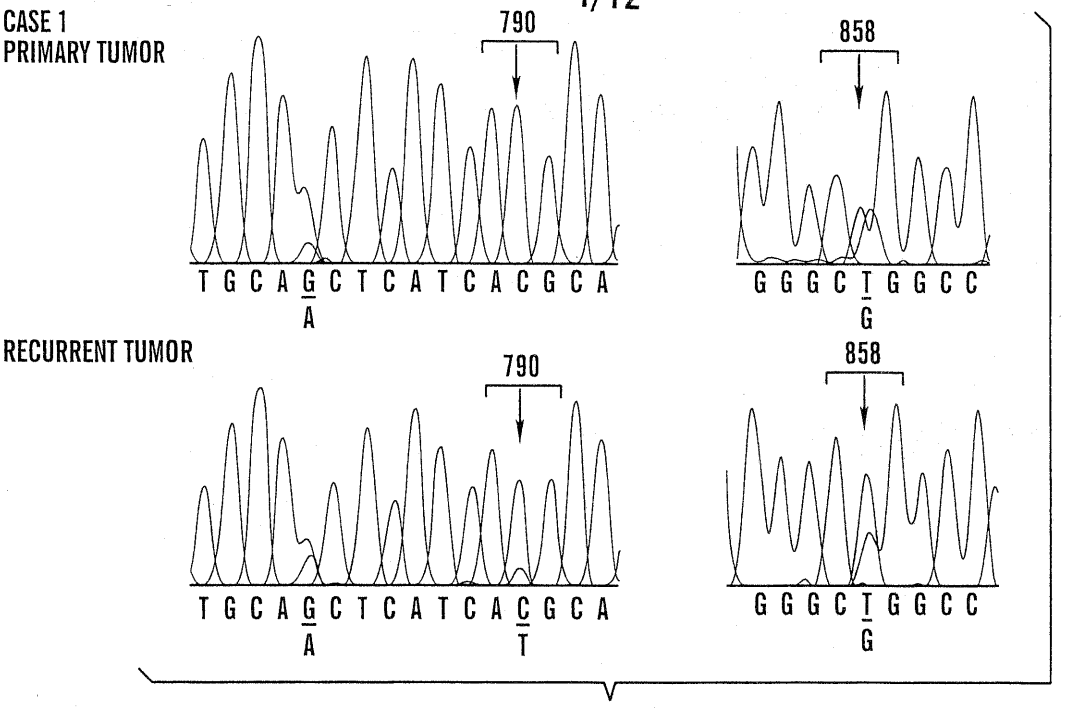

CASE 1
PRIMARY TUMOR
790
858
T G C A G C T C A T C A C G C A
A
G G G C T G G C C
G
RECURRENT TUMOR
790
858
T G C A G C T C A T C A C G C A
A
T
