

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 314**

51 Int. Cl.:
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07839723 .9**
96 Fecha de presentación: **19.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2124997**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Uso de antagonistas de IL-1 para tratar la gota y la pseudogota**

30 Prioridad:
20.10.2006 US 853385 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2012

73 Titular/es:
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 OLD SAW MILL ROAD
TARRYTOWN, NY 10591, US

72 Inventor/es:
VICARY, CATHERINE y
MELLIS, SCOTT

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 389 314 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de antagonistas de IL-1 para tratar la gota y la pseudogota.

5 Antecedentes**Campo de la Invención**

10 La invención se refiere a métodos de utilización de antagonistas de interleuquina-1 (IL-1) para tratar un trastorno reumático metabólico asociado con la hiperuricemia, donde el trastorno es la gota, por ejemplo gota activa crónica (refractaria). Adicionalmente, la invención también abarca el tratamiento de la pseudogota.

Descripción de la Técnica Relacionada

15 Los trastornos reumáticos metabólicos asociados con la hiperuricemia, tales como la gota, se caracterizan por la perversión del metabolismo de purinas que dan como resultado una hiperuricemia, esto es, un exceso de ácido úrico en la sangre, ataques de artritis aguda, y formación de depósitos calcáreos en los cartílagos de las articulaciones. Estos depósitos están formados principalmente por uratos, o ácido úrico.

20 Los métodos conocidos para tratar la gota incluyen el uso de inhibidores de la síntesis de ácido úrico para inhibir la acumulación de ácido úrico en el organismo, y el uso de promotores de la excreción de ácido úrico para acelerar la rápida excreción del ácido úrico acumulado en el organismo. El alopurinol es un ejemplo de un inhibidor de la síntesis de ácido úrico. La probenecida, la sulfipirazona y la benzbromarona son ejemplos de promotores de la excreción de ácido úrico. Se ha propuesto la interleuquina-6 (IL-6) para su uso en el tratamiento de la gota como un
25 agentes de disminución del ácido úrico en suero (véase la Patente de los Estados Unidos 6.007.804).

La pseudogota no es un trastorno hiperurémico, e implica el depósito de pirofosfato de calcio.

Se reconocen también los siguientes documentos:

- 30
- WO 2006/084145, que está relacionado con los métodos de utilización de antagonistas de IL-1 para reducir la proteína C reactiva;
 - WO 2055/117945, que está relacionado con los métodos de utilización de antagonistas de IL-1 para tratar enfermedades auto-inflamatorias;

35

 - WO 2004/100987, que está relacionado con los métodos de utilización de antagonistas de IL-1 para tratar la hiperplasia de la neointima;
 - US 2005/0129685, que está relacionado con el uso de bloqueadores de IL-1 para prevenir la inflamación y la neovascularización de la córnea;

40

 - Gabay et al, 2003, Current Opinion in Investigational Drugs, Current Drugs, 4(5): 593-597, que está relacionado con una trampa para IL-1; y
 - Martion et al, 2006, Nature, Vol. 440, Núm. 7081: 237-241, que está relacionado con cómo los cristales asociados con la gota activan el inflammasoma NALP3.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

45 En un primer aspecto, la invención proporciona el uso de un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la inhibición o el alivio de un trastorno reumático metabólico asociado con la hiperuricemia, donde el antagonista de IL-1 es una proteína de fusión que comprende una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular de IL-1RAcP humana, una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular de IL-1R1 humano, y un componente multimerizante, y el trastorno reumático metabólico es la gota.

55 Un antagonista de IL-1 es un compuesto capaz de bloquear o inhibir la acción biológica de la IL-1, incluyendo proteínas de fusión capaces de atrapar la IL-1, por ejemplo una "trampa" para IL-1. En una realización preferida, la trampa para IL-1 es una proteína de fusión específica con IL-1 que comprende dos componentes receptores de IL-1 y un componente multimerizante, por ejemplo, una trampa para IL-1 descrita en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.927.044. Una proteína de fusión de la trampa para IL-1 comprende una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular de IL-1 RAcP humana, una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular de IL-1 R1 humano, y un componente multimerizante. En una realización específica, la trampa para IL-1 es la proteína de fusión mostrada en el SEQ ID NO: 10 (rilonacept) o una proteína que tiene una identidad de al menos 95% con la proteína del SEQ ID
60 NO: 10 y es capaz de unirse a, e inhibir la IL-1. El uso de la trampa para IL-1 para tratar la gota ofrece ventajas inesperadas con respecto al uso de antagonistas de IL-1 de la técnica anterior por numerosas razones, incluyendo que permite el alivio de los síntomas de la gota con una reducción de la frecuencia de administración, una reducción

de los efectos secundarios tales como, por ejemplo, una reducción de la inflamación en el sitio de la inyección o una reducción de la inmunogenicidad.

