enjeksiyon uygun bir ampule doldurulur.

10 Avantajlı bir şekilde, yukarıda tarif edilen oral veya parenteral kullanım için farmasötik bileşimler, aktif maddelerin bir dozuna sığmaya uygun bir birim doz içindeki dozaj formları halinde hazırlanır. Bir birim doz içindeki bu tür dozaj formları, örneğin tabletleri, hapları, kapsülleri, enjeksiyonları (ampulleri), supozituarları, vb. içerir.

15 Bu buluşun bağlamında kullanılabilir olan bir anti-IL-4R antikorunu içeren örnek niteliğindeki farmasötik bileşimler *örneğin* US Patent Başvurusu Yayın No. 2012/0097565 içinde açıklanmaktadır.

Dozaj

20

Mevcut açıklamanın yöntemlerine göre bir deneğe uygulanan IL-4R antagonistinin (*örneğin* anti-IL-4R antikorunun) miktarı genellikle terapötik olarak etkili bir miktardır. Burada kullanıldığı şekliye "terapötik olarak etkili bir miktar", IL-4R antagonistin, aşağıdakilerin biri veya birden fazlasını ortaya çıkaran bir miktarı anlamına gelir: (a) astım alevlenmelerinin insidansında bir azalma; (b) astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrede bir iyileşme (bu belgenin başka yerlerinde tanımlandığı şekilde); ve/veya (c) üst solunum yolunun enflamatuvar bir sorununa ilişkin bir veya birden fazla semptomda veya işaretle tespit edilebilir bir iyileşme. "Terapötik olarak etkili bir miktar" ayrıca IL-4R antagonistinin, bir denekte astımın ilerlemesini inhibe eden, önleyen, azaltan veya geciktiren bir miktarını da içerir.

30

Bir anti-IL-4R antikorunu söz konusu olduğunda, terapötik olarak etkili bir miktar, yaklaşık 0.05 mg ile yaklaşık 600 mg arası, *örneğin*, yaklaşık 0.05 mg, yaklaşık 0.1 mg, yaklaşık 1.0 mg, yaklaşık 1.5 mg, yaklaşık 2.0 mg, yaklaşık 3.0 mg, yaklaşık 5.0 mg, yaklaşık 7.0 mg, yaklaşık 10 mg, yaklaşık 20 mg, yaklaşık 30 mg, yaklaşık 40 mg, yaklaşık 50

35

mg, yaklaşık 60 mg, yaklaşık 70 mg, yaklaşık 80 mg, yaklaşık 90 mg, yaklaşık 100 mg, yaklaşık 110 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 130 mg, yaklaşık 140 mg, yaklaşık 150 mg, yaklaşık 160 mg, yaklaşık 170 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 190 mg, yaklaşık 200 mg, yaklaşık 210 mg, yaklaşık 220 mg, yaklaşık 230 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 250 mg, yaklaşık 260 mg, yaklaşık 270 mg, yaklaşık 280 mg, yaklaşık 290 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 310 mg, yaklaşık 320 mg, yaklaşık 330 mg, yaklaşık 340 mg, yaklaşık 350 mg, yaklaşık 360 mg, yaklaşık 370 mg, yaklaşık 380 mg, yaklaşık 390 mg, yaklaşık 400 mg, yaklaşık 410 mg, yaklaşık 420 mg, yaklaşık 430 mg, yaklaşık 440 mg, yaklaşık 450 mg, yaklaşık 460 mg, yaklaşık 470 mg, yaklaşık 480 mg, yaklaşık 490 mg, yaklaşık 500 mg, yaklaşık 510 mg, yaklaşık 520 mg, yaklaşık 530 mg, yaklaşık 540 mg, yaklaşık 550 mg, yaklaşık 560 mg, yaklaşık 570 mg, yaklaşık 580 mg, yaklaşık 590 mg veya yaklaşık 600 mg anti-IL-4R antikoru olabilir. Bazı uygulamalarda 300 mg anti-IL-4R antikoru uygulanır.

15 Bireysel dozlar içinde bulunan IL-4R antagonisinin miktarı, hastanın vücut ağırlığının her kilogramında miligram antikor (*yani* mg/kg) cinsinden ifade edilebilir. Örneğin IL-4R antagonisti, bir hastaya, hastanın vücut ağırlığının yaklaşık 0.0001'i ile yaklaşık 10 mg/kg'si arasındaki bir dozda uygulanabilir.

20 **Kombinasyon Terapileri**

Mevcut açıklamanın yöntemleri, bazı uygulamalara göre, bir IL-4R antagonisti ile kombinasyon halinde bir veya birden fazla ilave terapötik ajanın gönüllüye uygulanmasını içerir. Burada kullanıldığı şekliyle "ile kombinasyon halinde" ifadesi, IL-4R antagonisini ihtiva eden farmasötik bileşimden önce, sonra veya bununla eşzamanlı olarak ilave terapötik ajanların uygulandığı anlamına gelir. Bazı uygulamalarda "ile kombinasyon halinde" terimi, bir IL-4R antagonisinin ve bir ikinci terapötik ajanın sıralı veya eşzamanlı olarak uygulanmasını içerir. Mevcut açıklama, astımı veya ilişkili sağlık sorununu veya komplikasyonu tedavi etmeye veya en az bir alevlenmeyi azaltmaya yönelik yöntemleri içermekte olup, bunlar, ilave veya sinerjistik aktivite sağlamak amacıyla bir ikinci terapötik ajan ile kombinasyon halinde bir IL-4R antagonisinin uygulanmasını içerir.

Örneğin, IL-4R antagonisini ihtiva eden farmasötik bileşimden "önce" uygulandığında, ilave terapötik ajan, IL-4R antagonisini ihtiva eden farmasötik bileşimin

uygulanmasından yaklaşık 72 saat, yaklaşık 60 saat, yaklaşık 48 saat, yaklaşık 36 saat, yaklaşık 24 saat, yaklaşık 12 saat, yaklaşık 10 saat, yaklaşık 8 saat, yaklaşık 6 saat, yaklaşık 4 saat, yaklaşık 2 saat, yaklaşık 1 saat, yaklaşık 30 dakika, yaklaşık 15 dakika veya yaklaşık 10 dakika önce uygulanabilir. IL-4R antagonistini ihtiva eden 5 farmasötik bileşimden "sonra" uygulandığında, ilave terapötik ajan, IL-4R antagonistini ihtiva eden farmasötik bileşimin uygulanmasından yaklaşık 10 dakika, yaklaşık 15 dakika, yaklaşık 30 dakika, yaklaşık 1 saat, yaklaşık 2 saat, yaklaşık 4 saat, yaklaşık 6 saat, yaklaşık 8 saat, yaklaşık 10 saat, yaklaşık 12 saat, yaklaşık 24 saat, yaklaşık 36 saat, yaklaşık 48 saat, yaklaşık 60 dakika veya yaklaşık 72 saat sonra uygulanabilir. IL-10 4R antagonistini ihtiva eden farmasötik bileşimle "eşzamanlı" uygulama, ilave terapötik ajanın, deneğe, IL-4R antagonistini ihtiva eden farmasötik bileşimin uygulanışına göre 5 dakikadan az bir süre içinde (önce, sonra veya aynı anda) ayrı bir dozaj formunda uygulandığı veya deneğe, hem ilave terapötik ajanı hem de IL-4R antagonistini ihtiva eden bir tek kombine dozaj formülasyonu olarak uygulandığı anlamına gelir.

15

İlave terapötik ajan *örneğin* bir başka IL-4R antagonisti, bir IL-1 antagonisti (*örneğin* US Patent No. 6,927,044'te ortaya koyulan bir IL-1 antagonisti de dahil), bir IL-6 antagonisti, bir IL-6R antagonisti (*örneğin* US Patent No. 7,582,298'de ortaya koyulan bir anti-IL-6R antikoru) bir TNF antagonisti, bir IL-8 antagonisti, bir IL-9 antagonisti, bir 20 IL-17 antagonisti, bir IL-5 antagonisti, bir IgE antagonisti, bir CD48 antagonisti, bir lökotrien inhibitörü, bir anti-fungal ajan, bir NSAID, bir uzun etkili beta₂ agonisti (*örneğin* salmeterol veya formoterol), bir inhale kortikosteroid (*örneğin* flutikazon veya budesonid), bir sistemik kortikosteroid (*örneğin* oral veya intravenöz), metilksantin, nedokromil sodyum, kromolin sodyum veya bunların kombinasyonları olabilir. *Örneğin* 25 bazı uygulamalarda bir IL-4R antagonistini ihtiva eden farmasötik bileşim, bir uzun etkili beta₂ agonisti ve bir inhale kortikosteroid (*örneğin* flutikazon + salmeterol [*örneğin* Advair® (GlaxoSmithKline)]; veya budesonid + formoterol [*örneğin*, Symbicort® (Astra Zeneca)]) ihtiva eden bir kombinasyonla kombinasyon halinde uygulanır.

30 **Uygulama Rejimleri**

Mevcut açıklamanın bazı uygulamalarına göre, bir IL-4R antagonistinin çoklu dozları, bir deneğe, belirlenen bir zaman zarfında uygulanabilir. Bu tür yöntemler, bir deneğe bir IL-4R antagonistinin çoklu dozlarının sıralı bir şekilde uygulanmasını içerir. Burada 35 kullanıldığı şekliyle "sıralı bir şekilde uygulama", IL-4R antagonistinin her bir dozunun,

deneğe farklı bir zaman noktasında, *örneğin* önceden belirlenmiş aralıklarla (*örneğin* saatler, günler, haftalar veya aylarla) birbirinden ayrılmış farklı günlerde uygulandığı anlamına gelir. Mevcut açıklama, bir IL-4R antagonistinin bir tek başlangıç dozunun, bunun ardından IL-4R antagonistinin bir veya birden fazla ikincil dozlarının ve opsiyonel olarak IL-4R antagonistinin bir veya birden fazla üçüncül dozlarının bir hastaya sıralı bir şekilde uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir

Mevcut açıklama, bir IL-4R antagonisti ihtiva eden bir farmasötik bileşimin, yaklaşık haftada dört kez, haftada iki kez, haftada bir kez, iki haftada bir kez, üç haftada bir kez, dört haftada bir kez, beş haftada bir kez, altı haftada bir kez, sekiz haftada bir kez, on iki haftada bir kez veya terapötik cevap elde edildiği sürece daha az bir sıklıkla bir deneğe uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren bazı uygulamalarda, haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren başka uygulamalarda, iki haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren başka uygulamalarda, üç haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren başka uygulamalarda, dört haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren başka uygulamalarda, beş haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren başka uygulamalarda, altı haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren başka uygulamalarda, sekiz haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Bir anti-IL-4R antikorunu ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren başka uygulamalarda, on iki haftada bir yaklaşık 75 mg, 150 mg veya 300 mg miktarda bir dozlama uygulanabilir. Tercih edilen bir uygulama yolu subkütandır.

"Hafta" veya "haftalar" terimi, (n x 7 gün) \pm 2 günlük, tercihen (n x 7 gün) \pm 1 günlük, daha tercihen (n x 7 gün)'lük bir periyoda atıfta bulunmakta olup, burada "n", *örneğin* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 veya daha fazla olmak üzere haftaların sayısını belirtir.

"Başlangıç dozu", "ikincil dozlar" ve "üçüncül dozlar" terimleri, IL-4R antagonistinin uygulanmasına ilişkin zamansal sıralamaya atıfta bulunur. Dolayısıyla "başlangıç dozu", tedavi rejiminin başlangıcında uygulanan dozdur (ayrıca "taban çizgisindeki doz" olarak da adlandırılır); "ikincil dozlar" başlangıç dozunun ardından uygulanan dozlardır; ve "üçüncül dozlar" ikincil dozlardan sonra uygulanan dozlardır. Başlangıç, ikincil ve üçüncül dozların hepsi, IL-4R antagonistini aynı miktarda içerebilir, ancak genel olarak, uygulama sıklığı bakımından birbirlerinden ayrılabilirler. Ancak bazı uygulamalarda, başlangıç, ikincil ve/veya üçüncül dozlarda yer alan IL-4R antagonistinin miktarı, tedavinin seyri sırasında birbirinden farklılık gösterir (*örneğin* duruma göre yukarı ve aşağı doğru ayarlanabilir). Bazı uygulamalarda iki veya daha fazla (*örneğin* 2, 3, 4 veya 5) doz, tedavi rejiminin başlangıcında "yükleme dozları" olarak uygulanır, müteakip dozlar ise daha seyrek bir bazda (*örneğin* "idame dozları") uygulanır. Bir uygulamada, idame dozu, yükleme dozundan daha düşük olabilir. Örneğin, 600 mg IL-4R antagonisti içeren bir veya birden fazla yükleme dozu, ardından yaklaşık 75 mg ila yaklaşık 300 mg'lik idame dozları uygulanabilir.

Mevcut açıklamanın örnek niteliğindeki bir uygulamasında, her bir ikincil ve/veya üçüncül doz, kendisinden hemen önce gelen dozdan 1 ila 14 (*örneğin*, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ veya daha fazla) hafta sonra uygulanır. "Kendisinden hemen önce gelen doz" ifadesi, birden fazla uygulamayı içeren bir dizi içinde, IL-4R antagonistinin dozunun, bir hastaya, arada başka bir doz olmaksızın, sırada gelen hemen bir sonraki dozun uygulanmasından önce uygulanan doz anlamına gelmektedir.

Yöntemler, bir hastaya bir IL-4R antagonistinin herhangi bir sayıda ikincil ve/veya üçüncül dozlarının uygulanmasını içerebilir. Örneğin bazı uygulamalarda hastaya yalnızca tek bir ikincil doz uygulanır. Diğer uygulamalarda hastaya iki veya daha fazla (*örneğin* 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya daha fazla) ikincil doz uygulanır. Aynı şekilde bazı uygulamalarda hastaya yalnızca tek bir üçüncül doz uygulanır. Diğer uygulamalarda hastaya iki veya daha fazla (*örneğin* 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya daha fazla) üçüncül doz uygulanır.

Birden fazla ikincil dozları içeren uygulamalarda her bir ikincil doz, diğer ikincil dozlarla aynı sıklıkta uygulanabilir. Örneğin, her bir ikincil doz, hastaya, kendisinden hemen

5 önce gelen dozdan 1 ila 2 hafta sonra uygulanabilir. Benzer şekilde, birden fazla üçüncül doz içeren uygulamalarda her bir üçüncül doz, diğer üçüncül dozlarla aynı sıklıkta uygulanabilir. Örneğin her bir üçüncül doz, hastaya, kendisinden hemen önce gelen dozdan 2 ila 4 hafta sonra uygulanabilir. Alternatif olarak, ikincil ve/veya üçüncül dozların bir hastaya uygulanma sıklığı, tedavi rejiminin seyri sırasında değişebilir. Klinik muayene sonrası her bir hastanın ihtiyaçlarına bağlı olarak uygulama sıklığı bir hekim tarafından tedavinin seyri sırasında da ayarlanabilir.

10 Mevcut açıklama, bir IL-4R antagonistinin ve bir ikinci terapötik ajanın, astım veya ilişkili bir sağlık sorununu tedavi etmek üzere bir hastaya sıralı olarak uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir. Bazı uygulamalarda yöntemler, bir IL-4R antagonistinin bir veya birden fazla dozunun ardından bir ikinci terapötik ajanın bir veya birden fazla dozunun (örneğin, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya daha fazla) uygulanmasını içerir. Örneğin yaklaşık 75 mg ila yaklaşık 300 mg IL-4R antagonistinin bir veya birden fazla dozu 15 uygulandıktan sonra, bir ikinci terapötik ajanın (örneğin bir inhale kortikosteroidin veya bir beta2-agonistinin veya bu belgenin başka yerlerinden tarif edilen başka herhangi bir terapötik ajanın) bir veya birden fazla dozu (örneğin 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya daha fazla), astımın bir veya birden fazla semptomunu hafifletmek, azaltmak veya iyileştirmek için uygulanabilir. Bazı uygulamalarda IL-4R antagonisti bir veya birden fazla doz halinde 20 (örneğin, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya daha fazla) uygulanarak, astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrede bir iyileşme elde edilebilir ve bunun ardından da astımın en az bir semptomunun tekrarlamasını önlemek için bir ikinci terapötik ajan uygulanabilir. Alternatif uygulamalar, bir IL-4R antagonistinin ve bir ikinci terapötik ajanın eşzamanlı olarak uygulanmasına ilişkindir. Örneğin bir IL-4R antagonistinin bir veya birden fazla 25 dozu (örneğin 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya daha fazla) uygulanır ve bir ikinci terapötik ajan, IL-4R antagonistine göre ayrı bir dozajda, bununla benzer veya bundan farklı bir sıklıkta uygulanır. Bazı uygulamalarda ikinci terapötik ajan, IL-4R antagonistinden önce, sonra veya eşzamanlı olarak uygulanır.

30 **Tedavi Popülasyonları**

Mevcut açıklamanın yöntemleri, bir IL-4R antagonisti ihtiva eden bir terapötik bileşimin, ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanmasını içerir. "İhtiyaç sahibi bir denek" ifadesi, astımın (örneğin orta ila şiddetli eozinofilik astım da dahil olmak üzere eozinofilik astımın) bir veya birden fazla semptomunu veya işaretini gösteren veya astım tanısı almış olan bir 35

insan veya insan dışı hayvan anlamına gelir. Örneğin "ihtiyaç sahibi bir denek", *örneğin* tedavi öncesinde, *örneğin* bozulmuş FEV1 (*örneğin* 2.0 L'den az), bozulmuş AM PEF (*örneğin* 400 L/dakikadan az), bozulmuş PM PEF (*örneğin* 400 L/dakikadan az), en az 2.5'lik bir ACQ5 puanı, gecede en az 1 kez uyanma ve/veya en az 20'lik bir SNOT-22
5 puanı gibi, astımla ilişkili bir veya birden fazla parametre gösteren (veya göstermiş) denekleri içerebilir. Çeşitli uygulamalarda, yöntemler, ihtiyaç sahibi hastalarda hafif, orta ila şiddetli ve şiddetli astımı tedavi etmek için kullanılabilir.

İlgili bir uygulamada, bir "ihtiyaç sahibi denek", bir IL-4R antagonisti almadan önce
10 inhale kortikosteroid (ICS)/uzun etkili beta₂-adronerjik antagonist (LABA) kombinasyonu reçete edilmiş olan veya mevcut durumda kullanan bir denek olabilir. ICS/LABA terapilerinin örnekleri flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisini ve budesonid/formoterol kombinasyon terapisini içerir. Örneğin mevcut açıklama, IL-4R antagonistinin uygulanmasından hemen önce, iki hafta veya daha uzun süredir düzenli
15 bir ICS/LABA kürü alan bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir (bu tür önceki tedaviler burada "arkaplan tedavileri" olarak anılmaktadır). Mevcut açıklama, IL-4R antagonistinin ilk uygulandığı sırasında veya ilk uygulandıktan hemen önce (*örneğin* 1 gün ile 2 hafta önce) arkaplan tedavilerinin bırakıldığı terapötik yöntemleri içerir. Alternatif olarak, arkaplan tedavileri, IL-4R
20 antagonistinin uygulanması ile kombinasyon halinde devam ettirilebilir. Yine başka uygulamalarda, ICS bileşeninin, LABA bileşeninin veya her ikisinin miktarı, IL-4R antagonist uygulamasının başlangıcından önce veya sonra kademeli olarak azaltılır. Bazı uygulamalarda mevcut açıklama, persistan astımlı hastaları en az ≥12 ay tedavi etmeye yönelik yöntemleri içerir. Bir uygulamada, persistan astımlı bir hasta, bir
25 kortikosteroid gibi bir terapötik ajanla tedaviye dirençli olabilir ve mevcut yöntemlere göre kendisine IL-4R antagonisti uygulanabilir.

Bazı uygulamalarda "ihtiyaç sahibi bir denek", astımla ilişkili bir biyomarkörün seviyelerinin yükseldiği bir denek olabilir. Astımla ilişkili biyomarkörlerin örnekleri,
30 bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, IgE'yi, timusu ve aktivasyon düzenleyici kemokini (TARC), eotaksin-3'ü, CEA'yi, YKL-40'ı ve periostini içerir. Bazı uygulamalarda "ihtiyaç sahibi bir denek", kan eozinofilleri ≥ 300/μl veya sputum eozinofil seviyesi ≥ %3 olan bir denek olabilir. Bir uygulamada "ihtiyaç sahibi bir denek", fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) ile ölçüldüğü şekilde bronşiyal veya havayolu enflamasyon seviyesi yükselmiş
35 olan bir denek olabilir.

Buluşun amaçları doğrultusunda sağlıklı deneklerdeki bir normal IgE seviyesi yaklaşık 100 kU/L'den'den azdır (örneğin ImmunoCAP® tayini [Phadia, Inc. Portage, MI] kullanılarak ölçüldüğü şekilde). Dolayısıyla mevcut açıklama, artmış bir serum IgE seviyesi, yani yaklaşık 100 kU/L'den yüksek, yaklaşık 150 kU/L'den yüksek, yaklaşık 500 kU/L'den yüksek, yaklaşık 1000 kU/L'den yüksek, yaklaşık 1500 kU/L'den yüksek, yaklaşık 2000 kU/L'den yüksek, yaklaşık 2500 kU/L'den yüksek, yaklaşık 3000 kU/L'den yüksek, yaklaşık 3500 kU/L'den yüksek, yaklaşık 4000 kU/L'den yüksek, yaklaşık 4500 kU/L'den yüksek veya yaklaşık 5000 kU/L'den yüksek bir serum IgE seviyesi gösteren bir deneğin seçilmesini ve bir IL-4R antagonistinin terapötik olarak etkili bir miktarını ihtiva eden bir farmasötik bileşimin bu deneğe uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir.

Sağlıklı deneklerdeki TARC seviyeleri 106 ng/L ila 431 ng/L aralığında olup, ortalama yaklaşık 239 ng/L'dir. (TARC seviyesini ölçmeye yönelik örnek niteliğindeki bir tayin sistemi, R&D Systems, Minneapolis MN tarafından Kat. No. DDN00 ile sunulan TARC kantitatif ELISA kitidir). Dolayısıyla mevcut açıklama, artmış bir TARC seviyesi, yani yaklaşık 431 ng/L'den yüksek, yaklaşık 500 ng/L'den yüksek, yaklaşık 1000 ng/L'den yüksek, yaklaşık 1500 ng/L'den yüksek, yaklaşık 2000 ng/L'den yüksek, yaklaşık 2500 ng/L'den yüksek, yaklaşık 3000 ng/L'den yüksek, yaklaşık 3500 ng/L'den yüksek, yaklaşık 4000 ng/L'den yüksek, yaklaşık 4500 ng/L'den yüksek veya yaklaşık 5000 ng/L'den yüksek bir serum TARC seviyesi gösteren bir deneğin seçilmesini ve bir IL-4R antagonistinin terapötik olarak etkili bir miktarını ihtiva eden bir farmasötik bileşimin bu deneğe uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir.

Eotaksin-3, havayolu epitel hücreleri tarafından salınan bir kemokin grubuna mensup olup, Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-13 tarafından yukarı regüle edilmektedir (Lilly et al. 1999, J. Allergy Clin Immunol 104: 786-790). Mevcut açıklama, eotaksin-3 seviyeleri yükselmiş olan, örneğin yaklaşık 100 pg/ml'den yüksek, yaklaşık 150 pg/ml'den yüksek, yaklaşık 200 pg/ml'den yüksek, yaklaşık 300 pg/ml'den yüksek veya yaklaşık 350 pg/ml'den yüksek olan hastaları tedavi etmek için bir IL-4R antagonistinin uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içermektedir. Serum eotaksin-3 seviyeleri örneğin ELISA ile ölçülebilir.

Periostin, Th2-aracılı enflamatuvar proseslerde rol oynayan bir hücre dışı matris proteindir. Astımlı hastalarda periostin seviyelerinin yukarı regüle edildiği bulunmuştur

(Jia et al. 2012 J Allergy Clin Immunol 130:647-654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025. Epub 2012 Aug 1). Mevcut açıklama, periostin seviyeleri yükselmiş olan hastaları tedavi etmek için bir IL-4R antagonistinin uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir.

5

Fraksiyonel ekshale NO (FeNO), bronşiyal veya havayolu enflamasyonunun bir biyomarkörüdür. FeNO, IL-4 ve IL-13'ü içeren enflamatuvar sitokinlere cevap olarak havayolu epitel hücreleri tarafından üretilir (Alwing et al. 1993, Eur Respir J 6: 1368-1370). Sağlıklı yetişkinlerde FeNO seviyeleri 2 ila 30 milyarda kısım (ppb) aralığındadır.

10 FeNO'nun ölçülmesine yönelik örnek niteliğindeki bir tayin, Aerocrine AB, Solna, İsveç'e ait bir NIOX cihazının kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir. Bu değerlendirme spirometriden önce ve en az bir saatlik açıktan sonra gerçekleştirilebilir. Mevcut açıklama, ekshale NO (FeNO) seviyeleri yükselmiş olan, örneğin yaklaşık 30ppb'den yüksek, yaklaşık 31 ppb'den yüksek, yaklaşık 32 ppb'den yüksek, yaklaşık 33ppb'den
15 yüksek, yaklaşık 34 ppb'den yüksek veya yaklaşık 35ppb'den yüksek olan hastalara bir IL-4R antagonistinin uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir.

Karsinoembriyogenik antijen (CEA), akciğerin neoplastik olmayan hastalıklarıyla ilişkili olduğu bulunan bir tümör markörüdür (Marechal et al. 1988, Anticancer Res 8: 677-
20 680). Serumdaki CEA seviyeleri ELISA ile ölçülebilir. Mevcut açıklama, CEA seviyeleri yükselmiş olan, örneğin yaklaşık 1.0 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 1.5 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 2.0 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 2.5 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 3.0 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 4.0 ng/ml'den yüksek veya yaklaşık 5.0 ng/ml'den yüksek olan hastalara bir IL-4R antagonistinin uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içermektedir.

25

YKL-40 [N-terminal amino asitlerinin tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L) olmasından ve molekül ağırlığının 40kD olmasından ötürü bu şekilde isimlendirilmiştir), yukarı regüle edildiği ve astım alevlenmesi, IgE ve eozinofillerle ilişkili olduğu bulunan kitinaz benzeri bir proteindir (Tang et al 2010 Eur Respir J 35: 757-760). Serum YKL-40 seviyeleri
30 örneğin ELISA ile ölçülür. Mevcut açıklama, YKL-40 seviyeleri yükselmiş olan, örneğin yaklaşık 40 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 50 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 100 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 150 ng/ml'den yüksek, yaklaşık 200 ng/ml'den yüksek veya yaklaşık 250 ng/ml'den yüksek olan hastalara bir IL-4R antagonistinin uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içermektedir.

35

İndüklenmiş sputum eozinofilleri ve nötrofiller, havayolu enflamasyonunun iyi bilinen doğrudan markörleridir (Djukanovic et al. 2002, Eur Respir J 37: 1S-2S). Sputum, hipertonic salin çözeltisinin inhalasyonu ile indüklenir ve teknikte bilinen yöntemlere göre, örneğin Avrupa Solunum Topluluğu'nun kılavuzlarına göre hücre sayımı bakımından işlenir. Mevcut açıklama, sputum eozinofillerinin seviyesi yükselmiş olan, örneğin yaklaşık %2.5'tan daha fazla veya %3'ten daha fazla olan hastalara bir IL-4R antagonistinin uygulanmasını ihtiva eden yöntemleri içerir.