G G G C T G G C C
G

FIG. 1A

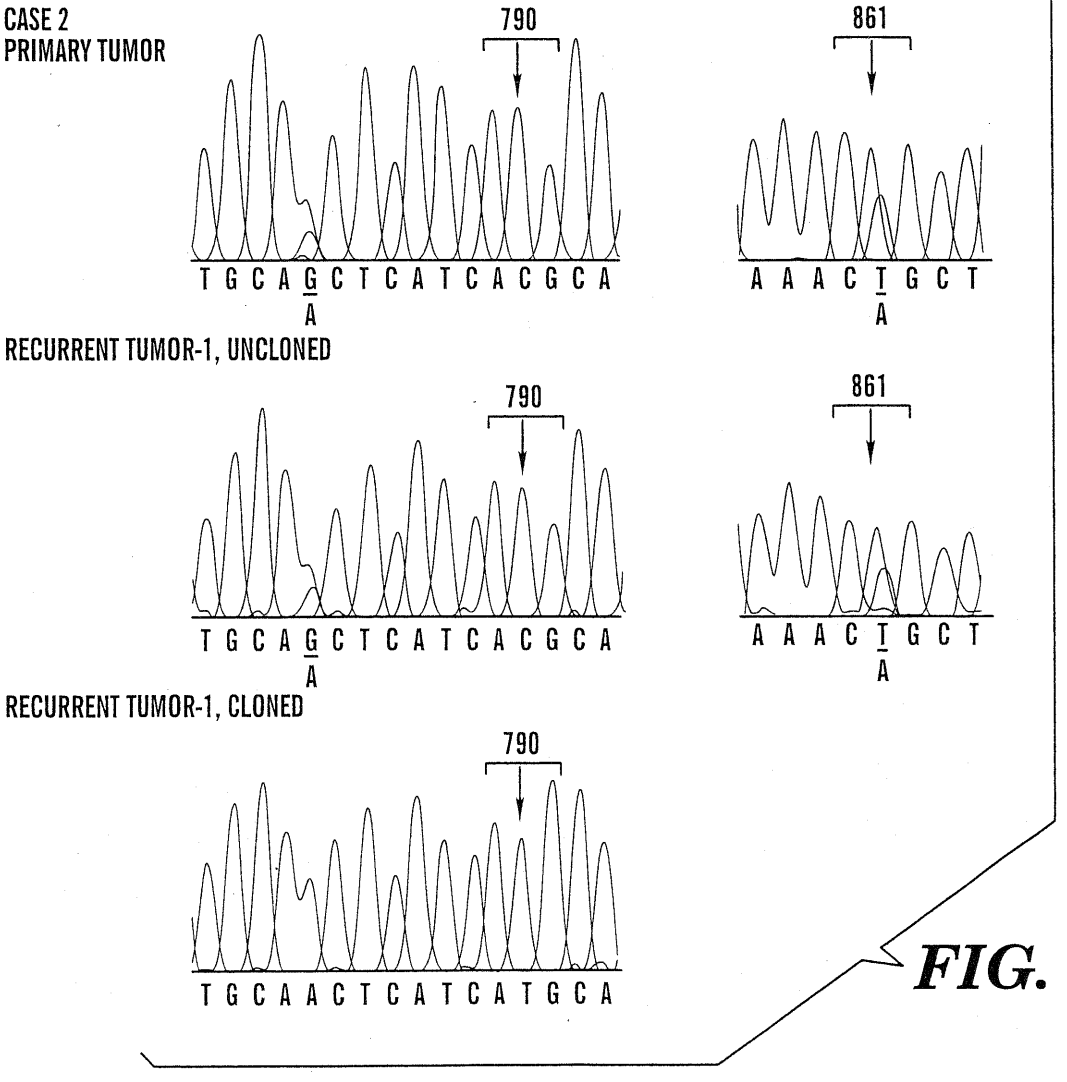
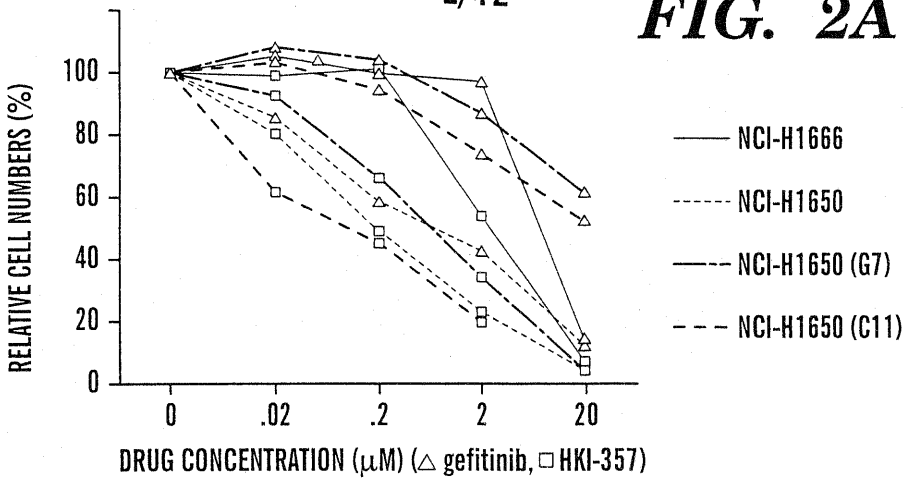
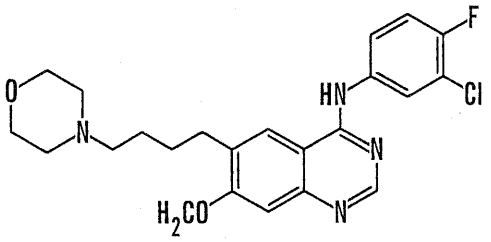
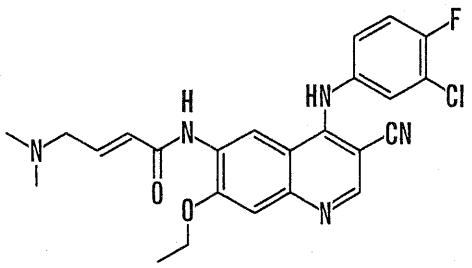