5 El trastorno reumático metabólico asociado con la hiperuricemia es la gota. El sujeto que está siendo tratado es muy preferiblemente un ser humano diagnosticado de padecer gota, por ejemplo, gota activa crónica. El método de la invención incluye la prevención o alivio de la gota en un sujeto humano que la padece.

10 En un segundo aspecto, la invención ofrece un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) para su uso en un método de tratamiento, inhibición, o alivio de la pseudogota, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéutica del antagonista, donde el trastorno se trata, inhibe, o alivia y donde el antagonista de IL-1 es una proteína de fusión como se define en la invención.

15 La invención incluye la administración del antagonista de IL-1 por medio de cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, la administración por medio de las rutas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica u oral. Preferiblemente, la administración es mediante inyección subcutánea o intravenosa o infusión intravenosa.

20 En realizaciones específicas, el sujeto se trata con una combinación de una trampa para IL-1 y un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico es un antagonista adicional de IL-1 y/o co-terapias tales como inhibidores de la síntesis de ácido úrico para inhibir la acumulación de ácido úrico en el organismo, por ejemplo, alopurinol, promotores de la excreción de ácido úrico para acelerar la rápida excreción de ácido úrico acumulado en el organismo, por ejemplo, probenecida, sulfpirazona y/o benzbromarona son ejemplos de promotores de la excreción de ácido úrico; corticosteroides; fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE); y/o colchicina.

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un antagonista de IL-1 definido en la invención como primer agente terapéutico, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre otro antagonista de IL-1, un corticosteroide, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) y colchicinas, en la fabricación de un medicamento para tratar, inhibir, o aliviar un trastorno reumático metabólico asociado con
30 hiperuricemia donde el trastorno reumático metabólico es la gota.

35 En un tercer aspecto, la invención ofrece el uso de un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) en la fabricación de un medicamento para tratar, inhibir o aliviar un trastorno reumático metabólico asociado con hiperuricemia, donde el antagonista de IL-1 es una proteína de fusión que comprende una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular de la IL-1RAcP humana, una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular del IL-1R1 humano, y un componente multimerizante, y el trastorno reumático metabólico es la gota. Preferiblemente, el antagonista de IL-1 es la proteína de fusión mostrada en la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 10 (rilonacept). En una realización preferida, el trastorno reumático metabólico es la gota activa crónica (refractaria). Más específicamente, en una realización, el rilonacept se administra subcutáneamente en forma de una dosis inicial entre alrededor de 250-500 mg, seguido de
40 una o más dosis de 125-250 mg administradas subcutáneamente.

45 En un cuarto aspecto, la invención proporciona el uso de un antagonista de IL-1 como se definen más arriba como primer agente terapéutico, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre otro antagonista de IL-1, un corticosteroide, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) y colchicina, en la fabricación de un medicamento para tratar, inhibir, o aliviar un trastorno reumático metabólico asociado con la hiperuricemia, donde el trastorno reumático metabólico es la gota. La administración del primer y el segundo agentes terapéuticos puede ser por separado, simultáneamente, o sucesivamente.

50 Otros objetos y ventajas se harán evidentes a partir de una revisión de la descripción detallada subsiguiente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

55 Antes de describir los presentes métodos, se debe entender que esta invención no está limitada a métodos concretos, y que las condiciones experimentales descritas, en cuanto a los propios métodos y condiciones pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir realizaciones concretas solamente, y no está destinada a ser limitante, puesto que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

60 Según se utiliza en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "uno", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. De este modo por ejemplo, una referencia a "un método" incluye uno o más métodos, y/o etapas del tipo descrito en la presente memoria y/o que serán evidentes para los expertos en la técnica después de leer esta descripción y demás.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el significado comúnmente comprendido por un experto normal en la técnica a la cual pertenece esta invención. Aunque se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen a continuación los métodos y materiales preferidos.

Trastornos Reumáticos Metabólicos Asociados con la Hiperuricemia

La gota es un grupo de trastornos reumáticos metabólicos asociados con hiperuricemia y es la causa más común de artropatía inflamatoria en hombres de mediana edad. La gota es esencialmente un trastorno del metabolismo del urato. El depósito de cristales de urato en individuos hiperuricémicos produce gota aguda, caracterizada por un dolor angustioso e inflamación de comienzo rápido, que afecta muy frecuentemente a la primera articulación metatarsofalángica. La hiperuricemia está asociada con un incremento del riesgo de desarrollar gota y éste aumenta con el grado y la duración de la hiperuricemia.

