



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0042244
(43) 공개일자 2024년04월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4406 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4406 (2013.01)
A61K 39/39541 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7009589 (분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월18일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7036877
원출원일자(국제) 2018년05월18일
심사청구일자 2021년05월18일
- (85) 번역문제출일자 2024년03월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/033324
- (87) 국제공개번호 WO 2018/213665
국제공개일자 2018년11월22일
- (30) 우선권주장
62/508,842 2017년05월19일 미국(US)

- (71) 출원인
신다스 파마슈티컬스, 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 빌딩 디 플로어 3
- (72) 발명자
오든틀리히 피터
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 슬로컴 로드 28
왕 레이
미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 빌딩 디 플로어 3
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

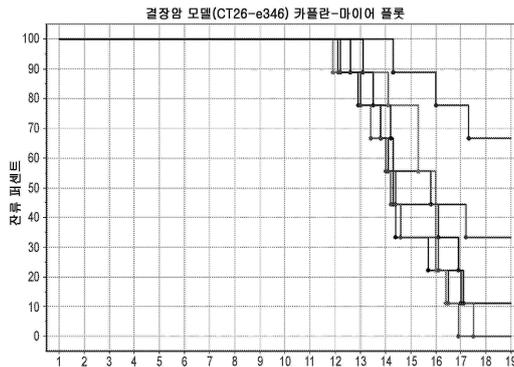
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 조합 요법

(57) 요약

본 개시는 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제, 예컨대 엔티노스타트의 조합, 및 암의 치료를 위해 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하기 위한 조합의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



● 그룹 1: 처리 없음
 ● 그룹 2: 비허용(po, qd x 14), mlgG1이소형 대조군 클론 MOPC-21 (30 mg/kg.sc, tiwk x 2)
 ● 그룹 3: MS1 (5 mg/kg.po, qd x 14)
 ● 그룹 4: MS2 (30 mg/kg.sc, tiwk x 2)
 ● 그룹 5: MS2 (20 mg/kg.sc, biwk x 2)
 ● 그룹 6: MS1 (5 mg/kg.po, qd x 14), MS2 (30 mg/kg.sc, tiwk x 2)
 MS1: 엔티노스타트
 MS2: ab535

(52) CPC특허분류

A61K 39/39591 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암의 치료 방법으로서, HDAC 억제제, 및 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 CSF-1R 활성의 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 작용제(agent)를 포함하는 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, HDAC 억제제가 엔티노스타트(etinostat)인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 중쇄 및/또는 경쇄를 포함하고,

중쇄의 가변 도메인은 CDR-H1에 대해 서열 번호: 4에 제공된 서열을 갖는 CDR, CDR-H2에 대해 서열 번호: 5에 제공된 서열을 갖는 CDR, 및 CDR-H3에 대해 서열 번호: 6에 제공된 서열을 갖는 CDR 중 적어도 하나를 포함하고;

경쇄의 가변 도메인은 CDR-L1에 대해 서열 번호: 1에 제공된 서열을 갖는 CDR, CDR-L2에 대해 서열 번호: 2에 제공된 서열을 갖는 CDR, 및 CDR-L3에 대해 서열 번호: 3에 제공된 서열을 갖는 CDR 중 적어도 하나를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR을 포함하고, CDR-H1의 서열은 서열 번호: 4에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H2의 서열은 서열 번호: 5에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H3의 서열은 서열 번호: 6에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 가지며; 경쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR을 포함하고, CDR-L1의 서열은 서열 번호: 1에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L2의 서열은 서열 번호: 2에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L3의 서열은 서열 번호: 3에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

서열 번호: 23에 제공된 서열을 포함하는 중쇄; 및

서열 번호: 15에 제공된 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 전장 중쇄 및 경쇄를 갖는 완전한 항체 분자, Fab, 변형된 Fab', Fab', F(ab')₂, Fv, VH, VL 및 이의 scFv 단편으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호: 27에 제공된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 19에 제공된 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CDR-L1에 대해 서열 번호: 1, CDR-L2에 대해 서열 번호: 2, CDR-L3에 대해 서열 번호: 3, CDR-H1에 대해 서열 번호: 4, CDR-H2에 대해 서열 번호: 5, 및 CDR-H3에 대해 서열 번호: 6의 서열에 제공된 6개의 CDR을 포함하는 항체의 결합을 교차 차단하는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이, 이것이 차단하는 항체와 동일한 에피토프에 결합함으로써 결합을 교차 차단하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CSF-1R 활성의 억제제가 CSF-1R의 활성을 감소시키거나 차단하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 CSF-1R에 대해 100 pM 이하 또는 10 pM 이하의 결합 친화도를 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 CSF-1에 대해 100 pM 이하 또는 10 pM 이하의 결합 친화도를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 CSF-1R의 과발현을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 췌장암, 결장직장암, 중피종, 신경아교종, 신경모세포종, 난소암, 아교모세포종, 골수형성이상 증후군(MDS), 유방암, 전립선암, 피부암, 식도암, 위암, 성상세포암 (astrocytic cancer), 자궁내막암, 자궁경부암, 방광암, 신장암, 폐암, 간암, 갑상선암 또는 두경부암인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 결장직장암 또는 췌장암인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제가 3주에 1회 내지 1주에 4회 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제가 2주에 1회, 1주에 1회, 1주에 2회 또는 1주에 3회 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제가 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제가 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF의 억제제가 약 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, CSF-1R 활성의 억제제가 작은 화학 물질(small chemical entity)인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, HDAC 억제제 또는 엔티노스타트가 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 엔티노스타트가 1주에 1회 또는 1주에 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 엔티노스타트가 매주 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 엔티노스타트가 2주마다 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 엔티노스타트가 1주에 1회 3 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 엔티노스타트가 1주에 1회 5 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 엔티노스타트가 2주에 1회 10 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 엔티노스타트가 먼저 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 엔티노스타트, 및 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제가 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, HDAC 억제제 및 제2 작용제가 시간적으로 근접하게 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, HDAC 억제제가 엔티노스타트인 방법.

청구항 33

HDAC 억제제, 및 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 CSF-1R 활성의 억제제에서 선택되는 제2 작용제의 조합을 포함하는, 암의 치료용 키트.

청구항 34

제31항에 있어서, HDAC 억제제가 엔티노스타트인 키트.

청구항 35

제31항 또는 제32항에 있어서, 암이 결장직장암 또는 췌장암인 키트.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 중쇄 및/또는 경쇄를 포함하고,

중쇄의 가변 도메인은 CDR-H1에 대해 서열 번호: 4에 제공된 서열을 갖는 CDR, CDR-H2에 대해 서열 번호: 5에 제공된 서열을 갖는 CDR, 및 CDR-H3에 대해 서열 번호: 6에 제공된 서열을 갖는 CDR 중 적어도 하나를 포함하고;

경쇄의 가변 도메인은 CDR-L1에 대해 서열 번호: 1에 제공된 서열을 갖는 CDR, CDR-L2에 대해 서열 번호: 2에 제공된 서열을 갖는 CDR, 및 CDR-L3에 대해 서열 번호: 3에 제공된 서열을 갖는 CDR 중 적어도 하나를 포함하는 것인 키트.

청구항 37

제31항 또는 제32항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR을 포함하고, CDR-H1의 서열은 서열 번호: 4에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H2의 서열은 서열 번호: 5에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H3의 서열은 서열 번호: 6에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 가지며; 경쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR을 포함하고, CDR-L1의 서열은 서열 번호: 1에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L2의 서열은 서열 번호: 2에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L3의 서열은 서열 번호: 3에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖는 것인 키트.

청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

서열 번호: 23에 제공된 서열을 포함하는 중쇄; 및

서열 번호: 15에 제공된 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 것인 키트.

청구항 39

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 전장 중쇄 및 경쇄를 갖는 완전한 항체 분자, Fab, 변형된 Fab', Fab', F(ab')₂, Fv, VH, VL 및 이의 scFv 단편으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 키트.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호: 27에 제공된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 19에 제공된 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 키트.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CDR-L1에 대해 서열 번호: 1, CDR-L2에 대해 서열 번호: 2, CDR-L3에 대해 서열 번호: 3, CDR-H1에 대해 서열 번호: 4, CDR-H2에 대해 서열 번호: 5, 및 CDR-H3에 대해 서열 번호: 6의 서열에 제공된 6개의 CDR을 포함하는 항체의 결합을 교차 차단하는 것인 키트.

청구항 42

제33항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이, 이것이 차단하는 항체와 동일한 에피토프에 결합함으로써 결합을 교차 차단하는 것인 키트.

청구항 43

제33항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, CSF-1R 활성의 억제제가 CSF-1R의 활성을 감소시키거나 차단하는 것인 키트.

청구항 44

제33항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 CSF-1R에 대해 100 pM 이하 또는 10 pM 이하의 결합 친화도를 포함하는 것인 키트.

청구항 45

제33항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 CSF-1에 대해 100 pM 이하 또는 10 pM 이하의 결합 친화도를 포함하는 것인 키트.

청구항 46

제33항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, CSF-1R 활성의 억제제가 작은 화학 물질인 키트.

청구항 47

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 키트를 사용하는 방법에 대한 설명서를 더 포함하는 것인 키트.

청구항 48

암의 치료에서의, HDAC 억제제, 및 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 CSF-1R 활성의 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 작용제의 상승작용적 조성물로서, HDAC 억제제 및 제2 작용제는 인체에서(예컨대, 인체에서만) 서로 접촉되는 것인 상승작용적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, HDAC 억제제가 엔티노스타트인 조성물.

청구항 50

HDAC 억제제, 및 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 CSF-1R 활성의 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 작용제를 부위(locus)에서 서로 접촉시킴으로써 조성물을 제조하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, HDAC 억제제가 엔티노스타트인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2017년 5월 19일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/508,842의 이익 및 우선권을 주장하며, 그 내용은 전부가 참조로 본원에 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며, 전부 참조로 본원에 포함된다. 2018년 5월 3일에 생성된 상기 ASCII 사본은 SYND-039_001W0_327830-2173_SL.txt로 명명되며, 크기는 59,194 바이트이다.
- [0005] 개시의 분야
- [0006] 본 개시는 HDAC 억제제, 예컨대 엔티노스타트(entinostat)와 조합된 항-CSF-1R 항체, 또는 항-CSF-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 예컨대 작은 화학 물질 또는 소분자 CSF-1R 억제제를 수반하는 요법, 및 암의 치료방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 면역 종양 미세환경에 대한 이해의 증가는 새로운 면역 기반 바이오마커에 대한 연구 및 요법을 위한 면역 경로를 표적하는 새로운 작용제의 개발을 가능하게 하였다. 대식세포 콜로니 자극 인자(M-CSF)로도 공지된 콜로니 자극 인자 1(CSF-1)은 대식세포, 내피세포 및 섬유아세포를 포함하는 다양한 세포에 의해 생성되는 시토카인이다. CSF-1은 반응 세포 상의 특정 수용체를 통해 대식세포의 생존, 증식 및 기능을 자극한다. CSF-1 및 CSF-1R 발현은 많은 암 유형에서 종양 진행 및 저조한 진단과 관련이 있다. 종양 연관된 대식세포(TAM)는 종양 기질의 주요 성분 일 수 있으며, 높은 수준의 CSF-1 및 CSF-1R은 많은 TAM 침윤 및 다수의 종양 유형에서 저조한 예후와 연관된다. 따라서, CSF-1에 의해 매개되는 면역 억제 종양 환경은 종양 면역요법의 항종양 활성을 제한할 수 있고 낮은 반응 속도를 초래할 수 있다.
- [0008] HDAC 억제제는 염색질 리모델링 및 유전자 발현을 통해 혈액 및 고형 악성종양을 조절하는 개발중인 치료제 부류이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0009] 일양태에서, 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 HDAC 억제제, 및 항-CSF-1R 항체 또는 이의 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 CSF-1R 활성의 억제제에서 선택되는 제2 작용제를 포함하는 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0010] 또 다른 양태에서, 본 개시는 암을 치료하기 위한 키트를 제공한다. 본 키트는 HDAC 억제제, 및 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제의 조합을 포함한다. 예컨대, 키트는 또한 키트를 사용하는 방법에 대한 설명서를 포함할 수 있다.
- [0011] 일부 구체예에서, HDAC 억제제는 엔티노스타트이다.
- [0012] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄(여기서, 중쇄의 가변 도메인은 CDR-H1에 대해 서열 번호: 4에 제공된 서열을 갖는 CDR, CDR-H2에 대해 서열 번호: 5에 제공된 서열을 갖는 CDR, 및 CDR-H3에 대해 서열 번호: 6에 제공된 서열을 갖는 CDR 중 적어도 하나를 포함함); 및/또는 경쇄(여기서, 경쇄의 가변 도메인은 CDR-L1에 대해 서열 번호: 1에 제공된 서열을 갖는 CDR, CDR-L2에 대해 서열 번호: 2에 제공된 서열을 갖는 CDR, 및 CDR-L3에 대해 서열 번호: 3에 제공된 서열을 갖는 CDR 중 적어도 하나를 포함함)를 포함한다.
- [0013] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR을 포함하고, CDR-H1의 서열은 서열 번호: 4에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H2의 서열은 서열 번호: 5에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H3의 서열은 서열 번호: 6에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 가지며; 경쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR을 포함하고, CDR-L1의 서열은 서열 번호: 1에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L2의 서열은 서열 번호: 2에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L3의 서열은 서열 번호: 3에 제공된 서열과 적어도 60%의 동일성 또는 유사성을 갖는다.
- [0014] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 23에 제공된 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열 번호: 15에 제공된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0015] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 전장 중쇄 및 경쇄를 갖는 완전한 항체 분자, Fab, 변형된 Fab', Fab', F(ab')₂, Fv, VH, VL 및 이의 scFv 단편으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0016] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 27에 제공된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 19에 제공된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0017] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CDR-L1에 대해 서열 번호: 1, CDR-L2에 대해 서열 번호: 2, CDR-L3에 대해 서열 번호: 3, CDR-H1에 대해 서열 번호: 4, CDR-H2에 대해 서열 번호: 5, 및 CDR-

H3에 대해 서열 번호: 6의 서열에 제공된 6개의 CDR을 포함하는 항체의 결합을 교차 차단한다.