CASE 2
PRIMARY TUMOR
790
861
T G C A G C T C A T C A C G C A
A
A A A C T G C T
A
RECURRENT TUMOR-1, UNCLONED
790
861
T G C A G C T C A T C A C G C A
A
A A A C T G C T
A
RECURRENT TUMOR-1, CLONED
790
T G C A A C T C A T C A T G C A

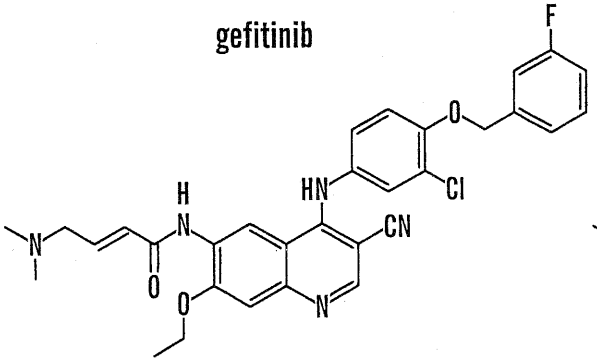
FIG. 1B

FIG. 2A









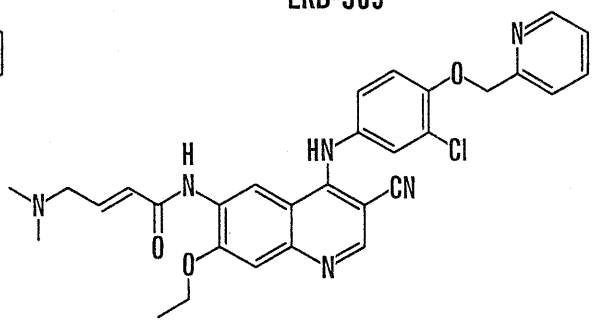


FIG. 2B

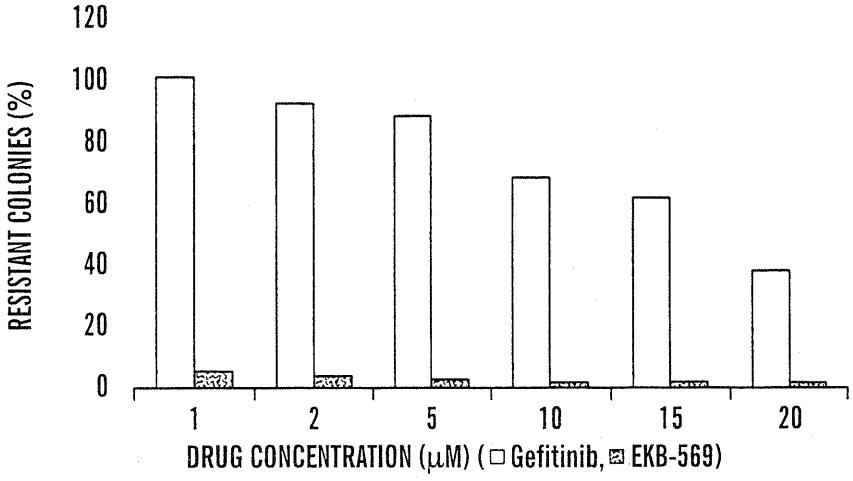


FIG. 2C

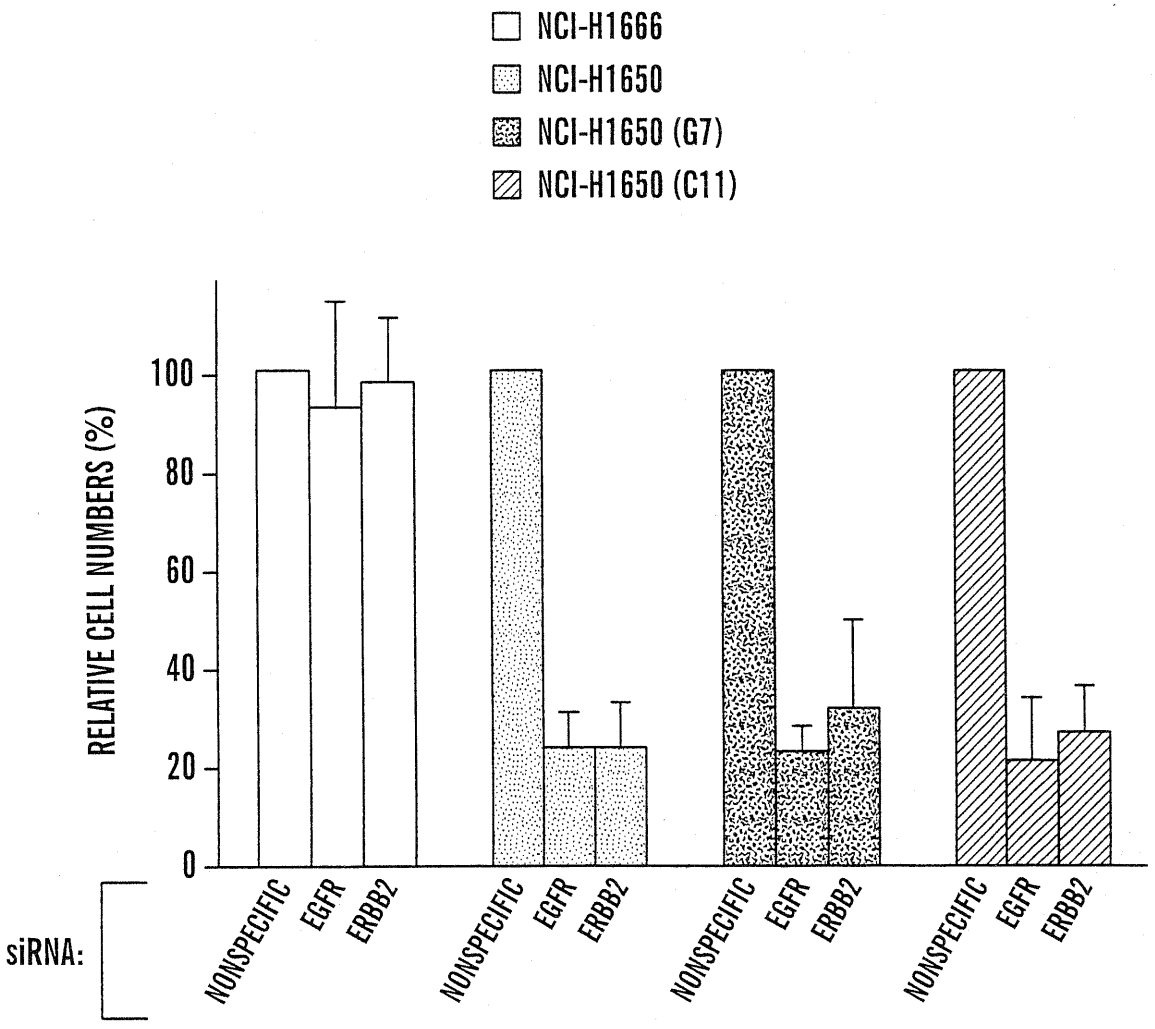

NCI-H1666
NCI-H1650
NCI-H1650 (G7)
NCI-H1650 (C11)
RELATIVE CELL NUMBERS (%)
100
80
60
40
20
0
siRNA:
NONSPECIFIC
EGFR
ERBB2
NONSPECIFIC
EGFR
ERBB2
NONSPECIFIC
EGFR
ERBB2
NONSPECIFIC
EGFR
ERBB2

