

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 495**

51 Int. Cl.:
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/74 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08854346 .7**
96 Fecha de presentación: **28.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2109690**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.10.2009**

54 Título: **siARN específico de EPH-B4 para reducir el crecimiento de células neoplásicas inducidas por EPO durante el tratamiento de anemia en pacientes con cáncer, receptor de eritropoyetina protector de tejido (NEPOR) y métodos de uso**

30 Prioridad:
29.11.2007 US 991042 P

45 Fecha de publicación de la mención BOP:
21.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2012

73 Titular/es:
MOLECULAR HEALTH GmbH
Belfortstr. 2
69115 Heidelberg, DE

72 Inventor/es:
JACKSON, David B.;
STEIN, Martin;
VOSS, Hartmut;
BROCK, Stephan;
DANES, Christopher G. y
SOOD, Anil

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

ES 2 386 495 T3

DESCRIPCIÓN

siARN específico de EPH-B4 para reducir el crecimiento de células neoplásicas inducidas por EPO durante el tratamiento de anemia en pacientes con cáncer, receptor de eritropoyetina protector de tejido (NEPOR) y métodos de uso

5 Campo Técnico

La presente descripción proporciona un complejo de la proteína del receptor de unión de eritropoyetina (EPO) protector de tejido novedoso, denominado aquí como NEPOR. Se propone que el NEPOR medie las propiedades protectoras del tejido de EPO. Sin embargo, la presencia de NEPOR en un tumor permite que el EPO incida en la supervivencia de las células asociadas mejorando por lo tanto la evolución del tumor y afectando negativamente la supervivencia del paciente. En esta circunstancia, la presencia de NEPOR representa un biomarcador de pronóstico para empeorar la evolución del paciente, aunque también representa una única proteína objetivo anti-neoplásica clínicamente tratable, de forma similar, el NEPOR media la actividad neuroprotectora de EPO y así representa un objetivo único para el tratamiento de enfermedades asociadas con lesiones neuronales, tales como apoplejía.

En el primer caso, la presente descripción proporciona un método para evaluar un tumor para la expresión de esta proteína. La presente descripción proporciona adicionalmente un método para estratificar pacientes que tienen un tumor como adecuado (es decir no está presente NEPOR) o no adecuado (es decir, está presente NEPOR) para el tratamiento de EPO. El método descrito comprende: (a) aislar una muestra de tejido de un individuo quien recibe o es un candidato para recibir eritropoyetina, (b) determinar el nivel de expresión de los genes NEPOR (mARN) y/o la presencia del producto de gen NEPOR (proteína) del tejido aislado, y (c) correlacionar la presencia de un producto de expresión génico NEPOR o la presencia de la proteína NEPOR con una respuesta fisiológica para el tratamiento con eritropoyetina. En un segundo caso, la presente descripción proporciona un método para tratar pacientes con tumores positivos NEPOR. Adicionalmente, la presente descripción proporciona un método para tratar apoplejía. Finalmente, la presente descripción proporciona un método para detectar compuestos terapéuticos dirigidos a NEPOR (compuestos terapéuticos antagonistas para tratar cáncer, y compuestos terapéuticos agonistas para el tratamiento de daño de tejido asociado con hipoxia, tal como apoplejía).

Antecedentes

Aprobado por la FDA en 1993 para el tratamiento de anemia, la eritropoyetina (EPO) es una hormona de glicoproteína de 193 aminoácidos, producida por los riñones para regular la producción de glóbulos rojos (RBC); un proceso comúnmente denominado eritropoyesis. El EPO se identifica originalmente como una citoquina que promueve la supervivencia y diferenciación del progenitor eritrocito, pero también ha mostrado que posee funciones neuroprotectoras, particularmente en respuesta a lesión isquémica en el sistema nervioso central, (SNC). El uso clínico de EPO ha sido prevalente en el tratamiento de pacientes con cáncer anémico, mientras que los estudios en curso exploran el potencial del EPO en el tratamiento de enfermedades neurológicas (por ejemplo apoplejía). No obstante, estudios clínicos recientes en pacientes con cáncer han empezado a revelar eventos adversos altamente preocupantes, que sugieren que la administración del EPO humano recombinante (rHuEPO) puede afectar adversamente la supervivencia general del paciente. Así existe una necesidad urgente en la oncología médica para entender mejor y predecir la prevalencia o susceptibilidad a este efecto, de tal manera que la administración de rHuEPO se puede contra-indicar, continuar o detener.

EPO: Función biológica

La eritropoyetina (EPO) es una citoquina tipo I de 193 aminoácidos, producida por células de la corteza renal para regular la producción de glóbulos rojos (RBC) en un proceso denominado eritropoyesis. La eritropoyesis tiene naturaleza multietápica, que implica la diferenciación de los blastocitos hematopoyéticos pluripotentes a través de las unidades formadoras de burst eritroides de linaje comprometido (BFUE) y unidades formadoras de colonia eritroides (CFU-E), que surgen en una serie de eritoblastos tempranos y tardíos, que conducen eventualmente a la formación de reticulocitos y eritrocitos maduros. Durante este proceso, la formación secuencial de pro-eritroblastos, eritoblastos basófilos, policromatófilos, y ortocromáticos se regula positivamente por EPO. El EPO induce múltiples efectos positivos en eritoblastos tempranos, que incluyen proliferación aumentada, progresión a través de maduración, y protección de muerte celular programada.

En términos del mecanismo molecular, el EPO se une a dos receptores idénticos (EpoR), un evento que activa diversas rutas de señalización intracelular. Estas incluyen el transductor de señal 2 de quinasa Janus y el activador de transcripción 5 (JAK2-ST4T5), 3-quinasa fosfatidilinositol (PI3K), proteína quinasa C (PKC), y Ras-Raf-MEK (proteína quinasa regulada por la señal extracelular o activada por mitógeno)-ERK (proteína quinasa regulada por la

señal extracelular). Las rutas JAK2- STAT5 y RAS-RAF-MEK-ERK se considera que están asociadas con la acción mitogénica de Epo, mientras que la ruta PI3K, que actúa a través Akt (PI3K-Akt), se ve como un mediador de actividades anti-apoptóticas de EPO.

EPO: Uso clínico

- 5 La anemia (AmE) o anæmia/anemia (BrE), del Griego (ἀν-αἷμα)(an-haîma) significa "sin sangre", es una deficiencia de glóbulos rojos (RBC) y/o hemoglobina. La afección se observa comúnmente en pacientes con enfermedades crónicas, y es particularmente común en cáncer cuando aproximadamente 50 % de los pacientes son anémicos en la presentación y 70-90 % desarrolla la afección durante el curso de tratamiento (típicamente denominado anemia inducida por quimioterapia (CIA)). En un estudio reciente de the European Cancer Anemia Survey (ECAS), Ludwig et al. cita en un índice de anemia inicial del 50 % (hemoglobina [Hb] < 12 g/dL) entre 3010 pacientes con cánceres hematológicos y un índice de anemia inicial de 41 % entre 11,453 pacientes con tumores sólidos (Blood, 2002; 100: 234a-235a. Abstract 884). El análisis longitudinal adicional revela que 72 % de los 2780 pacientes con cánceres hematológicos y 66 % de los 10,067 pacientes con tumores sólidos sucumben a CIA. Otros estudios publicados han reportado altos índices variados en pacientes en diferentes fases y con diferentes tipos de tratamiento (Tabla 1). No obstante, todos los estudios demuestran la prevalencia extremadamente alta de pacientes con anemia contra los

Tabla 1. Prevalencia de Anemia en Pacientes con Cáncer que Experimentan Tratamiento

Tipo de cáncer	Prevalencia de anemia (Hb < 12 g/dL)
Cáncer cervical ^[3]	82 %
Tumores sólidos ^[1]	66 %
Cáncer colorrectal ^[3]	67 %
Cáncer de pulmón ^[3]	63%
Cánceres hematológicos	72 %

- Un número de factores contribuyen a la alta incidencia de anemia entre pacientes con cáncer, que incluyen no solo quimioterapia y mielosupresión inducida por radiación, sino también anemia mediada por citoquina de enfermedad crónica, hemorragia, infiltración de la médula ósea por el tumor, hemólisis, y deficiencias nutricionales. Cualquiera que sea la fuente, la anemia resulta en una capacidad reducida de la sangre para transferir oxígeno a los tejidos, lo que conduce a hipoxia de tejido y un rango asociado de consecuencias clínicas, que afectan todos los ámbitos de salud del paciente: estado fisiológico, bienestar sicosocial y calidad de vida. Es de sorprender que la anemia pueda afectar en forma negativa la respuesta de un paciente a la terapia contra el cáncer, un hecho que destaca la importante función de soporte de rHuEPO para restaurar los conteos normales de RBC.

EPO: Señales de Seguridad Clínica

- Durante muchos años se consideró que el ESA era extremadamente seguro en sus indicaciones etiquetadas de enfermedad crónica de riñón y anemia inducida por quimioterapia. Los primeros indicios de problemas de seguridad se produjeron en el 2003 cuando los resultados de un par de estudios que examinan la potenciación de la radiación y la quimioterapia del EPO sugirieron una reunión de la FDA en Mayo de 2004. Este primer estudio (the ENHANCE study: Lancet 2003; 362: 1255-1260) sugirió el riesgo relativo de la supervivencia libre de evolución que fue peor para pacientes quienes recibieron radioterapia más beta epoetina NeoRecormon de Roche que para pacientes que recibieron placebo más radioterapia. Se realizó un ensayo multi-institucional doble ciego, aleatorizado que incluyó una población de estudio de 351 pacientes quienes recibieron radioterapia. Los pacientes se trataron 3 veces por semana con placebo o EPO en la forma de beta epoetina que inicia 10 a 14 días antes y continúa a través de la terapia de radiación. Aunque los niveles de hemoglobina aumentan en 82 % de los pacientes que recibieron EPO, comparado con 15 % en pacientes que recibieron placebo, el índice de supervivencia libre de evolución loco-regional es significativamente menor. Adicionalmente, el grupo EPO tiene un mayor riesgo relativo para evolución y muerte loco-regional.

El segundo ensayo involucra 939 pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia (the BEST study: J. Clin. Oncol. 2005; 23:5960-5972; ver tabla 2), se les suministró alfa epoyetina Eprex de Johnson & Johnson que tiene un índice mayor de mortalidad de 4 meses y un índice menor de supervivencia de 12 meses que aquellos con placebo. Ambos estudios intentaron llevar los límites de los niveles de hemoglobina más allá de lo permitido para su comercialización por la FDA – el objetivo de hemoglobina recomendado para Aranesp era en el momento hasta de 12 g/dL, mientras que las marcas de Epogen y Procrit recomiendan 10-12 g/dL. Henke trató hombres a niveles objetivo de por lo menos 15 g/dL, mientras que las mujeres fueron tratadas con por lo menos 14 g/dL. El nivel objetivo en el estudio BEST fue 12- 14 g/dL.

Tabla 2: Resumen de los resultados de Leyland-Jones et al. (J. Clin. Oncol. 2005; 23:5960-5972) que muestran que 8.7 % de los pacientes tratados en el brazo con EPO murieron dentro de los 4 meses de tratamiento, comparado con 3.4 % de los pacientes no tratados en el brazo. ITT = Intención de tratar.

Tabla 2.4: Causas de Muerte Entre Pacientes Quienes Murieron Dentro de los 4 Meses de Asignación Aleatoria (Población ITT, N = 939)				
Resultado	Alfa epoyetina		Placebo	
	(n=469)		(n = 470)	
	NO. de pacientes	%	NO. de pacientes	%
Vivo en 4 meses	428	91.3	454	96.6
Muerto dentro de 4 meses	41	8.7	16	3.4

Johnson & Johnson (JNJ, New Brunswick, N.J.) ya ha reportado datos del ensayo CHOIR Fase IV (N. Engl. J. Med. 2006 Nov 16; 355 (20): 2085-98.) que probó si utilizar la alfa epoyetina Procrit para obtener niveles de hemoglobina a 13.5 g/dL mejoraría los resultados vs. el tratamiento con 11.3 g/dL (dentro del rango de 10-12 g/ dL en la etiqueta del fármaco). Los pacientes en el grupo mayor de hemoglobina tuvieron una incidencia significativamente aumentada de mortalidad y eventos cardiovasculares. Mientras este estudio se llevó a cabo en el espacio de enfermedad renal, las implicaciones de seguridad se enfatizaron adicionalmente en un estudio más reciente - DAHANCA10. En Febrero de 2007, Amgen describe que este estudio independiente había sido detenido tres meses antes, después que los datos provisionales mostraron que Aranesp más la radiación perdieron el objetivo principal del control loco-regional de 3 años vs. la radiación sola. El estudio también muestra un aumento no significativo en la muerte en el Aranesp ann. DAHANCA10 explora si el uso de Aranesp para mantener un nivel de hemoglobina de 14-15.5 g/dL durante radioterapia puede mejorar el control de la enfermedad locoregional en pacientes con carcinoma epidermoide primario de cabeza y cuello (HNSCC).

Las señales de seguridad también emergen del uso de Aranesp en el espacio AoC (estudio 103). En Enero 2007, Amgen reporta que el perfil de riesgo/beneficio de Aranesp es "el mejor de los neutrales" en un ensayo Fase III en pacientes quienes tienen AoC y quienes no reciben quimio- o radio-terapia. Aquí los datos revelan significativamente más muertes en pacientes Aranesp que en pacientes placebo. El ensayo, que trata pacientes con un nivel de hemoglobina de 12-13 g/dL, también pierde su criterio principal de valoración de una reducción significativa en frecuencia de transfusión a 16 semanas. El estudio 103 implica pacientes con diversos cánceres, que incluyen cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de mama y cáncer de próstata. Los investigadores canadienses publican hallazgos similares (J. Clin. Oncol. 2007 Mar 20; 25(9): 1027-32). Aquí los autores muestran que los 70 pacientes NSCLC avanzado con AoC, que reciben Procrit, tienen un índice de mortalidad significativamente mayor que aquellos que reciben placebo. Una sinopsis de cada uno de estos estudios se proporciona en la Tabla 3 adelante:

Tabla 3: Resumen de los resultados de estudios de seguridad EPO que destacan los temas de supervivencia.

ESTUDIO	Tipo EPO	POBLACIÓN	DISEÑO	ESTADO
DAHANCA (SE20029001)	Aranesp	HNSCC; Hb inicial ≤ 14.5	Ensayo de etiqueta abierta, multicentro de radioterapia +/- Aranesp	Finalizado antes por DMC (después de 522 de 600 pacientes previamente inscritos) con base en menores índices LRC e incremento de muertes en ESA. Incremento de muertes en el análisis; 522 de 600 pacientes previamente inscritos; resumen de resultados 12/06; CSR anticipado 9/08. Finalizado antes por DSMB para incremento de muertes en brazo ESA; 70 de 300 pacientes inscritos; los resultados publicados en el resumen en 2004 y en el diario de oncología clínica 3/07
EPO-CAN-20	Epex/Procrit	NSCLC no recibe quimio; Hb inicial ≤ 12	placebo controlado, doble ciego, aleatorizado (1:1) +/- Epex	Finalizado en Abril 2002, después de la revisión de los datos en los primeros 938 pacientes por el DMC, debido a evidencia de exceso de mortalidad en el brazo Epex
BEST (EPO-INT-76)	Epex/Procrit	Cáncer de mama metastásico	Placebo controlado, doble ciego, aleatorizado	Finalizado antes por DSMB para tendencia hacia LRC más pobre y OS en brazo EPO. 148 de 372 pacientes inscritos. Resultados publicados en el resumen 2004
RTOG 903	Epex/Procrit	HNSCC; Hb inicial 9-12.5 (hembra), 9-13.5 (macho)	Marca abierta, aleatorizada (1:1), quimio/radiación +/- procrit	Finalizado antes por DSMB para tendencia hacia LRC más pobre y OS en brazo EPO. 148 de 372 pacientes inscritos. Resultados publicados en el resumen 2004
Estudio 103 (Amgen)	Aranesp	NSCLC, cáncer de mama, próstata		

Seguridad clínica EPO; ¿una función para EPOR?

- Estos hallazgos clínicos han conducido a muchos investigadores a sugerir una función posible de la ESA en promover el crecimiento de tumor a través de la estimulación de la señalización de supervivencia del receptor EPO en células neoplásicas, y por medio de la estimulación de angiogenia. Está implícito en estas actividades propuestas la noción que el receptor EPO puede conferir algo de ventaja de supervivencia a las células neoplásicas, un efecto colateral negativo. Esto, a su vez, sugiere que el receptor EPO está presente y activado por la unión de EPO en dichas células. Utilizando RT-PCR cuantitativo, en tiempo real, el gen EPOR no solo ha mostrado que se expresa fuertemente en la médula ósea (que contiene los progenitores eritroides responsables de EPO), sino también en niveles significativos en tejidos normales (por ejemplo riñón, corazón, cerebro, endotelio, y músculo liso). Más aún, los niveles de transcritos de EPOR en tejidos de tumor de mama, colon, ovario, próstata, pulmón, linfoma, íleo, estómago, y tejidos neoplásicos renales y estirpes de células neoplásicas no son mayores que aquellos niveles observados en las contrapartes de tejido normal. Estos hallazgos están de acuerdo con otros informes que demuestran que los niveles de transcritos de EPOR son básicamente equivalentes en muestras sin tumor y de tumor correspondientes de pacientes con cáncer de pulmón, colon y próstata. Desde la perspectiva de estos datos, es cuestionable si el gen EPOR puede proporcionar de alguna manera la ventaja selectiva a las células neoplásicas, por lo menos por medio de niveles de expresión normales.

- Por lo tanto, existe una función posible para EPOR en mediar la supervivencia de la célula neoplásica en respuesta a EPO. A partir de una perspectiva molecular, no sería sorprendente la capacidad de las células neoplásicas para subvertir el sistema EPO/EPOR. Un número de estudios preclínicos han demostrado la activación mediada por EPO de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), 3-quinasa fosfatidilinositol (PI3K)-Akt, JAK-STAT (Transductor de Señal de quinasa Janus y Activador de Transcripción), y las rutas de señalización del factor kappa B nuclear (NFkB) en una variedad de cánceres humanos. Cada una de estas cascadas de señalización se ha asociado con funciones celulares que promueven la evolución del tumor. El EPO estimula no solo la quimiotaxis de las células endoteliales, junto con la migración e invasión de cáncer de mama y células HNSCC, sino también parece inducir la proliferación de la célula neoplásica e inhibir la apoptosis. Más aún, el pretratamiento con rHuEPO protege algunas

estirpes de células neoplásicas de los efectos citotóxicos del agente quimioterapéutico, cisplatina. Sin embargo, la señalización EPO/EPOR parece contribuir a una amplia variedad de funciones que promueven el tumor en diferentes tipos de cáncer.

A pesar de esta evidencia, la posible contribución de la señalización EPO/EPOR a la evolución de cáncer es cualquier menos sencilla. La influencia de EPO/EPOR en diferentes tipos de cáncer parece ser muy variable y no del todo comprendida. Los estudios han mostrado que el EPO no influencia la proliferación de estirpes de células neoplásicas. Rosti et al. (Haematologica 1993 Jul-Aug; 78(4): 208-12.), por ejemplo, investiga el potencial proliferativo de rHuEPO al probar los efectos de este factor en el crecimiento clonogénico y la síntesis de ADN en 10 diferentes estirpes celulares derivadas de cánceres hematológicos y tumores sólidos. Las estirpes celulares K-562 y HEL se incluyen en este estudio, ambos expresan los receptores EPO. Los resultados muestran que rHuEPO no tiene efecto sobre el crecimiento de colonia o la síntesis de ADN (ver Tabla 4).

Tabla 4. Muestra la carencia de efecto de rHuEPO en el porcentaje de células en fase S en las estirpes celulares humanas

Estirpe celular	EPO (IU/ml)		
	0	1.0	5.0
K-562	37.0 ± 2.0	37.1 ± 2.1	36.8 ± 1.7
HEL	27.3 ± 1.9	26.2 ± 1.3	25.8 ± 1.4
HL-60	26.4 ± 1.8	24.8 ± 2.1	25.6 ± 2.0
PLB 985	30.0 ± 1.7	27.8 ± 2.3	28.2 ± 2.5
KG-1	14.2 ± 1.3	14.0 ± 1.7	15.5 ± 1.8
H69	15.3 ± 1.5	15.8 ± 1.3	14.9 ± 1.6
N417	16.6 ± 1.8	17.0 ± 1.4	16.3 ± 2.2
MCF-7	20.0 ± 0.9	21.1 ± 1.2	19.7 ± 1.0
OCUM-1	16.1 ± 2.1	17.3 ± 2.4	15.3 ± 2.3
GBL-HU12	19.2 ± 1.5	20.9 ± 1.6	19.1 ± 2.0

En un estudio similar, Westphal et al. (Tumori 2002 Mar-Apr; 88(2): 150-9.) investigó los efectos del EPO en más de 25 diferentes estirpes celulares humanas malignas y benignas. Se analiza la expresión del mRNA de receptor EPO y la proteína con RT-PCR, Western blot, e inmunocitoquímica. Las respuestas celulares en diversas concentraciones de EPO se evalúan utilizando la captación de timidina tritiada, análisis Northern blot de expresión c-fos, y ensayo de actividad tirosina quinasa. El mRNA del receptor EPO y la proteína se identifican en la mayoría de estirpes de células neoplásicas evaluadas. A pesar de estos hallazgos, el tratamiento con rHuEPO no influencia significativamente el índice de proliferación de las estirpes de células neoplásicas positivas del receptor EPO. Más aún, el tratamiento con EPO no afecta el mRNA c-fos del gen de aquellas estirpes celulares ni la activación de tirosina quinasa estimulada. Con base en sus hallazgos, los autores concluyen que la expresión del receptor EPO en células neoplásicas no parece ser esencial para crecimiento y por lo tanto no debe tener un efecto perjudicial en pacientes con cáncer.

Puede un receptor EPO novedoso explicar estos hallazgos clínicos y moleculares?

Los resultados de Lu et al. (J. Biol. Chem., Vol. 281, Issue 11, 7002-7011, 2006) establecen que la activación del receptor no se acompaña simplemente al colocar dos receptores en proximidad cercana a través de enlaces de disulfuro en el dominio de transmembrana o el dominio extracelular. En su lugar, la orientación relativa de los dos dominios de transmembrana de un dímero EpoR, a diferencia de su proximidad, determina el grado de activación del receptor. Más específicamente, estos autores proponen que la unión Epo al dímero EpoR simétrico, inactivo provoca el reposicionamiento de los dos dominios de fibronectina III en una orientación relativa asimétrica de 120°, que a su vez cambia la orientación de los dominios de transmembrana y los dominios intracelulares, y yuxtapone los JAK2 adjuntos para iniciar la cascada de fosforilación. No se esperaría necesariamente que los mutantes EPO sean capaces de iniciar la señalización de EPOR, debido a su incapacidad de inducir la conformación relativa correcta de los dominios de fibronectina III. De manera interesante, parece que ciertos aspectos de la función EPO se pueden desacoplar de la actividad EPOR. Leist et al. (Science 305, 239-242.) ha mostrado que las actividades protectoras de tejido y hematopoyéticas de Epo son distintas y separadas, demostrando por ejemplo que el Epo carbamylado

(CEpo) no estimula la eritropoyesis, sin embargo evita la lesión del tejido en una amplia variedad de modelos in vivo e in vitro.

EPO y protección neuronal:

La eficiencia del EPO en tratar la enfermedad del sistema nervioso se ha demostrado en diversos modelos experimentales de cerebro y lesión de la médula espinal. Como tal, el EPO ha llegado a ser un candidato para neuro-protección terapéutica. No obstante, el uso de EPO como un neuro-protector eleva diversos problemas de seguridad. Aunque el EPO recombinante parece ser potencialmente seguro en dosis neuroprotectoras probadas, pueden ocurrir eventos cardiovasculares o cerebrovasculares como resultado de sus actividades estimulantes de médula ósea. De manera interesante, como se destacó anteriormente, la función protectora neuronal de EPO parece molecularmente separable de la actividad hematopoyética, como EPO carbamylado y ciertos mutantes EPO son neuroprotectores pero fallan en inducir la hematopoyesis. Tales mutantes fallan en unir EPOR (Leist et al. Science 305, 239-242).

Sinopsis:

El EPO se consideró durante mucho tiempo que actúa únicamente en las células hematopoyéticas, un hecho que conduce a su emergencia como un tratamiento líder para anemia inducida por quimioterapia. Sin embargo, la evidencia emergente ha mostrado que el EPO se expresa en una variedad de tipos de tejido y células, que incluyen células neoplásicas, vasculares endoteliales, y neuronales. Se induce la expresión de EPO en respuesta a hipoxia, un evento mediado por el factor de transcripción HIF-1. Se considera que el EPO ejerce prototípicamente sus efectos biológicos por medio de la unión a su receptor EPOR de superficie celular, que resulta en la fosforilación de tirosina del receptor y otras proteínas intracelulares, que incluyen JAK2 y STAT5. La ruta JAK/STAT se utiliza en células hematopoyéticas y no hematopoyéticas (que incluyen células del cerebro) luego de la unión de EPO al receptor EPO. Los hallazgos recientes de la expresión del receptor EPO en células neoplásicas de mama y renales humanas, así como también en diversas estirpes de células neoplásicas, han planteado preguntas importantes en el ámbito de la oncología a cerca de un efecto que promueve el posible crecimiento del tumor de rHuEPO en tumores que llevan el receptor EPO. Esta posibilidad ha sido confirmada en diversos ensayos clínicos. De manera interesante, otros estudios han mostrado que ciertos mutantes EPO que son citoprotectores pero no más capaces de inducir hematopoyesis, funcionan independientemente de EPOR. Esto sugiere que puede existir otro receptor EPO que carece de los requerimientos de conformación de unión estricta de EPOR.

En vista de la descripción proporcionada aquí y su descubrimiento relacionado, se proporciona una breve descripción de receptores efrina y biología efrina como sigue.

Efrina y Biología del Receptor Efrina

Los receptores del carcinoma hepatocelular que producen eritropoyetina (Eph) forman la familia más grande de las quinasas tirosina del receptor. Los receptores Eph se dividen en dos grupos (Eph-A y Eph-B) con base en la similitud de sus secuencias de dominio extracelular y las distintas propiedades estructurales de los ligandos efrina (Eph Nomenclature Committee, 1997). Se han identificado aproximadamente 16 genes del receptor efrina (EphA1-10, EphB1-6) en el genoma de vertebrado (Pasquale, Nat. Rev., Mol. Cell Biol. 6 (2005), pp. 462-475.), 14 de los cuales están presentes en humanos (Figura 1) y otros mamíferos (EphA1-8, EphA10, EphB1-4, EphB6).

Los receptores Eph son proteínas de transmembrana de un solo paso con dominios extracelulares e intracelulares altamente conservados. Los dominios anteriores consisten de un dominio de unión de ligando de terminal N, una región similar a EGF rica en cisteína y dos repeticiones de fibronectina tipo III (Yamaguchi and Pasquale, Curr. Opin. Neurobiol. 14 (2004), pp. 288-296.). Intracelularmente, la región de yuxtamembrana está seguida por un dominio tirosina quinasa, seguido por un motivo α estéril (SAM), y un motivo de unión tipo II PSD-95/Disco grande/ZO-1 (PDZ) en el terminal carboxilo (Kullander and Klein, Nat. Rev., Mol. Cell Biol. 3 (2002), pp. 475-486.). El dominio tirosina quinasa de un receptor de cada clase (EphA10 y EphB6) carece de los residuos que son esenciales para actividad catalítica. Las variantes del receptor Eph se generan mediante empalme alternativo y sus estructuras difieren de la estructura de dominio prototípico. La arquitectura de dominio de los receptores Eph y las Efrinas (subclases A y B) se muestran en la Figura 2.

Los receptores Eph puede experimentar homodimerización orientada cis así como también heterodimerización (Freywald et al., J. Biol. Chem. 277 (2002), pp. 3823-3828.), que está mediada directamente mediante la región extracelular rica en cisteína, las repeticiones de fibronectina tipo III (Lackmann et al., J. Biol. Chem. 273 (1998), pp. 20228-20237.) y el motivo SAM (Stapleton et al., Nat. Struct. Biol. 6 (1999), pp. 44-49. y Thanos et al., Science 283 (1999), pp. 833-836.) o indirectamente a través de las interacciones de la proteína PDZ (Fanning and Anderson, J.

Clin. Invest. 103 (1999), pp. 767-772). Las interacciones orientadas trans ocurren normalmente con moléculas efrina seleccionadas en células opuestas. En común con sus receptores, las efrinas (derivadas del receptor de la familia Eph que interactúa con las proteínas o eforos) se dividen en dos subclases distintas A y B. Los ligandos de efrina -A son moléculas de membrana periférica de anclaje GPI. En contraste, los ligandos de efrina-B son moléculas de transmembrana cuyo dominio citoplásmico corto es capaz de participar en diversos eventos de señalización. Las moléculas de efrina-A y efrina-B se describen inicialmente al interactuar selectivamente con receptores EphA y EphB, respectivamente. Sin embargo, puede haber interferencias entre los miembros de la familia A y B. Por ejemplo, la efrina-A5 es capaz de unir EphB2, mientras que el EphA4 se une a los miembros de la familia efrina- A y efrina-B. Aunque se limitan las interacciones a través de las clases, dentro de una clase son promiscuos, con múltiples receptores EphA de unión a una efrina A dada y vice versa.

Aunque ni la clase de efrinas posee una actividad catalítica, pueden activar las rutas de transducción de señal después de interacción con los receptores Eph (señalización inversa). La señalización inversa activada por las efrinas de transmembrana incluye la fosforilación de tirosina de su cola citoplásmica e interacción con diversas moléculas de señalización. Todavía no es claro el mecanismo mediante el cual las efrinas ligadas a GPI estimulan la señalización en la dirección 3'.

La señalización algunas veces implica la formación de ensambles de señalización, un proceso que empieza con una interacción monovalente (afinidad nanomolar) entre un receptor Eph y una efrina en una célula yuxtapuesta. El trabajo cristalográfico ha mostrado que el dominio de unión de efrina globular de EphB2 contiene una cavidad que acomoda una protrusión hidrófoba de las efrinas. Los cambios estructurales ocurren luego de la unión. Por ejemplo, el EphB2 experimenta diferentes redistribuciones estructurales luego de la unión a efrina-B2 o efrina-A5.

También está presente una interfaz de unión de baja afinidad en el lado opuesto del dominio de unión de ligando EphB2 (Eph_ lb), con interfaces complementarias también presentes en el dominio de unión del receptor Eph de efrina-B2. Aunque solo la afinidad de unión micromolar, la segunda interfaz puede mediar la dimerización de dos dímeros de efrina Eph en un tetrámero que comprende dos moléculas receptoras y dos moléculas de efrina que se extienden desde superficies celulares adyacentes. La interfaz de baja afinidad contiene determinantes importantes de la especificidad de subclase y no participa en el complejo EphB2-efrina-A5.

La señalización se inicia luego de transfosforilación por medio de los dominios de quinasa orientados correctamente. Los receptores Eph se llegan a fosforilar extensamente luego de activación mediante efrinas y por medio de asociación de la quinasa src. La fosforilación promueve el orden conformacional en el segmento de activación del dominio quinasa que favorece la unión del sustrato y también interrumpe las interacciones inhibitoras intramoleculares que ocurren entre el segmento de yuxtamembrana y el dominio quinasa. La fosforilación mediada por la familia Src de los receptores Eph también ha mostrado que actúa en una forma similar.

El documento WO 2004/080418 A (REDDY R., GILL. P.; 23 September 2004) se relaciona con el suministro de compuestos de ácido nucleico para inhibir la angiogenia y el crecimiento del tumor. Por ejemplo, el ejemplo 2 de este documento se relaciona con la capacidad de los fragmentos de dominio extracelular de EPHB4 de inhibir la angiogenia y el crecimiento de tumor en ratones. El ejemplo 3 muestra la regulación por aumento de EphB4 en estirpes de células neoplásicas de próstata y una ventaja de crecimiento resultante, y la inhibición de la viabilidad celular PC3 que expresa EphB4 mediante siARN EphB4. El ejemplo 5 se relaciona con la expresión EphB4 y confiere ventaja de crecimiento en HNSCC. La reivindicación 65, etapa (a) se relaciona con un método para reducir el índice de crecimiento de un tumor en un sujeto, que comprende administrar una cantidad de un compuesto de ácido nucleico suficiente para reducir el índice de crecimiento del tumor, en donde el compuesto de ácido nucleico híbrida a un transcrito EphB4 bajo condiciones fisiológicas y reduce la expresión de EphB4 en una célula.

Resumen

La presente invención describe los miembros de la familia de efrina (efrina A1 y EPH-B4) como mediadores de la señalización citoprotectora de EPO, como homodímeros y/o como compañeros heterodiméricos de EPOR y/o entre sí. Nuestros datos enfatizan la importancia de EPH-B4 y Efrina A1 en mediar esta función. Como tal, NEPOR representa un receptor EPO novedoso derivado de una combinación única (es decir por medio de homo- y/o hetero-dimerización) de los componentes derivados de biología de efrina y posiblemente el receptor EPO. Ver figura 3 para resumen.

La presente descripción se basa en los datos que EPH-B4 y Efrina A1 son los componentes de un receptor EPO novedoso (NEPOR). Somos capaces de mostrar que el EPO estimula el crecimiento de tumor mejorado en un sistema modelo de tumor de ratón. El EPO estimula la ruta de señalización Akt en las estirpes celulares que carecen de la expresión del receptor EPO. Estas células expresan EPH-B4 que es un receptor que estimula la señalización por medio de la ruta Akt. Adicionalmente en un modelo de tumor de ratón se puede mostrar que el EPO es capaz de

estimular el crecimiento significativo del tumor. Tal actividad se inhibe por medio de la atenuación del receptor EPH-B4 que destaca la naturaleza dependiente de EPH-B4 de una tumorigenesis mediada por EPO. Como tal, el NEPOR se compone principalmente de EPH-B4 como un homodímero y/o en asociación heterodimérica con EPOR o una Efrina. Adicionalmente, los puntos de análisis simulados por ordenador destacan la complementariedad estructural entre las moléculas de EPO y Efrina, particularmente Efrina A1. Sin embargo, el NEPOR también puede estar compuesto de Efrina A1 como un homodímero y/o en asociación heterodimérica EPH-B4. Se proporciona un resumen de estas especies NEPOR putativas en la Figura 3 y Tabla 5.