- [0018] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 이것이 차단하는 항체와 동일한 에피토프에 결합함으로써 결합을 교차 차단한다.
- [0019] 일부 구체예에서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 이것이 차단하는 항체와 동일한 에피토프에 결합함으로써 결합을 교차 차단한다.
- [0020] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 CSF-1R에 대해 100 pM 이하 또는 10 pM 이하의 결합 친화도를 포함한다.
- [0021] 일부 구체예에서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 CSF-1에 대해 100 pM 이하 또는 10 pM 이하의 결합 친화도를 포함한다.
- [0022] 일부 구체예에서, 암은 CSF-1R의 과발현을 특징으로 한다.
- [0023] 일부 구체예에서, 암은 췌장암, 결장직장암, 중피종, 신경아교종, 신경모세포종, 난소암, 아교모세포종, 골수형성이상 증후군(MDS), 유방암, 전립선암, 피부암, 식도암, 위암, 성상세포암, 자궁내막암, 자궁경부암, 방광암, 신장암, 폐암, 간암, 갑상선암, 또는 두경부암이다.
- [0024] 일부 구체예에서, 암은 결장직장암 및/또는 췌장암이다.
- [0025] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 억제제는 1주에 1회 투여된다.
- [0026] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 억제제는 2주에 1회 투여된다.
- [0027] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 억제제는 1주에 2회 투여된다.
- [0028] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 억제제는 1주에 3회 투여된다.
- [0029] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 억제제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg(예컨대, 약 0.1-750 mg/kg 또는 약 1-100 mg/kg) 범위의 용량으로 투여된다.
- [0030] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 억제제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다.
- [0031] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다.
- [0032] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제는 약 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0033] 일부 구체예에서, CSF-1R 활성의 억제제는 작은 화학 물질 또는 소분자 CSF-1R 억제제이다. 예컨대, 작은 화학 물질 또는 소분자 CSF-1R 억제제는 5 kDa 이하, 예컨대 \leq 약 4 kDa, \leq 약 3 kDa, \leq 약 1.5 kDa 또는 \leq 약 1 kDa의 분자량을 갖는다.
- [0034] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 경구 투여된다.
- [0035] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 1주에 1회 또는 1주에 2회 투여된다.
- [0036] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 매주 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 2주마다 투여된다.
- [0037] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 1주에 1회 3 mg의 용량으로 투여된다.
- [0038] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 1주에 1회 5 mg의 용량으로 투여된다.
- [0039] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 2주에 1회 10 mg의 용량으로 투여된다.
- [0040] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 먼저 투여된다.

- [0041] 일부 구체예에서, 엔티노스타트 및 제2 작용제(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제)는 동시에 투여된다.
- [0042] 일부 구체예에서, HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트) 및 제2 작용제(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제)는 시간적으로 근접하게, 예컨대 암의 치료를 위해 시간적으로 근접하게 투여된다.
- [0043] 일부 구체예에서, 본 개시는 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트) 및 제2 작용제(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제)의 상승작용적 조성물을 제공하며, 여기서 HDAC 억제제 및 제2 작용제는 인체에서(예컨대, 인체에서만) 서로 접촉된다.
- [0044] 일부 구체예에서, 본 개시는 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트) 및 제2 작용제(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제)를 부위에서 서로 접촉시킴으로써 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0045] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 수행된 적어도 하나의 도면을 함유한다. 요구 시 수수료를 납부하면 컬러 도면을 갖는 이 특허 또는 특허 출원의 사본이 사무국에서 제공된다.
 - 도 1은 엔티노스타트 및 Ab535의 조합 요법이 동물 생존을 증진시키는 것을 보이는 생존 플롯이다.
 - 도 2는 엔티노스타트 및 Ab535의 조합이 15일에 종양 성장 억제를 초래함을 보이는 막대 그래프이다.
 - 도 3은 엔티노스타트 및 Ab535의 조합이 종양에서 CD8/T-조절 세포 비율을 증가시키는 것을 보이는 한쌍의 막대 그래프이다.
 - 도 4는 엔티노스타트 및 Ab535의 조합이 종양내 T-조절 세포를 상당히 감소시키는 것을 보이는 한쌍의 막대 그래프이다.
 - 도 5는 항체 Ab535의 조합이 종양 연관된 대식세포(TAM)를 고갈시키는 것을 보이는 한쌍의 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

atggagtggt cctgggtgtt tctgttctt ctgagtgga ccaccgggt
ccactccgaa gtagacatca aggagtctgg acccgctctg gtagaaccaa cccaacact cacttgaca tgfacttta
gtggcttctc atgactacc tatggaatgg gctgaggatg gatcagacag ccacctggca aggcctctgga atggctggcc
aacatctggt gggatgacga caagtactat aaccctgcc tgaaaaaccg gctgaccatt agcaaggata ctctaaaa
tcaagtggtg ctgacatga caaatatgga tccgttgac accgcaacct actactgctg ccgattggt ccataaagt
accctacggc accttaccga taittctgact tttggggcca agggacaatg gtfactgtct ctagcgtctc taaaagggc
ccatcctct tcccctggc gcctgtctc aggagcacct ccgagagcac agccgcctg ggctgctgg tcaaggacta
ctccccgaa ccggtgacgg tctctggaa ctgagcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctcccggct gtcctacagt
ctcaggact ctactccct agcagcgttg taccgtgcc ctccagcagc ttgggacga agacctacac ctgcaacgta
gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagatgg gtagagggcc agcacaggga gggagggtgt ctgctggaag
ccaggctcag cctctctgcc tggacgcacc ccggctgtgc agccccagcc cagggcagca aggatgcc catctgtctc
ctaccggga ggctctgac caccctact atgccaggg agagggtct ctggatttt ccaccaggct cgggcagcc
acaggctgga tgccttacc ccaggccctg cgcatacagg ggcaggtct gcgtcagac ctgcaagag ccataccgg
gaggacctg cccctgacct aagcccacc caaaggcaa actctccact ccctcagctc agacacttc tctctccca
gatctgagta actccaatc ttctctgc agagtccaa tatgtcccc catgccacc atgccagggt aagccaacc
aggctcgc ctccagctca aggcgggaca ggtgccttag agtagcctgc atccaggagc agggcccagc cgggtgctga
cgatccacc tcatctct cctcagcacc ttagtctctg gggggacct cagtctct gttccccca aaaccaagg
acactctcat gatctcccg accctgagg tcagtgctg ggtggtggac gtagccagg aagacccca ggtccagttc
aactggtacg tggatggctg ggagggtcat aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag ttaacagca cgtaccgtgt
ggtcagctc ctaccctcc tgcaccagga ctgctgaac ggcaaggagt acaagtcaaa ggtctcaac aaaggcctcc
cgtctctca cgagaaaacc atctcaaa ccaagggtgg gaccacggg gtcgagggc cacatggaca gagtgcagt
cggcccacc tctccctgg gagtaccgc tgtccaacc tctgtccca caggcagcc ccgagagcca caggtgtaca
cctgccccc atccaggag gatgtagca agaaccagg cagcctgacc tgcctgtca aaggcttca cccagcagc
atgcctgg agtgggagc caatgggag ccggagaaca actacaagc cagcctccc gtagtgact ccgacggctc
cttctctc tacagcaggc taaccgtgga caagagcagg tggcaggagg ggaatgtct ctatgtctc gtagtcatg
aggctctga caaccctac acacagaaga gcctctcct gtctctgggt aaa (서열 번호: 30)

[0046]

[0047]

인간 VK1 2-1-(1) 012 JK4 어셉터 프레임워크:

DIQMTQSPSS LSASVGDRV
ITCRASQSI SYLNWYQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD
FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTKVEIK (서열 번호: 31)

[0048]

[0049]

인간 VK1 2-1-(1) 012 JK4 어셉터 프레임워크:

gacatccaga tgaccagtc tcaatcctc
ctgtctcat ctgtaggaga cagagtcacc atacttgc gggcaagtca gagcattagc agctattaa attggtatca
gcagaaacca gggaaaagccc claatctct gatctatgt gcatccagtt tgcagggtgg ggtccatca aggttcagt
gcagtggatc tgggacagat tcaactctca ccatcagcag tctgcaacct gaagatttg caactacta ctgtaacag
agttacagta cccctctac tttcggcgga gggaccaagg tggagatcaa a (서열 번호: 32)

[0050]

[0051]

인간 VH2 3-1 2-70 JH3 어셉터 프레임워크:

QVTLKESGPA LVKPTQTLTL
TCTFSGFSL S TSGMRVSWIR QPPGKALEWL ARIDWDDDKF YSTSLKTRLT
ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI AFDIWGQGM VTVS (서열 번호: 33)

[0052]

[0053] 인간 VH2 3-1 2-70 JH3 어셉터 프레임워크:

caggtcacct tgaaggagtc tggctctgcg
 ctgggtaaac ccacacagac cctcacactg acctgcacct tctctgggft ctcactcagc actagtggaa tgcgtgtgag
 ctggatccgt cagccccag ggaaggccct ggagtggtt gcacgcattg attgggatga tgataaatc tacagcacat
 ctctgaagac caggtcacc atctccaagg acacctcaa aaaccagtg gtccttaca tgaccaacat ggacctgtg
 gacacagcca cgtattactg tgcacggata gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct ct

[0054] (서열 번호: 34)

[0055] CSF-1R에 대한 아미노산 서열:

MGPVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL
 VVKPGATVTL RCVGNNGSVEW DGPPSPHWTL YSDGSSSILS TNNATFQNTG
 TYRCTEPGDP LGGSAIHLVY VKDPPARPWNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT
 DPVLEAGVSL VRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL
 MGGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD
 VNFDFVLQHN NTKLAIPQQS DFHNNRYQKV LTLNLDQVDF QHAGNYSCVA
 SNVQKGKSTS MFFRVVESAY LNLSSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG
 LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDITY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS
 FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWF INGSGTLLCA ASGYPQPNVT
 WLQCSGHTDR CDEAQLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN
 QTYECRAHNS VSGSGWAFIP ISAGAHTHPP DEFLFTPVVV ACMSIMALLL
 LLLLLLYKY KQKPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN
 NLQFGKTLGA GAFGKVVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAHADKEAL
 MSELKIMSHL QHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE
 AMLGPSLSPG QDPEGVDYK NIHLEKKYVR RDSGFSSQGV DTYVEMRPVS
 TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLLHFSS QVAQGMFLA SKNCIHRDVA
 ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGNARLPVK WMAPESIFDC
 VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF
 APKNIYSIMQ ACWALEPTHR PTFQQICSFL QEQAQEDRRE RDYTNLPSSS
 RSGSGSSSSS ELEEESSSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC (서열 번호: 35)

[0056] (서열 번호: 35)

[0057] CSF-1R에 대한 아미노산 서열:

MRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGRKVMSSISIRLKVQK

[0058] (서열 번호: 36)

[0059] CSF-1R에 대한 아미노산 서열: (SNP V32G, A245S, H247P, V279M 위치가 밑줄로 표시됨):

IPVIEPSVPELVKPGATVTLRCVGNNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNNATFQN
 TGTYRCTEPGDP LGGSAIHLVYVKDPPARPWNVLAQEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLE
 AGVSLVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGRKVMSSISIRL
 KVQKVIPGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFDFVLQHNNTKLAIHQSDF
 HNNRYQKVLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNQKGKSTS MFFRVVESAYLNLSSSEQN
 LIQEVTVGEGLNLKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPKLANATTKDITYRHTFT
 LSLPRLKPSEAGRYSFLARNPGGWRALTFELTLRY PPEVSVIWFINGSGTLLCAASGY
 PPNVTWLQCSGHTDR CDEAQLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQ
 TYECRAHNSVSGSGWAFIPISAGAHTHPPDE (서열 번호: 37)

[0060] (서열 번호: 37)

MGPGVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVNGNSVEW
 DGPPSPHWTL YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY
 VKDPARPWNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRVRGRPLMR
 HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGGRKVMSSIS IRLKVQKVIP
 GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFDFVLQHN NTKLAIPQOS
 DFHNNRYQKV LTLNLDQVDF QHAGNYSCVA SNVQKGHSTS MFFRVVESAY
 LNLSSQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK
 LANATTKDITY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY
 PPEVSVIWF INGSGTLLCA ASGYQPQNVW WLQCSGHTDR CDEAQLVQVW
 DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP
 ISAGAHTHPP DE (서열 번호: 38)

[0061]

[0062]

항-CSF-1 항체

[0063]

본 개시는 또한, 본원에 개시된 임의의 방법 및 조합 요법에 적합한, CSF-1, 바람직하게는 인간 CSF-1에 특이적으로 결합하고 CSF-1을 억제시키는 작용을 하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 제공한다. CSF-1 발현은 많은 암 유형에서 저조한 진단 및 종양 진행과 관련이 있다. 증가된 수준의 CSF-1은, 종양 간질 및 저조한 질환 예후의 주요 인자인, 종양 연관된 대식세포의 증가된 수준과 연관된다. 일부 구체예에서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 단편은 CSF-1의 활성을 억제한다. 일부 구체예에서, 항-CSF-1 항체는 c-fms 수용체에 대한 CSF-1의 결합을 억제하고, c-fms의 활성화를 차단하거나 방지한다. 일부 구체예에서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 및/또는 인간 항-CSF-1 항체 또는 이의 단편이다. 일부 구체예에서, 인간 항-CSF-1 항체는, 비인간 트랜스제닉 동물, 예컨대 설치류가 인간 항체를 생성하도록 게놈이 인간 면역글로불린 유전자를 포함하는 설치류를 면역화시킴으로써 생성된다. CSF-1에 대한 항체는 당해 분야에 공지되어 있다. 바람직하게는 CSF-1 활성을 억제하는 항체는 US8652469 B2 및 W02013068902(각각의 내용이 전부 참조로 본원에 포함됨)에 개시되어 있는 것을 포함한다. 예컨대, CSF-1을 억제하는 항체는 MCS110을 포함한다.

[0064]

일부 구체예에서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 CSF-1에 대해 100 pM 이하 또는 10 pM 이하의 결합 친화도를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다.

