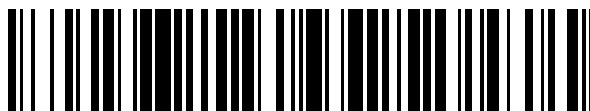


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 954**

51 Int. Cl.:  
**C12Q 1/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07871494 .6**  
96 Fecha de presentación: **15.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2082064**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54 Título: **VARIACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS CON TUMORES.**

30 Prioridad:  
**16.11.2006 US 866103 P**  
**10.07.2007 US 948818 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.02.2012**

73 Titular/es:  
**GENENTECH, INC.**  
**1 DNA WAY**  
**SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, US**

72 Inventor/es:  
**SESHAGIRI, Somasekar;**  
**PETERS, Brock y**  
**KAN, Zhengyan**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

**ES 2 374 954 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Variaciones genéticas asociadas con tumores

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere en general a variaciones genéticas asociadas con tumores.

**ANTECEDENTES**

10 [0002] Los cánceres pueden surgir cuando las células acumulan mutaciones somáticas que finalmente confieren una ventaja de crecimiento. Las mutaciones somáticas incluyen, por ejemplo, sustituciones de bases de nucleótidos, deleciones, inserciones, amplificaciones y redistribuciones. La identificación de mutaciones somáticas que aparecen en el cáncer proporciona una información valiosa con respecto al desarrollo del cáncer. Dicha información también es útil para la identificación de marcadores de diagnóstico y dianas terapéuticas en el cáncer (véase, por ejemplo, Bamford et al. (2004) British Journal of Cancer 91:355-358.) De este modo, existe una necesidad continua para identificar mutaciones somáticas que aparecen en el cáncer.

20 [0003] Las variaciones en la línea germinal, o polimorfismos, son variaciones heredables que están presentes en el genoma de un organismo. Los polimorfismos incluyen polimorfismos de longitud del fragmento de restricción, repeticiones en tándem cortos (stirs) y polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP). Las variaciones en la línea germinal pueden estar asociadas con la susceptibilidad para ciertas enfermedades, incluyendo cáncer. (Véase, por ejemplo, Vierimaa et al. (2006) Science 312:1228-1230; Landi et al. (2006) Science 313:521-522; Zhu et al. (2004) Cancer Research 64:2251-2257.) De este modo, existe una necesidad continua de identificar polimorfismos asociados con el cáncer.

30 [0004] La identificación de variaciones asociadas con el cáncer se ha demostrado como valiosa en disposiciones clínicas, por ejemplo, en la diferenciación de poblaciones de pacientes que son sensibles a una terapia particular. (Véase por ejemplo, Lynch et al. (2004) N. Engl.J. Med. 350:2129-2139; O'Hare (2004) Blood 104:2532-2539).

[0005] La invención aquí descrita cumple las necesidades descritas anteriormente y proporciona otras ventajas.

**DESCRIPCIÓN RESUMIDA**

35 [0006] La invención se define en las reivindicaciones. Los métodos de la invención se basan, en parte, en el descubrimiento de nuevas variaciones en polinucleótidos derivados de muestras de tumores.

40 [0007] En un aspecto, se proporciona un polinucleótido aislado, en el que el polinucleótido aislado comprende (a) un polinucleótido PRO o un fragmento del mismo que tiene por lo menos aproximadamente 10 nucleótidos de longitud, donde el polinucleótido PRO o fragmento del mismo comprende una variación de nucleótido en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3, o (b) el complemento de (a). En una realización, la variación de nucleótido tiene lugar en las SEC ID NOs: 1-37. En otra realización, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, el polinucleótido aislado es un cebador. En otra realización, el polinucleótido aislado es un oligonucleótido.

45 [0008] En otro aspecto, se proporciona un oligonucleótido que es (a) un oligonucleótido específico de alelo que se hibrida a una región de un polinucleótido PRO que comprende una variación de nucleótido en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3, o (b) el complemento de (a). En una realización, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, el oligonucleótido específico de alelo es un cebador específico de alelo. En otra realización, se proporciona un kit que comprende el oligonucleótido y por lo menos una enzima. En una de dichas realizaciones, el por lo menos una enzima es una polimerasa. En otra de dichas realizaciones, el por lo menos una enzima es una ligasa. En una realización adicional, se proporciona un microarray que comprende el oligonucleótido.

50 [0009] En otro aspecto, se proporciona un método de detección de la ausencia o presencia de una variación de nucleótido en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3, comprendiendo el método (a) poner en contacto el ácido nucleico sospechoso de comprender la variación de nucleótido con un oligonucleótido específico de alelo que es específico para la variación de nucleótido bajo condiciones adecuadas para la hibridación del oligonucleótido específico de alelo al ácido nucleico; y (b) detectar la ausencia o presencia de hibridación específica de alelo. En una realización, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, la variación de nucleótido es una mutación somática. En otra realización, la variación de nucleótido es un polimorfismo en la línea germinal.

60 [0010] En otro aspecto, se proporciona un método de amplificación de ácido nucleico que comprende una variación de nucleótido en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3, comprendiendo el método (a) poner en contacto el ácido nucleico con un cebador que se hibrida al ácido nucleico en una secuencia 3' de la variación de

nucleótido, y (b) extender el cebador para generar un producto de amplificación que comprende la variación de nucleótido. En una realización, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, la variación de nucleótido es una mutación somática. En otra realización, la variación de nucleótido es un polimorfismo en la línea germinal.

[0011] En otra realización, se proporciona un método de determinación del genotipo de una muestra biológica de un mamífero, comprendiendo el método detectar la ausencia o presencia de una variación de nucleótido en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3 en material de ácido nucleico derivado de la muestra biológica. En una realización, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, la muestra biológica es sospechosa de comprender células tumorales. En otra realización, la muestra biológica es un tumor. En una de dichas realizaciones, el tumor es un tumor de pulmón. En una de dichas realizaciones, el tumor de pulmón es un carcinoma de pulmón de célula no pequeña. En otra realización, la detección comprende llevar a cabo un proceso seleccionado entre un ensayo de extensión con cebador; un ensayo de extensión con un cebador específico de alelo; un ensayo de incorporación de nucleótido específico de alelo; un ensayo de hibridación de oligonucleótido específico de alelo; un ensayo de 5' nucleasa; un ensayo que utiliza sondas fluorescentes; y un ensayo de unión a oligonucleótido. En otra realización, la variación de nucleótido es una mutación somática. En otra realización, la variación de nucleótido es un polimorfismo en la línea germinal.

[0012] En otro aspecto, se proporciona un método de clasificación de un tumor en un mamífero, comprendiendo el método detectar la presencia de una variación en un PRO o polinucleótido de PRO en una muestra biológica derivada del mamífero, en el que la muestra biológica es conocida o sospechosa de comprender células tumorales. En una realización, las células tumorales son células tumorales de pulmón. En una de dichas realizaciones, las células tumorales de pulmón son células de carcinoma de pulmón de célula no pequeña. En otra realización, la variación es una variación de nucleótido. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En otra de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra de dichas realizaciones, la detección comprende llevar a cabo un proceso seleccionado entre un ensayo de extensión con cebador; un ensayo de extensión con un cebador específico de alelo; un ensayo de incorporación de nucleótido específico de alelo; un ensayo de hibridación de oligonucleótido específico de alelo; un ensayo de 5' nucleasa; un ensayo que utiliza sondas fluorescentes; y un ensayo de unión a oligonucleótido. En otra de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es una mutación somática. En otra de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un polimorfismo en la línea germinal. En otra realización, la variación es una variación de aminoácido. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, la variación es una variación de aminoácido en FBXW7. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido en FBXW7 es en el dominio WD40. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada entre G343, R399, y Y429. En otra realización, la variación es una variación de nucleótido en un polinucleótido FBXW7. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una región de un polinucleótido FBXW7 que codifica el dominio WD40. En otra de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada entre C153607116, C153604971, y T153604881 del cromosoma 4. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado entre C153607116T, C153604971T, y T153604R81A.

[0013] En otro aspecto, se proporciona un método para predecir si un tumor responderá a un agente terapéutico que reconoce un PRO o un polipéptido PRO, comprendiendo el método determinar si el tumor comprende una variación en un PRO o polinucleótido PRO, en el que la presencia de una variación indica que el tumor responderá al agente terapéutico. En una realización, el tumor es un tumor de pulmón. En una de dichas realizaciones, el tumor de pulmón es un carcinoma de pulmón de célula no pequeña. En otra realización, la variación es una variación de nucleótido. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En otra de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es una mutación somática. En otra de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un polimorfismo en la línea germinal. En otra realización, la variación es una variación de aminoácido. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en un dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3.

[0014] Éstas y otras realizaciones se describen en la siguiente descripción escrita.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

### [0015]

La figura 1 es una tabla de variaciones de nucleótido en las regiones codificantes de genes seleccionados. También se proporcionan las variaciones de aminoácidos resultantes. Las variaciones de nucleótidos se identificaron en un

ácido nucleico derivado de tumores de pulmón mediante la detección de reparación de apareamientos erróneos (MRD), tal como se describe en ejemplo A.

5 La figura 2 es una tabla de variaciones de nucleótidos que afectan al empalme de ARNm transcrito a partir de genes seleccionados. Las variaciones de nucleótidos se identificaron en ácido nucleico derivado de tumores de pulmón utilizando la detección de reparación de apareamientos erróneos (MRD), tal como se describe en ejemplo A.

10 La figura 3 es una tabla de variaciones de nucleótidos en las regiones codificantes de genes seleccionados. También se proporcionan las variaciones de aminoácidos resultantes. Las variaciones de nucleótidos se identificaron en ácido nucleico derivado de tumores de pulmón utilizando secuenciación Sanger, tal como se describe en el ejemplo B.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

### 15 I. DEFINICIONES

[0016] Con el objetivo de interpretar esta memoria, se aplicarán las siguientes definiciones y cuando sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa. En el caso de que cualquiera de las definiciones indicadas a continuación entre en conflicto con cualquier documento incorporado aquí por referencia, la definición mostrada a continuación tendrá preferencia.

[0017] El término "polinucleótido" o "ácido nucleico", utilizados indistintamente aquí, se refiere a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud e incluyen ADN y ARN. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, nucleótidos modificados o bases y/o sus análogos, o cualquier sustrato que se puede incorporar en un polímero mediante ADN o ARN polimerasa. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y sus análogos. Si está presente, la modificación en la estructura de nucleótidos se puede realizar antes o después del ensamblaje del polímero. La secuencia de nucleótidos se puede interrumpir mediante componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido se puede modificar adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante la conjugación con un componente marcador. Otros tipos de modificaciones incluyen, por ejemplo, "bloqueadores", sustitución de uno o más nucleótidos naturales con un análogo, modificaciones internucleótidos, tales como, por ejemplo, aquellas con uniones no cargadas (por ejemplo, metil fosfonatos, fosfotriésteres, fosfoamidatos, carbamatos, etc.) y con uniones cargadas (por ejemplo, fosforotioatos, fosforditioatos, etc.), aquellas que contienen grupos colgando, tales como, por ejemplo, proteínas (por ejemplo, nucleasas, toxinas, anticuerpos, péptidos señal, poli-L-lisina, etc.), aquellas con intercaladores (por ejemplo, acridina, psoralen, etc.), aquellas que contienen quelantes (por ejemplo, metales, metales radioactivos, boro, metales oxidantes, etc.), aquellas que contienen alquilantes, aquellas con uniones modificadas (por ejemplo, ácidos nucleicos alfa anoméricos, etc.), así como formas no modificadas del polinucleótido o polinucleótidos. Además, se puede sustituir cualquier grupo hidroxilo presente normalmente en los azúcares, por ejemplo, por grupos fosfonato, grupos fosfato, protegidos por grupos protectores estándar o activados para preparar uniones adicionales a nucleótidos adicionales, o se pueden conjugar a soportes sólidos. El OH 5' y 3' terminal se puede fosforilar o sustituir con aminas o restos de grupos de bloqueo orgánicos de 1 a 20 átomos de carbono. También se pueden derivar otros hidroxilos a grupos protectores estándar. Los polinucleótidos también pueden contener formas análogas de azúcares de ribosa o desoxirribosa que son conocidas generalmente en la técnica, incluyendo, por ejemplo, 2'-O-metil-2'-O-alil-, 2'-fluoro o 2'-azido-ribosa, análogos de azúcares carbocíclicos, azúcares alfa-anoméricos, azúcares epiméricos, tales como arabinosa, xilosas o lixosas, azúcares de piranosa, azúcares de furanosa, sedoheptulosas, análogos acíclicos y análogos de nucleósidos básicos, tales como metil ribósido. Se pueden sustituir uno o más enlaces fosfodiéster por grupos de unión alternativos. Estos grupos de unión alternativos incluyen, pero sin limitación, realizaciones en las que el fosfato se sustituye por P(O)S ("tioato"), P(S)S ("ditioato"), "(O)NR<sup>2</sup>" ("amidato"), P(O)R, P(O)OR', CO o CH<sub>2</sub> ("formacetal"), en que cada R o R' es independientemente H o alquilo sustituido o no sustituido (1-20 C) que opcionalmente contienen una unión éter (-O-), arilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno o araldilo. No todas las uniones en un polinucleótido necesitan ser idénticas. La descripción anterior se aplica a todos los polinucleótidos referidos aquí, incluyendo ARN y ADN.

[0018] "Oligonucleótido," tal como se utiliza aquí, se refiere a polinucleótidos cortos de una cadena que tienen por lo menos aproximadamente siete nucleótidos de longitud y menos de aproximadamente 250 nucleótidos de longitud. Los oligonucleótidos pueden ser sintéticos. Los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido" no se excluyen mutuamente. La descripción anterior para polinucleótidos es igualmente y totalmente aplicable a oligonucleótidos.

[0019] El término "cebador" se refiere a un polinucleótido de cadena única que es capaz de hibridarse a un ácido nucleico y que permite la polimerización de un ácido nucleico complementario, generalmente proporcionando un grupo 3'-OH libre.

[0020] El término "PRO" se refiere a una proteína codificada por cualquiera de los genes indicados en las figuras 1-3, incluyendo formas de tipo salvaje y variantes de la misma. Dichas formas incluyen "longitud completa", formas no procesadas de PRO; formas de PRO que resultan del procesamiento celular; variantes de PRO naturales, por ejemplo, PRO resultante de empalme alternativo, variaciones alélicas o mutación espontánea; y fragmentos o

variantes de una PRO nativa que mantienen por lo menos una actividad biológica de PRO, a menos que se indique lo contrario.

5 [0021] El término "polinucleótido de PRO" o "ácido nucleico que codifica PRO" se refiere a un gen o secuencia codificante (por ejemplo, un ARNm o secuencia codificante de ADNc) que codifica un PRO, a menos que se indique lo contrario.

10 [0022] El término "variación de nucleótido" se refiere a un cambio en la secuencia de nucleótidos (por ejemplo, una inserción, delección, inversión o sustitución de uno o más nucleótidos, tales como un polimorfismo de nucleótido único (SNP)) en relación a una secuencia de referencia (por ejemplo, una secuencia de tipo salvaje). El término también comprende el correspondiente cambio en el complemento de la secuencia de nucleótidos, a menos que se indique lo contrario. Una variación de nucleótido puede ser una mutación somática o un polimorfismo en la línea germinal

15 [0023] El término "variación de aminoácido" se refiere a un cambio en una secuencia de aminoácidos (por ejemplo, una inserción, sustitución o delección de uno o más aminoácidos, tales como una delección interna o un truncamiento N o C-terminal) en relación con una secuencia de referencia.

20 [0024] El término "variación" se refiere a una variación de nucleótido o una variación de aminoácido.

25 [0025] El término "una variación de nucleótido en una posición de nucleótido seleccionada de la figura (a) ####" y variantes gramaticales del mismo (donde la "Figura(s) ####" se refiere a cualquiera de las figuras 1-3) se refieren a una variación de nucleótidos en una secuencia de polinucleótido de PRO en cualquiera de las posiciones de nucleótidos indicados en la columna 5 de cualquiera de las figuras 1-3, incluyendo, pero sin limitación, los cambios de nucleótidos específicos indicados en la columna 5 de cualquiera de las figuras 1-3. Por ejemplo y con fines ilustrativos, con referencia a la columna 5 en la primera fila de la figura 1, una variación de nucleótidos en la posición de nucleótido 130790136 de un polinucleótido ABL comprende cualquier cambio en esa posición de nucleótido, incluyendo, pero sin limitación, el cambio de nucleótido específico, es decir la sustitución G/T, indicada en la columna 5. El término también comprende el correspondiente cambio en el complemento de la secuencia de nucleótidos, a menos que se indique lo contrario.

35 [0026] El término "un cambio de nucleótido de seleccionado de la figura(s) ####" y variantes gramaticales del mismo (donde "figura(s) ####" se refiere a cualquiera de las figuras 1-3) se refieren a cualquiera de los cambios de nucleótidos específicos indicados en la columna 5 de cualquiera de las figuras 1-3. Con fines ilustrativos, un ejemplo de un cambio de nucleótido seleccionado de la figura 1 es la sustitución G/T en la posición de nucleótido 130790136 de un polinucleótido ABL, tal como se muestra en la columna 5 en la primera fila de la figura 1.

40 [0027] El término "una variación de aminoácido en una posición de aminoácido seleccionada entre la figura(s) ####" y variantes gramaticales del mismo (donde "figura(s) ####" se refiere a cualquiera de las figuras 1-3) se refieren a una variación de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de PRO en cualquiera de las posiciones de aminoácidos indicadas en la columna 6 de la figura 1 ó 3, incluyendo, pero sin limitación, los cambios de aminoácidos específicos indicados en la columna 6 de la figura 1 ó 3. Por ejemplo y con fines ilustrativos, en referencia a la columna 6 en la primera fila de la figura 1, una variación de aminoácidos en la posición de aminoácido 969 de ABL comprende cualquier cambio en esa posición de aminoácido, incluyendo, pero sin limitación, el cambio de aminoácido específico, es decir, la sustitución A>S, indicada en la columna 6.

50 [0028] El término "un cambio de aminoácido seleccionado de la Figura(s) ####" y variantes gramaticales del mismo (donde "figura(s) ####" se refiere a cualquiera de las figuras 1-3) se refieren a cualquiera de los cambios de aminoácidos específicos indicados en la columna 6 de la figura 1 ó 3. Con fines ilustrativos, un ejemplo de un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 es la sustitución A>S en la posición de aminoácido 969 de ABL, tal como se muestra en la columna 6 en la primera fila de la figura 1.

55 [0029] El término "dominio funcional de PRO" se refiere a cualquiera de los dominios de proteína indicados en cualquiera de las figuras 1-3.

[0030] El término "variación activante" se refiere a una variación en un gen o secuencia codificante que da lugar a una forma más activa del polipéptido codificado, en relación con el polipéptido de tipo salvaje.

60 [0031] El término "array" o "microarray" se refiere a una disposición ordenada de elementos de "array" hibridables, preferiblemente sondas de polinucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos), en un sustrato. El sustrato puede ser un sustrato sólido, tal como un portaobjetos de vidrio, o un sustrato semisólido, tal como una membrana de nitrocelulosa.

65 [0032] El término "amplificación" se refiere al proceso de producir una o más copias de una secuencia de ácido nucleico de referencia o su complemento. La amplificación puede ser lineal o exponencial (por ejemplo, PCR). Una "copia" no significa necesariamente una complementariedad o identidad de secuencia perfecta en relación con la

secuencia de molde. Por ejemplo, las copias pueden incluir análogos de nucleótidos, tales como desoxinosina, alteraciones intencionales en la secuencia (tales como alteraciones en la secuencia introducidos a través de un cebador que comprende una secuencia que es hibridable, pero no totalmente complementaria, con el molde) y/o errores en la secuencia que ocurren durante la amplificación.

5  
[0033] El término "oligonucleótido específico de alelo" se refiere a un oligonucleótido que se hibrida a una región de un ácido nucleico diana que comprende una variación de nucleótido (generalmente una sustitución). "Hibridación específica de alelo" significa que, cuando un oligonucleótido específico de alelo se hibrida a su ácido nucleico diana, un nucleótido en el oligonucleótido específico de alelo se empareja específicamente en las bases con la variación de nucleótido. Un oligonucleótido específico de alelo capaz de la hibridación específica de alelo con respecto a una variación de nucleótido particular se dice que es "específico" para esa variación.

[0034] El término "cebador específico de alelo" se refiere a un oligonucleótido específico de alelo que es un cebador.

15 [0035] El término "ensayo de extensión con cebador" se refiere a un ensayo en el que se añaden nucleótidos a un ácido nucleico, dando lugar a un ácido nucleico más largo, o "producto de extensión" que se detecta directa o indirectamente.

20 [0036] El término "ensayo de incorporación de nucleótido específico de alelo" se refiere a un ensayo de extensión con cebador en el que un cebador se (a) hibrida a un ácido nucleico diana en una región que es 3' de una variación de nucleótido y (b) extiende por una polimerasa, incorporando así en el producto de extensión un nucleótido que es complementario a la variación de nucleótido.

25 [0037] El término "ensayo de extensión con cebador específico de alelo" se refiere a un ensayo de extensión con cebador en el que el cebador específico de alelo se hibrida a un ácido nucleico diana y se extiende.

[0038] El término "ensayo de hibridación de oligonucleótido específico de alelo" se refiere a un ensayo en el que (a) un oligonucleótido específico de alelo se hibrida a un ácido nucleico diana y (b) la hibridación se detecta directa o indirectamente.

30 [0039] El término "ensayo de 5 nucleasa" se refiere a un ensayo en el que la hibridación de un oligonucleótido específico de alelo a un ácido nucleico diana permite la división nucleolítica de la sonda hibridada, dando lugar a una señal detectable.

35 [0040] El término "ensayo que utiliza sondas fluorescentes" se refiere a un ensayo en el que la hibridación de un oligonucleótido específico de alelo a un ácido nucleico diana da lugar a un nivel de señal detectable que es superior al nivel de señal detectable emitido por el oligonucleótido libre.

40 [0041] El término "ensayo de unión a oligonucleótido" se refiere a un ensayo en el que un oligonucleótido específico de alelo y un segundo oligonucleótido se hibridan adyacentes entre sí en un ácido nucleico diana y se unen juntos (ya sea directa o indirectamente a través de nucleótidos que intervienen), y el producto de unión se detecta directa o indirectamente.

45 [0042] El término "secuencia diana," "ácido nucleico diana," o "secuencia de ácido nucleico diana" se refiere en general a una secuencia de polinucleótido de interés en la que reside una variación de nucleótido es sospechosa o conocida, incluyendo copias de dicho ácido nucleico diana generado por amplificación.

[0043] El término "detección" incluye cualquier medio de detección, incluyendo la detección directa e indirecta.

50 [0044] El término "diagnóstico" se utiliza aquí para referirse a la identificación o clasificación de un estado, enfermedad o condición molecular o patológica. Por ejemplo, "diagnóstico" se puede referir a la identificación de un tipo particular de cáncer, por ejemplo un cáncer de pulmón. "Diagnóstico" también se puede referir a la clasificación de un tipo particular de cáncer, por ejemplo, mediante histología (por ejemplo, un carcinoma de pulmón de célula no pequeña), mediante características moleculares (por ejemplo, un cáncer de pulmón caracterizado por una variación o variaciones de nucleótidos o aminoácidos en un gen o proteína particular), o ambas.

55 [0045] El término "pronóstico" se utiliza aquí para referirse a la predicción de la probabilidad de muerte o progresión atribuible a cáncer, incluyendo, por ejemplo, reaparición, extensión metastásica, y resistencia a fármacos, de una enfermedad neoplásica, tal como cáncer.

60 [0046] El término "predicción" se utiliza aquí para referirse a la probabilidad de que un paciente responda favorable o desfavorablemente a un fármaco o grupo de fármacos. En una realización, la predicción se refiere al grado de dichas respuestas. En otra realización, la predicción se refiere a si es posible y/o la probabilidad de que un paciente sobreviva siguiendo el tratamiento, por ejemplo, el tratamiento con un agente terapéutico particular y/o eliminación quirúrgica del tumor primario, y/o quimioterapia durante un cierto periodo de tiempo sin reaparición del cáncer. Los métodos predictivos de la invención se pueden utilizar clínicamente para tomar decisiones sobre el tratamiento

mediante la elección de las modalidades de tratamiento más apropiadas para cualquier paciente particular. Los métodos predictivos de la presente invención son herramientas valiosas en la predicción de si un paciente es probable que responda de manera favorable a una pauta de tratamiento, tal como una pauta de tratamiento terapéutico, incluyendo, por ejemplo, la administración de un agente terapéutico determinado o una combinación, intervención quirúrgica, quimioterapia, etc., o si es probable la supervivencia a largo plazo del paciente siguiendo la pauta terapéutica.

**[0047]** Los términos “trastorno proliferativo celular” y “trastorno proliferativo” se refieren a trastornos que están asociados con un grado medible de proliferación celular anormal. En una realización, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

**[0048]** “Tumor”, tal como se utiliza aquí, se refiere al crecimiento y proliferación de todas las células neoplásicas, tanto malignas como benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Los términos “cáncer”, “canceroso”, “trastorno proliferativo celular” y “tumor” no se excluyen mutuamente tal como se refieren aquí.

**[0049]** Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza habitualmente por un crecimiento y proliferación celular no regulada. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), blastoma, sarcoma, y leucemia. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, cáncer de célula escamosa, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña, adenocarcinoma del pulmón, carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer de células renales, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer pancreático, glioma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hematoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de pulmón, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, melanoma, leucemia y otros trastornos linfoproliferativos, y varios tipos de cáncer de cabeza y cuello.

**[0050]** El término “tumor de pulmón” se refiere a cualquier tumor del pulmón, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma de pulmón de célula pequeña y carcinoma de pulmón de célula no pequeña, el segundo, incluyendo, pero sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de célula grande.

**[0051]** El término “neoplasma” o “célula neoplásica” se refiere a un tejido o célula anormal que prolifera más rápidamente que los correspondientes tejidos o células normales y continúa creciendo después de la eliminación del estímulo que inició el crecimiento.

**[0052]** Una “célula de tumor de pulmón” se refiere a una célula de tumor de pulmón, ya sea in vivo o in vitro, y comprende líneas celulares derivadas de células tumorales de pulmón.

**[0053]** Tal como se utiliza aquí, “tratamiento” (y variaciones, tales como “tratar” o “que trata”) se refiere a la intervención clínica en un intento por alterar la evolución natural del individuo o célula en tratamiento, y se puede realizar para profilaxis o durante la evolución de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la prevención de la aparición o reaparición de la enfermedad, el alivio de síntomas, la disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, prevención de la metástasis, disminución de la velocidad de progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y la remisión o pronóstico mejorado.

**[0054]** Un “individuo” es un vertebrado. En ciertas realizaciones, el vertebrado es un mamífero. Entre los mamíferos se incluyen, pero sin limitaciones, animales de granja (tales como vacas), animales de competición, mascotas (como gatos, perros o caballos), primates (incluyendo primates humano y no humano) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En ciertas realizaciones, el mamífero es un humano.

**[0055]** Una “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para alcanzar el resultado terapéutico o profiláctico deseado.

**[0056]** Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de una sustancia/molécula de la invención puede variar según factores, tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad de la sustancia/molécula para inducir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz comprende una cantidad en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de la sustancia/molécula se ve superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para alcanzar el resultado profiláctico deseado. Habitualmente, pero no necesariamente, puesto que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz sería menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

**[0057]** El término supervivencia a “largo plazo” se utiliza aquí para referirse a la supervivencia durante por lo menos 1 año, 5 años, 8 años o 10 años después del tratamiento terapéutico.

**[0058]** El término "resistencia incrementada" a un agente terapéutico u opción de tratamiento particular, cuando se utiliza según la presente invención, significa una respuesta disminuida a una dosis estándar del fármaco o un protocolo de tratamiento estándar.

5 **[0059]** El término "sensibilidad disminuida" a un agente terapéutico u opción de tratamiento particular, cuando se utiliza según la presente invención, significa una respuesta disminuida a una dosis estándar del agente o un protocolo de tratamiento estándar, donde la respuesta disminuida se puede compensar (al menos parcialmente) mediante el incremento de la dosis del agente, o la intensidad del tratamiento.

10 **[0060]** La "respuesta del paciente" se puede valorar utilizando cualquier punto final que indica un beneficio al paciente, incluyendo, sin limitación, (1) la inhibición, en cierto grado, del crecimiento del tumor, incluyendo la ralentización o detención completa del crecimiento; (2) reducción en el número células tumorales; (3) reducción en el tamaño del tumor; (4) inhibición (es decir, reducción, ralentización o detención completa) de la infiltración de células tumorales en órganos y/o tejidos periféricos adyacentes; (5) inhibición (es decir, reducción, ralentización o detención completa) de la metástasis; (6) aumento de la respuesta inmune antitumoral, que puede dar lugar, aunque no necesariamente, a la regresión o rechazo del tumor; (7) alivio, en cierto grado, de uno o más síntomas asociados con el tumor; (8) aumento del tiempo de supervivencia después del tratamiento; y/o (9) una mortalidad disminuida en un punto determinado de tiempo después del tratamiento.

20 **[0061]** El término "antagonista" se utiliza en el sentido más amplio, e incluye cualquier molécula que parcial o totalmente inhibe o neutraliza una actividad biológica de un polipéptido, tal como PRO, o que inhibe parcial o totalmente la transcripción o traducción de un ácido nucleico que codifica el polipéptido. Entre las moléculas antagonistas se incluyen, pero sin limitación, anticuerpos antagonistas, fragmentos de polipéptidos, oligopéptidos, moléculas orgánicas (incluyendo moléculas pequeñas) y ácidos nucleicos no codificantes.

25 **[0062]** El término "agonista" se utiliza en el sentido más amplio, e incluye cualquier molécula que parcial o totalmente mimetiza una actividad biológica de un polipéptido, tal como PRO, o que incrementa la transcripción o traducción de un ácido nucleico que codifica el polipéptido. Entre las moléculas agonistas se incluyen, pero sin limitación, anticuerpos agonistas, fragmentos de polipéptidos, oligopéptidos, moléculas orgánicas (incluyendo moléculas pequeñas), polinucleótidos PRO, polipéptidos PRO, y fusiones PRO-Fc.

30 **[0063]** Un "agente terapéutico que reconoce un PRO o un polinucleótido de PRO" significa cualquier agente que afecta la expresión y/o actividad de PRO o un polinucleótido de PRO incluyendo, pero sin limitación, cualquiera de los agonistas o antagonistas de PRO descritos aquí, incluyendo agentes terapéuticos que ya son conocidos en la técnica, así como aquellos que se desarrollan posteriormente.

35 **[0064]** El término "agente citotóxico", tal como se utiliza aquí, se refiere a una sustancia que inhibe o previene una función celular y/o causa la muerte o destrucción celular. El término pretende incluir isótopos radiactivos (por ejemplo, At<sup>211</sup>, I<sup>131</sup>, I<sup>125</sup>, Y<sup>90</sup>, Re<sup>186</sup>, Re<sup>188</sup>, Sm<sup>153</sup>, Bi<sup>212</sup>, P<sup>32</sup>, Pb<sup>212</sup> e isótopos radiactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, metotrexato, adriamicina, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, etopósido), doxorubicina, melfalán, mitomicina C, clorambucilo, daunorrubicina u otros agentes intercalantes, enzimas y fragmentos de las mismas, tales como enzimas nucleolíticas, antibióticos y toxinas, tales como toxinas que son moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluyendo fragmentos y/o variantes de las mismas, y los diversos agentes antitumorales o anticancerígenos descritos a continuación. A continuación se describen otros agentes citotóxicos. Un agente "tumorocida" causa la destrucción de las células tumorales.

50 **[0065]** Una "toxina" es cualquier sustancia capaz de tener un efecto perjudicial sobre el crecimiento o proliferación de una célula.

**[0066]** Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen los agentes alquilantes tales como la tiotepa y la ciclofosfamida CYTOXAN®; los alquilsulfonatos tales como el busulfán, el improsulfán y el piposulfán; las aziridinas tales como la benzodopa, carboquone, meturedopa, y uredopa; las etileniminas y metilamelaminas, incluyendo la altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietileno fosforamida y trimetilolomelamina; las acetogeninas (especialmente la bullatacina y la bullatacinona); delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lacona; lapacol; colquicinas; ácido betulínico; una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecan, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopolectina y 9-aminocamptotecina); la briostatina; la calistatina; el CDC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilico; teniposide; las criptoficinas (particularmente la criptoficina 1 y la criptoficina 8); la dolastatina; la duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); la eleuterobina; la pancratistatina; una sarcodictina; la espongistatina; las mostazas nitrogenadas tales como el clorambucilo, la clornafacina, la colofosfamida, la estramustina, la ifosfamida, la mecloretamina, el hidrocloreuro del óxido de mecloretamina, el melfalán, la novembichina, la fenesterina, la prednimustina, la trofosfamida, la mostaza de uracilo; los nitrosureas tales como la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina, y la ranimustina; los antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, la caliqueamicina, especialmente la caliqueamicina gammall y



la caliqueamicina omegall (véase, por ejemplo, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.*, 33:183-186 (1994); la dinemicina, incluyendo la dinemicina A; una esperamicina; así como el cromóforo de la neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de enedina cromoproteínas relacionadas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (Adriamicina®) (incluyendo la morfolino-doxorubicina, la cianomorfolino-doxorubicina, la 2-pirrolino-doxorubicina y la desoxidodoxorubicina), la epirubicina, la esorubicina, la idarubicina, la marcelomicina, las mitomicinas tales como la mitomicina C, el ácido micofenólico, la nogalamicina, las olivomicinas, la peplomicina, la potfomicina, la puromicina, la quelamicina, la rodorubicina, la estreptonigrina, la estreptozocina, la tubercidina, el ubenimex, la zinostatina, la zorubicina; los anti-metabolitos tales como el metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); los análogos del ácido fólico tales como la denopterina, el metotrexato, la pteropterina, el trimetrexato; los análogos de purina tales como la fludarabina, la 6-mercaptapurina, la tiampirina, la tioguanina; los análogos de pirimidina tales como la ancitabina, la azacitidina, la 6-azauridina, el carmofur, la citarabina, la didesoxiuridina, la doxifluridina, la enocitabina, la floxuridina; los andrógenos tales como la calusterona, el propionato de dromostanolona, el epitioestanol, la mepitioestana, la testolactona; los anti-adrenales tales como la aminoglutetimida, el mitotano, el trilostano; los rellenos de ácido fólico tales como el ácido fólico; la aceglatona; el glicósido de aldofosfamida; el ácido aminolevulínico; el eniluracilo; la amsacrina; el bestrabucilo; el bisantreno; el edatraxato; la defofamina; la demecolcina; la diaziquona; la elfomitina; el acetato de eliptinio; una epotilona; el etoglúcido; el nitrato de galio; la hidroxiourea; el lentinano; la lonidainina; los maitansinoides tales como la maitansina y las ansamitocinas; la mitoguazona; la mitoxantrona; el mopidanmol; la nitraerina; la pentostatina; el fenameto; la pirarubicina; la losoxantrona; la 2-etilhidrazida; la procarbazona; el complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); la razoxana; la rizoxina; el sizofirano; el espirogermanio; el ácido tenuazónica; la triaziquona; la 2,2',2"-trichlorotrietilamina; los tricotecenos (especialmente la toxina T-2, la verracurina A, la roridina A y la anguidina); el uretano; la vindesina (ELDISINA®, FILDESINA®); la dacarbazina; la manomustina; el mitobronitol; el mitolactol; el pipobromano; la gacitosina; el arabinósido ("Ara-C"); la tiotepa; los taxoides, por ejemplo, el paclitaxel TAXOL® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), formulación en nanopartículas de paclitaxel diseñado en albúmina, libre de Cremóforos ABAXANE™ (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y el doxetaxel TAXOTERE® (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); el cloranbucilo; la gemcitabina (Gemzar®); la 6-tioguanina; la mercaptopurina; el metotrexato; los análogos de platino tales como el cisplatino y carboplatino; la vinblastina (VELBAN®); el platino; el etopósido (VP-16); la ifosfamida; la mitoxantrona; la vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatino; leucovovina; la vinorelbina (Navelbine®); la novantrona; el edatrexato; la daunomicina; la aminopterina; el ibandronato; el inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; la difluorometilornitina (DMFO); los retinoides tales como el ácido retinoico; la capecitabina (XELODA®); y las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; así como combinaciones de dos o más de los anteriores, tales como CHOP, una abreviación para una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona y FOLFOX, una abreviación para una pauta de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5-FU y leucovovina.

[0067] También se incluyen en esta definición agentes antihormonales que actúan para regular, reducir, bloquear o inhibir los efectos de hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer y, a menudo, están en forma de tratamiento sistémico, o para el cuerpo completo. Pueden ser hormonas ellos mismos. Entre los ejemplos se incluyen antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo tamoxifeno de NOLVADEX®), raloxifeno EVISTA®, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno FARESTON®; antiprogesteronas; reguladores por disminución de los receptores de estrógenos (ERD); agentes que actúan para suprimir o anular las funciones de los ovarios, por ejemplo, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), tales como acetato de leuprolídeo LUPRON® y ELIGARD®, acetato de goserelina, acetato de buserelina y tripterelina; otros antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida y bicalutamida; e inhibidores de la aromataza que inhiben la enzima aromataza, los que regulan la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol MEGASE®, exemestano AROMASIN®, formestano, fadrozol, vorozol RNISOR®, letrozol FEMARA® y anastrozol ARIMIDEX®. Además, dicha definición de agentes quimioterapéuticos incluye bisfosfonatos, tales como clodronato (por ejemplo, BONEFOS® o OSTAC®), etidronato DIDROCAL®, NE-58095, ácido zoledrónico/zoledronato ZOMETA®, alendronato FOSAMAX®, pamidronato AREDIA®, tiludronato SKELID® o risedronato ACTONEL®; así como troxacitabina (un análogo del nucleósido de citosina 1,3-dioxolano); oligonucleótidos antisentido, especialmente aquellos que inhiben la expresión de los genes de las rutas de señalización implicados en la proliferación de células aberrantes, tales como por ejemplo, alfa-PKC, Raf, H-Ras y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas, tales como la vacuna THERATOPE® y vacunas de terapia génica, por ejemplo, vacuna ALLOVECTIN®, vacuna LEUVECTIN® y vacuna VAXID®; inhibidor de la topoisomerasa 1 LURTOTECAN®; ABARELIX® rrmRH; lapatinib ditosilato (una pequeña molécula inhibidora de la tirosina quinasa dual ErbB-2 y EGFR también conocida como GW572016); y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0068] Un "agente inhibidor del crecimiento", cuando se usa aquí, se refiere a un compuesto o composición que inhibe el crecimiento de una célula (tal como una célula que expresa PRO) *in vitro* o *in vivo*. Por tanto, el agente inhibidor del crecimiento puede ser aquel que reduzca significativamente el porcentaje de células (tales como una célula que expresa PRO) en fase S. Entre los ejemplos de agentes inhibidores del crecimiento se incluyen agentes que bloquean la progresión del ciclo celular (en un lugar distinto a la fase S), tales como agentes que inducen la

detención en G1 y la detención en fase M. Entre los bloqueantes de la fase-M clásicos se incluyen los derivados de la vinca (vincristina y vinblastina), taxanos e inhibidores de la topoisomerasa II, tales como doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina, etopósido y bleomicina. Aquellos agentes que detienen el ciclo celular en la fase G1 también afectan a la detención en fase S, por ejemplo, agentes alquilantes de ADN, tales como tamoxifeno, prednisona, dacarbazina, mecloretamina, cisplatino, metotrexato, 5-fluorouracilo y ara-C. Puede encontrarse información adicional en *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn e Israel, eds., Capítulo 1, titulado "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" de Murakami et al. (WB Saunders: Philadelphia, 1995), especialmente la pág. 13. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) son fármacos anticancerígenos derivados ambos del tejo. El docetaxel (TAXOTERE<sup>®</sup>, Rhone-Poulenc Rorer), derivado del tejo europeo, es un análogo semisintético de paclitaxel (TAXOL<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb). El paclitaxel y el docetaxel promueven el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabilizan los microtúbulos previniendo la despolimerización, lo que da lugar a la inhibición de la mitosis celular.

[0069] Tal como se utiliza aquí, el término "inhibidor de EGFR" se refiere a compuestos que se unen o en cualquier caso interactúan directamente con EGFR y evitan o reducen su actividad de señalización, y es referido alternativamente como un "antagonista de EGFR". Entre los ejemplos de dichos agentes se incluyen anticuerpos y moléculas pequeñas que se unen a EGFR. Ejemplos de anticuerpos que se unen a EGFR incluyen MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (véase la patente de Estados Unidos No. 4.943. 533, Mendelsohn et al.) y variantes de los mismos, tales como 225 quimerizado (C225 o Cetuximab; ERBUTIX<sup>®</sup>) y 225 humano reconformado (H225) (véase, WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11 F8, un anticuerpo dirigido a EGFR completamente humano (Imclone); anticuerpos que se unen a EGFR mutante de tipo II (Patente de Estados Unidos No. 5,212,290); anticuerpos humanizados y quiméricos que se unen a EGFR tal como se describen en la Patente de Estados Unidos No. 5.891.996; y anticuerpos humanos que se unen a EGFR, tales como ABX-EGF o Panitumumab (véase WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. *Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (matuzumab), un anticuerpo de EGFR humanizado dirigido contra EGFR que compete con EGF y TGF- $\alpha$  por la unión a EGFR (EMD/Merck); anticuerpo de EGFR humano, HuMax-EGFR (GenMab); anticuerpos totalmente humanos conocidos como E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6. 3 y E7.6. 3 y descritos en la patente de Estados Unidos 6.235.883; MDX-447 (Medarex Inc); y mAb 806 o mAb 806 humanizado (Johns et al., *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)). El anticuerpo anti-EGFR se puede conjugar con un agente citotóxico, generando así un inmunoconjugado (véase, por ejemplo, EP659,439A2, Merck Patent GmbH). Los antagonistas de EGFR incluyen moléculas pequeñas, tales como compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos: 5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534, 6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008, y 5,747,498, así como las siguientes publicaciones PCT: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, y WO99/24037. Los antagonistas de EGFR de molécula pequeña particulares incluyen OSI-774 (CP-358774, erlotinib, TARCEVA<sup>®</sup> Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-propenamida, N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-6-quinazolinil]-, diclorhidrato, Pfizer Inc.); ZD1839, gefitinib (IRESSA<sup>™</sup>) 4-(3'-Cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolina, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-amino-4-(3-metilfenil-amino)-quinazolina, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N2-(1-metilpiperidin-4-il)-pirimido[5,4-d]pirimidina-2,8-diamina, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-feniletil) amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenol); (R)-6-(4-hidroxifenil)- 4-[(1-feniletil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina); CL-387785 (N-[4-[(3-bromofenil) amino]-6-quinazolinil]-2-butanamida); EKB-569 (N-[4-[(3-cloro-4- fluorofenil) amino]- 3-ciano-7-etoxi- 6- quinolinil]- 4-dimetilamino)- 2- butenamida (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG 1571 (SU 5271; Pfizer); inhibidores de tirosina quinasa duales EGFR/HER2, tales como lapatinib (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016 o N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil) metoxi]fenil]6[5[[ 2-metilsulfonil) etil] amino] metil]- 2- furanil]- 4- quinazolinamina; Glaxo-SmithKline).

[0070] Un "inhibidor de tirosina quinasa" es una molécula que inhibe la actividad de tirosina quinasa de una tirosina quinasa, tal como un receptor HER. Ejemplos de dichos inhibidores incluyen los fármacos dirigidos a EGFR indicados en el párrafo anterior; inhibidor de tirosina quinasa de HER2 de molécula pequeña, tal como TAK165 disponible en Takeda; CP-724,714, un inhibidor selectivo oral del receptor tirosina quinasa ErbB2 (Pfizer y OSI); inhibidores de HER duales, tales como EKB-569 (disponible de Wyeth) que se unen preferiblemente a EGFR, pero inhiben las células que sobreexpresan tanto HER2 como EGFR; lapatinib (GSK572016; disponible de Glaxo-SmithKline), un inhibidor oral de tirosina quinasa de HER2 y EGFR; PKI-166 (disponible de Novartis); inhibidores pan-HER, tales como canertinib (CI-1033; Pharmacia); inhibidores Raf-1, tales como agente antisentido ISIS-5132 disponible de ISIS Pharmaceuticals que inhiben la señalización de Raf-1; inhibidores de TK no dirigidos a HER, tales como mesilato de imatinib (GLEEVEC<sup>™</sup>, disponible de Glaxo SmithKline); inhibidores de tirosina quinasa multi-dirigidos, tales como sunitinib (SUTENT<sup>®</sup>, disponible de Pfizer); inhibidores de tirosina quinasa de receptor de VEGF, tales como vatalanib (PTK787/ZK222584, disponible de Novartis/Schering AG); inhibidor CI-1040 de quinasa I regulada por MAPK extracelular (disponible de Pharmacia); quinazolininas, tales como PD 153035,4-(3-cloroanilino) quinazolina; piridopirimidinas; pirimidopirimidinas; pirrolopirimidinas, tales como CGP 59326, CGP 60261 y CGP 62706; pirazolopirimidinas, 4-(fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidinas; curcumina (diferuloil metano, 4,5-bis (4-fluoroanilino)ftalimida); tirfostinas que contienen grupos nitrotiofeno; PD-0183805 (Warner-Lambert); moléculas antisentido (por ejemplo, las que se unen a ácido nucleico que codifica HER); quinoxalinas (Patente de Estados Unidos No. 5,804,396); trifostinas (Patente de Estados Unidos No. 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); inhibidores pan-HER, tales como CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); mesilato de imatinib (GLEEVEC<sup>™</sup>); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth);

Semaxinib (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone); o tal como se describe en cualquiera de las siguientes publicaciones de patentes: Patente de Estados Unidos No. 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca); y WO 1996/33980 (Zeneca).

[0071] "Anticuerpos" (Abs) e "inmunoglobulinas" (Igs) se refieren a glicoproteínas que tienen características estructurales similares. Aunque los anticuerpos muestran especificidad de unión a un antígeno específico, las inmunoglobulinas incluyen tanto anticuerpos como otras moléculas parecidas a anticuerpos que carecen generalmente de especificidad a antígeno. Los polipéptidos del último tipo se producen, por ejemplo, a niveles bajos por el sistema linfático y a niveles incrementados por mielomas.

[0072] Los términos "anticuerpo" e "inmunoglobulina" se utilizan indistintamente en el sentido más amplio e incluyen anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de longitud completa o intactos), anticuerpos policlonales, anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos, siempre que muestren la actividad biológica deseada), y también pueden incluir ciertos fragmentos de anticuerpos (tal como se describe en detalle aquí). Un anticuerpo puede ser quimérico, humano, humanizado y/o madurado para afinidad.

[0073] El término "anticuerpo anti-PRO" o "un anticuerpo que se une a PRO" se refiere a un anticuerpo que es capaz de unirse a PRO con suficiente afinidad de manera que el anticuerpo es útil como agente de diagnóstico y/o terapéutico en el reconocimiento de PRO. Preferiblemente, el grado de unión de un anticuerpo anti-PRO a una proteína no PRO no relacionada es inferior a aproximadamente el 10% de la unión del anticuerpo a PRO medida, por ejemplo, mediante un radioinmunoensayo (RIA). En ciertas realizaciones, un anticuerpo que se une a PRO tiene una constante de disociación (Kd)  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ , o  $\leq 0,1 \text{ nM}$ . En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-PRO se une a un epítipo de PRO que se conserva entre PRO de diferentes especies.

[0074] Los términos "anticuerpo de longitud completa," "anticuerpo intacto" y "anticuerpo completo" se utilizan aquí indistintamente para referirse a un anticuerpo en su forma sustancialmente intacta, no a fragmentos de anticuerpo tal como se define a continuación. Los términos se refieren particularmente a un anticuerpo con cadenas pesadas que contienen la región Fc.

[0075] El término "fragmentos de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente comprende la región del mismo de unión a antígeno. Algunos ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, y Fv; diabodies; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos de cadena única; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos

[0076] La digestión de anticuerpos con papaína produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, denominados fragmentos "Fab", cada uno de los cuales posee un único sitio de unión a antígeno, y un fragmento "Fc" residual, cuyo nombre refleja su capacidad de cristalizar fácilmente. El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')<sub>2</sub> que tiene dos sitios de combinación a antígeno y que incluso es capaz de entrecruzar el antígeno.

[0077] "Fv" es el fragmento mínimo de anticuerpo que contiene un sitio completo de unión a antígeno. En una realización, una especie de FC de dos cadenas consiste en un dímero de un dominio variable de cadena pesada y uno de cadena ligera en asociación estrecha no covalente. Colectivamente, las seis CDR de una Fv confieren al anticuerpo una especificidad de unión a antígeno. Sin embargo, incluso un único dominio variable (o la mitad de una Fv que comprende sólo tres CDR específicas de antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse a antígeno, aunque con una menor afinidad que el sitio de unión completo.

[0078] El fragmento Fab contiene los dominios variables de cadena pesada y cadena ligera y también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab por la adición de una serie de residuos en el extremo carboxi terminal del dominio CH1 de la cadena pesada que incluyen una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la denominación en la presente invención para Fab' en el que el residuo o residuos de cisteína de los dominios constantes transportan un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpos F(ab')<sub>2</sub> se produjeron originalmente como parejas de fragmentos de Fab' que tienen cisteínas bisagras entre ellos. También se conocen otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpos.

[0079] Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena única" o "sFv" comprenden los dominios V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> del anticuerpo, en los que estos dominios se presentan en una única cadena de polipéptido. Generalmente, el polipéptido scFv comprende además un polipéptido enlazador entre los dominios V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión a antígeno. Para una revisión de sFv véase Pluckthun en *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg y Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, páginas 269-315 (1994).

[0080] El término "diabodies" se refiere a pequeños fragmentos de anticuerpos con dos sitios de unión a antígeno, cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (V<sub>H</sub>) conectado a un dominio variable de

cadena ligera ( $V_L$ ) en la misma cadena de polipéptido ( $V_H - V_L$ ). Utilizando un enlazador que es demasiado corto para permitir el apareamiento entre los dos dominios en la misma cadena, los dominios son forzados a emparejarse con los dominios complementarios de otra cadena y crean dos sitios de unión a antígeno. Los diabodies se describen más detalladamente en, por ejemplo, EP 404.097; WO 93/11161; Hudson et al. (2003) *Nat. Med.* 9:129-134; y Hollinger et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993). También se describen triabodies y tetrabodies en Hudson et al. (2003) *Nat. Med.* 9:129-134.

**[0081]** El término "anticuerpo monoclonal", tal como se utiliza aquí, se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que componen la población son idénticos excepto por posibles mutaciones, por ejemplo, mutaciones naturales, que pueden presentarse en cantidades menores. Por tanto, el modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como que no es una mezcla de anticuerpos discretos. En ciertas realizaciones, dicho anticuerpo monoclonal incluye habitualmente un anticuerpo que comprende una secuencia polipeptídica que se une a una diana, donde la secuencia polipeptídica de unión a la diana se obtuvo mediante un proceso que incluye la selección de una única secuencia polipeptídica de unión a la diana a partir de diversas secuencias polipeptídicas. Por ejemplo, el proceso de selección puede ser la selección de un único clon a partir de diversos clones, como un grupo de clones de hibridomas, clones de fagos o clones de ADN recombinante. Debería entenderse que una secuencia de unión a la diana seleccionada puede además alterarse, por ejemplo, para mejorar la afinidad por la diana, para humanizar la secuencia de unión a la diana, para mejorar su producción en el cultivo celular, para reducir su inmunogenicidad *in vivo*, para crear un anticuerpo multiespecífico, etc., y que un anticuerpo que comprende la secuencia de unión a la diana alterada es también un anticuerpo monoclonal de esta invención. A diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales, que habitualmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal de una preparación de anticuerpos monoclonales se dirige hacia un único determinante en un antígeno. Además de su especificidad, las preparaciones de anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de que habitualmente no están contaminados por otras inmunoglobulinas.

**[0082]** El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo por obtenerse a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos y no debe interpretarse como que la producción del anticuerpo requiera ningún procedimiento en particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales a utilizar según la presente invención pueden obtenerse mediante diversas técnicas incluyendo, por ejemplo, el procedimiento del hibridoma (por ejemplo, Kohler et al., *Nature*, 256: 495 (1975); Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª edición, 1988); Hammerling, et al., en: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), métodos de ADN recombinante (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.816.567, tecnologías de expresión en fagos (véase, por ejemplo, Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (34): 12467-12472 (2004) y Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004) y las tecnologías para la producción de anticuerpos humanos o similares a humanos en animales que tienen partes o todos los loci de la inmunoglobulina humana o genes que codifican secuencias de inmunoglobulina humana (véanse, por ejemplo, los documentos WO98/24893; WO96/34096; WO96/33735; WO91/10741; Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann et al., *Year in Immunol.* 7:33 (1993); patentes de Estados Unidos N°. 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425 y 5.661.016; Marks et al., *Bio. Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg et al., *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild et al., *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996) y Lonberg y Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995).

**[0083]** Entre los anticuerpos monoclonales de la presente invención se incluyen específicamente anticuerpos "quiméricos" en los que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica con u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de cadena o cadenas es idéntico con u homólogo a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otras especies o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre y cuando muestren la actividad biológica deseada (Patente de Estados Unidos No. 4.816.567; y Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855 (1984)).

**[0084]** Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En una realización, un anticuerpo humanizado es una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor) en que los residuos de una región hipervariable del receptor se sustituyen por residuos de una región hipervariable de una especie no humana (anticuerpo dador), tal como ratón, rata, conejo o primate no humano que tienen la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos de la estructura ("framework") (FR) de la inmunoglobulina humana se sustituyen por los correspondientes residuos no humanos. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo dador. Estas modificaciones se pueden realizar para refinar adicionalmente la acción del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de por lo menos uno, y habitualmente dos, dominios variables, en que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a aquellos de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son aquellas de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también

comprenderá opcionalmente por lo menos una parte de una región constante (Fc) de inmunoglobulina, habitualmente la de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, véase Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986), Reichmann et al., *Nature* 332: 323-329 (1988); y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2: 593-596 (1992). Véanse también los siguientes artículos de revisión y referencias citadas en los mismos: Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurlle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994).

**[0085]** Un "anticuerpo humano" es aquel que comprende una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo producido por un humano y/o se ha producido utilizando cualquiera de las técnicas para fabricar anticuerpos humanos tal como se describe aquí. Dichas técnicas incluyen cribado de bibliotecas de combinación derivadas de humano, tales como bibliotecas de expresión en fagos (véanse, por ejemplo, Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991) y Hoogenboom et al., *Nucl. Acids Res.*, 19: 4133-4137 (1991)); utilizando líneas celulares de mieloma humano o heteromieloma ratón-humano para la producción de anticuerpos monoclonales humanos (véanse, por ejemplo, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pág. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); y Boemer et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)); y la generación de anticuerpos monoclonales en animales transgénicos (por ejemplo, ratones) que son capaces de producir un repertorio completo de anticuerpos humanos en ausencia de la producción de inmunoglobulinas endógenas (véanse, por ejemplo, Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., *Nature*. 362: 255 (1993); Bruggermann et al., *Year in Immunol.*, 7: 33 (1993)). Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que comprende residuos de unión a antígeno de un animal no humano.

**[0086]** Un anticuerpo "madurado para afinidad" es aquel con una o más alteraciones en una o más de CDR del mismo que dan lugar a una mejora en la afinidad del anticuerpo para el antígeno, en comparación con un anticuerpo parental que no posee esta alteración o alteraciones. En una realización, un anticuerpo madurado para afinidad tiene afinidades nanomolares o incluso picomolares para el antígeno diana. Los anticuerpos madurados para afinidad se producen mediante procedimientos conocidos en la técnica. Marks et al. *Bio/Technology* 10:779-783 (1992) describe la maduración para afinidad por mezcla aleatoria de los dominios de VH y VL. La mutagénesis aleatoria de los residuos de HVR y/o armazón se describe por: Barbas et al. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier et al. *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton et al. *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); y Hawkins et al, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

**[0087]** Un "anticuerpo de bloqueo" o un "anticuerpo antagonista" es aquel que inhibe o reduce una actividad biológica del antígeno al que se une. Ciertos anticuerpos de bloqueo o anticuerpos antagonistas inhiben parcial o completamente la actividad biológica del antígeno.

**[0088]** Una "molécula pequeña" o "molécula orgánica pequeña" se define en la presente invención como una molécula orgánica que tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 500 daltons.

**[0089]** Un "oligopéptido de unión a PRO" o un "oligopéptido que se une a PRO" es un oligopéptido que es capaz de unirse a PRO con suficiente afinidad, de manera que el oligopéptido es útil como agente de diagnóstico y/o terapéutico en el reconocimiento de PRO. En ciertas realizaciones, el grado de unión de un oligopéptido de unión a PRO a una proteína no PRO no relacionada es inferior a aproximadamente el 10% de la unión del oligopéptido de unión a PRO medida, por ejemplo, mediante un ensayo de resonancia de plasmón superficial. En ciertas realizaciones, un oligopéptido de unión a PRO tiene una constante de disociación (Kd) de  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ , o  $\leq 0,1 \text{ nM}$ .

**[0090]** Una "molécula orgánica de unión a PRO" o una "molécula orgánica que se une a PRO" es una molécula orgánica diferente de un oligopéptido o anticuerpo tal como se define aquí que es capaz de unirse a PRO con suficiente afinidad, de manera que el molécula orgánica es útil como agente de diagnóstico y/o terapéutico en el reconocimiento de PRO. En ciertas realizaciones, el grado de unión de una molécula orgánica de unión a PRO a una proteína no PRO no relacionada es inferior a aproximadamente el 10% de la unión del molécula orgánica de unión a PRO medida, por ejemplo, mediante un ensayo de resonancia de plasmón superficial. En ciertas realizaciones, una molécula orgánica de unión a PRO tiene una constante de disociación (Kd) de  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ , o  $\leq 0,1 \text{ nM}$ .

**[0091]** La constante de disociación (kd) de cualquier molécula que se une a un polipéptido diana se puede medir convenientemente utilizando el ensayo de resonancia de plasmón superficial. Dichos ensayos pueden utilizar un BIAcore™-2000 o un BIAcore™-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) a 25°C con chips CM5 de polipéptido diana inmovilizado a ~10 unidades de respuesta (RU). Brevemente, se activan chips biosensores de dextrano carboximetilado (CM5, BIAcore Inc.) con clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS) según las instrucciones del proveedor. El polipéptido diana se diluye con acetato de sodio 10 mM, pH 4,8, en 5  $\mu\text{g/ml}$  (~0,2  $\mu\text{M}$ ) antes de la inyección a una velocidad de flujo de 5  $\mu\text{l/min}$  para conseguir aproximadamente 10 unidades de respuesta (RU) de proteína acoplada. Tras la inyección de polipéptido diana, se inyecta etanolamina 1 M para bloquear los grupos no reaccionados. Para mediciones cinéticas, se inyectaron diluciones en serie de dos veces de la molécula de unión (0,78 nM a 500 nM) en PBS con Tween 20 al 0,05%

(PBST) a 25°C a una velocidad de flujo de aproximadamente 25 µl/min. Las velocidades de asociación (kon) y velocidades de disociación (koff) se calculan utilizando un modelo de unión simple de Langmuir uno a uno (BIAcore Evaluation Software versión 3.2) mediante el ajuste simultáneo de los sensogramas de asociación y disociación. La constante de disociación en equilibrio (Kd) se calculó como la proporción koff/kon. Véase, por ejemplo, Chen, Y., et al., (1999) J. Mol Biol 293:865-881. Si la velocidad "on" de un anticuerpo supera  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$  mediante el ensayo de resonancia de plasmón superficial anterior, entonces la velocidad "on" se puede determinar utilizando una técnica de "quenching" fluorescente que mide el incremento o descenso en la intensidad de emisión por fluorescencia (excitación = 295 nm; emisión = 340 nm, paso de banda 16 nm) a 25°C de un anticuerpo 20 nM (forma Fab) en PBS, pH 7,2, en presencia de concentraciones crecientes de antígeno medidas en un espectrómetro, tal como un espectrofotómetro equipado con flujo interrumpido (Aviv Instruments) o un espectrofotómetro 8000-series SLM-Aminco (ThermoSpectronic) con una cuveta de agitada.

[0092] Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos que es útil para la liberación de un agente, por ejemplo, un fármaco a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen habitualmente en una formación de bicapa, similar a la disposición de lípidos de las membranas biológicas.

[0093] La palabra "marcador" cuando se utiliza en la presente invención se refiere a un compuesto o composición detectable. El "marcador" puede ser detectable por sí mismo (por ejemplo, marcadores radioisótopos o marcadores fluorescentes) o, en el caso de un marcador enzimático, puede catalizar la alteración química de un compuesto o composición sustrato que da lugar a un producto detectable. Los radionucleidos que pueden servir como marcadores detectables incluyen, por ejemplo, I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212, y Pd-109.

[0094] Una molécula biológica "aislada", tal como un ácido nucleico, polipéptido o anticuerpo, es aquel que se ha identificado y separado y/o recuperado de por lo menos un componente de su medio natural.

## II. DESCRIPCIÓN DE CIERTAS REALIZACIONES

[0095] En la presente se proporcionan variaciones de nucleótidos y aminoácidos asociados con tumores. Estas variaciones proporcionan biomarcadores para el cáncer y/o predisponen o contribuyen a la tumorigénesis o inducción del tumor. Por consiguiente, las variaciones descritas aquí son útiles en una variedad de disposiciones, por ejemplo, en métodos y composiciones relacionados con el diagnóstico y terapia contra el cáncer.

### A. Variaciones

[0096] Se identificaron variaciones en 100 genes de veinticinco muestras de tumor de pulmón humano diferentes (carcinoma de pulmón de células no pequeña). Estas variaciones se indican en las tablas mostradas en las figuras 1, 2 y 3.

#### 1. Variaciones identificadas por MRD

[0097] Se identificaron las variaciones mediante MRD, tal como se describe posteriormente en el ejemplo A. Las variaciones se indican en la figura 1. En la figura 1, la primera columna de la tabla ("VARIANTE ID") indica los números de identificación asignados a cada variación. La segunda columna ("UNIQID") proporciona un número de identificación adicional específico de gen. La tercera columna ("NOMBRE DEL GEN (Ensembl)") indica los genes en los que tiene lugar la variación. Los nombres de los genes están de acuerdo con la nomenclatura Ensembl. (El proyecto Ensembl se describe en Hubbard et al. (2006) Nucleic Acids Res. Database issue:D1-D8.) La cuarta columna ("DESCRIPCIÓN DEL GEN") proporciona una descripción breve a partir de Ensembl de cada gen identificado en la cuarta columna. La quinta columna ("CAMBIO DE NT") indica los cambios de nucleótidos por sus posiciones cromosómicas. Por ejemplo, la designación "9:130790136:G/T" en la columna cinco de la primera fila indica que un cambio de nucleótido en el polinucleótido ABL1 tiene lugar en el nucleótido 130790136 del cromosoma 9, y el cambio de nucleótido es una sustitución de G en esa posición con T. En la figura 1, los cambios de nucleótidos son todas sustituciones de nucleótidos únicos. Todas las sustituciones de nucleótidos identificadas en la figura 1 tenían lugar en las regiones codificantes de los genes indicados y todas son mutaciones no sinónimas o mutaciones no codificantes. Adicionalmente, todas las sustituciones de nucleótidos identificadas en la figura 1 son mutaciones somáticas (es decir, mutaciones halladas sólo en la muestra de tumor y no en la muestra normal emparejada con el paciente)

[0098] La sexta columna ("CAMBIO DE AA") de la tabla de la figura 1 indica los cambios de aminoácidos resultantes de las sustituciones de nucleótido indicados en la columna previa. Las posiciones de aminoácidos designadas en la columna 6 se refieren a las secuencias de aminoácidos de PRO proporcionadas en la tabla 1 siguiente, que son traducciones de las correspondientes secuencias de ADNc de PRO, también proporcionadas en la tabla 1. Las secuencias de aminoácidos y ADNc proporcionadas en la tabla 1 son de la base de datos de Ensembl. Las posiciones de aminoácidos designadas en la columna 6 también se refieren a las correspondientes posiciones de aminoácidos de fragmentos o variantes de PRO, (por ejemplo, variantes alélicas o variantes de empalme), que se

pueden identificar de manera rutinaria utilizando las alineaciones de secuencia o técnicas similares. Cuando la sustitución de nucleótido daba lugar a un codón de parada (es decir, una mutación no codificante), el correspondiente cambio de aminoácido se indica en la columna 6 por una "O" (por ejemplo, véase la Variante ID 10015, que indica un cambio de aminoácido de "1170Q→O"). La séptima columna ("DOMINIO") indica, para algunas de las variaciones, los dominios de proteína en que tienen lugar los cambios de aminoácidos. Los dominios de proteína se indican mediante la nomenclatura Pfam (Véanse, por ejemplo, Bateman et al. (2004) Nucleic Acids Res. 32(1):D138-141.)

TABLA 1

NOMBRE DEL GEN	SECUENCIA SEC ID NO. de ADNc	SECUENCIA SEC ID NO. de AMINOÁCIDO
ABL1	1	38
APC	2	39
ATM	3	40
ATR	4	41
FBXW7	5	42
FLT1	6	43
FLT3	7	44
FRAP	8	45
KDR	9	46
MET	10	47
MLL	11	48
NF1	12	49
PDGFRA	13	50
PDGFRB	14	51
PLK1	15	52
TCF1	16	53
TP53	17	54
TSHR	18	55

[0099] La figura 2 indica las variaciones somáticas de nucleótidos que se encuentran en las regiones de los sitios de empalme de consenso de seis genes. En la figura 2, la primera columna de la tabla ("VARIANTE ID") indica los números de identificación asignados a cada variación. La segunda columna ("UNQID") proporciona un número de identificación adicional específico de gen. La tercera columna ("GEN") indica los genes en que tiene lugar las variaciones. Los nombres de los genes son de acuerdo con la nomenclatura Ensembl. La cuarta columna ("DESCRIPCIÓN DEL GEN") proporciona una descripción breve de Ensembl de cada gen identificado en la cuarta columna. La quinta columna ("CAMBIO De NT") se refiere a cambios de nucleótidos que se identificaron mediante MRD. La sexta columna ("FRECUENCIA") indica el número de veces que se encontró una variación particular. La séptima columna ("EXÓN AFECTADO") se refiere a los exones asociados con las variaciones del sitio de empalme de consenso. La octava columna ("SITIO DE EMPALME") describe con particularidad donde tuvieron lugar las variaciones en los sitios de empalme de consenso. La novena columna ("EFECTO DE PROTEÍNA") indica si las variaciones dieron lugar a una proteína dentro del marco o fuera del marco. La décima columna ("DOMINIO") indica los dominios de proteína afectados por dos de las variaciones. La última columna ("ESTADO DEL SALTO") indica si los exones asociados con las variaciones del sitio de empalme de consenso se saltaron o no durante el empalme de ARNm. Las secuencias de aminoácidos codificadas por ciertos genes indicados en la figura 2 se proporcionan en la tabla 2:

TABLA 2

NOMBRE DEL GEN	SECUENCIA SEC ID NO. de AMINOÁCIDO
ERBB4	75
FGFR2	76
MAP4K4	77
PDK1	78
RB1	79

**2. Variaciones identificadas mediante secuenciación Sanger**

[0100] Se identificaron variaciones mediante secuenciación Sanger, tal como se describe posteriormente en el ejemplo B. Las variaciones se indican en la figura 3. La primera columna de la tabla ("VARIANTE ID") indica los números de identificación asignados a cada variación. La segunda columna ("UNQID") indica los números de identificación adicionales específicos de genes. La tercera columna ("NOMBRE DEL GEN (HUGO)") indica los genes en que tienen lugar las variaciones. Los nombres de los genes están de acuerdo con la nomenclatura de la

Organización del Genoma Humano (HUGO). Véase Wain et al. (2002) Genomics 79:464-470. La cuarta columna ("DESCRIPCIÓN DEL GEN") proporciona una breve descripción de HUGO de cada gen identificado en la tercera columna. La quinta columna ("CAMBIO DE NT") indica el cambio de nucleótido en cada gen. En este estudio, los cambios de nucleótidos fueron todas sustituciones de un solo nucleótido. El término "HETSUB" en la quinta columna representa "sustitución heterocigótica", lo que significa que tanto la variación indicada como el alelo de tipo salvaje se detectaron en la muestra de tumor. El término "HOMSUB" representa "sustitución homocigótica," lo que significa que la variación indicada se detectó en la muestra de tumor y el alelo de tipo salvaje no se detectó en la muestra del tumor. Esto puede tener lugar, por ejemplo, si el tumor ha experimentado una pérdida de heterocigosidad (por ejemplo, donde una copia de un gen determinado contiene una variación, y la otra copia contiene una delección en el correspondiente gen). Los números de nucleótidos se refieren a posiciones de nucleótidos en las secuencias de ADNc que corresponden a los genes indicados. Por ejemplo, la variante ID 912 es una sustitución heterocigótica designada "2667A>G," lo que indica que una "A" ha sido sustituida por una "G" en una copia del gen PTCH, teniendo lugar la sustitución en una posición genómica correspondiente la nucleótido 2667 de la secuencia de ADNc (SEC ID NO:32) del gen PTCH. Para cada gen indicado en la figura 3, las secuencias de ADNc correspondientes y sus traducciones se proporciona en el listado de secuencias, tal como se indica en la tabla 3 siguiente.

TABLA 3

NOMBRE DEL GEN	SECUENCIA SEC ID NO. de ADNc	SECUENCIA SEC ID NO. de AMINOÁCIDO
AKT2	19	56
AURKC	20	57
BCL2L1	21	58
CDKN2A	22	59
ERBB3	23	60
ERBB4	24	61
FGFR3	25	62
FRAP1	26	63
KDR	27	64
MAP2K2	28	65
MET	29	66
PIK3CA	30	67
PLK1	31	68
PTCH	32	69
RB1	33	70
RET	34	71
STK6	35	72
TGFBR2	36	73
TP53	37	74

Todas las sustituciones de nucleótidos identificados en la figura 3 tuvieron lugar en las regiones codificantes de los genes indicados. Adicionalmente, todas las sustituciones de nucleótidos identificadas en este estudio se validaron (es decir, se confirmaron) mediante la resecuenciación del ADN de la muestra o muestras de tumor en que se descubrió inicialmente la variación.

**[0101]** La sexta columna ("CAMBIO DE AA") de la tabla en la figura 3 indica los cambios de aminoácidos resultantes de las sustituciones de nucleótidos indicados en la columna anterior. Los aminoácidos se numeran según sus posiciones en las secuencias de ADNc traducidas. Cuando una sustitución de nucleótido daba lugar a un codón de parada (es decir, una mutación no codificante), el correspondiente cambio de aminoácido se indica por una "O" (por ejemplo, véase la Variante ID 4356, que indica un cambio de aminoácido de "61C>O"). La séptima columna ("EFECTO") indica si la variación da lugar a una sustitución de aminoácido no sinónima ("No sin.") o en una mutación no codificante ("no codificante"). La octava columna ("DOMINIO") indica, para algunas de las variaciones, los dominios de proteína en que tienen lugar los cambios de aminoácidos. Los dominios de proteínas se indican mediante la nomenclatura Pfam. (Véase, por ejemplo, Bateman et al. (2004) Nucleic Acids Res. 32(1):D138-141.)

**[0102]** La novena columna ("SOMÁTICA O LÍNEA GERMIANL") indica si una variación determinada se halló sólo en la muestra del tumor y no en la muestra normal emparejada con el paciente (es decir, una mutación somática), o si se halló tanto en la muestra de tumor como en la muestra normal emparejada con el paciente (Es decir, un polimorfismo en la línea germinal). Se hallaron ciertas variaciones en múltiples muestras de tumor. En dichos casos, se clasificó una variación como una mutación somática si se halló que estaba ausente de por lo menos una muestra normal emparejada con el paciente. Así mismo, una variación se clasificó como un polimorfismo en la línea germinal si se halló que estaba presente en por lo menos una muestra normal emparejada con el paciente.



### 3. Tipos de tumores y familias de proteínas

[0103] Las variaciones indicadas en las figuras 1, 2 y 3 se identificaron en carcinomas de pulmón de célula no pequeña. Se puede utilizar el cribado de rutina para determinar si las variaciones tienen lugar en otros tipos de cánceres. Las composiciones y métodos de la presente invención son aplicables a cualquier cáncer que comprende variaciones en los genes indicados y/o los polipéptidos codificados.

[0104] Se hallaron variaciones en genes que codifican proteínas de una variedad de familias de proteínas. Por ejemplo, se hallaron variaciones en un conjunto de genes que codifican quinasas, incluyendo receptores tirosina quinasas (RTKs). Generalmente, la activación de quinasas está asociada a menudo con la proliferación celular y la inducción de tumores. De este modo, las variaciones en genes que codifican quinasas pueden ser mutaciones de "ganar una función" que incrementan la actividad de quinasas. Los tumores en que se detectan dichas variaciones pueden ser por tanto sensibles a antagonistas de quinasas. En la técnica se conocen actualmente un conjunto de antagonistas de quinasas. Dichos antagonistas de quinasas incluyen, pero sin limitación, anticuerpos antagonistas y antagonistas de molécula pequeña, por ejemplo, 3-[2,4-dimetilpirrol-5-il]metiliden]-indolin-2-ona ("SU5416"); imatinib (Gleevec®), una 2-fenilaminopirimidina; 1-tert-butil-3-[6-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-urea ("PD173074") (véase, por ejemplo, Moffa et al. (2004) Mol. Cancer. Res. 2:643-652); y indolinonas, tales como 3-[3-(2-carboxietil)-4-metilpirrol-2-metilidenil]-2-indolinona ("SU5402") (véase, por ejemplo, Bernard-Pierrot (2004) Oncogene 23:9201-9211). Un antagonista de quinasas también puede ser un inhibidor de EGFR o un inhibidor de tirosina quinasas, tal como se definen aquí.

[0105] También se hallaron variaciones en los genes supresores de tumores (por ejemplo, p53 y retinoblastoma). En general, la pérdida de función del supresor de tumor está a menudo asociada con la proliferación celular y la inducción de tumores. De este modo, las variaciones en genes que codifican supresores de tumores pueden ser mutaciones de "pérdida de función" completa o parcial que disminuyen la función supresora del tumor. Los tumores en que se detectan dichas variaciones pueden ser sensibles a agonistas supresores de tumores. Un agonista supresor de tumor puede ser, por ejemplo, un anticuerpo agonista, un polinucleótido que codifica un supresor de tumor, el propio supresor de tumor, o una fusión supresor de tumor-Fc.

### B. Composiciones

[0106] En un aspecto, se proporciona un polinucleótido aislado que comprende por lo menos un fragmento de un polinucleótido de PRO, donde el fragmento comprende una variación de nucleótido. En una realización, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, un fragmento de un polinucleótido de PRO tiene por lo menos aproximadamente 10 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 15 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 20 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 40 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 50 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 60 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 70 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 80 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 90 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 100 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 110 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 120 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 130 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 140 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 150 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 160 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 170 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 180 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 190 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 200 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 250 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 300 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 350 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 400 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 450 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 500 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 600 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 700 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 800 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 900 nucleótidos de longitud, alternativamente por lo menos aproximadamente 1000 nucleótidos de longitud, y alternativamente aproximadamente la longitud de la secuencia codificante de longitud completa. En este contexto, el término "aproximadamente" significa la longitud de secuencia de nucleótidos de referencia más o menos un 10% de la longitud referenciada. En otra realización, el polinucleótido comprende una variación de nucleótido en una secuencia de polinucleótido seleccionada de SEC ID NO: 1-37 o un fragmento de la misma. En otra realización, se proporciona el complemento de cualquiera de los polinucleótidos anteriores. En otra realización, se proporciona un PRO codificado por cualquiera de los polinucleótidos anteriores.

[0107] En una realización, un polinucleótido aislado proporcionada aquí se marca de forma detectable, por ejemplo, con un radioisótopo, un agente fluorescente, o un agente cromogénico. En otra realización, un polinucleótido aislado es un cebador. En otra realización, un polinucleótido aislado es un oligonucleótido, por ejemplo, un oligonucleótido específico de alelo. En otra realización, un oligonucleótido puede tener, por ejemplo, 7-60 nucleótidos de longitud, 9-45 nucleótidos de longitud, 15-30 nucleótidos de longitud, o 18-25 nucleótidos de longitud. En otra realización, un oligonucleótido puede ser, por ejemplo, PNA, morfolino-fosforamidatos, LNA, o 2'-alcoxialcoxi. Los oligonucleótidos tal como se proporcionan aquí son útiles, por ejemplo, como sondas de hibridación para la detección de variaciones de nucleótidos.

[0108] En otro aspecto, se proporciona un oligonucleótido específico de alelo que se hibrida a una región de un polinucleótido PRO que comprende una variación de nucleótido (por ejemplo, una sustitución). En una realización, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. El oligonucleótido específico de alelo, cuando se hibrida a la región del polinucleótido de PRO, comprende un nucleótido que cuando se hibrida a la región del polinucleótido de PRO, comprende un nucleótidos que se empareja en las bases con la variación de nucleótido. En otra realización, se proporciona el complemento de un oligonucleótido específico de alelo. En otra realización, un microarray comprende un oligonucleótido específico de alelo o su complemento. En otra realización, un oligonucleótido específico de alelo o su complemento es un cebador específico de alelo.

[0109] Un oligonucleótido específico de alelo se puede utilizar conjuntamente con un oligonucleótido de control que es idéntico al oligonucleótido específico de alelo, a excepción de que el nucleótido que se empareja específicamente en las bases con la variación de nucleótido se sustituye por un nucleótido que se empareja específicamente en las bases con el correspondiente nucleótido presente en el polinucleótido de PRO de tipo salvaje. Dichos oligonucleótidos se pueden utilizar en ensayos de unión competitiva bajo condiciones de hibridación que permiten que los oligonucleótidos distingan entre un polinucleótido de PRO que comprende una variación de nucleótido y un polinucleótido de PRO que comprende el correspondiente nucleótido de tipo salvaje. Utilizando métodos de rutina basados, por ejemplo, en la longitud y composición de las bases de los oligonucleótidos, un experto en la materia puede llegar a condiciones de hibridación adecuadas bajo las cuales (a) un oligonucleótido específico de alelo se unirá preferiblemente a un polinucleótido de PRO que comprende una variación de nucleótido en relación a un polinucleótido de PRO de tipo salvaje, y (b) el oligonucleótido de control se unirá preferiblemente a un polinucleótido de PRO de tipo salvaje en relación con un polinucleótido de PRO que comprende una variación de nucleótido. Entre las condiciones de ejemplo se incluyen condiciones de astringencia elevada, por ejemplo, condiciones de hibridación de 5x EDTA con solución salina de fosfato estándar (SSPE) y NaDodSO<sub>4</sub> (SDS) al 0,5% a 55°C, seguido de lavado con 2X SSPE y SDS al 0,1% a 55°C o temperatura ambiente.

[0110] En otro aspecto, se proporciona un agente de unión que se une preferiblemente a un PRO que comprende una variación de aminoácido en relación con un PRO de tipo salvaje. En una realización, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la Figura 1 ó 3. En otra realización, el agente de unión es un anticuerpo.

[0111] En otro aspecto, se proporcionan kits de diagnóstico. En una realización, un kit comprende cualquiera de los polinucleótidos anteriores y una enzima. En una realización, la enzima es por lo menos una enzima seleccionada entre una nucleasa, una ligasa y una polimerasa.

### C. Métodos

[0112] En un aspecto, se proporciona un método de detección de la presencia de un tumor, comprendiendo el método detectar una variación en un PRO o polinucleótido PRO derivado de una muestra biológica. En una realización, la muestra biológica se obtiene de un mamífero sospechoso de tener un tumor.

[0113] En otro aspecto, se proporciona un método de determinación del genotipo de una muestra biológica, comprendiendo el método detectar si una variación de nucleótido está presente en un polinucleótido de PRO derivado de la muestra biológica. En una realización, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, la muestra biológica es sospechosa de comprender células tumorales. En otra realización, la muestra biológica es una línea celular, por ejemplo, una línea celular inmortalizada. En otra realización, la muestra biológica es un tumor. En una de dichas realizaciones, la búsqueda de genotipo del tumor proporciona una base para la clasificación del tumor.

[0114] En otro aspecto, se proporciona un método de identificación de células tumorales en una muestra biológica de un mamífero, comprendiendo el método detectar una variación en un PRO o polinucleótido PRO derivado de la muestra biológica. En una realización, la variación es una variación de nucleótido. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra

realización, la variación es una variación de aminoácido. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido está en un dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, la muestra biológica es una biopsia (por ejemplo, una muestra de tejido que contiene células sospechosas de ser cancerosas).

[0115] En otro aspecto, se proporciona un método de diagnóstico de un tumor en un mamífero, comprendiendo el método detectar la presencia de una variación en un PRO o polinucleótido PRO derivado de una muestra biológica obtenida del mamífero, en el que la muestra biológica es conocida o sospechosa de comprender células tumorales. En una realización, la variación es una variación de nucleótido. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, la variación es una variación de aminoácidos. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido está en un dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, el método es un método de clasificación de un tumor, por ejemplo, como un tumor caracterizado por una variación o variaciones de nucleótido o aminoácido en un polinucleótido de PRO o PRO particular.

[0116] En otro aspecto, se proporciona un método para predecir si un tumor de un mamífero responderá a un agente terapéutico que reconoce un PRO o polinucleótido de PRO, comprendiendo el método determinar si el tumor comprende una variación en un PRO o polinucleótido PRO, en el que la presencia de una variación en un PRO o polinucleótido PRO indica que el tumor responderá al agente terapéutico. En una realización, la variación es una variación de nucleótido. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, la variación es una variación de aminoácido. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido está en un dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, la PRO es una quinasa (tal como una tirosina quinasa, por ejemplo, una RTK). En otra realización, la PRO es un supresor de tumor.

[0117] En otro aspecto, se proporciona un método de detección de la ausencia o presencia de una variación de nucleótido en una posición de nucleótido en un ácido nucleico que codifica un PRO, comprendiendo el método (a) poner en contacto el ácido nucleico con cualquiera de los polinucleótidos descritos anteriormente (sección II.B.) bajo condiciones adecuadas para la formación de un complejo de hibridación entre el ácido nucleico y el polinucleótido; y (b) detectar si el polinucleótidos se empareja específicamente en las bases con el ácido nucleico en la posición de nucleótido. En una realización, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3.

[0118] En otro aspecto, se proporciona un método de detección de la ausencia o presencia de una variación de nucleótido en un ácido nucleico que codifica un PRO, comprendiendo el método (a) poner en contacto el ácido nucleico con un oligonucleótido específico de alelo que es específico para la variación de nucleótido bajo condiciones adecuadas para la hibridación del oligonucleótido específico de alelo al ácido nucleico; y (b) detectar la ausencia o presencia de la hibridación específica de alelo. En una realización, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, un oligonucleótido específico de alelo es un cebador específico de alelo.

[0119] En otro aspecto, se proporciona un método de amplificación de ácido nucleico que comprende un polinucleótido de PRO o un fragmento del mismo, en el que el polinucleótido de PRO o fragmento del mismo comprende una variación de nucleótido, comprendiendo el método (a) poner en contacto el ácido nucleico con un cebador que se hibrida a una secuencia 3' de la variación de nucleótido, y (b) extender el cebador para generar un producto de amplificación que comprende la variación de nucleótido. En una realización, el método comprende además poner en contacto el producto de amplificación con un segundo cebador que se hibrida a una secuencia 3' de la variación de nucleótido, y extender el segundo cebador para generar un segundo producto de amplificación. En una de dichas realizaciones, el método comprende además amplificar el producto de amplificación y el segundo producto de amplificación, por ejemplo, mediante PCR. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado de las figuras 1-3.

[0120] En otro aspecto, se proporciona un método de valoración de la actividad de un PRO que comprende una variación de aminoácido, comprendiendo el método (a) determinar la actividad del PRO; y (b) comparar la actividad del PRO con la actividad de un PRO de tipo salvaje. En una realización, la actividad es actividad de quinasa. En otra realización, la actividad es actividad supresora de tumor. En otra realización, la variación de aminoácido está en un

dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En otra realización, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3.

5 **[0121]** En otro aspecto, se proporciona un método de identificación de un agente para el tratamiento de un tumor, comprendiendo el método (a) poner en contacto un PRO con un agente de prueba, en el que el PRO comprende una variación de aminoácido, (b) valorar la actividad del PRO en presencia del agente de prueba con la actividad del PRO en ausencia del agente de prueba, en el que un incremento o descenso en la actividad del PRO en presencia del agente de prueba indica que el agente de prueba es un agente para el tratamiento de un tumor. En una  
10 realización, la variación de aminoácido está en un dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada entre la figura 1 ó 3. En otra realización, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, el PRO es una quinasa (tal como una tirosina quinasa, por ejemplo, una RTK), y un descenso en la actividad de la quinasa en presencia del agente de prueba indica que el agente de prueba es un agente para el  
15 tratamiento de un tumor. En otra realización, el PRO es un supresor de tumores, y un incremento en la actividad del supresor de tumores en presencia del agente de prueba indica que el agente de prueba es un agente para el tratamiento de un tumor.

20 **[0122]** En otro aspecto, se proporciona un método de inhibición de la proliferación de una célula tumoral, en el que la célula tumoral comprende un PRO que tiene una variación activante, comprendiendo el método exponer la célula tumoral a un antagonista de PRO. En una realización, el PRO es una quinasa, por ejemplo, un receptor tirosina quinasa.

25 **[0123]** En otro aspecto, se proporciona un método de inhibición de la proliferación de una célula tumoral, en el que la célula tumoral comprende una variación en un PRO que disminuye la actividad de PRO, comprendiendo el método exponer la célula tumoral a un agonista de PRO. En una realización, un agonista comprende un polinucleótido de PRO o el propio PRO. En otras realizaciones, el PRO es un supresor de tumores.

30 **[0124]** En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento comprende una variación en un PRO, comprendiendo el método administrar a un mamífero que tiene el tumor una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica que comprende un antagonista o agonista de PRO. En una realización, la variación es una variación de nucleótido. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada de las figuras 1-3. En una de dichas realizaciones, la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido  
35 seleccionado de las figuras 1-3. En otra realización, la variación es una variación de aminoácido. En una de dichas realizaciones, la variación de aminoácido está en un dominio funcional de PRO seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada de la figura 1 ó 3. En otra de dichas realizaciones, la variación de aminoácido es un cambio de aminoácido seleccionado de la figura 1 ó 3. En otra realización, el PRO es una quinasa (tal como una tirosina quinasa, por ejemplo, un RTK). En otra realización, el PRO es un supresor de tumores.

40 **[0125]** Un tumor, según cualquiera de los métodos anteriores, puede ser un tumor seleccionado entre un tumor de pulmón (particularmente carcinomas de pulmón de célula no pequeña), tumor de mama, tumor de colon, tumor de riñón, tumor de hígado, tumor de vejiga, tumor de ovario, tumor de estómago, tumor de piel (incluyendo cánceres de piel con melanoma y sin melanoma), y linfoma. En una realización, un tumor es un tumor de pulmón, un carcinoma de pulmón de célula no pequeña  
45

**[0126]** Una variación de nucleótido, según cualquiera de los métodos anteriores, puede ser una mutación somática o un polimorfismo en la línea germinal.

#### 50 **D. Técnicas generales**

**[0127]** El ácido nucleico, según cualquiera de los métodos anteriores, puede ser ADN genómico; ARN transcrito a partir de ADN genómico; o ADNc generado a partir de ARN. El ácido nucleico puede derivarse de un vertebrado, por ejemplo, un mamífero. Se dice que un ácido nucleico "deriva de" un origen concreto si se obtiene directamente de ese origen o si es una copia de un ácido nucleico hallado en ese origen.  
55

**[0128]** El ácido nucleico incluye copias del ácido nucleico, por ejemplo, copias que resultan de la amplificación. La amplificación puede ser deseable en ciertos casos, por ejemplo, con el objetivo de obtener una cantidad deseada de material para la detección de variaciones. Por ejemplo, puede amplificarse un polinucleótido de PRO o una parte del mismo a partir del material de ácido nucleico. A continuación, los amplicones pueden someterse a un método de detección de variación, tales como los descritos más adelante, para determinar si una variación está presente en el amplicón.  
60

**[0129]** Las variaciones pueden detectarse mediante ciertos métodos conocidos por los expertos en la materia. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, secuenciación de ADN; ensayos de extensión con cebador, que incluyen ensayos de incorporación de nucleótidos específicos de alelo y ensayos de extensión con cebador  
65

específicos de alelo (por ejemplo, PCR específico de alelo, reacción en cadena de unión específica de alelo (LCR), y gap-LCR); ensayos de hibridación de oligonucleótido específico de alelo (por ejemplo, ensayos de unión de oligonucleótidos); ensayos de protección de la división en los que se utiliza la protección de los agentes de la división para detectar bases mal emparejadas en las cadenas dobles de ácido nucleico; análisis de unión de proteínas MutS; análisis electroforético que compara la movilidad de moléculas de ácido nucleico de tipo salvaje y variantes; electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (DGGE, como en, por ejemplo, Myers et al. (1985) Nature 313:495); análisis de la división de ARNasa en pares de bases mal emparejadas; análisis de la división química o enzimática de ADN en heterocadenas dobles; espectrometría de masas (por ejemplo, MALDI-TOF); análisis de bit genético (GBA); ensayos de 5' nucleasa (por ejemplo, TaqMan®); y ensayos que emplean sondas fluorescentes. A continuación, se discuten en mayor detalle algunos de estos métodos.

**[0130]** La detección de variaciones en ácidos nucleicos diana puede realizarse mediante clonación molecular y secuenciación de los ácidos nucleicos diana utilizando técnicas bien conocidas en el sector. De modo alternativo, pueden utilizarse técnicas de amplificación, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar las secuencias de ácido nucleico diana directamente a partir de una preparación de ADN genómico de un tejido tumoral. A continuación, puede determinarse la secuencia de ácido nucleico de las secuencias amplificadas y las variaciones identificadas de la misma. Las técnicas de amplificación son bien conocidas en el sector, por ejemplo, se describe la reacción en cadena de la polimerasa en Saiki et al., Science 239:487, 1988; Patentes de Estados Unidos N° 4.683.203 y 4.683.195.

**[0131]** La reacción en cadena de ligasa, que es conocida en la técnica, también puede utilizarse para amplificar secuencias de ácido nucleico diana. Ver, por ejemplo, Wu et al., Genomics 4:560-569 (1989). Además, también puede utilizarse una técnica conocida como PCR específica de alelo para detectar variaciones (por ejemplo, sustituciones). Ver, por ejemplo, Ruano y Kidd (1989) Nucleic Acids Research 17:8392; McClay et al. (2002) Analytical Biochem. 301:200-206. En algunas realizaciones de esta técnica, se utiliza un cebador específico de alelo en el que el nucleótido 3' terminal del cebador es complementario a (es decir, capaz de emparejar bases específicamente con) una variación concreta en el ácido nucleico diana. Si la variación concreta no está presente, no se observa producto de amplificación. También puede utilizarse el Sistema de Amplificación Refractoria de Mutaciones (ARMS) para detectar variaciones (por ejemplo, sustituciones). El ARMS se describe, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente Europea n° 0332435, y en Newton et al., Nucleic Acids Research, 17:7, 1989.

**[0132]** Otros métodos útiles para detectar variaciones (por ejemplo, sustituciones) incluyen, pero sin limitación, (1) ensayos de incorporación de nucleótido específico de alelo, como los ensayos de extensión con una sola base (ver, por ejemplo, Chen et al. (2000) Genome Res. 10:549-557; Fan et al. (2000) Genome Res. 10:853-860; Pastinen et al. (1997) Genome Res. 7:606-614; y Ye et al. (2001) Hum. Mut. 17:305-316); (2) ensayos de extensión con cebador específico de alelo (ver, por ejemplo, Ye et al. (2001) Hum. Mut. 17:305-316; y Shen et al. Genetic Engineering News, vol. 23, Mar. 15, 2003), incluyendo PCR específico de alelo; (3) ensayos de 5' nucleasa (ver, por ejemplo, De La Vega et al. (2002) BioTechniques 32:S48-S54 (que describe el ensayo TaqMan®); Ranade et al. (2001) Genome Res. 11:1262-1268; y Shi (2001) Clin. Chem. 47:164-172); (4) ensayos que emplean sondas fluorescentes (ver, por ejemplo, Tyagi et al. (1998) Nature Biotech. 16:49-53; y Mhlanga et al. (2001) Methods 25: 463-71); y (5) ensayos de unión de oligonucleótido (ver, por ejemplo, Grossman et al. (1994) Nuc. Acids Res. 22:4527-4534; publicación de solicitud de patente n° US 2003/0119004 A1; publicación internacional PCT n° WO 01/92579 A2; y patente de Estados Unidos n° 6.027.889).

**[0133]** También pueden detectarse variaciones mediante métodos de detección de apareamientos erróneos. Los apareamientos erróneos son cadenas dobles de ácido nucleico hibridadas que no son complementarias al 100%. La falta de complementariedad total puede deberse a deleciones, inserciones, inversiones, o sustituciones. Un ejemplo de un método de detección de apareamiento erróneo es el ensayo de Detección de Reparación de Apareamiento Erróneo (MRD) descrito, por ejemplo, en Faham et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 102:14717-14722 (2005) y Faham et al., Hum. Mol. Genet. 10:1657-1664 (2001). Otro ejemplo de una técnica de división de apareamiento erróneo es el método de protección de ARNasa, que se describe en detalle en Winter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:7575, 1985, y Myers et al., Science 230: 1242, 1985. Por ejemplo, un método de la invención puede implicar el uso de una ribosonda marcada que es complementaria al ácido nucleico diana de tipo salvaje humano. La ribosonda y el ácido nucleico diana derivado de la muestra de tejido se hibridan juntos y posteriormente se digieren con la enzima ARNasa A que es capaz de detectar algunos apareamientos erróneos en una estructura de ARN de cadena doble. Si se detecta un apareamiento erróneo mediante ARNasa A, se divide en el sitio del apareamiento erróneo. De este modo, cuando se separa la preparación de ARN hibridada en una matriz de gel electroforético, si se ha detectado un apareamiento erróneo y se ha dividido mediante ARNasa A, se observará un producto de ARN que es más pequeño que el ARN de cadena doble de longitud completa para la ribosonda y el ARNm o el ADN. La ribosonda no necesita ser la longitud completa del ácido nucleico diana, pero puede ser una parte del ácido nucleico diana, siempre que comprenda la posición sospechosa de tener una variación.

**[0134]** De una manera similar, pueden utilizarse sondas de ADN para detectar apareamientos erróneos, por ejemplo a través de división enzimática o química. Ver, por ejemplo, Cotton et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:4397, 1988; y Shenk et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72:989, 1975. De modo alternativo, pueden detectarse apareamientos erróneos mediante desplazamientos en la movilidad electroforética de cadenas dobles erróneamente apareadas en

relación con cadenas dobles apareadas. Ver, por ejemplo, Cariello, Human Genetics, 42:726, 1988. Ya sea con ribosondas o sondas de ADN, el ácido nucleico diana sospechoso de comprender una variación puede amplificarse antes de la hibridación. También pueden detectarse cambios en el ácido nucleico diana utilizando hibridación Southern, especialmente si los cambios son reorganizaciones bruscas, tales como deleciones e inserciones.

**[0135]** Las sondas de polimorfismo de longitud de un fragmento de restricción (RFLP) para el ácido nucleico diana o los genes marcadores de alrededor pueden utilizarse para detectar variaciones, por ejemplo, inserciones o deleciones. También pueden detectarse inserciones y deleciones mediante clonación, secuenciación y amplificación de un ácido nucleico diana. También puede utilizarse un análisis de polimorfismo de conformación de una sola cadena (SSCP) para detectar variantes de cambios de bases de un alelo. Ver, por ejemplo Orita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2766-2770, 1989, y Genomics, 5:874-879, 1989.

**[0136]** La invención también proporciona una variedad de composiciones aptas para su uso en la realización de métodos de la invención. Por ejemplo, la invención proporciona arrays que pueden utilizarse en dichos métodos. En una realización, un array de la invención comprende colecciones de moléculas de ácido nucleico o de forma individual para detectar variaciones de la invención. Por ejemplo, un array de la invención puede comprender una serie de oligonucleótidos específicos de alelo individuales colocados discretamente o conjuntos de oligonucleótidos específicos de alelo. Se conocen bien diversas técnicas en el sector para unir ácidos nucleicos a un sustrato sólido, tal como un portaobjetos de vidrio. Un método es incorporar bases modificadas o análogos que contienen una parte reactiva que es capaz de unirse a un sustrato sólido, tal como un grupo amino, un derivado de un grupo amino, u otro grupo con una carga positiva, en las moléculas de ácido nucleico que se sintetizan. A continuación, se pone en contacto el producto sintetizado con un sustrato sólido, tal como un portaobjetos de vidrio cubierto con un aldehído u otro grupo reactivo. El aldehído o el otro grupo reactivo formará un enlace covalente con la parte reactiva en el producto amplificado, que acabará uniéndose covalentemente al portaobjetos de vidrio. Otros métodos son conocidos en la técnica, tales como los que utilizan química de superficie con amino propil sílica.

**[0137]** Según cualquiera de los métodos anteriores, puede obtenerse una muestra biológica utilizando ciertos métodos conocidos por los expertos en la materia. Las muestras biológicas pueden obtenerse de animales vertebrados, y en concreto, de mamíferos. Se utiliza frecuentemente la biopsia tisular para obtener un trozo representativo de tejido tumoral. De modo alternativo, pueden obtenerse células tumorales indirectamente en forma de tejidos o fluidos que son conocidos o se cree que contienen las células tumorales de interés. Por ejemplo, pueden obtenerse muestras de lesiones de cáncer de pulmón mediante resección, broncoscopia, aspiración, raspados bronquiales o esputos, fluido pleural o sangre. Las variaciones en ácidos nucleicos diana (o polipéptidos codificados) pueden detectarse a partir de una muestra de tumor o de otras muestras corporales, tales como la orina, el esputo o el suero. (Las células cancerosas se desprenden de los tumores y aparecen en dichas muestras corporales.) Cribando tales muestras corporales, puede lograrse un diagnóstico simple y precoz para enfermedades, tales como el cáncer. Además, puede monitorizarse más fácilmente el progreso de la terapia mediante el análisis de dichas muestras corporales para variaciones en ácidos nucleicos diana (o polipéptidos codificados). Adicionalmente, los métodos para enriquecer una preparación de tejido para células tumorales son conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede aislarse el tejido a partir de secciones de parafina o criostato. También pueden separarse las células cancerosas de las células normales mediante citometría de flujo o microdissección de captura de láser.

## 111. EJEMPLOS

**[0138]** Se obtuvieron veinticinco muestras diferentes de carcinoma de pulmón de célula no pequeña humanas (NSCLC) de fuentes comerciales. Se sometieron las muestras a revisión patológica para asegurar el contenido tumoral suficiente (es decir, de promedio >75% de células tumorales). Se analizaron cien genes según sus variaciones utilizando la Detección de Reparación de Apareamiento erróneo (MRD), y se analizó un subconjunto de esos genes independientemente utilizando secuenciación Sanger, tal y como se describe más adelante. Algunos de los 100 genes seleccionados se sabía o se sospechaba que jugaban un papel en el cáncer, y algunos no habían sido implicados previamente en la tumorigénesis o la progresión tumoral.

### A. Identificación de variaciones mediante MRD

**[0139]** Se utilizó Detección de Reparación de Apareamiento erróneo (MRD) para identificar variaciones de nucleótido en los genes seleccionados. Los detalles del método de MRD se describen en Faham et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:14717-14722 (2005) y Faham et al., Hum. Mol. Genet. 10:1657-1664 (2001). En resumen, se diseñaron cebadores de PCR para cada exón de interés. En el extremo 5' de cada cebador directo de PCR se añadió una secuencia de 25 nucleótidos. Veintiuno de los nucleótidos constituyen una secuencia etiqueta específica para cada amplicón, y los cuatro pares de bases restantes forman un sitio de digestión de enzima de restricción *HaeIII*, que se utilizó al final para separar la etiqueta de la secuencia genómica antes de la etapa de detección de array.

**[0140]** Se llevó a cabo la amplificación de PCR con cada par de cebadores utilizando el genoma de referencia homocigótico (mola hidatiforme) como plantilla. A continuación, se agruparon todos los amplicones y se clonaron en un plásmido para producir secuencias de referencia. Para las secuencias que llevaban un SNP común, se hizo un

intento por crear dos patrones (con dos secuencias etiqueta distintas) correspondientes a cada uno de los dos alelos. Los mismos cebadores de PCR se utilizaron para PCR con multicadenas utilizando *Pfu* polimerasa (Stratagene, La Jolla, CA) de cada uno de los pares de ADN tumoral y ADN normal apareado. Se hibridaron los productos de PCR de muestras tumorales y muestras normales apareadas al conjunto de secuencias de referencia (además de un vector de control que carecía de secuencia genómica), dando lugar de ese modo a la formación de moléculas de ADN en heterocadenas con una cadena de la región genómica de interés del genoma de referencia y la otra de la muestra a analizar.

[0141] A continuación se transformaron en masa las moléculas de heterocadenas en la cepa de *E. coli* de Mutation Sorter. La cepa de Mutation Sorter está manipulada de modo que las bacterias que reparan un apareamiento erróneo entre el ADN de referencia y el ADN que se analiza tienen un fenotipo de resistencia a antibiótico diferente de aquellos que no reparan. (Ver Faham et al., (2001) *supra*.) Después de la transformación, se desarrolló el cultivo bacteriano en dos medios diferentes para seleccionar los fragmentos variantes y no variantes. Se amplificó mediante PCR la minipreparación de ADN obtenida de los dos cultivos bacterianos seleccionados utilizando cebadores complementarios a la secuencia del vector. Los productos de la PCR se digirieron con *HaeIII* para separar la secuencia etiqueta del resto de la secuencia genómica y las etiquetas de los dos grupos se mezclaron y se hibridaron sobre un array en un ensayo de dos colores. Los fragmentos que eran idénticos a la muestra de referencia generaron señal fundamentalmente en el grupo no variante, mientras que aquellos que eran diferentes de la muestra de referencia tuvieron señal fundamentalmente en el grupo variante, y los fragmentos heterocigóticos generaron señal en ambos grupos.

[0142] Se determinó si las variaciones de nucleótidos identificadas mediante MRD eran mutaciones somáticas mediante la obtención del genotipo de muestras tumorales y normales apareadas utilizando una estrategia alternativa basada en espectrometría de masas, tal y como se describe en Nelson et al., *Genome Res.* 14:1664-1668. Se compararon las variaciones de nucleótido que se confirmaron que eran somáticas con mutaciones somáticas de la base de datos del Catálogo de Mutaciones Somáticas en el Cáncer (COSMIC) (ver Bamford et al. (2004) *British Journal of Cancer* 91:355-358). Se descubrieron doce variaciones de nucleótido somáticas en la base de datos COSMIC y no se describen en la presente invención.

[0143] En la Figura 1 se muestran las nuevas variaciones de nucleótido identificadas mediante MRD. La Figura 1 enumera las variaciones de nucleótido somáticas que son mutaciones no sinónimas o sin sentido. La Figura 2 enumera las variaciones de nucleótido somáticas que caen dentro de las regiones de sitio de empalme de consenso. Las Figuras 1 y 22 están descritas en mayor detalle anteriormente en la Descripción Detallada de las Realizaciones.

[0144] Cabe destacar que la MRD identificó tres mutaciones somáticas en el dominio WD40 del gen *FBXW7* (ver Variación ID N° 10007, 10008, y 10009). Se sabe que *FBXW7* es un supresor de tumor que se ha demostrado que conduce a la inestabilidad cromosómica en tumores colorrectales cuando se pierde. Ver Rajagopalan, H. et al. (2004) *Nature* 428:77-81. Se ha descubierto que el dominio WD40, que es importante en la interacción entre *FBXW7* y ciclina E (ver Orlicky, S. et al. (2003) *Cell* 112:243-256), está mutado en el cáncer colorrectal. Ver Rajagopalan, *supra*. Se secuenció *FBXW7* en 61 tumores NSCLC adicionales, pero no se identificaron mutaciones adicionales. Según el conocimiento de los inventores, no se han descrito mutaciones en *FBXW7* previamente en NSCLC.

## B. Identificación de variaciones mediante secuenciación Sanger

[0145] También se utilizó la secuenciación Sanger para identificar las variaciones de nucleótido en 52 de los 100 genes seleccionados originariamente. Específicamente, se utilizó la PCR para amplificar exones en aquellos genes de ADN genómico de tumor. Se secuenciaron los amplicones utilizando secuenciación Sanger estándar, y se compararon las secuencias con las secuencias de tipo salvaje correspondientes para identificar variaciones. Se compararon las variaciones con polimorfismos de nucleótido único en la base de datos "dbSNP" de NCBI (ver Sherry et al. (1999) *Genome Res.* 9:677-679) y con mutaciones somáticas en la base de datos del Catálogo de Mutaciones Somáticas en el Cáncer (COSMIC) (ver Bamford et al. (2004) *British Journal of Cancer* 91:355-358) para identificar las variaciones que no estaban presentes en estas bases de datos y de ese modo se determinó que eran nuevas. Se validaron las variaciones (es decir, se confirmaron) mediante la reamplificación y la resecuenciación de los exones a partir de las muestras de tumor originales. Se utilizó el ADN genómico de muestras normales apareadas del paciente para determinar si las variaciones eran mutaciones somáticas o polimorfismos de la línea germinal. En la Figura 3 se muestran los resultados del análisis anterior, incluyendo una lista de las variaciones de nucleótidos identificadas de ese modo. La Figura 3 se describe en mayor detalle en la Descripción Detallada de las Realizaciones anterior. También se identificaron mediante MRD algunas de las variaciones identificadas en la Figura 3 pero se omitieron de la Figura 1 (que indica las mutaciones identificadas mediante MRD) para evitar la redundancia.