La presente descripción describe un método para evaluar un tejido para la expresión del complejo del receptor NEPOR protector de tejido y/o EPH-B4 y/o Efrina A1. Al hacer esto, la presente descripción proporciona un método pronóstico para estratificar pacientes que tienen un tumor según sea adecuado (NEPOR no está presente en el tumor; NEPOR-) o no adecuado (NEPOR presente en el tumor; NEPOR+) para el tratamiento de EPO. Específicamente, el método para evaluar el tejido de tumor NEPOR y/o los componentes de expresión de gen comprende:

(a) aislar una muestra de tejido de un individuo quien recibe o debe recibir eritropoyetina,

(b) determinar el nivel de expresión de los transcritos del gen NEPOR (es decir mRNA EPH-B4, y/o Efrina A1) y/o la presencia del producto de gen NEPOR (es decir proteínas EPH-B4, y/o Efrina A1) del tejido aislado, y

(c) correlacionar la presencia de estos productos de expresión de gen del componente NEPOR con una respuesta fisiológica negativa para el tratamiento con eritropoyetina.

Se describe que la expresión de los genes de componente NEPOR (es decir mRNA EPH-B4, y/o Efrina A1) se determina mediante una técnica de biología molecular seleccionada del grupo que consiste de PCR, QPCR, R-PCR, análisis de microdisposición de expresión de gen, análisis northern-blot, transcripción inversa y amplificación, zimografía, reacción de cadena ligasa, NASBA, Ensayo de Protección de RNasa (RPA), electroforesis capilar con fluorescencia inducida por laser (CE-LIF) y combinaciones de los mismos.

Se describe que la determinación de la presencia del producto de gen NEPOR se hace mediante la detección de las proteínas respectivas con un procedimiento de inmunoensayo, cuando el procedimiento de inmunoensayo se selecciona del grupo de inmunoprecipitación, inmunoensayo de enzima (EIA), radioinmunoensayo (RIA) o inmunoensayo fluorescente, un ensayo quimioluminiscente, un ensayo de aglutinación, ensayo nefelométrico, ensayo turbidimétrico, un Western blot, un inmunoensayo competitivo, un inmunoensayo no competitivo, un inmunoensayo homogéneo, un inmunoensayo heterogéneo, un bioensayo y un ensayo indicador tal como un ensayo de luciferasa. El procedimiento de inmunoensayo se describe por estar con base en ELISA.

Se describe que el método para la detección de NEPOR y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 en tejido de tumor también puede ser un método de formación de imágenes in situ, que comprende administrar un anticuerpo anti-NEPOR o péptido de unión NEPOR ligado a un radio-ligando u otro agente formador de imágenes, y medir la distribución de tejido y ubicación del radio-ligando u otro agente formador de imágenes. Se describe que la muestra de tejido se selecciona del tejido canceroso o células circulantes derivadas del mismo, o de un grupo de tejidos biológicos y fluidos tales como sangre, linfa, orina, fluido cerebral. Específicamente, el individuo es un paciente con cáncer quien se va a tratar con eritropoyetina o se está tratando con eritropoyetina. Se describe que el efecto fisiológico negativo aumenta la evolución del tumor y/o la supervivencia más pobre del paciente. Se describe que la presencia de los productos de gen NEPOR y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 es indicador de la evolución aumentada del tumor y/o la supervivencia más pobre del paciente luego de tratamiento con eritropoyetina. Se describe que el cáncer es uno de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer endometrial, cáncer de estómago, linfoma no Hodgkin, cáncer de riñón, carcinoma de célula renal (RCC), melanoma maligno, cáncer de vesícula, cáncer de vejiga, cáncer vulvar, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer de timo, sarcoma de Kaposi, cáncer ocular, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer cerebral, cáncer cervical, cáncer de apéndice, cáncer adenoide, cáncer de las vías biliares, cáncer uretral, cáncer espinal, familia de tumores de Ewing, cáncer de célula reproductora extragonadal, cáncer de las vías biliares extra hepático, cáncer del tubo falopiano, cánceres de tejido blando, cáncer óseo, Linfoma de Hodgkin, cáncer anal, mesotelioma maligno, cáncer vaginal, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central (craniofaringioma), blastoma pleuropulmonar, cáncer sinu paranasal y de cavidad nasal, cáncer de célula transicional de pelvis renal y uretra, cáncer de glándula pituitaria, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de vejiga, y cáncer de glándula salivar.

Se describe que el cáncer se selecciona del grupo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer cerebral, cáncer de vejiga y cáncer de mama.

La presente descripción describe adicionalmente un método para diseñar una terapia que modula la actividad de NEPOR y/o EPH-B4, y/o Efrina A1, que comprende:

1) desarrollar un ensayo de detección in vitro para terapias específicas NEPOR y/o EPH-B4, y/o Efrina A1; al medir la unión de compuestos de prueba a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 (también en comparación con los complejos de homodímero EPOR), en donde el compuesto de prueba se etiqueta (la unión del compuesto de prueba etiquetado a los complejos receptores detallados en la figura 9) y se mide al detectar la etiqueta unida al compuesto de prueba;

2) desarrollar un método de detección libre de etiqueta tal como resonancia de plasmón de superficie. En este caso el compuesto de prueba no se etiqueta y su unión a los complejos del receptor NEPOR (como se detalla en la figura 9) se mide mediante un método independiente etiquetado (óptico).

3) probar la actividad de NEPOR y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 al (a) poner en contacto un compuesto de prueba con un complejo del receptor NEPOR protector de tejido (N) o célula que expresa el complejo receptor NEPOR protector de tejido; medir el nivel de la actividad de (N) en la célula; identificar un compuesto de prueba que aumenta o reduce el nivel de actividad de (N) cuando se compara con el nivel de actividad de (N) medido en la ausencia del compuesto de prueba; y evaluar el compuesto de prueba identificado para actividad protectora de tejido;

4) probar la modulación de la unión de NEPOR/ligando y/o unión de ligando EPH-B4, y/o Efrina A1 al (a) poner en contacto (N) con un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido y/o el ligando EPH-B4, y/o Efrina A1 unido a una primera etiqueta, y una cantidad equivalente de un compuesto de prueba unido a una segunda etiqueta bajo condiciones que conducen a unión, retirar el material no unido de (N), y detectar el nivel de la primera y segunda etiquetas, en donde si la segunda etiqueta está presente el compuesto se une a (N) y si el nivel de la primera etiqueta se reduce con relación al nivel de la primera etiqueta cuando el ligando etiquetado se pone en contacto con (N) bajo condiciones conductoras para unión en la ausencia de un compuesto de prueba después de la remoción del material no unido, luego se identifica un compuesto que se une a (N).

5) identificar un compuesto que modula una actividad protectora de tejido en un mamífero, que comprende: (a) administrar el compuesto a un primer animal inmediatamente luego de inflicción de una lesión, en donde el primer animal expresa endógenamente un complejo del receptor NEPOR protector de tejido; y (b) administrar el compuesto a un segundo animal inmediatamente luego de inflicción de la misma lesión como en la etapa (a), en donde el segundo animal es deficiente en la expresión de un complejo del receptor NEPOR protector de tejido y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 o componentes de los mismos; de tal manera que si se recupera de la lesión difiere en el animal de la etapa (a) cuando se compara con el animal de la etapa (b), se identifica un compuesto que modula una actividad protectora de tejido.

La presente descripción describe adicionalmente métodos para tratar o evitar una enfermedad o trastorno en un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que modula la actividad de un complejo del receptor NEPOR protector de tejido a un humano en necesidad de tal tratamiento o prevención, con la condición que el compuesto no es EPO. El compuesto se selecciona del grupo que consiste de un anticuerpo específico para el complejo del receptor NEPOR protector de tejido, un anticuerpo es específico para un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido, una molécula pequeña, un péptido, un mutante EPO, una quimera del dominio EPO:Efrina_ligand_binding, un miembro de una colección, y una combinación de los mismos. Se describe que tales compuestos modulan negativamente la función protectora de tejido del complejo del receptor NEPOR en los cánceres mencionados anteriormente. Se describe que tales compuestos modulan positivamente la función protectora de tejido del complejo del receptor NEPOR en donde la enfermedad o trastorno está provocado por hipoxia, trastornos de convulsión, enfermedades neurodegenerativas, envenenamiento de neurotoxinas, esclerosis múltiple, hipotensión, disminución cardíaca, radiación, o hipoglicemia.

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar los compuestos que modulan la actividad de señalización protectora de tejido de NEPOR, que comprende (a) poner en contacto un compuesto de prueba con el complejo del receptor NEPOR que expresa la célula; (b) medir el nivel de actividad protectora de tejido iniciada por la activación NEPOR en la célula; (c) identificar un compuesto de prueba que aumenta o reduce el nivel de la actividad del complejo NEPOR protector de tejido en una célula; (d) evaluar los compuestos identificados para actividad protectora de tejido mediada por medio de NEPOR; y (e) evaluar los terapéuticos identificados para actividad inhibidora NEPOR. Se describe que el ensayo en la etapa (d) es una actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido que se mide mediante un ensayo de proliferación/diferenciación celular. Se describe que

las células en el ensayo de proliferación/diferenciación celular se construyen recombinantemente por ingeniería para expresar EPH-B4, y/o EPOR, y/o Efrina A1. Se describe que las células expresan endógenamente un receptor EPO y se transforman con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que (i) se liga operablemente a un promotor, y (ii) codifica EPH-B4 y/o Efrina A1. Se describe que las células expresan endógenamente EPH-B4 y/o Efrina A1 y se transforman con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que (i) se liga operablemente a un promotor, y (ii) codifica un polipéptido del receptor EPO.

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar un compuesto que modula la interacción entre un complejo del receptor NEPOR protector de tejido y un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido, que comprende: (a) poner en contacto un complejo del receptor NEPOR protector de tejido con uno o más compuestos de prueba; y (b) medir la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido, por lo cual si la actividad medida en (b) difiere de la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido en la ausencia de uno o más compuestos de prueba, luego se identifica un compuesto que modula la interacción entre el complejo del receptor NEPOR protector de tejido y el ligando de complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido se mide mediante proliferación celular o diferenciación celular. Se describe que la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido medido es la capacidad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido de interactuar con un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que la etapa de evaluar el compuesto identificado para la actividad protectora de tejido comprende detectar la presencia de nucleolina en la célula. Se describe que la etapa de evaluar el compuesto identificado para actividad protectora de tejido comprende detectar o medir un nivel aumentado de actividad de neuroglobina o citoglobina en una célula. Se describe que el complejo del receptor NEPOR protector de tejido está en la solución. Se describe que el complejo del receptor NEPOR protector de tejido está en una célula. Se describe que el compuesto inhibe la unión de un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que el compuesto mejora la unión de un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que el complejo receptor NEPOR protector de tejido que se pone en contacto en la etapa (a) está sobre una superficie celular. Se describe que el complejo del receptor NEPOR protector de tejido está sobre una membrana celular aislada. Se describe que la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido se compara con la activación del receptor EPOR para identificar los compuestos específicos NEPOR. Se describe que el complejo del receptor NEPOR protector de tejido se inmoviliza en una superficie sólida y se describe que la superficie sólida es una placa de microtítulo o un chip.

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar un compuesto que se une a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido, que comprende: (a) poner en contacto un compuesto de prueba con un fragmento del complejo de receptor NEPOR protector de tejido de unión a ligando que comprende por lo menos un dominio extracelular de receptor EPO o receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1 y por lo menos un receptor EPO o receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1, el dominio extracelular se fusiona a un fragmento Fc unido a un soporte sólido; y (b) poner en contacto un compuesto de prueba con un fragmento de complejo de receptor EPOR de unión a ligando que comprende por lo menos dos receptores de dominio extracelular EPO fusionados a un fragmento Fc unido a un soporte sólido (c) retirar los compuestos de prueba no unidos de los soportes sólidos; (d) identificar el compuesto unido al fragmento de complejo receptor NEPOR protector de tejido, pero no el complejo receptor EPOR (y viceversa), por lo que un compuesto unido al soporte sólido se identifica como un compuesto que se une específicamente a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido o un compuesto que se une específicamente a un complejo receptor EPOR.

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar un compuesto que se une a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido, que comprende: (a) poner en contacto un compuesto de prueba con un fragmento de complejo de receptor NEPOR protector de tejido de unión a ligando que comprende por lo menos un receptor EPO o receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1, el dominio extracelular fusionado a un fragmento Fc unido a un soporte sólido; (b) retirar los compuestos de prueba no unidos de los soportes sólidos; (c) identificar el compuesto unido al fragmento de complejo receptor NEPOR protector de tejido, por lo que un compuesto unido al soporte sólido se identifica como un compuesto que se une específicamente a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido.

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar un compuesto que se une a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido, que comprende: (a) poner en contacto un fragmento del complejo del receptor NEPOR protector de tejido que comprende por lo menos un dominio extracelular de receptor EPO o receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1 y por lo menos un receptor EPO o receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1, el dominio extracelular fusionado a un fragmento Fc unido a un soporte sólido con (i) un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido unido a una primera etiqueta y (ii) una cantidad equivalente de un compuesto de prueba unido a una segunda etiqueta bajo condiciones que conducen una unión; (b) retirar el material no unido del complejo del receptor NEPOR protector de tejido; y (c) detectar el nivel de la primera y segunda etiquetas en donde si la segunda etiqueta está presente el compuesto se une al complejo y si el nivel de la primera etiqueta se reduce

con relación al nivel de la primera etiqueta cuando el ligando etiquetado se pone en contacto con un complejo del receptor NEPOR protector de tejido bajo condiciones que conducen a una unión en la ausencia de un compuesto de prueba después de la remoción del material no unido, luego se identifica un compuesto que se une a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido.

- 5 La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar un compuesto que modula la unión de un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido, que comprende: (a) poner en contacto un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido con un fragmento del complejo del receptor NEPOR protector de tejido que comprende por lo menos un dominio extracelular del receptor EPO o receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1 y por lo menos un receptor EPO o receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1, el dominio extracelular fusionado a un fragmento Fc unido a un soporte sólido; en la presencia de uno o más compuestos de prueba bajo condiciones que conducen a unión; y (b) medir la cantidad del complejo receptor NEPOR protector de tejido unido al complejo del receptor NEPOR protector de tejido; por lo que si la cantidad del ligando de complejo receptor NEPOR protector de tejido unido medido en (b) difiere de la cantidad de ligando de complejo de receptor NEPOR protector de tejido unido medido en la ausencia de uno o más compuestos de prueba, luego se identifica un compuesto que modula la unión de un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido al complejo del receptor NEPOR protector de tejido.

Se describe que la cantidad de ligando de complejo de receptor NEPOR protector de tejido unido se mide utilizando un anticuerpo específico del complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que el ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido se etiqueta y la unión del ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido al complejo del receptor NEPOR protector de tejido se mide al detectar la etiqueta unida al ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que el ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido se etiqueta y se mide la unión del ligando etiquetado al complejo del receptor NEPOR protector de tejido al detectar la etiqueta unida al ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que la etiqueta es fluorescente. Se describe que el compuesto de prueba es un anticuerpo específico para el complejo del receptor NEPOR protector de tejido. Se describe que, el compuesto de prueba es una molécula pequeña. Se describe que, el compuesto de prueba es un péptido o un miembro de una colección. Se describe que el ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido es EPO, o derivados del mismo. Se describe que el compuesto se une al complejo del receptor NEPOR protector de tejido o ligando del mismo. Se describe que la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido se compara con la activación del receptor EPOR para identificar los compuestos específicos NEPOR.

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar un compuesto que modula una actividad protectora de tejido en un mamífero, que comprende: (a) administrar el compuesto a un primer animal inmediatamente luego de inflicción de una lesión, en donde el primer animal expresa endógenamente un complejo del receptor NEPOR protector de tejido; y (b) administrar el compuesto a un segundo animal inmediatamente luego de inflicción de la misma lesión como en la etapa (a), en donde el segundo animal es deficiente de la expresión de un complejo del receptor NEPOR protector de tejido o los componentes del mismo; de tal manera que si se recupera de la lesión difiere del animal de la etapa (a) cuando se compara con el animal de la etapa (b), se identifica un compuesto que modula una actividad protectora de tejido.

La presente descripción describe adicionalmente un método para designar un compuesto que interfiere con la actividad que promueve la supervivencia de NEPOR, que comprende:

(a) proporcionar la composición molecular de las especies NEPOR y proporcionar las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos del componente NEPOR;

(b) utilizar el software comprendido por el ordenador digital para diseñar una construcción de compuesto químico/proteína que se predice se une a NEPOR; y

45 (c) opcionalmente diseñar las construcciones de proteína que imitan NEPOR en su estado dimerizado/multimerizado (por ejemplo construcciones Fc).

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar los compuestos que modulan la actividad de señalización protectora de tejido NEPOR, que comprende (a) poner en contacto un compuesto de prueba con el complejo del receptor NEPOR; (b) medir el nivel de actividad protectora de tejido iniciada por la activación NEPOR; (c) identificar un compuesto de prueba que aumenta o reduce el nivel de la actividad del complejo NEPOR protector de tejido; (d) evaluar los terapéuticos identificados para actividad protectora de tejido mediada por medio de NEPOR; y (e) evaluar los terapéuticos identificados para actividad inhibidora NEPOR. Se describe que la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido se mide al medir la unión del compuesto de prueba al complejo del receptor NEPOR. Se describe que el compuesto de prueba se etiqueta y la

unión del compuesto de prueba etiquetado al complejo del receptor NEPOR protector de tejido se mide al detectar la etiqueta unido al compuesto de prueba. Se describe que la actividad del complejo del receptor NEPOR protector de tejido se mide al medir la unión del compuesto de prueba al complejo del receptor NEPOR protector de tejido.

5 La presente descripción describe adicionalmente un método para formar imágenes del tumor de tejido que es susceptible a la supervivencia mejorada en respuesta al tratamiento EPO, que comprende administrar un anticuerpo anti-NEPOR o péptido de unión NEPOR ligado a un radio-ligando u otro agente formador de imágenes, y medir la distribución de tejido y ubicación del radio-ligando u otro agente formador de imágenes. Se describe que el anticuerpo anti-NEPOR es un anticuerpo monoclonal o policlonal seleccionado del grupo de anticuerpos mencionados en la Tabla 6.

10 La presente descripción describe adicionalmente un método para modular la supervivencia de la célula en el tejido positivo NEPOR que comprende administrar mutantes y péptidos EPO seleccionados del grupo que consiste de los péptidos de la SEQ ID NO. 17 a SEQ ID NO. 212.

15 La presente descripción describe adicionalmente un método para modular la supervivencia celular en el tejido positivo NEPOR que comprende administrar una cantidad efectiva de una quimera EPO, que comprende un dominio de unión de ligando del receptor efrina seleccionado del grupo que consiste de la SEQ ID NO. 215, y SEQ ID NO. 216.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra la localización genómica del receptor Eph humano (EPH) y los genes efrina (EFN) en los cromosomas humanos.

20 La Figura 2 muestra la arquitectura de dominio de los receptores Eph y Efrinas (subclases A y B).

La Figura 3 muestra un proceso para identificar los receptores de transmembrana de unión EPO putativos. Todas las proteínas que contienen dos dominios FN3 próximos de membrana se extraen (84 en todos) y se evalúan para evidencia de respuesta a hipoxia. El EPH-B4 está entre una de las cuatro proteínas posibles extraídas. Más aún, este es el único miembro de la familia del receptor Efrina que es embrionario letal, con la muerte en el embrión que precede al de los transgénicos EPOR.

25

La Figura 4 muestra el locus humano EPO que muestra la vecindad del gen EPH-B4.

La Figura 5 muestra un esquema de los resultados de análisis de los UTR 5' y 3' (y 500 bp adicional en cada lado) de los genes EPO, EPOR y EPH-B4 para la presencia de sitios de unión del factor de transcripción inducible de hipoxia. Este estudio se desarrolla empleado el algoritmo "Match" de TRANSFAC (Nucleic Acids Res. 2003 Jan 1, 31 (1):374-8) para analizar la composición de los sitios de unión HIF1. Sorprendentemente, se encuentra solo que los genes EPO y EPH-B4 contienen dichos sitios, que soportan la hipótesis que EPH-B4 es de hecho inducible de hipoxia.

30

La Figura 6 muestra un análisis estructural de asociación de Efrina A5:EphB2 en comparación con aquel de EPO:EPOR. Este análisis estructural revela diversas similitudes de conformidad con una propensión para que la Efrina A1 se una a EPO. El panel superior muestra homología de la región de unión EPO de EPOR para las moléculas humanas de Efrina A. Los dos paneles inferiores comparan los aspectos estructurales de Efrina A con EPOR.

35

La Figura 7 muestra el teñido del hipocampo con anticuerpos anti-EPH-B4 y anti-EpoR. Cabe notar que existe una co-expresión sorprendente de ambas proteínas restringida a solo ciertas células. Estos datos sugieren el acoplamiento funcional de la actividad EPH-B4 y EPOR.

40

La Figura 8 muestra la co-inmunoprecipitación de EPH-B4 utilizando EpoR marcado con etiqueta. Este hallazgo es consistente con la noción de que el EPH-B4 y EPOR pueden heterodimerizar.

La Figura 9 muestra las posibles diversas especies de NEPOR (sin estar limitado por la teoría). En esta representación, se muestran las especies de homo/heterodímero NEPOR se muestran como construcciones Fc. Esto imita la dimerización de monómeros separados de receptor. Se puede emplear cualquier método que permite la producción de tales dímeros NEPOR en la detección de agonistas y antagonistas específicos NEPOR, que incluye moléculas pequeñas, péptidos, proteínas y variantes EPO.

45

La Figura 10 muestra una alineación de los mutantes de proteína EPO que se predice se unen a NEPOR más favorablemente que a EPOR. Se predice que tales mutantes son principalmente protectores de tejido cuando se oponen a versiones hematopoyéticas, particularmente aquellas versiones que combinan las mutaciones descritas.

La Figura 11 muestra los niveles de mRNA de estirpes de células neoplásicas de ovario. El ARN se aísla de un panel de estirpes de células neoplásicas de ovario y se hace transcripción inversa en cADN. Los PCR se hacen utilizando cebadores específicos del receptor EPO, EPH-B4, Efrina A1 y actina.

La Figura 12 muestra la expresión de proteína en estirpes de células neoplásicas de ovario. Los extractos de proteína se aíslan de un panel de estirpes de células neoplásicas de ovario. Las muestras se separan utilizando electroforesis en gel SDS-Page. Se utilizan inmunotransferencias utilizando anticuerpos para el Receptor EPO (R&D biosystems), EPH-B4 (un obsequio de Prakash Gil), Efrina A1 y actina (Sigma Aldrich) para comparar la expresión de la proteína.

La Figura 13 muestra la protección ESA de apoptosis inducida por quimioterapia. Las estirpes de células neoplásicas de ovario Hey A8, SkoV3 ip1, y HeyA8-MDR (quimioresistentes) se tratan con 50 U de eritropoyetina (EPO), 50 nM de docetaxel, o una combinación de EPO y docetaxes durante 48 horas. Las células luego se fijan y el ADN se tiñe con yoduro de propidio. El porcentaje de células sub G1 luego se cuantifica utilizando citometría de flujo (BD).

La Figura 14 muestra las rutas de señalización activadas en respuesta a EPO en estirpes de células neoplásicas de ovario. Las estirpes celulares previamente caracterizadas para los niveles de expresión de EPOR, EPH-B4, y Efrina A1 se lavan y se cultivan en medio libre de suero durante dos horas. Las células luego se tratan con 50 U de EPO y se recolectan y designan los puntos de tiempo (0, 5 y 30 minutos). Se aíslan los extractos de proteína y se analizan mediante inmunotransferencias utilizando anticuerpos para fosfor-STAT5 (Invitrogen), fosfor-AKT, fosfor-ERK (Cell Signaling) y actúan (Sigma Aldrich).

La Figura 15 muestra el crecimiento del tumor inducido por eritropoyetina en ratones sin pelo. Los ratones se inyectan i.p. con 1×10^6 células neoplásicas de ovario Hey MDR. En el día ocho luego de las inyecciones los ratones se inyectan con las cantidades designadas de EPO (10, 50, 100 U, tres ratones por grupo) cada segundo día. A) los ratones se sacrifican en el día 26 y se mide el peso del tumor. B) Se aíslan los extractos de proteína de tumores y se analizan mediante inmunotransferencia utilizando anticuerpos específicos para fosfor AKT ser 473, fosfor ERK (Cell Signaling) y pSTAT5b (Invitrogen).

La Figura 16 muestra los efectos de la expresión EPH-B4 en el tumor que promueve el efecto de EPO. Se inyectan ratones sin pelo hembra i.p. con 1×10^6 células HeyA8-MDR. El día ocho luego de inyección las células se tratan con siARN de control - DOPC, EPHB4 siRNA-DOPC, EPO, o en EPO + control o EPH-B4 siARN-DOPC (10 por grupo). (50 U EPO dado 3 x semana, 5 μ g de siARN 2 x semana). Los ratones se sacrifican en el día 25 y se miden los pesos del tumor. Se hacen estadísticas utilizando la prueba T de Student. B) Distribución del peso de tumor por grupo.

La Figura 17 muestra distribuciones de peso de tumor.

Descripción Detallada

La presente descripción resulta de la identificación de un receptor EPO novedoso, denominado en adelante como NEPOR. Se identifica NEPOR utilizando flujo de trabajo de bioinformático que abarca un análisis funcional y con base en secuencia del genoma/proteoma humano. Se utiliza análisis de homología que implica una base de datos de proteína extracelular (denominado XtraCellDB) en conjunto con análisis de contexto de genoma y extracción de información oculta y predecible. Estas predicciones a través de simulación por ordenador se verificaron posteriormente en experimentos basados en laboratorio. Sin embargo, la presente descripción proporciona evidencia genómica, proteómica y experimental que la proteína EPH-B4 (Proteína B4 de Hepatoma que Produce Eritropoyetina) y/o Efrina A1 actúan como receptores EPO.

El trabajo en la teoría que los efectos adversos de EPO vistos en muchos pacientes con cáncer puede estar mediado por un complejo de receptor distinto del homodímero del receptor EPO prototípico (EPOR), iniciamos un proyecto de descubrimiento a través de simulación por ordenador para tratar de identificar un receptor EPO novedoso. Si existen tales especies novedosas del receptor EPO, hacemos hipótesis de que serían responsables de mediar la actividad de supervivencia de la célula inducida por EPO, a diferencia de la actividad hematopoyética mediada por EPO. Sin embargo, proponemos la existencia de por lo menos dos especies del receptor EPO; el homodímero prototípico EPOR que es principalmente responsable de la actividad hematopoyética de EPO, y un

receptor novedoso EPO, denominado NEPOR, que es principalmente responsable de las actividades citoprotectoras de EPO. La existencia de tal receptor EPO novedoso es convincente por tres razones principales. En primer lugar permite la predicción de un paciente con cáncer en respuesta a EPO. La presencia de NEPOR en una célula de tumor implicaría una respuesta negativa a EPO, debido a que la unión de EPO por NEPOR induciría una cascada de señales de supervivencia dentro de las células y tejidos del tumor, contribuyendo así a la evolución del cáncer y supervivencia más pobre del paciente. Sin embargo, la detección de la expresión de NEPOR en un tumor proporciona un biomarcador novedoso para estratificar los pacientes con cáncer según sea adecuado (es decir no está presente NEPOR) o no adecuado (es decir está presente NEPOR) para el tratamiento de EPO. Una consecuencia de este modelo es una segunda perspectiva interesante. Si NEPOR es capaz de iniciar las señales de supervivencia en las células neoplásicas, entonces este representa un excelente objetivo terapéutico para el tratamiento contra el cánceres que expresan este receptor. Sin embargo, las moléculas terapéuticas que dirigen y antagonizan la función protectora de tejido de este receptor deben ser agentes anti-neoplásicos eficaces. Finalmente, bajo condiciones cuando es favorable la inducción de la supervivencia de la célula, tal como en respuesta a apoplejía isquémica, las moléculas terapéuticas capaces de activar las señales de supervivencia mediadas por NEPOR proporcionan una ruta eficaz para tratar una variedad de enfermedades neurológicas. La definición del compuesto molecular de NEPOR por lo tanto proporciona la base molecular para diseñar tales terapias.

Se ha propuesto previamente que el rHuEPO puede promover el crecimiento del tumor a través de la estimulación de la señalización del receptor Epo (EPOR) en células de tumor, y por medio de la estimulación de angiogenia. La unión de EPO a los homodímeros EPOR se asume que confiere algo de ventaja de supervivencia a las células neoplásicas, lo que conduce a evolución loco-regional aumentada e índices de supervivencia más pobres en pacientes que tienen una forma de cáncer. Sin embargo, consciente de la promiscuidad de unión de los terapéuticos administrados exógenamente, estamos ansiosos de hacer frente a la posibilidad de si otro receptor podría ser responsable de los resultados negativos observados, ya sea solos o en interacción funcional con EPOR.

En un esfuerzo por identificar tal receptor EPO citoprotector novedoso, desarrollamos un método de análisis con base en simulación por ordenador designado específicamente para extraer el proteoma humano para las moléculas candidatas. Combinar la potencia de extracción de información oculta y predecible y el análisis de bioinformáticos en profundidad, este método con base en múltiple evidencia identifica exitosamente un receptor EPO novedoso putativo. La validación con base en laboratorio posterior soporta estos hallazgos. Dada su función fisiológica establecida, proponemos que al incidir en esta actividad de los receptores, el EPO puede conferir ventaja de supervivencia a ciertas células, que incluye células neoplásicas y neuronas. Como una consecuencia, la expresión de esta proteína en células neoplásicas se puede utilizar para estratificar la adecuabilidad de pacientes con cáncer para el tratamiento de EPO. Los pacientes con cáncer que asocian la expresión NEPOR deben estar contraindicados para el tratamiento de EPO. Sin embargo, un corolario de este hallazgo es que estos mismos individuos representan candidatos excelentes para tratamiento con terapias antagonistas anti-NEPOR. Adicionalmente, también proponemos que al mediar la actividad citoprotectora de EPO, el NEPOR representa un objetivo terapéutico excelente para una variedad de enfermedades que implican isquemia de tejido (por ejemplo apoplejía).

Sin embargo, se describe un método para evaluar un tumor para la expresión de NEPOR. La descripción proporciona un método para estratificar pacientes que tienen un tumor como adecuado (es decir no está presente NEPOR) o no adecuado (es decir, está presente NEPOR) para el tratamiento de EPO. El método descrito comprende: (a) aislar una muestra de tejido de un individuo quien recibe o debe recibir eritropoyetina, (b) determinar el nivel de expresión de los genes NEPOR (mARN) y/o la presencia del producto de gen NEPOR (proteína) del tejido aislado, y (c) correlacionar la presencia de un producto de expresión génico NEPOR o la presencia de la proteína NEPOR a una respuesta fisiológica para el tratamiento con eritropoyetina. También se describe en la presente descripción un método para el tratamiento de pacientes que poseen tumores positivos NEPOR. Adicionalmente, se describe la presente descripción que proporciona un método para tratar apoplejía. Finalmente, al proporcionar un medio para comparar las afinidades de unión de los terapéuticos putativos con NEPOR y EPOR, la presente descripción describe un método para detectar los terapéuticos específicos NEPOR (terapéuticos antagonistas para cáncer, y terapéuticos agonistas para el tratamiento de hipoxia asociados con la enfermedad tal como apoplejía). Tales terapéuticos carecerán de la actividad hematopoyética asociada con la unión y señalización de EPOR.

NEPOR – Definición molecular

Identificamos un receptor EPO multimérico novedoso, que denominamos NEPOR. El NEPOR comprende las moléculas de EPHB4 y/o Efrina A1 como homodímeros o heterodímeros. Sin estar limitado por la teoría, estos componentes también pueden heterodimerizar con el receptor EPO. En la Figura 3 se proporciona una sinopsis de las posibles composiciones moleculares de NEPOR. A pesar de del margen para la promiscuidad molecular que implica otros componentes de biología de efrina, el EPH-B4 y/o la Efrina A1 son componentes de un receptor EPO

novedoso (NEPOR). Como tal el NEPOR se compone principalmente de EPH-B4 y Efrina A1, como homodímeros y/o en asociación heterodimérica entre sí, o el receptor EPO. Sin estar limitado por la teoría, dada la fuerte asociación funcional entre EPH-B4 y Efrina B2, el NEPOR también puede comprender Efrina B2 descrita aquí como la SEQ ID NO. 4 (secuencia de aminoácidos), SEQ ID NO. 8 (secuencia de mARN), y SEQ ID NO. 12 (región de unión).

La Tabla 5 muestra, sin estar limitado por la teoría, la posible composición molecular de receptores EPO diméricos. El receptor EPO hematopoyético prototípico (EPOR) representa un homodímero de dos monómeros EPOR (SEQ ID NO. 1) (1). Nuestros resultados sugieren que un dímero del receptor EPO protector de tejido novedoso está comprendido de Efrina A1 (SEQ ID NO. 3) y EPH-B4 (SEQ ID NO. 2). Se muestran posibles escenarios en la Tabla 5.