[0065]

CSF-1R의 억제제

[0066]

본 개시는 또한, 본원에 개시된 임의의 방법 및 조합 요법에 적합한, CSF-1R 활성을 억제하는 기능을 하는 CSF-1R 활성, 바람직하게는 인간 CSF-1R의 억제제를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "CSF-1R 활성"은 CSF-1R에 대해 당해 분야에서 이해되는 활성의 스펙트럼, 특히 인간 CSF-1R 및 이의 이소형, 예컨대 1, 2, 3 또는 모든 이소형의 활성을 지칭한다. 예컨대, 수용체에 대한 리간드의 결합은 특정 티로신 잔기에서 CSF-1R의 인산화를 유도하고(Bourette RP and Rohrschneider LR, 2000, Growth Factors17: 155-166), 신호 전달 이벤트의 연속적인 캐스케이드는 세포 이동, 생존, 분화 및 증식을 매개할 수 있다(Suzu Setal, 1997, J Immunol, 159, 1860-7; Yeung Y-G and Stanley ER, 2003, Mol Cell Proteomics, 2, 1143-55; Yu W et al 2008, J Leukoc 25 Biol84(3), 852-63). 선택된 티로신 잔기 대신 페닐알라닌 잔기를 포함하는 돌연변이체 CSF-1R 수용체 분자의 형질감염된 세포에서의 발현은 특정 티로신 잔기와 세포 결과물, 예컨대 생존, 증식 및 형태와의 연관성을 나타내었다(Yu et al J Leukoc Biol 2008 Sep 84(3): 852-863). 분자 특이적 항체와 함께 항-포스포티로신 항체를 사용하는 단백질체학적 접근 및 면역블롯팅 기술은 수용체의 리간드 자극 후 이들 세포 기능을 매개하는 데에 관여되는 다수의 세포내 분자를 확인하였다(Yeung Y-G et al, 1998, J Biol Chem. 13, 273(46): 17128-37; Husson H et al, 1997, Oncogene15, 14(19): 2331-8).

[0067]

본 개시에 따른 CSF-1R 활성의 억제제는 CSF-1R의 활성을 방해하는, 예컨대 감소/억제 또는 차단하는 작용제이다. CSF-1R의 활성을 방해하는 작용제가 특히 바람직하다. 본 개시에 따른 억제제는 CSF-1R 활성을 부분적으로 또는 완전히 억제할 수 있다. 본 개시의 방법 및 조합 요법에 적합한 억제제는, 제한 없이, IL-34, CSF-1 또는 CSF-1 수용체(CSF-1R), 또는 IL-34, CSF-1 또는 CSF-1R을 코딩하는 핵산 분자와 상호작용(예컨대, 이에 결합 또는 이를 인식)할 수 있거나, IL-34, CSF-1 또는 CSF-1R의 발현을 억제할 수 있거나, CSF-1R 및 CSF-1 및/또는 IL-34 간의 상호작용을 억제할 수 있는 억제제를 포함한다. 이러한 억제제는, 제한 없이, 항체, 핵산(예컨대, DNA, RNA, 안티센스 RNA 및 siRNA), 탄수화물, 지질, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드모방체,

소분자 및 다른 약물일 수 있다.

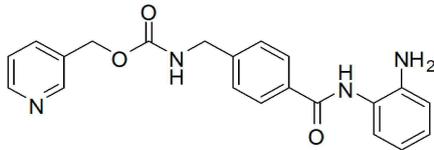
- [0068] 일부 구체예에서, CSF-1R 활성의 억제제는 작은 화학 물질 또는 소분자 CSF-1R 억제제이다. 일구체예에서, 억제제는 수용체 CSF-1R에 대한 CSF-1의 결합을 차단한다. 일부 구체예에서, 억제제는 고도로 선택적인 소분자 CSF-1R 억제제이다. 소분자 CSF-1R 억제제의 예는 DCC-3014, ARRY-382, GW2580, BLZ94, PLX3397, PLX7386, JNJ-40346527, 이마티닙, 다사티닙, 수니티닙, CEP-701, 및 PKC-412를 포함하나 이로 제한되지 않는다. 소분자 CSF-1R 억제제의 다른 예는, 예컨대 문헌(Ramachandran et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(10): 2153-2160; Mashkani et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18(5): 1789-1797; and Patel et al., *Curr Top Med Chem*. 2009, 9(7):599-610, 각각의 내용이 전부 참조로 본원에 포함됨)에 기재되어 있다.
- [0069] 적합한 억제제의 예는 CSF-1에 결합하고 천연 CSF-1 수용체에 대한 결합을 방해하는 CSF-1 수용체의 합성적 기능 단편, CSF-1 수용체에 결합하고 천연 CSF-1 수용체에 대한 결합을 방해하는 CSF-1의 합성적 기능 단편, CSF-1 수용체에 결합하고 천연 CSF-1 수용체에 대한 결합을 방해하는 IL-34의 합성적 기능 단편, CSF-1 또는 IL-34 또는 CSF-1 수용체에 결합하고 CSF-1 수용체-리간드 상호작용을 방해하는 항체, CSF-1, IL-34 또는 CSF-1 수용체를 코딩하는 mRNA에 특이적으로 하이브리드화하는 안티센스 핵산 분자, 또는 IL-34, CSF-1 또는 CSF-1R의 활성을 억제하는 소분자 또는 다른 약물을 포함하나 이로 제한되지 않는다. CSF-1 수용체 활성 억제제는 이러한 억제제를 확인하고 생성하는 방법과 같이 당해 분야에 공지되어 있다. 중화하는 항-CSF-1 항체는, 예컨대 문헌(Weir et al., 1996, *J Bone Miner. Res.* 11, 1474-1481 and Haran-Ghera et al, 1997, *Blood*, 89, 2537-2545)에 기재되어 있으며, 이는 또한 항-CSF-1R 항체를 기재한다. CSF-1에 대한 안티센스 길항제도 기재되어 있다(EP1223980).
- [0070] 적합한 억제제일 수 있는 작용제는 많은 후보 작용제에서 선택될 수 있다. 후보 작용제의 예는 핵산(예컨대, DNA 및 RNA), 탄수화물, 지질, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드모방체, 소분자 및 다른 약물을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 작용제는 생물학적 라이브러리; 공간적으로 어드레스할 수 있는 병렬 고체상 또는 용액상 라이브러리; 디컨볼루션을 필요로 하는 합성 라이브러리 방법; "일-비드 일-화합물" 라이브러리 방법; 및 친화성 크로마토그래피 선별을 이용하는 합성 라이브러리 방법을 포함하는 당해 분야에 공지된 조합 라이브러리 방법 중 임의의 다수 접근법을 이용하여 수득될 수 있다. 생물학적 라이브러리 접근법은 펩티드 라이브러리에 적합하고, 다른 4개의 접근법은 펩티드, 비펩티드 올리고머 또는 화합물의 소분자 라이브러리에 적용가능하다(Lam, 1997, *Anticancer Drug Des.* 12:145; U.S. 5,738,996; 및 U.S. 5,807,683). 분자 라이브러리 합성을 위한 본 설명에 기초한 적합한 방법의 예는, 예컨대 문헌(DeWitt et al, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6909; Erb et al, 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11422; Zuckermann et al, 1994, *J. Med. Chem.* 37:2678; Cho et al, 1993, *Science* 261:1303; Carrell et al, 1994, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2059; Carrell et al, 1994, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2061; and Gallop et al, 1994, *J. Med. Chem.* 37:1233)에서 찾을 수 있다. 화합물의 라이브러리는, 예컨대 용액(예컨대, Houghten, 1992, *Bio/Techniques* 13:412-421)에서, 또는 비드(Lam, 1991, *Nature* 354:82-84), 칩(Fodor, 1993, *Nature* 364:555-556), 박테리아(US 5,223,409), 포자(US 5,571,698; 5,403,484; 및 5,223,409), 플라즈미드(Cull et al, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:1865- 1869) 또는 파아지(Scott and Smith, 1990, *Science* 249:386-390; Devlin, 1990, *Science* 249:404-406; Cwirla et al, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:6378-6382; and Felici, 1991, *J. Mol. Biol.* 222:301-310) 상에서 제시될 수 있다.
- [0071] 히스톤 데아세틸라제
- [0072] 암, 종양, 종양 관련된 장애, 및 신생물 질환 상태는 심각하고 종종 생명을 위협하는 상태이다. 빠르게 증식하는 세포 성장을 특징으로 하는 이들 질환 및 장애는 이의 치료에 효과적인 치료제의 확인에 관한 연구 노력의 주체가 되고 있다. 이러한 작용제는 환자의 생존을 연장시키거나, 신생물과 연관된 빠르게 증식하는 세포 성장을 억제하거나, 신생물의 퇴행을 초래한다.
- [0073] HDAC는 3가지 부류(I, II 및 III 부류)로 그룹화되는 적어도 18개의 효소를 포함하는 패밀리이다. I 부류의 HDAC는 HDAC 1, 2, 3 및 8을 포함하나 이로 제한되지 않는다. I 부류의 HDAC는 핵에서 발견될 수 있으나 전사 조절 리프레서와 관련되는 것으로 여겨진다. II 부류의 HDAC는 HDAC 4, 5, 6, 7 및 9를 포함하나 이로 제한되지 않으며, 세포질 뿐만 아니라 핵 둘 다에서 발견될 수 있다. III 부류의 HDAC는 NAD 의존적 단백질로 여겨지며, 시르투린 단백질 패밀리의 구성원을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 시르투린 단백질의 비제한적 예는 SIRT1-7을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적 HDAC"는 3가지 HDAC 부류 모두와 상호작용하지 않

는 HDAC 억제제를 지칭한다.

[0074] HDAC 억제제

[0075] HDAC 억제제는 염색질 리모델링 및 유전자 발현 조절을 통해 혈액 및 고형 악성종양에서 분화 및 아포토시스를 촉진하는 새로운 치료제 부류이다. 벤즈아미드(예컨대, 엔티노스타트), 단쇄 지방산(예컨대, 나트륨 페닐부티레이트); 히드록삼산(예컨대, 수베로일아닐리드 히드록삼산 및 트리코스타틴 A); 2-아미노-8-옥소-9,10-에폭시-데카노일 모이어티를 포함하는 시클릭 테트라펩티드(예컨대, 트라포신 A) 및 2-아미노-8-옥소-9,10-에폭시-데카노일 모이어티가 없는 시클릭 펩티드(예컨대, FK228)를 포함하는 수개의 HDAC 억제제가 확인되었다. 엔티노스타트는 다수 유형의 고형 종양 및 혈액 암에서 임상 연구가 진행 중인 벤즈아미드 HDAC 억제제이다. 엔티노스타트는 빠르게 흡수되며, 약 100시간의 반감기를 갖고, 중요하게는, 히스톤 아세틸화의 변화가 엔티노스타트 투여 후 수주 동안 지속된다.

[0076] HDAC 억제제는 범 HDAC 억제제 및 선택적 HDAC 억제제로 크게 분류될 수 있다. 공지된 HDAC 억제제에 대해 큰 구조적 다양성이 있지만, 그들은 공통된 특징: 효소 활성 부위와 상호작용하는 부분 및 활성 부위로 이끄는 채널 내부에 있는 측쇄를 공유한다. 이는 히드록사메이트 기가 활성 부위와 상호작용하는 것으로 여겨지는, 히드록사메이트, 예컨대 SAHA에서 볼 수 있다. 펩티드류의 경우, 디술폰아이드 결합의 세포내 환원이 4-탄소 알케닐쇄에 부착된 유리 티올 기(이는 활성 부위와 상호작용함)를 생성하는 것으로 여겨진다. HDAC 억제제들 간의 차이는 활성 부위에 대해 채널의 반대쪽 끝에 있는 HDAC 채널의 가장자리와 상호작용하는 방식에 있다. 이는 HDAC 억제제와 채널의 가장자리 사이의 상호작용이며, 적어도 부분적으로 범 HDAC 억제제, 예컨대 SAHA와 선택적 HDAC 억제제, 예컨대 펩티드류 사이의 HDAC 선택성에서 일부 관찰된 차이를 설명하는 것으로 여겨진다. 특히 바람직한 HDAC 억제제는 엔티노스타트이다. 엔티노스타트는 N-(2-아미노페닐)-4-[N-(피리딘-3-일)메톡시카보닐아미노-메틸]-벤즈아미드의 화학명 및 하기에 나타난 화학 구조를 갖는다. 일양태에서, 본 개시는 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제, 예컨대 엔티노스타트를 포함하는 조합을 제공한다.



[0077] 엔티노스타트의 화학 구조

[0079] 제형 및 치료 방법

[0080] 본원에 개시된 임의의 항체(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체)가 본 개시의 방법, 키트, 조성물 또는 조합 요법에 사용될 수 있다.

[0081] 일부 구체예에서, 본 개시의 약학 조성물은 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0082] 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 CSF-1R 활성의 억제제는 HDAC 억제제와의 조합 요법의 일부로서 투여하기에 적합하다. 예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제는 하나 이상의 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)와의 조합 요법의 일부로서 투여하기에 적합하고, 함께, 순차적으로 또는 교대로 투여하기에 적합하다. 본 개시는 또한 치료학적 유효량의 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물 및 치료학적 유효량의 HDAC 억제제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물의 조합에 관한 것이다.

[0083] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)는 단일 치료 조성물로서 제형화되고, 항-CSF-1R 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)는 동시에 투여된다.

[0084] 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)는 서로 분리되어 있고, 예컨대 각각은 분리된 치료 조성물로 제형화되고, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및

HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)는 동시에 투여되거나, 항-CSF-1R 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 엔티노스타트를 포함하는 HDAC 억제제는 치료 요법 동안 상이한 시간에 투여된다.