10 **Farmakodinamik Astımla İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesine Yönelik Yöntemler**

Mevcut açıklama, bir interlökin-4 reseptör (IL-4R) antagonistini ihtiva eden bir farmasötik bileşimin uygulanması neticesinde ihtiyaç sahibi bir denekte astımla ilişkili bir veya birden fazla farmakodinamik parametrenin değerlendirilmesine yönelik yöntemleri de içermektedir. Bir astım alevlenmesinin insidansında bir azalma (yukarıda tarif edildiği şekilde) veya astımla ilişkili bir veya birden fazla parametrede bir iyileşme (yukarıda tarif edildiği şekilde), astımla ilişkili bir veya birden fazla farmakodinamik parametredeki iyileşme ile bağıntılı olabilir; ancak böyle bir bağıntı bütün vakalarda gözlemlenmek zorunda değildir.

20

"Astımla ilişkili farmakodinamik parametreler" in örnekleri, örneğin aşağıdakileri içerir: (a) biyomarkör ekspresyon seviyeleri; (b) serum proteini ve RNA analizi; (c) indüklenen sputum eozinofilleri ve nötrofil seviyeleri; (d) ekshale nitrik oksit (FeNO); ve (e) kan eozinofil sayımı. "Astımla ilişkili bir farmakodinamik parametredeki bir iyileşme", örneğin, taban çizgisine göre TARC, eotaksin-3 veya IgE gibi bir veya birden fazla biyomarkördeki bir azalma, sputum eozinofilleri veya nötrofiller, FeNO veya kan eozinofil sayımında bir azalma anlamına gelir. Burada kullanıldığı şekliyle, astımla ilişkili bir farmakodinamik parametreye ilişkin olarak "taban çizgisi" terimi, bir hastaya ait astımla ilişkili farmakodinamik parametrenin, mevcut buluşta öne çıkarılan bir farmasötik bileşiminin uygulanmasından önceki veya uygulanması sırasındaki sayısal değeri anlamına gelir.

Astımla ilişkili bir farmakodinamik parametreyi değerlendirmek için, bu parametrenin, taban çizgisindeki ve mevcut buluşun farmasötik bileşiminin uygulanmasından sonraki bir zaman noktasındaki miktarı alınır. Örneğin astımla ilişkili bir farmakodinamik

35

parametre, mevcut buluşun bir farmasötik bileşimi ile başlangıç tedavisi sonrasında 1. günde, 2. günde, 3. günde, 4. günde, 5. günde, 6. günde, 7. günde, 8. günde, 9. günde, 10. günde, 11. günde, 12. günde, 14. günde veya 3. haftada, 4. haftada, 5. haftada, 6. haftada, 7. haftada, 8. haftada, 9. haftada, 10. haftada, 11. haftada, 12. haftada, 13. haftada, 14. haftada, 15. haftada, 16. haftada, 17. haftada, 18. haftada, 19. haftada, 20. haftada, 21. haftada, 22. haftada, 23. haftada, 24. haftada veya daha uzun bir süre sonra ölçülebilir. Tedaviye başlanmasının ardından belirli bir zaman noktasında parametrenin değeri ile bu parametrenin taban çizgisindeki değeri arasındaki fark, astımla ilişkili farmakodinamik parametrede bir "iyileşme" (örneğin ölçülen spesifik parametreye bağlı olarak, duruma göre bir artış veya azalma) gibi bir değişikliğin meydana gelip gelmediğini ortaya koymak için kullanılır.

Bazı uygulamalarda bir hastaya bir IL-4R antagonistinin uygulanması, belirli bir biyomarkörün ekspresyonunda bir azalma veya artış gibi bir değişikliğe sebep olur. Astımla ilişkili biyomarkörler aşağıdakileri içerir: (a) toplam IgE; (b) timus ve aktivasyon düzenleyici kemokin (TARC); (c) YKL-40; ve (d) serumda karsinoembriyonik antijen (CEA, aynı zamanda CEA hücre adhezyon molekülü 5 [CEACAM5] olarak da bilinir) ve (e) plazmada eotaksin-3. Örneğin, bir astım hastasına bir IL-4R antagonistinin uygulanması, TARC veya eotaksin-3 seviyelerinde bir veya birden fazla bir azalmaya veya toplam serum IgE seviyelerinde bir azalmaya yol açabilir. Bu azalma, IL-4R antagonistinin uygulanmasının ardından 1. haftada, 2. haftada, 3. haftada, 4. haftada, 5. haftada veya daha uzun bir süre sonra tespit edilebilir. Biyomarkör ekspresyonu, teknikte bilinen yöntemlerle tayin edilebilir. Örneğin protein seviyeleri ELISA (Enzim Bağlı İmmünosorban Tayini) ile ölçülebilir veya RNA seviyeleri, polimeraz zincir reaksiyonu ile eşleşen ters transkripsiyon (RT-PCR) ile ölçülebilir.

Yukarıda tarif edildiği şekilde biyomarkör ekspresyonu serumda protein ve RNA tespiti ile tayin edilebilir. Serum numuneleri ayrıca bir IL-4R antagonisti ile tedaviye, IL-4/IL-13 sinyalleme, astıma, atopiye veya eozinofilik hastalıklara ilişkin ilave protein veya RNA biyomarkörlerini izlemek için de kullanılabilir (örneğin çözünebilen IL-4R α , IL-4, IL-13, periostin ölçülerek). Bazı uygulamalarda RNA seviyelerini, örneğin biyomarkörlerin RNA seviyelerini belirlemek için RNA numuneleri kullanılmaktadır (genetik olmayan analiz); ve başka uygulamalarda transkriptom dizileme için RNA numuneleme kullanılmaktadır (örneğin genetik analiz).

ÖRNEKLER

Kullanılan sayıların (örneğin miktarlar, sıcaklık, vb.) doğru olmasını sağlamak için özen gösterilmiş olmakla birlikte, bazı deneysel hataların ve sapmaların olması da beklenmelidir. Aksi belirtilmedikçe, kısımlar ağırlıkça kısımlardır, moleküler ağırlığı 5 ortalama moleküler ağırlıktır, sıcaklık Santigrat derecedir ve basınç atmosferiktir veya atmosferiğe yakındır.

Örnek 1. İnsan IL-4R'ye Karşı İnsan Antikorlarının Üretimi

10

US Patent No. 7,608,693'te tarif edildiği şekilde insan anti-hIL-4R antikorları üretilmiştir. Tablo 1'de, seçilen anti-IL-4R antikorlarının ve bunların müteakbil antikor isimlendirmelerinin ağır ve hafif zincir değişken bölge amino asit dizisi çiftleri ve CDR amino asit dizileri için dizi tanımlayıcıları ortaya koyulmaktadır.

15

Tablo 1

SEQ ID NO'ları:

Antikor Adı	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H095-a	2	4	6	8	10	12	14	16
H1H095-b	18	4	6	8	20	12	14	16
H1H095-c	22	4	6	8	24	12	14	16
H1H097-a	26	28	30	32	34	36	38	40
H1H097-b	42	28	30	32	44	36	38	40
H1H097-c	46	28	30	32	48	36	38	40
H1H093-a	50	52	54	56	58	60	62	64
H1H093-b	66	52	54	56	68	60	62	64
H1H093-c	70	52	54	56	72	60	62	64
H1H093-d	74	76	78	80	82	84	86	88
H1H093-e	90	76	78	80	92	84	86	88
H1H093-f	94	76	78	80	96	84	86	88

SEQ ID NO'ları:

Antikor Adı	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H094-a	98	100	102	104	106	108	110	112
H1H094-b	114	100	102	104	116	108	110	112
H1H094-c	118	100	102	104	120	108	110	112
H1H096-a	122	124	126	128	130	132	134	136
H1H096-b	138	124	126	128	140	132	134	136
H1H096-c	142	124	126	128	144	132	134	136
H1H098-a	146	148	150	152	154	156	158	160
H1H098-b	162	148	150	152	164	156	158	160
H1H098-c	166	148	150	152	168	156	158	160
H1H099-a	170	172	174	176	178	180	182	184
H1H099-b	186	172	174	176	188	180	182	184
H1H099-c	190	172	174	176	192	180	182	184
H4H083-a	194	196	198	200	202	204	206	208
H4H083-b	210	196	198	200	212	204	206	208
H4H083-c	214	196	198	200	216	204	206	208
H4H121-a	218	220	222	224	226	228	230	232
H4H121-b	234	220	222	224	236	228	230	232
H4H121-c	238	220	222	224	240	228	230	232
H4H118-a	242	244	246	248	250	252	254	256
H4H118-b	258	244	246	248	260	252	254	256
H4H118-c	262	244	246	248	264	252	254	256

Aşağıdaki Örneklerde kullanılan örnek niteliğindeki IL-4R antagonisti, Tablo 1'de H1H098-b olarak adlandırılan insan anti-IL-4R antikorudur (burada ayrıca "mAb1" olarak da anılmaktadır).

Örnek 2: Kronik Hiperplastik Eozinofilik Sinüzitli Astım Hastaları da Dahil Olmak Üzere Orta İla Şiddetli Persistan Eozinofilik Astımı Olan Hastalarda Subkütan Olarak Uygulanan Anti-IL-4R Antikorumun (mAb1) Klinik Deneme Çalışması

5 A. Çalışma Amaçları ve Genel Bakış

İnhale kortikosteroid (ICS) ve uzun etkili beta2 agonist (LABA) terapisi ile kısmen kontrol edilen/kontrol edilemeyen orta İla şiddetli persistan eozinofilik astım hastalarına 12 hafta boyunca 300 mg mAb1 veya plasebonun haftada bir kez subkütan olarak uygulanması İle bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör, paralel grup çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın birincil amacı, plasebo İle karşılaştırıldığında, 12 hafta boyunca haftada bir kez subkütan olarak uygulanan mAb1'in, orta İla şiddetli persistan eozinofilik astım hastalarında astım alevlenmelerinin insidansının azaltılması üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Çalışmanın ikincil amaçları, orta İla şiddetli persistan eozinofilik astım hastalarında 12 hafta boyunca haftada bir kez subkütan olarak uygulanan mAb1'in güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek ve orta İla şiddetli persistan eozinofilik astım hastalarında 12 hafta boyunca haftada bir kez subkütan dozlama sonrasında mAb1 serum konsantrasyonlarını değerlendirmektir.

20 Tarama öncesi hastaların, en az 1 ay boyunca ICS/LABA kombinasyon terapisinin (aynı zamanda "arkaplan terapi" olarak da anlandırılmaktadır) aşağıdaki dozlarının ve formülasyonlarının herhangi biri İle stabil doz üzerinde olması gerekmiştir:

Flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisi

- Advair® Diskus - kuru toz inhaler (DPI): 250/50 ug BID veya 500/50 ug BID;
- 25 veya
- Advair® HFA - ölçülü doz inhaler (MDI): 230/42 ug BID veya 460/42 ug BID;
- veya

Budesonid/formoterol kombinasyon terapisi (Symbicort® 160/9 ug BID veya 320/9 ug BID); veya Mometazon/formoterol kombinasyon terapisi (Dulera® 200/10 ug BID veya 30 400/10 ug BID)

Budesonid/formoterol veya mometazon/formoterol almakta olan hastalar, randomizasyonda flutikazon/salmeterolün eşdeğer bir dozuna geçirilmiştir (1. Gün) ve flutikazon/salmeterol almakta olan hastalar İse aynı arkaplan terapisinde kalmıştır.

Dahil edilme ve dışarıda bırakılma kriterlerini (aşağıya bakınız) karşılayan hastalar aşağıdaki tedavilerin birine randomize edilmiştir: 12 hafta boyunca haftada bir kez subkütan olarak uygulanan 300 mg mAb1; veya 12 hafta boyunca haftada bir kez subkütan olarak uygulanan plasebo.

Çalışma, 2 haftalık bir tarama periyodunu, 4 haftalık bir arkaplan terapisi stabil fazını içeren 12 haftalık bir tedavi periyodu ve randomizasyon sonrası 8 haftalık bir arkaplan terapisi geri çekme fazını, bunun ardından da 8 haftalık bir tedavi sonrası takip periyodunu içermiştir.

Arkaplan terapisinin (ICS/LABA) geri çekilmesine ilişkin algoritma:

Hastalar, destek terapisine veya 300 mg mAb1 (veya plasebo) ile tedaviye başlandıktan sonra 4 hafta boyunca BID flutikazon/salmeterol arkaplan terapisinde kalmaya devam etmiştir. Randomizasyon sonrası 4. haftada hastalar BID flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisinden, flutikazon monoterapisinin eşdeğer bir ICS dozuna geçirilmiştir (Flovent® Diskus - 250ug veya 500 ug BID DPI formülasyonu; veya Flovent® HFA - 220 ug veya 440 ug BID MDI formülasyonu içermektedir). LABA bileşeni (yani salmeterol) kesilmiştir. 6. haftada başlamak üzere, müteakip muayenelerde, hastanın astım alevlenme kriterlerinden herhangi birini (aşağıda tanımlandığı şekilde) karşılamaması halinde, flutikazon dozu yaklaşık %50 azaltılmıştır. Eğer herhangi bir astım alevlenmesi meydana gelmemişse, ICS geri çekme işlemi aşağıdaki dozlaşma takvimine göre uygulanmıştır:

25

Arkaplan terapisi stabil fazı	Arkaplan terapisi geri çekme fazı				
	4. Hafta	6. Hafta	7. Hafta	8. Hafta	9. Hafta
Flutikazon/salmeterol (DPI): 250/50 µg BID	Flutikazon (DPI): 250 µg BID	100 µg BID	50 µg BID	0 µg BID	0 µg BID
Flutikazon/salmeterol (DPI): 500/50 µg BID	Flutikazon (DPI): 500 µg BID	250 µg BID	100 µg BID	50 µg BID	0 µg BID
Flutikazon/salmeterol (MDI):	Flutikazon (MDI):	110 µg	44 µg	0 µg	0 µg

Arkaplan terapisi stabil fazı	Arkaplan terapisi geri çekme fazı				
	4. Hafta	6. Hafta	7. Hafta	8. Hafta	9. Hafta
230/42 µg BID	220 µg BID	BID	BID	BID	BID
Flutikazon/salmeterol (MDI): 460/42 µg BID	Flutikazon (MDI): 440 µg BID	220 µg BID	110 µg BID	44 µg BID	0 µg BID

Araştırma ürünü ile 12 haftalık tedavinin tamamlanmasının ardından (veya erken kesilmesinden sonra), hastalar orijinal flutikazon/salmeterol, budesonid/formoterol veya mometazon/formoterol dozlarına (çalışmaya giriş sırasındaki dozlarına) döndürülmüş ve son bir güvenlik değerlendirilmesinden önce ilave bir 8 hafta boyunca semptomları kontrol etmek için çalışma dışı bir ilaç olarak gerektiğinde albuterol veya levalbuterol verilmiştir.

Yetişkin hastalar çalışmaya aşağıdaki kriterlere göre dahil edilmiştir: (1) Global Astım İnisiyatifi (GINA) 2009 Kılavuzları'na göre hekim tarafından koyulan en az ≥ 12 ay süreli persistan astım tanısı olup, hastanın havayolu enflamasyonu muhtemelen eozinofiliktir ve (2) hastanın astımı, aşağıdaki kriterlere göre inhale kortikosteroidleri/uzun etkili beta-agonistleri içeren kombinasyon terapisiyle kısmen kontrol edilmekte veya kontrol edilmemektedir: (i) tarama öncesinde en az 1 ay boyunca flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisinin stabil dozu (DPI formülasyonu: 250/50 µg BID veya 500/50 µg BID veya MDI formülasyonu: 230/42 µg BID veya 460/42 µg BID) veya budesonid/formoterol kombinasyon terapisi (160/9 µg BID veya 320/9 µg BID) veya mometazon/formoterol kombinasyon terapisi (200/10 µg BID veya 400/10 µg BID); (ii) tarama fazı sırasında ≥ 300 hücre/µl kan eozinofilleri veya $\geq \%3$ sputum eozinofilleri; (iii) taramada ≥ 1.5 ve ≤ 3.0 Juniper astım kontrol anketi (5 sorulu versiyon, ACQ) puanı; (iv) tarama fazı sırasında (maksimum 3 deneme) ve birinci doz öncesi randomizasyon gününde (maksimum 3 deneme) FEV1 $\geq \%50$ normal tahmin; (v) taramanın 2 yıl öncesinde kötüleşen astım nedeniyle bir veya birden fazla sistemik (oral ve/veya parenteral) steroid uygulaması ile tedavi veya hastaneye yatma veya kötüleşen astım nedeniyle acil servise başvurma; ve (vi) kriterleri karşılayacak şekilde 12 aylık tarama sürecinde kanıtlanmış geri döndürülebilirlik geçmişi – tarama fazı sırasında 200 µg ila 400 µg (2 ila 4 inhalasyon) albuterol sonrasında FEV1'de en az $\geq \%12$ ve 200 mL (maksimum 3 deneme) veya tarama öncesi 12 ay içinde kanıtlanmış

pozitif metakolin zorlama geçmişi (PD20 metakolin \leq 8 mg). İnhaler kortikosteroidler ve uzun etkili beta agonistlerin orta ila yüksek dozları (ADVAIR®, SYMBICORT® veya DULERA®) ile kısmen kontrol edilen veya kontrol edilemeyen ve tarama fazı sırasında mikrolitrede 300 hücre veya daha fazla kan eozinofillerine veya %3 veya daha fazla sputum eozinofillerine sahip orta ila şiddetli astım hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm dahil etme kriterlerini karşılayan hastalar aşağıdaki dışarıda bırakma kriterleri açısından taranmıştır: (1) 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük hastalar; (2) bilinmeyen bir hastalığı düşündürülen ve daha ayrıntılı değerlendirme gerektiren klinik olarak ilintili anormal laboratuvar değerleri; (3) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) ve/veya solunum fonksiyon testlerini bozan diğer akciğer hastalıkları; (4) herhangi bir sebeple beta adrenerjik reseptör blokerlerine ihtiyaç duyan hastalar; (5) halihazırda sigara içiciliği veya taramadan önceki 6 ay içinde sigarayı bırakmış olma; (6) yılda >10 paket sigara içme geçmişi; (7) taramadan önceki 2 ay içinde astım alevlenmesi nedeniyle hastanede yatış veya acil bakım muayenesi; (8) çalışma döneminde alerjen immünoterapisine başlama planları; (9) taramadan önce antikorun 5 yarılanma ömründen daha az olan, ancak 30 günden daha az olmayan bir zaman periyodu içinde veya eğer antikorun yarılanma ömrü bilinmiyorsa, taramadan önce en az 6 ay olan bir zaman periyodunda başka bir araştırma antikoruna maruziyet; (10) mevcut çalışmaya daha önce katılmış olma; (11) hastanın, araştırmacı, araştırmacının aile üyesi veya araştırma alanındaki bir çalışan olması; (12) bilinen veya şüphelenilen uyumsuzluk, alkol veya uyuşturucu kullanımı; (13) çalışmanın prosedürlerini takip edememe (örneğin, dil problemleri veya psikolojik bozukluklar nedeniyle); (14) uyku düzeninin tersine dönmesi (örneğin, gece vardiyasında çalışma); (15) QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile tedavi; (16) ICS'nin (örneğin, aktif veya inaktif akciğer tüberkülozu) veya LABA'nın (örneğin, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hipertiroidizm, tirotoksikoz, vb.) kullanımının kontrendike olduğu, eşlik eden ciddi hastalık(lar); (17) taramadan önceki 2 ay içinde veya taramadan önceki 6 ay içinde 3 kürden fazla enjekte edilebilir glukokortikosteroidler veya oral sistemik glukokortikosteroidlerin kullanımı; (18) tek başına veya steroid olmayan bir kontrolörle (flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisi, budesonid/formoterol kombinasyon terapisi veya mometazon/formoterol kombinasyon terapisi dışında) değişken ICS dozlarıyla ön muayene; (19) yasaklı eş zamanlı ilaç alan hastalar (aşağıda sıralanmıştır); (20) doksisisiklin veya ilgili bileşiklere bilinen alerji; (21) hamile olma veya çalışmanın seyri sırasında hamile kalma niyeti, emzirme veya etkili bir doğum kontrol

yöntemi kullanmak istememe; ve (22) yakın zamanda paraziter bir enfeksiyon öyküsü veya taramadan önceki 6 ay içinde bir parazitik endemik bölgeye seyahat etmiş olma.

Hastalar çalışmanın ilk dört haftası boyunca arkaplan astım terapisinin sabit bir dozunda kalmış ve bunun ardından arkaplan terapisinin dozu kademeli olarak azaltılmıştır. İlk olarak, arkaplan terapisinin uzun etkili beta agonist bileşeni 4. haftada geri çekilmiş ve ardından inhale kortikosteroid dozu 12. haftaya kadar her 2 haftada bir yarıya indirilmiştir. Hastalar çalışma sonuna kadar veya astım alevlenmesi veya herhangi bir başka sebepten ötürü geri çekilene kadar çalışma tedavisini almaya devam etmiştir.

B. Çalışma Tedavileri

Araştırma Ürünü: 5 mL'lik bir cam flakon içinde steril mAb1 150 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti sağlanmıştır. Her bir flakon 2 mL'lik bir çekilebilir hacim içermiştir. 12 hafta boyunca sabahları haftada bir kez çalışma sahasında 300 mg'lik bir doz subkütan olarak uygulanmıştır. Plasebo: Aynı şekilde 5 mL'lik cam flakon içinde SC enjeksiyonluk steril plasebo sağlanmıştır. Her bir flakon 2 mL'lik bir çekilebilir hacim içermiştir. 12 hafta boyunca sabahları haftada bir kez çalışma sahasında plasebo subkütan olarak uygulanmıştır.

Çalışmanın süresi boyunca aşağıdaki ilaçların eşzamanlı kullanımına izin verilmemiştir: flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisi veya protokole göre uygulanan flutikazon (veya tarama periyodu sırasında budesonid/formoterol veya mometazon/formoterol) dışındaki bir başka inhale steroid; sistemik veya oküler steroidler; protokole göre uygulanan flutikazon/salmeterol kombinasyon terapisinin salmeterol bileşeni dışındaki LABA'lar; yukarıda verilenler dışında herhangi bir başka ICS/LABA kombinasyon ürünü; herhangi bir inhale anti-kolinerjik ajan (örneğin ipratropiyum bromür ve tiotropiyum); metilksantinler (teofilin, aminofilinler); kromonlar; anti-IgE terapisi, lipoksigenaz inhibitörleri ve lökotrien reseptör antagonistleri veya lökotrien sentez inhibitörleri.

C. Tedavinin Etkililiği

Bu çalışmanın birincil son noktası, aşağıdakilerin herhangi biri ile tanımlandığı şekilde astım alevlenmesinin meydana gelmesidir: (1) art arda iki günde, sabah pik ekspiratuvar akışında (PEF) taban çizgisine göre %30 veya daha fazla azalma; veya (2) art arda 2 günde, 24 saatlik bir periyotta (taban çizgisine kıyasla), rahatlama sağlamak için albuterol veya levalbuterolden altı veya daha fazla ilave puf alınması veya (3) araştırmacı tarafından belirlendiği şekilde astımdaki bir kötüleşme aşağıdakileri gerektirir: (a) sistemik (oral ve/veya parenteral) steroid tedavisi veya (b) ICS'de, çalışmanın kesilmesinden önce alınan son dozun ≥ 4 katı artış veya (c) hastaneye yatış.

10

Çalışmanın ikincil son noktaları, taban çizgisine göre aşağıdaki parametrelerdeki ortalama değişiklikleri içermiştir: (1) her muayenede ölçüldüğü şekilde litre cinsinden 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1); (2) günlük ölçüldüğü şekliyle litre/dakika cinsinden sabah ve akşam pik ekspiratuvar akış hızı (AM PEF ve PM PEF); (3) inhalasyon/gün olarak Günlük Albuterol/Levalbuterol kullanımı; (4) her muayenede Beş Maddelik Astım Kontrol Anketi (ACQ5) puanı ve (5) günlük olarak ölçüldüğü şekilde gece uyanmaları (gecelik sayı) ve (6) üst hava yolu semptomlarını değerlendirmek üzere başlangıç çizgisinde ve tedavinin sonunda (12. Haftada) değerlendirildiği şekilde 22 maddelik Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-22). İkincil son noktalar ayrıca art arda iki günde sabah PEF'te taban çizgisine göre %30 veya daha fazla azalma ile birlikte art arda 2 günde 24 saatlik bir periyotta taban çizgisine kıyasla albuterol veya levalbuterolden ≥ 6 ilave puf alınması ile tanımlandığı şekilde birleşik astım olgusu gösteren hastaların oranını da içermiştir. PEF, ACQ5, astım semptom puanları, gece uyanmaları ve rahatlama amaçlı ilaç kullanımı bir elektronik günlük defterine kaydedilmiştir. 0 - 10 aralığında olmak üzere, önceki 7 güne ait günlük gece uyanmalarının ortalaması alınmıştır. Sabah ve akşam astım semptom puanları, 5 puanlık bir Likert tipi ölçek üzerinde değerlendirilen valide edilmemiş bir hasta bildirimli sonucu içermiş olup, daha yüksek puanlar daha kötü neticeleri göstermektedir (Tablo 2). Hastalar, PEF'in ölçülmesinden önce günde iki kez genel semptom puanlarını kaydetmiştir. Veriler, belirtilen zaman noktasından önceki 7 güne ait ortalama olarak tarif edilmiştir (bakınız *örneğin* Şekil 26A ve 26B).

15

25

30

Tablo 2: Astım Semptom Puanı Değerlendirmesi

A) Sabah semptom puanı:

A) Sabah semptom puanı:

0 = Astım semptomu yoktur, gece boyu uyunmuştur

1 = İyi uyunmuştur, ancak sabah bazı şikayetler olmuştur. Gece uyanması olmamıştır

2 = Astım nedeniyle bir kez uyanılmıştır (erken uyanma dahil)

3 = Astım nedeniyle birkaç kez uyanılmıştır (erken uyanma dahil)

4 = Kötü bir gece geçirilmiş, astım nedeniyle gecenin büyük bölümünde uyanık kalınmıştır

B) Akşam semptom puanı:

0 = Çok iyi, herhangi bir astım semptomu yok

1 = Bir hırıltı, öksürük veya nefes darlığı epizodu

2 = Normal aktiviteleri engellemeyecek şekilde birden fazla hırıltı, öksürük veya nefes darlığı epizodu

3 = Normal aktiviteleri bir dereceye kadar engelleyecek şekilde günün çoğunluğunda hırıltı, öksürük veya nefes darlığı

4 = Çok kötü astım. Günlük aktivitelerin her zamanki gibi yapılamaması

D. Advers Olayların İzlenmesi

5 Advers Olaylar ve Ciddi Advers Olaylar izlenmek suretiyle çalışma boyunca güvenlilik değerlendirilmiştir.

10 Bir Advers Olay (AE), bir farmasötik ürünün uygulandığı bir denekte veya klinik araştırma deneğinde istenmeyen herhangi bir tıbbi hadisedir. Dolayısıyla bir AE, tıbbi (araştırma) ürünü ile ilişkili kabul edilsin veya edilmesin, bir tıbbi ürünün kullanımı ile zamansal olarak ilişkilendirilen her türlü arzu edilmeyen ve amaçlanmayan işaret (anormal laboratuvar bulguları dahil), semptom veya hastalık olabilir. AE'ler ayrıca aşağıdakileri de içerir: çalışma ilacının kullanımı ile zamansal olarak ilişkilendirilen, önceden varolan bir sağlık sorunundaki herhangi bir kötüleşme (*yani* sıklık ve/veya şiddette herhangi bir klinik olarak anlamlı değişiklik); araştırmacı tarafından klinik olarak

anlamalı olduğu düşünölen anormal laboratuvar bulguları; ve her türlü istenmeyen tıbbi hadise.

5 Bir Ciddi Advers Olay (SAE), herhangi bir dozda ölüme yol açan her türlü istenmeyen tıbbi hadisedir; yaşamı tehdit edicidir; hastanın hastaneye yatmasını veya mevcut hastaneye yatışın uzamasını gerektirir; persistan veya anlamalı özörlölüğe/iş göremezliğe yol açar; doğuştan gelen bir anomali/doğum kusurudur; veya önemli bir tıbbi olaydır.