El tratamiento de la gota pretende aliviar el dolor y la inflamación del ataque agudo, y reducir la incidencia de los ataques recurrentes. Las terapias dietéticas y farmacológicas de disminución de urato principalmente pretenden evitar la lesión clínica de las articulaciones. Los enfoques comunes para el tratamiento de la gota aguda son los corticosteroides, los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), y la colchicina. Los efectos secundarios de estos fármacos, concretamente en la población débil, de edad avanzada que experimentan la mayor incidencia de gota aguda, pueden ser graves. Un enfoque de la prevención de la gota recurrente es el uso de un inhibidor de la xantina oxidasa, alopurinol. No obstante, el alopurinol puede tener graves efectos secundarios tales como el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (véase, por ejemplo, Arellano et al. (1993) Ann Pharmacother 27:337-343).

Los fármacos alternativos para la prevención de la gota incluyen el agente uricosurico sulfipirazona, limitado por su perfil de efectos secundarios, y la benzbromarona y la probenecida. El fenofibrato, un fármaco bien conocido en el tratamiento de diferentes formas de hiperlipidemia, ha sido propuesto para el tratamiento de la hiperuricemia.

Pseudogota

La pseudogota es un tipo de artritis que, como su nombre indica, puede causar síntomas similares a la gota, pero en reacción a un tipo diferente de depósito de cristales. La pseudogota, referida a veces como enfermedad de depósito de pirofosfato de calcio, puede ocasionar graves episodios de dolor localizado e hinchazón produciendo la incapacidad durante días o semanas. También puede causar más artritis crónica que se parece a la osteoartritis o la artritis reumatoide. Las rodillas son a menudo las más implicadas, pero pueden resultar afectados las muñecas, los hombros, los tobillos, los codos o las manos. La pseudogota está causada cuando los depósitos de cristales de pirofosfato de calcio se acumulan en una articulación.

Antagonistas de Trampas para IL-1

Las trampas para interleuquina-1 (IL-1) son multímeros de proteínas de fusión que contienen componentes receptores de IL-1 y un componente multimerizante capaz de interactuar con el componente multimerizante presente en otra proteína de fusión para formar una estructura de orden superior, tal como un dímero. Las trampas para citoquinas son una ampliación novedosa del concepto de fusión de receptor-Fc ya que incluyen dos componentes receptores distintos que se unen a una única citoquina, dando como resultado la generación de antagonistas que incrementan considerablemente la afinidad por encima de la ofrecida por los reactivos de un único componente. De hecho, las trampas para citoquinas que se describen en la presente memoria están entre los bloqueadores de citoquinas más potentes jamás descritos. En resumen, las trampas para citoquinas denominadas trampas para IL-1 están constituidas por el dominio extracelular de IL-1R Tipo I (IL-1 RI) o Tipo II (IL-1 RII) humano seguido del dominio extracelular de la Proteína Accesorio de la IL-1 (IL-1AcP) humana, seguido de un componente multimerizante. En una realización preferida, el componente multimerizante es un dominio derivado de inmunoglobulina, tal como, por ejemplo, la región Fc de IgG humana, incluyendo parte de la región bisagra, los dominios CH2 y CH3. Se puede seleccionar un dominio derivado de inmunoglobulina entre cualquiera de las clases principales de inmunoglobulinas, incluyendo IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y cualquier subclase o isotipo, p. ej. IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; IgA-1 e IgA-2. Alternativamente, las trampas para IL-1 están constituidas por el dominio extracelular de la IL-1AcP humana, seguido del dominio extracelular de IL-1 RI o IL-1R11 humano, seguido de un componente multimerizante. Para una descripción más detallada de las trampas para IL-1, véase el documento WO 00/18932. Las trampas para IL-1 preferidas tienen la secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, y 26, o una proteína sustancialmente idéntica con una identidad de al menos 95% con una secuencia de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, o 26, y capaz de unirse a IL1 e inhibirla. Muy preferiblemente, el antagonista de IL-1 es la proteína con el SEQ ID NO: 10 (riloncept).

En realizaciones específicas, el antagonista de IL-1 comprende un fragmento de anticuerpo capaz de unirse a IL-1 α , IL-1 β , IL-1R1 y/o IL-1RAcP, o a un fragmento de los mismos. La realización preferida sería un antagonista de IL-1 β . Se describe una realización de un antagonista de IL-1 que comprende uno o más fragmentos de anticuerpo, por ejemplo, Fv de cadena sencilla (scFv), en el documento U.S. 6.472.179. En todas las realizaciones de antagonistas de IL-1 que comprenden uno o más componentes derivados de anticuerpos específicos para IL-1 o un receptor de IL-1, los componentes se pueden disponer en varias configuraciones, p. ej., uno o varios componentes del receptor de IL-1-uno o varios scFv-componente multimerizante; uno o varios componentes del receptor de IL-1-componente multimerizante-uno o varios scFv; uno o varios scFv-uno o varios componentes del receptor de IL-1-componente multimerizante, ScFv-ScFv-Fc, etc., siempre que la molécula o multímero sea capaz de inhibir la actividad biológica de IL-1.