Tabla 5:

	Descripción	Monómero 1	Monómero 2
1	EPOR	SEQ ID NO. 1	SEQ ID NO. 1
2	NEPOR	SEQ ID NO. 1	SEQ ID NO. 2
3	NEPOR	SEQ ID NO. 1	SEQ ID NO. 3
4	NEPOR	SEQ ID NO. 2	SEQ ID NO. 2
5	NEPOR	SEQ ID NO. 2	SEQ ID NO. 3
6	NEPOR	SEQ ID NO. 3	SEQ ID NO. 3
7	NEPOR	SEQ ID NO. 1	SEQ ID NO. 4
8	NEPOR	SEQ ID NO. 2	SEQ ID NO. 4
9	NEPOR	SEQ ID NO. 3	SEQ ID NO. 4
10	NEPOR	SEQ ID NO. 4	SEQ ID NO. 4

SEQ ID NO. 1

>EPOR
MDHLGASLWFPQVGSCLLLAGAAWAPPPNLDPKPFESKAALLAARGPEELLCFTERLEDL
VCFWEEAASAGVPGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAVRFWCSLPTADTSSFVPL
ELRVTAASGAPRYHRVIHINEVLLDAPVGLVARLADESGHVVLRLWLPPEPMPMTSHIRY
EVDVSAGNGAGSVQRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRRMAEPSFGGFWSAWSEPV
SLLTPSDLDPLILTLILVILVLLTVLALLSHRRALKQKIWPGIPSPSEFEGLFTTH
KGNFQLWLYQNDGCLWWSPCTPFTEDPPASLEVLSERCWGTMQAVEPGTDDEGPILLEPVG
SEHAQDTYLVLDKWLLPRNPSEDLPGPGSVDIVAMDEGSEASSCSALASKPSPEGAS

AASFYETILDPSQLLRPWTLCPPLPPTPPHLKYLYLVSDSGISTDYSSGDSQGAQGGL
SDGPYSNPYENSLIPAAEPLPPSYVACS

SEQ ID NO. 2

> EPH-B4

MELRVLLCWASLAAALEETLLNTKLETADLKWVTFPQVDGQWEELSGLDEEQHSVRTYEV
 CDVQRAPGQAHWLRTGWVPRRGAVHVYATLRFMTLECLSLPRAGRSCKETFTVFYYESDA
 DTATALTPAWMENPYIKVDTVAAEHLTRKRPGAEATGKVNKTLRLGPLSKAGFYLAQD
 QGACMALLSLHLFYKKCAQLTVNLTRFPETVPRELVVPVAGSCVVDVAVPAPGPSPLYCR
 EDGQWAEQFVTGCSCAPGFEEAEGNTKCRACAQGTFFKPLSGEGSCQPCPANSHTIGSA
 VCQCRVGYFRARTDPRGAPCTTPPSAPRSVSVRLNGSSSLHLEWSAPLES GGREDLTALR
 CRECRPGGSCAPCGGDLTFDPGPRDLVEPWVVRGLRPDFTYTFEVTALNGVSSSLATGPV
 PFEFVNVTTDREVPPAVSDIRVTRSSPSSLSLAWAVPRAPSGAVLDYEVKYHEKGAEGPS
 SVRFLKTSENRAELRGLKRGASYLVQVRARSEAGYGPFGEHHSQTQLDESEGWREQLAL
 IAGTAVVGVLVLVVIIVAVLCLRKQSNGREAEYSDKHGQYLIGHGTVYIDPFTYEDPN
 EAVREFAKEIDVSYVKIEEVI GAGEFGEVCRGLKAPGKKESCAIKTLKGGYTERQRE
 FLSEASIMGQFEHPNIIIRLEGVVTNSMPVMILTEFMENGALDSFLRLNDGQFTVIQLVGM
 LRGIASGMRYLAEMSYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFLSRFLEENSSDPTYTSSLGG
 KIPIRWTAPEAIAFRKFTSASDAWSYGIWMVEVMSFGERPYWDMSNQDVINAIEQDYRLP
 PPPDCPTSLHQLMLDCWQKDRNARPRFPQVVSALDKMIRNPASLKIVARENGGASHPLLD
 QRQPHYSAFGSVGEWLRAIKMGRYEESFAAAGFGSFELVSI SAEDLLRIGVTLAGHQKK
 ILASVQHMSQAKPGTPGGTGGPAPQY

SEQ ID NO. 3

> EfrinaA1

MEFLWAPLLGLCCSLAAADRHTVFWNSSNPKFRNEDYTIHVQLNDYVDIICPHYEDHSA
 DAAMEQYILYLVEHEEYQLCQPSKQVVRWQCNRPASXHGPEKLSEKFORFTPTLGKEF
 KEGHSYYIISKPIHQHEDRCLRLKVTVSGKITHSPQAHNDNPQEKRLAADDPEVRVLHSIG
 HSAAPRLFPLAWTVLLPLLLQLTP

SEQ ID NO. 4

> EfrinaB2

MAVRRDSVWKYCWGVLMLCRTAISKSIVLEPIYWNSSNSKFLPGQGLVLYPQIGDKLDI
 ICPKVDSTKTVGQYEEYKVMVDKDQADRCTIKKENTPLLNCAKPDQDIKFTIKFQEFSPN
 LWGLEFQKNKDYIIISTSNGLSGLDNQEGGVCQTRAMKILMKVGQDASSAGSTRNKDPT
 RRPELEAGTNGRSSTTSFVKPNPGSSSTDGNSAGHSGNNILGSEVALFAGIASGCIIFIV
 IITLVVLLLKYRRRRHRKHS PQHTTTLSTLATPKRSGNNNGSEPSDIIIPLR TADSVF
 CPHYEKVSGDYGHFVYIVQEMPPQSPANIYYKV

5

La presente descripción describe cualquier variante de división de los componentes de los polipéptidos de la SEQ ID NOS 1-4 que poseen la región de unión extracelular EPO (para esta región EPH-B4 propuesta para abarcar los dos dominios fibronectina III; las estructuras ovales rosadas en la Figura 3B, D y F) y la parte de señalización intracelular, también es capaz de mediar el efecto cito-protector de EPO (y sus derivados).

10 NEPOR: Implicaciones pronósticas

La citoquina tipo 1, Eritropoyetina (EPO), posee actividades protectoras de tejido y hematopoyéticas. La presente descripción establece que la funcionalidad de este último está mediada a través de las interacciones de EPO con un receptor novedoso EPO, denominado NEPOR. El modelo proporciona que la unión de los complejos del receptor de EPO a NEPOR, en células neoplásicas positivas NEPOR, confiere ventaja de supervivencia a tales células. El resultado fisiológico implícito para pacientes que poseen cánceres positivos NEPOR aumenta por lo tanto la evolución loco-regional del cáncer y la supervivencia general más pobre.

Sin embargo, la presente descripción describe una prueba diagnóstica o pronóstica que puede predecir sí o no los pacientes con cáncer que se les administra EPO responderán negativamente en términos del resultado de supervivencia. La prueba pronóstica comprende determinar NEPOR (es decir EPH-B4, y/o Efrina A1) en tejido de tumor, o más particularmente células neoplásicas. Se describe adicionalmente que los niveles de expresión del gen de componente NEPOR en las células neoplásicas se puede comparar con niveles en valores iniciales o niveles en las células o tejido normal circundante. Por lo tanto, un análisis comparativo entre los niveles de expresión iniciales elevados o normales de la expresión del componente NEPOR, utilizando métodos de análisis de expresión de gen

20

estándar (tales como q-PCR y análisis de micromatriz de ADN) proporciona una prueba diagnóstica que puede determinar si o no la administración de EPO a pacientes con cáncer mejoraría sin saberlo la supervivencia de la célula neoplásica (un resultado negativo).

Como se indica, un método que se puede utilizar para comparar los niveles de expresión de gen de los componentes de NEPOR y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 es reacción de cadena polimerasa cuantitativa (qPCR). Esto es una modificación de PCR o la reacción de cadena polimerasa utilizada para medir rápidamente la cantidad de ADN presente en una muestra de tejido. Como otras formas de reacción de la cadena polimerasa, se utiliza el proceso para amplificar las muestras de ácido nucleico, por medio de la polimerasa de ADN de enzima mediada por temperatura. El PCR amplifica el ADN exponencialmente, doblar el número de moléculas presentes con cada ciclo de amplificación. El número de ciclos de amplificación y la cantidad de producto final PCR nos debe permitir calcular la cantidad inicial del material genético específico de NEPOR y/o el material genético EPH-B4 y/o Efrina A1 en particular moléculas de mRNA utilizando secuencias de componente específico de NEPOR en particular y/o las secuencias EPH-B4, y/o Efrina A1 para los dos cebadores utilizados para amplificación.

Adicionalmente, el análisis de expresión de gen de los componentes NEPOR y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 se puede hacer con un análisis de micromatriz que contiene una pluralidad de sondas de captura específicas para las secuencias del complejo NEPOR en particular y/o EPH-B4, y/o Efrina A1. Se propone que EPO estimula la supervivencia de células neoplásicas positivas NEPOR y/o células positivas EPH-B4, y/o Efrina A1, es importante probar todos los pacientes con cáncer para el estado NEPOR y/o el estado EPH-B4, y/o Efrina A1 antes de y durante la administración de EPO. Esto se hace mejor con un análisis de micromatriz para el estado de expresión de los genes de componente NEPOR en tejido de tumor y con muestras de mRNA tomadas del tejido de tumor. Determinar los niveles de tumor endógeno asociado con la expresión NEPOR (es decir EPH-B4, y/o Efrina A1), proporciona correlaciones como un índice de pronóstico/supervivencia del paciente.

La presente descripción así describe un método para estratificar pacientes que tiene un tumor como adecuado (es decir NEPOR no está presente y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 presente) o no adecuada (es decir, NEPOR presente y/o EPH-B4, y/o Efrina A1 presente) para el tratamiento de EPO. El método descrito comprende: (a) aislar una muestra de tejido de un individuo quien recibe o recibirá eritropoyetina, (b) determinar el nivel de expresión de EPH-B4 y/o Efrina A1 del tejido aislado, y (c) correlacionar la presencia de estos productos de expresión de gen de componente a la respuesta fisiológica negativa para el tratamiento con eritropoyetina. SEQ ID NO. 5

> Receptor de eritropoyetina (EPO), mRNA

ACTTAGAGGCGCTGGTCGGGAAGGGCTGGTCAGCTGCGTCCGGCGGAGGCAGCTGCTGACCCAGCTGT
GGACTGTGCCGGGGGGGGGGGACGGAGGGGACAGGAGCCCTGGGCTCCCCGTGGCGGGGGCTGTATCATGG
ACCACCTCGGGGCGTCCCTCTGGCCCCAGGTGCGCTCCCTTTGTCTCCTGCTCGCTGGGGCCCGCTGGGC
GCCCCCGCTAACCTCCCGGACCCCAAGTTCGAGAGCAAAGCGGCTTGTGGCGGGCCGGGGCCCGAA
GAGCTTCTGTGCTTACCCGAGCGGTGGAGGACTTGGTGTGTTTCTGGGAGGAAGCGCGAGCGCTGGGG
TGGGCCCCGGGCAACTACAGCTTCTCTACCAGCTCGAGGATGAGCCATGGAAGCTGTGTGCTGCCTGCACCA
GGCTCCACCGCTCGTGGTGGGTGCGCTTCTGGTGTTCGCTGCCACAGCCGACAGCTCGAGCTTCGTG
CCCCTAGAGTTGGCGCTACAGCAGCTCCGGCGCTCCGCGATATACCCGTGTATCCACATCAATGAAG
TAGTGCTCCTAGACGCCCCCGTGGGGCTGGTGGCGCGGTGGCTGACGAGAGCGGCCACGTAGTGTGCG
CTGGCTCCCGCCGCTGAGACACCCATGACGTCTCACATCCGCTACGAGGTGGACGTCTCGGCCGGCAAC
GGCGCAGGGAGCGTACAGAGGTGGAGATCCTGGAGGGCCGACCGAGTGTGTGCTGAGCAACCTGCGGG
GCCGGACGCGCTACACCTTCGCGCTCCGCGCGCTATGGCTGAGCCGAGCTTCGGCGGCTTCTGGAGCGC
CTGGTCGGAGCCTGTGCTGCTGACGCTAGCGACCTGGACCCCTCATCTGACGCTCTCCCTCATC
CTCGTGGTTCATCTGGTGTGCTGACCGTGTGCTGCGCTGCTCTCCACCGCCGGGCTCTGAAGCAGAAGA
TCTGGCTTGGCATCCCGAGCCAGAGAGCGAGTTTGAAGGCTCTTACACCCACCAAGGGTAACCTCCA
GCTGTGGCTGTACAGAAATGATGGCTGCCTGTGGTGGAGCCCCGACCCCCCTTCACGGAGGACCCACCT
GCTTCCCTGGAAGTCTCTCAGAGCGCTGGGGGACGATGACAGGAGTGGAGCGGGGACAGATGATG
AGGGCCCCCTGCTGGAGCCAGTGGGAGTGGAGCATGCCAGGATACCTATCTGGTGTGACAAATGGTT
GCTGCCCCGGAACCCGCGCCAGTGAGGACCTCCAGGGCCGGTGGCAGTGTGGACATAGTGGCCATGGAT
GAAGGCTCAGAAGCATCTCTGCTCATCTGCTTTGGCTCGAAGCCAGCCAGAGGGAGCTCTGCTG
CCAGCTTTGAGTACACTATCTGAGACCCAGCTCCAGCTCTTGGCTCCATGGACACTGTGCCCTGAGCT
GCCCCCTACCCACCCACCTAAAGTACCTGTACCTTGTGGTATCTGACTCTGGCATCTCAACTGACTAC
AGCTCAGGGGACTCCAGGGAGCCCAAGGGGGCTTATCCGATGGCCCCCTACTCCAACCTTATGAGAACCA
GCCTTATCCAGCCGCTGAGCCTCTGCCCCCAGCTATGTGGCTTGTCTTAGGACACCGAGCTGCAGAT
GATCAGGGATCCAATATGACTCAGAGAACCAGTGCAGACTCAAGACTTATGGAACAGGGATGGCGAGGCC
TCTCTCAGGAGCAGGGCATTGTGATTTTGTCTGCCCAATCCATCTGCTCAGGAAACCACAACCTTGC
AGTATTTTAAATATGTATAGTTT

SEQ ID NO. 6

> Receptor EPH B4 (EPHB4), mRNA

TTCCAGCGCAGCTCAGCCCTGCCCCGGCCCCGGCCCCGGCTCCGCGCGCGAGTCTCCCTCCCTCCCGC
 TCCGTCCCCGCTCGGGCTCCCACCATCCCCGCCCGCAGGAGAGCAC'TCGGCCCGCGCGCGAGCAGAG
 CCAC'TCCAGGGAGGGGGGAGACCGCGAGCGGCCGGCTCAGCCCCGCCACCCGGGCGGGACCCCGAGG
 CCCC GGAGGGACCCAACTCCAGCCACGTCTTGTGCGCGCCCCGGCGCGGCCACTGCCAGCACGCT
 CCGGGCCCCCGCCCGCGCGCGCGGCACAGACGCGGGGCCACACTTGGCGCCGCGCGCCGGTCCCCGCA
 CGCTCGCATGGGCCCGCTGAGGGCCCCGACGAGGAGTCCCGCGCGGAGTATCGGCGTCCACCCGCCCA
 GGGAGAGTCAGACCTGGGGGGGCGAGGGCCCCCAAAC'TCAGTTCGGATCCTACCCGAGTGAGCGGCGC
 CATGGAGCTCCGGGTGCTGCTGCTGCTGGGCTTCGTGGGCGCAGCTT'TGGAAAGAGACCCTGCTGAACACA
 AAAT'TGAAACTGCTGATCTGAAGTGGGTGACAT'TCCCTCAGGTGGACGGGCAGTGGGAGGAAC'TGAGCG
 GCCTGGATGAGGAACAGCACAGCGTGCGCACCTACGAAGTGTGTGACGTGCAGCGTGCCCCGGGCCAGGC
 CCACTGGCTTCGCACAGGT'TGGGTCCCACGGCGGGGCGCCGTCCACGTGTACGCCACGCTGCGCTTACC
 ATGCTCGAGTGCC'TGCTCCCTCGGCTGGGCGCTCCTGCAAGGAGACCTTACCGTCTTCTACTATG
 AGAGCGATGCGGACACGGCCACGGCCCTCACGCCAGCCTGGATGGAGAACCCTACATCAAGGTGGACAC
 GGTGGTCGCGGAGCATCTACCCGGAAGCGCC'TGGGGCCGAGGCCACCGGAAGGTGAATGTCAAGACG
 CTGCGCTTGGGACCGCTCAGCAAGGCTGGCTTCTACCTGGCTTTCAGGACCAGGGTGCCTGCATGGGCC
 TGCTATCCCTGCACCTT'TCTACAAAAGTGCGCCAGCTGACTGTGAACCTGACTCGATTCCCGGAGAC
 TGTGCTTCGGGAGCTGGT'TGCCCCGTGGCCGGTAGCTGCGTGGTGGATGCCGTCCCCGCCCTGGCCCC
 AGCCCCAGCCTCTACTGCCGTGAGGATGGCCAGTGGGCCGAACAGCCGGTACAGGGCTGCAGCTGTGCTC
 CGGGTTCGAGGCTGAGGGGAACACCAAGTGCCGAGCCTGTGCCAGGGCACCTTCAAGCCCTTGTCTC
 AGGAGAAGGGTCTCGCCAGGCATGCCAGCCAAATAGCCACTTAACACCATTTGGATCAGCCGTCTGCCAG
 TGCCGCTCGGGTACTTCCGGGCACGCACAGACCCCCGGGGTGCACCCTGCACCACCCCTCCTTCGGCTC
 CGCGGAGCGTGGT'TCCCGCCTGAACGGCTCCTCCCTGCACCTGGAATGGAGTGCCCCCTGGAGTCTGG
 TGGCCGAGAGGACCTACCTACGCCCTCCGCTGCCGGGAGTGCCGACCCGGAGGC'TCCTGTGCGCCCTGC

GGGGAGACCTGACTT'TTGACCCCGCCCCCGGGACCTGGTGGAGCCCTGGGTGGTGGTTCGAGGGCTAC
 GTCTGACTTACCTATACCTTTGAGGTCACTGCATTGAACGGGGTATCCTCCTTAGCCACGGGGCCCGT
 CCCATTTGAGCCTGTCAATGTCAACACTGACCGAGAGGTACCTCCTGCAGTGTCTGACATCCGGGTGACG
 CGGTCTTACCCAGCAGCTTGAGCCTGGCCTGGGCTGT'TCCCCGGGCACCCAGTGGGGCTGTGCTGGACT
 ACGAGGTCAAATACCATGAGAAGGGCGCCGAGGGTCCACGACGCTGCGGT'TCCTGAAGACGTCAGAAAA
 CCGGGCAGAGCTGCGGGGCTGAAGCGGGGAGCCAGCTACCTGGTGACAGTACGGGCGCGCTCTGAGGCC
 GGCTACGGGCCCTTCGGCCAGGAACATCACAGCCAGACCCAACTGGATGAGAGCGAGGGCTGGCGGGAGC
 AGCTGGCCCTGATTGCGGGCACGGCAGTCGTGGGTGTGGTCTGGTCTGGTGGTCA'TGTGGTTCGCAGT
 TCTCTGCCCTCAGGAAGCAGAGCAATGGGAGAGAAGCAGAATATTCCGACAAACACGGACAGTATCTCATC
 GGACATGGTACTAAGGTCTACATCGACCCCTTCACTTATGAAGACCCTAATGAGGCTGTGAGGGAATTTG
 CAAAAGAGATCGATGTCTCTACGTCAAGATTGAAGAGGTGATTGGTGCAGGTGAGTTTGGCGAGGTGTG
 CCGGGGCGGGCTCAAGGCCCCAGGGAAGAAGGAGAGCTGTGTGGCAATCAAGACCCCTGAAGGGTGGCTAC
 ACGGAGCGGCAGCGCGCTGAGTTTCTGAGCGAGGCCCTCCATCATGGGCCAGTTCGAGCACCCCAATATCA
 TCCGCCCTGGAGGGCTGGTCAACCAACAGCATGCCCGTATGATTCTCACAGAGTTCATGGAGAACGGCGC
 CCTGGACTCCTTCTCGCGCTAAACGACGGACAGTTCACAGTCAATCCAGCTCGTGGGCATGCTGCGGGGC
 ATCGCCTCGGGCATCGGCTACCTTGGCGAGATGAGCTACGTCCACCGAGACCTGGCTGCTCGCAACATCC
 TAGTCAACAGCAACCTCGTCTGCAAAAGTGTCTGACTT'TGGCCTT'TCCCGATTCTCGGAGGAGAACCTTTC
 CGATCCACCTACACGAGCTCCTTGGGAGGAAAGATTCCCATCCGATGGACTGCCCGGAGGCCATTGGCC
 TTCCGGAAGTTCACTTCCGCCAGTGATGCC'TGGAGTTACGGGATTGTGATGTGGGAGGTGATGTCA'TTG
 GGGAGAGCCGTACTGGGACATGAGCAATCAGGACGTGATCAATGCCATTGAACAGGACTACCGGCTGCC
 CCGGCCCCCAGACTGTCCACCTCCTCCACAGCTCATGCTGGACTGTTGGCAGAAAGACCGGAATGCC
 CGGCCCCCTTCCCCAGGTGGTCAGCGCCCTGGACAAGATGATCCGGAACCCCGCAGCCTCAAATCG
 TGGCCCCGGGAGAATGGCGGGGCTCACACCCTCTCCTGGACCAGCGGCAGCCTCACTACTCAGCTTTTGG
 CTCTGTGGGCGAGTGGCTTCGGGCCATCAAATGGGAAGATACGAAGAAAGTTTCGCAGCCGCTGGCTTT
 GGCTCCTTCGAGCTGGTCAGCCAGATCTCTGCTGAGGACCTGCTCCGAATCGGAGTCACTCTGGCGGGAC
 ACCAGAAGAAAATCTTGGCCAGTGTCCAGCACATGAAGTCCAGGCCAAGCCGGGAACCCCGGTGGGAC
 AGGAGGACCGGCCCCCGAGTACTGACCTGCAGGAAC'TCCCCACCCAGGGACACCGCCTCCCCATT'TTCC
 GGGCAGAGTGGGACTCACAGAGGCCCCAGCCCTGTGCCCCGCTGGATTGCACTTTGAGCCCGTGGGG
 TGAGGAGTTGGCAATTTGGAGAGACAGGATTTGGGGGTCTGCCATAATAGGAGGGGAAAATCACCCCCC
 AGCCACCTCGGGGAAC'TCCAGACCAAGGGTGAGGGCGCCTT'TCCCTCAGGACTGGGTGTGACCAGAGGAA
 AAGGAAGTGCCCAACATCTCCACGCTCCCAAGTGCCCCCTCACCTTGTATGGGTGCGT'TCCCGCAGAC
 CAAAGAGAGTGTGACTCCCTTGCCAGCTCCAGAGTGGGGGGCTGTCCAGGGGGCAAGAAGGGGTGTCA
 GGGCCAGTGACAAAAATCATTGGGGTTTGTAGTCCCAACTTGTGCTGTCAACACCAAACTCAATCATTT
 TTTTCCCTTGTAAATGCCCTCCCCAGCTGCTGCTTCATATTGAAGGTTTTTGTAGTTTGTGTTTTTGGT
 CTTAATTTTCTCCCGTTCCCTTTTGT'TTCTCGT'TTGT'TTCTACCGTCTTGTTCATAACTTTGT
 GTTGGAGGGAACCTGTTTCACTATGGCTCCTTTTGCCCAAGTGAAGAACAGGGGCCATCATCATGTCTGT
 TTCCAGAACAGTGCCTTGGTCA'TCCACATCCCGGACCCCGCTGGGACCCCAAGCTGTGTCTATGA
 AGGGGTGTGGGTGAGGTAGTGAAGGGCGGTAGTTGGTGGTGAACCCAGAAACGGACGCCGGTGTCTT
 GGAGGGGTCTTAAAT'TATATTTAAAAAAGTAACTTTTGTATATAAATAAAGAAAATGGGACGTGTCCCA
 GCTCCAGGGGTAAAAA

> Efrina-A1 (EFNA1) mRNA

GCCAGATCTGTGAGCCAGCGCTGACTGCGCCGCGGAGAAAGCCAGTGGGAACCCAGACCCATAGGAGAC
 CCGCGTCCCCGCTCGGCCCTGGCCAGGCCCCGCGCTATGGAGTTCCTCTGGGCCCCCTCTTGGGTCTGTG
 CTGCAGTCTGGCCGCTGCTGATCGCCACACCGTCTTCTGGAACAGTTCAAATCCCAAGTTCCGGAATGAG
 GACTACACCATACATGTGCAGCTGAATGACTACGTGGACATCATCTGTCCGCACATGAAGATCACTCTG
 TGGCAGACGCTGCCATGGAGCAGTACATACTGTACCTGGTGGAGCATGAGGAGTACCAGCTGTGCCAGCC
 CCAGTCCAAGGACCAAGTCCGCTGGCAGTGCAACCGGCCAGTGCCAAGCATGGCCCGGAGAAGCTGTCT
 GAGAAGTTCAGCGCTTCACACCTTTACCCCTGGGCAAGGAGTTCAAAGAAGGACACAGCTACTACTACA
 TCTCCAAACCCATCCACCAGCATGAAGACCGCTGCTTGAGGTTGAAGGTGACTGTCAGTGGCAAAATCAC
 TCACAGTCCCTCAGGCCCATGACAATCCACAGGAGAAGAGACTTGCAGCAGATGACCCAGAGGTGCGGGTT
 CTACATAGCATCGGTACAGTGTCTGCCCCACGCCCTTCTCCCACTTGCTGGACTGTGCTGCTCCTTCCAC
 TTCTGTCTGTGCAAACCCCGTGAAGGTGTATGCCACACCTGGCCTTAAAGAGGGACAGGCTGAAGAGAGG
 GACAGGCACTCCAAACCTGTCTTGGGGCCACTTTCAGAGCCCCAGCCCTGGGAACCACTCCCACCACAG
 GCATAAGCTATCACCTAGCAGCCTCAAACCGGGTCAGTATTAAGGTTTTC AACCGGAAGGAGGCCAACCA
 GCCCGACAGTGCCATCCCCACCTTCACCTCGGAGGGATGGAGAAAGAAGTGGAGACAGTCTTTCCCACC
 ATTCTGCTCTTTAAGCCAAAGAAACAAGCTGTGCAGGCATGGTCCCTTAAGGCACAGTGGGAGCTGAGCT
 GGAAGGGGCCACGTGGATGGGCAAAGCTTGTCAAAGATGCCCCCTCCAGGAGAGAGCCAGGATGCCCAGA
 TGAAGTGAAGGAAAAGCAAGAAACAGTTTCTTGCTTGAAGCCAGGTACAGGAGAGGCAGCATGCT
 TGGGCTGACCCAGCATCTCCAGCAAGACCTCATCTGTGGAGCTGCCACAGAGAAGTTTGTAGCCAGGTA
 CTGCATTTCTCTCCCATCTGGGGCAGCACTCCCCAGAGCTGTGCCAGCAGGGGGGCTGTGCCAACCTGTT

CTTAGAGTGTAGCTGTAAGGGCAGTGGCCATGTGTACATTCTGCCTAGAGTGTAGCCTAAAGGGCAGGGC
 CCACGTGTATAGTATCTGTATATAAGTTGCTGTGTGTCTGTCTGATTTCACAACTGGAGTTTTTTTAT
 ACAATGTTCTTTGTCTCAAAATAAAGCAATGTGTTTTTTCGGACATGCTTTTCTGCCACTCCATATTAAA
 ACATATGACCATTGAGTCCCTGCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO. 8

> efrina-B2 (EFNB2), mRNA

CGCGCGAGCTGGGAGTGGCTTCGCCATGGCTGTGAGAAGGGACTCCGTGTGGAAGTACTGCTGGGGTGT
TTGATGGTTTTATGCGAGAAGTGCATTTCCAAATCGATAGTTTTAGAGCCTATCTATTGGAATTCCTCGA
ACTCCAAATTTCTACCTGGACAGGACTGGTACTATACCCACAGATAGGAGACAAATTGGATATTATTG
CCCCAAAGTGGACCTTAAAACTGTGGCCAGTATGAATATTATAAAGTTTATATGGTTGATAAAGACCAA
GCAGACAGATGCACATTATTAAGAAGGAAAATACCCCTCTCTCTCAACTGTGCCAAACCAGACCAAGATATCA
AATTACCATCAAGTTTCAAGAATTCAGCCCTAACCTCTGGGGTCTAGAATTTTCAGAAGAACAAGATTA
TTACATTATATCTACATCAAATGGGTCTTTGGAGGGCCTGGATAACCAGGAGGGAGGGGTGTGCCAGACA
AGAGCCATGAAGATCCCTCATGAAAGTTGGACAAGATGCAAGTTCTCGCTGGATCAACCAGGAATAAAGAT
CAACAACAGCTCCAGACATAGAAGCTGGTACAAATGGAAGAAGTTCGACAACAAGTCCCTTTGTAAACCC
AAATCCAGGTTCTAGCACAGGCGCAACAGCGCCGGACATTTGCGGGAAACAACATCTCGGTTCCGAAAGTG
GCCTTATTTGCAGGGATTGCTTCAGGATGCATCATCTTCATCGTCATCATCATCACGCTGGTGGTCCCT
TGCTGAAGTACCGGAGGAGACACAGGAAGCACTCGCCGCAGCACACGACCACGCTGTGCTCAGCACACT
GGCCACACCCAAAGCGCAGCGGCAACAACAACGGCTCAGAGCCAGTGACATTATCATCCCGCTAAGGACT
CGGACAGCGCTCTTCAGCCCTCAGTACGAGAAGGTACGCGGGACTACGGGCAACCCGGTGTACACTGCTCC
AGGAGATGCCCCCGCAGAGCCCGGCAACATTTACTACAAGGCTCAGAGGGACCTTGGTGGTACCTGTG
CTTTCCAGAGGACACCTAATGTCCCGATGCCCTCCCTTGAGGGTTTGAGAGCCCGCGTGTGAGAAATTG
ACTGAAGCACAGCACCGGGGGAGAGGGACACTCTCTCGGAAGAGCCCGTCGCGCTGGACAGCTTACCT
AGTCTTTGTAGCATTTGGCCCTTGGTGAACACACACGCTCCCTGGAAGCTGGAAGACTGTGCAGAAGACGCC
CATTTCGAGTCTGTGCGCGCTCCACGCTCTCTCTCGGAAGCCATGTGTCGCGTCACTCAGGCCCTGCT
CAGAAGCCAAGGGAAGACAGTGGTTTGTGGACGAGAGGGCTGTGAGCATCTGCGAGGTGCCCCAGGATG
CCACGCCGGAAGGGCCGGCTTCGCTTGGGGTGCAATTTCCCCCGCAGTGCATACCGGACTTGTACACG
GACCTCGGGCTAGTTAAGGTGTGCAAGATCTCTAGAGTTTGTCTTACTGTCTCACTCGTTCTGTTTAC
CCAGGGCTCTGCAGCACTCACTTGCAGACCTTCACTCCACATCTGCATCACTCATGGAACACCTCATGTCT
GGAGTCCCCCTCTCCAGCCGCTGGCAACAACAGGCTTCAGTCCATGGGTAATCCGTTTATAGAAATTTGTGT
TTGCTAAACAAGGTGCCCTTTAGCCAGATGCTAGGCTGTCTGCGAAGAAGGCTAGGAGTTTATAGAAGGGA
GTGGGGCTGGGGAAGGGCTGGCTGCAATTTGCAGCTCACTGCTGCTGCCTCTGAAACAGAAAGTTGGAAA
GGAAAAAGAAAAAGCAATTAGGTAGCACAGCACTTTGGTTTGTGCTGAGATCGAAGAGGCCAGTAGGAG
ACACGACAGCACACACAGTGGATTCCAGTGATGGGGAGGCACTCGCTGTTATCAATAGCGATGTGCAG
SAGAAAAAGCCCCCTCTCAATTCGGGGAAACAAGAGCGGTATTGTGGGAAGGAACAGGCTTGGAGGGA
AGGGAGAAAGTAGGCCCGCTGATGATATATTCCGGCAGGACTGTTGTGTGTACTGGCAATAAGATACAGACG
TCCGAGCTGTAGGAGAGTGGTCTGCTTTGGATGATTTTTTAAGCAGACTCAGCTGCTATACTTTATCACA
TTTTATTAAACACAGGGAAAGCATTAGGAGAATAGCAGAGAGCCAAATCTGACCTAAAAGTTGAAAAGC
CAAAGGTCAAACAGGCTGTAATTCATCATCATCGTTGTTTAAAGAACTCTTATCTATAAAAGGTAGG
TCAGATCCCCCTCCCCCAGGTTCCCTCTCCCTCCCGATTGAGCCTTACGACATTTTGGTTTATGCGG
TGCTGTGCGGGTGCCAGGGCTGCAGGGTCGGTACTGATGAGGCTGCAGCGCCCGGTGCTCTGTGTCAAG
GTGAAGCACATACGGCAGACCTCTTAGAGTCCTTAAGACGGAAGTAATTTATGATGTCCAGGGGGAGAAG
GAAGATAGGACGTATTTATAATAGGTATATAGAACAACAGGGATATAAAATGAAAGATTTTTTACTAATAT
ATATTTTAAAGTTGCACACAGTACACACCAGAAGATGTGAAATTCATTTGTGGCAATTAAGTGGTCCCAA
TGCTCAGCGCTTAAAAAACAATTTGGACAGTACTTCTGGGAAACCAACATCATTTCCAAAAGAACAA
TAATGAGAGCAAAATGCAAAAATAACCAAGTCTCCGAAGCACTCAAGCAACCTAGACTAGGAAGTACG
GAGCCCCACAGAGCAGGAAGCCGATGTGACTGCATCATATATTTAACAATGACAAGATGTTCCGGCGTTT
ATTTCTGCGTTTGGGTTTTCCCTTGCCCTTAGGGCTGAAGTGTCTCTAGAAATCCAGCAGGTCACACTGGG
GGCTTCAGGTGACGATTTAGCTGTGCTCCCTCTCTGCTCTCCCCCGCACCCCTCCCTCTGGGAAA
CAAGAAGAGTAAACAGGAACCTCATTTTTATGTGCTATGCAAAATAGACATCTTAAACATAGTCCCTGTT
ACTATGGTAACATTTGCTTTCTGAATTTGGAAGGGAATAAAATGTAGCGACAGCATTTTAAAGTTCTCA
GACCTCCAGTGAGTACCTGCAAAAAATGAGTTGTCACAGAAATATGATCCTCTATTTCTGAACCTGGAA
ATGATGTTGGTCCAAAGTGGCTGTGTGTATGTGTGAGTGGGTGGTGGTATACATGTGTACATATATGTA
TAATATATATCTACAATATATATATATATATATATATATATTTCTGTGGAGGGTTGCCATGGTAACCA
GCCACAGTACATAGTAATTTCTTCCATCACCCCAAGCTCCCTGTTGGTGAACATTCATGGAAGATTTCT
TGTAAGCCATCAGAGTTACTTTTTAGATGGGGAGAGGGCTGGAAGGAAAAATGGGAAATAGTCTGT
ATTTTAATGAAATCAAATGTATGTATCATCAGTTGGCTACGTTTGGTTCTATGCTAAACTGTGAAAAAT
CAGATGAATTGATAAAAGAGTTCCCTGCAACCAATTGAAAAGTGTTCTGTGCGTCTGTTTTGTGTCTGGT
GCAGAATATGACAATTACCAACTGTCCTTTGTGTTGAAGTTGGTTTGTCTTGGAAAGTTACTGTAAAT
GCCTTGCTTGTATGATCGTCCCTGGTCAACCGACTTTGGAATTTGCACAGCATGTGTTTTCAGTGAAGATGC
TGTAATAAGTGTTCAGATTTTACTGTCTATGGAATTTGGGGTGTTCAGTAGGCTTATTCACCTTTTTTAATA
AAAAATACACATGAAAAACAAGAAAGAAATGGCTTTTCTTACCAGATTGTGTACATAGAGCAATGTTGGTT