10 E. İstatistiksel yöntemler

15 Bir astım alevlenmesi yaşayan hastaların oranının birincil analizi için, SAR grubunu plasebo ile kıyaslamak amacıyla bir lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Bu model, tedavi ve katmanlaşma faktörü (önceki ICS/LABA kombinasyon terapi dozu) için süreleri içermiştir. Birincil analiz, araştırma tıbbi ürününün (IMP) en az bir dozunu almış olan bütün randomize edilmiş hastaları içeren modifiye edilmiş tedavi amaçlı (mITT) popölasyona göre gerçekleştirilmiştir. Birincil analizi kuvvetlendirmek için bir katmanlaşmış ki-kare testi de kullanılmıştır.

20 İkincil etkililik son noktaları için, SNOT-22 hariç olmak üzere, taban çizgisine göre değişiklik, tekrarlanan ölçümler (MMRM) yaklaşımı içeren bir karışık etki modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Bu model, cevap değişkenleri olarak taban çizgisindeki değerlerin 12. haftaya kadar olan değişimlerini ve tedavi faktörlerini (sabit etkiler), katmanlaşma faktörünü, muayene, tedavi-muayene etkileşimi, taban çizgisindeki değer ve taban çizgisi-muayene etkileşimini içermiştir. 12. haftada taban çizgisine göre değişiklikler için tedavi karşılaştırmalarına ilişkin istatistiksel çıkarımlar karışık etki modelinden türetilmiştir. Taban çizgisine göre SNOT-22'deki değişim, bir kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılarak analiz edilmiş olup, eksik verileri tahmin etmek için tedavi sonu ölçümleri kullanılmıştır. Farmakodinamik etkiler, MMRM modelleri 25 kullanılarak *post hoc* şekilde değerlendirilmiştir. Yalnızca tek bir birincil son nokta ve analiz olduğundan dolayı, çokluluk için ayarlamalar yapılmamıştır. AE'leri, laboratuvar parametresini, hayati işaretleri, ECG'yi, klinik laboratuvar gözlemlerini ve fiziksel muayeneleri içeren güvenlilik değişkenleri betimleyici istatistik kullanılarak 30 özetlenmiştir.

Demografik ve klinik nitelikler betimleyici nitelikler kullanılarak özetlenmiştir. İkincil ve farmakodinamik değişkenlerin grafikleri, standart hata ile taban çizgisine göre zaman içindeki ortalama değişim olarak sunulmuştur. MMRM analizlerinden elde edilen tedavi etkilerinin karşılaştırması, taban çizgisine göre 12. haftadaki en küçük kareler ortalama 5 değişime (%95 güven aralıkları [CI]) dayanmaktadır.

F. Sonuçlar

Çalışmanın tedavi fazını tamamlayan veya yarıda bırakan 104 randomize hastanın 10 hepsinde gözlemlenen sonuçlar (taranan 491 kişiden) aşağıda özetlenmiştir. Tüm randomize hastalar çalışma tedavisine tabi tutulmuş ve mITT popülasyonuna dahil edilmiştir. Taban çizgisindeki karakteristikler gruplar arasında benzerdir. Demografik ve klinik karakteristikler de iki grup arasında benzerdir (Tablo 3). Yukarıda belirtildiği gibi, hastalar haftada bir kez 300 mg subkütan mAb1 ile veya plasebo ile tedavi edilmiştir. 15 Çalışma tedavi periyodu mAb1 ve plasebo hastalarının sırasıyla %86.5'i ve %67.3'ü tarafından tamamlanmıştır (Şekil 25). Tedaviyi yarıda bırakmanın en yaygın sebebi etkililik yokluğu olup, mAb1'e (%1.9) kıyasla plasebo ile (%21.2) daha sık gerçekleşmiştir.

20 **Tablo 3. Tedavi Gruplarının Taban Çizgisindeki Demografik ve Klinik Karakteristikleri.***

Değişken	Plasebo (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
Yaş (yıl)	41.6 ± 13.1	37.8 ± 13.2
Erkek cinsiyet, sayı (%)	26 (50.0)	26 (50.0)
İrk veya etnik grup, sayı (%)		
Beyaz	38 (73.1)	45 (86.5)
Siyah veya Afro-Amerikan	9 (17.3)	5 (9.6)
Asyalı	3 (5.8)	1 (1.9)
Diğer	2 (3.8)	1 (1.9)
Vücut kitle indeksi		
Ortalama (kg/m ²)	31.6 ± 7.0	31.3 ± 8.0

Değişken	Plasebo (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
≥ 30, sayı (%)	25 (48.1)	24 (46.2)
Astımın süresi (yıl)	26.9 ± 14.8	24.2 ± 12.6
Önceki 2 yılda astım alevlenmelerinin sayısı	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.0
Önceki ICS/LABA kombinasyon terapi dozu, sayısı (%)		
Yüksek Doz	41 (78.8)	42 (80.8)
Düşük Doz	11 (21.2)	10 (19.2)
Kan eozinofilleri (x10 ⁻⁹ /l)	0.47 ± 0.21	0.55 ± 0.19
FEV1 (l)	2.54 ± 0.66	2.47 ± 0.65
FEV1 (tahmini değer %'si)	72.0 ± 12.7	72.0 ± 12.6
PEF (l/dakika)		
Sabah	406.9 ± 110.7	393.0 ± 101.1
Akşam	416.6 ± 116.8	414.6 ± 102.3
ACQ5 puanı	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.5
Astım semptom puanı		
Sabah	0.73 ± 0.63	0.75 ± 0.81
Akşam	1.12 ± 0.73	0.92 ± 0.71
Günlük gece uyanmaları	0.21 ± 0.50	0.44 ± 0.80
SNOT-22	26.2 ± 15.6	30.9 ± 14.8
Albuterol veya levalbuterol inhalasyonları/24 saatlik periyot	2.0 ± 1.8	2.2 ± 2.4
FeNO (ppb)	35.0 ± 27.1	37.6 ± 28.1
TARC (pg/ml)	470.5 ± 204.7	496.1 ± 342.4
Eotaksin-3 (pg/ml)	117.3 ± 349.2	75.4 ± 44.0
IgE (IU/ml)	694.7 ± 1837.8	657.7 ± 1482.3

Değişken **Plasebo (N = 52)** **mAb1 300 mg (N = 52)**

*Başka şekilde belirtilmedikçe artı-eksi değerler ortalama \pm SD'dir. ACQ5, Astım Kontrol Anketi (5 sorulu versiyonu); FeNO, fraksiyonel ekshale nitrik oksit; FEV₁, 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; IgE, immünoglobulin E; PEF, pik ekspiratuvar hacim; SNOT-22, 22 maddelik Sinonazal Sonuç Testi, TARC ise timus ve aktivasyon düzenleyici kemokin anlamına gelir.

(i) Birincil Etkililik Son Noktası

Plasebo ve mAb1 tedavi gruplarındaki astım alevlenmelerinin insidansı Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: mITT popülasyonundaki Astım Alevlenmelerinin İnsidansı

	Plasebo (N=52)	mAb1 (N=52)
Astım Alevlenmesi Olmayan Hastalar	29 (55.8%)	49 (94.2%)
Astım Alevlenmesi Olan Hastalar	23 (44.2%)	3 (5.8%)
Plaseboya Karşı Risk Oranı (%95 CI)	--	0.077 (0.021, 0.279)

Tedavi periyodu sırasında toplam 26 astım alevlenmesi olmuş ve hiçbir hasta astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatmamıştır. Plasebo grubunda 23 hasta (%44.2) astım alevlenmesi yaşamış, mAb1 tedavi grubunda ise yalnızca 3 hasta (%5.8) astım alevlenmesi yaşamıştır. Risk oranı 0.077 ($p < 0.0001$) ve bağıl risk azaltımı yaklaşık %87'dir.

Bu çalışma sırasında karşılaşılan 26 astım alevlenmesi arasında, olay öncesi alınan dozun 4 veya daha fazla katı sistemik kortikosteroid veya inhale kortikosteroid ile tedavi formunda acil müdahale ihtiyacıyla belirlendiği şekilde 9'u şiddetli kabul edilmiştir. Şiddetli astım alevlenmelerinin insidansının bir özeti Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: mITT popülasyonunda Şiddetli Astım Alevlenmelerinin İnsidansı

Plasebo (N=52) mAb1 (N=52)

	Plasebo (N=52)	mAb1 (N=52)
Astım Alevlenmesi Olmayan Hastalar	29 (55.8%)	49 (94.2%)
Şiddetli Astım Alevlenmesi Olan Hastalar	8 (15.4%)	1 (1.9%)
Şiddetli Olmayan Astım Alevlenmesi Olan Hastalar	15 (28.8%)	2 (3.8%)

Tablo 5'te gösterildiği gibi, plasebo grubunda sekiz şiddetli astım alevlenmiş gözlemlenmiş, mAb1 tedavi grubunda ise yalnızca 1 şiddetli astım alevlenmesi gözlemlenmiştir. Plasebo grubundaki geri kalan 15 ve mAb1 grubundaki 2 astım alevlenmesi, sabah PEF'te azalma ve/veya albuterol/levalbuterol kullanımında artışa dayalı olarak protokoldeki alevlenme tanımına uymaktadır. Tablo 6'da gösterildiği gibi, aktif tedavi grubunda, steroidin geri çekilmesine karşın, çalışmanın seyri sırasında bütün parametrelerde taban çizgisine karşı sürekli bir iyileşme gözlemlenmiştir.

10 Tablo 6. Alevlenme Olayları

Sonuç	Plasebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)
Art arda 2 günde, 24 saatlik bir periyotta sabah PEF'te taban çizgisine göre \geq %30'luk azalma	10* (19.2)	1 (1.9)
Art arda 2 günde, 24 saatlik bir periyotta \geq 6 ilave albuterol/levalbuterol inhalasyonu	10 (19.2)	1 (1.9)
Sistemik steroid tedavisi	5 (9.6)	1 (1.9)
Önceki doza göre ICS'de \geq 4 kat artış	3 (5.8)	0
Hastaneye yatış	0	0

*4 plasebo hastası hem PEF hem de sistemik steroid tedavi kriterini karşılamış, 1 plasebo hastası ise hem PEF hem de ilavel albuterol/levalbuterol kullanımı kriterini karşılamıştır.

mAb1'de, alevlenmeye kadar geçen süre daha uzundur (Şekil 1) ve plaseboya kıyasla alevlenme riski azalmıştır (tehlike oranı 0,10; %95 CI 0.03, 0.34; P<0.001). Kaplan-Meier Grafiği ile astım alevlenmesine kadar geçen sürenin bir analizi, steroidin geri çekilmesi nedeniyle hastaların alevlenme geliştirme riski bakımından daha yüksek bir

risk altında bulunduğu vakit olan 8 hafta sonra da dahil olmak üzere, mAb1 ile tedavinin etkisinin zaman içinde devam ettiğini ortaya koymuştur (Şekil 1).

Plasebo grubundan yalnızca 1 hasta bir birleşik astım olayı göstermiştir. Bir birleşik astım olayı, art arda 2 günde sabah PEF'te taban çizgisine göre %30 veya daha fazla azalma ile birlikte art arda 2 günde 24 saatlik bir periyotta (taban çizgisine kıyasla) albuterol veya levalbuterolden ≥ 6 ilave puf alınması olarak tanımlanmaktadır.

(ii) Diğer Etkililik Son Noktaları

10

Her bir muayenede her bir hasta için akciğer fonksiyon parametreleri (FEV1, AM PEF ve PM PEF), astım semptomuna bağlı son noktalar (ACQ puanı, gece uyanmaları) ve albuterol kullanımı değerlendirilmiştir. Bu parametreler için gözlemlenen sonuçlar (taban çizgisine göre değişim) sırasıyla Şekil 2-7'de gösterilmektedir. İlave olarak SNOT-22 puanı taban çizgisinde ve tedavinin sonunda değerlendirilmiştir. Bütün parametreler için, taban çizgisindeki ve 12. Haftadaki (LOCF) ortalama değerler ile birlikte tedavi grupları arasındaki ortalama fark (SNOT-22 için ANOVA modeli) Tablo 7'de özetlenmektedir. Tablo 7'de, "Plaseboya Karşı Fark" olarak etiketlenen sütun, plasebo ile tedavi edilen gruptaki parametre için gözlenen değişikliklere kıyasla parametrenin değerinde gözlenen değişikliklerin dikkate alındığı, taban çizgisine göre plasebo ile düzeltilen değeri yansıtmaktadır.

15

20

Tablo 7: Akciğer Fonksiyonunun İkincil Parametreleri ve Semptom Puanları

	N	Taban Ortalaması (SD)	Çizgisi (SD)	En Küçük Ortalama (SD)	Kareler Değişiklik	Plaseboya Karşı Fark	p değeri
FEV1 (L)							
Plasebo	52	2.54 (0.66)	-0.22 (0.06)			--	
mAb1	52	2.47 (0.65)	0.05 (0.06)			0.27 (0.11, 0.42)	0.0009
AM PEF (L/dakika)							
Plasebo	52	406.9 (110.7)	-20.7(9.1)			--	
mAb1	51	393.0 (101.1)	13.9 (8.8)†			34.6 (10.6, 0.0051)	

	N	Taban Ortalaması (SD)	Çizgisi (SD)	En Ortalama (SD)	Küçük Değişiklik	Kareler Değişiklik (SD)	Plaseboya Karşı Fark	p değeri
FEV1 (L)								
							58.5)	
PM PEF (L/dakika)								
	N	Taban Ortalaması (SD)	Çizgisi (SD)	En Ortalama (SD)	Küçük Değişiklik	Kareler Değişiklik (SD)	Plaseboya Karşı Fark	p değeri
Plasebo	51	416.6 (116.8)		-18.4 (8.9)†			--	
mAb1	52	414.6 (102.3)		4.3 (8.5)			22.7 (-0.7, 46.0)	0.0567
Albuterol Kullanımı (Puf/Gün)								
Plasebo	52		2.0 (1.8)	0.7 (0.3)			--	
mAb1	50		2.2 (2.4)	-1.3 (0.3)‡			-2.0 (-2.9, 1.2)	<0.0001
ACQ Puanı								
Plasebo	52	2.08 (0.52)		-0.27 (0.16)			--	
mAb1	52	2.09 (0.46)		-1.00 (0.16)			-0.73 (-1.15, -0.30)	0.0011
Gece Uyanmaları (sayı/gece)								
Plasebo	52	0.2 (0.5)		0.1 (0.1)			--	
mAb1	52	0.4 (0.8)		-0.2 (0.1)			-0.2 (-0.5, -0.0)	0.0518
SNOT22 Ortalama Puanı								
Plasebo	51	26.24 (15.62)		0.23 (2.15)†			--	
mAb1	50	30.92 (14.77)		-8.26 (2.20)‡			-8.49 (-13.96, -3.03)	0.0027

† Taban çizgisi sonrası en az 1 değerlendirme yapılan 51 hasta.

‡ Taban çizgisi sonrası en az 1 değerlendirme yapılan 50 hasta.

mAb1 ile tedavi, 1. Haftada FEV1'de taban çizgisine göre anlamlı bir değişim sağlamış olup, bu etki, LABA ve ICS'nin geri çekilmesine rağmen, LABA'nın geri çekilmesine rast gelecek şekilde 5. Haftada FEV1'deki küçük bir azalma ile birlikte 12. Haftaya kadar sürdürülmüştür (Şekil 2). Sabah PEF'te de benzer iyileşmeler gözlenmiş, ancak akşam PEF'te daha az olmuştur (Şekil 3 ve 4). FEV1'de 12. haftaya kadar taban çizgisine göre en küçük kareler (LS) ortalama değişim plasebo için -0.22 L, mAb1 grubu için ise 0.05 L olmuştur. (p=0.0009).

ACQ5 puanı, 1. Haftada her iki tedavi grubunda da iyileşmiştir (Şekil 6). Ancak 1. ve 4. Haftalar arasında mAb1 ile ACQ5'te daha fazla iyileşme sağlanırken, plasebo etkisi stabilize olmuş ve bu fark 12. Haftaya kadar korunmuştur.

Plasebo ile taban çizgisine göre sabah semptom puanları 12. Haftaya kadar artmıştır. mAb1 ile, başlangıçta, 12. Haftaya kadar taban çizgisinin altında kalan bir artış olmuştur (Şekil 26A). Akşam astım semptom puanları için benzer bir patern (daha büyük bir değişkenlikle birlikte) gözlemlenmiştir (Şekil 26B).

6. Haftaya kadar gece uyanmaları plasebo grubunda stabil olmuş, ardından 6. ila 12. hafta arasında artmıştır. Buna karşın, gece uyanmaları 1. Haftaya kadar mAb1 grubunda azalmış ve taban çizgisine göre 12. Haftaya kadar iyi düzeyde kalmıştır (Şekil 7).

Albuterol/levalbuterol kullanımındaki değişiklikler (Şekil 5), diğer ikincil son noktalara benzerdir: başlangıçta bir azalma olmuş, daha sonra ise plasebo ile taban çizgisine doğru geri dönmüştür. mAb1 ile başlangıçtaki artış zaman içinde korunmuştur.

SNOT-22 değerleri arasında taban çizgisine göre anlamlı olmayan bir fark gözlenmiş olup, ortalama plasebo puanı 26.24, ortalama mAb1 puanı ise 39.02 olmuştur. 12. Haftada LS ortalama değişim, plasebo grubunda 0.23 puanlık hafif bir artış, mAb1 grubunda ise 8.26 puanlık bir ortalama azalma (iyileşme) olmuştur. Bu, mAb1 grubu için 8.49 puanlık bir iyileşme büyüklüğünü temsil etmektedir (p=0.0027).

Tablo 8. İkincil Son Noktalar

Sonuç	Plasebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)	Plaseboya Karşı Fark (%95 CI)**	P Değeri
-------	------------------	---------------	---------------------------------	----------

Sonuç	Plasebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)	Plaseboya Karşı Fark (%95 CI)**	P Değeri
12 haftada Kaplan-Meier tahmini	46.0 (31.8, 60.2)	5.8 (0.0, 2.1)	0.10 (0.03 ila 0.34)	<0.001
Sabah astım semptom puanında taban çizgisinden 12. haftaya kadar değişim	0.3 ± 0.1	-0.4 ± 0.1	-0.7 (-0.9 ila -0.4)	<0.001
Akşam astım semptom puanında taban çizgisinden 12. haftaya kadar değişim	0.1 ± 0.1	-0.6 ± 0.1	-0.7 (-0.9 ila -0.4)	<0.001

Tablo 9. Üst Solunum Yolu Hastalığıyla İlişkili SNOT-22 Maddelerinde Taban Çizgisinden 12. Haftaya Kadar Değişim.

SNOT-22 puanı	Alt En Küçük Kareler Değişiklik ± Standart Hata	Ortalama Plaseboya Karşı Fark (%95 CI)	P Değeri
	Plasebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)	
Sümkürme ihtiyacı	-0.25 ± 0.17*	0.95 ± 0.17†	-0.70 (-1.13, -0.26) 0.002
Nazal blokaj	-0.20 ± 0.19*	-0.94 ± 0.19†	0.75 (-1.22, -0.28) 0.002
Koku/tat duyusunda azalma	0.04 ± 0.18*	-1.13 ± 0.18†	-1.16 (-1.62, -0.71) < 0.001

*Sırasıyla taban çizgisi sonrası değerlendirme yapılan en az 151 ve †50 hasta

- 5 Bütün ikincil son noktalar için 12. Haftadaki ölçümler, akşam PEF ve gece uyanmaları hariç olmak üzere, mAb1 tedavisi lehine olmuş olup anlamlı düzeydedir (Tablo 7 ve 8). Üst hava yolu hastalığına ilişkin üç SNOT-22 maddesinde de mAb1 ile anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir (Tablo 9).

10 (iii) Güvenlilik

mAb1 genellikle güvenilirdir ve iyi tolere edilmektedir. Tedaviyle birlikte ortaya çıkan advers olaylar (TEAE'ler), plasebo ile tedavi edilen hastalarda 40 (%76.9) ve mAb1 ile tedavi edilen hastalarda 42 (%80.8) olmak üzere benzer şekilde bildirilmiştir (Tablo 10).

TEAE'ler spesifik olmayıp genellikle şiddet bakımından hafif ila orta şiddettedir ve çoğunluğu çalışma sonuna kadar iyileşmiştir. Plaseboya kıyasla mAb1 için aşağıdaki TEAE'ler için bildirimde bir artış gözlemlenmiştir: enjeksiyon yerinde reaksiyonlar mAb1 hastalarında 15 (%28.8), plasebo hastalarında ise 5 (%9.6) olarak bildirilmiştir; nazofarenjit mAb1 hastalarında 7 (%13.5), plasebo hastalarında ise 2 (%3.8) olarak bildirilmiştir; baş ağrısı mAb1 hastalarında 6 (%11.5), plasebo hastalarında ise 3 (5.85) olarak bildirilmiştir ve mide bulantısı mAb1 hastalarında 4 (%7.7), plasebo hastalarında ise 1 (%1.9) olarak bildirilmiştir.

10

Tablo 10. Advers Olaylar.

Advers olay	Plasebo (N = 52) = mAb1 300 mg (N = 52)	
	<i>hastaların sayısı (%)</i>	
Herhangi bir advers olay	40 (76.9)	42 (80.8)
Herhangi bir ciddi advers olay	3 (5.8)	1 (1.9)
Advers olay yüzünden çalışmanın sonlandırılması	3 (5.8)	3 (5.8)
Ölüm	0	0
En yaygın AE'ler*		
Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar†	5 (9.6)	15 (28.8)
Nazofarenjit	2 (3.8)	7 (13.5)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	9 (17.3)	7 (13.5)
Baş ağrısı	3 (5.8)	6 (11.5)
Mide bulantısı	1 (1.9)	4 (7.7)
Artropod ısırığı	0	3 (5.8)
Kas spazmları	0	3 (5.8)
Burun tıkanıklığı	1 (1.9)	3 (5.8)
Döküntü	1 (1.9)	3 (5.8)
Ürtiker	0	3 (5.8)

Advers olay	Plasebo (N = mAb1 300 mg (N = 52) hastaların sayısı (%))	
	0	52)
Viral üst solunum yolu enfeksiyonu	0	3 (5.8)

* Tercih Edilen Terime göre herhangi bir tedarî grubunda ≥ 3 hasta

†Enjeksiyon yerinde reaksiyon, şu şekilde bildirilen olayları içerir: enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde reaksiyon, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde döküntü, enjeksiyon yerinde hematoma, enjeksiyon yerinde ürtiker, enjeksiyon yerinde dermatit, enjeksiyon yerlerinde enflamasyon, enjeksiyon yerinde nodül, enjeksiyon yerinde prurit ve enjeksiyon yerinde şişme.

Çalışma periyodu sırasında herhangi bir ölüm bildirilmemiştir. Bildirilen 4 adet tedaviyle ortaya çıkan ciddi advers olay (SAE) arasında: 1 mAb1 hastası bipolar bozukluk yaşamış ve 3 plasebo hastası zatürree ile astım, kurşun yarası ile sol pnömotoraks ve sağ ayak bileği fraktürü SAE'lerini yaşamıştır. SAE'lerin hiçbiri IMP ile ilişkili kabul edilmemiş ve yakın tarihli ayak bileği fraktürü haricinde hepsi çalışma sonunda iyileşmiştir. Ölüm yaşanmamıştır.

10 Toplam 6 hasta TEAE nedeniyle çalışmayı bırakmıştır: mAb1 grubunda 3 hasta (bipolar bozukluk, hırıltı ile birlikte astım ve anjiyoödem) ve plasebo grubunda 3 hasta (üst solunum yolu enfeksiyonu, psöryazis ve astım). Anjiyoödem TEAE'si, 42 yaşındaki bir Afro-Amerikan kadında dokuzuncu çalışma tedavi dozunun ardından, enjeksiyon yerinde ve enjeksiyon yerinden uzakta gözlemlenen pruritik, papüler döküntü olarak meydana gelmiştir. Bu durum bir hafta sürmüş, çalışma tedavisinin kesilmesinin ve prednisom ile difenhidramin tedavisinin ardından iyileşmiştir. Bu, tedavi ile ilişkili kabul edilmiştir. Bu AE, birinci ve altıncı çalışma tedavi dozlarının ardından enjeksiyon yerindeki daha hafif şiddetteki döküntülerin ardından görülmüştür.

20 Herhangi bir tedavi grubunda ≥ 3 hastada meydana gelen en yaygın AE'ler (Tablo 10) arasında, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar, nazofarenjit, mide bulantısı ve baş ağrısı, plaseboya kıyasla mAb1'de daha sık ortaya çıkmıştır. Herhangi bir grupta hiçbir hayati işaretle, fiziksel muayenede, klinik laboratuvar veya ECG bulgularında klinik olarak anlamlı değişiklikler bildirilmemiştir.

G. Bulgular

Akciğer fonksiyonu ve diğer astım kontrol parametrelerinde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Etkililik erkenden gözlemlenmiş ve arkaplan terapisinin geri çekilmesine karşın sürmüştür. Plaseboya kıyasla (%44.2) haftada bir kez 300 mg mAb1 (%5.8) ile 12 haftalık tedavinin ardından orta ila şiddetli persistan eozinofilik astım hastalarındaki astım alevlenmelerinin insidansına ait birincil son noktada yaklaşık %87'lik bağıl bir azalma ($p < 0.0001$) gözlemlenmiştir. Tablo 7'de gösterildiği gibi, akciğer fonksiyonu parametrelerinde (FEV1, PEF AM), astım semptom puanlarında (ACQ) ve albuterol kullanımında, plaseboya kıyasla tedavide klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak anlamlı (çokluluk ayarlaması olmadan) iyileşmeler gözlemlenmiştir. PEF PM ($p=0.0567$) ve gece uyanmaları ($p=0.0518$) için pozitif eğilimler gözlemlenmiştir. SNOT-22 puanında da istatistiksel olarak anlamlı (çokluluk ayarlaması olmadan) iyileşme gözlemlenmiştir. Aktif tedavi grubunda, LABA ve ICS'nin geri çekilmesine karşın, çalışmanın seyri sırasında bütün parametrelerde taban çizgisine karşı sürekli bir iyileşme gözlemlenmiştir. mAb1 genellikle güvenilirdir ve iyi tolere edilmektedir.

Örnek 3: Biyomarkör çalışmaları

mAb1'in klinik deneme çalışmalarında yer alan deneklerden alınan numuneler üzerinde biyomarkör analizi gerçekleştirilmiştir (bakınız yukarıdaki Örnek 2). Bilhassa, taban çizgisinde ve çalışma tedavisinin(tedavilerinin) başlatılmasının ardından farklı zaman noktalarında hastalardan alınan numunelerde timus ve aktivasyon kemokin (TARC, CCL17), İmmünoglobulin E (IgE), eoktaksin-3, periostin, karsinoembriyonik antijen (CEA), YKL-40 ve kan eozinofilleri gibi TH2 enflamasyonu ile ilişkili serum/plazma biyomarkörleri ölçülmüştür. Bu biyomarkörlerin taban çizgisindeki seviyeleri, tedaviye cevap açısından potansiyel tahmin sağlayıcı değer olarak ele alınmıştır. İlave olarak fraksiyonel ekshale NO (FeNO) ve indüklenen sputum eozinofilleri ile nötrofiller de bronşiyal enflamasyonun biyomarkörleri olarak ölçülmüştür. Spirometri öncesinde ve en az 1 saatlik açlığın ardından bir NIOX cihazı (Aerocrine AB, Solna, İsveç) kullanılarak ekshale nitrik oksit değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. Biyomarkörler bir karışık model kullanılarak analiz edilmiş ve modelden türetilen en küçük kareler ortalaması aşağıda bildirilmiştir.