Población de Tratamiento

La presente invención proporciona un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) para su uso en un método de tratamiento de la pseudogota y de los trastornos reumáticos metabólicos asociados con la hiperuricemia para pacientes humanos que padecen los mismos, donde el trastorno reumático metabólico es la gota. Las poblaciones de tratamiento son por consiguiente sujetos humanos diagnosticados de pseudogota o gota. La invención incluye un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano en riesgo de padecer un episodio de gota recurrente o de desarrollar gota o pseudogota.

Métodos de Administración

La invención ofrece métodos de tratamiento que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un agente de la invención. En un aspecto preferido, el agente está sustancialmente purificado (p. ej., sustancialmente libre de sustancias que limitan su efecto o producen efectos secundarios no deseados).

Se conocen diferentes sistemas de liberación y se pueden utilizar para administrar un agente de la invención, p. ej., encapsulación de liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar el compuesto, endocitosis mediada por receptores (véase, p. ej., Wu y Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432), construcción de un ácido nucleico como parte de un vector retroviral u otro vector, etc. Los métodos de introducción pueden ser entéricos o parenterales e incluyen, pero no están limitados a, las rutas intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, epidural, y oral. Los compuestos se pueden administrar mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo por medio de infusión o inyección en embolada, por medio de absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se pueden administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser generalizada o local. Además, puede ser deseable introducir las composiciones farmacéuticas de la invención en el sistema nervioso central por medio de cualquier ruta adecuada, incluyendo la inyección intraventricular e intratecal; la inyección intraventricular puede ser facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya. También se puede emplear la administración pulmonar, p. ej., mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerosolizante.

En una realización específica, puede ser deseable administrar las composiciones farmacéuticas de la invención localmente a la zona que necesite tratamiento; esto se puede lograr, por ejemplo, y no a modo de limitación, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, p. ej., mediante inyección, por medio de un catéter, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, fibras, sustitutos comerciales de piel o balones o separadores intraluminales para angioplastia.

En otra realización, el agente activo puede ser liberado en una vesícula, en un liposoma concreto (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533). En otra realización más, el agente activo se puede repartir en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede utilizar una bomba (véase Langer (1990) más arriba). En otra realización, se pueden utilizar materiales poliméricos (véase Howard et al. (1989) J. Neurosurg. 71:105). En otra realización en la que el agente activo de la invención es un ácido nucleico que codifica una proteína, el ácido nucleico se puede administrar *in vivo* para promover la expresión de su proteína codificada, construyéndolo como parte de un vector de expresión de ácido nucleico apropiado y administrándolo de manera que se vuelva intracelular, p. ej., por medio del uso de un vector retroviral (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.980.286), o por medio de inyección directa, o mediante el uso de bombardeo con micropartículas (p. ej., una pistola génica; Biolistic, Dupont), o mediante recubrimiento con lípidos o receptores de la superficie celular o agentes de transfección, o administrándolo unido a un péptido de tipo homeobox que se sabe que penetra en el núcleo (véase p. ej., Joliot et al. 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868), etc. Alternativamente, se puede introducir un ácido nucleico intracelularmente e incorporarlo al ADN de la célula anfitriona para su expresión, mediante recombinación homóloga.

Terapias Combinadas

En numerosas realizaciones, los antagonistas de IL-1 de la presente invención se pueden administrar combinados con uno o más compuestos o terapias adicionales. La terapia combinada puede ser separada, simultánea o sucesiva. Las trampas para IL-1 de la invención se pueden combinar, por ejemplo, con agentes inhibidores del TNF tales como etanercept (ENBREL®, Amgen), infliximab (REMICADE®, Centocor), HUMIRA® (Abbott). La terapia combinada también puede incluir el tratamiento con fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento o la prevención de la gota, incluyendo corticosteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE); colchicina; inhibidores de xantina oxidasa tales como alopurinol; agentes uricosuricos sulfpirazona, benzbromarona y probenecida; y fenofibrato. Los agentes co-terapéuticos preferidos incluyen AINE, esteroides y/o colchicina.

Composiciones Farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del Gobierno Federal o de un estado o enumerado en la Farmacopea de los EEUU u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más concretamente en seres humanos. El término "portador" hace referencia a un diluyente, coadyuvante, excipiente, o vehículo con el cual se administra el agente terapéutico. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos que tienen su origen en el petróleo, o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición se puede formular en forma de supositorio, con aglutinantes tradicionales y portadores tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir portadores convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin.

En una realización preferida, la composición se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios en forma de una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a seres humanos. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lidocaína para calmar el dolor en el lugar de la inyección. Cuando la composición se va a administrar por medio de infusión, ésta se puede dispensar con una botella para infusión que contiene agua o solución salina de calidad farmacéutica estéril. Cuando la composición se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyectables de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Los agentes activos de la invención se pueden formular como formas neutras o salinas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con grupos amino libres tales como aquellos derivados de los ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y aquellas formadas con grupos carboxilo libres tales como los derivados de hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio, férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, etc.