TTTATATAAGGCTCAAGCAAGATGTTTGTGATAAAATCTGAATTTTGCAGTGTATTAGCTACAGCTTGTT
TAACGGCAGTCAATCTCCCCTTTGCATCGTAATAGGAAAAATGCTATAAAGGTTGCCAAATTTGCTGCT
ATATTTGTGCGGTAAATTATGTACCTAGAAATTTATTTAAAAATTCGTGTCCAATTTGAAGTAACACA
GTATTATGCCCTGAGTTATAAATATTTTTTCTTTCTTTTGTTTATTTTAAAGCTCTGTCATCAGGTTTAA
ATCTGCTTTAGTTTCACATGTCGAGTTAGCCGCCAGAAATGAAATCCGTGAAGTCACATTCACACTCTGTT
TCAACTGAATTTGTTCTTAAAAAATAAATATTTTCTTATGCGAAAAAATAAAAAAAAAA

Se describe la detección del mARN del componente NEPOR (SEQ ID NOs 5-8) para ser realizada utilizando sondas complementarias a la subregión de la SEQ ID NO 5-8, que codifica el dominio de unión EPO y es particular a la SEQ UD NO. 6 y/o 7 que codifica EPH-B4 y Efrina A1. Esto implica EPH-B4, sondas complementarias a la SEQ ID NO. 10.; para Efrina A1, sondas complementarias a la SEQ ID NO. 11. SEQ ID NO. 9

>epor_unión a epo_región de codificación

AGCAAAGCGGCTTGGCTGGCGGCGCGGGGCGGAAAGAGCTTCTGTGCTTACCGAGCGGTTGGAGGACTTGGTGTG
TTTCTGGGAGGAAGCGGCGAGCGCTGGGGTGGGCGCGGCAACTACAGCTTCTCTACCAGCTCGAGGATGAGCCAT
GGAAGCTGTGTGCGCTGCACACAGGCTCCACGGCTCGTGGTGGGTCGCTTCTGGTGTTCGCTGCCTACAGCCGAC
ACGTCGAGCTTCTGTGCCCCTAGAGTTGCGCGTCACAGCAGCTCCGGCGCTCCGCGATATCACCGTGTATCCACAT
CAATGAAGTAGTGCTCTAGACGCCCCCGTGGGCTGGTGGCGCGGTTGGCTGACGAGAGCGGCCACGTAGTGTTC
GCTGGCTCCCGCGCTGAGACACCCATGACGTCTCACATCCGCTACGAGGTGGACGTCTCGGCCGCAACGGCGCA
GGGAGCTACAGAGGTGGAGATCTGGAGGGCGCACCGAGTGTGTGCTGAGCAACCTGCGGGGCGGACGCGCTA
CACCTTCGCGCTCCGCGCGCTATGGCTGAGCCGAGCTTCGGCGGCTTCTGGAGCGCTGCTGGAGCTGTGTGCG
TGCTGACGCTAGCGACCTGGACCCC

SEQ ID NO. 10

>ephb4_unión a epo_región de codificación

CCTTCGGCTCCGCGGAGCGTGGTTTCCCGCTGAACGGCTCCTCCCTGCACCTGGAATGGAGTGCCCCCTGGAGTC
TGGTGGCGGAGAGGACCTACCTACGCCCCCTCCGCTGCCGGAGTGCGGACCCGGAGGCTCCTGTGCGCCCTGC
GGGGAGACCTGACTTTTGACCCCGGCCCCCGGACCTGGTGGAGCCCTGGGTGGTGGTTTCGAGGGCTACGTCTTGA
CTTCACCTATACCTTTGAGGTACATGCATTGAACGGGTATCCTCTTAGCCACGGGGCCCGTCCCATTTGAGCCTG
TCAATGTACCACTGACCGAGAGGTACCTCTCTGCAGTGTCTGACATCCGGGTGACGCGGTCTCACCCAGCAGCTTG
AGCCTGGCCTGGGCTGTTCCTCCGGGACCCAGTGGGGCTGTGCTGGACTACGAGGTCAAATACCATGAGAAGGGCGC
CGAGGGTCCCGACGCGTGGGTTCTCTGAAGACGTGAGAAACCGGGCAGAGCTGCGGGGGCTGAAGCGGGGAGCCA
GCTACCTGGTGCAGGTACGGGCGCGCTCTGAGGCGCGCTACGGGCGCTTCGGCCAGGAACATCACAGCCAGACCCAA
CTGGATGAGAGCGAGGCTGGCGGAGCAGCTGGCCCTG

SEQ ID NO. 11

>efrinaA1_unión a epo_región de codificación

CTGGCGCGTGTGATCGCCACACCGTCTTCTGGAACAGTTCAAATCCCAAGTTCCGGAATGAGGACTACACCATACA
TGTGCAGCTGAATGACTACGTGGACATCATCTGTCGCACTATGAAGATCACTCTGTGGCAGACGCTGCCATGGAGC
AGTACATACTGTACCTGGTGGAGCATGAGGAGTACCAGCTGTGCCAGCCCCAGTCCAGGACCAAGTCCGCTGGCAG
TGCAACCGGCGCGAGTGCCAAAGCATGGCCCGGAGAAGCTGTCTGAGAAGTTCAGCGCTTCACACCTTTCACCTGGG
CAAGGAGTTCAAAGAAGGACACAGCTACTACTACATCTCCAAACCATCCACCAGCATGAAGACCGCTGCTTGAAGT
TGAAGGTGACTGTGCTAGTGGCAAAATCACTCAC

SEQ ID NO. 12

>efrinab2_unión a epo_región de codificación

TCCAAATCGATAGTTTATAGAGCTATCTATTGGAAATTCCTCGAACTCCAAATTTCTACCTGGACAAGGACTGGTACT
ATACCCACAGATAGGAGACAAATTGGATATTATTTGCCCCAAAGTGGACTCTAAACTGTGGCCAGTATGAATATT
ATAAGTTTATATGGTTGATAAAGACCAAGCAGACAGATGCATATTAAAGAAGGAAATACCCCTCTCTCAACTGT
GCCAAACAGACCAAGATATCAAATTCACCATCAAGTTTCAAGAAATTCAGCCCTAACCTCTGGGGTCTAGAATTTCA
GAAGAACAAGATTATACATTATATCTACATCAAATGGGTCTTTGGAGGGCTGGATAACAGGAGGGAGGGGTGT
GCCAGACAAAGCCATGAAGATCTCATGAAGTTGGACAA

La determinación de la presencia de la Efrina A1 y/o la determinación de la presencia del producto de gen EPH-B4 (mARN) se puede hacer al utilizar una técnica de hibridación o una técnica de amplificación. Se describe que la técnica se selecciona del grupo que consiste de, PCR en tiempo real, análisis northern blot, transcripción y amplificación inversa, zimografía, reacción de cadena ligasa, NASBA, Ensayo de Protección RNasa (RPA), electroforesis capilar con fluorescencia inducida por láser (CE-LIF) y combinaciones de los mismos.

Específicamente, el individuo es un paciente con cáncer quien se va a tratar con eritropoyetina o se está tratando con eritropoyetina. Se describe que el efecto fisiológico negativo es la supervivencia menor del paciente debido a evolución mejorada del tumor. Se describe la presencia de un mayor nivel de los genes del componente NEPOR (mARN) y/o la presencia de los productos de expresión del gen de componente NEPOR (proteínas) y/o EPH-B4 y/o Efrina A1 en tejidos de tumor es indicador de pronóstico de supervivencia más pobre luego de tratamiento con eritropoyetina.

Se describe que la determinación de la presencia del complejo de dímero NEPOR se hace al detectar las proteínas respectivas NEPOR con un inmunoensayo. También se pueden detectar los péptidos de los mismos. El inmunoensayo se selecciona del grupo que consiste de inmunoprecipitación, una disposición de proteína o unión a un instrumento de microbalance de masa (por ejemplo, QSense o Attana), inmunoensayo de enzima (EIA),

radioinmunoensayo (RIA) o inmunoensayo fluorescente, un ensayo quimioluminiscente, un ensayo de aglutinación, ensayo nefelométrico, ensayo turbidimétrico, un Western blot, un inmunoensayo competitivo, un inmunoensayo no competitivo, un inmunoensayo homogéneo, un inmunoensayo heterogéneo, un bioensayo y un ensayo de reportero tal como ensayo luciferasa. Se describe que el inmunoensayo es un ELISA. Se describe que el anticuerpo anti-NEPOR y/o el anticuerpo EPH-B4 y/o Efrina A1 es un anticuerpo monoclonal o policlonal, por ejemplo seleccionado de - o similar a - los anticuerpos enumerados en la Tabla 6.

Se describe que la detección de las proteínas del componente NEPOR se debe realizar preferiblemente utilizando anticuerpos que detectan las sub-regiones de la SEQ ID NOs 6 y 7, que representan el dominio de unión EPO. Esto implica EPH-B4, anticuerpos específicos para SEQ ID NO. 14; para Efrina A1, anticuerpos específicos para la SEQ ID NO. 15. SEQ ID NO. 13

> epor_unión a epo_región

SKAALLAARGPEELLCFTEILEDLVCFWEEAASAGVGPGNYSFSYQLEDEFPWKLRLHQAPTARGAVRFWCSLPTAD
TSSFVPLELRVTAASGAPRYHRVIHINEVLLDAPVGLVARLADESGHVLRWLPPPETPMTSHIRYEVDVSAGNGA
GSQVRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFVVRARMAEPFSGGFWSAWSEPVSLLTSPDLDP

SEQ ID NO. 14

> ephb4_unión a epo_región

PSAPRSVVSRLNGSSLHLEWSAPLESGGREDLTYALRCRECRPGGSCAPCGDLTFDPGPRDLVEPWVVVRGLRPDF
TYTFEVTALNGVSSLATGPPVFPVNVTTDREVPPAVSDIRVTRSSPSSLSLAWAVPRAPSGAVLDYEVKYHEKGAE
GPSSVRFLKTSENRAELRGLKRGASYLQVVRARSEAGYGPFGQEHHSQTQLDESEGWREQLAL

SEQ ID NO. 15

> efrinaA1_unión a epo_región

LAAADRHTVFWNSSNPKFRNEDYTIHVQLNDYVDIICPHYEDHSVADAAMEQYILYLVEHEEYQLCQPQSKDQVRWQ
CNRPSAKHGPEKLSEKFQRFPTFTLKGKEFGHSYYYISKPIHQHEDRCLRLKVTVSGKITH

SEQ ID NO. 16

> efrinab2_unión a epo_región

SKSIVLEPIYWNSSNSKFLPGQGLVLYPQIGDKLDIICPKVDSKTVGQYEEYKVMVDKDQADRCTIKKENTPLLNC
AKPDQDIKFTIKFQEFSPNLWGLEFQKNKDYIIISTNGSLEGLDNQEGGVCQTRAMKILMKVGQ

Se describe que el individuo es un paciente con cáncer quien se va a tratar con eritropoyetina o se está tratando con eritropoyetina. La muestra de tejido se puede seleccionar del grupo de tejidos biológicos y fluidos tales como sangre, linfa, orina, fluido cerebral. La muestra de tejido también puede ser una muestra de biopsia de tumor. Se describe que la muestra de tejido es de tejido de cáncer o de células circulantes derivadas del mismo.

Se describe que el cáncer del paciente con cáncer se selecciona del grupo de, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer endometrial, cáncer de estómago, linfoma no Hodgkin, cáncer de riñón, Carcinoma de célula renal (RCC), melanoma maligno, cáncer de vesícula, cáncer de vejiga, cáncer vulvar, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer del timo, Sarcoma de Kaposi, cáncer ocular, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer cerebral, cáncer cervical, cáncer de apéndice, cáncer adenoide, cáncer de las vías biliares, cáncer uretral, cáncer espinal, familia de tumores de Ewing, cáncer de célula reproductora extragonadal, cáncer de las vías biliares extra hepático, cáncer del tubo falopiano, cánceres de tejido blando, cáncer óseo, linfoma de Hodgkin, cáncer anal, mesotelioma maligno, cáncer vaginal, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central (craniofaringioma), blastoma pleuropulmonar, cáncer sinu paranasal y de cavidad nasal, cáncer de célula transicional de pelvis renal y uretra, cáncer de glándula pituitaria, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de vejiga, y cáncer de glándula salivar. Se describe que el cáncer que se selecciona del grupo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer cerebral y cáncer de vejiga.

NEPOR e Intervención de Enfermedad y Diseño/Detección de Terapia.

Sin estar limitado por la teoría, se propone NEPOR que media los efectos cito-protectores de EPO y sus variantes. Sin embargo, EPO y variantes que se han mostrado por poseer actividad cito-protectora (pero no hematopoyética) puede afectar la función de NEPOR. Por lo tanto, la presente descripción proporciona el conocimiento de la composición de NEPOR que se puede utilizar para optimizar la estructura y eficacia de tales moléculas terapéuticas (es decir, mejor manejo de relación de estructura-actividad o SAR del farmacóforo EPO). Más aún, la presente descripción proporciona el conocimiento de la composición de NEPOR que se puede utilizar para identificar los compuestos reguladores NEPOR novedosos. Por ejemplo, en enfermedades asociadas con condiciones hipóxicas (por ejemplo, apoplejía, ataque cardíaco), los compuestos de unión a NEPOR de eficiencia mejorada se pueden desarrollar para imitar los efectos de EPO en NEPOR. De forma similar, los antagonistas específicos NEPOR (tales como aquellas moléculas que se unen al sitio activo de NEPOR que aún no transducen la señal son antagonistas de la función EPO. Tales agentes de antagonistas EPO, cuando se administran concomitantemente con EPO, pueden permitir que los efectos de EPO mejoren la hematopoyesis (es decir, tratar la anemia) que previene aún el efecto colateral de promover el crecimiento de célula neoplásica, supervivencia y angiogenia en cánceres positivos NEPOR tales como HNSCC. Más aún, contrasta la actividad relativa de los compuestos al complejo de receptor NEPOR protector de tejido en comparación con el homodímero del receptor EPOR que proporciona la generación de terapias específicas/dirigidas de NEPOR.

La definición de NEPOR describe métodos para identificar las moléculas terapéuticas que modulan la actividad de señalización protectora del tejido de NEPOR. Esto comprende: (a) poner en contacto un compuesto de prueba con el complejo del receptor NEPOR y/o EPH-B4 y/o Efrina A1 y un complejo de homodímero EPOR; (b) medir y comparar el nivel de actividad protectora de tejido iniciada por la activación NEPOR con la activación de la señalización del homodímero EPOR; (c) identificar un compuesto de prueba que aumenta o reduce el nivel de la actividad del complejo NEPOR protector de tejido cuando se compara con el nivel de activación del complejo EPOR; y (d) evaluar los terapéuticos identificados para la actividad protectora de tejido mediada por medio de NEPOR, pero carece de la activación EPOR y (e) evaluar los terapéuticos identificados para actividad inhibidora NEPOR. El método es útil para identificar los terapéuticos que modulan la interacción entre un complejo NEPOR protector de tejido y/o EPH-B4 y/o Efrina A1 y el ligando EPO. El método es adicionalmente útil para identificar terapias para tratar enfermedades del sistema nervioso central o el sistema nervioso periférico que tienen principalmente síntomas psiquiátricos o neurológicos, enfermedades oftálmicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cardiopulmonares, enfermedades respiratorias, enfermedades reproductivas de riñón, urinarias y reproductivas, enfermedades óseas, enfermedades de piel, enfermedades gastrointestinales y anomalías endocrinas y metabólicas y cáncer.

Más específicamente, la identificación de NEPOR describe un método que identifica (11) un compuesto que modula la actividad protectora de tejido de NEPOR, que comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de prueba con un complejo del receptor NEPOR protector de tejido (N) y/o EPH-B4 y/o Efrina A1 o célula que expresa el complejo del receptor de citoquina protector de tejido; medir el nivel de la actividad de (N) en la célula; identificar un compuesto de prueba que aumenta o reduce el nivel de actividad de (N) cuando se compara con el nivel de actividad de (N) medido en la ausencia del compuesto de prueba; y evaluar el compuesto de prueba identificado para actividad protectora de tejido;

(b) poner en contacto un compuesto de prueba con una célula que se construye recombinantemente por ingeniería para expresar (N), cuando la célula o la célula recombinante se transforma con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que se liga funcionalmente a un promotor y codifica los polipéptidos EPO-84 y/o Efrina A1; medir el nivel de actividad de (N) en la célula; y

(c) poner en contacto un compuesto de prueba con un complejo del receptor NEPOR protector de célula que expresa el tejido, en donde la célula se transforma con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un gen reportero ligado funcionalmente al elemento regulador asociado con la actividad de (N); identificar un compuesto de prueba que aumenta o reduce el nivel de expresión del gen reportero con relación al nivel de expresión del gen reportero medido en la ausencia del compuesto de prueba; y evaluar el compuesto de prueba identificado para una actividad protectora de tejido.

La presente descripción describe adicionalmente un método para identificar (12) un compuesto que se une a (N), que comprende:

(a) poner en contacto (N) con un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido y/o ligando EPH-B4 y/o Efrina A1 unido a una primera etiqueta, y una cantidad equivalente de un compuesto de prueba unido a una segunda etiqueta bajo condiciones que conducen una unión, retirar el material no unido de (N), y detectar el nivel de la primera y segunda etiquetas, cuando si la segunda etiqueta que está presente en el compuesto se une a (N) y si el nivel de la primera etiqueta se reduce con relación al nivel de la primera etiqueta cuando el ligando etiquetado se

pone en contacto con (N) bajo condiciones que conducen una unión en la ausencia de un compuesto de prueba después de la remoción del material no unido, entonces se identifica un compuesto que se une a (N); o

(b) poner en contacto un compuesto de prueba con un fragmento del complejo NEPOR del receptor protector de tejido de unión a ligando que comprende por lo menos un receptor EPH-B4 o receptor Efrina A1, dominio extracelular fusionado a un fragmento Fc unido a un soporte sólido, retirar los compuestos de prueba no unidos del soporte sólido, e identificar el compuesto unido al fragmento de complejo receptor NEPOR protector de tejido, de tal manera que un compuesto unido al soporte sólido se identifica como un compuesto que se une a un complejo del receptor NEPOR protector de tejido; e identificar (13) un compuesto que modula la unión de un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido a (N), o el compuesto que modula la interacción entre (N) y el ligando del complejo de receptor de citoquina protector de tejido, involucra (i) poner en contacto un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido con (N) en la presencia de uno o más compuestos de prueba bajo condiciones que conducen una unión, y medir la cantidad del ligando del complejo de receptor de citoquina protector de tejido unido a (N).

La presente descripción describe adicionalmente complejos del receptor NEPOR protector de tejido novedoso en particular EPHB4 y/o Efrina A1 que contiene los complejos que se pueden utilizar para proporcionar un ensayo de detección in vitro para terapias específicas NEPOR; al medir la unión de compuestos de prueba en el complejo del receptor NEPOR protector de tejido en comparación con los complejos de homodímero EPOR. El compuesto de prueba se etiqueta y la unión del compuesto de prueba etiquetado a los complejos receptores detallados en la Figura 9 se mide al detectar la etiqueta unida al compuesto de prueba. Alternativamente, se puede emplear un método de detección libre de etiqueta tal como resonancia de plasmón de superficie. Dicho método puede proporcionar terapias neuroprotectoras novedosas (es decir agonistas NEPOR) que carecen de actividad hematopoyética. Dicho método también puede proporcionar onco-terapias novedosas (es decir antagonistas NEPOR es decir por lo menos un agonista y/o EPH-B4 y/o Efrina A1) que no puede inhibir la hematopoyesis. La naturaleza de tales disposiciones de detección que implican construcciones del receptor recombinante se demuestra en la Figura 9 (en el caso ejemplificado como construcciones Fc).

Uso

(I1) es útil para identificar un compuesto que modula la actividad protectora de tejido de NEPOR. (I2) es útil para identificar un compuesto que se une a NEPOR. (I3) es útil para identificar un compuesto que modula la unión de un ligando del complejo del receptor NEPOR protector de tejido a (N), o el compuesto que modula la interacción entre (N) y el ligando del complejo de receptor de citoquina protector de tejido (reivindicado). Los compuestos identificados utilizando (I1)-(I3) son útiles para tratar diversas afecciones de los sistemas nervioso periférico y central (por ejemplo, hipoxia, y/o isquemia, epilepsia, trastorno de convulsiones crónicas, envenenamiento de neurotoxinas, choque séptico, choque anafiláctico), trastornos neurosciológicos (demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, bronquitis crónica, artritis reumatoide, glomerulonefritis, encefalitis, meningitis, polimiositis), enfermedades oftálmicas (por ejemplo, angiitis, isquemia retinal), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, infarto del miocardio, miocarditis), enfermedades cardiopulmonares (por ejemplo, asma, trombosis pulmonar), enfermedades respiratorias, enfermedades reproductivas, de riñón y urinarias (por ejemplo, miastenia gravis, diabetes, enfermedades autoinmunes), enfermedades óseas (por ejemplo, osteopenia, enfermedad de Paget), enfermedades gastrointestinales y anormalidades endocrinas y metabólicas.

Los compuestos identificados utilizando (I1)-(I3) también son útiles para tratar cáncer NEPOR positivos en particular y/o cánceres EPH-B4 y/o Efrina A1 positivos que incluyen, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer endometrial, cáncer de estómago, linfoma no Hodgkin, cáncer de riñón, carcinoma de célula renal (RCC), melanoma maligno, cáncer de vesícula, cáncer de vejiga, cáncer vulvar, Cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer del timo, sarcoma de Kaposi, cáncer ocular, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer cerebral, cáncer cervical, cáncer de apéndice, cáncer adenoide, cáncer de las vías biliares, cáncer uretral, cáncer espinal, familia de tumores de Ewing, cáncer de célula reproductora extragonadal, cáncer de las vías biliares extra hepático, cáncer del tubo falopiano, cánceres de tejido blando, cáncer óseo, linfoma de Hodgkin, cáncer anal, mesotelioma maligno, cáncer vaginal, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central (craniofaringioma), blastoma pleuropulmonar, cáncer sinu paranasal y de cavidad nasal, cáncer de célula transicional de pelvis renal y uretra, cáncer de glándula pituitaria, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de vejiga, y cáncer de glándula salivar. Se dispone que el cáncer se seleccione del grupo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer cerebral y cáncer de vejiga.

NEPOR en Terapia de Oncología.

La hipótesis de la presente descripción es que el EPO resulta en resultados de supervivencia más pobres (por lo menos en algunos cánceres) debido a sus efectos en la actividad NEPOR es decir en particular actividad EPH-B4 y/o Efrina A1. Por lo tanto, se describe el tratamiento de estos pacientes NEPOR positivos con una terapia NEPOR por ser una ruta prudente para intervención de la enfermedad. Los métodos específicos para antagonizar las señales de supervivencia mediadas por NEPOR incluyen, por ejemplo:

a) anticuerpos antagonísticos específicos NEPOR. Tales anticuerpos bloquean y antagonizan las regiones extracelulares de la molécula específicamente asociada con la mediación de actividad cito-protectora de NEPOR.

b) Moléculas pequeñas específicas de NEPOR. Tales moléculas pequeñas bloquean y antagonizan las regiones extracelulares de la molécula específicamente asociada con la mediación de actividad citoprotectora NEPOR.

c) péptidos de alta afinidad que unen específicamente NEPOR para bloquear y antagonizar la mediación de la actividad citoprotectora de EPO.

d) Dominio de tirosina quinasa intracelular de EPH-B4 que dirige las moléculas pequeñas (por ejemplo Dasatinib), que incluye:

1: CID: 1095868, AKI-STT-00166305; ZINC00818264; BAS 09636496 IUPAC: N-[5-[(3-clorofenil)metil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)sulfanilacetamida. PM: 404.93678 FM: C18H17CIN4OS2. (PM es peso molecular y FM es fórmula molecular)

2: CID: 1465558, IUPAC: 2-[(3-clorobenzoi)amino]-4-metil-N-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 372.82872 FM: C17H13CIN4O2S.

3: CID: 1468201, IUPAC: N-[S-[(2-clorofenil)carbamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida, PM: 372.82872 FM: C17H13CIN4O2S.

4: CID: 3062316, Dasatinib; Sprycel; BMS Dasatinib, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]unino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 FM: C22H26- CIN7O2S.

5: CID: 3072360, 142287-40-9; Pirimido(4,5-d)pirimidin-4(1H)-ona, 7-metil-1-fenil-2-((3-(4-(2-tiazolil)-1-piperazinil)propil)tio)- IUPAC: 2-metil-8-fenil-7-[3-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]propilsulfanil]pirimido[6,5-d]pirimidin-5-ona, PM: 479.6209 | FM: C23H25N7OS2.

6: CID: 5041467, STK154706; ZINC04687922, IUPAC: [2-[(2-metilfenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metanona, PM: 380.4667 | FM: C19H20N6OS.

7: CID: 9822929, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-imidazol-1-ilpiridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-5- carboxamida, PM: 411.869 | FM: C18H14CIN7OS.

8: CID: 9927718, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 335.809 FM: C15H14CIN3O2S.

9: CID: 10006113, IUPAC: clorhidrato de N-[4-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]fenil]-5-metil-6,7-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida, PM: 498.81322 | FM: C20H18C13N5O2S.

10: CID: 10006114, IUPAC: N-[4-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]fenil]-5-metil-6,7-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida, PM: 462.35228 | FM: C20H17C12N5O2S.

11: CID: 10052635, IUPAC: 2-[[2-metil-5-[[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]fenil]amino]- N-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 527.68362 | FM: C29H33N7OS.

12: CID: 10195898, IUPAC: N-[(4-clorofenil)metil]-2-[[[(2S)-2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletil]-metilamino] metil]-4-metil-7-oxotieno[2,3-e]piridina-6-carboxamida, PM: 497.99706 | FM: C24H24CIN5O3S.

13: CID: 10206276, IUPAC: N-[4-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]-1-propan-2-ilpiperidina- 4-carboxamida, PM: 484.01354 FM: C24H26GIN5O2S.

- 14: CID: 10252208, IUPAC: 2-[4-(5-amino-1,3-tiazol-2-il)fenil]-3-(5-cloropiridin-2-il)quinazolin-4-ona, PM: 431.89746 | FM: C22H14CIN5OS.
- 15: CID: 10253695, IUPAC: 2-[4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxoquinazolin-2-il]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 459.90756 FM: C23H14C1N5O2S.
- 5 16: CID: 10301604, IUPAC: N-[4-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-2-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]-1-propan-2-ilpiperidina-4-carboxamida, PM: 519.994466 | FM: C24H24CIF2N5O2S.
- 17: CID: 10344807, IUPAC: N-[2-[4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxoquinazolin-2-il]fenil]-1,3-tiazol-4-il]acetamida, PM: 473.933414 | FM: C24H16CIN5O2S.
- 10 18: CID: 10368624, IUPAC: N-[(4-clorofenil)metil]-2-[[2-(2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletel)-metilamino]metil]-7-metil-4-oxotieno[3,2-e]pindme-5-carboxamida, PM: 497.99706 | FM: C24H24CIN5O3S.
- 19: CID: 10370949, IUPAC: (3Z)-4-[[2-(2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletel)amino]-3-[6-metil-2-[4-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ilidene]piridin-2-ona, PM: 578.08832 | FM: C27H28CIN9O2S.
- 20: CID: 10412586, IUPAC: N-[2-[4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxoquinazolin-2-il]fenil]-1,3-tiazol-5-il]acetamida, PM: 473.93414 FM: C24H16C1N5O2S.
- 15 21: CID: 10413555, IUPAC: N-[(4-clorofenil)metil]-2-[[2-(2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletel)-metilamino]metil]-7-metil-4-oxotieno[3,2-e]piridina-5-carboxamida, PM: 497.99706 FM: C24H24C1N5O3S.
- 22: CID: 10456156, IUPAC: 4-[(3-clorotiofen-2-il)metilamino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidina-5-carboxamida, PM: 444.93774 FM: C20H21CIN6O2S.
- 20 23: CID: 10458706, IUPAC: N-[5-[2-[(4-clorofenil)amino]pirimidin-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-3-(2-morfolin-4-iletilamino)propanamida, PM: 502.03212 | FM: C23H28CIN7O2S.
- 24: CID: 11153014, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 373.85984 FM: C17H16CIN5OS.
- 25: CHID: 11167695, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(2-morfolin-4-iletilamino)pirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 | FM: C22H26CIN7O2S.
- 25 26: CID: 11168231, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 514.42684 | FM: C24H21Cl2N5O2S.
- 27: CID: 11200510, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(2-hidroxietylamino)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 403.88582 FM: C18H18C1N5O2S.
- 30 28: CID: 11247793, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(metil-(3-metilaminopropil)amino)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 444.9808 | FM: C21H25CIN6OS.
- 29: CID: 11260009, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 472.9909 | FM: C22H25CIN6O2S.
- 30: CID: 11269410, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 394.27832 FM: C16H13C12NSOS.
- 35 31: CHID: 11282881, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(2-morfolin-4-iletilamino)pirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 473.97896 | FM: C21H24CIN7O2S.
- 32: CID: 11283174, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-morfolin-4-ilpropilamino)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 487.01748 | FM: C23H27CIN6O2S.
- 40 33: CID: 11328827, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-imidazol-1-ilpropilamino)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 467.97438 | FM: C22H22CIN7OS.

- 34: CID: 11407465, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-metilpirimidin-4-il] amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 418.90046 | FM: C18H19ClN6O2S.
- 35: CID: 11466196, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(3-morfolin-4-ilpropilamino)pirimidin- 4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida. PM: 502.03212 | FM: C23H28ClN7O2S.
- 5 36: CID: 11466607, IUPAC: clorhidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 524.46648 FM: C22H27Cl2N7O2S.
- 37: CID: 11487256, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol- 5-carboxamida, PM: 430.91116 FM: C19H19ClN6O2S.
- 10 38: CID: 11505502, IUPAC: 2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-4-il]pirimidin-4-il]wnino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida. PM: 626.65257 | FM: C29H29F3N8O3S.
- 39: CID: 11512538, IUPAC: 2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin- 4-il]piperazin-1-il]etil 2,2-dimetilpropanoato, PM: 572.12196 FM: C27H34ClN7O3S.
- 40: CID: 11539665, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[[6-[(5-fluoro-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il]metil] piperazin-1-il]metanona, PM: 449.904626 | FM: C20H18ClF2N5OS.
- 15 41: CID: 11540687, IUPAC: hidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin- 4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 506.02082 | FM: C22H28ClN7O3S.
- 42: CID: 11569328, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-5-metilfenil] amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 486.02942 | FM: C24H28ClN5O2S.
- 20 43: CHID: 11570976, IUPAC: 2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil- 5-[3-(trifluorometil)fenil] carbamoil]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 640.67915 FM: C30- H31F3N8O3S.
- 44: CID: 11577776, IUPAC: 2-[[6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 571.57407 | FM: C26H24F3N7O3S.
- 45: CID: 11590089, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[5-metil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il]piperazin- 1-il]metanona, PM: 431.914163 | FM: C20H19ClF2N5OS.
- 25 46: CID: 11606973, IUPAC: N-[5-[[3-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2- metilfenil]-2-(piridin-2-ilamino)-1,3-tiazol-5- 5-carboxamida, PM: 625.66451 | FM: C30H30F3N7O3S.
- 47: CID: 11650098, IUPAC: 2-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 596.62659 | FM: C28H27F3N8O2S.
- 30 48: CID: 11650132, IUPAC: N-[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]-N-[6-[4-(2-hidroxi-etil) piperadin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]carbamat pentilo, PM: 602.14794 FM: C28H36ClN7O4S.
- 49: CID: 11650511, IUPAC: N-[5-[[3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoil] amino]-2-metilfenil]- 2-[[6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 683.74695 | FM: C32H36F3N9O3S.
- 50: CID: 11664355, IUPAC: 2-[[2-metil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 597.61135 | FM: C28H26F3N7O3S.
- 35 51: CID: 11664511, IUPAC: 2-[[4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 625.66451 FM: C30H30F3N7O3S.
- 52: CID: 11669430, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il]amino]- 1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 443.95298 | FM: C20H22ClN7OS.
- 40 53: CID: 11676373, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[[6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il]metil]piperazin- 1-il]metanona, PM: 431.914163 FM: C20H19ClF2N5OS.

- 54: CID: 11684148, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[[6-[(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il]metil] piperazin-1-il]metanona, PM: 466.359223 | FM: C20H18C12FN5OS.
- 55: CID: 11700117, IUPAC: 2-[[6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 624.67975 FM: C30H31F3N8O2S.
- 5 56: CID: 11707091, IUPAC: 2-[[2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 610.65317 [MF: C29H29F3N8O2S.
- 57: CID: 11714286, IUPAC: 2-[[5-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 625.66451 | FM: C30H30F3N7O3S.
- 10 58: CID: 11714353, IUPAC: 2-[[6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5- [[3-(trifluorometil)benzoil] amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 640.67915 FM: C30H31F- 3N8O3S.
- 59: CID: 11752136, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[5-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin- 4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 | FM: C22H26CIN7O2S.
- 60: CID: 11772766, IL1PAC: 4-[2-(3-clorofenil)etilamino]-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 358.8452 FM: C17H15CIN4OS.
- 15 61: CID: 11775143, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]- 1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 444.93774 | FM: C20H21C1N6O2S.
- 62: CID: 11854012, IUPAC: ácido 2-[4-[6-[[5- [(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin-4-il]piperazin-1-il]acético, PM: 501.98906 | FM: C22H24CIN7O3S.
- 20 63: CID: 11854269, IUPAC: hidrogen sulfato de 2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin- 4-il]pigerazin-1-il]etilo, PM: 568.06874 | FM: C22H26CIN7O5S2.
- 64: CID: 11854270, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[2-(2-hidroxietylamino)etilamino]-2-metilpirimidin- 4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 461.96826 FM: C20H24CIN7O2S
- 65: CID: 11854271, IUPAC: 2-[[6-(2-anfnoetilamino)-2-metilpirimidul-4-il]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)- 1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 417.9157 FM: C18H20CIN7OS.
- 25 66: CID: 11854272, IUPAC: ácido 2-[[2-[4-[6- [[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin-4-il]piperazin-1-il]acetil] amino]etanosulfónico, PM: 609.12066 FM: C24H29CIN8O5S2.
- 67: CID: 11854533, IUPAC: N-(2-cloro-4-hidroxi-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2- metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 504.00494 FM: C22H26C1N7O3S.
- 30 68: CID: 11854534, IUPAC: N-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-2-[[6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2- metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 504.00494 FM: C22H26CIN7O3S.
- 69: CID: 11854535, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietyl)-4-oxidopiperazin-4-ium-1- il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 504.00494 FM: C22H26CIN7O3S.
- 70: CID: 11854536, IUPAC: ácido 2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin- 4-il]-1-oxidopiperazin-1-io-1-il]acético, PM: 517.98846 | FM: C22H24CIN7O4S.
- 35 71: CID: 11949914, IUPAC: 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-dimetilaminopirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2-hidroxietylamino)etil]piridina-3-carboxamida, PM: 473.931003 | FM: C22H25C1FN7O2.
- 72: CID: 11951866, IUPAC: 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il]amino]-N-(2-hidroxietyl) piridina-3-carboxamida, PM: 456.900483 | FM: C22H22CIFN6O2.
- 40 73: CID: 11952045, IUPAC: 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil] piridina-3-carboxamida, PM: 470.927063 | FM: C23H24CIFN6O2.