Çalışmanın 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 ve 78. günlerinde (yani 12 haftalık dozlarla) astım deneklerine (N=104) subkütan olarak mAb1 (300 mg) veya plasebo uygulanmıştır (bakınız burada Örnek 2). Biyomarkör analizi için numuneler antikor ve plasebo ile tedavi edilen deneklerden 0, 1, 4, 8 ve 12. haftalarda toplanmıştır. Antijene özgü IgE Phadiatop® testi kullanılarak tespit edilmiştir.

Plaseboya cevap olarak TARC, eotaksin-3 ve IgE değişmeden kalmıştır (Şekil 8, 9 ve 10). Buna karşılık, mAb1 ile tedavi edilen hastalarda bir hafta içinde TARC'ta (ortalama % değişim $\%+0.3$ 'e karşı $\%-22.7$; $p = 0.0003$) (Şekil 8) ve eotaksin-3'te ($\%12.69$ 'a karşı $\%-39.62$ 'lik ortalama % bir değişim; $p<0.0001$) hızlı bir azalma (Şekil 9) gözlemlenmiş ve 12. haftaya kadar devam etmiştir: TARC: plaseboda $\%+7.6$ 'ya karşı $\%-26.0$ ($p=0.0005$); Eotaksin-3: plaseboda $\%+5.13$ 'e karşı $\%-45.67$ ($p<0.0001$).

Subkütan olarak 300 mg uygulanan mAb1'e maruziyet sonrası bir hafta içinde TARC seviyeleri cevap vermiştir. TARC seviyeleri, ICS'nin geri çekilmesine karşın, mAb1 ile tedavi edilen deneklerde taban çizgisindeki seviyenin yaklaşık $\%50$ 'sinde plato oluşturmuştur. Veriler, TARC ekspresyonunun, FEV1 değişikliklerine (ICS'nin geri çekilmesine paralel olarak düşmektedir [4. Haftadan sonra]) kıyasla IL-4R sinyallemesine daha doğrudan bağlı olduğunu ve IL-4R blokajının, örneğin IFNgama uygulaması ile gözlemlendiği şekilde bir TH1 imzasına doğru bir kayma indüklediğini düşündürmektedir. Bilhassa uzun süreli tedavi gerektiren ve TH1 tipi bağışıklık hastalıkları bakımından risk altında bulunan hastalarda TARC (ve örneğin CXCL10) kullanılarak mAb1 dozunun titre edilmesi mümkün olabilir.

mAb1 tedavisinin ardından toplam serum IgE de düşmüştür. TARC cevabına kıyasla toplam serum IgE cevabı daha heterojen ve gecikmelidir. Ortalama (SD) taban çizgisi IgE seviyeleri plasebo grubu için 694.68 IU/L (1837.82) ($n=52$) ve mAb1 grubu için 657.66 (1482.25) ($n=52$) iken, plasebo grubu için medyan 169.95 ve mAb1 grubu için ise 206.15 olmuştur. Bu heterojenliğe rağmen, plaseboya kıyasla mAb1'e maruz kalan hastalarda, ancak 4. haftada başlamak üzere, IgE azalmasına doğru bir eğilim gözlemlenmiştir. Serum IgE, 4. haftadan itibaren plaseboya kıyasla mAb1 grubunda anlamlı derecede azalmış (ortalama % değişim, $\%+13.5$ 'e karşı $\%-10.1$; $p=0.0325$) ve 12. haftaya kadar azalmaya devam etmiştir (ortalama % değişim, REGN668/SAR231893 için $\%-36.8$ ve plasebo için $\%-5.5$; $p<0.0001$) (Şekil 10).

FeNO, TARC, eotaksin-3 ve IgE için taban çizgisine ve plaseboya göre 12.Haftadaki değişikliklerin hepsi mAb1 lehinedir (hepsinde P<0.001) (Tablo 11). YKL-40 veya CEA'da taban çizgisine göre veya tedaviler arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir.

5

Tablo 11. Farmakodinamik Son Noktalarda Taban Çizgisine Göre 12. Haftadaki Yüzde Değişiklik.

Sonuç	En Küçük Kareler Ortalama Değişiklik Yüzdesi ± Standart Hata		P Değeri
	Plasebo (N = 52)	mAb1 (N = 52)	
FeNO	35.0 ± 10.8	28.7 ± 11.2	< 0.001
TARC	7.6 ± 6.9	-26.0 ± 6.9	< 0.001
Eotaksin-3	5.1 ± 4.7	-45.7 ± 4.7	< 0.001
IgE	5.5 ± 3.6	-36.8 ± 3.6	< 0.001
Kan eozinofilleri	2.7 ± 15.8	41.6 ± 15.7	0.078

10 Periostin seviyelerinde geçici bir düşüş ve ardından LABA/ICS'nin geri çekilmesi ile bir artış olmuştur (Şekil 11). mAb1'in uygulanması artışı geciktirmiş, ancak bu artışın taban çizgisinin üzerine çıkmasını engellememiştir. CEA (Şekil 12) ve YKL-40 (Şekil 13) ile tutarlı bir tedavi etkisi gözlemlenmemiştir. Kan eozinofillerinin sayısı 6. Haftaya kadar değişmeden kalmış, ancak daha sonra 8 ve 12. Haftalarda artmıştır (Şekil 14). Plaseboda periferik kan eozinofillerinin sayısı tedavi boyunca değişmemiştir. Tedaviler 15 arasındaki fark anlamlı olmayıp, sınırdaki artış, mAb1 ile tedavi edilen yalnızca birkaç hastadaki daha yüksek kan eozinofil artışlarından kaynaklanmıştır. Hastaların çoğunda çok az artış görülmüş veya hiç görülmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Kan Eozinofil Seviyelerinde Değişim Eşikleri Elde Eden Hastaların Oranı.

Eozinofillerdeki değişim	Hastaların sayısı (%)	
	Plasebo (n = 52)	mAb1 (n = 52)
> %15 Azalma	13 (30.2)	21 (47.7)

20

Eozinofillerdeki değişim	Hastaların sayısı (%)	
	Plasebo (n = 52)	mAb1 (n = 52)
%15 Azalma - %0 değişim	7 (16.3)	6 (13.6)
%0-%15 Artış	8 (18.6)	4 (9.1)
%15 - %100 Artış	13 (30.2)	6 (13.6)
%100 - %200 artış	2 (4.7)	3 (6.8)
> %200 artış	0	4 (9.1)

Çalışma sırasında yalnızca 3 mAb1 hastası astım alevlenmesi yaşadığı için, taban çizgisindeki biyomarkör seviyeleri ile astım alevlenmeleri arasındaki ilişki hakkında bir sonuca varılamamıştır.

5

mAb1 tedavisi ayrıca taban çizgisine göre FeNO'da 4.Haftadaki anlamlı bir azalma ile de ilişkilendirilmiş olup, ICS'nin geri çekilmesine karşın, FeNo 12. Haftaya kadar taban çizgisinin altında kalmıştır (12. haftadaki ortalama % değişim: mAb1 için -28.7 ve plasebo için 35.0; $p < 0.0001$) (Şekil 15). Buna karşılık, plasebo FeNo değerleri 8. Haftaya kadar stabil kalmış, bunun ardından 12. Haftada ICS'nin geri çekilmesine rast gelen bir artış olmuştur.

10

1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV_1) iyileşme, 12. haftada FeNO'daki azalma ile anlamlı derecede bağıntılı olmuştur ($r = -0.408$, $p = 0.009$) (Şekil 16). Benzer şekilde AM-PEF ve PM-PEF'teki iyileştirmeler FeNO'daki azalma ile bağıntılıdır (Şekil 17 ve 18). FeNO ile diğer bağıntılar anlamlı değildir. Bakınız Tablo 13.

15

Tablo 13. FEV_1 ve PD Son noktaları arasındaki bağıntı.

Sonuç	Korelasyon	P Değeri
FeNO	-0.408	<0.009
TARC	-0.248	0.10
Eotaksin-3	-0.146	0.34
IgE	-0.279	0.06
Kan eozinofilleri	0.165	0.28

Taban çizgisine göre 12. haftada FEV1'deki değişime karşı taban çizgisindeki eozinofillerin saçılım grafik analizi, çalışma popülasyonunda taban çizgisine göre FEV1'de 12. haftadaki değişim ile ölçüldüğü şekilde (taban çizgisindeki eozinofiller \geq 0.3 Giga/L) (Şekil 19) taban çizgisindeki eozinofiller ile tedavi etkisi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmemiştir. Taban çizgisindeki eozinofiller ACQ'deki azalma (Şekil 20) ve albuterol/levalbuterol kullanımındaki azalma (Şekil 21) ile bağıntılandırılmıştır. Taban çizgisindeki perioestin ve YKL-40, ACQ'daki azalma ile bağıntılandırılmıştır (Şekil 22 ve 23).

10

ICS'nin geri geçilmesi, taban çizgisine göre 12. haftadaki FEV1 değişimini olumsuz etkilemiştir (4. haftadan itibaren). Benzer analizler, çalışma popülasyonunda taban çizgisindeki TARC veya IgE ile taban çizgisindeki FEV1'de görülen 12. haftadaki değişiklik arasında bir ilişkiyi düşündürmemiştir (taban çizgisindeki eozinofiller \geq 0.3 Giga/L).

15

Kısa Açıklama

Bu sonuçlar, mAb1'nin, yetişkin astım hastalarında Th2 enflamasyonu (TARC, eotaksin-3 ve IgE) ve bronşiyal enflamasyon (FeNO) ile ilişkilendirilen serum biyomarkörlerini anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir. FeNO'daki azalma ve FEV1'deki iyileşme arasındaki bağıntı, orta ila şiddetli, kontrol edilmeyen astımda IL-4/IL-13 aracılı anti-enflamatuvar aktivite ile akciğer fonksiyonundaki iyileşme arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

25

Örnek 4: IL-4/IL-13 Sinyalleme Yolağının Blokajı, Ev Tozu Akarı ile İndüklenen Eozinofilik Astıma İlişkin bir Fare Modelinde IgE Üretimini ve Hava Yolu Yeniden Modellemesini İnhibe Etmektedir.

30 GİRİŞ

Ev tozu akarı alerjeninin (HDM), Th2 hücrelerinin akciğer içine akışı ve eozinofillerin akciğer içine IL-4 ile indüklenen trans-endothel göçü de dahil olmak üzere Th2 bağışıklık cevabını indüklediği gösterilmiştir. Eozinofiller, alerjik reaksiyonlarda baskın efektör hücrelerdir ve granül içeriğinin (IL-4 dahil) eozinofillerden salımı enflamasyona katkıda

35

bulunmaktadır. Astımatik hastalarda, IL-4'ün Th2 güdümlü üretimi, potent bir eozinofil kemoatraktanı olan eotoksin vasıtasıyla kandan akciğerlere eozinofil göçünü teşvik eder (Mochizuki *et al.*, *J. Immunol.*, 1998, 160(1):60-68). Dahası, eozinofiller enflamatuvar bölgede lokalize olduklarında IL-4'ü üretilen salgılar ve böylece devam eden Th2 güdümlü enflamasyona katkıda bulunur (Bjerke *et al.*, *Respir. Med.*, 1996, 90(5):271-277). Alerjik astımla hastalarda, HDM ile bir zorlama serumdaki IgE seviyesini ve Th2 sitokinlerini, alerjen zorlamasından sonra 5 haftaya kadar artırmıştır (van de Pol *et al.*, *Allergy*, 2012, 67(1):67-73).

10 Bu Örnekte, kronik astımın HDM ile indüklenen bir modeli anti-IL-4R antikollarının farelerde hava yolu enflamasyonun markörleri üzerindeki farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Ayrıca, anti-IL-4R antikollarının hava yollarında kolajen birikimi üzerindeki etkileri de bu modelde değerlendirilmiştir, zira kolajen birikimi, hava yolu yeniden modellenmesinin derecesi ile bağlantılıdır.

15

MATERYALLER VE YÖNTEMLER

Bu Örneğin deneylerinde iki farklı anti-IL-4R α antikoru kullanılmıştır: insan IL-4R α için spesifik bir tamamen insan monoklonal antikor olan "mAb1" (*yani* burada ortaya 20 koyulan diğer çalışma örneklerinde kullanılan anti-IL-4R antikoru) ve fare IL-4R α proteini için spesifik bir fare monoklonal antikoru olan "anti-mIL-4R α ". mAb1, fare IL-4R α ile çapraz reaksiyona girmemektedir; dolayısıyla, mAb1, hümanize farelerde değerlendirilmiş olup, burada hem insan IL-4 hem de IL-4R α 'nın ekto alanı üzerinde, farelerdeki mütakabil murin dizilerini ikame etmek üzere mühendislik uygulanmıştır (IL- 25 4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu}). Öte yandan fare anti-fare IL-4R α antikoru "anti-mIL-4R α " ise doğal suş (Balb/c) farelerde test edilmiştir. Bu deneylerde ayrıca bir yalancı reseptör olarak aktivite göstererek IL-13 sitokinini sekestrasyonu ile IL-13 sinyallenmesini bloke eden bir fare IL-13R α 2-mFc füzyon proteini de test edilmiştir.

30 HDM ile indüklenen astım modeli için, fareler 10 gün boyunca günlük intranasal HDM uygulaması ile duyarlılaştırılmış (20 μ L PBS'de fare başına 50 μ g) ve ardından dinlenmeye bırakılmıştır (2 haftalık ayırma periyodu). Alerjen zorlaması, 8 hafta boyunca haftada üç kez intranasal HDM uygulaması (20 μ L PBS'de fare başına 50 μ g) ile uygulanmıştır. HDM'nin her bir uygulaması için, duyarlılaştırma veya zorlama 35 periyodu sırasında, farelere izofluran ile hafif bir anestezi uygulanmıştır.

Deney prosedürüne başlanmadan önce minimum 5 gün boyunca fareler deney tesisine alıştırmıştır. Deneyin tüm süresi boyunca hayvanlar deney tesisinde 12 saatlik gündüz/gece döngüsü içinde standart koşullar altında barındırılmış olup, *istedikleri*
 5 *kadar* suya ve gıdaya erişmelerine izin verilmiştir. Her kafesteki fare sayısı maksimum 5 fare ile sınırlandırılmıştır.

İki deney için toplam 48 adet hümanize fare kullanılmış olup, burada insan IL-4 ligandı ve IL-4R α 'nın insan ekto alanı üzerinde, mütakabil murin dizilerini ikame etmek üzere
 10 mühendislik uygulanmıştır (IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu}). IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} fareleri karışık bir arkaplan C57Bl/6NTac (%75)/129S6SvEvTac(%25)'ye sahiptir. İlave olarak, üç deneyin birinde, aynı karışık arkaplana sahip 20 adet doğal suş batındaş fare kullanılmıştır. Her bir deneyde fareler on gün boyunca günlük olarak HDM ile (veya kontrol grubunda PBS ile) duyarlılaştırılmış, ardından 11. gün ila 29. gün arasında
 15 ayrışma periyodu uygulanmıştır. 30. günden itibaren 81. güne kadar hayvanlar 8 hafta boyunca haftada üç kez HDM ile zorlanmış ve ardından 85. günde analiz için ötenazi uygulanmıştır. Fareler aşağıdaki şekilde altı deney grubuna ayrılmıştır:

(1) Duyarlılaştırılmamış, tedavi edilmemiş olanlar: Duyarlılaştırma ve zorlama
 20 periyotları sırasında PBS intranasal olarak uygulanmıştır. Fareler antikorlarla tedavi edilmemiştir (IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} fareler n = 9; doğal suş batındaşlar n = 5);

(2) HDM ile duyarlılaştırılmış, tedavi edilmemiş olanlar: Duyarlılaştırma ve zorlama
 25 periyotları sırasında HDM intranasal olarak uygulanmıştır. Fareler antikorlarla tedavi edilmemiştir (IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} fareler n = 7; doğal suş batındaşlar n = 5);

(3) HDM ile duyarlılaştırılmış, anti-mIL-4R α ile tedavi edilmiş olanlar: Duyarlılaştırma ve zorlama periyotları sırasında HDM intranasal olarak uygulanmıştır. Farelere, 6 haftalık bir periyot sırasında toplam 12 doz boyunca 7. haftadan 12. haftaya kadar haftada iki
 30 kez olmak üzere 50 mg/kg'lik dozda anti-mIL-4R α i.p. olarak enjekte edilmiştir (doğal suş batındaşlar n = 5);

(4) HDM ile duyarlılaştırılmış, anti insan mAb1 ile tedavi edilmiş olanlar: Duyarlılaştırma ve zorlama periyotları sırasında HDM intranasal olarak uygulanmıştır. Farelere, 6
 35 haftalık bir periyot sırasında toplam 12 doz boyunca 7. haftadan 12. haftaya kadar

haftada iki kez olmak üzere 50 mg/kg'lik dozda mAb1 i.p. olarak enjekte edilmiştir (IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} fareler n = 12);

5 (5) HDM ile duyarlılaştırılmış, fare IL-13R α 2-mFc füzyon proteini ile tedavi edilmiş olanlar: Duyarlılaştırma ve zorlama periyotları sırasında HDM intranasal olarak uygulanmıştır. Farelere, 6 haftalık bir periyot sırasında toplam 12 doz boyunca 7. haftadan 12. haftaya kadar haftada iki kez olmak üzere 25 mg/kg'lik dozda IL-13R α 2-mFc i.p. olarak enjekte edilmiştir (IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} fareler n = 7; doğal suş batındaşlar n = 5);

10

(6) HDM ile duyarlılaştırılmış, izotip kontrol antikoru ile tedavi edilmiş olanlar: Duyarlılaştırma ve zorlama periyotları sırasında HDM intranasal olarak uygulanmıştır. Farelere, 6 haftalık bir periyot sırasında toplam 12 doz boyunca 7. haftadan 12. haftaya kadar haftada iki kez olmak üzere 50 mg/kg'lik dozda izotip kontrol Ab i.p. olarak enjekte edilmiştir (IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} fareler n = 7).

15

Farelere 85. günde ötenazi uygulanmış, serum immünoglobulin seviyesi tayinleri için kan alınmış ve akciğer (bir lob), i) bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, ii) akış sitometri analizi için sindirilmiş bir tek hücre süspansiyon numunesi, iii) boyama ve histoloji analizi için bir sabit formalin numunesi veya iv) her bir akciğer lobundaki kolajen içeriğinin miktarını belirlemek üzere Sircol™ Kolajen Tayini kullanılarak analiz yapmak için bir numune üretmek amacıyla kullanılmıştır.

20

BAL sıvısı, ötenazi uygulanan hayvanlardan ilk olarak soluk borusu açılarak ve küçük bir insizyon vasıtasıyla soluk borusu duvarı içine 23G lavaj tüpü sokularak elde edilmiştir. Ardından steril PBS (1 mL) akciğerler içine enjekte edilmiş ve BAL sıvısı bir enjektör kullanılarak lavaj tüpü içinden geri kazanılmıştır. 100 μ L BAL bir sitospine yüklenmiş ve bu Sitospin, hücreleri mikroskopun lamaları üzerine ekstrakte etmek için 500 rpm'de 5 dakika döndürülmüştür. Lamalar kurutulmuş ve eozinofilleri görselleştirmek için H&E boyama yapılmıştır.

30

IgE'nin serumdaki seviyesinin miktarı ticari olarak temin edilebilen bir ELISA kiti kullanılarak belirlenmiştir. Kısaca, seri olarak seyreltilen serum numuneleri, 96 gözlü plakalar üzerinde anti-IgE yakalama antikoru ile inkübe edilmiş ve IgE, biyotinlenmiş

anti-fare IgE ikincil antikorunu ile tespit edilmiştir. HRP ile etiketlenmiş olan saflaştırılmış fare IgE'si bir standart olarak kullanılmıştır.

HDM'ye özgü IgG1 serum seviyelerinin miktarı ELISA ile belirlenmiştir. Kısaca, HDM ile kaplanan plakalar seri olarak seyreltilen serum numuneleri ile inkübe edilmiş, ardından anti fare IgG1-HRP-konjuge antikor ile inkübasyon yapılmıştır. IgG1 serum seviyelerinin bağıl seviyeleri, titre birimleri olarak temsil edilmiştir (OD450, $OD450 \leq 0.5$ 'yi elde etmek için gereken bir seyreltme faktörü ile çarpılmıştır). Toplanan akciğer lobları sıvı nitrojen içinde şok dondurulmuş ve ekstraksiyon basamağına kadar -80°C'de saklanmıştır. Kolajeni ekstrakte etmek için akciğerler buz gibi soğuk NaCl/NaHCO₃ çözeltisi içinde homojenize edilmiş ve 10 dakika boyunca 9000xg'de santrifüjlenmiştir. Bu basamak üç kez tekrar edilmiş ve elde edilen pellet, 4°C'de 18 saat boyunca asetik asit içinde pepsin ile sindirilmiştir. Numuneler santrifüjlenmiş, üst faz toplanmış ve kolajen içeriği için boyama amacıyla Sircol Boya Reaktifi ile karıştırılmıştır. Bağlanmamış Sircol Boya uzaklaştırmak için numuneler Asit-Tuz Yıkama Reaktifi ile yıkanmış ve ardından Alkali Reaktifi ile karıştırılmıştır. Her bir numuneden 200 µL, 96 gözlü bir plaka içine transfer edilmiş ve 555 nm'de OD ölçülmüştür. Her bir numune içindeki kolajen içeriğinin son miktarını belirlemek için bir kolajen standardı kullanılmıştır.

Ötenazi uygulanan farelerden akciğerler alınmış ve 37°C'de 20 dakika boyunca HBSS tamponu içinde bir kolajenaz ve DNaz karışımı ile sindirilene kadar buz üzerinde tam DMEM vasatı içinde tutulmuştur. Kolajenaz aktivitesi 0.5M EDTA ilavesi ile durdurulmuş, numuneler santrifüjlenmiş ve kırmızı hücreler ACK tamponu ile lize edilmiştir. Her bir numune için elde edilen hücre süspansiyonları üç ayrı havuza bölünmüş ve 4°C'de 25 dakika boyunca antikor karışımı 1 (anti-CD11c-APC Ab, anti-SiglecF-PE Ab, anti-F4/80-FITC Ab, anti-CD45-PerCp-Cy5.5 Ab) veya karışım 2 (anti-CD11c-APC Ab, anti-CD11b-PerCp-Cy5.5 Ab, anti-CD103-FITC Ab, anti-MHCII-PE Ab) veya karışım 3 (anti-CD19-PE Ab, anti-Ly6G-APC Ab, anti-CD3-FITC, anti-CD11b-PerCp-Cy5.5 Ab) ile boyanmıştır. Boyanan hücreler 4°C'de 30 dakika boyunca Cytotfix/Cytoperm çözeltisi içinde sabitlenmiş ve FACSCanto (BD Biosciences) ile akış sitometri analizine kadar PBS içinde saklanmıştır.

GeneChip® teknolojisi kullanılarak gen ekspresyonunun mikrotayin analizi için her grupta 4 fareden, eozinofilik astımın (EA) HDM ile indüklenen kronik modelinden sol

akciğer lobları toplanmıştır. HDM ile duyarlılaştırılıp zorlanan ve ardından da bir izotip kontrol Ab ile tedavi edilen farelerdeki gen ekspresyon seviyeleri, sahte (PBS) ile duyarlılaştırılıp zorlanan ve antikor tedavisi almayan farelerin gen ekspresyon seviyeleri ile karşılaştırılmıştır. Gen ekspresyonundaki bir değişikliğin eşiği >1.5 kat olarak ayarlanmıştır. HDM ile duyarlılaştırılıp zorlanan farelerde farklı bir şekilde eksprese edildiği tespit edilen genlerin popülasyonu daha sonra izotip kontrolü ile tedavi edilen gruba kıyasla anti-IL-4R α ile tedavi edilen grupta daha ayrıntılı bir şekilde analiz edilmiştir. İzotip kontrolü ile tedavi edilen gruba göre IL-4R α -Ab ile tedavi edilen grupta gen ekspresyonundaki bir değişiklik için eşik >2 kat olarak ayarlanmıştır.

10

BULGULAR

HDM duyarlılaştırması ve zorlaması, IgE ve HDM'ye özgü IgG1'in seviyelerinde artışa yol açmıştır. IgE artışı, her iki anti-IL-4R α Ab'leri tarafından tamamen bloke edilmiş ancak IL-13R α 2-Fc tedavisi ile bloke edilememiştir (Şekil 27A ve 27B); HDM'ye özgü IgG1 seviyeleri herhangi bir tedaviden etkilenmemiştir (veriler gösterilmemiştir).

15

HDM duyarlılaştırması ve zorlaması ayrıca farelerin akciğerlerindeki kolajen içeriğinde bir artışa da yol açmıştır. Hem IL-4R α Ab'leri hem de IL-13R α 2-Fc proteini ile tedavi edilen farelerin akciğerlerindeki kolajen içeriği, sahte tedavi ile duyarlılaştırılan ve zorlanan farelerde gözlemlenen seviyelere indirilmiştir (Şekil 28A ve 28B).

20

İlave olarak, mAb1 tedavisi, akciğere eozinofil, nötrofil ve enflamatuvar dendritik hücre akışını önlemiştir (Şekil 29, Panel A ve B).

25

Bir izotip kontrol antikoruna ile tedavi edilen, HDM ile indüklenmiş IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} farelerinin akciğer dokusundan izole edilen mRNA'nın mikrodizi analizi, sahte tedavi ile duyarlılaştırılan ve sahte tedavi ile zorlanan farelere kıyasla, 1468 genin diferansiyel ekspresyonunu ortaya çıkarmıştır (826'sı yukarı regüle edilmiş ve 642'si aşağı regüle edilmiş genlerdir). HDM ile indüklenen IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} farelerinin mAb1 ile tedavisi, yalnızca 521 gende ekspresyon değişikliklerine yol açarak (sahte tedavi ile duyarlılaştırılan/zorlanan farelere kıyasla), HDM ile duyarlılaştırmadan/zorlamadan etkilenen yaklaşık %65 geni etkili bir şekilde bloke etmiştir (>1.5 kat değişim, p<0.05). Özellikle ilgi çekici olan durum, mAb1'in; IL-1 sitokin ailesinin çeşitli üyelerinin, spesifik olarak IL-1 α (2.9 kat), IL-33 (2.6 kat) ve IL-18 bağlanma proteininin (1.5 kat) gen

35

ekspresyonunu aşağı doğru regüle etmeye aracılık etmesidir. IL-1 β gen ekspresyonu, HDM ile indüklenen, izotip kontrolü ile tedavi edilen grupta artmamış (sahte tedavi ile duyarlılaştırılan farelere kıyasla), ancak mAb1 ile tedavi edilen grupta azalmıştır (1.5 kat). Th1 enflamatuvar sitokinleri IL-12 β ve IFN- γ 'nin gen ekspresyonu da, izotip kontrolü ile tedavi edilen gruba kıyasla mAb1 ile aşağı regüle edilmiştir. Dikkati çeken bir biçimde, hücre göçümü (homing) ve trafiğinde rol oynayan kemokin ligandlarını kodlayan sekiz gen, izotip kontrolü ile tedavi edilen gruba kıyasla, mAb1 ile tedavi edilen grupta aşağı regüle edilmiştir: Ccl11 (~9 kat azalma), Ccl8 ve Cxcl2 (her ikisinde ~5 kat azalma), Cxcl1, Ccl7, Ccl6 (hepsinde ~3 kat azalma), Ccl2 ve Ccl9 (yaklaşık 2 kat azalma).

SONUÇLAR

Bu örnek, anti-IL-4R α antikoru tarafından Tip I ve Tip II reseptörler aracılığıyla IL-4 sinyallenmesinin bloke edilmesinin, HDM ile zorlanmış farelerin akciğerlerindeki enflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri ve ayrıca HDM'nin göçtüğü gen imzası değişikliklerini baskıladığını göstermektedir.

Diğer uygulamalar istemlerdedir.