La cantidad del agente activo de la invención que será eficaz en el tratamiento de la hipersensibilidad de tipo retardado puede ser determinada mediante técnicas clínicas convencionales basadas en la presente descripción. Además, se pueden emplear opcionalmente análisis *in vitro* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se va a emplear en la formulación también dependerá de la ruta de administración, y de la gravedad de la afección, y se debe decidir de acuerdo con el criterio del médico y con las circunstancias de cada sujeto.

Para la administración generalizada, se puede estimar inicialmente la dosis terapéuticamente eficaz a partir de análisis *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluye la CI_{50} determinada en un cultivo celular. Dicha información se puede utilizar para determinar más exactamente dosis útiles en seres humanos. Las dosificaciones iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, p. ej., modelos animales, utilizando mecanismos que son bien conocidos en la técnica. Un experto normal en la técnica podría optimizar fácilmente la administración a seres humanos basándose en datos de animales.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una declaración y una descripción completas de cómo elaborar y utilizar los métodos y composiciones de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los autores de la invención consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (p. ej., cantidades, temperaturas, etc.) pero se deberán notificar algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados Centígrados, y la presión es la atmosférica o próxima a ella.

Ejemplo 1. Un Estudio Piloto Controlado por Placebo, de Fase I/II de la Seguridad, Tolerabilidad, y Actividad Clínica de Rilonacept para el Tratamiento de la Gota Activa Crónica

La gota es una enfermedad común con una incidencia creciente. Existen aproximadamente 5 Millones de Americanos con gota. Las necesidades médicas no están totalmente satisfechas; un gran número de individuos o bien son intolerantes o bien no son buenos candidatos para las estrategias terapéuticas o profilácticas actuales. Este estudio explora la actividad del rilonacept en un extremo del espectro de la gota: gota activa crónica (refractaria). Los resultados de este estudio pueden o no ser indicativos de la utilidad potencial del rilonacept en la gota activa aguda o en la prevención de los brotes de gota; sin embargo, la actividad en esta situación sugiere un beneficio potencial. La población con gota activa crónica (refractaria), si bien es pequeña, representa una situación real de necesidad médica.

Objetivo Principal: Evaluar la seguridad de rilonacept en sujetos con gota activa, crónica, que tienen al menos una articulación continuamente inflamada.

Objetivos Secundarios: (1) Comparar los cambios en el interior del sujeto en la puntuación del dolor auto-referida (EVA) durante la fase de pre-inclusión con placebo y la fase de tratamiento activo; (2) evaluar los cambios en las Evaluaciones Globales de Sujeto y Médico durante las fases de pre-inclusión con placebo y de tratamiento activo; (3) evaluar el efecto de rilonacept sobre la proteína C reactiva (CRP) y la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) en sujetos con gota activa crónica.

Brazos y Cohortes del Estudio: Se escrutan los sujetos el Día -7; se inicia una pre-inclusión con placebo ciega de dos semanas en la visita Inicial (2 x 2 ml de placebo para rilonacept SQ); Se administran subcutáneamente 320 mg de rilonacept en un ciego sencillo en la visita de la Semana 2 y después los sujetos se auto-inyectan 160 mg/semana en casa. Se producen visitas cada dos semanas hasta la Semana 8. Se evalúan el ensayo cutáneo PPD, CXR, los criterios de inclusión/exclusión en la visita de Escrutinio. La técnica de auto-inyección se enseña en el Escrutinio y al Inicio. Las recogidas de muestras de laboratorio se producen en el Escrutinio, al Inicio, las Semanas 2, 4, y 8. Se produce una visita de seguimiento la Semana 14.

Tamaño de la Muestra y Número de Sitios: N = 5 de hasta 5 sitios de los Estados Unidos.

Suministro de Fármaco: Placebo. 5 sujetos x 2 viales = 10 viales + 30% de exceso = 13 viales; Rilonacept: 5 sujetos x 8 viales = 48 viales + 30% de exceso = 66 viales, 3 viales por kit.

Criterios de Seleccionabilidad del Sujeto. Criterios de Inclusión: (1) Varón o mujer \geq 21 años; (2) Gota monoarticular o poliarticular activa, crónica (\geq 1 articulaciones continuamente inflamadas debido a la gota, \pm tofos); (3) EVA puntuación en la escala de dolor de 10 puntos de \geq 3 (esto es, moderado o mayor) debido a dolor/inflamación de las articulaciones; (4) sujetos para los cuales las terapias convencionales son ineficaces o están asociadas con riesgos relacionados con los efectos secundarios.

Criterios de Exclusión: (1) Receptor de transplante de órganos; (2) infección activa actual; (3) creatinina en suero $<$ 2,5 mg/dL; (4) otra afección artrítica que pudiera interferir en las evaluaciones.