FIG. 3A

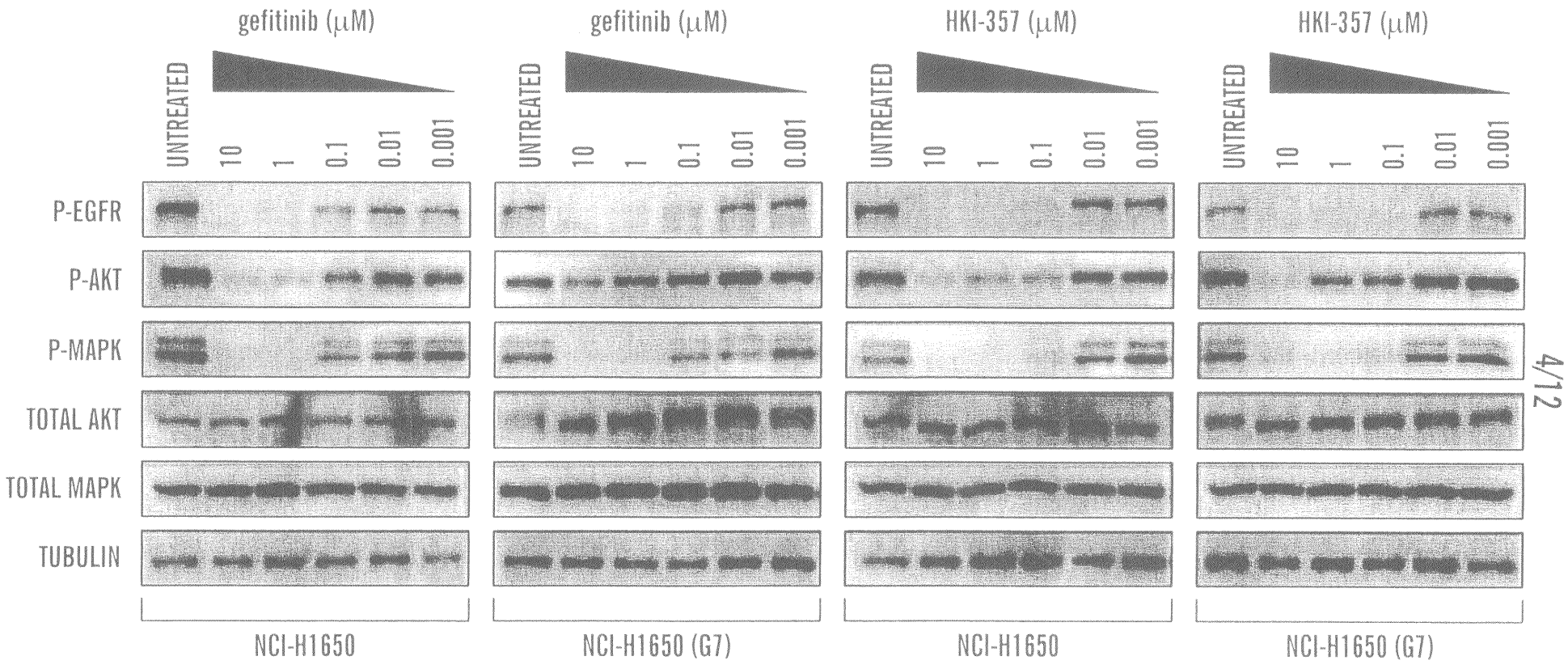

gefitinib (μM)
gefitinib (μM)
HKI-357 (μM)
HKI-357 (μM)
UNTREATED
10
1
0.1
0.01
0.001
P-EGFR
P-AKT
P-MAPK
TOTAL AKT
TOTAL MAPK
TUBULIN
NCI-H1650
NCI-H1650 (G7)
NCI-H1650
NCI-H1650 (G7)

FIG. 3B

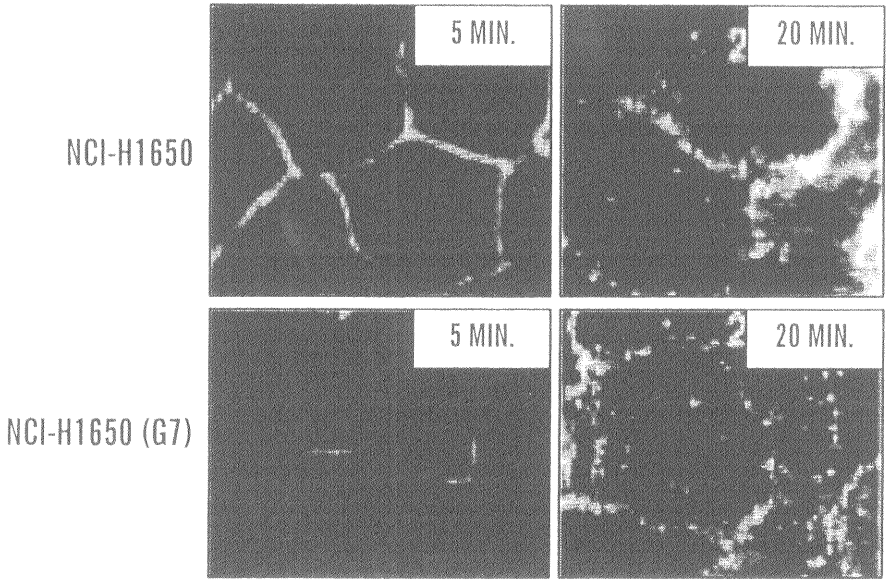

5 MIN.
20 MIN.
NCI-H1650
5 MIN.
20 MIN.
NCI-H1650 (G7)

FIG. 3C

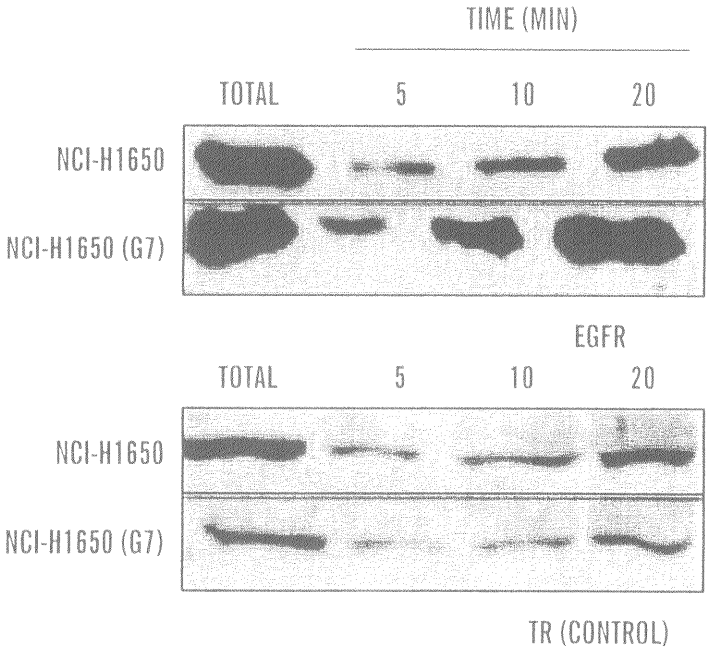

TIME (MIN)
TOTAL
5
10
20
NCI-H1650
NCI-H1650 (G7)
EGFR
TOTAL
5
10
20
NCI-H1650
NCI-H1650 (G7)
TR (CONTROL)