- [0085] 예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제는, 예컨대 암을 치료하기 위해 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)의 투여 전에 또는 동시에 투여된다. 또 다른 예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제는, 예컨대 암을 치료하기 위해 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)의 투여에 이어 투여된다. 대안적으로, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)는 교대 방식으로 투여된다. 본원에 기재된 바와 같이, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 엔티노스타트를 포함하는 HDAC 억제제는 단일 용량으로 또는 다수 용량으로 투여된다.
- [0086] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 조합은 이를 필요로 하는 피험체에서 암 또는 세포 증식 장애를 치료하는 데에 사용된다.
- [0087] 본원에 사용된 바와 같이, "비정상적 세포 성장"은 정상 세포의 비정상적 성장 및 비정상 세포의 성장을 포함하는 정상적 조절 메카니즘(예컨대, 접촉 억제의 상실)과 무관한 세포 성장을 지칭한다.
- [0088] 본원에 기재된 "신생물"은 자율 성장 및 체세포 돌연변이에 의해 정상 세포와 구별되는 비정상적이고 비조절되고 비조직화된 세포 증식이다. 신생물 세포가 성장하고 분열함에 따라, 그들은 그들의 유전적 돌연변이 및 증식 특성을 자손 세포에게 전달한다. 신생물 또는 종양은 신생물 세포의 축적이다. 일부 구체예에서, 신생물은 양성 또는 악성이다.
- [0089] 본원에 사용된 "전이"는 림프관 또는 혈관을 통한 종양 세포의 전파를 지칭한다. 전이는 또한 장액 공동 또는 지주막하 또는 다른 공간을 통한 직접적 연장에 의한 종양 세포의 이동을 지칭한다. 전이 과정을 통해, 신체의 다른 영역으로의 종양 세포 이동은 초기 출현 부위로부터 떨어진 영역에서 신생물을 확립한다.
- [0090] 본원에 논의된 바와 같이, "혈관형성"은 종양 형성 및 전이에서 두드러진다. 혈관형성 인자는 수개의 고행 종양, 예컨대 횡문근육종, 망막모세포종, 유잉 육종, 신경모세포종, 및 골육종과 연관되는 것으로 밝혀졌다. 종양은 영양분을 제공하고세포 노폐물을 제거하기 위한 혈액 공급 없이는 확장될 수 없다. 혈관형성이 중요한 종양은 고행 종양, 예컨대 신장 세포 암종, 간세포 암종, 및 양성 종양, 예컨대 청신경초종, 및 신경섬유종증을 포함한다. 혈관형성은 혈액 매개 종양, 예컨대 백혈병과 연관되어 있다. 혈관형성은 백혈병을 일으키는 골수의 이상에서 역할을 하는 것으로 여겨진다. 혈관형성의 예방은 암성 종양의 성장 및 종양의 존재로 인한 피험체에 대한 결과적인 손상을 정지시킬 수 있다.
- [0091] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "세포 증식 장애"는 세포의 비조절된 또는 비정상적 성장 또는 이 둘 모두가 암성이거나 아닐 수 있는 원치 않는 병태 또는 질환의 발달을 이끌 수 있는 상태를 지칭한다. 예시적인 세포 증식 장애는 세포 분열이 탈조절되는 다양한 상태를 포함한다. 예시적 세포 증식 장애는 신생물, 양성 종양, 악성 종양, 전암성 상태, 제자리 종양, 피막성 종양, 전이성 종양, 액상 종양, 고행 종양, 면역학적 종양, 혈액 종양, 암, 암종, 백혈병, 림프종, 육종 및 빠르게 분열하는 세포를 포함하나 이로 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 "빠르게 분열하는 세포"는 동일한 조직 내의 인접하거나 나란히 놓인 세포 사이에서 예상되거나 관찰되는 것을 초과하거나 이보다 큰 속도로 분열하는 임의의 세포로 정의된다.
- [0092] 예시적 암은 부신피질 암종, AIDS-관련된 암, AIDS-관련된 림프종, 항문암, 항문직장암, 항문관암, 충수암, 소아 소뇌 별아교세포종, 소아 대뇌 별아교세포종, 기저 세포 암종, 피부암(비흑색종), 담도암, 간의 담관암, 간내 담관암, 방광암, 비뇨 방광암, 골 및 관절 암, 골육종 및 악성 섬유 조직구종, 뇌암, 뇌 종양, 뇌줄기 신경아교종, 소뇌 별아교세포종, 대뇌 별아교세포종/악성 신경아교종, 뇌실막세포종, 속질모세포종, 천막위 원시 신경외배엽 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경아교종, 유방암, 기관지 샘종/카르시노이드, 카르시노이드 종양, 위장, 신경계 암, 신경계 림프종, 중추신경계 암, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 골수증식 장애, 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 림프구 신생물, 균상식육종, 세자리 증후군, 자궁내막암, 식도암, 두개의 생식 세포 종양, 생식선의 생식 세포 종양, 간의 담관암, 눈암, 안내 흑색종, 망막모세포종, 담낭암, 위(위장) 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 간질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 임신 영양막 종양 신경아교종, 두경부암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 안구암, 섬세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암(kidney cancer), 신장암(renal

cancer), 신장암(kidney cancer), 후두암, 급성 림프모구 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 틸세포 백혈병, 구순 및 구강 암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, AIDS-관련된 림프종, 비호지킨 림프종, 일차 중추신경계 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 속질모세포종, 흑색종, 안내(눈) 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 중피종, 전이성 편평 경부 암, 입의 암, 설암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 균상식육종, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식 질환, 만성 골수 백혈병, 급성 골수 백혈병, 다발 골수종, 만성 골수증식 장애, 코인두암, 신경모세포종, 경구암, 구강암, 입인두암, 난소암, 난소 상피암, 난소 저악성 잠재적 종양, 췌장암, 섬세포 췌장암, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 송과체모세포종 및 천막위 원시 신경외배엽 종양, 너하수체 종양, 형질 세포 신생물/다발 골수종, 흉막폐 모세포종, 전립선암, 직장암, 신우 및 요관, 이행 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종 종양의 유잉 패밀리, 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁암, 자궁 육종, 피부암(비흑색종), 피부암(흑색종), 메르켈 세포 피부 암종, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 위장(위) 암, 천막위 원시 신경외배엽 종양, 고환암, 목구멍암, 흉선종, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관 및 다른 비뇨기의 이행 세포암, 임신 영양막 종양, 요도암, 자궁내막 자궁암, 자궁 육종, 자궁체암, 질암, 외음부암, 및 빌름스 종양을 포함하나 이로 제한되지 않는다.

[0093] 일부 구체예에서, 암은 급성 골수 백혈병(AML), 급성 림프모구 백혈병(ALL), 만성 림프모구 백혈병(CALL), 비호지킨 림프종(NHL), 다발 골수종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 b-세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격 b-세포 림프종(PFBC), 또는 전환된 소포 림프종(TFF)이다. 일부 구체예에서, 암은 중피종, 췌장암, 신경아교종, 신경모세포종, 난소암, 아교모세포종, 골수형성이상 증후군(MDS), 유방암, 전립선암, 결장직장암, 피부암, 식도암(oesophageal cancer), 식도암(esophageal cancer), 위암, 성상세포암, 자궁내막암, 자궁경부암, 방광암, 신장암, 폐암, 간암, 갑상선암, 또는 두경부암이다.

[0094] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 장애, 질환 또는 병태; 또는 장애, 질환 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 경감시키거나 제거시키는 것; 또는 장애, 질환 또는 병태 자체의 원인(들)을 경감시키거나 제거시키는 것을 포함하고자 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "예방" 또는 "예방하다"는 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거시키는 것을 기술한다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "경감시키다"는 장애의 징후 또는 증상의 중증도가 감소되는 과정을 기술하고자 한다. 중요하게는, 징후 또는 증상은 제거 없이 경감될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물의 투여는 징후 또는 증상의 제거를 초래 제거하지만, 제거가 필요하지 않다. 유효 용량은 징후 또는 증상의 중증도를 감소시킬 것으로 예상된다. 예컨대, 다수의 위치에서 발생할 수 있는 장애, 예컨대 암의 징후 또는 증상은, 암의 중증도가 다수의 위치 중 적어도 하나에서 감소되는 경우 경감된다.

[0096] 암을 치료하면 종양의 크기가 감소될 수 있다. 종양 크기의 감소는 또한 "종양 퇴행"으로 지칭될 수 있다. 바람직하게는, 치료 후, 종양 크기는 치료 이전 이의 크기에 비해 5% 이상 감소되고; 더욱 바람직하게는, 종양 크기는 10% 이상 감소되고; 더욱 바람직하게는 20% 이상 감소되고; 더욱 바람직하게는 30% 이상 감소되고; 더욱 바람직하게는 40% 이상 감소되고; 더욱 더 바람직하게는 50% 이상 감소되고; 가장 바람직하게는 75% 이상 감소된다. 종양 크기는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 종양 크기는 종양 직경으로 측정될 수 있다.

[0097] 암을 치료하면 비치료된 피험체의 집단과 비교하여 치료된 피험체의 집단의 평균 생존 시간을 증가시킬 수 있다. 바람직하게는, 평균 생존 시간은 30일 초과; 더욱 바람직하게는 60일 초과; 더욱 바람직하게는 90일 초과; 가장 바람직하게는 120일 초과로 증가된다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예컨대 집단에 대해 활성 화합물로의 치료 개시 후 생존의 평균 길이를 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 또한, 예컨대 집단에 대해 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)를 포함하는 본 개시의 조합물의 제1 라운드의 치료를 마친 후 평균 생존 길이를 계산함으로써 측정될 수 있다.

[0098] "약학 조성물" 또는 "치료 조성물"은 활성 성분, 예컨대 본원에 개시된 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제 또는 HDAC 억제제를 함유하는 피험체에게 투여하기에 적합한 형태의 제형이다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 벌크 또는 단위 용량 형태이다. 단위 용량 형태는, 예컨대 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단일 용량 중의 활성 성분(예컨대, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체의 제형)의

양은 유효량이며, 관련되는 특정 치료에 따라 다양하다. 당업자는 때때로 환자의 나이 및 상태에 따라 용량에 일반적인 변화가 필요하다는 것을 이해할 것이다. 용량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉강내, 경막내, 비강내 등을 포함하는 다양한 경로가 고려된다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 산제, 스프레이, 연고제, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액제, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일구체에 있어서, 활성 화합물은 약학적으로 허용되는 담체, 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 함께 멸균 조건 하에서 혼합된다.

- [0099] 본원에 사용된 "활성 성분"은 관련 용량에서 약리학적 효과, 예컨대 치료 효과를 갖는 성분을 지칭한다.
- [0100] "약학적으로 허용되는 담체"는 일반적으로 안전하고, 무독성이며, 생물학적이지 않고 달리 유해하지 않은 약학 조성물을 제조하는 데에 유용한 담체를 의미하며, 수의학적 이용 뿐만 아니라 인간 약학적 이용에 허용되는 부형제를 포함한다. 예컨대, 약학적으로 허용되는 담체는 그 자체가 조성물을 받는 개체에게 유해한 항체 생성을 유도하지 않아야 하며, 독성이 없어야 한다. 적합한 담체는 크고 느리게 대사되는 거대분자, 예컨대 단백질, 폴리펩티드, 리포솜, 폴리사카라이드, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합체성 아미노산, 아미노산 공중합체 및 비활성 바이러스 입자일 수 있다.
- [0101] 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 무기산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트 및 술페이트, 또는 유기산 염, 예컨대 아세테이트, 프로피오네이트, 말로네이트 및 벤조에이트가 사용될 수 있다.
- [0102] 치료 조성물 중의 약학적으로 허용되는 담체는 추가로 액체, 예컨대 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올을 함유할 수 있다. 추가로, 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충 물질이 이러한 조성물에 존재할 수 있다. 이러한 담체는 약학 조성물이 환자에 의한 섭취를 위해 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리 및 현탁제로 제형화될 수 있게 한다.
- [0103] 투여에 적합한 형태는, 예컨대 주사 또는 주입에 의해, 예컨대 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여에 적합한 형태를 포함한다. 제품이 주사 또는 주입용인 경우, 이는 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁제, 용액제 또는 에멀전의 형태를 취할 수 있으며, 이는 제형화제, 예컨대 현탁제, 보존제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체 분자는 사용 전에 적합한 멸균 액체로의 재구성을 위한 무수 형태일 수 있다.
- [0104] 일단 재형화되면, 본 개시의 조성물은 피험체에게 직접적으로 투여될 수 있다.
- [0105] 특정 구체에 있어서, 최종 제형의 pH는 항체 또는 단편의 등전점(pI) 값과 유사하지 않으며, 예컨대 제형의 pH가 7 이면, 8-9 이상의 pI가 적합할 수 있다. 이 때문에 구애됨이 없이, 이는 궁극적으로 증진된 안정성을 갖는 최종 제형을 제공할 수 있는 것으로 생각되며, 예컨대 항체 또는 단편은 용액에 남아 있다.
- [0106] 하나의 예에서, pH 4.0 내지 7.0 범위의 약학적 제형은 본 개시에 따른 항체 1 내지 200 mg/mL, 완충제 1 내지 100 mM, 계면활성제 0.001 내지 1%, a) 안정화제 10 내지 500 mM, b) 안정화제 10 내지 500 mM 및 등장화제 5 내지 500 mM, 또는 c) 등장화제 500 mM를 포함한다.
- [0107] 본 개시의 약학 조성물은 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수내, 경막내, 심실내, 경피(transdermal), 경피(transcutaneous)(예컨대, W098/20734 참조), 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하, 질내 또는 직장 경로를 포함하나 이로 제한되지 않는 다양한 경로로 투여될 수 있다. 히포스프레이드 본 개시의 약학 조성물을 투여하는 데에 사용될 수 있다. 전형적으로, 치료 조성물은 액상 용액 또는 현탁액과 같은 주사제로서 제조될 수 있다. 주사 전 액체 비히클 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다.
- [0108] 조성물의 직접 전달은 일반적으로 주사에 의해 피하로, 복강내로, 정맥내로 또는 근육내로 달성되거나 조직의 간질 공간 내로 전달될 것이다. 조성물은 또한 병소로 투여될 수 있다. 투약 치료는 단일 용량 스케줄 또는 다수 용량 스케줄일 수 있다.
- [0109] 조성물 중의 활성 성분은 항체 분자일 것임을 이해할 것이다. 따라서, 위장관에 의해 분해되기 쉬울 것이다. 따라서, 조성물이 위장관을 이용하는 경로에 의해 투여되는 경우, 조성물은 항체를 분해로부터는 보호하지만 일단 위장관으로부터 흡수되면 항체를 방출하는 작용제를 함유할 필요가 있을 것이다.
- [0110] 약학적으로 허용되는 담체에 대한 철저한 논의가 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, N.J. 1991))에서 이용 가능하다.
- [0111] 일구체에 있어서, 제형은 흡입을 포함하는 국소 투여를 위한 제형으로 제공된다.