[0146] Aunque la invención anterior se ha descrito con más detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad del entendimiento, las descripciones y ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

# ES 2 374 954 T3

## Listado de secuencias

### [0147]

<110> Genentech, Inc.  
5 Kan, Zhengyan  
Peter s, Brock  
Seshagiri, Sorrasekar

<120> VARIACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS CON TUMORES

10 <130> P4007R1  
<141> 2007-11-15  
<150> US 60/ 866, 103  
<151> 2006-11-16  
15 <150> US 60/ 948, 818  
<151> 2007-07-10  
<160> 79  
<210> 1  
<211> 5766  
20 <212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 1

25 ggccttcccc ctgcgaggat cgccattggc ccgggttggc tttggaaagc 50  
ggcgggtggct ttgggccggg ctcggcctcg ggaacgccag gggcccctgg 100  
gtgctggacgg gcgctggccag gaggggggta aggcgcaggc ggcggcgggg 150  
30 cgggggaggc cctggcgggc gccctctccg ggccctttgt taacaggcgc 200  
gtcccggcca ggcggagacg cggccgcggc catgggcggg cgcgggcgcg 250  
35 cggggcggcg gtgagggcgg ctggcggggc cgggggcgcc gggggggcgc 300  
gcgggcccag ccgggcctga gccgggcccg cggaccgagc tgggagaggg 350  
gttccggccc ccgacgtgct ggcgcgggaa aatggtggag atctgcctga 400  
40 agctggtggg ctgcaaatcc aagaaggggc tgtcctcgtc ctccagctgt 450  
tatctggaag aagcccttca gcggccagta gcatctgact ttgagcctca 500  
45 gggctctgagt gaagccgctc gttggaactc caaggaaaac cttctcgtg 550  
gaccagtgta aatgacccc aaccttttcg ttgactgta tgatthttgtg 600  
50 gccagtgag ataactct aagcataact aaagtgaaa agctccgggt 650  
cttaggctat aatcacaatg gggaatggtg tgaagcccaa accaaaaatg 700  
gccaaggctg ggtcccaagc aactacatca cgccagtcaa cagtctggag 750  
55 aaactctct ggtaccatgg gcctgtgtcc cgcaatgccg ctgagtatct 800  
gctgagcagc gggatcaatg gcagcttctt ggtgcgtgag agtgagagca 850  
gtcctggcca gaggtccatc tcgctgagat acgaaggag ggtgtacat 900  
60 tacaggatca aactgcttc tgatggcaag ctctacgtct cctccgagag 950  
ccgcttcaac accctggccg agttggttca tcatcattca acggtggccg 1000  
65 acgggctcat caccagctc cattatccag ccccaaagcg caacaagccc 1050  
actgtctatg gtgtgtcccc caactacgac aagtgggaga tggaacgcac 1100



ES 2 374 954 T3

ggacatcacc atgaagcaca agctgggcg gggccagtac ggggaggtgt 1150  
 5 acgagggcgt gtggaagaaa tacagcctga cggtggccgt gaagaccttg 1200  
 aaggaggaca ccatggaggt ggaagagttc ttgaaagaag ctgcagtcac 1250  
 gaaagagatc aaacacccta acctggtgca gctccttggg gtctgcaccc 1300  
 10 gggagccccc gttctatatc atcactgagt tcatgaccta cgggaacctc 1350  
 ctggactacc tgagggagtg caaccggcag gaggtgaacg ccgtggtgct 1400  
 gctgtacatg gccactcaga tctcgtcagc catggagtac ctggagaaga 1450  
 15 aaaacttcat ccacagagat cttgctgccc gaaactgcct ggtaggggag 1500  
 aaccacttgg tgaaggtagc tgattttggc ctgagcaggt tgatgacagg 1550  
 20 ggacacctac acagcccatg ctggagccaa gttcccatc aaatggactg 1600  
 cacccgagag cctggcctac aacaagttct ccatcaagtc cgacgtctgg 1650  
 gcatttggag tattgctttg ggaaattgct acctatggca tgtcccctta 1700  
 25 cccgggaatt gacctgtccc aggtgtatga gctgctagag aaggactacc 1750  
 gcatggagcg cccagaaggc tgcccagaga aggtctatga actcatgcga 1800  
 30 gcatgttggc agtggaatcc ctctgaccgg ccctcctttg ctgaaatcca 1850  
 ccaagccttt gaaacaatgt tccaggaatc cagtatctca gacgaagtgg 1900  
 aaaaggagct ggggaaacaa ggcgtccgtg gggctgtgag taccttgctg 1950  
 35 caggccccag agctgccac caagacgagg acctccagga gagctgcaga 2000  
 gcacagagac accactgacg tgcttgagat gcctcactcc aagggccagg 2050  
 40 gagagagcga tcctctggac catgagcctg ccgtgtctcc attgctccct 2100  
 cgaaaagagc gaggtccccc ggagggcggc ctgaatgaag atgagcgcct 2150  
 45 tctcccaaaa gacaaaaaga ccaacttggt cagcgccttg atcaagaaga 2200  
 agaagaagac agccccaacc cctcccaaac gcagcagctc cttccgggag 2250  
 atggacggcc agccggagcg cagaggggccc ggcgaggaag agggccgaga 2300  
 50 catcagcaac ggggcaactg ctttcaaccc cttggacaca gctgaccag 2350  
 ccaagtcccc aaagcccagc aatggggctg gggccccca tggagccctc 2400  
 55 cgggagtccg ggggctcagg cttccggtct cccacactgt ggaagaagtc 2450  
 cagcacgctg accagcagcc gcctagccac cggcgaggag gagggcggtg 2500  
 gcagctccag caagcgcttc ctgcgctctt gctccgcctc ctgcgttccc 2550  
 60 catggggcca aggacacgga gtggaggtca gtcacgctgc ctcgggactt 2600  
 gcagtccacg ggaagacagt ttgactcgtc cacatttggg gggcacaaaa 2650  
 65 gtgagaagcc ggctctgcct cggaagaggg caggggagaa caggtctgac 2700  
 caggtgacct gaggcacagt aacgcctccc cccaggctgg tgaaaaagaa 2750  
 tgaggaagct gctgatgagg tcttcaaaga catcatggag tccagcccgg 2800

ES 2 374 954 T3

gctccagccc gcccaacctg actccaaaac ccctccggcg gcaggtcacc 2850  
 5 gtggcccctg cctcgggcct cccccacaag gaagaagctg gaaagggcag 2900  
 tgccttaggg acccctgctg cagctgagcc agtgaccccc accagcaaag 2950  
 caggctcagg tgcaccaggg ggcaccagca agggccccgc cgaggagtcc 3000  
 10 agagtgagga ggcacaagca ctctctgag tcgccaggga gggacaaggg 3050  
 gaaattgtcc aggctcaaac ctgccccgcc gccccacca gcagcctctg 3100  
 caggggaaggc tggaggaaag ccctcgcaga gcccgagcca ggaggcggcc 3150  
 15 ggggaggcag tcctgggcgc aaagacaaaa gccacgagtc tggttgatgc 3200  
 tgtgaacagt gacgctgcca agcccagcca gccgggagag ggcctcaaaa 3250  
 20 agcccgtgct cccggccact ccaaagccac agtccgcaa gccgtcgggg 3300  
 acccccatca gccagcccc cgttccctcc acgttgccat cagcatcctc 3350  
 ggccttgca ggggaccagc cgtcttcac cgcttcatc cctctcatat 3400  
 25 caaccgagt gtctcttcgg aaaaccgcc agcctcaga gcggatcgcc 3450  
 agcggcgcca tcaccaaggg cgtggtcctg gacagcaccg aggcgctgtg 3500  
 30 cctcgccatc tctaggaact ccgagcagat ggccagccac agcgcagtgc 3550  
 tggaggccgg caaaaacctc tacacgttct gcgtgagcta tgtggattcc 3600  
 atccagcaaa tgaggaacaa gtttgccttc cgagaggcca tcaacaaact 3650  
 35 ggagaataat ctccgggagc ttcagatctg cccggcgaca gcaggcagtg 3700  
 gtccagcggc cactcaggac ttcagcaagc tcctcagttc ggtgaaggaa 3750  
 40 atcagtgaca tagtgcagag gtagcagcag tcaggggtca ggtgtcaggc 3800  
 ccgtcggagc tgctgcagc acatgcgggc tcgcccatac ccgtgacagt 3850  
 ggctgacaag ggactagtga gtcagacct tggcccagga gctctgcgcc 3900  
 45 aggcagagct gagggccctg tggagtccag ctctactacc tacgtttgca 3950  
 ccgcctgccc tcccgcacct tcctcctccc cgctccgtct ctgtcctcga 4000  
 50 attttatctg tggagttcct gctccgtgga ctgcagtcgg catgccagga 4050  
 cccgccagcc ccgctcccac ctagtcccc agactgagct ctccaggcca 4100  
 ggtgggaacg gctgatgtgg actgtctttt tcattttttt ctctctggag 4150  
 55 cccctcctcc cccggctggg cctccttctt ccacttctcc aagaatggaa 4200  
 gcctgaactg aggccttgtg tgtcaggccc tctgcctgca ctccctggcc 4250  
 60 ttgcccgtcg tgtgctgaag acatgtttca agaaccgcat ttcgggaagg 4300  
 gcatgcacgg gcatgcacac ggctggtcac tctgccctct gctgctgccc 4350  
 ggggtggggt gcactcgcca tttcctcacg tgcaggacag ctcttgattt 4400  
 65 ggggtgaaaa caggggtgcta aagccaacca gcctttgggt cctgggcagg 4450  
 tgggagctga aaaggatcga ggcattgggc atgtcctttc catctgtcca 4500

ES 2 374 954 T3

catccccaga gccagctct tgctctcttg tgacgtgcac tgtgaatcct 4550  
 5 ggcaagaaag cttgagtctc aaggggtggca ggtcactgtc actgccgaca 4600  
 tccctcccc agcagaatgg aggcagggga caagggaggc agtggctagt 4650  
 ggggtgaaca gctggtgcca aatagcccca gactgggccc aggcaggtct 4700  
 10 gcaagggccc agagtgaacc gtcctttcac acatctgggt gccctgaaag 4750  
 ggcccttccc ctccccact cctctaagac aaagtagatt cttacaaggc 4800  
 15 cttttctttt ggaacaagac agccttact tttctgagtt cttgaagcat 4850  
 ttcaaagccc tgcctctgtg tagccgccct gagagagaat agagctgcca 4900  
 ctgggcacct gcgcacaggt gggaggaaag ggccctggcca gtcctggtcc 4950  
 20 tggctgcact cttgaactgg gcgaatgtct tatttaatta ccgtgagtga 5000  
 catagcctca tgttctgtgg gggcatcag ggagggtag gaaaaccaca 5050  
 aacggagccc ctgaaagcct cacgtatttc acagagcacg cctgccatct 5100  
 25 tctccccgag gctgccccag gccggagccc agatacgggg gctgtgactc 5150  
 tgggcagggg cccggggtct cctggacctt gacagagcag ctaactccga 5200  
 30 gagcagtggg caggtggccg cccctgaggc ttcacgccgg gagaagccac 5250  
 cttcccacc cttcataccg cctcgtgcca gcagcctcg acaggcccta 5300  
 gctttacgct catcacctaa acttgactt tatttttctg atagaaatgg 5350  
 35 tttcctctgg atcgttttat gcggttctta cagcacatca cctctttgcc 5400  
 cccgacggct gtgacgcagc cggagggagg cactagtcac cgacagcggc 5450  
 40 cttgaagaca gagcaaagcg cccaccaggg tccccgact gcctgtctcc 5500  
 atgaggtact ggtcccttcc ttttgtaac gtgatgtgcc actatatttt 5550  
 acacgtatct cttggtatgc atcttttata gacgctctt tctaagtggc 5600  
 45 gtgtgcatag cgtcctgccc tgccccctcg ggggcctgtg gtggctcccc 5650  
 ctctgcttct cggggtccag tgcattttgt ttctgtatat gattctctgt 5700  
 50 ggtttttttt gaatccaaat ctgtcctctg tagtattttt taaataaatc 5750  
 agtgtttaca ttagaa 5766

55 <210> 2  
 <211> 10701  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

60 <400> 2  
 tggagacaga atggaggtgc tgccggactc ggaaatgggg tccaagggta 50  
 gccaaaggatg gctgcagctt catatgatca gttgttaaag caagttgagg 100  
 cactgaagat ggagaactca aatcttcgac aagagctaga agataattcc 150  
 65 aatcatctta caaaactgga aactgaggca tctaataatga aggaagtact 200  
 taaacaacta caaggaagta ttgaagatga agctatggct tcttctggac 250

ES 2 374 954 T3

agattgattt attagagcgt cttaaagagc ttaacttaga tagcagtaat 300  
 5 ttccttggag taaaactgcg gtcaaaaatg tccctccggt cttatggaag 350  
 ccgggaagga tctgtatcaa gccgttctgg agagtgcagt cctgttccta 400  
 tgggttcatt tccaagaaga gggtttgtaa atggaagcag agaaagtact 450  
 10 ggatatttag aagaacttga gaaagagagg tcattgcttc ttgctgatct 500  
 tgacaaagaa gaaaaggaaa aagactggta ttacgctcaa cttcagaatc 550  
 tcactaaaag aatagatagt cttcctttaa ctgaaaatth ttccttacia 600  
 15 acagatatga ccagaaggca attggaatat gaagcaaggc aaatcagagt 650  
 tgcgatggaa gaacaactag gtacctgcca ggatatggaa aaacgagcac 700  
 20 agcgaagaat agccagaatt cagcaaatcg aaaaggacat acttcgtata 750  
 cgacagcttt tacagtccca agcaacagaa gcagagaggt catctcagaa 800  
 caagcatgaa accggctcac atgatgctga gcggcagaat gaaggtaag 850  
 25 gagtgggaga aatcaacatg gcaacttctg gtaatggtca gggttcaact 900  
 acacgaatgg accatgaaac agccagtgtt ttgagttcta gtagcacaca 950  
 30 ctctgcacct cgaaggctga caagtcatct gggaaaccaag gtggaaatgg 1000  
 tgtattcatt gttgtcaatg cttggtactc atgataagga tgatatgtcg 1050  
 cgaactttgc tagctatgtc tagctcccaa gacagctgta tatccatgcy 1100  
 35 acagtctgga tgtcttctc tcctcatcca gcttttacat ggcaatgaca 1150  
 aagactctgt attgttggga aattcccggg gcagtaaaga ggctcgggcc 1200  
 40 agggccagtg cagcactcca caacatcatt cactcacagc ctgatgacaa 1250  
 gagaggcagg cgtgaaatcc gagtccttca tcttttgga cagatacgcg 1300  
 cttactgtga aacctgttgg gagtggcagg aagctcatga accaggcatg 1350  
 45 gaccaggaca aaaatccaat gccagctcct gttgaacatc agatctgtcc 1400  
 tgctgtgtgt gttctaataa aactttcatt tgatgaagag catagacatg 1450  
 50 caatgaatga actaggggga ctacaggcca ttgcagaatt attgcaagtg 1500  
 gactgtgaaa tgtatgggct tactaatgac cactacagta ttacactaag 1550  
 acgatatgct ggaatggctt tgacaaactt gacttttgga gatgtagcca 1600  
 55 acaaggctac gctatgctct atgaaaggct gcatgagagc acttgtggcc 1650  
 caactaaaat ctgaaagtga agacttacag caggttattg cgagtgtttt 1700  
 60 gaggaatttg tcttggcgag cagatgtaaa tagtaaaaag acgttgcgag 1750  
 aagttggaag tgtgaaagca ttgatggaat gtgctttaga agttaaaaag 1800  
 gaatcaacc tcaaaagcgt attgagtgcc ttatggaatt tgcagcaca 1850  
 65 ttgcaactgag aataaagctg atatatgtgc tgtagatggt gcacttgcac 1900  
 ttttggttgg cactcttact taccggagcc agacaaacac tttagccatt 1950

ES 2 374 954 T3

attgaaagtg gaggtgggat attacggaat gtgtccagct tgatagctac 2000  
 5 aatgaggac cacaggcaaa tcctaagaga gaacaactgt ctacaaactt 2050  
 tattacaaca cttaaaatct catagtttga caatagtcag taatgcatgt 2100  
 ggaactttgt ggaatctctc agcaagaaat cctaaagacc aggaagcatt 2150  
 10 atgggacatg ggggcagtta gcatgctcaa gaacctcatt cattcaaagc 2200  
 acaaaatgat tgctatggga agtgctgcag ctttaaggaa tctcatggca 2250  
 aataggcctg cgaagtacaa ggatgccaat attatgtctc ctggctcaag 2300  
 15 cttgccatct cttcatgtta ggaaacaaaa agccctagaa gcagaattag 2350  
 atgctcagca cttatcagaa acttttgaca atatagacaa ttaagtccc 2400  
 20 aaggcatctc atcgtagtaa gcagagacac aagcaaagtc tctatggtga 2450  
 ttatgttttt gacaccaatc gacatgatga taataggtca gacaatttta 2500  
 atactggcaa catgactgtc ctttcacatc atttgaatac tacagtgtta 2550  
 25 cccagctcct cttcatcaag aggaagctta gatagttctc gttctgaaaa 2600  
 agatagaagt ttggagagag aacgcggaat tggcttaggc aactaccatc 2650  
 30 cagcaacaga aatccagga acttcttcaa agcgaggttt gcagatctcc 2700  
 accactgcag cccagattgc caaagtcatg gaagaagtgt cagccattca 2750  
 tacctctcag gaagacagaa gttctgggtc taccactgaa ttacattgtg 2800  
 35 tgacagatga gagaaatgca cttagaagaa gctctgctgc ccatacacat 2850  
 tcaaacactt acaatttcac taagtcggaa aattcaaata ggacatgttc 2900  
 40 tatgccttat gccaaattag aatacaagag atcttcaaat gatagtttaa 2950  
 atagtgtcag tagtagtgat ggttatggta aaagagggtca aatgaaacc 3000  
 tcgattgaat cctattctga agatgatgaa agtaagtttt gcagttatgg 3050  
 45 tcaataccca gccgacctag ccataaaat acatagtgca aatcatatgg 3100  
 atgataatga tggagaacta gatacaccaa taaattatag tcttaaatat 3150  
 50 tcagatgagc agttgaactc tggaaggcaa agtccttcac agaatgaaag 3200  
 atgggcaaga cccaaacaca taatagaaga tgaaataaaa caaagtgagc 3250  
 55 aaagacaatc aaggaatcaa agtacaactt atcctgttta tactgagagc 3300  
 actgatgata aacacctcaa gttccaacca cattttggac agcaggaatg 3350  
 tgtttctcca tacaggtcac ggggagccaa tggttcagaa acaaatcgag 3400  
 60 tgggttctaa tcatggaatt aatcaaaatg taagccagtc tttgtgtcaa 3450  
 gaagatgact atgaagatga taagcctacc aattatagtg aacgttactc 3500  
 tgaagaagaa cagcatgaag aagaagagag accaacaat tatagcataa 3550  
 65 aatataatga agagaaacgt catgtggatc agcctattga ttatagttta 3600  
 aaatatgcca cagatattcc ttcacacag aacagtcatt tttcattctc 3650

ES 2 374 954 T3

aaagagttca tctggacaaa gcagtaaaac cgaacatatg tcttcaagca 3700  
 5 gtgagaatac gtccacacct tcatctaatag ccaagaggca gaatcagctc 3750  
 catccaagtt ctgcacagag tagaagtggc cagcctcaaa aggctgccac 3800  
 ttgcaaagtt tcttctatta accaagaaac aatacagact tattgtgtag 3850  
 10 aagatactcc aatatgtttt tcaagatgta gttcattatc atctttgtca 3900  
 tcagctgaag atgaaatagg atgtaatcag acgacacagg aagcagattc 3950  
 tgctaatacc ctgcaaatac cagaaataaa agaaaagatt ggaactaggt 4000  
 15 cagctgaaga tcctgtgagc gaagttccag cagtgtcaca gcaccctaga 4050  
 accaaatcca gcagactgca gggttctagt ttatcttcag aatcagccag 4100  
 20 gcacaaagct gttgaatttt cttcaggagc gaaatctccc tccaaaagtg 4150  
 gtgctcagac acccaaaagt ccacctgaac actatgttca ggagacccca 4200  
 ctcatgttta gcagatgtac ttctgtcagt tcaacttgata gttttgagag 4250  
 25 tcgttcgatt gccagctccg ttcagagtga accatgcagt ggaatggtaa 4300  
 gtggcattat aagccccagt gatcttccag atagccctgg acaaaccatg 4350  
 30 ccaccaagca gaagtaaaac acctccacca cctcctcaaa cagctcaaac 4400  
 caagcgagaa gtacctaaaa ataaagcacc tactgctgaa aagagagaga 4450  
 gtggacctaa gcaagctgca gtaaagtctg cagttcagag ggtccagggt 4500  
 35 cttccagatg ctgatacttt attacatttt gccacggaaa gtactccaga 4550  
 tggatTTTTt tgttcatcca gcctgagtgc tctgagcctc gatgagccat 4600  
 40 ttatacagaa agatgtggaa ttaagaataa tgctccagat tcaggaaaat 4650  
 gacaatggga atgaaacaga atcagagcag cctaaagaat caaatgaaaa 4700  
 ccaagagaaa gaggcagaaa aaactattga ttctgaaaag gacctattag 4750  
 45 atgattcaga tgatgatgat attgaaatac tagaagaatg tattatttct 4800  
 gccatgcaa caaagtcac acgtaaagca aaaaagccag cccagactgc 4850  
 50 ttcaaaatta cctccacctg tggcaaggaa accaagtcag ctgcctgtgt 4900  
 acaaacttct accatcaca aacaggttgc aacccccaaa gcatgttagt 4950  
 55 ttacaccgg gggatgatat gccacgggtg tattgtgttg aaggacacc 5000  
 tataaacttt tccacagcta catctctaag tgatctaaca atcgaatccc 5050  
 ctccaaatga gttagctgct ggagaaggag ttagaggagg ggcacagtca 5100  
 60 ggtgaatttg aaaaacgaga taccattcct acagaaggca gaagtacaga 5150  
 tgaggctcaa ggaggaaaaa cctcatctgt aaccatacct gaattggatg 5200  
 acaataaagc agaggaaggat gatattcttg cagaatgcat taattctgct 5250  
 65 atgcccaaag ggaaaagtca caagcctttc cgtgtgaaaa agataatgga 5300  
 ccaggtccag caagcatctg cgtcttcttc tgcaccaaac aaaaatcagt 5350

ES 2 374 954 T3

tagatggtaa gaaaaagaaa ccaacttcac cagtaaaacc tataccacaa 5400  
 5 aatactgaat ataggacacg tgtaagaaaa aatgcagact caaaaaataa 5450  
 tttaaatgct gagagagttt tctcagacaa caaagattca aagaaacaga 5500  
 atttgaaaaa taattccaag gtcttcaatg ataagctccc aaataatgaa 5550  
 10 gatagagtca gaggaagttt tgcttttgat tcacctcatc attacacgcc 5600  
 tattgaagga actccttact gtttttcacg aaatgattct ttgagttctc 5650  
 tagattttga tgatgatgat gttgaccttt ccagggaaaa ggctgaatta 5700  
 15 agaaaggcaa aagaaaataa ggaatcagag gctaaagtta ccagccacac 5750  
 agaactaacc tccaaccaac aatcagctaa taagacacaa gctattgcaa 5800  
 20 agcagccaat aaatcgaggt cagcctaaac ccatacttca gaaacaatcc 5850  
 acttttcccc agtcatccaa agacatacca gacagagggg cagcaactga 5900  
 tgaaaagtta cagaattttg ctattgaaaa tactccgggt tgcttttctc 5950  
 25 ataattcctc tctgagttct ctcagtgaca ttgaccaaga aaacaacaat 6000  
 aaagaaaatg aacctatcaa agagactgag ccccctgact cacagggaga 6050  
 30 accaagtaaa cctcaagcat caggctatgc tcctaaatca tttcatgttg 6100  
 aagatacccc agtttgtttc tcaagaaaca gttctctcag ttctcttagt 6150  
 attgactctg aagatgacct gttgcaggaa tgtataagct ccgcaatgcc 6200  
 35 aaaaaagaaa aagccttcaa gactcaaggg tgataatgaa aaacatagtc 6250  
 ccagaaatat ggggtggcata ttaggtgaag atctgacact tgatttgaaa 6300  
 40 gatatacaga gaccagattc agaacatggt ctatcccctg attcagaaaa 6350  
 ttttgattgg aaagctattc aggaagggtc aaattccata gtaagtagtt 6400  
 tacatcaagc tgctgctgct gcatgtttat ctagacaagc ttcgtctgat 6450  
 45 tcagattcca tcctttccct gaaatcagga atctctctgg gatcaccatt 6500  
 tcatcttaca cctgatcaag aagaaaaacc ctttacaagt aataaaggcc 6550  
 50 cacgaattct aaaaccaggg gagaaaagta cattggaaac taaaaagata 6600  
 gaatctgaaa gtaaaggaat caaaggagga aaaaaagttt ataaaagttt 6650  
 gattactgga aaagttcgat ctaattcaga aatttcaggc caaatgaaac 6700  
 55 agccccttca agcaaacatg ctttcaatct ctcgaggcag gacaatgatt 6750  
 catattccag gagttcgaaa tagctcctca agtacaagtc ctgtttctaa 6800  
 60 aaaaggccca ccccttaaga ctccagcctc caaaagccct agtgaaggtc 6850  
 aaacagccac cacttctcct agaggagcca agccatctgt gaaatcagaa 6900  
 ttaagccctg ttgccaggca gacatcccaa ataggtgggt caagtaaagc 6950  
 65 accttctaga tcaggatcta gagattcgac cccttcaaga cctgcccagc 7000  
 aaccattaag tagacctata cagtctcctg gccgaaactc aatttcccct 7050

ES 2 374 954 T3

5 ggtagaaatg gaataagtcc tcctaacaaa ttatctcaac ttccaaggac 7100  
 atcatcccct agtactgctt caactaagtc ctcaggttct ggaaaaatgt 7150  
 catatacatc tccaggtaga cagatgagcc aacagaacct taccaaacia 7200  
 acaggtttat ccaagaatgc cagtagtatt ccaagaagtg agtctgcctc 7250  
 10 caaaggacta aatcagatga ataatggtaa tggagccaat aaaaaggtag 7300  
 aactttctag aatgtcttca actaaatcaa gtggaagtga atctgataga 7350  
 tcagaaagac ctgtattagt acgccagtca actttcatca aagaagctcc 7400  
 15 aagcccaacc ttaagaagaa aattggagga atctgcttca tttgaatctc 7450  
 tttctccatc atctagacca gcttctccca ctaggtccca ggcacaaact 7500  
 20 ccagttttaa gtccttcctt tcctgatatg tctctatcca cacattcgtc 7550  
 tgttcaggct ggtggatggc gaaaactccc acctaactctc agtcccacta 7600  
 tagagtataa tgatggaaga ccagcaaagc gccatgatat tgcacggctt 7650  
 25 cattctgaaa gtccttctag acttccaatc aataggtcag gaacctggaa 7700  
 acgtgagcac agcaaacatt catcatccct tcctcgagta agcacttggg 7750  
 30 gaagaactgg aagttcatct tcaattcttt ctgcttcatc agaatccagt 7800  
 gaaaaagcaa aaagtgagga tgaaaaacat gtgaactcta tttcaggaac 7850  
 caaaciaaagt aaagaaaacc aagtatccgc aaaaggaaca tggagaaaaa 7900  
 35 taaaagaaaa tgaattttct cccacaaata gtacttctca gaccgtttcc 7950  
 tcaggtgcta caaatgggtc tgaatcaaag actctaattt atcaaatggc 8000  
 40 acctgctggt tctaaaacag aggatgtttg ggtgagaatt gaggactgtc 8050  
 ccattaacia tcctagatct ggaagatctc ccacaggtaa tactcccccg 8100  
 45 gtgattgaca gtgtttcaga aaaggcaaat ccaaacatta aagattcaaa 8150  
 agataatcag gcaaaaacia atgtgggtaa tggcagtggt cccatgctga 8200  
 ccgtgggttt ggaaaatcgc ctgaactcct ttattcaggt ggatgcccct 8250  
 50 gacaaaaaag gaactgagat aaaaccagga caaataatc ctgtccctgt 8300  
 atcagagact aatgaaagt ctatagtggg acgtaccca ttcagttcta 8350  
 55 gcagctcaag caaacacagt tcacctagtg ggactgttgc tgccagagtg 8400  
 actcctttta attacaacc aagccctagg aaaagcagcg cagatagcac 8450  
 ttcagctcgg ccatctcaga tccaactcc agtgaataac aacaciaaaga 8500  
 60 agcgagattc caaaactgac agcacagaat ccagtgggaa ccaaagtcct 8550  
 aagcgcatt ctgggtctta cttgtgaca tctgtttaaa agagaggaag 8600  
 65 aatgaaacta agaaaattct atgttaatta caactgctat atagacattt 8650  
 tgtttcaaat gaaactttaa aagactgaaa aattttgtaa ataggtttga 8700  
 ttcttgtag aggggttttg ttctggaagc catatttgat agtatacttt 8750



ES 2 374 954 T3

gtcttactg gtcttatttt gggaggcact cttgatggtt aggaaaaaa 8800  
 tagtaaagcc aagtatgttt gtacagtatg ttttacctgt atttaaagta 8850  
 5 gcatcccatc ccaacttcct ttaattattg cttgtcttaa aataatgaac 8900  
 actacagata gaaaatatga tatattgctg ttatcaatca tttctagatt 8950  
 10 ataaactgac taaacttaca tcagggaaaa attggtatft atgcaaaaaa 9000  
 aaatgttttt gtccttgtga gtccatctaa catcataatt aatcatgtgg 9050  
 ctgtgaaatt cacagtaata tggttcccgga tgaacaagtt taccagcct 9100  
 15 gctttgcttt actgcatgaa tgaaactgat ggttcaatft cagaagtaat 9150  
 gattaacagt tatgtgggtca catgatgtgc atagagatag ctacagtgta 9200  
 20 ataatttaca ctattttgtg ctccaaacaa aacaaaaatc tgtgtaactg 9250  
 taaaacattg aatgaaacta ttttacctga actagatftt atctgaaagt 9300  
 aggtagaatt tttgctatgc tgtaatttgt tgtatattct ggtatfttgag 9350  
 25 gtgagatggc tgctctttta ttaatgagac atgaattgtg tctcaacaga 9400  
 aactaaatga acatttcaga ataaattatt gctgtatgta aactgttact 9450  
 30 gaaattggta tttgtttgaa gggcttggft tcacatttgt attaataatt 9500  
 gtttaaaatg cctcttttaa aagcttatat aaattftttt cttcagcttc 9550  
 tatgcattaa gagtaaaatt cctcttactg taataaaaaac aattgaagaa 9600  
 35 gactgttgcc acttaacat tccatgcgft ggcacttatc tattcctgaa 9650  
 atftctttta tgtgattagc tcatcttgat tfttaatat tftccactta 9700  
 40 aactfttttt tcttactcca ctggagctca gtaaaagtaa attcatgtaa 9750  
 tagcaatgca agcagcctag cacagactaa gcattgagca taataggccc 9800  
 acataatftc ctctftctta atattataga attctgtact tgaaattgat 9850  
 45 tcttagacat tgcagtctct tcgaggctft acagtgtaaa ctgtcttgcc 9900  
 cfttcatctt cttgttgcaa ctgggtctga catgaacact tfttatcacc 9950  
 50 ctgtatgtta gggcaagatc tcagcagtga agtataatca gcactftgcc 10000  
 atgctcagaa aattcaaatc acatggaact ttagaggtag atttaatacg 10050  
 attaagatat tcagaagtat atftftagaat ccctgcctgt taaggaaact 10100  
 55 tftatftgtgg taggtacagt tctggggftac atgttaagtg tccccttata 10150  
 cagtggaggg aagtcttcct tctgaagga aaataaactg acacttatta 10200  
 60 actaagataa tftactftaat atatctftccc tgatftgtft taaaagatca 10250  
 gagggtgact gatgatacat gcatacatat ttgttgaata aatgaaaatt 10300  
 tftftfttagt gataagatft atacactctg tftftgggga gggaaaacct 10350  
 65 tftftaagcat ggtggggcac tcagatagga gtgaatacac ctacctggtg 10400  
 ccttgaaaat cacatcaagt agtftaattat ctaccctta cctgtgtfta 10450

ES 2 374 954 T3

taacttccag gtaatgagaa tgattttttt taaagctaaa atgccagtaa 10500  
 5 ataaaagtgc tatgacttga gctaagatat ttgactccaa tgcctgtact 10550  
 gtgtctactg caccactttg taaacacttc aatttactat ctttgaaatg 10600  
 attgaccttt aaatttttgc caaatgttat ctgaaattgt ctatgaatac 10650  
 10 catctacttc tgttgttttc ccaggcttcc ataaacaatg gagatacatg 10700  
 c 10701  
 <210> 3  
 15 <211> 13147  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 20 ccggagcccc agccgaaggg cgagccgcaa acgctaagtc gctggccatt 50  
 ggtggacatg gcgcaggcgc gtttgctccg acgggcccga tgttttgggg 100  
 cagtgttttg agcgcggaga ccgcgtgata ctggatgcbc atgggcatac 150  
 25 cgtgctctgc ggctgcttgg cgttgcttct tcctccagaa gtgggcbgctg 200  
 ggcagtcacg cagggtttga accggaagcg ggagtaggta gctgcbgtggc 250  
 30 taacggagaa aagaagccgt ggccgcggga ggaggcgaga ggagtcggga 300  
 tctgcbctgc agccaccgcc gcggttgata ctactttgac cttccgagtg 350  
 cagtgcacgt gatgtgtggt ctgaaattgt gaaccatgag tctagtactt 400  
 35 aatgatctgc ttatctgctg ccgtcaacta gaacatgata gagctacaga 450  
 acgaaagaaa gaagttgaga aatttaagcg cctgattcga gatcctgaaa 500  
 40 caattaaaca tctagatcgg cattcagatt ccaaacaagg aaaatatttg 550  
 aattgggatg ctgttttttag atttttacag aaatatattc agaaagaaac 600  
 agaatgtctg agaatagcaa aaccaaatgt atcagcctca acacaagcct 650  
 45 ccaggcagaa aaagatgcag gaaatcagta gtttgggtcaa atacttcatc 700  
 aaatgtgcaa acagaagagc acctaggcta aaatgtcaag aactcttaaa 750  
 50 ttatatcatg gatacagtga aagattcatc taatggtgct atttacggag 800  
 ctgattgtag caacatacta ctcaaagaca ttctttctgt gagaaaatac 850  
 tgggtgtgaaa tatctcagca acagtggta gaattgttct ctgtgtactt 900  
 55 caggctctat ctgaaacctt cacaagatgt tcatagagtt ttagtggcta 950  
 gaataattca tgctgttacc aaaggatgct gttctcagac tgacggatta 1000  
 60 aattccaaat ttttggactt tttttccaag gctattcagt gtgcbgagaca 1050  
 agaaaagagc tcttcaggtc taaatcatat cttagcbgct cttactatct 1100  
 tcctcaagac tttggctgtc aactttcgaa ttcgbggtgtg tgaattagga 1150  
 65 gatgaaattc ttcccacttt gctttatatt tggactcaac ataggcttaa 1200  
 tgattcttta aaagaagtca ttattgaatt atttcaactg caaatttata 1250

ES 2 374 954 T3

tccatcatcc gaaaggagcc aaaacccaag aaaaagggtgc ttatgaatca 1300  
 5 acaaaatgga gaagtatfff atacaactta tatgatctgc tagtgaatga 1350  
 gataagtcac ataggaagta gaggaaagta ttcttcagga tttcgtata 1400  
 ttgccgtcaa agaaaatttg attgaattga tggcagatat ctgtcaccag 1450  
 10 gtttttaatg aagataccag atccttggag atttctcaat cttacactac 1500  
 tacacaaaga gaatctagtg attacagtgt cccttgcaaa aggaagaaaa 1550  
 tagaactagg ctgggaagta ataaaagatc accttcagaa gtcacagaat 1600  
 15 gatthttgatc ttgtgccttg gctacagatt gcaacccaat taatatcaaa 1650  
 gtatcctgca agtttaccta actgtgagct gtctccatta ctgatgatac 1700  
 20 tatctcagct tctaccccaa cagcgacatg gggaacgtac accatatgtg 1750  
 ttacgatgcc ttacggaagt tgcattgtgt caagacaaga ggtcaaacct 1800  
 agaaagctca caaaagtcag atttattaaa actctggaat aaaatttggt 1850  
 25 gtattacctt tcgtgggtata agttctgagc aaatacaagc tgaaaacttt 1900  
 ggcttacttg gagccataat tcagggtagt ttagttgagg ttgacagaga 1950  
 30 attctggaag ttatttactg ggtcagcctg cagaccttca tgtcctgcag 2000  
 tatgctgttt gactttggca ctgaccacca gtatagttcc aggaacggta 2050  
 aaaatgggaa tagagcaaaa tatgtgtgaa gtaaatagaa gcttttcttt 2100  
 35 aaaggaatca ataataaat ggctcttatt ctatcagtta gagggtgact 2150  
 tagaaaatag cacagaagtg cctccaattc ttacagtaa ttttcctcat 2200  
 40 cttgtactgg agaaaattct tgtgagtctc actatgaaaa actgtaaagc 2250  
 tgcaatgaat tttttccaaa gcgtgccaga atgtgaacac caccaaaaag 2300  
 ataaagaaga actttcattc tcagaagtag aagaactatt tcttcagaca 2350  
 45 acttttgaca agatggactt ttttaaccatt gtgagagaat gtggtataga 2400  
 aaagcaccag tccagtattg gcttctctgt ccaccagaat ctcaaggaat 2450  
 50 cactggatcg ctgtcttctg ggattatcag aacagcttct gaataattac 2500  
 tcatctgaga ttacaaattc agaaactctt gtccgggtgt cacgtctttt 2550  
 ggtgggtgtc cttggctgct actgttacat ggggtgaata gctgaagagg 2600  
 55 aagcatataa gtcagaatta ttccagaaag ccaagtctct aatgcaatgt 2650  
 gcaggagaaa gtatcactct gtttaaaaat aagacaaatg aggaattcag 2700  
 60 aattggttcc ttgagaaata tgatgcagct atgtacacgt tgcttgagca 2750  
 actgtaccaa gaagagtcca aataagattg catctggctt tttcctgcga 2800  
 ttgttaacat caaagctaat gaatgacatt gcagatattt gtaaaagttt 2850  
 65 agcatccttc atcaaaaagc catttgaccg tggagaagta gaatcaatgg 2900  
 aagatgatac taatggaaat ctaatggagg tggaggatca gtcatccatg 2950

ES 2 374 954 T3

aatctattta acgattacc t gatagtagt g ttagtgatg caaacgaacc 3000  
 5 tggagagagc caaagtacca taggtgccat taatccttta gctgaagaat 3050  
 atctgtcaaa gcaagatcta cttttcttag acatgctcaa gttcttgtgt 3100  
 ttgtgtgtaa ctactgctca gaccaatact gtgtccttta gggcagctga 3150  
 10 tattcggagg aaattgtaa tgtaattga ttctagcacg ctagaaccta 3200  
 ccaaatccct ccacctgcat atgtatctaa tgcttttaaa ggagcttcct 3250  
 ggagaagagt accccttgcc aatggaagat gttcttgaac ttctgaaacc 3300  
 15 actatccaat gtgtgttctt tgtatcgctg tgaccaagat gtttgtaaaa 3350  
 ctattttaaa ccatgtcctt catgtagtga aaaacctagg tcaaagcaat 3400  
 20 atggactctg agaacacaag ggatgctcaa ggacagtttc ttacagtaat 3450  
 tggagcattt tggcatctaa caaaggagag gaaatatata ttctctgtaa 3500  
 gaatggccct agtaaattgc cttaaaactt tgcttgaggc tgatccttat 3550  
 25 tcaaaatggg ccattcttaa tgtaatggga aaagactttc ctgtaaatga 3600  
 agtatttaca caatttcttg ctgacaatca tcaccaagtt cgcagtgttg 3650  
 30 ctgcagagtc aatcaataga ttgttccagg acacgaaggg agattcttcc 3700  
 aggttactga aagcacttcc tttgaagctt cagcaaacag cttttgaaa 3750  
 tgcatacttg aaagctcagg aaggaatgag agaaatgtcc catagtgctg 3800  
 35 agaaccctga aactttggat gaaatttata atagaaaatc tgttttactg 3850  
 acgttgatag ctgtggtttt atcctgtagc cctatctgcg aaaaacaggc 3900  
 40 tttgtttgcc ctgtgtaaat ctgtgaaaga gaatggatta gaacctcacc 3950  
 ttgtgaaaaa ggttttagag aaagtttctg aaacttttgg atatagacgt 4000  
 45 ttagaagact ttatggcatc tcatttagat tatctggttt tggaatggct 4050  
 aaatcttcaa gatactgaat acaacttata ttcttttctt tttattttat 4100  
 taaactacac aaatattgag gatttctata gatcttgta taaggttttg 4150  
 50 attccacatc tgggtgattag aagtcatttt gatgagggtga agtccattgc 4200  
 taatcagatt caagaggact ggaaaagtct tctaacagac tgctttccaa 4250  
 55 agattcttgt aaatattctt ccttattttg cctatgaggg taccagagac 4300  
 agtgggatgg cacagcaaag agagactgct accaaggctt atgatatgct 4350  
 taaaagtgaa aacttattgg gaaaacagat tgatcactta ttcattagta 4400  
 60 atttaccaga gattgtggtg gagttattga tgacgttaca tgagccagca 4450  
 aattctagtg ccagtcagag cactgacctc tgtgactttt caggggattt 4500  
 65 ggatcctgct cctaattccac ctcatTTTTc atcgcagtgt attaaagcaa 4550  
 catttgccta tatcagcaat tgtcataaaa ccaagttaaa aagcatttta 4600  
 gaaattcttt ccaaaagccc tgattcctat cagaaaattc ttcttgccat 4650

ES 2 374 954 T3

atgtgagcaa gcagctgaaa caaataatgt ttataagaag cacagaattc 4700  
 5 ttaaaatata tcacctgttt gttagtttat tactgaaaga tataaaaagt 4750  
 ggcttaggag gagcttgggc ctttgttcct cgagacgtta tttatacttt 4800  
 gattcactat atcaaccaa ggcccttcttg tatcatggat gtgtcattac 4850  
 10 gtagcttctc cctttgttgt gacttattaa gtcaggtttg ccagacagcc 4900  
 gtgacttact gtaaggatgc tctagaaaac catcttcatg ttattgttgg 4950  
 tacacttata ccccttgtgt atgagcaggt ggaggttcag aaacaggtat 5000  
 15 tggacttggt gaaatactta gtgatagata acaaggataa tgaaaacctc 5050  
 tatatcacga ttaagctttt agatcctttt cctgaccatg ttgtttttaa 5100  
 20 ggatttgcgt attactcagc aaaaaatcaa atacagtaga ggaccctttt 5150  
 cactcttggg ggaaattaac cattttctct cagtaagtgt ttatgatgca 5200  
 cttccattga caagacttga aggactaaag gatcttcgaa gacaactgga 5250  
 25 actacataaa gatcagatgg tggacattat gagagcttct caggataatc 5300  
 cgcaagatgg gattatggtg aaactagttg tcaatttggt gcagttatcc 5350  
 30 aagatggcaa taaaccacac tggtgaaaaa gaagttctag aggctgttgg 5400  
 aagctgcttg ggagaagtgg gtcctataga tttctctacc atagctatac 5450  
 aacatagtaa agatgcatct tataccaagg cccttaagtt atttgaagat 5500  
 35 aaagaacttc agtggacctt cataatgctg acctacctga ataacacact 5550  
 ggtagaagat tgtgtcaaag ttcgatcagc agctgttacc tgtttgaaaa 5600  
 40 acatttttagc cacaaagact ggacatagtt tctgggagat ttataagatg 5650  
 acaacagatc caatgctggc ctatctacag ccttttagaa catcaagaaa 5700  
 aaagttttta gaagtacca gatttgacaa agaaaaccct tttgaaggcc 5750  
 45 tggatgatat aaatctgtgg attcctctaa gtgaaaatca tgacatttgg 5800  
 ataaagacac tgacttgtgc ttttttgac agtggaggca caaatgtga 5850  
 50 aattcttcaa ttattaaagc caatgtgtga agtgaaaact gacttttgtc 5900  
 agactgtact tccatacttg attcatgata ttttactcca agatacaaat 5950  
 55 gaatcatgga gaaatctgct ttctacacat gttcagggat ttttcaccag 6000  
 ctgtcttcga cacttctcgc aaacgagccg atccacaacc cctgcaact 6050  
 tggattcaga gtcagagcac tttttccgat gctgtttgga taaaaaatca 6100  
 60 caaagaacaa tgcttgctgt tgtggactac atgagaagac aaaagagacc 6150  
 ttcttcagga acaattttta atgatgcttt ctggctggat ttaaattatc 6200  
 tagaagttgc caaggtagct cagtcttgtg ctgctcactt tacagcttta 6250  
 65 ctctatgcag aaatctatgc agataagaaa agtatggatg atcaagagaa 6300  
 aagaagtctt gcatttgaag aaggaagcca gaatacaact atttctagct 6350

ES 2 374 954 T3

tgagtgaaaa aagtaaagaa gaaactggaa taagtttaca ggatcttctc 6400  
 5 ttagaaatct acagaagtat aggggagcca gatagtttgt atggctgtgg 6450  
 tggaggggaag atgttacaac ccattactag actacgaaca tatgaacacg 6500  
 aagcaatgtg gggcaaagcc ctagtaacat atgacctcga aacagcaatc 6550  
 10 ccctcatcaa cacgccaggc aggaatcatt caggccttgc agaatttggg 6600  
 actctgccat attctttccg tctatttaaa aggattggat tatgaaaata 6650  
 aagactgggtg tcctgaacta gaagaacttc attaccaagc agcatggagg 6700  
 15 aatatgcagt gggaccattg cacttccgtc agcaaagaag tagaaggaac 6750  
 cagttacat gaatcattgt acaatgctct acaatctcta agagacagag 6800  
 20 aattctctac attttatgaa agtctcaaat atgccagagt aaaagaagtg 6850  
 gaagagatgt gtaagcgag ccttgagtct gtgtattcgc tctatcccac 6900  
 acttagcagg ttgcaggcca ttggagagct ggaaagcatt ggggagcttt 6950  
 25 tctcaagatc agtcacacat agacaactct ctgaagtata tattaagtgg 7000  
 cagaaacact cccagcttct caaggacagt gatttttagtt ttcaggagcc 7050  
 30 tatcatggct ctacgcacag tcattttgga gatcctgatg gaaaaggaaa 7100  
 tggacaactc acaaagagaa tgtattaagg acattctcac caaacacctt 7150  
 gtagaactct ctatactggc cagaactttc aagaacactc agctccctga 7200  
 35 aagggcaata tttcaaatta aacagtacaa ttcagttagc tgtggagtct 7250  
 ctgagtggca gctggaagaa gcacaagtat tctgggcaaa aaaggagcag 7300  
 40 agtcttgccc tgagtattct caagcaaatg atcaagaagt tggatgccag 7350  
 ctgtgcagcg aacaatccca gcctaaaact tacatacaca gaatgtctga 7400  
 gggtttgtgg caactgggta gcagaaacgt gcttagaaaa tcctgcggtc 7450  
 45 atcatgcaga cctatctaga aaaggcagta gaagttgctg gaaattatga 7500  
 tggagaaagt agtgatgagc taagaaatgg aaaaatgaag gcatttctct 7550  
 50 cattagcccg gttttcagat actcaatacc aaagaattga aaactacatg 7600  
 aaatcatcgg aatttgaaaa caagcaagct ctcctgaaaa gagccaaaga 7650  
 ggaagtaggt ctccttaggg aacataaaat tcagacaaac agatacacag 7700  
 55 taaaggttca gcgagagctg gagttggatg aattagccct gcgtgactg 7750  
 aaagaggatc gtaaacgctt cttatgtaaa gcagttgaaa attatatcaa 7800  
 60 ctgcttatta agtggagaag aacatgatat gtgggtattc cgactttgtt 7850  
 ccctctggct tgaaaattct ggagtttctg aagtcaatgg catgatgaag 7900  
 gcaaacggaa tgaagattcc aacatataaa tttttgcctc ttatgtacca 7950  
 65 attggctgct agaatgggga ccaagatgat gggaggccta ggatttcatg 8000  
 aagtcctcaa taatctaadc tctagaattt caatggatca ccccatcac 8050

ES 2 374 954 T3

actttgttta ttatactggc cttagcaaat gcaaacagag atgaatttct 8100  
 5 gactaaacca gaggtagcca gaagaagcag aataactaaa aatgtgccta 8150  
 aacaaagctc tcagcttgat gaggatcgaa cagaggctgc aatagaata 8200  
 atatgtacta tcagaagtag gagacctcag atggtcagaa gtggtgaggc 8250  
 10 actttgtgat gcttatatta tattagcaaa cttagatgcc actcagtgga 8300  
 agactcagag aaaaggcata aatattccag cagaccagcc aattactaaa 8350  
 15 cttaagaatt tagaagatgt tgttgtccct actatggaaa ttaaggtgga 8400  
 ccacacagga gaatatggaa atctggtgac tatacagtca tttaaagcag 8450  
 aatttcgctt agcaggaggt gtaaatttac caaaaataat agattgtgta 8500  
 20 ggttccgatg gcaaggagag gagacagctt gttaagggcc gtgatgacct 8550  
 gagacaagat gctgtcatgc aacaggctct ccagatgtgt aatacattac 8600  
 25 tgcagagaaa cacggaaact aggaagagga aattaactat ctgtacttat 8650  
 aaggtggttc ccctctctca gcgaagtggg gttcttgaat ggtgcacagg 8700  
 aactgtcccc attggtgaat ttcttgtaa caatgaagat ggtgctcata 8750  
 30 aaagatacag gccaaatgat ttcagtgccct ttcagtgcca aaagaaaatg 8800  
 atggaggtgc aaaaaaagtc ttttgaagag aaatatgaag tcttcatgga 8850  
 35 tgtttgccaa aattttcaac cagttttccg ttacttctgc atggaaaaat 8900  
 tcttgatcc agctatattg tttgagaagc gattggctta tacgcgcagt 8950  
 gtagctactt cttctattgt tggttacata cttggacttg gtgatagaca 9000  
 40 tgtacagaat atcttgataa atgagcagtc agcagaactt gtacatatag 9050  
 atctaggtgt tgcttttgaa cagggcaaaa tccttcctac tcctgagaca 9100  
 45 gttcctttta gactcaccag agatattgtg gatggcatgg gcattacggg 9150  
 tgttgaaggt gtcttcagaa gatgctgtga gaaaaccatg gaagtgatga 9200  
 gaaactctca ggaaactctg ttaaccattg tagaggctct tctatatgat 9250  
 50 ccactctttg actggaccat gaatcctttg aaagctttgt atttacagca 9300  
 gaggccggaa gatgaaactg agcttcacc cactctgaat gcagatgacc 9350  
 55 aagaatgcaa acgaaatctc agtgatattg accagagttt caacaaagta 9400  
 gctgaacgtg tcttaatgag actacaagag aactgaaag gagtggaga 9450  
 aggcactgtg ctcagtgttg gtggacaagt gaatttgctc atacagcagg 9500  
 60 ccatagaccc caaaaatctc agccgacttt tcccaggatg gaaagcttgg 9550  
 gtgtgatctt cagtatatga attacccttt cattcagcct ttagaaatta 9600  
 65 tatttttagcc tttattttta acctgccaac atactttaag tagggattaa 9650  
 tatttaagtg aactattgtg ggtttttttg aatggtggtt ttaatacttg 9700  
 atttaatcac cactcaaaaa tgttttgatg gtcttaagga acatctctgc 9750

ES 2 374 954 T3

5      tttcactcct tagaataat ggtcattcgg gctgggcgca gcggtcacg 9800  
 cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag gtgagcggat cacaaggcca 9850  
 ggagttcgag accagcctgg ccaagagacc agcctggcca gtatggtgaa 9900  
 accctgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccgagcatg gtggcgggca 9950  
 10     cctgtaatcc cagctactcg agaggctgag gcaggagaaat ctcttgaacc 10000  
 tgggaggtga aggttgctgt gggccaaaat catgccattg cactccagcc 10050  
 tgggtgacaa gagcgaaact ccatctcaa aaaaaaaaaa aaaaaacaga 10100  
 15     aacgtatttg gatTTTTcct agtaagatca ctcagtgtta ctaaataatg 10150  
 aagttgttat ggagaacaaa tttcaaagac acagttagtg tagttactat 10200  
 20     ttttttaagt gtgtattaaa acttctcatt ctattctctt tatcttttaa 10250  
 gcccttctgt actgtccatg tatgttatct ttctgtgata acttcataga 10300  
 ttgccttcta gttcatgaat tctcttgca gatgtatata atctctttta 10350  
 25     ccctatccat tgggcttctt ctttcagaaa ttgtttttca tttctaatta 10400  
 tgcacatctt ttcagatctc tgtttcttga tgtcattttt aatgtttttt 10450  
 30     taatgttttt tatgtcacta attattttta atgtctgtac ttgatagaca 10500  
 ctgtaatagt tctattaaat ttagttcctg ctgtttatat ctgttgattt 10550  
 ttgtatttga taggctgttc atccagtttt gtctttttga aaagtgagtt 10600  
 35     tattttcagc aaggctttat ctatgggaat cttgagtgtc tgtttatgtc 10650  
 atattcccag ggctgttgct gcacacaagc ccattcttat ttttaatttct 10700  
 40     tggcttttagg gtttccatac ctgaagtgta gcataaatac tgataggaga 10750  
 tttcccaggc caaggcaaac acacttcctc ctcatctcct tgtgctagtg 10800  
 ggcagaatat ttgattgatg cttttttcac tgagagtata agcttccatg 10850  
 45     tgtcccacct ttatggcagg ggtggaagga ggtacattta attcccactg 10900  
 cctgcctttg gcaagccctg ggttctttgc tccccatata gatgtctaag 10950  
 50     ctaaaagccg tgggttaatg agactggcaa attgttccag gacagctaca 11000  
 gcatcagctc acatattcac ctctctgggt tttcattccc ctcatTTTT 11050  
 55     tctgagacag agtcttgctc tgtcaccag gctggagtgc agtggcatga 11100  
 tctcagctca ctgaaacctc tgcctcctgg gttcaagcaa ttctcctgcc 11150  
 tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc gtgtgccaac acgcccggct 11200  
 60     aatTTTTTgt atTTTTatta gagacggagt ttcaccgtgt tagccaggat 11250  
 ggtctcgatc gcttgacctc gtgatccacc ctctcggcc tcccaaagtg 11300  
 ctgggattac aggtgtgagc caccgcgcc ggcctcattc ccctcatttt 11350  
 65     tgaccgtaag gatttcccct ttcttgtaag ttctgctatg tatttaaaag 11400  
 aatgttttct acattttatc cagcatttct ctgtgttctg ttggaagga 11450



ES 2 374 954 T3

agggccttagg tatctagttt gatacatagg tagaagtgga acatttctct 11500  
 5 gtcccccagc tgtcatcata taagataaac atcagataaaa aagccacctg 11550  
 aaagtaaaac tactgactcg tgtattagtg agtataatct cttctccatc 11600  
 cttaggaaaa tgttcatccc agctgcggag attaacaaat gggtgattga 11650  
 10 gcttttctct cgtattttga ccttgaagggt tatataaatt tttttcttat 11700  
 gaagagttgg catttctttt tattgccaat ggcaggcact cattcatatt 11750  
 15 tgatctcctc accttcccct cccctaaaac caatctccag aactttttgg 11800  
 actataaatt tcttggtttg acttctggag aactgttcag aatattactt 11850  
 tgcatttcaa attacaaact taccttgggtg tatctttttc ttacaagctg 11900  
 20 cctaaatgaa tttttggtat atattggtag ttttattact atagtaaadc 11950  
 aaggaaatgc agtaaaacta aaatgtcttt aagaaagccc tgaaatcttc 12000  
 atgggtgaaa ttagaaatta tcaactagat aatagtatag ataaatgaat 12050  
 25 ttgtagctaa ttcttgctag ttgttgcac cagagagctt tgaataacat 12100  
 cattaatcta ctcttttagcc ttgcatggta tgctatgagg ctctgttct 12150  
 30 gttcaagtat tctaataaat ggctttgaaa agtttatcaa atttacatac 12200  
 agatcacaag cctaggagaa ataactaatt cacagatgac agaattaaga 12250  
 35 ttataaaaga tttttttttt gtaatttttag tagagacagg gttgccattg 12300  
 tattccagcc ttggcgacag agcaagactc tgccctcaaaa aaaaaaaaaa 12350  
 aaagggttttg gcaagctgga actctttctg caaatgacta agatagaaaa 12400  
 40 ctgccaagga caaatgagga gtagttagat tttgaaaata ttaatcatag 12450  
 aatagttggt gtatgctaag tcaactgacc atattatgta cagcatttct 12500  
 gatctttact ttgcaagatt agtgatacta tccaataca ctgctggaga 12550  
 45 aatcagaatt tggagaaata agttgtcca ggcaagaaga tagtaaatta 12600  
 taagtacaag tgtaatatgg acagtatcta acttgaaaag atttcaggcg 12650  
 50 aaaagaatct ggggtttgcc agtcagttgc tcaaagggtc aatgaaaacc 12700  
 aaatagtgaa gctatcagag aagctaataa attatagact gcttgaacag 12750  
 55 ttgtgtccag attaagggag ataataagctt tcccacccta ctttgtgcag 12800  
 gtcatacctc cccaaagtgt ttacctaatc agtaggttca caaactcttg 12850  
 gtcattatag tatatgccta aaatgtatgc acttaggaat gctaaaaatt 12900  
 60 taaatatggt ctaaagcaaa taaaagcaaa gaggaaaaaac tttggacagc 12950  
 gtaaagacta gaatagtctt ttaaaaagaa agccagtata ttggtttgaa 13000  
 65 atatagagat gtgtcccaat ttcaagtatt ttaattgcac cttaatgaaa 13050  
 ttatctatct tctatagatt ttagtactat tgaatgtatt actttactgt 13100  
 tacctgaatt tattataaag tgtttttgaa taaataattc taaaagc 13147

ES 2 374 954 T3

<210> 4  
 <211> 8228  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 4  
 gcctccacac ggctccgctg ggcgccgctg tcttccggca gcggtagctt 50  
 10 tggagacgcc ggaacccgc gttggcgtgg ttgactagt cctcgcagcc 100  
 tcagcatggg ggaacatggc ctggagctgg cttccatgat ccccgccctg 150  
 15 cgggagctgg gcagtgccac accagaggaa tataatacag ttgtacagaa 200  
 gccaaagaaa attctgtgtc aattcattga cgggatactt acagatgtaa 250  
 atgttgttgc tgtagaactt gtaaagaaaa ctgactctca gccaacctcc 300  
 20 gtgatgttgc ttgatttcat ccagcatatc atgaaatcct ccccacttat 350  
 gtttgtaaat gtgagtggaa gccatgaggc caaaggcagt tgtattgaat 400  
 25 tcagtaattg gatcataacg agacttctgc ggattgcagc aactccctcc 450  
 tgtcatttgt tacacaagaa aatctgtgaa gtcatctgtt cattattatt 500  
 tctttttaa agcaagagtc ctgctatttt tggggacttc aaaaagaat 550  
 30 tattacaact ttttgaagac ttggtttacc tccatagaag aaatgtgatg 600  
 ggtcatgctg tggaatggcc agtggctatg agccgatttt taagtcaatt 650  
 35 agatgaacac atgggatatt tacaatcagc tcctttgcag ttgatgagta 700  
 tgcaaaattht agaatttatt gaagtcactt tattaatggg tcttactcgt 750  
 attattgcaa ttgtgttttt tagaaggcaa gaactcttac tttggcagat 800  
 40 aggttgtggt ctgctagagt atggtagtcc aaaaattaaa tccctagcaa 850  
 ttagcttttt aacagaactt tttcagcttg gaggactacc agcacaacca 900  
 gctagcactt ttttcagctc atttttggaa ttattaaaac accttgtaga 950  
 45 aatggatact gaccaattga aactctatga agagccatta tcaaagctga 1000  
 taaagacact atttcccttt gaagcagaag cttatagaaa tattgaacct 1050  
 50 gtctatttaa atatgctgct ggaaaaactc tgtgtcatgt ttgaagacgg 1100  
 tgtgctcatg cggcttaagt ctgatttgct aaaagcagct ttgtgccatt 1150  
 55 tactgcagta tttccttaa tttgtgccag ctgggtatga atctgcttta 1200  
 caagtcagga aggtctatgt gagaaatatt tgtaaagctc ttttggatgt 1250  
 gcttggaaat gaggtagatg cagagtactt gttgggcca ctttatgcag 1300  
 60 ctttgaaaat ggaaagtatg gaaatcattg aggagattca atgccaact 1350  
 caacaggaaa acctcagcag taatagtgat ggaatatcac ccaaaaggcg 1400  
 65 tcgtctcagc tcgtctctaa acccttctaa aagagcacca aaacagactg 1450  
 aggaaattaa acatgtggac atgaacaaa agagcatatt atggagtgca 1500  
 ctgaaacaga aagctgaatc ccttcagatt tcccttgaat acagtggcct 1550

ES 2 374 954 T3

aaagaatcct gttattgaga tgttagaagg aattgctggt gtcttacaac 1600  
 5 tgactgctct gtgtactggt cattgttctc atcaaaacat gaactgccgt 1650  
 actttcaagg actgtcaaca taaatccaag aagaaacctt ctgtagtgat 1700  
 aacttggatg tcattggatt ttacacaaa agtgcttaag agctgtagaa 1750  
 10 gtttgttaga atctgttcag aaactggacc tggaggcaac cattgataag 1800  
 gtggtgaaaa tttatgatgc tttgatttat atgcaagtaa acagttcatt 1850  
 tgaagatcat atcctggaag atttatgtgg tatgctctca cttccatgga 1900  
 15 tttattccca ttctgatgat ggctgtttaa agttgaccac atttgccgct 1950  
 aatcttctaa cattaagctg taggatttca gatagctatt caccacaggc 2000  
 20 acaatcacga tgtgtgtttc ttctgactct gtttccaaga agaatattcc 2050  
 ttgagtggag aacagcagtt tacaactggg ccctgcagag ctcccatgaa 2100  
 gtaatccggg ctagttgtgt tagtggattt tttatcttat tgcagcagca 2150  
 25 gaattcttgt aacagagttc ccaagattct tatagataaa gtcaaagatg 2200  
 attctgacat tgtcaagaaa gaatttgctt ctatacttgg tcaacttgtc 2250  
 30 tgtactcttc acggcatggt ttatctgaca agttctttaa cagaaccttt 2300  
 ctctgaacac ggacatgtgg acctcttctg taggaacttg aaagccactt 2350  
 ctcaacatga atgttcatct tctcaactaa aagcttctgt ctgcaagcca 2400  
 35 ttccttttcc tactgaaaaa aaaaatacct agtccagtaa aacttgcttt 2450  
 catagataat ctacatcatc tttgtaagca tcttgatttt agagaagatg 2500  
 40 aaacagatgt aaaagcagtt cttggaactt tattaaattt aatggaagat 2550  
 ccagacaaag atgttagagt ggcttttagt ggaaatatca agcacatatt 2600  
 ggaatccttg gactctgaag atggatttat aaaggagctt tttgtcttaa 2650  
 45 gaatgaagga agcatataca catgccaaa tatcaagaaa taatgagctg 2700  
 aaggatacct tgattcttac aacaggggat attggaaggg ccgcaaaagg 2750  
 50 agatttggtta ccatttgcac tcttacactt attgcattgt ttgttatcca 2800  
 agtcagcatc tgtctctgga gcagcataca cagaaattag agctctgggt 2850  
 gcagctaaaa gtgttaaact gcaaagtttt ttcagccagt ataagaaacc 2900  
 55 catctgtcag tttttggtag aatcccttca ctctagtcag atgacagcac 2950  
 ttccgaatac tccatgccag aatgctgacg tgcgaaaaca agatgtggct 3000  
 60 caccagagag aatggctttt aaatacgttg tctgaaattg ccaacgtttt 3050  
 cgactttcct gatcttaatc gttttcttac taggacatta caagttctac 3100  
 tacctgatct tgctgcaaaa gcaagccctg cagcttctgc tctcattcga 3150  
 65 actttaggaa aacaattaaa tgtcaatcgt agagagattt taataaaca 3200  
 cttcaaatat attttttctc atttggctctg ttcttgttcc aaagatgaat 3250

ES 2 374 954 T3

tagaacgtgc ccttcattat ctgaagaatg aacagaaat tgaactgggg 3300  
 5 agcctgttga gacaagattt ccaaggattg cataatgaat tattgctgcg 3350  
 tattggagaa cactatcaac aggtttttaa tggtttgtca atacttgcct 3400  
 catttgcac cagtgatgat ccatatcagg gcccgagaga tatcatatca 3450  
 10 cctgaactga tggctgatta tttacaacc aaattgttgg gcattttggc 3500  
 ttttttaac atgcagttac tgagctctag tgttggcatt gaagataaga 3550  
 15 aaatggcctt gaacagttt atgtctttga tgaagttaat gggacccaaa 3600  
 catgtcagtt ctgtgaggg gaagatgatg accacactga gaactggcct 3650  
 tcgattcaag gatgattttc ctgaattgtg ttgcagagct tgggactgct 3700  
 20 ttgttcgctg cctggatcat gcttgtctgg gctcccttct cagtcatgta 3750  
 atagtagctt tgttacctt tatacacatc cagcctaaag aaactgcagc 3800  
 25 tatcttcac tacctcataa ttgaaaacag ggatgctgtg caagattttc 3850  
 ttcataaat atatttttta cctgatcatc cagaattaa aaagataaaa 3900  
 gccgttctcc aggaatacag aaaggagacc tctgagagca ctgatcttca 3950  
 30 gacaactctt cagctctcta tgaaggccat tcaacatgaa aatgtcagatg 4000  
 ttcgtattca tgctcttaca agcttgaagg aaaccttcta taaaaatcag 4050  
 35 gaaaaactga taaagtatgc aacagacagt gaaacagtag aacctattat 4100  
 ctcacagttg gtgacagtgc ttttgaaagg ttgccaagat gcaaactctc 4150  
 aagctcgggt gctctgtggg gaatgtttag ggggaattggg ggcgatagat 4200  
 40 ccaggtcgat tagattttct aacaactgaa actcaaggaa aagattttac 4250  
 atttgtgact ggagtagaag attcaagctt tgcctatgga ttattgatgg 4300  
 45 agctaacaag agcttacctt gcgtatgctg ataatagccg agctcaagat 4350  
 tcagctgcct atgccattca ggagttgctt tctatttatg actgtagaga 4400  
 gatggagacc aacggcccag gtcaccaatt gtggaggaga tttcctgagc 4450  
 50 atgttcggga aatactagaa cctcatctaa ataccagata caagagttct 4500  
 cagaagtcaa ccgattggtc tggagtaaag aagccaattt acttaagtaa 4550  
 55 attgggtagt aactttgcag aatggtcagc atcttgggca ggttatctta 4600  
 ttacaaaggt tcgacatgat cttgccagta aaattttcac ctgctgtagc 4650  
 attatgatga agcatgattt caaagtgacc atctatctt ttccacatat 4700  
 60 tctggtgtat gtcttactgg gttgtaatca agaagatcag caggaggttt 4750  
 atgcagaaat tatggcagtt ctaaagcatg acgatcagca taccataaat 4800  
 65 acccaagaca ttgcatctga tctgtgtcaa ctcagtacac agactgtggt 4850  
 ctccatgctt gaccatctca cacagtgggc aaggcacaaa tttcaggcac 4900  
 tgaagctga gaaatgtcca cacagcaaat caaacagaaa taaggtagac 4950

ES 2 374 954 T3

tcaatggtat ctactgtgga ttatgaagac tatcagagtg taaccggtt 5000  
 5 tctagacctc ataccccagg atactctggc agtagcttcc tttcgctcca 5050  
 aagcatacac acgagctgta atgcactttg aatcatttat tacagaaaag 5100  
 aagcaaaata ttcaggaaca tcttggattt ttacagaaat tgtatgctgc 5150  
 10 tatgcatgaa cctgatggag tggccggagt cagtgcaatt agaaaggcag 5200  
 aaccatctct aaaagaacag atccttgaac atgaaagcct tggcttgctg 5250  
 agggatgcca ctgcttgta tgacagggtc attcagctag aaccagacca 5300  
 15 gatcattcat tatcatggtg tagtaaagtc catgtaggt cttggctcagc 5350  
 tgtctactgt taccactcag gtgaatggag tgcattgctaa caggctccgag 5400  
 20 tggacagatg aattaaacac gtacagagtg gaagcagctt ggaaattgtc 5450  
 acagtgggat ttggtggaaa actatctggc agcagatgga aaatctacaa 5500  
 25 catggagtgt cagactggga cagctattat tatcagccaa aaaaagagat 5550  
 atcacagctt tttatgactc actgaaacta gtgagagcag aacaaattgt 5600  
 acctctttca gctgcaagct ttgaaagagg ctctaccaa cgaggatatg 5650  
 30 aatatattgt gagattgcac atgttatgtg agttggagca tagcatcaaa 5700  
 ccacttttcc agcattctcc aggtgacagt tctcaagaag attctctaaa 5750  
 ctgggtagct cgactagaaa tgaccagaa ttcctacaga gccaaggagc 5800  
 35 ctatcctggc tctccggagg gctttactaa gcctcaaca aagaccagat 5850  
 tacaatgaaa tggttggaga atgctggctg cagagtgcca gggtagctag 5900  
 40 aaaggctggt caccaccaga cagcctacaa tgctctcctt aatgcagggg 5950  
 aatcacgact cgctgaactg tacgtggaaa gggcaaagtg gctctggtcc 6000  
 45 aagggtgatg ttcaccaggc actaattggt cttcaaaaag gtggtgaatt 6050  
 atgttttctt gaaaatgaaa cccacctga gggtaagaac atgttaatcc 6100  
 atggtcgagc tatgctacta gtgggcccgat ttatggaaga aacagctaac 6150  
 50 tttgaaagca atgcaattat gaaaaaatat aaggatgtga ccgctgcctt 6200  
 gccagaatgg gaggatgggc atttttacct tgccaagtac tatgacaaat 6250  
 55 tgatgcccat ggtcacagac aacaaaatgg aaaagcaagg tgatctcatc 6300  
 cggtatatag ttcttcattt tggcagatct ctacaatatg gaaatcagtt 6350  
 catatatcag tcaatgccac gaatgttaac tctatggctt gattatggta 6400  
 60 caaaggcata tgaatgggaa aaagctggcc gctccgatcg tgtacaaatg 6450  
 aggaatgatt tgggtaaaat aaacaagggt atcacagagc atacaaacta 6500  
 65 tttagctcca tatcaatttt tgactgcttt ttcacaattg atctctcgaa 6550  
 tttgtcattc tcacgatgaa gtttttgttg tcttgatgga aataatagcc 6600  
 aaagtatttc tagcctatcc tcaacaagca atgtggatga tgacagctgt 6650

ES 2 374 954 T3

gtcaaagtca tcttatccca tgcgtgtgaa cagatgcaag gaaatcctca 6700  
 5 ataaagctat tcatatgaaa aaatccttag agaagtttgt tggagatgca 6750  
 actcgcctaa cagataagct tctagaattg tgcaataaac cggttgatgg 6800  
 aagtagttcc acattaagca tgagcactca ttttaaaatg cttaaaaagc 6850  
 10 tggtagaaga agcaacattt agtgaaatcc tcattcctct acaatcagtc 6900  
 atgataccta cacttccatc aattctgggt acccatgcta accatgctag 6950  
 ccatgaacca tttcctggac attgggccta tattgcaggg tttgatgata 7000  
 15 tgggtggaat tcttgcttct cttcagaaac caaagaagat ttctttaaaa 7050  
 ggctcagatg gaaagttcta catcatgatg tgtaagccaa aagatgacct 7100  
 20 gagaaaggat tgtagactaa tggaaattcaa ttccttgatt aataagtgc 7150  
 taagaaaaga tgcagagtct cgtagaagag aacttcatat tcgaacatat 7200  
 gcagttattc cactaaatga tgaatgtggg attattgaat gggatgaaca 7250  
 25 cactgctggt ttgagaccta ttctgaccaa actatataaa gaaaaggag 7300  
 tgtatatgac aggaaaagaa cttcgccagt gtatgctacc aaagtca 7350  
 30 gctttatctg aaaaactcaa agtattccga gaatttctcc tgcccaggca 7400  
 tcctcctatt tttcatgagt ggtttctgag aacattccct gatcctacat 7450  
 catggtacag tagtagatca gcttactgcc gttccactgc agtaatgtca 7500  
 35 atggttggtt atattctggg gcttgagac cgtcatggtg aaaatattct 7550  
 ctttgattct ttgactggtg aatgcgtaca tgtagatttc aattgtcttt 7600  
 40 tcaataaggg agaaaccttt gaagttccag aaattgtgcc atttcgctg 7650  
 actcataata tggttaatgg aatgggtcct atgggaacag agggctcttt 7700  
 45 tcgaagagca tgtgaagtta caatgaggct gatgcgtgat cagcgagagc 7750  
 ctttaatgag tgtcttaaag acttttctac atgatcctct tgtggaatgg 7800  
 agtaaaccag tgaaagggca ttccaaagcg cactgaatg aaactggaga 7850  
 50 agttgtcaat gaaaaggcca agacccatgt tcttgacatt gagcagcgac 7900  
 tacaaggtgt aatcaagact cgaaatagag tgacaggact gccgttatct 7950  
 attgaaggac atgtgcatta ccttatacag gaagctactg atgaaaactt 8000  
 55 actatgccag atgtatcttg gttggactcc atatatgtga aatgaaatta 8050  
 tgtaaaagaa tatgttaata atctaaaagt aatgcatttg gtatgaatct 8100  
 60 gtggttgat ctgttcaatt ctaaagtaca acataaattt acgttctcag 8150  
 caactgttat ttctctctga tcattaatta tatgtaaaat aatatacatt 8200  
 65 cagttattaa gaaataaact gctttctt 8228

<210> 5  
 <211> 3603  
 <212> ADN

ES 2 374 954 T3

<213> Homo sapiens

<400> 5

5 agtcaaggct ttgacagggc atagtctcct ccaataatct tctccgttct 50  
 ctctcattat tccctcgagt tcttctcagt caagctgcat gtatgtatgt 100  
 gtgtcccgag aagcggtttg atactgagct gcatttgcct ttactgtgga 150  
 10 gttttgttgc cggttctgct ccctaactct ccttttctga cgtgcctgag 200  
 catgtccaca ttagaatctg tgacatacct acctgaaaaa ggtttatatt 250  
 gtcagagact gccaaagcagc cggacacacg ggggcacaga atcactgaag 300  
 15 gggaaaaata cagaaaatat gggtttctac ggcacattaa aaatgatttt 350  
 ttacaaaatg aaaagaaagt tggacatgg ttctgaggtc cgctcttttt 400  
 20 ctttgggaaa gaaaccatgc aaagtctcag aatatacaag taccactggg 450  
 cttgtacat gttcagcaac accaacaact tttggggacc tcagagcagc 500  
 caatggccaa gggcaacaac gacgccgaat tacatctgtc cagccaccta 550  
 25 caggcctcca ggaatggcta aaaatgtttc agagctggag tggaccagag 600  
 aaattgcttg ctttagatga actcattgat agttgtgaac caacacaagt 650  
 30 aaaacatatg atgcaagtga tagaaccca gtttcaacga gacttcattt 700  
 cattgctccc taaagagttg gcactctatg tgctttcatt cctggaacct 750  
 aaagacctgc tacaagcagc tcagacatgt cgctactgga gaattttggc 800  
 35 tgaagacaac cttctctgga gagagaaatg caaagaagag gggattgatg 850  
 aaccattgca catcaagaga agaaaagtaa taaaaccagg tttcatacac 900  
 40 agtccatgga aaagtgcata catcagacag cacagaattg atactaactg 950  
 gaggcgagga gaactcaaat ctccaaagg gctgaaagga catgatgatc 1000  
 atgtgatcac atgcttacag ttttgtggta accgaatagt tagtggttct 1050  
 45 gatgacaaca ctttaaaagt ttggtcagca gtcacaggca aatgtctgag 1100  
 aacattagtg ggacatacag gtggagtatg gtcatcaca atgagagaca 1150  
 50 acatcatcat tagtggatct acagatcgg cactcaaagt gtggaatgca 1200  
 gagactggag aatgtataca caccttatat gggcatactt ccactgtgcg 1250  
 55 ttgtatgcat cttcatgaaa aaagagttgt tagcggttct cgagatgcca 1300  
 ctcttagggg ttgggatatt gagacaggcc agtgtttaca tgttttgatg 1350  
 ggtcatgttg cagcagtcag ctgtgttcaa tatgatggca ggagggttgt 1400  
 60 tagtggagca tatgatttta tggtaaagg gtgggatcca gagactgaaa 1450  
 cctgtctaca cacgttgagc gggcatacta atagagtcta ttcattacag 1500  
 tttgatggta tccatgtggg gagtggatct cttgatacat caatccgtgt 1550  
 65 ttgggatgtg gagacagggg attgcattca cacgttaaca gggcaccagt 1600  
 cgtaaacaag tggaatggaa ctcaaagaca atattcttgt ctctgggaat 1650

ES 2 374 954 T3

gcagattcta cagttaaaat ctgggatatc aaaacaggac agtgtttaca 1700  
 5 aacattgcaa ggtcccaaca agcatcagag tgctgtgacc tgtttacagt 1750  
 tcaacaagaa ctttgaatt accagctcag atgatggaac tgtaaaacta 1800  
 tgggacttga aaacgggtga atttattcga aacctagtca cattggagag 1850  
 10 tggggggagt gggggagttg tgtggcggat cagagcctca aacacaaagc 1900  
 tgggtgtgtgc agttgggagt cggaatggga ctgaagaaac caagctgctg 1950  
 gtgctggact ttgatgtgga catgaagtga agagcagaaa agatgaattt 2000  
 15 gtccaattgt gtagacgata tactccctgc cttccccct gcaaaaagaa 2050  
 aaaaagaaaa gaaaaagaaa aaaatccctt gttctcagtg gtgcaggatg 2100  
 20 ttggcttggg gcaacagatt gaaaagacct acagactaag aaggaaaaga 2150  
 agaagagatg acaaaccata actgacaaga gaggcgtctg ctgtctcatc 2200  
 acataaaagg cttcactttt gactgagggc agctttgcaa aatgagactt 2250  
 25 tctaaatcaa accaggtgca attatttctt tattttcttc tccagtggtc 2300  
 attgggcagt gttaatgctg aaacatcatt acagattctg ctagcctggt 2350  
 30 cttttaccac tgacagctag acacctagaa aggaactgca ataatatcaa 2400  
 aacaagtact ggttgacttt ctaattagag agcatctgca acaaaaagtc 2450  
 atttttctgg agtggaagc cttaaaaaaa ttactgtgaa ttgtttttgt 2500  
 35 acagttatca tgaaaagctt tttttttttt ttttttgcca accattgcca 2550  
 atgtcaatca atcacagtat tagcctctgt taatctattt actgttgctt 2600  
 40 ccatatacat tcttcaatgc atatgttgct caaagggtggc aagttgtcct 2650  
 gggttctgtg agtcctgaga tggatttaat tcttgatgct ggtgctagaa 2700  
 45 gtaggtcttc aaatatggga ttgttgctcc aaccctgtac tgtactcca 2750  
 gtggccaaac ttatttatgc tgctaaatga aagaaagaaa aaagcaaatt 2800  
 attttttttt attttttttc tgctgtgacg ttttagtccc agactgaatt 2850  
 50 ccaaatttgc tctagtttgg ttatggaaaa aagacttttt gccactgaaa 2900  
 cttgagccat ctgtgcctct aagaggctga gaatggaaga gtttcagata 2950  
 ataaagagtg aagtttgctt gcaagtaaag aattgagagt gtgtgcaaag 3000  
 55 cttattttct tttatctggg caaaaattaa aacacattcc ttggaacaga 3050  
 gctattactt gcctgttctg tggagaaact tttctttttg agggctgtgg 3100  
 60 tgaatggatg aacgtacatc gtaaaactga caaaatattt taaaaatata 3150  
 taaaacacaa aattaaata aagttgctgg tcagtcttag tgttttacag 3200  
 tatttgggaa aacaactggt acagttttat tgctctgagt aactgacaaa 3250  
 65 gcagaaacta ttcagttttt gtagtaaagg cgtcacatgc aaacaaacaa 3300  
 aatgaatgaa acagtcaaat ggtttgcctc attctccaag agccacaact 3350



ES 2 374 954 T3

caagctgaac tgtgaaagtg gtttaacact gtatcctagg cgatcttttt 3400  
 5 tcctccttct gtttattttt ttgtttgttt tatttatagt ctgatttaaa 3450  
 acaatcagat tcaagttggt taattttagt tatgtaacaa cctgacatga 3500  
 tggaggaaaa caacctttaa agggattgtg tctatggttt gattcactta 3550  
 10 gaaattttat tttcttataa cttaagtgca ataaaatgtg ttttttcatg 3600  
 tta 3603  
 <210> 6  
 15 <211> 5783  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 6  
 20 gcggacactc ctctcggctc ctccccggca gcggcgggcg ctcggagcgg 50  
 gctccggggc tcgggtgcag cggccagcgg gcgcctggcg gcgaggatta 100  
 25 cccggggaag tggttgtctc ctggctggag ccgcgagacg ggcgctcagg 150  
 gcgcggggcc ggcggcggcg aacgagagga cggactctgg cggccggggtc 200  
 gttggccgcg gggagcgcgg gcaccgggcy agcaggccgc gtcgcgctca 250  
 30 ccatggtcag ctactgggac accggggtcc tgctgtgcgc gctgctcagc 300  
 tgtctgcttc tcacaggatc tagttcaggt tcaaaaattaa aagatcctga 350  
 actgagttta aaaggcacc agcacatcat gcaagcaggc cagacactgc 400  
 35 atctccaatg caggggggaa gcagcccata aatggtcttt gcctgaaatg 450  
 gtgagtaagg aaagcgaag gctgagcata actaaatctg cctgtggaag 500  
 40 aaatggcaaa caattctgca gtactttaac cttgaacaca gctcaagcaa 550  
 accacactgg cttctacagc tgcaaatac tagctgtacc tacttcaaag 600  
 aagaaggaaa cagaatctgc aatctatata tttatttagtg atacaggtag 650  
 45 acctttcgta gagatgtaca gtgaaatccc cgaaattata cacatgactg 700  
 aaggaagga gctcgtcatt ccctgccggg ttacgtcacc taacatcact 750  
 50 gttactttta aaaagtttcc acttgacact ttgatccctg atggaaaacg 800  
 cataatctgg gacagtagaa agggcttcat catatcaaata gcaacgtaca 850  
 aagaaatagg gcttctgacc tgtgaagcaa cagtcaatgg gcatttgtat 900  
 55 aagacaaact atctcacaca tcgacaaacc aatacaatca tagatgtcca 950  
 aataagcaca ccacgcccag tcaaattact tagaggccat actcttgtcc 1000  
 60 tcaattgtac tgctaccact cccttgaaca cgagagttca aatgacctgg 1050  
 agttaccctg atgaaaaaaaa taagagagct tccgtaaggc gacgaattga 1100  
 ccaaagcaat tcccatgccca acatattcta cagtgttctt actattgaca 1150  
 65 aaatgcagaa caaagacaaa ggactttata cttgtcgtgt aaggagtgga 1200  
 ccatcattca aatctgttaa cacctcagtg catatatatg ataaagcatt 1250

ES 2 374 954 T3

catcactgtg aaacatcgaa aacagcaggt gcttgaaacc gtagctggca 1300  
 5 agcgggtctta ccggctctct atgaaagtga aggcatttcc ctcgccggaa 1350  
 gttgtatggt taaaagatgg gttacctgcg actgagaaat ctgctcgcta 1400  
 tttgactcgt ggctactcgt taattatcaa ggacgtaact gaagaggatg 1450  
 10 caggggaatta tacaatcttg ctgagcataa aacagtcaaa tgtgtttaa 1500  
 aacctcactg ccactcta atgtcaatgtg aaaccccaga ttacgaaaa 1550  
 ggccgtgtca tcgtttccag acccggtctt ctaccactg ggcagcagac 1600  
 15 aaatcctgac ttgtaccgca tatggtatcc ctcaacctac aatcaagtgg 1650  
 ttctggcacc cctgtaacca taatcattcc gaagcaaggt gtgacttttg 1700  
 20 ttccaataat gaagagtcct ttatcctgga tgctgacagc aacatgggaa 1750  
 acagaattga gagcatcact cagcgcattg caataataga aggaaagaat 1800  
 aagatggcta gcaccttggg tgtggctgac tctagaattt ctggaatcta 1850  
 25 catttgcata gcttccaata aagttgggac tgtgggaaga aacataagct 1900  
 tttatatacac agatgtgcca aatgggtttc atgttaactt ggaaaaaatg 1950  
 30 ccgacggaag gagaggacct gaaactgtct tgcacagtta acaagttctt 2000  
 atacagagac gttacttggg ttttactgcg gacagttaat aacagaacaa 2050  
 tgcactacag tattagcaag caaaaaatgg ccatcactaa ggagcactcc 2100  
 35 atcactctta atcttaccat catgaatggt tccctgcaag attcaggcac 2150  
 ctatgcctgc agagccagga atgtatacac aggggaagaa atcctccaga 2200  
 40 agaaagaaat tacaatcaga gatcaggaag caccatacct cctgcgaaac 2250  
 ctcagtgatc acacagtggc catcagcagt tccaccactt tagactgtca 2300  
 tgctaattgt gtccccgagc ctgagatcac ttggtttaa aacaaccaca 2350  
 45 aaatacaaca agagcctgga attattttag gaccaggaag cagcacgctg 2400  
 tttattgaaa gagtcacaga agaggatgaa ggtgtctatc actgcaaagc 2450  
 50 caccaaccag aagggtcttg tggaaagttc agcatacctc actgttcaag 2500  
 gaacctcgga caagtcta atctggagctga tcaacttaac atgcacctgt 2550  
 gtggctgaga ctctcttctg gctcctatta accctcttta tccgaaaaat 2600  
 55 gaaaaggtct tcttctgaaa taaagactga ctacctatca attataatgg 2650  
 acccagatga agttcctttg gatgagcagt gtgagcggct cccttatgat 2700  
 60 gccagcaagt gggagtttgc ccgggagaga cttaaactgg gcaaatcact 2750  
 tggaagaggg gcttttgtaa aagtggttca agcatcagca tttggcatta 2800  
 agaaatcacc tacgtgccgg actgtggctg tgaaaatgct gaaagagggg 2850  
 65 gccacggcca gcgagtacaa agctctgatg actgagctaa aatccttgac 2900  
 ccacattggc caccatctga acgtggttaa cctgctggga gcctgcacca 2950

ES 2 374 954 T3

agcaaggagg gcctctgatg gtgattgttg aatactgcaa atatggaaat 3000  
 5 ctctccaact acctcaagag caaacgtgac ttatTTTTTt tcaacaagga 3050  
 tgcagcacta cacatggagc ctaagaaaga aaaaatggag ccaggcctgg 3100  
 aacaaggcaa gaaaccaaga ctagatagcg tcaccagcag cgaaagcttt 3150  
 10 gcgagctccg gctttcagga agataaaagt ctgagtgatg ttgaggaaga 3200  
 ggaggattct gacggTTTTt acaaggagcc catcactatg gaagatctga 3250  
 15 tttcttacag ttttcaagtg gccagaggca tggagttcct gtcttccaga 3300  
 aagtgcattc atcgggacct ggcagcgaga aacattcttt tatctgagaa 3350  
 caacgtggtg aagatttTgt attttggcct tgcccgggat atttataaga 3400  
 20 accccgatta tgtgagaaaa ggagatactc gacttcctct gaaatggatg 3450  
 gctcctgaat ctatctttga caaaatctac agcaccaaga gcgacgtgtg 3500  
 gtcttacgga gtattgctgt gggaaatctt ctccttaggt gggctccat 3550  
 25 acccaggagt acaaTggat gaggactttt gcagtcgcct gaggaaggc 3600  
 atgaggatga gagctcctga gtactctact cctgaaatct atcagatcat 3650  
 30 gctggactgc tggcacagag acccaaaaga aaggccaaga tttgcagaac 3700  
 ttgtgaaaaa actaggtgat ttgcttcaag caaatgtaca acaggatggt 3750  
 aaagactaca tcccaatcaa tgccatactg acaggaaata gtgggtttac 3800  
 35 atactcaact cctgccttct ctgaggactt cttcaaggaa agtatttcag 3850  
 ctccgaagtt taattcagga agctctgatg atgtcagata cgtaaTgct 3900  
 40 ttcaagttca tgagcctgga aagaatcaaa acctttgaag aacttttacc 3950  
 gaatgccacc tccatgTTTg atgactacca gggcgacagc agcactctgt 4000  
 45 tggcctctcc catgctgaag cgcttcacct ggactgacag caaacccaag 4050  
 gcctcgctca agattgactt gagagtaacc agtaaaagta aggagtcggg 4100  
 gctgtctgat gtcagcaggc ccagtttctg ccattccagc tgtgggcacg 4150  
 50 tcagcgaagg caagcgcagg ttcacctagc accacgctga gctggaaagg 4200  
 aaaatcgcgt gctgctcccc gccccagac tacaactcgg tggtcctgta 4250  
 ctccaccca cccatctaga gtttgacacg aagccttatt tctagaagca 4300  
 55 catgtgtatt tataccccca ggaaactagc ttttgccagt attatgcata 4350  
 tataagttta cacctttatc tttccatggg agccagctgc tttttgtgat 4400  
 60 ttttttaata gtgctTTTTt ttttttgact aacaagaatg taactccaga 4450  
 tagagaaata gtgacaagtg aagaacacta ctgctaaatc ctcatgttac 4500  
 tcagtgttag agaaatcctt cctaaacca atgacttccc tgctccaacc 4550  
 65 cccgccacct cagggcacgc aggaccagtt tgattgagga gctgactga 4600  
 tcaccaatg catcacgtac cccactgggc cagccctgca gcccaaac 4650

ES 2 374 954 T3

cagggcaaca agcccgttag cccagggat cactggctgg cctgagcaac 4700  
 5 atctcgggag tcctctagca ggcctaagac atgtgaggag gaaaaggaaa 4750  
 aaaagcaaaa agcaagggag aaaagagaaa ccgggagaag gcatgagaaa 4800  
 gaatttgaga cgcaccatgt gggcacggag ggggacgggg ctcagcaatg 4850  
 10 ccatttcagt ggcttcccag ctctgaccct tctacatttg agggcccagc 4900  
 caggagcaga tggacagcga tgaggggaca ttttctggat tctgggaggc 4950  
 aagaaaagga caaatatctt ttttggact aaagcaaatt ttagaacttt 5000  
 15 acctatggaa gtggttctat gtccattctc attcgtggca tgttttgatt 5050  
 tgtagcactg aggggtggcac tcaactctga gcccatactt ttggctcctc 5100  
 20 tagtaagatg cactgaaaac ttagccagag ttaggttgc tccaggccat 5150  
 gatggcctta cactgaaaat gtcacattct attttgggta ttaatata 5200  
 gtccagacac ttaactcaat ttcttggat tattctgttt tgcacagtta 5250  
 25 gttgtgaaag aaagctgaga agaatgaaaa tgcagtcctg aggagaggag 5300  
 ttttctccat atcaaaacga gggctgatgg aggaaaaagg tcaataaggt 5350  
 30 caagggaaaa ccccgctctt ataccaacca aaccaattca ccaacacagt 5400  
 tgggacccaa aacacaggaa gtcagtcacg tttccttttc atttaatggg 5450  
 gattccacta tctcacacta atctgaaagg atgtggaaga gcattagctg 5500  
 35 gcgcatatta agcactttaa gctccttgag taaaaagggt gtatgtaatt 5550  
 tatgcaaggt atttctccag ttgggactca ggatattagt taatgagcca 5600  
 40 tcactagaag aaaagcccat tttcaactgc tttgaaactt gcctggggtc 5650  
 tgagcatgat gggaataggg agacagggtg ggaaagggcg cctactcttc 5700  
 45 agggctctaaa gatcaagtgg gccttgatc gctaagctgg ctctgtttga 5750  
 tgctatztat gcaagttagg gtctatgtat tta 5783

<210> 7  
 <211> 3496  
 50 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 7  
 55 acctgcagcg cgaggcgcgc cgctccaggc ggcatcgag ggctgggccg 50  
 gcgcggcctg gggacccccg gctccggagg ccatgccggc gttggcgcgc 100  
 gacggcggcc agctgccgct gctcgttgtt ttttctgcaa tgatatttgg 150  
 60 gactattaca aatcaagatc tgctgtgat caagtgtgtt ttaatcaatc 200  
 ataagaacaa tgattcatca gtggggaagt catcatcata tcccatggta 250  
 tcagaatccc cggaagacct cgggtgtgcg ttgagacccc agagctcagg 300  
 65 gacagtgtac gaagctgccg ctgtggaagt ggatgtatct gcttccatca 350  
 cactgcaagt gctggctgac gccccagga acatttcctg tctctgggtc 400

ES 2 374 954 T3

ttttaagcaca gctccctgaa ttgccagcca catttttgatt tacaaaacag 450  
 5 aggagttggt tccatgggtca ttttgaaaat gacagaaacc caagctggag 500  
 aatacctact ttttattcag agtgaagcta ccaattacac aatattgttt 550  
 acagtgagta taagaaatac cctgctttac acattaagaa gaccttactt 600  
 10 tagaaaaatg gaaaaccagg acgccctggg ctgcatatct gagagcggtc 650  
 cagagccgat cgtggaatgg gtgctttgcg attcacaggg ggaaagctgt 700  
 aaagaagaaa gtccagctgt tgttaaaaag gaggaaaaag tgcttcatga 750  
 15 attatttggg acggacataa ggtgctgtgc cagaaatgaa ctgggcaggg 800  
 aatgcaccag gctgttcaca atagatctaa atcaaaactcc tcagaccaca 850  
 20 ttgccacaat tattttcttaa agtaggggaa cccttatgga taagggtgcaa 900  
 agctgttcat gtgaaccatg gattcgggct cacctgggaa ttagaaaaca 950  
 aagcactcga ggagggcaac tactttgaga tgagtaccta ttcaacaaac 1000  
 25 agaactatga tacggattct gtttgctttt gtatcatcag tggcaagaaa 1050  
 cgacaccgga tactacactt gttcctcttc aaagcatccc agtcaatcag 1100  
 30 ctttggttac catcgtagaa aagggattta taaatgctac caattcaagt 1150  
 gaagattatg aaattgacca atatgaagag ttttgttttt ctgtcaggtt 1200  
 taaagcctac ccacaaatca gatgtacgtg gaccttctct cgaaaatcat 1250  
 35 ttccttgtga gcaaaagggg cttgataacg gatacagcat atccaagttt 1300  
 tgcaatcata agcaccagcc aggagaatat atattccatg cagaaaatga 1350  
 40 tgatgcccaa tttaccaaaa tgttcacgct gaatataaga aggaaacctc 1400  
 aagtgctcgc agaagcatcg gcaagtcagg cgtcctgttt ctcggatgga 1450  
 taccattac catcttggac ctggaagaag tgttcagaca agtctcccaa 1500  
 45 ctgcacagaa gagatcacag aaggagtctg gaatagaaag gctaacagaa 1550  
 aagtgtttgg acagtgggtg tcgagcagta ctctaaacat gagtgaagcc 1600  
 50 ataaaagggg tcctgggtcaa gtgctgtgca tacaattccc ttggcacatc 1650  
 ttgtgagacg atccttttaa actctccagg ccccttccct ttcattcaag 1700  
 acaacatctc attctatgca acaattgggtg tttgtctcct cttcattgtc 1750  
 55 gttttaaccc tgctaatttg tcacaagtac aaaaagcaat ttaggtatga 1800  
 aagccagcta cagatgggtac aggtgaccgg ctctcagat aatgagtact 1850  
 60 tctacgttga tttcagagaa tatgaatatg atctcaaagtg ggagtttcca 1900  
 agagaaaatt tagagtttgg gaaggtaacta ggatcaggtg cttttggaaa 1950  
 agtgatgaac gcaacagctt atggaattag caaaacagga gtctcaatcc 2000  
 65 aggttgccgt caaatgctg aaagaaaaag cagacagctc tgaaagagag 2050  
 gcactcatgt cagaactcaa gatgatgacc cagctgggaa gccacgagaa 2100

ES 2 374 954 T3

tattgtgaac ctgctggggg cgtgcacact gtcaggacca atttacttga 2150  
 5 tttttgaata ctgttgctat ggtgatcttc tcaactatct aagaagtaaa 2200  
 agagaaaaat ttcacaggac ttggacagag attttcaagg aacacaattt 2250  
 cagtttttac cccactttcc aatcacatcc aaattccagc atgcctgggt 2300  
 10 caagagaagt tcagatacac ccggactcgg atcaaatctc agggcttcat 2350  
 gggaaattcat ttcactctga agatgaaatt gaatatgaaa accaaaaaag 2400  
 15 gctggaagaa gaggaggact tgaatgtgct tacatttgaa gatcttcttt 2450  
 gctttgcata tcaagttgcc aaaggaatgg aatttctgga atttaagtcg 2500  
 tgtgttcaca gagacctggc cgccaggaac gtgcttgtca cccacgggaa 2550  
 20 agtggatgaag atatgtgact ttggattggc tcgagatatac atgagtgatt 2600  
 ccaactatgt tgtcaggggc aatgcccgtc tgctgtaaa atggatggcc 2650  
 25 cccgaaagcc tgtttgaagg catctacacc attaagagtg atgtctggtc 2700  
 atatggaata ttactgtggg aaatcttctc acttgggtg atccttacc 2750  
 ctggcattcc ggttgatgct aacttctaca aactgattca aaatggattt 2800  
 30 aaaatggatc agccatttta tgctacagaa gaaatataca ttataatgca 2850  
 atcctgctgg gcttttgact caaggaaacg gccatccttc cctaatttga 2900  
 35 cttcgttttt aggatgtcag ctggcagatg cagaagaagc gatgtatcag 2950  
 aatgtggatg gccgtgtttc ggaatgtcct cacacctacc aaaacaggcg 3000  
 acctttcagc agagagatgg atttggggct actctctccg caggctcagg 3050  
 40 tcgaagattc gtagaggaac aatttagttt taaggacttc atccctccac 3100  
 ctatccctaa caggctgtag attaccaaaa caagattaat ttcatcacta 3150  
 45 aaagaaaatc tattatcaac tgctgcttca ccagactttt ctctagaagc 3200  
 tgtctgcggt tactcttggt ttcaaagga cttttgtaaa atcaaatcat 3250  
 cctgtcacia ggcaggagga gctgataatg aactttattg gagcattgat 3300  
 50 ctgcatcaa ggccttctca ggctggcttg agtgaattgt gtacctgaag 3350  
 tacagtatat tcttgtaaat acataaaaca aaagcatttt gctaaggaga 3400  
 55 agctaatatg attttttaag tctatgtttt aaaataatat gtaaattttt 3450  
 cagctattta gtgatataatt ttatgggtgg gaataaaatt tctact 3496  
  
 <210> 8  
 <211> 8707  
 60 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 8  
 65 gcggggaagg cgggcggtgg ggcagggggc ctgaagcggc ggtaccggtg 50  
 ctggcggcgg cagctgaggc cttggccgaa gccgcgcgaa cctcaggga 100  
 agatgcttgg aaccggacct gccgcccga ccaccgctgc caccacatct 150

ES 2 374 954 T3

agcaatgtga gcgctctgca gcagtttgcc agtggcctaa agagccggaa 200  
 5 tgaggaaacc agggccaaag ccgccaagga gctccagcac tatgtcacca 250  
 tggaactccg agagatgagt caagaggagt ctactcgctt ctatgaccaa 300  
 ctgaaccatc acatttttga attggtttcc agctcagatg ccaatgagag 350  
 10 gaaaggtggc atcttggcca tagctagcct cataggagtg gaaggtggga 400  
 atgccacccg aattggcaga tttgccaaact atcttcggaa cctcctcccc 450  
 15 tccaatgacc cagttgtcat ggaaatggca tccaaggcca ttggccgtct 500  
 tgccatggca ggggacactt ttaccgctga gtacgtggaa tttgaggtga 550  
 agcgagccct ggaatggctg ggtgctgacc gcaatgaggg ccggagacat 600  
 20 gcagctgtcc tggttctccg tgagctggcc atcagcgtcc ctaccttctt 650  
 cttccagcaa gtgcaaccct tctttgacaa catttttgtg gccgtgtggg 700  
 25 accccaaaca ggccatccgt gagggagctg tagccgccct tcgtgcctgt 750  
 ctgatttctca caaccagcg tgagccgaag gagatgcaga agcctcagtg 800  
 gtacaggcac acatttgaag aagcagagaa gggatttgat gagaccttgg 850  
 30 ccaaagagaa gggcatgaat cgggatgatc ggatccatgg agccttgttg 900  
 atccttaacg agctggtccg aatcagcagc atggagggag agcgtctgag 950  
 35 agaagaaatg gaagaaatca cacagcagca gctggtacac gacaagtact 1000  
 gcaaagatct catgggcttc ggaacaaaac ctcgtcacat tacccttc 1050  
 accagtttcc aggctgtaca gccccagcag tcaaatgcct tgggtggggct 1100  
 40 gctgggggtac agctctcacc aaggcctcat gggatttggg acctccccca 1150  
 gtccagctaa gtccaccctg gtggagagcc ggtggtgcag agacttgatg 1200  
 45 gaggagaaat ttgatcaggt gtgccagtgg gtgctgaaat gcaggaatag 1250  
 caagaactcg ctgatccaaa tgacaatcct taatttgttg ccccgcttgg 1300  
 ctgcattccg accttctgcc ttcacagata cccagtatct ccaagatacc 1350  
 50 atgaaccatg tcctaagctg tgtcaagaag gagaaggaac gtacagcggc 1400  
 cttccaagcc ctggggctac tttctgtggc tgtgaggtct gagtttaagg 1450  
 55 tctatttgcc tcgctgctg gacatcatcc gagcggccct gccccaaag 1500  
 gacttcgccc ataagaggca gaaggcaatg cagggtggatg ccacagtctt 1550  
 cacttgcadc agcatgctgg ctcgagcaat ggggcccaggc atccagcagg 1600  
 60 atatcaagga gctgctggag cccatgctgg cagtgggact aagccctgcc 1650  
 ctactgcag tgctctacga cctgagccgt cagattccac agctaaagaa 1700  
 65 ggacattcaa gatgggctac tgaaaatgct gtccctggtc cttatgcaca 1750  
 aacccttcg ccaccaggc atgcccagg gcctggccca tcagctggcc 1800  
 tctcctggcc tcacgaccct ccctgaggcc agcgatgtgg gcagcatcac 1850

ES 2 374 954 T3

tcttgcctc cgaacgcttg gcagctttga atttgaaggc cactctctga 1900  
 5 cccaatttgt tcgccactgt gcggatcatt tcctgaacag tgagcacaag 1950  
 gagatccgca tggaggctgc ccgcacctgc tcccgcctgc tcacaccctc 2000  
 catccacctc atcagtggcc atgctcatgt ggtagccag accgcagtgc 2050  
 10 aagtgggtggc agatgtgctt agcaaactgc tcgtagttgg gataacagat 2100  
 cctgaccctg acattcgcta ctgtgtcttg gcgtccctgg acgagcgctt 2150  
 tgatgcacac ctggcccagg cggagaactt gcaggccttg tttgtggctc 2200  
 15 tgaatgacca ggtgtttgag atccgggagc tggccatctg cactgtgggc 2250  
 cgactcagta gcatgaacc tgctttgtc atgcctttcc tgcgcaagat 2300  
 20 gctcatccag attttgacag agttggagca cagtgggatt ggaagaatca 2350  
 aagagcagag tgcccgcag ctggggcacc tggctctcaa tgcccccca 2400  
 ctcatccgcc cctacatgga gcctattctg aaggcattaa ttttgaaact 2450  
 25 gaaagatcca gaccctgatc caaacccagg tgtgatcaat aatgtcctgg 2500  
 caacaatagg agaattggca caggttagtg gcctggaaat gaggaaatgg 2550  
 30 gttgatgaac tttttattat catcatggac atgctccagg attcctcttt 2600  
 gttggccaaa aggcaggtgg ctctgtggac cctgggacag ttgggtggcca 2650  
 gcactggcta tgtagtagag ccctacagga agtaccctac tttgcttgag 2700  
 35 gtgctactga attttctgaa gactgagcag aaccagggta cacgcagaga 2750  
 ggccatccgt gtgtagggc ttttaggggc tttggatcct tacaagcaca 2800  
 40 aagtgaacat tggcatgata gaccagtccc gggatgcctc tgctgtcagc 2850  
 ctgtcagaat ccaagtcaag tcaggattcc tctgactata gcactagtga 2900  
 aatgctggtc aacatgggaa acttgctctt ggatgagttc taccagctg 2950  
 45 tgtccatggt ggccctgatg cggatcttcc gagaccagtc actctctcat 3000  
 catcacacca tggttgtcca ggccatcacc ttcatttca agtccctggg 3050  
 50 actcaaatgt gtgcagttcc tgccccagg catgcccacg ttccttaacg 3100  
 tcattcgagt ctgtgatggg gccatccggg aatttttgtt ccagcagctg 3150  
 ggaatgttgg tgtcctttgt gaagagccac atcagacctt atatggatga 3200  
 55 aatagtcacc ctcatgagag aattctgggt catgaacacc tcaattcaga 3250  
 gcacgatcat tcttctcatt gagcaaattg tggtagctct tgggggtgaa 3300  
 60 ttttaagctct acctgcccc gctgatccca cacatgctgc gtgtcttcat 3350  
 gcatgacaac agcccaggcc gcattgtctc tatcaagtta ctggctgcaa 3400  
 tccagctggt tggcgccaac ctggatgact acctgcattt actgctgcct 3450  
 65 cctattgtta agttgtttga tgccccgaa gctccactgc catctcgaaa 3500  
 ggcagcgcta gagactgtgg accgcctgac ggagtccctg gatttactg 3550



ES 2 374 954 T3

actatgcctc ccggatcatt caccctattg ttcgaacact ggaccagagc 3600  
 5 ccagaactgc gctccacagc catggacacg ctgtcttcac ttgtttttca 3650  
 gctggggaag aagtaccaa ttttcattcc aatgggtgaat aaagttctgg 3700  
 tgcgacaccg aatcaatcat cagcgctatg atgtgctcat ctgcagaatt 3750  
 10 gtcaagggat acacacttgc tgatgaagag gaggatcctt tgatttacca 3800  
 gcatcggatg cttaggagtg gccaaagggga tgcattggct agtggaccag 3850  
 15 tggaaacagg acctatgaag aaactgcacg tcagcaccat caacctcaa 3900  
 aaggcaaccg cctggggcgc tgccaggagg gtctccaaag atgactggct 3950  
 ggaatggctg agacggctga gcctggagct gctgaaggac tcatcatcgc 4000  
 20 cctccctgcg ctctgctg gccctggcac aggcctaca cccgatggcc 4050  
 agggatctct tcaatgctgc atttgtgtcc tgctggtctg aactgaatga 4100  
 25 agatcaacag gatgagctca tcagaagcat cgagttggcc ctcacctcac 4150  
 aagacatcgc tgaagtcaca cagaccctct taaacttggc tgaattcatg 4200  
 gaacacagtg acaagggccc cctgccactg agagatgaca atggcattgt 4250  
 30 tctgctgggt gagagagctg ccaagtgccg agcatatgcc aaagcactac 4300  
 actacaaaga actggagttc cagaaaggcc ccaccctgc cattctagaa 4350  
 35 tctctcatca gcattaataa taagctacag cagccggagg cagcggccgg 4400  
 agtgttagaa tatgccatga aacactttgg agagctggag atccaggcta 4450  
 cctggtatga gaaactgcac gagtgggagg atgcccttgt ggcctatgac 4500  
 40 aagaaaatgg acaccaacaa ggacgacca gagctgatgc tgggccgcat 4550  
 gcgctgcctc gaggccttgg gggaatgggg tcaactccac cagcagtgtc 4600  
 45 gtgaaaagtg gaccctgggt aatgatgaga cccaagccaa gatggcccgg 4650  
 atggctgctg cagctgcatg gggtttaggt cagtgggaca gcatggaaga 4700  
 atacacctgt atgatccctc gggacacca tgatggggca ttttatagag 4750  
 50 ctgtgctggc actgcatcag gacctcttct ccttggcaca acagtgcatt 4800  
 gacaaggcca gggacctgct ggatgctgaa ttaactgca tggcaggaga 4850  
 55 gagttacagt cgggcatatg gggccatggt ttcttgccac atgctgtccg 4900  
 agctggagga ggttatccag taaaacttg tccccgagcg acgagagatc 4950  
 atccgccaga tctggtggga gagactgcag ggctgccagc gtatcgtaga 5000  
 60 ggactggcag aaaatcctta tggtgcggtc ccttgtggtc agccctcatg 5050  
 aagacatgag aacctggctc aagtatgcaa gcctgtgcgg caagagtggc 5100  
 65 aggctggctc ttgctcataa aacttttagt ttgctcctgg gagttgatcc 5150  
 gtctcggcaa cttgaccatc ctctgccaac agttcaccct caggtgacct 5200  
 atgcctacat gaaaaacatg tggaagagtg cccgcaagat cgatgccttc 5250

ES 2 374 954 T3

cagcacatgc agcattttgt ccagaccatg cagcaacagg cccagcatgc 5300  
 5 catcgctact gaggaccagc agcataagca ggaactgcac aagctcatgg 5350  
 cccgatgctt cctgaaactt ggagagtggc agctgaatct acagggcatc 5400  
 aatgagagca caatcccaa agtgctgcag tactacagcg ccgccacaga 5450  
 10 gcacgaccgc agctggtaca aggcctggca tgcgtgggca gtgatgaact 5500  
 tcgaagctgt gctacactac aaacatcaga accaagcccg cgatgagaag 5550  
 aagaaactgc gtcatgccag cggggccaac atcaccaacg ccaccactgc 5600  
 15 cgccaccacg gccgccactg ccaccaccac tgccagcacc gagggcagca 5650  
 acagtgagag cgaggccgag agcaccgaga acagccccac cccatcgccg 5700  
 20 ctgcagaaga aggtcactga ggatctgtcc aaaaccctcc tgatgtacac 5750  
 ggtgcctgcc gtccagggct tcttccgttc catctccttg tcacgaggca 5800  
 acaacctcca ggatacactc agagtttctca ccttatggtt tgattatggt 5850  
 25 cactggccag atgtcaatga ggccttagtg gaggggggtga aagccatcca 5900  
 gattgatacc tggctacagc ttatacctca gctcattgca agaattgata 5950  
 30 cgcccagacc cttggtggga cgtctcattc accagcttct cacagacatt 6000  
 ggtcgggtacc acccccaggc cctcatctac cactgacag tggcttctaa 6050  
 gtctaccacg acagcccggc acaatgcagc caacaagatt ctgaagaaca 6100  
 35 tgtgtgagca cagcaacacc ctggtccagc aggccatgat ggtgagcgag 6150  
 gagctgatcc gagtggccat cctctggcat gagatgtggc atgaaggcct 6200  
 40 ggaagaggca tctcgtttgt actttgggga aaggaacgtg aaaggcatgt 6250  
 ttgaggtgct ggagcccttg catgctatga tggaacgggg ccccagact 6300  
 ctgaaggaaa catcctttaa tcaggcctat ggtcgagatt taatggaggc 6350  
 45 ccaagagtgg tgcaggaagt acatgaaatc agggaatgtc aaggacctca 6400  
 cccaagcctg ggacctctat tatcatgtgt tccgacgaat ctcaaagcag 6450  
 50 ctgcctcagc tcacatcctt agagctgcaa tatgtttccc caaaacttct 6500  
 gatgtgccgg gaccttgaat tggctgtgcc aggaacatat gacccaacc 6550  
 agccaatcat tcgcattcag tccatagcac cgtctttgca agtcatcaca 6600  
 55 tccaagcaga ggccccgaa attgacactt atgggcagca acggacatga 6650  
 gtttgttttc cttctaaaag gccatgaaga tctgcgccag gatgagcgtg 6700  
 60 tgatgcagct cttcggcctg gttaacaccc ttctggccaa tgacccaaca 6750  
 tctcttcgga aaaacctcag catccagaga tacgctgtca tccctttatc 6800  
 gaccaactcg ggcctcattg gctgggttcc cactgtgac aactgcacg 6850  
 65 ccctcatccg ggactacagc gagaagaaga agatccttct caacatcgag 6900  
 catcgcatca tgttgccgat ggctccggac tatgaccact tgactctgat 6950

ES 2 374 954 T3

gcagaaggtg gaggtgtttg agcatgccgt caataataca gctggggacg 7000  
 5 acctggccaa gctgctgtgg ctgaaaagcc ccagctccga ggtgtggttt 7050  
 gaccgaagaa ccaattatac ccgttcttta gcggtcatgt caatggttgg 7100  
 gtatatttta ggcctgggag atagacaccc atccaacctg atgctggacc 7150  
 10 gtctgagtgg gaagatcctg cacattgact ttggggactg ctttgaggtt 7200  
 gctatgacct gagagaagtt tccagagaag attccattta gactaacaag 7250  
 15 aatggtgacc aatgctatgg aggttacagg cctggatggc aactacagaa 7300  
 tcacatgcca cacagtgatg gaggtgctgc gagagcacia ggacagtgtc 7350  
 atggccgtgc tggaaagcctt tgtctatgac cccttgctga actggaggct 7400  
 20 gatggacaca aataccaaag gcaacaagcg atcccgaacg aggacggatt 7450  
 cctactctgc tggccagtca gtcgaaattt tggacgggtg ggaacttggg 7500  
 gagccagccc ataagaaaac ggggaccaca gtgccagaat ctattcattc 7550  
 25 tttcattgga gacggtttgg tgaaccaga ggccctaaat aagaaagcta 7600  
 tccagattat taacaggggt cgagataagc tcttggtcg ggacttctct 7650  
 30 catgatgaca ctttggatgt tccaacgcaa gttgagctgc tcatcaaaca 7700  
 agcgacatcc catgaaaacc tctgccagtg ctatattggc tggtgccctt 7750  
 tctggtaact ggaggcccag atgtgcccat cacgtttttt ctgaggcttt 7800  
 35 tgtactttag taaatgcttc cactaaactg aaaccatggt gagaaagttt 7850  
 gactttgtta aatattttga aatgtaaagtg aaaagaacta ctgtatatta 7900  
 40 aaagttgggt tgaaccaact ttctagctgc tgttgaagaa tatattgtca 7950  
 gaaacacaag gcttgatttg gttcccagga cagtgaaca tagtaatacc 8000  
 45 acgtaaataca agccattcat tttggggaac agaagatcca taactttaga 8050  
 aatacgggtt ttgacttaac tcacaagaga actcatcata agtacttgct 8100  
 gatggaagaa tgacctagtt gctcctctca acatgggtac agcaaactca 8150  
 50 gcacagccaa gaagcctcag gtcgtggaga acatggatta ggatcctaga 8200  
 ctgtaaagac acagaagatg ctgacctcac ccctgccacc tatcccaaga 8250  
 cctcactggt ctgtggacag cagcagaaat gtttgcaaga taggcaaaa 8300  
 55 tgagtacaaa aggtctgtct tccatcagac ccagtgatgc tgcgactcac 8350  
 acgcttcaat tcaagacctg accgctagta gggaggttta ttcagatcgc 8400  
 60 tggcagcctc ggctgagcag atgcacagag gggatcactg tgcagtggga 8450  
 ccaccctcac tggccttctg cagcaggggt ctgggatggt ttcagtggtc 8500  
 65 aaaatactct gtttagagca agggctcaga aaacagaaat actgtcatgg 8550  
 aggtgctgaa cacaggggaag gtctggtaca tattggaaat tatgagcaga 8600  
 acaatactc aactaaatgc acaaggtata aagtgtagcc atgtctagac 8650

ES 2 374 954 T3

accatgtttgt atcagaataa tttttgtgcc aataaatgac atcagaattt 8700  
 taaacat 8707

5  
 <210> 9  
 <211> 5822  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

10  
 <400> 9  
 actgagtccc gggacccccg gagagcggtc aatgtgtggt cgctgcgttt 50

15  
 cctctgcctg cgccgggcat cacttgcgcg ccgcagaaaag tccgtctggc 100  
 agcctggata tcctctccta ccggcaccgc cagacgcccc tgcagccgcg 150  
 gtcggcgccc gggctcccta gccctgtgcg ctcaactgtc ctgcgctgcg 200

20  
 ggggtgccgcg agttccacct ccgcgcctcc ttctctagac aggcgctggg 250  
 agaaagaacc ggctcccagag ttctgggcat ttcgcccggc tcgaggtgca 300  
 ggatgcagag caaggtgctg ctggccgctg ccctgtggct ctgctggag 350

25  
 acccgggccc cctctgtggg tttgcctagt gtttctcttg atctgcccag 400  
 gctcagcata caaaaagaca tacttacaat taaggctaata acaactcttc 450

30  
 aaattacttg caggggacag agggacttgg actggctttg gcccaataat 500  
 cagagtggca gtgagcaaaag ggtggagggtg actgagtgca gcgatggcct 550

35  
 cttctgtaag aactcaciaa ttccaaaagt gatcggaaat gactctggag 600  
 cctacaagtg cttctaccgg gaaactgact tggcctcggc catttatgtc 650  
 tatgttcaag attacagatc tccatttatt gcttctgtta gtgaccaaca 700

40  
 tggagtcgtg tacattactg agaacaaaaa caaaactgtg gtgattccat 750  
 gtctcggggtc catttcaaat ctcaacgtgt cactttgtgc aagataacca 800  
 gaaaagagat ttgttcctga tggtaacaga atttcctggg acagcaagaa 850

45  
 gggctttact attcccagct acatgatcag ctatgctggc atggctcttct 900  
 gtgaagcaaa aattaatgat gaaagttacc agtctattat gtacatagtt 950

50  
 gtcgtttgtag ggtataggat ttatgatgtg gttctgagtc cgtctcatgg 1000  
 aattgaaacta tctgtttggag aaaagcttgt cttaaattgt acagcaagaa 1050  
 ctgaaactaaa tgtggggatt gacttcaact ggaataacc ttcttcgaag 1100

55  
 catcagcata agaaacttgt aaaccgagac ctaaaaacc agtctgggag 1150  
 tgagatgaag aaatTTTTga gcacctaac tatagatggg gtaacccgga 1200

60  
 gtgaccaagg attgtacacc tgtgcagcat ccagtgggct gatgaccaag 1250  
 aagaacagca cttttgtcag ggtccatgaa aaaccttttg ttgcttttgg 1300  
 aagtggcatg gaatctctgg tggaaagccac ggtgggggag cgtgtcagaa 1350

65  
 tccctgcgaa gtaccttggg taccacccc cagaaataaa atggtataaa 1400  
 aatggaatac cccttgagtc caatcacaca attaaagcgg ggcattgtact 1450