FIG. 3D

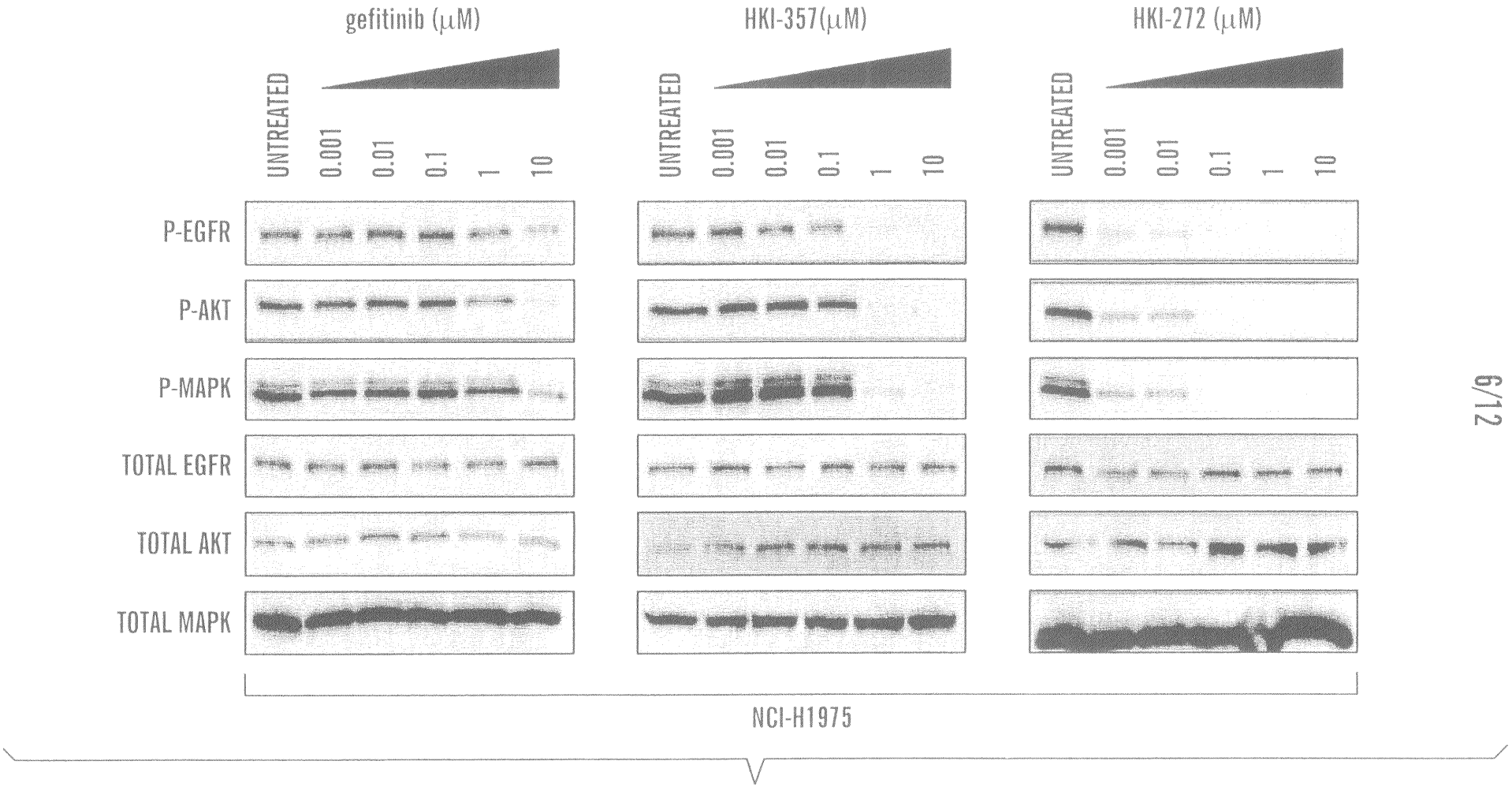

gefitinib (μM)
HKI-357(μM)
HKI-272 (μM)
UNTREATED
0.001
0.01
0.1
1
10
P-EGFR
P-AKT
P-MAPK
TOTAL EGFR
TOTAL AKT
TOTAL MAPK
NCI-H1975