20

DİZİ LİSTESİ

<110> Marius Ardeleanu

Namita Gandhi

25 Neil Graham

Stephane C. Kirkesseli

Sudeep Kundu

Allen Radin

Ross E. Rocklin

30 Steven Weinstein

Jennifer Davidson Hamilton

Jeffrey Ming

<120> Bir IL-4R Antagonisti Uygulayarak Astımı Tedavi Etmek Veya Önlemek İçin Yöntemler

35 <130> US2012/080-WO-PCT

- <140> Devredilecek
 < 141> Birlikte başvurusu yapılmış
 <150> US 61/691,625
 US 61/758,097
 5 US 61/761,279
 US 61/783,796
 US 61/805,797
 FR 1356994
 < 151> 2012-08-21
 10 2013-01-29
 2013-02-06
 2013-03-14
 2013-03-27
 2013-07-16
 15 <160> 275
 <170> Windows Versiyonu 4.0 için FastSEQ
 <210> 1
 < 211> 351
 < 212> DNA
 20 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 1
 naggtagcagc tggtaggagtc tgggggagggc gtaggtccagc ccgggagggc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt caccctccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccagget 120
 ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcggtc atatatatag atggaagtaa caaatatcat 180
 atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac ccgctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 agggggggat ttgactantg gggccagggc atccgggtca ccgtctccca a 351
- 25 <210> 2
 < 211> 117
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 30 < 223> Sentetik

<400> 2

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

<210> 3

< 211> 24

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 3

10 ggattcacct tccgctctta tggc 24

<210> 4

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 5

20 < 211> 24

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

25 <400> 5

atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 6

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 10

```

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 Val Ile Asn Asn Tyr
 20          25          30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35          40          45
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Glu Tyr Asn Ser His Pro Trp
          85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 11

10 < 211> 18

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 11

caggcataa acaattat 18

<210> 12

< 211> 6

< 212> PRT

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 12

```

Gln Val Ile Asn Asn Tyr
 1          5

```

25 <210> 13

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>
 < 223> Sentetik
 <400> 13
 gctgcatcc 9
 5 <210> 14
 < 211> 3
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 10 < 223> Sentetik
 <400> 14
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 15
 < 211> 27
 15 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 15
 20 caacagtata atagtcaccc gtggacg 27
 <210> 16
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 25 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 16
 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 17
 30 < 211> 351
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 17

```
naggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ggggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctccgc tccttatggc tgcactgggt cggccagget 120
ccaggcaagg ggtcggagtg ggtggcggtc atatcctatg atggaagtaa caaatatcat 180
atagactccg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cccgtgaat 240
ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac accgctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
agggggggat ttgactantg gggccaggga accctggta cctctctccc a 351
```

<210> 18

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 18

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

10

<210> 19

<211> 321

<212> DNA

<213> Yapay Dizi

15 <220>

<223> Sentetik

<400> 19

```
gacatccaga tgaaccagtc tccatcctca cgtctctgat ccgtaggaga cagagtcccc 60
atcacttgtc gggcgagtcg ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc cttaagtcctt gatccatgct gcctccagtt taaaaagtgg ggtcccacca 180
aagttcagcg gcagtggttc tgggacagat tccactctca ccctcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgcacaacg tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

<210> 20

20 <211> 107

<212> PRT

<213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 20

```

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

```

5 <210> 21

< 211> 351

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

10 < 223> Sentetik

<400> 21

```

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggg ggggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tccctgtgcag cctctggatc caccttcagg tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa caataactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
agggggggat ttgactantg gggccagggg accctggtea ccgtctccca a 351

```

<210> 22

< 211> 117

15 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 22

```

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

<210> 23

< 211> 322

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 23

```

gacatccaga tgaccacgac tccatctctca ccgtctgcat ccgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggtcataaac aattattttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc staagtccct gatctatgct gcatecaggt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtac tgggacagat tccactctca ccacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acctgtggac gttcgcccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322
    
```

10

<210> 24

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 24

```

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 Val Ile Asn Asn Tyr
 20          25          30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser 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
Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
 85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105
    
```

<210> 25

< 211> 351

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 25

```

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggg gtagtccagc cggggagggc cctgagaetc 60
tctgtgcaag cctctggatt caccctcaga agctatggca tacactgggt cggccagggt 120
ccggccagg ggtcggagt ggtggcagtt atctcatatg atggagtas caaatactat 180
gcagactcgg tgaagggcgg attcaccatc tccagagaca atlccaagaa cacactgtal 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac accgctctgt attactctgt gaaagagggg 300
acgggggggt ttgactctg gggccaggga accacggta ccgtctctc a 351

```

<210> 26

10 < 211> 117

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 26

```

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

```

<210> 27

< 211> 24

< 212> DNA

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 27

ggattcacct tcagaagcta tggc 24

25 <210> 28

< 211> 8

< 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 5 <400> 28
 Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5
 <210> 29
 < 211> 24
 < 212> DNA
 10 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 29
 atatcatatg atggaagtaa taaa 24
 15 <210> 30
 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 20 < 223> Sentetik
 <400> 30
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5
 <210> 31
 < 211> 30
 25 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 31
 30 gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30
 <210> 32
 < 211> 10
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 32

Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 33

< 211> 324

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

10 < 223> Sentetik

<400> 33

```
gacatccaga tgaccacgac tccatccctca ctgtctgcat ctgtaggaga cacagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtcg ggtcattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagtcg taagtcctt gatccatgct gcatccaggt tgcasagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggtac tgggacagat tccactctca ccatesacag cctgcagcct 240
gagqattttg caacttatta ctgcacacaa tataatagt acccqtgagc qtteqqcaca 300
```

gggaccaagg tggaaatcaa acga

324

15 <210> 34

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 34

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

<210> 35

< 211> 18

25 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>
 < 223> Sentetik
 <400> 35
 caggtcatta ataattat 18
 5 <210> 36
 < 211> 6
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 10 < 223> Sentetik
 <400> 36
 Gln Val Ile Asn Asn Tyr
 1 5
 <210> 37
 < 211> 9
 15 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 37
 20 gctgcatcc 9
 <210> 38
 < 211> 3
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 25 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 38
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 39
 30 < 211> 27
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 39
caacaatata atagttaccc gtggacg 27
<210> 40
< 211> 9
5 < 212> PRT
< 213> Yapay Dizi
<220>
< 223> Sentetik
<400> 40
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
10 1 5
<210> 41
< 211> 351
< 212> DNA
< 213> Yapay Dizi
15 <220>
< 223> Sentetik
<400> 41
naggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ggggtccagc cggggagggc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccctcaga agctatggca tacactgggt cegccaggt 120
ncaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtt atataatag atggaagtaa caaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggetgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactantg gggccagggg accctggtea cegtctcttc a 351
<210> 42
20 < 211> 117
< 212> PRT
< 213> Yapay Dizi
<220>
< 223> Sentetik
25 <400> 42
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43

< 211> 321

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 43

gacatccaga tgaccacagtc tccatccctca ccgtctcgcac ccgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgtc gggcgagtcg ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcg ctaagtcacc gatccatgct gcaccacagt tgcataagagg gghcccacca 180
 aagttcagcg gcagtggtgc tgggacagat tccactctca ccataaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ccgcacaaca tataaatagt acccgtggac gthgggcaaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

10

<210> 44

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15

<220>

< 223> Sentetik

<400> 44

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

<210> 45

20

< 211> 351

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 45

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggg ggggtccagc cggggagggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcaga agctatggca tgcactgggt ccgcacaggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaastga acagcctgag agctgaggac acggtctgtt attactgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactantg gggccagggg accctggtea ccgtctcttc a 351

```

<210> 46

< 211> 117

< 212> PRT

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 46

```

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

```

15 <210> 47

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 47

```

gacatccaga tgaccacagtc tccatcctca cngtctgcat cngtaggaga cagagtccac 60
atcaattgtc gggcgagtcg ggtaataat aattatctag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc staaqtcct gatctatgct gcatecagtt tgcasaagtg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat tccactctca ccatecagag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggannaagg tggaaatcaa ac 322

```

<210> 48

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 48

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

10

<210> 49

< 211> 375

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 49

```

caggtgcagc tggtaggagc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc attgagactc 60
tctgtgcag gctctggatt cacgtitaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaag ggctggagtg ggtcgcatcg attagtggtt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagctgag agccgaggac ccggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattegcc accctattat ggtttggagc tctggggcca agggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
    
```

<210> 50

20 < 211> 125

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 50

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20      25      30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100      105      110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115      120      125

```

<210> 51

< 211> 24

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 51

10 ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

<210> 52

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 52

```

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1      5

```

<210> 53

20 < 211> 24

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

25 <400> 53

attagtgggtt ccggtggtaa caca 24

<210> 54

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 58

```

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 Ala Ile Asn Asn His
 20          25          30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35          40          45
Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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
Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 80          85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100          105

```

<210> 59

< 211> 18

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 59

caggccatta acaatcat 18

15 <210> 60

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 60

```

Gln Ala Ile Asn Asn His
 1          5

```

<210> 61

< 211> 9

25 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 61
 gctgtatcc 9
 <210> 62
 < 211> 3
 5 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 62
 Ala Val Ser
 10 1
 <210> 63
 < 211> 27
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 15 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 63
 caacagtata atagttaccc gtggacg 27
 <210> 64
 20 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 25 <400> 64
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 65
 < 211> 372
 < 212> DNA
 30 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 65

```

gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggaacagc cgggggggtc cttgagactc 60
tctgtgcag gctctggatt caagttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggtcggagtg ggtcgcctcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggcg gttcaccatc tccagagaca attccsaga cccgctgtat 240
ctgcaastga acagcctgag agccgaggac ccggccgtat attactgtgc gaaagtctga 300
ctcttataa caattcccc accctattat ggtttgacg tctgggcca agggaccacg 360
gtaacgtct cc                                     372
    
```

<210> 66

< 211> 124

5 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 66

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20          25          30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115          120
    
```

10

<210> 67

< 211> 321

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 67

```

gacatccaga tgaccacgtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctasgtccc gatctttgct gttccaggt tgcaaatgg ggtcccctca 180
aagttcagcg gcagtggtc tgggacagac tccactctca ccatacagag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaaaggg tggaaatcaa a                                     321
    
```

<210> 68

20 < 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 68

```

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

5 <210> 69

< 211> 373

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

10 < 223> Sentetik

<400> 69

```

gaggtgcagc tggtaggagtc tggggggagcc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgcccagct 120
ccaggggaagg ggtctggagtg ggtctcagct attagtggct ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactcag tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacctcttat 240
ctgcaaatga acagctgag agccgaggac accgcccgat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgtatttat ggtttggagc tctggggccc agggaccacg 360
gtcaacqtm met 373
    
```

<210> 70

< 211> 124

15 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 70

```

Glu Val Gln Leu Val 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 Arg Asp 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 Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115          120
    
```

<210> 71

< 211> 322

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 71

```

gacatccaga tgaccacgac tccatctcca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtcg ggcacataac aatcatttag cctggttcca gcagaaacca 120
gggaaagccc staagtccct gatctatgct gtaaccaggt tgcaaaagtgg ggccccatca 180
aggttcagcg gcagtggtc tgggacagat tccactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaaagg tggaaatcaa ac                                     322
10
    
```

<210> 72

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 72

```

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 Ala Ile Asn Asn His
 20          25          30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35          40          45
Tyr Ala Val 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
Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105
    
```

<210> 73

< 211> 375

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 73

```

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tctgtgagc gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgsccctgggt ccgcccaggt 120
ccaggqasq gactgagtg gctcgcctc attagtqgt ccqgtqgtas cccatacttc 180
gcagactcng tgaaggggng gttccaccatc tccagagaca attccaaga cccgctgtat 240
ctgcaastga acagcctgag agccqaggac acgcccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgcc acgctattat ggtttggagc tctgggggca aggtccacg 360
gtccacqctt cctca 375
    
```

<210> 74

10 < 211> 125

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 74

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
          20          25          30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120          125
    
```

<210> 75

< 211> 24

< 212> DNA

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 75

ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

<210> 76
 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 5 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 76
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5
 <210> 77
 10 < 211> 24
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 15 <400> 77
 attagtgggtt ccggtggttaa caca 24
 <210> 78
 < 211> 8
 < 212> PRT
 20 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 78
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5
 25 <210> 79
 < 211> 54
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 30 < 223> Sentetik
 <400> 79
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttggga cgtc 54
 <210> 80
 < 211> 18

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 80

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 81

< 211> 339

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 81

gaatagtggt tgaagcagtc tccactctcc atgcccgtca cccctggaga gccggctcc 60
 atctctgca ggtctagtc gagctctctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 taactgcaga agtcaggga gctctccag cctctctctc atttgggttc taatggggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggtccagga cagattttac actgaaatc 240
 agcagagtgg aggetgagga tgttgggtt tattactgca tccaagctct acaaaactcc 300
 taacttttg gccggggac caagtggag atcaaacga 339

15 <210> 82

< 211> 113

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 82

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg

25 <210> 83

< 211> 33

< 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 5 <400> 83
 cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33
 <210> 84
 < 211> 11
 < 212> PRT
 10 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 84
 Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10
 15 <210> 85
 < 211> 9
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 20 < 223> Sentetik
 <400> 85
 ttgggttct 9
 <210> 86
 < 211> 3
 25 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 86
 Leu Gly Ser
 30 1
 <210> 87
 < 211> 27
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi

<400> 90

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20          25          30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115          120
    
```

<210> 91

<211> 336

5 <212> DNA

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 91

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc atgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctctgca ggtctagtc gagctctctg tatagtattg gatacaacta ttgggattgg 120
taactgcaga agtcaggga gctctccag atctctatct atttgggttc taatggggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagattttac actgaaaacc 240
agcagagtgg agctgagga tgttgggttc tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
10 taactttttg gcccggggac caagctggag atcaaaa 336
    
```

<210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Yapay Dizi

15 <220>

<223> Sentetik

<400> 92

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20          25          30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
 35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65          70          75          80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85          90          95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100          105          110
    
```

<210> 93

< 211> 373

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 93

```

gaggtgcagc tggtaggagc tgggggaggg ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tctgtgagc cctctggatt cacgtttaga gactatgaca tgagctgggt ccgcccaggct 120
ccaggggagg ggcctggagt ggtctcagct attagtggtt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactcgg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaastga acagcctgag agccgaggac acgcccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgcc acgctattat ggtttggagc tctgggggca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
    
```

<210> 94

10 < 211> 124

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 94

```

Glu Val Gln Leu Val 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 Arg Asp 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 Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          115          120
    
```

<210> 95

< 211> 337

< 212> DNA

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 95

```

gatattgtga tgaactcagtc tccactctctc ctggnccgtca cccctggaga gcgggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtcg gagcctctctg tatagtattg gatacaacta ttgggatgg 120
tacctggaga agccaggga gctctccag ctctctgatct acttgggttc caatgggca 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtgagga tgttggggtt tattactgca tgaagctct acaaaatccg 300
taccttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 330
    
```

<210> 96

< 211> 112

5 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 96

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20          25          30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65          70          75          80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85          90          95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100          105          110
    
```

10

<210> 97

< 211> 375

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 97

```

caagtgcagg tggtaggtc tgaaggactc ttggaacagg ctggggggtc cctgagactc 60
tctctgcaag cctctgatt caactttaga gactttgcca tgaactgggt ccgcaaggct 120
caaggcaagg gctgagtg gttctctctt attagtgtt gttgtagtat taataactac 180
gcagactccg tgaaggccg gttccaccatc tccagagaca attcccaacc cagctctgat 240
ctgcaatga acaagctgag agccgaagac acqccctgtt attactgttc gaaagatcga 300
ctctctataa caattgccc acgctattac gttctggaag tctggggcca aggtccacag 360
gtccagctct cctca 375
    
```

<210> 98

20 < 211> 125

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 98

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

<210> 99

< 211> 24

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 99

10 ggattcaact ttagagactt tgcc 24

<210> 100

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 100

Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala
 1 5

<210> 101

20 < 211> 24

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

25 <400> 101

attagtgta gtgtagtaa taca 24

<210> 102

< 211> 8

< 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 5 <400> 102
 Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr
 1 5
 <210> 103
 < 211> 54
 < 212> DNA
 10 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 103
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggtctgga cgtc 54
 15 <210> 104
 < 211> 18
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 20 < 223> Sentetik
 <400> 104
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val
 <210> 105
 < 211> 324
 25 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 105
 gacatccaga tgaaccagtc tccatccctcc ccgtctgcat ccgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggcgagtcg ggacattagc aattattttg cctgggtacc gcagaagcca 120
 gggaaagtcc ctaagctccc gatctttgct gcattccact tgcattccagg ggtcccactc 180
 cggttccagt gcagtggtgc tgggacagat tccactctca ccattccgag cctgcagcct 240
 gaagatggtg caacttatta ccgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtaaac ttttggccag 300
 30 ggganccagg tggaaatcaa acga 324
 <210> 106
 < 211> 108

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 106

```

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

```

<210> 107

< 211> 18

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 107

caggacatta gcaattat 18

15 <210> 108

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 108

```

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1          5

```

<210> 109

< 211> 9

25 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 109
 gctgcatcc 9
 <210> 110
 < 211> 3
 5 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 110
 10 Ala Ala Ser
 1
 <210> 111
 < 211> 27
 < 212> DNA
 15 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 111
 caaaaatag acagtgcccc gtacact 27
 20 <210> 112
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 25 < 223> Sentetik
 <400> 112
 Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 113
 < 211> 372
 30 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 113

```

gaggtgcagc ttggtggagtc tgagggagtc ttggaacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt cggccaggct 120
ccagggaagg ggtcggagtg ggtctcatct attagtggtg gggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gtcaccatc tccagagaca attccaacca cagctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
ctcttataaa caattcgcc acgtattac ggtctggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtaccgtct cc 372
    
```

<210> 114

< 211> 124

5 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 114

```

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

10

<210> 115

< 211> 321

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

15

<220>

< 223> Sentetik

<400> 115

```

gacatccaga tgaccacgtc tccatccctcc ccgtctgcat ccgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtcg ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtcc ctaagctccc gatctttgct gcctccactt tgcaccaggg ggtcccactc 180
cggttcagtg gcagtggtac tgggacagat tccactctca ccattccgag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgctacc ttttggccag 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321
    
```

<210> 116

20

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 116

```

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

5 <210> 117

< 211> 373

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

10 < 223> Sentetik

<400> 117

```

gaggtgcagc tggtaggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgagctgggt ccgcccaggct 120
ccagggaaag gactggaatg gattctcagc attagtqgtt gtggtagtat tacatactac 180
gcagactcag tgaagggcag gttccaccat tccagagaca attccaagaa cagctcttat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac ccggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggagc tctgggggccc agggaccacg 360
gtcaacgtct cct                                     373
    
```

<210> 118

< 211> 124

15 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 118

```

Glu Val Gln Leu Val 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 Asn Phe Arg Asp Phe
 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 Ser Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100     105     110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115     120
    
```

<210> 119

< 211> 322

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 119

```

gacatccaga tgaccacgac tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttccc gggcgagaca ggacattaga aattatttag cctggatca gcagaaacca 120
gggaaagttc staagctcct gatctatgct gcatecaact tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg ccagtgatc tgggacagat tccactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatggtg caactatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgatcac ttttgccag 300
gggacaaagg tggagatcaa ac 322
    
```

10

<210> 120

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 120

```

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

<210> 121

< 211> 357

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 121

```

naggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc tgggtacagc atgggggggc cctgagactc 60
tctctgttag attctggatt caccctaac aactttgtca tgaactgggt cggccaggtt 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtagtag tatatactac 180
gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tccagagaca cttccaaga cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccctct attactgtgc gaaatccccc 300
tataactgga acccctttga ctattggggc caggggaaca cggtcacngt ctctca 357
    
```

<210> 122

10 < 211> 119

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 122

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
 20          25          30
Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100          105          110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    
```

115

<210> 123

20 < 211> 24

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

25 <400> 123

ggattcacc ttaacaact tgct 24

<210> 124
 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 5 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 124
 Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val
 1 5
 <210> 125
 10 < 211> 24
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 15 <400> 125
 attagtgcta gtgggtgtag tata 24
 <210> 126
 < 211> 8
 < 212> PRT
 20 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 126
 Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
 1 5
 25 <210> 127
 < 211> 36
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 30 < 223> Sentetik
 <400> 127
 gcgaaatccc cgtataactg gaacccttt gactat 36
 <210> 128
 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 128

Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129

< 211> 327

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 129

```
gacatccagt tgaaccagtc tccagccacc cagtctgtgt ccccagggga acgagccacc 60
ctctctgca gggccagtc gagtggtage agcaaattag cctggtaaca gcagaccct 120
ggccaggctc ccagactcc cactctatagt gctccacc gggccactgg cctccagtc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagag tccactctca ccacagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cgtttatta cgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
naggggacca aggtgggat naaanga 327
```

15 <210> 130

< 211> 109

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 130

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

<210> 131

< 211> 18

25 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>
 < 223> Sentetik
 <400> 131
 ctgagtggtta gcagcaaa 18
 5 <210> 132
 < 211> 6
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 10 < 223> Sentetik
 <400> 132
 Leu Ser Val Ser Ser Lys
 1 5
 <210> 133
 < 211> 9
 15 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 133
 20 agtcctcc 9
 <210> 134
 < 211> 3
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 25 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 134
 Ser Ala Ser
 1
 <210> 135
 30 < 211> 30
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 135
cagcagtata atcattggcc tccgtacact 30
<210> 136
< 211> 10
5 < 212> PRT
< 213> Yapay Dizi
<220>
< 223> Sentetik
<400> 136
Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr
10 1 5 10
<210> 137
< 211> 357
< 212> DNA
< 213> Yapay Dizi
15 <220>
< 223> Sentetik
<400> 137
gaagttgcagg tgggtqaagt tggggaagg ttggtacagg ctggggggtc cctgaagctc 60
tctgtgttag ttctggatt caccctaac aactttgtca tgaactgggt cggccaggtt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta ggggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca ctccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga accccttga ctattggggc caggggaacc tggtaacgtt ctctca 350
<210> 138
20 < 211> 119
< 212> PRT
< 213> Yapay Dizi
<220>
< 223> Sentetik

<400> 138

```

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

<210> 139

<211> 324

5 <212> DNA

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 139

```

10 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc cctgtctgtgt cctccagggga acgagccacc 60
ctctccctgca gggccagctct gactgtttage agcaaatag cctggtagca gcagaccact 120
ggccagggtc ccagactcct catctatagt gctccaccc gggccactgg tctccagtc 180
aggttcagtg ccagtggttc tgggacagag tccactctca ccaccagcag cctgcagct 240
gaagattttg cggtttatta cctcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat aaaa 324
    
```

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Yapay Dizi

15 <220>

<223> Sentetik

<400> 140

```

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

<210> 141

< 211> 357

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 141

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttgggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgagag cctctggatt caccctaac aactttgtca tgagctgggt cggccaggt 120
ccagggaggg ggtctgggtg ggtctcagct attagtgtca gtgggtgtag tatatactac 180
gcagactcgg tgaagggcgg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga accccttga ctattggggc cagggaaacc tggtcacngt ctctcca 357

```

<210> 142

10 < 211> 119

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 142

```

Glu Val Gln Leu Val 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 Leu Asn Asn Phe
 20          25          30
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile 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 Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 143

< 211> 325

< 212> DNA

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 143

```

gaaataatga tgaagcaatc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctatga gggccagctc gagtgttagc agcaaatag cctggtaaca gcagaaacct 120
ggccaggttc ccaggtctct cactctatgt gctccacca gggccactgg tatcccaacc 180
aggttcagtg ccagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatacagag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggaaca agctggagat caaac                                     325
    
```

<210> 144

< 211> 108

5 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 144

```

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

10

<210> 145

< 211> 375

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 145

```

caggtcagc tggtaggagc tgggggagcc ttggaacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag gctctggatt caactttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggtc 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcctct attagtgtt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactcag tgaagggcag gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacctcttat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gasagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggagc tctggggcca aggttcacag 360
gtccctctc cctca                                     375
    
```

<210> 146

20 < 211> 125

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 146

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20      25      30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100      105      110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115      120      125

```

<210> 147

< 211> 24

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 147

10 ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 148

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 148

```

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1      5

```

<210> 149

20 < 211> 24

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

25 <400> 149

attagtggtt ccggtggtaa caca 24

<210> 150

< 211> 8

< 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 5 <400> 150
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5
 <210> 151
 < 211> 54
 < 212> DNA
 10 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 151
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54
 15 <210> 152
 < 211> 18
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 20 < 223> Sentetik
 <400> 152
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val
 <210> 153
 < 211> 339
 25 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 153
 gacatcgtgt tgaaccagtc tccactctcc atgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtea gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 taectgcaga agtcagggca gtctccaaag ctcccttctc atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctc atgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggetgagga tgttgggtt tattactgca tgcaggctc acaaaactcc 300
 30 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaaga 339
 <210> 154
 < 211> 113

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 154

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20          25          30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser

          35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65          70          75          80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
          85          90          95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100          105          110
Arg

```

<210> 155

10 < 211> 33

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 155

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33

<210> 156

< 211> 11

< 212> PRT

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 156

```

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1          5          10

```

25 <210> 157

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>
 < 223> Sentetik
 <400> 157
 ttgggttct 9
 5 <210> 158
 < 211> 3
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 10 < 223> Sentetik
 <400> 158
 Leu Gly Ser
 1
 <210> 159
 < 211> 27
 15 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 159
 20 atgcaagctc taaaactcc gtacact 27
 <210> 160
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 25 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 160
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 161
 30 < 211> 372
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 161

```

gaggtgcagc ttgtggagtc tggggggaggc ttggaaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt caccctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac accgcccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgcc accgtattat ggtttggagc tctggggcca agggaccacc 360
gtcaacgtct cc 372
    
```

<210> 162

< 211> 124

5 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 162

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20          25          30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
10 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
    
```

115 120

<210> 163

< 211> 336

15 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 163

```

gacatcgtga tgaaccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcttg tatagtattg gatacaacta tctggattgg 120
taactgcaga agtcaggcca gtctccacag ctctctatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggetgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336
    
```

20

<210> 164

< 211> 112

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 164

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20          25          30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
 35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65          70          75          80
Ser Arg Val Gln Ala Gln Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85          90          95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100          105          110
    
```

<210> 165

< 211> 373

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 165

```

gaagtgacagc tggtagagtc tggggaagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagaatc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggt 120
ccagggaaag ggtcggagtg ggtctcagct attagtggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctqcaaatga acagctgag agccgagga cagcccttat attactgtgc gaaagatcgs 300
ctctctataa caatcgcgc acgctattat gttttgagc tetggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373
    
```

15 <210> 166

< 211> 124

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 166

```

Glu Val Gln Leu Val 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 Arg Asp 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 Ser Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115          120
    
```

<210> 167

<211> 337

5 <212> DNA

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 167

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc atgcccgtca cccctggaga gcccgcctcc 60
atctctgca ggtctagtc gagctctctg tatagtattg gatccaacta ttgggattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gctcccaag ctctgatct attgggttc taatcgggcc 180
tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagcca cagattttac actgasaatc 240
agcagagtgg agctgagga tgttggggtt tattactgca tgaagctct acaactccg 300
taccttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
    
```

10

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Yapay Dizi

15

<220>

<223> Sentetik

<400> 168

```

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

20

100

105

110

<210> 169

< 211> 375

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 169

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagtc ttggagcagc ctgggggggc cctgagactc 60
tctgtacag cctctggatt caccctttaga gactatgaca tgccttgggt cgcctaggct 120
ccaggggaagg ggtctggagtg ggtctcctc attagtggtt ggggtggtaa tacatactac 180
gcagactcng tgagggggcng gttcaccatc tccagagaca actcccaaca cagctctgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattgcac acgctattac ggtttggaag tctggggaca aggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
    
```