- [0112] 적합한 흡입가능 제제는 흡입가능 산제, 추진 가스를 함유하는 계량 에어로졸 또는 추진 가스가 없는 흡입가능 용액제를 포함한다. 활성 물질을 함유하는 본 개시에 따른 흡입가능 산제는 상술된 활성 물질 또는 상술된 활성 물질과 생리학적으로 허용되는 부형제의 혼합물로만 이루어질 수 있다.
- [0113] 이들 흡입가능 산제는 모노사카라이드(예컨대, 글루코스 또는 아라비노스), 디사카라이드(예컨대, 락토스, 사카로스 및 말토스), 올리고- 및 폴리사카라이드(예컨대, 텍스트란), 폴리알콜(예컨대, 소르비톨, 만니톨 및 자일리톨), 염(예컨대, 염화나트륨, 탄산칼슘) 또는 이들과 또 다른 것의 혼합물을 포함할 수 있다. 모노- 또는 디사카라이드가 적합하게 사용되지만, 락토스 또는 글루코스의 사용이 특히 그들의 수화물 형태인 것만은 아니다.
- [0114] 폐에 침착시키기 위한 입자는 10 마이크로미터 미만, 예컨대 1-9 마이크로미터, 예컨대 0.1 내지 5 μm , 특히 1 내지 5 μm 의 입자 크기를 필요로 한다. 활성 성분(예컨대, 항체 또는 단편)의 입자 크기가 가장 중요하다.
- [0115] 흡입가능 에어로졸을 제조하는 데에 사용될 수 있는 추진 가스는 당해 분야에 공지되어 있다. 적합한 추진 가스는 탄화수소, 예컨대 n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄 및 할로탄화수소, 예컨대 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 시클로프로판 또는 시클로부탄의 염소치리된 및/또는 불소치리된 유도체 중에서 선택된다. 상술된 추진 가스는 그 자체로 또는 그의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0116] 특히 적합한 추진 가스는 TG 11, TG 12, TG 134a 및 TG227 중에서 선택되는 할로겐화된 알칸 유도체이다. 상술된 할로겐화된 탄화수소 중에서, TG134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 및 TG227(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 및 이의 혼합물이 특히 적합하다.
- [0117] 추진 가스-함유 흡입가능 에어로졸은 또한 다른 성분, 예컨대 공용매, 안정화제, 표면활성제(계면활성제), 향산화제, 윤활제 및 pH 조절을 위한 수단을 함유할 수 있다. 이들 성분 모두가 당해 분야에 공지되어 있다.
- [0118] 본 개시에 따른 추진 가스-함유 흡입가능 에어로졸은 5 중량% 이하의 활성 물질을 함유할 수 있다. 본 개시에 따른 에어로졸은, 예컨대 0.002 내지 5 중량%, 0.01 내지 3 중량%, 0.015 내지 2 중량%, 0.1 내지 2 중량%, 0.5 내지 2 중량% 또는 0.5 내지 1 중량%의 활성 성분을 함유한다.
- [0119] 대안적으로, 폐에 대한 국소 투여는 또한, 예컨대 디바이스, 예컨대 네블라이저, 예컨대 압축기에 연결된 네블라이저(Pari Respiratory Equipment, Inc.(Richmond, Va.)에 의해 제작된 Pari Master(R) 압축기에 연결된 Pari LC-Jet Plus(R) 네블라이저)를 사용하는 액상 용액제 또는 현탁제 제형의 투여에 의한 것일 수 있다.
- [0120] 본 개시의 항체는 용매 중에, 예컨대 용액 또는 현탁액의 형태로 분산되어 전달될 수 있다. 적합한 생리학적 용액, 예컨대 식염수 또는 다른 약리학적으로 허용되는 용매 또는 완충 용액 중에 현탁될 수 있다. 당해 분야에 공지된 완충 용액은 약 4.0 내지 5.0의 pH를 달성하도록 물 1 ml당 0.05 mg 내지 0.15 mg 이나트륨 에테데이트, 8.0 mg 내지 9.0 mg NaCl, 0.15 mg 내지 0.25 mg 폴리소르베이트, 0.25 mg 내지 0.30 mg 무수 시트르산, 및 0.45 mg 내지 0.55 mg 나트륨 시트레이트를 함유할 수 있다. 현탁액은, 예컨대 동결건조된 항체를 사용할 수 있다.
- [0121] 치료 현탁제 또는 용액제 제형은 또한 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 부형제는 당해 분야에 널리 공지되어 있으며, 완충제(예컨대, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제 및 비카보네이트 완충제), 아미노산, 우레아, 알콜, 아스코르브산, 인지질, 단백질(예컨대, 혈청 알부민), EDTA, 염화나트륨, 리포솜, 만니톨, 소르비톨, 및 글리세롤을 포함한다. 용액제 또는 현탁제는 리포솜 또는 생분해성 미소구체에 캡슐화될 수 있다. 제형은 일반적으로 멸균 제작 공정을 이용하는 실질적으로 멸균된 형태로 제공될 것이다.
- [0122] 이는 제형에 사용되는 완충된 용매/용액을 여과에 의해 생성 및 멸균하고, 완충된 용매 용액에 항체를 무균 현탁하고, 당업자에게 익숙한 방법에 의해 제형을 멸균 용기에 분배하는 것을 포함할 수 있다.
- [0123] 본 개시에 따른 분무성 제형은, 예컨대 포일 막에 포장된 단일 용량 단위(예컨대, 밀봉된 플라스틱 용기 또는 바이알)로 제공될 수 있다. 각각의 바이알은, 예컨대 2 mL 부피의 용매/용액 완충액에 단위 용량을 함유한다.
- [0124] 본원에 개시된 항체는 분무를 통한 전달에 적합할 수 있다.
- [0125] 또한, 본 개시의 항체는 유전자 요법을 이용하여 투여될 수 있음이 예상된다. 이를 달성하기 위해, 적합한 DNA 성분의 조절 하에 항체 분자의 증쇄 및 경쇄를 코딩하는 DNA 서열이 환자에게 도입되어 항체 쇄가 DNA 서열로부터 발현되고 제자리 조립된다.
- [0126] 약학 조성물은 적합하게는 치료학적 유효량의 항 CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제, 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "치료학적

유효량"은 표적 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 검출가능한 치료적, 약리학적 또는 예방 효과를 나타내는 데에 필요한 치료제의 양을 지칭한다. 예컨대, 본원에 개시된 임의의 항체 또는 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)에 대해, 치료학적 유효량은 처음에는, 예컨대 신생물 세포의 세포 배양 검정에서, 또는 동물 모델, 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개, 돼지 또는 영장류에서 추정될 수 있다. 동물 모델은 또한 적합한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데에 사용될 수 있다. 이어서, 이러한 정보는 인간에서의 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는 데에 사용될 수 있다.

[0127] 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차, 예컨대 ED₅₀(집단의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량) 및 LD₅₀(집단의 50%에 대해 치명적인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 간의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD₅₀/ED₅₀ 비율로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 용량은 사용되는 투여 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다.

[0128] 용량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려할 수 있는 요인은 질환 상태의 중증도, 피험체의 일반적 건강, 피험체의 나이, 체중 및 성별, 식이, 투여의 시간 및 빈도, 약물 상호작용(들), 반응 민감도 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 일반적으로, 용량은 종양의 성장을 늦추고, 바람직하게는 퇴행시키고, 바람직하게는 암의 완전한 퇴행을 유발하기에 충분해야 한다. 용량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 일부 구체예에서, 용량은 약 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 구체예에서, 용량은 약 0.1 mg/일 내지 약 5 mg/kg; 약 0.1 mg/일 내지 약 10 mg/kg; 약 0.1 mg/일 내지 약 20 mg/kg; 약 0.1 mg 내지 약 30 mg/kg; 또는 약 0.1 mg 내지 약 40 mg/kg 또는 약 0.1 mg 내지 약 50 mg/kg의 범위 또는 단일, 분할 또는 연속 용량(이 용량은 환자의 체중(kg), 신체 표면적(m²) 및 나이에 따라 조정될 수 있음)일 것이다. 유효량의 약제는 임상 또는 다른 유사적 관찰자에 의해 주목되는 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 것이다. 예컨대, 환자에서 종양의 퇴행은 종양 직경을 참조하여 측정될 수 있다. 종양 직경의 감소는 퇴행을 나타낸다. 퇴행은 또한 치료를 중단한 후 종양이 재발하지 않는 것으로 나타내어진다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용량 유효 방식"은 피험체 또는 세포에서 목적하는 생물학적 효과를 생성하기 위한 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0129] 인간 피험체에 대한 정확한 치료학적 유효량은 질환 상태의 중증도, 피험체의 일반적 건강, 피험체의 나이, 체중 및 성별, 식이, 투여의 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도 및 요법에 대한 내성/반응에 의존할 것이다. 이 양은 통상의 실험에 의해 결정될 수 있고, 임상의의 판단에 따른다. 일반적으로, 본 개시의 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제의 치료학적 유효량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg(예컨대, 약 100 mg/kg), 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg)일 것이다. 특정 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제의 유효량은 약 3 mg/kg 또는 약 6 mg/kg이다.

[0130] 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 치료 주기 동안 주기적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 치료 주기의 1일에 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 경구 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 매주 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 2주마다 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 3 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 5 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 경구로 치료 주기 동안 1주에 1회 3 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 경구로 치료 주기 동안 1주에 1회 5 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 경구로 치료 주기 동안 2주에 1회 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제의 투여 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후에 투여된다. 일부 구체예에서, 엔티노스타트는 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제의 투여와 동시에 투여된다.

[0131] 약학 조성물은 편리하게는 용량당 미리 결정된 양의 본 개시의 활성제를 함유하는 단위 용량 형태로 제공될 수 있다.

[0132] 본 개시에 따른 항체(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체)의 치료 용량은 생체내에서 명백하거나 제한적인 독성 효과를 나타내지 않는다.

- [0133] 지속성 약학 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주에 1회 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제는 적어도 2일마다, 매주, 2주마다 또는 매월 투여된다. 특정 구체예에서, 펄스 용량(예컨대, 항-CSF-1R 항체)은 매주 또는 2주마다 투여된다. 특정 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)는 동일한 빈도로, 동시에 또는 순차적으로, 예컨대 매주 또는 2주마다 투여되나, 각각의 요법의 투여는 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 24시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 적어도 7일 분리된다.
- [0134] 특정 구체예에서, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활성의 억제제 및 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트)는 상이한 빈도로 투여되고, 각각 독립적으로 매일, 2일마다, 매주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주마다, 또는 20주마다, 또는 매월 투여된다.
- [0135] 투여 빈도는 항체 분자의 반감기 및 이의 효과의 지속기간에 의존할 것이다. 항체 분자가 짧은 반감기(예컨대, 2 내지 10시간)를 갖는 경우, 일당 하나 이상의 용량을 제공해야 할 수 있다. 대안적으로, 항체 분자가 긴 반감기(예컨대, 2 내지 15일) 및 긴 지속적 약력학(PD) 프로파일을 갖는 경우, 1일 1회, 1주 1회 또는 심지어 1 또는 2개월 1회의 용량만을 제공하면 된다. 본원에 사용된 반감기는 순환에서, 예컨대 혈청/혈장에서 분자의 지속기간을 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0136] 본원에 개시된 조성물 또는 요법은 환자에게 개별적으로 투여될 수 있거나 조합하여(예컨대, 동시에, 순차적으로 또는 분리하여) 투여될 수 있다.
- [0137] 일부 구체예에서, HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트) 및 제2 작용제(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제)는 시간적으로 근접하게 투여된다(예컨대, HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트) 및 제2 작용제(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제)는 동시에 투여될 수 있음). 따라서, 본 개시는 HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스타트) 및 제2 작용제(예컨대, 항-CSF-1R 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 CSF-1R 활성의 억제제)를 시간적으로 근접하게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0138] 일부 구체예에서, "시간적 근접"은 하나의 치료제의 투여가 또 다른 치료제의 투여 전 또는 후에 기간 내에 발생하여 하나의 치료제의 치료 효과가 또 다른 치료제의 치료 효과와 겹치는 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 하나의 치료제의 치료 효과는 다른 치료제의 치료 효과와 완전히 겹친다. 일부 구체예에서, "시간적 근접"은 하나의 치료제의 투여가 또 다른 치료제의 투여 전 또는 후에 기간 내에 발생하여 하나의 치료제와 또 다른 치료제 사이에 상승작용 효과가 있는 것을 의미한다. "시간적 근접"은 치료제가 투여될 피험체의 나이, 성별, 체중, 유전적 배경, 의학적 상태, 질환 이력 및 치료 이력; 치료되거나 경감될 질환 또는 병태; 달성될 치료 결과; 치료제의 용량, 투여 빈도 및 투여 기간; 치료제의 약동학 및 약력학; 및 치료제가 투여되는 경로(들)을 포함하나 이로 제한되지 않는 다양한 요인에 따라 변할 수 있다. 일부 구체예에서, "시간적 근접"은 15분 내, 30분 내, 1시간 내, 2시간 내, 4시간 내, 6시간 내, 8시간 내, 12시간 내, 18시간 내, 24시간 내, 36시간 내, 2일 내, 3일 내, 4일 내, 5일 내, 6일 내, 1주 내, 2주 내, 3주 내, 4주 내, 6주 내, 또는 8주 내를 의미한다. 일부 구체예에서, 하나의 치료제의 다수 투여는 또 다른 치료제의 단일 투여에 대해 시간적으로 근접하게 발생할 수 있다. 일부 구체예에서, 시간적 근접은 치료 주기 동안 또는 투여 요법 내에서 변할 수 있다.
- [0139] "조합 요법" 본원에 개시된 치료제의 순차적 또는 동시 방식에서의 투여(여기서, 각각의 치료제는 상이한 시간에 투여됨) 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 적어도 2개의 치료제의 공동으로 또는 실질적으로 동시 방식에서의 투여를 포함하도록 의도된다. 동시 투여는, 예컨대 피험체에게 고정된 비율의 각각의 치료제를 갖는 단일 캡슐을 또는 각각의 치료제에 대한 다수의 단일 캡슐로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시적 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접적 흡수를 포함하나 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 경로에 의해 수행될 수 있다. 치료제는 동일한 경로 또는 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예컨대, 선택되는 조합의 제1 치료제는 정맥내 주사로 투여될 수 있고, 조합의 다른 치료제는 경구적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 모든 치료제는 경구적으로 투여되거나, 모든 치료제는 정맥내 주사로 투여될 수 있다. 치료제가 투여되는 순서는 강력히 중요하지는 않다. 치료제는 또한 교대로 투여될 수 있다.
- [0140] 본원에 개시된 조합 및 방법(예컨대, 항-CSF-1R 또는 항-CSF-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 CSF-1R 활

성의 억제제, 및 HDAC 억제제를 포함하는 것)은 치료를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 이들은 하나 이상의 치료제 또는 요법, 예컨대 방사선 요법, 수술, 또는 항암제 또는 화학요법으로 보충된다. 본원에 개시된 조합 및 방법을 보충하는 데에 사용될 수 있는 치료는 알킬화제/DNA-손상제(예컨대, 카보플라틴, 시스플라틴), 항대사물(예컨대, 카페스타빈, 겐시타빈, 5-플루오로우라실), 유사분열 억제제(예컨대, 파클리탁셀, 빈크리스틴), IL-2, 시플레우셀-T, 탈리모젠 라헤르파렙벡(Talimogene laherparepvec), 페그인터페론 알파-2a 뿐만 아니라 항체 성분(예컨대, 표피 성장 인자 수용체 패밀리에(EGFR, HER-2), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR) 항체, 예컨대 니볼루맙, 이필리무맙, 아테졸리주맙, 엘로투주맙, 다라투무맙, 펜브롤리주맙, 라무시루맙, 브렌투시맙, 브렌투시맙 베도틴, 오파투무맙, 데노수맙, 및 이의 조합), 또는 비항체 성분, 예컨대 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 템시롤리무스, 반데타닙, 베무라페닙, 크리조티닙, 보리노스타트, 로미렙신, 보르테조밐, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 피르페니돈, 스테로이드 또는 다른 약물 분자, 특히 반감기가 CSF-1R 결합에 무관한 약물 분자를 포함하나 이로 제한되지 않는다.