- 74: CID: 15979866, IUPAC: 5-[2-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il]-N-metilpiridina-3-carboxamida, PM: 437.51802 FM: C21H23N7O2S.
- 75: CID: 15980109, IUPAC: N-(2-aminoetil)-5-[2-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]-1,3-tiazol-5-il]piridina-3-carboxamida, PM: 425.50732 FM: C20H23N7O2S
- 5 76: CID: 15980233, IUPAC: N-(2-hidroxietil)-5-[2-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]-1,3-tiazol-5-il]piridina-3-carboxamida, PM: 426.49208 | FM: C20H22N6O3S.
- 77: CID: 15980347, IUPAC: N-(2-metilaminoetil)-5-[2-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]-1,3-tiazol-5-il] piridina-3-carboxamida, PM: 439.5339 FM: C21H25N7O2S.
- 10 78: CID: 15980351, IUPAC: 5-[2-[[4-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-3-carboxamida, PM: 521.51539 | FM: C22H22F3N7O3S.
- 79: CID: 15982537, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[6-[(5-fluoro-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-metilpiridin-2-il]piperazin-2-il]metanona, PM: 449.904626 FM: C20H18ClF2N5OS.
- 80: CHID: 16034848, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido 2,3-dihidroxibutanedioico, PM: 638.09238 FM: C26HCIN7O8S.
- 15 81: CID: 16037977, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-5-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 | FM: C22H26ClN7O2S.
- 82: CID: 16061431, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpiridin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-[4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil]benzamida, PM: 981.60828 | FM: C51H57ClN14O3S.
- 20 83: CID: 16223227, IUPAC: ácido but-2-enedioico; N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpiridin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 604.0777 FM: C26H30ClN7O6S.
- 84: CID: 16223228, IUPAC: bromhidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 568.91748 FM: C22H27BrClN7O2S.
- 25 85: CID: 16223229, IUPAC: ácido but-2-enedioico; N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 604.0777 | FM: C26H30ClN7O6S.
- 86: CID: 16223316, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido metanosulfónico, PM: 584.1112 | FM: C23H30ClN7O5S2.
- 87: CHID: 16223317, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido fosfórico, PM: 586.000721 | FM: C22H29ClN7O6PS.
- 30 88: CID: 16223318, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido 2-hidroxibenzoico, PM: 626.12628 | FM: C29H32ClN7O5S.
- 89: CHID: 16223319, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido sulfúrico, PM: 586.08402 | FM: C22H28ClN7O6S2.
- 35 90: CID: 16223320, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido 4-metilbencenosulfónico, PM: 660.20716 FM: C29H34ClN7O5S2.
- 91: CID: 16584134, AKE-PB223730486, IUPAC: N-(4-clorofenil)-2-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metilpirimidina-5-carboxamida, PM: 373.85984 | FM: C17H16ClN5OS.
- 92: CID: 16584137, AKE-PB223730492, IUPAC: N-(3-clorofenil)-2-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metilpirimidina-5-carboxamida, PM: 373.85984 | FM: C17H16ClN5OS.
- 40 93: CID: 16584139, AKE-PB223730496, IUPAC: 2-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-N-(2-metilfenil)pirimidina-5-carboxamida, PM: 353.44136 | FM: C18H19N5OS.

94: CID: 16655683, IUPAC: 2-[(6- cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-N-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 414.6968 | FM: C15H10Cl3N5OS.

95: CID: 16655839, IUPAC: N-(2,6-diclorofenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin- 4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 508.42402 | FM: C21H23Cl2N7O2S.

5 96: CID: 16660745, IUPAC: N-(4-fluorofenil)-4-(2-hidroxietylamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 399.441923 FM: C19H18FN5O2S.

97: CID: 16660747, IUPAC: N-(4-etilfenil)-4-(2-hidroxietylamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 409.50462 | FM: C21H23N5O2S.

10 98: CID: 16660907, IUPAC: 4-(2-hidroxietylamino)-N-(4-metilfenil)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 395.47804 | FM: C20H21NSO2S.

99: CID: 16661063, IUPAC: N-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxietylamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 415.89652 FM: C19H18ClN5O2S.

100: CID: 16661212, IUPAC: N-(2,4-dimetilfenil)-4-(2-hidroxietylamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4- ilpirimidina-5-carboxamida, PM: 409.50462 | FM: C21H23N5O2S.

15 101: CID: 16661214, IUPAC: 4-(1-hidroxiбутан-2-ilamino)-N-(4-metilfenil)-6-metilsulfanil-2-piridin-4- ilpirimidina-5-carboxamida, PM: 423.5312 FM: C22H25N5O2S.

Aquí, el CID es el compuesto identificador como se define en Pubchem.

e) moléculas pequeñas objetivo y componentes en la dirección 3' antagonista de la ruta de señalización NEPOR, particularmente inhibidores tirosina quinasa EPH-B4.

20 f) Terapias de combinación que implican uno o más métodos a-e.

g) La presente descripción también describe una terapia de combinación. La co-administración de EPO con un inhibidor intracelular de señalización NEPOR (por ejemplo Dasatinib) se propone para mantener la señalización EPO por medio de EPOR (y así promueve la hematopoyesis) mientras se inhibe la supervivencia de las células neoplásicas positivas NEPOR.

25 Terapéuticos con Base en NEPOR Para Tratar Lesiones Neuronales

30 Sin estar limitado por la teoría, la presente descripción describe que el EPO es neuroprotector debido a sus efectos en la actividad NEPOR, es decir en particular y/o actividad EPH-B4 y/o Efrina A1. Por lo tanto, la presente descripción describe un método para tratar apoplejía isquémica, trauma, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, y disfunción cognitiva con una terapia NEPOR agonística. Los métodos específicos para mejorar positivamente señales de supervivencia mediadas por NEPOR incluye:

a) Anticuerpos específicos NEPOR. Tales anticuerpos se une e inicia/mejora la mediación de actividad cito- protectora de NEPOR.

b) Moléculas pequeñas específicas NEPOR. Tales moléculas pequeñas se unen e inician/mejoran la mediación de la actividad citoprotectora NEPOR.

35 c) los mutantes EPO dirigidos a NEPOR y sus versiones glucosiladas. Debido a los requerimientos conformacionales estrictos de EPOR para mediar la señalización en respuesta a EPO, lo siguiente

Mutantes EPOR (SEQ ID NO. 17 - SEQ ID NO. 212.) favorece la unión a NEPOR cuando se opone a EPOR y así actúa principalmente como tejido protector. SEQ ID NO. 17

APRLICDSRVLEERYLLEAKEAENITRVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSL
TTLRLALGAQKEATSPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 18

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQALLVNSSQPWEPLQLHVD
KAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 19

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLT
TLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR

5 SEQ ID NO. 20

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTL
LRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 21

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPPGVGQLFPAVGAPAAACG

SEQ ID NO. 22

10 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENNNHC

SEQ ID NO. 23

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENIT

SEQ ID NO. 24

APPRLICDSRVLEAYLLEAKEAENIT

15 SEQ ID NO. 25

APPRLICDSRVLEEYLLEAKEAENIT

SEQ ID NO. 26

APPRLICDSRVLERYL

SEQ ID NO. 27

20 APPRLI

SEQ ID NO. 28

APPRLICDSRVLERYILEAKEAENVMTGCAEGPRLSENITVPDTKVNIFYAWKRMEKELMSPDTPPPAPLRTLTVDT
FCKLFRVYANFLRGKCLKLYTGEVCRRGDR

Eliminaciones de los sitios de interacción EPOR hWT 4 de la SEQ ID NO. 29

APPRLICEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEP
LQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR

25 SEQ ID NO. 30

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALL
VNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLYTG
EACRTGDR

SEQ ID NO. 31

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLYTGEACR
TGDR

SEQ ID NO. 32

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLYTGEACR
TGDR

5

Las eliminaciones de terminal C empiezan en el último puente cisteína C161

SEQ ID NO. 33

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLYTGEA

SEQ ID NO. 34

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLYTGE

10

SEQ ID NO. 35

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLYTG

SEQ ID NO. 36

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLYT

15

SEQ ID NO. 37

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLY
LY

SEQ ID NO. 38

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLY
L

SEQ ID NO. 39

APPRICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKLY

20

SEQ ID NO. 40

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGK

SEQ ID NO. 41

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGK

SEQ ID NO. 42

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRG

5

SEQ ID NO. 43

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFL

SEQ ID NO. 44

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFL

10 SEQ ID NO. 45

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSN

SEQ ID NO. 46

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSN

SEQ ID NO. 47

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYS

15

SEQ ID NO. 48

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVY

SEQ ID NO. 49

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRV

20 SEQ ID NO. 50

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFR

SEQ ID NO. 51

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLF

SEQ ID NO. 52

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKL

SEQ ID NO. 53

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRK

SEQ ID NO. 54

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFR

SEQ ID NO. 55

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
' QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTF

SEQ ID NO. 56

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADT

SEQ ID NO. 57

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITAD

SEQ ID NO. 58

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITA

SEQ ID NO. 59

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTIT

SEQ ID NO. 60

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTI

SEQ ID NO. 61

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRT

SEQ ID NO. 62

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLR

SEO ID NO. 63

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPL

SEQ ID NO. 64

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAP

SEQ ID NO. 65

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAA

SEQ ID NO. 66

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASA

SEQ ID NO. 67

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAAS

SEQ ID NO. 68

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAA

SEQ ID NO. 69

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDA

SEQ ID NO. 70

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPD

SEQ ID NO. 71

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPP

SEQ ID NO. 72

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPP

SEQ ID NO. 73

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAIS

SEQ ID NO. 74

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAI

SEO ID NO. 75

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEA

5

SEQ ID NO. 76

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKE

SEQ ID NO. 77

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQK

10 SEO ID NO. 78

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQ

SEQ ID NO. 79

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGA

SEQ ID NO. 80

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALG

15

SEQ ID NO. 81

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLAL

SEQ ID NO. 82

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLA

20 SEO ID NO. 83

APPRICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRL

SEQ ID NO. 84

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTL

SEQ ID NO. 85

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTL

SEQ ID NO. 86

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTT

SEQ ID NO. 87

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLT

SEQ ID NO. 88

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSL

SEQ ID NO. 89

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRS

SEQ ID NO. 90

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLR

SEQ ID NO. 91

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGL

SEQ ID NO. 92

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSG

SEQ ID NO. 93

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVS

SEQ ID NO. 94

APPR LICDSRV LERYLLEAKEAENIT TGCAEHCSLNENITVPDTKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAV

SEQ ID NO. 95

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKA

SEQ ID NO. 96

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDK

SEQ ID NO. 97

5 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVD

SEQ ID NO. 98

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHV

SEQ ID NO. 99

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLH

10 SEQ ID NO. 100

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQL

SEQ ID NO. 101

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQ

SEQ ID NO. 102

15 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPL

SEQ ID NO. 103

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPL

SEQ ID NO. 104

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWE

20 SEQ ID NO. 105

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPW

SEQ ID NO. 106

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQP

SEQ ID NO. 107

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQ

SEQ ID NO. 108

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSS

5 SEQ ID NO. 109

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNS

SEQ ID NO. 110

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVN

SEQ ID NO. 111

10 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLV

SEQ ID NO. 112

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALL

SEQ ID NO. 113

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QAL

15 SEQ ID NO. 114

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QA

SEQ ID NO. 115

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
Q

SEQ ID NO. 116

20 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG

SEQ ID NO. 117

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLR

SEQ ID NO. 118

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVL

SEQ ID NO. 119

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAV

SEQ ID NO. 120

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEA

5 SEQ ID NO. 121

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSE

SEQ ID NO. 122

APPRLICDSRVLERYLLEAICEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLS

SEQ ID NO. 123

10 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALL

SEQ ID NO. 124

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLAL

SEQ ID NO. 125

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLA

15 SEQ ID NO. 126

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGL

SEQ ID NO. 127

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQG

SEQ ID NO. 128

20 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQ

SEQ ID NO. 129

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVW

SEQ ID NO. 130

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEV

25 SEQ ID NO. 131

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVE

SEQ ID NO. 132

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAV

SEQ ID NO. 133

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQA

SEQ ID NO. 134

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQ

SEQ ID NO. 135

5 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWFCRNICVGQ

SEQ ID NO. 136

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVG

SEQ ID NO. 137

APPRLICDSRVLERYLLEAICEAENITTGCAEHCSLNENTTVPDTKVNIFYAWKRMEV

10 SEQ ID NO. 138

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRME

SEQ ID NO. 139

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRM

SEQ ID NO. 140

15 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKR

SEQ ID NO. 141

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWK

SEQ ID NO. 142

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAW

20 SEQ ID NO. 143

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYA

SEQ ID NO. 144

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFY

SEQ ID NO. 145

25 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIF

SEQ ID NO. 146

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVN

SEQ ID NO. 147

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKV

SEQ ID NO. 148

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTK

SEQ ID NO. 149

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDT

5 SEQ ID NO. 150

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPD

SEQ ID NO. 151

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVP

SEQ ID NO. 152

10 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITV

SEQ ID NO. 153

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENIT

SEQ ID NO. 154

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENI

15 SEQ ID NO. 155

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNEN

SEQ ID NO. 156

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNE

SEQ ID NO. 157

20 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLN

SEQ ID NO. 158

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSL

SEQ ID NO. 159

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCS

25 SEQ ID NO. 160

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC

SEQ ID NO. 161

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEH

SEQ ID NO. 162

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAE

SEQ ID NO. 163

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCA

SEQ ID NO. 164

5 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGC

SEQ ID NO. 165

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTG

SEQ ID NO. 166

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITT

10 SEQ ID NO. 167

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENIT

SEQ ID NO. 168

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENI

SEQ ID NO. 169

15 APPRLICDSRVLERYLLEAKEAEN

SEQ ID NO. 170

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAE

SEQ ID NO. 171

APPRLICDSRVLERYLLEAKEA

20 SEQ ID NO. 172

APPRLICDSRVLERYLLEAKE

SEQ ID NO. 173

APPRLICDSRVLERYLLEAK

SEQ ID NO. 174

25 APPRLICDSRVLERYLLEA

SEQ ID NO. 175

APPRLICDSRVLERYLLE

SEQ ID NO. 176

APPRLICDSRVLERYLL

SEQ ID NO. 177

APPRLICDSRVLERYL

SEQ ID NO. 178

APPRLICDSRVLERY

5 SEQ ID NO. 179

APPRLICDSRVLER

SEQ ID NO. 180

APPRLICDSRVLE

SEQ ID NO. 181

10 APPRLICDSRVL

SEQ ID NO. 182

APPRLICDSRV

SEQ ID NO. 183

APPRLICDSR

15 SEQ ID NO. 184

APPRLICDS

SEQ ID NO. 185

APPRLICD

SEQ ID NO. 186

20 APPRLIC

Las mutaciones de aminoácido únicas (Ala / Conversiones) y todas las combinaciones/permutaciones de las mismas y todas las versiones glicosiladas de las mismas. Todas las posibles combinaciones/permutaciones de mutaciones contenidas en mutaciones únicas de la SEQ ID NOS. 187-208 y versiones glicosiladas de las mismas. SEQ ID NO. 187

APPRLICASRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLG
LYTGEACRTGDR

25

SEQ ID NO. 188

APPRLICRSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLG
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 189

APPR LICDSRVLEAYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 190

APPR LICDSRVLEAYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 191

APPR LICDSRVLERYLEAAEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 192

APPR LICDSRVLERYLEAAEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 193

APPR LICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDAKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 194

APPR LICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDAVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 195

APPR LICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTEVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 196

APPR LICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKANFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 197

APPR LICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVAFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 198

APPR LICDSRVLERYLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDAAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 199

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 200

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 201

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLASLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 202

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 203

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRALTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 204

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFAVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 205

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFEVYSNFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 206

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSAFLRGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 207

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLAGKLLK
LYTGEACRTGDR

SEQ ID NO. 208

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRG
QALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLAGKLLK
LYTGEACRTGDR

Regiones de interacción sobrelapantes de los péptidos EPO

SEQ ID NO. 209

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITT

SEQ ID NO. 210

5 NENITVPDTKVNIFYAWKRMEV

SEQ ID NO. 211

NSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLL

SEQ ID NO. 212

FRKLFRVYSNFLRGKLL

10 d) Quimeras EPO dirigidas a NEPOR. Tales mutantes se unen e inician/mejoran la mediación de actividad
citoprotectora NEPOR. Por ejemplo, en un escenario en donde el NEPOR constituye una molécula Efrina A1 (como
un homodímero o en asociación heterodimérica con EPOR), entonces las proteínas quiméricas implican fusiones de
parte del dominio de unión de ligando a Efrina de EPH-B4 y parte de la molécula EPO se puede desarrollar como
patrones de unión optimizados. Esto implica fusionar una porción del terminal N de EPO (derivado de la SEQ ID NO.
213) a una porción del terminal C del dominio de unión de ligando Efrina de EPH-B4 (SEQ IDNO. 214), que da una
15 secuencia similar a la SEQ ID NO. 215, o fusionar una porción de terminal N del dominio de unión del ligando Efrina
de EPH-B4 (derivado de la SEQ ID NO. 214) a una porción de terminal C de EPO (SEQ ID NO. 213), que da una
secuencia similar a la SEQ ID NO. 216.

20 e) péptidos de alta afinidad que unen específicamente NEPOR para iniciar/mejorar la mediación de la actividad
citoprotectora de EPO.

f) moléculas pequeñas que dirigen y mejoran la actividad de los componentes en la dirección 3' de NEPOR.

g) Terapias de combinación que implican uno o más métodos a-f.

SEQ ID NO. 213

>P01588 | EPO_HUMANO Eritropoyesis - Homo sapiens (Humano)
MGVHECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC
SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL
HVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKL
KLYTGEACRTGDR

25 SEQ ID NO. 214

>EPH-B4_efrina_ligando_unión_dominio
EETLLNTKLETADLKWVTFPQVDGQWEELSGLDEEQHSVRTYEVCDVQRAFGQAHWLRTG
WVPRRGAVHVYATLRFMTLECLSLPRAGRSCKETFTVFYYESDADTATALTPAWMENPYI
KVDTVAAEHLTRKRPGAEATGKVNVTLLRLGPLSKAGFYLAQDQGACMALLSLHLFYKK
C

SEQ ID NO. 215

>NtermEPO_CtermEPHB4LBD
APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQA
VEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAIS
PPDAASALTTPAWMENPYIKVDTVAAEHLTRKRPGAEATGKVNVTLLRLGPLSKAGFYLA
QDQGACMALLSLHLFYKKC

SEQ ID NO. 216

>NtermEPHB4LBD_CtermEPO
 EETLLNTKLETADLKWVTFPQVDGQWEELSGLDDEEQHSVRTYEVCQVQAPGQAHWLRGTG
 WVPRRGAVHVYATLRFMTLECLSLPRAGRSCKETFTVFFYESDADTATALSEAVLRGQAL
 LVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRK
 LFRVYSNFLRGKLLKLYTGEACRTGDR

Compuestos en Combinación con EPO

- 5 Tales compuestos, en combinación con EPO, inhiben la actividad tirosina quinasa de EPH-B4 mientras permite la señalización/hematopoyesis mediada por EPOR. Los siguientes compuestos 101, solos o en combinación, inhiben la actividad tirosina quinasa de EPH-B4 que contiene los dímeros NEPOR. Por lo tanto, la presente descripción describe un agente terapéutico de combinación de un inhibidor tirosina quinasa en combinación con EPO para proporcionar las propiedades hematopoyéticas de EPO junto con la prevención de la señalización NEPOR con el fin de bloquear el efecto colateral potencialmente fatal de EPO para promover la supervivencia del tumor y la angiogenia.
- 10 1: CID: 1095868, AKI-STT-00166305; ZINC00818264; BAS 09636496 IUPAC: N-[5-[(3-clorofenil)metil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)sulfanilacetamida. PM: 404.93678 | FM: C18H17CIN4OS2. (PM es peso molecular y FM es fórmula molecular).
- 15 2: CID: 1465558, IUPAC: 2-[(3-clorobenzoil)amino]-4-metil-Npiridin- 3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 372.82872 | FM: C17H13CIN4O2S.
- 3: CID: 1468201, IUPAC: N-[5-[(2-clorofenil)carbamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida, PM: 372.82872 | FM: C17H13CIN4O2S.
- 4: CID: 3062316, Dasatinib; Sprycel; BMS Dasatinib, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 | FM: C22H26CIN7O2S.
- 20 5: CID: 3072360, 142287-40-9; Pirimido(4,5-d)pirimidin-4(1H)-ona, 7-metil-1-fenil-2-((3-(4-(2-tiazolil)-1-piperazinil)propil)tio)- IUPAC: 2-metil-8-fenil-7-[3-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]propilsulfanil]pirimido[6,5- d]pirimidin-5-ona, PM: 479.6209 | FM: C23H25N7OS2.
- 6: CID: 5041467, STK154706; ZINC04687922, IUPAC: [2-[(2-metilfenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metanona, PM: 380.4667 | FM: C19H20N6OS.
- 25 7: CID: 9822929, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)- 2-[(6-imidazol-1-ilpiridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 411.869 | FM: C18H14CIN7OS.
- 8: CID: 9927718, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 335.809 | FM: C15H14CIN3O2S.
- 30 9: CID: 10006113, IUPAC: N-[4-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]fenil]-5-metil-6,7-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida clorhidrato, PM: 498.81322 | FM: C20H18Cl3N5O2S.
- 10: CID: 10006114, IUPAC: N-[4-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]fenil]-5-metil-6,7-dihidro-4H-[1,3] tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida, PM: 462.35228 | FM: C20H17Cl2N5O2S.
- 11: CID: 10052635, IUPAC: 2-[[2-metil-5-[[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]fenil]amino]- N-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 527.68362 | FM: C29H33N7OS.
- 35 12: CID: 10195898, IUPAC: N-[(4-clorofenil)metil]-2-[[[(2S)-2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletil]-metilamino]metil]- 4-metil-7-oxotieno[2,3-e]piridina-6-carboxamida, PM: 497.99706 | FM: C24H24CIN5O3S.
- 13: CID: 10206276, IUPAC: N-[4-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]-1-propan-2-ilpiperidina- 4-carboxamida, PM: 484.01354 | FM: C24H26CIN5O2S.

- 14: CID: 10252208, IUPAC: 2-[4-(5-amino-1,3-tiazol-2-il)fenil]-3-(5-cloropiridin-2-il)quinazolin-4-ona, PM: 431.89746 | FM: C22H14CIN5OS.
- 15: CID: 10253695, IUPAC: 2-[4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxoquinazolin-2-il]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 459.90756 | FM: C23H14CIN5O2S.
- 5 16: CID: 10301604, IUPAC: N-[4-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-2-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]-1-propan- 2-ilpiperidina-4-carboxamida, PM: 519.994466 | FM: C24H24CIF2N5O2S.
- 17: CID: 10344807, IUPAC: N-[2-[4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxoquinazolin-2-il]fenil]-1,3-tiazol-4-il]acetamida, PM: 473.93414 | FM: C24H16CIN5O2S.
- 10 18: CID: 10368624, IUPAC: N-[(4-clorofenil)metil]-2-[[2-(2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletil)-metilamino]metil]- 7-metil-4-oxotieno[3,2-e]piridina-5-carboxamida, PM: 497.99706 FM: C24H24CIN5O3S.
- 19: CID: 10370949, IUPAC: (3Z)-4-[[2-(2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletil)-metilamino]metil]-3-[6-metil-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)metil]piperazin-1-il]-7,9-dihidropurin-8-ilidene]piridin-2-ona, PM: 578.08832 FM: C27H28CIN9O2S.
- 20: CID: 10412586, IUPAC: N-[2-[4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxoquinazalin-2-il]fenil]-1,3-tiazol-5-il]acetamida, PM: 473.93414 FM: C24H16CIN5O2S.
- 15 21: CID: 10413555, IUPAC: N-[(4-clorofenil)metil]-2-[[2-(2-hidroxi-2-pirimidin-2-iletil)-metilamino]metil]- 7-metil-4-oxotieno[3,2-e]piridina-5-carboxamida, PM: 497.99706 | FM: C24H24CIN5O3S.
- 22: CID: 10456156, IUPAC: 4-[(3-clorotiofen-2-il)metilamino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidina- 5-carboxamida, PM: 444.93774 | FM: C20H21CIN6O2S.
- 20 23: CID: 10458706, IUPAC: N-[5-[2-[(4-clorofenil)amino]pirimidin-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-3-(2-morfolin- 4-iletilamino)propanamida, PM: 502.03212 | FM: C23H28CIN7O2S.
- 24: CID: 11153014, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 373.85984 | FM: C17H16CIN5OS.
- 25: CID: 11167695, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(2-morfolin-4-iletilamino)pirimidin-4- il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 | FM: C22H26CIN7O2S.
- 25 26: CID: 11168231, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-N-[(4-metoxifenil) metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 514.42684 | FM: C24H21 C12N5O2S.
- 27: CID: 11200510, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol- 5-carboxamida, PM: 403.88582 | FM: C18H18CIN5O2S.
- 30 28: CID: 11247793, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(metil-(3-metilaminopropil)amino)piridin-2-il] amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 444.9808 | FM: C21H25CIN6OS.
- 29: CID: 11260009, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-metilpirimidin- 4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 472.9909 | FM: C22H25C1N6O2S.
- 30: CID: 11269410, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol- 5-carboxamida, PM: 394.27832 | FM: C16H13C12N5OS.
- 35 31: CID: 11282881, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(2-morfolin-4-iletilamino)pirimidin-4-il]amino]- 1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 473.97896 | FM: C21H24CIN7O2S.
- 32: CID: 11283174, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-morfolin-4-ilpropilamino)piridin-2-il]amino]- 1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 487.01748 | FM: C23H27CIN6O2S.
- 40 33: CID: 11328827, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-imidazol-1-ilpropilamino)piridin-2-il]amino]-1,3- tiazol-5-carboxamida, PM: 467.97438 | FM: C22H22CIN7OS.

- 34: CID: 11407465, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 418.90046 | FM: C18H19ClN6O2S.
- 35: CID: 11466196, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(3-morfolin-4-ilpropilamino)pirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida. PM: 502.03212 | FM: C23H28ClN7O2S.
- 5 36: CID: 11466607, IUPAC: clorhidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 524.46648 | FM: C22H27Cl2N7O2S.
- 37: CID: 11487256, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 430.91116 | FM: C19H19ClN6O2S.
- 10 38: CID: 11505502, IUPAC: 2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida. PM: 626.65257 | FM: C29H29F3N8O3S.
- 39: CID: 11512538, IUPAC: 2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil 2,2-dimetilpropanoato, PM: 572.12196 | FM: C27H34ClN7O3S.
- 40: CID: 11539665, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[[6-[(5-fluoro-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il]metil] piperazin-1-il]metanona, PM: 449.904626 | FM: C20H18ClF2N5OS.
- 15 41: CID: 11540687, IUPAC: hidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 506.02082 | FM: C22H28ClN7O3S.
- 42: CID: 11569328, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-5-metilfenil] amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 486.02942 | FM: C24H28ClN5O2S.
- 20 43: CID: 11570976, IUPAC: 2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 640.67915 | FM: C30H31F3N8O3S.
- 44: CID: 11577776, IUPAC: 2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 571.57407 | FM: C26H24F3N7O3S.
- 45: CID: 11590089, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[5-metil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il]piperazin-1-il]metanona, PM: 431.914163 | FM: C20H19ClF2N5OS.
- 25 46: CID: 11606973, IUPAC: N-[5-[[3-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-metilfenil]-2-(piridin-2-ilamino)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 625.66451 | FM: C30H30F3N7O3S.
- 47: CID: 11650098, IUPAC: 2-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 596.62659 | FM: C28H27F3N8O2S.
- 30 48: CID: 11650132, IUPAC: N-[5-[[2-cloro-6-metilfenil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]-N-[6-[4-(2-hidroxi-etil) piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]carbamato de pentilo, PM: 602.14794 | FM: C28H36ClN7O4S.
- 49: CID: 11650511, IUPAC: N-[5-[[3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-metilfenil]-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 683.74695 | FM: C32H36F3N9O3S.
- 50: CID: 11664355, IUPAC: 2-[[2-metil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 597.61135 | FM: C28H26F3N7O3S.
- 35 51: CID: 11664511, IUPAC: 2-[[4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 625.66451 | FM: C30H30F3N7O3S.
- 52: CID: 11669430, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 443.95298 | FM: C20H22ClN7OS.
- 40 53: CID: 11676373, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[[6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il]metil]piperazin-1-il]metanona, PM: 431.914163 | FM: C20H19ClF2N5OS.

- 54: CID: 11684148, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[[6-[(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il]metil] piperazin-1-il]metanona, PM: 466.359223 | FM: C20H18Cl2FN5OS.
- 55: CID: 11700117, IUPAC: 2-[[6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 624.67975 | FM: C30H31F3N8O2S.
- 5 56: CID: 11707091, IUPAC: 2-[[2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 610.65317 | FM: C29H29F3N8O2S.
- 57: CID: 11714286, IUPAC: 2-[[5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 625.66451 | FM: C30H30F3N7O3S.
- 10 58: CID: 11714353, IUPAC: 2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-metil-5-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 640.67915 | FM: C30H31F3N8O3S.
- 59: CID: 11752136, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 | FM: C22H26ClN7O2S.
- 60: CID: 11772766, IUPAC: 4-[2-(3-clorofenil)etilamino]-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 358.8452 | FM: C17H15ClN4OS.
- 15 61: CID: 11775143, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 444.93774 | FM: C20H21ClN6O2S.
- 62: CID: 11854012, IUPAC: ácido 2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin-4-il]piperazin-1-il]acético, PM: 501.98906 | FM: C22H24ClN7O3S.
- 20 63: CID: 11854269, IUPAC: hidrogen sulfato de 2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin-4-il]piperazin-1-il]etilo, PM: 568.06874 | FM: C22H26ClN7O5S2.
- 64: CID: 11854270, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[2-(2-hidroxietilamino)etilamino]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 461.96826 | FM: C20H24ClN7O2S.
- 65: CID: 11854271, IUPAC: 2-[[6-(2-aminoetilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 417.9757 | FM: C18H20ClN7OS.
- 25 66: CID: 11854272, IUPAC: ácido 2-[[2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin-4-il]piperazin-1-il]acetil]amino] etanosulfónico, PM: 609.12066 | FM: C24H29ClN8O5S2.
- 67: CID: 11854533, IUPAC: N-(2-cloro-4-hidroxi-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 504.00494 | FM: C22H26ClN7O3S.
- 30 68: CID: 11854534, IUPAC: N-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 504.00494 | FM: C22H26ClN7O3S.
- 69: CID: 11854535, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-4-oxidopiperazin-4-ium-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 504.00494 | FM: C22H26ClN7O3S.
- 70: CID: 11854536, IUPAC: ácido 2-[4-[6-[[5-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpirimidin-4-il]-1-oxidopiperazin-1-io-1-il]acético, PM: 517.98846 | FM: C22H24ClN7O4S.
- 35 71: CID: 11949914, IUPAC: 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-dimetilaminopirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2-hidroxietilamino)etil]piridina-3-carboxamida, PM: 473.931003 | FM: C22H25ClFN7O2.
- 72: CID: 11951866, IUPAC: 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il]amino]-N-(2-hidroxietil) piridina-3-carboxamida, PM: 456.900483 | FM: C22H22ClFN6O2.
- 40 73: CID: 11952045, IUPAC: 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridina-3-carboxamida, PM: 470.927063 | FM: C23H24ClFN6O2.

- 74: CID: 15979866, IUPAC: 5-[2-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il]-N-metilpiridina-3-carboxamida, PM: 437.51802 | FM: C21H23N7O2S.
- 75: CID: 15980109, IUPAC: N-(2-aminoetil)-5-[2-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]-1,3-tiazol-5-il]piridina-3-carboxamida, PM: 425.50732 | FM: C20H23N7O2S
- 5 76: CID: 15980233, IUPAC: N-(2-hidroxietil)-5-[2-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]-1,3-tiazol-5-il]piridina-3-carboxamida, PM: 426.49208 | FM: C20H22N6O3S.
- 77: CID: 15980347, IUPAC: N-(2-metilaminoetil)-5-[2-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]-1,3-tiazol-5-il]piridina-3-carboxamida, PM: 439.5339 | FM: C21H25N7O2S.
- 10 78: CID: 15980351, IUPAC: 5-[2-[[4-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-3-carboxamida, PM: 521.51539 | FM: C22H22F3N7O3S.
- 79: CID: 15982537, IUPAC: (3-cloro-2-fluorofenil)-[4-[6-[(5-fluoro-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-metilpiridin-2-il] piperazin-1-il]metanona, PM: 449.904626 | FM: C20H18ClF2N5OS.
- 80: CID: 16034848, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido 2,3-dihidroxibutanedioico, PM: 638.09238 | FM: C26H32ClN-7O8S.
- 15 81: CID: 16037977, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-5-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 488.00554 | FM: C22H26ClN7O2S.
- 82: CID: 16061431, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; 4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-N-[4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil]benzamida, PM: 981.60828 | FM: C51H57ClN14O3S.
- 20 83: CID: 16223227, IUPAC: ácido but-2-enedioico; N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 604.0777 | FM: C26H30ClN7O6S.
- 84: CID: 16223228, IUPAC: bromhidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 568.91748 | FM: C22H27BrClN7O2S.
- 25 85: CID: 16223229, IUPAC: ácido but-2-enedioico; N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 604.0777 | FM: C26H30ClN7O6S.
- 86: CID: 16223316, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido metanosulfónico, PM: 584.1112 | FM: C23H30ClN7O5S2.
- 87: CID: 16223317, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido fosfórico, PM: 586.000721 | FM: C22H29ClN7O6PS.
- 30 88: CID: 16223318, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido 2-hidroxibenzoico, PM: 626.12628 | FM: C29H32ClN7O5S.
- 89: CID: 16223319, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido sulfúrico, PM: 586.08402 | FM: C22H28ClN7O6S2.
- 35 90: CID: 16223320, IUPAC: N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida; ácido 4-metilbencenosulfónico, PM: 660.20716 | FM: C29H34ClN7O5S2.
- 91: CID: 16584134, AKE-PB223730486, IUPAC: N-(4-clorofenil)-2-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metilpirimidina-5-carboxamida, PM: 373.85984 | FM: C17H16ClN5OS.
- 92: CID: 16584137, AKE-PB223730492, IUPAC: N-(3-clorofenil)-2-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metilpirimidina-5-carboxamida, PM: 373.85984 | FM: C17H16ClN5OS.
- 40 93: CID: 16584139, AKE-PB223730496, IUPAC: 2-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-N-(2-metilfenil)pirimidina-5-carboxamida, PM: 353.44136 | FM: C18H19N5OS.