ES 2 374 954 T3

gacgattatg gaagtgagtg aaagagacac aggaaattac actgtcatcc 1500  
 5 ttaccaatcc catttcaaag gagaagcaga gccatgtggt ctctctgggt 1550  
 gtgtatgtcc caccccagat tggtgagaaa tctctaactct ctctctgtgga 1600  
 ttcttaccag tacggcacca ctcaaacgct gacatgtacg gtctatgcca 1650  
 10 ttcttcccc gcatcacatc cactggtatt ggcagttgga ggaagagtgc 1700  
 gccaacgagc ccagccaagc tgtctcagtg acaaacccat acccttgtga 1750  
 agaatggaga agtgtggagg acttccaggg aggaaataaa attgaagtta 1800  
 15 ataaaaatca atttgtctta attgaaggaa aaaacaaaac tgtaagtacc 1850  
 cttgttatcc aagcggcaaa tgtgtcagct ttgtacaaat gtgaagcggg 1900  
 20 caacaaagtc gggagaggag agaggggtgat ctctttccac gtgaccaggg 1950  
 gtcctgaaat tactttgcaa cctgacatgc agcccactga gcaggagagc 2000  
 25 gtgtctttgt ggtgcaactgc agacagatct acgtttgaga acctcacatg 2050  
 gtacaagctt ggcccacagc ctctgccaat ccatgtggga gagttgcca 2100  
 cacctgtttg caagaacttg gatactcttt ggaaattgaa tgccaccatg 2150  
 30 ttctctaata gcacaaatga cattttgatc atggagctta agaatgcatc 2200  
 cttgcaggac caaggagact atgtctgcct tgctcaagac aggaagacca 2250  
 agaaaagaca ttgctgtggtc aggcagctca cagtcctaga gcgtgtggca 2300  
 35 cccacgatca caggaaacct ggagaatcag acgacaagta ttggggaaag 2350  
 catcgaagtc tcatgcacgg catctgggaa tccccctca cagatcatgt 2400  
 40 ggtttaaaga taatgagacc cttgtagaag actcaggcat tgtattgaag 2450  
 gatgggaacc ggaacctcac tatccgcaga gtgaggaagg aggacgaagg 2500  
 45 cctctacacc tgccaggcat gcagtgttct tggctgtgca aaagtggagg 2550  
 catttttcat aatagaaggt gcccaggaaa agacgaactt ggaaatcatt 2600  
 attctagtag gcacggcggg gattgccatg ttcttctggc tacttcttgt 2650  
 50 catcatccta cggaccgtta agcgggcca tggaggggaa ctgaagacag 2700  
 gctacttgtc catcgtcatg gatccagatg aactcccatt ggatgaacat 2750  
 55 tgtgaacgac tgccattatga tgccagcaaa tgggaattcc ccagagaccg 2800  
 gctgaagcta ggtaagcctc ttggccgtgg tgcccttggc caagtgattg 2850  
 aagcagatgc ctttgggaatt gacaagacag caacttgca gacagtagca 2900  
 60 gtcaaaatgt tgaaagaagg agcaacacac agtgagcatc gagctctcat 2950  
 gtctgaactc aagatcctca ttcatattgg tcaccatctc aatgtggtca 3000  
 accttctagg tgccctgtacc aagccaggag ggccactcat ggtgattgtg 3050  
 65 gaattctgca aatttgaaa cctgtccact tacctgagga gcaagagaaa 3100  
 tgaatttgtc ccctacaaga ccaagggggc acgattccgt caagggaaa 3150

ES 2 374 954 T3

actacgttgg agcaatccct gtggatctga aacggcgctt ggacagcatc 3200  
 5 accagtagcc agagctcagc cagctctgga tttgtggagg agaagtcctc 3250  
 cagtgatgta gaagaagagg aagctcctga agatctgtat aaggacttcc 3300  
 tgaccttggg gcatctcatc tgttacagct tccaagtggc taagggcatg 3350  
 10 gagttcttgg catcgcgaaa gtgtatccac agggacctgg cggcacgaaa 3400  
 taccctctta tcggagaaga acgtgggtaa aatctgtgac tttggcttgg 3450  
 cccgggatat ttataaagat ccagattatg tcagaaaagg agatgctcgc 3500  
 15 ctccctttga aatggatggc cccagaaaca atttttgaca gagtgtacac 3550  
 aatccagagt gacgtctggt cttttggtgt tttgctgtgg gaaatatttt 3600  
 20 ccttaggtgc ttctccatat cctggggtaa agattgatga agaattttgt 3650  
 aggcgattga aagaaggaac tagaatgagg gcccttgatt atactacacc 3700  
 agaaatgtac cagaccatgc tggactgctg gcacggggag cccagtcaga 3750  
 25 gaccacggtt ttcagagttg gtggaacatt tgggaaatct cttgcaagct 3800  
 aatgctcagc aggatggcaa agactacatt gttcttccga tatcagagac 3850  
 30 tttgagcatg gaagaggatt ctggactctc tctgcctacc tcacctgttt 3900  
 cctgtatgga ggaggaggaa gtatgtgacc ccaaattcca ttatgacaac 3950  
 acagcaggaa tcagtcagta tctgcagaac agtaagcгаа agagccggcc 4000  
 35 tgtgagtgta aaaacatttg aagatatccc gttagaagaa ccagaagtaa 4050  
 aagtaatccc agatgacaac cagacggaca gtggatggg tcttgcctca 4100  
 40 gaagagctga aaactttgga agacagaacc aaattatctc catcttttgg 4150  
 tggaatggtg cccagcaaaa gcagggagtc tgtggcatct gaaggctcaa 4200  
 accagacaag cggctaccag tccggatata actccgatga cacagacacc 4250  
 45 accgtgtact ccagtgagga agcagaactt ttaaagctga tagagattgg 4300  
 agtgcaaacc ggtagcacag cccagattct ccagcctgac tcggggacca 4350  
 50 cactgagctc tcctcctggt taaaaggaag catccacacc cccaactcct 4400  
 ggacatcaca tgagaggtgc tgctcagatt ttcaagtgtt gttctttcca 4450  
 ccagcaggaa gtagccgcat ttgattttca tttcgacaac agaaaaagga 4500  
 55 cctcggactg cagggagcca gtcttctagg catatcctgg aagaggcttg 4550  
 tgaccaaga atgtgtctgt gtcttctccc agtgttgacc tgatcctctt 4600  
 60 tttcattcat ttaaaaagca tttatcatgc cccctgctgc gggcttcacc 4650  
 atgggtttag aacaagacg ttcaagaaat ggccccatcc tcaaagaagt 4700  
 agcagtacct ggggagctga cacttctgta aaactagaag ataaaccagg 4750  
 65 caatgtaagt gttcaggtg ttgaagatgg gaaggatttg cagggctgag 4800  
 tctatccaag aggctttggt taggacgtgg gtccaagcc aagccttaag 4850

ES 2 374 954 T3

5 tgtggaattc ggattgatag aaaggaagac taacgttacc ttgctttgga 4900  
 gagtactgga gcctgcaaat gcattgtggt tgctctggtg gaggtgggca 4950  
 10 tgggggtctgt tctgaaatgt aaagggttca gacgggggtt ctggttttag 5000  
 aaggttgcgt gttcttcgag ttgggctaaa gtagagtctg ttgtgctggt 5050  
 tctgactcct aatgagagtt ccttccagac cgttacgtgt ctctggcca 5100  
 agccccagga aggaaatgat gcagctctgg ctcttgtct cccaggctga 5150  
 15 tcctttattc agaataccac aaagaaagga cattcagctc aaggctccct 5200  
 gccgtgttga agagttctga ctgcacaaac cagcttctgg tttcttctgg 5250  
 aatgaatacc ctcatatctg tcctgatgtg atatgtctga gactgaatgc 5300  
 20 gggaggttca atgtgaagct gtgtgtggtg tcaaagtttc aggaaggatt 5350  
 ttaccctttt gttcttcccc ctgtcccca cccactctca ccccgcaacc 5400  
 catcagtatt ttagttattt ggcctctact ccagtaaacc tgattgggtt 5450  
 25 tgttcactct ctgaatgatt attagccaga cttcaaaatt attttatagc 5500  
 ccaaattata acatctattg tattatttag acttttaaca tatagagcta 5550  
 30 tttctactga tttttgccct tgttctgtcc tttttttcaa aaaagaaaat 5600  
 gtgttttttg tttggtacca tagtgtaaaa tgctgggaac aatgactata 5650  
 agacatgcta tggcacatat atttatagtc tgtttatgta gaaacaaatg 5700  
 35 taatatatta aagccttata tataatgaac tttgtactat tcacattttg 5750  
 tatcagtatt atgtagcata acaaaggcca taatgctttc agcaattgat 5800  
 40 gtcattttat taaagaacat tg 5822

<210> 10  
 <211> 4632  
 <212> ADN  
 45 <213> Homo sapiens

<400> 10  
 gccctcgcg cccgcggcg cccgagcgt ttgtgagcag atgcggagcc 50  
 50 gagtggaggg cgcgagccag atgcggggcg acagctgact tgctgagagg 100  
 aggcggggag gcgcgagcgc cgcgtgtggt ccttgcgccg ctgacttctc 150  
 55 cactggttcc tgggcaccga aagataaacc tctcataatg aaggcccccg 200  
 ctgtgcttgc acctggcatc ctcgctctcc tgtttacctt ggtgcagagg 250  
 agcaatgggg agtgtaaaga ggcactagca aagtccgaga tgaatgtgaa 300  
 60 tatgaagtat cagcttccca acttcaccgc ggaaacacc atccagaatg 350  
 tcattctaca tgagcatcac attttcttg gtgccactaa ctacatttat 400  
 gttttaaatg aggaagacct tcagaagggt gctgagtaca agactgggcc 450  
 65 tgtgctggaa cacccagatt gtttcccatg tcaggactgc agcagcaaag 500  
 ccaatttatc aggaggtggt tggaaagata acatcaacat ggctctagtt 550

ES 2 374 954 T3

gtcgacacct actatgatga tcaactcatt agctgtggca gcgtaacag 600  
 5 agggacctgc cagcgacatg tctttcccca caatcatact gctgacatac 650  
 agtcggaggt tcaactgcata ttctccccac agatagaaga gcccagccag 700  
 tgtcctgact gtgtggtgag cgccctggga gccaaagtcc tttcatctgt 750  
 10 aaaggaccgg ttcatacaact tctttgtagg caataccata aattcttctt 800  
 atttcccaga tcatccattg cattcgatat cagtgagaag gctaaaggaa 850  
 acgaaagatg gttttatggt tttgacggac cagtcctaca ttgatgtttt 900  
 15 acctgagttc agagattctt accccattaa gtatgtccat gcctttgaaa 950  
 gcaacaatth tatttacttc ttgacggtcc aaagggaaac tctagatgct 1000  
 20 cagacttttc acacaagaat aatcagggtc tgttccataa actctggatt 1050  
 gcattcctac atggaaatgc ctctggagtg tattctcaca gaaaagagaa 1100  
 aaaagagatc cacaaagaag gaagtgttta atatacttca ggctgcgtat 1150  
 25 gtcagcaagc ctggggccca gcttgctaga caaataggag ccagcctgaa 1200  
 tgatgacatt cttttcgggg tgttcgcaca aagcaagcca gattctgccg 1250  
 30 aaccaatgga tcgatctgcc atgtgtgcat tccctatcaa atatgtcaac 1300  
 gacttcttca acaagatcgt caacaaaaac aatgtgagat gtctccagca 1350  
 tttttacgga cccaatcatg agcactgctt taataggaca cttctgagaa 1400  
 35 attcatcagg ctgtgaagcg cgccgtgatg aatatcgaac agagtttacc 1450  
 acagctttgc agcgcggtga cttattcatg ggtcaattca gcgaagtcct 1500  
 40 cttaacatct atatccacct tcattaaagg agacctcacc atagctaadc 1550  
 ttgggacatc agagggtcgc ttcattgcagg ttgtggtttc tcgatcagga 1600  
 ccatcaaccc ctcatgtgaa ttttctcctg gactcccatc cagtgtctcc 1650  
 45 agaagtgatt gtggagcata cattaacca aaatggctac aactgggta 1700  
 tcaactggaa gaagatcacg aagatcccat tgaatggctt gggctgcaga 1750  
 50 catttccagt cctgcagtca atgcctctct gccccaccct ttgttcagtg 1800  
 tggctggtgc cacgacaaat gtgtgcatc ggaggaatgc ctgagcggga 1850  
 catggactca acagatctgt ctgcctgcaa tctacaaggt tttcccaaat 1900  
 55 agtgcacccc ttgaaggagg gacaaggctg accatatgtg gctgggactt 1950  
 tggatttcgg aggaataata aatttgattt aaagaaaact agagttctcc 2000  
 60 ttggaaatga gagctgcacc ttgactttaa gtgagagcac gatgaatata 2050  
 ttgaaatgca cagttgggtc tgccatgaat aagcatttca atatgtccat 2100  
 aattatttca aatggccacg ggacaacaca atacagtaca ttctcctatg 2150  
 65 tggatcctgt aataacaagt atttcgccga aatacgggtc tatggctggt 2200  
 ggcactttac ttactttaac tggaaattac ctaaacagtg ggaattctag 2250



ES 2 374 954 T3

acacatttca attggtggaa aaacatgtac tttaaaaagt gtgtcaaaca 2300  
 5 gtattccttga atgttatacc ccagcccaaa ccatttcaac tgagtttgct 2350  
 gttaaattga aaattgactt agccaaccga gagacaagca tcttcagtta 2400  
 ccgtgaagat cccattgtct atgaaattca tccaaccaa tcttttatta 2450  
 10 gtacttggtg gaaagaacct ctcaacattg tcagttttct attttgcttt 2500  
 gccagtggtg ggagcacaat aacaggtggt gggaaaaacc tgaattcagt 2550  
 tagtgtcccg agaatggtca taaatgtgca tgaagcagga aggaacttta 2600  
 15 cagtggcatg tcaacatcgc tctaattcag agataatctg ttgtaccact 2650  
 ccttcctgc aacagctgaa tctgcaactc cccctgaaaa ccaaagcctt 2700  
 20 tttcatgtta gatgggatcc tttccaaata ctttgatctc atttatgtac 2750  
 ataatcctgt gtttaagcct tttgaaaagc cagtgatgat ctcaatgggc 2800  
 aatgaaaatg tactggaaat taagggaaat gatattgacc ctgaagcagt 2850  
 25 taaaggtgaa gtgttaaaag ttggaaataa gagctgtgag aatatacact 2900  
 tacattctga agccgtttta tgcacgggcc ccaatgacct gctgaaattg 2950  
 30 aacagcgagc taaatataga gtggaagcaa gcaatttctt caaccgtcct 3000  
 tggaaaagta atagttcaac cagatcagaa tttcacagga ttgattgctg 3050  
 gtgttgctc aatatcaaca gcactgttat tactacttgg gtttttctg 3100  
 35 tggctgaaaa agagaaagca aattaaagat ctgggcagtg aattagtctg 3150  
 ctacgatgca agagtacaca ctctcattt ggataggcct gtaagtgcc 3200  
 40 gaagtgtaag cccaactaca gaaatggtt caaatgaatc tgtagactac 3250  
 cgagctactt ttccagaaga tcagtttcct aattcatctc agaacggttc 3300  
 atgccgaaa gtgcagtatc ctctgacaga catgtcccc atcctaacta 3350  
 45 gtggggactc tgatatatcc agtccattac tgcaaaatac tgtccacatt 3400  
 gacctcagtg ctctaaatcc agagctggtc caggcagtg agcatgtagt 3450  
 50 gattgggccc agtagcctga ttgtgcattt caatgaagtc ataggaagag 3500  
 ggcattttgg ttgtgtatat catgggactt tgttgacaa tgatggcaag 3550  
 55 aaaattcact gtgctgtgaa atccttgaac agaactcactg acataggaga 3600  
 agtttcccaa tttctgaccg agggaatcat catgaaagat tttagtcac 3650  
 ccaatgtcct ctcgctcctg ggaatctgcc tgcaagtgaa agggctctccg 3700  
 60 ctggtggtcc taccatacat gaaacatgga gatcttcgaa atttcattcg 3750  
 aatgagact cataatccaa ctgtaaaaga tcttattggc tttggtcttc 3800  
 aagtagccaa aggcagtaa tatcttgcaa gcaaaaagtt tgtccacaga 3850  
 65 gacttggtg caagaaactg tatgctggat gaaaaattca cagtcaaggt 3900  
 tgctgatttt ggtcttgcca gagacatgta tgataaagaa tactatagtg 3950

ES 2 374 954 T3

tacacaacaa aacaggtgca aagctgccag tgaagtggat ggctttggaa 4000  
 5 agtctgcaaa ctcaaaagtt taccaccaag tcagatgtgt ggtcctttgg 4050  
 cgtgctcctc tgggagctga tgacaagagg agccccacct tctcctgacg 4100  
 taaacacctt tgatataact gtttacttgt tgcaagggag aagactccta 4150  
 10 caaccggaat actgcccaga ccccttatat gaagtaatgc taaaatgctg 4200  
 gcaccctaaa gccgaaatgc gcccatcctt ttctgaactg gtgtcccgga 4250  
 15 tatcagcgat cttctctact ttcattgggg agcactatgt ccatgtgaac 4300  
 gctacttatg tgaacgtaaa atgtgtcgct ccgtatcctt ctctgttgtc 4350  
 atcagaagat aacgctgatg atgaggtgga cacacgacca gcctccttct 4400  
 20 gggagacatc atagtgctag tactatgtca aagcaacagt ccacactttg 4450  
 tccaatgggt ttttactgct ctgaccttta aaaggccatc gatattcttt 4500  
 25 gctcttgcca aaattgcaact attataggac ttgtattggt atttaaatta 4550  
 ctggattcta aggaatttct tatctgacag agcatcagaa ccagaggctt 4600  
 ggtcccacag gccacggacc aatggcctgc ag 4632  
 30 <210> 11  
 <211> 15081  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 35 <400> 11  
 ctgcttact tcacggggcg aacatggcgc acagctgtcg gtggcgcttc 50  
 cccgcccgcac ccgggaccac cgggggcggc ggccggcggg ggcgccgggg 100  
 40 cctagggggc gccccgccc aacgcgtccc ggccctgctg cttcccccg 150  
 ggccccgggt cggcgggtggc ggccccgggg cgccccctc cccccggct 200  
 45 gtggcggccg cggcggcggc ggccgggaagc agcggggctg gggttccagg 250  
 gggagcggcc gccgcctcag cagcctcctc gtcgtccgcc tcgtcttctg 300  
 cttcgtcatc gtcctcagcc tcttcagggc cggccctgct ccgggtgggc 350  
 50 ccgggcttcg acgcggcgct gcaggtctcg gccgccatcg gcaccaacct 400  
 gcgccggttc cgggccgtgt ttggggagag cggcggggga ggcggcagcg 450  
 gagagctaac aacacagatc ccatgtagtt ggagaaccaa aggccacata 500  
 55 catgacaaaa agactgaacc gttcaggtta cttgcatgga gttggtgctt 550  
 aatgatgag caattcttag gttttggctc agatgaagaa gtcagagtgc 600  
 60 gaagtcccac aaggctcctc tcagttaaaa ctagtcctcg aaaacctcgt 650  
 gggagacctg gaagtggctc tgaccgaaat tcagctatcc tctcagatcc 700  
 65 atctgtgttt tcccctctaa ataaatcaga gaccaaactt ggagataaga 750  
 tcaagaagaa agattctaaa agtatagaaa agaagagagg aagacctccc 800  
 accttccctg gagtaaaaaat caaaataaca catggaaagg acatttcaga 850

ES 2 374 954 T3

gttaccaaag ggaacaaaag aagatagcct gaaaaaaatt aaaaggacac 900  
 5 cttctgctac gtttcagcaa gccacaaaaga ttaaaaaatt aagagcaggt 950  
 aaactctctc ctctcaagtc taagttaaag acaggggaagc ttcaaatagg 1000  
 aaggaagggg gtacaaattg tacgacggag aggaaggcct ccatcaacag 1050  
 10 aaaggataaa gaccccttcg ggtctcctca ttaattctga actggaaaag 1100  
 ccccagaaag tccggaaga caaggaagga acacctccac ttacaaaaga 1150  
 agataagaca gttgtcagac aaagccctcg aaggattaag ccagttagga 1200  
 15 ttattccttc ttcaaaaagg acagatgcaa ccattgctaa gcaactctta 1250  
 cagagggcaa aaaagggggc tcaaaagaaa attgaaaaag aagcagctca 1300  
 20 gctgcagggg agaaaggtga agacacaggt caaaaatatt cgacagttca 1350  
 tcatgcctgt tgtcagtgct atctcctcgc ggatcattaa gacccctcgg 1400  
 cggtttatag aggatgagga ttatgaccct ccaattaaaa ttgcccgatt 1450  
 25 agagtctaca ccgaatagta gattcagtgcc ccgctcctgt ggatcttctg 1500  
 aaaaatcaag tgcagcttct cagcactcct ctcaaatgtc ttcagactcc 1550  
 30 tctcgatcta gtagccccag tgttgatacc tccacagact ctcaggcttc 1600  
 tgaggagatt caggtacttc ctgaggagcg gagcgatacc cctgaagttc 1650  
 atcctccact gcccatcttc cagtccccag aaaatgagag taatgatagg 1700  
 35 agaagcagaa ggtattcagt gtcggagaga agttttggat ctagaacgac 1750  
 gaaaaaatta tcaactctac aaagtgcccc ccagcagcag acctcctcgt 1800  
 40 ctccacctcc acctctgctg actccaccgc caccactgca gccagcctcc 1850  
 agtatctctg accacacacc ttggcttatg cctccaacaa tccccttagc 1900  
 atcaccattt ttgcctgctt ccaactgctc tatgcaaggg aagcgaaaat 1950  
 45 ctatthttgcg agaaccgaca tttaggtgga cttctttaa gcaattctagg 2000  
 tcagagccac aatacttttc ctcagcaaag tatgccaaag aaggtcttat 2050  
 50 tcgcaaacca atatthtgata atthccgacc ccctccacta actcccgagg 2100  
 acgthtgctt tgcactctgg tthctctgcat ctggtaccgc tgcttcagcc 2150  
 cgattgthtt cgccactcca thctggaaca aggthtgata tgcacaaaag 2200  
 55 gagccctctt ctgagagctc caagatthac tccaagtgag gctcactcta 2250  
 gaataththga gtctgtaacc thgcctagta atcgacttc tgctggaaca 2300  
 60 thctthtcag gagtatccaa tagaaaaagg aaaaagaaaag ththtagtcc 2350  
 thctgactct gaaccaagat thctthctca thctcatgagg acaagaagtg 2400  
 gaaggcttag tagthctgag thctcacctc thccccccc thctthctgtc 2450  
 65 thctthctcgt taagcaththc ththtagtct ththccacta thgcctthaa 2500  
 thcaactthth actththctth thctthctct gactcagthc thgggaathctg 2550

ES 2 374 954 T3

cagagaaaaa tcagagacca aggaagcaga ctagtgctcc ggcagagcca 2600  
 5 ttttcatcaa gtagtcctac tcctctcttc ccttggttta ccccaggctc 2650  
 tcagactgaa agagggagaa ataaagacaa ggcccccgag gagctgtcca 2700  
 aagatcgaga tgctgacaag agcgtggaga aggacaagag tagagagaga 2750  
 10 gaccgggaga gagaaaagga gaataagcgg gagtcaagga aagagaaaag 2800  
 gaaaaagga tcagaaattc agagtagttc tgctttgtat cctgtgggta 2850  
 gggtttccaa agagaagggt gttggtgaag atggtgccac ttcattcttct 2900  
 15 gccaaaaaag caacagggcg gaagaagtct tcatcacatg attctgggac 2950  
 tgatattact tctgtgactc ttggggatac aacagctgtc aaaacaaaa 3000  
 20 tacttataaa gaaagggaga ggaaatctgg aaaaaaccaa cttggacctc 3050  
 ggcccaactg ccccatccct ggagaaggag aaaaccctct gcctttccac 3100  
 tccttcatct agcactgtta aacattccac ttcctccata ggctccatgt 3150  
 25 tggctcaggc agacaagctt ccaatgactg acaagagggt tgccagcctc 3200  
 ctaaaaaagg ccaaagctca gctctgcaag attgagaaga gtaagagtct 3250  
 30 taaacaaacc gaccagccca aagcacaggg tcaagaaagt gactcatcag 3300  
 agacctctgt gcgaggacct cggattaaac atgtctgcag aagagcagct 3350  
 gttgcccttg gccgaaaacg agctgtgttt cctgatgaca tgcccaccct 3400  
 35 gagtgcctta ccatgggaag aacgagaaaa gatthttgtct tccatgggga 3450  
 atgatgacaa gtcattcaatt gctggctcag aagatgctga acctcttgct 3500  
 40 ccacccatca aaccaattaa acctgtcact agaaacaagg caccacagga 3550  
 acctccagta aagaaaggac gtcgatcgag gcggtgtggg cagtgtcccg 3600  
 gctgccaggt gcctgaggac tgtggtgttt gtactaattg cttagataag 3650  
 45 cccaagtttg gtggtcgcaa tataaagaag cagtgtgca agatgagaaa 3700  
 atgtcagaat ctacaatgga tgccttccaa agcctacctg cagaagcaag 3750  
 50 ctaaagctgt gaaaaagaaa gagaaaaagt ctaagaccag tgaaaagaaa 3800  
 gacagcaaag agagcagtgt tgtgaagaac gtggtggact ctagtcagaa 3850  
 acctaccca tcagcaagag aggatcctgc cccaaagaaa agcagtagtg 3900  
 55 agcctcctcc acgaaagccc gtcgaggaaa agagtgaaga agggaatgtc 3950  
 tcggccccctg ggcctgaatc caaacaggcc accactccag cttccaggaa 4000  
 60 gtcaagcaag cagggtctccc agccagcact ggcatccccg cctcagccac 4050  
 ctactacagg accgccaaga aaagaagttc ccaaaaccac tcctagttag 4100  
 cccaagaaaa agcagcctcc accaccagaa tcagggtccag agcagagcaa 4150  
 65 acagaaaaaa gtggctcccc gcccaagtat ccctgtaaaa caaaaaccaa 4200  
 aagaaaagga aaaaccacct ccggtcaata agcaggagaa tgcaggcact 4250

ES 2 374 954 T3

ttgaacatcc tcagcactct ctccaatggc aatagttcta agcaaaaaat 4300  
 5 tccagcagat ggagtcacaca ggatcagagt ggactttaag gaggattgtg 4350  
 aagcagaaaa tgtgtgggag atgggaggct taggaatcct gacttctgtt 4400  
 cctataacac ccaggggtgtt ttgctttctc tgtgccagta gtgggcatgt 4450  
 10 agagtttgtg tattgccaag tctgttgtga gcccttccac aagttttgtt 4500  
 tagaggagaa cgagcgcctt ctggaggacc agctggaaaa ttggtgttgt 4550  
 cgctcgttgca aattctgtca cgtttgtgga aggcaacatc aggctacaaa 4600  
 15 gcagctgctg gagtghtaata agtgccgaaa cagctatcac cctgagtgcc 4650  
 tgggaccaaa ctaccccacc aaaccacaaa agaagaagaa agtctggatc 4700  
 20 tgtaccaagt gtgttcgctg taagagctgt ggatccacaa ctccaggcaa 4750  
 aggggtgggat gcacagtggg ctcattgattt ctcactgtgt catgattgctg 4800  
 ccaagctctt tgctaaagga aacttctgcc ctctctgtga caaatgttat 4850  
 25 gatgatgatg actatgagag taagatgatg caatgtggaa agtgtgatcg 4900  
 ctgggtccat tccaaatgtg agaatctttc agatgagatg tatgagattc 4950  
 30 tatctaactt gccagaaagt gtggcctaca cttgtgtgaa ctgtactgag 5000  
 cggcaccctg cagagtggcg actggcctt gaaaaagagc tgcagatttc 5050  
 tctgaagcaa gttctgacag ctttgttgaa ttctcggact accagccatt 5100  
 35 tgctacgcta ccggcaggct gccaaagctc cagacttaaa tcccagagaca 5150  
 gaggagagta taccttcccg cagctcccc gaaggacctg atccaccagt 5200  
 40 tcttactgag gtcagcaaac aggatgatca gcagccttta gatctagaag 5250  
 gagtcaagag gaagatggac caaggggaatt acacatctgt gttggagttc 5300  
 agtgatgata ttgtgaagat cattcaagca gccattaatt cagatggagg 5350  
 45 acagccagaa attaaaaaag ccaacagcat ggtcaagtcc ttcttcattc 5400  
 ggcaaatgga acgtgttttt ccatggttca gtgtcaaaaa gtccaggttt 5450  
 50 tgggagccaa ataaagtatc aagcaacagt gggatgttac caaacgcagt 5500  
 gcttccacct tcacttgacc ataattatgc tcagtggcag gagcgagagg 5550  
 aaaacagcca cactgagcag cctcctttaa tgaagaaaaat cattccagct 5600  
 55 cccaaaccca aaggctctgg agaaccagac tcaccaactc ctctgcatcc 5650  
 tcctacacca ccaatthtga gtactgatag gagtcgagaa gacagtccag 5700  
 60 agctgaaccc acccccaggc atagaagaca atagacagtg tgcgttatgt 5750  
 ttgacttatg gtgatgacag tgctaattgat gctggctggt tactatatat 5800  
 tggccaaaat gagtggacac atgtaaattg tgctttgtgg tcagcggaag 5850  
 65 tgthtgaaga tgatgacgga tcaactaaaga atgtgcatat ggctgtgatc 5900  
 aggggcaagc agctgagatg tgaattctgc caaaagccag gagccaccgt 5950

ES 2 374 954 T3

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65

gggttgctgt ctcacatcct gcaccagcaa ctatcacttc atgtgttccc 6000  
 gagccaagaa ctgtgtcttt ctggatgata aaaaagtata ttgccaacga 6050  
 catcgggatt tgatcaaagg cgaagtgggt cctgagaatg gatttgaagt 6100  
 tttcagaaga gtgtttgtgg actttgaagg aatcagcttg agaaggaagt 6150  
 ttctcaatgg cttggaacca gaaaatatcc acatgatgat tgggtctatg 6200  
 acaatcgact gcttaggaat tctaaatgat ctctccgact gtgaagataa 6250  
 gctctttcct attggatata agtgttccag ggtatactgg agcaccacag 6300  
 atgctcgcaa gcgctgtgta tatacatgca agatagtgga gtgccgtcct 6350  
 ccagtcgtag agccggatat caacagcact gttgaacatg atgaaaacag 6400  
 gaccattgcc catagtccaa catcttttac agaaagttca tcaaaagaga 6450  
 gtcaaaacac agctgaaatt ataagtcctc catcaccaga ccgacctcct 6500  
 cattcacaaa cctctggctc ctgttattat catgtcatct caaagggtccc 6550  
 caggattcga acaccagtt attctccaac acagagatcc cctggctgtc 6600  
 gaccgttgcc ttctgcagga agtcctaccc caaccactca tgaaatagtc 6650  
 acagtaggtg atcctttact ctctctgga cttcgaagca ttggctccag 6700  
 gcgtcacagt acctcttctc tatcacccca gcggtccaaa ctccggataa 6750  
 tgtctccaat gagaactggg aatacttact ctaggaataa tgtttcctca 6800  
 gtctccacca ccgggaccgc tactgatcctt gaatcaagtg ccaaagtagt 6850  
 tgatcatgtc ttagggccac tgaattcaag tactagttta gggcaaaaca 6900  
 cttccacctc ttcaaatttg caaaggacag tggttactgt aggcaataaa 6950  
 aacagtcact tggatggatc ttcatcttca gaaatgaagc agtccagtgc 7000  
 ttcagacttg gtgtccaaga gtcctcttt aaagggagag aagaccaaag 7050  
 tgctgagttc caagagctca gagggatctg cacataatgt ggcttaccct 7100  
 ggaattccta aactggcccc acaggttcat aacacaacat ctagagaact 7150  
 gaatgttagt aaaatcggct ctttgctga accctcttca gtgtcgtttt 7200  
 cttctaaaga ggccctctcc ttcccacacc tccatttgag agggcaaagg 7250  
 aatgatcgag accaacacac agattctacc caatcagcaa actcctctcc 7300  
 agatgaagat actgaagtca aaaccttgaa gctatctgga atgagcaaca 7350  
 gatcatccat tatcaacgaa catatgggat ctagttccag agataggaga 7400  
 cagaaagga aaaaatcctg taaagaaact ttcaaagaaa agcattccag 7450  
 taaatctttt ttggaacctg gtcaggtgac aactggtgag gaaggaaact 7500  
 tgaagccaga gtttatggat gaggttttga ctctgagta tatgggcca 7550  
 cgaccatgta acaatgtttc ttctgataag attggtgata aaggcctttc 7600  
 tatgccagga gtcccaaaag ctccacccat gcaagtagaa ggatctgcca 7650

ES 2 374 954 T3

aggaattaca ggcaccacgg aaacgcacag tcaaagtgac actgacacct 7700  
 5 ctaaaaatgg aaaatgagag tcaatccaaa aatgccctga aagaaagtag 7750  
 tcctgcttcc cctttgcaaa tagagtcaac atctcccaca gaaccaattt 7800  
 cagcctctga aaatccagga gatggtccag tggcccaacc aagccccaat 7850  
 10 aatacctcat gccaggattc tcaaagtaac aactatcaga atcttccagt 7900  
 acaggacaga aacctaatgc ttccagatgg ccccaaacct caggaggatg 7950  
 gctcttttaa aaggaggtat ccccgtcgca gtgcccgtgc acgttctaac 8000  
 15 atgttttttg ggcttaccct actctatgga gtaagatcct atggtgaaga 8050  
 agacattcca ttctacagca gctcaactgg gaagaagcga ggcaagagat 8100  
 20 cagctgaagg acaggtggat ggggccgatg acttaagcac ttcagatgaa 8150  
 gacgacttat actattacaa cttcactaga acagtgattt cttcaggtgg 8200  
 agaggaacga ctggcatccc ataatttatt tcgggaggag gaacagtgtg 8250  
 25 atctttccaaa aatctcacag ttggatggtg ttgatgatgg gacagagagt 8300  
 gatactagtg tcacagccac aacaaggaaa agcagccaga ttccaaaaag 8350  
 30 aaatggtaaa gaaaatggaa cagagaactt aaagattgat agacctgaag 8400  
 atgctgggga gaaagaacat gtcactaaga gttctggttg ccacaaaaat 8450  
 gagccaaaga tggataactg ccattctgta agcagagtta aaacacaggg 8500  
 35 acaagattcc ttggaagctc agctcagctc attggagtca agccgcagag 8550  
 tccacacaag taccctctcc gacaaaaatt tactggacac ctataatact 8600  
 40 gagctcctga aatcagattc agacaataac aacagtgatg actgtgggaa 8650  
 taticctgcct tcagacatta tggactttgt actaaagaat actccatcca 8700  
 tgcaggcttt ggggtgagagc ccagagtcac cttcatcaga actcctgaat 8750  
 45 cttggtgaag gattgggtct tgacagtaat cgtgaaaaag acatgggtct 8800  
 ttttgaagta ttttctcagc agctgcctac aacagaacct gtggatagta 8850  
 50 gtgtctcttc ctctatctca gcagaggaac agtttgagtt gcctctagag 8900  
 ctaccatctg atctgtctgt cttgaccacc cggagtccca ctgtccccag 8950  
 ccagaatccc agtagactag ctgttatctc agactcaggg gagaagagag 9000  
 55 taaccatcac agaaaaatct gtagcctcct ctgaaagtga cccagactg 9050  
 ctgagcccag gagtagatcc aactcctgaa ggccacatga ctctctgatca 9100  
 60 ttttatccaa ggacacatgg atgcagacca catctctagc cctccttgtg 9150  
 gttcagtaga gcaaggatcat ggcaacaatc aggatttaac taggaacagt 9200  
 agcacccttg gccttcaggt acctgtttcc ccaactgttc ccatccagaa 9250  
 65 ccagaagtat gtgcccatt ctactgatag tcctggcccg tctcagattt 9300  
 ccaatgcagc tgtccagacc actccacccc acctgaagcc agccactgag 9350

ES 2 374 954 T3

aaactcatag ttgттаacca gaacatgcag ccactttatg ttctccaaac 9400  
 5 tcttccaaat ggagtgaccc aaaaaatcca attgacctct tctgttagtt 9450  
 ctacaccag tgtgatggag acaataactt cagtattggg acccatggga 9500  
 ggtggtctca cccttaccac aggactaaat ccaagcttgc caacttctca 9550  
 10 atctttgttc ctttctgcta gcaaaggatt gctacccatg tctcatcacc 9600  
 agcacttaca ttccttcctt gcagctactc aaagtagttt cccaccaaac 9650  
 atcagcaatc ctcttcagc cctgcttatt ggggttcagc ctctccgga 9700  
 15 tccccaaactt ttggtttcag aatccagcca gaggacagac ctcagtacca 9750  
 cagtagccac tccatcctct ggactcaaga aaagacccat atctcgtcta 9800  
 20 cagacccgaa agaataaaaa acttgctccc tctagtacc cttcaaacat 9850  
 tgccccttct gatgtggttt ctaatatgac attgattaac ttcacaccct 9900  
 cccagcttcc taatcatcca agtctgttag atttggggtc acttaatact 9950  
 25 tcatctcacc gaactgtccc caacatcata aaaagatcta aatctagcat 10000  
 catgtatttt gaaccggcac ccctgttacc acagagtgtg ggaggaactg 10050  
 30 ctgccacagc ggcaggcaca tcaacaataa gccaggatac tagccacctc 10100  
 acatcagggt ctgtgtctgg cttggcatcc agttcctctg tcttgaatgt 10150  
 tgtatccatg caaactacca caaccctac aagtagtgcg tcagttccag 10200  
 35 gacacgtcac cttaaccaac ccaaggttgc ttggtacccc agatattggc 10250  
 tcaataagca atcttttaat caaagctagc cagcagagcc tggggattca 10300  
 40 ggaccagcct gtggctttac cgccaagttc aggaatgttt ccacaactgg 10350  
 ggacatcaca gaccccctct actgctgcaa taacagcggc atctagcatc 10400  
 45 tgtgtgctcc cctccactca gactacgggc ataacagccg cttcaccttc 10450  
 tggggaagca gacgaacact atcagcttca gcatgtgaac cagctccttg 10500  
 ccagcaaaac tgggattcat tcttcccagc gtgatcttga ttctgcttca 10550  
 50 gggccccagg tatccaactt taccagacg gtagacgctc ctaatagcat 10600  
 gggactggag cagaacaagg ctttatcctc agctgtgcaa gccagcccca 10650  
 cctctcctgg gggttctcca tcctctccat cttctggaca gcggtcagca 10700  
 55 agcccttcag tgccgggtcc cactaaacc aaacaaaaa ccaaacggtt 10750  
 tcagctgcct ctagacaaag ggaatggcaa gaagcacaaa gtttcccatt 10800  
 60 tgcggaccag ttcttctgaa gcacacattc cagaccaaga aacgacatcc 10850  
 ctgacctcag gcacagggac tccaggagca gaggctgagc agcaggatac 10900  
 agctagcgtg gagcagtcct cccagaagga gtgtgggcaa cctgcagggc 10950  
 65 aagtcgctgt tcttccgga gttcaggtga cccaaaatcc agcaaatgaa 11000  
 caagaaagtg cagaacctaa aacagtggaa gaagaggaaa gtaatttcag 11050



ES 2 374 954 T3

ctccccactg atgctttggc ttcagcaaga acaaaagcgg aaggaaagca 11100  
 5 ttactgagaa aaaaccaag aaaggacttg tttttgaaat ttccagtgat 11150  
 gatggctttc agatctgtgc agaaagtatt gaagatgcct ggaagtcatt 11200  
 gacagataaa gtccaggaag ctcgatcaaa tgcccgccta aagcagctct 11250  
 10 catttgcagg tgtaacggt ttgaggatgc tggggattct ccatgatgca 11300  
 gttgtgttcc tcattgagca gctgtctggt gccaagcact gtcgaaatta 11350  
 caaattccgt ttccacaagc cagaggaggc caatgaacc cccttgaacc 11400  
 15 ctcacggctc agccagggct gaagtccacc tcaggaagtc agcatttgac 11450  
 atgtttaact tcctggcttc taaacatcgt cagcctcctg aatacaacc 11500  
 20 caatgatgaa gaagaggagg aggtacagct gaagtcagct cggagggcaa 11550  
 ctagcatgga tctgccaatg cccatgcgct tccggcactt aaaaaagact 11600  
 tctaaggagg cagttggtgt ctacaggtct cccatccatg gccggggtct 11650  
 25 tttctgtaag agaaacattg atgcaggtga gatggtgatt gagtatgccg 11700  
 gcaacgtcat ccgctccatc cagactgaca agcgggaaaa gtattacgac 11750  
 30 agcaagggca ttggttgcta tatgttccga attgatgact cagaggtagt 11800  
 ggatgccacc atgcatgaa atgctgcacg cttcatcaat cactcgtgtg 11850  
 agcctaactg ctattctcgg gtcacataa ttgatgggca gaagcacatt 11900  
 35 gtcacctttg ccatgcgtaa gatctaccga ggagaggaa tcacttacga 11950  
 ctataagttc cccattgagg atgccagcaa caagctgcc tgcaactgtg 12000  
 40 gcgccaagaa atgccggaag ttcctaaact aaagctgctc ttctcccca 12050  
 gtgttgagat gcaaggaggc ggggccatcc aaagcaacgc tgaaggcctt 12100  
 45 ttccagcagc tgggagctcc cggattgcgt ggcacagctg aggggcctct 12150  
 gtgatggctg agctctctta tgtcctatac tcacatcaga catgtgatca 12200  
 tagtcccaga gacagagttg aggtctcgaa gaaaagatcc atgatcggct 12250  
 50 ttctcctggg gcccctcaa ttgtttactg ttagaaagtg ggaatggggt 12300  
 ccctagcaga cttgcctgga aggagcctat tatagagggt tggttatggt 12350  
 gggagattgg gcctgaattt ctccacagaa ataagttgcc atcctcaggt 12400  
 55 tggcccttc ccaagcactg taagtgagtg ggtcaggcaa agcccaaat 12450  
 ggagggttgg ttagattcct gacagtttgc cagccaggcc ccacctacag 12500  
 60 cgtctgtcga acaaacagag gtctggtggt tttccctact atcctcccac 12550  
 tcgagagttc acttctgggt gggagacagg attcctagca cctccggtgt 12600  
 caaaaggctg tcatggggtt gtgccaatta attaccaaac attgagcctg 12650  
 65 caggctttga gtgggagtgt tgccccagg agccttatct cagccaatta 12700  
 ctttcttga cagtaggagc ggcttccctc tcccattccc tcttactcc 12750

ES 2 374 954 T3

cttttcttcc tttcccctgt cttcatgcc a ctgctttccc atgcttcttt 12800  
 5 cggggttag gggagactga ctgcctgctc aaggacactc cctgctgggc 12850  
 ataggatgtg cctgcaaaaa gttccctgag cctgtaagca ctccaggtgg 12900  
 ggaagtggac aggagccatt ggtcataacc agacagaatt tggaaacatt 12950  
 10 ttcataaagc tccatggaga gttttaaaga aacatatgta gcatgatttt 13000  
 gtaggagagg aaaaagatta tttaaatagg atttaaataca tgcaacaacg 13050  
 agagtatcac agccaggatg acccttgggt cccattccta agacatgggt 13100  
 15 actttatttt ccccttggtta agacatagga agacttaatt tttaaacggg 13150  
 cagtgtccag ttgaaggcag aacactaatc agatttcaag gcccacaact 13200  
 20 tggggactag accaccttat gttgagggaa ctctgccacc tgcgtgcaac 13250  
 ccacagctaa agtaaattca atgacactac tgccttgatt actccttagg 13300  
 atgtggtcaa aacagcatca aatgtttctt ctcttccttt cccaagaca 13350  
 25 gagtcctgaa cctgttaaata taagtcattg gattttactc tgttctgttt 13400  
 acagtttact atttaagggt ttataaatgt aaatataatt tgtatatttt 13450  
 30 tctatgagaa gcacttcata gggagaagca cttatgacaa ggctattttt 13500  
 taaaccgcgg tattatccta atttaaaaga agatcggttt ttaataattt 13550  
 tttattttca taggatgaag ttagagaaaa tattcagctg tacacacaaa 13600  
 35 gtctggtttt tcctgcccac cttcccctg gaagggtgtac tttttgttgt 13650  
 ttaatgtgta gcttgtttgt gccctgttga cataaatgtt tcctgggttt 13700  
 40 gctctttgac aataaatgga gaaggaaggc caccacaactc cattgggcca 13750  
 ctcccctcct tcccctattg aagctcctca aaaggctaca gtaatatctt 13800  
 gatacaacag atttctttct tcccgcctc tctcctttcc ggcgcaactt 13850  
 45 ccagagtggg gggagacggc aatctttaca tttccctcat ctttcttact 13900  
 tcagagttag caaacaacaa gttgaatggc aacttgacat ttttgcatca 13950  
 50 ccatctgcct cataggccac tctttccttt ccctctgccc accaagtcct 14000  
 catatctgca gagaacccat tgatcacctt gtgccctctt ttggggcagc 14050  
 ctgttgaaac tgaagcacag tctgaccact cacgataaag cagatttttc 14100  
 55 tctgcctctg ccacaagggt tcagagtagt gtagtccaag tagagggtgg 14150  
 ggcacccttt tctcgcgca agaagcccat tcctatggaa gtctagcaaa 14200  
 60 gcaatacgac tcagcccagc actctctgcc ccaggactca tggctctgct 14250  
 gtgccttcca tcctgggctc ctttctctcc tgtgacctta agaactttgt 14300  
 ctggtggctt tgctggaaca ttgtcactgt tttcactgtc atgcagggag 14350  
 65 cccagcactg tggccaggat ggcagagact tccttgtcat catggagaag 14400  
 tgccagcagg ggactgggaa aagcactcta cccagacctc acctcccttc 14450

ES 2 374 954 T3

ctccttttgc ccatgaacaa gatgcagtgg ccctaggggt tccactagtg 14500  
 5 tctgctttcc tttattattg cactgtgtga ggtttttttg taaatccttg 14550  
 tattcctatt ttttttaaag aaaaaaaaaa aaccttaagc tgcatattgtt 14600  
 actgaaatga ttaatgcact gatgggtcct gaattcacct tgagaaagac 14650  
 10 ccaaaggcca gtcaggggggt ggggggaact cagctaaata gacctagtta 14700  
 ctgccctgct aggccatgct gtactgtgag cccctcctca ctctctacca 14750  
 accctaaacc ctgaggacag gggaggaacc cacagcttcc ttctcctgcc 14800  
 15 agctgcagat ggtttgctt gcctttccac cccctaattg tcaaccacaa 14850  
 aatgagaaa ttctcttct agctcagcct tgagtccatt gccaaatfff 14900  
 20 cagcacacct gccagcaact tgggggaata agcgaagggt tccctacaag 14950  
 agggaaagaa ggcaaaaacg gcacagctat ctccaaacac atctgagttc 15000  
 25 atttcaaaag tgaccaaggg aatctccgca caaaagtgca gattgaggaa 15050  
 ttgtgatggg tcattcccaa gaatcccca a 15081

<210> 12  
 <211> 9009  
 30 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 12  
 35 ctccccctcc cgctcggcgc tgacccccca tccccacccc cgtgggaaca 50  
 ctgggagcct gactccaca gacctctcc ttgcctctc cctcacctca 100  
 gcctccgctc cccgccctct tcccggccca gggcgccggc ccacccttcc 150  
 40 ctccgccgcc ccccgccgc ggggaggaca tggccgcgca caggccggtg 200  
 gaatgggtcc aggccgtggt cagccgcttc gacgagcagc ttccaataaa 250  
 aacaggacag cagaacacac ataccaaagt cagtactgag cacaacaagg 300  
 45 aatgtctaata caatatttcc aaatacaagt tttctttggt tataagcggc 350  
 ctactacta ttttaaagaa tgtaacaat atgagaatat ttggagaagc 400  
 50 tgctgaaaaa aatttatatc tctctcagtt gattatattg gatacactgg 450  
 aaaaatgtct tgctgggcaa ccaaaggaca caatgagatt agatgaaacg 500  
 atgctggtca aacagttgct gccagaaatc tgccattttc ttcacacctg 550  
 55 tcgtgaagga aaccagcatg cagctgaact tcggaattct gcctctgggg 600  
 ttttattttc tctcagctgc aacaacttca atgcagtctt tagtcgcatt 650  
 60 tctaccaggt tacaggaatt aactgtttgt tcagaagaca atgttgatgt 700  
 tcatgatata gaattgttac agtatatcaa tgtggattgt gcaaaattaa 750  
 aacgactcct gaaggaaaca gcatttaaat ttaaagccct aaagaagggt 800  
 65 gcgcagttag cagttataaa tagcctggaa aaggcatttt ggaactgggt 850  
 agaaaattat ccagatgaat ttacaaaact gtaccagatc ccacagactg 900

ES 2 374 954 T3

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65

atatggctga atgtgcagaa aagctatting acttgggtgga tggttttgct 950  
 gaaagcacca aacgtaaagc agcagtttgg ccactacaaa tcatttctcct 1000  
 tatctttgtgt ccagaaataa tccaggatat atccaaagac gtggttgatg 1050  
 aaaacaacat gaataagaag ttatctctgg acagtctacg aaaagctctt 1100  
 gctggccatg gaggaagtag gcagctgaca gaaagtgctg caattgcctg 1150  
 tgtcaaaactg tgtaaagcaa gtacttacat caattgggaa gataactctg 1200  
 tcatttttctt acttgtttcag tccatgggtg ttgatcttaa gaacctgctt 1250  
 tttaatccaa gtaagccatt ctcaagaggc agtcagcctg cagatgtgga 1300  
 tctaattgatt gactgccttg tttcttgctt tcgtataagc cctcacaaca 1350  
 accaacactt taagatctgc ctggctcaga attcaccttc tacatttcac 1400  
 tatgtgctgg taaattcact ccatcgaatc atcaccaatt ccgcattgga 1450  
 ttggtggcct aagattgatg ctgtgtattg tctctcggtt gaacttcgaa 1500  
 atatgtttgg tgaaacactt cataaagcag tgcaagggtg tggagcacac 1550  
 ccagcaatac gaatggcacc gagtcttaca tttaaagaaa aagtaacaag 1600  
 ccttaaattt aaagaaaaac ctacagacct ggagacaaga agctataagt 1650  
 atcttctctt gtccatgggtg aaactaattc atgcagatcc aaagctcttg 1700  
 ctttgtaatc caagaaaaca ggggcccga acccaaggca gtacagcaga 1750  
 attaattaca gggctcgtcc aactgggtccc tcagtcacac atgccagaga 1800  
 ttgctcagga agcaatggag gctctgctgg ttcttcatca gttagatagc 1850  
 attgatttgt ggaatcctga tgctcctgta gaaacatttt gggagattag 1900  
 ctcaaaatg cttttttaca tctgcaagaa attaactagt catcaaatgc 1950  
 ttagtagcac agaaattctc aagtgggtgc gggaaatatt gatctgcagg 2000  
 aataaatttc ttcttaaaaa taagcaggca gatagaagtt cctgtcactt 2050  
 tctccttttt tacggggtag gatgtgatat tccttctagt ggaaatacca 2100  
 gtcaaagtgc catggatcat gaagaattac tacgtactcc tggagcctct 2150  
 ctccggaagg gaaaagggaa ctctctatg gatagtgcag caggatgcag 2200  
 cggaaccccc ccgatttgcc gacaagccca gaccaaacta gaagtggccc 2250  
 tgtacatggt tctgtggaac cctgacactg aagctgttct ggttgccatg 2300  
 tcctgtttcc gccacctctg tgaggaagca gatatccggt gtggggtgga 2350  
 tgaagtgtca gtgcataacc tcttgcccaa ctataacaca ttcatggagt 2400  
 ttgcctctgt cagcaatatg atgtcaacag gaagagcagc acttcagaaa 2450  
 agagtgatgg cactgctgag gcgcattgag catcccactg caggaaacac 2500  
 tgaggcttgg gaagatacac atgcaaaatg ggaacaagca acaaagctaa 2550  
 tccttaacta tccaaaagcc aaaatggaag atggccaggc tgctgaaagc 2600

ES 2 374 954 T3

cttcacaaga ccattgttaa gaggcgaatg tcccatgtga gtggaggagg 2650  
 5 atccatagat ttgtctgaca cagactccct acaggaatgg atcaacatga 2700  
 ctggcttcct ttgtgccctt gggggagtgt gcctccagca gagaagcaat 2750  
 tctggcctgg caacctatag cccacccatg ggtccagtca gtgaacgtaa 2800  
 10 gggttctatg atttcagtga tgtcttcaga gggaaacgca gatacacctg 2850  
 tcagcaaatt tatggatcgg ctgttgcct taatggtgtg taaccatgag 2900  
 15 aaagtgggac ttcaaatagc gaccaatggt aaggatctgg tgggtctaga 2950  
 attgagtcct gctctgtatc caatgctatt taacaaattg aagaatacca 3000  
 tcagcaagtt ttttgactcc caaggacagg ttttattgac tgataccaat 3050  
 20 actcaatttg tagaacaac catagctata atgaagaact tgctagataa 3100  
 tcatactgaa ggcagctctg aacatctagg gcaagctagc attgaaaca 3150  
 tgatgttaaa tctggtcagg tatgttcgtg tgcttgggaa tatggtccat 3200  
 25 gcaattcaaa taaaaacgaa actgtgtcaa ttagttgaag taatgatggc 3250  
 aaggagagat gacctctcat tttgccaaga gatgaaattt aggaataaga 3300  
 30 tggtagaata cctgacagac tgggttatgg gaacatcaaa ccaagcagca 3350  
 gatgatgatg taaaatgtct tacaagagat ttggaccagg caagcatgga 3400  
 agcagtagtt tcacttctag ctggctctcc tctgcagcct gaagaaggag 3450  
 35 atggtgtgga attgatgga gccaaatcac agttatttct taaatacttc 3500  
 acattattta tgaacctttt gaatgactgc agtgaagttg aagatgaaag 3550  
 40 tgcgcaaaca ggtggcagga aacgtggcat gtctcggagg ctggcatcac 3600  
 tgaggcactg tacggtcctt gcaatgtcaa acttactcaa tgccaacgta 3650  
 gacagtggtc tcatgcactc cataggctta ggttaccaca aggatctcca 3700  
 45 gacaagagct acatttatgg aagttctgac aaaaatcctt caacaaggca 3750  
 cagaatttga cacacttgca gaaacagtat tggctgatcg gtttgagaga 3800  
 50 ttggtggaac tggtcacaat gatgggtgat caaggagaac tccctatagc 3850  
 gatggctctg gccaatgtgg ttccttgttc tcagtgggat gaactagctc 3900  
 gagttctggt tactctgttt gattctcggc atttactcta ccaactgctc 3950  
 55 tggaacatgt tttctaaaga agtagaattg gcagactcca tgcaactct 4000  
 cttccgaggc aacagcttgg ccagtaaaat aatgacattc tgtttcaagg 4050  
 60 tatatggtgc tacctatcta caaaaactcc tggatccttt attacgaatt 4100  
 gtgatcacat cctctgattg gcaacatggt agctttgaag tggatcctac 4150  
 caggttagaa ccatcagaga gccttgagga aaaccagcgg aacctccttc 4200  
 65 agatgactga aaagttcttc catgccatca tcagttcctc ctcagaattc 4250  
 ccccctcaac ttcgaagtgt gtgccactgt ttataccagg caacttgcca 4300

ES 2 374 954 T3

ctccctactg aataaagcta cagtaaaaga aaaaaggaa aacaaaaaat 4350  
 5 cagtggttag ccagcgtttc cctcagaaca gcatcgggtgc agtaggaagt 4400  
 gccatgttcc tcagatttat caatcctgcc attgtctcac cgtatgaagc 4450  
 agggatttta gataaaaagc caccacctag aatcgaaagg ggcttgaagt 4500  
 10 taatgtcaaa gatacttcag agtattgcca atcatgttct cttcacaaaa 4550  
 gaagaacata tgcggccttt caatgatttt gtgaaaagca actttgatgc 4600  
 agcacgcagg tttttccttg atatagcatc tgattgtcct acaagtgatg 4650  
 15 cagtaaatca tagtctttcc ttcataagtg acggcaatgt gcttgcttta 4700  
 catcgtctac tctggaacaa tcaggagaaa attgggcagt atctttccag 4750  
 20 caacagggat cataaagctg ttggaagacg accttttgat aagatggcaa 4800  
 cacttcttgc atacctgggt cctccagagc acaaacctgt ggcagataca 4850  
 cactgggtcca gccttaacct taccagttca aagtttgagg aatttatgac 4900  
 25 taggcatcag gtacatgaaa aagaagaatt caaggctttg aaaacgttaa 4950  
 gtatthttcta ccaagctggg acttccaaag ctgggaatcc tattttttat 5000  
 30 tatgttgcac ggaggttcaa aactgggtcaa atcaatgggtg atttgctgat 5050  
 ataccatgtc ttactgactt taaagccata ttatgcaaag ccatatgaaa 5100  
 ttgtagtgga ccttaccat accgggccta gcaatcgctt taaaacagac 5150  
 35 tttctctcta agtggtttgt tgthtttcct ggctttgctt acgacaacgt 5200  
 ctccgcagtc tataatctata actgtaactc ctgggtcagg gagtacacca 5250  
 40 agtatcatga gcggtctgtg actggcctca aaggtagcaa aaggcttggt 5300  
 ttcatagact gtcctgggaa actggctgag cacatagagc atgaacaaca 5350  
 gaaactacct gctgccacct tggctttaga agaggacctg aaggatttcc 5400  
 45 acaatgctct caagctagct cacaaagaca ccaaagtttc tattaagtt 5450  
 ggttctactg ctgtccaagt aacttcagca gagcgaacaa aagtcctagg 5500  
 50 gcaatcagtc tttctaaatg acatttatta tgcttcggaa attgaagaaa 5550  
 tctgcctagt agatgagaac cagttcacct taaccattgc aaaccagggc 5600  
 acgccgctca cttcatgca ccaggagtgt gaagccattg tccagtctat 5650  
 55 cattcatatc cggaccgct gggaaactgtc acagcccgac tctatcccc 5700  
 aacacaccaa gattcggcca aaagatgtcc ctgggacact gctcaatatc 5750  
 60 gcattactta atttaggcag ttctgacctg agtttacggg cagctgccta 5800  
 taatcttctg tgtgccttaa cttgtacctt taatttaaaa atcgagggcc 5850  
 agttactaga gacatcaggt ttatgtatcc ctgccaacaa caccctcttt 5900  
 65 attgtctcta ttagtaagac actggcagcc aatgagccac acctcacgtt 5950  
 agaatthttg gaagagtgta tttctggatt tagcaaatct agtattgaat 6000

ES 2 374 954 T3

5 tgaaacacct ttgtttggaa tacatgactc catggctgtc aaatctagtt 6050  
 cgtttttgca agcataatga tgatgccaaa cgacaaagag ttactgctat 6100  
 tcttgacaag ctgataacaa tgaccatcaa tgaaaaacag atgtacccat 6150  
 ctattcaagc aaaaatatgg ggaagccttg ggagattac agatctgctt 6200  
 10 gatgttgtag tagacagttt catcaaaacc agtgcaacag gtggcttggg 6250  
 atcaataaaa gctgagggtga tggcagatac tgctgtagct ttggcttctg 6300  
 gaaatgtgaa attggtttca agcaaggtta ttggaaggat gtgcaaaata 6350  
 15 attgacaaga catgcttata tccaactcct actttagaac aacatcttat 6400  
 gtgggatgat attgctatth tagcacgcta catgctgatg ctgtccttca 6450  
 20 acaattccct tgatgtggca gctcatcttc cctacctctt ccacgttggt 6500  
 actttcttag tagccacagg tccgctctcc cttagagctt ccacacatgg 6550  
 actggtcatt aatatcattc actctctgtg tacttggtca cagcttcatt 6600  
 25 ttagtgaaga gaccaagcaa gttttgagac tcagtctgac agagttctca 6650  
 ttacccaaat tttacttgct gtttggcatt agcaaagtca agtcagctgc 6700  
 30 tgtcattgcc ttccgttcca gttaccggga caggtcattc tctcctggct 6750  
 cctatgagag agagactttt gctttgacat ccttggaaac agtcacagaa 6800  
 gctttgttgg agatcatgga ggcatgcatg agagatattc caacgtgcaa 6850  
 35 gtggctggac cagtggacag aactagctca aagatttgca ttccaatata 6900  
 atccatccct gcaaccaaga gctcttggtg tctttgggtg tattagcaaa 6950  
 40 cgagtgtctc atgggcagat aaagcagata atccgtattc ttagcaaggc 7000  
 acttgagagt tgcttaaaag gacctgacac ttacaacagt caagttctga 7050  
 tagaagctac agtaatagca ctaaccaaat tacagccact tcttaataag 7100  
 45 gactcgcctc tgcacaaagc cctcttttgg gtagctgtgg ctgtgctgca 7150  
 gcttgatgag gtcaacttgt attcagcagg taccgcactt cttgaacaaa 7200  
 50 acctgcatac tttagatagt ctccgtatat tcaatgacaa gagtccagag 7250  
 gaagtattta tggcaatccg gaatcctctg gagtggcact gcaagcaaat 7300  
 ggatcatttt gttggactca atttcaactc taactttaac tttgattgg 7350  
 55 ttggacacct tttaaaaggg tacaggcatc cttcacctgc tattgttgca 7400  
 agaacagtca gaattttaca tacactacta actctgggta acaaacacag 7450  
 60 aaattgtgac aaatttgaag tgaatacaca gagcgtggcc tacttagcag 7500  
 ctttacttac agtgtctgaa gaagttcgaa gtcgctgcag cctaaaacat 7550  
 agaaagtcac ttcttcttac tgatatttca atggaaaatg ttcctatgga 7600  
 65 tacatatccc attcatcatg gtgacccttc ctataggaca ctaaaggaga 7650  
 ctcagccatg gtcctctccc aaaggttctg aaggatacct tgcagccacc 7700

ES 2 374 954 T3

tatccaactg tcggccagac cagtccccga gccaggaaat ccatgagcct 7750  
 5 ggacatgggg caaccttctc aggccaacac taagaagttg cttggaacaa 7800  
 ggaaaagttt tgatcacttg atatcagaca caaaggctcc taaaaggcaa 7850  
 gaaatggaat cagggatcac aacaccccc aaaatgagga gagtagcaga 7900  
 10 aactgattat gaaatggaaa ctgagaggat ttcctcatca caacagcacc 7950  
 cacatttacg taaagtttca gtgtctgaat caaatgttct cttggatgaa 8000  
 gaagtactta ctgatccgaa gatccaggcg ctgcttctta ctgttctagc 8050  
 15 tacactggta aatatacca cagatgagtt tgatcaacga attctttatg 8100  
 aatacttagc agaggccagt gttgtgtttc ccaaagtctt tcctgttggtg 8150  
 20 cataatgtgt tggactctaa gatcaacacc ctggttatcat tgtgccaaga 8200  
 tccaaatgtt ttaaatacca tccatggaat tgtgcagagt gtggtgtacc 8250  
 atgaagaatc cccaccacaa taccaaacat cttacctgca aagttttggt 8300  
 25 tttaatggct tgtggcggtt tgcaggaccg ttttcaaagc aaacacaaat 8350  
 tccagactat gctgagctta ttgttaagtt tcttgatgcc ttgattgaca 8400  
 30 cgtacctgcc tggaattgat gaagaaacca gtgaagaatc cctcctgact 8450  
 cccacatctc cttaccctcc tgcactgcag agccagctta gtatcactgc 8500  
 caaccttaac ctttctaatt ccatgacctc acttgcaact tcccagcatt 8550  
 35 ccccaggaat cgacaaggag aacgttgaac tctcccctac cactggccac 8600  
 tgtaacagtg gacgaactcg ccacggatcc gcaagccaag tgcaagaagca 8650  
 40 aagaagcgct ggcagtttca aacgtaatag cattaagaag atcgtgtgaa 8700  
 gcttgcttgc tttctttttt aaaatcaact taacatgggc tcttactag 8750  
 tgacccttc cctgtccttg ccttttccc ccatggtgta atgctgact 8800  
 45 tcctgtttta taatgaacc atccggttg ccatggtgcc agatgatcaa 8850  
 ctcttcgaag ccttgcctaa atttaatgct gccttttctt taactttttt 8900  
 50 tcttctactt ttggcgtgta tctggtatat gtaagtgtc agaacaactg 8950  
 caaagaaagt gggaggctcag gaaactttta actgagaaat ctcaattgta 9000  
 agagaggat 9009  
 55 <210> 13  
 <211> 6390  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 60 <400> 13  
 ggtttttgag cccattactg ttggagctac agggagagaa acagaggagg 50  
 agactgcaag agatcattgg aggccgtggg cacgctcttt actccatgtg 100  
 65 tgggacattc attgcggaat aacatcgag gagaagtttc ccagagctat 150  
 ggggacttcc catccggcgt tcctggctctt aggctgtctt ctcacagggc 200



ES 2 374 954 T3

5      tgagcctaat cctctgccag ctttcattac cctctatcct tccaaatgaa 250  
 aatgaaaagg ttgtgcagct gaattcatcc ttttctctga gatgctttgg 300  
 ggagagtgaa gtgagctggc agtaccatcc gtctgaagaa gagagctccg 350  
 atgtggaaat cagaaatgaa gaaaacaaca gcggcctttt tgtgacggtc 400  
 10     ttggaagtga gcagtgccct ggcggcccac acagggttgt acaacttgcta 450  
 ttacaaccac actcagacag aagagaatga gcttgaaggc aggcacattt 500  
 acatctatgt gccagacca gatgtagcct ttgtacctct aggaatgacg 550  
 15     gattatthag tcatcgtgga ggatgatgat tctgccatta taccttgtcg 600  
 cacaactgat cccgagactc ctgtaacctt acacaacagt gagggggtgg 650  
 20     tacctgcctc ctacgacagc agacagggct ttaatgggac cttcactgta 700  
 gggccctata tctgtgaggc caccgtcaaa ggaaagaagt tccagacat 750  
 25     cccatttaat gtttatgctt taaaagcaac atcagagctg gatctagaaa 800  
 tggagctctt taaaaccgtg tataagtcag gggaaacgat tgtggtcacc 850  
 tgtgctgttt ttaacaatga ggtggttgac cttcaatgga cttaccctgg 900  
 30     agaagtgaaa ggcaaaggca tcacaatgct ggaagaaatc aaagtcccat 950  
 ccatcaaatt ggtgtacact ttgacggccc ccgaggccac ggtgaaagac 1000  
 35     agtggagatt acgaatgtgc tgcccgccag gctaccaggg aggtcaaaga 1050  
 aatgaagaaa gtcactatth ctgtccatga gaaaggtttc attgaaatca 1100  
 aaccacactt cagccagttg gaagctgtca acctgcatga agtcaaacat 1150  
 40     tttgtttag aggtgcgggc ctaccacact cccaggatat cctggctgaa 1200  
 aaacaatctg actctgattg aaaatctcac tgagatcacc actgatgtgg 1250  
 45     aaaagattca ggaataaagg tatcgaagca aattaaagct gatccgtgct 1300  
 aaggaagaag acagtggcca ttatactatt gtagctcaaa atgaagatgc 1350  
 tgtgaagagc tatacttttg aactgttaac tcaagttcct tcatccattc 1400  
 50     tggacttggc cgatgatcac catggctcaa ctgggggaca gacggtgagg 1450  
 tgcacagctg aaggcacgcc gcttcctgat attgagtgga tgatatgcaa 1500  
 55     agatattaag aatgtaata atgaaacttc ctggactatt ttggccaaca 1550  
 atgtctcaaa catcatcacg gagatccact cccgagacag gagtaccgtg 1600  
 gagggccgtg tgactttcgc caaagtggag gagaccatcg ccgtgcatg 1650  
 60     cctggctaag aatctccttg gagctgagaa ccgagagctg aagctggtgg 1700  
 ctcccacctt gcgttctgaa ctacaggtgg ctgctgcagt cctggtgctg 1750  
 65     ttggtgattg tgatcatctc acttattgtc ctggttgca tttggaaaca 1800  
 gaaaccgagg tatgaaattc gctggagggt cattgaaatca atcagcccag 1850  
 atggacatga atatatttat gtggacccga tgcagctgcc ttatgactca 1900

ES 2 374 954 T3

agatgggagt ttccaagaga tggactagtg cttggtcggg tcttggggtc 1950  
 5 tggagcgttt ggggaagggtg ttgaaggaac agcctatgga ttaagccggt 2000  
 cccaacctgt catgaaagtt gcagtgaaga tgctaaaacc cacggccaga 2050  
 tccagtgaaa aacaagctct catgtctgaa ctgaagataa tgactcacct 2100  
 10 ggggccacat ttgaacattg taaacttgct gggagcctgc accaagtcag 2150  
 gccccattta catcatcaca gagtattgct tctatggaga tttggtcaac 2200  
 tatttgcata agaatagggga tagcttcctg agccaccacc cagagaagcc 2250  
 15 aaagaaagag ctggatatct ttggattgaa ccctgctgat gaaagcacac 2300  
 ggagctatgt tattttatct tttgaaaaca atggtgacta catggacatg 2350  
 20 aagcaggctg atactacaca gtatgtcccc atgctagaaa ggaaagaggt 2400  
 ttctaaatat tccgacatcc agagatcact ctatgatcgt ccagcctcat 2450  
 ataagaagaa atctatgtta gactcagaag tcaaaaacct cttttcagat 2500  
 25 gataactcag aaggccttac tttattggat ttgttgagct tcacctatca 2550  
 agttgcccga ggaatggagt ttttggcttc aaaaaattgt gtccaccgtg 2600  
 30 atctggctgc tcgcaacgtc ctctggcac aaggaaaaat tgtgaagatc 2650  
 tgtgactttg gcctggccag agacatcatg catgattcga actatgtgtc 2700  
 gaaaggcagt acctttctgc ccgtgaagtg gatggctcct gagagcatct 2750  
 35 ttgacaacct ctacaccaca ctgagtgatg tctggtctta tggcattctg 2800  
 ctctgggaga tcttttcct tgggtggcacc cttaccccg gcatgatggt 2850  
 40 ggattctact ttctacaata agatcaagag tgggtaccgg atggccaagc 2900  
 ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 2950  
 agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga 3000  
 45 gaatctgctg cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg 3050  
 acttcctgaa gagtgaccat cctgctgtgg cacgcatgcg tgtggactca 3100  
 50 gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa aacgaggaag acaagctgaa 3150  
 ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgct gacagtggct 3200  
 acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 3250  
 55 ggcaagagga acagacacag ctgcagacc tctgaagaga gtgccattga 3300  
 gacgggttcc agcagttcca cttcatcaa gagagaggac gagaccattg 3350  
 60 aagacatcga catgatggat gacatcggca tagactcttc agacctggtg 3400  
 gaagacagct tcctgtaact ggcggattcg aggggttcct tccacttctg 3450  
 gggccacctc tggatcccgt tcagaaaacc actttattgc aatgcagagg 3500  
 65 ttgagaggag gacttggttg atgtttaaag agaagtccc agccaagggc 3550  
 ctcggggagc gttctaaata tgaatgaatg ggatattttg aatgaactt 3600

ES 2 374 954 T3

5 tgtcagtgtt gcctcttgca atgcctcagt agcatctcag tgggtgtgtga 3650  
 agtttggaga tagatggata agggaataat aggccacaga aggtgaactt 3700  
 10 tgtgcttcaa ggacattggt gagagtccaa cagacacaat ttatactgcg 3750  
 acagaacttc agcattgtaa ttatgtaaat aactctaacc aaggctgtgt 3800  
 ttagattgta ttaactatct tctttggact tctgaagaga ccaactcaatc 3850  
 catccatgta cttccctctt gaaacctgat gtcagctgct gttgaacttt 3900  
 15 ttaaagaagt gcatgaaaaa ccatttttga accttaaaag gtactggtag 3950  
 tatagcattt tgctatcttt tttagtgtta aagagataaa gaataataat 4000  
 taaccaacct tgtttaatag atttgggtca tttagaagcc tgacaactca 4050  
 20 ttttcatatt gtaatctatg tttataatac tactactggt atcagtaatg 4100  
 ctaaattgtg aataatgtaa catgatttcc ctccagagaa agcacaattt 4150  
 aaaacaatcc ttactaagta ggtgatgagt ttgacagttt ttgacattta 4200  
 25 tattaataaa catgtttctc tataaagtat ggtaatagct ttagtgaatt 4250  
 aaatttagtt gagcatagag aacaaagtaa aagtagtggt gtccaggaag 4300  
 30 tcagaatttt taactgtact gaataggttc cccaatccat cgtattaaaa 4350  
 aacaattaac tgccctctga aataatggga ttagaaacaa acaaaactct 4400  
 taagtcctaa aagtttctca thtagaggca taaacctgtg ctgaacataa 4450  
 35 cttctcatgt atattacca atggaaaata taatgatcag caaaaagact 4500  
 ggatttgcag aagttttttt ttttttttct ttcattgcctg atgaaagctt 4550  
 40 tggcgacccc aatatatgta ttttttgaat ctatgaacct gaaaagggtc 4600  
 agaaggatgc ccagacatca gcctccttct ttcacccctt accccaaaga 4650  
 45 gaaagagttt gaaactcgag accataaaga tattcttttag tggaggctgg 4700  
 atgtgcatta gcctggatcc tcagttctca aatgtgtgtg gcagccagga 4750  
 tgactagatc ctgggtttcc atccttgaga ttctgaagta tgaagtctga 4800  
 50 gggaaaccag agtctgtatt tttctaaact ccctggctgt tctgatcggc 4850  
 cagttttcgg aaacactgac ttaggtttca ggaagttgcc atgggaaaca 4900  
 55 aataatttga actttggaac agggttggca ttcaaccacg caggaagcct 4950  
 actattttaa tccttggtct caggttagtg acatttaatg ccatctagct 5000  
 agcaattgcg accttaattt aactttccag tcttagctga ggctgagaaa 5050  
 60 gctaaagttt ggttttgaca ggttttccaa aagtaaagat gctacttccc 5100  
 actgtatggg ggagattgaa ctttccccgt ctcccgtctt ctgcctcca 5150  
 ctccataccc cgccaaggaa aggcatgtac aaaaattatg caattcagtg 5200  
 65 ttccaagtct ctgtgtaacc agctcagtggt tttgggtgaa aaaacatttt 5250  
 aagttttact gataatttga ggtagatgg gaggatgaat tgtcacatct 5300

ES 2 374 954 T3

atccacactg tcaaacaggt tgggtggggt tcattggcat tctttgcaat 5350  
 5 actgcttaat tgctgatacc atatgaatga aacatgggct gtgattactg 5400  
 caatcactgt gctatcggca gatgatgctt tgggaagatgc agaagcaata 5450  
 ataaagtact tgactaccta ctgggtgtaat ctcaatgcaa gcccacaactt 5500  
 10 tcttatccaa ctttttcata gtaagtgcga agactgagcc agattggcca 5550  
 attaaaaacg aaaacctgac taggttctgt agagccaatt agacttgaaa 5600  
 tacgtttgtg tttctagaat cacagctcaa gcattctgtt tatcgctcac 5650  
 15 tctcccttgt acagccttat tttgttgggt ctttgcattht tgatattgct 5700  
 gtgagccttg catgacatca tgaggccgga tgaaacttct cagtccagca 5750  
 20 gtttccagtc ctaacaaatg ctcccacctg aatttgtata tgactgcatt 5800  
 tgtgtgtgtg tgtgtgtttt cagcaaattc cagatttgtt tccttttggc 5850  
 ctcttgcaaa gtctccagaa gaaaatttgc caatctttcc tactttctat 5900  
 25 ttttatgatg acaatcaaag ccggcctgag aaacactatt tgtgactttt 5950  
 taaacgatta gtgatgtcct taaaatgtgg tctgccaatc tgtacaaaat 6000  
 30 ggtcctattht ttgtgaagag ggacataaga taaaatgatg ttatacatca 6050  
 atatgtatat atgtatthtct atatagactt ggagaataact gccaaaacat 6100  
 ttatgacaag ctgtatcact gccttcgtht atatthttht aactgtgata 6150  
 35 atccccacag gcacattaac tgttgcactt ttgaatgtcc aaaatthtata 6200  
 ttttagaaat aataaaaaga aagatactta catgttccca aaacaatggt 6250  
 40 gtggtgaaatg tgtgagaaaa actaacttga tagggcttac caatacaaaa 6300  
 tgtattacga atgccctgt tcatgtthttht gthtthttaaact gtgtaaatga 6350  
 agatctthtat atthtcaataa atgatataata atthttaaagtht 6390

45 <210> 14  
 <211> 5711  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

50 <400> 14  
 ctcttgaggc tgccagcagc cagcagtgac tgcccgccct atctgggacc 50  
 caggatcgct ctgtgagcaa cttggagcca gagaggagat caacaaggag 100  
 55 gaggagagag ccggcccctc agccctgctg cccagcagca gcctgtgctc 150  
 gccctgcca acgcagacag ccagaccag ggcggcccct ctggcggctc 200  
 60 tgctcctccc gaaggatgct tggggagtga ggcgaagctg ggccgctcct 250  
 ctcccctaca gcagcccct tcctccatcc ctctgttctc ctgagccttc 300  
 aggagcctgc accagtcctg cctgtccttc tactcagctg ttaccactc 350  
 65 tgggaccagc agtctthtctg ataactggga gagggcagta aggaggactt 400  
 cctggagggg gtgactgtcc agagcctgga actgtgcca caccagaagc 450

ES 2 374 954 T3

catcagcagc aaggacacca tgcggcttcc ggggtgcatg ccagctctgg 500  
 5 ccctcaaagg cgagctgctg ttgctgtctc tcctgttact tctggaacca 550  
 cagatctctc agggcctggt cgtcacaccc ccggggccag agcttgtcct 600  
 caatgtctcc agcaccttcg ttctgacctg ctcgggttca gctccggtgg 650  
 10 tgtgggaacg gatgtcccag gagccccac aggaaatggc caaggcccag 700  
 gatggcacct tctccagcgt gctcacactg accaacctca ctgggctaga 750  
 15 cacgggagaa tacttttgca cccacaatga ctcccgtgga ctggagaccg 800  
 atgagcggaa acggctctac atctttgtgc cagatcccac cgtgggcttc 850  
 ctccctaata atgccgagga actattcatc tttctcacgg aaataactga 900  
 20 gatcaccatt ccatgccgag taacagaccc acagctggtg gtgacactgc 950  
 acgagaagaa aggggacggt gcactgcctg tcccctatga tcaccaacgt 1000  
 25 ggcttttctg gtatctttga ggacagaagc tacatctgca aaaccacat 1050  
 tggggacagg gaggtggatt ctgatgccta ctatgtctac agactccagg 1100  
 tgtcatccat caacgtctct gtgaacgcag tgcagactgt ggtccgccag 1150  
 30 ggtgagaaca tcaccctcat gtgcattgtg atcgggaatg aggtggtcaa 1200  
 cttcgagtgg acatacccc gcaaagaaag tgggcggctg gtggagccgg 1250  
 35 tgactgactt cctcttggat atgccttacc acatccgctc catcctgcac 1300  
 atccccagtg ccgagttaga agactcgggg acctacacct gcaatgtgac 1350  
 ggagagtgtg aatgaccatc aggatgaaaa ggccatcaac atcaccgtgg 1400  
 40 ttgagagcgg ctacgtgcgg ctctggggag aggtgggcac actacaattt 1450  
 gctgagctgc atcggagccg gacactgcag gtagtgttcg aggcctacc 1500  
 45 accgcccact gtcctgtggt tcaaagacaa ccgcaccctg ggcgactcca 1550  
 gcgctggcga aatcgccctg tccacgcgca acgtgtcgga gaccgggtat 1600  
 gtgtcagagc tgacactggt tcgctggaag gtggcagagg ctggcacta 1650  
 50 caccatgcgg gccttccatg aggatgctga ggtccagctc tccttccagc 1700  
 tacagatcaa tgtccctgtc cgagtgtctg agctaagtga gagccaccct 1750  
 55 gacagtgggg aacagacagt ccgctgtcgt ggccggggca tgccccagcc 1800  
 gaacatcatc tggctgtcct gcagagacct caaaagggtg ccacgtgagc 1850  
 tgccgcccac gctgctgggg aacagttccg aagaggagag ccagctggag 1900  
 60 actaacgtga cgtactggga ggaggagcag gagtttgagg tggtagcac 1950  
 actgctctg cagcacgtgg atcggccact gtcggtgcgc tgcacgtgc 2000  
 65 gcaacgtgt gggccaggac acgcaggagg tcatcgtggt gccacactcc 2050  
 ttgcccttta aggtggtggt gatctcagcc atcctggccc tgggtggtgct 2100  
 caccatcatc tcccttatca tcctcatcat gctttggcag aagaagccac 2150

ES 2 374 954 T3

gttacgagat cccgatggaag gtgattgagt ctgtgagctc tgacggccat 2200  
 5 gagtacatct acgtggaccc catgcagctg ccctatgact ccacgtggga 2250  
 gctgccgcgg gaccagcttg tgctgggacg caccctcggc tctggggcct 2300  
 ttgggcaggt ggtggaggcc acggctcatg gcctgagcca ttctcaggcc 2350  
 10 acgatgaaag tggccgtcaa gatgcttaa tccacagccc gcagcagtga 2400  
 gaagcaagcc cttatgtcgg agctgaagat catgagtcac cttgggcccc 2450  
 15 acctgaacgt ggtcaacctg ttgggggcct gcaccaaagg aggacccatc 2500  
 tataatcatca ctgagtactg ccgctacgga gacctggtgg actacctgca 2550  
 ccgcaacaaa cacaccttcc tgcagcacca ctccgacaag cgccgcccgc 2600  
 20 ccagcgcgga gctctacagc aatgctctgc ccgttgggct ccccctgccc 2650  
 agccatgtgt ccttgaccgg ggagagcgac ggtggctaca tggacatgag 2700  
 25 caaggacgag tcggtggact atgtgccccat gctggacatg aaaggagacg 2750  
 tcaaatatgc agacatcgag tcctccaact acatggcccc ttacgataac 2800  
 tacgttccct ctgcccctga gaggacctgc cgagcaactt tgatcaacga 2850  
 30 gtctccagtg ctaagctaca tggacctcgt gggcttcagc taccaggtgg 2900  
 ccaatggcat ggagtttctg gcctccaaga actgctcca cagagacctg 2950  
 35 gcggctagga acgtgctcat ctgtgaaggc aagctggtca agatctgtga 3000  
 ctttggcctg gctcgagaca tcatgcggga ctcgaattac atctccaaag 3050  
 gcagcacctt tttgccttta aagtggatgg ctccggagag catcttcaac 3100  
 40 agcctctaca ccacctgag cgacgtgtgg tccttcggga tcctgctctg 3150  
 ggagatcttc accttgggtg gcacccctta cccagagctg cccatgaacg 3200  
 45 agcagttcta caatgccatc aaacgggggtt accgcatggc ccagcctgcc 3250  
 catgcctccg acgagatcta tgagatcatg cagaagtgct gggagagaaa 3300  
 gtttgagatt cggccccctt tctcccagct ggtgctgctt ctcgagagac 3350  
 50 tgttgggcga aggttacaaa aagaagtacc agcaggtgga tgaggagttt 3400  
 ctgaggagtg accaccagc catccttcgg tcccaggccc gcttgcctgg 3450  
 55 gttccatggc ctccgatctc ccctggacac cagctccgct ctctatactg 3500  
 ccgtgcagcc caatgagggg gacaacgact atatcatccc cctgcctgac 3550  
 cccaaaccgg aggttgctga cgagggccca ctggaggggt ccccagcct 3600  
 60 agccagctcc accctgaatg aagtcaacac ctcccaacc atctcctgtg 3650  
 acagccccct ggagccccag gacgaaccag agccagagcc ccagcttgag 3700  
 65 ctccaggtgg agccggagcc agagctggaa cagttgccgg attcgggggtg 3750  
 ccctgcgcct cgggcggaag cagaggatag cttcctgtag ggggctggcc 3800  
 cctaccctgc cctgcctgaa gctccccccc tgccagcacc cagcatctcc 3850

ES 2 374 954 T3

tggcctggcc tgaccgggct tcctgtcagc caggctgccc ttatcagctg 3900  
 5 tcccccttctg gaagctttct gtcctgacg tgttggtgccc caaaccttgg 3950  
 ggctggctta ggaggcaaga aaactgcagg ggccgtgacc agccctctgc 4000  
 ctccagggag gccaactgac tctgagccag ggttcccca gggaactcag 4050  
 10 ttttcccata tgtaaaatgg gaaagttagg cttgatgacc cagaatctag 4100  
 gattctctcc ctggctgaca ggtggggaga ccgaatccct ccctgggaag 4150  
 attcttggag ttactgaggt ggtaaattaa cttttttctg ttcagccagc 4200  
 15 taccctcaa ggaatcatag ctctctcctc gcacttttat ccaccaggga 4250  
 gctagggag agaccctagc ctccctggct gctggctgag ctagggccta 4300  
 20 gccttgagca gtgttgctc atccagaaga aagccagtct cctccctatg 4350  
 atgccagtcc ctgcttccc tggcccagc tggctctggg ccattaggca 4400  
 gcctaattaa tgctggaggc tgagccaagt acaggacacc cccagcctgc 4450  
 25 agcccttggc cagggcactt ggagcacacg cagccatagc aagtgcctgt 4500  
 gtccctgtcc ttcaggcca tcagtcctgg ggctttttct ttatcacct 4550  
 30 cagtcttaat ccatccacca gagtctagaa ggccagacgg gccccgcatc 4600  
 tgtgatgaga atgtaaagt gccagtgtgg agtggccacg tgtgtgtgcc 4650  
 agtatatggc cctggctctg cattggacct gctatgaggc tttggaggaa 4700  
 35 tccctcacc tctctgggccc tcagtttccc cttcaaaaa tgaataagtc 4750  
 ggacttatta actctgagtg ccttgccagc actaacattc tagagtattc 4800  
 40 caggtggttg cacatttgtc cagatgaagc aaggccatat accctaaact 4850  
 tccatcctgg gggtcagctg ggctcctggg agattccaga tcacacatca 4900  
 cactctgggg actcaggaac catgcccctt cccagggccc ccagcaagtc 4950  
 45 tcaagaacac agctgcacag gccttgactt agagtgacag ccggtgtcct 5000  
 ggaaagcccc cagcagctgc cccagggaca tgggaagacc acgggacctc 5050  
 50 tttactacc cacgatgacc tccgggggta tcctgggcaa aagggacaaa 5100  
 gagggcaaat gagatcacct cctgcagccc accactccag cacctgtgcc 5150  
 gaggtctgcg tcgaagacag aatggacagt gaggacagtt atgtcttcta 5200  
 55 aaagacaaga agcttcagat gggtaaccca agaaggatgt gagaggtggg 5250  
 cgctttggag gtttgcccct caccaccag ctgccccatc cctgaggcag 5300  
 60 cgctccatgg gggtatggtt ttgtcactgc ccagacctag cagtgacatc 5350  
 tcattgtccc cagcccagtg ggcattggag gtgccagggg agtcagggtt 5400  
 gtagccaaga ccccccgca cggggagggg tgggaagggg gtgcaggaag 5450  
 65 ctcaaccct ctgggcacca accctgcatt gcaggttggc accttacttc 5500  
 cctgggatcc ccagagttgg tccaaggagg gagagtgggt tctcaatacg 5550

ES 2 374 954 T3

gtaccaaga tataatcacc taggtttaca aatattttta ggactcacgt 5600  
 5 taactcacat ttatacagca gaaatgctat tttgtatgct gttgagtttt 5650  
 tctatctgtg tacttttttt taagggaag attttaatat taaacctggt 5700  
 gcttctcact c 5711  
 10 <210> 15  
 <211> 2115  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 15 <400> 15  
 atgagtgctg cagtgactgc agggaagctg gcacgggcac cggccgacct 50  
 tgggaaagcc ggggtccccg gagttgcagc tcccggagct ccggcggcgg 100  
 20 ctccaccggc gaaagagatc ccggagggtcc tagtggacct acgcagccgg 150  
 cggcgctatg tgcggggccg ctttttgggc aagggcggct ttgccaagtg 200  
 cttcgagatc tcggacgcgg acaccaagga ggtgttcgcg ggcaagattg 250  
 25 tgcctaagtc tctgctgctc aagccgcacc agagggagaa gatgtccatg 300  
 gaaatatcca ttcaccgcag cctcgcaccac cagcacgtcg taggattcca 350  
 30 cggctttttc gaggacaacg acttcgtggt cgtggtggtg gagctctgcc 400  
 gccggaggtc tctcctggag ctgcacaaga ggaggaaagc cctgactgag 450  
 cctgaggccc gatactacct acggcaaatt gtgcttggct gccagtacct 500  
 35 gcaccgaaac cgagttattc atcgagacct caagctgggc aaccttttcc 550  
 tgaatgaaga tctggagggtg aaaatagggg attttggact ggcaaccaa 600  
 40 gtcgaatatg acggggagag gaagaagacc ctgtgtggga ctccctaatta 650  
 catagctccc gaggtgctga gcaagaaagg gcacagtttc gaggtggatg 700  
 tgtggtccat tgggtgtatc atgtatacct tgttagtggg caaaccacct 750  
 45 tttgagactt cttgcctaaa agagacctac ctccggatca agaagaatga 800  
 atacagtatt cccaagcaca tcaaccccggt ggccgcctcc ctcatccaga 850  
 50 agatgcttca gacagatccc actgcccgcc caaccattaa cgagctgctt 900  
 aatgacgagt tctttacttc tggctatatc cctgcccgtc tccccatcac 950  
 55 ctgcctgacc attccaccaa ggttttcgat tgctcccagc agcctggacc 1000  
 ccagcaaccg gaagcccctc acagtcctca ataaaggctt ggagaacccc 1050  
 ctgcctgagc gtccccggga aaaagaagaa ccagtgggtc gagagacagg 1100  
 60 tgaggtggtc gactgccacc tcagtgacat gctgcagcag ctgcacagtg 1150  
 tcaatgcctc caagccctcg gagcgtgggc tggtcaggca agaggaggct 1200  
 gaggatcctg cctgcatccc catcttctgg gtcagcaagt ggggtggacta 1250  
 65 ttcggacaag tacggccttg ggtatcagct ctgtgataac agcgtggggg 1300  
 tgctcttcaa tgactcaaca cgcctcatcc tctacaatga tggtgacagc 1350



ES 2 374 954 T3

ctgcagtaca tagagcgtga cggcactgag tcctacctca ccgtgagttc 1400  
 5 ccatcccaac tccttgatga agaagatcac cctccttaaa tatttccgca 1450  
 attacatgag cgagcacttg ctgaaggcag gtgccaacat cacgccgcgc 1500  
 gaaggtgatg agctcgcccg gctgccttac ctacggacct ggttccgcac 1550  
 10 ccgcagcgc ccacatcctgc acctcagcaa cggcagcgtg cagatcaact 1600  
 tcttccagga tcacaccaag ctcatcttgt gcccactgat ggagccgtg 1650  
 acctacatcg acgagaagcg ggacttccgc acataccgcc tgagtctcct 1700  
 15 ggaggagtac ggctgctgca aggagctggc cagccggctc cgctacgccc 1750  
 gcactatggt ggacaagctg ctgagctcac gctcggccag caaccgtctc 1800  
 20 aaggcctcct aatagctgcc ctcccctccg gactggtgcc ctcctcactc 1850  
 ccacctgcat ctggggccca tactggttgg ctcccgcggt gccatgtctg 1900  
 cagtgtgccc ccagccccg gtggctgggc agagctgcat catccttgca 1950  
 25 ggtggggggtt gctgtataag ttatTTTTgt acatgttcgg gtgtgggttc 2000  
 tacagccttg tccccctccc cctcaacccc accatatgaa ttgtacagaa 2050  
 30 tatttctatt gaattcggaa ctgtcctttc cttggcttta tgcacattaa 2100  
 acagatgtga atatt 2115

35 <210> 16  
 <211> 3236  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 16  
 cgtggccctg tggcagccga gccatggttt ctaaactgag ccagctgcag 50  
 acggagctcc tggcggccct gctcgagtca gggctgagca aagaggcact 100  
 45 gatccaggca ctgggtgagc cggggcccta cctcctggct ggagaaggcc 150  
 ccctggacaa gggggagctc tgcggcggcg gtcgagggga gctggctgag 200  
 ctgcccattg ggctggggga gactcggggc tccgaggacg agacggacga 250  
 50 cgatggggaa gacttcacgc caccatcct caaagagctg gagaacctca 300  
 gccctgagga ggcggccac cagaaagccg tgggtgagac cttctgagc 350  
 gaggacctcg ggcgtgtggc gaagatggc aagtcctacc tgcagcagca 400  
 55 caacatccca cagcgggagg tggtcgatac cactggcctc aaccagtccc 450  
 acctgtccca acacctcaac aagggcactc ccatgaagac gcagaagcgg 500  
 60 gccgccctgt acacctggta cgtccgcaag cagcgagagg tggcgagca 550  
 gttcacccat gcagggcagg gagggctgat tgaagagccc acaggtgatg 600  
 agtaccacac caagaagggg cggaggaacc gtttcaagtg gggcccagca 650  
 65 tcccagcaga tcctgttcca ggcctatgag aggcagaaga accctagcaa 700  
 ggaggagcga gagacgctag tggaggagtg caatagggcg gaatgcatcc 750

ES 2 374 954 T3

agagaggggt gtcccatca caggcacagg ggctgggctc caacctcgtc 800  
 5 acggaggtgc gtgtctacaa ctggtttgcc aaccggcgca aagaagaagc 850  
 cttccggcac aagctggcca tggacacgta cagcgggccc ccccagggc 900  
 caggcccggg acctgcgctg cccgctcaca gctcccctgg cctgcctcca 950  
 10 cctgcccctct ccccagtaa ggtccacggg gtgcgctatg gacagcctgc 1000  
 gaccagtgag actgcagaag taccctcaag cagcggcggt cccttagtga 1050  
 cagtgtctac acccctccac caagtgtccc ccacgggcct ggagcccagc 1100  
 15 cacagcctgc tgagtacaga agccaagctg gtctcagcag ctgggggccc 1150  
 cctccccctt gtcagcacc tgacagcact gcacagcttg gagcagacat 1200  
 20 ccccaggcct caaccagcag cccagaacc tcatcatggc ctcaacttct 1250  
 ggggtcatga ccatcgggccc tggtgagcct gcctccctgg gtcctacgtt 1300  
 caccaacaca ggtgcctcca ccctgggcat cggcctggcc tccacgcagg 1350  
 25 cacagagtgt gccggctatc aacagcatgg gcagcagcct gaccaccctg 1400  
 cagcccgtcc agttctccca gccgctgcac ccctcctacc agcagccgct 1450  
 30 catgccacct gtgcagagcc atgtgacca gagccccttc atggccacca 1500  
 tggctcagct gcagagcccc cagccctct acagccaca gcccgaggtg 1550  
 gcccagtaca cccacacggg cctgctcccg cagactatgc tcatcaccga 1600  
 35 caccaccaac ctgagcggcc tggccagcct cacgcccacc aagcaggtct 1650  
 tcacctcaga cactgaggcc tccagtgagt ccgggcttca cacgccggca 1700  
 40 tctcaggcca ccacctcca cgtccccagc caggaccctg ccagcatcca 1750  
 gcacctgcag ccggcccacc ggctcagcgc cagccccaca gtgtcctcca 1800  
 gcagcctggt gctgtaccag agctcagact ccagcaatgg ccagagccac 1850  
 45 ctgctgcat ccaaccacag cgtcatcgag accttcatct ccaccagat 1900  
 ggcctcttcc tcccagtaac cacggcacct gggccctggg gcctgtactg 1950  
 50 cctgcttggg ggggtgatgag ggcagcagcc agccctgcct ggaggacctg 2000  
 agcctgccga gcaaccgtgg cccttctgag acagctgtgc ctcgctcccc 2050  
 actctgctct gatgcatcag aaagggaggg ctctgaggcg cccaaccgg 2100  
 55 tggaggctgc tcggggtgca caggaggggg tcgtggagag ctaggagcaa 2150  
 agcctgttca tggcagatgt aggagggact gtcgctgctt cgtgggatac 2200  
 60 agtcttctta cttggaactg aagggggcgg cctatgactt gggaccccc 2250  
 agcctgggcc tatggagagc cctgggaccg ctacaccact ctggcagcca 2300  
 cacttctcag gacacaggcc tgtgtagctg tgacctgctg agctctgaga 2350  
 65 ggcctggat cagcgtggcc ttgttctgtc accaatgtac ccaccgggcc 2400  
 actccttctt gcccactc cttccagcta gtgaccaca tgccatttgt 2450

ES 2 374 954 T3

actgacccca tcacctactc acacaggcat ttcctgggtg gctactctgt 2500  
 5 gccagagcct ggggctctaa cgcctgagcc cagggaggcc gaagctaaca 2550  
 ggggaaggcag gcagggctct cctggcttcc catccccagc gattccctct 2600  
 cccaggcccc atgacctca gctttcctgt atttgttccc aagagcatca 2650  
 10 tgcctctgag gccagcctgg cctcctgcct ctactgggaa ggctacttcg 2700  
 gggctgggaa gtcgtcctta ctctgtggg agcctcgcaa cccgtgcaa 2750  
 gtccaggctc tgggtgggca gctcctctgt ctcgagcgcc ctgcagacc 2800  
 15 tgcccttggt tggggcagga gtagctgagc tcacaaggca gcaaggcccc 2850  
 agcagctgag cagggccggg gaactggcca agctgagggtg cccaggagaa 2900  
 20 gaaagagggtg accccagggc acaggagcta cctgtgtgga caggactaac 2950  
 actcagaagc ctgggggcct ggctggctga gggcagttcg cagccaccct 3000  
 gaggagtctg aggtcctgag cactgccagg agggacaaag gagcctgtga 3050  
 25 acccaggaca agcatggctc cacatccctg ggctgctgc tgagaacctg 3100  
 gccttcagtg taccgctct accctgggat tcaggaaaag gcctggggtg 3150  
 30 acccggcacc ccctgcagct tgtagccagc cggggcgagt ggcacgttta 3200  
 ttttaactttt agtaaagtca aggagaaatg cggtgg 3236  
  
 <210> 17  
 35 <211> 2621  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 17  
 40 acttgtcatg gcgactgtcc agctttgtgc caggagcctc gcagggggtg 50  
 atgggattgg ggttttcccc tcccatgtgc tcaagactgg cgctaaaagt 100  
 tttgagcttc tcaaaagtct agagccaccg tccagggagc aggtagctgc 150  
 45 tgggctccgg ggacactttg cgttcgggct gggagcgtgc tttccacgac 200  
 ggtgacacgc ttccctggat tggcagccag actgccttcc gggtcactgc 250  
 50 catggaggag ccgcagtcag atcctagcgt cgagccccct ctgagtcagg 300  
 aaacatthttc agacctatgg aaactacttc ctgaaaacaa cgttctgtcc 350  
 cccttgccgt cccaagcaat ggatgatttg atgctgtccc cggacgatat 400  
 55 tgaacaatgg ttcactgaag acccaggctc agatgaagct cccagaatgc 450  
 cagaggctgc tcccccggtg gcccctgcac cagcagctcc tacaccggcg 500  
 60 gcccctgcac cagccccctc ctggcccctg tcatcttctg tcccttcca 550  
 gaaaacctac cagggcagct acggtttccg tctgggcttc ttgcattctg 600  
 ggacagccaa gtctgtgact tgcacgtact cccctgccct caacaagatg 650  
 65 ttttgccaac tggccaagac ctgccctgtg cagctgtggg ttgattccac 700  
 acccccgccc ggcaccgcg tccgcgcat ggccatctac aagcagtcac 750

ES 2 374 954 T3

agcacatgac ggaggttgtg aggcgctgcc cccaccatga gcgctgctca 800  
 gatagcgatg gtctggcccc tcctcagcat cttatccgag tggaaggaaa 850  
 5 tttgcgtgtg gagtatttgg atgacagaaa cacttttcga catagtgtgg 900  
 tgggtgcccta tgagccgcct gaggttggct ctgactgtac caccatccac 950  
 10 tacaactaca tgtgtaacag ttcctgcatg ggcggcatga accggaggcc 1000  
 catcctcacc atcatcacac tggaagactc cagtggtaat ctactgggac 1050  
 ggaacagctt tgaggtgctg gtttgtgcct gtcctgggag agaccggcgc 1100  
 15 acagaggaag agaatctccg caagaaaggg gagcctcacc acgagctgcc 1150  
 cccagggagc actaagcgag cactgcccac caacaccagc tcctctcccc 1200  
 20 agccaaagaa gaaaccactg gatggagaat atttcacctc tcagatccgt 1250  
 gggcgctgagc gcttcgagat gttccgagag ctgaatgagg ccttggaact 1300  
 caaggatgcc caggctggga aggagccagg ggggagcagg gctcactcca 1350  
 25 gccacctgaa gtccaaaaag ggtcagtcta cctcccacca taaaaaactc 1400  
 atgttcaaga cagaagggcc tgactcagac tgacattctc cacttcttgt 1450  
 30 tccccactga cagcctccca cccccatctc tccctcccct gccatthttg 1500  
 gttttgggtc tttgaaccct tgcttgcaat aggtgtgctg cagaagcacc 1550  
 caggacttcc atttgctttg tcccggggct cactgaaca agttggcctg 1600  
 35 cactggtggt ttgttgtggg gaggaggatg gggagtagga cataccagct 1650  
 tagattttaa ggtttttact gtgagggatg tttgggagat gtaagaaatg 1700  
 40 ttcttgcagt taagggttag tttacaatca gccacattct aggtaggggc 1750  
 ccacttcacc gtactaacca gggagactgt ccctcactgt tgaatthttc 1800  
 ctaacttcaa ggcccatatc tgtgaaatgc tggcatttgc acctacctca 1850  
 45 cagagtgcac tgtgaggggt aatgaaataa tgtacatctg gccttgaaac 1900  
 caccttttat tacatgggggt ctagaacttg acccccttga gggtgcttgt 1950  
 50 tccctctccc tgttggctcg tgggttggtg gtttctacag ttgggcagct 2000  
 ggttaggtag agggagttgt caagtctctg ctggcccagc caaacctgt 2050  
 ctgacaacct cttggtgaac cttagtacct aaaaggaaat ctcaccccat 2100  
 55 cccacacctt ggaggatttc atctcttgta tatgatgatc tggatccacc 2150  
 aagacttggt ttatgctcag ggtcaatttc ttttttcttt tttttttttt 2200  
 60 tttttctttt tctttgagac tgggtctcgc tttgttggcc aggctggagt 2250  
 ggagtggcgt gatcttggct tactgcagcc tttgcctccc cggctcgagc 2300  
 agtcctgcct cagcctccgg agtagctggg accacagggt catgccacca 2350  
 65 tggccagcca acttttgcac gttttgtaga gatgggggtct cacagtgttg 2400  
 cccaggctgg tctcaaactc ctgggctcag gcgatccacc tgtctcagcc 2450

ES 2 374 954 T3

tcccagagtg ctgggattac aattgtgagc caccacgtcc agctggaagg 2500  
 5 gtcaacatct ttacattct gcaagcacat ctgcattttc accccaccct 2550  
 tcccctcctt ctcccttttt atatcccatt tttatatcga tctcttattt 2600  
 tacaataaaa ctttgctgcc a 2621

10 <210> 18  
 <211> 4400  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 18  
 cctcctccac agtggtgagg tcacagcccc ttggagccct ccctcttccc 50  
 acccctcccg ctcccgggtc tcctttggcc tggggtaacc cgagggtgcag 100  
 20 agctgagaat gaggcgattt cggaggatgg agaaatagcc ccgagtcccg 150  
 tggaaaatga ggccggcgga cttgctgcag ctgggtgctgc tgctcgacct 200  
 gcccagggac ctgggcggaa tgggggtgtc gtctccacc tgcgagtgcc 250  
 25 atcaggagga ggacttcaga gtcacctgca aggatattca acgcatcccc 300  
 agcttaccgc ccagtacgca gactctgaag cttattgaga ctcacctgag 350  
 30 aactattcca agtcatgcat tttctaact gccaatatt tccagaatct 400  
 acgtatctat agatgtgact ctgcagcagc tggaatcaca ctcttctac 450  
 aatttgagta aagtgactca catagaaatt cggaaatacca ggaacttaac 500  
 35 ttacatagac cctgatgcc tcaaagagct cccctccta aagttccttg 550  
 gcattttcaa cactggactt aaaatgttcc ctgacctgac caaagtttat 600  
 40 tccactgata tattctttat acttgaaatt acagacaacc cttacatgac 650  
 gtcaatccct gtgaatgctt ttcagggact atgcaatgaa accttgacac 700  
 tgaagctgta caacaatggc tttacttcag tccaaggata tgctttcaat 750  
 45 gggacaaagc tggatgctgt ttacctaac aagaataaat acctgacagt 800  
 tattgacaaa gatgcatttg gaggagtata cagtggacca agcttgctgg 850  
 50 acgtgtctca aaccagtgtc actgcccttc catccaaagg cctggagcac 900  
 ctgaaggaac tgatagcaag aaacacctgg actcttaaga aacttcact 950  
 ttctttgagt ttcttcacc tcacacgggc tgacctttct tacccaagcc 1000  
 55 actgctgtgc ttttaagaat cagaagaaaa tcagaggaat ccttgagtcc 1050  
 ttgatgtgta atgagagcag tatgcagagc ttgcgccaga gaaaatctgt 1100  
 60 gaatgccttg aatagcccc tccaccagga atatgaagag aatctgggtg 1150  
 acagcattgt tgggtacaag gaaaagtcca agttccagga tactcataac 1200  
 aacgctcatt attacgtctt ctttgaagaa caagaggatg agatcattgg 1250  
 65 ttttgccag gagctcaaaa acccccagga agagactcta caagcttttg 1300  
 acagccatta tgactacacc atatgtgggg acagtgaaga catggtgtgt 1350

ES 2 374 954 T3

accccaagt cccgatgagtt caaccctgtt gaagacataa tgggctacaa 1400  
 5 gttcctgaga attgtggtgt gggtcgttag tctgctggct ctccctgggca 1450  
 atgtctttgt cctgcttatt ctccctacca gccactacaa actgaacgtc 1500  
 ccccgctttc tcatgtgcaa cctggccttt gcggatttct gcatggggat 1550  
 10 gtacctgctc ctcatcgcct ctgtagacct ctacactcac tctgagtact 1600  
 acaaccatgc catcgactgg cagacaggcc ctgggtgcaa cacggctggt 1650  
 ttcttctactg tctttgcaag cgagttatcg gtgtatacgc tgacgggtcat 1700  
 15 caccctggag cgctgggatg ccatcacctt cgccatgcmc ctggaccgga 1750  
 agatccgcct caggcacgca tgtgccatca tggttggggg ctgggtttgc 1800  
 20 tgcttccttc tcgccctgct tcttttggtg ggaataagta gctatgcaa 1850  
 agtcagtatc tgcctgcca tggacaccga gaccctctt gctctggcat 1900  
 atattgtttt tgttctgacg ctcaacatag ttgccttcgt catcgtctgc 1950  
 25 tgctgttatg tgaagatcta catcacagtc cgaaatccgc agtacaacc 2000  
 aggggacaaa gataccaaaa ttgccaagag gatggctgtg ttgatcttca 2050  
 30 ccgacttcat atgcatggcc ccaatctcat tctatgctct gtcagcaatt 2100  
 ctgaacaagc ctctcatcac tgtagcaac tccaaaatct tgctgggtact 2150  
 cttctatcca cttactcct gtgccaatcc attcctctat gctattttca 2200  
 35 ccaaggcctt ccagagggat gtgttcatcc tactcagcaa gtttggcatc 2250  
 tgtaaacgcc aggctcaggc ataccggggg cagagggttc ctccaaagaa 2300  
 40 cagcactgat attcagggtc aaaaggttac ccacgagatg aggcagggtc 2350  
 tccacaacat ggaagatgtc tatgaactga ttgaaaactc ccatctaacc 2400  
 ccaagaagc aaggccaaat ctcagaagag tatatgcaa cggttttgta 2450  
 45 agttaacact aactactca caatggtagg ggaacttaca aaataatagt 2500  
 ttcttgaata tgcattcaa tccatgaca cccccaacac atagctgccc 2550  
 50 tcaactttgt gcaggcgatg tttcaatggt tcatggggca agagtttatc 2600  
 tctggagagt gattagtatt aacctaata ttgccccca gaaggaagtt 2650  
 aggctaccag catatttgaa tgccagggtga aatcaaaata atctacta 2700  
 55 tctagaagac tttcttgatg ccaagtccag agatgtcatt gtgtaggatg 2750  
 ttcagtaaat attaactgag ctatgtcaat atagagctt tcagttttgt 2800  
 60 ataacatttc atactaaaga ttcagcaaat ggaaaatgct attaatgtg 2850  
 ttggtgacca caagataaaa tcagtccac gttggctcag ttcaactaga 2900  
 65 tgttccctga tacaagaga acttgatttc cttaaaactg aaaagccaaa 2950  
 cacagctagc tgtcatacaa gaaacagcta ttatgagaca tgaaggagg 3000  
 taagaattag cttaagttt tgttttgctt tgttttggtt ttaactcaa 3050

ES 2 374 954 T3

cctattaatc atctcttcac aagaatccac ctgatgtgac caagctatta 3100  
 5 tgtgttgcct ggaaaaactg gcaagatttc agcttatgtg gcctagcaaa 3150  
 ctaagaattg ctcttcttgg ccagcctcat agcataaaag atgtgaactc 3200  
 taggaagtct ttctgagtag caataagtgg gaattatggg cagagcacac 3250  
 10 tcaatcccct gttgattaat aaaacaggct ggacactaat taactatggg 3300  
 acttaaatct gtagaaatga aggagtccaa tagcttcttc caattttaa 3350  
 actctagtag atccctttcc ctcaaata tatttctaag ataaagagaa 3400  
 15 agaagagcac taagtaagta gaatctgttt ttcctatttt gtagggctgc 3450  
 tgactcctag tccttgaagc ctagacacat gaccaggaa attttccctt 3500  
 20 tgtttcactt ttgattatga tgtctgagcc aaaaattcaa ttaagtaaac 3550  
 atactgcctt ggatctgaat cattcattta attactagat ctaccagct 3600  
 gttatatcag gccaaaaaca gattcgtggt tatataaaag agtaaactgat 3650  
 25 ggttgcaaat tttggctatt tagagttgct acttactat gaagagtcac 3700  
 ttcaaacac ttcgcttgtc tttagggatg atttttgcca tttccagtcc 3750  
 30 acggtatgat actaaagctg tcaagagagg tttcttcttt tctgaaactg 3800  
 ccagctcttt ccagccctgt tgatcactgg acataaagct tcttttccc 3850  
 aataattctt ctttacttaa aatagtcagg atctttatct acagatgtac 3900  
 35 tctccagggt acctgtgatg atagccccct aatgtcctgc tagaaaagtc 3950  
 tccaagcaga gatgacatta cttctgaatg ctcataaacc acaccatgaa 4000  
 40 ataaaagctc tttgttgttt taagattgtg aagtgtcgtt aatgggtccc 4050  
 cacagatggt ccctgctgga ctcacctgga atctctccac agccataccc 4100  
 actcatcact atcattgaga cctgcacatc ttaatagaaa tattataaac 4150  
 45 atcgaaaatc atgacttacc tagaagtctg cttgtaacta atgaaattaa 4200  
 acaaatgtgt tgccctttgt catgtgtttc tctcctgtga catttcaaaa 4250  
 50 tatcacatct tgataaataa tgtgtttcat cttgaatagc tgaactaatt 4300  
 gctttggaaa cagagtccta gaaaagtgac ttcaacagaa ttgttactaa 4350  
 aatttgcact cacaacatga aataaatttt cttcctatgg aataatcgtg 4400  
 55  
 <210> 19  
 <211> 1715  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 60  
 <400> 19  
 gaattccagc ggcggcgccg ttgccgctgc cgggaaacac aaggaaaggg 50  
 aaccagcgca gcgtggcgat gggcgggggg agagccccgc cggagaggct 100  
 65 gggcggtgc cggtgacaga ctgtgccctg tccacggtgc ctctgcatg 150  
 tcctgctgcc ctgagctgtc ccgagctagg tgacagcgta ccacgctgcc 200