[0141] 본원에 사용된 바와 같이, "이를 필요로 하는 피험체"는 세포 증식 장애를 앓고 있거나 집단 전체에 비해 이러한 장애가 발생할 위험이 증가된 피험체가 이를 필요로 하는 피험체는 전암성 상태를 가질 수 있다. "피험체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은, 예컨대 임의의 포유동물, 예컨대 인간, 영장류, 새, 마우스, 래트, 가금, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다.

[0142] 용어 "항체"는 당해 분야에서 이의 일반적으로 공지된 의미에 따라 사용된다. 본 개시의 항체 분자는 전장 중쇄 및 경쇄를 갖는 완전한 항체 분자 또는 이의 결합 단편을 포함할 수 있으며, Fab, 변형된 Fab, Fab', 변형된 Fab', F(ab')₂, Fv, 단일 도메인 항체(예컨대, VH 또는 VL 또는 VHH), scFv, 이가, 삼가 또는 사가 항체, Bis-scFv, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 및 상기 중 임의의 것의 에피토프-결합 단편일 수 있으나 이로 제한되지 않는다(예컨대, 문헌(Holliger and Hudson, 2005, Nature Biotech. 23(9):1126-1136; Adair and Lawson, 2005, Drug Design Reviews - Online 2(3), 209-217)을 참조). 이들 항체 단편을 생성 및 제작하는 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다(예컨대, 문헌(Verma et al., 1998, Journal of Immunological Methods, 216:165-181)을 참조). 본 개시에 사용하기 위한 다른 항체 단편은 국제 특허 출원 WO05/003169, WO05/003170 및 WO05/003171에 기재된 Fab 및 Fab' 단편을 포함한다. 다가 항체는 다중 특이성, 예컨대 이중특이성을 포함할 수 있거나, 단일 특이적일 수 있다(예컨대, WO92/22853, WO05/113605, WO2009/040562 및 WO2010/035012 참조).

[0143] 본원에 사용된 항체의 결합 단편은 항원에 특이적인 것으로 단편을 특성화하는 친화도로 항원에 결합할 수 있는 단편을 지칭한다.

[0144] 일구체예에서, 본 개시에 따른 항체는, 예컨대 WO2009/040562, WO2010/035012, WO2011/030107, WO2011/061492 및 WO2011/086091(모두 참조로 본원에 포함됨)에 기재되어 있는 바와 같이, 면역글로불린 모이어티, 예컨대 Fab 또는 Fab' 단편, 및 이에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 하나 또는 2개의 단일 도메인 항체(dAb)를 포함하는 CSF-1R 결합 항체 융합 단백질로서 제공된다.

[0145] 일부 구체예에서, 융합 단백질은, 예컨대 임의적으로 디솔파이드 결합에 의해 연결된 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 쌍으로서 2개의 도메인 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질의 Fab 또는 Fab' 요소는 단일 도메인 항체 또는 항체와 동일하거나 유사한 특이성을 갖는다. 일구체예에서, Fab 또는 Fab'는 단일 도메인 항체 또는 항체에 대해 상이한 특이성을 가지며, 즉 융합 단백질은 다가이다. 일구체예에서, 본 개시에 따른 다가 융합 단백질은 알부민 결합 부위를 갖고, 예컨대 그 안의 VH/VL 쌍은 알부민 결합 부위를 제공한다.

[0146] 본 개시의 항체 분자의 불변 영역 도메인은, 존재하는 경우, 항체 분자의 제안된 기능 및 특히 필요할 수 있는 이펙터 기능과 관련하여 선택될 수 있다. 예컨대, 불변 영역 도메인은 인간 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM 도메인일 수 있다. 특히, 항체 분자가 치료 용도로 의도되고 항체 이펙터 기능이 요구되는 경우, IgG1 및 IgG3 이소형의 인간 IgG 불변 영역 도메인이 사용될 수 있다. 대안적으로, IgG2 및 IgG4 이소형은 항체 분자가 치료 목적으로 의도되고 항체 이펙터 기능이 요구되지 않는 경우 사용될 수 있다.

[0147] 또한, 항체가 다양한 해독후 변형을 겪을 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 이들 변형의 유형 및 정도는 종종 항체를 발전시키는데 사용되는 숙주 세포주 뿐만 아니라 배양 조건에도 의존한다. 이러한 변형은 당화, 메티오닌 산화, 디케토피페라진 형성, 아스파테이트 이성화 및 아스파라긴 탈아미드화의 변이를 포함할 수 있다. 빈번한 변형은 카복시펩티다제의 작용에 기인한 카복시-말단 염기성 잔기(예컨대, 리신 또는 아르기닌)의 상실이다(Harris, RJ. *Journal of Chromatography* 705:129-134, 1995). 따라서, 항체 중쇄의 C-말단 리신이 부재할 수 있다.

- [0148] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간화된 항체"는, 중쇄 및/또는 경쇄가 어셉터 항체(예컨대, 인간 항체)의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 프레임워크로 그래프팅된 도너 항체(예컨대, 무린 모노클로날 항체)로부터의 하나 이상의 CDR(필요한 경우, 하나 이상의 변형된 CDR을 포함)을 함유하는 항체 또는 항체 분자를 지칭한다(예컨대, US 5,585,089; WO91/09967을 참조). 검토를 위해, 문헌(Vaughan *et al.*, Nature Biotechnology, **16**, 535-539, 1998)을 참조한다. 일구체예에서, 전체 CDR이 전달되기 보다는, 상기에서 본원에 기재된 CDR 중 어느 하나로부터의 하나 이상의 특이성 결정 잔기만이 인간 항체 프레임워크로 전달된다(예컨대, 문헌(Kashmiri *et al.*, 2005, Methods, 36:25-34) 참조). 일구체예에서, 상기에서 본원에 기재된 하나 이상의 CDR로부터의 특이성 결정 잔기만이 인간 항체 프레임워크로 전달된다. CDR 또는 특이성 결정 잔기가 그래프팅되는 경우, 마우스, 영장류 및 인간 프레임워크 영역을 포함하여 CDR이 유래되는 도너 항체의 부류/유형과 관련하여 임의의 적합한 어셉터 가변 영역 프레임워크 서열이 사용될 수 있다.
- [0149] 본원에 사용된 바와 같이, 하나 이상의 관심 값에 적용되는 용어 "대략" 및 "약"은 언급된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 구체예에서, 용어 "대략" 또는 "약"은, 달리 언급되거나 문맥 상 달리 명백하지 않는 한(이러한 수치가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외), 언급된 참조 값의 어느 방향이든(보다 크거나 보다 작음) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하에 속하는 값의 범위를 지칭한다. 예컨대, 나노입자 조성물의 지질 성분에서 주어진 화합물의 양과 관련하여 사용되는 경우, "약"은 인용된 값의 +/- 10%를 의미할 수 있다.
- [0150] 청구범위 및 설명에서 사용되는 표현, 예컨대 "하나의"는 문맥상 달리 지시되거나 달리 명백하지 않는 한 하나 이상을 의미할 수 있다. 일 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 달리 지시되거나 문맥상 달리 명백하지 않는 한, 하나, 하나 초과, 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이에 사용되거나, 또는 달리는 이와 관련되는 경우 충족되는 것으로 간주된다. 본 개시는 정확히 하나의 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 달리 이와 관련되는 구체예를 포함한다. 본 개시는 하나 초과 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 달리 이와 관련되는 구체예를 포함한다.
- [0151] 또한, 용어 "포함하는"은 개방적인 것으로 의도되고 추가 요소 또는 단계의 포함을 허용하지만 요구하지는 않는다는 것을 주목해야 한다. 용어 "포함하는"이 본원에 사용되는 경우, 용어 "본질적으로 이루어지는" 및 "이루어지는"이 또한 포함되고 개시된다. 설명에서, 조성물 또는 조합이 특정 성분 또는 단계를 갖거나, 포함하는 것으로 기재되는 경우, 이는 조성물 또는 조합이 또한 인용된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어지는 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 공정은 또한 인용된 처리 단계로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어진다. 또한, 특정 동작을 수행하기 위한 단계의 순서 또는 순서는 본 발명이 작동가능한 한 중요하지 않다는 것을 이해해야 한다. 또한, 2개 이상의 단계 또는 동작이 동시에 수행될 수 있다.
- [0152] 범위가 제공되는 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 지시되거나 문맥상 및 당업자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로 표현되는 값은 본 개시의 상이한 구체예에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위 범위를, 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 범위의 하한의 단위의 1/10까지 추정할 수 있음을 이해해야 한다.
- [0153] 기술적으로 적합한 경우, 본 발명의 구체예는 조합될 수 있다. 본원에 구체적으로 및 명시적으로 인용된 임의의 구체예는 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 구체예와 함께 부인의 기초를 형성할 수 있다.
- [0154] 본원에 인용된 모든 공개물 및 특허 문헌은 각각의 이러한 공개물 또는 문헌을 구체적으로 및 개별적으로 참조로 본원에 포함되는 것으로 나타내는 것과 같이 참조로 본원에 포함된다. 공개물 및 특허 문헌의 인용은 관련 선행 기술이 있다는 것을 인정하는 것으로 의도되지 않으며, 동일한 내용 또는 날짜에 대한 어떠한 인정도 구성하지 않는다.
- [0155] **실시예**
- [0156] **실시예 1**
- [0157] 항-CSF-1R(Ab535)과 조합된 엔티노스타트의 제1 분석은 CT26 결장암 모델 및 종양 침윤 림프구(TIL)의 면역 세포 프로파일링의 평가에서 평가된다. 엔티노스타트는 전임상 모델에서 면역 체크포인트 차단 항종양 활성을 향상시키기 위해 숙주 면역 억제 세포의 수를 감소시키고 이의 기능을 억제시키는 것으로 밝혀졌다. 연구는 무린 항-CSF-1R(Ab535)과 조합된 엔티노스타트가 작용제 단독과 비교하여 조합에 대해 증진된 전체 반응을 초래

하는지를 시험하기 위해 수행되었다.

[0158] 실험 설계 및 결과

[0159] 항종양 효능을 평가하기 위해, 2주마다 종양 부피 측정을 CT26 결장암 모델(n=9)에서 수행하였다. 도 1의 카플란-마이어 생존 곡선에 나타난 바와 같이, 엔티노스타트(5 mg/kg) + Ab535(30 mg/kg, 1주에 3회) 요법의 조합은 1) PBS 대조군, 2) 이소형 + 비히클 대조군, 3) 엔티노스타트(5 mg/kg, po, 매일), 4) Ab535(30 mg/kg, ip, 1주에 3회), 및 5) Ab535(20 mg/kg, ip, 1주에 2회)와 비교하여 동물 생존을 증진시킨다. 결과는 6개의 독립적인 실험을 대표한다. 유사하게 도 2에서도, 엔티노스타트(5 mg/kg) + Ab535(30 mg/kg, 1주에 3회)는 시험된 모든 다른 실험 조건과 비교하여 15일에 성장을 상당히 감소시켰다.

[0160] CT26 결장암 모델(n=4)에서 종양 면역 프로파일을 평가하기 위해서, 종양을 1) PBS 대조군, 2) 이소형 + 비히클 대조군, 3) 엔티노스타트(5 mg/kg, po, 매일), 4) Ab535(30 mg/kg, ip, 1주에 3회), 5) Ab535(20 mg/kg, ip, 1주에 2회), 및 6) 엔티노스타트(5 mg/kg) + Ab535(30 mg/kg, 1주에 3회)로의 치료 후 8일에 수집하였다. 엔티노스타트(5 mg/kg) + Ab535(30 mg/kg, 1주에 3회)는 모든 다른 실험 조건과 비교하여 종양에서 CD8/Treg 발현 비율을 상당히 증가시켰다(도 3). 도 4에서, 결과는 엔티노스타트(5 mg/kg) + Ab535(30 mg/kg, 1주에 3회)의 조합이 도 5에서 시험된 모든 다른 실험 조건과 비교하여 종양내 Treg를 상당히 감소시켰으며 엔티노스타트(5 mg/kg) + Ab535(30 mg/kg, 1주에 3회)에 의해 종양 연관된 대식세포가 상당히 고갈됨을 나타낸다.

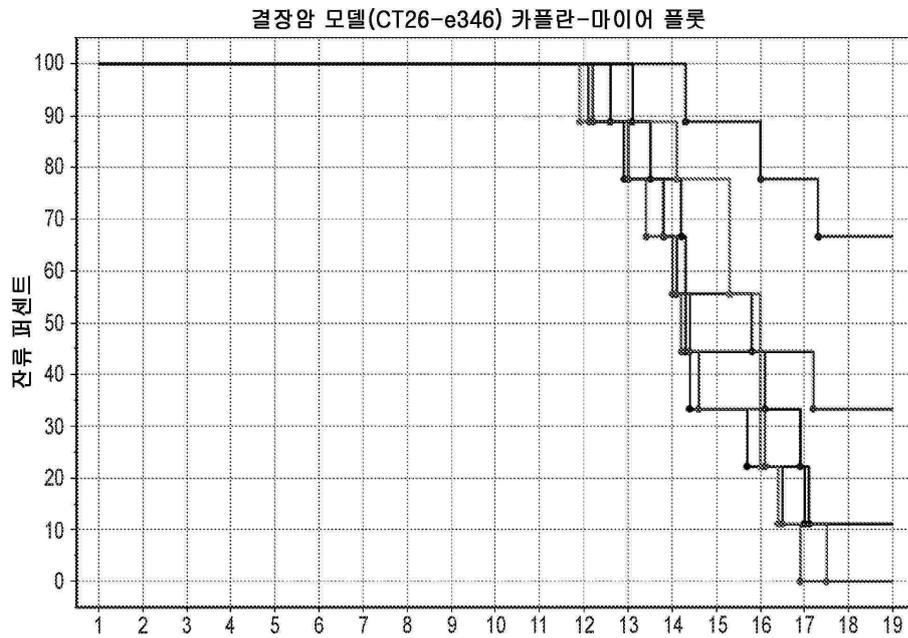
[0161] 등가물

[0162] 본 발명의 하나 이상의 구체예의 세부 사항은 상기 동반된 설명에 제시된다. 본원 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 현재 바람직한 방법 및 재료가 기재되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0163] 본 발명은 이의 취지 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 전술한 설명은 단지 예시의 목적으로 제시되었으며, 본 발명을 개시된 정확한 형태로 제한하려는 것이 아니며, 본원에 첨부된 청구범위에 의해 제한된다.