94: CID: 16655683, IUPAC: 2-[(6-cloro-2- metilpirimidin-4-il)amino]-N-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 414.6968 | FM: C15H10Cl3- N5OS.

95: CID: 16655839, IUPAC: N-(2,6-diclorofenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]. 2-metilpirimidin-4-il] amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida, PM: 508.42402 | FM: C21H23Cl2N7O2S.

5 96: CID: 16660745, IUPAC: N-(4-fluorofenil)-4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 399.441923 | FM: C19H18FN5O2S.

97: CID: 16660747, IUPAC: N-(4-etilfenil)-4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 409.50462 | FM: C21H23N5O2S.

10 98: CID: 16660907, IUPAC: 4-(2-hidroxi-etilamino)-N-(4-metilfenil)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 395.47804 | FM: C20H21N5O2S.

99: CID: 16661063, IUPAC: N-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 415.89652 | FM: C19H18ClN5O2S.

100: CID: 16661212, IUPAC: N-(2,4-dimetilfenil)-4-(2-hidroxi-etilamino)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 409.50462 | FM: C21H23N5O2S.

15 101: CID: 16661214, IUPAC: 4-(1-hidroxi-butan-2-ilamino)-N-(4-metilfenil)-6-metilsulfanil-2-piridin-4-ilpirimidina- 5-carboxamida, PM: 423.5312 | FM: C22H25N5O2S.

NEPOR: Pronóstico Combinado y Valor Terapéutico en Tratamiento contra el cáncer.

20 Sin estar limitado por la teoría, la observación que los pacientes tratados con EPO tienen frecuentemente resultados de supervivencia más pobres (por lo menos en algunos cánceres) significa que el tratamiento de estos pacientes con una terapia objetivo NEPOR proporciona un método farmacogenético para el tratamiento contra el cáncer dirigido que proporciona tejido neoplásico se puede evaluar para la expresión de NEPOR. Tal perspectiva terapéutica cambia el balance en favor de realizar biopsias bajo todas las circunstancias adecuadas – lo que significa para cánceres en donde se expresan normalmente EPOR, EPH-B4 y/o EfrinaA1.

25 La presente descripción describe adicionalmente un método para formar la imagen del tejido de tumor que es susceptible para mejorar la supervivencia en respuesta al tratamiento de EPO, que comprende administrar un anticuerpo anti-NEPOR o péptido de unión NEPOR ligado a un radio-ligando o otro agente formador de imágenes, y medir la distribución y ubicación del tejido del radio-ligando u otro agente formador de imágenes.

30 Si un tumor es NEPOR positivo, entonces EPO se contraindica y se administra una terapia dirigida a NEPOR. Si NEPOR no está presente, entonces es seguro para administrar EPO. Ambos resultados parecen beneficiar el resultado del paciente, independiente de si un pacientes es NEPOR positivo o negativo. De nuevo, esto cambia el balance en favor de realizar biopsias de rutina.

La invención se relaciona con un siARN específico para EPH-B4 para uso en un método para reducir el crecimiento de células neoplásicas inducidas por EPO durante tratamiento de anemia en un paciente de cáncer que recibe o recibirá EPO.

35 siARN EPH-B4 y Oligodesoxinucleótidos Anticodificantes

Diversos EphB4 específicos

El siARN se puede sintetizar a partir de por ejemplo Qiagen. Se selecciona el ADN y siARN anticodificante más activo que atenúa la expresión EphB4 en la estirpe celular 293T transitoriamente transfectada.

40 El siARN 465 que corresponde a las secuencias 5'-GGU GAA UGU CAA GAC GCU GUU-3' (SEQ ID NO. 219) y 3'-UUC CAC UUA CAG UUC UGC GAC-5' (SEQ ID NO. 220) se puede utilizar para interferencia de ADN. El siARN de control se puede generar al hacer mutar tres bases en esta secuencia para abrogar efectivamente el EphB4 atenuado, Este siARN mutado (siARNΔ) tiene las secuencias 5'-AGU UAA UAU CAA GAC GCU GUU-3' (SEQ ID NO. 221) y 3'-UUU CAA UUA UAG UUC UGC GAC-5' (SEQ ID NO. 222). Adicionalmente, el siARN dirigido contra la

proteína fluorescente verde con las secuencias 5'-CGC UGA CCC UGA AGU UCA TUU-3' (SEQ ID NO. 223) y 3'-UUG CGA CUG GGA CUU CAA GUA- 5' (SEQ ID NO. 224) se puede utilizar como un control negativo.

Se puede obtener el siARN de numerosas compañías en particular Sigma Aldrich:

El siARN del catálogo sigma predice utilizar el algoritmo de diseño de siARN Rosetta

5 EFRINA A1

siRNA_ID entrezgene_ID approx_start_nucleotide

SASI_Hs01_00211016 NM_004428 247

SASI-Hs01-00211017 NM_004428 223

SASI_Hs01_00211018 NM_004428 248

10 EFRINA A1

SASI_Hs01_00211019 NM_004428 1071

SASI_Hs01_00211020 NM_004428 256

SASI_Hs01_00211021 NM_004428 208

SASI_Hs01_00211022 NM_004428 829

15 SASI_Hs01_00211023 NM_004428 1015

SASI_Hs01_00211024 NM_004428 846

SASI_Hs01_00211025 NM_004428 225

SASI_Hs01_00071683 NM_182685 248

SASI_Hs01_00071684 NM_182685 214

20 SASI_Hs01_00071685 NM_182685 242

SASI_Hs01_00071686 NM_182685 1000

SASI_Hs01_00071687 NM_182685 263

SASI_Hs01_00071688 NM_182685 203

SASI_Hs01_00071689 NM_182685 769

25 SASI_Hs01_00071690 NM_182685 948

SASI_Hs01_00071691 NM_182685 778

SASI_Hs01_00071692 NM_182685 227

EPHB4

siRNA_ID entrezgene_ID approx_start_nucleotide

SASI_Hs01_00039855 NM_004444 1756 (SEQ ID NO: 242)

SASI_Hs01_00039856 NM_004444 577 (SEQ ID NO: 243)

5 SASI_Hs01_00039857 NM_004444 1373 (SEQ ID NO: 244)

SASI_Hs01_00039858 NM_004444 2290 (SEQ ID NO: 245)

SASI_Hs01_00039859 NM_004444 2318 (SEQ ID NO: 246)

SASI_Hs01_00039860 NM_004444 2353 (SEQ ID NO: 247)

SASI_Hs01_00039861 NM_004444 2898 (SEQ ID NO: 248)

10 SASI_Hs01_00039862 NM_004444 2245 (SEQ ID NO: 249)

SASI_Hs01_00039863 NM_004444 1679 (SEQ ID NO: 250)

SASI_Hs01_00039864 NM_004444 1416 (SEQ ID NO: 251)

Anticuerpos para NEPOR

15 La presente descripción incluye diversos anticuerpos que se unen a los componentes NEPOR. La siguiente Tabla 6 proporciona una lista de tales anticuerpos y su disponibilidad.

Tabla 6

Compañía	Ítem EPOR	Antígeno	Número de catálogo	Aplicaciones	Tipo
Abcam	Anticuerpo Policlonal del Receptor Anti-EPO,	EPOR	ab10653	ELISA, WB	Policlonal
Afinidad ABR	Anticuerpo Monoclonal EPOR Anti-humano de Ratón Conjugado	EPOR	MA1-51823	WB, ELISA	Monoclonal
BioReagents	Clon 3D10, no conjugado				
Abnova	Anticuerpo Monoclonal EPOR Anti-humano de Ratón,	EPOR	H00002057-	WB, Captura	Monoclonal
Corporation	Clon 3D10 no conjugado,	M01	ELISA		

(continuación)

Compañía	Ítem EPOR	Antígeno	Número de catálogo	Aplicaciones	Tipo
Abcam	Anticuerpo EPOR Anti-humano de Ratón, No conjugado	EPOR	ab27497	ELISA, WB	Policlonal
Abcam	Anticuerpo Monoclonal del Receptor EPO Anti-humano de Ratón, Clon MM- 0031-6G7	EPOR	ab56310	WB	Monoclonal
Afinidad ABR	Anticuerpo Policlonal EPOR Anti-humano de Ratón	EPOR	PA1-51822	WB	Policlonal
BioReagents	No conjugado				
IMGENEX	Anticuerpo Policlonal EPOR Anti-humano de Cabra, No conjugado	EPOR	IMG-3771	WB, ELISA	Policlonal
Lifespan	Receptor de Eritropoyetina Anti-humano de Conejo	EPOR	LS-C6720	ELISA	Policlonal
Biosciences	Anticuerpo Policlonal (EPOR), No conjugado				
GeneTex	Anticuerpo Monoclonal EPOR Anti-humano de Ratón, No conjugado, Clon 3D10	EPOR	GTX91710	ELISA, WB	Monoclonal
Lifespan	Anticuerpo Policlonal EPOR Anti-humano de Conejo,	EPOR	LS-C6719-	ELISA	Policlonal
Biosciences	No conjugado	100			
Novus Biologicals	Anticuerpo Policlonal EPOR Anti-humano de Ratón, No conjugado	EPOR	H00002057- A01		Policlonal
Novus Biologicals	Anticuerpo Monoclonal EPOR Anti-humano de Ratón, No conjugado, Clon 3D10	EPOR	H00002057- M01	ELISA, WB	Monoclonal

(continuación)

Compañía	Ítem EPOR	Antígeno	Número de catálogo	Aplicaciones	Tipo
Lifespan	Receptor de Eritropoyetina Anti-humano de Oveja	EPOR	LS-C6718	ELISA, WB	Policlonal
Biosciences	Anticuerpo Policlonal (EPOR), No conjugado				
Lifespan	Receptor de Eritropoyetina Anti-humano de Oveja	EPOR	LS-C6716		Policlonal
Biosciences	Anticuerpo Policlonal (EPOR), No conjugado				
Lifespan	Anticuerpo Policlonal EPOR Anti-humano de Oveja,	EPOR	LS-C6717-50	ELISA	Policlonal
Biosciences	No conjugado				
Santa Cruz	EpoR Anti-humano de Conejo (C- 20) Policlonal	EpoR (C- 20)	sc-695	WB, IP, IF, ICH.	Policlonal
Biotechnology , Inc.	Anticuerpo, No conjugado				
Santa Cruz Biotechnology , Inc.	Anticuerpo Policlonal Anti-EpoR (M-20) de Conejo, No conjugado	EpoR (M- 20)	sc-697	WB, IP, IF, ICH.	Policlonal
Santa Cruz Biotechnology , Inc.	Anticuerpo Policlonal Anti-EpoR de Conejo, No conjugado	EpoR	sc-5624	WB, IP, IF, ICH.	Policlonal
	EPH-B4				
Abgent	Anticuerpo Policlonal RB1659-1660 de terminal C Anti-EPHB4 de Conejo, No conjugado	EPH-B4 Terminal C	AP7625a	ELISA; IHC.	Policlonal
ABR Affinity	Anticuerpo Policlonal EPH-B4 Anti-humano de Conejo,	EPH-B4	PA1-24241	WB	Policlonal
BioReagents	No conjugado				

(continuación)

Compañía	Ítem EPOR	Antígeno	Número de catálogo	Aplicaciones	Tipo
ABR Affinity	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Ratón,	EPH-B4	MA1-51815	ELISA	Monoclonal
BioReagents	No conjugado, Clon 1D1				
AbD Serotec	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Humano, No conjugado, Clon 1327	EPH-B4	HCA001	IHC, WB, ELISA	Monoclonal
AbD Serotec	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Humano, No conjugado, Clon 3934	EPH-B4	HCA025	IHC, WB, ELISA	Monoclonal
Invitrogen	Anticuerpo Monoclonal del Receptor Anti-EPH-B4, No conjugado, Clon 3D7F8	EPH-B4	35-2900	WB, ELISA	Monoclonal
GeneTex	Anticuerpo Policlonal Anti-EPHB4 de Conejo, No conjugado	EPH-B4	GTX77656	WB	Policlonal
Invitrogen	Anticuerpo Monoclonal del Receptor Anti-EPH-B4 de Ratón, Clon 3D7G8	EPH-B4	182394	IHC(FFPE)	Monoclonal
Invitrogen	Anticuerpo de Paquete Muestreador del Receptor Anti-Eph,	EPH-B4	901100		
GeneTex	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Ratón, No conjugado, Clon 1D1	EPH-B4	GTX91629	ELISA	Monoclonal
Invitrogen	Anticuerpo Monoclonal del Receptor EPH-B4 Anti-Humano de Ratón, Clon 3D7G8	EPH-B4	371800	WB ELISA IP, IHC	Monoclonal

(continuación)

Compañía	Ítem EPOR	Antígeno	Número de catálogo	Aplicaciones	Tipo
Novus Biologicals	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Ratón, No conjugado, Clon 1D1	EPH-B4	H00002050-M01		Monoclonal
R&D Systems	Anticuerpo Policlonal EPH-B4 Anti-Humano de Cabra, No conjugado	EPH-B4	AF3038	FC, IHC, WB	Policlonal
Raybiotech, Inc.	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Humano, (empacado con Anticuerpo Secundario Conjugado con HRP);, No conjugado	EPH-B4	DS-MB-01224		Monoclonal
R&D Systems	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Rata, No conjugado, Clon 395810	EPH-B4	MAB3038	FC, IHC, WB	Monoclonal
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Anti-EPHB4 de Cabra,	EPH-B4	sc-7284	WB, IF	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Anti-EPHB4 de Cabra,	EPH-B4	sc-7285	WB, IF	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Anti-EPHB4 de Conejo,	EPH-B4	sc-5536	WB, IF	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				

(continuación)

Compañía	Ítem EPOR	Antígeno	Número de catálogo	Aplicaciones	Tipo
Raybiotech, Inc.	Anticuerpo Monoclonal EPH-B4 Anti-Humano de Humano, (empacado con el Anticuerpo Secundario Conjugado con HRP); No conjugado	EPH-B4	DS-MB-01225		Monoclonal
	EFNA1				
Invitrogen	Anticuerpo Policlonal Anti-Efrina A1, No conjugado, Clon ZMD.39	EFNA1	34-3300		Policlonal
Novus Biologicals	Anticuerpo Monoclonal EFNA1 Anti-Humano de Ratón, No conjugado, Clon 3C6	EFNA1	H00001942-M01		Monoclonal
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Antiefrina- A1 (V-1 8) de Conejo,	EFNA1 (V-18)	sc-911	WB, IF	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Anti-Efrina A1 de Conejo,	EFNA1	sc-20719	WB, IP, IF	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				
Abcam	Anticuerpo Policlonal del Receptor de Efrina A1 Anti-Humano de Conejo, No conjugado	EFNA1	ab37857	ELISA, IHC, WB	Policlonal
GeneTex	Anticuerpo Monoclonal EFNA1 Anti-Humano de Ratón, No conjugado, Clon 3C7	EFNA1	GTX91614		Monoclonal
	EFNB2				
Novus Biologicals	Anticuerpo Policlonal EFNB2 Anti-Humano de Ratón, No conjugado	EFNB2	H00001948-A01		Policlonal

(continuación)

Compañía	Ítem EPOR	Antígeno	Número de catálogo	Aplicaciones	Tipo
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Antiefrina- B2 (P-20) de Conejo,	EFNB2 (P-20)	sc-1010	WB, IF	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Anti-efrina- B2 de Cabra,	EFNB2	sc-19227	WB, IF, IP	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				
Santa Cruz	Anticuerpo Policlonal Antiefrina- B2 de Conejo,	EFNB2	sc-15397	WB, IF, IP	Policlonal
Biotechnology, Inc.	No conjugado				

EJEMPLOS

Ejemplo 1

- 5 Se lleva a cabo una variedad de métodos de análisis de secuencia, que incluyen la búsqueda de homólogos del dominio de unión EPO de EPOR, un método con base en análisis de dominio combinado con extracción de información oculta y predecible, y análisis de homología EPO seguido por extracción de información oculta y predecible de éxitos resultantes. Solo se investiga esta parte del proteoma humano expuesto al ambiente extracelular. Esto permite un foco en las homologías que son significativas, aunque es posible que pase por alto dentro del contexto de un análisis de proteoma completo. Esto forma la base de datos XtraCell. La base de datos XtraCell desarrolla un péptido de señal y predicción de transmembrana para el proteoma humano completo. Todas las proteínas poseen por lo menos una de las características que se almacenan en una primera versión de la base de datos extracelular. Dado que no todas las proteínas extracelulares no poseen actualmente ninguna de estas características, se extrae una lista de dominios de proteína específicos para el ambiente extracelular de un SMART (Herramienta de Búsqueda de la Arquitectura Modular Simple - SMART es una base de datos de dominio de proteína bien conocida con un sesgo fuerte hacia los dominios contenidos en las proteínas de señalización.) Estas luego se detectan contra el proteoma humano utilizando el algoritmo HMMER. El HMMER es una implementación libremente distribuible del perfil del software HMM para el análisis de secuencia de proteínas – se pueden utilizar modelos Markov de perfil oculto (perfil HMM) para hacer búsqueda de la base de datos sensible utilizando descripciones estadísticas de una secuencia de familia consensus. Todos los éxitos se agregan a la base de datos XtraCel y el conjunto de datos hecho no redundante. Se establece una versión final de la base de datos XtraCell para el propósito de estos análisis específicos EPO (Figura 3).

Ejemplo 2

- 25 Este ejemplo ilustra un método con base en dominio acoplado con una extracción de información oculta y predecible y análisis amplio de genoma. La teoría de operación que es cualquier receptor EPO novedoso implicado en mediar el efecto neuroprotector de EPO también debe poseer los dos dominios de fibronectina 3 próximos de membrana (FN3) (como se encuentra en EPOR), mientras que al mismo tiempo es inducible por hipoxia. Tal arquitectura del dominio conservado es compatible con un complejo heterodimérico que contiene EPOR y/o un receptor homodimérico inducible por hipoxia independiente. Todas las proteínas que contienen dos dominios FN3 próximos de membrana del proteoma humano (84 en todas) se extraen y se pregunta si existe alguna evidencia de su función en respuesta a condiciones de oxígeno bajo/ isquemia. El último análisis se realiza utilizando un método de extracción de información oculta y predecible que abarca en uso de sinónimos de proteína comprensivos, y

conceptos tales como hipoxia e isquemia. De las 84 proteínas que contienen la composición del dominio 2FN3-TM, solo cuatro muestran evidencia para mediar la respuesta a condiciones de oxígeno bajo: EPHB4, IL6RB, TIE1 y GM-CSF. Aparte de EPH-B4, se ha estudiado la función celular de cada una de estas proteínas y una función importante en respuesta a la hipoxia establecida.

5 El examen directo del locus EPH-B4 revela que yuxtapone directamente el locus EPO, a pesar de su hebra opuesta. Esta asociación genómica cerrada se conserva en todos los genomas vertebrados examinados. Se observa la necesidad de la respuesta inmediata de células a condiciones de bajo oxígeno y así la necesidad de co-transcribir/-traducir las moléculas efectoras clave. Más aún, tal co-localización genómica de las moléculas funcionalmente asociadas se observa para otros patrones de receptor:ligando (por ejemplo MST1 y su receptor MST1R: véase
10 [http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/contigview? gene=OTTHUMG00000136237:db=vega](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/contigview?gene=OTTHUMG00000136237:db=vega)); (también ver Figura 4).

Para examinar esta posibilidad en más detalle, analizamos el promotor, las regiones 5' UTR y 3' UTR de EPO, EPHB4 y EPOR en la búsqueda de los sitios de unión del factor inducible de hipoxia. Aquí utilizamos el algoritmo 'Match' de Genomatix, que busca la conservación estricta de los residuos del sitio de unión de núcleo y por lo menos
15 90 % de conservación de residuos no núcleo. Encontramos que el locus EPO y EPH-B4 posee numerosos sitios de unión del factor de transcripción inducible por hipoxia. En contraste, se encuentra que las regiones reguladoras del gen EPOR evitan completamente dichos sitios de unión HIF-1, haciendo alusión de nuevo a una función posible para EPHB4 como un receptor EPO inducible por hipoxia (ver Figura 4).

Ejemplo 3

20 Este ejemplo muestra el método con base en homología utilizando la base de datos extra-celular humana. Aquí buscamos identificar directamente las regiones de la actividad de unión EPO de EPOR. La región de EPOR responsable de la unión EPO así se extrae y se utiliza para identificar homologías con proteínas del XtraCellDB. Esta base de datos especialmente desarrollada mantiene ventajas distintas en todas las homologías identificadas que son proteínas extracelulares
25 humanas, evitando así la necesidad de evaluar homologías falsas con especies intracelulares irrelevantes. El análisis de los homólogos resultantes revela una homología sorprendente con la proteína Efrina A1, dentro de la parte superior de cuatro éxitos. Dado que hemos aprendido acerca de la función posible de EPH-B4 en la señalización EPO decidimos evaluar esta homología en más detalle utilizando el paquete de estructura de proteína modelo Swiss. Aquí empleamos la información derivada de la estructura de cocrystal de Efrina A5 en asociación con
30 EphB2 y la compara con la información de co-cristal EPO:EPOR. La conservación de los residuos clave en posiciones estructuralmente alineadas mostradas concluye una base estructural firme para asociación entre Efrina A1 y EPO. Más aún, la realización que Efrina A1 y EPHB4 poseen una afinidad putativa para EPO, sugiere un contexto funcional más excitante para biología de efrina que se reconoce por lo tanto (Ver Figura 6).

Ejemplo 4

35 Este ejemplo proporciona datos in vivo o de laboratorio que validan el análisis bioinformático proporcionado en los Ejemplos 1-3 aquí. La validación in vivo de la función de EPH-B4 en la señalización de EPO se ha enfocado en el aspecto neuroprotector de la función de EPO, con un sesgo hacia la hipótesis que EPH-B4 y EPOR son compañeros heterodiméricos. La siguiente tabla enumera los experimentos de validación para los que están disponibles los datos (ver Tabla 7).

40

Experimentos de validación LAB-BASED

Método	Objetivo	Resultado
Inmuno-histoquímica	Evaluar la expresión de la proteína EPHB4 en el cerebro y cómo se relaciona con la expresión EPOR.	Teñidos de precipitación en el cerebro de roedores adultos que muestra que el EPHB4 se expresa en neuronas adultas en el mismo patrón como el receptor EPO. Teñido en el hipocampo que muestra la coexpresión de EPOR y EPHB4 (ver figura 6). Sorprendentemente, el teñido se restringe a células particulares dentro del campo del tejido.
Co-IP	Expresión exógena de EPOR/EPHB4 en células COS. Co-ip con anticuerpos EpoRand EphB4 => WB análisis.	Positivo. Uso del anticuerpo EPOR exitosamente de la proteína EPHB4 de Co-IP.

5 Inmunohistoquímica. Para inmunofluorescencia, se desparafinizan las secciones de tejidos de cerebro de rata embebido con parafina (2 µm) y se someten a microondas (regulador de citrato a 600 W durante 15 min). Después de esto, las secciones se incuban simultáneamente con el antisuero EpoR (1:200; sc-697, Santa Cruz Biotechnology) y el anticuerpo EphB4 (1:100; AF446, R&D Systems) a 4° C durante la noche. Después de agrega r un anticuerpo secundario anti-cabra biotinilado (1:200; Dianova), se incuban las secciones con Alexa Fluor 555 acoplado con Estreptavidina (1:200; Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) y un anticuerpo secundario anticonejo acoplado a FITC (1:200; Dianova). Los núcleos se contratiñeron con Hoechst 33342 (1:10,000; Molecular Probes). 10 Los controles para los teñidos incluyen la omisión de anticuerpos primarios, intercambio de fluoróforos, y teñidos de fluorescencia única. Se obtienen imágenes con un microscopio Olympus IX-81 con excitación de monocromator de banda ancha-angosta (Polichrome IV, Till Photonics, Gräfelfing, Alemania) y filtros apropiados.

El EPHB4 y EPOR exhiben una co-localización sorprendente cuando se evalúa en secciones de tejido de cerebro de rata. Sin estar limitado por la teoría, esta co-expresión sugiere el acoplamiento funcional de ambos receptores.

15 Co-inmunoprecipitación. El principio de una inmunoprecipitación es un anticuerpo (monoclonal o policlonal) contra un antígeno objetivo específico permite formar un complejo inmune con este objetivo en una muestra, tal como un lisado celular. El complejo inmune luego se captura sobre un soporte sólido en el que se ha inmovilizado la Proteína A o Proteína G (la Proteína A o G se une al anticuerpo, que se une a su antígeno). El proceso de capturar este complejo de la solución se denomina como precipitación. Se lavan cualesquier proteínas no "precipitadas" mediante 20 el soporte inmovilizado de la Proteína A o G. Finalmente, los componentes del complejo inmune unido (antígeno y anticuerpo) se eluyen del soporte y se analizan por SDS-PAGE (electroforesis en gel), seguido frecuentemente por detección Western blot para verificar la identidad del antígeno.

La inmunoprecipitación tradicional implica las siguientes etapas:

- 25 1. Se forma el complejo de antígeno-anticuerpo (complejo inmune) al incubar el anticuerpo específico con la muestra que contiene antígeno durante 1 hora a varias horas.
2. Se captura el complejo inmune en un soporte de gel de agarosa de Proteína A o Proteína G inmovilizado mediante incubación durante 0.5-2 horas.
3. Se retira cualquier proteína no unida (componentes de la muestra de complejo no inmune) del complejo precipitado mediante el soporte de gel de lavado con regulador de muestra adicional.
- 30 4. Se hierve el soporte de gel en la reducción del regulador de carga de la muestra de SDS-PAGE.
5. Se recupera la muestra eludida en el regulador de carga del soporte de gel y se analiza mediante SDS-PAGE.
6. Se realiza análisis Western blot, sondeando con anticuerpo específico de antígeno.

En una co-inmunoprecipitación el antígeno objetivo precipitado por el anticuerpo "co-precipita" un compañero de unión / complejo de proteína de un lisado, es decir, la proteína que interactúa se une al antígeno objetivo, que se llega a unir por el anticuerpo que se llega a capturar en el soporte de gel de proteínas Proteína A o G. La presunción que se hace usualmente cuando las proteínas asociadas se coprecipitan es que estas proteínas se relacionan con la función del antígeno objetivo en el nivel celular.

La evaluación de una asociación EPHB4:EPOR putativa utilizando la co-inmunoprecipitación muestra que ambas proteínas se asocian físicamente. Aquí, e EPOR etiquetado FLAG se co-expresa con EPH-B4 en células COS y luego inmunoprecipita utilizando un anticuerpo a-FLAG. Como se puede ver de la Figura 8, se muestra que el EPHB4 co-inmunoprecipita en estos experimentos.

Construcciones del Anticuerpo Fc Humano. El método del conjugado Fc es más apropiado cuando trata con los receptores de superficie celular dimérica. Aquí la porción extracelular de EPHB4/EPOR se fusiona a un fragmento Fc. Este método tiene ventajas debido a su viabilidad in vivo (terapéutica) y el hecho que imita óptimamente el estado del receptor dimerizado. La Figura 9 destaca las construcciones humanas que se utilizan para mostrar la afinidad de EPHB4/EfrinaA1 para EPO.

Una de las dos alternativas puede evaluar la interacción de las construcciones Fc con EPO, que incluye, por ejemplo, un método de disposición de proteína o un análisis de resonancia de plasmón de superficie.

Ejemplo 5

Validación adicional in vitro e in vivo de la función de NEPOR en la mediación de la función EPO.

En estos experimentos buscamos determinar la respuesta al tratamiento de eritropoyetina (EPO) en un panel de estirpes de células neoplásicas de ovario. Esto se mediaría por la expresión del receptor de eritropoyetina (EPO así como también dos receptores que pueden ser capaces potencialmente de activar las rutas de señalización en respuesta a la unión de EPO, EPH-B4 y Efrina A1. Primero es necesario caracterizar la expresión de estos receptores en un panel de estirpes de células neoplásicas de ovario. Primero recolectamos ARN de cada estirpe celular y los transcribe inversos en cADN.