<210> 170

10 < 211> 125

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 170

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
      20      25      30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
      100      105      110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
      115      120      125
    
```

<210> 171

< 211> 24

< 212> DNA

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 171

ggattcacct ttagagacta tgcc 24

- <210> 172
 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 5 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 172
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5
 <210> 173
 10 < 211> 24
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 15 <400> 173
 attagtggta gtggtggtaa taca 24
 <210> 174
 < 211> 8
 < 212> PRT
 20 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 174
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5
 25 <210> 175
 < 211> 54
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 30 < 223> Sentetik
 <400> 175
 gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc 54
 <210> 176
 < 211> 18

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 176

```
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1           5           10           15
Asp Val
```

<210> 177

< 211> 324

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 177

```
gatattgtga tgacccagtc tccatcctcc ccgtctgcat ccgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggecagtcg ggacattagc aattattttg cctgggtacc gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaaaactcc gatctttgct gcatacaatt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttccagtg gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta cgtcaaaag tataacagtg ccccgtaaac tttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324
```

15 <210> 178

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 178

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20           25           30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35           40           45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro 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
Gln Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
 85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100           105
```

<210> 179

< 211> 18

25 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>
 < 223> Sentetik
 <400> 179
 caggacatta gcaattat 18
 5 <210> 180
 < 211> 6
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 10 < 223> Sentetik
 <400> 180
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 181
 < 211> 9
 15 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 181
 20 gctgcatcc 9
 <210> 182
 < 211> 3
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 25 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 182
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 183
 30 < 211> 27
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 183
 caaaagtata acagtgcccc gtacact 27

<210> 184
 < 211> 9

5 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 184
 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
 10 1 5

<210> 185
 < 211> 372
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi

15 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 185
 gaggtgcagc tggtaggagc tggggggagc ttggagcagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tectgtacag cctctggatt caacctttaga gactatgccg tgacctgggt cggccaggtt 120
 ccaggggaag ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gggttggtaa taataactac 180
 gcagactcag tgaggggacg gttcaccatc tccagagaca actccaacca caogetgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agcgggaagc acggccttat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgcc acgctattac ggtttggagc tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccctct cc 372

<210> 186

20 < 211> 124
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 186

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20      25      30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55      60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100      105      110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115      120
    
```

<210> 187

<211> 321

5 <212> DNA

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 187

```

gacatccaga tgaccagtc tccatctccc ccgtctgcat ccgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtcg ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagttc staaactcct gatctttgct gcatecaact tgcattccagg ggtcccactc 180
cggttccagtg gcagtggtgc tgggacagat tccactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ccgtcaaaaag tataacagtg ccccgctaac ttttgccag 300
gggaccaaag tggagatcaa a                                     321
    
```

10

<210> 188

<211> 107

<212> PRT

<213> Yapay Dizi

15 <220>

<223> Sentetik

<400> 188

```

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
 20      25      30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35      40      45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
 85      90      95
    
```

```

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

20

<210> 189

< 211> 373

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 189

```

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagaactc 60
tctgtgagc cctctggatt cacccttaga gactatgaca tgagctgggt ccgcccaggct 120
ccaggggagg ggcctggagtg ggtctcagct attagtggtt gggttggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cccctctgtat 240
ctgcaaatga acagctgag agccgaggac accgctctat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattccac accctattac ggtttggagc tctgggggca agggaccacg 360
gtcaccctct cct 373

```

<210> 190

10 < 211> 124

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 190

```

Glu Val Gln Leu Val 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 Arg Asp 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 Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100      105      110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115      120

```

<210> 191

< 211> 322

< 212> DNA

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 191

```

gacatccaga tgaaccagtc tccatccctcc ccgtctgcat ccgtaggaga cagagtcacc 60
atcaattgcc gggcgagtcg ggacattagc aattatttag cctgggtatc gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctccc gatctatgct gcattccact tgcattccagg ggtcccactc 180
cggttcaqtg gcaqgggac tgggacagat tccactctca ccacacagag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta cgtcctaaaag tataacagtg ccccgtaaac ttttggccag 300
gggacaaagg tggagatcaa ac 322

```

<210> 192

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 192

```

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

```

10

<210> 193

<211> 355

<212> DNA

<213> Yapay Dizi

15 <220>

<223> Sentetik

<400> 193

```

gaagtgcacc tgggtggaatc tggggggagc ttggtacagc ccggcaggtc cctgagacc 60
tctgtgagg cctctggatt caactctgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg cctcggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tatagctat 180
cgggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccasgaa ctccctttat 240
ttggaatga acagtctgag acctgaggac acgqcttat attactgtgc aaaatggggg 300
accgggggt attttganta ctggggccag ggaacctgg tcaactccc ctacg 355

```

<210> 194

20 <211> 118

<212> PRT

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 194

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

Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 195

<211> 24

<212> DNA

<213> Yapay Dizi

<220>

10 <223> Sentetik

<400> 195

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 196

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 197

<211> 24

<212> DNA

<213> Yapay Dizi

25 <220>

<223> Sentetik

<400> 197

cttagtcgga caaggtcag tata 24

<210> 202

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 202

```

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

```

<210> 203

10 < 211> 18

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 203

caggatatta gtatttgg 18

<210> 204

< 211> 6

< 212> PRT

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 204

```

Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 1          5

```

25 <210> 205

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

```

<220>
< 223> Sentetik
<400> 205
gttgcaccc      9
5 <210> 206
  < 211> 3
  < 212> PRT
  < 213> Yapay Dizi
<220>
10 < 223> Sentetik
   <400> 206
      Val Ala Ser
      1
   <210> 207
   < 211> 27
15 < 212> DNA
   < 213> Yapay Dizi
<220>
   < 223> Sentetik
   <400> 207
20 caacaggcta acagttccc gatcacc      27
   <210> 208
   < 211> 9
   < 212> PRT
   < 213> Yapay Dizi
25 <220>
   < 223> Sentetik
   <400> 208
      Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
      1                5
   <210> 209
30 < 211> 355
   < 212> DNA
   < 213> Yapay Dizi
<220>
< 223> Sentetik

```

<400> 209

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaganc 60
tctgtgagg cctctggatt cactcttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcttggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaatga acagtctgag acctgaggac acgaccttat attactgtgc aaaatggggg 300
accggggggg attttganta ctgggggcag ggaacctgg tcaacctccc ctcag 355
    
```

<210> 210

< 211> 118

5 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 210

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20          25          30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
    
```

10

<210> 211

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 211

```

gacatccaga tgaaccagtc tccatcttcc ggtctgcat ctgtgggaga cagagtccc 60
atcactgttc gggcgagtcg ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ataaactcct gataaatgtt gcataccgtt tgcaaaagtgg ggtcccatac 180
aggttcagcg caagtggatc tgggacagat tccactctca ccataaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgateac ctteggccaa 300
gggaaacgac tggagatthaa ac 322
    
```

<210> 212

20 < 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 212

```

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

5 <210> 213

< 211> 355

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

10 < 223> Sentetik

<400> 213

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagacac 60
tctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaaagg gctctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggttat 180
gggactctg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac ccggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
accggggggg attttgacta ctggggcaca ggaacctgg taccctgata ccag 355
    
```

<210> 214

< 211> 118

15 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 214

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35           40           45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
 85           90           95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100           105           110
Leu Val Thr Val Ser Ser
    
```

20

115

<210> 215

< 211> 322

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 215

```

gacatccaga tgaaccagtc tccatcttcc ggtctgcat ctgtaggaga cacagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtcg ggatattagt atttggttag cctggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc cttaagctcc gatctatggt gcatccagtt tgcataagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtgc tgggacagat tccactctca ccaccagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttaggccc 300
gggaaacgac tggagattaa ac 322

```

10

<210> 216

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 216

```

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

```

<210> 217

20 < 211> 363

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 217

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagge ttgctacagc cggggggggt cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caacttttagc acctatgaca tgagctgggt ccgtcagget 120
ccaggagggg ggtctggagt ggtctcagct attagtggtg gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttccaccagc tccagagaca attccaaaga cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccagaggac agggcngtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctaactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcacctgggt cactgtctcc 360
tca
    
```

<210> 218

< 211> 121

5 < 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 218

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
 20          25          30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ser 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
100          105          110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120
    
```

10

<210> 219

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 219

ggaatcacct ttgacaccta tgcc 24

<210> 220

20 < 211> 8

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 220
 Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
 1 5
 <210> 221
 < 211> 24
 5 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 221
 10 attagtgga gtgggatag caca 24
 <210> 222
 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 15 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 222
 Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
 1 5
 <210> 223
 20 < 211> 42
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 25 <400> 223
 gcgaaagtca tagcagctcg tcctcactgg aacttcgatc tc 42
 <210> 224
 < 211> 14
 < 212> PRT
 30 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 224
 Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 225

< 211> 324

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 225

```

gaattgtgtg tgaacacagtc tccagccacc cagtctttgt cccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgttagt agatatttag cctggatcca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct cactctatgat gcctccaaca gggccactgg cctcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac tccactctca ccctcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgaat ggcctctcac ttccggggga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 226

10 < 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 226

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20           25           30

```

```

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

```

<210> 227

20 < 211> 18

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

25 <400> 227

cagagtgtta gtagatat 18

<210> 228
 < 211> 6
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 5 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 228
 Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1 5
 <210> 229
 10 < 211> 9
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 15 <400> 229
 gatgcatcc 9
 <210> 230
 < 211> 3
 < 212> PRT
 20 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 230
 Asp Ala Ser
 1
 25 <210> 231
 < 211> 27
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 30 < 223> Sentetik
 <400> 231
 cagcagcgta gtgactggcc gctcact 27
 <210> 232
 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 232

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 233

< 211> 363

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 233

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcaag cctctgqaat cacccttagc acctatqca tggcttgggt ccgtcaggt 120
ccagggagga ggttggagtc ggtctcagct attagtqga ttggtgatag cccatcctac 180
ggagactcag tgaaggggag gttccaccagc tccagagaca attccagaa cccgtctgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac accgcccgat attactgtgc gaaagtata 300
gcagctcgtc ctcaatggaa ctctgatctc tggggccgtg gcacctggg caclgtctcc 360
tca
    
```

15 <210> 234

< 211> 121

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 234

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ser 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
    
```

<210> 235

< 211> 324

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 235

```

gaaattgtgtg tgaacacagtc tccagccacc cagtctttgt cccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcc catctatgat gcatecaaca gggccactgg cctccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagc tccactctca ccaccagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagttaatta ctgtcagcag cgtagtgaact ggcgcctcac ttccgggga 300
gggacaaagg tggagatcaa acgg 324
    
```

<210> 236

< 211> 107

< 212> PRT

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 236

```

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

15 <210> 237

< 211> 363

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 237

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagcc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tccctgtccag cctctgqaac cacccttagc acctatqcca tggcctgggt ccgtcagget 120
ccagqqaagg ggcctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cactactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttccaccac tccagagaca attccaagaa cacctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac agggcngtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcaatggaa ctccgatctc tggggcngtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363
    
```

<210> 238

< 211> 121

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 238

```

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 Ile Thr Phe Ser Thr 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 Asp 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
100          105          110          115
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

<210> 239

< 211> 324

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 239

```

gaatttgtg tgaacacagtc tccagccacc cagtctttgt ccccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgttagt agatatttag cctgggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct cactctatgat gcctccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac tccactctca ccctcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta cgtccagcag cgtagtgact ggcgcctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324
    
```

15 <210> 240

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 240

```

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

<210> 241

< 211> 366

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 241

```

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
aactgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgcccaggt 120
ccaggcaagg ggtctggagtg ggttggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacctcttat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac aaggcctgtt attactgtac aaaagccatc 300
cttataagtg gaacttacaat ctggttcgat tcttggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tcttca                                     366
    
```

10

<210> 242

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 242

```

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

<210> 243
 < 211> 24
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 5 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 243
 ggattcacct tcagtagtaa tggc 24
 <210> 244
 10 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 15 <400> 244
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
 1 5
 <210> 245
 < 211> 24
 < 212> DNA
 20 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 245
 atatcatatg atggaaataa tcaa 24
 25 <210> 246
 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 30 < 223> Sentetik
 <400> 246
 Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
 1 5
 <210> 247
 < 211> 45

< 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 5 <400> 247
 acaaaagcca tctctataag tggaaacttac aactggttcg attcc 45
 <210> 248
 < 211> 15
 < 212> PRT
 10 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <400> 248
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser
 1 5 10 15
 15 <210> 249
 < 211> 324
 < 212> DNA
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 20 < 223> Sentetik
 <400> 249
 gaaattgtat tgaacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccaggggg aagagccacc 60
 ctctccctgca gggccacgta gagtggttag aggtacttag cctggtaaca acagaaacct 120
 ggcacaggctc ccaggctcct cactctatgat gcctccaaca gggccactgg cctcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttcactctca ccaccagcag cctagagcct 240
 gaagatcttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggcctctcac ttctggggga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324
 <210> 250
 < 211> 107
 25 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 250

```

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

```

<210> 251

< 211> 18

5 < 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 251

10 cagagtgtta gcaggtac 18

<210> 252

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

15 <220>

< 223> Sentetik

<400> 252

```

Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1           5

```

<210> 253

20 < 211> 9

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

25 <400> 253

gatgcatcc 9

<210> 254

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

5 <400> 258

```

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

```

<210> 259

< 211> 324

< 212> DNA

10 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<400> 259

```

gaaattgtat tgaacacagtc tccagccatc ctgttctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcttqca gggccagtcg gqgtgttagc aqgtacttaq cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gctccaaca gggccactgq catcccagcc 180
aggttcagtg gcaqgtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatacagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaaacg cgtagcaact ggcgcctcac tttcggcgga 300
ggqcccaagq tqqagatcaa acqg 324

```

15 <210> 260

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

20 < 223> Sentetik

<400> 260

```

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

<210> 261

<211> 366

5 <212> DNA

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 261

```

naggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcaq cctctgatt caccctcaqt agtaattgga tgcactggtt ccgccaggt 120
ccaggcaagg ggtctgagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaga cccgtcttat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac aaggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
cttataagtg gaacttacaat ctggttcgat tctggggccc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tctca 366
    
```

10

<210> 262

<211> 122

<212> PRT

<213> Yapay Dizi

15

<220>

<223> Sentetik

<400> 262

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln 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
Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
100          105          110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120
    
```

<210> 263

< 211> 324

< 212> DNA

< 213> Yapay Dizi

5 <220>

< 223> Sentetik

<400> 263

```

gaatttqtat tgcacacgtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga ccgagccacc 60
ctctctctgca gggccagtcg gagtqritagc aggtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gctccaaca gggccactgg cctcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatacagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggcctctcc ttteggogga 300
gggacaaagg tggagatcaa acgg 324

```

<210> 264

10 < 211> 108

< 212> PRT

< 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

15 <400> 264

```

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

```

<210> 265

< 211> 8

< 212> PRT

20 < 213> Yapay Dizi

<220>

< 223> Sentetik

<220>

< 221> VARYANT

25 < 222> (1)...(8)

< 223> Xaa = Herhangi bir amino asit

- <400> 265
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
- <210> 266
 < 211> 8
 5 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <220>
- 10 < 221> VARYANT
 < 222> (1)...(8)
 < 223> Xaa = Herhangi bir amino asit
 <400> 266
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
- 15 <210> 267
 < 211> 18
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
- 20 < 223> Sentetik
 <220>
 < 221> VARYANT
 < 222> (1)...(18)
 < 223> Xaa = Herhangi bir amino asit
- 25 <400> 267
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa
- <210> 268
 < 211> 11
 < 212> PRT
 30 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <220>
 < 221> VARYANT

- < 222> (1)...(11)
 < 223> Xaa = Herhangi bir amino asit
 <400> 268
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
- 5 <210> 269
 < 211> 3
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
- 10 < 223> Sentetik
 <220>
 < 221> VARYANT
 < 222> (1)...(3)
 < 223> Xaa = Herhangi bir amino asit
- 15 <400> 269
 Xaa Xaa Xaa
 1
 <210> 270
 < 211> 9
 < 212> PRT
- 20 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik
 <220>
 < 221> VARYANT
- 25 < 222> (1)...(9)
 < 223> Xaa = Herhangi bir amino asit
 <400> 270
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 271
- 30 < 211> 330
 < 212> PRT
 < 213> Yapay Dizi
 <220>
 < 223> Sentetik

<400> 271

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Gln Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 272

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 272

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 Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Gln Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Gln Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 273

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Yapay Dizi

<220>

<223> Sentetik

<400> 273

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

10

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 Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 274

<211> 207

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

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

130						135						140			
Ala	Asp	Phe	Arg	Ile	Tyr	Asn	Val	Thr	Tyr	Leu	Glu	Pro	Ser	Leu	Arg
145						150				155					160
Ile	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val
				165					170					175	
Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	Cys	Tyr	Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro
			180					185					190		
Ser	Thr	Lys	Trp	His	Asn	Ser	Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln	His	
		195					200					205			

<210> 275

<211> 231

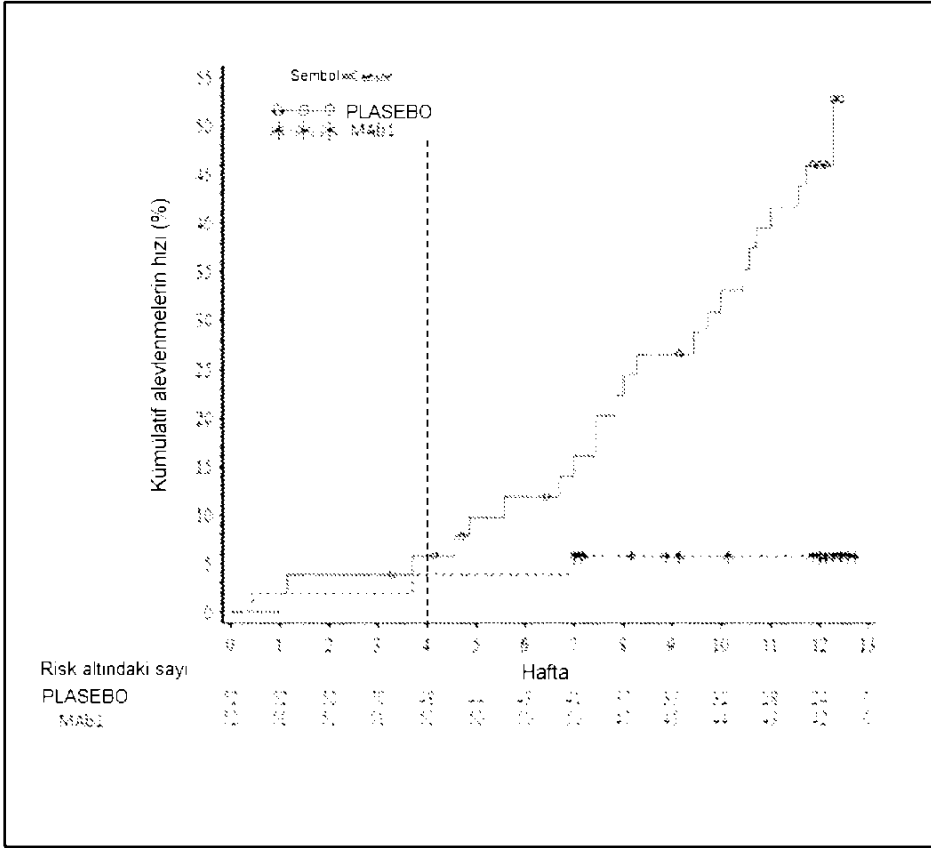
5 <212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 275

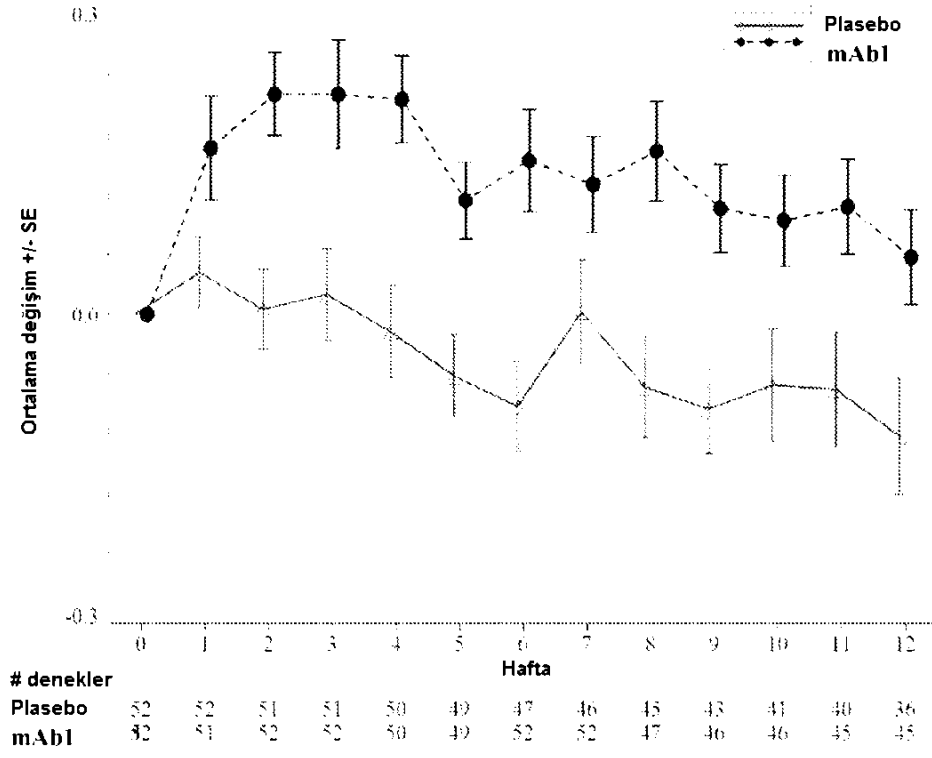
Met	Gly	Trp	Leu	Cys	Ser	Gly	Leu	Leu	Phe	Pro	Val	Ser	Cys	Leu	Val
1				5					10					15	
Leu	Leu	Gln	Val	Ala	Ser	Ser	Gly	Ser	Met	Lys	Val	Leu	Gln	Glu	Pro
			20				25						30		
Thr	Cys	Val	Ser	Asp	Tyr	Met	Ser	Ile	Ser	Thr	Cys	Gln	Trp	Lys	Met
		35				40						45			
Gly	Gly	Pro	Thr	Asn	Cys	Ser	Ala	Glu	Leu	Arg	Leu	Leu	Tyr	Gln	Leu
		50			55						60				
Val	Phe	Gln	Ser	Ser	Glu	Thr	His	Thr	Cys	Val	Pro	Gln	Asn	Asn	Gly
65					70					75					80
Gly	Val	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu	Met	Asp	Asp	Val	Val	Ser	Met
			85						90					95	
Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala	Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys
			100					105						110	
Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val	Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp	Thr	Val	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser
		130			135						140				
Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Asp	Leu	Thr	Tyr	Ala
145					150					155					160
Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro	Ala	Tyr	Ser	Arg	Ile	His	Asn
			165						170					175	
Val	Thr	Tyr	Leu	Lys	Pro	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys
			180					185					190		
Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val	Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	His	Tyr
		195					200				205				
Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro	Ser	Thr	Lys	Trp	Tyr	Asn	Ser
	210					215					220				
Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln									
225					230										