도면

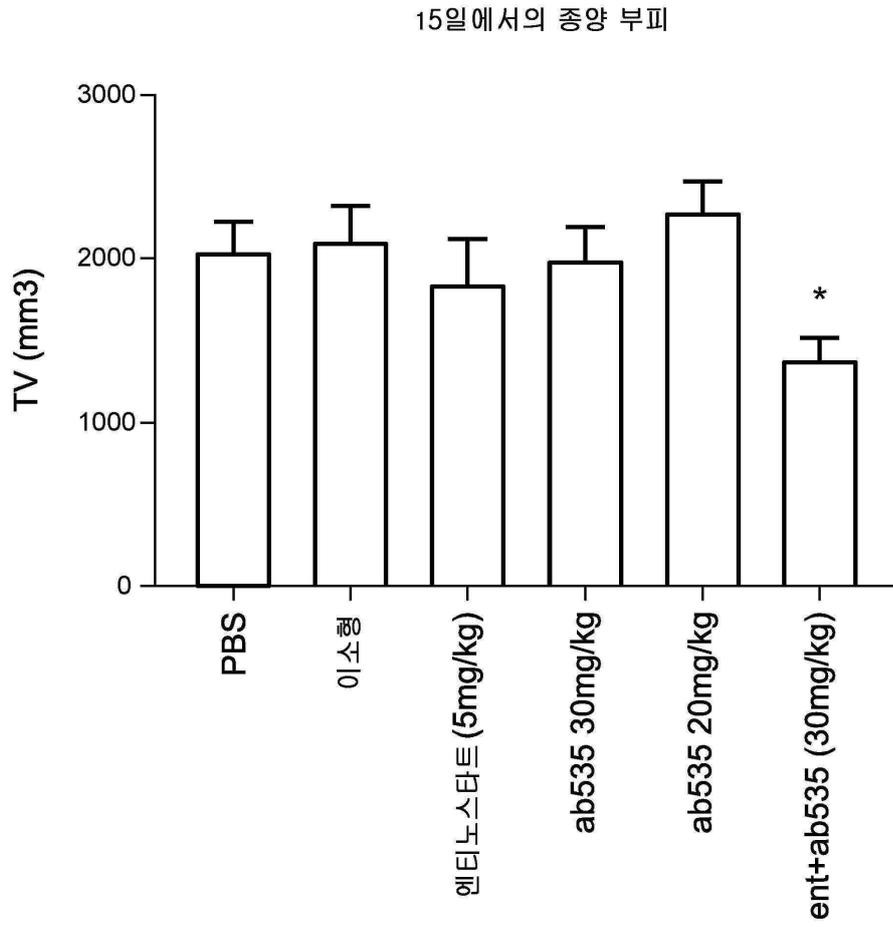
도면1



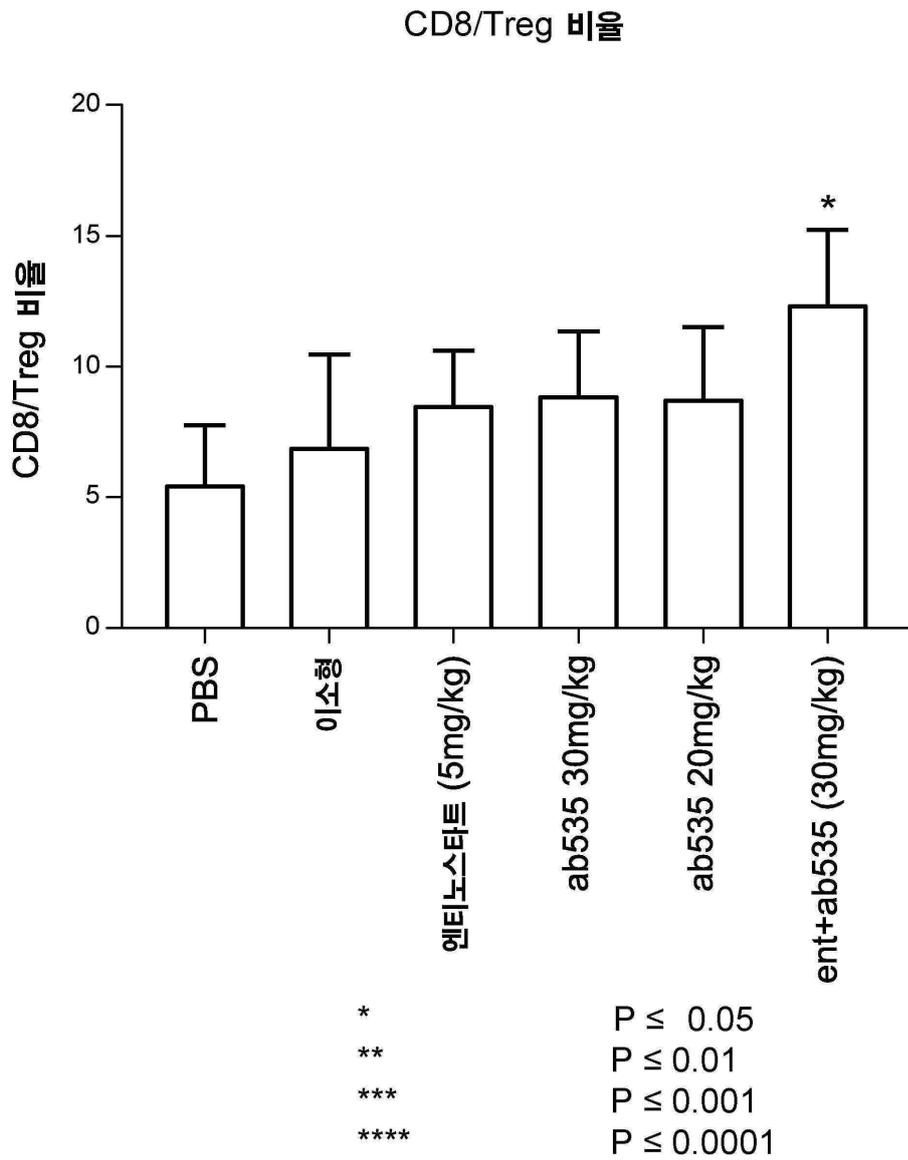
- 그룹 1: 처리 없음
- ◆ 그룹 2: 비히클(po, qd x 14), mlgG10이소형 대조군 클론 MOPC-21 (30 mg/kg,sc, tiwk x 2)
- ◇ 그룹 3: MS1 (5 mg/kg,po, qd x 14)
- ◇ 그룹 4: MS2 (30 mg/kg,sc, tiwk x 2)
- ◇ 그룹 5: MS2 (20 mg/kg,sc, biwk x 2)
- ◇ 그룹 6: MS1 (5 mg/kg,po, qd x 14), MS2 (30 mg/kg,sc, tiwk x 2)

MS1: 엔티노스타트
MS2: ab535

도면2

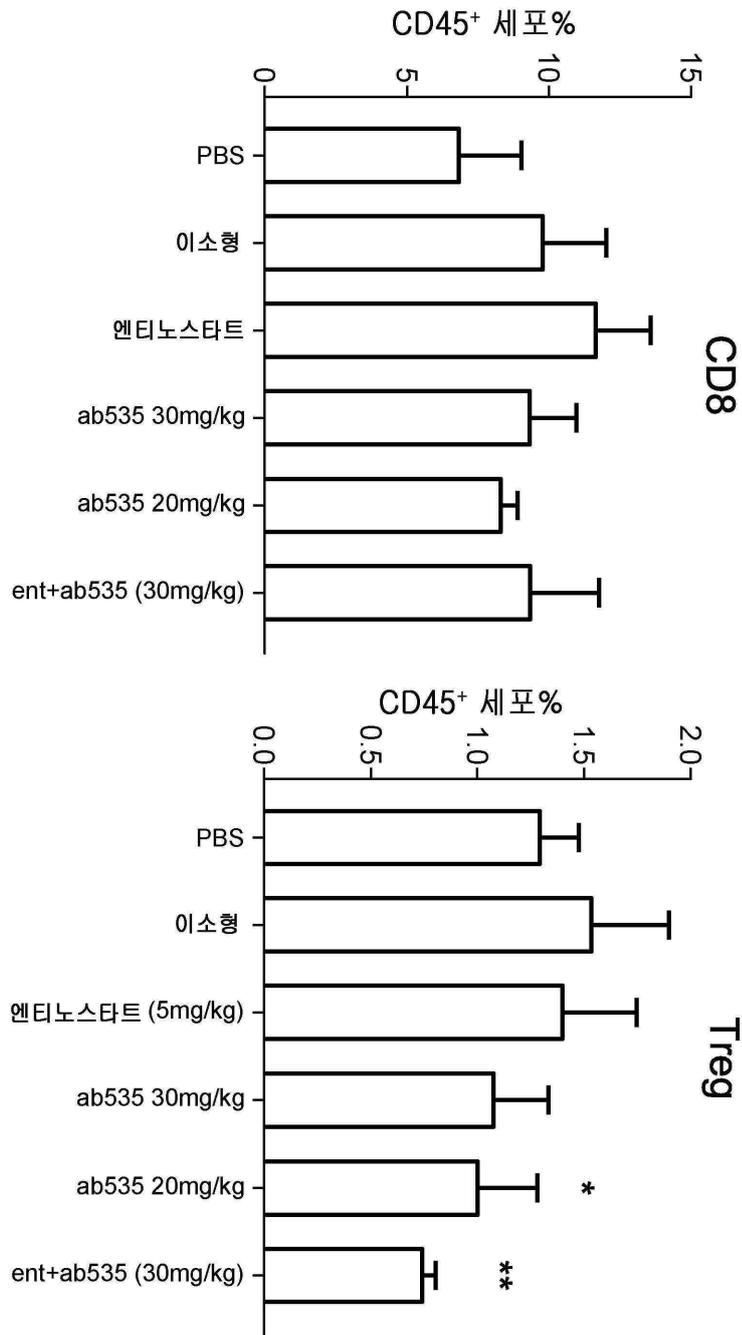


도면3

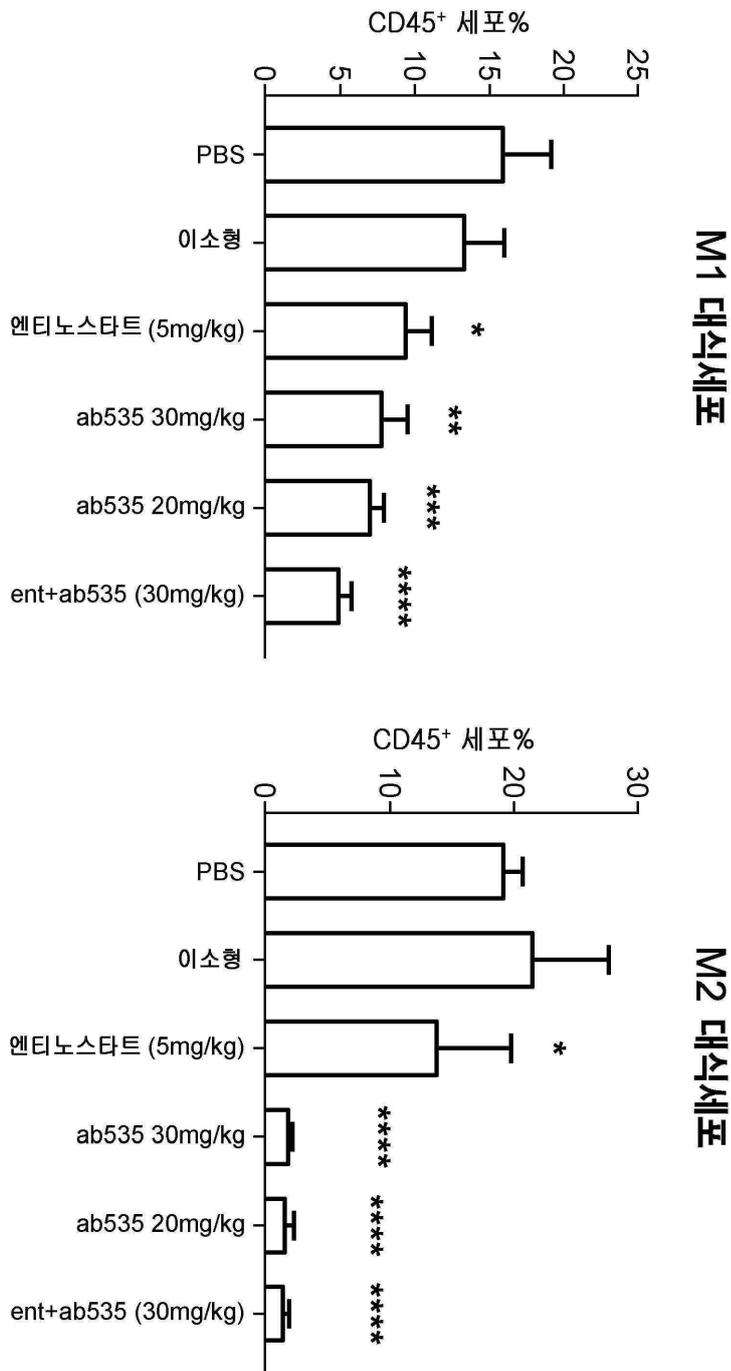


모든 비교는 이소형 대조군에 대한 것이다.