ES 2 374 954 T3

accatgaatg aggtgtctgt catcaaagaa ggctggctcc acaagcgtgg 250  
 tgaatacatc aagacctgga ggccacggta cttcctgctg aagagcgacg 300  
 5 gctccttcat tgggtacaag gagaggcccc aggccctga tcagactcta 350  
 ccccccttaa acaacttctc cgtagcagaa tgccagctga tgaagaccga 400  
 10 gaggccgcga cccaacacct ttgtcatacg ctgcctgcag tggaccacag 450  
 tcatcgagag gaccttcac gtggattctc cagacgagag ggaggagtgg 500  
 atgcgggcca tccagatggt cgccaacagc ctcaagcagc gggccccagg 550  
 15 cgaggacccc atggactaca agtgtggctc ccccagtgac tcctccacga 600  
 ctgaggagat ggaagtggcg gtcagcaagg cacgggctaa agtgaccatg 650  
 20 aatgacttcg actatctcaa actccttggc aagggaacct ttggcaaagt 700  
 catcctgggtg cgggagaagg cactggccg ctactacgcc atgaagatcc 750  
 tgcgaaagga agtcatcatt gccaaaggatg aagtcgctca cacagtcacc 800  
 25 gagagccggg tcctccagaa caccaggcac ccgttcctca ctgcgctgaa 850  
 gtatgccttc cagaccacg accgcctgtg ctttgtgatg gagtatgcca 900  
 30 acgggggtga gctgttcttc cacctgtccc gggagcgtgt cttcacagag 950  
 gagcgggccc ggttttatgg tgcagagatt gtctcggctc ttgagtactt 1000  
 gcactcgcgg gacgtggtat accgcgacat caagctggaa aacctcatgc 1050  
 35 tggacaaaga tggccacatc aagatcactg actttggcct ctgcaaagag 1100  
 ggcacagtg acggggccac catgaaaacc ttctgtggga cccggagta 1150  
 40 cctggcgcct gaggtgctgg aggacaatga ctatggccgg gccgtggact 1200  
 ggtgggggct ggggtgtggtc atgtacgaga tgatgtgcgg ccgcctgccc 1250  
 ttctacaacc aggaccacga gcgcctcttc gagctcatcc tcatggaaga 1300  
 45 gatccgcttc ccgcgcacgc tcagccccga ggccaagtcc ctgcttgctg 1350  
 ggctgcttaa gaaggacccc aagcagaggc ttggtggggg gccagcgat 1400  
 50 gccaaaggag tcatggagca caggttcttc ctcagcatca actggcagga 1450  
 cgtggtccag aagaagctcc tgccaccctt caaacctcag gtcacgtccg 1500  
 aggtcgacac aaggacttct gatgatgaat ttaccgcca gtccatcaca 1550  
 55 atcacacccc ctgaccgcta tgacagcctg ggcttactgg agctggacca 1600  
 gcggaccac ttccccagt tctcctactc ggccagcatc cgcgagtgag 1650  
 60 cagtctgccc acgcagagga cgcacgctcg ctgccatcac cgctgggtgg 1700  
 ttttttacc ctgcc 1715

<210> 20  
 <211> 1327  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens



ES 2 374 954 T3

<400> 20  
cacaacggcc atcaccacct ctccgcaccc tctgtctcct tccttctcgg 50  
5 gcctcacccc tggccctcgc tttcagtgcc cagcccggac cgcagcactc 100  
cagttccgcc ccaaccgagg aaccctggac tgaggctccc gtttctgtcc 150  
tttctattgg gcgcacttcc gatggcgta ggaatttcag ccaataggag 200  
10 ccagccagga agtacctctc tgagcgggtg gtgccgggta taaaagaagg 250  
ccagcacggc tgctcacgac gccgcgaagc ctgtgtagca ctgagacatc 300  
15 agtgagttgg ctacagcaga ccaaacagcc cagcagccca gcagcccacg 350  
catgcgggcg ctcacagtcg atgactttga aatcggggcg cccctgggca 400  
aggggaaatt tgggaatgtg tacctggctc ggctcaagga aagccatttc 450  
20 attgtggccc tgaaggttct cttcaagtcg cagatagaga aggaaggact 500  
ggagcaccag ctgcgccggg aaattgagat ccaggctcat ctacaacacc 550  
25 ccaatatact gcgcctgtat aactatttcc atgatgcacg ccgggtgtac 600  
ctgattctgg aatatgctcc aaggggtgag ctctacaagg agctgcagaa 650  
aagcgagaaa ttagatgaac agcgcacagc cacgataata gaggaagttg 700  
30 cagatgccct gacctactgc catgacaaga aagtgattca cagagatatt 750  
aagccagaga acctgctgct ggggttcagg ggtgaggtga agattgcaga 800  
35 ttttggtcgg tctgtgcaca cccccctccc tgagaggaag acaatgtgtg 850  
ggacactgga ctacttgccg ccagaaatga ttgaggggag aacatatgat 900  
gaaaagggtg atttgtggtg cattggagtg ctctgctatg agctgctggt 950  
40 gggatatcca ccctttgaga gcgcctccca cagtgagact tacagacgca 1000  
tcctcaaggt agatgtgagg tttccactat caatgcctct gggggcccgg 1050  
45 gacttgattt ccaggcttct cagataccag cccttgagga gactgcccct 1100  
ggcccagatc ctgaagcacc cctgggttca ggcccactcc cgaaggggtg 1150  
tgctccctg tgctcagatg gcttcctgag ccctgtctgc ctctgttccc 1200  
50 tttgtgtgtg ttcagggagc tctcctgctc tgccacctca tttgtcttta 1250  
tttttttctc ttttaagatg taagatgcta attaataaaa gctgaatcat 1300  
55 ttcataccaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1327  
<210> 21  
<211> 2575  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
60  
<400> 21  
ggaggaggaa gcaagcgagg gggctggttc ctgagcttcg caattcctgt 50  
65 gtcgccttct gggctcccag cctgcccgggt cgcagatgcc ctccggccgg 100  
agctggtttt tttgccagcc accgcgaggc cggctgagtt accggcatcc 150  
ccgcagccac ctctctccc gacctgtgat acaaaagatc ttccggggggc 200

ES 2 374 954 T3

tgcacctgcc tgcctttgcc taaggcggat ttgaatctct ttctctccct 250  
 tcagaatctt atcttggctt tggatcttag aagagaatca ctaaccagag 300  
 5 acgagactca gtgagtgagc aggtgttttg gacaatggac tggttgagcc 350  
 catccctatt ataaaaatgt ctcagagcaa ccgggagctg gtggttgact 400  
 10 ttctctccta caagctttcc cagaaaggat acagctggag tcagtttagt 450  
 gatgtggaag agaacaggac tgaggcccca gaagggactg aatcggagat 500  
 ggagaccccc agtgccatca atggcaacc atcctggcac ctggcagaca 550  
 15 gccccgcggt gaatggagcc actggccaca gcagcagttt ggatgcccgg 600  
 gaggtgatcc ccatggcagc agtaaagcaa gcgctgaggg aggcaggcga 650  
 20 cgagtttgaa ctgcggtacc ggcgggcatt cagtgcactg acatcccagc 700  
 tccacatcac cccagggaca gcatatcaga gctttgaaca ggtagtgaat 750  
 gaactcttcc gggatgggggt aaactgggggt cgcattgtgg cctttttctc 800  
 25 cttcggcggg gcaactgtgcg tggaaagcgt agacaaggag atgcaggtat 850  
 tggtgagtcg gatcgcagct tggatggcca cttacctgaa tgaccaccta 900  
 30 gagccttggga tccaggagaa cggcggctgg gatacttttg tggaaactcta 950  
 tgggaacaat gcagcagccg agagccgaaa gggccaggaa cgcttcaacc 1000  
 gctggttcct gacgggcatg actgtggccg gcgtggttct gctgggctca 1050  
 35 ctcttcagtc ggaaatgacc agacactgac catccactct accctcccac 1100  
 ccccttctct gctccaccac atcctccgtc cagccgccat tgccaccagg 1150  
 40 agaaccacta catgcagccc atgcccacct gcccatcaca gggttgggccc 1200  
 cagatctggt cccttgagc tagttttcta gaatttatca cacttctgtg 1250  
 agacccccac acctcagttc ctttggcctc agaattcaca aaatttccac 1300  
 45 aaaatctgtc caaaggaggc tggcaggtat ggaagggttt gtggctgggg 1350  
 gcaggagggc cctacctgat tggtgcaacc cttaccctt agcctccctg 1400  
 50 aaaatgtttt tctgccaggg agcttgaaag ttttcagaac ctcttcccca 1450  
 gaaaggagac tagattgcct ttgttttgat gtttgtggcc tcagaattga 1500  
 tcattttccc cccactctcc ccacactaac ctgggttccc tttccttcca 1550  
 55 tccctacccc ctaagagcca tttaggggcc acttttgact agggattcag 1600  
 gctgcttggg ataaagatgc aaggaccagg actccctcct cacctctgga 1650  
 60 ctggctagag tcctcactcc cagtccaaat gtcctccaga agcctctggc 1700  
 tagaggccag cccacccag gagggagggg gctatagcta caggaagcac 1750  
 cccatgccaa agctaggggtg gcccttgagc ttcagcacca ccctagtccc 1800  
 65 ttcccctccc tggctcccat gaccatactg agggaccaac tgggccaag 1850  
 acagatgccc cagagctggt tatggcctca gctgcctcac ttctacaag 1900

ES 2 374 954 T3

agcagcctgt ggcacatctttg ccttgggctg ctcctcatgg tgggttcagg 1950  
 5 ggactcagcc ctgaggtgaa agggagctat caggaacagc tatgggagcc 2000  
 ccagggtcct ccctacctca ggcaggaagg gcaggaagga gagcctgctg 2050  
 catgggggtgg ggtagggctg actagaaggg ccagtcctgc ctggccaggc 2100  
 10 agatctgtgc cccatgcctg tccagcctgg gcagccaggc tgccaaggcc 2150  
 agagtggcct ggccaggagc tcttcaggcc tccctctctc ttctgctcca 2200  
 cccttggcct gtctcatccc caggggtccc agccaccccg ggctctctgc 2250  
 15 tgtacatatt tgagactagt ttttattcct tgtgaagatg atatactatt 2300  
 tttgttaagc gtgtctgtat ttatgtgtga ggagctgctg gcttgcaagt 2350  
 20 cgcgtgcacg tggagagctg gtgcccggag attggacggc ctgatgctcc 2400  
 ctcccctgcc ctggtccagg gaagctggcc gagggctcctg gctcctgagg 2450  
 25 ggcacatgcc cctcccccaa cccccacccc acaactgttc cagctctttg 2500  
 aaatagtctg tgtgaagggtg aaagtgcagt tcagtaataa actgtgttta 2550  
 ctcagtgaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2575  
 30 <210> 22  
 <211> 1154  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 35 <400> 22  
 cgctcaggggaggc aggcgggtgc gcgcctgcgg ggcggagatg ggcagggggc 50  
 ggtgctgctggg tcccagctctg cagttaaggg ggcaggagtg gcgctgctca 100  
 40 cctctggtgc caaagggcgg cgcagcggct gccgagctcg gccctggagg 150  
 cggcgagaac atggtgcgca ggttcttggg gaccctccgg attcggcgcg 200  
 45 cgtgctggccc gccgagagtg agggttttcg tggttcacat cccgctgctc 250  
 acgggggagtg gggcagcggc aggggctgccc gccgctgtgg ccctcgtgct 300  
 gatgctactg aggagccagc gtctagggca gcagccgctt cctagaagac 350  
 50 caggtcatga tgatgggagc cgcccagatg gcggagctgc tgctgctcca 400  
 cggcgaggag cccaactgcg ccgaccccg cactctcacc cgacccgtgc 450  
 55 acgacgctgc ccgggagggc ttcttgaca cgctgggtgt gctgcaccgg 500  
 gccggggcgc ggctggacgt gcgcatgcc tggggccgct tgcccgtgga 550  
 cctggctgag gagctgggccc atcgcgatgt cgcacggctc ctgctgctgg 600  
 60 ctgctgggggg caccagaggc agtaaccatg cccgcataga tgccgaggaa 650  
 ggtccctcag acatccccga ttgaaagaac cagagaggct ctgagaaacc 700  
 65 tcgggaaact tagatcatca gtcaccgaag gtcctacagg gccacaactg 750  
 cccccccac aaccacccc gctttcgtag ttttcattta gaaaatagag 800  
 ctttttaaaa tgtcctgcct tttaacgtag atatatgcct tccccacta 850

ES 2 374 954 T3

ccgtaaagt ccatttatat cattttttat atattcctat aaaaatgtaa 900  
 5 aaaagaaaa caccgcttct gccttttcac tgtgttgag ttttctggag 950  
 tgagcactca cgccctaagc gcacattcat gtgggcattt cttgagacc 1000  
 tcgagcctc cggaagctgt cgacttcatg acaagcattt tgtgaactag 1050  
 10 ggaagctcag gggggttact ggcttctctt gagtcacact gctagcaaat 1100  
 ggcagaacca aagctcaaat aaaaataaaa taattttcat tcattcactc 1150  
 aaaa 1154  
 15 <210> 23  
 <211> 5511  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 20 <400> 23  
 acacacacac acccctccc tgccatccct ccccggactc cggctccggc 50  
 25 tccgattgca atttgcaacc tccgctgccg tcgccgcagc agccaccaat 100  
 tcgccagcgg ttcaggtggc tcttgctcgc atgtcctagc ctagggggccc 150  
 ccgggcccga cttggctggg ctcccttcac cctctgcgga gtcagaggg 200  
 30 cgaacgacgc tctgcaggtg ctgggcttgc ttttcagcct ggcccggggc 250  
 tccgaggtgg gcaactctca ggcagtggt cctgggactc tgaatggcct 300  
 35 gagtgtgacc ggcgatgctg agaaccaata ccagacactg tacaagctct 350  
 acgagaggtg tgaggtggg atggggaacc ttgagattgt gctcacggga 400  
 cacaatgccg acctctcctt cctgcagtgg attcgagaag tgacaggcta 450  
 40 tgtcctcgtg gccatgaatg aattctctac tctaccattg cccaacctcc 500  
 gcgtggtgag agggaccag gtctacgatg ggaagtttgc catcttcgtc 550  
 atgttgaact ataacaccaa ctccagccac gctctgcgcc agctccgctt 600  
 45 gactcagctc accgagattc tgtcaggggg tgtttatatt gagaagaacg 650  
 ataagctttg tcacatggac acaattgact ggagggacat cgtgaggac 700  
 50 cgagatgctg agatagtggt gaaggacaat ggcagaagct gtccccctg 750  
 tcatgaggtt tgcaaggggc gatgctgggg tcctggatca gaagactgcc 800  
 55 agacattgac caagaccatc tgtgtcctc agtgtaatgg tcaactgctt 850  
 gggcccaacc ccaaccagtg ctgccatgat gagtgtgccg ggggctgctc 900  
 aggcctcag gacacagact gctttgcctg ccggcacttc aatgacagtg 950  
 60 gagcctgtgt acctcgctgt ccacagcctc ttgtctaca caagctaact 1000  
 ttccagctgg aaccaatcc ccacaccaag tatcagtatg gaggagtttg 1050  
 65 tgtagccagc tgtccccata actttgtggg ggatcaaaca tcctgtgtca 1100  
 gggcctgtcc tcctgacaag atggaagtag ataaaaatgg gctcaagatg 1150  
 tgtgagcctt gtgggggact atgtcccaaa gcctgtgagg gaacaggctc 1200

ES 2 374 954 T3

tgggagccgc ttccagactg tggactcgag caacattgat ggatttgtga 1250  
 5 actgcaccaa gatcctgggc aacctggact ttctgatcac cggcctcaat 1300  
 ggagaccctt ggcacaagat ccctgccctg gacccagaga agctcaatgt 1350  
 cttccggaca gtacgggaga tcacaggtta cctgaacatc cagtcctggc 1400  
 10 cgccccacat gcacaacttc agtggtttttt ccaatttgac aaccattgga 1450  
 ggcagaagcc tctacaaccg gggcttctca ttgttgatca tgaagaactt 1500  
 15 gaatgtcaca tctctgggct tccgatccct gaaggaaatt agtgctgggc 1550  
 gtatctatat aagtgccaat aggcagctct gctaccacca ctctttgaac 1600  
 tggaccaagg tgcttcgggg gcctacggaa gagcgactag acatcaagca 1650  
 20 taatcggccg cgcagagact gcgtggcaga gggcaaagtg tgtgaccac 1700  
 tgtgctcctc tgggggatgc tggggcccag gccctggtca gtgcttgtcc 1750  
 25 tgtcgaaatt atagccgagg aggtgtctgt gtgaccact gcaactttct 1800  
 gaatggggag cctcgagaat ttgccatga ggccgaatgc ttctcctgcc 1850  
 acccggaatg ccaacccatg gagggcactg ccacatgcaa tggctcgggc 1900  
 30 tctgatactt gtgctcaatg tgcccatttt cgagatgggc cccactgtgt 1950  
 gagcagctgc ccccatggag tcctagggtgc caagggcca atctacaagt 2000  
 35 acccagatgt tcagaatgaa tgctggccct gccatgagaa ctgcaccag 2050  
 ggggtgtaaag gaccagagct tcaagactgt ttaggacaaa cactggtgct 2100  
 gatcggcaaa acccatctga caatggcttt gacagtgata gcaggattgg 2150  
 40 tagtgatttt catgatgctg ggcggcactt ttctctactg gcgtgggagc 2200  
 cggattcaga ataaaagggc tatgaggcga tacttggaac ggggtgagag 2250  
 45 catagagcct ctggaccca gtgagaaggc taacaaagtc ttggccagaa 2300  
 tcttcaaaga gacagagcta aggaagctta aagtgcttgg ctcggtgtc 2350  
 tttggaactg tgcacaaagg agtgtggatc cctgaggggtg aatcaatcaa 2400  
 50 gattccagtc tgcattaaag tcattgagga caagagtgga cggcagagtt 2450  
 ttcaagctgt gacagatcat atgctggcca ttggcagcct ggaccatgcc 2500  
 55 cacattgtaa ggctgctggg actatgcca gggatcatctc tgcagcttgt 2550  
 cactcaatat ttgcctctgg gttctctgct ggatcatgtg agacaacacc 2600  
 ggggggact gggggccacag ctgctgctca actggggagt acaaattgcc 2650  
 60 aagggaatgt actaccttga ggaacatggt atggtgcata gaaacctggc 2700  
 tgcccgaaac gtgctactca agtcacccag tcaggttcag gtggcagatt 2750  
 65 ttggtgtggc tgacctgctg cctcctgatg ataagcagct gctatacagt 2800  
 gaggccaaga ctccaattaa gtggatggcc cttgagagta tccactttgg 2850  
 gaaatacaca caccagagtg atgtctggag ctatggtgtg acagtttggg 2900

ES 2 374 954 T3

agttgatgac cttcggggca gagccctatg cagggctacg attggctgaa 2950  
 5 gtaccagacc tgctagagaa gggggagcgg ttggcacagc cccagatctg 3000  
 cacaattgat gtctacatgg tgatggtcaa gtggtggatg attgatgaga 3050  
 acattcgccc aaccttttaa gaactagcca atgagttcac caggatggcc 3100  
 10 cgagaccac cacggtatct ggtcataaag agagagagtg ggcctggaat 3150  
 agcccctggg ccagagcccc atggtctgac aaacaagaag ctagaggaag 3200  
 tagagctgga gccagaacta gacctagacc tagacttga agcagaggag 3250  
 15 gacaacctgg caaccaccac actgggctcc gccctcagcc taccagttag 3300  
 aacacttaat cggccacgtg ggagccagag ccttttaagt ccatcatctg 3350  
 20 gatacatgcc catgaaccag ggtaatcttg gggagtcttg ccaggagtct 3400  
 gcagtttctg ggagcagtga acggtgcccc cgtccagtct ctctacacc 3450  
 aatgccacgg ggatgcctgg catcagagtc atcagagggg catgtaacag 3500  
 25 gctctgaggc tgagctccag gagaaagtgt caatgtgtag gagccggagc 3550  
 aggagccgga gccacggcc acgcgagat agcgcctacc attcccagcg 3600  
 30 ccacagtctg ctgactcctg ttaccccact ctcccaccc gggtagagg 3650  
 aagaggatgt caacggttat gtcagccag atacacacct caaaggtagt 3700  
 ccctcctccc ggggaaggcac ctttcttca gtgggtctca gttctgtcct 3750  
 35 gggtagtcaa gaagaagatg aagatgagga gtatgaatac atgaaccgga 3800  
 ggagaaggca cagtccacct catcccccta ggccaagttc ccttgaggag 3850  
 40 ctgggttatg agtacatgga tgtgggtca gacctcagt cctctctggg 3900  
 cagcacacag agttgcccac tccaccctgt acccatcatg cccactgcag 3950  
 gcacaactcc agatgaagac tatgaatata tgaatcggca acgagatgga 4000  
 45 ggtggtcctg ggggtgatta tgcagccatg ggggcctgcc cagcatctga 4050  
 gcaagggat gaagagatga gagcttttca ggggcctgga catcaggccc 4100  
 50 cccatgtcca ttatgcccgc ctaaaaactc tacgtagctt agaggctaca 4150  
 gactctgcct ttgataacct tgattactgg catagcaggc ttttcccaa 4200  
 ggctaatacc cagagaacgt aactcctgct ccctgtggca ctcaggagc 4250  
 55 atttaatggc agctagtgcc tttagagggt accgtcttct ccctattccc 4300  
 tctctctccc aggtcccagc cccttttccc cagtcccaga caattccatt 4350  
 60 caatctttgg aggtttttaa acattttgac acaaaattct tatggtatgt 4400  
 agccagctgt gcactttctt ctctttcca accccaggaa aggttttctt 4450  
 tattttgtgt gctttcccag tcccattcct cagcttctt acaggcactc 4500  
 65 ctggagatat gaaggattac tctccatata ccttcctctc aggctcttga 4550  
 ctacttgaa ctaggctctt atgtgtgcct ttgtttcca tcagactgtc 4600

ES 2 374 954 T3

aagaagagga aagggaggaa acctagcaga ggaaagtgta attttggttt 4650  
 5 atgactctta accccctaga aagacagaag cttaaaatct gtgaagaaag 4700  
 aggttaggag tagatattga ttactatcat aattcagcac ttaactatga 4750  
 gccaggcatc atactaaact tcacctacat tatctcactt agtcctttat 4800  
 10 catccttaaa acaattctgt gacatacata ttatctcatt ttacacaaag 4850  
 ggaagtcggg catggtggct catgcctgta atctcagcac tttgggaggc 4900  
 tgaggcagaa ggattacctg aggcaaggag tttgagacca gcttagccaa 4950  
 15 catagtaaga ccccatctc tttaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000  
 actttagaac tgggtgcagt ggctcatgcc tgtaatcca gccagcactt 5050  
 20 tgggaggctg agatgggaag atcacttgag cccagaatta gagataagcc 5100  
 tatggaaaca tagcaagaca ctgtctctac aggggaaaaa aaaaaaagaa 5150  
 actgagcctt aaagagatga aataaattaa gcagtagatc caggatgcaa 5200  
 25 aatcctcca attcctgtgc atgtgctctt attgtaaggt gccaaagaaa 5250  
 actgatttaa gttacagccc ttgtttaagg ggcactgttt cttgtttttg 5300  
 30 cactgaatca agtctaacc caacagccac atcctcctat acctagacat 5350  
 ctcatctcag gaagtgggtg tgggggtagt cagaaggaaa aataactgga 5400  
 35 catctttgtg taaaccataa tccacatgtg ccgtaaatga tcttactcc 5450  
 ttatccgagg gcaaattcac aaggatcccc aagatccact tttagaagcc 5500  
 attctcatcc a 5511  
 40 <210> 24  
 <211> 5484  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 45 <400> 24  
 aattgtcagc acgggatctg agacttcaa aaaatgaagc cggcgacagg 50  
 actttgggtc tgggtgagcc ttctcgtggc ggcggggacc gtccagccca 100  
 50 gcgatttctca gtcagtggtg gcaggaacgg agaataaaact gagctctctc 150  
 tctgacctgg aacagcagta ccgagccttg cgcaagtact atgaaaactg 200  
 55 tgaggttgtc atgggcaacc tggagataac cagcattgag cacaaccggg 250  
 acctctcctt cctgcggtct gttcgagaag tcacaggcta cgtgttagtg 300  
 gctcttaatc agtttcgtta cctgcctctg gagaatttac gcattattcg 350  
 60 tgggacaaaa ctttatgagg atcgatatgc cttggcaata tttttaaact 400  
 acagaaaaga tggaaacttt ggacttcaag aacttggatt aaagaacttg 450  
 acagaaatcc taaatgggtg agtctatgta gaccagaaca aattcctttg 500  
 65 ttatgcagac accattcatt ggcaagatat tgttcggaac ccatggcctt 550  
 ccaacttgac tcttgtgtca acaaatggta gttcaggatg tggacgttgc 600

ES 2 374 954 T3

cataagtcct gtactggccg ttgctgggga cccacagaaa atcattgcca 650  
 5 gactttgaca aggacggtgt gtgcagaaca atgtgacggc agatgctacg 700  
 gaccttacgt cagtgactgc tgccatcgag aatgtgctgg aggctgctca 750  
 ggacctaagg acacagactg ctttgccctgc atgaatttca atgacagtgg 800  
 10 agcatgtggt actcagtgtc cccaaacctt tgtctacaat ccaaccacct 850  
 ttcaactgga gcacaatttc aatgcaaagt acacatatgg agcattctgt 900  
 gtcaagaaat gtccacataa ctttgtggta gattccagtt cttgtgtgcg 950  
 15 tgcctgccct agttccaaga tggaagtaga agaaaatggg attaaaatgt 1000  
 gtaaaccttg cactgacatt tgcccaaaag cttgtgatgg cattggcaca 1050  
 20 ggatcattga tgtcagctca gactgtggat tccagtaaca ttgacaaatt 1100  
 cataaactgt accaagatca atgggaattt gatctttcta gtcactggta 1150  
 25 ttcatgggga cccttacaat gcaattgaag ccatagacc agagaaactg 1200  
 aacgtctttc ggacagtcag agagataaca ggtttcctga acatacagtc 1250  
 atggccacca aacatgactg acttcagtgt tttttctaac ctggtgacca 1300  
 30 ttggtggaag agtactctat agtggcctgt ccttgcttat cctcaagcaa 1350  
 cagggcatca cctctctaca gttccagtc ctgaaggaaa tcagcgcagg 1400  
 aaacatctat attactgaca acagcaacct gtgttattat cataccatta 1450  
 35 actggacaac actcttcagc acaatcaacc agagaatagt aatccgggac 1500  
 aacagaaaag ctgaaaattg tactgctgaa ggaatgggtg gcaaccatct 1550  
 40 gtgttccagt gatggctggt ggggacctgg gccagaccaa tgtctgtcgt 1600  
 gtcgccgctt cagtagagga aggatctgca tagagtcttg taacctctat 1650  
 gatggtgaat ttcgggagtt tgagaatggc tccatctgtg tggagtgtga 1700  
 45 cccccagtgt gagaagatgg aagatggcct cctcacatgc catggaccgg 1750  
 gtcctgacaa ctgtacaaag tgctctcatt ttaaagatgg cccaaactgt 1800  
 50 gtggaaaaat gtccagatgg cttacagggg gcaaacagtt tcattttcaa 1850  
 gtatgctgat ccagatcggg agtgccacc atgcatcca aactgcacc 1900  
 aaggggtgaa cgggccact agtcatgact gcatttacta cccatggacg 1950  
 55 ggccattcca ctttaccaca acatgctaga actcccctga ttgcagctgg 2000  
 agtaattggt gggctcttca ttctggcat tgtgggtctg acatttgctg 2050  
 60 tttatgtag aaggaagagc atcaaaaaga aaagagcctt gagaagattc 2100  
 ttgaaacag agttggtgga accattaact cccagtggca cagcaccaa 2150  
 tcaagctcaa cttcgtatct tgaagaaac tgagctgaag agggtaaaag 2200  
 65 tccttggtc aggtgctttt ggaacggtt ataaaggtat ttgggtacct 2250  
 gaaggagaaa ctgtgaagat tcctgtggct attaagattc ttaatgagac 2300



ES 2 374 954 T3

aactggtccc aaggcaaatg tggagttcat ggatgaagct ctgatcatgg 2350  
 5 caagtatgga tcatccacac ctagtccggt tgctgggtgt gtgtctgagc 2400  
 ccaaccatcc agctggttac tcaacttatg ccccatggct gcctgttgga 2450  
 gtatgtccac gagcacaagg ataacattgg atcacaactg ctgcttaact 2500  
 10 ggtgtgtcca gatagctaag ggaatgatgt acctggaaga aagacgactc 2550  
 gttcatcggg atttggcagc ccgtaatgtc ttagtgaaat ctccaaacca 2600  
 15 tgtgaaaatc acagattttg ggctagccag actcttgaa ggagatgaaa 2650  
 aagagtacaa tgctgatgga ggaaagatgc caattaaatg gatggctctg 2700  
 gagtgtatac attacaggaa attcacccat cagagtgacg tttggagcta 2750  
 20 tggagttact atatgggaac tgatgacctt tggaggaaaa ccctatgatg 2800  
 gaattccaac gcgagaaatc cctgatttat tagagaaaagg agaacgtttg 2850  
 25 cctcagcctc ccatctgcac tattgacggt tacatggtca tgggtcaaag 2900  
 ttggatgatt gatgctgaca gtagacctaa atttaaggaa ctggctgctg 2950  
 agttttcaag gatggctcga gaccctcaa gatacctagt tattcaggg 3000  
 30 gatgatcgta tgaagcttcc cagtccaaat gacagcaagt tctttcagaa 3050  
 tctcttggat gaagaggatt tggagatat gatggatgct gaggagtact 3100  
 35 tggtcctca ggctttcaac atcccacctc ccatctatac ttccagagca 3150  
 agaattgact cgaataggag tgaaattgga cacagccctc ctctgccta 3200  
 ccccccatg tcaggaaacc agtttgata ccgagatgga ggttttgctg 3250  
 40 ctgaacaagg agtgtctgtg ccctacagag cccaactag cacaattcca 3300  
 gaagctcctg tggcacaggg tgctactgct gagatTTTTg atgactcctg 3350  
 ctgtaatggc accctacgca agccagtggc acccatgct caagaggaca 3400  
 45 gtagcaccca gaggtacagt gctgaccca ccgtgtttgc ccgagaacgg 3450  
 agcccacgag gagagctgga tgaggaagg tacatgactc ctatgcgaga 3500  
 50 caaacccaaa caagaatacc tgaatccagt ggaggagaac cttttgttt 3550  
 ctcgagaaaa aatggagac cttcaagcat tggataatcc cgaatatcac 3600  
 55 aatgcatcca atggtccacc caaggccgag gatgagtatg tgaatgagcc 3650  
 actgtacctc aacacctttg ccaacacctt gggaaaagct gactacctga 3700  
 agaacaacat actgtcaatg ccagagaagg ccaagaaagc gtttgacaac 3750  
 60 cctgactact ggaaccacag cctgccacct cggagcacc ttcagcacc 3800  
 agactacctg caggagtaca gcacaaaata tttttataaa cagaatgggc 3850  
 ggatccggcc tattgtggca gagaatcctg aatacctctc tgagtctcc 3900  
 65 ctgaagccag gactgtgct gccgcctcca cttacagac accggaatac 3950  
 tgtggtgtaa gctcagttgt ggttttttag gtggagagac acacctgctc 4000

ES 2 374 954 T3

caatttcccc acccccctct ctttctctgg tggctttcct tctaccccaa 4050  
 5 ggccagtagt tttgacactt cccagtgga gatacagaga tgcaatgata 4100  
 gttatgtgct tacctaactt gaacattaga gggaaagact gaaagagaaa 4150  
 gataggagga accacaatgt ttcttcattt ctctgcatgg gttggtcagg 4200  
 10 agaatgaaac agctagagaa ggaccagaaa atgtaaggca atgctgccta 4250  
 ctatcaaact agctgtcact ttttttcttt ttctttttct ttctttgttt 4300  
 ctttcttctt cttctttttt tttttttttt taaagcagat ggttgaaaca 4350  
 15 cccatgctat ctgttcctat ctgcaggaac tgatgtgtgc atatttagca 4400  
 tccctggaaa tcataataaa gtttccatta gaacaaaaga ataacatttt 4450  
 20 ctataacata tgatagtgtc tgaaattgag aatccagttt ctttcccag 4500  
 cagtttctgt cctagcaagt aagaatggcc aactcaactt tcataattta 4550  
 25 aaaatctcca ttaaagttat aactagtaat tatgttttca acactttttg 4600  
 gtttttttca ttttgttttg ctctgaccga ttcctttata tttgctcccc 4650  
 tatttttggc ttttaatttct aattgcaaag atgtttacat caaagcttct 4700  
 30 tcacagaatt taagcaagaa atattttaat atagtgaaat ggccactact 4750  
 ttaagtatac aatctttaaataa ataagaaagg gaggctaata tttttcatgc 4800  
 35 tatcaaatta tcttcaccct catcctttac atttttcaac attttttttt 4850  
 ctccataaat gacactactt gataggccgt tggttgtctg aagagtagaa 4900  
 gggaaactaa gagacagttc tctgtggttc aggaaaacta ctgatacttt 4950  
 40 caggggtggc ccaatgaggg aatccattga actggaagaa acacactgga 5000  
 ttgggtatgt ctacctggca gatactcaga aatgtagttt gcacttaagc 5050  
 45 tgtaatttta tttgttcttt ttctgaactc cattttggat tttgaatcaa 5100  
 gcaatatgga agcaaccagc aaattaacta atttaagtac atttttaaaa 5150  
 aaagagctaa gataaagact gtggaaatgc caaaccaagc aaattaggaa 5200  
 50 ccttgcaacg gtatccaggg actatgatga gaggccagca cattatcttc 5250  
 atatgtcacc tttgctacgc aaggaaattt gttcagttcg tatacttcgt 5300  
 55 aagaaggaat gcgagtaagg attggcttga attccatgga atttctagta 5350  
 tgagactatt tatatgaagt agaaggtaac tctttgcaca taaattggta 5400  
 taataaaaag aaaaacacaa acattcaaag cttagggata ggtccttggg 5450  
 60 tcaaaagttg taaataaatg tgaaacatct tctc 5484

<210> 25  
 <211> 4093  
 <212> ADN  
 65 <213> Homo sapiens

<400> 25  
 cgcgcgctgc ctgaggacgc cgcgggcccc gcccccgcca tgggcgcccc 50

ES 2 374 954 T3

5      tgctgcgcc ctcgcgctct gcgtggccgt ggccatcgtg gccgggcct 100  
 cctcggagtc cttggggacg gagcagcgcg tcgtggggcg agcggcagaa 150  
 gtcccgggcc cagagcccgg ccagcaggag cagttggtct tcggcagcgg 200  
 10     ggatgctgtg gagctgagct gtcccccgcc cgggggtggt cccatggggc 250  
 ccactgtctg ggtcaaggat ggcacagggc tggtgccctc ggagcgtgtc 300  
 ctggtggggc cccagcggct gcaggtgctg aatgcctccc acgaggactc 350  
 15     cggggcctac agctgccggc agcggctcac gcagcgcgta ctgtgccact 400  
 tcagtgtgcy ggtgacagac gctccatcct cgggagatga cgaagacggg 450  
 gaggacgagg ctgaggacac aggtgtggac acaggggccc cttactggac 500  
 20     acggcccagag cggatggaca agaagctgct ggccgtgccg gccgccaaca 550  
 ccgtccgctt ccgctgcca gccgctggca acccactcc ctccatctcc 600  
 25     tggctgaaga acggcagggg gttccgcggc gagcaccgca ttggaggcat 650  
 caagctgcgg catcagcagt ggagcctggt catggaaagc gtggtgccct 700  
 cggaccgcgg caactacacc tgcgtcgtgg agaacaagtt tggcagcatc 750  
 30     cggcagacgt acacgctgga cgtgctggag cgctccccgc accggcccat 800  
 cctgcaggcg gggctgccgg ccaaccagac ggcggtgctg ggcagcgacg 850  
 35     tggagttcca ctgcaaggty tacagtgacg cacagcccca catccagtgg 900  
 ctcaagcacg tggaggtgaa cggcagcaag gtgggcccgg acggcacacc 950  
 ctacgttacc gtgctcaaga cggcgggcyg taacaccacc gacaaggagc 1000  
 40     tagaggttct ctccttgca aacgtcacct ttgaggacgc cggggagtac 1050  
 acctgcctgg cgggcaattc tattgggttt tctcatcact ctgctgggct 1100  
 45     ggtggtgctg ccagccgagg aggagctggt ggaggctgac gaggcgggca 1150  
 gtgtgtatgc aggcatactc agctacgggg tgggcttctt cctgttcatc 1200  
 ctggtggtgg cggctgtgac gctctgccgc ctgcygagcc cccccaagaa 1250  
 50     aggcctgggc tccccaccg tgcacaagat ctcccgctc ccgctcaagc 1300  
 gacaggtgtc cctggagtcc aacgcgtcca tgagctcaa cacaccactg 1350  
 55     gtgcygcatc caaggctgtc ctcaagggag ggccccacgc tggccaatgt 1400  
 ctccgagctc gagctgcctg ccgaccccaa atgggagctg tctcgggcc 1450  
 ggctgaccct gggcaagccc cttggggagg gctgcttcgg ccaggtggtc 1500  
 60     atggcggagg ccatcggcat tgacaaggac cgggccgcca agcctgtcac 1550  
 cgtagccgtg aagatgctga aagacgatgc cactgacaag gacctgtcgg 1600  
 65     acctggtgtc tgagatggag atgatgaaga tgatcgggaa acacaaaaac 1650  
 atcatcaacc tgctgggcyg ctgcacgcag ggcyggcccc tgtacgtgct 1700  
 ggtggagtac gcggccaagg gtaacctgcy ggagtttctg cgggcygcyg 1750

ES 2 374 954 T3

ggccccggg cctggactac tccttcgaca cctgcaagcc gcccgaggag 1800  
 5 cagctcacct tcaaggacct ggtgtcctgt gcctaccagg tggcccgggg 1850  
 catggagtac ttggcctccc agaagtgcac ccacagggac ctggctgccc 1900  
 gcaatgtgct ggtgaccgag gacaacgtga tgaagatcgc agacttcggg 1950  
 10 ctggcccggg acgtgcacaa cctcgactac tacaagaaga caaccaacgg 2000  
 ccggctgccc gtgaagtgga tggcgcctga ggcttggtt gaccgagtct 2050  
 acactcacca gagtgacgtc tggtcctttg gggctctgct ctgggagatc 2100  
 15 ttcacgctgg ggggctcccc gtaccccggc atccctgtgg aggagctctt 2150  
 caagctgctg aaggagggcc accgcatgga caagcccgcc aactgcacac 2200  
 20 acgacctgta catgatcatg cgggagtgtc ggcatgccgc gccctcccag 2250  
 aggcccacct tcaagcagct ggtggaggac ctggaccgtg tccttaccgt 2300  
 gacgtccacc gacgagtacc tggacctgtc ggcgcctttc gagcagtact 2350  
 25 ccccggtggt ccaggacacc cccagctcca gctcctcagg ggacgactcc 2400  
 gtgtttgccc acgacctgct gccccggcc ccaccagca gtgggggctc 2450  
 30 gcggacgtga agggccactg gtcccccaaca atgtgagggg tccctagcag 2500  
 ccctccctgc tgctggtgca cagccactcc ccggcatgag actcagtgca 2550  
 gatggagaga cagctacaca gagctttggt ctgtgtgtgt gtgtgtgctg 2600  
 35 gtgtgtgtgt gtgtgcacat ccgctgtgtc ctgtgtgctg gcgcatcttg 2650  
 cctccagggt cagaggtacc ctgggtgtcc ccgctgctgt gcaacggtct 2700  
 40 cctgactggt gctgcagcac cgaggggcct ttgttctggg gggaccagct 2750  
 gcagaatgta agtgggcca cccggtggga ccccgtgggg caggagctg 2800  
 ggcccacat ggctcggcct ctgcctttgc accacgggac atcacagggt 2850  
 45 gcgctcggcc cctcccacac ccaaagctga gcctgcaggg aagccccaca 2900  
 tgtccagcac cttgtgcctg ggggtgtagt ggcaccgcct cccacactcc 2950  
 50 aggctttccc acttcccacc ctgcccctca gagactgaaa ttacgggtac 3000  
 ctgaagatgg gagcctttac cttttatgca aaaggtttat tccggaaact 3050  
 agtgtacatt tctataaata gatgctgtgt atatggtata tatacatata 3100  
 55 tatatataac atatatggaa gaggaaaagg ctggtacaac ggaggcctgc 3150  
 gaccctgggg gcacaggagg caggcatggc cctgggcggg gcgtgggggg 3200  
 60 gcgtggaggg aggccccagg ggtctcacc atgcaagcag aggaccagg 3250  
 ctttttctgg caccgcagtt ttgttttaa actggacctg tatatttgta 3300  
 aagctattta tgggcccctg gactcctgt tcccacacc caacacttcc 3350  
 65 agcatttagc tggccacatg gcggagagtt ttaattttta acttattgac 3400  
 aaccgagaag gtttatcccg ccgatagagg gacggccaag aatgtacgtc 3450

ES 2 374 954 T3

5 cagcctgccc cggagctgga ggatcccctc caagcctaaa aggttggttaa 3500  
 tagttggagg tgattccagt gaagatattt tatttgcttt gtcctttttc 3550  
 aggagaatta gatttctata ggatttttct ttaggagatt tatttttttg 3600  
 acttcaaagc aagctggtat tttcatacaa attcttctaa ttgctgtgtg 3650  
 10 tcccaggcag ggagacgggt tccagggagg ggccggccct gtgtgcagg 3700  
 tccgatgtta ttagatgtta caagtttata tataatctata tatataattt 3750  
 attgagtttt tacaagatgt atttgttgta gacttaacac ttcttacgca 3800  
 15 atgcttctag agttttatag cctggactgc tacctttcaa agcttggagg 3850  
 gaagccgtga attcagttgg ttcgttctgt actgttactg ggccctgagt 3900  
 20 ctgggcagct gtcctttgct tgcctgcagg gccatggctc aggggtgttct 3950  
 cttcttgggg cccagtgcac ggtggccaga ggtgtcacc aaaccggcag 4000  
 25 gtgcgatttt gttaaccag cgacgaactt tccgaaaaat aaagacacct 4050  
 ggttgctaac ctgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 4093

<210> 26  
 <211> 8680  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 26  
 35 acggggcctg aagcggcggg accggtgctg gcggcggcag ctgaggcctt 50  
 ggccgaagcc gcgcgaaact cagggcaaga tgcttggaa cggacctgcc 100  
 gccgccacca ccgctgccac cacatctagc aatgtgagcg tcctgcagca 150  
 40 gtttgccagt ggcctaaaga gccggaatga ggaaaccagg gccaaagccg 200  
 ccaaggagct ccagcactat gtcacatgg aactccgaga gatgagtcaa 250  
 45 gaggagtcta ctcgcttcta tgaccaactg aaccatcaca tttttgaatt 300  
 ggtttccagc tcagatgcca atgagaggaa aggtggcatc ttggccatag 350  
 ctgacctcat aggagtggaa ggtgggaatg ccacccgaat tggcagattt 400  
 50 gccaaactatc ttcggaacct cctcccctcc aatgaccagc ttgtcatgga 450  
 aatggcatcc aaggccattg gccgtcttgc catggcaggg gacactttta 500  
 55 ccgctgagta cgtggaattt gaggtgaagc gagccctgga atggctgggt 550  
 gctgaccgca atgagggccg gagacatgca gctgtcctgg ttctccgtga 600  
 gctggccatc agcgtcccta ctttcttctt ccagcaagtg caacccttct 650  
 60 ttgacaacat ttttgtggcc gtgtgggacc ccaaaccagg catccgtgag 700  
 ggagctgtag ccgcccttcg tgcctgtctg atttctacaa cccagcgtga 750  
 gccgaaggag atgcagaagc ctcagtggta caggcacaca tttgaagaag 800  
 65 cagagaaggg atttgatgag accttgcca aagagaaggg catgaatcgg 850  
 gatgatcgga tccatggagc cttgttgatc cttaacgagc tgggtccgaat 900

ES 2 374 954 T3

cagcagcatg gagggagagc gtctgagaga agaaatggaa gaaatcacac 950  
 5 agcagcagct ggtacacgac aagtactgca aagatctcat gggcttcgga 1000  
 acaaaacctc gtcacattac ccccttcacc agtttccagg ctgtacagcc 1050  
 ccagcagtca aatgccttgg tggggctgct ggggtacagc tctcaccaag 1100  
 10 gcctcatggg atttgggacc tccccagtc cagctaagtc caccctggtg 1150  
 gagagccggt gttgcagaga cttgatggag gagaaatttg atcaggtgtg 1200  
 ccagtgggtg ctgaaatgca ggaatagcaa gaactcgctg atccaaatga 1250  
 15 caatccttaa tttgttgccc cgcttggctg cattccgacc ttctgccttc 1300  
 acagataccc agtatctcca agataccatg aaccatgtcc taagctgtgt 1350  
 20 caagaaggag aaggaacgta cagcggcctt ccaagccctg gggctacttt 1400  
 ctgtggctgt gaggtctgag ttttaaggctt atttgcctcg cgtgctggac 1450  
 atcatccgag cggccctgcc cccaaaggac ttcgcccata agaggcagaa 1500  
 25 ggcaatgcag gtggatgcca cagtcttcac ttgcatcagc atgctggctc 1550  
 gagcaatggg gccaggcatc cagcaggata tcaaggagct gctggagccc 1600  
 30 atgctggcag tgggactaag ccctgccctc actgcagtgc tctacgacct 1650  
 gagccgtcag attccacagc taaagaagga cattcaagat gggctactga 1700  
 aaatgctgtc cctggctcctt atgcacaaac cccttcgcca cccaggcatg 1750  
 35 cccaagggcc tggcccatca gctggcctct cctggcctca cgaccctccc 1800  
 tgaggccagc gatgtgggca gcatcactct tgccctccga acgcttggca 1850  
 40 gctttgaatt tgaaggccac tctctgacct aatttgttcg ccactgtgcg 1900  
 gatcatttcc tgaacagtga gcacaaggag atccgcatgg aggctgcccg 1950  
 cacctgctcc cgctgctca caccctccat ccacctcatc agtggccatg 2000  
 45 ctcatgtggt tagccagacc gcagtgaag tgggtggcaga tgtgcttagc 2050  
 aaactgctcg tagttgggat aacagatcct gaccctgaca ttcgctactg 2100  
 50 tgtcttggcg tccctggacg agcgttttga tgcacacctg gcccaggcgg 2150  
 agaacttgca ggccttgttt gtggctctga atgaccaggt gtttgagatc 2200  
 cgggagctgg ccatctgcac tgtgggccga ctcagtagca tgaaccctgc 2250  
 55 ctttgtcatg ctttctctgc gcaagatgct catccagatt ttgacagagt 2300  
 tggagcacag tgggattgga agaatcaaag agcagagtgc ccgcatgctg 2350  
 60 gggcacctgg tctccaatgc cccccgactc atccgcccct acatggagcc 2400  
 tattctgaag gcattaatth tgaactgaa agatccagac cctgatccaa 2450  
 acccaggtgt gatcaataat gtcctggcaa caataggaga attggcacag 2500  
 65 gttagtggcc tggaaatgag gaaatgggtt gatgaacttt ttattatcat 2550  
 catggacatg ctccaggatt cctctttgtt ggccaaaagg caggtggctc 2600

ES 2 374 954 T3

5 tgtggaccct gggacagttg gtggccagca ctggctatgt agtagagccc 2650  
 tacaggaagt accctacttt gcttgagggtg ctactgaatt ttctgaagac 2700  
 tgagcagaac caggggtacac gcagagaggc catccgtgtg ttagggcttt 2750  
 taggggcttt ggatccttac aagcaciaaag tgaacattgg catgatagac 2800  
 10 cagtcccggg atgcctctgc tgtcagcctg tcagaatcca agtcaagtca 2850  
 ggattcctct gactatagca ctagtgaaat gctgggtcaac atgggaaact 2900  
 tgcctctgga tgagttctac ccagctgtgt ccatgggtggc cctgatgagg 2950  
 15 atcttccgag accagtcact ctctcatcat cacaccatgg ttgtccaggc 3000  
 catcaccttc atcttcaagt ccctgggact caaatgtgtg cagttcctgc 3050  
 20 cccaggtcat gccacggtc cttaacgtca ttcgagtctg tgatggggcc 3100  
 atccgggaat ttttgttcca gcagctggga atgttggtgt cctttgtgaa 3150  
 gagccacatc agaccttata tggatgaaat agtcaccctc atgagagaat 3200  
 25 tctgggtcat gaacacctca attcagagca cgatcattct tctcattgag 3250  
 caaattgtgg tagctcttgg ggggtgaattt aagctctacc tgccccagct 3300  
 30 gatcccacac atgctgctgt tcttcatgca tgacaacagc ccaggccgca 3350  
 ttgtctctat caagttactg gctgcaatcc agctgtttgg cgccaacctg 3400  
 gatgactacc tgcatttact gctgcctcct attgttaagt tgtttgatgc 3450  
 35 ccctgaagct cactgccat ctcgaaaggc agcgctagag actgtggacc 3500  
 gcctgacgga gtccttggat ttcactgact atgcctcccg gatcattcac 3550  
 40 cctattgttc gaacactgga ccagagccca gaactgctgct ccacagccat 3600  
 ggacacgctg tcttcaactg tttttcagct ggggaagaag taccaaattt 3650  
 tcattccaat ggtgaataaaa gttctggtgc gacaccgaat caatcatcag 3700  
 45 cgctatgatg tgctcatctg cagaattgtc aaggataca cacttgctga 3750  
 tgaagaggag gatcctttga tttaccagca tcggatgctt aggagtggcc 3800  
 50 aaggggatgc attggctagt ggaccagtgg aacaggacc catgaagaaa 3850  
 ctgcacgtca gcaccatcaa cctccaaaag gcctggggcg ctgccaggag 3900  
 55 ggtctcaaaa gatgactggc tggaatggct gagacggctg agcctggagc 3950  
 tgctgaagga ctcatcatcg ccctccctgc gctcctgctg ggccctggca 4000  
 caggcctaca acccgatggc cagggatctc ttcaatgctg cttttgtgtc 4050  
 60 ctgctggtct gaactgaatg aagatcaaca ggatgagctc atcagaagca 4100  
 tcgagttggc cctcacctca caagacatcg ctgaagtcac acagaccctc 4150  
 65 ttaaacttgg ctgaattcat ggaacacagt gacaagggcc ccctgccact 4200  
 gagagatgac aatggcattg ttctgctggg tgagagagct gccaaagtgc 4250  
 gagcatatgc caaagcacta cactacaaag aactggagtt ccagaaaggc 4300

ES 2 374 954 T3

5      cccaccctg ccattctaga atctctcatc agcattaata ataagctaca 4350  
 gcagccggag gcagcggccg gagtgtaga atatgccatg aaacactttg 4400  
 gagagctgga gatccaggct acctggtatg agaaactgca cgagtgggag 4450  
 gatgcccttg tggcctatga caagaaaatg gacaccaaca aggacgaccc 4500  
 10     agagctgatg ctgggccgca tgcgctgcct cgaggccttg ggggaatggg 4550  
 gtcaactcca ccagcagtgc tgtgaaaagt ggaccctggg taatgatgag 4600  
 acccaagcca agatggcccg gatggctgct gcagctgcat ggggtttagg 4650  
 15     tcagtgggac agcatggaag aatacacctg tatgatccct cgggacaccc 4700  
 atgatggggc attttataga gctgtgctgg cactgcatca ggacctctc 4750  
 20     tccttggcac aacagtgcac tgacaaggcc agggacctgc tggatgctga 4800  
 attaactgag atggcaggag agagttacag tcgggcatat ggggcatgg 4850  
 25     tttcttgcca catgctgtcc gagctggagg aggttatcca gtacaaactt 4900  
 gtccccgagc gacgagagat catccgccag atctggtggg agagactgca 4950  
 gggctgccag cgtatcgtag aggactggca gaaaatcctt atggtgcggt 5000  
 30     cccttgtggt cagccctcat gaagacatga gaacctggct caagtatgca 5050  
 agcctgtgag gcaagagtgg caggctggct cttgctcata aaactttagt 5100  
 35     gttgctcctg ggagttgatc cgtctcggca acttgaccat cctctgcca 5150  
 cagttcacc tcaggtgacc tatgcctaca tgaaaaacat gtggaagagt 5200  
 gcccgcaaga tcgatgcctt ccagcacatg cagcattttg tccagacat 5250  
 40     gcagcaacag gcccagcatg ccatcgctac tgaggaccag cagcataagc 5300  
 aggaactgca caagctcatg gcccgatgct tcctgaaact tggagagtgg 5350  
 45     cagctgaatc tacagggcat caatgagagc acaatccca aagtgctgca 5400  
 gtactacagc gccgccacag agcacgaccg cagctggtac aaggcctggc 5450  
 atgcgtgggc agtgatgaac ttcgaagctg tgctacacta caaacatcag 5500  
 50     aaccaagccc gcgatgagaa gaagaaactg cgtcatgcca gcggggcca 5550  
 catcaccaac gccaccactg ccgccaccac ggccgccact gccaccacca 5600  
 55     ctgccagcac cgagggcagc aacagtgaga gcgaggccga gagcaccgag 5650  
 aacagcccca ccccatcgcc gctgcagaag aaggctactg aggatctgtc 5700  
 caaaaccctc ctgatgtaca cggcgcctgc cgtccagggc ttcttccgtt 5750  
 60     ccatctcctt gtcacgaggc aacaacctcc aggatacact cagagttctc 5800  
 accttatggt ttgattatgg tcaactggcca gatgtcaatg aggccttagt 5850  
 65     ggaggggggtg aaagccatcc agattgatac ctggctacag gttatacctc 5900  
 agctcattgc aagaattgat acgcccagac ccttgggtggg acgtctcatt 5950  
 caccagcttc tcacagacat tggcgcgtac caccaccagg ccctcatcta 6000



ES 2 374 954 T3

5      cccactgaca gtggcttcta agtctaccac gacagcccgg cacaatgcag 6050  
 ccaacaagat tctgaagaac atgtgtgagc acagcaacac cctggtccag 6100  
 caggccatga tgggtgagcga ggagctgatc cgagtggcca tcctctggca 6150  
 10      tgagatgtgg catgaaggcc tggagaggc atctcgtttg tactttgggg 6200  
 aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 6250  
 atggaacggg gccccagac tctgaaggaa acatccttta atcaggccta 6300  
 15      tggctcgagat ttaatggagg cccaagagtg gtgcaggaag tacatgaaat 6350  
 cagggaatgt caaggacctc acccaagcct gggacctcta ttatcatgtg 6400  
 ttccgacgaa tctcaaagca gctgcctcag ctcacatcct tagagctgca 6450  
 20      atatgtttcc ccaaaacttc tgatgtgccg ggaccttgaa ttggctgtgc 6500  
 caggaacata tgacccaac cagccaatca ttcgcattca gtccatagca 6550  
 25      ccgtctttgc aagtcatcac atccaagcag aggccccgga aattgacact 6600  
 tatgggcagc aacggacatg agtttgtttt ctttctaaaa ggcatgaag 6650  
 atctgcgcca ggatgagcgt gtgatgcagc tcttcggcct ggttaacacc 6700  
 30      cttctggcca atgaccaac atctcttcgg aaaaacctca gcatccagag 6750  
 atacgctgtc atccctttat cgaccaactc gggcctcatt ggctgggttc 6800  
 35      cccactgtga cacactgcac gccctcatcc gggactacag ggagaagaag 6850  
 aagatccttc tcaacatcga gcatcgcac atgttgcgga tggctccgga 6900  
 ctatgaccac ttgactctga tgcagaaggc ggaggtgttt gagcatgccg 6950  
 40      tcaataatac agctggggac gacctggcca agctgctgtg gctgaaaagc 7000  
 cccagctccg aggtgtgggt tgaccgaaga accaattata cccgttcttt 7050  
 45      agcggtcatg tcaatggttg ggtatatttt aggcctggga gatagacacc 7100  
 catccaacct gatgctggac cgtctgagtg ggaagatcct gcacattgac 7150  
 tttggggact gctttgaggt tgctatgacc cgagagaagt ttccagagaa 7200  
 50      gattccattt agactaacia gaatgttgac caatgctatg gaggttacag 7250  
 gcctggatgg caactacaga atcacatgcc acacagtgat ggaggtgctg 7300  
 55      cgagagcaca aggacagtgt catggccgtg ctggaagcct ttgtctatga 7350  
 ccccttgctg aactggaggc tgatggacac aaatacaaaa ggcaacaagc 7400  
 gatcccgaac gaggacggat tcctactctg ctggccagtc agtcgaaatt 7450  
 60      ttggacggtg tggaaacttg agagccagcc cataagaaaa cggggaccac 7500  
 agtgccagaa tctattcatt ctttcattgg agacggtttg gtgaaaccag 7550  
 65      aggccctaaa taagaaagct atccagatta ttaacagggt tcgagataag 7600  
 ctactggctc gggacttctc tcatgatgac actttggatg ttccaacgca 7650  
 agttgagctg ctcatcaaac aagcgacatc ccatgaaaac ctctgccagt 7700

ES 2 374 954 T3

5 gctatattgg ctgggtgcct ttctggtaac tggaggccca gatgtgccca 7750  
 tcacgttttt tctgaggctt ttgtacttta gtaaagtctt ccactaaact 7800  
 gaaacatgg tgagaaagt ttgactttgtt aaatattttg aaatgtaaact 7850  
 gaaaagaact actgtatatt aaaagttggt ttgaaccaac tttctagctg 7900  
 10 ctggtgaaga atatattgtc agaaacacaa ggcttgattt gggtcccagg 7950  
 acagtgaaac aatagtaata ccacgtaaact caagccattc attttgggga 8000  
 acagaagatc cataacttta gaaatacggg ttttgactta actcacaaga 8050  
 15 gaactcatca taagtacttg ctgatggaag aatgacctag ttgctcctct 8100  
 caacatgggt acagcaaact cagcacagcc aagaagcctc aggtcgtgga 8150  
 20 gaacatggat taggatccta gactgtaaag acacagaaga tgctgacctc 8200  
 acccctgccca cctatcccaa gacctcactg gtctgtggac agcagcagaa 8250  
 atgtttgcaa gataggccaa aatgagtaca aaaggctctgt cttccatcag 8300  
 25 acccagtgat gctgcgactc acacgcttca attcaagacc tgaccgctag 8350  
 tagggagggt tattcagatc gctggcagcc tcggctgagc agatgcacag 8400  
 30 aggggatcac tgtgcagtgg gaccaccctc actggccttc tgcagcaggg 8450  
 ttctgggatg ttttcagtgg tcaaaatact ctgtttagag caagggctca 8500  
 gaaaacagaa atactgtcat ggaggtgctg aacacaggga aggtctggta 8550  
 35 catattggaa attatgagca gaacaaatac tcaactaaat gcacaaagta 8600  
 taaagtgtag ccatgtctag acaccatggt gtatcagaat aatttttgtg 8650  
 40 ccaataaatg acatcagaat tttaaacata 8680

<210> 27  
 <211> 5830  
 <212> ADN  
 45 <213> Homo sapiens

<400> 27  
 actgagtccc gggaccccgg gagagcggtc agtgtgtggt cgctgcgttt 50  
 50 cctctgcctg cgccgggcat cacttgcgcg cgcagaaaag tccgtctggc 100  
 agcctggata tcctctccta ccggcaccgg cagacgcccc tgcagccgcc 150  
 ggtcggcgcc cgggctccct agccctgtgc gctcaactgt cctgctgctg 200  
 55 ggggtgccgc gagttccacc tccgcgctc cttctctaga caggcgctgg 250  
 gagaaagaac cggctcccga gttctgggca tttcgcccgg ctcgaggtgc 300  
 60 aggatgcaga gcaaggtgct gctggccgct gccctgtggc tctgctgga 350  
 gacccgggccc gcctctgtgg gtttgcttag tgtttctctt gatctgccc 400  
 ggctcagcat acaaaaagac atacttaca ttaaggctaa tacaactctt 450  
 65 caaattactt gcaggggaca gagggacttg gactggcttt ggccaataa 500  
 tcagagtggc agtgagcaaa ggggtggagg gactgagtgc agcgatggcc 550

ES 2 374 954 T3

tcttctgtaa gacactcaca attccaaaag tgatcggaaa tgacactgga 600  
 5 gcctacaagt gcttctaccg ggaaactgac ttggcctcgg tcatttatgt 650  
 ctatgttcaa gattacagat ctccatttat tgcttctggt agtgaccaac 700  
 atggagtcgt gtacattact gagaacaaaa acaaaactgt ggtgattcca 750  
 10 tgtctcgggt ccatttcaaa tctcaacgtg tcactttgtg caagataccc 800  
 agaaaagaga tttgttcctg atggtaacag aatttcctgg gacagcaaga 850  
 agggctttac tattcccagc tacatgatca gctatgctgg catggctctc 900  
 15 tgtgaagcaa aaattaatga tgaaagttac cagtctatta tgtacatagt 950  
 tgtcgttgta gggatatagga tttatgatgt ggttctgagt ccgtctcatg 1000  
 20 gaattgaact atctgttggg gaaaagcttg tcttaaattg tacagcaaga 1050  
 actgaactaa atgtggggat tgacttcaac tgggaatacc cttcttcgaa 1100  
 gcatcagcat aagaaacttg taaaccgaga cctaaaaacc cagtctggga 1150  
 25 gtgagatgaa gaaatTTTTG agcaccttaa ctatagatgg tgtaaccgg 1200  
 agtgaccaag gattgtacac ctgtgcagca tccagtgggc tgatgacca 1250  
 30 gaagaacagc acatttgtca ggggccatga aaaacctttt gttgcttttg 1300  
 gaagtggcat ggaatctctg gtggaagcca cgggtggggga gcgtgtcaga 1350  
 atccctgcga agtaccttgg ttaccacccc ccagaaataa aatggtataa 1400  
 35 aaatggaata ccccttgagt ccaatcacac aattaaagcg gggcatgtac 1450  
 tgacgattat ggaagtgagt gaaagagaca caggaaatta cactgtcatc 1500  
 40 cttaccaatc ccatttcaaa ggagaagcag agccatgtgg tctctctggt 1550  
 tgtgtatgtc ccaccccaga ttggtgagaa atctctaadc tctcctgtgg 1600  
 attcctacca gtacggcacc actcaaacgc tgacatgtac ggtctatgcc 1650  
 45 attcctcccc cgcatcacat cactgggtat tggcagttgg aggaagagtg 1700  
 cgccaacgag cccagccaag ctgtctcagt gacaaacca tacccttgtg 1750  
 50 aagaatggag aagtgtggag gacttccagg gaggaataa aattgaagt 1800  
 aataaaaaatc aatttgctct aattgaagga aaaaacaaaa ctgtaagtac 1850  
 ccttgttatc caagcggcaa atgtgtcagc tttgtacaaa tgtgaagcgg 1900  
 55 tcaacaaagt cgggagagga gagaggggtga tctccttcca cgtgaccagg 1950  
 ggtcctgaaa ttactttgca acctgacatg cagcccactg agcaggagag 2000  
 60 cgtgtctttg tgggtgactg cagacagatc tacgtttgag aacctcacat 2050  
 ggtacaagct tggcccacag cctctgcca tccatgtggg agagtggccc 2100  
 acacctgttt gcaagaactt ggatactctt tggaaattga atgccacat 2150  
 65 gttctctaata agcacaatg acattttgat catggagctt aagaatgcat 2200  
 ccttgcaaga ccaaggagac tatgtctgcc ttgctcaaga caggaagacc 2250

ES 2 374 954 T3

aagaaaagac attgcgtggt caggcagctc acagtcctag agcgtgtggc 2300  
 5 acccacgatc acaggaaacc tggagaatca gacgacaagt attggggaaa 2350  
 gcatcgaagt ctcatgcacg gcatctggga atccccctcc acagatcatg 2400  
 tggtttaaag ataatgagac cttgtagaa gactcaggca ttgtattgaa 2450  
 10 ggatgggaac cggaacctca ctatccgag agtgaggaag gaggacgaag 2500  
 gcctctacac ctgccaggca tgcagtgttc ttggctgtgc aaaagtggag 2550  
 gcatttttca taatagaagg tgcccaggaa aagacgaact tggaaatcat 2600  
 15 tattctagta ggcacggcgg tgattgccat gttcttctgg ctacttcttg 2650  
 tcatcatcct acggaccggt aagcgggcca atggagggga actgaagaca 2700  
 20 ggctacttgt ccatcgtcat ggatccagat gaactcccat tggatgaaca 2750  
 ttgtgaacga ctgccttatg atgccagcaa atgggaattc cccagagacc 2800  
 ggctgaagct aggtaagcct cttggccgtg gtgcctttgg ccaagtgatt 2850  
 25 gaagcagatg cttttggaat tgacaagaca gcaacttgca ggacagtagc 2900  
 agtcaaaatg ttgaaagaag gagcaacaca cagtgagcat cgagctctca 2950  
 30 tgtctgaact caagatcctc attcatattg gtcaccatct caatgtggtc 3000  
 aaccttctag gtgcctgtac caagccagga gggccactca tggtgattgt 3050  
 ggaattctgc aaatttgaa acctgtccac ttacctgagg agcaagagaa 3100  
 35 atgaatttgt cccctacaag accaaagggg cacgattccg tcaagggaaa 3150  
 gactacgttg gagcaatccc tgtggatctg aaacggcgct tggacagcat 3200  
 40 caccagtagc cagagctcag ccagctctgg atttgtggag gagaagtccc 3250  
 tcagtgatgt agaagaagag gaagctcctg aagatctgta taaggacttc 3300  
 ctgaccttg agcatctcat ctgttacagc ttccaagtgg ctaagggcat 3350  
 45 ggagttcttg gcatcgcgaa agtgtatcca cagggacctg gcggcacgaa 3400  
 atatcctctt atcggagaag aacgtgggta aaatctgtga ctttggcttg 3450  
 50 gcccgggata tttataaaga tccagattat gtcagaaaag gagatgctcg 3500  
 cctccctttg aatggatgg ccccagaaac aatttttgac agagtgtaca 3550  
 caatccagag tgacgtctgg tcttttggtg ttttgctgtg ggaaatattt 3600  
 55 tccttaggtg cttctccata tcctggggta aagattgatg aagaattttg 3650  
 taggcgattg aaagaaggaa ctagaatgag ggcccctgat tatactacac 3700  
 60 cagaaatgta ccagaccatg ctggactgct ggcacgggga gcccagtcag 3750  
 agaccacgt tttcagagtt ggtggaacat ttgggaaatc tcttgcaagc 3800  
 65 taatgctcag caggatggca aagactacat tgttcttccg atatcagaga 3850  
 ctttgagcat ggaagaggat tctggactct ctctgcctac ctcacctgtt 3900  
 tcctgtatgg aggaggagga agtatgtgac cccaaattcc attatgacaa 3950

ES 2 374 954 T3

cacagcagga atcagtcagt atctgcagaa cagtaagcga aagagccggc 4000  
 5 ctgtgagtgt aaaaacattt gaagatatcc cgttagaaga accagaagta 4050  
 aaagtaatcc cagatgacaa ccagacggac agtggtatgg ttcttgcctc 4100  
 agaagagctg aaaacttttg aagacagaac caaattatct ccatcttttg 4150  
 10 gtggaatggt gcccagcaaa agcagggagt ctgtggcatc tgaaggctca 4200  
 aaccagacaa gcggtacca gtccggatat cactccgatg acacagacac 4250  
 caccgtgtac tccagtgagg aagcagaact tttaaagctg atagagattg 4300  
 15 gagtgcaaac cggtagcaca gcccagattc tccagcctga ctcggggacc 4350  
 aactgagct ctctctctgt ttaaaaggaa gcatccacac cccaactccc 4400  
 20 ggacatcaca tgagaggtct gctcagattt tgaagtgttg ttctttccac 4450  
 cagcaggaag tagccgcatt tgattttcat ttcgacaaca gaaaaaggac 4500  
 ctcggactgc agggagccag tcttctaggc atatcctgga agaggcttgt 4550  
 25 gaccaagaa tgtgtctgtg tcttctcca gtgttgacct gatcctcttt 4600  
 tttcattcat ttaaaaagca ttatcatgcc cctgctgctg gtctcaccat 4650  
 30 gggtttagaa caaagagctt caagcaatgg ccccatcctc aaagaagtag 4700  
 cagtacctgg ggagctgaca cttctgtaaa actagaagat aaaccaggca 4750  
 acgtaagtgt tcgaggtggt gaagatggga aggatttgca gggctgagtc 4800  
 35 tatccaagag gctttgttta ggacgtgggt cccaagccaa gccttaagtg 4850  
 tggaattcgg attgatagaa aggaagacta acgttacctt gctttggaga 4900  
 40 gtactggagc ctgcaaatgc attgtgtttg ctctgggtgga ggtgggcatg 4950  
 gggctctgtt tgaaatgtaa agggttcaga cggggtttct ggttttagaa 5000  
 45 ggttgctgtg tcttcgagtt gggctaaagt agagtctggt gtgctgtttc 5050  
 tgactcctaa tgagagttcc ttccagaccg ttagctgtct ccttgccaag 5100  
 ccccaggaag aaaatgatgc agctctggct ccttgtctcc caggctgatc 5150  
 50 ctttattcag aataccacaa agaaaggaca ttcagctcaa ggctccctgc 5200  
 cgtgttgaag agttctgact gcacaaacca gcttctggtt tcttctggaa 5250  
 tgaataccct catatctgtc ctgatgtgat atgtctgaga ctgaatgcgg 5300  
 55 gaggttcaat gtgaagctgt gtgtggtgtc aaagtttcag gaaggattht 5350  
 acccttttgt tcttccccct gtccccaacc cactctcacc ccgcaacca 5400  
 60 tcagtatttt agttatttgg cctctactcc agtaaacctg attgggtttg 5450  
 ttcactctct gaatgattat tagccagact tcaaaattat tttatagccc 5500  
 aaattataac atctattgta ttatttagac ttttaacata tagagctatt 5550  
 65 tctactgatt tttgcccttg ttctgtcctt tttttcaaaa aagaaaatgt 5600  
 gttttttggt tgggtaccata gtgtgaaatg ctgggaacaa tgactataag 5650

ES 2 374 954 T3

acatgctatg gcacatatat ttatagtctg tttatgtaga aacaaatgta 5700  
 5 atatattaa gccttatata taatgaactt tgtactattc acattttgta 5750  
 tcagtattat gtagcataac aaaggtcata atgctttcag caattgatgt 5800  
 cattttatta aagaacattg aaaaacttga 5830  
 10 <210> 28  
 <211> 1759  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 15 <400> 28  
 cccctgcctc tcggactcgg gctgcggcgt cagccttctt cgggcctcgg 50  
 cagcggtagc ggctcgcctc cctcagcccc agcgcctcct ggctaccctc 100  
 20 ggcccaggcc cgagcgcggc cccgcctcct gccgccccga cgccggcctg 150  
 ggccgcggcc gcagccccgg gctcgcgtag gcgcccaccg ctcccggccc 200  
 25 gccccctatg ggccccggct agaggcggc cgcggccgg cccgaggagc 250  
 cccgatgctg gcccggagga agccgggtgct gccggcgctc accatcaacc 300  
 ctaccatcgc cgagggccca tcccctacca gcgagggcgc ctccgaggca 350  
 30 aacctggtgg acctgcagaa gaagctggag gagctggaac ttgacgagca 400  
 gcagaagaag cggctggaag cttttctcac ccagaaagcc aaggtcggcg 450  
 aactcaaaga cgatgacttc gaaaggatct cagagctggg cgcgggcaac 500  
 35 ggcgggggtg tcaccaaagt ccagcacaga ccctcgggcc tcatcatggc 550  
 caggaagctg atccaccttg agatcaagcc ggccatccgg aaccagatca 600  
 40 tccgcgagct gcaggtcctg cacgaatgca actcggcgtg catcgtgggc 650  
 ttctacgggg ctttctacag tgacggggag atcagcattt gcatggaaca 700  
 catggacggc ggctccctgg accaggtgct gaaagaggcc aagaggattc 750  
 45 ccgaggagat cctggggaaa gtcagcatcg cggttctccg gggcttggcg 800  
 tacctccgag agaagcacca gatcatgcac cgagatgtga agccctcaa 850  
 50 catcctcgtg aactctagag gggagatcaa gctgtgtgac ttcgggggtga 900  
 gcggccagct catagactcc atggccaact cttcgtggg cacgcgctcc 950  
 55 tacatggctc cggagcggtt gcagggcaca cattactcgg tgacgtcggg 1000  
 catctggagc atgggcctgt ccctgggtgga gctggccgct ggaaggtacc 1050  
 ccatcccccc gcccgacgcc aaagagctgg aggccatctt tggccggccc 1100  
 60 gtggtcgcag ggaagaagg agagcctcac agcatctcgc ctcggccgag 1150  
 gccccccggg cgccccgtca gcggtcacgg gatggatagc cggcctgcca 1200  
 65 tggccatctt tgaactcctg gactatattg tgaacgagcc acctcctaag 1250  
 ctgcccacag gtgtgttcac ccccgacttc caggagtttg tcaataaatg 1300  
 cctcatcaag aaccagcgg agcgggcgga cctgaagatg ctcaaaacc 1350

ES 2 374 954 T3

acaccttcat caagcgggtcc gaggtggaag aagtggattt tgccggctgg 1400  
 5 ttgtgtaaaa ccctgcbggt gaaccagccc ggcacaccca cgcgcaccgc 1450  
 cgtgtgacag tggccgggct ccctgcbgtcc cgctgggtgac ctgcccaccg 1500  
 tccctgtcca tgccccgccc ttccagctga ggacaggctg gcgctccac 1550  
 10 ccaccctcct gcctcaccct tgcggagagc accgtggcgg ggcgacagcg 1600  
 catgcaggaa cgggggtctc ctctcctgcc cgtcctggcc ggggtgcctc 1650  
 15 tggggacggg cgacgtgct gtgtgtggtc tcagaggctc tgcttcctta 1700  
 ggttacaaaa caaacaggg agagaaaaag caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1750  
 aaaaaaaaa 1759  
 20 <210> 29  
 <211> 6641  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 29  
 gccctcgcgg cccgcggcgc cccgagcgt ttgtgagcag atgcggagcc 50  
 gagtggaggg cgcgagccag atgcggggcg acagctgact tgctgagagg 100  
 30 aggcgggggag gcgcbgagcg cgcgtgtggt ccttgcgccg ctgacttctc 150  
 cactggttcc tgggcaccga aagataaacc tctcataatg aaggcccccg 200  
 ctgtgcttgc acctggcatc ctcgtgctcc tgtttacctt ggtgcagagg 250  
 35 agcaatgggg agtgtaaaga ggcactagca aagtccgaga tgaatgtgaa 300  
 tatgaagtat cagcttccca acttcaccgc ggaaacaccc atccagaatg 350  
 40 tcattctaca tgagcatcac attttccttg gtgccactaa ctacatttat 400  
 gttttaaatg aggaagacct tcagaagggt gctgagtaca agactgggcc 450  
 45 tgtgctggaa caccagatt gtttcccatg tcaggactgc agcagcaaag 500  
 ccaatttatc aggaggtggt tggaaagata acatcaacat ggctctagtt 550  
 gtcgacacct actatgatga tcaactcatt agctgtggca gcgtaacag 600  
 50 agggacctgc cagcgacatg tctttcccca caatcatact gctgacatac 650  
 agtcggaggt tcaactgata ttctccccac agatagaaga gccagccag 700  
 tgtcctgact gtgtggtgag cgcctggga gccaaagtcc tttcatctgt 750  
 55 aaaggaccgg ttcataact tctttgtagg caataccata aattcttctt 800  
 atttcccaga tcatcattg cattcgatat cagtgagaag gctaaaggaa 850  
 60 acgaaagatg gttttatggt ttgacggac cagtcctaca ttgatgtttt 900  
 acctgagttc agagattctt acccattaa gtatgtccat gcctttgaaa 950  
 65 gcaacaatth tatttacttc ttgacggctc aaagggaaac tctagatgct 1000  
 cagacttttc acacaagaat aatcaggttc tgttccataa actctggatt 1050  
 gcattcctac atggaaatgc ctctggagtg tattctcaca gaaaagagaa 1100

ES 2 374 954 T3

aaaagagatc cacaaagaag gaagtgttta atatacttca ggctgcgtat 1150  
 5 gtcagcaagc ctggggccca gcttgctaga caaataggag ccagcctgaa 1200  
 tgatgacatt cttttcgggg tgttcgaca aagcaagcca gattctgccg 1250  
 aaccaatgga tcgatctgcc atgtgtgcat tccctatcaa atatgtcaac 1300  
 10 gacttcttca acaagatcgt caacaaaaac aatgtgagat gtctccagca 1350  
 tttttacgga cccaatcatg agcactgctt taataggaca cttctgagaa 1400  
 attcatcagg ctgtgaagcg cgccgtgatg aatatcgaac agagtttacc 1450  
 15 acagctttgc agcgcgttga cttattcatg ggtcaattca gcgaagtcct 1500  
 cttaacatct atatccacct tcattaaagg agacctcacc atagctaadc 1550  
 20 ttgggacatc agagggctgc ttcattgagg ttgtggtttc tcgatcagga 1600  
 ccatcaaccc ctcatgtgaa ttttctcctg gactcccatc cagtgtctcc 1650  
 agaagtgatt gtggagcata cattaaccca aaatggctac aactggttta 1700  
 25 tcaactggaa gaagatcacg aagatcccat tgaatggctt gggctgcaga 1750  
 catttccagt cctgcagtca atgcctctct gccccaccct ttgttcagtg 1800  
 30 tggctggtgc cacgacaaat gtgtgcatc ggaggaatgc ctgagcggga 1850  
 catggactca acagatctgt ctgcctgcaa tctacaaggt tttcccaaat 1900  
 agtgcacccc ttgaaggagg gacaaggctg accatatgtg gctgggactt 1950  
 35 tggatttcgg aggaataata aatttgattt aaagaaaact agagttctcc 2000  
 ttgaaatga gagctgcacc ttgactttaa gtgagagcac gatgaataca 2050  
 40 ttgaaatgca cagttggtcc tgccatgaat aagcatttca atatgtccat 2100  
 aattatttca aatggccacg ggacaacaca atacagtaca ttctcctatg 2150  
 45 tggatcctgt aataacaagt atttcgccga aatacggctc tatggctggt 2200  
 ggcactttac ttactttaac tggaaattac ctaaacagtg ggaattctag 2250  
 acacatttca attggtggaa aaacatgtac tttaaaaagt gtgtcaaaca 2300  
 50 gtattcttga atgttatacc ccagcccaaa ccatttcaac tgagtttgct 2350  
 gttaaattga aaattgactt agccaaccga gagacaagca tcttcagtta 2400  
 55 ccgtgaagat ccattgtct atgaaattca tccaaccaa tcttttatta 2450  
 gtggtgggag cacaaataca ggtgttggga aaaacctgaa ttcagttagt 2500  
 gtcccagaaa tggtcataaa tgtgcatgaa gcaggaagga actttacagt 2550  
 60 ggcattgtcaa catcgtctta attcagagat aatctgttgt accactcctt 2600  
 ccctgcaaca gctgaatctg caactcccc tgaaaaccaa agcctttttc 2650  
 atgttagatg ggatcctttc caaatacttt gatctcattt atgtacataa 2700  
 65 tcctgtgttt aagccttttg aaaagccagt gatgatctca atgggcaatg 2750  
 aaaatgtact ggaaattaag ggaaatgata ttgaccctga agcagttaaa 2800



ES 2 374 954 T3

ggtgaagtgt taaaagttgg aaataagagc tgtgagaata tacacttaca 2850  
 5 tttctgaagcc gttttatgca cggccccaa tgacctgctg aaattgaaca 2900  
 gcgagctaaa tatagagtgg aagcaagcaa tttcttcaac cgtccttggg 2950  
 aaagtaatag ttcaaccaga tcagaatttc acaggattga ttgctggtgt 3000  
 10 tgtctcaata tcaacagcac tgttattact acttggggtt ttcctgtggc 3050  
 tgaaaaagag aaagcaaatt aaagatctgg gcagtgaatt agttcgctac 3100  
 gatgcaagag tacacactcc tcatttggat aggcttghaa gtgcccgaag 3150  
 15 tgtaagccca actacagaaa tggtttcaaa tgaatctgta gactaccgag 3200  
 ctacttttcc agaagatcag tttcctaatt catctcagaa cggttcatgc 3250  
 20 cgacaagtgc agtatcctct gacagacatg tccccatcc taactagtgg 3300  
 ggactctgat atatccagtc cactactgca aaatactgct cacattgacc 3350  
 tcagtgtctt aaatccagag ctggtccagg cagtgcagca tgtagtgatt 3400  
 25 gggcccagta gcctgattgt gcatttcaat gaagtcata gaagagggca 3450  
 ttttggttgt gtatatcatg ggactttggt ggacaatgat ggcaagaaaa 3500  
 30 ttcactgtgc tgtgaaatcc ttgaacagaa tcactgacat aggagaagtt 3550  
 tccaatttc tgaccgaggg aatcatcatg aaagatttta gtcacccaa 3600  
 tgtcctctcg ctctgggaa tctgcctgcg aagtgaaggg tctccgctgg 3650  
 35 tggctctacc atacatgaaa catggagatc ttcgaaattt cattcgaat 3700  
 gagactcata atccaactgt aaaagatctt attggctttg gtcttcaagt 3750  
 40 agccaaaggc atgaaatatac ttgcaagcaa aaagtttgtc cacagagact 3800  
 tggctgcaag aaactgtatg ctggatgaaa aattcacagt caaggttgct 3850  
 gattttggct ttgccagaga catgtatgat aaagaatact atagtgtaca 3900  
 45 caacaaaaca ggtgcaaagc tgccagtga gtggatggct ttggaaagtc 3950  
 tgcaaactca aaagtttacc accaagtcag atgtgtggct ctttggcgtg 4000  
 50 ctctctgagg agctgatgac aagaggagcc ccaccttata ctgacgtaaa 4050  
 cacctttgat ataactgttt acttgttgca agggagaaga ctctacaac 4100  
 ccgaatactg cccagacccc ttatatgaag taatgctaaa atgctggcac 4150  
 55 cctaaagccg aaatgcgccc atccttttct gaactgggtg cccggatata 4200  
 agcgatcttc tctactttca ttggggagca ctatgtccat gtgaacgcta 4250  
 60 cttatgtgaa cgtaaaatgt gtcgctccgt atccttctct gttgtcatca 4300  
 gaagataacg ctgatgatga ggtggacaca cgaccagcct ctttctggga 4350  
 gacatcatag tgctagtact atgtcaaagc aacagtccac actttgtcca 4400  
 65 atggtttttt cactgcctga cctttaaaag gccatcgata ttctttgctc 4450  
 ttgccaaaat tgcactatta taggacttgt attgttattt aaattactgg 4500

ES 2 374 954 T3

attctaagga atttcttatac tgacagagca tcagaaccag aggcttggtc 4550  
 5 ccacaggcca cggaccaatg gcctgcagcc gtgacaacac tcctgtcata 4600  
 ttggagtcca aaacttgaat tctgggttga attttttaaa aatcaggtac 4650  
 cacttgattt catatgggaa attgaagcag gaaatattga gggcttcttg 4700  
 10 atcacagaaa actcagaaga gatagtaatg ctcaggacag gagcggcagc 4750  
 cccagaacag gccactcatt tagaattcta gtgtttcaaa aactttttgt 4800  
 gtgttgatg gtcaataaca tttttcatta ctgatggtgt cattcaccca 4850  
 15 ttaggtaaac attccctttt aaatgtttgt ttgttttttg agacaggatc 4900  
 tcaacttggt gccagggtg tagtgcagtg gtgtgatcat agctcactgc 4950  
 20 aacctccacc tcccaggctc aagcctcccg aatagctggg actacaggcg 5000  
 cacaccacca tccccggcta atttttgtat tttttgtaga gacggggttt 5050  
 tgccatggtg ccaaggctgg tttcaaactc ctggactcaa gaaatccacc 5100  
 25 cacctcagcc tcccaaagtg ctaggattac aggcagcagc cactgcgccc 5150  
 agcccttata aatttttgta tagacattcc tttggttga agaataatta 5200  
 30 taggcaatac agtcaaagtt tcaaaatagc atcacacaaa acatgtttat 5250  
 aatgaacag gatgtaatgt acatagatga cattaagaaa atttgatga 5300  
 aataatthag tcatcatgaa atatthagtt gtcataataa aaccactgt 5350  
 35 ttgagaatga tgctactctg atctaataa tgtgaacatg tagatgtttt 5400  
 gtgtgtatatt ttttaaatga aaactcaaaa taagacaagt aatttggtga 5450  
 40 taaatatttt taaagataac tcagcatggt tgtaaagcag gatacatttt 5500  
 actaaaaggt tcattgggtc caatcacagc tcataggtag agcaaagaaa 5550  
 45 ggggtggatg attgaaaaga ttagcctctg tctcgggtggc aggttcccac 5600  
 ctcgcaagca attggaaaca aaacttttgg ggagttttat tttgcattag 5650  
 ggtgtgtttt atgttaagca aaacatactt tagaaacaaa tgaaaaaggc 5700  
 50 aattgaaaat cccagctatt tcacctagat ggaatagcca ccctgagcag 5750  
 aactttgtga tgcttcattc tgtggaattt tgtgcttgct actgtatagt 5800  
 gcatgtggtg taggttactc taactggttt tgtcgacgta aacatttaaa 5850  
 55 gtgttatatt ttttataaaa atgtttatatt ttaatgatat gagaaaaatt 5900  
 ttgttaggcc acaaaaacac tgcactgtga acattttaga aaaggatgt 5950  
 60 cagactggga ttaatgacag catgatattc aatgactgta aattgcgata 6000  
 aggaaatgta ctgattgcca atacacccca ccctcattac atcatcagga 6050  
 cttgaagcca agggttaacc cagcaagcta caaagagggt gtgtcacact 6100  
 65 gaaactcaat agttgagttt ggctgttggt gcaggaaaat gattataact 6150  
 aaaagctctc tgatagtgca gagacttacc agaagacaca aggaattgta 6200

ES 2 374 954 T3

ctgaagagct attacaatcc aaatattgcc gtttcataaa tgtaataagt 6250  
 5 aataactaatt cacagagtat tgtaaattggg ggatgacaaa agaaaatctg 6300  
 ctctgtggaa agaaagaact gtctctacca ggggtcaagag catgaacgca 6350  
 tcaatagaaa gaactcgggg aaacatccca tcaacaggac tacacacttg 6400  
 10 tatatacatt cttgagaaca ctgcaatgtg aaaatcacgt ttgctattta 6450  
 taaacttgtc cttagattaa tgtgtctgga cagattgtgg gagtaagtga 6500  
 15 ttcttctaag aattagatac ttgtcactgc ctatacctgc agctgaactg 6550  
 aatggacttt cgtatgttaa tagttgttct gataaatcat gcaattaaag 6600  
 taaagtgatg caacatcttg taaaaaaaa aaaaaaaaa a 6641  
 20 <210> 30  
 <211> 3724  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 30  
 tctccctcgg cgccgccgcc gccgccgcg gggctgggac ccgatgcggt 50  
 tagagccgcg gagcctggaa gagccccgag cgtttctgct ttgggacaac 100  
 30 catacatcta attccttaaa gtagttttat atgtaaaact tgcaaagaat 150  
 cagaacaatg cctccacgac catcatcagg tgaactgtgg ggcatccact 200  
 tgatgcccc aagaatccta gtagaatggt tactaccaa tggaatgata 250  
 35 gtgactttag aatgcctccg tgaggctaca ttaataacca taaagcatga 300  
 actatttaaa gaagcaagaa aataccccct ccatcaactt cttcaagatg 350  
 40 aatcttctta cattttcgta agtgttactc aagaagcaga aagggagaa 400  
 ttttttgatg aaacaagacg actttgtgac cttcggcttt ttcaaccctt 450  
 45 tttaaaagta attgaaccag taggcaaccg tgaagaaaag atcctcaatc 500  
 gagaaattgg ttttgctatc ggcattgccag tgtgtgaatt tgatattggt 550  
 aaagatccag aagtacagga cttccgaaga aatattctga acgtttgtaa 600  
 50 agaagctgtg gatcttaggg acctcaattc acctcatagt agagcaatgt 650  
 atgtctatcc tccaaatgta gaatcttcac cagaattgcc aaagcacata 700  
 55 tataataaat tagataaagg gcaaataata gtggtgatct gggtaatagt 750  
 ttctccaaat aatgacaagc agaagtatac tctgaaaatc aaccatgact 800  
 gtgtaccaga acaagtaatt gctgaagcaa tcaggaaaaa aactcgaagt 850  
 60 atgttgctat cctctgaaca actaaaactc tgtgttttag aatatcaggg 900  
 caagtatatt ttaaaagtgt gtggatgtga tgaatacttc ctagaaaaat 950  
 atcctctgag tcagtataag tatataagaa gctgtataat gcttgggagg 1000  
 65 atgcccaatt tgatgttgat ggctaaagaa agcctttatt ctcaactgcc 1050  
 aatggactgt tttacaatgc catcttattc cagacgcatt tccacagcta 1100

ES 2 374 954 T3

caccatatat gaatggagaa acatctacaa aatccctttg ggtataaat 1150  
 5 agtgcactca gaataaaaaat tctttgtgca acctacgtga atgtaaatat 1200  
 tcgagacatt gataagatct atgttcgaac aggtatctac catggaggag 1250  
 aacccttatg tgacaatgtg aacactcaaa gagtaccttg ttccaatccc 1300  
 10 aggtggaatg aatggctgaa ttatgatata tacattcctg atcttcctcg 1350  
 tgctgctcga ctttgccttt ccatttgctc tgtaaaggc cgaaagggtg 1400  
 ctaaagagga aactgtcca ttggcatggg gaaatataaa cttgtttgat 1450  
 15 tacacagaca ctctagtatc tggaaaaatg gctttgaatc tttggccagt 1500  
 acctcatgga ttagaagatt tgctgaacct tattggtggt actggatcaa 1550  
 20 atccaaataa agaaactcca tgcttagagt tggagtttga ctggttcagc 1600  
 agtgtggtaa agttcccaga tatgtcagtg attgaagagc atgccaattg 1650  
 gtctgtatcc cgagaagcag gatttagcta ttcccacgca ggactgagta 1700  
 25 acagactagc tagagacaat gaattaaggg aaaatgacaa agaacagctc 1750  
 aaagcaatth ctacacgaga tcctctctct gaaatcactg agcaggagaa 1800  
 30 agatthtcta tggagtcaca gacactattg tgtaactatc cccgaaattc 1850  
 taccxaaatt gcttctgtct gttaaatgga attctagaga tgaagtagcc 1900  
 cagatgtatt gcttggtaaa agattggcct ccaatcaaac ctgaacaggc 1950  
 35 tatggaactt ctggactgta attaccaga tcctatgggt cgaggthttg 2000  
 ctgttcggtg cttggaaaaa tatttaacag atgacaaact ttctcagtat 2050  
 40 ttaattcagc tagtacaggt ctaaaatat gaacaatatt tggataactt 2100  
 gcttgtgaga thtttactga agaaagcatt gactaatcaa aggattgggc 2150  
 actthttctt ttggcattta aatctgaga tgcacaataa aacagttagc 2200  
 45 cagaggthttg gcctgcttht ggagtcctat tgtcgtgcat gtgggatgta 2250  
 thtgaagcac ctgaataggc aagtcgaggc aatggaaaag ctcatthact 2300  
 50 taactgacat tctcaaacag gagaagaagg atgaaacaca aaaggtacag 2350  
 atgaagthtt tagttgagca aatgaggcga ccagatttca tggatgctct 2400  
 acagggctth ctgtctctc taaacctgc tcatcaacta ggaaacctca 2450  
 55 ggcttgaaga gtgtcgaatt atgtcctctg caaaaaggcc actgtggttg 2500  
 aattgggaga acccagacat catgtcagag ttactgtht agaacaatga 2550  
 60 gatcatctth aaaaatgggg atgatttacg gcaagatatg ctaacacttc 2600  
 aaattattcg tattatggaa aatatctggc aaaatcaagg tcttgatctt 2650  
 65 cgaatgttac cttatggtht tctgtcaatc ggtgactgtg tgggacttat 2700  
 tgaggtggtg cgaaattctc aactattat gcaaattcag tgcaaaggcg 2750  
 gcttgaagg tgactgcag ttcaacagcc acacactaca tcagtggctc 2800

ES 2 374 954 T3

aaagacaaga acaaaggaga aatatatgat gcagccattg acctgtttac 2850  
 5 acgttcatgt gctggatact gtgtagctac cttcattttg ggaattggag 2900  
 atcgtcacia tagtaacatc atggtgaaag acgatggaca actgtttcat 2950  
 atagatTTTTG gacactTTTT ggatcacaag aagaaaaaat ttggttataa 3000  
 10 acgagaacgt gtgccatttg ttttgacaca ggatttctta atagtgatta 3050  
 gtaaaggagc ccaagaatgc acaaagacaa gagaatttga gaggtttcag 3100  
 gagatgtgtt acaaggctta tctagctatt cgacagcatg ccaatctctt 3150  
 15 cataaatctt ttctcaatga tgcttggtc tggaatgcca gaactacaat 3200  
 cttttgatga cattgcatac attcgaaaga ccctagcctt agataaaact 3250  
 20 gagcaagagg ctttgaggta tttcatgaaa caaatgaatg atgcacatca 3300  
 tgggtggctgg acaacaaaaa tggattggat cttccacaca attaaacagc 3350  
 atgcattgaa ctgaaaagat aactgagaaa atgaaagctc actctggatt 3400  
 25 ccacactgca ctgttaataa ctctcagcag gcaaagaccg attgcatagg 3450  
 aattgcacia tccatgaaca gcattagaat ttacagcaag aacagaaata 3500  
 30 aaatactata taatttaaat aatgtaaacg caaacagggt ttgatagcac 3550  
 ttaaactagt tcatttcaaa attaagcttt agaataatgc gcaatttcat 3600  
 gttatgcctt aagtccaaaa aggtaaactt tgaagattgt ttgtatcttt 3650  
 35 ttttaaaaaa caaaacaaaa caaaaatccc caaaatatat agaaatgatg 3700  
 gagaaggaaa aaaaaaaaaa aaaa 3724

40 <210> 31  
 <211> 2204  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 31  
 gagcggTgcg gaggctctgc tcggatcgag gtctgcagcg cagcttcggg 50  
 agcatgagtg ctgcagtgac tgcaggaag ctggcacggg caccggccga 100  
 50 ccctgggaaa gccgggggtcc ccggagttgc agctcccgga gctccggcgg 150  
 cggctccacc ggcgaaagag atcccggagg tcctagtgga cccacgcagc 200  
 cggcggcgct atgtgcgggg ccgctttttg ggcaagggcg gctttgcaa 250  
 55 gtgcttcgag atctcggacg cggacaccaa ggaggtgttc gcgggcaaga 300  
 ttgtgcctaa gtctctgctg ctcaagccgc accagagggga gaagatgtcc 350  
 60 atggaaatat ccattcaccg cagcctcgcc caccagcacg tcgtaggatt 400  
 ccacggcttt ttcgaggaca acgacttcgt gttcgtgggtg ttggagctct 450  
 gccgccggag gtctctcctg gagctgcaca agaggaggaa agccctgact 500  
 65 gagcctgagg cccgatacta cctacggcaa attgtgcttg gctgccagta 550  
 cctgcaccga aaccgagtta ttcatcgaga cctcaagctg ggcaaccttt 600

ES 2 374 954 T3

tcctgaatga agatctggag gtgaaaatag gggatttttg actggcaacc 650  
 5 aaagtcgaat atgacgggga gaggaagaag accctgtgtg ggactcctaa 700  
 ttacatagct cccgaggtgc tgagcaagaa agggcacagt ttcgaggtgg 750  
 atgtgtggtc cattgggtgt atcatgtata ccttgtagt gggcaaacca 800  
 10 ccttttgaga cttcttgccct aaaagagacc tacctccgga tcaagaagaa 850  
 tgaatacagt attcccaagc acatcaaccc cgtggccgcc tccctcatcc 900  
 agaagatgct tcagacagat cccactgccc gcccaaccat taacgagctg 950  
 15 cttaatgacg agttctttac ttctggctat atccctgccc gtctcccat 1000  
 cacctgcctg accattccac caaggttttc gattgctccc agcagcctgg 1050  
 20 accccagcaa ccggaagccc ctcacagtcc tcaataaagg cttggagaac 1100  
 cccctgcctg agcgtccccg ggaaaaagaa gaaccagtgg ttcgagagac 1150  
 aggtgaggtg gtcgactgcc acctcagtga catgctgcag cagctgcaca 1200  
 25 gtgtcaatgc ctccaagccc tcggagcgtg ggctggtcag gcaagaggag 1250  
 gctgaggatc ctgcctgcat ccccatcttc tgggtcagca agtgggtgga 1300  
 30 ctattcggac aagtacggcc ttgggtatca gctctgtgat aacagcgtgg 1350  
 ggggtgctctt caatgactca acacgcctca tcctctacaa tgatggtgac 1400  
 agcctgcagt acatagagcg tgacggcact gagtcctacc tcaccgtgag 1450  
 35 ttcccatccc aactccttga tgaagaagat caccctcctt aaatatttcc 1500  
 gcaattacat gagcgagcac ttgctgaagg caggtgcaa catcacgccg 1550  
 40 cgcaaggtg atgagctcgc ccggctgccc tacctacgga cctggttccg 1600  
 caccgcagc gccatcatcc tgcacctcag caacggcagc gtgcagatca 1650  
 acttcttcca ggatcacacc aagctcatct tgtgccact gatggcagcc 1700  
 45 gtgacctaca tcgacgagaa gcgggacttc cgcacatacc gcctgagtct 1750  
 cctggaggag tacggctgct gcaaggagct ggccagccgg ctccgctacg 1800  
 50 cccgcactat ggtggacaag ctgctgagct cacgctcggc cagcaaccgt 1850  
 ctcaaggcct cctaatagct gccctcccct ccggactggt gccctcctca 1900  
 ctcccacctg catctggggc ccatactggt tggctcccgc ggtgccatgt 1950  
 55 ctgcagtgtg ccccccagcc ccggtggtg ggcagagctg catcatcctt 2000  
 gcaggtgggg gttgctgtgt aagttatfff tgtacatgtt cgggtgtggg 2050  
 60 ttctacagcc ttgtccccct cccctcaac cccaccatat gaattgtaca 2100  
 gaatatttct attgaattcg gaactgtcct ttccttggtt ttatgcacat 2150  
 65 taaacagatg tgaatattca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2200  
 aaaa 2204

ES 2 374 954 T3

<211> 6825  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 32  
 gcgcccgcg tgtgagcagc agcagcggct ggtctgtcaa ccggagcccc 50  
 agccccgagca gcctgcggcc agcagcgtcc tcgcaagccg agcgcccagg 100  
 10 cgcgccagga gcccgcagca gcggcagcag cgcgccgggc cgcccgggaa 150  
 gcctccgtcc ccgcggcggc ggcggcggcg gcggcaacat ggctcggct 200  
 ggtaacgccg ccgagcccca ggaccgcggc ggcggcggca gcggctgtat 250  
 15 cggtgccccg ggacggccgg ctggaggcgg gaggcgcaga cggacggggg 300  
 ggctgcgccg tgctgcccg ccggaccggg actatctgca ccggcccagc 350  
 20 tactgcgacg ccgccttcgc tctggagcag atttccaagg ggaaggctac 400  
 tggccgaaa gcgccgctgt ggctgagagc gaagtttcag agactcttat 450  
 ttaaactggg ttgttacatt caaaaaaact gcggcaagtt cttggttg 500  
 25 ggcctcctca ttttggggc cttcgcggtg ggattaaaag cagcgaacct 550  
 cgagaccaac gtggaggagc tgtgggtgga agttggagga cgagtaagtc 600  
 30 gtgaattaa ttatactcgc cagaagattg gagaagaggc tatgtttaat 650  
 cctcaactca tgatacagac ccctaaagaa gaaggtgcta atgtcctgac 700  
 cacagaagcg ctctacaac acctggactc ggcactccag gccagccgtg 750  
 35 tccatgtata catgtacaac aggcagtgga aattggaaca tttgtgttac 800  
 aaatcaggag agcttatcac agaaacaggt tacatggatc agataataga 850  
 40 atatctttac cttgtttgga ttattacacc tttggactgc ttctgggaag 900  
 gggcgaaatt acagtctggg acagcatacc tcctaggtaa acctccttg 950  
 45 cggtggaaca acttcgacc tttggaattc ctggaagagt taaagaaaat 1000  
 aaactatcaa gtggacagct gggaggaaat gctgaataag gctgaggttg 1050  
 gtcatggtta catggaccgc ccctgcctca atccggccga tccagactgc 1100  
 50 cccgccacag cccccaaca aaattcaacc aaacctcttg atatggccct 1150  
 tgttttgaat ggtggatgtc atggcttatc cagaaagtat atgcaactggc 1200  
 55 aggaggagtt gattgtgggt ggcacagtca agaacagcac tggaaaactc 1250  
 gtcagcggcc atgccctgca gaccatgttc cagttaatga ctccaagca 1300  
 aatgtacgag cacttcaagg ggtacgagta tgtctcacac atcaactgga 1350  
 60 acgaggaaa agcggcagcc atcctggagg cctggcagag gacatatgtg 1400  
 gaggtggttc atcagagtgt cgcacagaac tccactcaa aggtgctttc 1450  
 cttcaccacc acgaccctgg acgacatcct gaaatccttc tctgacgtca 1500  
 65 gtgtcatccg cgtggccagc ggctacttac tcatgctcgc ctatgcctgt 1550  
 ctaaccatgc tgcgctggga ctgctccaag tcccagggtg ccgtggggct 1600

ES 2 374 954 T3

ggctggcgtc ctgctggttg cactgtcagt ggctgcagga ctgggcctgt 1650  
 5 gctcattgat cggaatttcc tttaacgctg caacaactca ggttttgcca 1700  
 tttctcgctc ttggtgttgg tgtggatgat gtttttcttc tggcccacgc 1750  
 cttcagtgaa acaggacaga ataaaagaat cccttttgag gacaggaccg 1800  
 10 gggagtgctt gaagcgcaca ggagccagcg tggccctcac gtccatcagc 1850  
 aatgtcacag ctttcttcat ggccgcgtta atcccaattc ccgctctgcg 1900  
 ggcgtttctc ctccaggcag cggtagtagt ggtgttcaat tttgccatgg 1950  
 15 ttctgctcat ttttctgca attctcagca tggatttata tcgacgcgag 2000  
 gacaggagac tggatatttt ctgctgtttt acaagcccct gcgtcagcag 2050  
 20 agtgattcag gttgaacctc aggcctacac cgacacacac gacaataccc 2100  
 gctacagccc cccacctccc tacagcagcc acagctttgc ccatgaaacg 2150  
 cagattacca tgcagtccac tgtccagctc cgcacggagt acgaccccca 2200  
 25 cacgcacgtg tactacacca ccgctgagcc gcgctccgag atctctgtgc 2250  
 agcccgtcac cgtgacacag gacaccctca gctgccagag cccagagagc 2300  
 30 accagctcca caagggacct gctctcccag ttctccgact ccagcctcca 2350  
 ctgcctcgag cccccctgta cgaagtggac actctcatct tttgctgaga 2400  
 agcactatgc tcctttctc ttgaaaccaa aagccaaggt agtggtgatc 2450  
 35 ttctttttc tgggcttgct gggggtcagc ctttatggca ccacccgagt 2500  
 gagagacggg ctggacctta cggacattgt acctcgggaa accagagaat 2550  
 40 atgactttat tgctgcacaa ttcaaatact tttctttcta caacatgtat 2600  
 atagtcaccc agaaagcaga ctacccgaat atccagcact tactttacga 2650  
 cctacacagg agtttcagta acgtgaagta tgtcatgttg gaagaaaaca 2700  
 45 aacagcttcc caaatgtgg ctgcactact tcagagactg gcttcagggg 2750  
 cttcaggatg catttgacag tgactgggaa accgggaaaa tcatgcaaaa 2800  
 50 caattacaag aatggatcag acgatggagt ccttgcctac aaactcctgg 2850  
 tgcaaaccgg cagccgcgat aagcccatcg acatcagcca gttgactaaa 2900  
 cagcgtctgg tggatgcaga tggcatcatt aatcccagcg ctttctacat 2950  
 55 ctacctgacg gcttgggtca gcaacgacct cgtcgcgtat gctgcctccc 3000  
 aggccaacat ccggccacac cgaccagaat ggggccacga caaagccgac 3050  
 60 tacatgcctg aaacaaggct gagaatcccc gcagcagagc ccatcgagta 3100  
 tgcccagttc cttttctacc tcaacggctt gcgggacacc tcagactttg 3150  
 tggaggcaat tgaaaaagta aggaccatct gcagcaacta tacgagcctg 3200  
 65 gggctgtcca gttaccccaa cggctacccc ttcctcttct gggagcagta 3250  
 catcggcctc cgccactggc tgctgctggt catcagcgtg gtgttggcct 3300



ES 2 374 954 T3

gcacattcct cgtgtgcgct gtcttccttc tgaaccctg gacggccggg 3350  
 5 atcattgtga tggctctggc gctgatgacg gtcgagctgt tcggcatgat 3400  
 gggcctcatc ggaatcaagc tcagtgccgt gcccgtggtc atcctgatcg 3450  
 cttctgttgg cataggagtg gagttcaccg ttcacgttgc tttggccttt 3500  
 10 ctgacggcca tcggcgacaa gaaccgcagg gctgtgcttg ccctggagca 3550  
 catgtttgca cccgtcctgg atggcgccgt gtccactctg ctgggagtgc 3600  
 15 tgatgctggc gggatctgag ttcgacttca ttgtcaggta tttctttgct 3650  
 gtgctggcga tcctcaccat cctcggcggt ctcaatgggc tggttttgct 3700  
 tcccgtgctt ttgtctttct ttggaccata tcctgaggty tctccagcca 3750  
 20 acggcttgaa ccgcctgccc acaccctccc ctgagccacc ccccagcgtg 3800  
 gtccgcttcg ccatgccgcc cggccacacg cacagcgggt ctgattcctc 3850  
 cgactcggag tatagttccc agacgacagt gtcaggcctc agcgaggagc 3900  
 25 ttcggcacta cgaggcccag cagggcgcgg gaggccctgc ccaccaagtg 3950  
 atcgtggaag ccacagaaaa ccccgcttcc gccactcca ctgtggtcca 4000  
 30 tcccgaatcc aggcatacacc caccctcgaa cccgagacag cagccccacc 4050  
 tggactcagg gtccttgctt cccggacggc aaggccagca gccccgcagg 4100  
 gaccccccca gagaaggctt gtggccaccc ctctacagac cgcgcagaga 4150  
 35 cgcttttgaa atttctactg aagggcattc tggccctagc aatagggccc 4200  
 gctggggccc tcgcgggggc cgttctcaca accctcggaa cccagcgtcc 4250  
 40 actgccatgg gcagctccgt gcccggtac tgccagccca tcaccactgt 4300  
 gacggcttct gcctccgtga ctgtcgccgt gcacccgccg cctgtccctg 4350  
 45 ggcctggggc gaacccccga gggggactct gcccaggcta ccctgagact 4400  
 gaccacggcc tgtttgagga cccccacgtg cttttccacg tccggtgtga 4450  
 gaggagggat tcgaagggtg aagtcattga gctgcaggac gtggaatgcg 4500  
 50 aggagaggcc ccggggaagc agctccaact gagggtgatt aaaatctgaa 4550  
 gcaaagaggc caaagattgg aaacccccca cccccacctc tttccagaac 4600  
 55 tgcttgaaga gaactggttg gagttatgga aaagatgccc tgtgccagga 4650  
 cagcagttca ttgttactgt aaccgattgt attattttgt taaatatttc 4700  
 tataaatatt taagagatgt acacatgtgt aatataggaa ggaaggatgt 4750  
 60 aaagtggat gatctggggc ttctccactc ctgccccaga gtgtggaggc 4800  
 cacagtgggg cctctccgta tttgtgcatt gggctccgtg ccacaaccaa 4850  
 65 gcttcattag tcttaaattt cagcatatgt tgctgctgct taaatattgt 4900  
 ataatttact tgtataattc tatgcaaata ttgcttatgt aataggatta 4950  
 ttttgtaaag gtttctgttt aaaatatttt aaatttgcac atcacaacc 5000

ES 2 374 954 T3

5 tgtggtagta tgaaatgtta ctgttaactt tcaaacacgc tatgctgat 5050  
 aaaaaaaaaa tttaatgagc agatatgaag aaagcacgtt aatcctggtg 5100  
 gcttctctag gtgtcgttgt gtgcggtcct cttgtttggc tgtgctggtg 5150  
 aacacgtgtg tgagttcacc atgtactgta ctgtgatttt ttttttgtct 5200  
 10 tgttttgttt ctctacactg tctgtaacct gtagtaggct ctgacctagt 5250  
 caggctggaa gcgtcaggat atcttttctt cgtgctggtg agggctggcc 5300  
 ctaaacaatc acctaatacct ttcaaatcag cccggcaaaa gctagactct 5350  
 15 cctcgtgtct acggcatctc ttatgatcat tggctgcat ccaggacccc 5400  
 aatttgtgct tcaggggat aatctccttc tctcggatca ttgtgatgga 5450  
 20 tgctggaacc tcaggggatg gagctcacat cagttcatca tgggtgggtg 5500  
 tagagaattc ggtgacatgc ctagtgctga gccttggctg ggccatgaga 5550  
 gtctgtatac tctaaaaagc atgcagcatg gtgcccctct tctgaccaac 5600  
 25 acacacacga cccctcccc aacacccca aattcaagag tggatgtggc 5650  
 cctgtcacag gtagaaaaac ctatttagtt aattctttct tggcccacag 5700  
 30 tctcccagaa atgatgtttt gagtccctat agtttaaact ccctctcta 5750  
 aatggagcag ctggttgagg ctttctagat ctgtttgcac cttctttaa 5800  
 actaagtggg gagcatgcat tgtggtgtag aggcaggcat tatgtaggat 5850  
 35 aagagctccg gggggattct tcatgcacca gtgtttaggg tacgtgcttc 5900  
 ctaagtaaat ccaaacattg tctccatcct ccccgtcatt agtgctctt 5950  
 40 caatgtgatg tgggaaagca ggaggatgga cacacccac tgaaagatgt 6000  
 aggcaggggc aggtctctca accaggcata tttttaaag ttgcttctgt 6050  
 actggttctc ttcttttgct ctgagggtggt ggctccctca tctcgtaac 6100  
 45 agagaccagc acatgtcagg gaagcaccca gtgtcggctc cccatccaaa 6150  
 tccacaccag caccttgta cagacaagaa gtcagaggaa agggcggggt 6200  
 50 ccctgcaggg ctgaagccta agctactgtg aggcgctcac gagtggcagc 6250  
 tcctgttact cccttttaa ttacctggga aatcttaaca gaaaggtaat 6300  
 gggcccccag aaataccac agcatagtga cctcagacc tgatactcac 6350  
 55 cacaaaactt ttaagatgct gattgggagc cgcttggtg tctggtgtgt 6400  
 gtgtgtgtgt gtgtgctgct gtgcgtgtgt gtgtgtctct gctggggacc 6450  
 60 ctggccacc ccctgctgct gtcttgggtc ctgtcaccca catggtctgc 6500  
 catcctaaca cccagctctg ctcaaaaac gtcctgctg gaggaggat 6550  
 gatgcagaat tctgaagtcg acttccctct ggctcctggc gtgccctcgc 6600  
 65 tcccttctg agcccagctc gtgttgctgc ggaggctgc cgcccctga 6650  
 tttctgcatg gtgtagaact ttctccaata gtcacattgg caaagggaga 6700