Astım alevlenmeleri

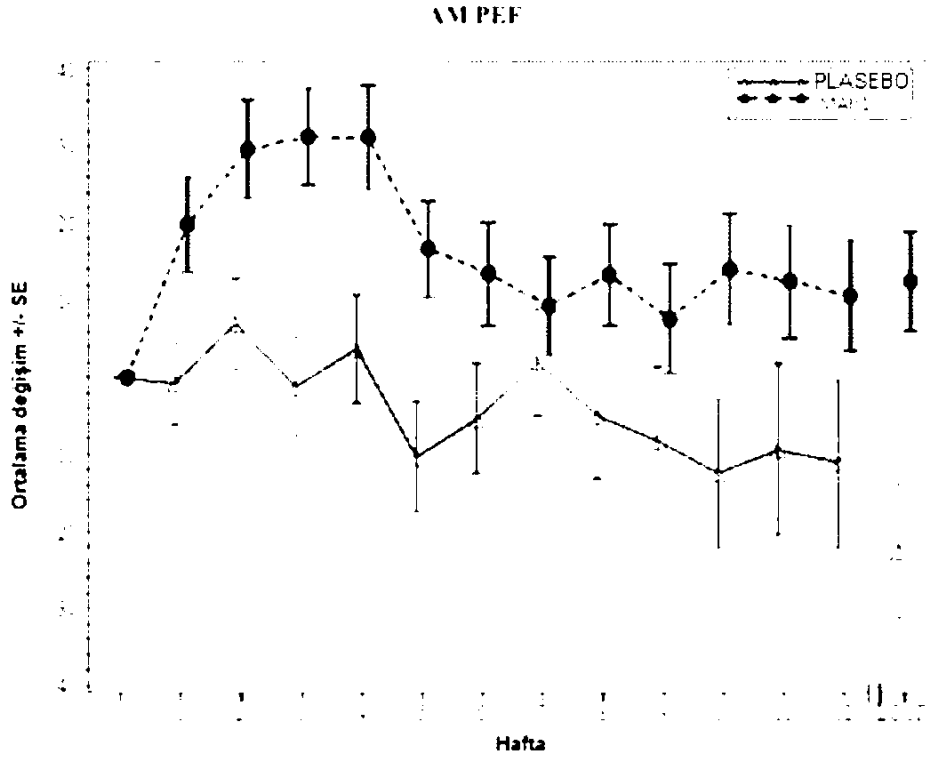


Şekil 1

FEV1

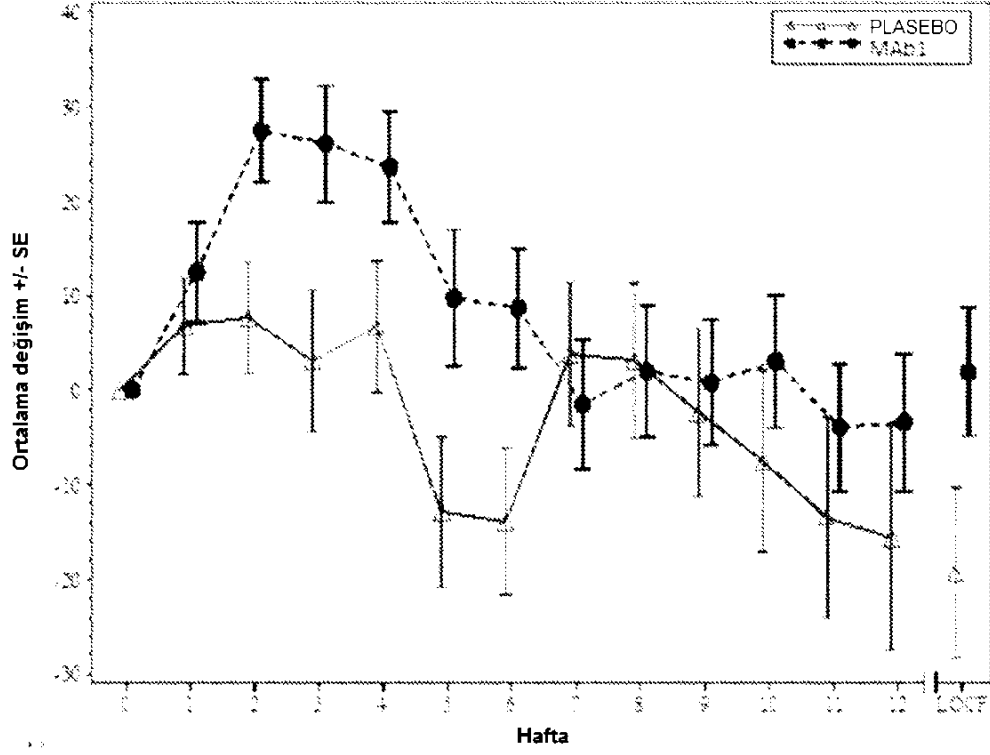


Şekil 2



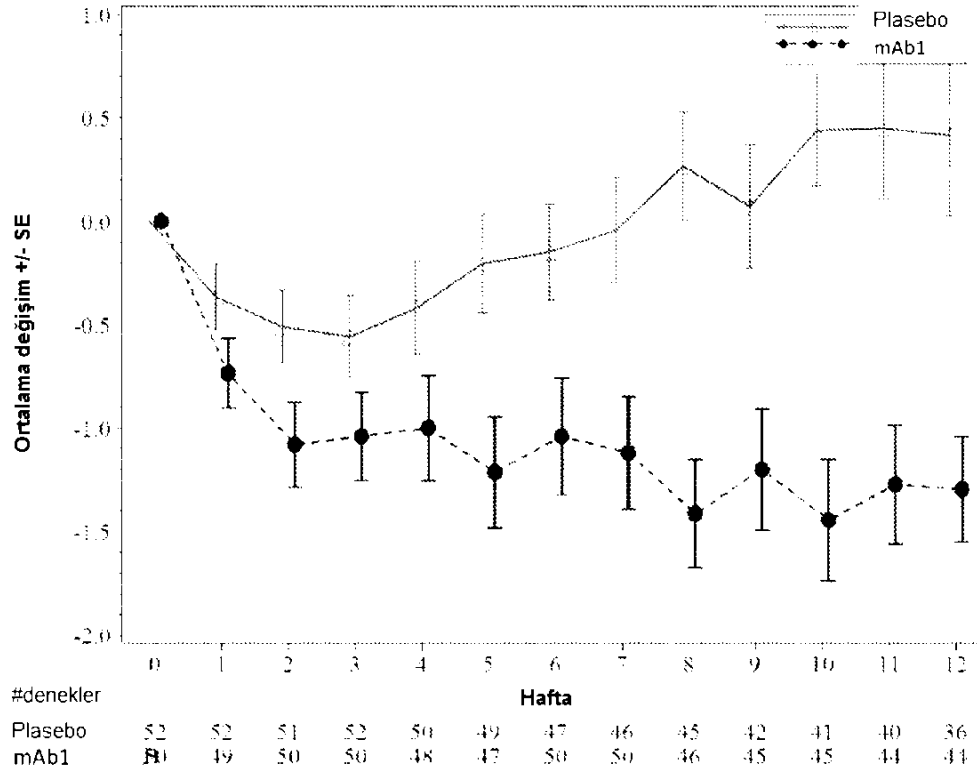
Şekil 3

PM PEF

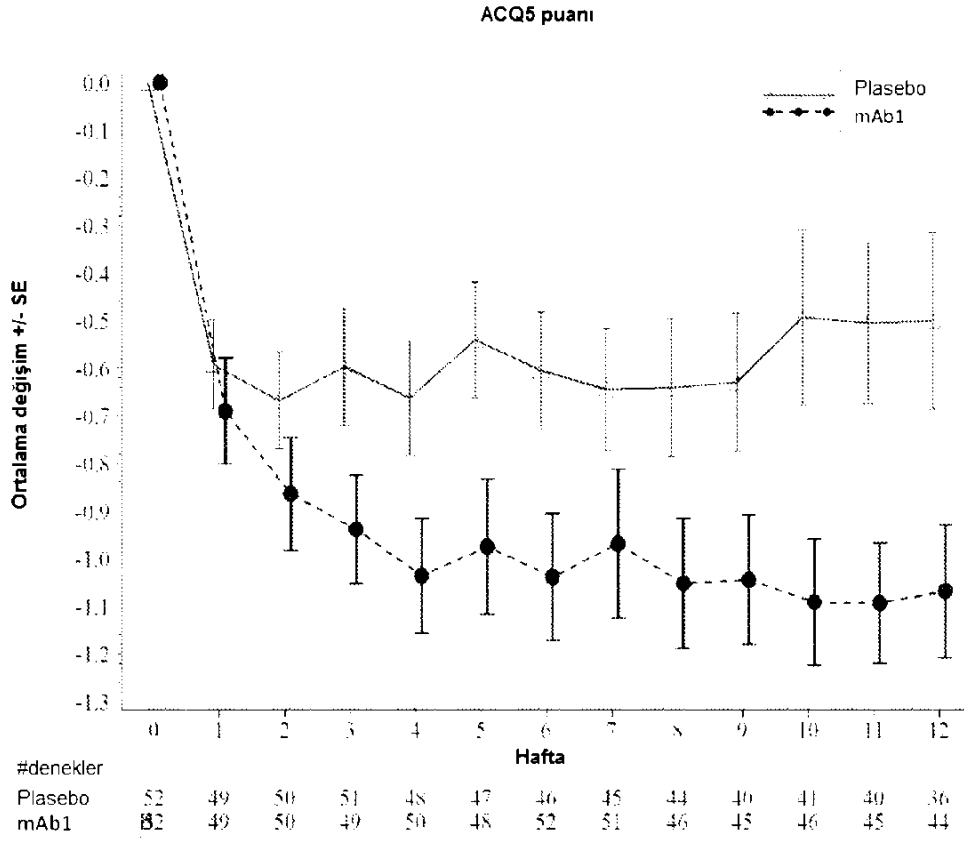


Şekil 4

İnhalasyon/gün olarak albuterol kullanımı

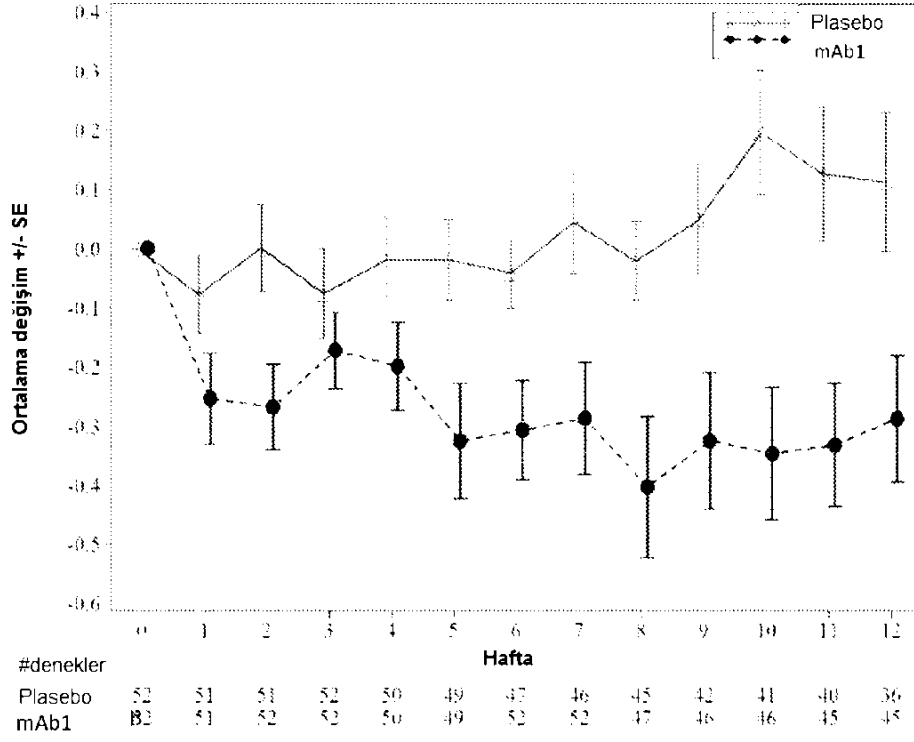


Şekil 5

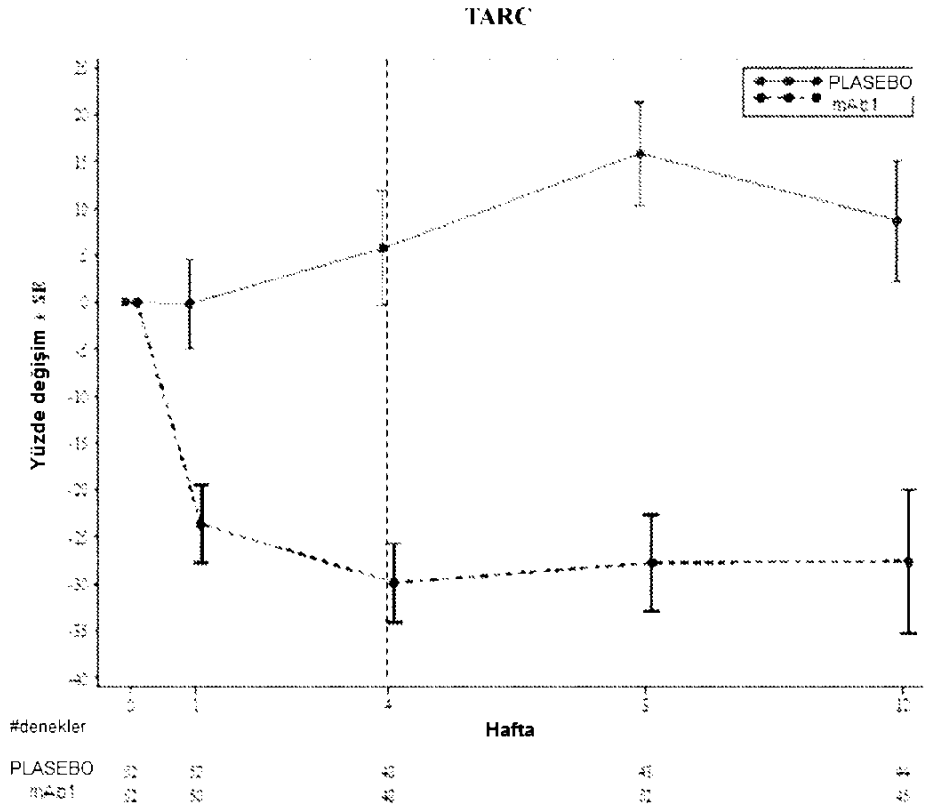


Şekil 6

Gece uyanmaları

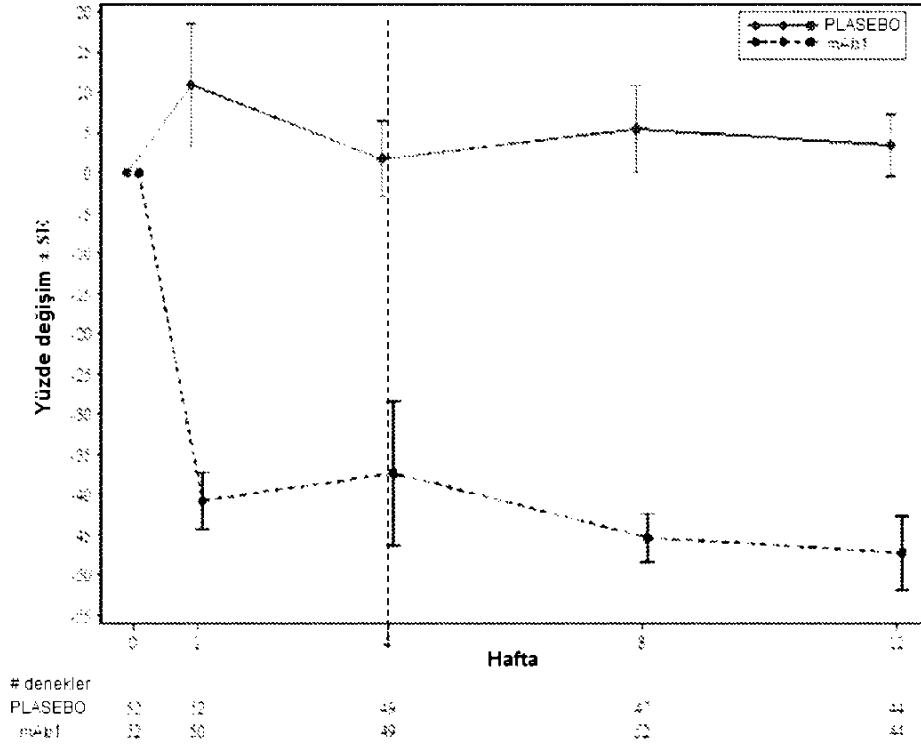


Şekil 7



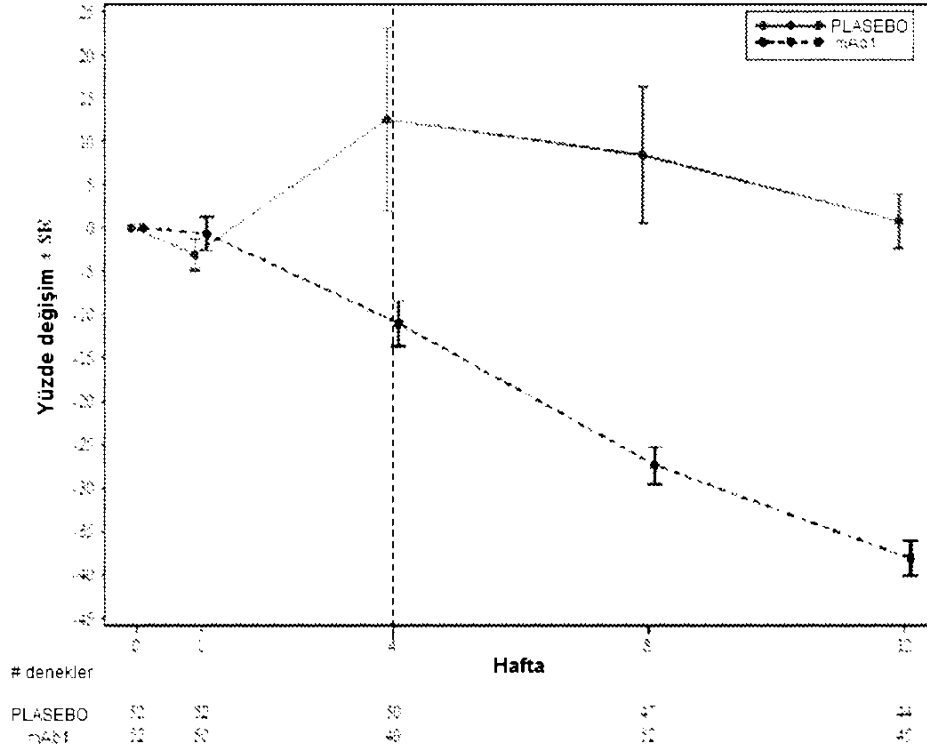
Şekil 8

Eotoksin-3



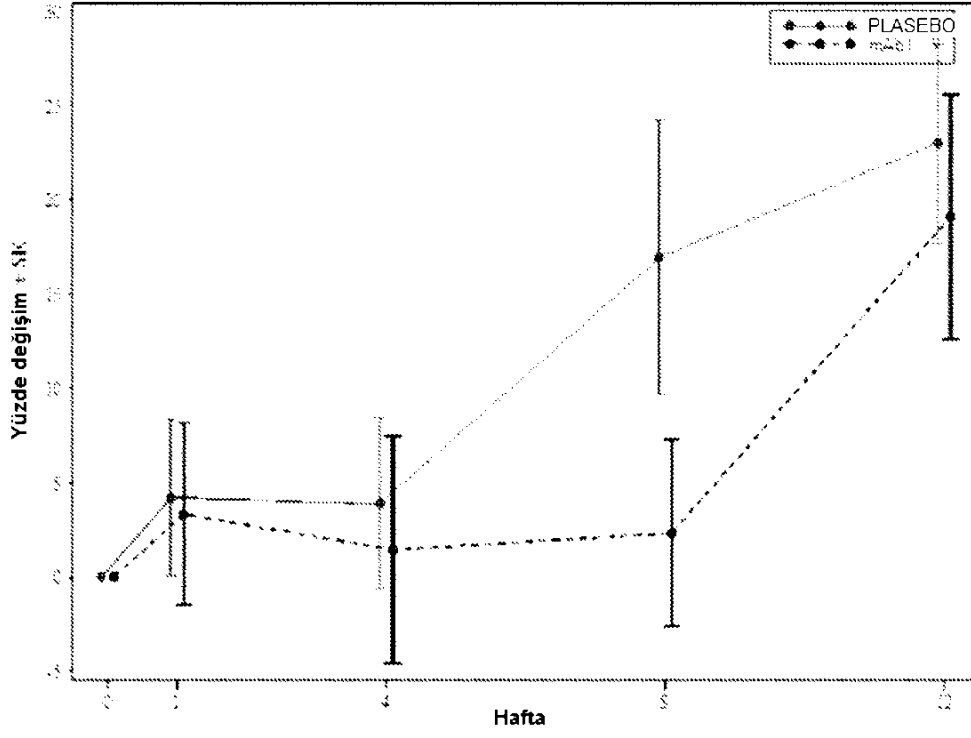
Şekil 9

Toplam IgE



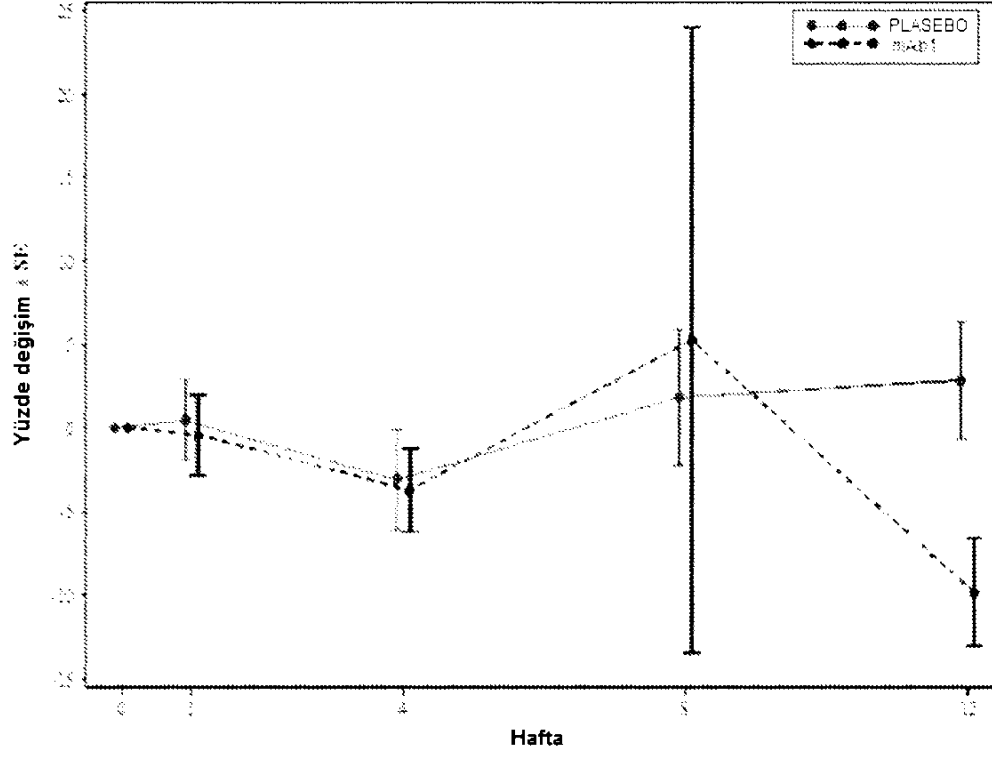
Şekil 10

Periostin



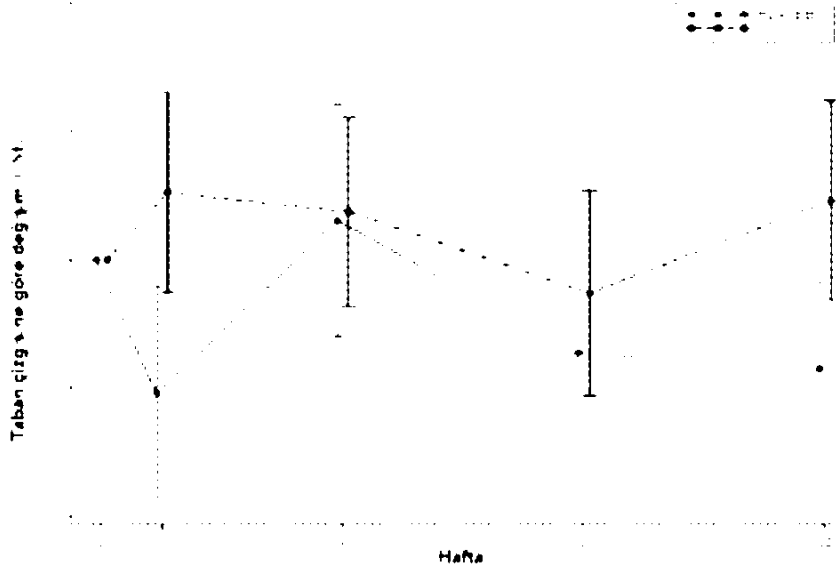
Şekil 11

CEA



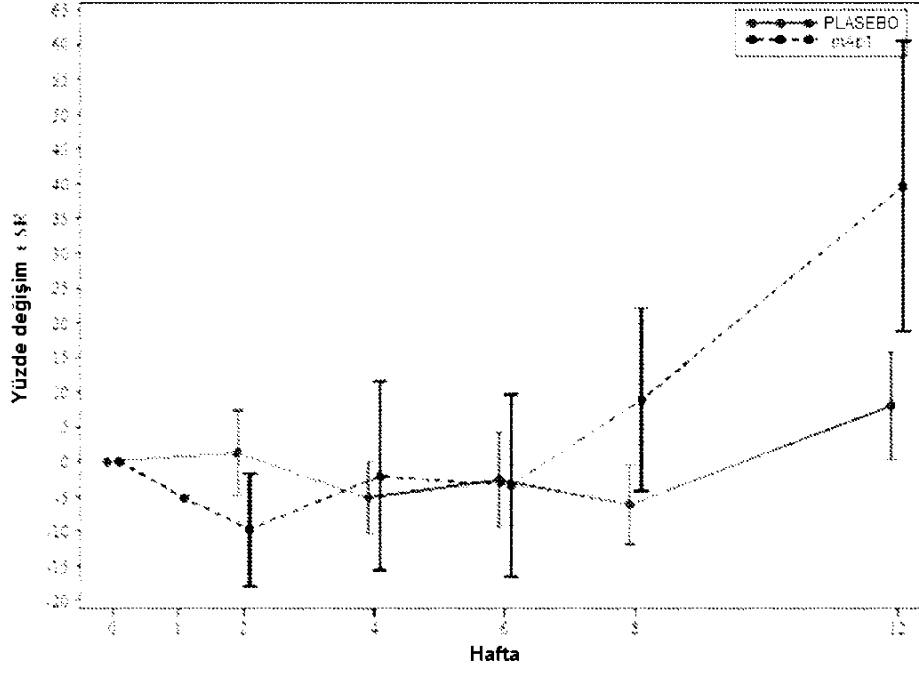
Şekil 12

YKI-40



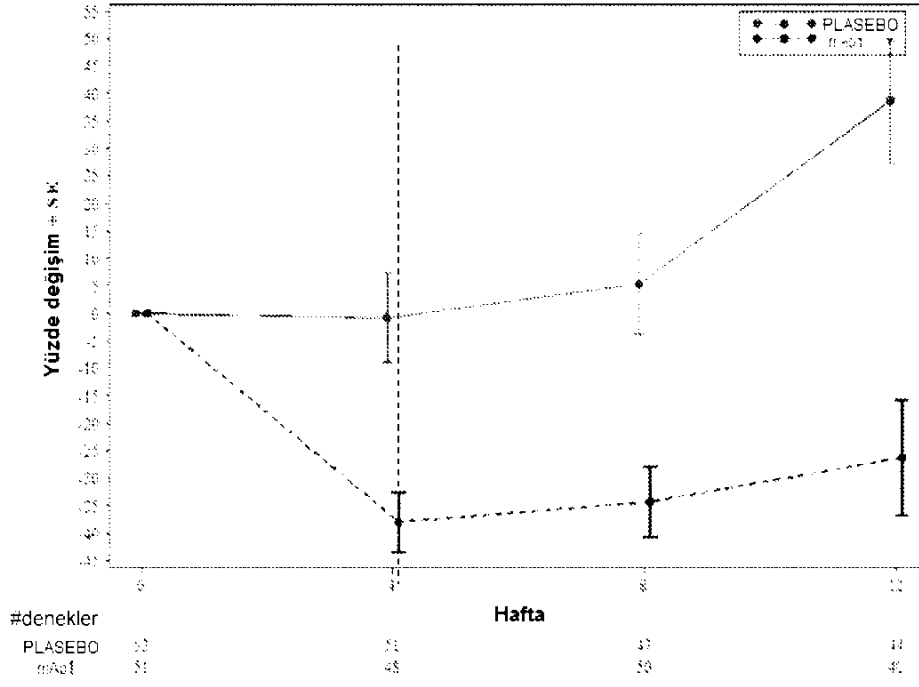
Şekil 13

Kan eozinofilleri



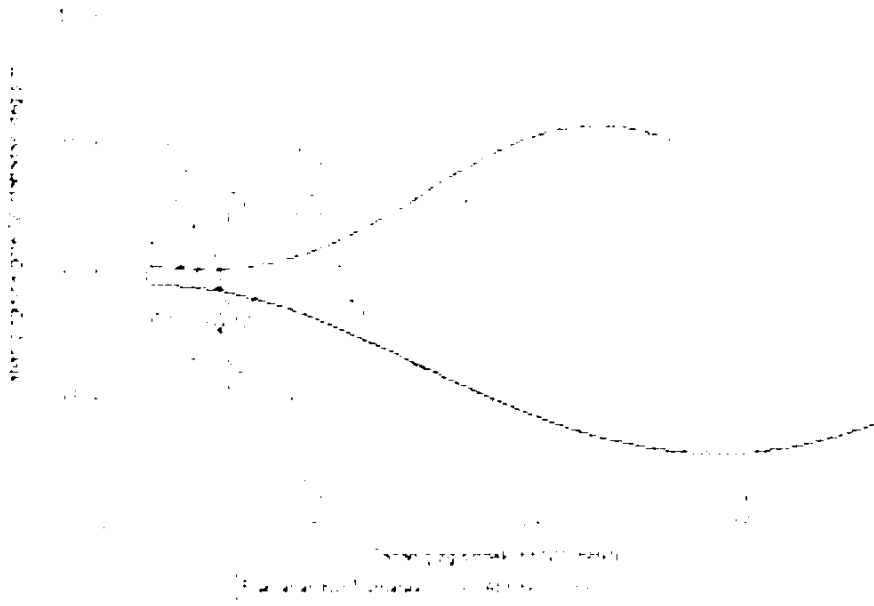
Şekil 14

FeNO



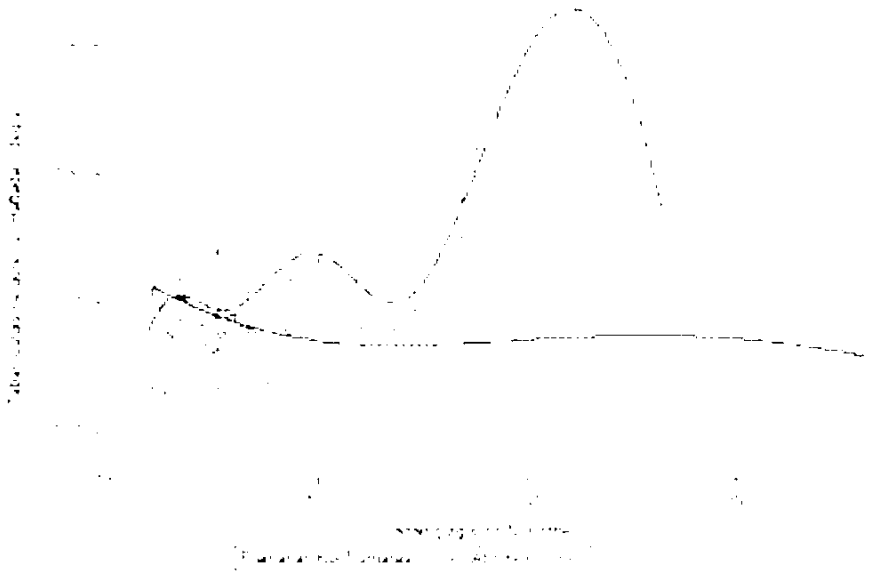
Şekil 15

REKONSTRUKSI



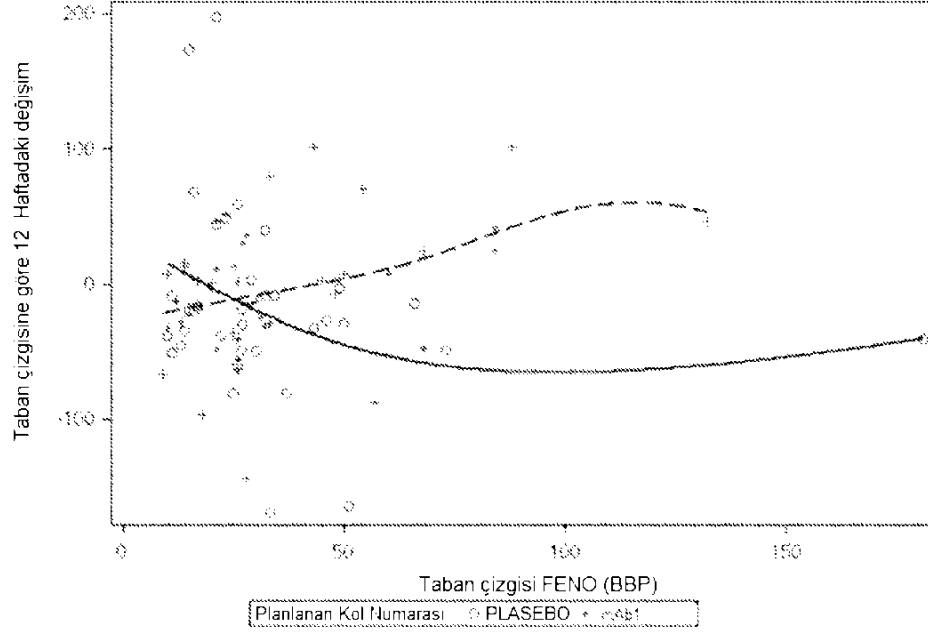
Şekil 16