도면4



도면5



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMBINATION THERAPIES

<130> SYND-039/001WO 327830-2173

<140><141><150> 62/508,842

<151> 2017-05-19
<160> 38
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1
Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asp Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2
Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Asp
1 5
<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 3
Leu Gln Asp Ser Glu Tyr Pro Trp Thr
1 5
<210> 4
<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 4

Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 6

<211> 16

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

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

1 5 10 15

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Glu Thr Val Ser Ile Gln Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asp Asn

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

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

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

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

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

 100 105

<210> 8

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 8

gacatccaga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtctcc 60

atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttac gataatttag cgtggtacca gaagaagcca 120

ggaaaatctc ctcacctct catctattat gcaagtagct tgcaagatgg ggtcccatca 180

cggttcagtg gcagtggatc tggcacacag tattctctca aatcaacag cctggaatct 240

gaagatgctg cgacttattt ctgtctacag gattctgagt atccgtggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaattgaa a 321

<210> 9

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 9

Met Gly Val Pro Thr Gln Leu Leu Val Leu Leu Leu Trp Ile Thr

1 5 10 15

Asp Ala Ile Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser

 20 25 30

Ala Ser Leu Gly Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp

 35 40 45

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

 50 55 60

His Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ser Leu Glu Ser Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Asp Ser

 100 105 110

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

 115 120 125

<210> 10

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 10

atgggtgtcc ccactcagct cttggtgttg ttgctgctgt ggattacaga tgccatatgt

60

gacatccaga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtctcc 120
 atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttac gataatttag cgtggtacca gaagaagcca 180
 ggaaaatctc ctcacctct catctattat gcaagtagct tgcaagatgg ggtcccatca 240
 cggttcagtg gcagtggatc tggcacacag tattctctca aaatcaacag cctggaatct 300

gaagatgctg cgacttattt ctgtctacag gattctgagt atccgtggac gttcgggtgga 360
 ggcaccaage tggaattgaa a 381

<210> 11

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 11

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala

65 70 75 80

Phe Leu Lys Leu Thr Asn Val His Thr Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Gly Pro Ile Lys Tyr Pro Thr Ala Pro Tyr Arg Tyr

100 105 110

Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser

115 120 125

<210> 12

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 12

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac ctcagtctg 60

acttgcaatt tctctgggtt ttcactgacc acttatggta tgggtgtggg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggctc ggagtggtc gcaaacattt ggtgggatga tgataagtat 180

tacaatccat ctctgaaaaa ccggctcaca atctccaagg acacctcaa caaccaagca 240

ttctcaagc tcaccaatgt acacacttca gattctgcca catactactg tgctcggata 300

gggccgatta aataccgcac ggccccctac cggtactttg acttctgggg cccaggaacc 360

atggtcaccg tctcg 375

<210> 13

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr

1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln

20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Thr Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn

85 90 95
 Asn Gln Ala Phe Leu Lys Leu Thr Asn Val His Thr Ser Asp Ser Ala
 100 105 110
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Pro Ile Lys Tyr Pro Thr Ala Pro
 115 120 125
 Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser
 130 135 140
 <210> 14
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 14
 atggacaggc ttacttcctc attcctactg ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtctcag 60
 gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
 tgcactttct ctgggttttc actgaccact tatggatagg gtgtgggctg gattcgtcag 180
 ccttcagga agggctctgga gtggctggca aacatttggg gggatgatga taagtattac 240
 aatccatctc tgaaaaaccg gctcacaatc tccaaggaca cctccaacaa ccaagcattc 300
 ctcaagctca ccaatgtaca cacttcagat tctgccacat actactgtgc tcggataggg 360
 ccgattaaat acccgacggc ccctaccgg tactttgact tctggggccc aggaaccatg 420
 gtcaccgtct cg 432
 <210> 15
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 15
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 17

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Ser

100 105 110

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115 120 125

<210> 18

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 18

atgagcgtgc ctactcaagt cttggggctg ctcttgettt ggcttaccga cgcaaatgc 60

gacatacaga tgactcagtc accctcaagc ctgagtgccg gtgtgggaga cagggtgaca 120

atcacctgtc tggcctccga ggatatctac gataacctgg catggtatca gcagaaacct 180

ggaaaggctc ccaagctcct gatttattat gcctcctctc tccaagacgg cgttccatct 240

cggttcagcg gaagcggctc cgggacggat tacacactga caattagctc tctgcaaccg 300

gaggatTTTg ctacttacta ctgcctgcaa gactccgaat acccatggac cttcggTggt 360
 ggcaccaaag tggaaatcaa g 381

<210> 19
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Ser Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 20

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 20

gacatacaga tgactcagtc accctcaagc ctgagtcca gtgtgggaga cagggtgaca 60

atcacctgtc tggcctccga ggatatctac gataacctgg catggtatca gcagaaacct 120

ggaaaggctc ccaagctcct gatttattat gcctcctctc tccaagacgg cgttccatct 180

cggttcagcg gaagcggctc cgggacggat tacacactga caattagctc tctgcaaccg 240

gaggattttg ctacttacta ctgcctgcaa gactccgaat acccatggac cttcggtggt 300

ggcaccaaag tggaaatcaa gcgtacggta gcggcccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 21

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 21

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

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

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

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

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

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

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

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 22

<211> 702

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 22

```

atgagcgtgc ctactcaagt cttggggctg ctcttgettt ggcttaccga cgcaaatgc      60
gacatacaga tgactcagtc accctcaagc ctgagtgccg gtgtgggaga cagggtgaca     120
atcacctgtc tggcctccga ggatatctac gataacctgg catggtatca gcagaaacct     180
ggaaaggctc ccaagctcct gatttattat gcctcctctc tccaagacgg cgttccatct     240

cggttcagcg gaagcggctc cgggacggat tacacactga caattagctc tctgcaaccg     300
gaggattttg ctacttacta ctgectgcaa gactccgaat acccatggac cttcgggtgt     360
ggcaccaaag tggaaatcaa gcgtacggta gcggcccat ctgtcttcat cttcccgcca     420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat     480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag     540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg     600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctc gcgaagtac ccatcagggc     660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          702
    
```

<210> 23

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 23

```

Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1           5           10          15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
          20           25           30
    
```

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

Cys Ala Arg Ile Gly Pro Ile Lys Tyr Pro Thr Ala Pro Tyr Arg Tyr
 100 105 110
 Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 24

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 24

gaagtgacac tcaaggagtc tggacccgct ctggtgaaac caacccaac actcactttg 60
 acatgtactt ttagtggctt ctcatgact acctatggaa tgggcgtggg atggatcaga 120

 cagccacctg gcaaggctct ggaatggctg gccaacatct ggtgggatga cgacaagtac 180
 tataaccgt ccctgaaaaa ccggctgacc attagcaagg atacttctaa aatcaagtg 240
 gtgctgacca tgacaaat at ggatcccgtt gacaccgcaa cctactactg cgccccgatt 300
 ggtcccataa agtaccctac ggcaccttac cgatatttcg acttttgggg ccaagggaca 360
 atggttactg tctcg 375

<210> 25

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 25

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys

20 25 30

Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Thr Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Ala Leu Glu Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala

100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Pro Ile Lys Tyr Pro Thr Ala Pro

115 120 125

Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

130 135 140

<210> 26

<211> 432

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 26

atggagtggc cctgggtgtt tctgttcttc ctgagtgtga ccaccggggt ccaactccgaa 60

gtgacactca aggagtctgg acccgctctg gtgaaaccaa cccaacact cactttgaca 120

tgtactttta gtggcttctc attgactacc tatggaatgg gcgtgggatg gatcagacag 180
 ccacctggca aggctctgga atggctggcc aacatctggt gggatgacga caagtactat 240
 aaccctgcc tgaaaaaccg gctgaccatt agcaaggata cttctaaaaa tcaagtgggt 300
 ctgacatga caaatatgga tcccgttgac accgcaacct actactgcgc ccgcatgggt 360
 cccataaagt accctacggc accttaccga tatttcgact tttggggcca agggacaatg 420
 gttactgtct cg 432

<210> 27
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 27
 Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

 Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Gly Pro Ile Lys Tyr Pro Thr Ala Pro Tyr Arg Tyr
 100 105 110
 Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125

 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr

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

 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
 195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 325 330 335
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

cttctggatt tticcaccag gctccgggca gccacaggct ggatgccctt accccaggcc 900
 ctgcgcatac aggggcagg gctgcgctca gacctgcaa gagccatatt cgggaggacc 960
 ctgcccctga cctaagccca ccccaaaggc caaactctcc actccctcag ctgagacacc 1020
 ttctctctc ccagatctga gtaactccca atcttctctc tgcagagtcc aaatatggtc 1080

ccccatgccc accatgccc ggttaagccaa ccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg 1140
 acaggtgccc tagagtagcc tgcattccagg gacaggcccc agccgggtgc tgacgcatcc 1200
 acctccatct ctctctcagc acctgagttc ctggggggac catcagttt cctgttcccc 1260
 ccaaaaccca aggacactct catgatctcc cggaccctg aggtcacgtg cgtgggtgtg 1320
 gacgtgagcc aggaagacc cgaggtccag ttcaactggt acgtggatgg cgtggaggtg 1380
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagttcaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1440
 gtctcaccg tctgaccca ggactggctg aacggcaagg agtacaagt caaggtctcc 1500

aacaaaggcc tccgtctc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggaccac 1560
 ggggtgagc ggccacatgg acagaggtca gctcggccca ccctctgccc tgggagtgc 1620
 cgctgtgcca acctctgtcc ctacagggca gccccgagag ccacaggtgt acacctgccc 1680
 cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt 1740
 ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa 1800
 gaccagcct cccgtgtggt actccgacgg ctcttctctc ctctacagca ggctaaccgt 1860
 ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct 1920

gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1966

<210> 29

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 29

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys

20 25 30

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

 Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala
 100 105 110
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Pro Ile Lys Tyr Pro Thr Ala Pro
 115 120 125
 Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
 130 135 140
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
 145 150 155 160

 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 165 170 175
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 180 185 190
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 195 200 205
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 210 215 220

 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 225 230 235 240
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

polynucleotide"

<400> 30

```

atggagtggc cctgggtggt tctgttcttc ctgagtgtga ccaccggggt ccaactccgaa      60
gtgacactca aggagtctgg acccgctctg gtgaaaccaa cccaaacct cactttgaca      120
tgtactttta gtggcttctc attgactacc tafggaatgg gcgtgggatg gatcagacag      180
ccacctggca aggctctgga atggctggcc aacatctggt gggatgacga caagtactat      240
aaccctgcc tgaaaaaccg gctgaccatt agcaaggata cttctaaaaa tcaagtggtg      300
ctgaccatga caaatatgga tcccgtgac accgcaacct actactgcgc ccgcatggg      360

cccataaagt accctacggc accttaccga ttttctgact tttggggcca agggacaatg      420
gttactgtct cgagcgcttc tacaagggc ccatccgtct tcccctggc gcctgtctcc      480
aggagacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa      540
ccggtgacgg tgcctggaa ctgagcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct      600
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc      660
ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaaac caaggtggac      720
aagagagttg gtgagaggcc agcacaggga gggagggtgt ctgctggaag ccaggctcag      780

ccctcctgcc tggacgcacc ccggctgtgc agccccagcc cagggcagca aggcattgcc      840
catctgtctc ctaccccgga ggctctgac caccacctc atgccaggg agagggtctt      900
ctggattttt ccaccaggct ccgggcagcc acaggctgga tgcccctacc ccaggccctg      960
cgcatacagg ggcagggtct gcgctcagac ctgccaagag ccatatccgg gaggacctg      1020
cccctgacct aagccccacc caaaggccaa actctccact ccctcagctc agacaccttc      1080
tctctccca gatctgagta actcccaatc ttctctctgc agagtccaa tatggtcccc      1140
catgccccacc atgccagggt aagccaacce aggcctcgcc ctccagctca aggcgggaca      1200

ggtgccctag agtagcctgc atccaggac agccccagc cgggtgctga cgcattcacc      1260
tccatctctt cctcagcacc tgagttctg gggggacct cagtcttct gttccccca      1320
aaaccaagg aactctcat gatctcccgg accctgagg tcacgtgctg ggtggtggac      1380
gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat      1440
aatgccaaga caaagcccg gaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcctc      1500
ctcacgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgaa ggtctccaac      1560
aaaggctcc cgtctccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaagtg gaccacggg      1620

gtgaggggc cacatggaca gaggtcagct cggccccacc tctgccctgg gactgaccgc      1680
tgtgccaacc tctgtccta caggcagcc ccgagagcca caggtgtaca cctgcccc      1740

```

atcccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta 1800
 ccccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag cgggagaaca actacaagac 1860
 cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaggc taacctgga 1920
 caagagcagg tggcaggagg ggaatgtctt ctcattctcc gtgatcatg aggctctgca 1980
 caaccactac acacagaaga gcctctcct gtctctgggt aaa 2023

<210> 31

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 31

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

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

<210> 32

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 32

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctctcac tttcgcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 33

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 33

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Arg Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr

100 105 110

Val Ser

<210> 34

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 34

```

caggtcacct tgaaggagtc tggctctgcg ctggtgaaac ccacacagac cctcacactg      60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggaa tgcgtgtgag ctggatccgt      120
cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacgcattg attgggatga tgataaatc      180

tacagcatat ctctgaagac caggctcacc atctccaagg acacctcaa aaaccaggtg      240
gtccttaca tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca cgtattactg tgcacggata      300
gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct ct                          342
    
```

<210> 35

<211> 972

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 35

```

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
1           5           10           15

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

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

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
           50           55           60

Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly
    
```


Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

 Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350
 Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365
 Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380
 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
 385 390 395 400

 Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430
 Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445
 Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His
 450 455 460

 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn
 465 470 475 480
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
 500 505 510
 Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu
 515 520 525

 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro
 530 535 540
 Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser
 545 550 555 560
 Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu

565 570 575
 Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala
 580 585 590

Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp
 595 600 605

Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala
 610 615 620

Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu
 625 630 635 640

Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly
 645 650 655

Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu
 660 665 670

Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser
 675 680 685

Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu
 690 695 700

Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val
 705 710 715 720

Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser
 725 730 735

Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu
 740 745 750

Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe
 755 760 765

Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val
 770 775 780

Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala
 785 790 795 800

Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg
 805 810 815

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr
 820 825 830
 Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
 835 840 845

 Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys
 850 855 860
 Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe
 865 870 875 880
 Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu
 885 890 895
 Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu
 900 905 910

 Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser
 915 920 925
 Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu
 930 935 940
 Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala
 945 950 955 960
 Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
 965 970

 <210> 36

 <211

 > 49

 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source

 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

 <400> 36

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

Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val Gln
 35 40 45

Lys

<210> 37

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 37

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser

35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg

50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp

100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro

115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr

130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala

145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
 165 170 175
 Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
 180 185 190
 Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
 195 200 205
 Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220
 Leu Ala Ile His Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240
 Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255
 Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270
 Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285
 Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300
 Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320
 Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335
 Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350
 Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365
 Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380
 Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400
 Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser

405 410 415
 Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp

420 425 430
 Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr

435 440 445
 Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr

450 455 460
 Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile

465 470 475 480
 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu

485 490
 <210> 38

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 38

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
 1 5 10 15

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

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val

35 40 45
 Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly

50 55 60
 Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly

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

85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
 100 105 110
 Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
 115 120 125
 Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg
 130 135 140
 Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
 145 150 155 160
 Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln
 165 170 175
 Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
 180 185 190
 Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205
 Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220
 Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240
 Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg
 245 250 255
 Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270
 Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285
 Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser
 290 295 300
 Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
 305 310 315 320
 Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335
 Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala

340 345 350
 Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu

355 360 365
 Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg

370 375 380
 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr

385 390 395 400
 Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr

405 410 415
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu

420 425 430
 Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln

435 440 445
 Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His

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

465 470 475 480
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp

485 490 495
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu

500 505 510