Utilizando cebadores específicos para cada receptor analizamos su expresión de ARN. Como es evidente en las figuras la expresión de ARN de EPOR y EPH-B4 es diferente en diferentes estirpes celulares que sugieren cambios en la regulación transcripcional durante tumorigenia sin cambios significativos que se observan en la Efrina A1. Es necesario determinar la expresión de la proteína de estos receptores en el panel. De nuevo observamos diferencias significativas en la expresión de los receptores EPOR y EPHB4 aunque estos no coinciden con la expresión de ARN lo que sugiere que existen cambios en la regulación post transcripcional de estos receptores en estirpes celulares. Luego categorizamos estos cambios de expresión particularmente con respecto a EPOR y EPH-B4 para analizar entonces la respuesta al tratamiento EPO. Analizamos su respuesta a la quimioterapia en conjunto con EPO. Encontramos que particularmente en la estirpe celular de cáncer de ovario HeyA8 que el EPO es capaz de abrogar la apoptosis inducida por docetaxel. Luego es necesario analizar la activación de las rutas de señalización conocidas por ser activadas por estos receptores en respuesta a tratamiento EPO. Se sacrifican por inanición tres estirpes celulares durante dos horas para aislar su respuesta a EPO. Las estirpes celulares con mayor expresión (HeyA8 y HeyA8 MDR) del EPOR demuestra la activación de la ruta MAPK/ERK mientras que las estirpes celulares que expresan EPH-B4 mayor (SKOV3ip1) demuestran la activación aumentada de las rutas de señalización AKT y STAT5b. Buscamos determinar una dosis EPO que optimiza su efecto promotor de tumor in vivo. Se inyectan ratones sin pelo hembra i.p. con HeyA8 MDR (positivo para EPOR y EPH-B4). En el día ocho los ratones se tratan con dosis aumentadas de EPO (10, 50, 100 U) cada dos días. El tratamiento continúa hasta que los tumores llegan a ser evidentes, los ratones luego se sacrifican y se determina el peso del tumor. Observamos un aumento en el peso del tumor cuando se compara con el control en los ratones tratados con 10 y 50 U EPO. La expresión diferencial de EphB4 en estirpes celulares así como también las rutas de señalización de activación de particular sugieren que también se mediaría tumor el efecto promotor in vivo. Para determinar esto de nuevo inyectamos ratones con estirpes celulares HeyA8 MDR i.p. En el día ocho empezamos tratamiento con EPO (50 U 3x semana) en conjunto con siARN específico a EPH-B4. Como se describió previamente el siARN de EphB4 es capaz de reducir solo el crecimiento del tumor. Más aún, el siARN EPH-B4 también abroga completamente el crecimiento del tumor inducido por EPO.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Alepor GmbH

<120> Receptor Novedoso de Eritropoyetina Protector de Tejido (NEPOR) y Métodos de Uso

<130> P3030 PCT BLN

<150> US 60/991,042

<151> 2007-11-29

5 <160> 224

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 508

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 1

```

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

```

180	185	190
Val Gln Arg Val Glu Ile Leu Glu Gly Arg Thr Glu Cys Val Leu Ser		
195	200	205
Asn Leu Arg Gly Arg Thr Arg Tyr Thr Phe Ala Val Arg Ala Arg Met		
210	215	220
Ala Glu Pro Ser Phe Gly Gly Phe Trp Ser Ala Trp Ser Glu Pro Val		
225	230	235
Ser Leu Leu Thr Pro Ser Asp Leu Asp Pro Leu Ile Leu Thr Leu Ser		
245	250	255
Leu Ile Leu Val Val Ile Leu Val Leu Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu		
260	265	270
Ser His Arg Arg Ala Leu Lys Gln Lys Ile Trp Pro Gly Ile Pro Ser		
275	280	285
Pro Glu Ser Glu Phe Glu Gly Leu Phe Thr Thr His Lys Gly Asn Phe		
290	295	300
Gln Leu Trp Leu Tyr Gln Asn Asp Gly Cys Leu Trp Trp Ser Pro Cys		
305	310	315
Thr Pro Phe Thr Glu Asp Pro Pro Ala Ser Leu Glu Val Leu Ser Glu		
325	330	335
Arg Cys Trp Gly Thr Met Gln Ala Val Glu Pro Gly Thr Asp Asp Glu		
340	345	350
Gly Pro Leu Leu Glu Pro Val Gly Ser Glu His Ala Gln Asp Thr Tyr		
355	360	365
Leu Val Leu Asp Lys Trp Leu Leu Pro Arg Asn Pro Pro Ser Glu Asp		
370	375	380
Leu Pro Gly Pro Gly Gly Ser Val Asp Ile Val Ala Met Asp Glu Gly		
385	390	395
Ser Glu Ala Ser Ser Cys Ser Ser Ala Leu Ala Ser Lys Pro Ser Pro		
405	410	415
Glu Gly Ala Ser Ala Ala Ser Phe Glu Tyr Thr Ile Leu Asp Pro Ser		
420	425	430
Ser Gln Leu Leu Arg Pro Trp Thr Leu Cys Pro Glu Leu Pro Pro Thr		
435	440	445
Pro Pro His Leu Lys Tyr Leu Tyr Leu Val Val Ser Asp Ser Gly Ile		

450 455 460
 Ser Thr Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Ser Gln Gly Ala Gln Gly Gly Leu
 465 470 475 480
 Ser Asp Gly Pro Tyr Ser Asn Pro Tyr Glu Asn Ser Leu Ile Pro Ala
 485 490 495
 Ala Glu Pro Leu Pro Pro Ser Tyr Val Ala Cys Ser
 500 505

<210> 2

<211> 987

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 2

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

Phe Tyr Lys Lys Cys Ala Gln Leu Thr Val Asn Leu Thr Arg Phe Pro
 195 200 205
 Glu Thr Val Pro Arg Glu Leu Val Val Pro Val Ala Gly Ser Cys Val
 210 215 220
 Val Asp Ala Val Pro Ala Pro Gly Pro Ser Pro Ser Leu Tyr Cys Arg
 225 230 235 240
 Glu Asp Gly Gln Trp Ala Glu Gln Pro Val Thr Gly Cys Ser Cys Ala
 245 250 255
 Pro Gly Phe Glu Ala Ala Glu Gly Asn Thr Lys Cys Arg Ala Cys Ala
 260 265 270
 Gln Gly Thr Phe Lys Pro Leu Ser Gly Glu Gly Ser Cys Gln Pro Cys
 275 280 285
 Pro Ala Asn Ser His Ser Asn Thr Ile Gly Ser Ala Val Cys Gln Cys
 290 295 300
 Arg Val Gly Tyr Phe Arg Ala Arg Thr Asp Pro Arg Gly Ala Pro Cys
 305 310 315 320
 Thr Thr Pro Pro Ser Ala Pro Arg Ser Val Val Ser Arg Leu Asn Gly
 325 330 335
 Ser Ser Leu His Leu Glu Trp Ser Ala Pro Leu Glu Ser Gly Gly Arg
 340 345 350
 Glu Asp Leu Thr Tyr Ala Leu Arg Cys Arg Glu Cys Arg Pro Gly Gly
 355 360 365
 Ser Cys Ala Pro Cys Gly Gly Asp Leu Thr Phe Asp Pro Gly Pro Arg
 370 375 380
 Asp Leu Val Glu Pro Trp Val Val Val Arg Gly Leu Arg Pro Asp Phe
 385 390 395 400
 Thr Tyr Thr Phe Glu Val Thr Ala Leu Asn Gly Val Ser Ser Leu Ala
 405 410 415
 Thr Gly Pro Val Pro Phe Glu Pro Val Asn Val Thr Thr Asp Arg Glu
 420 425 430
 Val Pro Pro Ala Val Ser Asp Ile Arg Val Thr Arg Ser Ser Pro Ser
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ala Trp Ala Val Pro Arg Ala Pro Ser Gly Ala Val
 450 455 460

Leu Asp Tyr Glu Val Lys Tyr His Glu Lys Gly Ala Glu Gly Pro Ser
 465 470 475 480
 Ser Val Arg Phe Leu Lys Thr Ser Glu Asn Arg Ala Glu Leu Arg Gly
 485 490 495
 Leu Lys Arg Gly Ala Ser Tyr Leu Val Gln Val Arg Ala Arg Ser Glu
 500 505 510
 Ala Gly Tyr Gly Pro Phe Gly Gln Glu His His Ser Gln Thr Gln Leu
 515 520 525
 Asp Glu Ser Glu Gly Trp Arg Glu Gln Leu Ala Leu Ile Ala Gly Thr
 530 535 540
 Ala Val Val Gly Val Val Leu Val Leu Val Val Ile Val Val Ala Val
 545 550 555 560
 Leu Cys Leu Arg Lys Gln Ser Asn Gly Arg Glu Ala Glu Tyr Ser Asp
 565 570 575
 Lys His Gly Gln Tyr Leu Ile Gly His Gly Thr Lys Val Tyr Ile Asp
 580 585 590
 Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Glu Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys
 595 600 605
 Glu Ile Asp Val Ser Tyr Val Lys Ile Glu Glu Val Ile Gly Ala Gly
 610 615 620
 Glu Phe Gly Glu Val Cys Arg Gly Arg Leu Lys Ala Pro Gly Lys Lys
 625 630 635 640
 Glu Ser Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Gly Gly Tyr Thr Glu Arg
 645 650 655
 Gln Arg Arg Glu Phe Leu Ser Glu Ala Ser Ile Met Gly Gln Phe Glu
 660 665 670
 His Pro Asn Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val Val Thr Asn Ser Met Pro
 675 680 685
 Val Met Ile Leu Thr Glu Phe Met Glu Asn Gly Ala Leu Asp Ser Phe
 690 695 700
 Leu Arg Leu Asn Asp Gly Gln Phe Thr Val Ile Gln Leu Val Gly Met
 705 710 715 720
 Leu Arg Gly Ile Ala Ser Gly Met Arg Tyr Leu Ala Glu Met Ser Tyr
 725 730 735

Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu
740 745 750

Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Phe Leu Glu Glu Asn
755 760 765

Ser Ser Asp Pro Thr Tyr Thr Ser Ser Leu Gly Gly Lys Ile Pro Ile
770 775 780

Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Ala Phe Arg Lys Phe Thr Ser Ala
785 790 795 800

Ser Asp Ala Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Ser Phe
805 810 815

Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp Val Ile Asn Ala
820 825 830

Ile Glu Gln Asp Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Pro Asp Cys Pro Thr Ser
835 840 845

Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Asp Arg Asn Ala Arg
850 855 860

Pro Arg Phe Pro Gln Val Val Ser Ala Leu Asp Lys Met Ile Arg Asn
865 870 875 880

Pro Ala Ser Leu Lys Ile Val Ala Arg Glu Asn Gly Gly Ala Ser His
885 890 895

Pro Leu Leu Asp Gln Arg Gln Pro His Tyr Ser Ala Phe Gly Ser Val
900 905 910

Gly Glu Trp Leu Arg Ala Ile Lys Met Gly Arg Tyr Glu Glu Ser Phe
915 920 925

Ala Ala Ala Gly Phe Gly Ser Phe Glu Leu Val Ser Gln Ile Ser Ala
930 935 940

Glu Asp Leu Leu Arg Ile Gly Val Thr Leu Ala Gly His Gln Lys Lys
945 950 955 960

Ile Leu Ala Ser Val Gln His Met Lys Ser Gln Ala Lys Pro Gly Thr
965 970 975

Pro Gly Gly Thr Gly Gly Pro Ala Pro Gln Tyr
980 985

<210> 3

<211> 205

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 3

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

<210> 4

<211> 333

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Val Arg Arg Asp Ser Val Trp Lys Tyr Cys Trp Gly Val Leu
1 5 10 15

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

<210> 5

<211> 1849

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

acttagaggc gcctggctcg gaagggcctg gtcagctgcg tccggcggag gcagctgctg    60
acccagctgt ggactgtgcc gggggcgggg gacggagggg caggagccct gggctccccg    120
tggcgggggg tgtatcatgg accacctcgg ggcgtccctc tggccccagg tcggctccct    180
ttgtctcctg ctgctggggg ccgctggggg gccccgcctc aacctcccg accccaagtt    240
cgagagcaaa gcgccttgc tggcggcccg gggggccgaa gagcttctgt gcttcaccga    300
gcggttgagg gacttggtgt gtttctggga ggaagcggcg agcgtggggg tggggccggg    360
caactacagc ttctcctacc agctcgagga tgagccatgg aagctgtgtc gcctgcacca    420
ggctccacgc gctcgtggtg cggtcgcctt ctggtgttcg ctgcctacag ccgacacgtc    480
gagcttcctg cccctagagt tgcgcgtcac agcagcctcc ggcgtccgc gatataccg    540
tgtcatccac atcaatgaag tagtgctcct agacgcccc gtggggctgg tggcgcggtt    600
ggctgacgag agcggccacg tagtggtgcg ctggctcccg ccgctgaga caccatgac    660
gtctcacatc cgctacaggg tggacgtctc ggcggcaac ggcgcaggga gcgtacagag    720
ggtggagatc ctggagggcc gcaccgagtg tgtgtgagc aacctgcggg gccggacgcg    780
ctacaccttc gccgtccgcg cgcgtatggc tgagccgagc ttcggcggct tctggagcgc    840
ctggtcggag cctgtgtcgc tgctgacgcc tagcgacctg gacccccca tcttgacgct    900
ctccctcatc ctctgtgtca tcttggtgct gctgaccgtg ctgcgctgc tctcccaccg    960
ccgggctctg aagcagaaga tctggcctgg catcccgagc ccagagagcg agtttgaagg   1020
cctcttcacc acccacaagg gtaacttcca gctgtgctg taccagaatg atggctgcct   1080
gtggtggagc ccctgcacc ccttcacgga ggaccacct gcttccctgg aagtcctctc   1140
agagcgtgct tgggggacga tgcaggcagt ggagccgggg acagatgatg agggccccct   1200
gctggagcca gtgggcagtg agcatgccca ggatacctat ctggtgctgg acaaatggtt   1260
gctgccccgg aacccgccca gtgaggacct ccagggccct ggtggcagtg tggacatagt   1320
ggccatggat gaaggctcag aagcatcctc ctgctcatct gctttggcct cgaagcccag   1380
cccagaggga gcctctgctg ccagctttga gtacactatc ctggaccca gctcccagct   1440
cttgcgcca tggacactgt gccctgagct gccccctacc ccacccacc taaagtacct   1500

gtaccttggt gtatctgact ctggcatctc aactgactac agctcagggg actcccaggg   1560
agcccaaggg ggcttatccg atggccccta ctccaacct tatgagaaca gccttatccc   1620
agccgctgag cctctgcccc ccagctatgt ggcttgctct taggacacca ggctgcagat   1680
gatcagggat ccaatatgac tcagagaacc agtcagact caagacttat ggaacaggga   1740
tggcgaggcc tctctcagga gcaggggcat tgctgatttt gtctgcccga tccatcctgc   1800
tcaggaaacc acaaccttgc agtatTTTTT aatatgtata gtttttttg   1849

```

5

<210> 6

<211> 4369

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 6

10

ttccagcgca gctcagcccc tgcccgcccc ggcccgcccc gctccgcccc gcagtctccc	60
tccctcccg tccgtcccc ctcgggctcc caccatcccc gcccgcgagg agagcactcg	120
gccccggcgc gcgagcagag ccactccagg gaggggggga gaccgcgagc ggccggctca	180
gcccccgcca cccggggcgg gaccccgagg ccccgagggg accccaactc cagccacgtc	240
ttgctgcgcg cccgccccgc gcggccactg ccagcacgct ccgggccccg cggccgcgcg	300
cgcggcacag acgcggggcc acacttgccg ccgcccgcgg gtgccccgca cgctcgcatg	360
ggcccgcgct gagggccccg acgaggagtc ccgcgcgagg tatcggcgtc caccgcccc	420
gggagagtca gacctggggg ggcgagggcc ccccaaactc agttcggatc ctaccagagt	480
gaggcggcgc catggagctc cgggtgctgc tctgctgggc ttcgttgcc gcagctttgg	540
aagagaccct gctgaacaca aaattgaaa ctgctgatct gaagtgggtg acattccctc	600
agggtggacg gcagtgggag gaactgagcg gcctggatga ggaacagcac agcgtgcgca	660
cctaagaagt ggtgacgtg cagcgtgcc cgggccaggc cactggctt cgcacaggtt	720
gggtcccacg gcggggcgcc gtccacgtgt acgccacgct gcgcttcacc atgctcgagt	780
gcctgtccct gcctcgggct gggcgctcct gcaaggagac cttaccgctc ttctactatg	840
agagcgatgc ggacacggcc acggccctca cgccagcctg gatggagaac ccctacatca	900
agggtggacac ggtggcccg gcgcatctca cccggaagcg ccctggggcc gaggccaccg	960
ggaagggtgaa tgtcaagacg ctgcgtctgg gaccgctcag caaggctggc ttctacctgg	1020
ccttcaggga ccaggggtgcc tgcattggcc tgctatccct gcacctcttc tacaaaaagt	1080
gcgcccagct gactgtgaac ctgactcgat tcccgagac tgtgcctcgg gagctggttg	1140
tgcccgtggc cggtagctgc gtggtggatg ccgtccccgc ccctggcccc agccccagcc	1200
tctactgccg tgaggatggc cagtgggccc aacagccggt cacgggctgc agctgtgctc	1260
cggggttcga ggcagctgag gggaaacacca agtgccgagc ctgtgcccag ggcaccttca	1320
agcccctgtc aggagaaggg tcctgccagc catgcccagc caatagccac tctaacacca	1380
ttggatcagc cgtctgccag tgccgcgtcg ggtacttccg ggcacgcaca gacccccggg	1440
gtgcacctg caccacccct ccttcggctc cgcggagcgt gggttccccg ctgaacggct	1500

cctccctgca cctggaatgg agtgccccc tggagtctgg tggccgagag gacctcacct 1560
 acgccctccg ctgccgggag tgccgaccg gaggtcctg tgcgccctgc gggggagacc 1620
 tgacttttga ccccgcccc cgggacctg tggagccctg ggtggtggtt cgagggctac 1680
 gtcctgactt cacctatacc tttgaggtca ctgcattgaa cggggtatcc tccttagcca 1740
 cggggcccggt ccatttgag cctgtcaatg tcaccactga ccgagaggta ctcctgcag 1800
 tgtctgacat ccgggtgacg cggtcctcac ccagcagctt gagcctggcc tgggctgttc 1860
 cccgggcacc cagtggggct gtgctggact acgaggtcaa ataccatgag aaggcgccg 1920
 aggggtccag cagcgtgcggt ttcctgaaga cgtcagaaaa ccgggcagag ctgcgggggc 1980
 tgaagcgggg agccagctac ctggtgcagg tacgggcgcg ctctgaggcc ggctacgggc 2040
 ccttcggcca ggaacatcac agccagacc aactggatga gagcgaggc tggcgggagc 2100
 agctggccct gattgcgggc acggcagtcg tgggtgtggt cctggtcctg gtggtcattg 2160
 tggtcgcagt tctctgcctc aggaagcaga gcaatgggag agaagcagaa tattcgaca 2220
 aacacggaca gtatctcatc ggacatggtg ctaagggtcta catcgacccc ttcacttatg 2280
 aagaccctaa tgaggctgtg agggaatttg caaaagagat cgatgtctcc tacgtcaaga 2340
 ttgaagaggt gattggtgca ggtgagtttg gcgagggtg ccgggggagg ctcaaggccc 2400
 cagggaagaa ggagagctgt gtggcaatca agaccctgaa ggggtggctac acggagcggc 2460
 agcggcgtga gtttctgagc gaggcctcca tcatgggcca gttcgagcac cccaatatca 2520
 tccgcctgga gggcgtggtc accaacagca tgcccgatc gattctcaca gatttcattg 2580
 agaacggcgc cctggactcc ttcctgcggc taaacgacgg acagttcaca gtcattcagc 2640
 tcgtgggcat gctgcggggc atgcctcgg gcattcggtg ccttgccgag atgagctacg 2700
 tccaccgaga cctggctgct cgcaacatcc tagtcaacag caacctcgtc tgcaagtgt 2760
 ctgacttttg ctttcccgga ttcctggagg agaactctc cgatccacc tacacgagct 2820
 cctggggagg aaagattccc atccgatgga ctgccccgga ggccattgcc ttcgggaagt 2880
 tcacttccgc cagtgatgcc tggagttacg ggattgtgat gtgggagggt atgtcatttg 2940
 gggagaggcc gtactgggac atgagcaatc aggacgtgat caatgccatt gaacaggact 3000
 accggtgcc cccgccccca gactgtcca cctccctcca ccagctcatg ctggactgtt 3060
 ggcagaaaga ccggaatgcc cggccccgct tccccaggt ggtcagcgc ctggacaaga 3120
 tgatccggaa ccccgccagc ctcaaatcg tggcccgga gaatggcgg gcctcacacc 3180
 ctctcctgga ccagcggcag cctcactact cagcttttgg ctctgtgggc gattggcttc 3240
 gggccatcaa aatgggaaga tacgaagaa gtttcgcagc cgctggcttt ggctccttcg 3300
 agctggtcag ccagatctct gctgaggacc tgctccgaat cgagtcact ctggcgggac 3360
 accagaagaa aatcttggtc agtgtccagc acatgaagtc ccaggccaag ccgggaacc 3420
 cgggtgggac agggaggacc gcccccagc actgacctgc aggaactccc caccacagg 3480
 acaccgctc ccatttttcc ggggcagagt ggggactcac agaggcccc agccctgtgc 3540

```

ccccctggat tgcactttga gcccgtgggg tgaggagttg gcaatttggg gagacaggat 3600
ttgggggttc tgccataata ggaggggaaa atcacccccc agccacctcg gggaactcca 3660
gaccaagggt gagggcgccct ttccttcagg actgggtgtg accagaggaa aaggaagtgc 3720
ccaacatctc ccagctctcc caggtgcccc cctcaccttg atgggtgcgt tcccgagac 3780
caaagagagt gtgactccct tgccagctcc agagtggggg ggtgtccca gggggcaaga 3840
aggggtgtca gggcccagtg acaaaatcat tggggtttgt agtcccaact tgctgctgtc 3900
accaccaaac tcaatcattt ttttcccttg taaatgcccc tccccagct gctgccttca 3960
tattgaagggt ttttgagttt tgtttttggt ctttaatttt cttcccgttc cttttttgtt 4020
tcttcgtttt gtttttctac cgtccctgtc ataactttgt gttggaggga acctgtttca 4080
ctatggcctc ctttgcccaa gttgaaacag gggcccatca tcatgtctgt ttccagaaca 4140
gtgccttggt catccacat ccccggaacc cgcctgggac cccaagctg tgcctatga 4200
aggggtgtgg ggtgaggtag tgaaaagggc ggtagtgtgt ggtggaacc agaaacggac 4260
gccgtgtctt ggaggggttc ttaaattata tttaaaaag taactttttg tataaataaa 4320
agaaaatggg acgtgtccca gctccagggg taaaaaaaa aaaaaaaaa 4369

```

<210> 7

<211> 1590

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 7

```

gccagatctg tgagcccagc gctgactgcg ccgcgagaa agccagtggg aaccagacc 60
cataggagac ccgctgcccc gctcggcctg gccaggcccc gcgctatgga gttcctctgg 120
gccccctctc tgggtctgtg ctgcagtctg gccgtgctg atcgccacac cgtcttctgg 180
aacagttaa atccaagtt ccggaatgag gactacacca tacatgtgca gctgaatgac 240
tacgtggaca tcatctgtcc gactatgaa gatcactctg tggcagacgc tgccatggag 300
cagtacatac tgtacctggt ggagcatgag gagtaccagc tgtgccagcc ccagtccaag 360
gaccaagtcc gctggcagtg caaccggccc agtgccaagc atggcccga gaagctgtct 420
gagaagtcc agcgcttcac acctttcacc ctgggcaagg agttcaaaga aggacacagc 480
tactactaca tctccaaacc catccaccag catgaagacc gctgctigag gttgaagggt 540
actgtcagtg gcaaaatcac tcacagtcct caggcccatg acaatccaca ggagaagaga 600
cttgacagag atgacccaga ggtcggggtt ctacatagca tcggtcacag tgctgcccc 660
cgcctcttcc cacttgctg gactgtgctg ctcttccac ttctgtgct gcaaaccctg 720
tgaagggtga tgccacacct ggccttaaag agggacaggc tgaagagagg gacaggcact 780
ccaaacctgt cttggggcca ctttcagagc cccagccct gggaaccact cccaccacag 840
gcataagcta tcacctagca gcctcaaac gggtcagtat taaggttttc aaccggaagg 900
aggccaacca gcccgacagt gccatcccca cttcacctc ggagggatgg agaaagaagt 960

```

ggagacagtc ctttcccacc attcctgcct ttaagccaaa gaaacaagct gtgcaggcat 1020
 ggtcccttaa ggcacagtgg gagctgagct ggaaggggcc acgtggatgg gcaaagcttg 1080
 tcaaagatgc cccctccagg agagagccag gatgccaga tgaactgact gaaggaaaag 1140
 caagaaacag tttcttgctt ggaagccagg tacaggagag gcagcatgct tgggctgacc 1200
 cagcatctcc cagcaagacc tcatctgtgg agctgccaca gagaagtttg tagccaggta 1260
 ctgcattctc tcccatcctg gggcagcact cccagagct gtgccagcag gggggctgtg 1320
 ccaacctgtt cttagagtgt agctgtaagg gcagtgccca tgtgtacatt ctgcctagag 1380
 tgtagcctaa agggcagggc ccacgtgtat agtatctgta tataagttgc tgtgtgtctg 1440
 tcctgatttc tacaactgga gtttttttat acaatgttct ttgtctcaaa ataaagcaat 1500
 gtgttttttc ggacatgctt ttctgccact ccatattaaa acatattgacc attgagtccc 1560
 tgctaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1590

<210> 8

<211> 4335

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 8

gcgcggagct gggagtggtc tcgccatggc tgtgagaagg gactccgtgt ggaagtactg 60
 ctgggggtgt ttgatggttt tatgcagaac tgcgatttcc aaatcgatag ttttagagcc 120
 tatctattgg aattcctcga actccaaatt tctacctgga caaggactgg tactataccc 180
 acagatagga gacaaattgg atattatttg ccccaaagtg gactctaaaa ctgttgacca 240
 gtatgaatat tataaagttt atatggttga taaagaccaa gcagacagat gcactattaa 300
 gaaggaaaat acccctctcc tcaactgtgc caaaccagac caagatatca aattcaccat 360
 caagtttcaa gaattcagcc ctaacctctg gggcttagaa tttcagaaga acaaagatta 420
 ttacattata tctacatcaa atgggtcttt ggagggcctg gataaccagg agggaggggt 480
 gtgccagaca agagccatga agatcctcat gaaagttgga caagatgcaa gttctgctgg 540
 atcaaccagg aataaagatc caacaagacg tccagaacta gaagctggta caaatggaag 600
 aagttcgaca acaagtcctt ttgtaaaacc aaatccaggt tctagcacag acggcaacag 660
 cgccggacat tcggggaaca acatcctcgg ttccgaagtg gccttatttg cagggaattgc 720
 ttcaggatgc atcatcttca tcgtcatcat catcacgctg gtggctcctt tgctgaagta 780
 ccggaggaga cacaggaagc actcgcgcga gcacacgacc acgtgtctgc tcagcacact 840
 ggccacaccc aagcgcagcg gcaacaacaa cggtcagag cccagtgaac ttatcatccc 900
 gctaaggact gcggacagcg tcttctgccc tcaactagag aaggtcagcg gggactacgg 960
 gcacccgggtg tacatcgtcc aggagatgcc cccgcagagc ccggcgaaca tttactacaa 1020
 ggtctgagag ggacctggtt ggtacctgtg ctttcccaga ggacacctaa tgtcccgatg 1080
 cctcccttga gggtttgaga gcccgctgct tggagaattg actgaagcac agcaccgggg 1140
 gagagggaca ctctctctcg gaagagcccc tcgcgctgga cagcttacct agtctttag 1200

cattcggcct tggatgaacac acacgctccc tggagagctgg aagactgtgc agaagacgcc 1260
cattcggact gctgtgccgc gtcccacgtc tcctcctcga agccatgtgc tgcggtcact 1320
caggcctctg cagaagccaa ggggaagacag tggtttgtgg acgagagggc tgtgagcatc 1380
ctggcagggtg ccccaggatg ccacgcctgg aagggccggc ttctgcctgg ggtgcatttc 1440
ccccgcagtg cataccggac ttgtcacacg gacctcgggc tagttaaggt gtgcaaagat 1500
ctctagagtt tagtccttac tgtctcactc gttctgttac ccagggtctt gcagcacctc 1560
acctgagacc tccactccac atctgcatca ctcatggaac actcatgtct ggagtcccct 1620
cctccagccg ctggcaacaa cagcttcagt ccatgggtaa tccgttcata gaaattgtgt 1680
ttgctaacaa ggtgcccttt agccagatgc taggctgtct gcgaagaagg ctaggagttc 1740
atagaaggga gtggggctgg ggaagggtg ggtgcaatt gcagctcact gctgctgcct 1800
ctgaacaga aagttggaaa ggaaaaaaga aaaaagcaat taggtagcac agcactttgg 1860
ttttgctgag atcgaagagg ccagtaggag acacgacagc acacacagtg gattccagtg 1920
catggggagg cactcgtgt tatcaaatac cgatgtgcag gaagaaaagc cctcttcat 1980
tccggggaac aaagacgggt attgttggga aaggaacagg cttggaggga agggagaaag 2040
taggcccgtg atgatattt cgggcaggac tgttgtgta ctggcaataa gatacacagc 2100
tccgagctgt aggagagtcg gtctgctttg gatgattttt taagcagact cagctgctat 2160
acttatcaca ttttattaaa cacagggaag gcatttagga gaatagcaga gagccaaatc 2220
tgacctaaaa gttgaaaagc caaagggtcaa acaggctgta attccatcat catcgttgtt 2280
attaaagaat cttatctat aaaaaggtagg tcagatcccc ctccccccag gttcctcctt 2340
ccccccga ttgagcctta cgacactttg gtttatgcgg tgctgtccgg gtgccagggc 2400
tgcagggtcg gtactgatgg aggtgcagc gcccggtgct ctgtgtcaag gtgaagcaca 2460
tacggcagac ctcttagagt ccttaagacg gaagtaaatt atgatgtcca gggggagaag 2520
gaagatagga cgtatttata ataggtatat agaacacaag ggatataaaa tgaaagattt 2580
ttactaatat atattttaag gttgcacaca gtacacacca gaagatgtga aattcatttg 2640
tggcaattaa gtgtcccaa tgctcagcg ttaaaaaaac aaattggaca gctacttctg 2700
ggaaaaacaa catcattcca aaaagaacaa taatgagagc aaatgcaaaa ataaccaagt 2760
cctccgaagg catctcacgg aaccgtagac taggaagtac gagccccaca gagcaggaag 2820
ccgatgtgac tgcacatata atttaacaat gacaagatgt tccggcgttt atttctgcgt 2880
tgggttttcc cttgccttat gggctgaagt gttctctaga atccagcagg tcacactggg 2940
ggcttcagggt gacgatittag ctgtggctcc ctctcctgt cctccccgc accccctccc 3000
ttctgggaaa caagaagagt aaacaggaaa cctacttttt atgtgctatg caaaatagac 3060
atctttaaca tagtcctgtt actatggtaa cactttgctt tctgaattgg aagggaacaa 3120
aaatgtagcg acagcatttt aaggttctca gacctccagt gagtacctgc aaaaatgagt 3180
tgtcacagaa attatgatcc tctatttcct gaacctggaa atgatgttgg tccaaagtgc 3240

gtgtgtgtat gtgtgagtgg gtgctgtgta tacatgtgta catatatgta taatatatat 3300
ctacaatata tattatatat atctatatca tttttctgtg gaggggttggc atggtaacca 3360
gccacagtac atatgttaatt ctttccatca ccccaacctc tcctttctgt gcattcatgc 3420
aagagtttct tgtaagccat cagaagttaac ttttaggatg ggggagaggg gcgagaaggg 3480
gaaaaatggg aaatagtctg attttaatga aatcaaatgt atgtatcatc agttggctac 3540
gttttggttc tatgtctaac tgtgaaaaat cagatgaatt gataaaagag ttccctgcaa 3600
ccaattgaaa agtgttctgt gcgtctgttt tgtgtctggt gcagaatatg acaatctacc 3660
aactgtccct ttgtttgaag ttggtttagc tttggaaagt tactgtaaat gccttgcttg 3720
tatgatcgtc cctggtcacc cgactttgga atttgacca tcatgtttca gtgaagatgc 3780
tgtaaatagg ttcagatttt actgtctatg gatttggggg gttacagtag cttattcac 3840
ctttttaata aaaatacaca tgaaaacaag aaagaaatgg cttttcttac ccagattgtg 3900
tacatagagc aatgttggtt ttttataaag tctaagcaag atgttttgta taaaatctga 3960
attttgcaat gtatttagct acagcttgtt taacggcagt gtcattcccc tttgactgt 4020
aatgaggaaa aaatgggtata aaaggttgcc aaattgctgc atatttgtgc cgtaattatg 4080
taccatgaat atttatttaa aatttcgttg tccaatttgt aagtaacaca gtattatgcc 4140
tgagttataa atattttttt ctttcttgtt tttattttaa tagcctgtca taggttttaa 4200
atctgcttta gtttcacatt gcagttagcc ccagaaaatg aaatccgtga agtcacattc 4260
cacatctgtt tcaaactgaa tttgttctta aaaaaataaa atattttttt cctatggaaa 4320
aaaaaaaaaaaa 4335

<210> 9

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 9

agcaaaagcgg ccttgctggc ggcccggggg cccgaagagc ttctgtgctt caccgagcgg 60
ttggaggact tgggtgtttt ctgggaggaa gcggcgagcg ctgggggtggg cccgggcaac 120
tacagcttct cctaccagct cgaggatgag ccatggaagc tgtgtcgcct gcaccaggct 180
cccacggctc gtggtgcggt gcgcttctgg tgttcgctgc ctacagccga cacgtcgagc 240
ttcgtgcccc tagagttgcg cgtcacagca gcctccggcg ctccgcgata tcaccgtgtc 300
atccacatca atgaagtagt gctcctagac gcccccgtag ggctgggtggc gcggttggtc 360
gacgagagcg gccacgtagt gttgcgctgg ctcccgcgcg ctgagacacc catgacgtct 420
cacatccgct acgagggtga cgtctcggcc ggcaacggcg cagggagcgt acagaggggtg 480
gagatcctgg agggccgcac cgagtgtgtg ctgagcaacc tgcggggccg gacgcgctac 540
accttcgccc tccgcgcgcg tatggctgag ccgagcttcg gcggcttctg gagcgcctgg 600
tcgggagcctg tgtcgtgct gacgcctagc gacctggacc cc 642

<210> 10

<211> 651

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 10

```

ccttcggctc cgccggagcgt ggtttccgc ctgaacggct cctccctgca cctggaatgg    60
agtgtcccc tggagtctgg tggccgagag gacctcacct acgcccctcg ctgccgggag    120
tgccgaccg gaggtcctg tgcgccctgc gggggagacc tgacttttga ccccgccccc    180
cgggacctgg tggagccctg ggtggtggtt cgagggctac gtcctgactt cacctatacc    240
tttgaggta ctgcattgaa cgggggatcc tccttagcca cggggcccgt cccatttgag    300
cctgtcaatg tcaccactga ccgagaggta cctcctgcag tgcctgacat ccgggtgacg    360
cggtcctcac ccagcagctt gagcctggcc tgggctgttc cccgggcacc cagtggggct    420
gtgtggact acgaggtcaa ataccatgag aaggcgccg aggggtccag cagcgtgcgg    480
ttcctgaaga cgtcagaaaa ccgggcagag ctgcgggggc tgaagcggg agccagctac    540
ctggtgcagg tacgggcg ctctgaggcc ggctacgggc ccttcggcca ggaacatcac    600
agccagacc aactggatga gaggagggc tggcgggagc agctggccct g          651

```

<210> 11

<211> 417

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 11

```

ctggccgctg ctgatcgcca caccgtcttc tggaacagtt caaatccaa gttccggaat    60
gaggactaca ccatacatgt gcagctgaat gactacgtgg acatcatctg tccgcactat    120
gaagatcact ctgtggcaga cgctgccatg gagcagtaca tactgtacct ggtggagcat    180
gaggagtacc agctgtgcca gccccagtc aaggaccaag tccgctggca gtgcaaccgg    240
cccagtgcca agcatggccc ggagaagctg tctgagaagt tccagcgctt cacacctttc    300
accctgggca aggagttcaa agaaggacac agctactact acatctcaa acccatccac    360
cagcatgaag accgctgctt gaggttgaag gtgactgtca gtggcaaat cactcac      417

```

<210> 12

10 <211> 426

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 12

tccaaatcga tagttttaga gcctatctat tggaaattcct cgaactccaa atttctacct 60
 ggacaaggac tggactata cccacagata ggagacaaat tggatattat ttgccccaa 120
 gtggactcta aaactgttgg ccagtatgaa tattataaag tttatatggt tgataaagac 180
 caagcagaca gatgcactat taagaaggaa aataccctc tcctcaactg tgccaaacca 240
 gaccaagata tcaaattcac catcaagttt caagaattca gccctaacct ctggggtcta 300
 gaatttcaga agaacaaaga ttattacatt atatctacat caaatgggtc ttggagggc 360

 ctggataacc aggaggagg ggtgtgccag acaagagcca tgaagatcct catgaaagtt 420
 ggacaa 426

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 13

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

<210> 14

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

```

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

```

5

<210> 15

<211> 139

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 15

Leu Ala Ala Ala Asp Arg His Thr Val Phe Trp Asn Ser Ser Asn Pro
1 5 10 15
Lys Phe Arg Asn Glu Asp Tyr Thr Ile His Val Gln Leu Asn Asp Tyr
20 25 30
Val Asp Ile Ile Cys Pro His Tyr Glu Asp His Ser Val Ala Asp Ala
35 40 45
Ala Met Glu Gln Tyr Ile Leu Tyr Leu Val Glu His Glu Glu Tyr Gln
50 55 60
Leu Cys Gln Pro Gln Ser Lys Asp Gln Val Arg Trp Gln Cys Asn Arg
65 70 75 80
Pro Ser Ala Lys His Gly Pro Glu Lys Leu Ser Glu Lys Phe Gln Arg
85 90 95
Phe Thr Pro Phe Thr Leu Gly Lys Glu Phe Lys Glu Gly His Ser Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Ile Ser Lys Pro Ile His Gln His Glu Asp Arg Cys Leu Arg
115 120 125
Leu Lys Val Thr Val Ser Gly Lys Ile Thr His
130 135

<210> 16

<211> 142

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 17

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1      5      10      15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Arg Val Gly Gln Gln Ala
20      25      30
Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg
35      40      45
Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln
50      55      60
Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu
65      70      75      80
Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala
85      90      95
Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys
100     105     110
Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr
115     120     125
Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg
130     135

```

<210> 18

<211> 147

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 18

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1      5      10      15

```

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35 40 45
 Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Leu Leu Val Asn
 50 55 60
 Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val
 65 70 75 80
 Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln
 85 90 95
 Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg
 100 105 110
 Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn
 115 120 125
 Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr
 130 135 140
 Gly Asp Arg
 145

<210> 19

<211> 137

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 19

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35 40 45
 Tyr Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu
 50 55 60
 His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu
 65 70 75 80
 Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala
 85 90 95
 Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu
 100 105 110
 Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr
 115 120 125
 Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg
 130 135

<210> 20

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1          5          10          15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
          20          25          30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
          35          40          45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val
          50          55          60
Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala
          65          70          75          80
Leu Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala
          85          90          95
Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg
          100          105          110
Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu
          115          120          125
Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg
          130          135