FIG. 4A

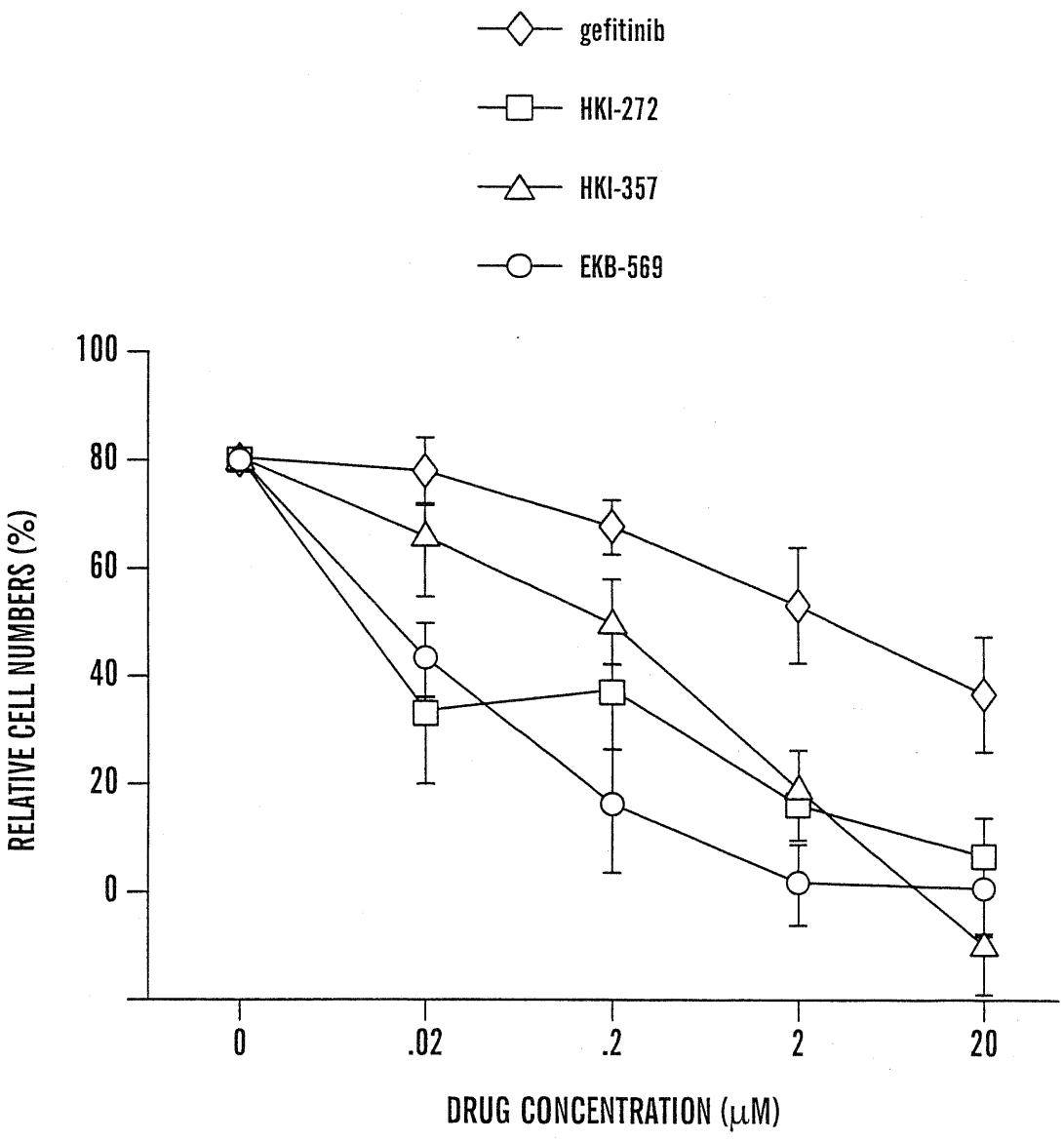

gefitinib
HKI-272
HKI-357
EKB-569
100
80
60
40
20
0
RELATIVE CELL NUMBERS (%)
0
.02
.2
2
20
DRUG CONCENTRATION (μM)

FIG. 4B

```
CCCGGCGCAGCGCGGCCGCAGCAGCCTCCGCCCCCCGCACGGTGTGAGCGCCCGACGCGG -185
.....

CCGAGGCGGCCGGAGTCCCGAGCTAGCCCCGGCGGCCGCCGCCGCCCAGACCGGACGACA -125
.....

GGCCACCTCGTCGGCGTCCGCCCGAGTCCCCGCCTCGCCGCCAACGCCACAACCACCGCG -65
.....

CACGGCCCCCTGACTCCGTCCAGTATTGATCGGGAGAGCCGGAGCGAGCTCTTCGGGGAG -5
.....

CAGCGATGCGACCCTCCGGGACGGCCGGGGCAGCGCTCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCT 55
.....-M--R--P--S--G--T--A--G--A--A--L--L--A--L--L--A--A--L-- 18

GCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAGGCACGAGTAACAAGCTCA 115
C--P--A--S--R--A--L--E--E--K--K--V--C--Q--G--T--S--N--K--L-- 38

CGCAGTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTG 175
T--Q--L--G--T--F--E--D--H--F--L--S--L--Q--R--M--F--N--N--C-- 58

AGGTGGTCCTTGGGAATTTGGAAATTACCTATGTGCAGAGGAATTATGATCTTTCCTTCT 235
E--V--V--L--G--N--L--E--I--T--Y--V--Q--R--N--Y--D--L--S--F-- 78

TAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAA 295
L--K--T--I--Q--E--V--A--G--Y--V--L--I--A--L--N--T--V--E--R-- 98

TTCCTTTGGAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCCT 355
I--P--L--E--N--L--Q--I--I--R--G--N--M--Y--Y--E--N--S--Y--A-- 118

TAGCAGTCTTATCTAACTATGATGCAAATAAAACCGGACTGAAGGAGCTGCCCATGAGAA 415
L--A--V--L--S--N--Y--D--A--N--K--T--G--L--K--E--L--P--M--R-- 138

ATTTACAGGAAATCCTGCATGGCGCCGTGCGGTTCAGCAACAACCCTGCCCTGTGCAACG 475
N--L--Q--E--I--L--H--G--A--V--R--F--S--N--N--P--A--L--C--N-- 158

TGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACATAGTCAGCAGTGACTTTCTCAGCAACATGTCGATGG 535
V--E--S--I--Q--W--R--D--I--V--S--S--D--F--L--S--N--M--S--M-- 178

ACTTCCAGAACCACCTGGGCAGCTGCCAAAAGTGTGATCCAAGCTGTCCCAATGGGAGCT 595
D--F--Q--N--H--L--G--S--C--Q--K--C--D--P--S--C--P--N--G--S-- 198

GCTGGGGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAAACTGACCAAAATCATCTGTGCCCAGCAGT 655
C--W--G--A--G--E--E--N--C--Q--K--L--T--K--I--I--C--A--Q--Q-- 218

GCTCCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCCAGTGACTGCTGCCACAACCAGTGTGCTGCAG 715
C--S--G--R--C--R--G--K--S--P--S--D--C--C--H--N--Q--C--A--A-- 238

GCTGCACAGGCCCCCGGGAGAGCGACTGCCTGGTCTGCCGCAAATTCCGAGACGAAGCCA 775
G--C--T--G--P--R--E--S--D--C--L--V--C--R--K--F--R--D--E--A-- 258

CGTGCAAGGACACCTGCCCCCCACTCATGCTCTACAACCCCACCACGTACCAGATGGATG 835
T--C--K--D--T--C--P--P--L--M--L--Y--N--P--T--T--Y--Q--M--D-- 278

TGAACCCCGAGGGCAAATACAGCTTTGGTGCCACCTGCGTGAAGAAGTGTCCCCGTAATT 895
V--N--P--E--G--K--Y--S--F--G--A--T--C--V--K--K--C--P--R--N-- 298
```