Criterio de Valoración Principal: Perfil de tolerabilidad y seguridad del rilonacept.

Criterios de Valoración Secundarios: (1) El cambio desde el Inicio hasta la Semanas 8 en la puntuación de dolor del sujeto (escala EVA de 10 cm); (2) el cambio desde el Inicio hasta la Semana 8 en la Evaluación Global del Sujeto; (3) el cambio desde el Inicio hasta la Semana 8 en la Evaluación Global del Médico; (4) el cambio desde el Inicio hasta la Semana 8 en ESR y CRP.

Ejemplo 2. Seguridad del Rilonacept en Sujetos con Artritis Gotosa Activa Crónica.

Estudio de entrecruzamiento de monosecuencias, controlado por placebo, ciego sencillo, no aleatorizado, multi-céntrico, de 14 semanas de rilonacept en sujetos con artritis gotosa monoarticular o poliarticular activa crónica. Los

sujetos reciben 2 semanas de placebo en ciego sencillo seguido de una dosis de carga de inyecciones subcutáneas de 320 mg de rilonacept, seguido de inyecciones subcutáneas semanales durante 5 semanas de 160 mg de rilonacept. Población del Estudio. La población del estudio incluyó sujetos adultos (al menos 18 años de edad, varones o mujeres) con artritis gotosa monoarticular o poliarticular activa crónica diagnosticada por un médico durante al menos 6 meses con al menos una articulación continuamente inflamada (auto-referido o de otro modo) durante ≥ 4 semanas, un diagnóstico de gota basado en un historial de presencia de cristales en el análisis de fluido sinovial, ácido úrico en suero elevado de manera crónica, y/o tofos; una puntuación en la escala de incremento de dolor en la Escala Visual Analógica de al menos 3 debido a dolor/inflamación en la articulación tanto en las Visitas de Escrutinio como Inicial, y sujetos para los cuales las terapias convencionales para la gota son menos eficaces o están asociadas con riesgos relacionados con los efectos secundarios.

Diseño del Estudio. Este estudio fue un estudio de entrecruzamiento de monosecuencias, controlado por placebo, ciego sencillo, no aleatorizado, multi-céntrico, de 14 semanas de la trampa para IL-1 (rilonacept) en sujetos con artritis gotosa monoarticular o poliarticular, activa crónica. Los sujetos recibieron 2 semanas de placebo ciego sencillo seguido de una dosis de carga de inyecciones subcutáneas de 320 mg de rilonacept, seguido de inyecciones subcutáneas semanales durante 5 semanas de 160 mg de rilonacept. El estudio se llevó a cabo en aproximadamente 12 sitios de los Estados Unidos. Este estudio incluye un diseño de entrecruzamiento de monosecuencias para los sujetos enrolados: Tratamiento 1: Inyecciones de placebo durante dos semanas; Tratamiento 2: Inyecciones de rilonacept durante seis semanas. Se utilizó la estadística descriptiva para evaluar la seguridad y la eficacia del rilonacept en la gota. Aproximadamente se enrolaron 10 sujetos para recibir placebo (2 semanas) y rilonacept (6 semanas) administrados subcutáneamente. Los sujetos recibieron un total de dos dosis de placebo (los días 0 y 7 del estudio) y seis dosis de rilonacept los Días 14, 21, 28, 35, 42, y 49 durante el estudio. No se permitió el incremento gradual de la dosis. Los sujetos fueron evaluados para determinar la eficacia y seguridad de manera regular con observaciones clínicas y mediciones de laboratorio que incluían anticuerpos anti-rilonacept, hs-CRP y ESR. La estructura global del estudio incluyó los siguientes períodos: Período de escrutinio: Procedimientos de escrutinio ocurridos en los 7 días de inicio del estudio e incluyó la obtención del consentimiento informado y las evaluaciones para determinar la seleccionabilidad para la participación en el estudio. Inicio: En la visita Inicial (día 0), se confirmó la seleccionabilidad, y se enroló al sujeto. Se realizaron las evaluaciones iniciales. Se administró la primera inyección de placebo, y se dispensó un vial de placebo. Período de Tratamiento con Placebo: Durante el período de tratamiento (Día 0 a Semana 2), los pacientes recibieron la medicación del estudio con placebo, se llevaron a cabo las evaluaciones de eficacia; se llevaron a cabo las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad, incluyendo muestras de sangre y orina para el ensayo de laboratorio clínico. Período de tratamiento Activo: Durante el período de tratamiento (Semana 2 a Semana 8), los pacientes recibieron la medicación activa del estudio, se llevaron a cabo las evaluaciones de eficacia; se llevaron a cabo evaluaciones de seguridad y tolerabilidad, incluyendo muestras de orina y sangre para el ensayo de laboratorio clínico. Las muestras de sangre se recogieron para determinar los biomarcadores, niveles en plasma de trampa para IL-1 (rilonacept), y anticuerpos para rilonacept. Seguimiento: La Semana 14, se llevaron a cabo las evaluaciones de los signos vitales, el peso corporal, los eventos adversos, y las medicaciones concomitantes. Se recogieron muestras de sangre para determinar los biomarcadores, los niveles en plasma de rilonacept, los anticuerpos para rilonacept. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La primera columna enumera los parámetros evaluados; la columna 2 (respuesta a placebo) compara las mediciones de los parámetros obtenidas en la Semana 2 con las medidas el Día 0; columna 3 (respuesta de rilonacept) compara las mediciones de los parámetros obtenidas la Semana 8 con las de la Semana 2; y la columna 4 (efecto de la retirada del tratamiento con rilonacept) compara las mediciones de los parámetros obtenidas la Semana 14 con las obtenidas la Semana 2.