```

5

<210> 21

<211> 60

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

```

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

```

<210> 22

<211> 41

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 22

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Asn His Cys
35 40

<210> 23

5 <211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

10 <210> 24

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

15

<210> 25

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <400> 25

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

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 26

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 27

Ala Pro Pro Arg Leu Ile
1 5

<210> 28

<211> 106

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Ile
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Val Thr Met Gly Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Pro Arg Leu Ser Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Lys Glu Leu Met Ser Pro Pro Asp Thr
50 55 60

Thr Pro Pro Ala Pro Leu Arg Thr Leu Thr Val Asp Thr Phe Cys Lys
65 70 75 80

Leu Phe Arg Val Tyr Ala Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr
85 90 95

Thr Gly Glu Val Cys Arg Arg Gly Asp Arg
100 105

<210> 29

20 <211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys
1      5      10      15
Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys
20      25      30
Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val
35      40      45
Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly
50      55      60
Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu
65      70      75      80
His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu
85      90      95
Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala
100     105     110
Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu
115     120     125
Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr
130     135     140
Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg
145     150

```

5

<210> 30

<211> 162

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 30

```

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

```

Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser
85 90 95
Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys
100 105 110
Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr
115 120 125
Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe
130 135 140
Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly
145 150 155 160
Asp Arg

<210> 31

<211> 158

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 31

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser
100 105 110
Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp
115 120 125
Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys
130 135 140
Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg
145 150 155

<210> 32

10 <211> 158

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35 40 45
 Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
 50 55 60
 Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
 65 70 75 80
 Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85 90 95
 Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
 100 105 110
 Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
 115 120 125
 Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Gly Lys
 130 135 140
 Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg
 145 150 155

<210> 33

<211> 160

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 33

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35 40 45
 Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
 50 55 60
 Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
 65 70 75 80
 Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85 90 95
 Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
 100 105 110
 Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
 115 120 125
 Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
 130 135 140
 Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala
 145 150 155 160

<210> 34

<211> 159

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

```

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

```

5

```

Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
          130          135          140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu
          145          150          155

```

<210> 35

<211> 158

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 35

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly
145 150 155

<210> 36

<211> 157

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 36

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr
145 150 155

<210> 37

<211> 156

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 37

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1          5          10          15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20          25          30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35          40          45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
 50          55          60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
 65          70          75          80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85          90          95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100          105          110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115          120          125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130          135          140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr
145          150          155

```

<210> 38

<211> 155

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu
145 150 155

<210> 39

<211> 154

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 39

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys
145 150

<210> 40

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 40

```

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

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

```

<210> 41

<211> 152

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys
145 150

<210> 42

<211> 151

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 42

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly
145 150

<210> 43

<211> 150

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 43

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

65 70 75 80
 Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85 90 95
 Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
 100 105 110
 Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
 115 120 125
 Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
 130 135 140
 Tyr Ser Asn Phe Leu Arg
 145 150

<210> 44

<211> 149

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 44

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35 40 45
 Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
 50 55 60
 Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
 65 70 75 80
 Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85 90 95
 Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
 100 105 110
 Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
 115 120 125
 Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
 130 135 140
 Tyr Ser Asn Phe Leu
 145

<210> 45

<211> 148

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95

Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110

Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125

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

Tyr Ser Asn Phe
145

<210> 46

<211> 147

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 46

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn
145

<210> 47

<211> 146

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser
145

<210> 48

10 <211> 145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

```

Ala Pro Pro Arg 5 Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1          5          10          15
Leu Glu Ala Lys 20 Glu Ala Glu Asn 25 Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
          20          25          30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
          35          40          45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met 55 Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
          50          55          60
Gln Gly Leu Ala Leu 70 Ser Glu Ala Val 75 Leu Arg Gly Gln Ala Leu
          65          70          75          80
Leu Val Asn Ser 85 Ser Gln Pro Trp Glu 90 Pro Leu Gln Leu His Val Asp
          85          90          95
Lys Ala Val 100 Ser Gly Leu Arg Ser 105 Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
          100          105          110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile 120 Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
          115          120          125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala 135 Asp Thr Phe Arg Lys 140 Leu Phe Arg Val
          130          135          140

```

Tyr

5 145

<210> 49

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 49

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140

<210> 50

<211> 143

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 50

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg
130 135 140

<210> 51

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1      5      10      15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
      20      25      30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
      35      40      45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
      50      55      60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
      65      70      75      80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
      85      90      95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
      100      105      110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
      115      120      125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe
      130      135      140

```

5 <210> 52

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

```

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

```

10

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu
130 135 140

<210> 53

<211> 140

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 53

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys
130 135 140

<210> 54

<211> 139

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg
130 135

<210> 55

<211> 138

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 55

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe
130 135

<210> 56

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1      5      10      15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20      25      30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35      40      45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
 50      55      60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
 65      70      75      80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85      90      95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100      105      110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115      120      125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr
130      135

```

5

<210> 57

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

10

```

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1      5      10      15

```

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35 40 45
 Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
 50 55 60
 Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
 65 70 75 80
 Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85 90 95
 Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
 100 105 110
 Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
 115 120 125
 Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp
 130 135

<210> 58

<211> 135

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 58

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
 35 40 45
 Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
 50 55 60
 Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
 65 70 75 80
 Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
 85 90 95
 Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
 100 105 110
 Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
 115 120 125
 Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala
 130 135

<210> 59

10 <211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr
130

<210> 60

<211> 133

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile
130

<210> 61

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

```

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

Pro Leu Arg Thr
130

```

5

<210> 62

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 62

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg
130

<210> 63

<211> 130

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 63

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45
Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu
130

<210> 64

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 64

```

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

```

<210> 65

<211> 128

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 65

```

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

```

<210> 66

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

```

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

```

5

```

Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala
115    120    125

```

<210> 67

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 67

```

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

```

<210> 68

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

```

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

```

5

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

```

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

```

<210> 70

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95

Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110

Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp
115 120

<210> 71

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95

Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110

Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro
115 120

<210> 72

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

```

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

```

5 <210> 73

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

```

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

```

10

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

5 <210> 75

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

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

10

<210> 76

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

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

5 <210> 77

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

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

<210> 78

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

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

5 <210> 79

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

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

10

<210> 80

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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

Gly

5 <210> 81

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

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

10

<210> 82

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

<210> 83

5 <211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

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

10 <210> 84

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95

Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu
100 105

<210> 85

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 85

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95

Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu
100 105

<210> 86

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

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

<210> 87

<211> 106

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 87

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

<210> 88

<211> 105

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

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

<210> 89

<211> 104

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 89

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

<210> 90

<211> 103

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

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

<210> 91

<211> 102

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 91

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

<210> 92

<211> 101

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

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

<210> 93

<211> 100

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 93

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

<210> 94

<211> 99

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

<210> 95

<211> 98

<212> PRT /

5 <213> Homo sapiens

<400> 95

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

<210> 96

<211> 97

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

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

<210> 97

<211> 96

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 97

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

<210> 98

<211> 95

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val
85 90 95

<210> 99

<211> 94

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 99

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
35 40 45

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His
85 90

<210> 100

<211> 93

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

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

<210> 101

<211> 92

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 101

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

<210> 102

<211> 91

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

<210> 103

<211> 90

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 103

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

<210> 104

<211> 89

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

<210> 105

<211> 88

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 105

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

<210> 106

<211> 87

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

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

<210> 107

<211> 86

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 107

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

<210> 108

10 <211> 85

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

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

<210> 109

<211> 84

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 109

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

<210> 110

<211> 83

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

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

<210> 111

<211> 82

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 111

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

<210> 112

<211> 81

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

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

<210> 113

<211> 80

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 113

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

<210> 114

<211> 79

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

<210> 115

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 115

```

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

```

<210> 116

<211> 77

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 116

```

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

```

<210> 117

<211> 76

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

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

<210> 118

<211> 75

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 118

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

<210> 119

<211> 74

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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

<210> 120

<211> 73

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

```

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

```

5

<210> 121

<211> 72

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

```

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

```

10

<210> 122

<211> 71

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

15

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

<210> 123

<211> 70

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 123

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

<210> 124

<211> 69

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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

<210> 125

<211> 68

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

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

5

<210> 126

<211> 67

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

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

<210> 127

<211> 67

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

10

15

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

<210> 128

<211> 65

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 128

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

<210> 129

<211> 64

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

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

<210> 130

<211> 63

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

```

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

```

5

<210> 131

<211> 62

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 131

```

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

```

<210> 132

<211> 61

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 132

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

<210> 133

<211> 60

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 133

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

<210> 134

<211> 59

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

<210> 135

15 <211> 58

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

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

<210> 136

<211> 57

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

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

<210> 137

10 <211> 56

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

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

15 <210> 138

<211> 55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

```

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

```

<210> 139

5 <211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

```

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

```

10 <210> 140

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

```

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

```

15

<210> 141

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

```

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

```

<210> 142

5 <211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

```

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

```

10 <210> 143

<211> 50

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

```

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

```

50

15

<210> 144

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

```

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

```

5 Tyr

<210> 145

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 145

```

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

```

<210> 146

<211> 47

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 146

```

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

```

<210> 147

<211> 46

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

<210> 148

5 <211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

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

10 <210> 149

<211> 44

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr
35 40

15

<210> 150

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <400> 150

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp
35 40

<210> 151

<211> 42

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 151

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro
35 40

<210> 152

<211> 41

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val
35 40

<210> 153

15 <211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr
 35 40

<210> 154

<211> 39

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 154

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile
 35

<210> 155

<211> 38

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
 20 25 30
 Cys Ser Leu Asn Glu Asn
 35

<210> 156

15 <211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn Glu
35

<210> 157

<211> 36

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 157

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu Asn
35

<210> 158

<211> 35

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30
Cys Ser Leu
35

<210> 159

15 <211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys Ser

<210> 160

<211> 33

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 160

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

Cys

<210> 161

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
20 25 30

<210> 162

15 <211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu
20 25 30

20 <210> 163

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

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

5

<210> 164

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

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

10

<210> 165

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

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

15

<210> 166

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

20

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr
20 25

<210> 167

<211> 26

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 167

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr
20 25

<210> 168

<211> 25

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile
20 25

<210> 169

15 <211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn
20

20 <210> 170

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu
20

5 <210> 171

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu Ala
20

10

<210> 172

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <400> 172

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys Glu
20

<210> 173

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 173

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Glu Ala Lys
20

<210> 174

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 174

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala

<210> 175

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 175

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu

<210> 176

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu

<210> 177

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

25 <210> 178

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

5 Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr
 1 5 10 15

<210> 179

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 179

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg
1 5 10

<210> 180

<211> 13

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 180

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu
1 5 10 --

<210> 181

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu
1 5 10

<210> 182

25 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val
1 5 10

<210> 183

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg
1 5 10

<210> 184

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser
1 5

15 <210> 185

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

20 Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp
1 5

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <400> 186

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys
1 5

<210> 187

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

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

5

<210> 188

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

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

10

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala
145 150 155 160
Cys Arg Thr Gly Asp Arg
165

<210> 189

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 189

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

<210> 190

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

```

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

```

5

<210> 191

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 191

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

<210> 192

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 192

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

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala
145 150 155 160
Cys Arg Thr Gly Asp Arg
165

<210> 193

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 193

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

<210> 194

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 194

```

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

```

<210> 195

<211> 166

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 195

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

<210> 196

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 196

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

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala
145 150 155 160
Cys Arg Thr Gly Asp Arg
165

<210> 197

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 197

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

<210> 198

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

```

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

```

5

<210> 199

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 199

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

<210> 200

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 200

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

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ala Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala
145 150 155 160
Cys Arg Thr Gly Asp Arg
165

<210> 201

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 201

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

Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala
145 150 155 160
Cys Arg Thr Gly Asp Arg
165

<210> 202

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 202

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

<210> 203

<211> 166

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

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

<210> 204

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 204

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

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60
Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80
Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95
Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110
Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125
Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Ala Val
130 135 140
Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala
145 150 155 160
Cys Arg Thr Gly Asp Arg
165

<210> 205

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 205

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

<210> 206

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

```

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

```

5

<210> 207

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 207

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

<210> 208

<211> 166

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 208

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

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
50 55 60

Gln Gly Leu Ala Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
65 70 75 80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
85 90 95

Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
100 105 110

Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
115 120 125

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

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

Cys Arg Thr Gly Asp Arg
165

<210> 209

<211> 27

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 209

Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr
20 25

<210> 210

<211> 21

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp
1 5 10 15

Lys Arg Met Glu Val
20

<210> 211

15 <211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

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

<210> 212

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu
1 5 10 15
Lys Leu

10 <210> 213

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15
Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu
20 25 30
Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu
35 40 45
Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu
50 55 60
Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg
65 70 75 80
Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu
85 90 95
Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser
100 105 110
Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly
115 120 125
Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu
130 135 140

15

Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile
145 150 155 160

Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu
165 170 175

Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp
180 185 190

Arg

<210> 214

<211> 181

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 214

Glu Glu Thr Leu Leu Asn Thr Lys Leu Glu Thr Ala Asp Leu Lys Trp
1 5 10 15

Val Thr Phe Pro Gln Val Asp Gly Gln Trp Glu Glu Leu Ser Gly Leu
20 25 30

Asp Glu Glu Gln His Ser Val Arg Thr Tyr Glu Val Cys Asp Val Gln
35 40 45

Arg Ala Pro Gly Gln Ala His Trp Leu Arg Thr Gly Trp Val Pro Arg
50 55 60

Arg Gly Ala Val His Val Tyr Ala Thr Leu Arg Phe Thr Met Leu Glu
65 70 75 80

Cys Leu Ser Leu Pro Arg Ala Gly Arg Ser Cys Lys Glu Thr Phe Thr
85 90 95

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

Ala Trp Met Glu Asn Pro Tyr Ile Lys Val Asp Thr Val Ala Ala Glu
115 120 125

His Leu Thr Arg Lys Arg Pro Gly Ala Glu Ala Thr Gly Lys Val Asn
130 135 140

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

Ala Phe Gln Asp Gln Gly Ala Cys Met Ala Leu Leu Ser Leu His Leu
165 170 175

Phe Tyr Lys Lys Cys
180

<210> 215

<211> 199

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

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

<210> 216

<211> 206

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

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

<210> 217

<211> 20

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 217

atggaggcct cgctcagaaa 20

<210> 218

<211> 20

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 218

tacctgaagg tcaggcgaac 20

<210> 219

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 219
 5 ggugaauguc aagacgcugu u 21
 <210> 220
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 220
 uuccacuuac aguucugcga c 21
 <210> 221
 <211> 21
 <212> ARN
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 221
 aguuuaauauc aagacgcugu u 21
 <210> 222
 <211> 21
 20 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 222
 uuucaauuau aguucugcga c 21
 <210> 223
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Proteína siARN GF

<400> 223

cgugacccu gaagucauu u 21

<210> 224

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Artificial

<220>

<223> siARN GFP

<400> 224

10 uugcgacugg gacuucaagu a 21

REIVINDICACIONES

1. Un siARN específico para EPH-B4 para uso en un método para reducir el crecimiento de células neoplásicas inducidas por EPO durante el tratamiento de la anemia en un paciente con cáncer que recibe o recibirá EPO.
2. El siARN de la reivindicación 1, en donde el siARN es un dúplex de la SEQ ID NO: 219 y SEQ ID NO: 220.

FIG. 1

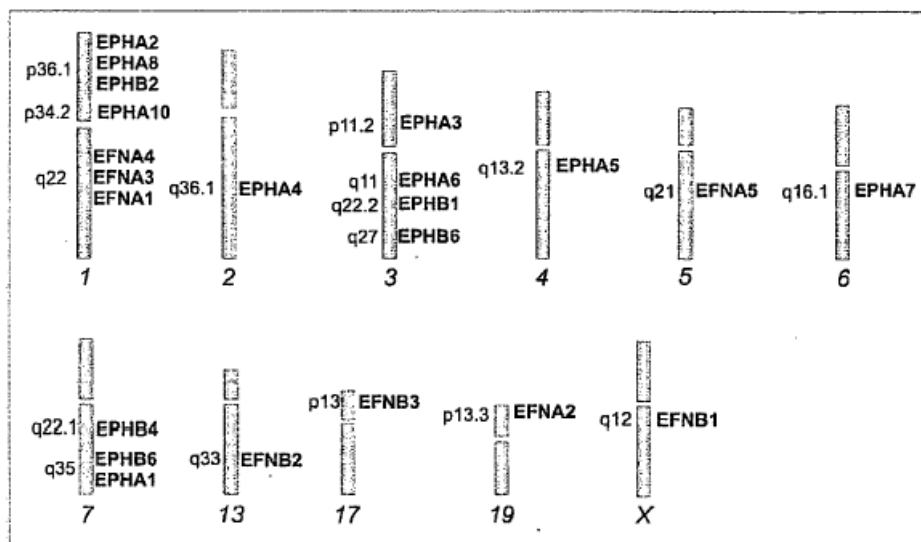
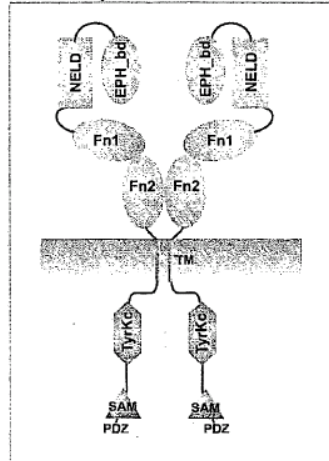


FIG. 2

Arquitectura del dominio del Receptor EPH



Arquitectura del dominio Efrina

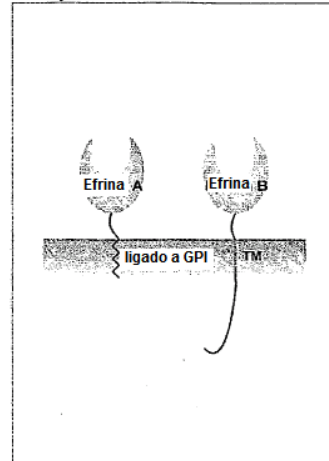
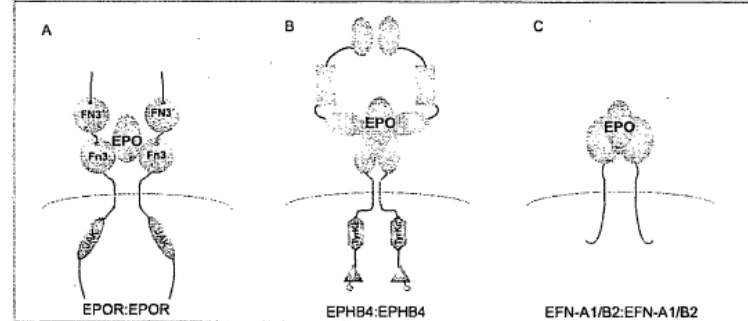


FIG. 3

HOMODIMEROS



HETERODIMERS

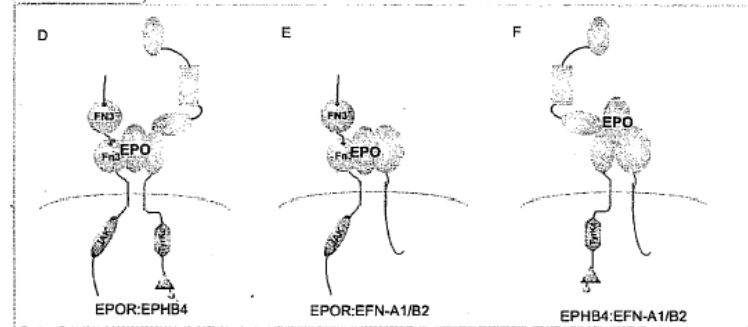


FIG. 4

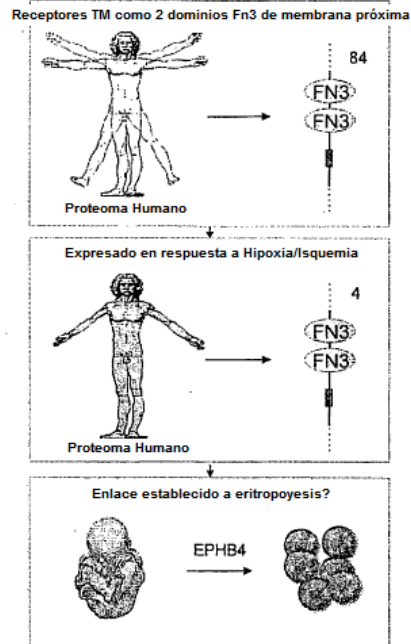


Fig. 4

NP_849153.3	OSUKJ0-3	NP_001004323.1	MOSPD3	EPHB4	ACHE	OSGMA5_HUMAN	SERPINE1
PMS2L9ZCWPW1	HRBL	PCOLCE	EPD	SLC12A9	MUC3B	QBPU5_HUMAN	
PILRA	C7orf47	IRS3L	ACTL8B1	ZAN	TRIP6	MUC12	APIS1
BCDIN3	OBTEES_HUMAN	TSC22D4	LRCH4	GNE2		NOVEL	VGF
NP_775835.2	IFP2	PERO1	FBXO24			QBUKN1_HUMAN	NP_94
						MUC17	MO
						ARS2_HUMAN	Q6I
						NP_001015672.1	PL
							Z

FIG. 5

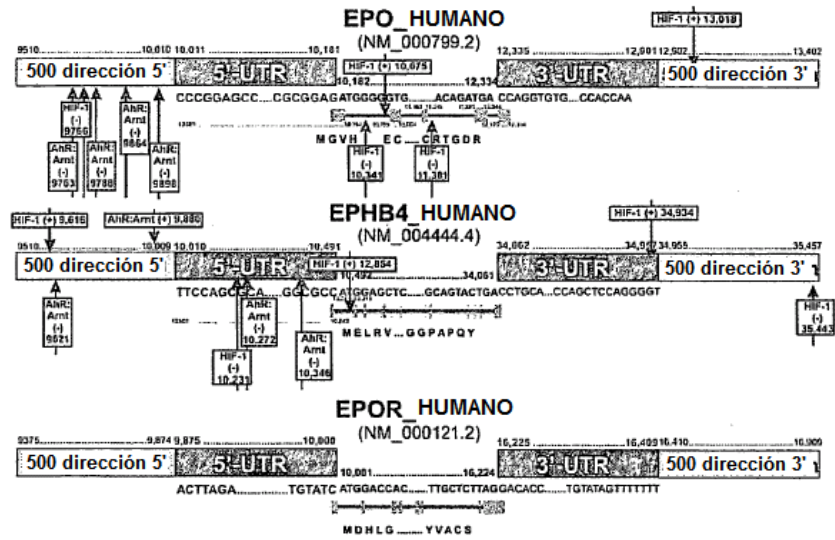


FIG. 6

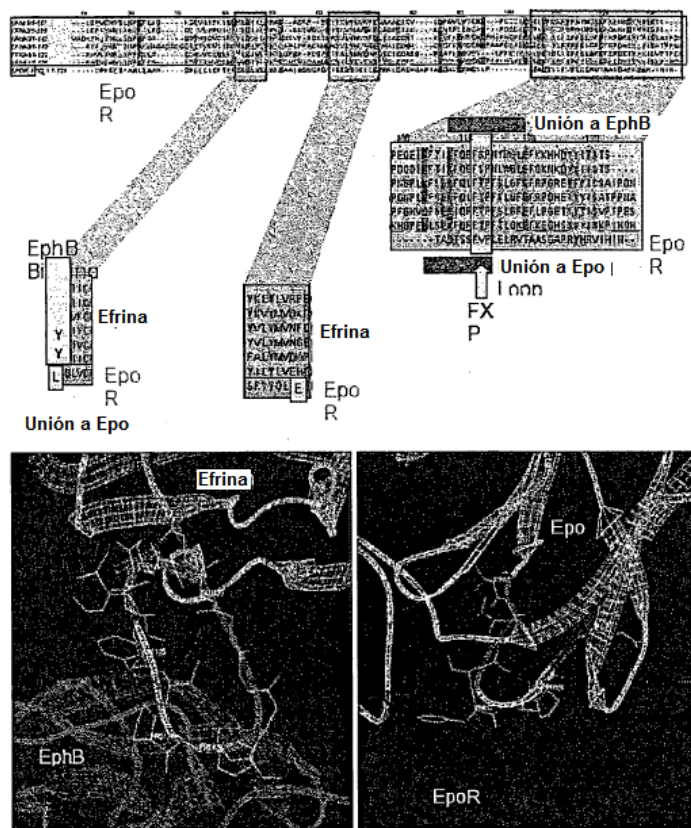


FIG. 7

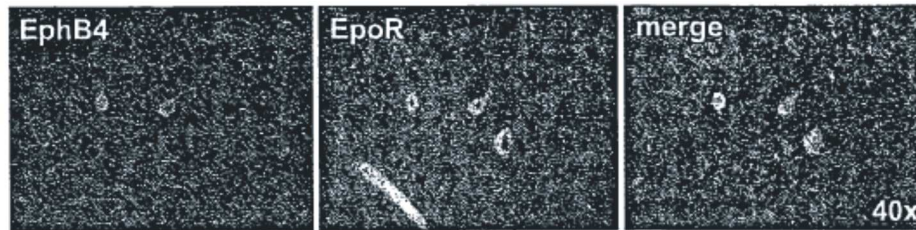


FIG. 8

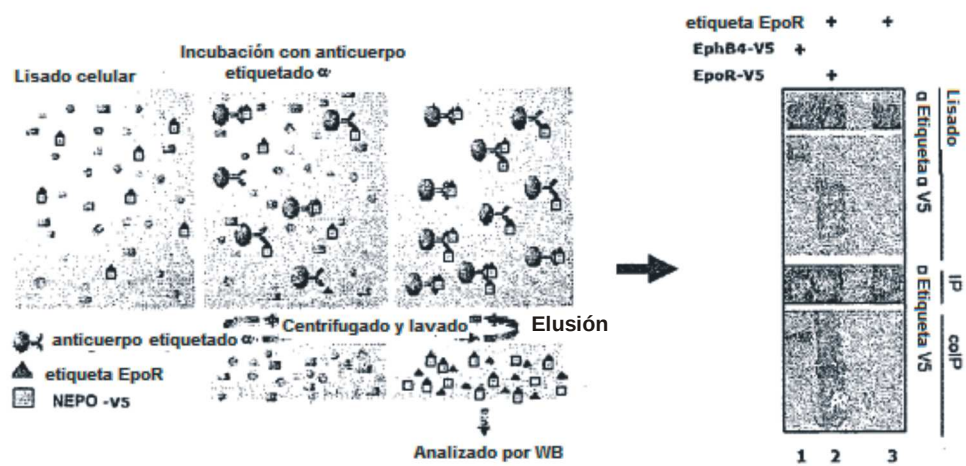


FIG. 9

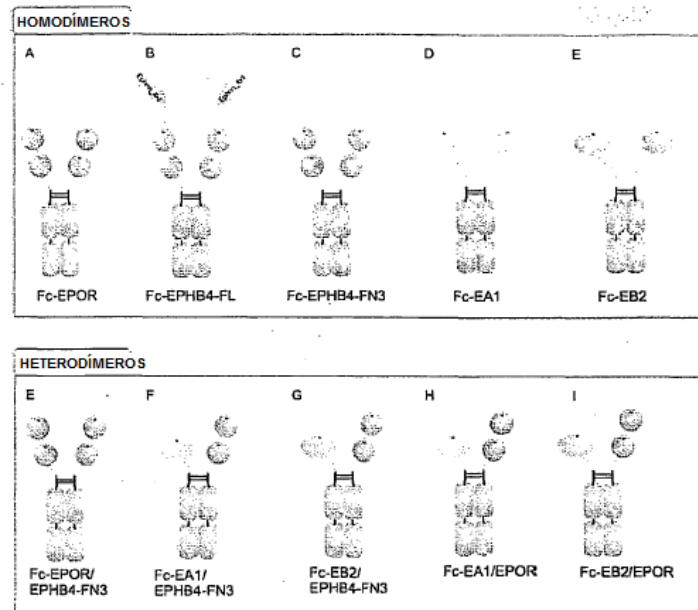


FIG. 11

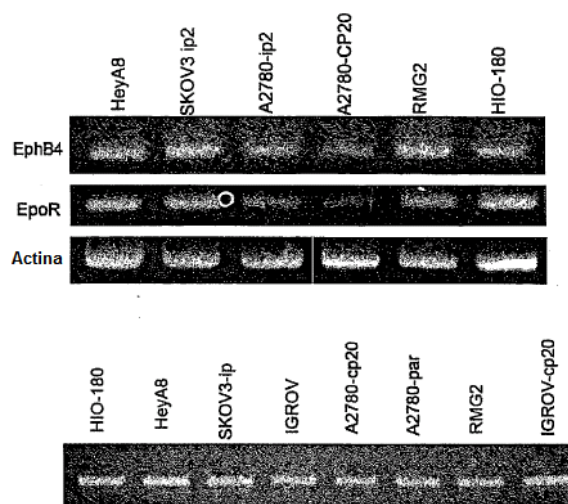


FIG.12.

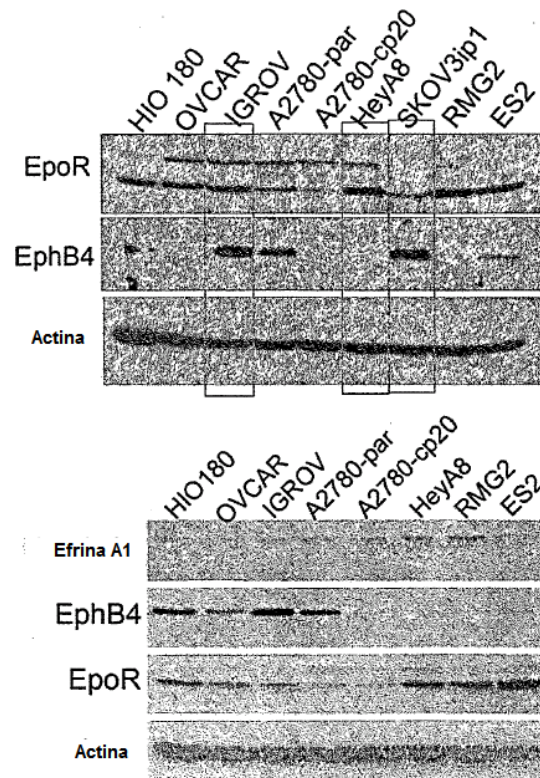


FIG. 13

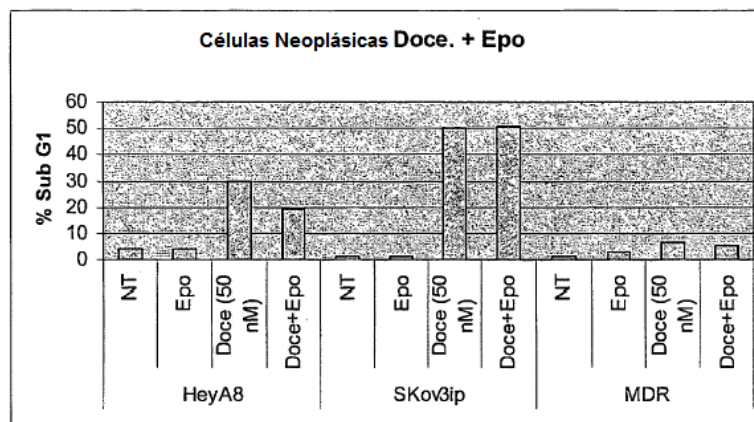
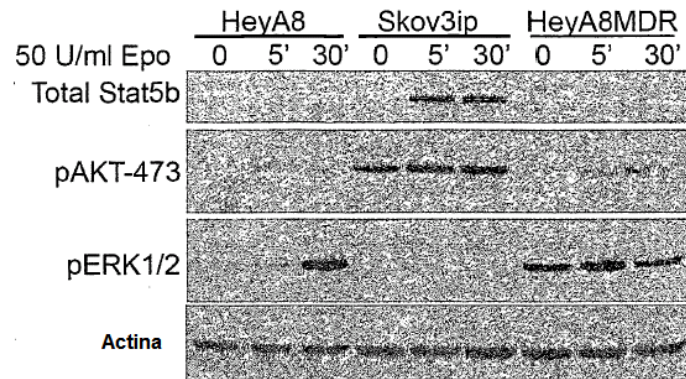
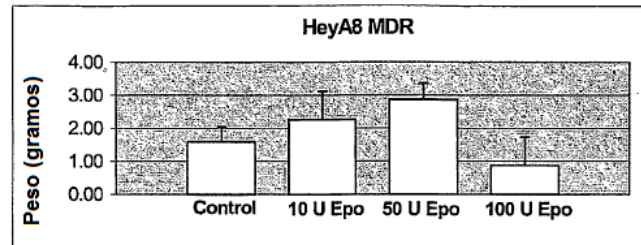


FIG. 14



Estirpe Celular	EpoR	EphB4
Igrov	+	++
Skov3ip	0	++
HeyA8	++	0
HeyA8MDR	+++	+

FIG. 15



Muestras de tumor de
ratón HeyA8-MDR

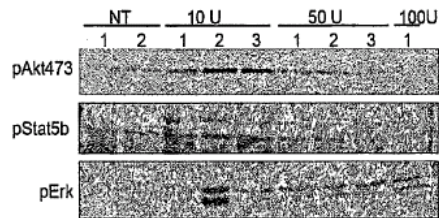
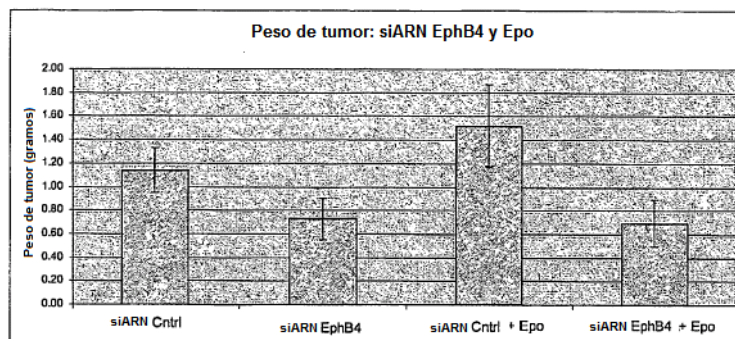


FIG. 16



Porcentaje de reducción		Prueba t
0.360976	1 v 2	0.065056
-0.33573	1 v 3	0.024901
-1.09027	2 v 3	0.024901
-0.19542	2 v 4	0.284385
0.428102	3 v 4	0.055284
0.236098	1 v 4	0.155481

FIG. 17