ES 2 374 954 T3

actggggtgg gcggggggtg gggctggcag ggaattagaa tttctctctc 6750  
 5 tcttttaata gttttatntt gtctgtcctg tttgttcatt tggatgnttt 6800  
 aatnttttaa aaaaaaaaaa aaaaa 6825  
 <210> 33  
 <211> 4740  
 10 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 33  
 15 ttccggnttt tctcagggga cgntgaaatt atntttgtaa cgggagtcgg 50  
 gagaggacgg ggcgtgcccc gcgtgcgcgc gcgtcgtcct ccccggcgcct 100  
 cctccacagc tcgctggctc ccgccgcgga aaggcgtcat gccgccaaa 150  
 20 accccccgaa aaacggccgc caccgccgcc gctgccgccg cggaaccccc 200  
 ggcaccgccg ccgccgcccc ctcttgagga ggaccagag caggacagcg 250  
 25 gcccgagga cctgcctctc gtcaggcttg agnttgaa aacagaaga 300  
 cctgattnta ctgcattatg tcagaaatta aagataccag atcatgtcag 350  
 agagagagct tggntaactt gggagaaagt ttcactctgt gatggagtat 400  
 30 tgggagntta tattcaaaag aaaaaggaac tgtggggaat ctgtatctt 450  
 attgcacgag ttgacctaga tgagatgtcg ttcactttac tgagctacag 500  
 aaaaacatac gaaatcagtg tccataaatt ctttaactta ctaaagaaa 550  
 35 ttgataccag taccaaagtt gataatgcta tgtcaagact gntgaagaag 600  
 tatgatgtat tgtttgact cttcagaaa ttggaaagga catgtgaact 650  
 40 tatatnttg acacaacca gcagntcgat atctactgaa ataaatctg 700  
 cattggtgct aaaagnttct tggatcacat tnttattagc taaagggga 750  
 gtattacaaa tggagatga tctggtgatt tcanttcagt taatgctatg 800  
 45 tgtccttgac tntttatta aactctcacc tccatgntg ctcaaagaac 850  
 catataaac agctgntata ccattaatg gntcacctcg aacaccag 900  
 50 cgagntcaga acaggagntg acgगतagca aaacaactag aaaatgatac 950  
 aagaattatt gaagnttctct gtaaagaaca tgaatgtaat atagatgagg 1000  
 55 tgaaaaatgt ttnttcaaa aatnttatac cttntatgaa ttctcttga 1050  
 cttgntaat ctaatggact tccagagnt gaaaatctt ctaaacgata 1100  
 cgaagaaatt tatcttaaaa ataaagatct agatcgaaga ttntnttgg 1150  
 60 atcatgataa aactcttcag actgattcta tagacagntt tgaaacacag 1200  
 agaacaccac gaaaaagtaa cntgatgaa gagntgaata taatctctc 1250  
 acacactcca gnttagactg ttatgaacac tatccaacaa ttaatgatga 1300  
 65 tnttaaatc tgcaagntgat caaccttcag aaaatctgat tntctntt 1350  
 aacaactgca cagntaatcc aaaagaaagt atactgaaaa gagntgaagga 1400

ES 2 374 954 T3

tataggatac atctttaaag agaaatttgc taaagctgtg ggacaggggt 1450  
 5 gtgtcgaaat tggatcacag cgatacaaac ttggagttcg cttgtattac 1500  
 cgagtaatgg aatccatgct taaatcagaa gaagaacgat tatccattca 1550  
 aaattttagc aaacttctga atgacaacat ttttcatatg tctttattgg 1600  
 10 cgtgcgctct tgaggttgta atggccacat atagcagaag tacatctcag 1650  
 aatcttgatt ctggaacaga tttgtctttc ccatggattc tgaatgtgct 1700  
 taatttaaaa gcctttgatt tttacaaagt gatcgaaagt tttatcaaag 1750  
 15 cagaaggcaa cttgacaaga gaaatgataa aacatttaga acgatgtgaa 1800  
 catcgaatca tggaatccct tgcattgctc tcagattcac ctttatttga 1850  
 20 tcttattaaa caatcaaagg accgagaagg accaactgat caccttgaat 1900  
 ctgcttgtcc tcttaatctt cctctccaga ataatcacac tgcagcagat 1950  
 atgtatcttt ctctgtaag atctccaaag aaaaaagggt caactacgcg 2000  
 25 tgtaaattct actgcaaatg cagagacaca agcaacctca gccttccaga 2050  
 cccagaagcc attgaaatct acctctcttt cactgtttta taaaaaagtg 2100  
 30 tatcggctag cctatctccg gctaaataca ctttgtgaac gccttctgtc 2150  
 tgagcaccca gaattagaac atatcatctg gacccttttc cagcacacc 2200  
 tgcagaatga gtatgaactc atgagagaca ggcatttggc ccaaattatg 2250  
 35 atgtgttcca tgtatggcat atgcaaagtg aagaatatag accttaaatt 2300  
 caaaatcatt gtaacagcat acaaggatct tcctcatgct gttcaggaga 2350  
 40 cattcaaacg tgttttgatc aaagaagagg agtatgattc tattatagta 2400  
 ttctataact cggcttctcat gcagagactg aaaacaaata ttttgagta 2450  
 45 tgcttccacc agggccccta cttgtcacc aatacctcac attcctcga 2500  
 gcccttacia gtttcttagt tcacccttac ggattcctgg agggaacatc 2550  
 tatatttcac ccctgaagag tccatataaa atttcagaag gtctgccaac 2600  
 50 accaacaana atgactcaa gatcaagaat cttagtatca attggtgaat 2650  
 cattcgggac ttctgagaag ttccagaaaa taaatcagat ggtatgtaac 2700  
 55 agcgaccgtg tgctcaaaag aagtgtgaa ggaagcaacc ctctaaacc 2750  
 actgaaaaaa ctacgctttg atattgaagg atcagatgaa gcagatggaa 2800  
 gtaaacadct cccaggagag tccaaatttc agcagaaact ggcagaaatg 2850  
 60 acttctactc gaacacgaat gcaaaagcag aaaatgaatg atagcatgga 2900  
 tacctcaaac aaggaagaga aatgaggatc tcaggacctt ggtggacact 2950  
 65 gtgtacacct ctggattcat tgtctctcac agatgtgact gtataacttt 3000  
 cccaggttct gtttatggcc acatttaata tcttcagctc tttttgtgga 3050  
 tataaaatgt gcagatgcaa ttgtttgggt gagtcctaag ccaactgaaa 3100

ES 2 374 954 T3

5      tgttagtcacat  tgttatztat  acaagattga  aaatcttggtg  taaaccctgc  3150  
 catttaaaaa  gttgtagcag  attgtttcct  cttccaaagt  aaaattgctg  3200  
 10     tgctttatgg  atagtaagaa  tggccctaga  gtgggagtcc  tgataacca  3250  
 ggcctgtctg  actactttgc  cttcttttgt  agcatatagg  tgatgtttgc  3300  
 15     tcttgttttt  attaatztat  atgtatattt  ttttaattta  acatgaacac  3350  
 ccttagaaaa  tgtgtcctat  ctatcttcca  aatgcaattt  gattgactgc  3400  
 ccattcacca  aaattatcct  gaactcttct  gcaaaaatgg  atattattag  3450  
 20     aaattagaaa  aaaattacta  attttacaca  ttagatttta  ttttactatt  3500  
 ggaatctgat  atactgtgtg  cttgttttat  aaaattttgc  ttttaattaa  3550  
 25     ataaaagctg  gaagcaaagt  ataaccatat  gatactatca  tactactgaa  3600  
 acagatttca  tacctcagaa  tgtaaaagaa  cttactgatt  attttcttca  3650  
 tccaacttat  gtttttaaat  gaggattatt  gatagtactc  ttggttttta  3700  
 30     taccattcag  atcactgaat  ttataaagta  cccatctagt  acttgaaaa  3750  
 gtaaagtgtt  ctgccagatc  ttaggtatag  aggaccctaa  cacagtatat  3800  
 35     cccaagtgca  ctttctaata  tttctgggtc  ctgaagaatt  aagatacaaa  3850  
 ttaattttac  tccataaaca  gactgttaat  tataggagcc  ttaatttttt  3900  
 tttcatagag  atgtgtctaa  ttgcatctca  aaattattct  gccctcctta  3950  
 40     atgtgggaag  gtttgtgttt  tctctggaat  ggtacatgtc  ttccatgtat  4000  
 cttttgaact  ggcaattgtc  tatttatctt  ttattttttt  aagtcagtat  4050  
 45     ggtctaacac  tggcatgttc  aaagccacat  tattttctagt  ccaaaattac  4100  
 aagtaatcaa  gggtcattat  gggttaggca  ttaatgtttc  tatctgattt  4150  
 50     tgtgcaaaag  cttcaaatta  aaacagctgc  attagaaaa  gaggcgcttc  4200  
 tccccctccc  tacacctaaa  gggtgtattta  aactatcttg  tgtgattaac  4250  
 ttatttagag  atgctgtaac  ttaaataagg  ggatatttaa  ggtagcttca  4300  
 55     gctagctttt  aggaaaatca  ctttgtctaa  ctcagaatta  tttttaaaaa  4350  
 gaaatctggt  cttgttagaa  aacaaaattt  tattttgtgc  tcatttaagt  4400  
 60     ttcaaactta  ctattttgac  agttattttg  ataacaatga  cactagaaaa  4450  
 cttgactcca  tttcatcatt  gtttctgcat  gaatatcata  caaatcagtt  4500  
 agtttttagg  tcaagggctt  actatctctg  ggctttttgc  tactaagttc  4550  
 65     acattagaat  tagtgccaga  attttaggaa  cttcagagat  cgtgtattga  4600  
 gatttcttaa  ataatgcttc  agatattatt  gctttattgc  ttttttgtat  4650  
 70     tggttaaaac  tgtacattta  aaattgctat  gttactattt  tctacaatta  4700  
 atagtttgct  tattttaaaa  taaattagtt  gttaagagtc  4740

ES 2 374 954 T3

<211> 4161  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 34  
 ccgaagcagg gcgcgagca gcgctgagtg ccccggaacg tgcgtcgcgc 50  
 ccccagtgtc cgtcgcgtcc gccgcgcccc gggcggggat ggggcggcca 100  
 10 gactgagcgc cgcacccgcc atccagaccc gccggcccta gccgcagtcc 150  
 ctccagccgt ggccccagcg cgcacgggcg atggcgaagg cgacgtccgg 200  
 tgccgcgggg ctgctctgct tgttgctgct gctgctgccg ctgctaggca 250  
 15 aagtggcatt gggcctctac ttctcgaggg atgcttactg ggagaagctg 300  
 tatgtggacc aggcggcccg cacgcccttg ctgtacgtcc atgccctgcg 350  
 20 ggacgcccct gaggaggtgc ccagcttccg cctgggccag catctctacg 400  
 gcacgtaccg cacacggctg catgagaaca actggatctg catccaggag 450  
 gacaccggcc tcctctacct taaccggagc ctggaccata gctcctggga 500  
 25 gaagctcagt gtccgcaacc gcggctttcc cctgctcacc gtctacctca 550  
 aggtcttctt gtcaccaca tcccttcgtg agggcgagtg ccagtggcca 600  
 30 ggctgtgccc gcgtatactt ctccttcttc aacacctcct ttccagcctg 650  
 cagctccctc aagccccggg agctctgctt cccagagaca aggccctcct 700  
 tccgcattcg ggagaaccga cccccaggca ccttccacca gttccgcctg 750  
 35 ctgcctgtgc agttcttgtg cccaacatc agcgtggcct acaggctcct 800  
 ggaggggtgag ggtctgccct tccgctgctc cccggacagc ctggaggtga 850  
 40 gcacgcgctg ggccctggac cgcgagcagc gggagaagta cgagctggtg 900  
 gccgtgtgca ccgtgcacgc cggcgcgcgc gaggaggtgg tgatggtgcc 950  
 cttcccgggtg accgtgtacg acgaggacga ctcggcgcgc accttccccg 1000  
 45 cgggcgtcga caccgccagc gccgtggtgg agttcaagcg gaaggaggac 1050  
 accgtggtgg ccacgctgctg tgtcttcgat gcagacgtgg tacctgcatc 1100  
 50 aggggagctg gtgagggcgt acacaagcac gctgctcccc ggggacacct 1150  
 gggcccagca gaccttccgg gtggaacact ggcccaacga gacctcggtc 1200  
 caggccaacg gcagcttcgt gcgggcgacc gtacatgact ataggctggt 1250  
 55 tctcaaccgg aaccttcca tctcgagaa ccgcaccatg cagctggcgg 1300  
 tgctggtcaa tgactcagac ttccagggcc caggagcggg cgtcctcttg 1350  
 60 ctccattca acgtgtcggg gctgccggtc agcctgcacc tgcccagtac 1400  
 ctactccctc tccgtgagca ggagggctcg ccgatttgcc cagatcggga 1450  
 aagtctgtgt ggaaaactgc caggcattca gtggcatcaa cgtccagtac 1500  
 65 aagctgcatt cctctggtgc caactgcagc acgctagggg tggtcacctc 1550  
 agccgaggac acctcgggga tcctgtttgt gaatgacacc aaggccctgc 1600

ES 2 374 954 T3

ggcggcccaa gtgtgccga cttcactaca tgggtggtggc caccgaccag 1650  
 5 cagacctcta ggcaggccca ggcccagctg cttgtaacag tggaggggtc 1700  
 atatgtggcc gaggaggcgg gctgccccct gtcctgtgca gtcagcaaga 1750  
 gacggctgga gtgtgaggag tgtggcggcc tgggctcccc aacaggcagg 1800  
 10 tgtgagtgga ggcaaggaga tggcaaagg atcaccagga acttctccac 1850  
 ctgctctccc agcaccaaga cctgccccga cggcactgc gatgttgtgg 1900  
 agaccaaga catcaacatt tgccctcagg actgcctccg gggcagcatt 1950  
 15 gttgggggac acgagcctgg ggagccccg gggattaaag ctggctatgg 2000  
 cacctgcaac tgcttcctg aggaggagaa gtgcttctgc gagcccgaag 2050  
 20 acatccagga tccactgtgc gacgagctgt gccgcacggt gatcgagcc 2100  
 gctgtcctct tctccttcat cgtctcgggt ctgctgtctg ccttctgcat 2150  
 ccaactgtac cacaagtttg cccacaagcc acccatctcc tcagctgaga 2200  
 25 tgaccttccg gaggccccg caggccttcc cggtcagcta ctctcttcc 2250  
 ggtgccccgc ggccctcgct ggactccatg gagaaccagg tctccgtgga 2300  
 30 tgccttcaag atcctggagg atccaaagtg ggaattccct cggaagaact 2350  
 tggttcttgg aaaaactcta ggagaaggcg aatttggaaa agtggtaag 2400  
 gcaacggcct tccatctgaa aggagagca gggtaacca cggtgccgt 2450  
 35 gaagatgctg aaagagaacg cctccccgag tgagctgca gacctgctgt 2500  
 cagagttcaa cgtcctgaag caggtaacc acccatgt catcaaattg 2550  
 40 tatggggcct gcagccagga tggcccgtc ctctcatcg tggagtacgc 2600  
 caaatacggc tccctgcggg gcttcctccg cgagagccgc aaagtggggc 2650  
 ctggctacct gggcagtgga ggcagccga actccagctc cctggaccac 2700  
 45 ccggatgagc gggccctcac catgggcgac ctcatctcat ttgcctggca 2750  
 gatctcacag gggatgcagt atctggccga gatgaagctc gttcatcggg 2800  
 50 acttggcagc cagaaacatc ctggtagctg aggggcggaa gatgaagatt 2850  
 tcggatttcg gcttgtcccg agatgtttat gaagaggatt cctacgtgaa 2900  
 gaggagccag ggtcggattc cagttaaag gatggcaatt gaatccctt 2950  
 55 ttgatcatat ctacaccag caaagtgatg tatggtctt tgggtgcctg 3000  
 ctgtgggaga tcgtgaccct agggggaaac ccctatcctg ggattcctcc 3050  
 60 tgagcggctc ttcaacctt tgaagaccgg ccaccggatg gagaggccag 3100  
 acaactgcag cgaggagatg taccgctga tgctgcaatg ctggaagcag 3150  
 gagccggaca aaaggccggt gtttgcggac atcagcaaag acctggagaa 3200  
 65 gatgatggtt aagaggagag actacttgg ccttgcggcg tccactccat 3250  
 ctgactcctt gatttatgac gacggcctct cagaggagga gacaccgctg 3300

ES 2 374 954 T3

gtggactgta ataatgcccc cctccctcga gccctccctt ccacatggat 3350  
 5 tgaaaacaaa ctctatggta gaatttccca tgcatttact agattctagc 3400  
 accgctgtcc cctctgcact atccttcctc tctgtgatgc tttttaaaaa 3450  
 tgtttctggt ctgaacaaaa ccaagtctg ctctgaacct ttttatttgt 3500  
 10 aaatgtctga ctttgcattc agtttacatt taggcattat tgcaactatg 3550  
 tttttctaaa aggaagtga aataagtgtg attaccacat tgcccagcaa 3600  
 cttaggatgg tagaggaaaa aacagatcag ggcggaactc tcaggggaga 3650  
 15 ccaagaacag gttgaataag gcgcttctgg ggtgggaatc aagtcatagt 3700  
 acttctactt taactaagtg gataaatata caaatctggg gaggtattca 3750  
 20 gttgagaaag gagccaccag caccactcag cctgcaactg gagcacagcc 3800  
 aggttcccc agaccctcc tgggcaggca ggtgcctctc agaggccacc 3850  
 cggcactggc gagcagccac tggccaagcc tcagccccag tcccagccac 3900  
 25 atgtcctcca tcaggggtag cgaggttgca ggagctggct ggccctggga 3950  
 ggacgcaccc ccactgctgt tttcacatcc tttcccttac ccaccttcag 4000  
 30 gacggttgtc acttatgaag tcagtgctaa agctggagca gttgcttttt 4050  
 gaaagaacat ggtctgtggt gctgtggtct tacaatggac agtaaataatg 4100  
 gttcttgcca aaactccttc ttttgtcttt gattaaatac tagaaattta 4150  
 35 aaaaaaaaa a 4161

<210> 35  
 <211> 2346  
 40 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 35  
 45 acaaggcagc ctcgctcgag cgcaggccaa tcggctttct agctagaggg 50  
 tttaactcct atttaaaaag aagaaccttt gaattctaac ggctgagctc 100  
 ttggaagact tgggtccttg ggtcgcaggc gggagccgac gggtaggtag 150  
 50 accgtggggg atatctcagt ggcggacgag gacggcgggg acaagggggcg 200  
 gctggtcggg gtggcggagc gtcaagtccc ctgtcgggtc ctccgtccct 250  
 gagtgcctt ggcgctgcct tgtgcccgcc cagcgccttt gcatccgctc 300  
 55 ctgggcaccg aggcgccttg taggatactg cttgttactt attacagcta 350  
 gaggcatcat ggaccgatct aaagaaaact gcatttcagg acctgttaag 400  
 60 gctacagctc cagttggagg tccaaaacgt gttctcgtga ctacagcaatt 450  
 tccttgtcag aatccattac ctgtaaatag tggccaggct cagcgggtct 500  
 tgtgtccttc aaattcttcc cagcgcattc ctttgcaagc acaaaagctt 550  
 65 gtctccagtc acaagccggt tcagaatcag aagcagaagc aattgcaggc 600  
 aaccagtgtg cctcatcctg tctccaggcc actgaataac acccaaaaga 650



ES 2 374 954 T3

gcaagcagcc cctgccatcg gcacctgaaa ataatcctga ggaggaactg 700  
 5 gcatcaaaac agaaaaatga agaatacaaaa aagaggcagt gggctttgga 750  
 agactttgaa attggtcgcc ctctgggtaa aggaaagttt ggtaatgttt 800  
 atttggcaag agaaaagcaa agcaagttta ttctggctct taaagtgtta 850  
 10 tttaaagctc agctggagaa agccggagtg gagcatcagc tcagaagaga 900  
 agtagaaata cagtcccacc ttcggcatcc taatattctt agactgtatg 950  
 gttattttcca tgatgctacc agagtctacc taattctgga atatgcacca 1000  
 15 cttggaacag tttatagaga acttcagaaa ctttcaaagt ttgatgagca 1050  
 gagaactgct acttatataa cagaattggc aaatgccctg tcttactgtc 1100  
 20 attcgaagag agttattcat agagacatta agccagagaa cttacttctt 1150  
 ggatcagctg gagagcttaa aattgcagat tttgggtggt cagtacatgc 1200  
 tccatcttcc aggaggacca ctctctgtgg caccctggac tacctgcccc 1250  
 25 ctgaaatgat tgaaggtcgg atgcatgatg agaaggtgga tctctggagc 1300  
 cttggagttc tttgctatga atttttagtt gggaaagcctc cttttgaggc 1350  
 30 aaacacatac caagagacct acaaaaagaat atcacggggtt gaattcacat 1400  
 tccctgactt tgtaacagag ggagccaggg acctcatttc aagactgttg 1450  
 aagcataatc ccagccagag gccaatgctc agagaagtac ttgaacaccc 1500  
 35 ctggatcaca gcaaattcat caaaaccatc aaattgccaa aacaaagaat 1550  
 cagctagcaa acagtcttag gaatcgtgca gggggagaaa tccttgagcc 1600  
 40 agggctgcca tataacctga caggaacatg ctactgaagt ttattttacc 1650  
 attgactgct gccctcaatc tagaacgcta cacaagaaat atttgtttta 1700  
 ctcagcaggt gtgccttaac ctccctattc agaaagctcc acatcaataa 1750  
 45 acatgacact ctgaagtgaa agtagccacg agaattgtgc tacttatact 1800  
 ggttcataat ctggaggcaa ggttcgactg cagccgcccc gtcagcctgt 1850  
 50 gctaggcatg gtgtcttcac aggaggcaaa tccagagcct ggctgtgggg 1900  
 aaagtgacca ctctgccctg accccgatca gttaaggagc tgtgcaataa 1950  
 ccttcctagt acctgagtga gtgtgtaact tattgggttg gcgaagcctg 2000  
 55 gtaaagctgt tggaatgagt atgtgattct ttttaagtat gaaaataaag 2050  
 atatatgtac agacttgtat tttttctctg gtggcattcc tttaggaatg 2100  
 60 ctgtgtgtct gtccggcacc ccggtaggcc tgattgggtt tctagtcctc 2150  
 cttaccact tatctcccat atgagagtgt gaaaaatagg aacacgtgct 2200  
 ctacctcat ttagggattt gcttgggata cagaagaggc catgtgtctc 2250  
 65 agagctgtta agggcttatt tttttaaacc attggagtca tagcatgtgt 2300  
 gtaaacttta aatatgcaaa taaataagta tctatgtcta aaaaaa 2346

ES 2 374 954 T3

<210> 36  
 <211> 2090  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 36  
 gttggcgagg agtttcctgt ttcccccgca gcgctgagtt gaagttgagt 50

10 gagtcaactcg cgcgcacgga gcgacgacac ccccgcgcgt gcacccgctc 100  
 gggacaggag cgggactcct gtgcagcttc cctcggccgc cgggggcctc 150  
 15 cccgcgccctc gccggcctcc aggcccctcc tggctggcga gcgggcgcca 200  
 catctggccc gcacatctgc gctgcccggcc cggcgcgggg tccggagagg 250  
 gcgcggcgcg gagcgcagcc aggggtccgg gaaggcgccg tccgtgctgct 300  
 20 gggggctcgg tctatgacga gcagcggggt ctgccatggg tcgggggctg 350  
 ctcaggggccc tgtggccgct gcacatcgct ctgtggacgc gtatcgccag 400  
 cacgatccca ccgcacgttc agaagtcggt taataacgac atgatagtca 450  
 25 ctgacaacaa cgggtgcagtc aagtttcac aactgtgtaa attttgtgat 500  
 gtgagatfff ccacctgtga caaccagaaa tcctgcatga gcaactgcag 550  
 30 catcacctcc atctgtgaga agccacagga agtctgtgtg gctgtatgga 600  
 gaaagaatga cgagaacata aactagaga cagtttgcca tgacccaag 650  
 ctcccctacc atgactttat tctggaagat gctgcttctc caaagtgcag 700  
 35 tatgaaggaa aaaaaaagc ctggtgagac tttcttcatg tgttcctgta 750  
 gctctgatga gtgcaatgac aacatcatct tctcagaaga atataacacc 800  
 40 agcaatcctg acttgttgct agtcatatff caagtgcag gcacagcct 850  
 cctgccacca ctgggagttg ccatactgt catcatcatc ttctactgct 900  
 accgcgttaa ccggcagcag aagctgagtt caacctggga aaccggcaag 950  
 45 acgcggaagc tcatggagtt cagcgcagc tgtgccatca tcctggaaga 1000  
 tgaccgctct gacatcagct ccacgtgtgc caacaacatc aaccacaaca 1050  
 50 cagagctgct gccattgag ctggacacc tgggtgggaa aggtcgctff 1100  
 gctgaggtct ataaggcaa gctgaagcag aacacttcag agcagtttga 1150  
 gacagtggca gtcaagatct ttccctatga ggagtatgcc tcttgaaga 1200  
 55 cagagaagga catcttctca gacatcaatc tgaagcatga gaacatactc 1250  
 cagttcctga cggctgagga gcggaagacg gagttgggga aacaatactg 1300  
 60 gctgatcacc gccttcacg ccaagggcaa cctacaggag tacctgacgc 1350  
 ggcattgcat cagctgggag gacctgcgca agctgggag ctccctcgcc 1400  
 cgggggattg ctcacctca cagtgatcac actccatgtg ggaggccaa 1450  
 65 gatgcccacg gtgcacaggg acctcaagag ctccaatac ctcgtgaaga 1500  
 acgacctaac ctgctgctg tgtgactttg ggctttccct gcgtctggac 1550

ES 2 374 954 T3

cctactctgt ctgtggatga cctggctaac agtgggcagg tgggaactgc 1600  
 aagatacatg gctccagaag tcctagaatc caggatgaat ttggagaatg 1650  
 5 ctgagtcctt caagcagacc gatgtctact ccatggctct ggtgctctgg 1700  
 gaaatgacat ctcgctgtaa tgcagtggga gaagtaaaag attatgagcc 1750  
 10 tccatttggg tccaaggtgc gggagcacc cctgtgtcgaa agcatgaagg 1800  
 acaacgtggt gagagatcga gggcgaccag aaattcccag cttctggctc 1850  
 aaccaccagg gcatccagat ggtgtgtgag acgttgactg agtgctggga 1900  
 15 ccacgaccca gaggcccgtc tcacagccca gtgtgtggca gaacgcttca 1950  
 gtgagctgga gcatctggac aggctctcgg ggaggagctg ctcggaggag 2000  
 20 aagattcctg aagacggctc cctaaacact accaaatagc tcttatgggg 2050  
 caggctgggc atgtccaaag aggctgcccc tctcaccaaa 2090

<210> 37  
 <211> 2629  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 37  
 30 acttgtcatg gcgactgtcc agctttgtgc caggagcctc gcagggggtg 50  
 atgggattgg ggttttcccc tcccatgtgc tcaagactgg cgctaaaagt 100  
 tttgagcttc tcaaaagtct agagccaccg tccagggagc aggtagctgc 150  
 35 tgggctccgg ggacactttg cgttcgggct gggagcgtgc tttccacgac 200  
 ggtgacacgc ttccctggat tggcagccag actgccttcc gggtcactgc 250  
 40 catggaggag ccgcagtcag atcctagcgt cgagccccct ctgagtcagg 300  
 aaacattttc agacctatgg aaactacttc ctgaaaacaa cgttctgtcc 350  
 cccttgccgt cccaagcaat ggatgatttg atgtgtccc cggacgatata 400  
 45 tgaacaatgg ttcactgaag acccagggtcc agatgaagct cccagaatgc 450  
 cagaggctgc tccccgcgtg gccctgcac cagcagctcc tacaccggcg 500  
 50 gccctgcac cagccccctc ctggcccctg tcatcttctg tcccttcca 550  
 gaaaacctac cagggcagct acggtttccg tctgggcttc ttgcattctg 600  
 ggacagccaa gtctgtgact tgcacgtact cccctgccct caacaagatg 650  
 55 ttttgccaac tggccaagac ctgccctgtg cagctgtggg ttgattccac 700  
 acccccgcc ggcacccgcg tccgcgcat ggccatctac aagcagtcac 750  
 60 agcacatgac ggaggttgtg aggcgctgcc cccacatga gcgctgtca 800  
 gatagcgatg gtctggcccc tcctcagcat cttatccgag tggaaaggaaa 850  
 tttgcgtgtg gagtatttgg atgacagaaa cacttttcga catagtgtgg 900  
 65 tgggtgcccta tgagccgcct gaggttggct ctgactgtac caccatccac 950  
 tacaactaca tgtgtaacag ttctgcatg ggccgcatga accggaggcc 1000

ES 2 374 954 T3

catcctcacc atcatcacac tggaagactc cagtggtaat ctactgggac 1050  
 5 ggaacagctt tgaggtgctt gtttgtgcct gtcctgggag agaccggcgc 1100  
 acagaggaag agaatctccg caagaaaggg gagcctcacc acgagctgcc 1150  
 cccagggagc actaagcgag cactgcccac caacaccagc tcctctcccc 1200  
 10 agccaaagaa gaaaccactg gatggagaat atttcaccct tcagatccgt 1250  
 gggcgtgagc gcttcgagat gttccgagag ctgaatgagg ccttggaaact 1300  
 caaggatgcc caggctggga aggagccagg ggggagcagg gctcactcca 1350  
 15 gccacctgaa gtccaaaaag ggtcagtcta cctcccgcca taaaaaactc 1400  
 atgttcaaga cagaagggcc tgactcagac tgacattctc cacttcttgt 1450  
 20 tccccactga cagcctcca cccccatctc tccctcccct gccattttgg 1500  
 gttttgggtc tttgaaccct tgcttgcaat aggtgtgctt cagaagcacc 1550  
 caggacttcc atttgctttg tcccggggct cactgaaca agttggcctg 1600  
 25 cactggtggt ttgttgggg gaggaggatg gggagtagga cataccagct 1650  
 tagattttaa ggtttttact gtgagggatg tttgggagat gtaagaaatg 1700  
 30 ttcttgcagt taagggttag tttacaatca gccacattct aggtaggtag 1750  
 gggcccactt caccgtacta accaggaag ctgtccctca tgttgaattt 1800  
 tctctaactt caaggcccat atctgtgaaa tgctggcatt tgcacctacc 1850  
 35 tcacagagtg cattgtgagg gttaatgaaa taatgtacat ctggccttga 1900  
 aaccaccttt tattacatgg ggtctaaaac ttgaccccct tgagggtgcc 1950  
 40 tgttccctct ccctctccct gttggctggt gggttggtag tttctacagt 2000  
 tgggcagctg gttaggtaga gggagttgtc aagtcttgct ggcccagcca 2050  
 aaccctgtct gacaacctct tggtcgacct tagtacctaa aaggaaatct 2100  
 45 caccatcc cacaccctgg aggatttcat ctcttgata tgatgatctg 2150  
 gatccaccaa gacttgtttt atgctcaggg tcaatttctt ttttctttt 2200  
 50 tttttttttt tttctttttc tttgagactg ggtctcgctt tgttgcccag 2250  
 gctggagtgg agtggcgtga tcttggctta ctgcagcctt tgcctccccg 2300  
 gctcgagcag tcctgcctca gcctccggag tagctgggac cacaggttca 2350  
 55 tgccaccatg gccagccaac ttttgcattg tttgtagaga tggggtctca 2400  
 cagtgttgcc caggctggtc tcaaactcct gggctcaggc gatccacctg 2450  
 60 tctcagcctc ccagagtgct gggattacaa ttgtgagcca ccacgtggag 2500  
 ctggaagggg caacatcttt tacattctgc aagcacatct gcattttcac 2550  
 cccacccttc ccctcttctt ccttttttat atcccatttt tatatcgatc 2600  
 65 tcttatttta caataaaact ttgctgcca 2629

ES 2 374 954 T3

<211> 1130  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 38  
 Met Leu Glu Ile Cys Leu Lys Leu Val Gly Cys Lys Ser Lys Lys  
 1 5 10 15  
 Gly Leu Ser Ser Ser Ser Ser Cys Tyr Leu Glu Glu Ala Leu Gln  
 10 20 25 30  
 Arg Pro Val Ala Ser Asp Phe Glu Pro Gln Gly Leu Ser Glu Ala  
 35 40 45  
 Ala Arg Trp Asn Ser Lys Glu Asn Leu Leu Ala Gly Pro Ser Glu  
 15 50 55 60  
 Asn Asp Pro Asn Leu Phe Val Ala Leu Tyr Asp Phe Val Ala Ser  
 20 65 70 75  
 Gly Asp Asn Thr Leu Ser Ile Thr Lys Gly Glu Lys Leu Arg Val  
 25 80 85 90  
 Leu Gly Tyr Asn His Asn Gly Glu Trp Cys Glu Ala Gln Thr Lys  
 95 100 105  
 Asn Gly Gln Gly Trp Val Pro Ser Asn Tyr Ile Thr Pro Val Asn  
 110 115 120  
 Ser Leu Glu Lys His Ser Trp Tyr His Gly Pro Val Ser Arg Asn  
 125 130 135  
 Ala Ala Glu Tyr Leu Leu Ser Ser Gly Ile Asn Gly Ser Phe Leu  
 140 145 150  
 Val Arg Glu Ser Glu Ser Ser Pro Gly Gln Arg Ser Ile Ser Leu  
 155 160 165  
 Arg Tyr Glu Gly Arg Val Tyr His Tyr Arg Ile Asn Thr Ala Ser  
 170 175 180  
 Asp Gly Lys Leu Tyr Val Ser Ser Glu Ser Arg Phe Asn Thr Leu  
 185 190 195  
 Ala Glu Leu Val His His His Ser Thr Val Ala Asp Gly Leu Ile  
 200 205 210  
 Thr Thr Leu His Tyr Pro Ala Pro Lys Arg Asn Lys Pro Thr Val  
 215 220 225  
 Tyr Gly Val Ser Pro Asn Tyr Asp Lys Trp Glu Met Glu Arg Thr  
 230 235 240  
 Asp Ile Thr Met Lys His Lys Leu Gly Gly Gly Gln Tyr Gly Glu  
 245 250 255  
 Val Tyr Glu Gly Val Trp Lys Lys Tyr Ser Leu Thr Val Ala Val  
 260 265 270  
 Lys Thr Leu Lys Glu Asp Thr Met Glu Val Glu Glu Phe Leu Lys  
 275 280 285  
 Glu Ala Ala Val Met Lys Glu Ile Lys His Pro Asn Leu Val Gln  
 290 295 300  
 Leu Leu Gly Val Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe Tyr Ile Ile Thr  
 305 310 315

ES 2 374 954 T3

	Glu	Phe	Met	Thr	Tyr 320	Gly	Asn	Leu	Leu	Asp 325	Tyr	Leu	Arg	Glu	Cys 330
5	Asn	Arg	Gln	Glu	Val 335	Asn	Ala	Val	Val	Leu 340	Leu	Tyr	Met	Ala	Thr 345
	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala 350	Met	Glu	Tyr	Leu	Glu 355	Lys	Lys	Asn	Phe	Ile 360
10	His	Arg	Asp	Leu	Ala 365	Ala	Arg	Asn	Cys	Leu 370	Val	Gly	Glu	Asn	His 375
	Leu	Val	Lys	Val	Ala 380	Asp	Phe	Gly	Leu	Ser 385	Arg	Leu	Met	Thr	Gly 390
15	Asp	Thr	Tyr	Thr	Ala 395	His	Ala	Gly	Ala	Lys 400	Phe	Pro	Ile	Lys	Trp 405
	Thr	Ala	Pro	Glu	Ser 410	Leu	Ala	Tyr	Asn	Lys 415	Phe	Ser	Ile	Lys	Ser 420
	Asp	Val	Trp	Ala	Phe 425	Gly	Val	Leu	Leu	Trp 430	Glu	Ile	Ala	Thr	Tyr 435
25	Gly	Met	Ser	Pro	Tyr 440	Pro	Gly	Ile	Asp	Leu 445	Ser	Gln	Val	Tyr	Glu 450
	Leu	Leu	Glu	Lys	Asp 455	Tyr	Arg	Met	Glu	Arg 460	Pro	Glu	Gly	Cys	Pro 465
30	Glu	Lys	Val	Tyr	Glu 470	Leu	Met	Arg	Ala	Cys 475	Trp	Gln	Trp	Asn	Pro 480
	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser 485	Phe	Ala	Glu	Ile	His 490	Gln	Ala	Phe	Glu	Thr 495
	Met	Phe	Gln	Glu	Ser 500	Ser	Ile	Ser	Asp	Glu 505	Val	Glu	Lys	Glu	Leu 510
40	Gly	Lys	Gln	Gly	Val 515	Arg	Gly	Ala	Val	Ser 520	Thr	Leu	Leu	Gln	Ala 525
	Pro	Glu	Leu	Pro	Thr 530	Lys	Thr	Arg	Thr	Ser 535	Arg	Arg	Ala	Ala	Glu 540
45	His	Arg	Asp	Thr	Thr 545	Asp	Val	Pro	Glu	Met 550	Pro	His	Ser	Lys	Gly 555
	Gln	Gly	Glu	Ser	Asp 560	Pro	Leu	Asp	His	Glu 565	Pro	Ala	Val	Ser	Pro 570
50	Leu	Leu	Pro	Arg	Lys 575	Glu	Arg	Gly	Pro	Pro 580	Glu	Gly	Gly	Leu	Asn 585
	Glu	Asp	Glu	Arg	Leu 590	Leu	Pro	Lys	Asp	Lys 595	Lys	Thr	Asn	Leu	Phe 600
	Ser	Ala	Leu	Ile	Lys 605	Lys	Lys	Lys	Lys	Thr 610	Ala	Pro	Thr	Pro	Pro 615
60	Lys	Arg	Ser	Ser	Ser 620	Phe	Arg	Glu	Met	Asp 625	Gly	Gln	Pro	Glu	Arg 630
	Arg	Gly	Ala	Gly	Glu 635	Glu	Glu	Gly	Arg	Asp 640	Ile	Ser	Asn	Gly	Ala 645
65	Leu	Ala	Phe	Thr	Pro 650	Leu	Asp	Thr	Ala	Asp 655	Pro	Ala	Lys	Ser	Pro 660

ES 2 374 954 T3

Lys Pro Ser Asn Gly Ala Gly Val Pro Asn Gly Ala Leu Arg Glu  
 665 670 675  
 5 Ser Gly Gly Ser Gly Phe Arg Ser Pro His Leu Trp Lys Lys Ser  
 680 685 690  
 Ser Thr Leu Thr Ser Ser Arg Leu Ala Thr Gly Glu Glu Glu Gly  
 10 695 700 705  
 Gly Gly Ser Ser Ser Lys Arg Phe Leu Arg Ser Cys Ser Ala Ser  
 710 715 720  
 15 Cys Val Pro His Gly Ala Lys Asp Thr Glu Trp Arg Ser Val Thr  
 725 730 735  
 Leu Pro Arg Asp Leu Gln Ser Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ser Ser  
 740 745 750  
 20 Thr Phe Gly Gly His Lys Ser Glu Lys Pro Ala Leu Pro Arg Lys  
 755 760 765  
 Arg Ala Gly Glu Asn Arg Ser Asp Gln Val Thr Arg Gly Thr Val  
 25 770 775 780  
 Thr Pro Pro Pro Arg Leu Val Lys Lys Asn Glu Glu Ala Ala Asp  
 785 790 795  
 30 Glu Val Phe Lys Asp Ile Met Glu Ser Ser Pro Gly Ser Ser Pro  
 800 805 810  
 Pro Asn Leu Thr Pro Lys Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ala  
 815 820 825  
 35 Pro Ala Ser Gly Leu Pro His Lys Glu Glu Ala Gly Lys Gly Ser  
 830 835 840  
 Ala Leu Gly Thr Pro Ala Ala Ala Glu Pro Val Thr Pro Thr Ser  
 40 845 850 855  
 Lys Ala Gly Ser Gly Ala Pro Gly Gly Thr Ser Lys Gly Pro Ala  
 860 865 870  
 45 Glu Glu Ser Arg Val Arg Arg His Lys His Ser Ser Glu Ser Pro  
 875 880 885  
 Gly Arg Asp Lys Gly Lys Leu Ser Arg Leu Lys Pro Ala Pro Pro  
 890 895 900  
 50 Pro Pro Pro Ala Ala Ser Ala Gly Lys Ala Gly Gly Lys Pro Ser  
 905 910 915  
 Gln Ser Pro Ser Gln Glu Ala Ala Gly Glu Ala Val Leu Gly Ala  
 55 920 925 930  
 Lys Thr Lys Ala Thr Ser Leu Val Asp Ala Val Asn Ser Asp Ala  
 935 940 945  
 60 Ala Lys Pro Ser Gln Pro Gly Glu Gly Leu Lys Lys Pro Val Leu  
 950 955 960  
 Pro Ala Thr Pro Lys Pro Gln Ser Ala Lys Pro Ser Gly Thr Pro  
 965 970 975  
 65 Ile Ser Pro Ala Pro Val Pro Ser Thr Leu Pro Ser Ala Ser Ser  
 980 985 990  
 Ala Leu Ala Gly Asp Gln Pro Ser Ser Thr Ala Phe Ile Pro Leu

ES 2 374 954 T3

		995		1000		1005									
	Ile	Ser	Thr	Arg	Val	Ser	Leu	Arg	Lys	Thr	Arg	Gln	Pro	Pro	Glu
					1010					1015					1020
5	Arg	Ile	Ala	Ser	Gly	Ala	Ile	Thr	Lys	Gly	Val	Val	Leu	Asp	Ser
					1025					1030					1035
10	Thr	Glu	Ala	Leu	Cys	Leu	Ala	Ile	Ser	Arg	Asn	Ser	Glu	Gln	Met
					1040					1045					1050
	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Lys	Asn	Leu	Tyr	Thr
					1055					1060					1065
15	Phe	Cys	Val	Ser	Tyr	Val	Asp	Ser	Ile	Gln	Gln	Met	Arg	Asn	Lys
					1070					1075					1080
	Phe	Ala	Phe	Arg	Glu	Ala	Ile	Asn	Lys	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu	Arg
					1085					1090					1095
20	Glu	Leu	Gln	Ile	Cys	Pro	Ala	Thr	Ala	Gly	Ser	Gly	Pro	Ala	Ala
					1100					1105					1110
25	Thr	Gln	Asp	Phe	Ser	Lys	Leu	Leu	Ser	Ser	Val	Lys	Glu	Ile	Ser
					1115					1120					1125
	Asp	Ile	Val	Gln	Arg										
					1130										
30	<210>	39													
	<211>	2843													
	<212>	PRT													
	<213>	Homo sapiens													
35	<400>	39													
	Met	Ala	Ala	Ala	Ser	Tyr	Asp	Gln	Leu	Leu	Lys	Gln	Val	Glu	Ala
	1				5					10					15
40	Leu	Lys	Met	Glu	Asn	Ser	Asn	Leu	Arg	Gln	Glu	Leu	Glu	Asp	Asn
					20					25					30
	Ser	Asn	His	Leu	Thr	Lys	Leu	Glu	Thr	Glu	Ala	Ser	Asn	Met	Lys
					35					40					45
45	Glu	Val	Leu	Lys	Gln	Leu	Gln	Gly	Ser	Ile	Glu	Asp	Glu	Ala	Met
					50					55					60
	Ala	Ser	Ser	Gly	Gln	Ile	Asp	Leu	Leu	Glu	Arg	Leu	Lys	Glu	Leu
					65					70					75
50	Asn	Leu	Asp	Ser	Ser	Asn	Phe	Pro	Gly	Val	Lys	Leu	Arg	Ser	Lys
					80					85					90
55	Met	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Gly	Ser	Arg	Glu	Gly	Ser	Val	Ser	Ser
					95					100					105
	Arg	Ser	Gly	Glu	Cys	Ser	Pro	Val	Pro	Met	Gly	Ser	Phe	Pro	Arg
					110					115					120
60	Arg	Gly	Phe	Val	Asn	Gly	Ser	Arg	Glu	Ser	Thr	Gly	Tyr	Leu	Glu
					125					130					135
	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Arg	Ser	Leu	Leu	Leu	Ala	Asp	Leu	Asp	Lys
					140					145					150
65	Glu	Glu	Lys	Glu	Lys	Asp	Trp	Tyr	Tyr	Ala	Gln	Leu	Gln	Asn	Leu
					155					160					165



ES 2 374 954 T3

	Thr	Lys	Arg	Ile	Asp 170	Ser	Leu	Pro	Leu	Thr 175	Glu	Asn	Phe	Ser	Leu 180
5	Gln	Thr	Asp	Met	Thr 185	Arg	Arg	Gln	Leu	Glu 190	Tyr	Glu	Ala	Arg	Gln 195
	Ile	Arg	Val	Ala	Met 200	Glu	Glu	Gln	Leu	Gly 205	Thr	Cys	Gln	Asp	Met 210
10	Glu	Lys	Arg	Ala	Gln 215	Arg	Arg	Ile	Ala	Arg 220	Ile	Gln	Gln	Ile	Glu 225
	Lys	Asp	Ile	Leu	Arg 230	Ile	Arg	Gln	Leu	Leu 235	Gln	Ser	Gln	Ala	Thr 240
15	Glu	Ala	Glu	Arg	Ser 245	Ser	Gln	Asn	Lys	His 250	Glu	Thr	Gly	Ser	His 255
	Asp	Ala	Glu	Arg	Gln 260	Asn	Glu	Gly	Gln	Gly 265	Val	Gly	Glu	Ile	Asn 270
20	Met	Ala	Thr	Ser	Gly 275	Asn	Gly	Gln	Gly	Ser 280	Thr	Thr	Arg	Met	Asp 285
	His	Glu	Thr	Ala	Ser 290	Val	Leu	Ser	Ser	Ser 295	Ser	Thr	His	Ser	Ala 300
25	Pro	Arg	Arg	Leu	Thr 305	Ser	His	Leu	Gly	Thr 310	Lys	Val	Glu	Met	Val 315
30	Tyr	Ser	Leu	Leu	Ser 320	Met	Leu	Gly	Thr	His 325	Asp	Lys	Asp	Asp	Met 330
	Ser	Arg	Thr	Leu	Leu 335	Ala	Met	Ser	Ser	Ser 340	Gln	Asp	Ser	Cys	Ile 345
35	Ser	Met	Arg	Gln	Ser 350	Gly	Cys	Leu	Pro	Leu 355	Leu	Ile	Gln	Leu	Leu 360
	His	Gly	Asn	Asp	Lys 365	Asp	Ser	Val	Leu	Leu 370	Gly	Asn	Ser	Arg	Gly 375
40	Ser	Lys	Glu	Ala	Arg 380	Ala	Arg	Ala	Ser	Ala 385	Ala	Leu	His	Asn	Ile 390
45	Ile	His	Ser	Gln	Pro 395	Asp	Asp	Lys	Arg	Gly 400	Arg	Arg	Glu	Ile	Arg 405
	Val	Leu	His	Leu	Leu 410	Glu	Gln	Ile	Arg	Ala 415	Tyr	Cys	Glu	Thr	Cys 420
50	Trp	Glu	Trp	Gln	Glu 425	Ala	His	Glu	Pro	Gly 430	Met	Asp	Gln	Asp	Lys 435
	Asn	Pro	Met	Pro	Ala 440	Pro	Val	Glu	His	Gln 445	Ile	Cys	Pro	Ala	Val 450
55	Cys	Val	Leu	Met	Lys 455	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu 460	Glu	His	Arg	His	Ala 465
60	Met	Asn	Glu	Leu	Gly 470	Gly	Leu	Gln	Ala	Ile 475	Ala	Glu	Leu	Leu	Gln 480
	Val	Asp	Cys	Glu	Met 485	Tyr	Gly	Leu	Thr	Asn 490	Asp	His	Tyr	Ser	Ile 495
65	Thr	Leu	Arg	Arg	Tyr 500	Ala	Gly	Met	Ala	Leu 505	Thr	Asn	Leu	Thr	Phe 510

ES 2 374 954 T3

Gly Asp Val Ala Asn Lys Ala Thr Leu Cys Ser Met Lys Gly Cys  
 515 520  
 5 Met Arg Ala Leu Val Ala Gln Leu Lys Ser Glu Ser Glu Asp Leu  
 530 535  
 Gln Gln Val Ile Ala Ser Val Leu Arg Asn Leu Ser Trp Arg Ala  
 545 550  
 10 Asp Val Asn Ser Lys Lys Thr Leu Arg Glu Val Gly Ser Val Lys  
 560 565  
 Ala Leu Met Glu Cys Ala Leu Glu Val Lys Lys Glu Ser Thr Leu  
 575 580  
 15 Lys Ser Val Leu Ser Ala Leu Trp Asn Leu Ser Ala His Cys Thr  
 590 595  
 20 Glu Asn Lys Ala Asp Ile Cys Ala Val Asp Gly Ala Leu Ala Phe  
 605 610  
 Leu Val Gly Thr Leu Thr Tyr Arg Ser Gln Thr Asn Thr Leu Ala  
 620 625  
 25 Ile Ile Glu Ser Gly Gly Gly Ile Leu Arg Asn Val Ser Ser Leu  
 635 640  
 30 Ile Ala Thr Asn Glu Asp His Arg Gln Ile Leu Arg Glu Asn Asn  
 650 655  
 Cys Leu Gln Thr Leu Leu Gln His Leu Lys Ser His Ser Leu Thr  
 665 670  
 35 Ile Val Ser Asn Ala Cys Gly Thr Leu Trp Asn Leu Ser Ala Arg  
 680 685  
 Asn Pro Lys Asp Gln Glu Ala Leu Trp Asp Met Gly Ala Val Ser  
 695 700  
 40 Met Leu Lys Asn Leu Ile His Ser Lys His Lys Met Ile Ala Met  
 710 715  
 Gly Ser Ala Ala Ala Leu Arg Asn Leu Met Ala Asn Arg Pro Ala  
 725 730  
 45 Lys Tyr Lys Asp Ala Asn Ile Met Ser Pro Gly Ser Ser Leu Pro  
 740 745  
 50 Ser Leu His Val Arg Lys Gln Lys Ala Leu Glu Ala Glu Leu Asp  
 755 760  
 Ala Gln His Leu Ser Glu Thr Phe Asp Asn Ile Asp Asn Leu Ser  
 770 775  
 55 Pro Lys Ala Ser His Arg Ser Lys Gln Arg His Lys Gln Ser Leu  
 785 790  
 60 Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Thr Asn Arg His Asp Asp Asn Arg  
 800 805  
 Ser Asp Asn Phe Asn Thr Gly Asn Met Thr Val Leu Ser Pro Tyr  
 815 820  
 65 Leu Asn Thr Thr Val Leu Pro Ser Ser Ser Ser Arg Gly Ser  
 830 835  
 Leu Asp Ser Ser Arg Ser Glu Lys Asp Arg Ser Leu Glu Arg Glu

ES 2 374 954 T3

				845					850					855	
	Arg	Gly	Ile	Gly	Leu	Gly	Asn	Tyr	His	Pro	Ala	Thr	Glu	Asn	Pro
					860					865					870
5	Gly	Thr	Ser	Ser	Lys	Arg	Gly	Leu	Gln	Ile	Ser	Thr	Thr	Ala	Ala
					875					880					885
10	Gln	Ile	Ala	Lys	Val	Met	Glu	Glu	Val	Ser	Ala	Ile	His	Thr	Ser
					890					895					900
	Gln	Glu	Asp	Arg	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Thr	Glu	Leu	His	Cys	Val
					905					910					915
15	Thr	Asp	Glu	Arg	Asn	Ala	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Ala	Ala	His	Thr
					920					925					930
	His	Ser	Asn	Thr	Tyr	Asn	Phe	Thr	Lys	Ser	Glu	Asn	Ser	Asn	Arg
					935					940					945
20	Thr	Cys	Ser	Met	Pro	Tyr	Ala	Lys	Leu	Glu	Tyr	Lys	Arg	Ser	Ser
					950					955					960
25	Asn	Asp	Ser	Leu	Asn	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Asp	Gly	Tyr	Gly	Lys
					965					970					975
	Arg	Gly	Gln	Met	Lys	Pro	Ser	Ile	Glu	Ser	Tyr	Ser	Glu	Asp	Asp
					980					985					990
30	Glu	Ser	Lys	Phe	Cys	Ser	Tyr	Gly	Gln	Tyr	Pro	Ala	Asp	Leu	Ala
					995					1000					1005
	His	Lys	Ile	His	Ser	Ala	Asn	His	Met	Asp	Asp	Asn	Asp	Gly	Glu
					1010					1015					1020
35	Leu	Asp	Thr	Pro	Ile	Asn	Tyr	Ser	Leu	Lys	Tyr	Ser	Asp	Glu	Gln
					1025					1030					1035
40	Leu	Asn	Ser	Gly	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Gln	Asn	Glu	Arg	Trp	Ala
					1040					1045					1050
	Arg	Pro	Lys	His	Ile	Ile	Glu	Asp	Glu	Ile	Lys	Gln	Ser	Glu	Gln
					1055					1060					1065
45	Arg	Gln	Ser	Arg	Asn	Gln	Ser	Thr	Thr	Tyr	Pro	Val	Tyr	Thr	Glu
					1070					1075					1080
	Ser	Thr	Asp	Asp	Lys	His	Leu	Lys	Phe	Gln	Pro	His	Phe	Gly	Gln
					1085					1090					1095
50	Gln	Glu	Cys	Val	Ser	Pro	Tyr	Arg	Ser	Arg	Gly	Ala	Asn	Gly	Ser
					1100					1105					1110
55	Glu	Thr	Asn	Arg	Val	Gly	Ser	Asn	His	Gly	Ile	Asn	Gln	Asn	Val
					1115					1120					1125
	Ser	Gln	Ser	Leu	Cys	Gln	Glu	Asp	Asp	Tyr	Glu	Asp	Asp	Lys	Pro
					1130					1135					1140
60	Thr	Asn	Tyr	Ser	Glu	Arg	Tyr	Ser	Glu	Glu	Glu	Gln	His	Glu	Glu
					1145					1150					1155
	Glu	Glu	Arg	Pro	Thr	Asn	Tyr	Ser	Ile	Lys	Tyr	Asn	Glu	Glu	Lys
					1160					1165					1170
65	Arg	His	Val	Asp	Gln	Pro	Ile	Asp	Tyr	Ser	Leu	Lys	Tyr	Ala	Thr
					1175					1180					1185

ES 2 374 954 T3

Asp Ile Pro Ser Ser Gln Lys Gln Ser Phe Ser Phe Ser Lys Ser  
 1190 1195 1200  
 5 Ser Ser Gly Gln Ser Ser Lys Thr Glu His Met Ser Ser Ser Ser  
 1205 1210 1215  
 Glu Asn Thr Ser Thr Pro Ser Ser Asn Ala Lys Arg Gln Asn Gln  
 1220 1225 1230  
 10 Leu His Pro Ser Ser Ala Gln Ser Arg Ser Gly Gln Pro Gln Lys  
 1235 1240 1245  
 Ala Ala Thr Cys Lys Val Ser Ser Ile Asn Gln Glu Thr Ile Gln  
 1250 1255 1260  
 15 Thr Tyr Cys Val Glu Asp Thr Pro Ile Cys Phe Ser Arg Cys Ser  
 1265 1270 1275  
 20 Ser Leu Ser Ser Leu Ser Ser Ala Glu Asp Glu Ile Gly Cys Asn  
 1280 1285 1290  
 Gln Thr Thr Gln Glu Ala Asp Ser Ala Asn Thr Leu Gln Ile Ala  
 1295 1300 1305  
 25 Glu Ile Lys Glu Lys Ile Gly Thr Arg Ser Ala Glu Asp Pro Val  
 1310 1315 1320  
 Ser Glu Val Pro Ala Val Ser Gln His Pro Arg Thr Lys Ser Ser  
 1325 1330 1335  
 30 Arg Leu Gln Gly Ser Ser Leu Ser Ser Glu Ser Ala Arg His Lys  
 1340 1345 1350  
 35 Ala Val Glu Phe Ser Ser Gly Ala Lys Ser Pro Ser Lys Ser Gly  
 1355 1360 1365  
 Ala Gln Thr Pro Lys Ser Pro Pro Glu His Tyr Val Gln Glu Thr  
 1370 1375 1380  
 40 Pro Leu Met Phe Ser Arg Cys Thr Ser Val Ser Ser Leu Asp Ser  
 1385 1390 1395  
 Phe Glu Ser Arg Ser Ile Ala Ser Ser Val Gln Ser Glu Pro Cys  
 1400 1405 1410  
 45 Ser Gly Met Val Ser Gly Ile Ile Ser Pro Ser Asp Leu Pro Asp  
 1415 1420 1425  
 50 Ser Pro Gly Gln Thr Met Pro Pro Ser Arg Ser Lys Thr Pro Pro  
 1430 1435 1440  
 Pro Pro Pro Gln Thr Ala Gln Thr Lys Arg Glu Val Pro Lys Asn  
 1445 1450 1455  
 55 Lys Ala Pro Thr Ala Glu Lys Arg Glu Ser Gly Pro Lys Gln Ala  
 1460 1465 1470  
 Ala Val Asn Ala Ala Val Gln Arg Val Gln Val Leu Pro Asp Ala  
 1475 1480 1485  
 60 Asp Thr Leu Leu His Phe Ala Thr Glu Ser Thr Pro Asp Gly Phe  
 1490 1495 1500  
 65 Ser Cys Ser Ser Ser Leu Ser Ala Leu Ser Leu Asp Glu Pro Phe  
 1505 1510 1515  
 Ile Gln Lys Asp Val Glu Leu Arg Ile Met Pro Pro Val Gln Glu  
 1520 1525 1530

ES 2 374 954 T3

Asn Asp Asn Gly Asn Glu Thr Glu Ser Glu Gln Pro Lys Glu Ser  
 1535 1540 1545  
 5 Asn Glu Asn Gln Glu Lys Glu Ala Glu Lys Thr Ile Asp Ser Glu  
 1550 1555 1560  
 Lys Asp Leu Leu Asp Asp Ser Asp Asp Asp Asp Ile Glu Ile Leu  
 1565 1570 1575  
 10 Glu Glu Cys Ile Ile Ser Ala Met Pro Thr Lys Ser Ser Arg Lys  
 1580 1585 1590  
 Ala Lys Lys Pro Ala Gln Thr Ala Ser Lys Leu Pro Pro Pro Val  
 1595 1600 1605  
 Ala Arg Lys Pro Ser Gln Leu Pro Val Tyr Lys Leu Leu Pro Ser  
 1610 1615 1620  
 20 Gln Asn Arg Leu Gln Pro Gln Lys His Val Ser Phe Thr Pro Gly  
 1625 1630 1635  
 Asp Asp Met Pro Arg Val Tyr Cys Val Glu Gly Thr Pro Ile Asn  
 1640 1645 1650  
 25 Phe Ser Thr Ala Thr Ser Leu Ser Asp Leu Thr Ile Glu Ser Pro  
 1655 1660 1665  
 Pro Asn Glu Leu Ala Ala Gly Glu Gly Val Arg Gly Gly Ala Gln  
 1670 1675 1680  
 Ser Gly Glu Phe Glu Lys Arg Asp Thr Ile Pro Thr Glu Gly Arg  
 1685 1690 1695  
 35 Ser Thr Asp Glu Ala Gln Gly Gly Lys Thr Ser Ser Val Thr Ile  
 1700 1705 1710  
 Pro Glu Leu Asp Asp Asn Lys Ala Glu Glu Gly Asp Ile Leu Ala  
 1715 1720 1725  
 40 Glu Cys Ile Asn Ser Ala Met Pro Lys Gly Lys Ser His Lys Pro  
 1730 1735 1740  
 Phe Arg Val Lys Lys Ile Met Asp Gln Val Gln Gln Ala Ser Ala  
 1745 1750 1755  
 45 Ser Ser Ser Ala Pro Asn Lys Asn Gln Leu Asp Gly Lys Lys Lys  
 1760 1765 1770  
 50 Lys Pro Thr Ser Pro Val Lys Pro Ile Pro Gln Asn Thr Glu Tyr  
 1775 1780 1785  
 Arg Thr Arg Val Arg Lys Asn Ala Asp Ser Lys Asn Asn Leu Asn  
 1790 1795 1800  
 55 Ala Glu Arg Val Phe Ser Asp Asn Lys Asp Ser Lys Lys Gln Asn  
 1805 1810 1815  
 Leu Lys Asn Asn Ser Lys Val Phe Asn Asp Lys Leu Pro Asn Asn  
 1820 1825 1830  
 60 Glu Asp Arg Val Arg Gly Ser Phe Ala Phe Asp Ser Pro His His  
 1835 1840 1845  
 65 Tyr Thr Pro Ile Glu Gly Thr Pro Tyr Cys Phe Ser Arg Asn Asp  
 1850 1855 1860  
 Ser Leu Ser Ser Leu Asp Phe Asp Asp Asp Asp Val Asp Leu Ser

ES 2 374 954 T3

	1865		1870		1875
	Arg Glu Lys Ala Glu	Leu Arg Lys Ala Lys	Glu Asn Lys Glu Ser		
5	1880	1885	1890		
	Glu Ala Lys Val Thr	Ser His Thr Glu Leu	Thr Ser Asn Gln Gln		
	1895	1900	1905		
10	Ser Ala Asn Lys Thr	Gln Ala Ile Ala Lys	Gln Pro Ile Asn Arg		
	1910	1915	1920		
	Gly Gln Pro Lys Pro	Ile Leu Gln Lys Gln	Ser Thr Phe Pro Gln		
	1925	1930	1935		
15	Ser Ser Lys Asp Ile	Pro Asp Arg Gly Ala	Ala Thr Asp Glu Lys		
	1940	1945	1950		
	Leu Gln Asn Phe Ala	Ile Glu Asn Thr Pro	Val Cys Phe Ser His		
20	1955	1960	1965		
	Asn Ser Ser Leu Ser	Ser Leu Ser Asp Ile	Asp Gln Glu Asn Asn		
	1970	1975	1980		
25	Asn Lys Glu Asn Glu	Pro Ile Lys Glu Thr	Glu Pro Pro Asp Ser		
	1985	1990	1995		
	Gln Gly Glu Pro Ser	Lys Pro Gln Ala Ser	Gly Tyr Ala Pro Lys		
	2000	2005	2010		
30	Ser Phe His Val Glu	Asp Thr Pro Val Cys	Phe Ser Arg Asn Ser		
	2015	2020	2025		
	Ser Leu Ser Ser Leu	Ser Ile Asp Ser Glu	Asp Asp Leu Leu Gln		
35	2030	2035	2040		
	Glu Cys Ile Ser Ser	Ala Met Pro Lys Lys	Lys Lys Pro Ser Arg		
	2045	2050	2055		
40	Leu Lys Gly Asp Asn	Glu Lys His Ser Pro	Arg Asn Met Gly Gly		
	2060	2065	2070		
	Ile Leu Gly Glu Asp	Leu Thr Leu Asp Leu	Lys Asp Ile Gln Arg		
	2075	2080	2085		
45	Pro Asp Ser Glu His	Gly Leu Ser Pro Asp	Ser Glu Asn Phe Asp		
	2090	2095	2100		
	Trp Lys Ala Ile Gln	Glu Gly Ala Asn Ser	Ile Val Ser Ser Leu		
50	2105	2110	2115		
	His Gln Ala Ala Ala	Ala Ala Cys Leu Ser	Arg Gln Ala Ser Ser		
	2120	2125	2130		
55	Asp Ser Asp Ser Ile	Leu Ser Leu Lys Ser	Gly Ile Ser Leu Gly		
	2135	2140	2145		
	Ser Pro Phe His Leu	Thr Pro Asp Gln Glu	Glu Lys Pro Phe Thr		
	2150	2155	2160		
60	Ser Asn Lys Gly Pro	Arg Ile Leu Lys Pro	Gly Glu Lys Ser Thr		
	2165	2170	2175		
	Leu Glu Thr Lys Lys	Ile Glu Ser Glu Ser	Lys Gly Ile Lys Gly		
65	2180	2185	2190		
	Gly Lys Lys Val Tyr	Lys Ser Leu Ile Thr	Gly Lys Val Arg Ser		
	2195	2200	2205		

ES 2 374 954 T3

Asn Ser Glu Ile Ser Gly Gln Met Lys Gln Pro Leu Gln Ala Asn  
 2210 2215 2220  
 5 Met Pro Ser Ile Ser Arg Gly Arg Thr Met Ile His Ile Pro Gly  
 2225 2230 2235  
 Val Arg Asn Ser Ser Ser Ser Thr Ser Pro Val Ser Lys Lys Gly  
 2240 2245 2250  
 10 Pro Pro Leu Lys Thr Pro Ala Ser Lys Ser Pro Ser Glu Gly Gln  
 2255 2260 2265  
 Thr Ala Thr Thr Ser Pro Arg Gly Ala Lys Pro Ser Val Lys Ser  
 2270 2275 2280  
 15 Glu Leu Ser Pro Val Ala Arg Gln Thr Ser Gln Ile Gly Gly Ser  
 2285 2290 2295  
 Ser Lys Ala Pro Ser Arg Ser Gly Ser Arg Asp Ser Thr Pro Ser  
 2300 2305 2310  
 Arg Pro Ala Gln Gln Pro Leu Ser Arg Pro Ile Gln Ser Pro Gly  
 2315 2320 2325  
 25 Arg Asn Ser Ile Ser Pro Gly Arg Asn Gly Ile Ser Pro Pro Asn  
 2330 2335 2340  
 Lys Leu Ser Gln Leu Pro Arg Thr Ser Ser Pro Ser Thr Ala Ser  
 2345 2350 2355  
 30 Thr Lys Ser Ser Gly Ser Gly Lys Met Ser Tyr Thr Ser Pro Gly  
 2360 2365 2370  
 Arg Gln Met Ser Gln Gln Asn Leu Thr Lys Gln Thr Gly Leu Ser  
 2375 2380 2385  
 Lys Asn Ala Ser Ser Ile Pro Arg Ser Glu Ser Ala Ser Lys Gly  
 2390 2395 2400  
 40 Leu Asn Gln Met Asn Asn Gly Asn Gly Ala Asn Lys Lys Val Glu  
 2405 2410 2415  
 Leu Ser Arg Met Ser Ser Thr Lys Ser Ser Gly Ser Glu Ser Asp  
 2420 2425 2430  
 45 Arg Ser Glu Arg Pro Val Leu Val Arg Gln Ser Thr Phe Ile Lys  
 2435 2440 2445  
 Glu Ala Pro Ser Pro Thr Leu Arg Arg Lys Leu Glu Glu Ser Ala  
 2450 2455 2460  
 Ser Phe Glu Ser Leu Ser Pro Ser Ser Arg Pro Ala Ser Pro Thr  
 2465 2470 2475  
 55 Arg Ser Gln Ala Gln Thr Pro Val Leu Ser Pro Ser Leu Pro Asp  
 2480 2485 2490  
 Met Ser Leu Ser Thr His Ser Ser Val Gln Ala Gly Gly Trp Arg  
 2495 2500 2505  
 60 Lys Leu Pro Pro Asn Leu Ser Pro Thr Ile Glu Tyr Asn Asp Gly  
 2510 2515 2520  
 Arg Pro Ala Lys Arg His Asp Ile Ala Arg Ser His Ser Glu Ser  
 2525 2530 2535  
 65 Pro Ser Arg Leu Pro Ile Asn Arg Ser Gly Thr Trp Lys Arg Glu  
 2540 2545 2550

ES 2 374 954 T3

His Ser Lys His Ser Ser Ser Leu Pro Arg Val Ser Thr Trp Arg  
 2555 2560 2565  
 5 Arg Thr Gly Ser Ser Ser Ser Ile Leu Ser Ala Ser Ser Glu Ser  
 2570 2575 2580  
 Ser Glu Lys Ala Lys Ser Glu Asp Glu Lys His Val Asn Ser Ile  
 2585 2590 2595  
 10 Ser Gly Thr Lys Gln Ser Lys Glu Asn Gln Val Ser Ala Lys Gly  
 2600 2605 2610  
 Thr Trp Arg Lys Ile Lys Glu Asn Glu Phe Ser Pro Thr Asn Ser  
 2615 2620 2625  
 Thr Ser Gln Thr Val Ser Ser Gly Ala Thr Asn Gly Ala Glu Ser  
 2630 2635 2640  
 20 Lys Thr Leu Ile Tyr Gln Met Ala Pro Ala Val Ser Lys Thr Glu  
 2645 2650 2655  
 Asp Val Trp Val Arg Ile Glu Asp Cys Pro Ile Asn Asn Pro Arg  
 2660 2665 2670  
 25 Ser Gly Arg Ser Pro Thr Gly Asn Thr Pro Pro Val Ile Asp Ser  
 2675 2680 2685  
 Val Ser Glu Lys Ala Asn Pro Asn Ile Lys Asp Ser Lys Asp Asn  
 2690 2695 2700  
 Gln Ala Lys Gln Asn Val Gly Asn Gly Ser Val Pro Met Arg Thr  
 2705 2710 2715  
 35 Val Gly Leu Glu Asn Arg Leu Asn Ser Phe Ile Gln Val Asp Ala  
 2720 2725 2730  
 Pro Asp Gln Lys Gly Thr Glu Ile Lys Pro Gly Gln Asn Asn Pro  
 2735 2740 2745  
 40 Val Pro Val Ser Glu Thr Asn Glu Ser Ser Ile Val Glu Arg Thr  
 2750 2755 2760  
 Pro Phe Ser Ser Ser Ser Ser Ser Lys His Ser Ser Pro Ser Gly  
 2765 2770 2775  
 Thr Val Ala Ala Arg Val Thr Pro Phe Asn Tyr Asn Pro Ser Pro  
 2780 2785 2790  
 50 Arg Lys Ser Ser Ala Asp Ser Thr Ser Ala Arg Pro Ser Gln Ile  
 2795 2800 2805  
 Pro Thr Pro Val Asn Asn Asn Thr Lys Lys Arg Asp Ser Lys Thr  
 2810 2815 2820  
 55 Asp Ser Thr Glu Ser Ser Gly Thr Gln Ser Pro Lys Arg His Ser  
 2825 2830 2835  
 60 Gly Ser Tyr Leu Val Thr ser val  
 2840

<210> 40  
 <211> 3056  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 40  
 Met Ser Leu Val Leu Asn Asp Leu Leu Ile Cys Cys Arg Gln Leu



ES 2 374 954 T3

	1			5					10					15	
	Glu	His	Asp	Arg	Ala	Thr	Glu	Arg	Lys	Lys	Glu	Val	Glu	Lys	Phe
					20					25					30
5	Lys	Arg	Leu	Ile	Arg	Asp	Pro	Glu	Thr	Ile	Lys	His	Leu	Asp	Arg
				35						40					45
10	His	Ser	Asp	Ser	Lys	Gln	Gly	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Asp	Ala	Val
				50						55					60
	Phe	Arg	Phe	Leu	Gln	Lys	Tyr	Ile	Gln	Lys	Glu	Thr	Glu	Cys	Leu
				65						70					75
15	Arg	Ile	Ala	Lys	Pro	Asn	Val	Ser	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala	Ser	Arg
				80						85					90
	Gln	Lys	Lys	Met	Gln	Glu	Ile	Ser	Ser	Leu	Val	Lys	Tyr	Phe	Ile
				95						100					105
20	Lys	Cys	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Pro	Arg	Leu	Lys	Cys	Gln	Glu	Leu
				110						115					120
25	Leu	Asn	Tyr	Ile	Met	Asp	Thr	Val	Lys	Asp	Ser	Ser	Asn	Gly	Ala
				125						130					135
	Ile	Tyr	Gly	Ala	Asp	Cys	Ser	Asn	Ile	Leu	Leu	Lys	Asp	Ile	Leu
				140						145					150
30	Ser	Val	Arg	Lys	Tyr	Trp	Cys	Glu	Ile	Ser	Gln	Gln	Gln	Trp	Leu
				155						160					165
	Glu	Leu	Phe	Ser	Val	Tyr	Phe	Arg	Leu	Tyr	Leu	Lys	Pro	Ser	Gln
				170						175					180
35	Asp	Val	His	Arg	Val	Leu	Val	Ala	Arg	Ile	Ile	His	Ala	Val	Thr
				185						190					195
40	Lys	Gly	Cys	Cys	Ser	Gln	Thr	Asp	Gly	Leu	Asn	Ser	Lys	Phe	Leu
				200						205					210
	Asp	Phe	Phe	Ser	Lys	Ala	Ile	Gln	Cys	Ala	Arg	Gln	Glu	Lys	Ser
				215						220					225
45	Ser	Ser	Gly	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Phe	Leu
				230						235					240
	Lys	Thr	Leu	Ala	Val	Asn	Phe	Arg	Ile	Arg	Val	Cys	Glu	Leu	Gly
				245						250					255
50	Asp	Glu	Ile	Leu	Pro	Thr	Leu	Leu	Tyr	Ile	Trp	Thr	Gln	His	Arg
				260						265					270
55	Leu	Asn	Asp	Ser	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Ile	Glu	Leu	Phe	Gln	Leu
				275						280					285
	Gln	Ile	Tyr	Ile	His	His	Pro	Lys	Gly	Ala	Lys	Thr	Gln	Glu	Lys
				290						295					300
60	Gly	Ala	Tyr	Glu	Ser	Thr	Lys	Trp	Arg	Ser	Ile	Leu	Tyr	Asn	Leu
				305						310					315
	Tyr	Asp	Leu	Leu	Val	Asn	Glu	Ile	Ser	His	Ile	Gly	Ser	Arg	Gly
				320						325					330
65	Lys	Tyr	Ser	Ser	Gly	Phe	Arg	Asn	Ile	Ala	Val	Lys	Glu	Asn	Leu
				335						340					345

ES 2 374 954 T3

	Ile	Glu	Leu	Met	Ala 350	Asp	Ile	Cys	His	Gln 355	Val	Phe	Asn	Glu	Asp 360
5	Thr	Arg	Ser	Leu	Glu 365	Ile	Ser	Gln	Ser	Tyr 370	Thr	Thr	Thr	Gln	Arg 375
	Glu	Ser	Ser	Asp	Tyr 380	Ser	Val	Pro	Cys	Lys 385	Arg	Lys	Lys	Ile	Glu 390
10	Leu	Gly	Trp	Glu	Val 395	Ile	Lys	Asp	His	Leu 400	Gln	Lys	Ser	Gln	Asn 405
	Asp	Phe	Asp	Leu	Val 410	Pro	Trp	Leu	Gln	Ile 415	Ala	Thr	Gln	Leu	Ile 420
15	Ser	Lys	Tyr	Pro	Ala 425	Ser	Leu	Pro	Asn	Cys 430	Glu	Leu	Ser	Pro	Leu 435
	Leu	Met	Ile	Leu	Ser 440	Gln	Leu	Leu	Pro	Gln 445	Gln	Arg	His	Gly	Glu 450
20	Arg	Thr	Pro	Tyr	Val 455	Leu	Arg	Cys	Leu	Thr 460	Glu	Val	Ala	Leu	Cys 465
	Gln	Asp	Lys	Arg	Ser 470	Asn	Leu	Glu	Ser	Ser 475	Gln	Lys	Ser	Asp	Leu 480
	Leu	Lys	Leu	Trp	Asn 485	Lys	Ile	Trp	Cys	Ile 490	Thr	Phe	Arg	Gly	Ile 495
30	Ser	Ser	Glu	Gln	Ile 500	Gln	Ala	Glu	Asn	Phe 505	Gly	Leu	Leu	Gly	Ala 510
	Ile	Ile	Gln	Gly	Ser 515	Leu	Val	Glu	Val	Asp 520	Arg	Glu	Phe	Trp	Lys 525
35	Leu	Phe	Thr	Gly	Ser 530	Ala	Cys	Arg	Pro	Ser 535	Cys	Pro	Ala	Val	Cys 540
	Cys	Leu	Thr	Leu	Ala 545	Leu	Thr	Thr	Ser	Ile 550	Val	Pro	Gly	Thr	Val 555
	Lys	Met	Gly	Ile	Glu 560	Gln	Asn	Met	Cys	Glu 565	Val	Asn	Arg	Ser	Phe 570
45	Ser	Leu	Lys	Glu	Ser 575	Ile	Met	Lys	Trp	Leu 580	Leu	Phe	Tyr	Gln	Leu 585
	Glu	Gly	Asp	Leu	Glu 590	Asn	Ser	Thr	Glu	Val 595	Pro	Pro	Ile	Leu	His 600
50	Ser	Asn	Phe	Pro	His 605	Leu	Val	Leu	Glu	Lys 610	Ile	Leu	Val	Ser	Leu 615
	Thr	Met	Lys	Asn	Cys 620	Lys	Ala	Ala	Met	Asn 625	Phe	Phe	Gln	Ser	Val 630
	Pro	Glu	Cys	Glu	His 635	His	Gln	Lys	Asp	Lys 640	Glu	Glu	Leu	Ser	Phe 645
60	Ser	Glu	Val	Glu	Glu 650	Leu	Phe	Leu	Gln	Thr 655	Thr	Phe	Asp	Lys	Met 660
	Asp	Phe	Leu	Thr	Ile 665	Val	Arg	Glu	Cys	Gly 670	Ile	Glu	Lys	His	Gln 675
65	Ser	Ser	Ile	Gly	Phe 680	Ser	Val	His	Gln	Asn 685	Leu	Lys	Glu	Ser	Leu 690

ES 2 374 954 T3

Asp Arg Cys Leu Leu Gly Leu Ser Glu Gln Leu Leu Asn Asn Tyr  
 695 700 705  
 5 Ser Ser Glu Ile Thr Asn Ser Glu Thr Leu Val Arg Cys Ser Arg  
 710 715 720  
 10 Leu Leu Val Gly Val Leu Gly Cys Tyr Cys Tyr Met Gly Val Ile  
 725 730 735  
 Ala Glu Glu Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Leu Phe Gln Lys Ala Lys  
 740 745 750  
 15 Ser Leu Met Gln Cys Ala Gly Glu Ser Ile Thr Leu Phe Lys Asn  
 755 760 765  
 Lys Thr Asn Glu Glu Phe Arg Ile Gly Ser Leu Arg Asn Met Met  
 770 775 780  
 20 Gln Leu Cys Thr Arg Cys Leu Ser Asn Cys Thr Lys Lys Ser Pro  
 785 790 795  
 25 Asn Lys Ile Ala Ser Gly Phe Phe Leu Arg Leu Leu Thr Ser Lys  
 800 805 810  
 Leu Met Asn Asp Ile Ala Asp Ile Cys Lys Ser Leu Ala Ser Phe  
 815 820 825  
 30 Ile Lys Lys Pro Phe Asp Arg Gly Glu Val Glu Ser Met Glu Asp  
 830 835 840  
 Asp Thr Asn Gly Asn Leu Met Glu Val Glu Asp Gln Ser Ser Met  
 845 850 855  
 35 Asn Leu Phe Asn Asp Tyr Pro Asp Ser Ser Val Ser Asp Ala Asn  
 860 865 870  
 40 Glu Pro Gly Glu Ser Gln Ser Thr Ile Gly Ala Ile Asn Pro Leu  
 875 880 885  
 Ala Glu Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Asp Leu Leu Phe Leu Asp Met  
 890 895 900  
 45 Leu Lys Phe Leu Cys Leu Cys Val Thr Thr Ala Gln Thr Asn Thr  
 905 910 915  
 Val Ser Phe Arg Ala Ala Asp Ile Arg Arg Lys Leu Leu Met Leu  
 920 925 930  
 50 Ile Asp Ser Ser Thr Leu Glu Pro Thr Lys Ser Leu His Leu His  
 935 940 945  
 55 Met Tyr Leu Met Leu Leu Lys Glu Leu Pro Gly Glu Glu Tyr Pro  
 950 955 960  
 Leu Pro Met Glu Asp Val Leu Glu Leu Leu Lys Pro Leu Ser Asn  
 965 970 975  
 60 Val Cys Ser Leu Tyr Arg Arg Asp Gln Asp Val Cys Lys Thr Ile  
 980 985 990  
 Leu Asn His Val Leu His Val Val Lys Asn Leu Gly Gln Ser Asn  
 995 1000 1005  
 65 Met Asp Ser Glu Asn Thr Arg Asp Ala Gln Gly Gln Phe Leu Thr  
 1010 1015 1020  
 Val Ile Gly Ala Phe Trp His Leu Thr Lys Glu Arg Lys Tyr Ile

ES 2 374 954 T3

		1025						1030					1035
		Phe Ser Val Arg Met	Ala Leu Val	Asn Cys	Leu Lys Thr	Leu Leu							
		1040		1045		1050							
5		Glu Ala Asp Pro Tyr	Ser Lys Trp Ala Ile	Leu Asn Val	Met Gly								
		1055		1060		1065							
10		Lys Asp Phe Pro Val	Asn Glu Val Phe Thr	Gln Phe Leu	Ala Asp								
		1070		1075		1080							
		Asn His His Gln Val	Arg Met Leu Ala Ala	Glu Ser Ile	Asn Arg								
		1085		1090		1095							
15		Leu Phe Gln Asp Thr	Lys Gly Asp Ser Ser	Arg Leu Leu	Lys Ala								
		1100		1105		1110							
		Leu Pro Leu Lys Leu	Gln Gln Thr Ala Phe	Glu Asn Ala	Tyr Leu								
20		1115		1120		1125							
		Lys Ala Gln Glu Gly	Met Arg Glu Met Ser	His Ser Ala	Glu Asn								
		1130		1135		1140							
25		Pro Glu Thr Leu Asp	Glu Ile Tyr Asn Arg	Lys Ser Val	Leu Leu								
		1145		1150		1155							
		Thr Leu Ile Ala Val	Val Leu Ser Cys Ser	Pro Ile Cys	Glu Lys								
		1160		1165		1170							
30		Gln Ala Leu Phe Ala	Leu Cys Lys Ser Val	Lys Glu Asn	Gly Leu								
		1175		1180		1185							
		Glu Pro His Leu Val	Lys Lys Val Leu Glu	Lys Val Ser	Glu Thr								
35		1190		1195		1200							
		Phe Gly Tyr Arg Arg	Leu Glu Asp Phe Met	Ala Ser His	Leu Asp								
		1205		1210		1215							
40		Tyr Leu Val Leu Glu	Trp Leu Asn Leu Gln	Asp Thr Glu	Tyr Asn								
		1220		1225		1230							
		Leu Ser Ser Phe Pro	Phe Ile Leu Leu Asn	Tyr Thr Asn	Ile Glu								
		1235		1240		1245							
45		Asp Phe Tyr Arg Ser	Cys Tyr Lys Val Leu	Ile Pro His	Leu Val								
		1250		1255		1260							
		Ile Arg Ser His Phe	Asp Glu Val Lys Ser	Ile Ala Asn	Gln Ile								
50		1265		1270		1275							
		Gln Glu Asp Trp Lys	Ser Leu Leu Thr Asp	Cys Phe Pro	Lys Ile								
		1280		1285		1290							
55		Leu Val Asn Ile Leu	Pro Tyr Phe Ala Tyr	Glu Gly Thr	Arg Asp								
		1295		1300		1305							
		Ser Gly Met Ala Gln	Gln Arg Glu Thr Ala	Thr Lys Val	Tyr Asp								
		1310		1315		1320							
60		Met Leu Lys Ser Glu	Asn Leu Leu Gly Lys	Gln Ile Asp	His Leu								
		1325		1330		1335							
		Phe Ile Ser Asn Leu	Pro Glu Ile Val Val	Glu Leu Leu	Met Thr								
65		1340		1345		1350							
		Leu His Glu Pro Ala	Asn Ser Ser Ala Ser	Gln Ser Thr	Asp Leu								
		1355		1360		1365							

ES 2 374 954 T3

Cys Asp Phe Ser Gly Asp Leu Asp Pro Ala Pro Asn Pro Pro His  
 1370 1375 1380  
 5 Phe Pro Ser His Val Ile Lys Ala Thr Phe Ala Tyr Ile Ser Asn  
 1385 1390 1395  
 Cys His Lys Thr Lys Leu Lys Ser Ile Leu Glu Ile Leu Ser Lys  
 1400 1405 1410  
 10 Ser Pro Asp Ser Tyr Gln Lys Ile Leu Leu Ala Ile Cys Glu Gln  
 1415 1420 1425  
 Ala Ala Glu Thr Asn Asn Val Tyr Lys Lys His Arg Ile Leu Lys  
 1430 1435 1440  
 15 Ile Tyr His Leu Phe Val Ser Leu Leu Leu Lys Asp Ile Lys Ser  
 1445 1450 1455  
 Gly Leu Gly Gly Ala Trp Ala Phe Val Leu Arg Asp Val Ile Tyr  
 1460 1465 1470  
 20 Thr Leu Ile His Tyr Ile Asn Gln Arg Pro Ser Cys Ile Met Asp  
 1475 1480 1485  
 25 Val Ser Leu Arg Ser Phe Ser Leu Cys Cys Asp Leu Leu Ser Gln  
 1490 1495 1500  
 Val Cys Gln Thr Ala Val Thr Tyr Cys Lys Asp Ala Leu Glu Asn  
 1505 1510 1515  
 30 His Leu His Val Ile Val Gly Thr Leu Ile Pro Leu Val Tyr Glu  
 1520 1525 1530  
 Gln Val Glu Val Gln Lys Gln Val Leu Asp Leu Leu Lys Tyr Leu  
 1535 1540 1545  
 35 Val Ile Asp Asn Lys Asp Asn Glu Asn Leu Tyr Ile Thr Ile Lys  
 1550 1555 1560  
 40 Leu Leu Asp Pro Phe Pro Asp His Val Val Phe Lys Asp Leu Arg  
 1565 1570 1575  
 Ile Thr Gln Gln Lys Ile Lys Tyr Ser Arg Gly Pro Phe Ser Leu  
 1580 1585 1590  
 45 Leu Glu Glu Ile Asn His Phe Leu Ser Val Ser Val Tyr Asp Ala  
 1595 1600 1605  
 50 Leu Pro Leu Thr Arg Leu Glu Gly Leu Lys Asp Leu Arg Arg Gln  
 1610 1615 1620  
 Leu Glu Leu His Lys Asp Gln Met Val Asp Ile Met Arg Ala Ser  
 1625 1630 1635  
 55 Gln Asp Asn Pro Gln Asp Gly Ile Met Val Lys Leu Val Val Asn  
 1640 1645 1650  
 Leu Leu Gln Leu Ser Lys Met Ala Ile Asn His Thr Gly Glu Lys  
 1655 1660 1665  
 60 Glu Val Leu Glu Ala Val Gly Ser Cys Leu Gly Glu Val Gly Pro  
 1670 1675 1680  
 65 Ile Asp Phe Ser Thr Ile Ala Ile Gln His Ser Lys Asp Ala Ser  
 1685 1690 1695  
 Tyr Thr Lys Ala Leu Lys Leu Phe Glu Asp Lys Glu Leu Gln Trp  
 1700 1705 1710

ES 2 374 954 T3

Thr Phe Ile Met Leu Thr Tyr Leu Asn Asn Thr Leu Val Glu Asp  
 1715 1720 1725  
 5 Cys Val Lys Val Arg Ser Ala Ala Val Thr Cys Leu Lys Asn Ile  
 1730 1735 1740  
 Leu Ala Thr Lys Thr Gly His Ser Phe Trp Glu Ile Tyr Lys Met  
 1745 1750 1755  
 10 Thr Thr Asp Pro Met Leu Ala Tyr Leu Gln Pro Phe Arg Thr Ser  
 1760 1765 1770  
 Arg Lys Lys Phe Leu Glu Val Pro Arg Phe Asp Lys Glu Asn Pro  
 1775 1780 1785  
 Phe Glu Gly Leu Asp Asp Ile Asn Leu Trp Ile Pro Leu Ser Glu  
 1790 1795 1800  
 20 Asn His Asp Ile Trp Ile Lys Thr Leu Thr Cys Ala Phe Leu Asp  
 1805 1810 1815  
 Ser Gly Gly Thr Lys Cys Glu Ile Leu Gln Leu Leu Lys Pro Met  
 1820 1825 1830  
 25 Cys Glu Val Lys Thr Asp Phe Cys Gln Thr Val Leu Pro Tyr Leu  
 1835 1840 1845  
 Ile His Asp Ile Leu Leu Gln Asp Thr Asn Glu Ser Trp Arg Asn  
 1850 1855 1860  
 30 Leu Leu Ser Thr His Val Gln Gly Phe Phe Thr Ser Cys Leu Arg  
 1865 1870 1875  
 35 His Phe Ser Gln Thr Ser Arg Ser Thr Thr Pro Ala Asn Leu Asp  
 1880 1885 1890  
 Ser Glu Ser Glu His Phe Phe Arg Cys Cys Leu Asp Lys Lys Ser  
 1895 1900 1905  
 40 Gln Arg Thr Met Leu Ala Val Val Asp Tyr Met Arg Arg Gln Lys  
 1910 1915 1920  
 Arg Pro Ser Ser Gly Thr Ile Phe Asn Asp Ala Phe Trp Leu Asp  
 1925 1930 1935  
 45 Leu Asn Tyr Leu Glu Val Ala Lys Val Ala Gln Ser Cys Ala Ala  
 1940 1945 1950  
 50 His Phe Thr Ala Leu Leu Tyr Ala Glu Ile Tyr Ala Asp Lys Lys  
 1955 1960 1965  
 Ser Met Asp Asp Gln Glu Lys Arg Ser Leu Ala Phe Glu Glu Gly  
 1970 1975 1980  
 55 Ser Gln Asn Thr Thr Ile Ser Ser Leu Ser Glu Lys Ser Lys Glu  
 1985 1990 1995  
 60 Glu Thr Gly Ile Ser Leu Gln Asp Leu Leu Leu Glu Ile Tyr Arg  
 2000 2005 2010  
 Ser Ile Gly Glu Pro Asp Ser Leu Tyr Gly Cys Gly Gly Gly Lys  
 2015 2020 2025  
 65 Met Leu Gln Pro Ile Thr Arg Leu Arg Thr Tyr Glu His Glu Ala  
 2030 2035 2040  
 Met Trp Gly Lys Ala Leu Val Thr Tyr Asp Leu Glu Thr Ala Ile

ES 2 374 954 T3

				2045					2050				2055		
	Pro	Ser	Ser	Thr	Arg	Gln	Ala	Gly	Ile	Ile	Gln	Ala	Leu	Gln	Asn
				2060					2065					2070	
5	Leu	Gly	Leu	Cys	His	Ile	Leu	Ser	Val	Tyr	Leu	Lys	Gly	Leu	Asp
				2075					2080					2085	
10	Tyr	Glu	Asn	Lys	Asp	Trp	Cys	Pro	Glu	Leu	Glu	Glu	Leu	His	Tyr
				2090					2095					2100	
	Gln	Ala	Ala	Trp	Arg	Asn	Met	Gln	Trp	Asp	His	Cys	Thr	Ser	Val
				2105					2110					2115	
15	Ser	Lys	Glu	Val	Glu	Gly	Thr	Ser	Tyr	His	Glu	Ser	Leu	Tyr	Asn
				2120					2125					2130	
	Ala	Leu	Gln	Ser	Leu	Arg	Asp	Arg	Glu	Phe	Ser	Thr	Phe	Tyr	Glu
20				2135					2140					2145	
	Ser	Leu	Lys	Tyr	Ala	Arg	Val	Lys	Glu	Val	Glu	Glu	Met	Cys	Lys
				2150					2155					2160	
25	Arg	Ser	Leu	Glu	Ser	Val	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Pro	Thr	Leu	Ser	Arg
				2165					2170					2175	
	Leu	Gln	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Ser	Ile	Gly	Glu	Leu	Phe	Ser
				2180					2185					2190	
30	Arg	Ser	Val	Thr	His	Arg	Gln	Leu	Ser	Glu	Val	Tyr	Ile	Lys	Trp
				2195					2200					2205	
	Gln	Lys	His	Ser	Gln	Leu	Leu	Lys	Asp	Ser	Asp	Phe	Ser	Phe	Gln
35				2210					2215					2220	
	Glu	Pro	Ile	Met	Ala	Leu	Arg	Thr	Val	Ile	Leu	Glu	Ile	Leu	Met
				2225					2230					2235	
40	Glu	Lys	Glu	Met	Asp	Asn	Ser	Gln	Arg	Glu	Cys	Ile	Lys	Asp	Ile
				2240					2245					2250	
	Leu	Thr	Lys	His	Leu	Val	Glu	Leu	Ser	Ile	Leu	Ala	Arg	Thr	Phe
				2255					2260					2265	
45	Lys	Asn	Thr	Gln	Leu	Pro	Glu	Arg	Ala	Ile	Phe	Gln	Ile	Lys	Gln
				2270					2275					2280	
	Tyr	Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Gly	Val	Ser	Glu	Trp	Gln	Leu	Glu	Glu
50				2285					2290					2295	
	Ala	Gln	Val	Phe	Trp	Ala	Lys	Lys	Glu	Gln	Ser	Leu	Ala	Leu	Ser
				2300					2305					2310	
55	Ile	Leu	Lys	Gln	Met	Ile	Lys	Lys	Leu	Asp	Ala	Ser	Cys	Ala	Ala
				2315					2320					2325	
	Asn	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Glu	Cys	Leu	Arg	Val
				2330					2335					2340	
60	Cys	Gly	Asn	Trp	Leu	Ala	Glu	Thr	Cys	Leu	Glu	Asn	Pro	Ala	Val
				2345					2350					2355	
	Ile	Met	Gln	Thr	Tyr	Leu	Glu	Lys	Ala	Val	Glu	Val	Ala	Gly	Asn
65				2360					2365					2370	
	Tyr	Asp	Gly	Glu	Ser	Ser	Asp	Glu	Leu	Arg	Asn	Gly	Lys	Met	Lys
				2375					2380					2385	

ES 2 374 954 T3

Ala Phe Leu Ser Leu Ala Arg Phe Ser Asp Thr Gln Tyr Gln Arg  
2390 2395 2400

5 Ile Glu Asn Tyr Met Lys Ser Ser Glu Phe Glu Asn Lys Gln Ala  
2405 2410 2415

Leu Leu Lys Arg Ala Lys Glu Glu Val Gly Leu Leu Arg Glu His  
2420 2425 2430

10 Lys Ile Gln Thr Asn Arg Tyr Thr Val Lys Val Gln Arg Glu Leu  
2435 2440 2445

Glu Leu Asp Glu Leu Ala Leu Arg Ala Leu Lys Glu Asp Arg Lys  
2450 2455 2460

15 Arg Phe Leu Cys Lys Ala Val Glu Asn Tyr Ile Asn Cys Leu Leu  
2465 2470 2475

20 Ser Gly Glu Glu His Asp Met Trp Val Phe Arg Leu Cys Ser Leu  
2480 2485 2490

Trp Leu Glu Asn Ser Gly Val Ser Glu Val Asn Gly Met Met Lys  
2495 2500 2505

25 Ala Asn Gly Met Lys Ile Pro Thr Tyr Lys Phe Leu Pro Leu Met  
2510 2515 2520

Tyr Gln Leu Ala Ala Arg Met Gly Thr Lys Met Met Gly Gly Leu  
2525 2530 2535

30 Gly Phe His Glu Val Leu Asn Asn Leu Ile Ser Arg Ile Ser Met  
2540 2545 2550

35 Asp His Pro His His Thr Leu Phe Ile Ile Leu Ala Leu Ala Asn  
2555 2560 2565

Ala Asn Arg Asp Glu Phe Leu Thr Lys Pro Glu Val Ala Arg Arg  
2570 2575 2580

40 Ser Arg Ile Thr Lys Asn Val Pro Lys Gln Ser Ser Gln Leu Asp  
2585 2590 2595

Glu Asp Arg Thr Glu Ala Ala Asn Arg Ile Ile Cys Thr Ile Arg  
2600 2605 2610

45 Ser Arg Arg Pro Gln Met Val Arg Ser Val Glu Ala Leu Cys Asp  
2615 2620 2625

50 Ala Tyr Ile Ile Leu Ala Asn Leu Asp Ala Thr Gln Trp Lys Thr  
2630 2635 2640

Gln Arg Lys Gly Ile Asn Ile Pro Ala Asp Gln Pro Ile Thr Lys  
2645 2650 2655

55 Leu Lys Asn Leu Glu Asp Val Val Val Pro Thr Met Glu Ile Lys  
2660 2665 2670

Val Asp His Thr Gly Glu Tyr Gly Asn Leu Val Thr Ile Gln Ser  
2675 2680 2685

60 Phe Lys Ala Glu Phe Arg Leu Ala Gly Gly Val Asn Leu Pro Lys  
2690 2695 2700

Ile Ile Asp Cys Val Gly Ser Asp Gly Lys Glu Arg Arg Gln Leu  
2705 2710 2715

65 Val Lys Gly Arg Asp Asp Leu Arg Gln Asp Ala Val Met Gln Gln  
2720 2725 2730



ES 2 374 954 T3

Val Phe Gln Met Cys Asn Thr Leu Leu Gln Arg Asn Thr Glu Thr  
 2735 2740 2745  
 5 Arg Lys Arg Lys Leu Thr Ile Cys Thr Tyr Lys Val Val Pro Leu  
 2750 2755 2760  
 10 Ser Gln Arg Ser Gly Val Leu Glu Trp Cys Thr Gly Thr Val Pro  
 2765 2770 2775  
 15 Ile Gly Glu Phe Leu Val Asn Asn Glu Asp Gly Ala His Lys Arg  
 2780 2785 2790  
 Tyr Arg Pro Asn Asp Phe Ser Ala Phe Gln Cys Gln Lys Lys Met  
 2795 2800 2805  
 20 Met Glu Val Gln Lys Lys Ser Phe Glu Glu Lys Tyr Glu Val Phe  
 2810 2815 2820  
 25 Met Asp Val Cys Gln Asn Phe Gln Pro Val Phe Arg Tyr Phe Cys  
 2825 2830 2835  
 30 Met Glu Lys Phe Leu Asp Pro Ala Ile Trp Phe Glu Lys Arg Leu  
 2840 2845 2850  
 Ala Tyr Thr Arg Ser Val Ala Thr Ser Ser Ile Val Gly Tyr Ile  
 2855 2860 2865  
 35 Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Val Gln Asn Ile Leu Ile Asn Glu  
 2870 2875 2880  
 Gln Ser Ala Glu Leu Val His Ile Asp Leu Gly Val Ala Phe Glu  
 2885 2890 2895  
 40 Gln Gly Lys Ile Leu Pro Thr Pro Glu Thr Val Pro Phe Arg Leu  
 2900 2905 2910  
 Thr Arg Asp Ile Val Asp Gly Met Gly Ile Thr Gly Val Glu Gly  
 2915 2920 2925  
 45 Val Phe Arg Arg Cys Cys Glu Lys Thr Met Glu Val Met Arg Asn  
 2930 2935 2940  
 Ser Gln Glu Thr Leu Leu Thr Ile Val Glu Val Leu Leu Tyr Asp  
 2945 2950 2955  
 50 Pro Leu Phe Asp Trp Thr Met Asn Pro Leu Lys Ala Leu Tyr Leu  
 2960 2965 2970  
 Gln Gln Arg Pro Glu Asp Glu Thr Glu Leu His Pro Thr Leu Asn  
 2975 2980 2985  
 55 Ala Asp Asp Gln Glu Cys Lys Arg Asn Leu Ser Asp Ile Asp Gln  
 2990 2995 3000  
 Ser Phe Asn Lys Val Ala Glu Arg Val Leu Met Arg Leu Gln Glu  
 3005 3010 3015  
 60 Lys Leu Lys Gly Val Glu Glu Gly Thr Val Leu Ser Val Gly Gly  
 3020 3025 3030  
 Gln Val Asn Leu Leu Ile Gln Gln Ala Ile Asp Pro Lys Asn Leu  
 3035 3040 3045  
 65 Ser Arg Leu Phe Pro Gly Trp Lys Ala Trp Val  
 3050 3055

<210> 41

ES 2 374 954 T3

<211> 2644  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 41  
 Met Gly Glu His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Met Ile Pro Ala Leu  
 1 5 10 15  
 10 Arg Glu Leu Gly Ser Ala Thr Pro Glu Glu Tyr Asn Thr Val Val  
 20 25 30  
 Gln Lys Pro Arg Gln Ile Leu Cys Gln Phe Ile Asp Arg Ile Leu  
 35 40 45  
 15 Thr Asp Val Asn Val Val Ala Val Glu Leu Val Lys Lys Thr Asp  
 50 55 60  
 Ser Gln Pro Thr Ser Val Met Leu Leu Asp Phe Ile Gln His Ile  
 65 70 75  
 20 Met Lys Ser Ser Pro Leu Met Phe Val Asn Val Ser Gly Ser His  
 80 85 90  
 25 Glu Ala Lys Gly Ser Cys Ile Glu Phe Ser Asn Trp Ile Ile Thr  
 95 100 105  
 Arg Leu Leu Arg Ile Ala Ala Thr Pro Ser Cys His Leu Leu His  
 110 115 120  
 30 Lys Lys Ile Cys Glu Val Ile Cys Ser Leu Leu Phe Leu Phe Lys  
 125 130 135  
 Ser Lys Ser Pro Ala Ile Phe Gly Val Leu Thr Lys Glu Leu Leu  
 140 145 150  
 35 Gln Leu Phe Glu Asp Leu Val Tyr Leu His Arg Arg Asn Val Met  
 155 160 165  
 40 Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser  
 170 175 180  
 Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln  
 185 190 195  
 45 Leu Met Ser Met Gln Asn Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu  
 200 205 210  
 Met Val Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile Val Phe Phe Arg Arg Gln  
 215 220 225  
 50 Glu Leu Leu Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly  
 230 235 240  
 Ser Pro Lys Ile Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu  
 245 250 255  
 Phe Gln Leu Gly Gly Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe  
 260 265 270  
 60 Ser Ser Phe Leu Glu Leu Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr  
 275 280 285  
 Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys  
 290 295 300  
 65 Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro  
 305 310 315

ES 2 374 954 T3

	Val	Tyr	Leu	Asn	Met 320	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu 325	Cys	Val	Met	Phe	Glu 330
5	Asp	Gly	Val	Leu	Met 335	Arg	Leu	Lys	Ser	Asp 340	Leu	Leu	Lys	Ala	Ala 345
	Leu	Cys	His	Leu	Leu 350	Gln	Tyr	Phe	Leu	Lys 355	Phe	Val	Pro	Ala	Gly 360
10	Tyr	Glu	Ser	Ala	Leu 365	Gln	Val	Arg	Lys	Val 370	Tyr	Val	Arg	Asn	Ile 375
	Cys	Lys	Ala	Leu	Leu 380	Asp	Val	Leu	Gly	Ile 385	Glu	Val	Asp	Ala	Glu 390
15	Tyr	Leu	Leu	Gly	Pro 395	Leu	Tyr	Ala	Ala	Leu 400	Lys	Met	Glu	Ser	Met 405
20	Glu	Ile	Ile	Glu	Glu 410	Ile	Gln	Cys	Gln	Thr 415	Gln	Gln	Glu	Asn	Leu 420
	Ser	Ser	Asn	Ser	Asp 425	Gly	Ile	Ser	Pro	Lys 430	Arg	Arg	Arg	Leu	Ser 435
25	Ser	Ser	Leu	Asn	Pro 440	Ser	Lys	Arg	Ala	Pro 445	Lys	Gln	Thr	Glu	Glu 450
	Ile	Lys	His	Val	Asp 455	Met	Asn	Gln	Lys	Ser 460	Ile	Leu	Trp	Ser	Ala 465
30	Leu	Lys	Gln	Lys	Ala 470	Glu	Ser	Leu	Gln	Ile 475	Ser	Leu	Glu	Tyr	Ser 480
	Gly	Leu	Lys	Asn	Pro 485	Val	Ile	Glu	Met	Leu 490	Glu	Gly	Ile	Ala	Val 495
35	Val	Leu	Gln	Leu	Thr 500	Ala	Leu	Cys	Thr	Val 505	His	Cys	Ser	His	Gln 510
40	Asn	Met	Asn	Cys	Arg 515	Thr	Phe	Lys	Asp	Cys 520	Gln	His	Lys	Ser	Lys 525
	Lys	Lys	Pro	Ser	Val 530	Val	Ile	Thr	Trp	Met 535	Ser	Leu	Asp	Phe	Tyr 540
45	Thr	Lys	Val	Leu	Lys 545	Ser	Cys	Arg	Ser	Leu 550	Leu	Glu	Ser	Val	Gln 555
	Lys	Leu	Asp	Leu	Glu 560	Ala	Thr	Ile	Asp	Lys 565	Val	Val	Lys	Ile	Tyr 570
50	Asp	Ala	Leu	Ile	Tyr 575	Met	Gln	Val	Asn	Ser 580	Ser	Phe	Glu	Asp	His 585
55	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu 590	Cys	Gly	Met	Leu	Ser 595	Leu	Pro	Trp	Ile	Tyr 600
	Ser	His	Ser	Asp	Asp 605	Gly	Cys	Leu	Lys	Leu 610	Thr	Thr	Phe	Ala	Ala 615
60	Asn	Leu	Leu	Thr	Leu 620	Ser	Cys	Arg	Ile	Ser 625	Asp	Ser	Tyr	Ser	Pro 630
	Gln	Ala	Gln	Ser	Arg 635	Cys	Val	Phe	Leu	Leu 640	Thr	Leu	Phe	Pro	Arg 645
65	Arg	Ile	Phe	Leu	Glu 650	Trp	Arg	Thr	Ala	Val 655	Tyr	Asn	Trp	Ala	Leu 660

ES 2 374 954 T3

Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe  
 665 670 675  
 5 Phe Ile Leu Leu Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys  
 680 685 690  
 10 Ile Leu Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys  
 695 700 705 710  
 15 Met Phe Tyr Leu Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His  
 715 720 725 730 735  
 20 Gly His Val Asp Leu Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln  
 740 745 750 755  
 25 Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu  
 760 765 770 775 780  
 30 Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His Leu Cys Lys His Leu Asp Phe  
 785 790 795 800  
 35 Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala Val Leu Gly Thr Leu Leu  
 805 810 815  
 40 Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val Arg Val Ala Phe Ser  
 820 825 830  
 45 Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp Ser Glu Asp Gly  
 835 840 845  
 50 Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu Ala Tyr Thr  
 850 855 860  
 55 His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr Leu Ile  
 865 870 875  
 60 Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu Val  
 880 885 890  
 65 Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser  
 895 900 905  
 70 Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val  
 910 915 920  
 75 Ala Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys  
 925 930 935  
 80 Lys Pro Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln  
 940 945 950  
 85 Met Thr Ala Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg  
 955 960 965  
 90 Lys Gln Asp Val Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu  
 970 975 980  
 95 Ser Glu Ile Ala Asn Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe  
 985 990 995  
 100 Leu Thr Arg Thr Leu Gln Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys

ES 2 374 954 T3

		995							1000					1005	
	Ala	Ser	Pro	Ala	Ala	Ser	Ala	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Gly	Lys	Gln
				1010						1015					1020
5	Leu	Asn	Val	Asn	Arg	Arg	Glu	Ile	Leu	Ile	Asn	Asn	Phe	Lys	Tyr
				1025						1030					1035
10	Ile	Phe	Ser	His	Leu	Val	Cys	Ser	Cys	Ser	Lys	Asp	Glu	Leu	Glu
				1040						1045					1050
	Arg	Ala	Leu	His	Tyr	Leu	Lys	Asn	Glu	Thr	Glu	Ile	Glu	Leu	Gly
				1055						1060					1065
15	Ser	Leu	Leu	Arg	Gln	Asp	Phe	Gln	Gly	Leu	His	Asn	Glu	Leu	Leu
				1070						1075					1080
	Leu	Arg	Ile	Gly	Glu	His	Tyr	Gln	Gln	Val	Phe	Asn	Gly	Leu	Ser
20				1085						1090					1095
	Ile	Leu	Ala	Ser	Phe	Ala	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Tyr	Gln	Gly	Pro
				1100						1105					1110
25	Arg	Asp	Ile	Ile	Ser	Pro	Glu	Leu	Met	Ala	Asp	Tyr	Leu	Gln	Pro
				1115						1120					1125
	Lys	Leu	Leu	Gly	Ile	Leu	Ala	Phe	Phe	Asn	Met	Gln	Leu	Leu	Ser
				1130						1135					1140
30	Ser	Ser	Val	Gly	Ile	Glu	Asp	Lys	Lys	Met	Ala	Leu	Asn	Ser	Leu
				1145						1150					1155
	Met	Ser	Leu	Met	Lys	Leu	Met	Gly	Pro	Lys	His	Val	Ser	Ser	Val
35				1160						1165					1170
	Arg	Val	Lys	Met	Met	Thr	Thr	Leu	Arg	Thr	Gly	Leu	Arg	Phe	Lys
				1175						1180					1185
40	Asp	Asp	Phe	Pro	Glu	Leu	Cys	Cys	Arg	Ala	Trp	Asp	Cys	Phe	Val
				1190						1195					1200
	Arg	Cys	Leu	Asp	His	Ala	Cys	Leu	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	His	Val
				1205						1210					1215
45	Ile	Val	Ala	Leu	Leu	Pro	Leu	Ile	His	Ile	Gln	Pro	Lys	Glu	Thr
				1220						1225					1230
	Ala	Ala	Ile	Phe	His	Tyr	Leu	Ile	Ile	Glu	Asn	Arg	Asp	Ala	Val
50				1235						1240					1245
	Gln	Asp	Phe	Leu	His	Glu	Ile	Tyr	Phe	Leu	Pro	Asp	His	Pro	Glu
				1250						1255					1260
55	Leu	Lys	Lys	Ile	Lys	Ala	Val	Leu	Gln	Glu	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr
				1265						1270					1275
	Ser	Glu	Ser	Thr	Asp	Leu	Gln	Thr	Thr	Leu	Gln	Leu	Ser	Met	Lys
				1280						1285					1290
60	Ala	Ile	Gln	His	Glu	Asn	Val	Asp	Val	Arg	Ile	His	Ala	Leu	Thr
				1295						1300					1305
	Ser	Leu	Lys	Glu	Thr	Leu	Tyr	Lys	Asn	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Lys
				1310						1315					1320
65	Tyr	Ala	Thr	Asp	Ser	Glu	Thr	Val	Glu	Pro	Ile	Ile	Ser	Gln	Leu
				1325						1330					1335

ES 2 374 954 T3

Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln Ala  
 1340 1345 1350  
 5 Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp  
 1355 1360 1365  
 Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp  
 1370 1375 1380  
 10 Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly  
 1385 1390 1395  
 Leu Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn  
 1400 1405 1410  
 15 Ser Arg Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu  
 1415 1420 1425  
 Ser Ile Tyr Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His  
 1430 1435 1440  
 20 Gln Leu Trp Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu  
 1445 1450 1455  
 25 Pro His Leu Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp  
 1460 1465 1470  
 Trp Ser Gly Val Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser  
 1475 1480 1485  
 30 Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr  
 1490 1495 1500  
 35 Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser  
 1505 1510 1515  
 Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro  
 1520 1525 1530  
 40 His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln  
 1535 1540 1545  
 Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys His Asp Asp  
 1550 1555 1560  
 45 Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu Cys Gln  
 1565 1570 1575  
 50 Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr Gln  
 1580 1585 1590  
 Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro  
 1595 1600 1605  
 55 His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr  
 1610 1615 1620  
 Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu  
 1625 1630 1635  
 60 Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala  
 1640 1645 1650  
 65 Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys  
 1655 1660 1665  
 Lys Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr  
 1670 1675 1680

ES 2 374 954 T3

Ala Ala Met His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile  
1685 1690 1695

5 Arg Lys Ala Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu  
1700 1705 1710

Ser Leu Gly Leu Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala  
10 1715 1720 1725

Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val Val  
1730 1735 1740

15 Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln  
1745 1750 1755

Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu  
1760 1765 1770

20 Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp  
1775 1780 1785

Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp  
25 1790 1795 1800

Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp  
30 1805 1810 1815

Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu Gln  
1820 1825 1830

Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr Gln  
35 1835 1840 1845

Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu  
40 1850 1855 1860

Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser  
1865 1870 1875

40 Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr  
1880 1885 1890

Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg  
45 1895 1900 1905

Ala Leu Leu Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val  
1910 1915 1920

50 Gly Glu Cys Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly  
1925 1930 1935

His His Gln Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser  
55 1940 1945 1950

Arg Leu Ala Glu Leu Tyr Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser  
1955 1960 1965

60 Lys Gly Asp Val His Gln Ala Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val  
1970 1975 1980

Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn  
1985 1990 1995

65 Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu Leu Val Gly Arg Phe Met  
2000 2005 2010

Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala Ile Met Lys Lys Tyr

ES 2 374 954 T3

	2015	2020	2025
5	Lys Asp Val Thr Ala 2030	Cys Leu Pro Glu Trp 2035	Glu Asp Gly His Phe 2040
	Tyr Leu Ala Lys Tyr 2045	Tyr Asp Lys Leu Met 2050	Pro Met Val Thr Asp 2055
10	Asn Lys Met Glu Lys 2060	Gln Gly Asp Leu Ile 2065	Arg Tyr Ile Val Leu 2070
	His Phe Gly Arg Ser 2075	Leu Gln Tyr Gly Asn 2080	Gln Phe Ile Tyr Gln 2085
15	Ser Met Pro Arg Met 2090	Leu Thr Leu Trp Leu 2095	Asp Tyr Gly Thr Lys 2100
	Ala Tyr Glu Trp Glu 2105	Lys Ala Gly Arg Ser 2110	Asp Arg Val Gln Met 2115
20	Arg Asn Asp Leu Gly 2120	Lys Ile Asn Lys Val 2125	Ile Thr Glu His Thr 2130
	Asn Tyr Leu Ala Pro 2135	Tyr Gln Phe Leu Thr 2140	Ala Phe Ser Gln Leu 2145
25	Ile Ser Arg Ile Cys 2150	His Ser His Asp Glu 2155	Val Phe Val Val Leu 2160
30	Met Glu Ile Ile Ala 2165	Lys Val Phe Leu Ala 2170	Tyr Pro Gln Gln Ala 2175
	Met Trp Met Met Thr 2180	Ala Val Ser Lys Ser 2185	Ser Tyr Pro Met Arg 2190
35	Val Asn Arg Cys Lys 2195	Glu Ile Leu Asn Lys 2200	Ala Ile His Met Lys 2205
40	Lys Ser Leu Glu Lys 2210	Phe Val Gly Asp Ala 2215	Thr Arg Leu Thr Asp 2220
	Lys Leu Leu Glu Leu 2225	Cys Asn Lys Pro Val 2230	Asp Gly Ser Ser Ser 2235
45	Thr Leu Ser Met Ser 2240	Thr His Phe Lys Met 2245	Leu Lys Lys Leu Val 2250
	Glu Glu Ala Thr Phe 2255	Ser Glu Ile Leu Ile 2260	Pro Leu Gln Ser Val 2265
50	Met Ile Pro Thr Leu 2270	Pro Ser Ile Leu Gly 2275	Thr His Ala Asn His 2280
	Ala Ser His Glu Pro 2285	Phe Pro Gly His Trp 2290	Ala Tyr Ile Ala Gly 2295
55	Phe Asp Asp Met Val 2300	Glu Ile Leu Ala Ser 2305	Leu Gln Lys Pro Lys 2310
60	Lys Ile Ser Leu Lys 2315	Gly Ser Asp Gly Lys 2320	Phe Tyr Ile Met Met 2325
	Cys Lys Pro Lys Asp 2330	Asp Leu Arg Lys Asp 2335	Cys Arg Leu Met Glu 2340
65	Phe Asn Ser Leu Ile 2345	Asn Lys Cys Leu Arg 2350	Lys Asp Ala Glu Ser 2355