Resultados. – Durante el tratamiento con placebo, no hubo tendencia aparente hacia la mejora en ninguno de los parámetros clínicos ni en CRP. Asimismo, durante el tratamiento con placebo, no existe evidencia de mejora. Al final del tratamiento con rilonacept, la proporción de respondedores es significativamente mejor que una respuesta al placebo de 10%, con independencia de cómo se definiera la respuesta ($p < 0,01$). Asimismo, hubo una reducción significativa en el dolor auto-referido por el paciente ($p = 0,02$). Cuando se retiró el tratamiento con rilonacept, disminuyó la tendencia a la eficacia y regresó el dolor. Estos resultados sugieren que la respuesta al placebo es mínima, y no se observa reducción en el dolor hasta que se administra el tratamiento con rilonacept.

Tabla 1

| Evaluación | Respuesta al Placebo | Respuesta al Rilonacept | | | Efectos de la Retirada del Tratamiento con Rilonacept |
|--|----------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|---|
| | | Cambio Día 0-semana 2 | Cambio Semana 2-4 | Cambio Semana 2-4 | Cambio Semana 2-8 |
| Evaluación del Dolor del Sujeto | 0,96 | 0,046 | 0,07 | 0,02 | 0,07 |
| Evaluación Global del Médico | 0,09 | 0,4 | 0,8 | 0,2 | 0,02 |
| Evaluación Global del Sujeto | 1,0 | 0,07 | 0,14 | 0,06 | 0,02 |
| Número de Articulaciones Afectadas | 0,3 | 0,7 | 0,9 | 0,099 | 0,95 |
| Puntuaciones Ajustadas a los Síntomas para las Articulaciones Afectadas (máximo de 3 por articulación) | 0,2 | 0,7 | 0,8 | 0,04 | 0,3 |
| Puntuaciones Ajustadas de Gravedad-y-Síntomas para las Articulaciones Afectadas (máximo de 9 por articulación) | 0,2 | 0,2 | 0,8 | 0,04 | 0,14 |
| Cambio para CRP Inicial | 0,5 | 0,002 | 0,004 | 0,004 | 0,04 |