ŞEKİL 17. NİSİS ALIŞTIRI



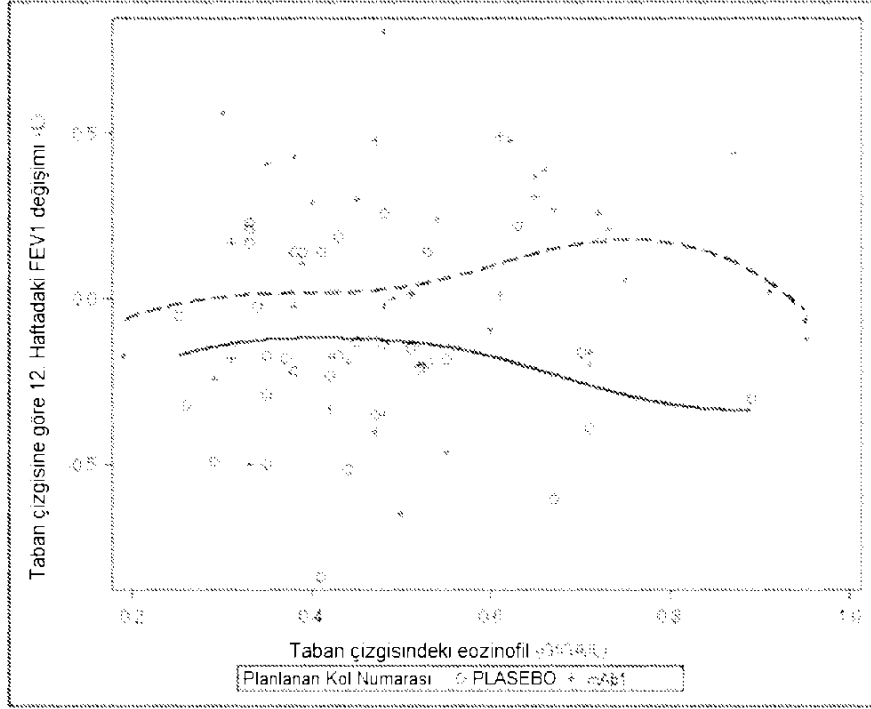
Şekil 17

FeNO'ya karşı PM PEF



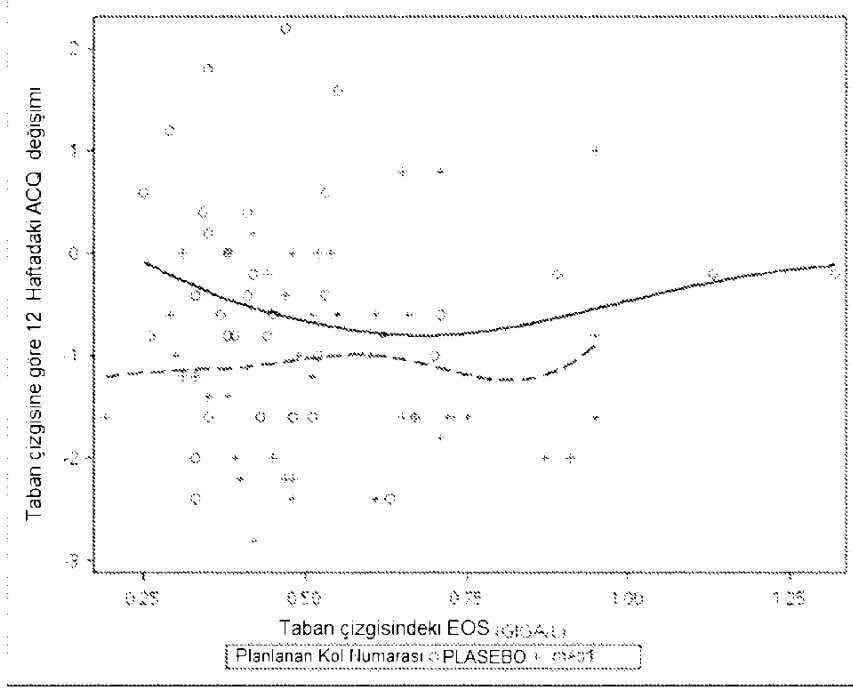
Şekil 18

Kan eozinofillerine karşı FEV1



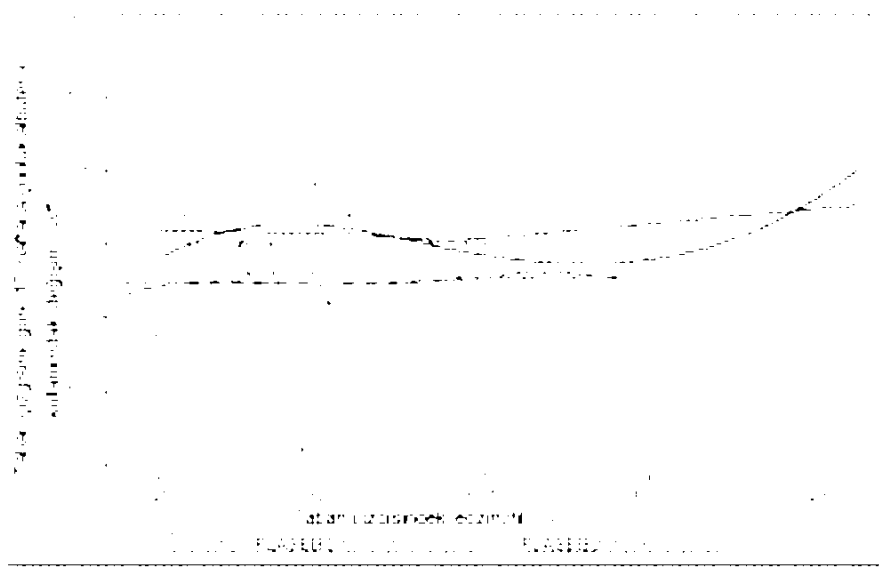
Şekil 19

Kan eozinofillerine karşı ACQ



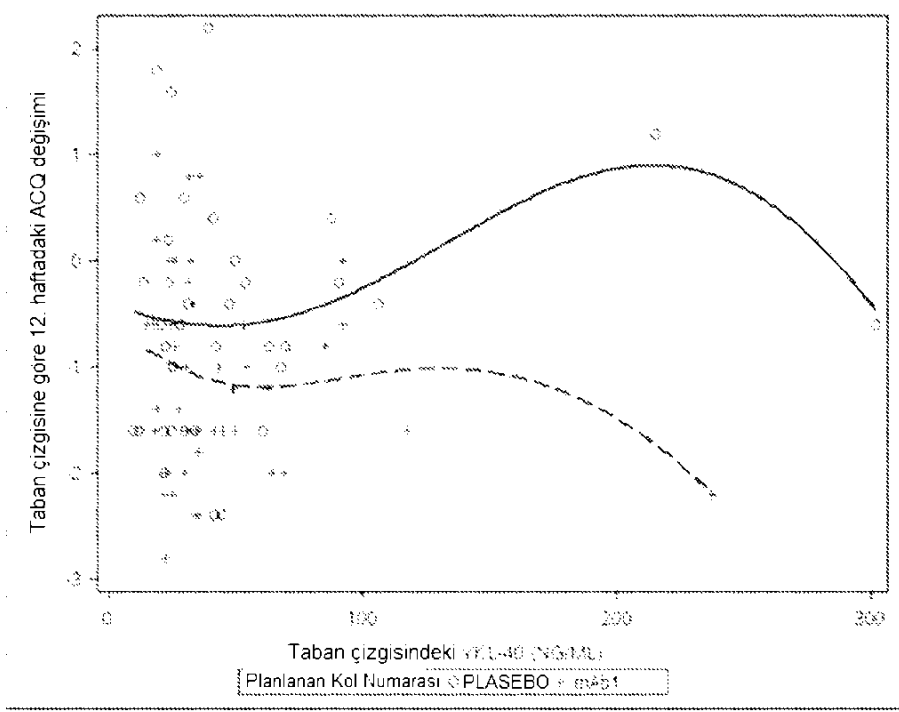
Şekil 20

Kan eozinofiliğine karşı albuterol kullanımı

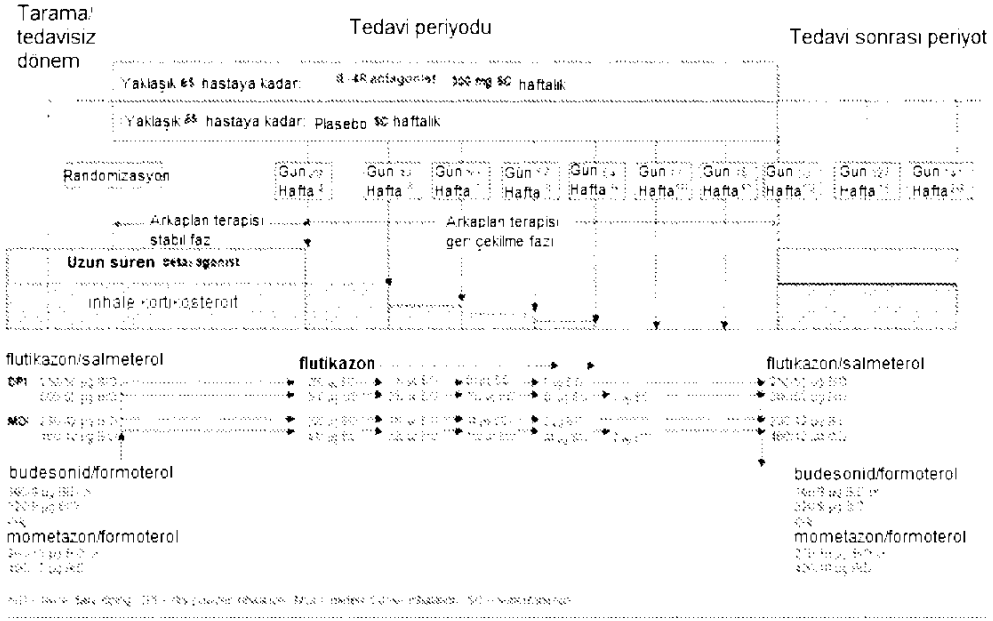


Şekil 21

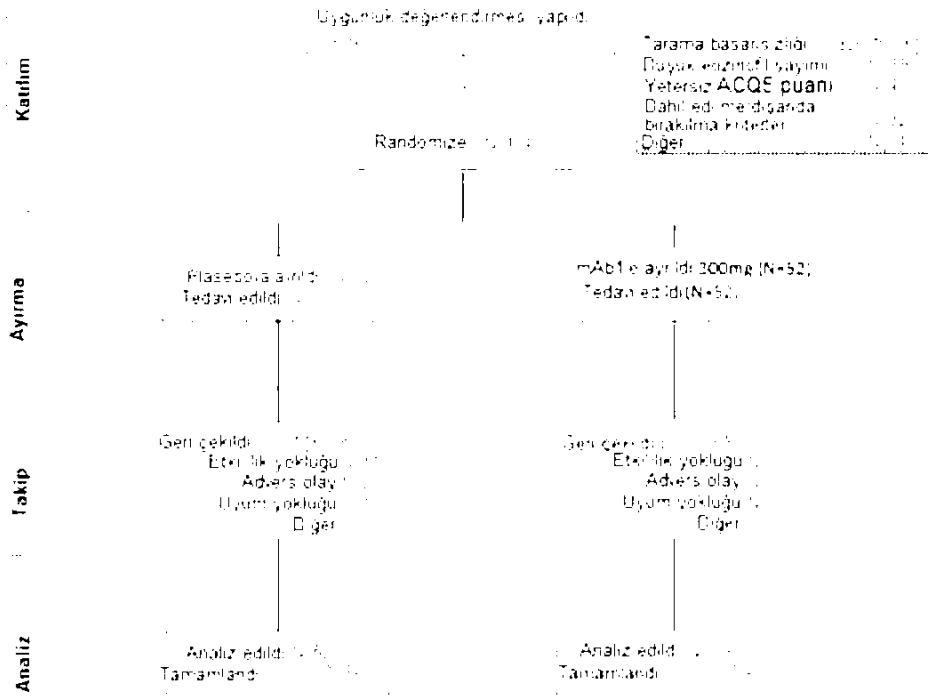
YKL-40 a karşı ACQ



Şekil 23

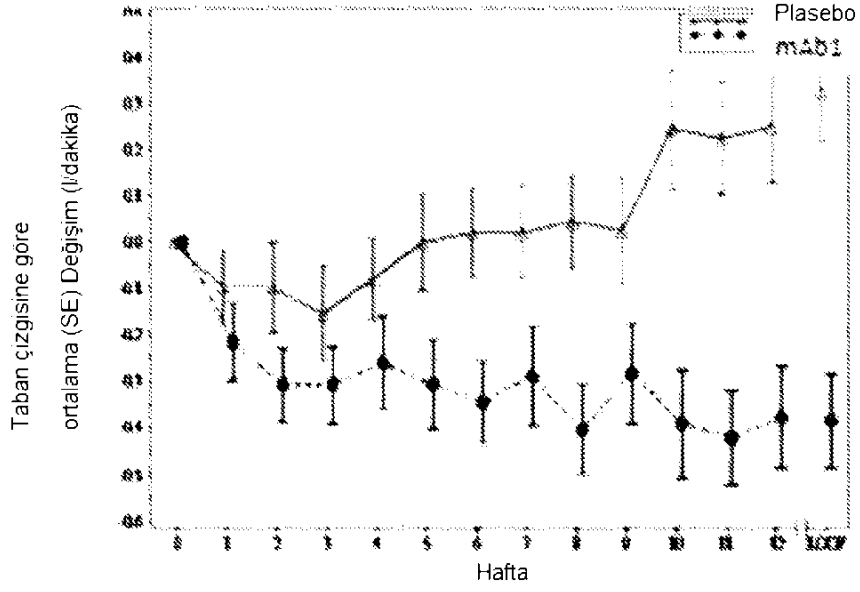


Şekil 24



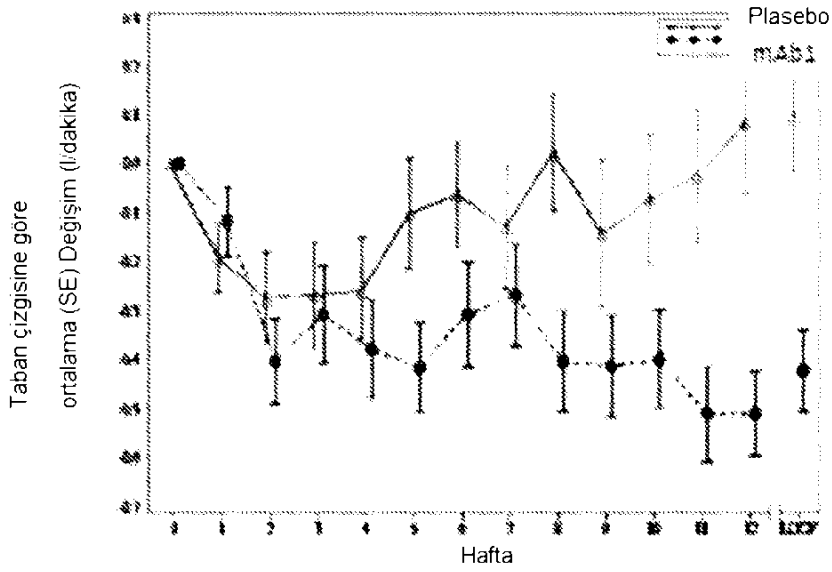
Şekil 25

A) Sabah astımı semptomları

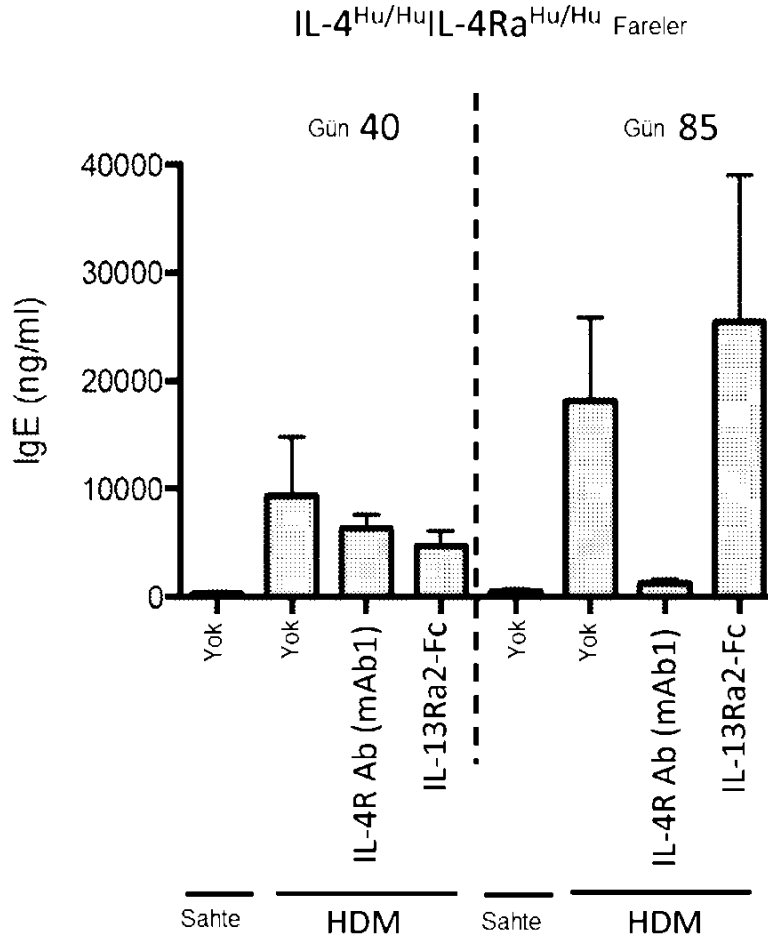


Şekil 26A

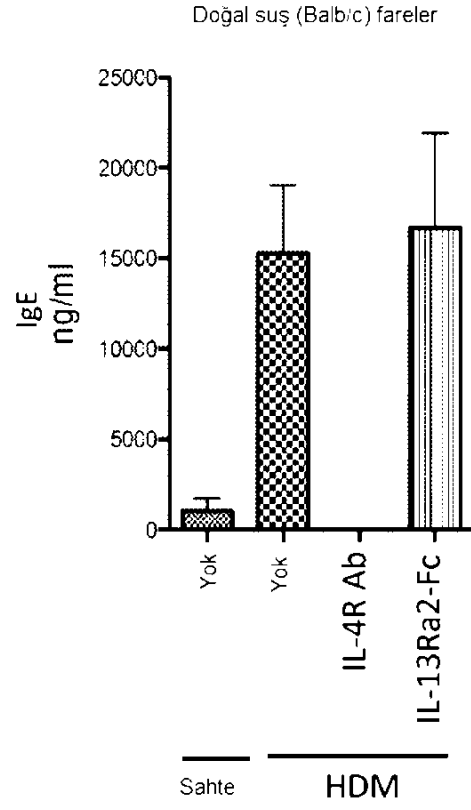
B) Akşam astımı semptomları



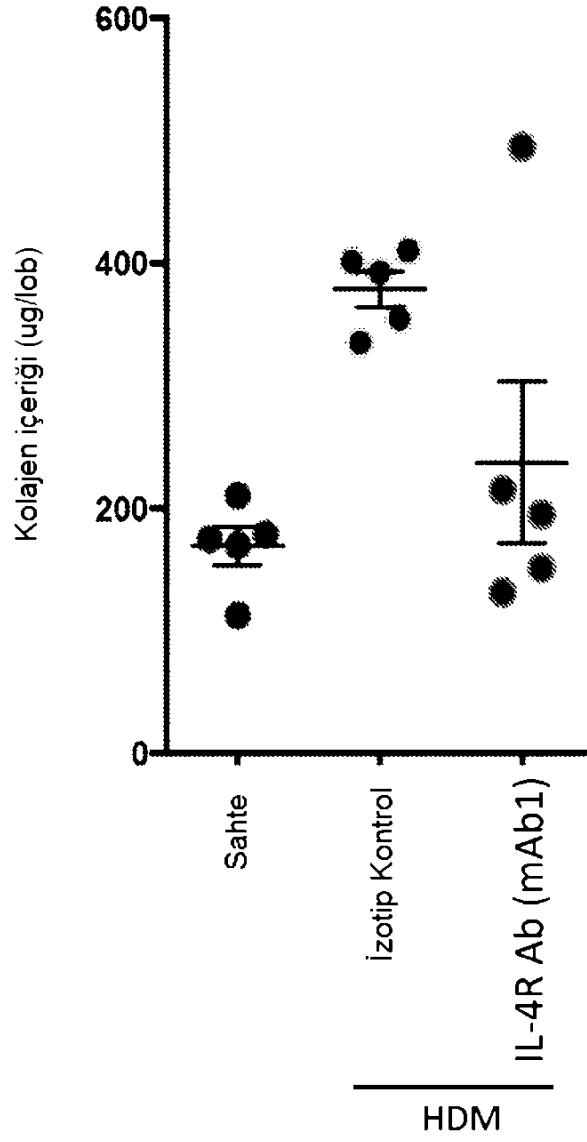
Şekil 26B



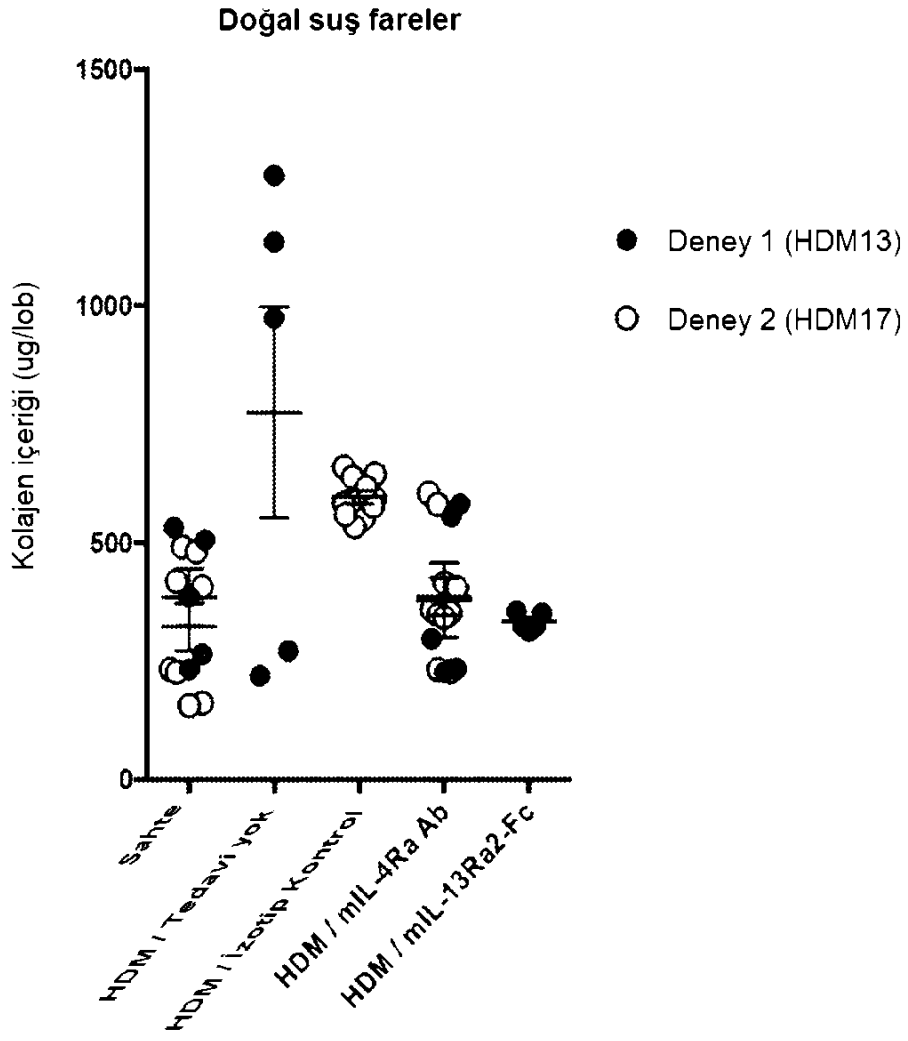
Şekil 27



Şekil 28

IL-4^{Hu/Hu} IL-4R α ^{Hu/Hu} fareler

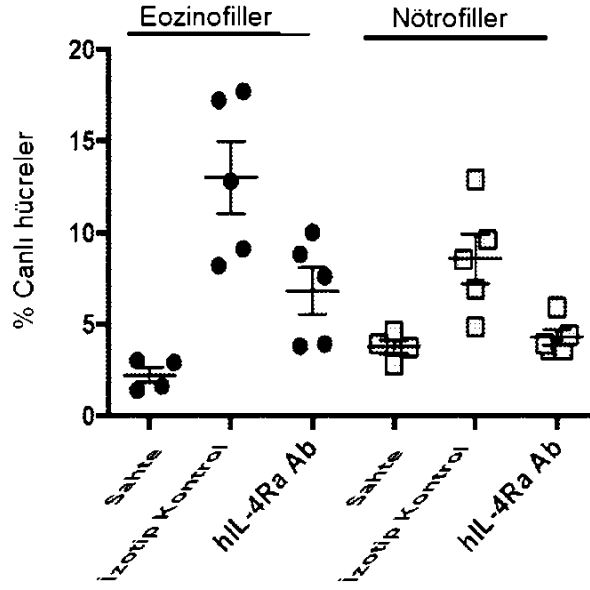
Şekil 29



Şekil 30

IL-4^{Hu/Hu} IL-4Ra^{Hu/Hu} fareler

Şekil 31A.



Şekil 31B.