FIG. 5

```
ATGTGGTGACAGATCACGGCTCGTGCGTCCGAGCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGG 955
Y--V--V--T--D--H--G--S--C--V--R--A--C--G--A--D--S--Y--E--M-- 318

AGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTAAGAAGTGCGAAGGGCCTTGCCGCAAAGTGTGTAACG 1015
E--E--D--G--V--R--K--C--K--K--C--E--G--P--C--R--K--V--C--N-- 338

GAATAGGTATTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAATATTAAACACT 1075
G--I--G--I--G--E--F--K--D--S--L--S--I--N--A--T--N--I--K--H-- 358

TCAAAAACTGCACCTCCATCAGTGGCGATCTCCACATCCTGCCGGTGGCATTTAGGGGTG 1135
F--K--N--C--T--S--I--S--G--D--L--H--I--L--P--V--A--F--R--G-- 378

ACTCCTTCACACATACTCCTCCTCTGGATCCACAGGAACTGGATATTCTGAAAACCGTAA 1195
D--S--F--T--H--T--P--P--L--D--P--Q--E--L--D--I--L--K--T--V-- 398

AGGAAATCACAGGGTTTTTGCTGATTCAGGCTTGGCCTGAAAACAGGACGGACCTCCATG 1255
K--E--I--T--G--F--L--L--I--Q--A--W--P--E--N--R--T--D--L--H-- 418

CCTTTGAGAACCTAGAAATCATACGCGGCAGGACCAAGCAACATGGTCAGTTTTCTCTTG 1315
A--F--E--N--L--E--I--I--R--G--R--T--K--Q--H--G--Q--F--S--L-- 438

CAGTCGTCAGCCTGAACATAACATCCTTGGGATTACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGATG 1375
A--V--V--S--L--N--I--T--S--L--G--L--R--S--L--K--E--I--S--D-- 458

GAGATGTGATAATTTCAGGAAACAAAAATTTGTGCTATGCAAATACAATAAACTGGAAAA 1435
G--D--V--I--I--S--G--N--K--N--L--C--Y--A--N--T--I--N--W--K-- 478

AACTGTTTGGGACCTCCGGTCAGAAAACCAAAATTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCT 1495
K--L--F--G--T--S--G--Q--K--T--K--I--I--S--N--R--G--E--N--S-- 498

GCAAGGCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCCTTGTGCTCCCCCGAGGGCTGCTGGGGCCCGG 1555
C--K--A--T--G--Q--V--C--H--A--L--C--S--P--E--G--C--W--G--P-- 518

AGCCCAGGGACTGCGTCTCTTGCCGGAATGTCAGCCGAGGCAGGGAATGCGTGGACAAGT 1615
E--P--R--D--C--V--S--C--R--N--V--S--R--G--R--E--C--V--D--K-- 538

GCAACCTTCTGGAGGGTGAGCCAAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCC 1675
C--N--L--L--E--G--E--P--R--E--F--V--E--N--S--E--C--I--Q--C-- 558

ACCCAGAGTGCCTGCCTCAGGCCATGAACATCACCTGCACAGGACGGGGACCAGACAACT 1735
H--P--E--C--L--P--Q--A--M--N--I--T--C--T--G--R--G--P--D--N-- 578

GTATCCAGTGTGCCCACTACATTGACGGCCCCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGGCAGGAG 1795
C--I--Q--C--A--H--Y--I--D--G--P--H--C--V--K--T--C--P--A--G-- 598

TCATGGGAGAAAACAACACCCTGGTCTGGAAGTACGCAGACGCCGGCCATGTGTGCCACC 1855
V--M--G--E--N--N--T--L--V--W--K--Y--A--D--A--G--H--V--C--H-- 618

TGTGCCATCCAAACTGCACCTACGGATGCACTGGGCCAGGTCTTGAAGGCTGTCCAACGA 1915
L--C--H--P--N--C--T--Y--G--C--T--G--P--G--L--E--G--C--P--T-- 638

ATGGGCCTAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGGCCCTCCTCTTGCTGCTGG 1975
N--G--P--K--I--P--S--I--A--T--G--M--V--G--A--L--L--L--L--L-- 658

TGGTGGCCCTGGGGATCGGCCTCTTCATGCGAAGGCGCCACATCGTTCGGAAGCGCACGC 2035
V--V--A--L--G--I--G--L--F--M--R--R--R--H--I--V--R--K--R--T-- 678
```

FIG. 5 (con'd.)

```
TGCGGAGGCTGCTGCAGGAGAGGGAGCTTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTC 2095
L--R--R--L--L--Q--E--R--E--L--V--E--P--L--T--P--S--G--E--A-- 698

CCAACCAAGCTCTCTTGAGGATCTTGAAGGAAACTGAATTCAAAAAGATCAAAGTGCTGG 2155
P--N--Q--A--L--L--R--I--L--K--E--T--E--F--K--K--I--K--V--L-- 718

GCTCCGGTGCGTTCGGCACGGTGTATAAGGGACTCTGGATCCCAGAAGGTGAGAAAGTTA 2215
G--S--G--A--F--G--T--V--Y--K--G--L--W--I--P--E--G--E--K--V-- 738

AAATTCCCGTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCCGAAAGCCAACAAGGAAA 2275
K--I--P--V--A--I--K--E--L--R--E--A--T--S--P--K--A--N--K--E-- 758

TCCTCGATGAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCCCCACGTGTGCCGCCTGCTGG 2335
I--L--D--E--A--Y--V--M--A--S--V--D--N--P--H--V--C--R--L--L-- 778

GCATCTGCCTCACCTCCACCGTGCAGCTCATCACGCAGCTCATGCCCTTCGGCTGCCTCC 2395
G--I--C--L--T--S--T--V--Q--L--I--T--Q--L--M--P--F--G--C--L-- 798

TGGACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGCTCCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTG 2455
L--D--Y--V--R--E--H--K--D--N--I--G--S--Q--Y--L--L--N--W--C-- 818

TGCAGATCGCAAAGGGCATGAACTACTTGGAGGACCGTCGCTTGGTGCACCGCGACCTGG 2515
V--Q--I--A--K--G--M--N--Y--L--E--D--R--R--L--V--H--R--D--L-- 838

CAGCCAGGAACGTACTGGTGAAAACACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGG 2575
A--A--R--N--V--L--V--K--T--P--Q--H--V--K--I--T--D--F--G--L-- 858

CCAAACTGCTGGGTGCGGAAGAGAAAGAATACCATGCAGAAGGAGGCAAAGTGCCTATCA 2635
A--K--L--L--G--A--E--E--K--E--Y--H--A--E--G--G--K--V--P--I-- 878

AGTGGATGGCATTGGAATCAATTTTACACAGAATCTATACCCACCAGAGTGATGTCTGGA 2695
K--W--M--A--L--E--S--I--L--H--R--I--Y--T--H--Q--S--D--V--W-- 898

GCTACGGGGTGACTGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAAGCCATATGACGGAATCC 2755
S--Y--G--V--T--V--W--E--L--M--T--F--G--S--K--P--Y--D--G--I-- 918

CTGCCAGCGAGATCTCCTCCATCCTGGAGAAAGGAGAACGCCTCCCTCAGCCACCCATAT 2815
P--A--S--E--I--S--S--I--L--E--K--G--E--R--L--P--Q--P--P--I-- 938

GTACCATCGATGTCTACATGATCATGGTCAAGTGCTGGATGATAGACGCAGATAGTCGCC 2875
C--T--I--D--V--Y--M--I--M--V--K--C--W--M--I--D--A--D--S--R-- 958

CAAAGTTCCGTGAGTTGATCATCGAATTCTCCAAAATGGCCCGAGACCCCCAGCGCTACC 2935
P--K--F--R--E--L--I--I--E--F--S--K--M--A--R--D--P--Q--R--Y-- 978

TTGTCATTCAGGGGGATGAAAGAATGCATTTGCCAAGTCCTACAGACTCCAACTTCTACC 2995
L--V--I--Q--G--D--E--R--M--H--L--P--S--P--T--D--S--N--F--Y-- 998

GTGCCCTGATGGATGAAGAAGACATGGACGACGTGGTGGATGCCGACGAGTACCTCATCC 3055
R--A--L--M--D--E--E--D--M--D--D--V--V--D--A--D--E--Y--L--I-- 1018

CACAGCAGGGCTTCTTCAGCAGCCCCTCCACGTCACGGACTCCCCTCCTGAGCTCTCTGA 3115
P--Q--Q--G--F--F--S--S--P--S--T--S--R--T--P--L--L--S--S--L-- 1038

GTGCAACCAGCAACAATTCCACCGTGGCTTGCATTGATAGAAATGGGCTGCAAAGCTGTC 3175
S--A--T--S--N--N--S--T--V--A--C--I--D--R--N--G--L--Q--S--C-- 1058
```