ES 2 374 954 T3

Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu  
 2360 2365 2370  
 5 Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly  
 2375 2380 2385  
 Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr  
 2390 2395 2400  
 10 Met Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala  
 2405 2410 2415  
 Ala Leu Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro  
 2420 2425 2430  
 15 Arg His Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro  
 2435 2440 2445  
 20 Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser  
 2450 2455 2460  
 Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp  
 2465 2470 2475  
 25 Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys  
 2480 2485 2490  
 Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe  
 2495 2500 2505  
 30 Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val  
 2510 2515 2520  
 35 Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala  
 2525 2530 2535  
 Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro Leu  
 2540 2545 2550  
 40 Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu Trp  
 2555 2560 2565  
 Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr  
 2570 2575 2580  
 45 Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile  
 2585 2590 2595  
 50 Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr  
 2600 2605 2610  
 Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln  
 2615 2620 2625  
 55 Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp  
 2630 2635 2640  
 Thr Pro Tyr Met  
 60  
 <210> 42  
 <211> 627  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 65  
 <400> 42  
 Met Cys Val Pro Arg Ser Gly Leu Ile Leu Ser Cys Ile Cys Leu  
 1 5 10 15

ES 2 374 954 T3

Tyr Cys Gly Val Leu Leu Pro Val Leu Leu Pro Asn Leu Pro Phe  
 20 25 30  
 5 Leu Thr Cys Leu Ser Met Ser Thr Leu Glu Ser Val Thr Tyr Leu  
 35 40 45  
 Pro Glu Lys Gly Leu Tyr Cys Gln Arg Leu Pro Ser Ser Arg Thr  
 10 50 55 60  
 His Gly Gly Thr Glu Ser Leu Lys Gly Lys Asn Thr Glu Asn Met  
 65 70 75  
 15 Gly Phe Tyr Gly Thr Leu Lys Met Ile Phe Tyr Lys Met Lys Arg  
 80 85 90  
 Lys Leu Asp His Gly Ser Glu Val Arg Ser Phe Ser Leu Gly Lys  
 95 100 105  
 20 Lys Pro Cys Lys Val Ser Glu Tyr Thr Ser Thr Thr Gly Leu Val  
 110 115 120  
 Pro Cys Ser Ala Thr Pro Thr Thr Phe Gly Asp Leu Arg Ala Ala  
 125 130 135  
 25 Asn Gly Gln Gly Gln Gln Arg Arg Arg Ile Thr Ser Val Gln Pro  
 140 145 150  
 30 Pro Thr Gly Leu Gln Glu Trp Leu Lys Met Phe Gln Ser Trp Ser  
 155 160 165  
 Gly Pro Glu Lys Leu Leu Ala Leu Asp Glu Leu Ile Asp Ser Cys  
 170 175 180  
 35 Glu Pro Thr Gln Val Lys His Met Met Gln Val Ile Glu Pro Gln  
 185 190 195  
 Phe Gln Arg Asp Phe Ile Ser Leu Leu Pro Lys Glu Leu Ala Leu  
 200 205 210  
 40 Tyr Val Leu Ser Phe Leu Glu Pro Lys Asp Leu Leu Gln Ala Ala  
 215 220 225  
 Gln Thr Cys Arg Tyr Trp Arg Ile Leu Ala Glu Asp Asn Leu Leu  
 230 235 240  
 45 Trp Arg Glu Lys Cys Lys Glu Glu Gly Ile Asp Glu Pro Leu His  
 245 250 255  
 50 Ile Lys Arg Arg Lys Val Ile Lys Pro Gly Phe Ile His Ser Pro  
 260 265 270  
 Trp Lys Ser Ala Tyr Ile Arg Gln His Arg Ile Asp Thr Asn Trp  
 275 280 285  
 55 Arg Arg Gly Glu Leu Lys Ser Pro Lys Val Leu Lys Gly His Asp  
 290 295 300  
 60 Asp His Val Ile Thr Cys Leu Gln Phe Cys Gly Asn Arg Ile Val  
 305 310 315  
 Ser Gly Ser Asp Asp Asn Thr Leu Lys Val Trp Ser Ala Val Thr  
 320 325 330  
 65 Gly Lys Cys Leu Arg Thr Leu Val Gly His Thr Gly Gly Val Trp  
 335 340 345  
 Ser Ser Gln Met Arg Asp Asn Ile Ile Ile Ser Gly Ser Thr Asp

ES 2 374 954 T3

				350						355				360	
	Arg	Thr	Leu	Lys	Val	Trp	Asn	Ala	Glu	Thr	Gly	Glu	Cys	Ile	His
					365					370					375
5	Thr	Leu	Tyr	Gly	His	Thr	Ser	Thr	Val	Arg	Cys	Met	His	Leu	His
					380					385					390
10	Glu	Lys	Arg	Val	Val	Ser	Gly	Ser	Arg	Asp	Ala	Thr	Leu	Arg	Val
					395					400					405
	Trp	Asp	Ile	Glu	Thr	Gly	Gln	Cys	Leu	His	Val	Leu	Met	Gly	His
					410					415					420
15	Val	Ala	Ala	Val	Arg	Cys	Val	Gln	Tyr	Asp	Gly	Arg	Arg	Val	Val
					425					430					435
	Ser	Gly	Ala	Tyr	Asp	Phe	Met	Val	Lys	Val	Trp	Asp	Pro	Glu	Thr
20					440					445					450
	Glu	Thr	Cys	Leu	His	Thr	Leu	Gln	Gly	His	Thr	Asn	Arg	Val	Tyr
					455					460					465
25	Ser	Leu	Gln	Phe	Asp	Gly	Ile	His	Val	Val	Ser	Gly	Ser	Leu	Asp
					470					475					480
	Thr	Ser	Ile	Arg	Val	Trp	Asp	Val	Glu	Thr	Gly	Asn	Cys	Ile	His
					485					490					495
30	Thr	Leu	Thr	Gly	His	Gln	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Met	Glu	Leu	Lys
					500					505					510
	Asp	Asn	Ile	Leu	Val	Ser	Gly	Asn	Ala	Asp	Ser	Thr	Val	Lys	Ile
35					515					520					525
	Trp	Asp	Ile	Lys	Thr	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Thr	Leu	Gln	Gly	Pro
					530					535					540
40	Asn	Lys	His	Gln	Ser	Ala	Val	Thr	Cys	Leu	Gln	Phe	Asn	Lys	Asn
					545					550					555
	Phe	Val	Ile	Thr	Ser	Ser	Asp	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Leu	Trp	Asp
					560					565					570
45	Leu	Lys	Thr	Gly	Glu	Phe	Ile	Arg	Asn	Leu	Val	Thr	Leu	Glu	Ser
					575					580					585
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Trp	Arg	Ile	Arg	Ala	Ser	Asn	Thr
50					590					595					600
	Lys	Leu	Val	Cys	Ala	Val	Gly	Ser	Arg	Asn	Gly	Thr	Glu	Glu	Thr
					605					610					615
55	Lys	Leu	Leu	Val	Leu	Asp	Phe	Asp	Val	Asp	Met	Lys			
					620					625					
	<210>	43													
	<211>	1338													
	<212>	PRT													
60	<213>	Homo sapiens													
	<400>	43													
	Met	Val	Ser	Tyr	Trp	Asp	Thr	Gly	Val	Leu	Leu	Cys	Ala	Leu	Leu
	1				5					10				15	
65	Ser	Cys	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Lys	Leu	Lys
					20					25					30

ES 2 374 954 T3

	Asp	Pro	Glu	Leu	Ser 35	Leu	Lys	Gly	Thr	Gln 40	His	Ile	Met	Gln	Ala 45
5	Gly	Gln	Thr	Leu	His 50	Leu	Gln	Cys	Arg	Gly 55	Glu	Ala	Ala	His	Lys 60
	Trp	Ser	Leu	Pro	Glu 65	Met	Val	Ser	Lys	Glu 70	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser 75
10	Ile	Thr	Lys	Ser	Ala 80	Cys	Gly	Arg	Asn	Gly 85	Lys	Gln	Phe	Cys	Ser 90
	Thr	Leu	Thr	Leu	Asn 95	Thr	Ala	Gln	Ala	Asn 100	His	Thr	Gly	Phe	Tyr 105
15	Ser	Cys	Lys	Tyr	Leu 110	Ala	Val	Pro	Thr	Ser 115	Lys	Lys	Lys	Glu	Thr 120
	Glu	Ser	Ala	Ile	Tyr 125	Ile	Phe	Ile	Ser	Asp 130	Thr	Gly	Arg	Pro	Phe 135
20	Val	Glu	Met	Tyr	Ser 140	Glu	Ile	Pro	Glu	Ile 145	Ile	His	Met	Thr	Glu 150
	Gly	Arg	Glu	Leu	Val 155	Ile	Pro	Cys	Arg	Val 160	Thr	Ser	Pro	Asn	Ile 165
25	Thr	Val	Thr	Leu	Lys 170	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp 175	Thr	Leu	Ile	Pro	Asp 180
30	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile 185	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys 190	Gly	Phe	Ile	Ile	Ser 195
	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys 200	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu 205	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr 210
35	Val	Asn	Gly	His	Leu 215	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr 220	Leu	Thr	His	Arg	Gln 225
	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile 230	Asp	Val	Gln	Ile	Ser 235	Thr	Pro	Arg	Pro	Val 240
40	Lys	Leu	Leu	Arg	Gly 245	His	Thr	Leu	Val	Leu 250	Asn	Cys	Thr	Ala	Thr 255
45	Thr	Pro	Leu	Asn	Thr 260	Arg	Val	Gln	Met	Thr 265	Trp	Ser	Tyr	Pro	Asp 270
	Glu	Lys	Asn	Lys	Arg 275	Ala	Ser	Val	Arg	Arg 280	Arg	Ile	Asp	Gln	Ser 285
50	Asn	Ser	His	Ala	Asn 290	Ile	Phe	Tyr	Ser	Val 295	Leu	Thr	Ile	Asp	Lys 300
	Met	Gln	Asn	Lys	Asp 305	Lys	Gly	Leu	Tyr	Thr 310	Cys	Arg	Val	Arg	Ser 315
55	Gly	Pro	Ser	Phe	Lys 320	Ser	Val	Asn	Thr	Ser 325	Val	His	Ile	Tyr	Asp 330
60	Lys	Ala	Phe	Ile	Thr 335	Val	Lys	His	Arg	Lys 340	Gln	Gln	Val	Leu	Glu 345
	Thr	Val	Ala	Gly	Lys 350	Arg	Ser	Tyr	Arg	Leu 355	Ser	Met	Lys	Val	Lys 360
65	Ala	Phe	Pro	Ser	Pro 365	Glu	Val	Val	Trp	Leu 370	Lys	Asp	Gly	Leu	Pro 375

ES 2 374 954 T3

	Ala Thr Glu Lys Ser	Ala Arg Tyr Leu Thr	Arg Gly Tyr Ser Leu	380	385	390
5	Ile Ile Lys Asp Val	Thr Glu Glu Asp Ala	Gly Asn Tyr Thr Ile	395	400	405
	Leu Leu Ser Ile Lys	Gln Ser Asn Val Phe	Lys Asn Leu Thr Ala	410	415	420
10	Thr Leu Ile Val Asn	Val Lys Pro Gln Ile	Tyr Glu Lys Ala Val	425	430	435
	Ser Ser Phe Pro Asp	Pro Ala Leu Tyr Pro	Leu Gly Ser Arg Gln	440	445	450
15	Ile Leu Thr Cys Thr	Ala Tyr Gly Ile Pro	Gln Pro Thr Ile Lys	455	460	465
20	Trp Phe Trp His Pro	Cys Asn His Asn His	Ser Glu Ala Arg Cys	470	475	480
	Asp Phe Cys Ser Asn	Asn Glu Glu Ser Phe	Ile Leu Asp Ala Asp	485	490	495
25	Ser Asn Met Gly Asn	Arg Ile Glu Ser Ile	Thr Gln Arg Met Ala	500	505	510
	Ile Ile Glu Gly Lys	Asn Lys Met Ala Ser	Thr Leu Val Val Ala	515	520	525
30	Asp Ser Arg Ile Ser	Gly Ile Tyr Ile Cys	Ile Ala Ser Asn Lys	530	535	540
	Val Gly Thr Val Gly	Arg Asn Ile Ser Phe	Tyr Ile Thr Asp Val	545	550	555
35	Pro Asn Gly Phe His	Val Asn Leu Glu Lys	Met Pro Thr Glu Gly	560	565	570
40	Glu Asp Leu Lys Leu	Ser Cys Thr Val Asn	Lys Phe Leu Tyr Arg	575	580	585
	Asp Val Thr Trp Ile	Leu Leu Arg Thr Val	Asn Asn Arg Thr Met	590	595	600
45	His Tyr Ser Ile Ser	Lys Gln Lys Met Ala	Ile Thr Lys Glu His	605	610	615
50	Ser Ile Thr Leu Asn	Leu Thr Ile Met Asn	Val Ser Leu Gln Asp	620	625	630
	Ser Gly Thr Tyr Ala	Cys Arg Ala Arg Asn	Val Tyr Thr Gly Glu	635	640	645
55	Glu Ile Leu Gln Lys	Lys Glu Ile Thr Ile	Arg Asp Gln Glu Ala	650	655	660
	Pro Tyr Leu Leu Arg	Asn Leu Ser Asp His	Thr Val Ala Ile Ser	665	670	675
60	Ser Ser Thr Thr Leu	Asp Cys His Ala Asn	Gly Val Pro Glu Pro	680	685	690
65	Gln Ile Thr Trp Phe	Lys Asn Asn His Lys	Ile Gln Gln Glu Pro	695	700	705
	Gly Ile Ile Leu Gly	Pro Gly Ser Ser Thr	Leu Phe Ile Glu Arg			

ES 2 374 954 T3

				710					715					720	
	Val	Thr	Glu	Glu	Asp 725	Glu	Gly	Val	Tyr	His 730	Cys	Lys	Ala	Thr	Asn 735
5	Gln	Lys	Gly	Ser	Val 740	Glu	Ser	Ser	Ala	Tyr 745	Leu	Thr	Val	Gln	Gly 750
10	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser 755	Asn	Leu	Glu	Leu	Ile 760	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr 765
	Cys	Val	Ala	Ala	Thr 770	Leu	Phe	Trp	Leu	Leu 775	Leu	Thr	Leu	Phe	Ile 780
15	Arg	Lys	Met	Lys	Arg 785	Ser	Ser	Ser	Glu	Ile 790	Lys	Thr	Asp	Tyr	Leu 795
20	Ser	Ile	Ile	Met	Asp 800	Pro	Asp	Glu	Val	Pro 805	Leu	Asp	Glu	Gln	Cys 810
	Glu	Arg	Leu	Pro	Tyr 815	Asp	Ala	Ser	Lys	Trp 820	Glu	Phe	Ala	Arg	Glu 825
25	Arg	Leu	Lys	Leu	Gly 830	Lys	Ser	Leu	Gly	Arg 835	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys 840
	Val	Val	Gln	Ala	Ser 845	Ala	Phe	Gly	Ile	Lys 850	Lys	Ser	Pro	Thr	Cys 855
30	Arg	Thr	Val	Ala	Val 860	Lys	Met	Leu	Lys	Glu 865	Gly	Ala	Thr	Ala	Ser 870
35	Glu	Tyr	Lys	Ala	Leu 875	Met	Thr	Glu	Leu	Lys 880	Ile	Leu	Thr	His	Ile 885
	Gly	His	His	Leu	Asn 890	Val	Val	Asn	Leu	Leu 895	Gly	Ala	Cys	Thr	Lys 900
40	Gln	Gly	Gly	Pro	Leu 905	Met	Val	Ile	Val	Glu 910	Tyr	Cys	Lys	Tyr	Gly 915
	Asn	Leu	Ser	Asn	Tyr 920	Leu	Lys	Ser	Lys	Arg 925	Asp	Leu	Phe	Phe	Leu 930
45	Asn	Lys	Asp	Ala	Ala 935	Leu	His	Met	Glu	Pro 940	Lys	Lys	Glu	Lys	Met 945
50	Glu	Pro	Gly	Leu	Glu 950	Gln	Gly	Lys	Lys	Pro 955	Arg	Leu	Asp	Ser	Val 960
	Thr	Ser	Ser	Glu	Ser 965	Phe	Ala	Ser	Ser	Gly 970	Phe	Gln	Glu	Asp	Lys 975
55	Ser	Leu	Ser	Asp	Val 980	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp 985	Ser	Asp	Gly	Phe	Tyr 990
	Lys	Glu	Pro	Ile	Thr 995	Met	Glu	Asp	Leu	Ile 1000	Ser	Tyr	Ser	Phe	Gln 1005
60	Val	Ala	Arg	Gly	Met 1010	Glu	Phe	Leu	Ser	Ser 1015	Arg	Lys	Cys	Ile	His 1020
	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala 1025	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu 1030	Ser	Glu	Asn	Asn	Val 1035
65	Val	Lys	Ile	Cys	Asp 1040	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg 1045	Asp	Ile	Tyr	Lys	Asn 1050

ES 2 374 954 T3

Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp  
 1055 1060 1065  
 5 Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser  
 1070 1075 1080  
 Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu  
 1085 1090 1095  
 10 Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys  
 1100 1105 1110  
 Ser Arg Leu Arg Glu Gly Met Arg Met Arg Ala Pro Glu Tyr Ser  
 1115 1120 1125  
 15 Thr Pro Glu Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys Trp His Arg Asp  
 1130 1135 1140  
 Pro Lys Glu Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu Lys Leu Gly  
 1145 1150 1155  
 Asp Leu Leu Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile  
 1160 1165 1170  
 25 Pro Ile Asn Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser  
 1175 1180 1185  
 Thr Pro Ala Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala  
 1190 1195 1200  
 30 Pro Lys Phe Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn  
 1205 1210 1215  
 Ala Phe Lys Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu  
 1220 1225 1230  
 35 Leu Leu Pro Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp  
 1235 1240 1245  
 40 Ser Ser Thr Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp  
 1250 1255 1260  
 Thr Asp Ser Lys Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val  
 1265 1270 1275  
 45 Thr Ser Lys Ser Lys Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro  
 1280 1285 1290  
 50 Ser Phe Cys His Ser Ser Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg  
 1295 1300 1305  
 Arg Phe Thr Tyr Asp His Ala Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys  
 1310 1315 1320  
 55 Cys Ser Pro Pro Pro Asp Tyr Asn Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr  
 1325 1330 1335  
 Pro Pro Ile  
 60  
 <210> 44  
 <211> 993  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 65  
 <400> 44  
 Met Pro Ala Leu Ala Arg Asp Gly Gly Gln Leu Pro Leu Leu Val  
 1 5 10 15

ES 2 374 954 T3

Val Phe Ser Ala Met Ile Phe Gly Thr Ile Thr Asn Gln Asp Leu  
 20 25 30  
 5 Pro Val Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn Asn Asp Ser  
 35 40 45  
 Ser Val Gly Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu Ser Pro  
 50 55 60  
 10 Glu Asp Leu Gly Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr Val  
 65 70 75  
 Tyr Glu Ala Ala Ala Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr  
 80 85 90  
 15 Leu Gln Val Leu Val Asp Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp  
 95 100 105  
 20 Val Phe Lys His Ser Ser Leu Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu  
 110 115 120  
 Gln Asn Arg Gly Val Val Ser Met Val Ile Leu Lys Met Thr Glu  
 125 130 135  
 25 Thr Gln Ala Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Ile Gln Ser Glu Ala Thr  
 140 145 150  
 30 Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile Arg Asn Thr Leu Leu  
 155 160 165  
 Tyr Thr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met Glu Asn Gln Asp  
 170 175 180  
 35 Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro Ile Val Glu  
 185 190 195  
 Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu Glu Ser  
 200 205 210  
 40 Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu Phe  
 215 220 225  
 Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu  
 230 235 240  
 45 Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr  
 245 250 255  
 50 Thr Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu Pro Leu Trp Ile  
 260 265 270  
 Arg Cys Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly Leu Thr Trp  
 275 280 285  
 55 Glu Leu Glu Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met  
 290 295 300  
 60 Ser Thr Tyr Ser Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg Ile Leu Phe Ala  
 305 310 315  
 Phe Val Ser Ser Val Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys  
 320 325 330  
 65 Ser Ser Ser Lys His Pro Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr Ile Val  
 335 340 345  
 Glu Lys Gly Phe Ile Asn Ala Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu



ES 2 374 954 T3

				350					355				360		
	Ile	Asp	Gln	Tyr	Glu 365	Glu	Phe	Cys	Phe	Ser 370	Val	Arg	Phe	Lys	Ala 375
5	Tyr	Pro	Gln	Ile	Arg 380	Cys	Thr	Trp	Thr	Phe 385	Ser	Arg	Lys	Ser	Phe 390
10	Pro	Cys	Glu	Gln	Lys 395	Gly	Leu	Asp	Asn	Gly 400	Tyr	Ser	Ile	Ser	Lys 405
	Phe	Cys	Asn	His	Lys 410	His	Gln	Pro	Gly	Glu 415	Tyr	Ile	Phe	His	Ala 420
15	Glu	Asn	Asp	Asp	Ala 425	Gln	Phe	Thr	Lys	Met 430	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile 435
20	Arg	Arg	Lys	Pro	Gln 440	Val	Leu	Ala	Glu	Ala 445	Ser	Ala	Ser	Gln	Ala 450
	Ser	Cys	Phe	Ser	Asp 455	Gly	Tyr	Pro	Leu	Pro 460	Ser	Trp	Thr	Trp	Lys 465
25	Lys	Cys	Ser	Asp	Lys 470	Ser	Pro	Asn	Cys	Thr 475	Glu	Glu	Ile	Thr	Glu 480
	Gly	Val	Trp	Asn	Arg 485	Lys	Ala	Asn	Arg	Lys 490	Val	Phe	Gly	Gln	Trp 495
30	Val	Ser	Ser	Ser	Thr 500	Leu	Asn	Met	Ser	Glu 505	Ala	Ile	Lys	Gly	Phe 510
	Leu	Val	Lys	Cys	Cys 515	Ala	Tyr	Asn	Ser	Leu 520	Gly	Thr	Ser	Cys	Glu 525
35	Thr	Ile	Leu	Leu	Asn 530	Ser	Pro	Gly	Pro	Phe 535	Pro	Phe	Ile	Gln	Asp 540
40	Asn	Ile	Ser	Phe	Tyr 545	Ala	Thr	Ile	Gly	Val 550	Cys	Leu	Leu	Phe	Ile 555
	Val	Val	Leu	Thr	Leu 560	Leu	Ile	Cys	His	Lys 565	Tyr	Lys	Lys	Gln	Phe 570
45	Arg	Tyr	Glu	Ser	Gln 575	Leu	Gln	Met	Val	Gln 580	Val	Thr	Gly	Ser	Ser 585
	Asp	Asn	Glu	Tyr	Phe 590	Tyr	Val	Asp	Phe	Arg 595	Glu	Tyr	Glu	Tyr	Asp 600
50	Leu	Lys	Trp	Glu	Phe 605	Pro	Arg	Glu	Asn	Leu 610	Glu	Phe	Gly	Lys	Val 615
55	Leu	Gly	Ser	Gly	Ala 620	Phe	Gly	Lys	Val	Met 625	Asn	Ala	Thr	Ala	Tyr 630
	Gly	Ile	Ser	Lys	Thr 635	Gly	Val	Ser	Ile	Gln 640	Val	Ala	Val	Lys	Met 645
60	Leu	Lys	Glu	Lys	Ala 650	Asp	Ser	Ser	Glu	Arg 655	Glu	Ala	Leu	Met	Ser 660
	Glu	Leu	Lys	Met	Met 665	Thr	Gln	Leu	Gly	Ser 670	His	Glu	Asn	Ile	Val 675
65	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala 680	Cys	Thr	Leu	Ser	Gly 685	Pro	Ile	Tyr	Leu	Ile 690

ES 2 374 954 T3

Phe Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Tyr Leu Arg Ser  
 695 700 705  
 5 Lys Arg Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr Glu Ile Phe Lys Glu  
 710 715 720  
 His Asn Phe Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ser His Pro Asn Ser  
 725 730 735  
 10 Ser Met Pro Gly Ser Arg Glu Val Gln Ile His Pro Asp Ser Asp  
 740 745 750  
 Gln Ile Ser Gly Leu His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu Asp Glu  
 755 760 765  
 15 Ile Glu Tyr Glu Asn Gln Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp Leu  
 770 775 780  
 Asn Val Leu Thr Phe Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val  
 785 790 795  
 20 Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg  
 800 805 810  
 25 Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr His Gly Lys Val Val  
 815 820 825  
 Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Ser Asp Ser  
 830 835 840  
 30 Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met  
 845 850 855  
 35 Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile Tyr Thr Ile Lys Ser Asp  
 860 865 870  
 Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly  
 875 880 885  
 40 Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala Asn Phe Tyr Lys  
 890 895 900  
 Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys Met Asp Gln Pro Phe Tyr Ala Thr  
 905 910 915  
 45 Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe Asp Ser  
 920 925 930  
 50 Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly Cys  
 935 940 945  
 Gln Leu Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Val Asp Gly  
 950 955 960  
 55 Arg Val Ser Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn Arg Arg Pro Phe  
 965 970 975  
 Ser Arg Glu Met Asp Leu Gly Leu Leu Ser Pro Gln Ala Gln Val  
 980 985 990  
 60 Glu Asp Ser

<210> 45  
 <211> 2551  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 374 954 T3

<400> 45  
 Met 1 Leu Gly Thr Gly 5 Pro Ala Ala Ala Thr 10 Thr Ala Ala Thr Thr 15  
 5 Ser Ser Asn Val Ser 20 Val Leu Gln Gln Phe 25 Ala Ser Gly Leu Lys 30  
 Ser Arg Asn Glu Glu 35 Thr Arg Ala Lys Ala 40 Ala Lys Glu Leu Gln 45  
 10 His Tyr Val Thr Met 50 Glu Leu Arg Glu Met 55 Ser Gln Glu Glu Ser 60  
 Thr Arg Phe Tyr Asp 65 Gln Leu Asn His His 70 Ile Phe Glu Leu Val 75  
 Ser Ser Ser Asp Ala 80 Asn Glu Arg Lys Gly 85 Gly Ile Leu Ala Ile 90  
 20 Ala Ser Leu Ile Gly 95 Val Glu Gly Gly Asn 100 Ala Thr Arg Ile Gly 105  
 Arg Phe Ala Asn Tyr 110 Leu Arg Asn Leu Leu 115 Pro Ser Asn Asp Pro 120  
 25 Val Val Met Glu Met 125 Ala Ser Lys Ala Ile 130 Gly Arg Leu Ala Met 135  
 Ala Gly Asp Thr Phe 140 Thr Ala Glu Tyr Val 145 Glu Phe Glu Val Lys 150  
 Arg Ala Leu Glu Trp 155 Leu Gly Ala Asp Arg 160 Asn Glu Gly Arg Arg 165  
 35 His Ala Ala Val Leu 170 Val Leu Arg Glu Leu 175 Ala Ile Ser Val Pro 180  
 Thr Phe Phe Phe Gln 185 Gln Val Gln Pro Phe 190 Phe Asp Asn Ile Phe 195  
 40 Val Ala Val Trp Asp 200 Pro Lys Gln Ala Ile 205 Arg Glu Gly Ala Val 210  
 Ala Ala Leu Arg Ala 215 Cys Leu Ile Leu Thr 220 Thr Gln Arg Glu Pro 225  
 Lys Glu Met Gln Lys 230 Pro Gln Trp Tyr Arg 235 His Thr Phe Glu Glu 240  
 50 Ala Glu Lys Gly Phe 245 Asp Glu Thr Leu Ala 250 Lys Glu Lys Gly Met 255  
 Asn Arg Asp Asp Arg 260 Ile His Gly Ala Leu 265 Leu Ile Leu Asn Glu 270  
 55 Leu Val Arg Ile Ser 275 Ser Met Glu Gly Glu 280 Arg Leu Arg Glu Glu 285  
 Met Glu Glu Ile Thr 290 Gln Gln Gln Leu Val 295 His Asp Lys Tyr Cys 300  
 60 Lys Asp Leu Met Gly 305 Phe Gly Thr Lys Pro 310 Arg His Ile Thr Pro 315  
 65 Phe Thr Ser Phe Gln 320 Ala Val Gln Pro Gln 325 Gln Ser Asn Ala Leu 330  
 Val Gly Leu Leu Gly Tyr Ser Ser His Gln Gly Leu Met Gly Phe

ES 2 374 954 T3

				335					340				345		
	Gly	Thr	Ser	Pro	Ser 350	Pro	Ala	Lys	Ser	Thr 355	Leu	Val	Glu	Ser	Arg 360
5	Cys	Cys	Arg	Asp	Leu 365	Met	Glu	Glu	Lys	Phe 370	Asp	Gln	Val	Cys	Gln 375
10	Trp	Val	Leu	Lys	Cys 380	Arg	Asn	Ser	Lys	Asn 385	Ser	Leu	Ile	Gln	Met 390
	Thr	Ile	Leu	Asn	Leu 395	Leu	Pro	Arg	Leu	Ala 400	Ala	Phe	Arg	Pro	Ser 405
15	Ala	Phe	Thr	Asp	Thr 410	Gln	Tyr	Leu	Gln	Asp 415	Thr	Met	Asn	His	Val 420
	Leu	Ser	Cys	Val	Lys 425	Lys	Glu	Lys	Glu	Arg 430	Thr	Ala	Ala	Phe	Gln 435
20	Ala	Leu	Gly	Leu	Leu 440	Ser	Val	Ala	Val	Arg 445	Ser	Glu	Phe	Lys	Val 450
25	Tyr	Leu	Pro	Arg	Val 455	Leu	Asp	Ile	Ile	Arg 460	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro 465
	Lys	Asp	Phe	Ala	His 470	Lys	Arg	Gln	Lys	Ala 475	Met	Gln	Val	Asp	Ala 480
30	Thr	Val	Phe	Thr	Cys 485	Ile	Ser	Met	Leu	Ala 490	Arg	Ala	Met	Gly	Pro 495
	Gly	Ile	Gln	Gln	Asp 500	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu 505	Glu	Pro	Met	Leu	Ala 510
35	Val	Gly	Leu	Ser	Pro 515	Ala	Leu	Thr	Ala	Val 520	Leu	Tyr	Asp	Leu	Ser 525
40	Arg	Gln	Ile	Pro	Gln 530	Leu	Lys	Lys	Asp	Ile 535	Gln	Asp	Gly	Leu	Leu 540
	Lys	Met	Leu	Ser	Leu 545	Val	Leu	Met	His	Lys 550	Pro	Leu	Arg	His	Pro 555
45	Gly	Met	Pro	Lys	Gly 560	Leu	Ala	His	Gln	Leu 565	Ala	Ser	Pro	Gly	Leu 570
	Thr	Thr	Leu	Pro	Glu 575	Ala	Ser	Asp	Val	Gly 580	Ser	Ile	Thr	Leu	Ala 585
50	Leu	Arg	Thr	Leu	Gly 590	Ser	Phe	Glu	Phe	Glu 595	Gly	His	Ser	Leu	Thr 600
55	Gln	Phe	Val	Arg	His 605	Cys	Ala	Asp	His	Phe 610	Leu	Asn	Ser	Glu	His 615
	Lys	Glu	Ile	Arg	Met 620	Glu	Ala	Ala	Arg	Thr 625	Cys	Ser	Arg	Leu	Leu 630
60	Thr	Pro	Ser	Ile	His 635	Leu	Ile	Ser	Gly	His 640	Ala	His	Val	Val	Ser 645
	Gln	Thr	Ala	Val	Gln 650	Val	Val	Ala	Asp	Val 655	Leu	Ser	Lys	Leu	Leu 660
65	Val	Val	Gly	Ile	Thr 665	Asp	Pro	Asp	Pro	Asp 670	Ile	Arg	Tyr	Cys	Val 675

ES 2 374 954 T3

	Leu	Ala	Ser	Leu	Asp 680	Glu	Arg	Phe	Asp	Ala 685	His	Leu	Ala	Gln	Ala 690
5	Glu	Asn	Leu	Gln	Ala 695	Leu	Phe	Val	Ala	Leu 700	Asn	Asp	Gln	Val	Phe 705
	Glu	Ile	Arg	Glu	Leu 710	Ala	Ile	Cys	Thr	Val 715	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser 720
10	Met	Asn	Pro	Ala	Phe 725	Val	Met	Pro	Phe	Leu 730	Arg	Lys	Met	Leu	Ile 735
	Gln	Ile	Leu	Thr	Glu 740	Leu	Glu	His	Ser	Gly 745	Ile	Gly	Arg	Ile	Lys 750
15	Glu	Gln	Ser	Ala	Arg 755	Met	Leu	Gly	His	Leu 760	Val	Ser	Asn	Ala	Pro 765
	Arg	Leu	Ile	Arg	Pro 770	Tyr	Met	Glu	Pro	Ile 775	Leu	Lys	Ala	Leu	Ile 780
20	Leu	Lys	Leu	Lys	Asp 785	Pro	Asp	Pro	Asp	Pro 790	Asn	Pro	Gly	Val	Ile 795
	Asn	Asn	Val	Leu	Ala 800	Thr	Ile	Gly	Glu	Leu 805	Ala	Gln	Val	Ser	Gly 810
	Leu	Glu	Met	Arg	Lys 815	Trp	Val	Asp	Glu	Leu 820	Phe	Ile	Ile	Ile	Met 825
30	Asp	Met	Leu	Gln	Asp 830	Ser	Ser	Leu	Leu	Ala 835	Lys	Arg	Gln	Val	Ala 840
	Leu	Trp	Thr	Leu	Gly 845	Gln	Leu	Val	Ala	Ser 850	Thr	Gly	Tyr	Val	Val 855
	Glu	Pro	Tyr	Arg	Lys 860	Tyr	Pro	Thr	Leu	Leu 865	Glu	Val	Leu	Leu	Asn 870
40	Phe	Leu	Lys	Thr	Glu 875	Gln	Asn	Gln	Gly	Thr 880	Arg	Arg	Glu	Ala	Ile 885
	Arg	Val	Leu	Gly	Leu 890	Leu	Gly	Ala	Leu	Asp 895	Pro	Tyr	Lys	His	Lys 900
45	Val	Asn	Ile	Gly	Met 905	Ile	Asp	Gln	Ser	Arg 910	Asp	Ala	Ser	Ala	Val 915
	Ser	Leu	Ser	Glu	Ser 920	Lys	Ser	Ser	Gln	Asp 925	Ser	Ser	Asp	Tyr	Ser 930
	Thr	Ser	Glu	Met	Leu 935	Val	Asn	Met	Gly	Asn 940	Leu	Pro	Leu	Asp	Glu 945
55	Phe	Tyr	Pro	Ala	Val 950	Ser	Met	Val	Ala	Leu 955	Met	Arg	Ile	Phe	Arg 960
	Asp	Gln	Ser	Leu	Ser 965	His	His	His	Thr	Met 970	Val	Val	Gln	Ala	Ile 975
60	Thr	Phe	Ile	Phe	Lys 980	Ser	Leu	Gly	Leu	Lys 985	Cys	Val	Gln	Phe	Leu 990
	Pro	Gln	Val	Met	Pro 995	Thr	Phe	Leu	Asn	Val 1000	Ile	Arg	Val	Cys	Asp 1005
65	Gly	Ala	Ile	Arg	Glu 1010	Phe	Leu	Phe	Gln	Gln 1015	Leu	Gly	Met	Leu	Val 1020

ES 2 374 954 T3

Ser Phe Val Lys Ser His Ile Arg Pro Tyr Met Asp Glu Ile Val  
 1025 1030 1035  
 5 Thr Leu Met Arg Glu Phe Trp Val Met Asn Thr Ser Ile Gln Ser  
 1040 1045 1050  
 Thr Ile Ile Leu Leu Ile Glu Gln Ile Val Val Ala Leu Gly Gly  
 1055 1060 1065  
 10 Glu Phe Lys Leu Tyr Leu Pro Gln Leu Ile Pro His Met Leu Arg  
 1070 1075 1080  
 Val Phe Met His Asp Asn Ser Pro Gly Arg Ile Val Ser Ile Lys  
 1085 1090 1095  
 15 Leu Leu Ala Ala Ile Gln Leu Phe Gly Ala Asn Leu Asp Asp Tyr  
 1100 1105 1110  
 20 Leu His Leu Leu Leu Pro Pro Ile Val Lys Leu Phe Asp Ala Pro  
 1115 1120 1125  
 Glu Ala Pro Leu Pro Ser Arg Lys Ala Ala Leu Glu Thr Val Asp  
 1130 1135 1140  
 25 Arg Leu Thr Glu Ser Leu Asp Phe Thr Asp Tyr Ala Ser Arg Ile  
 1145 1150 1155  
 30 Ile His Pro Ile Val Arg Thr Leu Asp Gln Ser Pro Glu Leu Arg  
 1160 1165 1170  
 Ser Thr Ala Met Asp Thr Leu Ser Ser Leu Val Phe Gln Leu Gly  
 1175 1180 1185  
 35 Lys Lys Tyr Gln Ile Phe Ile Pro Met Val Asn Lys Val Leu Val  
 1190 1195 1200  
 Arg His Arg Ile Asn His Gln Arg Tyr Asp Val Leu Ile Cys Arg  
 1205 1210 1215  
 40 Ile Val Lys Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Glu Glu Glu Asp Pro Leu  
 1220 1225 1230  
 45 Ile Tyr Gln His Arg Met Leu Arg Ser Gly Gln Gly Asp Ala Leu  
 1235 1240 1245  
 Ala Ser Gly Pro Val Glu Thr Gly Pro Met Lys Lys Leu His Val  
 1250 1255 1260  
 50 Ser Thr Ile Asn Leu Gln Lys Ala Thr Ala Trp Gly Ala Ala Arg  
 1265 1270 1275  
 Arg Val Ser Lys Asp Asp Trp Leu Glu Trp Leu Arg Arg Leu Ser  
 1280 1285 1290  
 55 Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ser Ser Ser Pro Ser Leu Arg Ser Cys  
 1295 1300 1305  
 60 Trp Ala Leu Ala Gln Ala Tyr Asn Pro Met Ala Arg Asp Leu Phe  
 1310 1315 1320  
 Asn Ala Ala Phe Val Ser Cys Trp Ser Glu Leu Asn Gln Asp Gln  
 1325 1330 1335  
 65 Gln Asp Glu Leu Ile Arg Ser Ile Glu Leu Ala Leu Thr Ser Gln  
 1340 1345 1350  
 Asp Ile Ala Glu Val Thr Gln Thr Leu Leu Asn Leu Ala Glu Phe

ES 2 374 954 T3

		1355						1360						1365
		Met Glu His Ser Asp	Lys Gly Pro Leu Pro	Leu Arg Asp Asp Asn										
		1370						1375						1380
5		Gly Ile Val Leu Leu	Gly Glu Arg Ala Ala	Lys Cys Arg Ala Tyr										
		1385						1390						1395
10		Ala Lys Ala Leu His	Tyr Lys Glu Leu Glu	Phe Gln Lys Gly Pro										
		1400						1405						1410
		Thr Pro Ala Ile Leu	Glu Ser Leu Ile Ser	Ile Asn Asn Lys Leu										
		1415						1420						1425
15		Gln Gln Pro Glu Ala	Ala Ala Gly Val Leu	Glu Tyr Ala Met Lys										
		1430						1435						1440
		His Phe Gly Glu Leu	Glu Ile Gln Ala Thr	Trp Tyr Glu Lys Leu										
		1445						1450						1455
20		His Glu Trp Glu Asp	Ala Leu Val Ala Tyr	Asp Lys Lys Met Asp										
		1460						1465						1470
		Thr Asn Lys Asp Asp	Pro Glu Leu Met Leu	Gly Arg Met Arg Cys										
		1475						1480						1485
25		Leu Glu Ala Leu Gly	Glu Trp Gly Gln Leu	His Gln Gln Cys Cys										
		1490						1495						1500
30		Glu Lys Trp Thr Leu	Val Asn Asp Glu Thr	Gln Ala Lys Met Ala										
		1505						1510						1515
		Arg Met Ala Ala Ala	Ala Ala Trp Gly Leu	Gly Gln Trp Asp Ser										
		1520						1525						1530
35		Met Glu Glu Tyr Thr	Cys Met Ile Pro Arg	Asp Thr His Asp Gly										
		1535						1540						1545
40		Ala Phe Tyr Arg Ala	Val Leu Ala Leu His	Gln Asp Leu Phe Ser										
		1550						1555						1560
		Leu Ala Gln Gln Cys	Ile Asp Lys Ala Arg	Asp Leu Leu Asp Ala										
		1565						1570						1575
45		Glu Leu Thr Ala Met	Ala Gly Glu Ser Tyr	Ser Arg Ala Tyr Gly										
		1580						1585						1590
		Ala Met Val Ser Cys	His Met Leu Ser Glu	Leu Glu Glu Val Ile										
		1595						1600						1605
50		Gln Tyr Lys Leu Val	Pro Glu Arg Arg Glu	Ile Ile Arg Gln Ile										
		1610						1615						1620
		Trp Trp Glu Arg Leu	Gln Gly Cys Gln Arg	Ile Val Glu Asp Trp										
		1625						1630						1635
55		Gln Lys Ile Leu Met	Val Arg Ser Leu Val	Val Ser Pro His Glu										
		1640						1645						1650
60		Asp Met Arg Thr Trp	Leu Lys Tyr Ala Ser	Leu Cys Gly Lys Ser										
		1655						1660						1665
		Gly Arg Leu Ala Leu	Ala His Lys Thr Leu	Val Leu Leu Leu Gly										
		1670						1675						1680
65		Val Asp Pro Ser Arg	Gln Leu Asp His Pro	Leu Pro Thr Val His										
		1685						1690						1695

ES 2 374 954 T3

Pro Gln Val Thr Tyr Ala Tyr Met Lys Asn Met Trp Lys Ser Ala  
 1700 1705 1710  
 5 Arg Lys Ile Asp Ala Phe Gln His Met Gln His Phe Val Gln Thr  
 1715 1720 1725  
 Met Gln Gln Gln Ala Gln His Ala Ile Ala Thr Glu Asp Gln Gln  
 1730 1735 1740  
 10 His Lys Gln Glu Leu His Lys Leu Met Ala Arg Cys Phe Leu Lys  
 1745 1750 1755  
 Leu Gly Glu Trp Gln Leu Asn Leu Gln Gly Ile Asn Glu Ser Thr  
 1760 1765 1770  
 15 Ile Pro Lys Val Leu Gln Tyr Tyr Ser Ala Ala Thr Glu His Asp  
 1775 1780 1785  
 20 Arg Ser Trp Tyr Lys Ala Trp His Ala Trp Ala Val Met Asn Phe  
 1790 1795 1800  
 Glu Ala Val Leu His Tyr Lys His Gln Asn Gln Ala Arg Asp Glu  
 1805 1810 1815  
 25 Lys Lys Lys Leu Arg His Ala Ser Gly Ala Asn Ile Thr Asn Ala  
 1820 1825 1830  
 Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Ser  
 1835 1840 1845  
 30 Thr Glu Gly Ser Asn Ser Glu Ser Glu Ala Glu Ser Thr Glu Asn  
 1850 1855 1860  
 35 Ser Pro Thr Pro Ser Pro Leu Gln Lys Lys Val Thr Glu Asp Leu  
 1865 1870 1875  
 Ser Lys Thr Leu Leu Met Tyr Thr Val Pro Ala Val Gln Gly Phe  
 1880 1885 1890  
 40 Phe Arg Ser Ile Ser Leu Ser Arg Gly Asn Asn Leu Gln Asp Thr  
 1895 1900 1905  
 Leu Arg Val Leu Thr Leu Trp Phe Asp Tyr Gly His Trp Pro Asp  
 1910 1915 1920  
 45 Val Asn Glu Ala Leu Val Glu Gly Val Lys Ala Ile Gln Ile Asp  
 1925 1930 1935  
 50 Thr Trp Leu Gln Val Ile Pro Gln Leu Ile Ala Arg Ile Asp Thr  
 1940 1945 1950  
 Pro Arg Pro Leu Val Gly Arg Leu Ile His Gln Leu Leu Thr Asp  
 1955 1960 1965  
 55 Ile Gly Arg Tyr His Pro Gln Ala Leu Ile Tyr Pro Leu Thr Val  
 1970 1975 1980  
 Ala Ser Lys Ser Thr Thr Thr Ala Arg His Asn Ala Ala Asn Lys  
 1985 1990 1995  
 60 Ile Leu Lys Asn Met Cys Glu His Ser Asn Thr Leu Val Gln Gln  
 2000 2005 2010  
 65 Ala Met Met Val Ser Glu Glu Leu Ile Arg Val Ala Ile Leu Trp  
 2015 2020 2025  
 His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr  
 2030 2035 2040



ES 2 374 954 T3

Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro  
 2045 2050 2055  
 5 Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr  
 2060 2065 2070  
 Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu  
 10 2075 2080 2085  
 Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr  
 2090 2095 2100  
 15 Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys  
 2105 2110 2115  
 Gln Leu Pro Gln Leu Thr Ser Leu Glu Leu Gln Tyr Val Ser Pro  
 2120 2125 2130  
 20 Lys Leu Leu Met Cys Arg Asp Leu Glu Leu Ala Val Pro Gly Thr  
 2135 2140 2145  
 Tyr Asp Pro Asn Gln Pro Ile Ile Arg Ile Gln Ser Ile Ala Pro  
 25 2150 2155 2160  
 Ser Leu Gln Val Ile Thr Ser Lys Gln Arg Pro Arg Lys Leu Thr  
 2165 2170 2175  
 30 Leu Met Gly Ser Asn Gly His Glu Phe Val Phe Leu Leu Lys Gly  
 2180 2185 2190  
 His Glu Asp Leu Arg Gln Asp Glu Arg Val Met Gln Leu Phe Gly  
 2195 2200 2205  
 35 Leu Val Asn Thr Leu Leu Ala Asn Asp Pro Thr Ser Leu Arg Lys  
 2210 2215 2220  
 Asn Leu Ser Ile Gln Arg Tyr Ala Val Ile Pro Leu Ser Thr Asn  
 40 2225 2230 2235  
 Ser Gly Leu Ile Gly Trp Val Pro His Cys Asp Thr Leu His Ala  
 2240 2245 2250  
 45 Leu Ile Arg Asp Tyr Arg Glu Lys Lys Lys Ile Leu Leu Asn Ile  
 2255 2260 2265  
 Glu His Arg Ile Met Leu Arg Met Ala Pro Asp Tyr Asp His Leu  
 2270 2275 2280  
 50 Thr Leu Met Gln Lys Val Glu Val Phe Glu His Ala Val Asn Asn  
 2285 2290 2295  
 Thr Ala Gly Asp Asp Leu Ala Lys Leu Leu Trp Leu Lys Ser Pro  
 55 2300 2305 2310  
 Ser Ser Glu Val Trp Phe Asp Arg Arg Thr Asn Tyr Thr Arg Ser  
 2315 2320 2325  
 60 Leu Ala Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp  
 2330 2335 2340  
 Arg His Pro Ser Asn Leu Met Leu Asp Arg Leu Ser Gly Lys Ile  
 2345 2350 2355  
 65 Leu His Ile Asp Phe Gly Asp Cys Phe Glu Val Ala Met Thr Arg  
 2360 2365 2370  
 Glu Lys Phe Pro Glu Lys Ile Pro Phe Arg Leu Thr Arg Met Leu



ES 2 374 954 T3

	Tyr	Arg	Ser	Pro	Phe 125	Ile	Ala	Ser	Val	Ser 130	Asp	Gln	His	Gly	Val 135
5	Val	Tyr	Ile	Thr	Glu 140	Asn	Lys	Asn	Lys	Thr 145	Val	Val	Ile	Pro	Cys 150
	Leu	Gly	Ser	Ile	Ser 155	Asn	Leu	Asn	Val	Ser 160	Leu	Cys	Ala	Arg	Tyr 165
10	Pro	Glu	Lys	Arg	Phe 170	Val	Pro	Asp	Gly	Asn 175	Arg	Ile	Ser	Trp	Asp 180
15	Ser	Lys	Lys	Gly	Phe 185	Thr	Ile	Pro	Ser	Tyr 190	Met	Ile	Ser	Tyr	Ala 195
	Gly	Met	Val	Phe	Cys 200	Glu	Ala	Lys	Ile	Asn 205	Asp	Glu	Ser	Tyr	Gln 210
20	Ser	Ile	Met	Tyr	Ile 215	Val	Val	Val	Val	Gly 220	Tyr	Arg	Ile	Tyr	Asp 225
	Val	Val	Leu	Ser	Pro 230	Ser	His	Gly	Ile	Glu 235	Leu	Ser	Val	Gly	Glu 240
25	Lys	Leu	Val	Leu	Asn 245	Cys	Thr	Ala	Arg	Thr 250	Glu	Leu	Asn	Val	Gly 255
30	Ile	Asp	Phe	Asn	Trp 260	Glu	Tyr	Pro	Ser	Ser 265	Lys	His	Gln	His	Lys 270
	Lys	Leu	Val	Asn	Arg 275	Asp	Leu	Lys	Thr	Gln 280	Ser	Gly	Ser	Glu	Met 285
35	Lys	Lys	Phe	Leu	Ser 290	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp 295	Gly	Val	Thr	Arg	Ser 300
	Asp	Gln	Gly	Leu	Tyr 305	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser 310	Ser	Gly	Leu	Met	Thr 315
40	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr 320	Phe	Val	Arg	Val	His 325	Glu	Lys	Pro	Phe	Val 330
45	Ala	Phe	Gly	Ser	Gly 335	Met	Glu	Ser	Leu	Val 340	Glu	Ala	Thr	Val	Gly 345
	Glu	Arg	Val	Arg	Ile 350	Pro	Ala	Lys	Tyr	Leu 355	Gly	Tyr	Pro	Pro	Pro 360
50	Glu	Ile	Lys	Trp	Tyr 365	Lys	Asn	Gly	Ile	Pro 370	Leu	Glu	Ser	Asn	His 375
	Thr	Ile	Lys	Ala	Gly 380	His	Val	Leu	Thr	Ile 385	Met	Glu	Val	Ser	Glu 390
55	Arg	Asp	Thr	Gly	Asn 395	Tyr	Thr	Val	Ile	Leu 400	Thr	Asn	Pro	Ile	Ser 405
60	Lys	Glu	Lys	Gln	Ser 410	His	Val	Val	Ser	Leu 415	Val	Val	Tyr	Val	Pro 420
	Pro	Gln	Ile	Gly	Glu 425	Lys	Ser	Leu	Ile	Ser 430	Pro	Val	Asp	Ser	Tyr 435
65	Gln	Tyr	Gly	Thr	Thr 440	Gln	Thr	Leu	Thr	Cys 445	Thr	Val	Tyr	Ala	Ile 450
	Pro	Pro	Pro	His	His 455	Ile	His	Trp	Tyr	Trp 460	Gln	Leu	Glu	Glu	Glu 465

ES 2 374 954 T3

Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr  
 470 475 480  
 5 Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn  
 485 490 495  
 10 Lys Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys  
 500 505 510 515  
 Asn Lys Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser  
 515 520 525  
 15 Ala Leu Tyr Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu  
 530 535 540 545  
 Arg Val Ile Ser Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu  
 545 550 555  
 20 Gln Pro Asp Met Gln Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp  
 560 565 570 575  
 25 Cys Thr Ala Asp Arg Ser Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys  
 575 580 585  
 Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr  
 590 595 600  
 30 Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr  
 605 610 615  
 Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile Leu Ile Met Glu Leu Lys  
 620 625 630 635  
 35 Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr Val Cys Leu Ala Gln  
 635 640 645  
 Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val Arg Gln Leu Thr  
 650 655 660 665  
 40 Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn Leu Glu Asn  
 665 670 675  
 45 Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys Thr Ala  
 680 685 690 695  
 Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn Glu  
 695 700 705  
 50 Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg  
 710 715 720 725  
 Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr  
 725 730 735  
 55 Thr Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala  
 740 745 750 755  
 60 Phe Phe Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile  
 755 760 765  
 Ile Ile Leu Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu  
 770 775 780  
 65 Leu Leu Val Ile Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly  
 785 790 795  
 Glu Leu Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu

ES 2 374 954 T3

				800					805					810	
	Leu	Pro	Leu	Asp	Glu	His	Cys	Glu	Arg	Leu	Pro	Tyr	Asp	Ala	Ser
				815						820					825
5	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp	Arg	Leu	Lys	Leu	Gly	Lys	Pro	Leu
				830						835					840
10	Gly	Arg	Gly	Ala	Phe	Gly	Gln	Val	Ile	Glu	Ala	Asp	Ala	Phe	Gly
				845						850					855
	Ile	Asp	Lys	Thr	Ala	Thr	Cys	Arg	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu
				860						865					870
15	Lys	Glu	Gly	Ala	Thr	His	Ser	Glu	His	Arg	Ala	Leu	Met	Ser	Glu
				875						880					885
	Leu	Lys	Ile	Leu	Ile	His	Ile	Gly	His	His	Leu	Asn	Val	Val	Asn
20				890						895					900
	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Lys	Pro	Gly	Gly	Pro	Leu	Met	Val	Ile
				905						910					915
25	Val	Glu	Phe	Cys	Lys	Phe	Gly	Asn	Leu	Ser	Thr	Tyr	Leu	Arg	Ser
				920						925					930
	Lys	Arg	Asn	Glu	Phe	Val	Pro	Tyr	Lys	Thr	Lys	Gly	Ala	Arg	Phe
				935						940					945
30	Arg	Gln	Gly	Lys	Asp	Tyr	Val	Gly	Ala	Ile	Pro	Val	Asp	Leu	Lys
				950						955					960
	Arg	Arg	Leu	Asp	Ser	Ile	Thr	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser
35				965						970					975
	Gly	Phe	Val	Glu	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	Asp	Val	Glu	Glu	Glu	Glu
				980						985					990
40	Ala	Pro	Glu	Asp	Leu	Tyr	Lys	Asp	Phe	Leu	Thr	Leu	Glu	His	Leu
				995						1000					1005
	Ile	Cys	Tyr	Ser	Phe	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Glu	Phe	Leu	Ala
				1010						1015					1020
45	Ser	Arg	Lys	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu
				1025						1030					1035
	Leu	Ser	Glu	Lys	Asn	Val	Val	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala
50				1040						1045					1050
	Arg	Asp	Ile	Tyr	Lys	Asp	Pro	Asp	Tyr	Val	Arg	Lys	Gly	Asp	Ala
				1055						1060					1065
55	Arg	Leu	Pro	Leu	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Thr	Ile	Phe	Asp	Arg
				1070						1075					1080
	Val	Tyr	Thr	Ile	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu
				1085						1090					1095
60	Trp	Glu	Ile	Phe	Ser	Leu	Gly	Ala	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Val	Lys
				1100						1105					1110
	Ile	Asp	Glu	Glu	Phe	Cys	Arg	Arg	Leu	Lys	Glu	Gly	Thr	Arg	Met
				1115						1120					1125
65	Arg	Ala	Pro	Asp	Tyr	Thr	Thr	Pro	Glu	Met	Tyr	Gln	Thr	Met	Leu
				1130						1135					1140

ES 2 374 954 T3

Asp Cys Trp His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu  
 1145 1150 1155  
 5 Leu Val Glu His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln  
 1160 1165 1170  
 Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser  
 1175 1180 1185  
 10 Met Glu Glu Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser  
 1190 1195 1200  
 Cys Met Glu Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp  
 1205 1210 1215  
 15 Asn Thr Ala Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys  
 1220 1225 1230  
 Ser Arg Pro Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu  
 1235 1240 1245  
 20 Glu Pro Glu Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser  
 1250 1255 1260  
 25 Gly Met Val Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg  
 1265 1270 1275  
 Thr Lys Leu Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser  
 1280 1285 1290  
 30 Arg Glu Ser Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr  
 1295 1300 1305  
 35 Gln Ser Gly Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser  
 1310 1315 1320  
 Ser Glu Glu Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln  
 1325 1330 1335  
 40 Thr Gly Ser Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr  
 1340 1345 1350  
 Leu Ser Ser Pro Pro Val  
 1355  
 45  
 <210> 47  
 <211> 1408  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 47  
 Met Lys Ala Pro Ala Val Leu Ala Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu  
 1 5 10 15  
 55 Phe Thr Leu Val Gln Arg Ser Asn Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu  
 20 25 30  
 Ala Lys Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn  
 35 40 45  
 60 Phe Thr Ala Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Ile Leu His Glu His  
 50 55 60  
 65 His Ile Phe Leu Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Glu  
 65 70 75  
 Glu Asp Leu Gln Lys Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro Val Leu  
 80 85 90

ES 2 374 954 T3

Glu His Pro Asp Cys Phe Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys Ala  
 95 100 105  
 5 Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu  
 110 115 120  
 Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser  
 125 130 135  
 10 Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His Val Phe Pro His Asn His  
 140 145 150  
 Thr Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys Ile Phe Ser Pro Gln  
 155 160 165  
 15 Ile Glu Glu Pro Ser Gln Cys Pro Asp Cys Val Val Ser Ala Leu  
 170 175 180  
 20 Gly Ala Lys Val Leu Ser Ser Val Lys Asp Arg Phe Ile Asn Phe  
 185 190 195  
 Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Phe Pro Asp His Pro  
 200 205 210  
 25 Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Lys Asp Gly  
 215 220 225  
 Phe Met Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu  
 230 235 240  
 30 Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Val His Ala Phe Glu Ser  
 245 250 255  
 35 Asn Asn Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Arg Glu Thr Leu Asp  
 260 265 270  
 Ala Gln Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Ile Asn  
 275 280 285  
 40 Ser Gly Leu His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu  
 290 295 300  
 Thr Glu Lys Arg Lys Lys Arg Ser Thr Lys Lys Glu Val Phe Asn  
 305 310 315  
 45 Ile Leu Gln Ala Ala Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala Gln Leu Ala  
 320 325 330  
 50 Arg Gln Ile Gly Ala Ser Leu Asn Asp Asp Ile Leu Phe Gly Val  
 335 340 345  
 Phe Ala Gln Ser Lys Pro Asp Ser Ala Glu Pro Met Asp Arg Ser  
 350 355 360  
 55 Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys Tyr Val Asn Asp Phe Phe Asn  
 365 370 375  
 60 Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg Cys Leu Gln His Phe Tyr  
 380 385 390  
 Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg Thr Leu Leu Arg Asn  
 395 400 405  
 65 Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr Arg Thr Glu Phe  
 410 415 420  
 Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly Gln Phe Ser

ES 2 374 954 T3

				425					430				435		
	Glu	Val	Leu	Leu	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Phe	Ile	Lys	Gly	Asp	Leu
5					440					445					450
	Thr	Ile	Ala	Asn	Leu	Gly	Thr	Ser	Glu	Gly	Arg	Phe	Met	Gln	Val
					455					460					465
10	Val	Val	Ser	Arg	Ser	Gly	Pro	Ser	Thr	Pro	His	Val	Asn	Phe	Leu
					470					475					480
	Leu	Asp	Ser	His	Pro	Val	Ser	Pro	Glu	Val	Ile	Val	Glu	His	Thr
					485					490					495
15	Leu	Asn	Gln	Asn	Gly	Tyr	Thr	Leu	Val	Ile	Thr	Gly	Lys	Lys	Ile
					500					505					510
	Thr	Lys	Ile	Pro	Leu	Asn	Gly	Leu	Gly	Cys	Arg	His	Phe	Gln	Ser
20					515					520					525
	Cys	Ser	Gln	Cys	Leu	Ser	Ala	Pro	Pro	Phe	Val	Gln	Cys	Gly	Trp
					530					535					540
25	Cys	His	Asp	Lys	Cys	Val	Arg	Ser	Glu	Glu	Cys	Leu	Ser	Gly	Thr
					545					550					555
	Trp	Thr	Gln	Gln	Ile	Cys	Leu	Pro	Ala	Ile	Tyr	Lys	Val	Phe	Pro
					560					565					570
30	Asn	Ser	Ala	Pro	Leu	Glu	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Ile	Cys	Gly
					575					580					585
	Trp	Asp	Phe	Gly	Phe	Arg	Arg	Asn	Asn	Lys	Phe	Asp	Leu	Lys	Lys
35					590					595					600
	Thr	Arg	Val	Leu	Leu	Gly	Asn	Glu	Ser	Cys	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser
					605					610					615
40	Glu	Ser	Thr	Met	Asn	Thr	Leu	Lys	Cys	Thr	Val	Gly	Pro	Ala	Met
					620					625					630
	Asn	Lys	His	Phe	Asn	Met	Ser	Ile	Ile	Ile	Ser	Asn	Gly	His	Gly
					635					640					645
45	Thr	Thr	Gln	Tyr	Ser	Thr	Phe	Ser	Tyr	Val	Asp	Pro	Val	Ile	Thr
					650					655					660
	Ser	Ile	Ser	Pro	Lys	Tyr	Gly	Pro	Met	Ala	Gly	Gly	Thr	Leu	Leu
50					665					670					675
	Thr	Leu	Thr	Gly	Asn	Tyr	Leu	Asn	Ser	Gly	Asn	Ser	Arg	His	Ile
					680					685					690
55	Ser	Ile	Gly	Gly	Lys	Thr	Cys	Thr	Leu	Lys	Ser	Val	Ser	Asn	Ser
					695					700					705
	Ile	Leu	Glu	Cys	Tyr	Thr	Pro	Ala	Gln	Thr	Ile	Ser	Thr	Glu	Phe
					710					715					720
60	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Ile	Asp	Leu	Ala	Asn	Arg	Glu	Thr	Ser	Ile
					725					730					735
	Phe	Ser	Tyr	Arg	Glu	Asp	Pro	Ile	Val	Tyr	Glu	Ile	His	Pro	Thr
65					740					745					750
	Lys	Ser	Phe	Ile	Ser	Thr	Trp	Trp	Lys	Glu	Pro	Leu	Asn	Ile	Val
					755					760					765



ES 2 374 954 T3

	Ser	Phe	Leu	Phe	Cys 770	Phe	Ala	Ser	Gly	Gly 775	Ser	Thr	Ile	Thr	Gly 780
5	Val	Gly	Lys	Asn	Leu 785	Asn	Ser	Val	Ser	Val 790	Pro	Arg	Met	Val	Ile 795
	Asn	Val	His	Glu	Ala 800	Gly	Arg	Asn	Phe	Thr 805	Val	Ala	Cys	Gln	His 810
10	Arg	Ser	Asn	Ser	Glu 815	Ile	Ile	Cys	Cys	Thr 820	Thr	Pro	Ser	Leu	Gln 825
	Gln	Leu	Asn	Leu	Gln 830	Leu	Pro	Leu	Lys	Thr 835	Lys	Ala	Phe	Phe	Met 840
15	Leu	Asp	Gly	Ile	Leu 845	Ser	Lys	Tyr	Phe	Asp 850	Leu	Ile	Tyr	Val	His 855
20	Asn	Pro	Val	Phe	Lys 860	Pro	Phe	Glu	Lys	Pro 865	Val	Met	Ile	Ser	Met 870
	Gly	Asn	Glu	Asn	Val 875	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly 880	Asn	Asp	Ile	Asp	Pro 885
25	Glu	Ala	Val	Lys	Gly 890	Glu	Val	Leu	Lys	Val 895	Gly	Asn	Lys	Ser	Cys 900
	Glu	Asn	Ile	His	Leu 905	His	Ser	Glu	Ala	Val 910	Leu	Cys	Thr	Val	Pro 915
30	Asn	Asp	Leu	Leu	Lys 920	Leu	Asn	Ser	Glu	Leu 925	Asn	Ile	Glu	Trp	Lys 930
	Gln	Ala	Ile	Ser	Ser 935	Thr	Val	Leu	Gly	Lys 940	Val	Ile	Val	Gln	Pro 945
35	Asp	Gln	Asn	Phe	Thr 950	Gly	Leu	Ile	Ala	Gly 955	Val	Val	Ser	Ile	Ser 960
40	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu 965	Leu	Leu	Gly	Phe	Phe 970	Leu	Trp	Leu	Lys	Lys 975
	Arg	Lys	Gln	Ile	Lys 980	Asp	Leu	Gly	Ser	Glu 985	Leu	Val	Arg	Tyr	Asp 990
45	Ala	Arg	Val	His	Thr 995	Pro	His	Leu	Asp	Arg 1000	Leu	Val	Ser	Ala	Arg 1005
50	Ser	Val	Ser	Pro	Thr 1010	Thr	Glu	Met	Val	Ser 1015	Asn	Glu	Ser	Val	Asp 1020
	Tyr	Arg	Ala	Thr	Phe 1025	Pro	Glu	Asp	Gln	Phe 1030	Pro	Asn	Ser	Ser	Gln 1035
55	Asn	Gly	Ser	Cys	Arg 1040	Gln	Val	Gln	Tyr	Pro 1045	Leu	Thr	Asp	Met	Ser 1050
	Pro	Ile	Leu	Thr	Ser 1055	Gly	Asp	Ser	Asp	Ile 1060	Ser	Ser	Pro	Leu	Leu 1065
60	Gln	Asn	Thr	Val	His 1070	Ile	Asp	Leu	Ser	Ala 1075	Leu	Asn	Pro	Glu	Leu 1080
	Val	Gln	Ala	Val	Gln 1085	His	Val	Val	Ile	Gly 1090	Pro	Ser	Ser	Leu	Ile 1095
65	Val	His	Phe	Asn	Glu 1100	Val	Ile	Gly	Arg	Gly 1105	His	Phe	Gly	Cys	Val 1110

ES 2 374 954 T3

Tyr His Gly Thr Leu<sub>1115</sub> Leu Asp Asn Asp Gly<sub>1120</sub> Lys Lys Ile His Cys<sub>1125</sub>  
 5 Ala Val Lys Ser Leu<sub>1130</sub> Asn Arg Ile Thr Asp<sub>1135</sub> Ile Gly Glu Val Ser<sub>1140</sub>  
 Gln Phe Leu Thr Glu<sub>1145</sub> Gly Ile Ile Met Lys<sub>1150</sub> Asp Phe Ser His Pro<sub>1155</sub>  
 10 Asn Val Leu Ser Leu<sub>1160</sub> Leu Gly Ile Cys Leu<sub>1165</sub> Arg Ser Glu Gly Ser<sub>1170</sub>  
 Pro Leu Val Val Leu<sub>1175</sub> Pro Tyr Met Lys His<sub>1180</sub> Gly Asp Leu Arg Asn<sub>1185</sub>  
 Phe Ile Arg Asn Glu<sub>1190</sub> Thr His Asn Pro Thr<sub>1195</sub> Val Lys Asp Leu Ile<sub>1200</sub>  
 20 Gly Phe Gly Leu Gln<sub>1205</sub> Val Ala Lys Gly Met<sub>1210</sub> Lys Tyr Leu Ala Ser<sub>1215</sub>  
 Lys Lys Phe Val His<sub>1220</sub> Arg Asp Leu Ala Ala<sub>1225</sub> Arg Asn Cys Met Leu<sub>1230</sub>  
 25 Asp Glu Lys Phe Thr<sub>1235</sub> Val Lys Val Ala Asp<sub>1240</sub> Phe Gly Leu Ala Arg<sub>1245</sub>  
 30 Asp Met Tyr Asp Lys<sub>1250</sub> Glu Tyr Tyr Ser Val<sub>1255</sub> His Asn Lys Thr Gly<sub>1260</sub>  
 Ala Lys Leu Pro Val<sub>1265</sub> Lys Trp Met Ala Leu<sub>1270</sub> Glu Ser Leu Gln Thr<sub>1275</sub>  
 35 Gln Lys Phe Thr Thr<sub>1280</sub> Lys Ser Asp Val Trp<sub>1285</sub> Ser Phe Gly Val Leu<sub>1290</sub>  
 Leu Trp Glu Leu Met<sub>1295</sub> Thr Arg Gly Ala Pro<sub>1300</sub> Pro Tyr Pro Asp Val<sub>1305</sub>  
 40 Asn Thr Phe Asp Ile<sub>1310</sub> Thr Val Tyr Leu Leu<sub>1315</sub> Gln Gly Arg Arg Leu<sub>1320</sub>  
 45 Leu Gln Pro Glu Tyr<sub>1325</sub> Cys Pro Asp Pro Leu<sub>1330</sub> Tyr Glu Val Met Leu<sub>1335</sub>  
 Lys Cys Trp His Pro<sub>1340</sub> Lys Ala Glu Met Arg<sub>1345</sub> Pro Ser Phe Ser Glu<sub>1350</sub>  
 50 Leu Val Ser Arg Ile<sub>1355</sub> Ser Ala Ile Phe Ser<sub>1360</sub> Thr Phe Ile Gly Glu<sub>1365</sub>  
 His Tyr Val His Val<sub>1370</sub> Asn Ala Thr Tyr Val<sub>1375</sub> Asn Val Lys Cys Val<sub>1380</sub>  
 55 Ala Pro Tyr Pro Ser<sub>1385</sub> Leu Leu Ser Ser Glu<sub>1390</sub> Asp Asn Ala Asp Asp<sub>1395</sub>  
 60 Glu Val Asp Thr Arg<sub>1400</sub> Pro Ala Ser Phe Trp<sub>1405</sub> Glu Thr Ser

<210> 48  
 <211> 512  
 <212> PRT  
 65 <213> Homo sapiens

<400> 48  
 Met Ala His Ser Cys Arg Trp Arg Phe Pro Ala Arg Pro Gly Thr

ES 2 374 954 T3

	1				5					10					15
	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Arg	Arg	Gly	Leu	Gly	Gly	Ala
					20					25					30
5	Pro	Arg	Gln	Arg	Val	Pro	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro
					35					40					45
10	Val	Gly	Gly	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Pro	Pro	Ser	Pro	Pro	Ala	Val
					50					55					60
	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Ser	Ser	Gly	Ala	Gly	Val	Pro
					65					70					75
15	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Ser	Ala	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser
					80					85					90
	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu
					95					100					105
20	Leu	Arg	Val	Gly	Pro	Gly	Phe	Asp	Ala	Ala	Leu	Gln	Val	Ser	Ala
					110					115					120
25	Ala	Ile	Gly	Thr	Asn	Leu	Arg	Arg	Phe	Arg	Ala	Val	Phe	Gly	Glu
					125					130					135
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Glu	Leu	Thr	Thr	Gln	Ile	Pro
					140					145					150
30	Cys	Ser	Trp	Arg	Thr	Lys	Gly	His	Ile	His	Asp	Lys	Lys	Thr	Glu
					155					160					165
	Pro	Phe	Arg	Leu	Leu	Ala	Trp	Ser	Trp	Cys	Leu	Asn	Asp	Glu	Gln
					170					175					180
35	Phe	Leu	Gly	Phe	Gly	Ser	Asp	Glu	Glu	Val	Arg	Val	Arg	Ser	Pro
					185					190					195
40	Thr	Arg	Ser	Pro	Ser	Val	Lys	Thr	Ser	Pro	Arg	Lys	Pro	Arg	Gly
					200					205					210
	Arg	Pro	Arg	Ser	Gly	Ser	Asp	Arg	Asn	Ser	Ala	Ile	Leu	Ser	Asp
					215					220					225
45	Pro	Ser	Val	Phe	Ser	Pro	Leu	Asn	Lys	Ser	Glu	Thr	Lys	Ser	Gly
					230					235					240
	Asp	Lys	Ile	Lys	Lys	Lys	Asp	Ser	Lys	Ser	Ile	Glu	Lys	Lys	Arg
					245					250					255
50	Gly	Arg	Pro	Pro	Thr	Phe	Pro	Gly	Val	Lys	Ile	Lys	Ile	Thr	His
					260					265					270
55	Gly	Lys	Asp	Ile	Ser	Glu	Leu	Pro	Lys	Gly	Asn	Lys	Glu	Asp	Ser
					275					280					285
	Leu	Lys	Lys	Ile	Lys	Arg	Thr	Pro	Ser	Ala	Thr	Phe	Gln	Gln	Ala
					290					295					300
60	Thr	Lys	Ile	Lys	Lys	Leu	Arg	Ala	Gly	Lys	Leu	Ser	Pro	Leu	Lys
					305					310					315
	Ser	Lys	Phe	Lys	Thr	Gly	Lys	Leu	Gln	Ile	Gly	Arg	Lys	Gly	Val
					320					325					330
65	Gln	Ile	Val	Arg	Arg	Arg	Gly	Arg	Pro	Pro	Ser	Thr	Glu	Arg	Ile
					335					340					345

ES 2 374 954 T3

Lys Thr Pro Ser Gly Leu Leu Ile Asn Ser Glu Leu Glu Lys Pro  
 350 355 360  
 5 Gln Lys Val Arg Lys Asp Lys Glu Gly Thr Pro Pro Leu Thr Lys  
 365 370 375  
 Glu Asp Lys Thr Val Val Arg Gln Ser Pro Arg Arg Ile Lys Pro  
 380 385 390  
 10 Val Arg Ile Ile Pro Ser Ser Lys Arg Thr Asp Ala Thr Ile Ala  
 395 400 405  
 Lys Gln Leu Leu Gln Arg Ala Lys Lys Gly Ala Gln Lys Lys Ile  
 410 415 420  
 15 Glu Lys Glu Ala Ala Gln Leu Gln Gly Arg Lys Val Lys Thr Gln  
 425 430 435  
 Val Lys Asn Ile Arg Gln Phe Ile Met Pro Val Val Ser Ala Ile  
 440 445 450  
 20 Ser Ser Arg Ile Ile Lys Thr Pro Arg Arg Phe Ile Glu Asp Glu  
 455 460 465  
 25 Asp Tyr Asp Pro Pro Ile Lys Ile Ala Arg Leu Glu Ser Thr Pro  
 470 475 480  
 Asn Ser Arg Phe Ser Ala Pro Ser Cys Gly Ser Ser Glu Lys Ser  
 485 490 495  
 30 Ser Ala Ala Ser Gln His Ser Ser Gln Met Ser Ser Asp Ser Ser  
 500 505 510  
 35 Arg Ser  
 <210> 49  
 <211> 2839  
 <212> PRT  
 40 <213> Homo sapiens  
 <400> 49  
 Met Ala Ala His Arg Pro Val Glu Trp Val Gln Ala Val Val Ser  
 1 5 10 15  
 45 Arg Phe Asp Glu Gln Leu Pro Ile Lys Thr Gly Gln Gln Asn Thr  
 20 25 30  
 50 His Thr Lys Val Ser Thr Glu His Asn Lys Glu Cys Leu Ile Asn  
 35 40 45  
 Ile Ser Lys Tyr Lys Phe Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Thr Thr  
 50 55 60  
 55 Ile Leu Lys Asn Val Asn Asn Met Arg Ile Phe Gly Glu Ala Ala  
 60 65 70 75  
 60 Glu Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Gln Leu Ile Ile Leu Asp Thr Leu  
 80 85 90  
 65 Glu Lys Cys Leu Ala Gly Gln Pro Lys Asp Thr Met Arg Leu Asp  
 95 100 105  
 70 Glu Thr Met Leu Val Lys Gln Leu Leu Pro Glu Ile Cys His Phe  
 110 115 120  
 75 Leu His Thr Cys Arg Glu Gly Asn Gln His Ala Ala Glu Leu Arg  
 125 130 135

ES 2 374 954 T3

	Asn	Ser	Ala	Ser	Gly	Val	Leu	Phe	Ser	Leu	Ser	Cys	Asn	Asn	Phe
					140					145					150
5	Asn	Ala	Val	Phe	Ser	Arg	Ile	Ser	Thr	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Thr
					155					160					165
	Val	Cys	Ser	Glu	Asp	Asn	Val	Asp	Val	His	Asp	Ile	Glu	Leu	Leu
10					170					175					180
	Gln	Tyr	Ile	Asn	Val	Asp	Cys	Ala	Lys	Leu	Lys	Arg	Leu	Leu	Lys
					185					190					195
	Glu	Thr	Ala	Phe	Lys	Phe	Lys	Ala	Leu	Lys	Lys	Val	Ala	Gln	Leu
15					200					205					210
	Ala	Val	Ile	Asn	Ser	Leu	Glu	Lys	Ala	Phe	Trp	Asn	Trp	Val	Glu
					215					220					225
20	Asn	Tyr	Pro	Asp	Glu	Phe	Thr	Lys	Leu	Tyr	Gln	Ile	Pro	Gln	Thr
					230					235					240
	Asp	Met	Ala	Glu	Cys	Ala	Glu	Lys	Leu	Phe	Asp	Leu	Val	Asp	Gly
25					245					250					255
	Phe	Ala	Glu	Ser	Thr	Lys	Arg	Lys	Ala	Ala	Val	Trp	Pro	Leu	Gln
					260					265					270
30	Ile	Ile	Leu	Leu	Ile	Leu	Cys	Pro	Glu	Ile	Ile	Gln	Asp	Ile	Ser
					275					280					285
	Lys	Asp	Val	Val	Asp	Glu	Asn	Asn	Met	Asn	Lys	Lys	Leu	Phe	Leu
					290					295					300
35	Asp	Ser	Leu	Arg	Lys	Ala	Leu	Ala	Gly	His	Gly	Gly	Ser	Arg	Gln
					305					310					315
	Leu	Thr	Glu	Ser	Ala	Ala	Ile	Ala	Cys	Val	Lys	Leu	Cys	Lys	Ala
40					320					325					330
	Ser	Thr	Tyr	Ile	Asn	Trp	Glu	Asp	Asn	Ser	Val	Ile	Phe	Leu	Leu
					335					340					345
45	Val	Gln	Ser	Met	Val	Val	Asp	Leu	Lys	Asn	Leu	Leu	Phe	Asn	Pro
					350					355					360
	Ser	Lys	Pro	Phe	Ser	Arg	Gly	Ser	Gln	Pro	Ala	Asp	Val	Asp	Leu
					365					370					375
50	Met	Ile	Asp	Cys	Leu	Val	Ser	Cys	Phe	Arg	Ile	Ser	Pro	His	Asn
					380					385					390
	Asn	Gln	His	Phe	Lys	Ile	Cys	Leu	Ala	Gln	Asn	Ser	Pro	Ser	Thr
55					395					400					405
	Phe	His	Tyr	Val	Leu	Val	Asn	Ser	Leu	His	Arg	Ile	Ile	Thr	Asn
					410					415					420
60	Ser	Ala	Leu	Asp	Trp	Trp	Pro	Lys	Ile	Asp	Ala	Val	Tyr	Cys	His
					425					430					435
	Ser	Val	Glu	Leu	Arg	Asn	Met	Phe	Gly	Glu	Thr	Leu	His	Lys	Ala
					440					445					450
65	Val	Gln	Gly	Cys	Gly	Ala	His	Pro	Ala	Ile	Arg	Met	Ala	Pro	Ser
					455					460					465
	Leu	Thr	Phe	Lys	Glu	Lys	Val	Thr	Ser	Leu	Lys	Phe	Lys	Glu	Lys

ES 2 374 954 T3

				470						475				480	
	Pro	Thr	Asp	Leu	Glu	Thr	Arg	Ser	Tyr	Lys	Tyr	Leu	Leu	Leu	Ser
5					485					490				495	
	Met	Val	Lys	Leu	Ile	His	Ala	Asp	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Cys	Asn
					500					505				510	
10	Pro	Arg	Lys	Gln	Gly	Pro	Glu	Thr	Gln	Gly	Ser	Thr	Ala	Glu	Leu
					515					520				525	
	Ile	Thr	Gly	Leu	Val	Gln	Leu	Val	Pro	Gln	Ser	His	Met	Pro	Glu
					530					535				540	
15	Ile	Ala	Gln	Glu	Ala	Met	Glu	Ala	Leu	Leu	Val	Leu	His	Gln	Leu
					545					550				555	
	Asp	Ser	Ile	Asp	Leu	Trp	Asn	Pro	Asp	Ala	Pro	Val	Glu	Thr	Phe
20					560					565				570	
	Trp	Glu	Ile	Ser	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Tyr	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu
					575					580				585	
25	Thr	Ser	His	Gln	Met	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Ile	Leu	Lys	Trp	Leu
					590					595				600	
	Arg	Glu	Ile	Leu	Ile	Cys	Arg	Asn	Lys	Phe	Leu	Leu	Lys	Asn	Lys
					605					610				615	
30	Gln	Ala	Asp	Arg	Ser	Ser	Cys	His	Phe	Leu	Leu	Phe	Tyr	Gly	Val
					620					625				630	
	Gly	Cys	Asp	Ile	Pro	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ser	Gln	Met	Ser	Met
35					635					640				645	
	Asp	His	Glu	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Pro	Gly	Ala	Ser	Leu	Arg	Lys
					650					655				660	
40	Gly	Lys	Gly	Asn	Ser	Ser	Met	Asp	Ser	Ala	Ala	Gly	Cys	Ser	Gly
					665					670				675	
	Thr	Pro	Pro	Ile	Cys	Arg	Gln	Ala	Gln	Thr	Lys	Leu	Glu	Val	Ala
					680					685				690	
45	Leu	Tyr	Met	Phe	Leu	Trp	Asn	Pro	Asp	Thr	Glu	Ala	Val	Leu	Val
					695					700				705	
	Ala	Met	Ser	Cys	Phe	Arg	His	Leu	Cys	Glu	Glu	Ala	Asp	Ile	Arg
50					710					715				720	
	Cys	Gly	Val	Asp	Glu	Val	Ser	Val	His	Asn	Leu	Leu	Pro	Asn	Tyr
					725					730				735	
55	Asn	Thr	Phe	Met	Glu	Phe	Ala	Ser	Val	Ser	Asn	Met	Met	Ser	Thr
					740					745				750	
	Gly	Arg	Ala	Ala	Leu	Gln	Lys	Arg	Val	Met	Ala	Leu	Leu	Arg	Arg
					755					760				765	
60	Ile	Glu	His	Pro	Thr	Ala	Gly	Asn	Thr	Glu	Ala	Trp	Glu	Asp	Thr
					770					775				780	
	His	Ala	Lys	Trp	Glu	Gln	Ala	Thr	Lys	Leu	Ile	Leu	Asn	Tyr	Pro
					785					790				795	
65	Lys	Ala	Lys	Met	Glu	Asp	Gly	Gln	Ala	Ala	Glu	Ser	Leu	His	Lys
					800					805				810	

ES 2 374 954 T3

	Thr	Ile	Val	Lys	Arg 815	Arg	Met	Ser	His	Val 820	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser 825
5	Ile	Asp	Leu	Ser	Asp 830	Thr	Asp	Ser	Leu	Gln 835	Glu	Trp	Ile	Asn	Met 840
	Thr	Gly	Phe	Leu	Cys 845	Ala	Leu	Gly	Gly	Val 850	Cys	Leu	Gln	Gln	Arg 855
10	Ser	Asn	Ser	Gly	Leu 860	Ala	Thr	Tyr	Ser	Pro 865	Pro	Met	Gly	Pro	Val 870
	Ser	Glu	Arg	Lys	Gly 875	Ser	Met	Ile	Ser	Val 880	Met	Ser	Ser	Glu	Gly 885
15	Asn	Ala	Asp	Thr	Pro 890	Val	Ser	Lys	Phe	Met 895	Asp	Arg	Leu	Leu	Ser 900
20	Leu	Met	Val	Cys	Asn 905	His	Glu	Lys	Val	Gly 910	Leu	Gln	Ile	Arg	Thr 915
	Asn	Val	Lys	Asp	Leu 920	Val	Gly	Leu	Glu	Leu 925	Ser	Pro	Ala	Leu	Tyr 930
25	Pro	Met	Leu	Phe	Asn 935	Lys	Leu	Lys	Asn	Thr 940	Ile	Ser	Lys	Phe	Phe 945
	Asp	Ser	Gln	Gly	Gln 950	Val	Leu	Leu	Thr	Asp 955	Thr	Asn	Thr	Gln	Phe 960
30	Val	Glu	Gln	Thr	Ile 965	Ala	Ile	Met	Lys	Asn 970	Leu	Leu	Asp	Asn	His 975
35	Thr	Glu	Gly	Ser	Ser 980	Glu	His	Leu	Gly	Gln 985	Ala	Ser	Ile	Glu	Thr 990
	Met	Met	Leu	Asn	Leu 995	Val	Arg	Tyr	Val	Arg 1000	Val	Leu	Gly	Asn	Met 1005
40	Val	His	Ala	Ile	Gln 1010	Ile	Lys	Thr	Lys	Leu 1015	Cys	Gln	Leu	Val	Glu 1020
	Val	Met	Met	Ala	Arg 1025	Arg	Asp	Asp	Leu	Ser 1030	Phe	Cys	Gln	Glu	Met 1035
45	Lys	Phe	Arg	Asn	Lys 1040	Met	Val	Glu	Tyr	Leu 1045	Thr	Asp	Trp	Val	Met 1050
50	Gly	Thr	Ser	Asn	Gln 1055	Ala	Ala	Asp	Asp	Asp 1060	Val	Lys	Cys	Leu	Thr 1065
	Arg	Asp	Leu	Asp	Gln 1070	Ala	Ser	Met	Glu	Ala 1075	Val	Val	Ser	Leu	Leu 1080
55	Ala	Gly	Leu	Pro	Leu 1085	Gln	Pro	Glu	Glu	Gly 1090	Asp	Gly	Val	Glu	Leu 1095
	Met	Glu	Ala	Lys	Ser 1100	Gln	Leu	Phe	Leu	Lys 1105	Tyr	Phe	Thr	Leu	Phe 1110
60	Met	Asn	Leu	Leu	Asn 1115	Asp	Cys	Ser	Glu	Val 1120	Glu	Asp	Glu	Ser	Ala 1125
65	Gln	Thr	Gly	Gly	Arg 1130	Lys	Arg	Gly	Met	Ser 1135	Arg	Arg	Leu	Ala	Ser 1140
	Leu	Arg	His	Cys	Thr 1145	Val	Leu	Ala	Met	Ser 1150	Asn	Leu	Leu	Asn	Ala 1155

ES 2 374 954 T3

Asn Val Asp Ser Gly Leu Met His Ser Ile Gly Leu Gly Tyr His  
 1160 1165 1170  
 5 Lys Asp Leu Gln Thr Arg Ala Thr Phe Met Glu Val Leu Thr Lys  
 1175 1180 1185  
 Ile Leu Gln Gln Gly Thr Glu Phe Asp Thr Leu Ala Glu Thr Val  
 1190 1195 1200  
 10 Leu Ala Asp Arg Phe Glu Arg Leu Val Glu Leu Val Thr Met Met  
 1205 1210 1215  
 Gly Asp Gln Gly Glu Leu Pro Ile Ala Met Ala Leu Ala Asn Val  
 1220 1225 1230  
 15 Val Pro Cys Ser Gln Trp Asp Glu Leu Ala Arg Val Leu Val Thr  
 1235 1240 1245  
 20 Leu Phe Asp Ser Arg His Leu Leu Tyr Gln Leu Leu Trp Asn Met  
 1250 1255 1260  
 Phe Ser Lys Glu Val Glu Leu Ala Asp Ser Met Gln Thr Leu Phe  
 1265 1270 1275  
 25 Arg Gly Asn Ser Leu Ala Ser Lys Ile Met Thr Phe Cys Phe Lys  
 1280 1285 1290  
 30 Val Tyr Gly Ala Thr Tyr Leu Gln Lys Leu Leu Asp Pro Leu Leu  
 1295 1300 1305  
 Arg Ile Val Ile Thr Ser Ser Asp Trp Gln His Val Ser Phe Glu  
 1310 1315 1320  
 35 Val Asp Pro Thr Arg Leu Glu Pro Ser Glu Ser Leu Glu Glu Asn  
 1325 1330 1335  
 Gln Arg Asn Leu Leu Gln Met Thr Glu Lys Phe Phe His Ala Ile  
 1340 1345 1350  
 40 Ile Ser Ser Ser Ser Glu Phe Pro Pro Gln Leu Arg Ser Val Cys  
 1355 1360 1365  
 45 His Cys Leu Tyr Gln Ala Thr Cys His Ser Leu Leu Asn Lys Ala  
 1370 1375 1380  
 Thr Val Lys Glu Lys Lys Glu Asn Lys Lys Ser Val Val Ser Gln  
 1385 1390 1395  
 50 Arg Phe Pro Gln Asn Ser Ile Gly Ala Val Gly Ser Ala Met Phe  
 1400 1405 1410  
 Leu Arg Phe Ile Asn Pro Ala Ile Val Ser Pro Tyr Glu Ala Gly  
 1415 1420 1425  
 55 Ile Leu Asp Lys Lys Pro Pro Pro Arg Ile Glu Arg Gly Leu Lys  
 1430 1435 1440  
 Leu Met Ser Lys Ile Leu Gln Ser Ile Ala Asn His Val Leu Phe  
 1445 1450 1455  
 60 Thr Lys Glu Glu His Met Arg Pro Phe Asn Asp Phe Val Lys Ser  
 1460 1465 1470  
 65 Asn Phe Asp Ala Ala Arg Arg Phe Phe Leu Asp Ile Ala Ser Asp  
 1475 1480 1485  
 Cys Pro Thr Ser Asp Ala Val Asn His Ser Leu Ser Phe Ile Ser



ES 2 374 954 T3

		1490							1495					1500	
	Asp	Gly	Asn	Val	Leu	Ala	Leu	His	Arg	Leu	Leu	Trp	Asn	Asn	Gln
					1505					1510					1515
5	Glu	Lys	Ile	Gly	Gln	Tyr	Leu	Ser	Ser	Asn	Arg	Asp	His	Lys	Ala
					1520					1525					1530
10	Val	Gly	Arg	Arg	Pro	Phe	Asp	Lys	Met	Ala	Thr	Leu	Leu	Ala	Tyr
					1535					1540					1545
	Leu	Gly	Pro	Pro	Glu	His	Lys	Pro	Val	Ala	Asp	Thr	His	Trp	Ser
					1550					1555					1560
15	Ser	Leu	Asn	Leu	Thr	Ser	Ser	Lys	Phe	Glu	Glu	Phe	Met	Thr	Arg
					1565					1570					1575
	His	Gln	Val	His	Glu	Lys	Glu	Glu	Phe	Lys	Ala	Leu	Lys	Thr	Leu
					1580					1585					1590
20	Ser	Ile	Phe	Tyr	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Ala	Gly	Asn	Pro	Ile
					1595					1600					1605
25	Phe	Tyr	Tyr	Val	Ala	Arg	Arg	Phe	Lys	Thr	Gly	Gln	Ile	Asn	Gly
					1610					1615					1620
	Asp	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Val	Leu	Leu	Thr	Leu	Lys	Pro	Tyr	Tyr
					1625					1630					1635
30	Ala	Lys	Pro	Tyr	Glu	Ile	Val	Val	Asp	Leu	Thr	His	Thr	Gly	Pro
					1640					1645					1650
	Ser	Asn	Arg	Phe	Lys	Thr	Asp	Phe	Leu	Ser	Lys	Trp	Phe	Val	Val
					1655					1660					1665
35	Phe	Pro	Gly	Phe	Ala	Tyr	Asp	Asn	Val	Ser	Ala	Val	Tyr	Ile	Tyr
					1670					1675					1680
40	Asn	Cys	Asn	Ser	Trp	Val	Arg	Glu	Tyr	Thr	Lys	Tyr	His	Glu	Arg
					1685					1690					1695
	Leu	Leu	Thr	Gly	Leu	Lys	Gly	Ser	Lys	Arg	Leu	Val	Phe	Ile	Asp
					1700					1705					1710
45	Cys	Pro	Gly	Lys	Leu	Ala	Glu	His	Ile	Glu	His	Glu	Gln	Gln	Lys
					1715					1720					1725
	Leu	Pro	Ala	Ala	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Glu	Asp	Leu	Lys	Val	Phe
					1730					1735					1740
50	His	Asn	Ala	Leu	Lys	Leu	Ala	His	Lys	Asp	Thr	Lys	Val	Ser	Ile
					1745					1750					1755
55	Lys	Val	Gly	Ser	Thr	Ala	Val	Gln	Val	Thr	Ser	Ala	Glu	Arg	Thr
					1760					1765					1770
	Lys	Val	Leu	Gly	Gln	Ser	Val	Phe	Leu	Asn	Asp	Ile	Tyr	Tyr	Ala
					1775					1780					1785
60	Ser	Glu	Ile	Glu	Glu	Ile	Cys	Leu	Val	Asp	Glu	Asn	Gln	Phe	Thr
					1790					1795					1800
	Leu	Thr	Ile	Ala	Asn	Gln	Gly	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Met	His	Gln
					1805					1810					1815
65	Glu	Cys	Glu	Ala	Ile	Val	Gln	Ser	Ile	Ile	His	Ile	Arg	Thr	Arg
					1820					1825					1830

ES 2 374 954 T3

Trp Glu Leu Ser Gln Pro Asp Ser Ile Pro Gln His Thr Lys Ile  
 1835 1840 1845  
 5 Arg Pro Lys Asp Val Pro Gly Thr Leu Leu Asn Ile Ala Leu Leu  
 1850 1855 1860  
 Asn Leu Gly Ser Ser Asp Pro Ser Leu Arg Ser Ala Ala Tyr Asn  
 1865 1870 1875  
 10 Leu Leu Cys Ala Leu Thr Cys Thr Phe Asn Leu Lys Ile Glu Gly  
 1880 1885 1890  
 Gln Leu Leu Glu Thr Ser Gly Leu Cys Ile Pro Ala Asn Asn Thr  
 1895 1900 1905  
 15 Leu Phe Ile Val Ser Ile Ser Lys Thr Leu Ala Ala Asn Glu Pro  
 1910 1915 1920  
 20 His Leu Thr Leu Glu Phe Leu Glu Glu Cys Ile Ser Gly Phe Ser  
 1925 1930 1935  
 Lys Ser Ser Ile Glu Leu Lys His Leu Cys Leu Glu Tyr Met Thr  
 1940 1945 1950  
 25 Pro Trp Leu Ser Asn Leu Val Arg Phe Cys Lys His Asn Asp Asp  
 1955 1960 1965  
 Ala Lys Arg Gln Arg Val Thr Ala Ile Leu Asp Lys Leu Ile Thr  
 1970 1975 1980  
 30 Met Thr Ile Asn Glu Lys Gln Met Tyr Pro Ser Ile Gln Ala Lys  
 1985 1990 1995  
 35 Ile Trp Gly Ser Leu Gly Gln Ile Thr Asp Leu Leu Asp Val Val  
 2000 2005 2010  
 Leu Asp Ser Phe Ile Lys Thr Ser Ala Thr Gly Gly Leu Gly Ser  
 2015 2020 2025  
 40 Ile Lys Ala Glu Val Met Ala Asp Thr Ala Val Ala Leu Ala Ser  
 2030 2035 2040  
 Gly Asn Val Lys Leu Val Ser Ser Lys Val Ile Gly Arg Met Cys  
 2045 2050 2055  
 45 Lys Ile Ile Asp Lys Thr Cys Leu Ser Pro Thr Pro Thr Leu Glu  
 2060 2065 2070  
 50 Gln His Leu Met Trp Asp Asp Ile Ala Ile Leu Ala Arg Tyr Met  
 2075 2080 2085  
 Leu Met Leu Ser Phe Asn Asn Ser Leu Asp Val Ala Ala His Leu  
 2090 2095 2100  
 55 Pro Tyr Leu Phe His Val Val Thr Phe Leu Val Ala Thr Gly Pro  
 2105 2110 2115  
 Leu Ser Leu Arg Ala Ser Thr His Gly Leu Val Ile Asn Ile Ile  
 2120 2125 2130  
 60 His Ser Leu Cys Thr Cys Ser Gln Leu His Phe Ser Glu Glu Thr  
 2135 2140 2145  
 65 Lys Gln Val Leu Arg Leu Ser Leu Thr Glu Phe Ser Leu Pro Lys  
 2150 2155 2160  
 Phe Tyr Leu Leu Phe Gly Ile Ser Lys Val Lys Ser Ala Ala Val  
 2165 2170 2175

ES 2 374 954 T3

Ile Ala Phe Arg Ser Ser Tyr Arg Asp Arg Ser Phe Ser Pro Gly  
2180 2185 2190

5 Ser Tyr Glu Arg Glu Thr Phe Ala Leu Thr Ser Leu Glu Thr Val  
2195 2200 2205

10 Thr Glu Ala Leu Leu Glu Ile Met Glu Ala Cys Met Arg Asp Ile  
2210 2215 2220

15 Pro Thr Cys Lys Trp Leu Asp Gln Trp Thr Glu Leu Ala Gln Arg  
2225 2230 2235

Phe Ala Phe Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Gln Pro Arg Ala Leu Val  
2240 2245 2250

20 Val Phe Gly Cys Ile Ser Lys Arg Val Ser His Gly Gln Ile Lys  
2255 2260 2265

25 Gln Ile Ile Arg Ile Leu Ser Lys Ala Leu Glu Ser Cys Leu Lys  
2270 2275 2280

Gly Pro Asp Thr Tyr Asn Ser Gln Val Leu Ile Glu Ala Thr Val  
2285 2290 2295

30 Ile Ala Leu Thr Lys Leu Gln Pro Leu Leu Asn Lys Asp Ser Pro  
2300 2305 2310

35 Leu His Lys Ala Leu Phe Trp Val Ala Val Ala Val Leu Gln Leu  
2315 2320 2325

Asp Glu Val Asn Leu Tyr Ser Ala Gly Thr Ala Leu Leu Glu Gln  
2330 2335 2340

40 Asn Leu His Thr Leu Asp Ser Leu Arg Ile Phe Asn Asp Lys Ser  
2345 2350 2355

45 Pro Glu Glu Val Phe Met Ala Ile Arg Asn Pro Leu Glu Trp His  
2360 2365 2370

Cys Lys Gln Met Asp His Phe Val Gly Leu Asn Phe Asn Ser Asn  
2375 2380 2385

50 Phe Asn Phe Ala Leu Val Gly His Leu Leu Lys Gly Tyr Arg His  
2390 2395 2400

55 Pro Ser Pro Ala Ile Val Ala Arg Thr Val Arg Ile Leu His Thr  
2405 2410 2415

60 Leu Leu Thr Leu Val Asn Lys His Arg Asn Cys Asp Lys Phe Glu  
2420 2425 2430

65 Val Asn Thr Gln Ser Val Ala Tyr Leu Ala Ala Leu Leu Thr Val  
2435 2440 2445

Ser Glu Glu Val Arg Ser Arg Cys Ser Leu Lys His Arg Lys Ser  
2450 2455 2460

70 Leu Leu Leu Thr Asp Ile Ser Met Glu Asn Val Pro Met Asp Thr  
2465 2470 2475

Tyr Pro Ile His His Gly Asp Pro Ser Tyr Arg Thr Leu Lys Glu  
2480 2485 2490

75 Thr Gln Pro Trp Ser Ser Pro Lys Gly Ser Glu Gly Tyr Leu Ala  
2495 2500 2505

Ala Thr Tyr Pro Thr Val Gly Gln Thr Ser Pro Arg Ala Arg Lys

ES 2 374 954 T3

		2510							2515						2520	
		Ser	Met	Ser	Leu	Asp	Met	Gly	Gln	Pro	Ser	Gln	Ala	Asn	Thr	Lys
					2525						2530				2535	
5		Lys	Leu	Leu	Gly	Thr	Arg	Lys	Ser	Phe	Asp	His	Leu	Ile	Ser	Asp
					2540						2545				2550	
10		Thr	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Gln	Glu	Met	Glu	Ser	Gly	Ile	Thr	Thr
					2555						2560				2565	
		Pro	Pro	Lys	Met	Arg	Arg	Val	Ala	Glu	Thr	Asp	Tyr	Glu	Met	Glu
					2570						2575				2580	
15		Thr	Gln	Arg	Ile	Ser	Ser	Ser	Gln	Gln	His	Pro	His	Leu	Arg	Lys
					2585						2590				2595	
		Val	Ser	Val	Ser	Glu	Ser	Asn	Val	Leu	Leu	Asp	Glu	Glu	Val	Leu
20					2600						2605				2610	
		Thr	Asp	Pro	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu	Leu	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	Thr
					2615						2620				2625	
25		Leu	Val	Lys	Tyr	Thr	Thr	Asp	Glu	Phe	Asp	Gln	Arg	Ile	Leu	Tyr
					2630						2635				2640	
		Glu	Tyr	Leu	Ala	Glu	Ala	Ser	Val	Val	Phe	Pro	Lys	Val	Phe	Pro
					2645						2650				2655	
30		Val	Val	His	Asn	Leu	Leu	Asp	Ser	Lys	Ile	Asn	Thr	Leu	Leu	Ser
					2660						2665				2670	
		Leu	Cys	Gln	Asp	Pro	Asn	Leu	Leu	Asn	Pro	Ile	His	Gly	Ile	Val
35					2675						2680				2685	
		Gln	Ser	Val	Val	Tyr	His	Glu	Glu	Ser	Pro	Pro	Gln	Tyr	Gln	Thr
					2690						2695				2700	
40		Ser	Tyr	Leu	Gln	Ser	Phe	Gly	Phe	Asn	Gly	Leu	Trp	Arg	Phe	Ala
					2705						2710				2715	
		Gly	Pro	Phe	Ser	Lys	Gln	Thr	Gln	Ile	Pro	Asp	Tyr	Ala	Glu	Leu
					2720						2725				2730	
45		Ile	Val	Lys	Phe	Leu	Asp	Ala	Leu	Ile	Asp	Thr	Tyr	Leu	Pro	Gly
					2735						2740				2745	
		Ile	Asp	Glu	Glu	Thr	Ser	Glu	Glu	Ser	Leu	Leu	Thr	Pro	Thr	Ser
50					2750						2755				2760	
		Pro	Tyr	Pro	Pro	Ala	Leu	Gln	Ser	Gln	Leu	Ser	Ile	Thr	Ala	Asn
					2765						2770				2775	
55		Leu	Asn	Leu	Ser	Asn	Ser	Met	Thr	Ser	Leu	Ala	Thr	Ser	Gln	His
					2780						2785				2790	
		Ser	Pro	Gly	Ile	Asp	Lys	Glu	Asn	Val	Glu	Leu	Ser	Pro	Thr	Thr
					2795						2800				2805	
60		Gly	His	Cys	Asn	Ser	Gly	Arg	Thr	Arg	His	Gly	Ser	Ala	Ser	Gln
					2810						2815				2820	
		Val	Gln	Lys	Gln	Arg	Ser	Ala	Gly	Ser	Phe	Lys	Arg	Asn	Ser	Ile
					2825						2830				2835	
65		Lys	Lys	Ile	Val											

ES 2 374 954 T3

<210> 50  
 <211> 1089  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5  
 <400> 50  
 Met Gly Thr Ser His Pro Ala Phe Leu Val Leu Gly Cys Leu Leu  
 1 5 10 15  
 10 Thr Gly Leu Ser Leu Ile Leu Cys Gln Leu Ser Leu Pro Ser Ile  
 20 25 30  
 Leu Pro Asn Glu Asn Glu Lys Val Val Gln Leu Asn Ser Ser Phe  
 35 40 45  
 15 Ser Leu Arg Cys Phe Gly Glu Ser Glu Val Ser Trp Gln Tyr Pro  
 50 55 60  
 20 Met Ser Glu Glu Glu Ser Ser Asp Val Glu Ile Arg Asn Glu Glu  
 65 70 75  
 Asn Asn Ser Gly Leu Phe Val Thr Val Leu Glu Val Ser Ser Ala  
 80 85 90  
 25 Ser Ala Ala His Thr Gly Leu Tyr Thr Cys Tyr Tyr Asn His Thr  
 95 100 105  
 Gln Thr Glu Glu Asn Glu Leu Glu Gly Arg His Ile Tyr Ile Tyr  
 110 115 120  
 30 Val Pro Asp Pro Asp Val Ala Phe Val Pro Leu Gly Met Thr Asp  
 125 130 135  
 35 Tyr Leu Val Ile Val Glu Asp Asp Asp Ser Ala Ile Ile Pro Cys  
 140 145 150  
 Arg Thr Thr Asp Pro Glu Thr Pro Val Thr Leu His Asn Ser Glu  
 155 160 165  
 40 Gly Val Val Pro Ala Ser Tyr Asp Ser Arg Gln Gly Phe Asn Gly  
 170 175 180  
 Thr Phe Thr Val Gly Pro Tyr Ile Cys Glu Ala Thr Val Lys Gly  
 185 190 195  
 45 Lys Lys Phe Gln Thr Ile Pro Phe Asn Val Tyr Ala Leu Lys Ala  
 200 205 210  
 50 Thr Ser Glu Leu Asp Leu Glu Met Glu Ala Leu Lys Thr Val Tyr  
 215 220 225  
 Lys Ser Gly Glu Thr Ile Val Val Thr Cys Ala Val Phe Asn Asn  
 230 235 240  
 55 Glu Val Val Asp Leu Gln Trp Thr Tyr Pro Gly Glu Val Lys Gly  
 245 250 255  
 Lys Gly Ile Thr Met Leu Glu Glu Ile Lys Val Pro Ser Ile Lys  
 260 265 270  
 60 Leu Val Tyr Thr Leu Thr Val Pro Glu Ala Thr Val Lys Asp Ser  
 275 280 285  
 65 Gly Asp Tyr Glu Cys Ala Ala Arg Gln Ala Thr Arg Glu Val Lys  
 290 295 300  
 Glu Met Lys Lys Val Thr Ile Ser Val His Glu Lys Gly Phe Ile  
 305 310 315

ES 2 374 954 T3

	Glu	Ile	Lys	Pro	Thr	Phe	Ser	Gln	Leu	Glu	Ala	Val	Asn	Leu	His
					320					325					330
5	Glu	Val	Lys	His	Phe	Val	Val	Glu	Val	Arg	Ala	Tyr	Pro	Pro	Pro
					335					340					345
	Arg	Ile	Ser	Trp	Leu	Lys	Asn	Asn	Leu	Thr	Leu	Ile	Glu	Asn	Leu
10					350					355					360
	Thr	Glu	Ile	Thr	Thr	Asp	Val	Glu	Lys	Ile	Gln	Glu	Ile	Arg	Tyr
					365					370					375
15	Arg	Ser	Lys	Leu	Lys	Leu	Ile	Arg	Ala	Lys	Glu	Glu	Asp	Ser	Gly
					380					385					390
	His	Tyr	Thr	Ile	Val	Ala	Gln	Asn	Glu	Asp	Ala	Val	Lys	Ser	Tyr
					395					400					405
20	Thr	Phe	Glu	Leu	Leu	Thr	Gln	Val	Pro	Ser	Ser	Ile	Leu	Asp	Leu
					410					415					420
	Val	Asp	Asp	His	His	Gly	Ser	Thr	Gly	Gly	Gln	Thr	Val	Arg	Cys
25					425					430					435
	Thr	Ala	Glu	Gly	Thr	Pro	Leu	Pro	Asp	Ile	Glu	Trp	Met	Ile	Cys
					440					445					450
30	Lys	Asp	Ile	Lys	Lys	Cys	Asn	Asn	Glu	Thr	Ser	Trp	Thr	Ile	Leu
					455					460					465
	Ala	Asn	Asn	Val	Ser	Asn	Ile	Ile	Thr	Glu	Ile	His	Ser	Arg	Asp
					470					475					480
35	Arg	Ser	Thr	Val	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Phe	Ala	Lys	Val	Glu	Glu
					485					490					495
	Thr	Ile	Ala	Val	Arg	Cys	Leu	Ala	Lys	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Glu
40					500					505					510
	Asn	Arg	Glu	Leu	Lys	Leu	Val	Ala	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	Glu	Leu
					515					520					525
45	Thr	Val	Ala	Ala	Ala	Val	Leu	Val	Leu	Leu	Val	Ile	Val	Ile	Ile
					530					535					540
	Ser	Leu	Ile	Val	Leu	Val	Val	Ile	Trp	Lys	Gln	Lys	Pro	Arg	Tyr
					545					550					555
50	Glu	Ile	Arg	Trp	Arg	Val	Ile	Glu	Ser	Ile	Ser	Pro	Asp	Gly	His
					560					565					570
	Glu	Tyr	Ile	Tyr	Val	Asp	Pro	Met	Gln	Leu	Pro	Tyr	Asp	Ser	Arg
55					575					580					585
	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp	Gly	Leu	Val	Leu	Gly	Arg	Val	Leu	Gly
					590					595					600
60	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Val	Glu	Gly	Thr	Ala	Tyr	Gly	Leu
					605					610					615
	Ser	Arg	Ser	Gln	Pro	Val	Met	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys
					620					625					630
65	Pro	Thr	Ala	Arg	Ser	Ser	Glu	Lys	Gln	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	Leu
					635					640					645
	Lys	Ile	Met	Thr	His	Leu	Gly	Pro	His	Leu	Asn	Ile	Val	Asn	Leu

ES 2 374 954 T3

				650					655					660	
	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr 665	Lys	Ser	Gly	Pro	Ile 670	Tyr	Ile	Ile	Thr	Glu 675
5	Tyr	Cys	Phe	Tyr	Gly 680	Asp	Leu	Val	Asn	Tyr 685	Leu	His	Lys	Asn	Arg 690
10	Asp	Ser	Phe	Leu	Ser 695	His	His	Pro	Glu	Lys 700	Pro	Lys	Lys	Glu	Leu 705
	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu 710	Asn	Pro	Ala	Asp	Glu 715	Ser	Thr	Arg	Ser	Tyr 720
15	Val	Ile	Leu	Ser	Phe 725	Glu	Asn	Asn	Gly	Asp 730	Tyr	Met	Asp	Met	Lys 735
20	Gln	Ala	Asp	Thr	Thr 740	Gln	Tyr	Val	Pro	Met 745	Leu	Glu	Arg	Lys	Glu 750
	Val	Ser	Lys	Tyr	Ser 755	Asp	Ile	Gln	Arg	Ser 760	Leu	Tyr	Asp	Arg	Pro 765
25	Ala	Ser	Tyr	Lys	Lys 770	Lys	Ser	Met	Leu	Asp 775	Ser	Glu	Val	Lys	Asn 780
	Leu	Leu	Ser	Asp	Asp 785	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu 790	Thr	Leu	Leu	Asp	Leu 795
30	Leu	Ser	Phe	Thr	Tyr 800	Gln	Val	Ala	Arg	Gly 805	Met	Glu	Phe	Leu	Ala 810
	Ser	Lys	Asn	Cys	Val 815	His	Arg	Asp	Leu	Ala 820	Ala	Arg	Asn	Val	Leu 825
35	Leu	Ala	Gln	Gly	Lys 830	Ile	Val	Lys	Ile	Cys 835	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala 840
40	Arg	Asp	Ile	Met	His 845	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val 850	Ser	Lys	Gly	Ser	Thr 855
	Phe	Leu	Pro	Val	Lys 860	Trp	Met	Ala	Pro	Glu 865	Ser	Ile	Phe	Asp	Asn 870
45	Leu	Tyr	Thr	Thr	Leu 875	Ser	Asp	Val	Trp	Ser 880	Tyr	Gly	Ile	Leu	Leu 885
	Trp	Glu	Ile	Phe	Ser 890	Leu	Gly	Gly	Thr	Pro 895	Tyr	Pro	Gly	Met	Met 900
50	Val	Asp	Ser	Thr	Phe 905	Tyr	Asn	Lys	Ile	Lys 910	Ser	Gly	Tyr	Arg	Met 915
55	Ala	Lys	Pro	Asp	His 920	Ala	Thr	Ser	Glu	Val 925	Tyr	Glu	Ile	Met	Val 930
	Lys	Cys	Trp	Asn	Ser 935	Glu	Pro	Glu	Lys	Arg 940	Pro	Ser	Phe	Tyr	His 945
60	Leu	Ser	Glu	Ile	Val 950	Glu	Asn	Leu	Leu	Pro 955	Gly	Gln	Tyr	Lys	Lys 960
	Ser	Tyr	Glu	Lys	Ile 965	His	Leu	Asp	Phe	Leu 970	Lys	Ser	Asp	His	Pro 975
65	Ala	Val	Ala	Arg	Met 980	Arg	Val	Asp	Ser	Asp 985	Asn	Ala	Tyr	Ile	Gly 990

ES 2 374 954 T3

Val Thr Tyr Lys Asn Glu Glu Asp Lys Leu Lys Asp Trp Glu Gly  
 995 1000 1005  
 5 Gly Leu Asp Glu Gln Arg Leu Ser Ala Asp Ser Gly Tyr Ile Ile  
 1010 1015 1020  
 Pro Leu Pro Asp Ile Asp Pro Val Pro Glu Glu Glu Asp Leu Gly  
 1025 1030 1035  
 10 Lys Arg Asn Arg His Ser Ser Gln Thr Ser Glu Glu Ser Ala Ile  
 1040 1045 1050  
 Glu Thr Gly Ser Ser Ser Ser Thr Phe Ile Lys Arg Glu Asp Glu  
 1055 1060 1065  
 15 Thr Ile Glu Asp Ile Asp Met Met Asp Asp Ile Gly Ile Asp Ser  
 1070 1075 1080  
 20 Ser Asp Leu Val Glu Asp Ser Phe Leu  
 1085  
 <210> 51  
 <211> 1106  
 <212> PRT  
 25 <213> Homo sapiens  
 <400> 51  
 Met Arg Leu Pro Gly Ala Met Pro Ala Leu Ala Leu Lys Gly Glu  
 1 5 10 15  
 30 Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Glu Pro Gln Ile Ser  
 20 25 30  
 35 Gln Gly Leu Val Val Thr Pro Pro Gly Pro Glu Leu Val Leu Asn  
 35 40 45  
 Val Ser Ser Thr Phe Val Leu Thr Cys Ser Gly Ser Ala Pro Val  
 50 55 60  
 40 Val Trp Glu Arg Met Ser Gln Glu Pro Pro Gln Glu Met Ala Lys  
 65 70 75  
 Ala Gln Asp Gly Thr Phe Ser Ser Val Leu Thr Leu Thr Asn Leu  
 80 85 90  
 45 Thr Gly Leu Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr His Asn Asp Ser  
 95 100 105  
 50 Arg Gly Leu Glu Thr Asp Glu Arg Lys Arg Leu Tyr Ile Phe Val  
 110 115 120  
 Pro Asp Pro Thr Val Gly Phe Leu Pro Asn Asp Ala Glu Glu Leu  
 125 130 135  
 55 Phe Ile Phe Leu Thr Glu Ile Thr Glu Ile Thr Ile Pro Cys Arg  
 140 145 150  
 Val Thr Asp Pro Gln Leu Val Val Thr Leu His Glu Lys Lys Gly  
 155 160 165  
 60 Asp Val Ala Leu Pro Val Pro Tyr Asp His Gln Arg Gly Phe Ser  
 170 175 180  
 Gly Ile Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Ile Cys Lys Thr Thr Ile Gly  
 185 190 195  
 65 Asp Arg Glu Val Asp Ser Asp Ala Tyr Tyr Val Tyr Arg Leu Gln  
 200 205 210



ES 2 374 954 T3

Val Ser Ser Ile Asn Val Ser Val Asn Ala Val Gln Thr Val Val  
 215 220 225  
 5 Arg Gln Gly Glu Asn Ile Thr Leu Met Cys Ile Val Ile Gly Asn  
 230 235 240  
 Glu Val Val Asn Phe Glu Trp Thr Tyr Pro Arg Lys Glu Ser Gly  
 10 245 250 255  
 Arg Leu Val Glu Pro Val Thr Asp Phe Leu Leu Asp Met Pro Tyr  
 260 265 270  
 15 His Ile Arg Ser Ile Leu His Ile Pro Ser Ala Glu Leu Glu Asp  
 275 280 285  
 Ser Gly Thr Tyr Thr Cys Asn Val Thr Glu Ser Val Asn Asp His  
 290 295 300  
 20 Gln Asp Glu Lys Ala Ile Asn Ile Thr Val Val Glu Ser Gly Tyr  
 305 310 315  
 Val Arg Leu Leu Gly Glu Val Gly Thr Leu Gln Phe Ala Glu Leu  
 320 325 330  
 25 His Arg Ser Arg Thr Leu Gln Val Val Phe Glu Ala Tyr Pro Pro  
 335 340 345  
 30 Pro Thr Val Leu Trp Phe Lys Asp Asn Arg Thr Leu Gly Asp Ser  
 350 355 360  
 Ser Ala Gly Glu Ile Ala Leu Ser Thr Arg Asn Val Ser Glu Thr  
 365 370 375  
 35 Arg Tyr Val Ser Glu Leu Thr Leu Val Arg Val Lys Val Ala Glu  
 380 385 390  
 Ala Gly His Tyr Thr Met Arg Ala Phe His Glu Asp Ala Glu Val  
 395 400 405  
 40 Gln Leu Ser Phe Gln Leu Gln Ile Asn Val Pro Val Arg Val Leu  
 410 415 420  
 45 Glu Leu Ser Glu Ser His Pro Asp Ser Gly Glu Gln Thr Val Arg  
 425 430 435  
 Cys Arg Gly Arg Gly Met Pro Gln Pro Asn Ile Ile Trp Ser Ala  
 440 445 450  
 50 Cys Arg Asp Leu Lys Arg Cys Pro Arg Glu Leu Pro Pro Thr Leu  
 455 460 465  
 Leu Gly Asn Ser Ser Glu Glu Glu Ser Gln Leu Glu Thr Asn Val  
 470 475 480  
 55 Thr Tyr Trp Glu Glu Glu Gln Glu Phe Glu Val Val Ser Thr Leu  
 485 490 495  
 60 Arg Leu Gln His Val Asp Arg Pro Leu Ser Val Arg Cys Thr Leu  
 500 505 510  
 Arg Asn Ala Val Gly Gln Asp Thr Gln Glu Val Ile Val Val Pro  
 515 520 525  
 65 His Ser Leu Pro Phe Lys Val Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala  
 530 535 540  
 Leu Val Val Leu Thr Ile Ile Ser Leu Ile Ile Leu Ile Met Leu

ES 2 374 954 T3

				545						550					555
	Trp	Gln	Lys	Lys	Pro	Arg	Tyr	Glu	Ile	Arg	Trp	Lys	Val	Ile	Glu
5					560					565					570
	Ser	Val	Ser	Ser	Asp	Gly	His	Glu	Tyr	Ile	Tyr	Val	Asp	Pro	Met
					575					580					585
10	Gln	Leu	Pro	Tyr	Asp	Ser	Thr	Trp	Glu	Leu	Pro	Arg	Asp	Gln	Leu
					590					595					600
	Val	Leu	Gly	Arg	Thr	Leu	Gly	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly	Gln	Val	Val
					605					610					615
15	Glu	Ala	Thr	Ala	His	Gly	Leu	Ser	His	Ser	Gln	Ala	Thr	Met	Lys
					620					625					630
	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Ser	Thr	Ala	Arg	Ser	Ser	Glu	Lys
20					635					640					645
	Gln	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	Leu	Lys	Ile	Met	Ser	His	Leu	Gly	Pro
					650					655					660
25	His	Leu	Asn	Val	Val	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Lys	Gly	Gly
					665					670					675
	Pro	Ile	Tyr	Ile	Ile	Thr	Glu	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Gly	Asp	Leu	Val
					680					685					690
30	Asp	Tyr	Leu	His	Arg	Asn	Lys	His	Thr	Phe	Leu	Gln	His	His	Ser
					695					700					705
	Asp	Lys	Arg	Arg	Pro	Pro	Ser	Ala	Glu	Leu	Tyr	Ser	Asn	Ala	Leu
35					710					715					720
	Pro	Val	Gly	Leu	Pro	Leu	Pro	Ser	His	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Glu
					725					730					735
40	Ser	Asp	Gly	Gly	Tyr	Met	Asp	Met	Ser	Lys	Asp	Glu	Ser	Val	Asp
					740					745					750
	Tyr	Val	Pro	Met	Leu	Asp	Met	Lys	Gly	Asp	Val	Lys	Tyr	Ala	Asp
					755					760					765
45	Ile	Glu	Ser	Ser	Asn	Tyr	Met	Ala	Pro	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Val	Pro
					770					775					780
	Ser	Ala	Pro	Glu	Arg	Thr	Cys	Arg	Ala	Thr	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser
50					785					790					795
	Pro	Val	Leu	Ser	Tyr	Met	Asp	Leu	Val	Gly	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val
					800					805					810
55	Ala	Asn	Gly	Met	Glu	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Val	His	Arg
					815					820					825
	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Ile	Cys	Glu	Gly	Lys	Leu	Val
					830					835					840
60	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Met	Arg	Asp	Ser
					845					850					855
	Asn	Tyr	Ile	Ser	Lys	Gly	Ser	Thr	Phe	Leu	Pro	Leu	Lys	Trp	Met
65					860					865					870
	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Ser	Leu	Tyr	Thr	Thr	Leu	Ser	Asp
					875					880					885

ES 2 374 954 T3

Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly  
 890 895 900  
 5 Gly Thr Pro Tyr Pro Glu Leu Pro Met Asn Glu Gln Phe Tyr Asn  
 905 910 915  
 Ala Ile Lys Arg Gly Tyr Arg Met Ala Gln Pro Ala His Ala Ser  
 920 925 930  
 10 Asp Glu Ile Tyr Glu Ile Met Gln Lys Cys Trp Glu Glu Lys Phe  
 935 940 945  
 Glu Ile Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu Val Leu Leu Leu Glu Arg  
 950 955 960  
 15 Leu Leu Gly Glu Gly Tyr Lys Lys Lys Tyr Gln Gln Val Asp Glu  
 965 970 975  
 Glu Phe Leu Arg Ser Asp His Pro Ala Ile Leu Arg Ser Gln Ala  
 980 985 990  
 20 Arg Leu Pro Gly Phe His Gly Leu Arg Ser Pro Leu Asp Thr Ser  
 995 1000 1005  
 25 Ser Val Leu Tyr Thr Ala Val Gln Pro Asn Glu Gly Asp Asn Asp  
 1010 1015 1020  
 Tyr Ile Ile Pro Leu Pro Asp Pro Lys Pro Glu Val Ala Asp Glu  
 1025 1030 1035  
 30 Gly Pro Leu Glu Gly Ser Pro Ser Leu Ala Ser Ser Thr Leu Asn  
 1040 1045 1050  
 Glu Val Asn Thr Ser Ser Thr Ile Ser Cys Asp Ser Pro Leu Glu  
 1055 1060 1065  
 35 Pro Gln Asp Glu Pro Glu Pro Glu Pro Gln Leu Glu Leu Gln Val  
 1070 1075 1080  
 40 Glu Pro Glu Pro Glu Leu Glu Gln Leu Pro Asp Ser Gly Cys Pro  
 1085 1090 1095  
 Ala Pro Arg Ala Glu Ala Glu Asp Ser Phe Leu  
 1100 1105  
 45  
 <210> 52  
 <211> 603  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 52  
 Met Ser Ala Ala Val Thr Ala Gly Lys Leu Ala Arg Ala Pro Ala  
 1 5 10 15  
 55 Asp Pro Gly Lys Ala Gly Val Pro Gly Val Ala Ala Pro Gly Ala  
 20 25 30  
 Pro Ala Ala Ala Pro Pro Ala Lys Glu Ile Pro Glu Val Leu Val  
 35 40 45  
 60 Asp Pro Arg Ser Arg Arg Arg Tyr Val Arg Gly Arg Phe Leu Gly  
 50 55 60  
 Lys Gly Gly Phe Ala Lys Cys Phe Glu Ile Ser Asp Ala Asp Thr  
 65 70 75  
 Lys Glu Val Phe Ala Gly Lys Ile Val Pro Lys Ser Leu Leu Leu  
 80 85 90

ES 2 374 954 T3

Lys Pro His Gln Arg Glu Lys Met Ser Met Glu Ile Ser Ile His  
 95 100 105  
 5 Arg Ser Leu Ala His Gln His Val Val Gly Phe His Gly Phe Phe  
 110 115 120  
 Glu Asp Asn Asp Phe Val Phe Val Val Leu Glu Leu Cys Arg Arg  
 10 125 130 135  
 Arg Ser Leu Leu Glu Leu His Lys Arg Arg Lys Ala Leu Thr Glu  
 140 145 150  
 15 Pro Glu Ala Arg Tyr Tyr Leu Arg Gln Ile Val Leu Gly Cys Gln  
 155 160 165  
 Tyr Leu His Arg Asn Arg Val Ile His Arg Asp Leu Lys Leu Gly  
 170 175 180  
 20 Asn Leu Phe Leu Asn Glu Asp Leu Glu Val Lys Ile Gly Asp Phe  
 185 190 195  
 Gly Leu Ala Thr Lys Val Glu Tyr Asp Gly Glu Arg Lys Lys Thr  
 200 205 210  
 25 Leu Cys Gly Thr Pro Asn Tyr Ile Ala Pro Glu Val Leu Ser Lys  
 215 220 225  
 30 Lys Gly His Ser Phe Glu Val Asp Val Trp Ser Ile Gly Cys Ile  
 230 235 240  
 Met Tyr Thr Leu Leu Val Gly Lys Pro Pro Phe Glu Thr Ser Cys  
 245 250 255  
 35 Leu Lys Glu Thr Tyr Leu Arg Ile Lys Lys Asn Glu Tyr Ser Ile  
 260 265 270  
 Pro Lys His Ile Asn Pro Val Ala Ala Ser Leu Ile Gln Lys Met  
 275 280 285  
 40 Leu Gln Thr Asp Pro Thr Ala Arg Pro Thr Ile Asn Glu Leu Leu  
 290 295 300  
 45 Asn Asp Glu Phe Phe Thr Ser Gly Tyr Ile Pro Ala Arg Leu Pro  
 305 310 315  
 Ile Thr Cys Leu Thr Ile Pro Pro Arg Phe Ser Ile Ala Pro Ser  
 320 325 330  
 50 Ser Leu Asp Pro Ser Asn Arg Lys Pro Leu Thr Val Leu Asn Lys  
 335 340 345  
 Gly Leu Glu Asn Pro Leu Pro Glu Arg Pro Arg Glu Lys Glu Glu  
 350 355 360  
 55 Pro Val Val Arg Glu Thr Gly Glu Val Val Asp Cys His Leu Ser  
 365 370 375  
 60 Asp Met Leu Gln Gln Leu His Ser Val Asn Ala Ser Lys Pro Ser  
 380 385 390  
 Glu Arg Gly Leu Val Arg Gln Glu Glu Ala Glu Asp Pro Ala Cys  
 395 400 405  
 65 Ile Pro Ile Phe Trp Val Ser Lys Trp Val Asp Tyr Ser Asp Lys  
 410 415 420  
 Tyr Gly Leu Gly Tyr Gln Leu Cys Asp Asn Ser Val Gly Val Leu

ES 2 374 954 T3

				425					430				435		
	Phe	Asn	Asp	Ser	Thr	Arg	Leu	Ile	Leu	Tyr	Asn	Asp	Gly	Asp	Ser
					440					445					450
5	Leu	Gln	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp	Gly	Thr	Glu	Ser	Tyr	Leu	Thr	Val
					455					460					465
10	Ser	Ser	His	Pro	Asn	Ser	Leu	Met	Lys	Lys	Ile	Thr	Leu	Leu	Lys
					470					475					480
	Tyr	Phe	Arg	Asn	Tyr	Met	Ser	Glu	His	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala
					485					490					495
15	Asn	Ile	Thr	Pro	Arg	Glu	Gly	Asp	Glu	Leu	Ala	Arg	Leu	Pro	Tyr
					500					505					510
	Leu	Arg	Thr	Trp	Phe	Arg	Thr	Arg	Ser	Ala	Ile	Ile	Leu	His	Leu
20					515					520					525
	Ser	Asn	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Asn	Phe	Phe	Gln	Asp	His	Thr	Lys
					530					535					540
25	Leu	Ile	Leu	Cys	Pro	Leu	Met	Ala	Ala	Val	Thr	Tyr	Ile	Asp	Glu
					545					550					555
	Lys	Arg	Asp	Phe	Arg	Thr	Tyr	Arg	Leu	Ser	Leu	Leu	Glu	Glu	Tyr
					560					565					570
30	Gly	Cys	Cys	Lys	Glu	Leu	Ala	Ser	Arg	Leu	Arg	Tyr	Ala	Arg	Thr
					575					580					585
	Met	Val	Asp	Lys	Leu	Leu	Ser	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu
					590					595					600
35	Lys	Ala	Ser												
40	<210> 53 <211> 631 <212> PRT <213> Homo sapiens														
45	<400> 53 Met Val Ser Lys Leu Ser Gln Leu Gln Thr Glu Leu Leu Ala Ala 1 5 10 15														
50	Leu Leu Glu Ser Gly Leu Ser Lys Glu Ala Leu Ile Gln Ala Leu 20 25 30														
55	Gly Glu Pro Gly Pro Tyr Leu Leu Ala Gly Glu Gly Pro Leu Asp 35 40 45														
60	Lys Gly Glu Ser Cys Gly Gly Gly Arg Gly Glu Leu Ala Glu Leu 50 55 60														
65	Pro Asn Gly Leu Gly Glu Thr Arg Gly Ser Glu Asp Glu Thr Asp 65 70 75														
70	Asp Asp Gly Glu Asp Phe Thr Pro Pro Ile Leu Lys Glu Leu Glu 80 85 90														
75	Asn Leu Ser Pro Glu Glu Ala Ala His Gln Lys Ala Val Val Glu 95 100 105														
80	Thr Leu Leu Gln Glu Asp Pro Trp Arg Val Ala Lys Met Val Lys 110 115 120														

ES 2 374 954 T3

	Ser	Tyr	Leu	Gln	Gln	His	Asn	Ile	Pro	Gln	Arg	Glu	Val	Val	Asp
					125					130					135
5	Thr	Thr	Gly	Leu	Asn	Gln	Ser	His	Leu	Ser	Gln	His	Leu	Asn	Lys
					140					145					150
	Gly	Thr	Pro	Met	Lys	Thr	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala	Leu	Tyr	Thr	Trp
					155					160					165
10	Tyr	Val	Arg	Lys	Gln	Arg	Glu	Val	Ala	Gln	Gln	Phe	Thr	His	Ala
					170					175					180
	Gly	Gln	Gly	Gly	Leu	Ile	Glu	Glu	Pro	Thr	Gly	Asp	Glu	Leu	Pro
15					185					190					195
	Thr	Lys	Lys	Gly	Arg	Arg	Asn	Arg	Phe	Lys	Trp	Gly	Pro	Ala	Ser
					200					205					210
20	Gln	Gln	Ile	Leu	Phe	Gln	Ala	Tyr	Glu	Arg	Gln	Lys	Asn	Pro	Ser
					215					220					225
	Lys	Glu	Glu	Arg	Glu	Thr	Leu	Val	Glu	Glu	Cys	Asn	Arg	Ala	Glu
					230					235					240
25	Cys	Ile	Gln	Arg	Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Gln	Ala	Gln	Gly	Leu	Gly
					245					250					255
30	Ser	Asn	Leu	Val	Thr	Glu	Val	Arg	Val	Tyr	Asn	Trp	Phe	Ala	Asn
					260					265					270
	Arg	Arg	Lys	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	His	Lys	Leu	Ala	Met	Asp	Thr
					275					280					285
35	Tyr	Ser	Gly	Pro	Pro	Pro	Gly	Pro	Gly	Pro	Gly	Pro	Ala	Leu	Pro
					290					295					300
	Ala	His	Ser	Ser	Pro	Gly	Leu	Pro	Pro	Pro	Ala	Leu	Ser	Pro	Ser
					305					310					315
40	Lys	Val	His	Gly	Val	Arg	Tyr	Gly	Gln	Pro	Ala	Thr	Ser	Glu	Thr
					320					325					330
	Ala	Glu	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Val	Thr	Val	Ser
45					335					340					345
	Thr	Pro	Leu	His	Gln	Val	Ser	Pro	Thr	Gly	Leu	Glu	Pro	Ser	His
					350					355					360
50	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Glu	Ala	Lys	Leu	Val	Ser	Ala	Ala	Gly	Gly
					365					370					375
	Pro	Leu	Pro	Pro	Val	Ser	Thr	Leu	Thr	Ala	Leu	His	Ser	Leu	Glu
					380					385					390
55	Gln	Thr	Ser	Pro	Gly	Leu	Asn	Gln	Gln	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Met
					395					400					405
	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	Val	Met	Thr	Ile	Gly	Pro	Gly	Glu	Pro	Ala
60					410					415					420
	Ser	Leu	Gly	Pro	Thr	Phe	Thr	Asn	Thr	Gly	Ala	Ser	Thr	Leu	Val
					425					430					435
65	Ile	Gly	Leu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala	Gln	Ser	Val	Pro	Val	Ile	Asn
					440					445					450
	Ser	Met	Gly	Ser	Ser	Leu	Thr	Thr	Leu	Gln	Pro	Val	Gln	Phe	Ser
					455					460					465

ES 2 374 954 T3

Gln Pro Leu His Pro Ser Tyr Gln Gln Pro Leu Met Pro Pro Val  
 470 475 480  
 5 Gln Ser His Val Thr Gln Ser Pro Phe Met Ala Thr Met Ala Gln  
 485 490 495  
 10 Leu Gln Ser Pro His Ala Leu Tyr Ser His Lys Pro Glu Val Ala  
 500 505 510  
 Gln Tyr Thr His Thr Gly Leu Leu Pro Gln Thr Met Leu Ile Thr  
 515 520 525  
 15 Asp Thr Thr Asn Leu Ser Ala Leu Ala Ser Leu Thr Pro Thr Lys  
 530 535 540  
 Gln Val Phe Thr Ser Asp Thr Glu Ala Ser Ser Glu Ser Gly Leu  
 545 550 555  
 20 His Thr Pro Ala Ser Gln Ala Thr Thr Leu His Val Pro Ser Gln  
 560 565 570  
 25 Asp Pro Ala Ser Ile Gln His Leu Gln Pro Ala His Arg Leu Ser  
 575 580 585  
 Ala Ser Pro Thr Val Ser Ser Ser Ser Leu Val Leu Tyr Gln Ser  
 590 595 600  
 30 Ser Asp Ser Ser Asn Gly Gln Ser His Leu Leu Pro Ser Asn His  
 605 610 615  
 Ser Val Ile Glu Thr Phe Ile Ser Thr Gln Met Ala Ser Ser Ser  
 620 625 630  
 35 Gln  
  
 <210> 54  
 <211> 393  
 40 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 54  
 45 Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser  
 1 5 10 15  
 Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn  
 20 25 30  
 50 Val Leu Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu  
 35 40 45  
 Ser Pro Asp Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro  
 50 55 60  
 55 Asp Glu Ala Pro Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro  
 65 70 75  
 60 Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser  
 80 85 90  
 Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly  
 95 100 105  
 65 Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys  
 110 115 120  
 Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys

ES 2 374 954 T3

				125					130				135		
	Gln	Leu	Ala	Lys	Thr 140	Cys	Pro	Val	Gln	Leu 145	Trp	Val	Asp	Ser	Thr 150
5	Pro	Pro	Pro	Gly	Thr 155	Arg	Val	Arg	Ala	Met 160	Ala	Ile	Tyr	Lys	Gln 165
10	Ser	Gln	His	Met	Thr 170	Glu	Val	Val	Arg	Arg 175	Cys	Pro	His	His	Glu 180
	Arg	Cys	Ser	Asp	Ser 185	Asp	Gly	Leu	Ala	Pro 190	Pro	Gln	His	Leu	Ile 195
15	Arg	Val	Glu	Gly	Asn 200	Leu	Arg	Val	Glu	Tyr 205	Leu	Asp	Asp	Arg	Asn 210
20	Thr	Phe	Arg	His	Ser 215	Val	Val	Val	Pro	Tyr 220	Glu	Pro	Pro	Glu	Val 225
	Gly	Ser	Asp	Cys	Thr 230	Thr	Ile	His	Tyr	Asn 235	Tyr	Met	Cys	Asn	Ser 240
25	Ser	Cys	Met	Gly	Gly 245	Met	Asn	Arg	Arg	Pro 250	Ile	Leu	Thr	Ile	Ile 255
	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser 260	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu 265	Gly	Arg	Asn	Ser	Phe 270
30	Glu	Val	Arg	Val	Cys 275	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg 280	Asp	Arg	Arg	Thr	Glu 285
35	Glu	Glu	Asn	Leu	Arg 290	Lys	Lys	Gly	Glu	Pro 295	His	His	Glu	Leu	Pro 300
	Pro	Gly	Ser	Thr	Lys 305	Arg	Ala	Leu	Pro	Asn 310	Asn	Thr	Ser	Ser	Ser 315
40	Pro	Gln	Pro	Lys	Lys 320	Lys	Pro	Leu	Asp	Gly 325	Glu	Tyr	Phe	Thr	Leu 330
	Gln	Ile	Arg	Gly	Arg 335	Glu	Arg	Phe	Glu	Met 340	Phe	Arg	Glu	Leu	Asn 345
45	Glu	Ala	Leu	Glu	Leu 350	Lys	Asp	Ala	Gln	Ala 355	Gly	Lys	Glu	Pro	Gly 360
50	Gly	Ser	Arg	Ala	His 365	Ser	Ser	His	Leu	Lys 370	Ser	Lys	Lys	Gly	Gln 375
	Ser	Thr	Ser	Arg	His 380	Lys	Lys	Leu	Met	Phe 385	Lys	Thr	Glu	Gly	Pro 390
55	Asp Ser Asp														
	<210> 55														
	<211> 764														
	<212> PRT														
60	<213> Homo sapiens														
	<400> 55														
	Met	Arg	Pro	Ala	Asp	Leu	Leu	Gln	Leu	Val	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu
	1				5					10					15
65	Pro	Arg	Asp	Leu	Gly	Gly	Met	Gly	Cys	Ser	Ser	Pro	Pro	Cys	Glu
					20					25					30



ES 2 374 954 T3

	Cys	His	Gln	Glu	Glu <sub>35</sub>	Asp	Phe	Arg	Val	Thr <sub>40</sub>	Cys	Lys	Asp	Ile	Gln <sub>45</sub>
5	Arg	Ile	Pro	Ser	Leu <sub>50</sub>	Pro	Pro	Ser	Thr	Gln <sub>55</sub>	Thr	Leu	Lys	Leu	Ile <sub>60</sub>
	Glu	Thr	His	Leu	Arg <sub>65</sub>	Thr	Ile	Pro	Ser	His <sub>70</sub>	Ala	Phe	Ser	Asn	Leu <sub>75</sub>
10	Pro	Asn	Ile	Ser	Arg <sub>80</sub>	Ile	Tyr	Val	Ser	Ile <sub>85</sub>	Asp	Val	Thr	Leu	Gln <sub>90</sub>
	Gln	Leu	Glu	Ser	His <sub>95</sub>	Ser	Phe	Tyr	Asn	Leu <sub>100</sub>	Ser	Lys	Val	Thr	His <sub>105</sub>
15	Ile	Glu	Ile	Arg	Asn <sub>110</sub>	Thr	Arg	Asn	Leu	Thr <sub>115</sub>	Tyr	Ile	Asp	Pro	Asp <sub>120</sub>
	Ala	Leu	Lys	Glu	Leu <sub>125</sub>	Pro	Leu	Leu	Lys	Phe <sub>130</sub>	Leu	Gly	Ile	Phe	Asn <sub>135</sub>
20	Thr	Gly	Leu	Lys	Met <sub>140</sub>	Phe	Pro	Asp	Leu	Thr <sub>145</sub>	Lys	Val	Tyr	Ser	Thr <sub>150</sub>
	Asp	Ile	Phe	Phe	Ile <sub>155</sub>	Leu	Glu	Ile	Thr	Asp <sub>160</sub>	Asn	Pro	Tyr	Met	Thr <sub>165</sub>
25	Ser	Ile	Pro	Val	Asn <sub>170</sub>	Ala	Phe	Gln	Gly	Leu <sub>175</sub>	Cys	Asn	Glu	Thr	Leu <sub>180</sub>
30	Thr	Leu	Lys	Leu	Tyr <sub>185</sub>	Asn	Asn	Gly	Phe	Thr <sub>190</sub>	Ser	Val	Gln	Gly	Tyr <sub>195</sub>
	Ala	Phe	Asn	Gly	Thr <sub>200</sub>	Lys	Leu	Asp	Ala	Val <sub>205</sub>	Tyr	Leu	Asn	Lys	Asn <sub>210</sub>
35	Lys	Tyr	Leu	Thr	Val <sub>215</sub>	Ile	Asp	Lys	Asp	Ala <sub>220</sub>	Phe	Gly	Gly	Val	Tyr <sub>225</sub>
40	Ser	Gly	Pro	Ser	Leu <sub>230</sub>	Leu	Asp	Val	Ser	Gln <sub>235</sub>	Thr	Ser	Val	Thr	Ala <sub>240</sub>
	Leu	Pro	Ser	Lys	Gly <sub>245</sub>	Leu	Glu	His	Leu	Lys <sub>250</sub>	Glu	Leu	Ile	Ala	Arg <sub>255</sub>
45	Asn	Thr	Trp	Thr	Leu <sub>260</sub>	Lys	Lys	Leu	Pro	Leu <sub>265</sub>	Ser	Leu	Ser	Phe	Leu <sub>270</sub>
	His	Leu	Thr	Arg	Ala <sub>275</sub>	Asp	Leu	Ser	Tyr	Pro <sub>280</sub>	Ser	His	Cys	Cys	Ala <sub>285</sub>
50	Phe	Lys	Asn	Gln	Lys <sub>290</sub>	Lys	Ile	Arg	Gly	Ile <sub>295</sub>	Leu	Glu	Ser	Leu	Met <sub>300</sub>
	Cys	Asn	Glu	Ser	Ser <sub>305</sub>	Met	Gln	Ser	Leu	Arg <sub>310</sub>	Gln	Arg	Lys	Ser	Val <sub>315</sub>
55	Asn	Ala	Leu	Asn	Ser <sub>320</sub>	Pro	Leu	His	Gln	Glu <sub>325</sub>	Tyr	Glu	Glu	Asn	Leu <sub>330</sub>
60	Gly	Asp	Ser	Ile	Val <sub>335</sub>	Gly	Tyr	Lys	Glu	Lys <sub>340</sub>	Ser	Lys	Phe	Gln	Asp <sub>345</sub>
	Thr	His	Asn	Asn	Ala <sub>350</sub>	His	Tyr	Tyr	Val	Phe <sub>355</sub>	Phe	Glu	Glu	Gln	Glu <sub>360</sub>
65	Asp	Glu	Ile	Ile	Gly <sub>365</sub>	Phe	Gly	Gln	Glu	Leu <sub>370</sub>	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu <sub>375</sub>

ES 2 374 954 T3

Glu Thr Leu Gln Ala Phe Asp Ser His Tyr Asp Tyr Thr Ile Cys  
 380 385 390  
 5 Gly Asp Ser Glu Asp Met Val Cys Thr Pro Lys Ser Asp Glu Phe  
 395 400 405  
 Asn Pro Cys Glu Asp Ile Met Gly Tyr Lys Phe Leu Arg Ile Val  
 10 410 415 420  
 Val Trp Phe Val Ser Leu Leu Ala Leu Leu Gly Asn Val Phe Val  
 425 430 435  
 15 Leu Leu Ile Leu Leu Thr Ser His Tyr Lys Leu Asn Val Pro Arg  
 440 445 450  
 Phe Leu Met Cys Asn Leu Ala Phe Ala Asp Phe Cys Met Gly Met  
 455 460 465  
 20 Tyr Leu Leu Leu Ile Ala Ser Val Asp Leu Tyr Thr His Ser Glu  
 470 475 480  
 Tyr Tyr Asn His Ala Ile Asp Trp Gln Thr Gly Pro Gly Cys Asn  
 25 485 490 495  
 Thr Ala Gly Phe Phe Thr Val Phe Ala Ser Glu Leu Ser Val Tyr  
 500 505 510  
 30 Thr Leu Thr Val Ile Thr Leu Glu Arg Trp Tyr Ala Ile Thr Phe  
 515 520 525  
 Ala Met Arg Leu Asp Arg Lys Ile Arg Leu Arg His Ala Cys Ala  
 530 535 540  
 35 Ile Met Val Gly Gly Trp Val Cys Cys Phe Leu Leu Ala Leu Leu  
 545 550 555  
 Pro Leu Val Gly Ile Ser Ser Tyr Ala Lys Val Ser Ile Cys Leu  
 40 560 565 570  
 Pro Met Asp Thr Glu Thr Pro Leu Ala Leu Ala Tyr Ile Val Phe  
 575 580 585  
 45 Val Leu Thr Leu Asn Ile Val Ala Phe Val Ile Val Cys Cys Cys  
 590 595 600  
 Tyr Val Lys Ile Tyr Ile Thr Val Arg Asn Pro Gln Tyr Asn Pro  
 605 610 615  
 50 Gly Asp Lys Asp Thr Lys Ile Ala Lys Arg Met Ala Val Leu Ile  
 620 625 630  
 Phe Thr Asp Phe Ile Cys Met Ala Pro Ile Ser Phe Tyr Ala Leu  
 635 640 645  
 55 Ser Ala Ile Leu Asn Lys Pro Leu Ile Thr Val Ser Asn Ser Lys  
 650 655 660  
 60 Ile Leu Leu Val Leu Phe Tyr Pro Leu Asn Ser Cys Ala Asn Pro  
 665 670 675  
 Phe Leu Tyr Ala Ile Phe Thr Lys Ala Phe Gln Arg Asp Val Phe  
 680 685 690  
 65 Ile Leu Leu Ser Lys Phe Gly Ile Cys Lys Arg Gln Ala Gln Ala  
 695 700 705  
 Tyr Arg Gly Gln Arg Val Pro Pro Lys Asn Ser Thr Asp Ile Gln

ES 2 374 954 T3

				710						715				720	
	Val	Gln	Lys	Val	Thr	His	Glu	Met	Arg	Gln	Gly	Leu	His	Asn	Met
					725					730					735
5	Glu	Asp	Val	Tyr	Glu	Leu	Ile	Glu	Asn	Ser	His	Leu	Thr	Pro	Lys
					740					745					750
10	Lys	Gln	Gly	Gln	Ile	Ser	Glu	Glu	Tyr	Met	Gln	Thr	Val	Leu	
					755					760					
	<210> 56														
	<211> 481														
	<212> PRT														
15	<213> Homo sapiens														
	<400> 56														
	Met	Asn	Glu	Val	Ser	Val	Ile	Lys	Glu	Gly	Trp	Leu	His	Lys	Arg
	1				5					10					15
20	Gly	Glu	Tyr	Ile	Lys	Thr	Trp	Arg	Pro	Arg	Tyr	Phe	Leu	Leu	Lys
					20					25					30
25	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ile	Gly	Tyr	Lys	Glu	Arg	Pro	Glu	Ala	Pro
					35					40					45
30	Asp	Gln	Thr	Leu	Pro	Pro	Leu	Asn	Asn	Phe	Ser	Val	Ala	Glu	Cys
					50					55					60
35	Gln	Leu	Met	Lys	Thr	Glu	Arg	Pro	Arg	Pro	Asn	Thr	Phe	Val	Ile
					65					70					75
40	Arg	Cys	Leu	Gln	Trp	Thr	Thr	Val	Ile	Glu	Arg	Thr	Phe	His	Val
					80					85					90
45	Asp	Ser	Pro	Asp	Glu	Arg	Glu	Glu	Trp	Met	Arg	Ala	Ile	Gln	Met
					95					100					105
50	Val	Ala	Asn	Ser	Leu	Lys	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Pro	Met
					110					115					120
55	Asp	Tyr	Lys	Cys	Gly	Ser	Pro	Ser	Asp	Ser	Ser	Thr	Thr	Glu	Glu
					125					130					135
60	Met	Glu	Val	Ala	Val	Ser	Lys	Ala	Arg	Ala	Lys	Val	Thr	Met	Asn
					140					145					150
65	Asp	Phe	Asp	Tyr	Leu	Lys	Leu	Leu	Gly	Lys	Gly	Thr	Phe	Gly	Lys
					155					160					165
70	Val	Ile	Leu	Val	Arg	Glu	Lys	Ala	Thr	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Met
					170					175					180
75	Lys	Ile	Leu	Arg	Lys	Glu	Val	Ile	Ile	Ala	Lys	Asp	Glu	Val	Ala
					185					190					195
80	His	Thr	Val	Thr	Glu	Ser	Arg	Val	Leu	Gln	Asn	Thr	Arg	His	Pro
					200					205					210
85	Phe	Leu	Thr	Ala	Leu	Lys	Tyr	Ala	Phe	Gln	Thr	His	Asp	Arg	Leu
					215					220					225
90	Cys	Phe	Val	Met	Glu	Tyr	Ala	Asn	Gly	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	His
					230					235					240
95	Leu	Ser	Arg	Glu	Arg	Val	Phe	Thr	Glu	Glu	Arg	Ala	Arg	Phe	Tyr
					245					250					255

ES 2 374 954 T3

Gly Ala Glu Ile Val Ser Ala Leu Glu Tyr Leu His Ser Arg Asp  
 260 265 270  
 5 Val Val Tyr Arg Asp Ile Lys Leu Glu Asn Leu Met Leu Asp Lys  
 275 280 285  
 Asp Gly His Ile Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Cys Lys Glu Gly  
 290 295 300  
 10 Ile Ser Asp Gly Ala Thr Met Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu  
 305 310 315  
 Tyr Leu Ala Pro Glu Val Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Gly Arg Ala  
 320 325 330  
 15 Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly Val Val Met Tyr Glu Met Met Cys  
 335 340 345  
 Gly Arg Leu Pro Phe Tyr Asn Gln Asp His Glu Arg Leu Phe Glu  
 350 355 360  
 20 Leu Ile Leu Met Glu Glu Ile Arg Phe Pro Arg Thr Leu Ser Pro  
 365 370 375  
 25 Glu Ala Lys Ser Leu Leu Ala Gly Leu Leu Lys Lys Asp Pro Lys  
 380 385 390  
 Gln Arg Leu Gly Gly Gly Pro Ser Asp Ala Lys Glu Val Met Glu  
 395 400 405  
 30 His Arg Phe Phe Leu Ser Ile Asn Trp Gln Asp Val Val Gln Lys  
 410 415 420  
 Lys Leu Leu Pro Pro Phe Lys Pro Gln Val Thr Ser Glu Val Asp  
 425 430 435  
 35 Thr Arg Tyr Phe Asp Asp Glu Phe Thr Ala Gln Ser Ile Thr Ile  
 440 445 450  
 40 Thr Pro Pro Asp Arg Tyr Asp Ser Leu Gly Leu Leu Glu Leu Asp  
 455 460 465  
 Gln Arg Thr His Phe Pro Gln Phe Ser Tyr Ser Ala Ser Ile Arg  
 470 475 480  
 45 Glu  
  
 <210> 57  
 50 <211> 275  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 57  
 55 Met Arg Arg Leu Thr Val Asp Asp Phe Glu Ile Gly Arg Pro Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Lys Gly Lys Phe Gly Asn Val Tyr Leu Ala Arg Leu Lys Glu  
 20 25 30  
 60 Ser His Phe Ile Val Ala Leu Lys Val Leu Phe Lys Ser Gln Ile  
 35 40 45  
 Glu Lys Glu Gly Leu Glu His Gln Leu Arg Arg Glu Ile Glu Ile  
 50 55 60  
 65 Gln Ala His Leu Gln His Pro Asn Ile Leu Arg Leu Tyr Asn Tyr  
 65 70 75

ES 2 374 954 T3

Phe His Asp Ala Arg Arg Val Tyr Leu Ile Leu Glu Tyr Ala Pro  
 80 85 90  
 5 Arg Gly Glu Leu Tyr Lys Glu Leu Gln Lys Ser Glu Lys Leu Asp  
 95 100 105  
 Glu Gln Arg Thr Ala Thr Ile Ile Glu Glu Val Ala Asp Ala Leu  
 110 115 120  
 10 Thr Tyr Cys His Asp Lys Lys Val Ile His Arg Asp Ile Lys Pro  
 125 130 135  
 Glu Asn Leu Leu Leu Gly Phe Arg Gly Glu Val Lys Ile Ala Asp  
 140 145 150  
 15 Phe Gly Trp Ser Val His Thr Pro Leu Pro Glu Arg Lys Thr Met  
 155 160 165  
 20 Cys Gly Thr Leu Asp Tyr Leu Pro Pro Glu Met Ile Glu Gly Arg  
 170 175 180  
 Thr Tyr Asp Glu Lys Val Asp Leu Trp Cys Ile Gly Val Leu Cys  
 185 190 195  
 25 Tyr Glu Leu Leu Val Gly Tyr Pro Pro Phe Glu Ser Ala Ser His  
 200 205 210  
 30 Ser Glu Thr Tyr Arg Arg Ile Leu Lys Val Asp Val Arg Phe Pro  
 215 220 225  
 Leu Ser Met Pro Leu Gly Ala Arg Asp Leu Ile Ser Arg Leu Leu  
 230 235 240  
 35 Arg Tyr Gln Pro Leu Glu Arg Leu Pro Leu Ala Gln Ile Leu Lys  
 245 250 255  
 His Pro Trp Val Gln Ala His Ser Arg Arg Val Leu Pro Pro Cys  
 260 265 270  
 40 Ala Gln Met Ala Ser  
 275  
 <210> 58  
 45 <211> 233  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 58  
 50 Met Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp Phe Leu Ser Tyr  
 1 5 10 15  
 Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser Asp Val  
 20 25 30  
 55 Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser Glu Met  
 35 40 45  
 60 Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu Ala  
 50 55 60  
 Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser Ser Leu  
 65 70 75  
 80 85 90  
 65 Asp Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu  
 Arg Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe

ES 2 374 954 T3

				95					100					105	
	Ser	Asp	Leu	Thr	Ser	Gln	Leu	His	Ile	Thr	Pro	Gly	Thr	Ala	Tyr
5					110					115					120
	Gln	Ser	Phe	Glu	Gln	Val	Val	Asn	Glu	Leu	Phe	Arg	Asp	Gly	Val
					125					130					135
10	Asn	Trp	Gly	Arg	Ile	Val	Ala	Phe	Phe	Ser	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu
					140					145					150
	Cys	Val	Glu	Ser	Val	Asp	Lys	Glu	Met	Gln	Val	Leu	Val	Ser	Arg
					155					160					165
15	Ile	Ala	Ala	Trp	Met	Ala	Thr	Tyr	Leu	Asn	Asp	His	Leu	Glu	Pro
					170					175					180
	Trp	Ile	Gln	Glu	Asn	Gly	Gly	Trp	Asp	Thr	Phe	Val	Glu	Leu	Tyr
20					185					190					195
	Gly	Asn	Asn	Ala	Ala	Ala	Glu	Ser	Arg	Lys	Gly	Gln	Glu	Arg	Phe
					200					205					210
25	Asn	Arg	Trp	Phe	Leu	Thr	Gly	Met	Thr	Val	Ala	Gly	Val	Val	Leu
					215					220					225
	Leu	Gly	Ser	Leu	Phe	Ser	Arg	Lys							
					230										
30	<210> 59														
	<211> 173														
	<212> PRT														
	<213> Homo sapiens														
35	<400> 59														
	Met	Gly	Arg	Gly	Arg	Cys	Val	Gly	Pro	Ser	Leu	Gln	Leu	Arg	Gly
	1				5					10					15
40	Gln	Glu	Trp	Arg	Cys	Ser	Pro	Leu	Val	Pro	Lys	Gly	Gly	Ala	Ala
					20					25					30
	Ala	Ala	Glu	Leu	Gly	Pro	Gly	Gly	Gly	Glu	Asn	Met	Val	Arg	Arg
					35					40					45
45	Phe	Leu	Val	Thr	Leu	Arg	Ile	Arg	Arg	Ala	Cys	Gly	Pro	Pro	Arg
					50					55					60
	Val	Arg	Val	Phe	Val	Val	His	Ile	Pro	Arg	Leu	Thr	Gly	Glu	Trp
50					65					70					75
	Ala	Ala	Pro	Gly	Ala	Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Leu
					80					85					90
55	Leu	Arg	Ser	Gln	Arg	Leu	Gly	Gln	Gln	Pro	Leu	Pro	Arg	Arg	Pro
					95					100					105
	Gly	His	Asp	Asp	Gly	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala
					110					115					120
60	Pro	Arg	Arg	Gly	Ala	Gln	Leu	Arg	Arg	Pro	Arg	His	Ser	His	Pro
					125					130					135
	Thr	Arg	Ala	Arg	Arg	Cys	Pro	Gly	Gly	Leu	Pro	Gly	His	Ala	Gly
					140					145					150
65	Gly	Ala	Ala	Pro	Gly	Arg	Gly	Ala	Ala	Gly	Arg	Ala	Arg	Cys	Leu
					155					160					165

ES 2 374 954 T3

Gly Pro Ser Ala Arg Gly Pro Gly  
170

<210> 60  
<211> 1342  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 60

10 Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser  
1 5 10 15  
15 Leu Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro  
20 25 30  
15 Gly Thr Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln  
35 40 45  
20 Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met  
50 55 60  
25 Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser  
65 70 75  
30 Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala  
80 85 90  
35 Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val  
95 100 105  
40 Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met  
110 115 120  
45 Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg  
125 130 135  
50 Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu  
140 145 150  
55 Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp Arg Asp  
155 160 165  
60 Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn Gly  
170 175 180  
65 Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp  
185 190 195  
70 Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys  
200 205 210  
75 Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln  
215 220 225  
80 Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp  
230 235 240  
85 Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys  
245 250 255  
90 Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe  
260 265 270  
95 Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val  
275 280 285  
100 Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser  
290 295 300

ES 2 374 954 T3

Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn  
 305 310 315  
 5 Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala  
 320 325 330  
 Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser  
 10 335 340 345  
 Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn  
 350 355 360  
 15 Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys  
 365 370 375  
 Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val  
 380 385 390  
 20 Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His  
 395 400 405  
 Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly  
 410 415 420  
 25 Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn  
 425 430 435  
 30 Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser  
 440 445 450  
 Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His  
 455 460 465  
 35 His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu  
 470 475 480  
 Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala  
 485 490 495  
 40 Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp  
 500 505 510  
 Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg  
 45 515 520 525  
 Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro  
 530 535 540  
 50 Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu  
 545 550 555  
 Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser  
 560 565 570  
 55 Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys  
 575 580 585  
 Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile  
 590 595 600  
 60 Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu  
 605 610 615  
 65 Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu  
 620 625 630  
 Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala



ES 2 374 954 T3

				635					640				645		
	Leu	Thr	Val	Ile	Ala	Gly	Leu	Val	Val	Ile	Phe	Met	Met	Leu	Gly
5					650					655					660
	Gly	Thr	Phe	Leu	Tyr	Trp	Arg	Gly	Arg	Arg	Ile	Gln	Asn	Lys	Arg
					665					670					675
10	Ala	Met	Arg	Arg	Tyr	Leu	Glu	Arg	Gly	Glu	Ser	Ile	Glu	Pro	Leu
					680					685					690
	Asp	Pro	Ser	Glu	Lys	Ala	Asn	Lys	Val	Leu	Ala	Arg	Ile	Phe	Lys
					695					700					705
15	Glu	Thr	Glu	Leu	Arg	Lys	Leu	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Val	Phe
					710					715					720
	Gly	Thr	Val	His	Lys	Gly	Val	Trp	Ile	Pro	Glu	Gly	Glu	Ser	Ile
20					725					730					735
	Lys	Ile	Pro	Val	Cys	Ile	Lys	Val	Ile	Glu	Asp	Lys	Ser	Gly	Arg
					740					745					750
25	Gln	Ser	Phe	Gln	Ala	Val	Thr	Asp	His	Met	Leu	Ala	Ile	Gly	Ser
					755					760					765
	Leu	Asp	His	Ala	His	Ile	Val	Arg	Leu	Leu	Gly	Leu	Cys	Pro	Gly
					770					775					780
30	Ser	Ser	Leu	Gln	Leu	Val	Thr	Gln	Tyr	Leu	Pro	Leu	Gly	Ser	Leu
					785					790					795
	Leu	Asp	His	Val	Arg	Gln	His	Arg	Gly	Ala	Leu	Gly	Pro	Gln	Leu
35					800					805					810
	Leu	Leu	Asn	Trp	Gly	Val	Gln	Ile	Ala	Lys	Gly	Met	Tyr	Tyr	Leu
					815					820					825
40	Glu	Glu	His	Gly	Met	Val	His	Arg	Asn	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val
					830					835					840
	Leu	Leu	Lys	Ser	Pro	Ser	Gln	Val	Gln	Val	Ala	Asp	Phe	Gly	Val
					845					850					855
45	Ala	Asp	Leu	Leu	Pro	Pro	Asp	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Tyr	Ser	Glu
					860					865					870
	Ala	Lys	Thr	Pro	Ile	Lys	Trp	Met	Ala	Leu	Glu	Ser	Ile	His	Phe
50					875					880					885
	Gly	Lys	Tyr	Thr	His	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val	Thr
					890					895					900
55	Val	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Phe	Gly	Ala	Glu	Pro	Tyr	Ala	Gly	Leu
					905					910					915
	Arg	Leu	Ala	Glu	Val	Pro	Asp	Leu	Leu	Glu	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu
					920					925					930
60	Ala	Gln	Pro	Gln	Ile	Cys	Thr	Ile	Asp	Val	Tyr	Met	Val	Met	Val
					935					940					945
	Lys	Cys	Trp	Met	Ile	Asp	Glu	Asn	Ile	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Glu
65					950					955					960
	Leu	Ala	Asn	Glu	Phe	Thr	Arg	Met	Ala	Arg	Asp	Pro	Pro	Arg	Tyr
					965					970					975

ES 2 374 954 T3

Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro  
 980 985 990  
 5 Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu  
 995 1000 1005  
 Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp  
 10 1010 1015 1020  
 Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val  
 10 1025 1030 1035  
 Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro  
 15 1040 1045 1050  
 Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser  
 15 1055 1060 1065  
 20 Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg  
 1070 1075 1080  
 Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu  
 1085 1090 1095  
 25 Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu  
 1100 1105 1110  
 Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg  
 30 1115 1120 1125  
 Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu  
 1130 1135 1140  
 35 Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp  
 1145 1150 1155  
 Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro  
 1160 1165 1170  
 40 Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val  
 1175 1180 1185  
 Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met  
 45 1190 1195 1200  
 Asn Arg Arg Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser  
 1205 1210 1215  
 50 Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp  
 1220 1225 1230  
 Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro  
 1235 1240 1245  
 55 Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr  
 1250 1255 1260  
 Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp  
 1265 1270 1275  
 60 Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu  
 1280 1285 1290  
 65 Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val  
 1295 1300 1305  
 His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp  
 1310 1315 1320

ES 2 374 954 T3

Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro  
1325 1330 1335

5 Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr  
1340

<210> 61  
<211> 1308  
10 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 61  
15 Met Lys Pro Ala Thr Gly Leu Trp Val Trp Val Ser Leu Leu Val  
1 5 10 15

Ala Ala Gly Thr Val Gln Pro Ser Asp Ser Gln Ser Val Cys Ala  
20 20 25 30

Gly Thr Glu Asn Lys Leu Ser Ser Leu Ser Asp Leu Glu Gln Gln  
25 35 40 45

Tyr Arg Ala Leu Arg Lys Tyr Tyr Glu Asn Cys Glu Val Val Met  
30 50 55 60

Gly Asn Leu Glu Ile Thr Ser Ile Glu His Asn Arg Asp Leu Ser  
35 65 70 75

Phe Leu Arg Ser Val Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala  
40 80 85 90

Leu Asn Gln Phe Arg Tyr Leu Pro Leu Glu Asn Leu Arg Ile Ile  
45 95 100 105

Arg Gly Thr Lys Leu Tyr Glu Asp Arg Tyr Ala Leu Ala Ile Phe  
50 110 115 120

Leu Asn Tyr Arg Lys Asp Gly Asn Phe Gly Leu Gln Glu Leu Gly  
55 125 130 135

Leu Lys Asn Leu Thr Glu Ile Leu Asn Gly Gly Val Tyr Val Asp  
60 140 145 150

Gln Asn Lys Phe Leu Cys Tyr Ala Asp Thr Ile His Trp Gln Asp  
65 155 160 165

Ile Val Arg Asn Pro Trp Pro Ser Asn Leu Thr Leu Val Ser Thr  
70 170 175 180

Asn Gly Ser Ser Gly Cys Gly Arg Cys His Lys Ser Cys Thr Gly  
75 185 190 195

Arg Cys Trp Gly Pro Thr Glu Asn His Cys Gln Thr Leu Thr Arg  
80 200 205 210

Thr Val Cys Ala Glu Gln Cys Asp Gly Arg Cys Tyr Gly Pro Tyr  
85 215 220 225

Val Ser Asp Cys Cys His Arg Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly  
90 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Met Asn Phe Asn Asp Ser  
95 245 250 255

Gly Ala Cys Val Thr Gln Cys Pro Gln Thr Phe Val Tyr Asn Pro  
100 260 265 270

Thr Thr Phe Gln Leu Glu His Asn Phe Asn Ala Lys Tyr Thr Tyr

ES 2 374 954 T3

				275					280					285	
	Gly	Ala	Phe	Cys	Val 290	Lys	Lys	Cys	Pro	His 295	Asn	Phe	Val	Val	Asp 300
5	Ser	Ser	Ser	Cys	Val 305	Arg	Ala	Cys	Pro	Ser 310	Ser	Lys	Met	Glu	Val 315
	Glu	Glu	Asn	Gly	Ile 320	Lys	Met	Cys	Lys	Pro 325	Cys	Thr	Asp	Ile	Cys 330
10	Pro	Lys	Ala	Cys	Asp 335	Gly	Ile	Gly	Thr	Gly 340	Ser	Leu	Met	Ser	Ala 345
	Gln	Thr	Val	Asp	Ser 350	Ser	Asn	Ile	Asp	Lys 355	Phe	Ile	Asn	Cys	Thr 360
	Lys	Ile	Asn	Gly	Asn 365	Leu	Ile	Phe	Leu	Val 370	Thr	Gly	Ile	His	Gly 375
20	Asp	Pro	Tyr	Asn	Ala 380	Ile	Glu	Ala	Ile	Asp 385	Pro	Glu	Lys	Leu	Asn 390
	Val	Phe	Arg	Thr	Val 395	Arg	Glu	Ile	Thr	Gly 400	Phe	Leu	Asn	Ile	Gln 405
25	Ser	Trp	Pro	Pro	Asn 410	Met	Thr	Asp	Phe	Ser 415	Val	Phe	Ser	Asn	Leu 420
	Val	Thr	Ile	Gly	Gly 425	Arg	Val	Leu	Tyr	Ser 430	Gly	Leu	Ser	Leu	Leu 435
	Ile	Leu	Lys	Gln	Gln 440	Gly	Ile	Thr	Ser	Leu 445	Gln	Phe	Gln	Ser	Leu 450
35	Lys	Glu	Ile	Ser	Ala 455	Gly	Asn	Ile	Tyr	Ile 460	Thr	Asp	Asn	Ser	Asn 465
	Leu	Cys	Tyr	Tyr	His 470	Thr	Ile	Asn	Trp	Thr 475	Thr	Leu	Phe	Ser	Thr 480
	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile 485	Val	Ile	Arg	Asp	Asn 490	Arg	Lys	Ala	Glu	Asn 495
45	Cys	Thr	Ala	Glu	Gly 500	Met	Val	Cys	Asn	His 505	Leu	Cys	Ser	Ser	Asp 510
	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro 515	Gly	Pro	Asp	Gln	Cys 520	Leu	Ser	Cys	Arg	Arg 525
50	Phe	Ser	Arg	Gly	Arg 530	Ile	Cys	Ile	Glu	Ser 535	Cys	Asn	Leu	Tyr	Asp 540
	Gly	Glu	Phe	Arg	Glu 545	Phe	Glu	Asn	Gly	Ser 550	Ile	Cys	Val	Glu	Cys 555
55	Asp	Pro	Gln	Cys	Glu 560	Lys	Met	Glu	Asp	Gly 565	Leu	Leu	Thr	Cys	His 570
	Gly	Pro	Gly	Pro	Asp 575	Asn	Cys	Thr	Lys	Cys 580	Ser	His	Phe	Lys	Asp 585
60	Gly	Pro	Asn	Cys	Val 590	Glu	Lys	Cys	Pro	Asp 595	Gly	Leu	Gln	Gly	Ala 600
65	Asn	Ser	Phe	Ile	Phe 605	Lys	Tyr	Ala	Asp	Pro 610	Asp	Arg	Glu	Cys	His 615

ES 2 374 954 T3

	Pro	Cys	His	Pro	Asn 620	Cys	Thr	Gln	Gly	Cys 625	Asn	Gly	Pro	Thr	Ser 630
5	His	Asp	Cys	Ile	Tyr 635	Tyr	Pro	Trp	Thr	Gly 640	His	Ser	Thr	Leu	Pro 645
	Gln	His	Ala	Arg	Thr 650	Pro	Leu	Ile	Ala	Ala 655	Gly	Val	Ile	Gly	Gly 660
10	Leu	Phe	Ile	Leu	Val 665	Ile	Val	Gly	Leu	Thr 670	Phe	Ala	Val	Tyr	Val 675
	Arg	Arg	Lys	Ser	Ile 680	Lys	Lys	Lys	Arg	Ala 685	Leu	Arg	Arg	Phe	Leu 690
15	Glu	Thr	Glu	Leu	Val 695	Glu	Pro	Leu	Thr	Pro 700	Ser	Gly	Thr	Ala	Pro 705
	Asn	Gln	Ala	Gln	Leu 710	Arg	Ile	Leu	Lys	Glu 715	Thr	Glu	Leu	Lys	Arg 720
	Val	Lys	Val	Leu	Gly 725	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly 730	Thr	Val	Tyr	Lys	Gly 735
25	Ile	Trp	Val	Pro	Glu 740	Gly	Glu	Thr	Val	Lys 745	Ile	Pro	Val	Ala	Ile 750
	Lys	Ile	Leu	Asn	Glu 755	Thr	Thr	Gly	Pro	Lys 760	Ala	Asn	Val	Glu	Phe 765
30	Met	Asp	Glu	Ala	Leu 770	Ile	Met	Ala	Ser	Met 775	Asp	His	Pro	His	Leu 780
	Val	Arg	Leu	Leu	Gly 785	Val	Cys	Leu	Ser	Pro 790	Thr	Ile	Gln	Leu	Val 795
35	Thr	Gln	Leu	Met	Pro 800	His	Gly	Cys	Leu	Leu 805	Glu	Tyr	Val	His	Glu 810
	His	Lys	Asp	Asn	Ile 815	Gly	Ser	Gln	Leu	Leu 820	Leu	Asn	Trp	Cys	Val 825
	Gln	Ile	Ala	Lys	Gly 830	Met	Met	Tyr	Leu	Glu 835	Glu	Arg	Arg	Leu	Val 840
45	His	Arg	Asp	Leu	Ala 845	Ala	Arg	Asn	Val	Leu 850	Val	Lys	Ser	Pro	Asn 855
	His	Val	Lys	Ile	Thr 860	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala 865	Arg	Leu	Leu	Glu	Gly 870
50	Asp	Glu	Lys	Glu	Tyr 875	Asn	Ala	Asp	Gly	Gly 880	Lys	Met	Pro	Ile	Lys 885
	Trp	Met	Ala	Leu	Glu 890	Cys	Ile	His	Tyr	Arg 895	Lys	Phe	Thr	His	Gln 900
	Ser	Asp	Val	Trp	Ser 905	Tyr	Gly	Val	Thr	Ile 910	Trp	Glu	Leu	Met	Thr 915
60	Phe	Gly	Gly	Lys	Pro 920	Tyr	Asp	Gly	Ile	Pro 925	Thr	Arg	Glu	Ile	Pro 930
	Asp	Leu	Leu	Glu	Lys 935	Gly	Glu	Arg	Leu	Pro 940	Gln	Pro	Pro	Ile	Cys 945
65	Thr	Ile	Asp	Val	Tyr 950	Met	Val	Met	Val	Lys 955	Cys	Trp	Met	Ile	Asp 960

ES 2 374 954 T3

Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Lys Glu Leu Ala Ala Glu Phe Ser  
 965 970 975  
 5 Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp  
 980 985 990  
 Asp Arg Met Lys Leu Pro Ser Pro Asn Asp Ser Lys Phe Phe Gln  
 995 1000 1005  
 10 Asn Leu Leu Asp Glu Glu Asp Leu Glu Asp Met Met Asp Ala Glu  
 1010 1015 1020  
 Glu Tyr Leu Val Pro Gln Ala Phe Asn Ile Pro Pro Pro Ile Tyr  
 1025 1030 1035  
 15 Thr Ser Arg Ala Arg Ile Asp Ser Asn Arg Ser Glu Ile Gly His  
 1040 1045 1050  
 20 Ser Pro Pro Pro Ala Tyr Thr Pro Met Ser Gly Asn Gln Phe Val  
 1055 1060 1065  
 Tyr Arg Asp Gly Gly Phe Ala Ala Glu Gln Gly Val Ser Val Pro  
 1070 1075 1080  
 25 Tyr Arg Ala Pro Thr Ser Thr Ile Pro Glu Ala Pro Val Ala Gln  
 1085 1090 1095  
 30 Gly Ala Thr Ala Glu Ile Phe Asp Asp Ser Cys Cys Asn Gly Thr  
 1100 1105 1110  
 Leu Arg Lys Pro Val Ala Pro His Val Gln Glu Asp Ser Ser Thr  
 1115 1120 1125  
 35 Gln Arg Tyr Ser Ala Asp Pro Thr Val Phe Ala Pro Glu Arg Ser  
 1130 1135 1140  
 Pro Arg Gly Glu Leu Asp Glu Glu Gly Tyr Met Thr Pro Met Arg  
 1145 1150 1155  
 40 Asp Lys Pro Lys Gln Glu Tyr Leu Asn Pro Val Glu Glu Asn Pro  
 1160 1165 1170  
 Phe Val Ser Arg Arg Lys Asn Gly Asp Leu Gln Ala Leu Asp Asn  
 1175 1180 1185  
 45 Pro Glu Tyr His Asn Ala Ser Asn Gly Pro Pro Lys Ala Glu Asp  
 1190 1195 1200  
 50 Glu Tyr Val Asn Glu Pro Leu Tyr Leu Asn Thr Phe Ala Asn Thr  
 1205 1210 1215  
 Leu Gly Lys Ala Glu Tyr Leu Lys Asn Asn Ile Leu Ser Met Pro  
 1220 1225 1230  
 55 Glu Lys Ala Lys Lys Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp Asn His  
 1235 1240 1245  
 60 Ser Leu Pro Pro Arg Ser Thr Leu Gln His Pro Asp Tyr Leu Gln  
 1250 1255 1260  
 Glu Tyr Ser Thr Lys Tyr Phe Tyr Lys Gln Asn Gly Arg Ile Arg  
 1265 1270 1275  
 65 Pro Ile Val Ala Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Ser Glu Phe Ser Leu  
 1280 1285 1290  
 Lys Pro Gly Thr Val Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Arg His Arg Asn

ES 2 374 954 T3

		1295		1300		1305
		Thr Val Val				
5		<210> 62				
		<211> 806				
		<212> PRT				
		<213> Homo sapiens				
10		<400> 62				
		Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala				
		1 5 10 15				
15		Ile Val Ala Gly Ala Ser Ser Glu Ser Leu Gly Thr Glu Gln Arg				
		20 30				
		Val Val Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln				
		35 45				
20		Gln Glu Gln Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser				
		50 60				
25		Cys Pro Pro Pro Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val				
		65 75				
		Lys Asp Gly Thr Gly Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly				
		80 90				
30		Pro Gln Arg Leu Gln Val Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly				
		95 105				
		Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His				
		110 120				
35		Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu				
		125 135				
		Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr Gly Val Asp Thr Gly Ala				
		140 150				
40		Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp Lys Lys Leu Leu Ala				
		155 165				
45		Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly				
		170 180				
		Asn Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly Arg Glu Phe				
		185 195				
50		Arg Gly Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His Gln Gln				
		200 210				
		Trp Ser Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Asn				
		215 225				
55		Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr				
		230 240				
60		Tyr Thr Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu				
		245 255				
		Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp				
		260 270				
65		Val Glu Phe His Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile				
		275 285				

ES 2 374 954 T3

	Gln	Trp	Leu	Lys	His 290	Val	Glu	Val	Asn	Gly 295	Ser	Lys	Val	Gly	Pro 300
5	Asp	Gly	Thr	Pro	Tyr 305	Val	Thr	Val	Leu	Lys 310	Thr	Ala	Gly	Ala	Asn 315
	Thr	Thr	Asp	Lys	Glu 320	Leu	Glu	Val	Leu	Ser 325	Leu	His	Asn	Val	Thr 330
10	Phe	Glu	Asp	Ala	Gly 335	Glu	Tyr	Thr	Cys	Leu 340	Ala	Gly	Asn	Ser	Ile 345
	Gly	Phe	Ser	His	His 350	Ser	Ala	Trp	Leu	Val 355	Val	Leu	Pro	Ala	Glu 360
15	Glu	Glu	Leu	Val	Glu 365	Ala	Asp	Glu	Ala	Gly 370	Ser	Val	Tyr	Ala	Gly 375
	Ile	Leu	Ser	Tyr	Gly 380	Val	Gly	Phe	Phe	Leu 385	Phe	Ile	Leu	Val	Val 390
20	Ala	Ala	Val	Thr	Leu 395	Cys	Arg	Leu	Arg	Ser 400	Pro	Pro	Lys	Lys	Gly 405
	Leu	Gly	Ser	Pro	Thr 410	Val	His	Lys	Ile	Ser 415	Arg	Phe	Pro	Leu	Lys 420
25	Arg	Gln	Val	Ser	Leu 425	Glu	Ser	Asn	Ala	Ser 430	Met	Ser	Ser	Asn	Thr 435
30	Pro	Leu	Val	Arg	Ile 440	Ala	Arg	Leu	Ser	Ser 445	Gly	Glu	Gly	Pro	Thr 450
	Leu	Ala	Asn	Val	Ser 455	Glu	Leu	Glu	Leu	Pro 460	Ala	Asp	Pro	Lys	Trp 465
35	Glu	Leu	Ser	Arg	Ala 470	Arg	Leu	Thr	Leu	Gly 475	Lys	Pro	Leu	Gly	Glu 480
	Gly	Cys	Phe	Gly	Gln 485	Val	Val	Met	Ala	Glu 490	Ala	Ile	Gly	Ile	Asp 495
40	Lys	Asp	Arg	Ala	Ala 500	Lys	Pro	Val	Thr	Val 505	Ala	Val	Lys	Met	Leu 510
45	Lys	Asp	Asp	Ala	Thr 515	Asp	Lys	Asp	Leu	Ser 520	Asp	Leu	Val	Ser	Glu 525
	Met	Glu	Met	Met	Lys 530	Met	Ile	Gly	Lys	His 535	Lys	Asn	Ile	Ile	Asn 540
50	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys 545	Thr	Gln	Gly	Gly	Pro 550	Leu	Tyr	Val	Leu	Val 555
	Glu	Tyr	Ala	Ala	Lys 560	Gly	Asn	Leu	Arg	Glu 565	Phe	Leu	Arg	Ala	Arg 570
55	Arg	Pro	Pro	Gly	Leu 575	Asp	Tyr	Ser	Phe	Asp 580	Thr	Cys	Lys	Pro	Pro 585
60	Glu	Glu	Gln	Leu	Thr 590	Phe	Lys	Asp	Leu	Val 595	Ser	Cys	Ala	Tyr	Gln 600
	Val	Ala	Arg	Gly	Met 605	Glu	Tyr	Leu	Ala	Ser 610	Gln	Lys	Cys	Ile	His 615
65	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala 620	Arg	Asn	Val	Leu	Val 625	Thr	Glu	Asp	Asn	Val 630



ES 2 374 954 T3

Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Val His Asn Leu  
 635 640 645  
 5 Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp  
 650 655 660  
 Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser  
 665 670 675  
 10 Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu  
 680 685 690  
 Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys  
 695 700 705  
 15 Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr  
 710 715 720  
 20 His Asp Leu Tyr Met Ile Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro  
 725 730 735  
 Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg  
 740 745 750  
 25 Val Leu Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala  
 755 760 765  
 Pro Phe Glu Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser  
 770 775 780  
 30 Ser Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro  
 785 790 795  
 35 Pro Ala Pro Pro Ser Ser Gly Gly Ser Arg Thr  
 800 805  
  
 <210> 63  
 <211> 2549  
 40 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 63  
 45 Met Leu Gly Thr Gly Pro Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Thr  
 1 5 10 15  
 Ser Ser Asn Val Ser Val Leu Gln Gln Phe Ala Ser Gly Leu Lys  
 20 25 30  
 50 Ser Arg Asn Glu Glu Thr Arg Ala Lys Ala Ala Lys Glu Leu Gln  
 35 40 45  
 His Tyr Val Thr Met Glu Leu Arg Glu Met Ser Gln Glu Glu Ser  
 50 55 60  
 55 Thr Arg Phe Tyr Asp Gln Leu Asn His His Ile Phe Glu Leu Val  
 65 70 75  
 60 Ser Ser Ser Asp Ala Asn Glu Arg Lys Gly Gly Ile Leu Ala Ile  
 80 85 90  
 Ala Ser Leu Ile Gly Val Glu Gly Gly Asn Ala Thr Arg Ile Gly  
 95 100 105  
 65 Arg Phe Ala Asn Tyr Leu Arg Asn Leu Leu Pro Ser Asn Asp Pro  
 110 115 120  
 Val Val Met Glu Met Ala Ser Lys Ala Ile Gly Arg Leu Ala Met

ES 2 374 954 T3

				125					130				135		
	Ala	Gly	Asp	Thr	Phe 140	Thr	Ala	Glu	Tyr	Val 145	Glu	Phe	Glu	Val	Lys 150
5	Arg	Ala	Leu	Glu	Trp 155	Leu	Gly	Ala	Asp	Arg 160	Asn	Glu	Gly	Arg	Arg 165
	His	Ala	Ala	Val	Leu 170	Val	Leu	Arg	Glu	Leu 175	Ala	Ile	Ser	Val	Pro 180
10	Thr	Phe	Phe	Phe	Gln 185	Gln	Val	Gln	Pro	Phe 190	Phe	Asp	Asn	Ile	Phe 195
	Val	Ala	Val	Trp	Asp 200	Pro	Lys	Gln	Ala	Ile 205	Arg	Glu	Gly	Ala	Val 210
15	Ala	Ala	Leu	Arg	Ala 215	Cys	Leu	Ile	Leu	Thr 220	Thr	Gln	Arg	Glu	Pro 225
20	Lys	Glu	Met	Gln	Lys 230	Pro	Gln	Trp	Tyr	Arg 235	His	Thr	Phe	Glu	Glu 240
	Ala	Glu	Lys	Gly	Phe 245	Asp	Glu	Thr	Leu	Ala 250	Lys	Glu	Lys	Gly	Met 255
25	Asn	Arg	Asp	Asp	Arg 260	Ile	His	Gly	Ala	Leu 265	Leu	Ile	Leu	Asn	Glu 270
	Leu	Val	Arg	Ile	Ser 275	Ser	Met	Glu	Gly	Glu 280	Arg	Leu	Arg	Glu	Glu 285
30	Met	Glu	Glu	Ile	Thr 290	Gln	Gln	Gln	Leu	Val 295	His	Asp	Lys	Tyr	Cys 300
35	Lys	Asp	Leu	Met	Gly 305	Phe	Gly	Thr	Lys	Pro 310	Arg	His	Ile	Thr	Pro 315
	Phe	Thr	Ser	Phe	Gln 320	Ala	Val	Gln	Pro	Gln 325	Gln	Ser	Asn	Ala	Leu 330
40	Val	Gly	Leu	Leu	Gly 335	Tyr	Ser	Ser	His	Gln 340	Gly	Leu	Met	Gly	Phe 345
	Gly	Thr	Ser	Pro	Ser 350	Pro	Ala	Lys	Ser	Thr 355	Leu	Val	Glu	Ser	Arg 360
45	Cys	Cys	Arg	Asp	Leu 365	Met	Glu	Glu	Lys	Phe 370	Asp	Gln	Val	Cys	Gln 375
50	Trp	Val	Leu	Lys	Cys 380	Arg	Asn	Ser	Lys	Asn 385	Ser	Leu	Ile	Gln	Met 390
	Thr	Ile	Leu	Asn	Leu 395	Leu	Pro	Arg	Leu	Ala 400	Ala	Phe	Arg	Pro	Ser 405
55	Ala	Phe	Thr	Asp	Thr 410	Gln	Tyr	Leu	Gln	Asp 415	Thr	Met	Asn	His	Val 420
	Leu	Ser	Cys	Val	Lys 425	Lys	Glu	Lys	Glu	Arg 430	Thr	Ala	Ala	Phe	Gln 435
60	Ala	Leu	Gly	Leu	Leu 440	Ser	Val	Ala	Val	Arg 445	Ser	Glu	Phe	Lys	Val 450
65	Tyr	Leu	Pro	Arg	Val 455	Leu	Asp	Ile	Ile	Arg 460	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro 465

ES 2 374 954 T3

	Lys	Asp	Phe	Ala	His 470	Lys	Arg	Gln	Lys	Ala 475	Met	Gln	Val	Asp	Ala 480
5	Thr	Val	Phe	Thr	Cys 485	Ile	Ser	Met	Leu	Ala 490	Arg	Ala	Met	Gly	Pro 495
	Gly	Ile	Gln	Gln	Asp 500	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu 505	Glu	Pro	Met	Leu	Ala 510
10	Val	Gly	Leu	Ser	Pro 515	Ala	Leu	Thr	Ala	Val 520	Leu	Tyr	Asp	Leu	Ser 525
	Arg	Gln	Ile	Pro	Gln 530	Leu	Lys	Lys	Asp	Ile 535	Gln	Asp	Gly	Leu	Leu 540
15	Lys	Met	Leu	Ser	Leu 545	Val	Leu	Met	His	Lys 550	Pro	Leu	Arg	His	Pro 555
20	Gly	Met	Pro	Lys	Gly 560	Leu	Ala	His	Gln	Leu 565	Ala	Ser	Pro	Gly	Leu 570
	Thr	Thr	Leu	Pro	Glu 575	Ala	Ser	Asp	Val	Gly 580	Ser	Ile	Thr	Leu	Ala 585
25	Leu	Arg	Thr	Leu	Gly 590	Ser	Phe	Glu	Phe	Glu 595	Gly	His	Ser	Leu	Thr 600
	Gln	Phe	Val	Arg	His 605	Cys	Ala	Asp	His	Phe 610	Leu	Asn	Ser	Glu	His 615
30	Lys	Glu	Ile	Arg	Met 620	Glu	Ala	Ala	Arg	Thr 625	Cys	Ser	Arg	Leu	Leu 630
35	Thr	Pro	Ser	Ile	His 635	Leu	Ile	Ser	Gly	His 640	Ala	His	Val	Val	Ser 645
	Gln	Thr	Ala	Val	Gln 650	Val	Val	Ala	Asp	Val 655	Leu	Ser	Lys	Leu	Leu 660
40	Val	Val	Gly	Ile	Thr 665	Asp	Pro	Asp	Pro	Asp 670	Ile	Arg	Tyr	Cys	Val 675
	Leu	Ala	Ser	Leu	Asp 680	Glu	Arg	Phe	Asp	Ala 685	His	Leu	Ala	Gln	Ala 690
45	Glu	Asn	Leu	Gln	Ala 695	Leu	Phe	Val	Ala	Leu 700	Asn	Asp	Gln	Val	Phe 705
50	Glu	Ile	Arg	Glu	Leu 710	Ala	Ile	Cys	Thr	Val 715	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser 720
	Met	Asn	Pro	Ala	Phe 725	Val	Met	Pro	Phe	Leu 730	Arg	Lys	Met	Leu	Ile 735
55	Gln	Ile	Leu	Thr	Glu 740	Leu	Glu	His	Ser	Gly 745	Ile	Gly	Arg	Ile	Lys 750
	Glu	Gln	Ser	Ala	Arg 755	Met	Leu	Gly	His	Leu 760	Val	Ser	Asn	Ala	Pro 765
60	Arg	Leu	Ile	Arg	Pro 770	Tyr	Met	Glu	Pro	Ile 775	Leu	Lys	Ala	Leu	Ile 780
65	Leu	Lys	Leu	Lys	Asp 785	Pro	Asp	Pro	Asp	Pro 790	Asn	Pro	Gly	Val	Ile 795
	Asn	Asn	Val	Leu	Ala 800	Thr	Ile	Gly	Glu	Leu 805	Ala	Gln	Val	Ser	Gly 810

ES 2 374 954 T3

Leu Glu Met Arg Lys Trp Val Asp Glu Leu Phe Ile Ile Ile Met  
 815 820 825  
 5 Asp Met Leu Gln Asp Ser Ser Leu Leu Ala Lys Arg Gln Val Ala  
 830 835 840  
 Leu Trp Thr Leu Gly Gln Leu Val Ala Ser Thr Gly Tyr Val Val  
 845 850 855  
 10 Glu Pro Tyr Arg Lys Tyr Pro Thr Leu Leu Glu Val Leu Leu Asn  
 860 865 870  
 Phe Leu Lys Thr Glu Gln Asn Gln Gly Thr Arg Arg Glu Ala Ile  
 875 880 885  
 15 Arg Val Leu Gly Leu Leu Gly Ala Leu Asp Pro Tyr Lys His Lys  
 890 895 900  
 20 Val Asn Ile Gly Met Ile Asp Gln Ser Arg Asp Ala Ser Ala Val  
 905 910 915  
 Ser Leu Ser Glu Ser Lys Ser Ser Gln Asp Ser Ser Asp Tyr Ser  
 920 925 930  
 25 Thr Ser Glu Met Leu Val Asn Met Gly Asn Leu Pro Leu Asp Glu  
 935 940 945  
 Phe Tyr Pro Ala Val Ser Met Val Ala Leu Met Arg Ile Phe Arg  
 950 955 960  
 30 Asp Gln Ser Leu Ser His His His Thr Met Val Val Gln Ala Ile  
 965 970 975  
 35 Thr Phe Ile Phe Lys Ser Leu Gly Leu Lys Cys Val Gln Phe Leu  
 980 985 990  
 Pro Gln Val Met Pro Thr Phe Leu Asn Val Ile Arg Val Cys Asp  
 995 1000 1005  
 40 Gly Ala Ile Arg Glu Phe Leu Phe Gln Gln Leu Gly Met Leu Val  
 1010 1015 1020  
 Ser Phe Val Lys Ser His Ile Arg Pro Tyr Met Asp Glu Ile Val  
 1025 1030 1035  
 45 Thr Leu Met Arg Glu Phe Trp Val Met Asn Thr Ser Ile Gln Ser  
 1040 1045 1050  
 50 Thr Ile Ile Leu Leu Ile Glu Gln Ile Val Val Ala Leu Gly Gly  
 1055 1060 1065  
 Glu Phe Lys Leu Tyr Leu Pro Gln Leu Ile Pro His Met Leu Arg  
 1070 1075 1080  
 55 Val Phe Met His Asp Asn Ser Pro Gly Arg Ile Val Ser Ile Lys  
 1085 1090 1095  
 60 Leu Leu Ala Ala Ile Gln Leu Phe Gly Ala Asn Leu Asp Asp Tyr  
 1100 1105 1110  
 Leu His Leu Leu Leu Pro Pro Ile Val Lys Leu Phe Asp Ala Pro  
 1115 1120 1125  
 65 Glu Ala Pro Leu Pro Ser Arg Lys Ala Ala Leu Glu Thr Val Asp  
 1130 1135 1140  
 Arg Leu Thr Glu Ser Leu Asp Phe Thr Asp Tyr Ala Ser Arg Ile

ES 2 374 954 T3

	1145		1150		1155
	Ile His Pro Ile Val	Arg Thr Leu Asp Gln	Ser Pro Glu Leu Arg		
	1160		1165		1170
5	Ser Thr Ala Met Asp	Thr Leu Ser Ser Leu	Val Phe Gln Leu Gly		
	1175		1180		1185
10	Lys Lys Tyr Gln Ile	Phe Ile Pro Met Val	Asn Lys Val Leu Val		
	1190		1195		1200
	Arg His Arg Ile Asn	His Gln Arg Tyr Asp	Val Leu Ile Cys Arg		
	1205		1210		1215
15	Ile Val Lys Gly Tyr	Thr Leu Ala Asp Glu	Glu Glu Asp Pro Leu		
	1220		1225		1230
	Ile Tyr Gln His Arg	Met Leu Arg Ser Gly	Gln Gly Asp Ala Leu		
	1235		1240		1245
20	Ala Ser Gly Pro Val	Glu Thr Gly Pro Met	Lys Lys Leu His Val		
	1250		1255		1260
	Ser Thr Ile Asn Leu	Gln Lys Ala Trp Gly	Ala Ala Arg Arg Val		
	1265		1270		1275
25	Ser Lys Asp Asp Trp	Leu Glu Trp Leu Arg	Arg Leu Ser Leu Glu		
	1280		1285		1290
30	Leu Leu Lys Asp Ser	Ser Ser Pro Ser Leu	Arg Ser Cys Trp Ala		
	1295		1300		1305
	Leu Ala Gln Ala Tyr	Asn Pro Met Ala Arg	Asp Leu Phe Asn Ala		
	1310		1315		1320
35	Ala Phe Val Ser Cys	Trp Ser Glu Leu Asn	Glu Asp Gln Gln Asp		
	1325		1330		1335
	Glu Leu Ile Arg Ser	Ile Glu Leu Ala Leu	Thr Ser Gln Asp Ile		
	1340		1345		1350
40	Ala Glu Val Thr Gln	Thr Leu Leu Asn Leu	Ala Glu Phe Met Glu		
	1355		1360		1365
45	His Ser Asp Lys Gly	Pro Leu Pro Leu Arg	Asp Asp Asn Gly Ile		
	1370		1375		1380
	Val Leu Leu Gly Glu	Arg Ala Ala Lys Cys	Arg Ala Tyr Ala Lys		
	1385		1390		1395
50	Ala Leu His Tyr Lys	Glu Leu Glu Phe Gln	Lys Gly Pro Thr Pro		
	1400		1405		1410
	Ala Ile Leu Glu Ser	Leu Ile Ser Ile Asn	Asn Lys Leu Gln Gln		
	1415		1420		1425
	Pro Glu Ala Ala Ala	Gly Val Leu Glu Tyr	Ala Met Lys His Phe		
	1430		1435		1440
60	Gly Glu Leu Glu Ile	Gln Ala Thr Trp Tyr	Glu Lys Leu His Glu		
	1445		1450		1455
	Trp Glu Asp Ala Leu	Val Ala Tyr Asp Lys	Lys Met Asp Thr Asn		
	1460		1465		1470
65	Lys Asp Asp Pro Glu	Leu Met Leu Gly Arg	Met Arg Cys Leu Glu		
	1475		1480		1485

ES 2 374 954 T3

Ala Leu Gly Glu Trp Gly Gln Leu His Gln Gln Cys Cys Glu Lys  
1490 1495 1500

5 Trp Thr Leu Val Asn Asp Glu Thr Gln Ala Lys Met Ala Arg Met  
1505 1510 1515

Ala Ala Ala Ala Ala Trp Gly Leu Gly Gln Trp Asp Ser Met Glu  
1520 1525 1530

10 Glu Tyr Thr Cys Met Ile Pro Arg Asp Thr His Asp Gly Ala Phe  
1535 1540 1545

Tyr Arg Ala Val Leu Ala Leu His Gln Asp Leu Phe Ser Leu Ala  
1550 1555 1560

15 Gln Gln Cys Ile Asp Lys Ala Arg Asp Leu Leu Asp Ala Glu Leu  
1565 1570 1575

20 Thr Ala Met Ala Gly Glu Ser Tyr Ser Arg Ala Tyr Gly Ala Met  
1580 1585 1590

Val Ser Cys His Met Leu Ser Glu Leu Glu Glu Val Ile Gln Tyr  
1595 1600 1605

25 Lys Leu Val Pro Glu Arg Arg Glu Ile Ile Arg Gln Ile Trp Trp  
1610 1615 1620

Glu Arg Leu Gln Gly Cys Gln Arg Ile Val Glu Asp Trp Gln Lys  
1625 1630 1635

30 Ile Leu Met Val Arg Ser Leu Val Val Ser Pro His Glu Asp Met  
1640 1645 1650

35 Arg Thr Trp Leu Lys Tyr Ala Ser Leu Cys Gly Lys Ser Gly Arg  
1655 1660 1665

Leu Ala Leu Ala His Lys Thr Leu Val Leu Leu Leu Gly Val Asp  
1670 1675 1680

40 Pro Ser Arg Gln Leu Asp His Pro Leu Pro Thr Val His Pro Gln  
1685 1690 1695

Val Thr Tyr Ala Tyr Met Lys Asn Met Trp Lys Ser Ala Arg Lys  
1700 1705 1710

45 Ile Asp Ala Phe Gln His Met Gln His Phe Val Gln Thr Met Gln  
1715 1720 1725

Gln Gln Ala Gln His Ala Ile Ala Thr Glu Asp Gln Gln His Lys  
1730 1735 1740

50 Gln Glu Leu His Lys Leu Met Ala Arg Cys Phe Leu Lys Leu Gly  
1745 1750 1755

55 Glu Trp Gln Leu Asn Leu Gln Gly Ile Asn Glu Ser Thr Ile Pro  
1760 1765 1770

Lys Val Leu Gln Tyr Tyr Ser Ala Ala Thr Glu His Asp Arg Ser  
1775 1780 1785

60 Trp Tyr Lys Ala Trp His Ala Trp Ala Val Met Asn Phe Glu Ala  
1790 1795 1800

65 Val Leu His Tyr Lys His Gln Asn Gln Ala Arg Asp Glu Lys Lys  
1805 1810 1815

Lys Leu Arg His Ala Ser Gly Ala Asn Ile Thr Asn Ala Thr Thr  
1820 1825 1830

ES 2 374 954 T3

Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Ser Thr Glu  
1835 1840 1845  
5 Gly Ser Asn Ser Glu Ser Glu Ala Glu Ser Thr Glu Asn Ser Pro  
1850 1855 1860  
Thr Pro Ser Pro Leu Gln Lys Lys Val Thr Glu Asp Leu Ser Lys  
10 1865 1870 1875  
Thr Leu Leu Met Tyr Thr Val Pro Ala Val Gln Gly Phe Phe Arg  
1880 1885 1890  
15 Ser Ile Ser Leu Ser Arg Gly Asn Asn Leu Gln Asp Thr Leu Arg  
1895 1900 1905  
Val Leu Thr Leu Trp Phe Asp Tyr Gly His Trp Pro Asp Val Asn  
1910 1915 1920  
20 Glu Ala Leu Val Glu Gly Val Lys Ala Ile Gln Ile Asp Thr Trp  
1925 1930 1935  
Leu Gln Val Ile Pro Gln Leu Ile Ala Arg Ile Asp Thr Pro Arg  
25 1940 1945 1950  
Pro Leu Val Gly Arg Leu Ile His Gln Leu Leu Thr Asp Ile Gly  
1955 1960 1965  
30 Arg Tyr His Pro Gln Ala Leu Ile Tyr Pro Leu Thr Val Ala Ser  
1970 1975 1980  
Lys Ser Thr Thr Thr Ala Arg His Asn Ala Ala Asn Lys Ile Leu  
1985 1990 1995  
35 Lys Asn Met Cys Glu His Ser Asn Thr Leu Val Gln Gln Ala Met  
2000 2005 2010  
Met Val Ser Glu Glu Leu Ile Arg Val Ala Ile Leu Trp His Glu  
40 2015 2020 2025  
Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly  
2030 2035 2040  
45 Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His  
2045 2050 2055  
Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe  
2060 2065 2070  
50 Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys  
2075 2080 2085  
Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala  
55 2090 2095 2100  
Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Gln Leu  
2105 2110 2115  
60 Pro Gln Leu Thr Ser Leu Glu Leu Gln Tyr Val Ser Pro Lys Leu  
2120 2125 2130  
Leu Met Cys Arg Asp Leu Glu Leu Ala Val Pro Gly Thr Tyr Asp  
2135 2140 2145  
65 Pro Asn Gln Pro Ile Ile Arg Ile Gln Ser Ile Ala Pro Ser Leu  
2150 2155 2160  
Gln Val Ile Thr Ser Lys Gln Arg Pro Arg Lys Leu Thr Leu Met

ES 2 374 954 T3

		2165				2170							2175		
	Gly	Ser	Asn	Gly	His	Glu	Phe	Val	Phe	Leu	Leu	Lys	Gly	His	Glu
				2180					2185					2190	
5	Asp	Leu	Arg	Gln	Asp	Glu	Arg	Val	Met	Gln	Leu	Phe	Gly	Leu	Val
				2195					2200					2205	
10	Asn	Thr	Leu	Leu	Ala	Asn	Asp	Pro	Thr	Ser	Leu	Arg	Lys	Asn	Leu
				2210					2215					2220	
	Ser	Ile	Gln	Arg	Tyr	Ala	Val	Ile	Pro	Leu	Ser	Thr	Asn	Ser	Gly
				2225					2230					2235	
15	Leu	Ile	Gly	Trp	Val	Pro	His	Cys	Asp	Thr	Leu	His	Ala	Leu	Ile
				2240					2245					2250	
	Arg	Asp	Tyr	Arg	Glu	Lys	Lys	Lys	Ile	Leu	Leu	Asn	Ile	Glu	His
20				2255					2260					2265	
	Arg	Ile	Met	Leu	Arg	Met	Ala	Pro	Asp	Tyr	Asp	His	Leu	Thr	Leu
				2270					2275					2280	
25	Met	Gln	Lys	Val	Glu	Val	Phe	Glu	His	Ala	Val	Asn	Asn	Thr	Ala
				2285					2290					2295	
	Gly	Asp	Asp	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Trp	Leu	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser
				2300					2305					2310	
30	Glu	Val	Trp	Phe	Asp	Arg	Arg	Thr	Asn	Tyr	Thr	Arg	Ser	Leu	Ala
				2315					2320					2325	
	Val	Met	Ser	Met	Val	Gly	Tyr	Ile	Leu	Gly	Leu	Gly	Asp	Arg	His
35				2330					2335					2340	
	Pro	Ser	Asn	Leu	Met	Leu	Asp	Arg	Leu	Ser	Gly	Lys	Ile	Leu	His
				2345					2350					2355	
40	Ile	Asp	Phe	Gly	Asp	Cys	Phe	Glu	Val	Ala	Met	Thr	Arg	Glu	Lys
				2360					2365					2370	
	Phe	Pro	Glu	Lys	Ile	Pro	Phe	Arg	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Asn
				2375					2380					2385	
45	Ala	Met	Glu	Val	Thr	Gly	Leu	Asp	Gly	Asn	Tyr	Arg	Ile	Thr	Cys
				2390					2395					2400	
	His	Thr	Val	Met	Glu	Val	Leu	Arg	Glu	His	Lys	Asp	Ser	Val	Met
50				2405					2410					2415	
	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Phe	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Leu	Asn	Trp	Arg
				2420					2425					2430	
55	Leu	Met	Asp	Thr	Asn	Thr	Lys	Gly	Asn	Lys	Arg	Ser	Arg	Thr	Arg
				2435					2440					2445	
	Thr	Asp	Ser	Tyr	Ser	Ala	Gly	Gln	Ser	Val	Glu	Ile	Leu	Asp	Gly
				2450					2455					2460	
60	Val	Glu	Leu	Gly	Glu	Pro	Ala	His	Lys	Lys	Thr	Gly	Thr	Thr	Val
				2465					2470					2475	
	Pro	Glu	Ser	Ile	His	Ser	Phe	Ile	Gly	Asp	Gly	Leu	Val	Lys	Pro
				2480					2485					2490	
65	Glu	Ala	Leu	Asn	Lys	Lys	Ala	Ile	Gln	Ile	Ile	Asn	Arg	Val	Arg
				2495					2500					2505	



ES 2 374 954 T3

Asp Lys Leu Thr Gly Arg Asp Phe Ser His Asp Asp Thr Leu Asp  
 2510 2515 2520  
 5 Val Pro Thr Gln Val Glu Leu Leu Ile Lys Gln Ala Thr Ser His  
 2525 2530 2535  
 Glu Asn Leu Cys Gln Cys Tyr Ile Gly Trp Cys Pro Phe Trp  
 2540 2545  
 10 <210> 64  
 <211> 1356  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 15 <400> 64  
 Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val  
 1 5 10 15  
 20 Glu Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp  
 20 25 30  
 Leu Pro Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala  
 35 40 45  
 25 Asn Thr Thr Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp  
 50 55 60  
 Trp Leu Trp Pro Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu  
 65 70 75  
 30 Val Thr Glu Cys Ser Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile  
 80 85 90  
 35 Pro Lys Val Ile Gly Asn Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr  
 95 100 105  
 Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp  
 110 115 120  
 40 Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser Val Ser Asp Gln His Gly Val  
 125 130 135  
 Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys Thr Val Val Ile Pro Cys  
 140 145 150  
 45 Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser Leu Cys Ala Arg Tyr  
 155 160 165  
 50 Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg Ile Ser Trp Asp  
 170 175 180  
 Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile Ser Tyr Ala  
 185 190 195  
 55 Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser Tyr Gln  
 200 205 210  
 Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr Asp  
 215 220 225  
 60 Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu  
 230 235 240  
 65 Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly  
 245 250 255  
 Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys  
 260 265 270

ES 2 374 954 T3

Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met  
 275 280 285  
 5 Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser  
 290 295 300  
 Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr  
 10 305 310 315  
 Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val  
 320 325 330  
 15 Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly  
 335 340 345  
 Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro  
 350 355 360  
 20 Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu Glu Ser Asn His  
 365 370 375  
 Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu Val Ser Glu  
 25 380 385 390  
 Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro Ile Ser  
 395 400 405  
 30 Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val Pro  
 410 415 420  
 Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val Asp Ser Tyr  
 425 430 435  
 35 Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr Ala Ile  
 440 445 450  
 Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu Glu  
 40 455 460 465  
 Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr  
 470 475 480  
 45 Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn  
 485 490 495  
 Lys Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys  
 500 505 510  
 50 Asn Lys Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser  
 515 520 525  
 Ala Leu Tyr Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu  
 530 535 540  
 55 Arg Val Ile Ser Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu  
 545 550 555  
 60 Gln Pro Asp Met Gln Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp  
 560 565 570  
 Cys Thr Ala Asp Arg Ser Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys  
 575 580 585  
 65 Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr  
 590 595 600  
 Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr

ES 2 374 954 T3

				605					610				615		
	Met	Phe	Ser	Asn	Ser 620	Thr	Asn	Asp	Ile	Leu 625	Ile	Met	Glu	Leu	Lys 630
5	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln 635	Asp	Gln	Gly	Asp	Tyr 640	Val	Cys	Leu	Ala	Gln 645
10	Asp	Arg	Lys	Thr	Lys 650	Lys	Arg	His	Cys	Val 655	Val	Arg	Gln	Leu	Thr 660
	Val	Leu	Glu	Arg	Val 665	Ala	Pro	Thr	Ile	Thr 670	Gly	Asn	Leu	Glu	Asn 675
15	Gln	Thr	Thr	Ser	Ile 680	Gly	Glu	Ser	Ile	Glu 685	Val	Ser	Cys	Thr	Ala 690
	Ser	Gly	Asn	Pro	Pro 695	Pro	Gln	Ile	Met	Trp 700	Phe	Lys	Asp	Asn	Glu 705
20	Thr	Leu	Val	Glu	Asp 710	Ser	Gly	Ile	Val	Leu 715	Lys	Asp	Gly	Asn	Arg 720
25	Asn	Leu	Thr	Ile	Arg 725	Arg	Val	Arg	Lys	Glu 730	Asp	Glu	Gly	Leu	Tyr 735
	Thr	Cys	Gln	Ala	Cys 740	Ser	Val	Leu	Gly	Cys 745	Ala	Lys	Val	Glu	Ala 750
30	Phe	Phe	Ile	Ile	Glu 755	Gly	Ala	Gln	Glu	Lys 760	Thr	Asn	Leu	Glu	Ile 765
	Ile	Ile	Leu	Val	Gly 770	Thr	Ala	Val	Ile	Ala 775	Met	Phe	Phe	Trp	Leu 780
35	Leu	Leu	Val	Ile	Ile 785	Leu	Arg	Thr	Val	Lys 790	Arg	Ala	Asn	Gly	Gly 795
40	Glu	Leu	Lys	Thr	Gly 800	Tyr	Leu	Ser	Ile	Val 805	Met	Asp	Pro	Asp	Glu 810
	Leu	Pro	Leu	Asp	Glu 815	His	Cys	Glu	Arg	Leu 820	Pro	Tyr	Asp	Ala	Ser 825
45	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro 830	Arg	Asp	Arg	Leu	Lys 835	Leu	Gly	Lys	Pro	Leu 840
	Gly	Arg	Gly	Ala	Phe 845	Gly	Gln	Val	Ile	Glu 850	Ala	Asp	Ala	Phe	Gly 855
50	Ile	Asp	Lys	Thr	Ala 860	Thr	Cys	Arg	Thr	Val 865	Ala	Val	Lys	Met	Leu 870
55	Lys	Glu	Gly	Ala	Thr 875	His	Ser	Glu	His	Arg 880	Ala	Leu	Met	Ser	Glu 885
	Leu	Lys	Ile	Leu	Ile 890	His	Ile	Gly	His	His 895	Leu	Asn	Val	Val	Asn 900
60	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys 905	Thr	Lys	Pro	Gly	Gly 910	Pro	Leu	Met	Val	Ile 915
	Val	Glu	Phe	Cys	Lys 920	Phe	Gly	Asn	Leu	Ser 925	Thr	Tyr	Leu	Arg	Ser 930
65	Lys	Arg	Asn	Glu	Phe 935	Val	Pro	Tyr	Lys	Thr 940	Lys	Gly	Ala	Arg	Phe 945

ES 2 374 954 T3

Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys  
 950 955 960  
 5 Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser  
 965 970 975  
 Gly Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu  
 980 985 990  
 10 Ala Pro Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu  
 995 1000 1005  
 Ile Cys Tyr Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala  
 1010 1015 1020  
 15 Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu  
 1025 1030 1035  
 20 Leu Ser Glu Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala  
 1040 1045 1050  
 Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala  
 1055 1060 1065  
 25 Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg  
 1070 1075 1080  
 Val Tyr Thr Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu  
 1085 1090 1095  
 30 Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys  
 1100 1105 1110  
 35 Ile Asp Glu Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met  
 1115 1120 1125  
 Arg Ala Pro Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu  
 1130 1135 1140  
 40 Asp Cys Trp His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu  
 1145 1150 1155  
 Leu Val Glu His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln  
 1160 1165 1170  
 45 Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser  
 1175 1180 1185  
 50 Met Glu Glu Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser  
 1190 1195 1200  
 Cys Met Glu Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp  
 1205 1210 1215  
 55 Asn Thr Ala Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys  
 1220 1225 1230  
 Ser Arg Pro Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu  
 1235 1240 1245  
 60 Glu Pro Glu Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser  
 1250 1255 1260  
 65 Gly Met Val Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg  
 1265 1270 1275  
 Thr Lys Leu Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser  
 1280 1285 1290

ES 2 374 954 T3

Arg Glu Ser Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr  
 1295 1300 1305  
 5 Gln Ser Gly Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser  
 1310 1315 1320  
 Ser Glu Glu Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln  
 10 1325 1330 1335  
 Thr Gly Ser Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr  
 1340 1345 1350  
 15 Leu Ser Ser Pro Pro Val  
 1355  
 <210> 65  
 <211> 400  
 <212> PRT  
 20 <213> Homo sapiens  
 <400> 65  
 Met Leu Ala Arg Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn  
 1 5 10 15  
 25 Pro Thr Ile Ala Glu Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser  
 20 25 30  
 Glu Ala Asn Leu Val Asp Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu  
 30 35 40 45  
 Leu Asp Glu Gln Gln Lys Lys Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln  
 50 55 60  
 Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Phe Glu Arg Ile  
 65 70 75  
 Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly Val Val Thr Lys Val Gln  
 80 85 90  
 40 His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu  
 95 100 105  
 Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln  
 45 110 115 120  
 Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly Phe Tyr Gly  
 125 130 135  
 50 Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu His Met  
 140 145 150  
 Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg Ile  
 155 160 165  
 55 Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly  
 170 175 180  
 Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val  
 60 185 190 195  
 Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys Leu  
 200 205 210  
 65 Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Ser Met Ala Asn  
 215 220 225  
 Ser Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Glu Arg Leu Gln

ES 2 374 954 T3

				230					235				240		
	Gly	Thr	His	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Asp	Ile	Trp	Ser	Met	Gly	Leu
					245					250					255
5	Ser	Leu	Val	Glu	Leu	Ala	Val	Gly	Arg	Tyr	Pro	Ile	Pro	Pro	Pro
					260					265					270
10	Asp	Ala	Lys	Glu	Leu	Glu	Ala	Ile	Phe	Gly	Arg	Pro	Val	Val	Asp
					275					280					285
	Gly	Glu	Glu	Gly	Glu	Pro	His	Ser	Ile	Ser	Pro	Arg	Pro	Arg	Pro
					290					295					300
15	Pro	Gly	Arg	Pro	Val	Ser	Gly	His	Gly	Met	Asp	Ser	Arg	Pro	Ala
					305					310					315
	Met	Ala	Ile	Phe	Glu	Leu	Leu	Asp	Tyr	Ile	Val	Asn	Glu	Pro	Pro
					320					325					330
20	Pro	Lys	Leu	Pro	Asn	Gly	Val	Phe	Thr	Pro	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe
					335					340					345
	Val	Asn	Lys	Cys	Leu	Ile	Lys	Asn	Pro	Ala	Glu	Arg	Ala	Asp	Leu
					350					355					360
25	Lys	Met	Leu	Thr	Asn	His	Thr	Phe	Ile	Lys	Arg	Ser	Glu	Val	Glu
					365					370					375
30	Glu	Val	Asp	Phe	Ala	Gly	Trp	Leu	Cys	Lys	Thr	Leu	Arg	Leu	Asn
					380					385					390
	Gln	Pro	Gly	Thr	Pro	Thr	Arg	Thr	Ala	Val					
					395					400					
35															
	<210> 66														
	<211> 1390														
	<212> PRT														
	<213> Homo sapiens														
40															
	<400> 66														
	Met	Lys	Ala	Pro	Ala	Val	Leu	Ala	Pro	Gly	Ile	Leu	Val	Leu	Leu
	1				5					10					15
45	Phe	Thr	Leu	Val	Gln	Arg	Ser	Asn	Gly	Glu	Cys	Lys	Glu	Ala	Leu
					20					25					30
	Ala	Lys	Ser	Glu	Met	Asn	Val	Asn	Met	Lys	Tyr	Gln	Leu	Pro	Asn
					35					40					45
50	Phe	Thr	Ala	Glu	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Val	Ile	Leu	His	Glu	His
					50					55					60
	His	Ile	Phe	Leu	Gly	Ala	Thr	Asn	Tyr	Ile	Tyr	Val	Leu	Asn	Glu
					65					70					75
	Glu	Asp	Leu	Gln	Lys	Val	Ala	Glu	Tyr	Lys	Thr	Gly	Pro	Val	Leu
					80					85					90
60	Glu	His	Pro	Asp	Cys	Phe	Pro	Cys	Gln	Asp	Cys	Ser	Ser	Lys	Ala
					95					100					105
	Asn	Leu	Ser	Gly	Gly	Val	Trp	Lys	Asp	Asn	Ile	Asn	Met	Ala	Leu
					110					115					120
65	Val	Val	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Gln	Leu	Ile	Ser	Cys	Gly	Ser
					125					130					135

ES 2 374 954 T3

	Val	Asn	Arg	Gly	Thr 140	Cys	Gln	Arg	His	Val 145	Phe	Pro	His	Asn	His 150
5	Thr	Ala	Asp	Ile	Gln 155	Ser	Glu	Val	His	Cys 160	Ile	Phe	Ser	Pro	Gln 165
	Ile	Glu	Glu	Pro	Ser 170	Gln	Cys	Pro	Asp	Cys 175	Val	Val	Ser	Ala	Leu 180
10	Gly	Ala	Lys	Val	Leu 185	Ser	Ser	Val	Lys	Asp 190	Arg	Phe	Ile	Asn	Phe 195
	Phe	Val	Gly	Asn	Thr 200	Ile	Asn	Ser	Ser	Tyr 205	Phe	Pro	Asp	His	Pro 210
15	Leu	His	Ser	Ile	Ser 215	Val	Arg	Arg	Leu	Lys 220	Glu	Thr	Lys	Asp	Gly 225
	Phe	Met	Phe	Leu	Thr 230	Asp	Gln	Ser	Tyr	Ile 235	Asp	Val	Leu	Pro	Glu 240
20	Phe	Arg	Asp	Ser	Tyr 245	Pro	Ile	Lys	Tyr	Val 250	His	Ala	Phe	Glu	Ser 255
	Asn	Asn	Phe	Ile	Tyr 260	Phe	Leu	Thr	Val	Gln 265	Arg	Glu	Thr	Leu	Asp 270
	Ala	Gln	Thr	Phe	His 275	Thr	Arg	Ile	Ile	Arg 280	Phe	Cys	Ser	Ile	Asn 285
30	Ser	Gly	Leu	His	Ser 290	Tyr	Met	Glu	Met	Pro 295	Leu	Glu	Cys	Ile	Leu 300
	Thr	Glu	Lys	Arg	Lys 305	Lys	Arg	Ser	Thr	Lys 310	Lys	Glu	Val	Phe	Asn 315
	Ile	Leu	Gln	Ala	Ala 320	Tyr	Val	Ser	Lys	Pro 325	Gly	Ala	Gln	Leu	Ala 330
40	Arg	Gln	Ile	Gly	Ala 335	Ser	Leu	Asn	Asp	Asp 340	Ile	Leu	Phe	Gly	Val 345
	Phe	Ala	Gln	Ser	Lys 350	Pro	Asp	Ser	Ala	Glu 355	Pro	Met	Asp	Arg	Ser 360
45	Ala	Met	Cys	Ala	Phe 365	Pro	Ile	Lys	Tyr	Val 370	Asn	Asp	Phe	Phe	Asn 375
	Lys	Ile	Val	Asn	Lys 380	Asn	Asn	Val	Arg	Cys 385	Leu	Gln	His	Phe	Tyr 390
50	Gly	Pro	Asn	His	Glu 395	His	Cys	Phe	Asn	Arg 400	Thr	Leu	Leu	Arg	Asn 405
	Ser	Ser	Gly	Cys	Glu 410	Ala	Arg	Arg	Asp	Glu 415	Tyr	Arg	Thr	Glu	Phe 420
	Thr	Thr	Ala	Leu	Gln 425	Arg	Val	Asp	Leu	Phe 430	Met	Gly	Gln	Phe	Ser 435
60	Glu	Val	Leu	Leu	Thr 440	Ser	Ile	Ser	Thr	Phe 445	Ile	Lys	Gly	Asp	Leu 450
	Thr	Ile	Ala	Asn	Leu 455	Gly	Thr	Ser	Glu	Gly 460	Arg	Phe	Met	Gln	Val 465
65	Val	Val	Ser	Arg	Ser 470	Gly	Pro	Ser	Thr	Pro 475	His	Val	Asn	Phe	Leu 480

ES 2 374 954 T3

Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Thr  
 485 490 495  
 5 Leu Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Ile Thr Gly Lys Lys Ile  
 500 505 510  
 Thr Lys Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Arg His Phe Gln Ser  
 10 515 520 525  
 Cys Ser Gln Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val Gln Cys Gly Trp  
 530 535 540  
 15 Cys His Asp Lys Cys Val Arg Ser Glu Glu Cys Leu Ser Gly Thr  
 545 550 555  
 Trp Thr Gln Gln Ile Cys Leu Pro Ala Ile Tyr Lys Val Phe Pro  
 560 565 570  
 20 Asn Ser Ala Pro Leu Glu Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Cys Gly  
 575 580 585  
 Trp Asp Phe Gly Phe Arg Arg Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys  
 590 595 600  
 25 Thr Arg Val Leu Leu Gly Asn Glu Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser  
 605 610 615  
 Glu Ser Thr Met Asn Thr Leu Lys Cys Thr Val Gly Pro Ala Met  
 30 620 625 630  
 Asn Lys His Phe Asn Met Ser Ile Ile Ile Ser Asn Gly His Gly  
 635 640 645  
 35 Thr Thr Gln Tyr Ser Thr Phe Ser Tyr Val Asp Pro Val Ile Thr  
 650 655 660  
 Ser Ile Ser Pro Lys Tyr Gly Pro Met Ala Gly Gly Thr Leu Leu  
 40 665 670 675  
 Thr Leu Thr Gly Asn Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg His Ile  
 680 685 690  
 45 Ser Ile Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asn Ser  
 695 700 705  
 Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Ala Gln Thr Ile Ser Thr Glu Phe  
 710 715 720  
 50 Ala Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ile  
 725 730 735  
 Phe Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Val Tyr Glu Ile His Pro Thr  
 740 745 750  
 55 Lys Ser Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Gly Val Gly Lys  
 755 760 765  
 60 Asn Leu Asn Ser Val Ser Val Pro Arg Met Val Ile Asn Val His  
 770 775 780  
 Glu Ala Gly Arg Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Asn  
 785 790 795  
 65 Ser Glu Ile Ile Cys Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln Leu Asn  
 800 805 810  
 Leu Gln Leu Pro Leu Lys Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp Gly



ES 2 374 954 T3

				815					820					825	
	Ile	Leu	Ser	Lys	Tyr 830	Phe	Asp	Leu	Ile	Tyr 835	Val	His	Asn	Pro	Val 840
5	Phe	Lys	Pro	Phe	Glu 845	Lys	Pro	Val	Met	Ile 850	Ser	Met	Gly	Asn	Glu 855
10	Asn	Val	Leu	Glu	Ile 860	Lys	Gly	Asn	Asp	Ile 865	Asp	Pro	Glu	Ala	Val 870
	Lys	Gly	Glu	Val	Leu 875	Lys	Val	Gly	Asn	Lys 880	Ser	Cys	Glu	Asn	Ile 885
15	His	Leu	His	Ser	Glu 890	Ala	Val	Leu	Cys	Thr 895	Val	Pro	Asn	Asp	Leu 900
20	Leu	Lys	Leu	Asn	Ser 905	Glu	Leu	Asn	Ile	Glu 910	Trp	Lys	Gln	Ala	Ile 915
	Ser	Ser	Thr	Val	Leu 920	Gly	Lys	Val	Ile	Val 925	Gln	Pro	Asp	Gln	Asn 930
25	Phe	Thr	Gly	Leu	Ile 935	Ala	Gly	Val	Val	Ser 940	Ile	Ser	Thr	Ala	Leu 945
	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly 950	Phe	Phe	Leu	Trp	Leu 955	Lys	Lys	Arg	Lys	Gln 960
30	Ile	Lys	Asp	Leu	Gly 965	Ser	Glu	Leu	Val	Arg 970	Tyr	Asp	Ala	Arg	Val 975
35	His	Thr	Pro	His	Leu 980	Asp	Arg	Leu	Val	Ser 985	Ala	Arg	Ser	Val	Ser 990
	Pro	Thr	Thr	Glu	Met 995	Val	Ser	Asn	Glu	Ser 1000	Val	Asp	Tyr	Arg	Ala 1005
40	Thr	Phe	Pro	Glu	Asp 1010	Gln	Phe	Pro	Asn	Ser 1015	Ser	Gln	Asn	Gly	Ser 1020
	Cys	Arg	Gln	Val	Gln 1025	Tyr	Pro	Leu	Thr	Asp 1030	Met	Ser	Pro	Ile	Leu 1035
45	Thr	Ser	Gly	Asp	Ser 1040	Asp	Ile	Ser	Ser	Pro 1045	Leu	Leu	Gln	Asn	Thr 1050
50	Val	His	Ile	Asp	Leu 1055	Ser	Ala	Leu	Asn	Pro 1060	Glu	Leu	Val	Gln	Ala 1065
	Val	Gln	His	Val	Val 1070	Ile	Gly	Pro	Ser	Ser 1075	Leu	Ile	Val	His	Phe 1080
55	Asn	Glu	Val	Ile	Gly 1085	Arg	Gly	His	Phe	Gly 1090	Cys	Val	Tyr	His	Gly 1095
	Thr	Leu	Leu	Asp	Asn 1100	Asp	Gly	Lys	Lys	Ile 1105	His	Cys	Ala	Val	Lys 1110
60	Ser	Leu	Asn	Arg	Ile 1115	Thr	Asp	Ile	Gly	Glu 1120	Val	Ser	Gln	Phe	Leu 1125
65	Thr	Glu	Gly	Ile	Ile 1130	Met	Lys	Asp	Phe	Ser 1135	His	Pro	Asn	Val	Leu 1140
	Ser	Leu	Leu	Gly	Ile 1145	Cys	Leu	Arg	Ser	Glu 1150	Gly	Ser	Pro	Leu	Val 1155