FIG. 5 (con'd.)

```
CCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGCAGCGATACAGCTCAGACCCCACAGGCGCCTTGACTG 3235
P--I--K--E--D--S--F--L--Q--R--Y--S--S--D--P--T--G--A--L--T-- 1078

AGGACAGCATAGACGACACCTTCCTCCCAGTGCCTGAATACATAAACCAGTCCGTTCCCA 3295
E--D--S--I--D--D--T--F--L--P--V--P--E--Y--I--N--Q--S--V--P-- 1098

AAAGGCCCGCTGGCTCTGTGCAGAATCCTGTCTATCACAATCAGCCTCTGAACCCCGCGC 3355
K--R--P--A--G--S--V--Q--N--P--V--Y--H--N--Q--P--L--N--P--A-- 1118

CCAGCAGAGACCCACACTACCAGGACCCCCACAGCACTGCAGTGGGCAACCCCGAGTATC 3415
P--S--R--D--P--H--Y--Q--D--P--H--S--T--A--V--G--N--P--E--Y-- 1138

TCAACACTGTCCAGCCCACCTGTGTCAACAGCACATTCGACAGCCCTGCCCACTGGGCCC 3475
L--N--T--V--Q--P--T--C--V--N--S--T--F--D--S--P--A--H--W--A-- 1158

AGAAAGGCAGCCACCAAATTAGCCTGGACAACCCTGACTACCAGCAGGACTTCTTTCCCA 3535
Q--K--G--S--H--Q--I--S--L--D--N--P--D--Y--Q--Q--D--F--F--P-- 1178

AGGAAGCCAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAATACCTAA 3595
K--E--A--K--P--N--G--I--F--K--G--S--T--A--E--N--A--E--Y--L-- 1198

GGGTCGCGCCACAAAGCAGTGAATTTATTGGAGCATGA 3633 (SEQ ID NO 2)
R--V--A--P--Q--S--S--E--F--I--G--A--*- 1210 (SEQ ID NO 1)
```

FIG. 5 (con'd.)

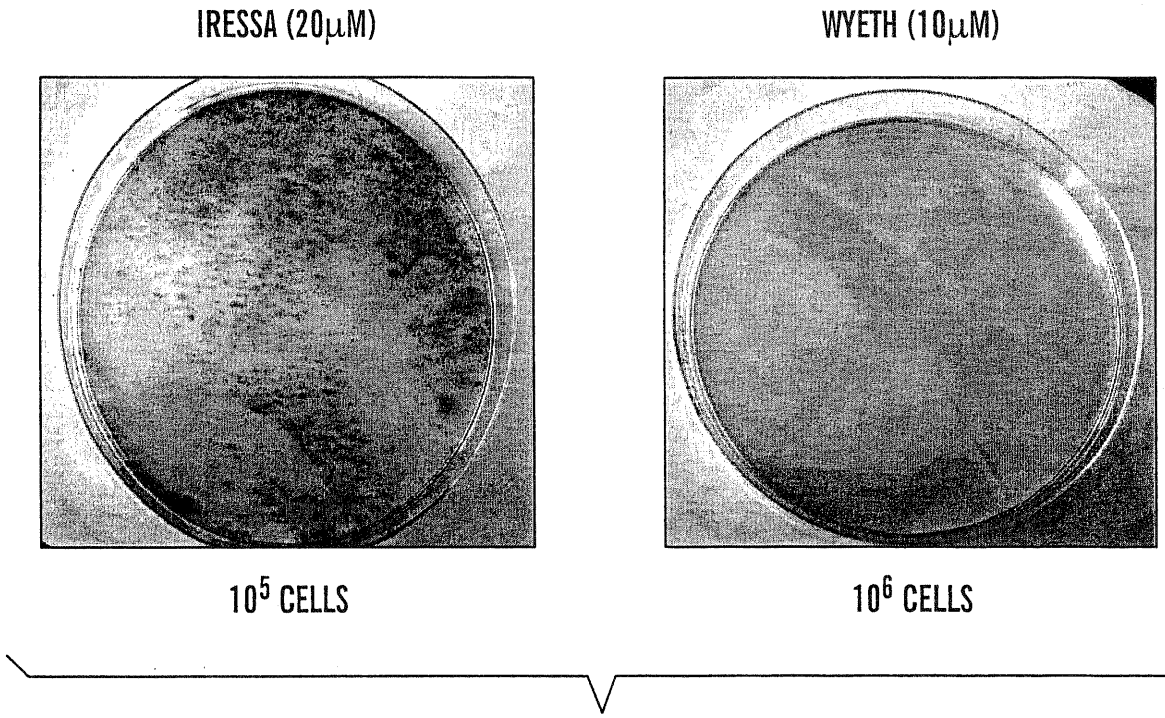


FIG. 6