ES 2 374 954 T3

Val Leu Pro Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg  
 1160 1165 1170  
 5 Asn Glu Thr His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly  
 1175 1180 1185  
 Leu Gln Val Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe  
 1190 1195 1200  
 10 Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys  
 1205 1210 1215  
 Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr  
 1220 1225 1230  
 15 Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu  
 1235 1240 1245  
 20 Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe  
 1250 1255 1260  
 Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu  
 1265 1270 1275  
 25 Leu Met Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro Asp Val Asn Thr Phe  
 1280 1285 1290  
 Asp Ile Thr Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg Arg Leu Leu Gln Pro  
 1295 1300 1305  
 30 Glu Tyr Cys Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met Leu Lys Cys Trp  
 1310 1315 1320  
 35 His Pro Lys Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu Leu Val Ser  
 1325 1330 1335  
 Arg Ile Ser Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr Val  
 1340 1345 1350  
 40 His Val Asn Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr  
 1355 1360 1365  
 Pro Ser Leu Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp Glu Val Asp  
 1370 1375 1380  
 45 Thr Arg Pro Ala Ser Phe Trp Glu Thr Ser  
 1385 1390  
 <210> 67  
 50 <211> 1068  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 67  
 55 Met Pro Pro Arg Pro Ser Ser Gly Glu Leu Trp Gly Ile His Leu  
 1 5 10 15  
 Met Pro Pro Arg Ile Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro Asn Gly Met  
 20 25 30  
 60 Ile Val Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Ile Thr Ile  
 35 40 45  
 Lys His Glu Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His Gln  
 50 55 60  
 65 Leu Leu Gln Asp Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln  
 65 70 75

ES 2 374 954 T3

Glu Ala Glu Arg Glu Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys  
 80 85 90  
 5 Asp Leu Arg Leu Phe Gln Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val  
 95 100 105  
 Gly Asn Arg Glu Glu Lys Ile Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala  
 110 115 120  
 10 Ile Gly Met Pro Val Cys Glu Phe Asp Met Val Lys Asp Pro Glu  
 125 130 135  
 Val Gln Asp Phe Arg Arg Asn Ile Leu Asn Val Cys Lys Glu Ala  
 140 145 150  
 15 Val Asp Leu Arg Asp Leu Asn Ser Pro His Ser Arg Ala Met Tyr  
 155 160 165  
 20 Val Tyr Pro Pro Asn Val Glu Ser Ser Pro Glu Leu Pro Lys His  
 170 175 180  
 Ile Tyr Asn Lys Leu Asp Lys Gly Gln Ile Ile Val Val Ile Trp  
 185 190 195  
 25 Val Ile Val Ser Pro Asn Asn Asp Lys Gln Lys Tyr Thr Leu Lys  
 200 205 210  
 Ile Asn His Asp Cys Val Pro Glu Gln Val Ile Ala Glu Ala Ile  
 215 220 225  
 30 Arg Lys Lys Thr Arg Ser Met Leu Leu Ser Ser Glu Gln Leu Lys  
 230 235 240 245  
 35 Leu Cys Val Leu Glu Tyr Gln Gly Lys Tyr Ile Leu Lys Val Cys  
 245 250 255  
 Gly Cys Asp Glu Tyr Phe Leu Glu Lys Tyr Pro Leu Ser Gln Tyr  
 260 265 270  
 40 Lys Tyr Ile Arg Ser Cys Ile Met Leu Gly Arg Met Pro Asn Leu  
 275 280 285  
 Met Leu Met Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Ser Gln Leu Pro Met Asp  
 290 295 300  
 45 Cys Phe Thr Met Pro Ser Tyr Ser Arg Arg Ile Ser Thr Ala Thr  
 305 310 315  
 50 Pro Tyr Met Asn Gly Glu Thr Ser Thr Lys Ser Leu Trp Val Ile  
 320 325 330  
 Asn Ser Ala Leu Arg Ile Lys Ile Leu Cys Ala Thr Tyr Val Asn  
 335 340 345  
 55 Val Asn Ile Arg Asp Ile Asp Lys Ile Tyr Val Arg Thr Gly Ile  
 350 355 360  
 Tyr His Gly Gly Glu Pro Leu Cys Asp Asn Val Asn Thr Gln Arg  
 365 370 375  
 60 Val Pro Cys Ser Asn Pro Arg Trp Asn Glu Trp Leu Asn Tyr Asp  
 380 385 390 395  
 65 Ile Tyr Ile Pro Asp Leu Pro Arg Ala Ala Arg Leu Cys Leu Ser  
 395 400 405  
 Ile Cys Ser Val Lys Gly Arg Lys Gly Ala Lys Glu Glu His Cys

ES 2 374 954 T3

		410		415		420										
	5	Pro	Leu	Ala	Trp	Gly 425	Asn	Ile	Asn	Leu	Phe 430	Asp	Tyr	Thr	Asp	Thr 435
		Leu	Val	Ser	Gly	Lys 440	Met	Ala	Leu	Asn	Leu 445	Trp	Pro	Val	Pro	His 450
	10	Gly	Leu	Glu	Asp	Leu 455	Leu	Asn	Pro	Ile	Gly 460	Val	Thr	Gly	Ser	Asn 465
		Pro	Asn	Lys	Glu	Thr 470	Pro	Cys	Leu	Glu	Leu 475	Glu	Phe	Asp	Trp	Phe 480
	15	Ser	Ser	Val	Val	Lys 485	Phe	Pro	Asp	Met	Ser 490	Val	Ile	Glu	Glu	His 495
		Ala	Asn	Trp	Ser	Val 500	Ser	Arg	Glu	Ala	Gly 505	Phe	Ser	Tyr	Ser	His 510
	20	Ala	Gly	Leu	Ser	Asn 515	Arg	Leu	Ala	Arg	Asp 520	Asn	Glu	Leu	Arg	Glu 525
		Asn	Asp	Lys	Glu	Gln 530	Leu	Lys	Ala	Ile	Ser 535	Thr	Arg	Asp	Pro	Leu 540
	25	Ser	Glu	Ile	Thr	Glu 545	Gln	Glu	Lys	Asp	Phe 550	Leu	Trp	Ser	His	Arg 555
	30	His	Tyr	Cys	Val	Thr 560	Ile	Pro	Glu	Ile	Leu 565	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu 570
		Ser	Val	Lys	Trp	Asn 575	Ser	Arg	Asp	Glu	Val 580	Ala	Gln	Met	Tyr	Cys 585
	35	Leu	Val	Lys	Asp	Trp 590	Pro	Pro	Ile	Lys	Pro 595	Glu	Gln	Ala	Met	Glu 600
		Leu	Leu	Asp	Cys	Asn 605	Tyr	Pro	Asp	Pro	Met 610	Val	Arg	Gly	Phe	Ala 615
	40	Val	Arg	Cys	Leu	Glu 620	Lys	Tyr	Leu	Thr	Asp 625	Asp	Lys	Leu	Ser	Gln 630
		Tyr	Leu	Ile	Gln	Leu 635	Val	Gln	Val	Leu	Lys 640	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Leu 645
	45	Asp	Asn	Leu	Leu	Val 650	Arg	Phe	Leu	Leu	Lys 655	Lys	Ala	Leu	Thr	Asn 660
	50	Gln	Arg	Ile	Gly	His 665	Phe	Phe	Phe	Trp	His 670	Leu	Lys	Ser	Glu	Met 675
		His	Asn	Lys	Thr	Val 680	Ser	Gln	Arg	Phe	Gly 685	Leu	Leu	Leu	Glu	Ser 690
	55	Tyr	Cys	Arg	Ala	Cys 695	Gly	Met	Tyr	Leu	Lys 700	His	Leu	Asn	Arg	Gln 705
	60	Val	Glu	Ala	Met	Glu 710	Lys	Leu	Ile	Asn	Leu 715	Thr	Asp	Ile	Leu	Lys 720
		Gln	Glu	Lys	Lys	Asp 725	Glu	Thr	Gln	Lys	Val 730	Gln	Met	Lys	Phe	Leu 735
	65	Val	Glu	Gln	Met	Arg 740	Arg	Pro	Asp	Phe	Met 745	Asp	Ala	Leu	Gln	Gly 750

ES 2 374 954 T3

Phe Leu Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn Leu Arg  
 755 760 765  
 5 Leu Glu Glu Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu Trp  
 770 775 780  
 Leu Asn Trp Glu Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln  
 785 790 795  
 10 Asn Asn Glu Ile Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp  
 800 805 810  
 Met Leu Thr Leu Gln Ile Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln  
 815 820 825  
 15 Asn Gln Gly Leu Asp Leu Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser  
 830 835 840  
 20 Ile Gly Asp Cys Val Gly Leu Ile Glu Val Val Arg Asn Ser His  
 845 850 855  
 Thr Ile Met Gln Ile Gln Cys Lys Gly Gly Leu Lys Gly Ala Leu  
 860 865 870  
 25 Gln Phe Asn Ser His Thr Leu His Gln Trp Leu Lys Asp Lys Asn  
 875 880 885  
 Lys Gly Glu Ile Tyr Asp Ala Ala Ile Asp Leu Phe Thr Arg Ser  
 890 895 900  
 30 Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Ile Leu Gly Ile Gly Asp  
 905 910 915  
 35 Arg His Asn Ser Asn Ile Met Val Lys Asp Asp Gly Gln Leu Phe  
 920 925 930  
 His Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Asp His Lys Lys Lys Lys Phe  
 935 940 945  
 40 Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe  
 950 955 960  
 Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg  
 965 970 975  
 45 Glu Phe Glu Arg Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala  
 980 985 990  
 50 Ile Arg Gln His Ala Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met  
 995 1000 1005  
 Leu Gly Ser Gly Met Pro Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala  
 1010 1015 1020  
 55 Tyr Ile Arg Lys Thr Leu Ala Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala  
 1025 1030 1035  
 Leu Glu Tyr Phe Met Lys Gln Met Asn Asp Ala His His Gly Gly  
 1040 1045 1050  
 60 Trp Thr Thr Lys Met Asp Trp Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His  
 1055 1060 1065  
 65 Ala Leu Asn

<210> 68  
 <211> 603

ES 2 374 954 T3

<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 68

5	Met	Ser	Ala	Ala	Val	Thr	Ala	Gly	Lys	Leu	Ala	Arg	Ala	Pro	Ala
	1				5					10					15
	Asp	Pro	Gly	Lys	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Ala	Ala	Pro	Gly	Ala
					20					25					30
10	Pro	Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Ala	Lys	Glu	Ile	Pro	Glu	Val	Leu	Val
					35					40					45
	Asp	Pro	Arg	Ser	Arg	Arg	Arg	Tyr	Val	Arg	Gly	Arg	Phe	Leu	Gly
15					50					55					60
	Lys	Gly	Gly	Phe	Ala	Lys	Cys	Phe	Glu	Ile	Ser	Asp	Ala	Asp	Thr
					65					70					75
20	Lys	Glu	Val	Phe	Ala	Gly	Lys	Ile	Val	Pro	Lys	Ser	Leu	Leu	Leu
					80					85					90
	Lys	Pro	His	Gln	Arg	Glu	Lys	Met	Ser	Met	Glu	Ile	Ser	Ile	His
25					95					100					105
	Arg	Ser	Leu	Ala	His	Gln	His	Val	Val	Gly	Phe	His	Gly	Phe	Phe
					110					115					120
	Glu	Asp	Asn	Asp	Phe	Val	Phe	Val	Val	Leu	Glu	Leu	Cys	Arg	Arg
30					125					130					135
	Arg	Ser	Leu	Leu	Glu	Leu	His	Lys	Arg	Arg	Lys	Ala	Leu	Thr	Glu
					140					145					150
35	Pro	Glu	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Arg	Gln	Ile	Val	Leu	Gly	Cys	Gln
					155					160					165
	Tyr	Leu	His	Arg	Asn	Arg	Val	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Lys	Leu	Gly
40					170					175					180
	Asn	Leu	Phe	Leu	Asn	Glu	Asp	Leu	Glu	Val	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe
					185					190					195
45	Gly	Leu	Ala	Thr	Lys	Val	Glu	Tyr	Asp	Gly	Glu	Arg	Lys	Lys	Thr
					200					205					210
	Leu	Cys	Gly	Thr	Pro	Asn	Tyr	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	Lys
					215					220					225
50	Lys	Gly	His	Ser	Phe	Glu	Val	Asp	Val	Trp	Ser	Ile	Gly	Cys	Ile
					230					235					240
	Met	Tyr	Thr	Leu	Leu	Val	Gly	Lys	Pro	Pro	Phe	Glu	Thr	Ser	Cys
55					245					250					255
	Leu	Lys	Glu	Thr	Tyr	Leu	Arg	Ile	Lys	Lys	Asn	Glu	Tyr	Ser	Ile
					260					265					270
60	Pro	Lys	His	Ile	Asn	Pro	Val	Ala	Ala	Ser	Leu	Ile	Gln	Lys	Met
					275					280					285
	Leu	Gln	Thr	Asp	Pro	Thr	Ala	Arg	Pro	Thr	Ile	Asn	Glu	Leu	Leu
					290					295					300
65	Asn	Asp	Glu	Phe	Phe	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Pro
					305					310					315
	Ile	Thr	Cys	Leu	Thr	Ile	Pro	Pro	Arg	Phe	Ser	Ile	Ala	Pro	Ser

ES 2 374 954 T3

				320						325				330	
	Ser	Leu	Asp	Pro	Ser 335	Asn	Arg	Lys	Pro	Leu 340	Thr	Val	Leu	Asn 345	Lys
5	Gly	Leu	Glu	Asn	Pro 350	Leu	Pro	Glu	Arg	Pro 355	Arg	Glu	Lys	Glu 360	Glu
10	Pro	Val	Val	Arg	Glu 365	Thr	Gly	Glu	Val	Val 370	Asp	Cys	His	Leu	Ser 375
	Asp	Met	Leu	Gln	Gln 380	Leu	His	Ser	Val	Asn 385	Ala	Ser	Lys	Pro	Ser 390
15	Glu	Arg	Gly	Leu	Val 395	Arg	Gln	Glu	Glu	Ala 400	Glu	Asp	Pro	Ala	Cys 405
20	Ile	Pro	Ile	Phe	Trp 410	Val	Ser	Lys	Trp	Val 415	Asp	Tyr	Ser	Asp	Lys 420
	Tyr	Gly	Leu	Gly	Tyr 425	Gln	Leu	Cys	Asp	Asn 430	Ser	Val	Gly	Val	Leu 435
25	Phe	Asn	Asp	Ser	Thr 440	Arg	Leu	Ile	Leu	Tyr 445	Asn	Asp	Gly	Asp	Ser 450
	Leu	Gln	Tyr	Ile	Glu 455	Arg	Asp	Gly	Thr	Glu 460	Ser	Tyr	Leu	Thr	Val 465
30	Ser	Ser	His	Pro	Asn 470	Ser	Leu	Met	Lys	Lys 475	Ile	Thr	Leu	Leu	Lys 480
	Tyr	Phe	Arg	Asn	Tyr 485	Met	Ser	Glu	His	Leu 490	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala 495
35	Asn	Ile	Thr	Pro	Arg 500	Glu	Gly	Asp	Glu	Leu 505	Ala	Arg	Leu	Pro	Tyr 510
40	Leu	Arg	Thr	Trp	Phe 515	Arg	Thr	Arg	Ser	Ala 520	Ile	Ile	Leu	His	Leu 525
	Ser	Asn	Gly	Ser	Val 530	Gln	Ile	Asn	Phe	Phe 535	Gln	Asp	His	Thr	Lys 540
45	Leu	Ile	Leu	Cys	Pro 545	Leu	Met	Ala	Ala	Val 550	Thr	Tyr	Ile	Asp	Glu 555
	Lys	Arg	Asp	Phe	Arg 560	Thr	Tyr	Arg	Leu	Ser 565	Leu	Leu	Glu	Glu	Tyr 570
50	Gly	Cys	Cys	Lys	Glu 575	Leu	Ala	Ser	Arg	Leu 580	Arg	Tyr	Ala	Arg	Thr 585
55	Met	Val	Asp	Lys	Leu 590	Leu	Ser	Ser	Arg	Ser 595	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu 600
	Lys	Ala	Ser												
60	<210>	69													
	<211>	1447													
	<212>	PRT													
	<213>	Homo sapiens													
65	<400>	69													
	Met	Ala	Ser	Ala	Gly	Asn	Ala	Ala	Glu	Pro	Gln	Asp	Arg	Gly	Gly
	1				5					10				15	

ES 2 374 954 T3

	Gly	Gly	Ser	Gly	Cys 20	Ile	Gly	Ala	Pro	Gly 25	Arg	Pro	Ala	Gly	Gly 30
5	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg 35	Thr	Gly	Gly	Leu	Arg 40	Arg	Ala	Ala	Ala	Pro 45
	Asp	Arg	Asp	Tyr	Leu 50	His	Arg	Pro	Ser	Tyr 55	Cys	Asp	Ala	Ala	Phe 60
10	Ala	Leu	Glu	Gln	Ile 65	Ser	Lys	Gly	Lys	Ala 70	Thr	Gly	Arg	Lys	Ala 75
	Pro	Leu	Trp	Leu	Arg 80	Ala	Lys	Phe	Gln	Arg 85	Leu	Leu	Phe	Lys	Leu 90
15	Gly	Cys	Tyr	Ile	Gln 95	Lys	Asn	Cys	Gly	Lys 100	Phe	Leu	Val	Val	Gly 105
	Leu	Leu	Ile	Phe	Gly 110	Ala	Phe	Ala	Val	Gly 115	Leu	Lys	Ala	Ala	Asn 120
20	Leu	Glu	Thr	Asn	Val 125	Glu	Glu	Leu	Trp	Val 130	Glu	Val	Gly	Gly	Arg 135
	Val	Ser	Arg	Glu	Leu 140	Asn	Tyr	Thr	Arg	Gln 145	Lys	Ile	Gly	Glu	Glu 150
25	Ala	Met	Phe	Asn	Pro 155	Gln	Leu	Met	Ile	Gln 160	Thr	Pro	Lys	Glu	Glu 165
30	Gly	Ala	Asn	Val	Leu 170	Thr	Thr	Glu	Ala	Leu 175	Leu	Gln	His	Leu	Asp 180
	Ser	Ala	Leu	Gln	Ala 185	Ser	Arg	Val	His	Val 190	Tyr	Met	Tyr	Asn	Arg 195
35	Gln	Trp	Lys	Leu	Glu 200	His	Leu	Cys	Tyr	Lys 205	Ser	Gly	Glu	Leu	Ile 210
	Thr	Glu	Thr	Gly	Tyr 215	Met	Asp	Gln	Ile	Ile 220	Glu	Tyr	Leu	Tyr	Pro 225
40	Cys	Leu	Ile	Ile	Thr 230	Pro	Leu	Asp	Cys	Phe 235	Trp	Glu	Gly	Ala	Lys 240
45	Leu	Gln	Ser	Gly	Thr 245	Ala	Tyr	Leu	Leu	Gly 250	Lys	Pro	Pro	Leu	Arg 255
	Trp	Thr	Asn	Phe	Asp 260	Pro	Leu	Glu	Phe	Leu 265	Glu	Glu	Leu	Lys	Lys 270
50	Ile	Asn	Tyr	Gln	Val 275	Asp	Ser	Trp	Glu	Glu 280	Met	Leu	Asn	Lys	Ala 285
	Glu	Val	Gly	His	Gly 290	Tyr	Met	Asp	Arg	Pro 295	Cys	Leu	Asn	Pro	Ala 300
55	Asp	Pro	Asp	Cys	Pro 305	Ala	Thr	Ala	Pro	Asn 310	Lys	Asn	Ser	Thr	Lys 315
60	Pro	Leu	Asp	Met	Ala 320	Leu	Val	Leu	Asn	Gly 325	Gly	Cys	His	Gly	Leu 330
	Ser	Arg	Lys	Tyr	Met 335	His	Trp	Gln	Glu	Glu 340	Leu	Ile	Val	Gly	Gly 345
65	Thr	Val	Lys	Asn	Ser 350	Thr	Gly	Lys	Leu	Val 355	Ser	Ala	His	Ala	Leu 360



ES 2 374 954 T3

	Gln	Thr	Met	Phe	Gln	Leu	Met	Thr	Pro	Lys	Gln	Met	Tyr	Glu	His
					365					370					375
5	Phe	Lys	Gly	Tyr	Glu	Tyr	Val	Ser	His	Ile	Asn	Trp	Asn	Glu	Asp
					380					385					390
	Lys	Ala	Ala	Ala	Ile	Leu	Glu	Ala	Trp	Gln	Arg	Thr	Tyr	Val	Glu
10					395					400					405
	Val	Val	His	Gln	Ser	Val	Ala	Gln	Asn	Ser	Thr	Gln	Lys	Val	Leu
					410					415					420
15	Ser	Phe	Thr	Thr	Thr	Thr	Leu	Asp	Asp	Ile	Leu	Lys	Ser	Phe	Ser
					425					430					435
	Asp	Val	Ser	Val	Ile	Arg	Val	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Leu	Met	Leu
					440					445					450
20	Ala	Tyr	Ala	Cys	Leu	Thr	Met	Leu	Arg	Trp	Asp	Cys	Ser	Lys	Ser
					455					460					465
	Gln	Gly	Ala	Val	Gly	Leu	Ala	Gly	Val	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Ser
25					470					475					480
	Val	Ala	Ala	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Ser	Leu	Ile	Gly	Ile	Ser	Phe
					485					490					495
30	Asn	Ala	Ala	Thr	Thr	Gln	Val	Leu	Pro	Phe	Leu	Ala	Leu	Gly	Val
					500					505					510
	Gly	Val	Asp	Asp	Val	Phe	Leu	Leu	Ala	His	Ala	Phe	Ser	Glu	Thr
					515					520					525
35	Gly	Gln	Asn	Lys	Arg	Ile	Pro	Phe	Glu	Asp	Arg	Thr	Gly	Glu	Cys
					530					535					540
	Leu	Lys	Arg	Thr	Gly	Ala	Ser	Val	Ala	Leu	Thr	Ser	Ile	Ser	Asn
40					545					550					555
	Val	Thr	Ala	Phe	Phe	Met	Ala	Ala	Leu	Ile	Pro	Ile	Pro	Ala	Leu
					560					565					570
45	Arg	Ala	Phe	Ser	Leu	Gln	Ala	Ala	Val	Val	Val	Val	Phe	Asn	Phe
					575					580					585
	Ala	Met	Val	Leu	Leu	Ile	Phe	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Met	Asp	Leu
					590					595					600
50	Tyr	Arg	Arg	Glu	Asp	Arg	Arg	Leu	Asp	Ile	Phe	Cys	Cys	Phe	Thr
					605					610					615
	Ser	Pro	Cys	Val	Ser	Arg	Val	Ile	Gln	Val	Glu	Pro	Gln	Ala	Tyr
55					620					625					630
	Thr	Asp	Thr	His	Asp	Asn	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Pro	Pro	Pro	Tyr
					635					640					645
60	Ser	Ser	His	Ser	Phe	Ala	His	Glu	Thr	Gln	Ile	Thr	Met	Gln	Ser
					650					655					660
	Thr	Val	Gln	Leu	Arg	Thr	Glu	Tyr	Asp	Pro	His	Thr	His	Val	Tyr
					665					670					675
65	Tyr	Thr	Thr	Ala	Glu	Pro	Arg	Ser	Glu	Ile	Ser	Val	Gln	Pro	Val
					680					685					690
	Thr	Val	Thr	Gln	Asp	Thr	Leu	Ser	Cys	Gln	Ser	Pro	Glu	Ser	Thr

ES 2 374 954 T3

				695					700					705	
	Ser	Ser	Thr	Arg	Asp 710	Leu	Leu	Ser	Gln	Phe 715	Ser	Asp	Ser	Ser	Leu 720
5	His	Cys	Leu	Glu	Pro 725	Pro	Cys	Thr	Lys	Trp 730	Thr	Leu	Ser	Ser	Phe 735
	Ala	Glu	Lys	His	Tyr 740	Ala	Pro	Phe	Leu	Leu 745	Lys	Pro	Lys	Ala	Lys 750
10	Val	Val	Val	Ile	Phe 755	Leu	Phe	Leu	Gly	Leu 760	Leu	Gly	Val	Ser	Leu 765
	Tyr	Gly	Thr	Thr	Arg 770	Val	Arg	Asp	Gly	Leu 775	Asp	Leu	Thr	Asp	Ile 780
	Val	Pro	Arg	Glu	Thr 785	Arg	Glu	Tyr	Asp	Phe 790	Ile	Ala	Ala	Gln	Phe 795
20	Lys	Tyr	Phe	Ser	Phe 800	Tyr	Asn	Met	Tyr	Ile 805	Val	Thr	Gln	Lys	Ala 810
	Asp	Tyr	Pro	Asn	Ile 815	Gln	His	Leu	Leu	Tyr 820	Asp	Leu	His	Arg	Ser 825
25	Phe	Ser	Asn	Val	Lys 830	Tyr	Val	Met	Leu	Glu 835	Glu	Asn	Lys	Gln	Leu 840
	Pro	Lys	Met	Trp	Leu 845	His	Tyr	Phe	Arg	Asp 850	Trp	Leu	Gln	Gly	Leu 855
	Gln	Asp	Ala	Phe	Asp 860	Ser	Asp	Trp	Glu	Thr 865	Gly	Lys	Ile	Met	Pro 870
35	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn 875	Gly	Ser	Asp	Asp	Gly 880	Val	Leu	Ala	Tyr	Lys 885
	Leu	Leu	Val	Gln	Thr 890	Gly	Ser	Arg	Asp	Lys 895	Pro	Ile	Asp	Ile	Ser 900
	Gln	Leu	Thr	Lys	Gln 905	Arg	Leu	Val	Asp	Ala 910	Asp	Gly	Ile	Ile	Asn 915
45	Pro	Ser	Ala	Phe	Tyr 920	Ile	Tyr	Leu	Thr	Ala 925	Trp	Val	Ser	Asn	Asp 930
	Pro	Val	Ala	Tyr	Ala 935	Ala	Ser	Gln	Ala	Asn 940	Ile	Arg	Pro	His	Arg 945
50	Pro	Glu	Trp	Val	His 950	Asp	Lys	Ala	Asp	Tyr 955	Met	Pro	Glu	Thr	Arg 960
	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala 965	Ala	Glu	Pro	Ile	Glu 970	Tyr	Ala	Gln	Phe	Pro 975
55	Phe	Tyr	Leu	Asn	Gly 980	Leu	Arg	Asp	Thr	Ser 985	Asp	Phe	Val	Glu	Ala 990
	Ile	Glu	Lys	Val	Arg 995	Thr	Ile	Cys	Ser	Asn 1000	Tyr	Thr	Ser	Leu	Gly 1005
60	Leu	Ser	Ser	Tyr	Pro 1010	Asn	Gly	Tyr	Pro	Phe 1015	Leu	Phe	Trp	Glu	Gln 1020
65	Tyr	Ile	Gly	Leu	Arg 1025	His	Trp	Leu	Leu	Leu 1030	Phe	Ile	Ser	Val	Val 1035

ES 2 374 954 T3

Leu Ala Cys Thr Phe Leu Val Cys Ala Val Phe Leu Leu Asn Pro  
 1040 1045 1050  
 5 Trp Thr Ala Gly Ile Ile Val Met Val Leu Ala Leu Met Thr Val  
 1055 1060 1065  
 Glu Leu Phe Gly Met Met Gly Leu Ile Gly Ile Lys Leu Ser Ala  
 1070 1075 1080  
 10 Val Pro Val Val Ile Leu Ile Ala Ser Val Gly Ile Gly Val Glu  
 1085 1090 1095  
 Phe Thr Val His Val Ala Leu Ala Phe Leu Thr Ala Ile Gly Asp  
 1100 1105 1110  
 15 Lys Asn Arg Arg Ala Val Leu Ala Leu Glu His Met Phe Ala Pro  
 1115 1120 1125  
 20 Val Leu Asp Gly Ala Val Ser Thr Leu Leu Gly Val Leu Met Leu  
 1130 1135 1140  
 Ala Gly Ser Glu Phe Asp Phe Ile Val Arg Tyr Phe Phe Ala Val  
 1145 1150 1155  
 25 Leu Ala Ile Leu Thr Ile Leu Gly Val Leu Asn Gly Leu Val Leu  
 1160 1165 1170  
 Leu Pro Val Leu Leu Ser Phe Phe Gly Pro Tyr Pro Glu Val Ser  
 1175 1180 1185  
 30 Pro Ala Asn Gly Leu Asn Arg Leu Pro Thr Pro Ser Pro Glu Pro  
 1190 1195 1200  
 35 Pro Pro Ser Val Val Arg Phe Ala Met Pro Pro Gly His Thr His  
 1205 1210 1215  
 Ser Gly Ser Asp Ser Ser Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Gln Thr Thr  
 1220 1225 1230  
 40 Val Ser Gly Leu Ser Glu Glu Leu Arg His Tyr Glu Ala Gln Gln  
 1235 1240 1245  
 Gly Ala Gly Gly Pro Ala His Gln Val Ile Val Glu Ala Thr Glu  
 1250 1255 1260  
 45 Asn Pro Val Phe Ala His Ser Thr Val Val His Pro Glu Ser Arg  
 1265 1270 1275  
 50 His His Pro Pro Ser Asn Pro Arg Gln Gln Pro His Leu Asp Ser  
 1280 1285 1290  
 Gly Ser Leu Pro Pro Gly Arg Gln Gly Gln Gln Pro Arg Arg Asp  
 1295 1300 1305  
 55 Pro Pro Arg Glu Gly Leu Trp Pro Pro Leu Tyr Arg Pro Arg Arg  
 1310 1315 1320  
 Asp Ala Phe Glu Ile Ser Thr Glu Gly His Ser Gly Pro Ser Asn  
 1325 1330 1335  
 60 Arg Ala Arg Trp Gly Pro Arg Gly Ala Arg Ser His Asn Pro Arg  
 1340 1345 1350  
 65 Asn Pro Ala Ser Thr Ala Met Gly Ser Ser Val Pro Gly Tyr Cys  
 1355 1360 1365  
 Gln Pro Ile Thr Thr Val Thr Ala Ser Ala Ser Val Thr Val Ala  
 1370 1375 1380

ES 2 374 954 T3

Val His Pro Pro Pro Val Pro Gly Pro Gly Arg Asn Pro Arg Gly  
 1385 1390 1395  
 5 Gly Leu Cys Pro Gly Tyr Pro Glu Thr Asp His Gly Leu Phe Glu  
 1400 1405 1410  
 Asp Pro His Val Pro Phe His Val Arg Cys Glu Arg Arg Asp Ser  
 10 1415 1420 1425  
 Lys Val Glu Val Ile Glu Leu Gln Asp Val Glu Cys Glu Glu Arg  
 1430 1435 1440  
 15 Pro Arg Gly Ser Ser Ser Asn  
 1445  
 <210> 70  
 <211> 928  
 <212> PRT  
 20 <213> Homo sapiens  
 <400> 70  
 Met Pro Pro Lys Thr Pro Arg Lys Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala  
 1 5 10 15  
 25 Ala Ala Ala Glu Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Glu  
 20 25 30  
 30 Glu Asp Pro Glu Gln Asp Ser Gly Pro Glu Asp Leu Pro Leu Val  
 35 35 40 45  
 Arg Leu Glu Phe Glu Glu Thr Glu Glu Pro Asp Phe Thr Ala Leu  
 50 55 60  
 35 Cys Gln Lys Leu Lys Ile Pro Asp His Val Arg Glu Arg Ala Trp  
 65 70 75  
 40 Leu Thr Trp Glu Lys Val Ser Ser Val Asp Gly Val Leu Gly Gly  
 80 85 90  
 Tyr Ile Gln Lys Lys Lys Glu Leu Trp Gly Ile Cys Ile Phe Ile  
 95 100 105  
 45 Ala Arg Val Asp Leu Asp Glu Met Ser Phe Thr Leu Leu Ser Tyr  
 110 115 120  
 Arg Lys Thr Tyr Glu Ile Ser Val His Lys Phe Phe Asn Leu Leu  
 125 130 135  
 50 Lys Glu Ile Asp Thr Ser Thr Lys Val Asp Asn Ala Met Ser Arg  
 140 145 150  
 55 Leu Leu Lys Lys Tyr Asp Val Leu Phe Ala Leu Phe Ser Lys Leu  
 155 160 165  
 Glu Arg Thr Cys Glu Leu Ile Tyr Leu Thr Gln Pro Ser Ser Ser  
 170 175 180  
 60 Ile Ser Thr Glu Ile Asn Ser Ala Leu Val Leu Lys Val Ser Trp  
 185 190 195  
 Ile Thr Phe Leu Leu Ala Lys Gly Glu Val Leu Gln Met Glu Asp  
 200 205 210  
 65 Asp Leu Val Ile Ser Phe Gln Leu Met Leu Cys Val Leu Asp Tyr  
 215 220 225  
 Phe Ile Lys Leu Ser Pro Pro Met Leu Leu Lys Glu Pro Tyr Lys

ES 2 374 954 T3

				230					235				240		
	Thr	Ala	Val	Ile	Pro	Ile	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg	Thr	Pro	Arg	Arg
					245					250					255
5	Gly	Gln	Asn	Arg	Ser	Ala	Arg	Ile	Ala	Lys	Gln	Leu	Glu	Asn	Asp
					260					265					270
10	Thr	Arg	Ile	Ile	Glu	Val	Leu	Cys	Lys	Glu	His	Glu	Cys	Asn	Ile
					275					280					285
	Asp	Glu	Val	Lys	Asn	Val	Tyr	Phe	Lys	Asn	Phe	Ile	Pro	Phe	Met
					290					295					300
15	Asn	Ser	Leu	Gly	Leu	Val	Thr	Ser	Asn	Gly	Leu	Pro	Glu	Val	Glu
					305					310					315
	Asn	Leu	Ser	Lys	Arg	Tyr	Glu	Glu	Ile	Tyr	Leu	Lys	Asn	Lys	Asp
20					320					325					330
	Leu	Asp	Arg	Arg	Leu	Phe	Leu	Asp	His	Asp	Lys	Thr	Leu	Gln	Thr
					335					340					345
25	Asp	Ser	Ile	Asp	Ser	Phe	Glu	Thr	Gln	Arg	Thr	Pro	Arg	Lys	Ser
					350					355					360
	Asn	Leu	Asp	Glu	Glu	Val	Asn	Ile	Ile	Pro	Pro	His	Thr	Pro	Val
					365					370					375
30	Arg	Thr	Val	Met	Asn	Thr	Ile	Gln	Gln	Leu	Met	Met	Ile	Leu	Asn
					380					385					390
	Ser	Ala	Ser	Asp	Gln	Pro	Ser	Glu	Asn	Leu	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asn
35					395					400					405
	Asn	Cys	Thr	Val	Asn	Pro	Lys	Glu	Ser	Ile	Leu	Lys	Arg	Val	Lys
					410					415					420
40	Asp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Phe	Lys	Glu	Lys	Phe	Ala	Lys	Ala	Val	Gly
					425					430					435
	Gln	Gly	Cys	Val	Glu	Ile	Gly	Ser	Gln	Arg	Tyr	Lys	Leu	Gly	Val
					440					445					450
45	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Val	Met	Glu	Ser	Met	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu
					455					460					465
	Glu	Arg	Leu	Ser	Ile	Gln	Asn	Phe	Ser	Lys	Leu	Leu	Asn	Asp	Asn
50					470					475					480
	Ile	Phe	His	Met	Ser	Leu	Leu	Ala	Cys	Ala	Leu	Glu	Val	Val	Met
					485					490					495
55	Ala	Thr	Tyr	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Gln	Asn	Leu	Asp	Ser	Gly	Thr
					500					505					510
	Asp	Leu	Ser	Phe	Pro	Trp	Ile	Leu	Asn	Val	Leu	Asn	Leu	Lys	Ala
					515					520					525
60	Phe	Asp	Phe	Tyr	Lys	Val	Ile	Glu	Ser	Phe	Ile	Lys	Ala	Glu	Gly
					530					535					540
	Asn	Leu	Thr	Arg	Glu	Met	Ile	Lys	His	Leu	Glu	Arg	Cys	Glu	His
65					545					550					555
	Arg	Ile	Met	Glu	Ser	Leu	Ala	Trp	Leu	Ser	Asp	Ser	Pro	Leu	Phe
					560					565					570

ES 2 374 954 T3

	Asp	Leu	Ile	Lys	Gln 575	Ser	Lys	Asp	Arg	Glu 580	Gly	Pro	Thr	Asp	His 585
5	Leu	Glu	Ser	Ala	Cys 590	Pro	Leu	Asn	Leu	Pro 595	Leu	Gln	Asn	Asn	His 600
	Thr	Ala	Ala	Asp	Met 605	Tyr	Leu	Ser	Pro	Val 610	Arg	Ser	Pro	Lys	Lys 615
10	Lys	Gly	Ser	Thr	Thr 620	Arg	Val	Asn	Ser	Thr 625	Ala	Asn	Ala	Glu	Thr 630
	Gln	Ala	Thr	Ser	Ala 635	Phe	Gln	Thr	Gln	Lys 640	Pro	Leu	Lys	Ser	Thr 645
15	Ser	Leu	Ser	Leu	Phe 650	Tyr	Lys	Lys	Val	Tyr 655	Arg	Leu	Ala	Tyr	Leu 660
20	Arg	Leu	Asn	Thr	Leu 665	Cys	Glu	Arg	Leu	Leu 670	Ser	Glu	His	Pro	Glu 675
	Leu	Glu	His	Ile	Ile 680	Trp	Thr	Leu	Phe	Gln 685	His	Thr	Leu	Gln	Asn 690
25	Glu	Tyr	Glu	Leu	Met 695	Arg	Asp	Arg	His	Leu 700	Asp	Gln	Ile	Met	Met 705
	Cys	Ser	Met	Tyr	Gly 710	Ile	Cys	Lys	Val	Lys 715	Asn	Ile	Asp	Leu	Lys 720
30	Phe	Lys	Ile	Ile	Val 725	Thr	Ala	Tyr	Lys	Asp 730	Leu	Pro	His	Ala	Val 735
35	Gln	Glu	Thr	Phe	Lys 740	Arg	Val	Leu	Ile	Lys 745	Glu	Glu	Glu	Tyr	Asp 750
	Ser	Ile	Ile	Val	Phe 755	Tyr	Asn	Ser	Val	Phe 760	Met	Gln	Arg	Leu	Lys 765
40	Thr	Asn	Ile	Leu	Gln 770	Tyr	Ala	Ser	Thr	Arg 775	Pro	Pro	Thr	Leu	Ser 780
	Pro	Ile	Pro	His	Ile 785	Pro	Arg	Ser	Pro	Tyr 790	Lys	Phe	Pro	Ser	Ser 795
45	Pro	Leu	Arg	Ile	Pro 800	Gly	Gly	Asn	Ile	Tyr 805	Ile	Ser	Pro	Leu	Lys 810
50	Ser	Pro	Tyr	Lys	Ile 815	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro 820	Thr	Pro	Thr	Lys	Met 825
	Thr	Pro	Arg	Ser	Arg 830	Ile	Leu	Val	Ser	Ile 835	Gly	Glu	Ser	Phe	Gly 840
55	Thr	Ser	Glu	Lys	Phe 845	Gln	Lys	Ile	Asn	Gln 850	Met	Val	Cys	Asn	Ser 855
	Asp	Arg	Val	Leu	Lys 860	Arg	Ser	Ala	Glu	Gly 865	Ser	Asn	Pro	Pro	Lys 870
60	Pro	Leu	Lys	Lys	Leu 875	Arg	Phe	Asp	Ile	Glu 880	Gly	Ser	Asp	Glu	Ala 885
65	Asp	Gly	Ser	Lys	His 890	Leu	Pro	Gly	Glu	Ser 895	Lys	Phe	Gln	Gln	Lys 900
	Leu	Ala	Glu	Met	Thr 905	Ser	Thr	Arg	Thr	Arg 910	Met	Gln	Lys	Gln	Lys 915

ES 2 374 954 T3

Met Asn Asp Ser Met Asp Thr Ser Asn Lys Glu Glu Lys  
 920 925

5 <210> 71  
 <211> 1072  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 71  
 Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 15 Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr  
 20 25 30  
 Phe Ser Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala  
 35 40 45  
 20 Ala Gly Thr Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro  
 50 55 60  
 Glu Glu Val Pro Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr  
 65 70 75  
 25 Tyr Arg Thr Arg Leu His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu  
 80 85 90  
 30 Asp Thr Gly Leu Leu Tyr Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser  
 95 100 105  
 Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr  
 110 115 120  
 35 Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly  
 125 130 135  
 Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg Val Tyr Phe Ser Phe Phe  
 140 145 150  
 40 Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu Lys Pro Arg Glu Leu  
 155 160 165  
 45 Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile Arg Glu Asn Arg  
 170 175 180  
 Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro Val Gln Phe  
 185 190 195  
 50 Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu Gly Glu  
 200 205 210  
 Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser Thr  
 215 220 225  
 55 Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val  
 230 235 240  
 60 Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met  
 245 250 255  
 Val Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro  
 260 265 270  
 65 Thr Phe Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe  
 275 280 285  
 Lys Arg Lys Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp

ES 2 374 954 T3

				290					295				300		
	Ala	Asp	Val	Val	Pro	Ala	Ser	Gly	Glu	Leu	Val	Arg	Arg	Tyr	Thr
5					305					310					315
	Ser	Thr	Leu	Leu	Pro	Gly	Asp	Thr	Trp	Ala	Gln	Gln	Thr	Phe	Arg
					320					325					330
10	Val	Glu	His	Trp	Pro	Asn	Glu	Thr	Ser	Val	Gln	Ala	Asn	Gly	Ser
					335					340					345
	Phe	Val	Arg	Ala	Thr	Val	His	Asp	Tyr	Arg	Leu	Val	Leu	Asn	Arg
					350					355					360
15	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Glu	Asn	Arg	Thr	Met	Gln	Leu	Ala	Val	Leu
					365					370					375
	Val	Asn	Asp	Ser	Asp	Phe	Gln	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Leu	Leu
20					380					385					390
	Leu	His	Phe	Asn	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Ser	Leu	His	Leu	Pro
					395					400					405
25	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Phe	Ala
					410					415					420
	Gln	Ile	Gly	Lys	Val	Cys	Val	Glu	Asn	Cys	Gln	Ala	Phe	Ser	Gly
					425					430					435
30	Ile	Asn	Val	Gln	Tyr	Lys	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ala	Asn	Cys	Ser
					440					445					450
	Thr	Leu	Gly	Val	Val	Thr	Ser	Ala	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Ile	Leu
35					455					460					465
	Phe	Val	Asn	Asp	Thr	Lys	Ala	Leu	Arg	Arg	Pro	Lys	Cys	Ala	Glu
					470					475					480
40	Leu	His	Tyr	Met	Val	Val	Ala	Thr	Asp	Gln	Gln	Thr	Ser	Arg	Gln
					485					490					495
	Ala	Gln	Ala	Gln	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Glu	Gly	Ser	Tyr	Val	Ala
					500					505					510
45	Glu	Glu	Ala	Gly	Cys	Pro	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Lys	Arg	Arg
					515					520					525
	Leu	Glu	Cys	Glu	Glu	Cys	Gly	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro	Thr	Gly	Arg
50					530					535					540
	Cys	Glu	Trp	Arg	Gln	Gly	Asp	Gly	Lys	Gly	Ile	Thr	Arg	Asn	Phe
					545					550					555
55	Ser	Thr	Cys	Ser	Pro	Ser	Thr	Lys	Thr	Cys	Pro	Asp	Gly	His	Cys
					560					565					570
	Asp	Val	Val	Glu	Thr	Gln	Asp	Ile	Asn	Ile	Cys	Pro	Gln	Asp	Cys
					575					580					585
60	Leu	Arg	Gly	Ser	Ile	Val	Gly	Gly	His	Glu	Pro	Gly	Glu	Pro	Arg
					590					595					600
	Gly	Ile	Lys	Ala	Gly	Tyr	Gly	Thr	Cys	Asn	Cys	Phe	Pro	Glu	Glu
65					605					610					615
	Glu	Lys	Cys	Phe	Cys	Glu	Pro	Glu	Asp	Ile	Gln	Asp	Pro	Leu	Cys
					620					625					630



ES 2 374 954 T3

	Asp	Glu	Leu	Cys	Arg 635	Thr	Val	Ile	Ala	Ala 640	Ala	Val	Leu	Phe	Ser 645
5	Phe	Ile	Val	Ser	Val 650	Leu	Leu	Ser	Ala	Phe 655	Cys	Ile	His	Cys	Tyr 660
	His	Lys	Phe	Ala	His 665	Lys	Pro	Pro	Ile	Ser 670	Ser	Ala	Glu	Met	Thr 675
10	Phe	Arg	Arg	Pro	Ala 680	Gln	Ala	Phe	Pro	Val 685	Ser	Tyr	Ser	Ser	Ser 690
	Gly	Ala	Arg	Arg	Pro 695	Ser	Leu	Asp	Ser	Met 700	Glu	Asn	Gln	Val	Ser 705
15	Val	Asp	Ala	Phe	Lys 710	Ile	Leu	Glu	Asp	Pro 715	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro 720
20	Arg	Lys	Asn	Leu	Val 725	Leu	Gly	Lys	Thr	Leu 730	Gly	Glu	Gly	Glu	Phe 735
	Gly	Lys	Val	Val	Lys 740	Ala	Thr	Ala	Phe	His 745	Leu	Lys	Gly	Arg	Ala 750
25	Gly	Tyr	Thr	Thr	Val 755	Ala	Val	Lys	Met	Leu 760	Lys	Glu	Asn	Ala	Ser 765
	Pro	Ser	Glu	Leu	Arg 770	Asp	Leu	Leu	Ser	Glu 775	Phe	Asn	Val	Leu	Lys 780
30	Gln	Val	Asn	His	Pro 785	His	Val	Ile	Lys	Leu 790	Tyr	Gly	Ala	Cys	Ser 795
	Gln	Asp	Gly	Pro	Leu 800	Leu	Leu	Ile	Val	Glu 805	Tyr	Ala	Lys	Tyr	Gly 810
35	Ser	Leu	Arg	Gly	Phe 815	Leu	Arg	Glu	Ser	Arg 820	Lys	Val	Gly	Pro	Gly 825
40	Tyr	Leu	Gly	Ser	Gly 830	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser 835	Ser	Ser	Leu	Asp	His 840
	Pro	Asp	Glu	Arg	Ala 845	Leu	Thr	Met	Gly	Asp 850	Leu	Ile	Ser	Phe	Ala 855
45	Trp	Gln	Ile	Ser	Gln 860	Gly	Met	Gln	Tyr	Leu 865	Ala	Glu	Met	Lys	Leu 870
	Val	His	Arg	Asp	Leu 875	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile 880	Leu	Val	Ala	Glu	Gly 885
50	Arg	Lys	Met	Lys	Ile 890	Ser	Asp	Phe	Gly	Leu 895	Ser	Arg	Asp	Val	Tyr 900
55	Glu	Glu	Asp	Ser	Tyr 905	Val	Lys	Arg	Ser	Gln 910	Gly	Arg	Ile	Pro	Val 915
	Lys	Trp	Met	Ala	Ile 920	Glu	Ser	Leu	Phe	Asp 925	His	Ile	Tyr	Thr	Thr 930
60	Gln	Ser	Asp	Val	Trp 935	Ser	Phe	Gly	Val	Leu 940	Leu	Trp	Glu	Ile	Val 945
	Thr	Leu	Gly	Gly	Asn 950	Pro	Tyr	Pro	Gly	Ile 955	Pro	Pro	Glu	Arg	Leu 960
65	Phe	Asn	Leu	Leu	Lys 965	Thr	Gly	His	Arg	Met 970	Glu	Arg	Pro	Asp	Asn 975

ES 2 374 954 T3

Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln  
 980 985 990  
 5 Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu  
 995 1000 1005  
 Glu Lys Met Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala  
 10 1010 1015 1020  
 Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu  
 1025 1030 1035  
 15 Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg  
 1040 1045 1050 1055  
 Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Arg Ile  
 1055 1060 1065  
 20 Ser His Ala Phe Thr Arg Phe  
 1070  
 <210> 72  
 <211> 403  
 25 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 72  
 30 Met Asp Arg Ser Lys Glu Asn Cys Ile Ser Gly Pro Val Lys Ala  
 1 5 10 15  
 Thr Ala Pro Val Gly Gly Pro Lys Arg Val Leu Val Thr Gln Gln  
 20 25 30  
 35 Phe Pro Cys Gln Asn Pro Leu Pro Val Asn Ser Gly Gln Ala Gln  
 35 40 45  
 Arg Val Leu Cys Pro Ser Asn Ser Ser Gln Arg Ile Pro Leu Gln  
 40 50 55 60  
 Ala Gln Lys Leu Val Ser Ser His Lys Pro Val Gln Asn Gln Lys  
 65 70 75  
 45 Gln Lys Gln Leu Gln Ala Thr Ser Val Pro His Pro Val Ser Arg  
 80 85 90  
 Pro Leu Asn Asn Thr Gln Lys Ser Lys Gln Pro Leu Pro Ser Ala  
 95 100 105  
 50 Pro Glu Asn Asn Pro Glu Glu Glu Leu Ala Ser Lys Gln Lys Asn  
 110 115 120  
 Glu Glu Ser Lys Lys Arg Gln Trp Ala Leu Glu Asp Phe Glu Ile  
 125 130 135  
 55 Gly Arg Pro Leu Gly Lys Gly Lys Phe Gly Asn Val Tyr Leu Ala  
 140 145 150  
 60 Arg Glu Lys Gln Ser Lys Phe Ile Leu Ala Leu Lys Val Leu Phe  
 155 160 165  
 Lys Ala Gln Leu Glu Lys Ala Gly Val Glu His Gln Leu Arg Arg  
 170 175 180  
 65 Glu Val Glu Ile Gln Ser His Leu Arg His Pro Asn Ile Leu Arg  
 185 190 195  
 Leu Tyr Gly Tyr Phe His Asp Ala Thr Arg Val Tyr Leu Ile Leu

ES 2 374 954 T3

				200					205				210
	Glu Tyr Ala Pro	Leu 215	Gly Thr Val Tyr		Arg 220	Glu Leu Gln Lys	Leu 225						
5	Ser Lys Phe Asp	Glu 230	Gln Arg Thr Ala		Thr 235	Tyr Ile Thr Glu	Leu 240						
	Ala Asn Ala Leu	Ser 245	Tyr Cys His Ser		Lys 250	Arg Val Ile His	Arg 255						
10	Asp Ile Lys Pro	Glu 260	Asn Leu Leu Leu		Gly 265	Ser Ala Gly Glu	Leu 270						
	Lys Ile Ala Asp	Phe 275	Gly Trp Ser Val		His 280	Ala Pro Ser Ser	Arg 285						
	Arg Thr Thr Leu	Cys 290	Gly Thr Leu Asp		Tyr 295	Leu Pro Pro Glu	Met 300						
20	Ile Glu Gly Arg	Met 305	His Asp Glu Lys		Val 310	Asp Leu Trp Ser	Leu 315						
	Gly Val Leu Cys	Tyr 320	Glu Phe Leu Val		Gly 325	Lys Pro Pro Phe	Glu 330						
25	Ala Asn Thr Tyr	Gln 335	Glu Thr Tyr Lys		Arg 340	Ile Ser Arg Val	Glu 345						
	Phe Thr Phe Pro	Asp 350	Phe Val Thr Glu		Gly 355	Ala Arg Asp Leu	Ile 360						
30	Ser Arg Leu Leu	Lys 365	His Asn Pro Ser		Gln 370	Arg Pro Met Leu	Arg 375						
35	Glu Val Leu Glu	His 380	Pro Trp Ile Thr		Ala 385	Asn Ser Ser Lys	Pro 390						
	Ser Asn Cys Gln	Asn 395	Lys Glu Ser Ala		Ser 400	Lys Gln Ser							
40													
	<210> 73												
	<211> 567												
	<212> PRT												
45	<213> Homo sapiens												
	<400> 73												
	Met Gly Arg Gly	Leu 5	Leu Arg Gly Leu		Trp 10	Pro Leu His Ile Val							
50	Leu Trp Thr Arg	Ile 20	Ala Ser Thr Ile		Pro 25	Pro His Val Gln Lys							
	Ser Val Asn Asn	Asp 35	Met Ile Val Thr		Asp 40	Asn Asn Gly Ala Val							
55	Lys Phe Pro Gln	Leu 50	Cys Lys Phe Cys		Asp 55	Val Arg Phe Ser Thr							
	Cys Asp Asn Gln	Lys 65	Ser Cys Met Ser		Asn 70	Cys Ser Ile Thr Ser							
60	Ile Cys Glu Lys	Pro 80	Gln Glu Val Cys		Val 85	Ala Val Trp Arg Lys							
65	Asn Asp Glu Asn	Ile 95	Thr Leu Glu Thr		Val 100	Cys His Asp Pro Lys							

ES 2 374 954 T3

	Leu	Pro	Tyr	His	Asp 110	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp 115	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys 120
5	Cys	Ile	Met	Lys	Glu 125	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly 130	Glu	Thr	Phe	Phe	Met 135
	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser 140	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp 145	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser 150
10	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr 155	Ser	Asn	Pro	Asp	Leu 160	Leu	Leu	Val	Ile	Phe 165
	Gln	Val	Thr	Gly	Ile 170	Ser	Leu	Leu	Pro	Pro 175	Leu	Gly	Val	Ala	Ile 180
15	Ser	Val	Ile	Ile	Ile 185	Phe	Tyr	Cys	Tyr	Arg 190	Val	Asn	Arg	Gln	Gln 195
20	Lys	Leu	Ser	Ser	Thr 200	Trp	Glu	Thr	Gly	Lys 205	Thr	Arg	Lys	Leu	Met 210
	Glu	Phe	Ser	Glu	His 215	Cys	Ala	Ile	Ile	Leu 220	Glu	Asp	Asp	Arg	Ser 225
25	Asp	Ile	Ser	Ser	Thr 230	Cys	Ala	Asn	Asn	Ile 235	Asn	His	Asn	Thr	Glu 240
	Leu	Leu	Pro	Ile	Glu 245	Leu	Asp	Thr	Leu	Val 250	Gly	Lys	Gly	Arg	Phe 255
30	Ala	Glu	Val	Tyr	Lys 260	Ala	Lys	Leu	Lys	Gln 265	Asn	Thr	Ser	Glu	Gln 270
	Phe	Glu	Thr	Val	Ala 275	Val	Lys	Ile	Phe	Pro 280	Tyr	Glu	Glu	Tyr	Ala 285
35	Ser	Trp	Lys	Thr	Glu 290	Lys	Asp	Ile	Phe	Ser 295	Asp	Ile	Asn	Leu	Lys 300
40	His	Glu	Asn	Ile	Leu 305	Gln	Phe	Leu	Thr	Ala 310	Glu	Glu	Arg	Lys	Thr 315
	Glu	Leu	Gly	Lys	Gln 320	Tyr	Trp	Leu	Ile	Thr 325	Ala	Phe	His	Ala	Lys 330
45	Gly	Asn	Leu	Gln	Glu 335	Tyr	Leu	Thr	Arg	His 340	Val	Ile	Ser	Trp	Glu 345
	Asp	Leu	Arg	Lys	Leu 350	Gly	Ser	Ser	Leu	Ala 355	Arg	Gly	Ile	Ala	His 360
50	Leu	His	Ser	Asp	His 365	Thr	Pro	Cys	Gly	Arg 370	Pro	Lys	Met	Pro	Ile 375
55	Val	His	Arg	Asp	Leu 380	Lys	Ser	Ser	Asn	Ile 385	Leu	Val	Lys	Asn	Asp 390
	Leu	Thr	Cys	Cys	Leu 395	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu 400	Ser	Leu	Arg	Leu	Asp 405
60	Pro	Thr	Leu	Ser	Val 410	Asp	Asp	Leu	Ala	Asn 415	Ser	Gly	Gln	Val	Gly 420
	Thr	Ala	Arg	Tyr	Met 425	Ala	Pro	Glu	Val	Leu 430	Glu	Ser	Arg	Met	Asn 435
65	Leu	Glu	Asn	Ala	Glu 440	Ser	Phe	Lys	Gln	Thr 445	Asp	Val	Tyr	Ser	Met 450

ES 2 374 954 T3

Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly  
 455 460 465  
 5 Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu  
 470 475 480  
 His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg  
 10 485 490 495  
 Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile  
 500 505 510  
 15 Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro  
 515 520 525  
 Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu  
 530 535 540  
 20 Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu  
 545 550 555  
 Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys  
 560 565  
 25  
 <210> 74  
 <211> 393  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 74  
 Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser  
 1 5 10 15  
 35 Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn  
 20 25 30  
 Val Leu Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu  
 35 40 45  
 40 Ser Pro Asp Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro  
 50 55 60  
 45 Asp Glu Ala Pro Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Arg Val Ala Pro  
 65 70 75  
 Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser  
 80 85 90  
 50 Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly  
 95 100 105  
 Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys  
 110 115 120  
 55 Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys  
 125 130 135  
 60 Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr  
 140 145 150  
 Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln  
 155 160 165  
 65 Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu  
 170 175 180  
 Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile

ES 2 374 954 T3

				185					190				195		
	Arg	Val	Glu	Gly	Asn 200	Leu	Arg	Val	Glu	Tyr 205	Leu	Asp	Asp	Arg	Asn 210
5	Thr	Phe	Arg	His	Ser 215	Val	Val	Val	Pro	Tyr 220	Glu	Pro	Pro	Glu	Val 225
10	Gly	Ser	Asp	Cys	Thr 230	Thr	Ile	His	Tyr	Asn 235	Tyr	Met	Cys	Asn	Ser 240
	Ser	Cys	Met	Gly	Gly 245	Met	Asn	Arg	Arg	Pro 250	Ile	Leu	Thr	Ile	Ile 255
15	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser 260	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu 265	Gly	Arg	Asn	Ser	Phe 270
20	Glu	Val	Arg	Val	Cys 275	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg 280	Asp	Arg	Arg	Thr	Glu 285
	Glu	Glu	Asn	Leu	Arg 290	Lys	Lys	Gly	Glu	Pro 295	His	His	Glu	Leu	Pro 300
25	Pro	Gly	Ser	Thr	Lys 305	Arg	Ala	Leu	Pro	Asn 310	Asn	Thr	Ser	Ser	Ser 315
	Pro	Gln	Pro	Lys	Lys 320	Lys	Pro	Leu	Asp	Gly 325	Glu	Tyr	Phe	Thr	Leu 330
30	Gln	Ile	Arg	Gly	Arg 335	Glu	Arg	Phe	Glu	Met 340	Phe	Arg	Glu	Leu	Asn 345
35	Glu	Ala	Leu	Glu	Leu 350	Lys	Asp	Ala	Gln	Ala 355	Gly	Lys	Glu	Pro	Gly 360
	Gly	Ser	Arg	Ala	His 365	Ser	Ser	His	Leu	Lys 370	Ser	Lys	Lys	Gly	Gln 375
40	Ser	Thr	Ser	Arg	His 380	Lys	Lys	Leu	Met	Phe 385	Lys	Thr	Glu	Gly	Pro 390
	Asp	Ser	Asp												
45	<210> 75 <211> 1308 <212> PRT <213> Homo sapiens														
50	<400> 75 Met Lys Pro Ala Thr Gly Leu Trp Val Trp Val Ser Leu Leu Val 1 5 10 15														
55	Ala	Ala	Gly	Thr	Val 20	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser 25	Gln	Ser	Val	Cys	Ala 30
	Gly	Thr	Glu	Asn	Lys 35	Leu	Ser	Ser	Leu	Ser 40	Asp	Leu	Glu	Gln	Gln 45
60	Tyr	Arg	Ala	Leu	Arg 50	Lys	Tyr	Tyr	Glu	Asn 55	Cys	Glu	Val	Val	Met 60
	Gly	Asn	Leu	Glu	Ile 65	Thr	Ser	Ile	Glu	His 70	Asn	Arg	Asp	Leu	Ser 75
65	Phe	Leu	Arg	Ser	Val 80	Arg	Glu	Val	Thr	Gly 85	Tyr	Val	Leu	Val	Ala 90

ES 2 374 954 T3

	Leu	Asn	Gln	Phe	Arg 95	Tyr	Leu	Pro	Leu	Glu 100	Asn	Leu	Arg	Ile	Ile 105
5	Arg	Gly	Thr	Lys	Leu 110	Tyr	Glu	Asp	Arg	Tyr 115	Ala	Leu	Ala	Ile	Phe 120
	Leu	Asn	Tyr	Arg	Lys 125	Asp	Gly	Asn	Phe	Gly 130	Leu	Gln	Glu	Leu	Gly 135
10	Leu	Lys	Asn	Leu	Thr 140	Glu	Ile	Leu	Asn	Gly 145	Gly	Val	Tyr	Val	Asp 150
	Gln	Asn	Lys	Phe	Leu 155	Cys	Tyr	Ala	Asp	Thr 160	Ile	His	Trp	Gln	Asp 165
15	Ile	Val	Arg	Asn	Pro 170	Trp	Pro	Ser	Asn	Leu 175	Thr	Leu	Val	Ser	Thr 180
	Asn	Gly	Ser	Ser	Gly 185	Cys	Gly	Arg	Cys	His 190	Lys	Ser	Cys	Thr	Gly 195
20	Arg	Cys	Trp	Gly	Pro 200	Thr	Glu	Asn	His	Cys 205	Gln	Thr	Leu	Thr	Arg 210
	Thr	Val	Cys	Ala	Glu 215	Gln	Cys	Asp	Gly	Arg 220	Cys	Tyr	Gly	Pro	Tyr 225
	Val	Ser	Asp	Cys	Cys 230	His	Arg	Glu	Cys	Ala 235	Gly	Gly	Cys	Ser	Gly 240
30	Pro	Lys	Asp	Thr	Asp 245	Cys	Phe	Ala	Cys	Met 250	Asn	Phe	Asn	Asp	Ser 255
	Gly	Ala	Cys	Val	Thr 260	Gln	Cys	Pro	Gln	Thr 265	Phe	Val	Tyr	Asn	Pro 270
35	Thr	Thr	Phe	Gln	Leu 275	Glu	His	Asn	Phe	Asn 280	Ala	Lys	Tyr	Thr	Tyr 285
	Gly	Ala	Phe	Cys	Val 290	Lys	Lys	Cys	Pro	His 295	Asn	Phe	Val	Val	Asp 300
	Ser	Ser	Ser	Cys	Val 305	Arg	Ala	Cys	Pro	Ser 310	Ser	Lys	Met	Glu	Val 315
45	Glu	Glu	Asn	Gly	Ile 320	Lys	Met	Cys	Lys	Pro 325	Cys	Thr	Asp	Ile	Cys 330
	Pro	Lys	Ala	Cys	Asp 335	Gly	Ile	Gly	Thr	Gly 340	Ser	Leu	Met	Ser	Ala 345
	Gln	Thr	Val	Asp	Ser 350	Ser	Asn	Ile	Asp	Lys 355	Phe	Ile	Asn	Cys	Thr 360
55	Lys	Ile	Asn	Gly	Asn 365	Leu	Ile	Phe	Leu	Val 370	Thr	Gly	Ile	His	Gly 375
	Asp	Pro	Tyr	Asn	Ala 380	Ile	Glu	Ala	Ile	Asp 385	Pro	Glu	Lys	Leu	Asn 390
60	Val	Phe	Arg	Thr	Val 395	Arg	Glu	Ile	Thr	Gly 400	Phe	Leu	Asn	Ile	Gln 405
	Ser	Trp	Pro	Pro	Asn 410	Met	Thr	Asp	Phe	Ser 415	Val	Phe	Ser	Asn	Leu 420
65	Val	Thr	Ile	Gly	Gly 425	Arg	Val	Leu	Tyr	Ser 430	Gly	Leu	Ser	Leu	Leu 435

ES 2 374 954 T3

	Ile	Leu	Lys	Gln	Gln	Gly	Ile	Thr	Ser	Leu	Gln	Phe	Gln	Ser	Leu
					440					445					450
5	Lys	Glu	Ile	Ser	Ala	Gly	Asn	Ile	Tyr	Ile	Thr	Asp	Asn	Ser	Asn
					455					460					465
	Leu	Cys	Tyr	Tyr	His	Thr	Ile	Asn	Trp	Thr	Thr	Leu	Phe	Ser	Thr
10					470					475					480
	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Val	Ile	Arg	Asp	Asn	Arg	Lys	Ala	Glu	Asn
					485					490					495
15	Cys	Thr	Ala	Glu	Gly	Met	Val	Cys	Asn	His	Leu	Cys	Ser	Ser	Asp
					500					505					510
	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Gly	Pro	Asp	Gln	Cys	Leu	Ser	Cys	Arg	Arg
					515					520					525
20	Phe	Ser	Arg	Gly	Arg	Ile	Cys	Ile	Glu	Ser	Cys	Asn	Leu	Tyr	Asp
					530					535					540
	Gly	Glu	Phe	Arg	Glu	Phe	Glu	Asn	Gly	Ser	Ile	Cys	Val	Glu	Cys
25					545					550					555
	Asp	Pro	Gln	Cys	Glu	Lys	Met	Glu	Asp	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	His
					560					565					570
30	Gly	Pro	Gly	Pro	Asp	Asn	Cys	Thr	Lys	Cys	Ser	His	Phe	Lys	Asp
					575					580					585
	Gly	Pro	Asn	Cys	Val	Glu	Lys	Cys	Pro	Asp	Gly	Leu	Gln	Gly	Ala
					590					595					600
35	Asn	Ser	Phe	Ile	Phe	Lys	Tyr	Ala	Asp	Pro	Asp	Arg	Glu	Cys	His
					605					610					615
40	Pro	Cys	His	Pro	Asn	Cys	Thr	Gln	Gly	Cys	Asn	Gly	Pro	Thr	Ser
					620					625					630
	His	Asp	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Trp	Thr	Gly	His	Ser	Thr	Leu	Pro
					635					640					645
45	Gln	His	Ala	Arg	Thr	Pro	Leu	Ile	Ala	Ala	Gly	Val	Ile	Gly	Gly
					650					655					660
	Leu	Phe	Ile	Leu	Val	Ile	Val	Gly	Leu	Thr	Phe	Ala	Val	Tyr	Val
					665					670					675
50	Arg	Arg	Lys	Ser	Ile	Lys	Lys	Lys	Arg	Ala	Leu	Arg	Arg	Phe	Leu
					680					685					690
	Glu	Thr	Glu	Leu	Val	Glu	Pro	Leu	Thr	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Pro
55					695					700					705
	Asn	Gln	Ala	Gln	Leu	Arg	Ile	Leu	Lys	Glu	Thr	Glu	Leu	Lys	Arg
					710					715					720
60	Val	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly	Thr	Val	Tyr	Lys	Gly
					725					730					735
	Ile	Trp	Val	Pro	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Lys	Ile	Pro	Val	Ala	Ile
					740					745					750
65	Lys	Ile	Leu	Asn	Glu	Thr	Thr	Gly	Pro	Lys	Ala	Asn	Val	Glu	Phe
					755					760					765
	Met	Asp	Glu	Ala	Leu	Ile	Met	Ala	Ser	Met	Asp	His	Pro	His	Leu



ES 2 374 954 T3

	770								775					780	
	Val	Arg	Leu	Leu	Gly 785	Val	Cys	Leu	Ser	Pro 790	Thr	Ile	Gln	Leu	Val 795
5	Thr	Gln	Leu	Met	Pro 800	His	Gly	Cys	Leu	Leu 805	Glu	Tyr	Val	His	Glu 810
	His	Lys	Asp	Asn	Ile 815	Gly	Ser	Gln	Leu	Leu 820	Leu	Asn	Trp	Cys	Val 825
10	Gln	Ile	Ala	Lys	Gly 830	Met	Met	Tyr	Leu	Glu 835	Glu	Arg	Arg	Leu	Val 840
	His	Arg	Asp	Leu	Ala 845	Ala	Arg	Asn	Val	Leu 850	Val	Lys	Ser	Pro	Asn 855
	His	Val	Lys	Ile	Thr 860	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala 865	Arg	Leu	Leu	Glu	Gly 870
20	Asp	Glu	Lys	Glu	Tyr 875	Asn	Ala	Asp	Gly	Gly 880	Lys	Met	Pro	Ile	Lys 885
	Trp	Met	Ala	Leu	Glu 890	Cys	Ile	His	Tyr	Arg 895	Lys	Phe	Thr	His	Gln 900
25	Ser	Asp	Val	Trp	Ser 905	Tyr	Gly	Val	Thr	Ile 910	Trp	Glu	Leu	Met	Thr 915
	Phe	Gly	Gly	Lys	Pro 920	Tyr	Asp	Gly	Ile	Pro 925	Thr	Arg	Glu	Ile	Pro 930
	Asp	Leu	Leu	Glu	Lys 935	Gly	Glu	Arg	Leu	Pro 940	Gln	Pro	Pro	Ile	Cys 945
35	Thr	Ile	Asp	Val	Tyr 950	Met	Val	Met	Val	Lys 955	Cys	Trp	Met	Ile	Asp 960
	Ala	Asp	Ser	Arg	Pro 965	Lys	Phe	Lys	Glu	Leu 970	Ala	Ala	Glu	Phe	Ser 975
	Arg	Met	Ala	Arg	Asp 980	Pro	Gln	Arg	Tyr	Leu 985	Val	Ile	Gln	Gly	Asp 990
45	Asp	Arg	Met	Lys	Leu 995	Pro	Ser	Pro	Asn	Asp 1000	Ser	Lys	Phe	Phe	Gln 1005
	Asn	Leu	Leu	Asp	Glu 1010	Glu	Asp	Leu	Glu	Asp 1015	Met	Met	Asp	Ala	Glu 1020
50	Glu	Tyr	Leu	Val	Pro 1025	Gln	Ala	Phe	Asn	Ile 1030	Pro	Pro	Pro	Ile	Tyr 1035
	Thr	Ser	Arg	Ala	Arg 1040	Ile	Asp	Ser	Asn	Arg 1045	Ser	Glu	Ile	Gly	His 1050
55	Ser	Pro	Pro	Pro	Ala 1055	Tyr	Thr	Pro	Met	Ser 1060	Gly	Asn	Gln	Phe	Val 1065
	Tyr	Arg	Asp	Gly	Gly 1070	Phe	Ala	Ala	Glu	Gln 1075	Gly	Val	Ser	Val	Pro 1080
60	Tyr	Arg	Ala	Pro	Thr 1085	Ser	Thr	Ile	Pro	Glu 1090	Ala	Pro	Val	Ala	Gln 1095
65	Gly	Ala	Thr	Ala	Glu 1100	Ile	Phe	Asp	Asp	Ser 1105	Cys	Cys	Asn	Gly	Thr 1110

ES 2 374 954 T3

Leu Arg Lys Pro Val Ala Pro His Val Gln Glu Asp Ser Ser Thr  
 1115 1120 1125  
 5 Gln Arg Tyr Ser Ala Asp Pro Thr Val Phe Ala Pro Glu Arg Ser  
 1130 1135 1140  
 Pro Arg Gly Glu Leu Asp Glu Glu Gly Tyr Met Thr Pro Met Arg  
 1145 1150 1155  
 10 Asp Lys Pro Lys Gln Glu Tyr Leu Asn Pro Val Glu Glu Asn Pro  
 1160 1165 1170  
 Phe Val Ser Arg Arg Lys Asn Gly Asp Leu Gln Ala Leu Asp Asn  
 1175 1180 1185  
 15 Pro Glu Tyr His Asn Ala Ser Asn Gly Pro Pro Lys Ala Glu Asp  
 1190 1195 1200  
 20 Glu Tyr Val Asn Glu Pro Leu Tyr Leu Asn Thr Phe Ala Asn Thr  
 1205 1210 1215  
 Leu Gly Lys Ala Glu Tyr Leu Lys Asn Asn Ile Leu Ser Met Pro  
 1220 1225 1230  
 25 Glu Lys Ala Lys Lys Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp Asn His  
 1235 1240 1245  
 Ser Leu Pro Pro Arg Ser Thr Leu Gln His Pro Asp Tyr Leu Gln  
 1250 1255 1260  
 30 Glu Tyr Ser Thr Lys Tyr Phe Tyr Lys Gln Asn Gly Arg Ile Arg  
 1265 1270 1275  
 35 Pro Ile Val Ala Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Ser Glu Phe Ser Leu  
 1280 1285 1290  
 Lys Pro Gly Thr Val Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Arg His Arg Asn  
 1295 1300 1305  
 40 Thr Val Val

<210> 76  
 <211> 821  
 45 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 76  
 50 Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met  
 1 5 10 15  
 Ala Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp  
 20 25 30  
 55 Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser  
 35 40 45  
 Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val  
 50 55 60  
 60 Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp  
 65 70 75  
 Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu  
 80 85 90  
 Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr  
 95 100 105

ES 2 374 954 T3

Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe  
110 115 120

5 Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp  
125 130 135

Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn Asn  
140 145 150

10 Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg  
155 160 165

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro  
170 175 180

Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly  
185 190 195

20 Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg  
200 205 210

Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp  
215 220 225

25 Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile  
230 235 240

Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg  
245 250 255

30 Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val  
260 265 270

35 Gly Gly Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln  
275 280 285

Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys  
290 295 300

40 Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys Ala Ala  
305 310 315

45 Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu Val Leu Tyr Ile Arg  
320 325 330

Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly  
335 340 345

50 Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu  
350 355 360

Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr  
365 370 375

55 Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys  
380 385 390

60 Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met Lys Asn Thr Thr Lys  
395 400 405

Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val His Lys Leu Thr Lys  
410 415 420

65 Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Glu Ser Ser  
425 430 435

Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg

ES 2 374 954 T3

				440					445					450
				Leu Ser Ser Thr	Ala Asp Thr Pro Met	Leu Ala Gly Val Ser	Glu							
				455		460								465
5				Tyr Glu Leu Pro	Glu Asp Pro Lys Trp	Glu Phe Pro Arg Asp	Lys							
				470		475								480
10				Leu Thr Leu Gly	Lys Pro Leu Gly Glu	Gly Cys Phe Gly Gln	Val							
				485		490								495
				Val Met Ala Glu	Ala Val Gly Ile Asp	Lys Asp Lys Pro Lys	Glu							
				500		505								510
15				Ala Val Thr Val	Ala Val Lys Met Leu	Lys Asp Asp Ala Thr	Glu							
				515		520								525
				Lys Asp Leu Ser	Asp Leu Val Ser Glu	Met Glu Met Met Lys	Met							
20				530		535								540
				Ile Gly Lys His	Lys Asn Ile Ile Asn	Leu Leu Gly Ala Cys	Thr							
				545		550								555
25				Gln Asp Gly Pro	Leu Tyr Val Ile Val	Glu Tyr Ala Ser Lys	Gly							
				560		565								570
				Asn Leu Arg Glu	Tyr Leu Arg Ala Arg	Arg Pro Pro Gly Met	Glu							
				575		580								585
30				Tyr Ser Tyr Asp	Ile Asn Arg Val Pro	Glu Glu Gln Met Thr	Phe							
				590		595								600
				Lys Asp Leu Val	Ser Cys Thr Tyr Gln	Leu Ala Arg Gly Met	Glu							
				605		610								615
35				Tyr Leu Ala Ser	Gln Lys Cys Ile His	Arg Asp Leu Ala Ala	Arg							
				620		625								630
40				Asn Val Leu Val	Thr Glu Asn Asn Val	Met Lys Ile Ala Asp	Phe							
				635		640								645
				Gly Leu Ala Arg	Asp Ile Asn Asn Ile	Asp Tyr Tyr Lys Lys	Thr							
				650		655								660
45				Thr Asn Gly Arg	Leu Pro Val Lys Trp	Met Ala Pro Glu Ala	Leu							
				665		670								675
				Phe Asp Arg Val	Tyr Thr His Gln Ser	Asp Val Trp Ser Phe	Gly							
				680		685								690
50				Val Leu Met Trp	Glu Ile Phe Thr Leu	Gly Gly Ser Pro Tyr	Pro							
				695		700								705
				Gly Ile Pro Val	Glu Glu Leu Phe Lys	Leu Leu Lys Glu Gly	His							
				710		715								720
55				Arg Met Asp Lys	Pro Ala Asn Cys Thr	Asn Glu Leu Tyr Met	Met							
				725		730								735
60				Met Arg Asp Cys	Trp His Ala Val Pro	Ser Gln Arg Pro Thr	Phe							
				740		745								750
				Lys Gln Leu Val	Glu Asp Leu Asp Arg	Ile Leu Thr Leu Thr	Thr							
				755		760								765
65				Asn Glu Glu Tyr	Leu Asp Leu Ser Gln	Pro Leu Glu Gln Tyr	Ser							
				770		775								780

ES 2 374 954 T3

Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp  
 785 790 795  
 5 Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro  
 800 805 810  
 Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys Thr  
 815 820  
 10 <210> 77  
 <211> 1166  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 15 <400> 77  
 Met Ala Asn Asp Ser Pro Ala Lys Ser Leu Val Asp Ile Asp Leu  
 1 5 10 15  
 20 Ser Ser Leu Arg Asp Pro Ala Gly Ile Phe Glu Leu Val Glu Val  
 20 25 30  
 Val Gly Asn Gly Thr Tyr Gly Gln Val Tyr Lys Gly Arg His Val  
 35 40 45  
 25 Lys Thr Gly Gln Leu Ala Ala Ile Lys Val Met Asp Val Thr Glu  
 50 55 60  
 Asp Glu Glu Glu Glu Ile Lys Leu Glu Ile Asn Met Leu Lys Lys  
 65 70 75  
 30 Tyr Ser His His Arg Asn Ile Ala Thr Tyr Tyr Gly Ala Phe Ile  
 80 85 90  
 35 Lys Lys Ser Pro Pro Gly His Asp Asp Gln Leu Trp Leu Val Met  
 95 100 105  
 Glu Phe Cys Gly Ala Gly Ser Ile Thr Asp Leu Val Lys Asn Thr  
 110 115 120  
 40 Lys Gly Asn Thr Leu Lys Glu Asp Trp Ile Ala Tyr Ile Ser Arg  
 125 130 135  
 Glu Ile Leu Arg Gly Leu Ala His Leu His Ile His His Val Ile  
 140 145 150  
 45 His Arg Asp Ile Lys Gly Gln Asn Val Leu Leu Thr Glu Asn Ala  
 155 160 165  
 50 Glu Val Lys Leu Val Asp Phe Gly Val Ser Ala Gln Leu Asp Arg  
 170 175 180  
 Thr Val Gly Arg Arg Asn Thr Phe Ile Gly Thr Pro Tyr Trp Met  
 185 190 195  
 55 Ala Pro Glu Val Ile Ala Cys Asp Glu Asn Pro Asp Ala Thr Tyr  
 200 205 210  
 Asp Tyr Arg Ser Asp Leu Trp Ser Cys Gly Ile Thr Ala Ile Glu  
 215 220 225  
 60 Met Ala Glu Gly Ala Pro Pro Leu Cys Asp Met His Pro Met Arg  
 230 235 240  
 65 Ala Leu Phe Leu Ile Pro Arg Asn Pro Pro Pro Arg Leu Lys Ser  
 245 250 255  
 Lys Lys Trp Ser Lys Lys Phe Phe Ser Phe Ile Glu Gly Cys Leu  
 260 265 270

ES 2 374 954 T3

Val Lys Asn Tyr Met Gln Arg Pro Ser Thr Glu Gln Leu Leu Lys  
 275 280 285  
 5 His Pro Phe Ile Arg Asp Gln Pro Asn Glu Arg Gln Val Arg Ile  
 290 295 300  
 Gln Leu Lys Asp His Ile Asp Arg Thr Arg Lys Lys Arg Gly Glu  
 10 305 310 315  
 Lys Asp Glu Thr Glu Tyr Glu Tyr Ser Gly Ser Glu Glu Glu Glu  
 320 325 330  
 15 Glu Glu Val Pro Glu Gln Glu Gly Glu Pro Ser Ser Ile Val Asn  
 335 340 345  
 Val Pro Gly Glu Ser Thr Leu Arg Arg Asp Phe Leu Arg Leu Gln  
 350 355 360  
 20 Gln Glu Asn Lys Glu Arg Ser Glu Ala Leu Arg Arg Gln Gln Leu  
 365 370 375  
 Leu Gln Glu Gln Gln Leu Arg Glu Gln Glu Glu Tyr Lys Arg Gln  
 25 380 385 390  
 Leu Leu Ala Glu Arg Gln Lys Arg Ile Glu Gln Gln Lys Glu Gln  
 395 400 405  
 30 Arg Arg Arg Leu Glu Glu Gln Gln Arg Arg Glu Arg Glu Ala Arg  
 410 415 420  
 Arg Gln Gln Glu Arg Glu Gln Arg Arg Arg Glu Gln Glu Glu Lys  
 425 430 435  
 35 Arg Arg Leu Glu Glu Leu Glu Arg Arg Arg Lys Glu Glu Glu Glu  
 440 445 450  
 Arg Arg Arg Ala Glu Glu Glu Lys Arg Arg Val Glu Arg Glu Gln  
 40 455 460 465  
 Glu Tyr Ile Arg Arg Gln Leu Glu Glu Glu Gln Arg His Leu Glu  
 470 475 480  
 45 Val Leu Gln Gln Gln Leu Leu Gln Glu Gln Ala Met Leu Leu His  
 485 490 495  
 Asp His Arg Arg Pro His Pro Gln His Ser Gln Gln Pro Pro Pro  
 500 505 510  
 50 Pro Gln Gln Glu Arg Ser Lys Pro Ser Phe His Ala Pro Glu Pro  
 515 520 525  
 Lys Ala His Tyr Glu Pro Ala Asp Arg Ala Arg Glu Val Pro Val  
 530 535 540  
 55 Arg Thr Thr Ser Arg Ser Pro Val Leu Ser Arg Arg Asp Ser Pro  
 545 550 555  
 60 Leu Gln Gly Ser Gly Gln Gln Asn Ser Gln Ala Gly Gln Arg Asn  
 560 565 570  
 Ser Thr Ser Ser Ile Glu Pro Arg Leu Leu Trp Glu Arg Val Glu  
 575 580 585  
 65 Lys Leu Val Pro Arg Pro Gly Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser  
 590 595 600  
 Asn Ser Gly Ser Gln Pro Gly Ser His Pro Gly Ser Gln Ser Gly

ES 2 374 954 T3

				605					610					615
	Ser	Gly	Glu	Arg	Phe	Arg	Val	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Glu	Gly
5					620				625					630
	Ser	Pro	Ser	Gln	Arg	Leu	Glu	Asn	Ala	Val	Lys	Lys	Pro	Glu
					635				640					645
10	Lys	Lys	Glu	Val	Phe	Arg	Pro	Leu	Lys	Pro	Ala	Gly	Glu	Val
					650				655					660
	Leu	Thr	Ala	Leu	Ala	Lys	Glu	Leu	Arg	Ala	Val	Glu	Asp	Val
					665				670					675
15	Pro	Pro	His	Lys	Val	Thr	Asp	Tyr	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu
					680				685					690
	Gly	Thr	Thr	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Asp	Val	Glu	Gln	Glu	Gly
20					695				700					705
	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Gly	Pro	Glu	Asp	Thr	Arg	Ala	Ala	Ser
					710				715					720
25	Leu	Asn	Leu	Ser	Asn	Gly	Glu	Thr	Glu	Ser	Val	Lys	Thr	Met
					725				730					735
	Val	His	Asp	Asp	Val	Glu	Ser	Glu	Pro	Ala	Met	Thr	Pro	Ser
					740				745					750
30	Glu	Gly	Thr	Leu	Ile	Val	Arg	Gln	Thr	Gln	Ser	Ala	Ser	Ser
					755				760					765
	Leu	Gln	Lys	His	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Phe	Thr	Pro	Phe	Ile
35					770				775					780
	Pro	Arg	Leu	Leu	Gln	Ile	Ser	Pro	Ser	Ser	Gly	Thr	Thr	Val
					785				790					795
40	Ser	Val	Val	Gly	Phe	Ser	Cys	Asp	Gly	Met	Arg	Pro	Glu	Ala
					800				805					810
	Arg	Gln	Asp	Pro	Thr	Arg	Lys	Gly	Ser	Val	Val	Asn	Val	Asn
					815				820					825
45	Thr	Asn	Thr	Arg	Pro	Gln	Ser	Asp	Thr	Pro	Glu	Ile	Arg	Lys
					830				835					840
	Lys	Lys	Arg	Phe	Asn	Ser	Glu	Ile	Leu	Cys	Ala	Ala	Leu	Trp
50					845				850					855
	Val	Asn	Leu	Leu	Val	Gly	Thr	Glu	Ser	Gly	Leu	Met	Leu	Leu
					860				865					870
55	Arg	Ser	Gly	Gln	Gly	Lys	Val	Tyr	Pro	Leu	Ile	Asn	Arg	Arg
					875				880					885
	Phe	Gln	Gln	Met	Asp	Val	Leu	Glu	Gly	Leu	Asn	Val	Leu	Val
					890				895					900
60	Ile	Ser	Gly	Lys	Lys	Asp	Lys	Leu	Arg	Val	Tyr	Tyr	Leu	Ser
					905				910					915
	Leu	Arg	Asn	Lys	Ile	Leu	His	Asn	Asp	Pro	Glu	Val	Glu	Lys
65					920				925					930
	Gln	Gly	Trp	Thr	Thr	Val	Gly	Asp	Leu	Glu	Gly	Cys	Val	His
					935				940					945

ES 2 374 954 T3

Lys Val Val Lys Tyr Glu Arg Ile Lys Phe Leu Val Ile Ala Leu  
 950 955 960  
 5 Lys Ser Ser Val Glu Val Tyr Ala Trp Ala Pro Lys Pro Tyr His  
 965 970 975  
 Lys Phe Met Ala Phe Lys Ser Phe Gly Glu Leu Val His Lys Pro  
 980 985 990  
 10 Leu Leu Val Asp Leu Thr Val Glu Glu Gly Gln Arg Leu Lys Val  
 995 1000 1005  
 Ile Tyr Gly Ser Cys Ala Gly Phe His Ala Val Asp Val Asp Ser  
 1010 1015 1020  
 15 Gly Ser Val Tyr Asp Ile Tyr Leu Pro Thr His Val Arg Lys Asn  
 1025 1030 1035  
 20 Pro His Ser Met Ile Gln Cys Ser Ile Lys Pro His Ala Ile Ile  
 1040 1045 1050  
 Ile Leu Pro Asn Thr Asp Gly Met Glu Leu Leu Val Cys Tyr Glu  
 1055 1060 1065  
 25 Asp Glu Gly Val Tyr Val Asn Thr Tyr Gly Arg Ile Thr Lys Asp  
 1070 1075 1080  
 Val Val Leu Gln Trp Gly Glu Met Pro Thr Ser Val Ala Tyr Ile  
 1085 1090 1095  
 30 Arg Ser Asn Gln Thr Met Gly Trp Gly Glu Lys Ala Ile Glu Ile  
 1100 1105 1110  
 35 Arg Ser Val Glu Thr Gly His Leu Asp Gly Val Phe Met His Lys  
 1115 1120 1125  
 Arg Ala Gln Arg Leu Lys Phe Leu Cys Glu Arg Asn Asp Lys Val  
 1130 1135 1140  
 40 Phe Phe Ala Ser Val Arg Ser Gly Gly Ser Ser Gln Val Tyr Phe  
 1145 1150 1155  
 Met Thr Leu Gly Arg Thr Ser Leu Leu Ser Trp  
 1160 1165  
 45  
 <210> 78  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 78  
 Met Arg Leu Ala Arg Leu Leu Arg Gly Ala Ala Leu Ala Gly Pro  
 1 5 10 15  
 55 Gly Pro Gly Leu Arg Ala Ala Gly Phe Ser Arg Ser Phe Ser Ser  
 20 25 30  
 Asp Ser Gly Ser Ser Pro Ala Ser Glu Arg Gly Val Pro Gly Gln  
 35 40 45  
 60 Val Asp Phe Tyr Ala Arg Phe Ser Pro Ser Pro Leu Ser Met Lys  
 50 55 60  
 65 Gln Phe Leu Asp Phe Gly Ser Val Asn Ala Cys Glu Lys Thr Ser  
 65 70 75  
 Phe Met Phe Leu Arg Gln Glu Leu Pro Val Arg Leu Ala Asn Ile  
 80 85 90



ES 2 374 954 T3

Met Lys Glu Ile Ser Leu Leu Pro Asp Asn Leu Leu Arg Thr Pro  
 95 100 105  
 5 Ser Val Gln Leu Val Gln Ser Trp Tyr Ile Gln Ser Leu Gln Glu  
 110 115 120  
 Leu Leu Asp Phe Lys Asp Lys Ser Ala Glu Asp Ala Lys Ala Ile  
 125 130 135  
 10 Tyr Asp Phe Thr Asp Thr Val Ile Arg Ile Arg Asn Arg His Asn  
 140 145 150  
 Asp Val Ile Pro Thr Met Ala Gln Gly Val Ile Glu Tyr Lys Glu  
 155 160 165  
 15 Ser Phe Gly Val Asp Pro Val Thr Ser Gln Asn Val Gln Tyr Phe  
 170 175 180  
 20 Leu Asp Arg Phe Tyr Met Ser Arg Ile Ser Ile Arg Met Leu Leu  
 185 190 195  
 Asn Gln His Ser Leu Leu Phe Gly Gly Lys Gly Lys Gly Ser Pro  
 200 205 210  
 25 Ser His Arg Lys His Ile Gly Ser Ile Asn Pro Asn Cys Asn Val  
 215 220 225  
 30 Leu Glu Val Ile Lys Asp Gly Tyr Glu Asn Ala Arg Arg Leu Cys  
 230 235 240  
 Asp Leu Tyr Tyr Ile Asn Ser Pro Glu Leu Glu Leu Glu Glu Leu  
 245 250 255  
 35 Asn Ala Lys Ser Pro Gly Gln Pro Ile Gln Val Val Tyr Val Pro  
 260 265 270  
 Ser His Leu Tyr His Met Val Phe Glu Leu Phe Lys Asn Ala Met  
 275 280 285  
 40 Arg Ala Thr Met Glu His His Ala Asn Arg Gly Val Tyr Pro Pro  
 290 295 300  
 45 Ile Gln Val His Val Thr Leu Gly Asn Glu Asp Leu Thr Val Lys  
 305 310 315  
 Met Ser Asp Arg Gly Gly Gly Val Pro Leu Arg Lys Ile Asp Arg  
 320 325 330  
 50 Leu Phe Asn Tyr Met Tyr Ser Thr Ala Pro Arg Pro Arg Val Glu  
 335 340 345  
 Thr Ser Arg Ala Val Pro Leu Ala Gly Phe Gly Tyr Gly Leu Pro  
 350 355 360  
 55 Ile Ser Arg Leu Tyr Ala Gln Tyr Phe Gln Gly Asp Leu Lys Leu  
 365 370 375  
 60 Tyr Ser Leu Glu Gly Tyr Gly Thr Asp Ala Val Ile Tyr Ile Lys  
 380 385 390  
 Ala Leu Ser Thr Asp Ser Ile Glu Arg Leu Pro Val Tyr Asn Lys  
 395 400 405  
 65 Ala Ala Trp Lys His Tyr Asn Thr Asn His Glu Ala Asp Asp Trp  
 410 415 420  
 Cys Val Pro Ser Arg Glu Pro Lys Asp Met Thr Thr Phe Arg Ser

ES 2 374 954 T3

				425					430					435	
	Ala														
5	<210> 79														
	<211> 928														
	<212> PRT														
	<213> Homo sapiens														
10	<400> 79														
	Met	Pro	Pro	Lys	Thr	Pro	Arg	Lys	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala
	1				5					10					15
15	Ala	Ala	Ala	Glu	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Glu
					20					25					30
	Glu	Asp	Pro	Glu	Gln	Asp	Ser	Gly	Pro	Glu	Asp	Leu	Pro	Leu	Val
					35					40					45
20	Arg	Leu	Glu	Phe	Glu	Glu	Thr	Glu	Glu	Pro	Asp	Phe	Thr	Ala	Leu
					50					55					60
25	Cys	Gln	Lys	Leu	Lys	Ile	Pro	Asp	His	Val	Arg	Glu	Arg	Ala	Trp
					65					70					75
	Leu	Thr	Trp	Glu	Lys	Val	Ser	Ser	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Gly
					80					85					90
30	Tyr	Ile	Gln	Lys	Lys	Lys	Glu	Leu	Trp	Gly	Ile	Cys	Ile	Phe	Ile
					95					100					105
	Ala	Ala	Val	Asp	Leu	Asp	Glu	Met	Ser	Phe	Thr	Phe	Thr	Glu	Leu
					110					115					120
35	Gln	Lys	Asn	Ile	Glu	Ile	Ser	Val	His	Lys	Phe	Phe	Asn	Leu	Leu
					125					130					135
	Lys	Glu	Ile	Asp	Thr	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Met	Ser	Arg
					140					145					150
40	Leu	Leu	Lys	Lys	Tyr	Asp	Val	Leu	Phe	Ala	Leu	Phe	Ser	Lys	Leu
					155					160					165
45	Glu	Arg	Thr	Cys	Glu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Ser
					170					175					180
	Ile	Ser	Thr	Glu	Ile	Asn	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Lys	Val	Ser	Trp
					185					190					195
50	Ile	Thr	Phe	Leu	Leu	Ala	Lys	Gly	Glu	Val	Leu	Gln	Met	Glu	Asp
					200					205					210
	Asp	Leu	Val	Ile	Ser	Phe	Gln	Leu	Met	Leu	Cys	Val	Leu	Asp	Tyr
					215					220					225
	Phe	Ile	Lys	Leu	Ser	Pro	Pro	Met	Leu	Leu	Lys	Glu	Pro	Tyr	Lys
					230					235					240
60	Thr	Ala	Val	Ile	Pro	Ile	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg	Thr	Pro	Arg	Arg
					245					250					255
	Gly	Gln	Asn	Arg	Ser	Ala	Arg	Ile	Ala	Lys	Gln	Leu	Glu	Asn	Asp
					260					265					270
65	Thr	Arg	Ile	Ile	Glu	Val	Leu	Cys	Lys	Glu	His	Glu	Cys	Asn	Ile
					275					280					285

ES 2 374 954 T3

	Asp	Glu	Val	Lys	Asn 290	Val	Tyr	Phe	Lys	Asn 295	Phe	Ile	Pro	Phe	Met 300
5	Asn	Ser	Leu	Gly	Leu 305	Val	Thr	Ser	Asn	Gly 310	Leu	Pro	Glu	Val	Glu 315
	Asn	Leu	Ser	Lys	Arg 320	Tyr	Glu	Glu	Ile	Tyr 325	Leu	Lys	Asn	Lys	Asp 330
10	Leu	Asp	Ala	Arg	Leu 335	Phe	Leu	Asp	His	Asp 340	Lys	Thr	Leu	Gln	Thr 345
	Asp	Ser	Ile	Asp	Ser 350	Phe	Glu	Thr	Gln	Arg 355	Thr	Pro	Arg	Lys	Ser 360
15	Asn	Leu	Asp	Glu	Glu 365	Val	Asn	Val	Ile	Pro 370	Pro	His	Thr	Pro	Val 375
20	Arg	Thr	Val	Met	Asn 380	Thr	Ile	Gln	Gln	Leu 385	Met	Met	Ile	Leu	Asn 390
	Ser	Ala	Ser	Asp	Gln 395	Pro	Ser	Glu	Asn	Leu 400	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asn 405
25	Asn	Cys	Thr	Val	Asn 410	Pro	Lys	Glu	Ser	Ile 415	Leu	Lys	Arg	Val	Lys 420
	Asp	Ile	Gly	Tyr	Ile 425	Phe	Lys	Glu	Lys	Phe 430	Ala	Lys	Ala	Val	Gly 435
30	Gln	Gly	Cys	Val	Glu 440	Ile	Gly	Ser	Gln	Arg 445	Tyr	Lys	Leu	Gly	Val 450
35	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg 455	Val	Met	Glu	Ser	Met 460	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu 465
	Glu	Arg	Leu	Ser	Ile 470	Gln	Asn	Phe	Ser	Lys 475	Leu	Leu	Asn	Asp	Asn 480
40	Ile	Phe	His	Met	Ser 485	Leu	Leu	Ala	Cys	Ala 490	Leu	Glu	Val	Val	Met 495
	Ala	Thr	Tyr	Ser	Arg 500	Ser	Thr	Ser	Gln	Asn 505	Leu	Asp	Ser	Gly	Thr 510
45	Asp	Leu	Ser	Phe	Pro 515	Trp	Ile	Leu	Asn	Val 520	Leu	Asn	Leu	Lys	Ala 525
50	Phe	Asp	Phe	Tyr	Lys 530	Val	Ile	Glu	Ser	Phe 535	Ile	Lys	Ala	Glu	Gly 540
	Asn	Leu	Thr	Arg	Glu 545	Met	Ile	Lys	His	Leu 550	Glu	Arg	Cys	Glu	His 555
55	Arg	Ile	Met	Glu	Ser 560	Leu	Ala	Trp	Leu	Ser 565	Asp	Ser	Pro	Leu	Phe 570
	Asp	Leu	Ile	Lys	Gln 575	Ser	Lys	Asp	Arg	Glu 580	Gly	Pro	Thr	Asp	His 585
60	Leu	Glu	Ser	Ala	Cys 590	Pro	Leu	Asn	Leu	Pro 595	Leu	Gln	Asn	Asn	His 600
65	Thr	Ala	Ala	Asp	Met 605	Tyr	Leu	Ser	Pro	Val 610	Arg	Ser	Pro	Lys	Lys 615
	Lys	Gly	Ser	Thr	Thr 620	Arg	Val	Asn	Ser	Thr 625	Ala	Asn	Ala	Glu	Thr 630

ES 2 374 954 T3

	Gln	Ala	Thr	Ser	Ala	Phe	Gln	Thr	Gln	Lys	Pro	Leu	Lys	Ser	Thr
					635					640					645
5	Ser	Leu	Ser	Leu	Phe	Tyr	Lys	Lys	Val	Tyr	Arg	Leu	Ala	Tyr	Leu
					650					655					660
	Arg	Leu	Asn	Thr	Leu	Cys	Glu	Arg	Leu	Leu	Ser	Glu	His	Pro	Glu
10					665					670					675
	Leu	Glu	His	Ile	Ile	Trp	Thr	Leu	Phe	Gln	His	Thr	Leu	Gln	Asn
					680					685					690
	Glu	Tyr	Glu	Leu	Met	Arg	Asp	Arg	His	Leu	Asp	Gln	Ile	Met	Met
15					695					700					705
	Cys	Ser	Met	Tyr	Gly	Ile	Cys	Lys	Val	Lys	Asn	Ile	Asp	Leu	Lys
					710					715					720
20	Phe	Lys	Ile	Ile	Val	Thr	Ala	Tyr	Lys	Asp	Leu	Pro	His	Ala	Val
					725					730					735
	Gln	Glu	Thr	Phe	Lys	Arg	Val	Leu	Ile	Lys	Glu	Glu	Glu	Tyr	Asp
25					740					745					750
	Ser	Ile	Ile	Val	Phe	Tyr	Asn	Ser	Val	Phe	Met	Gln	Arg	Leu	Lys
					755					760					765
30	Thr	Asn	Ile	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Arg	Pro	Pro	Thr	Leu	Ser
					770					775					780
	Pro	Ile	Pro	His	Ile	Pro	Arg	Ser	Pro	Tyr	Lys	Phe	Pro	Ser	Ser
					785					790					795
35	Pro	Leu	Arg	Ile	Pro	Gly	Gly	Asn	Ile	Tyr	Ile	Ser	Pro	Leu	Lys
					800					805					810
	Ser	Pro	Tyr	Lys	Ile	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro	Thr	Pro	Thr	Lys	Met
40					815					820					825
	Thr	Pro	Arg	Ser	Arg	Ile	Leu	Val	Ser	Ile	Gly	Glu	Ser	Phe	Gly
					830					835					840
45	Thr	Ser	Glu	Lys	Phe	Gln	Lys	Ile	Asn	Gln	Met	Val	Cys	Asn	Ser
					845					850					855
	Asp	Arg	Val	Leu	Lys	Arg	Ser	Ala	Glu	Gly	Ser	Asn	Pro	Pro	Lys
					860					865					870
50	Pro	Leu	Lys	Lys	Leu	Arg	Phe	Asp	Ile	Glu	Gly	Ser	Asp	Glu	Ala
					875					880					885
	Asp	Gly	Ser	Lys	His	Leu	Pro	Gly	Glu	Ser	Lys	Phe	Gln	Gln	Lys
55					890					895					900
	Leu	Ala	Glu	Met	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Arg	Met	Gln	Lys	Gln	Lys
					905					910					915
60	Met	Asn	Asp	Ser	Met	Asp	Thr	Ser	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys		
					920					925					

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Método de clasificación de un tumor de carcinoma de pulmón de célula no pequeña en un mamífero, comprendiendo el método detectar la presencia de una variación de aminoácido en el dominio WD40 de FBXW7, o una variación de nucleótido en una región de un polinucleótido de FBXW7 que codifica el dominio WD40, en una muestra biológica derivada del mamífero, en el que la muestra biológica comprende células de carcinoma de pulmón de célula no pequeña.
- 10 2. Método según la reivindicación 1, en el que se detecta el aminoácido.
3. Método según la reivindicación 2, en el que la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada entre G343, R399, e Y429.
- 15 4. Método según la reivindicación 1, en el que se detecta la variación de nucleótido.
5. Método según la reivindicación 4, en el que la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada entre C153607116, C153604971, y T153604881 del cromosoma 4, en el que dicha posición de nucleótido corresponde a la posición G113, G1292 o A1382 de SEC ID NO:5, respectivamente.
- 20 6. Método según la reivindicación 5, en el que la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado entre C153607116T, C153604971T, y T153604881A, en el que dicho cambio de nucleótido corresponde a G1123A, G1292A o A1382T de SEC ID NO:5, respectivamente.
- 25 7. Método para predecir si un carcinoma de pulmón de célula no pequeña responderá a un agente terapéutico que reconoce FBXW7 o polinucleótido de FBXW7, comprendiendo el método determinar si el carcinoma de pulmón de célula no pequeña comprende una variación de aminoácido en el dominio WD40 de FBXW7, o una variación de nucleótido en una región de un polinucleótido de FBXW7 que codifica el dominio WD40, en el que la presencia de una variación de aminoácido o una variación de nucleótido indica que el carcinoma de pulmón de célula no pequeña responderá al agente terapéutico.
- 30 8. Método según la reivindicación 7, en el que se detecta la variación de aminoácido en FBXW7.
9. Método según la reivindicación 8, en el que la variación de aminoácido es en una posición de aminoácido seleccionada entre G343, R399, e Y429.
- 35 10. Método según la reivindicación 7, en el que se detecta la variación de nucleótido.
11. Método según la reivindicación 10, en el que la variación de nucleótido es en una posición de nucleótido seleccionada entre C153607116, C153604971, y T153604881 del cromosoma 4, en el que dicha posición de nucleótido corresponde a la posición G113, G1292 o A1382 de la SEC ID NO:5, respectivamente.
- 40 12. Método según la reivindicación 11, en el que la variación de nucleótido es un cambio de nucleótido seleccionado entre C153607116T, C153604971T, y T153604881A, en el que dicho cambio de nucleótido corresponde a G1123A, G1292A o A1382T de la SEC ID NO:5, respectivamente.
- 45

Figura 1 (1/6)

Variante ID	UNQ ID	Nombre gen (Ensembl)	Descripción gen	Cambio Nt	Cambio Aa	Dominio
10001	2349	ABL1	homólogo 1 del oncogen viral de leucemia murina Abelson v-abl	9:130790136:G/T	969:A->S	
10002	1842	APC	Poliposis adenomatosa coli	5:112205855:C/T	2222:P->L	Extensin_2, APC_basic
10003	1842	APC	Poliposis adenomatosa coli	5:112206724:A/T	2512:P->L	Extensin_2, APC_basic
10004	1842	APC	Poliposis adenomatosa coli	5:112201642:A/T	818:N->Y	
10005	12157	ATM	Ataxia telangiectasia mutada (incluye grupo de complementación)	11:107665623:A/G	1441:I->V	
10006	4893	ATR	Ataxia telangiectasia y Rad3 relacionada	3:143761830:A/G	505:V->A	
10007	4500	FBXW7	Proteína 7 de dominio F-box y WD-40 (homólogo archipiélago, Drosophila)	4:153607116:C/T	343:G->R	WD40
10008	4500	FBXW7	Proteína 7 de dominio F-box y WD-40 (homólogo archipiélago, Drosophila)	4:153604971:C/T	399:R->Q	WD40
10009	4500	FBXW7	Proteína 7 de dominio F-box y WD-40 (homólogo archipiélago, Drosophila)	4:153604881:T/A	429:Y->F	WD40
10010	1527	FLT1	Receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	13:27778907:G/T	1241:D->E	
10011	1527	FLT1	Receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	13:27939685:G/T	45:A->E	
10012	1527	FLT1	Receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	13:27899328:C/A	468:W->C	
10013	1187	FLT3	tirosina quinasa 3 relacionada con fms	13:27486608:A/G	947:L->P	
10014	13642	FRAP1	proteína 1 asociada a proteína 12 de rapamicina de unión a FK506	1:11225363:T/A	888:L->F	Adaptin_N
10015	1025	KDR	Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular	4:55795965:G/A	1170:Q->O	

Figura 1 (2/6)

Variante ID	UNQ ID	Nombre gen (Ensembl)	Descripción gen	Cambio Nt	Cambio Aa	Dominio
10016	1025	KDR	Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular	4:55802014:C/T	952:V->I	Pquinasa_Tyr
10017	42	MET	Receptor cMet-HGF	7:115993391:G/T	772:A->S	TIG
10018	7343	MILL	leucemia mieloide/linfoide o de linaje mezclado (homólogo trithorax, Drosophila)	11:117867731:A/G	1479:T->A	
10019	10626	NF1	neurofibromina 1 (neurofibromatosis, enfermedad de von Recklinghausen, enfermedad de Watson)	17:26694261:G/T	2391:V->F	
10020	1435	PDGFRA	receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, polipéptido alfa	4:54980717:G/T	484:V->L	
10021	1436	PDGFRB	receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, polipéptido beta	5:14945320:A/C	119:F->V	Grupo V
10022	1436	PDGFRB	receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, polipéptido beta	5:149494743:A/C	132:A->S	
10023	3368	PLK1	quinasa 1 de tipo polo	16:23597809:A/G	19:K->E	
10024	1436	TCF1	factor de transcripción 1, hepático; LF-B1, factor nuclear hepático (HNF1), factor proximal de albúmina	12:119889552:C/T	175:Q->O	HFN-1_N
10025	2060	TP53	proteína de tumor p53 (síndrome de Li-Fraumeni)	17:7519171:T/A	162:I->F	P53
10026	2060	TP53	proteína de tumor p53 (síndrome de Li-Fraumeni)	17:7517578:C/A	331:Q->H	P53_tetrámero
10027	2060	TP53	proteína de tumor p53 (síndrome de Li-Fraumeni)	17:7517580:G/A	331:Q->O	P53_tetrámero
10028	1371	TSHR	receptor de la hormona estimulante de tiroides	14:80679598:C/A	481:Y->O	Serpentine_recp, Ser, Cyto_ox_2, C4dic_maj_tran

Figura 2 (3/6)

Variante ID	UNQ ID	Gen	Descripción gen	Cambio Nt	Frecuencia	Exón afectado	Sitio de empalme	Efecto de la proteína	Dominio	Estado del salto
10029	2758	ERBB4	homólogo 4 del oncogén viral de leucemia eritroblástico v-erb-a (avian)	A>T	1	Exón 13 (133)	4 pb del sitio de empalme 5'	fuera del marco		sin salto
10030	942	FGFR2	receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblasto	T>C	1	Exón 12 (111)	3 pb del sitio de empalme 5'	dentro del marco	dominio tirosina quinasa	salto de exón
10031	9080	MAP4K4	proteína quinasa quinasa quinasa 4 activada por mitógeno	G>T	1	Exón 14 (87)	1 pb del sitio de empalme 3'	dentro del marco	sin dominio	salto de exón
10032	15838	PDK1	piruvato deshidrogenasa quinasa, isoenzima 1	A>C	1	Exón 4 (185)	2 pb del sitio de empalme 5'	fuera del marco		salto de exón
10033	2172	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)	A>G	1	Exón 12 (88)	2 pb del sitio de empalme 3'	fuera del marco		salto de exón
10034	2060	TP53	proteína de tumor p53 (síndrome de Li-Fraumeni)	A>G	2	Exón 9 (74)	2 pb del sitio de empalme 5'	fuera del marco		salto de exón



Figura 3 (4/6)

Variante ID	UNQ ID	Nombre del gen (HUGO)	Descripción gen	Cambio Nt	Cambio AA	Efecto	Dominio	Somática o línea germinal
24683	6167	AKT2	homólogo 2 del oncogén viral de timoma murino v-akt aurora quinasa C	HETSUB 471G>T	90V>L	No sin.	PH	somática
39223	13639	AURKC	aurora quinasa C	HETSUB 367G>C	6V>L	No sin.		línea germinal
19629	2707	BCL2L1	1 de tipo BCL2	HETSUB 619G>T	85A>S	No sin.		somática
33648	1983	CDKN2A	inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina (melanoma, p16, inhibe CDK4)	HETSUB 488G>C	151G>R	No sin.		somática
3386	974	ERBB3	homólogo 3 de oncogén viral de leucemia eritroblástica v-erb-b2 (aviar)	HETSUB 1686A>T	498K>I	No sin.		línea germinal
48430	2758	ERBB4	homólogo 4 de oncogén viral de leucemia eritroblástica v-erb-a (aviar)	HETSUB 2565G>T	844L>F	No sin.	Pquinasa_Tyr, pquinasa	somática
1741	1186	FGFR3	receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblasto (acondroplasia, enanismo tanatofórico)	HETSUB 1388C>T	450T>M	No sin.		línea germinal
35620	13642	FRAP1	proteína 1 asociada a proteína 12 de rapamicina de unión a FK506	HETSUB 6687G>T	2203G>V	No sin.	PI3_Pi4_quinasa	somática
6670	1025	KDR	receptor de dominio de inserción de quinasa (un receptor tirosina quinasa de tipo III)	HETSUB 2819G>T	839P>L	No sin.	Pquinasa_Tyr, pquinasa	línea germinal
16805	1025	KDR	receptor de dominio de inserción de quinasa (un receptor tirosina quinasa de tipo III)	HETSUB 3205A>T	968S>C	No sin.	Pquinasa_Tyr	somática

Figura 3 (5/6)

Variante ID	UNQ ID	Nombre del gen (HUGO)	Descripción gen	Cambio Nt	Cambio AA	Efecto	Dominio	Somática o línea germinal
34093	1025	KDR	receptor de dominio de inserción de quinasa (un receptor tirosina quinasa de tipo III)	HETSUB 2681A>G	793N>S	No sin.		somática
832	3345	MAP2K2	proteína quinasa quinasa 2 activada por mitógeno	HETSUB 1147C>T	298P>L	No sin.	pquinasa	línea germinal
20457	42	MET	proto-oncogen de met (receptor del factor de crecimiento de hepatocito)	HETSUB 819T>G	211L>W	No sin.	sema	línea germinal
32213	4924	PIK3CA	fosfoinositido-3-quinasa, catalítico, polipéptido alfa	HETSUB 3176G>C	1007G>R	No sin.	PI3_P14_quinasa	somática
1197	3368	PLK1	quinasa 1 de tipo polo (Drosophila)	HETSUB 982T>C	310I>T	No sin.		línea germinal
912	622	PTCH	homólogo reforzado (Drosophila)	HETSUB 2667A>G	827S>G	No sin.		línea germinal
25247	622	PTCH	homólogo reforzado (Drosophila)	HETSUB 4095C>T	1303R>C	No sin.		línea germinal
4353	2172	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)	HETSUB 308T>G	57F>C	No sin.		somática
4356	2172	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)	HETSUB 321T>A	61C>O	No sentido		somática
34084	1020	RET	proto-oncogen de ret (neoplasia endocrina múltiple y carcinoma 1 de tiroides medular, enfermedad de Hirschsprung)	HETSUB 2791G>A	871V>I	No sin.	Pquinasa_Tyr, pquinasa	somática
31730	10842	STK6	serina/treonina quinasa 6	HETSUB 428C>T	24R>C	No sin.		línea germinal
36157	1362	TGFBR2	factor de crecimiento transformantes, receptor beta II (70/80 kDa)	HETSUB 1740G>C	469D>H	No sin.	pquinasa	línea germinal

Figura 3 (6/6)

Variante ID	UNQ ID	Nombre del gen (HUGO)	Descripción gen	Cambio Nt	Cambio AA	Efecto	Dominio	Somática o línea germinal
39306	1362	TGFBR2	factor de crecimiento transformante, receptor beta II (70/80 kDa)	HETSUB 1494G>T	387V>L	No sin.	pquinasa, Pquinasa_Tyr	línea germinal
6976	2060	TP53	proteína de tumor p53 (síndrome de Li-Fraumeni)	HETSUB 663G>C	138A>P	No sin.	P53	somática