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

5 <120> Uso de Antagonistas de IL-1 para Tratar la Gota y la Pseudogota

<130> 5060A-WO

<140> pendiente de cesión

10 <141> 2006-10-19

<150> 60/853, 385

<151> 2006-10-20

15 <160> 26

<170> FastSEQ para windows Versión 3.0

<210> 1

20 <211> 2733

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 1

25

```

atg gtg ctt ctg tgg tgt gta gtg agt ctc tac ttt tat gga atc ctg      48
caa agt gat gcc tca gaa cgc tgc gat gac tgg gga cta gac acc atg      96
agg caa atc caa gtg ttt gaa gat gag cca gct cgc atc aag tgc cca     144
ctc ttt gaa cac ttc ttg aaa ttc aac tac agc aca gcc cat tca gct     192
ggc ctt act ctg atc tgg tat tgg act agg cag gac cgg gac ctt gag     240
gag cca att aac ttc cgc ctc ccc gag aac cgc att agt aag gag aaa     288
gat gtg ctg tgg ttc cgg ccc act ctc ctc aat gac act ggc aac tat     336
acc tgc atg tta agg aac act aca tat tgc agc aaa gtt gca ttt ccc     384
ttg gaa gtt gtt caa aaa gac agc tgt ttc aat tcc ccc atg aaa ctc     432
cca gtg cat aaa ctg tat ata gaa tat ggc att cag agg atc act tgt     480
cca aat gta gat gga tat ttt cct tcc agt gtc aaa ccg act atc act     528
tgg tat atg ggc tgt tat aaa ata cag aat ttt aat aat gta ata ccc     576
gaa ggt atg aac ttg agt ttc ctc att gcc tta att tca aat aat gga     624
aat tac aca tgt gtt gtt aca tat cca gaa aat gga cgt acg ttt cat     672
ctc acc agg act ctg act gta aag gta gta ggc tct cca aaa aat gca     720
gtg ccc cct gtg atc cat tca cct aat gat cat gtg gtc tat gag aaa     768
gaa cca gga gag gag cta ctc att ccc tgt acg gtc tat ttt agt ttt     816
ctg atg gat tct cgc aat gag gtt tgg tgg acc att gat gga aaa aaa     864
cct gat gac atc act att gat gtc acc att aac gaa agt ata agt cat     912
agt aga aca gaa gat gaa aca aga act cag att ttg agc atc aag aaa     960
gtt acc tct gag gat ctc aag cgc agc tat gtc tgt cat gct aga agt    1008
gcc aaa ggc gaa gtt gcc aaa gca gcc aag gtg aag cag aaa gtg cca    1056
gct cca aga tac aca gtg tcc ggt ggc gcy cct atg ctg agc gag gct    1104
gat aaa tgc aag gaa cgt gaa gaa aaa ata att tta gtg tca tct gca    1152
aat gaa att gat gtt cgt ccc tgt cct ctt aac cca aat gaa cac aaa    1200
ggc act ata act tgg tat aag gat gac agc aag aca cct gta tct aca    1248
gaa caa gcc tcc agg att cat caa cac aaa gag aaa ctt tgg ttt gtt    1296
cct gct aag gtg gag gat tca gga cat tac tat tgc gtg gta aga aat    1344
tca tct tac tgc ctc aga att aaa ata agt gca aaa ttt gtg gag aat    1392
gag cct aac tta tgt tat aat gca caa gcc ata ttt aag cag aaa cta    1440
ccc gtt gca gga gac gga gga ctt gtg tgc cct tat atg gag ttt ttt    1488
aaa aat gaa aat aat gag tta cct aaa tta cag tgg tat aag gat tgc    1536
aaa cct cta ctt ctt gac aat ata cac ttt agt gga gtc aaa gat agg    1584
ctc atc gtg atg aat gtg gct gaa aag cat aga ggg aac tat act tgt    1632

```

ES 2 389 314 T3

```

cat gca tcc tac aca tac ttg ggc aag caa tat cct att acc cgg gta 1680
ata gaa ttt att act cta gag gaa aac aaa ccc aca agg cct gtg att 1728
gtg agc cca gct aat gag aca atg gaa gta gac ttg gga tcc cag ata 1776
caa ttg atc tgt aat gtc acc ggc cag ttg agt gac att gct tac tgg 1824
aag tgg aat ggg tca gta att gat gaa gat gac cca gtg cta ggg gaa 1872
gac tat tac agt gtg gaa aat cct gca aac aaa aga agg agt acc ctc 1920
atc aca gtg ctt aat ata tcg gaa att gag agt aga ttt tat aaa cat 1968
cca ttt acc tgt ttt gcc aag aat aca cat ggt ata gat gca gca tat 2016
atc cag tta ata tat cca gtc act aat tcc gga gac aaa act cac aca 2064
tgc cca ccg tgc cca cca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 2112
ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 2160
gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 2208
aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca 2256
aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc 2304
ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc 2352
aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc 2400
aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca 2448
tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc 2496
aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg 2544
cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 2592
ggc tcc ttc ttc ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 2640
cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 2688
aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 2730
tga 2733

```

5 <210> 2
 <211> 910
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 2

```

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

```

Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys
 245 250 255
 Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe
 260 265 270
 Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys
 275 280 285
 Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His
 290 295 300
 Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys
 305 310 315 320
 Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser
 325 330 335
 Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro
 340 345 350
 Ala Pro Arg Tyr Thr Val Ser Gly Gly Ala Pro Met Leu Ser Glu Ala
 355 360 365
 Asp Lys Cys Lys Glu Arg Glu Lys Ile Ile Leu Val Ser Ser Ala
 370 375 380
 Asn Glu Ile Asp Val Arg Pro Cys Pro Leu Asn Pro Asn Glu His Lys
 385 390 395 400
 Gly Thr Ile Thr Trp Tyr Lys Asp Asp Ser Lys Thr Pro Val Ser Thr
 405 410 415
 Glu Gln Ala Ser Arg Ile His Gln His Lys Glu Lys Leu Trp Phe Val
 420 425 430
 Pro Ala Lys Val Glu Asp Ser Gly His Tyr Tyr Cys Val Val Arg Asn
 435 440 445
 Ser Ser Tyr Cys Leu Arg Ile Lys Ile Ser Ala Lys Phe Val Glu Asn
 450 455 460
 Glu Pro Asn Leu Cys Tyr Asn Ala Gln Ala Ile Phe Lys Gln Lys Leu
 465 470 475 480
 Pro Val Ala Gly Asp Gly Gly Leu Val Cys Pro Tyr Met Glu Phe Phe
 485 490 495
 Lys Asn Glu Asn Asn Glu Leu Pro Lys Leu Gln Trp Tyr Lys Asp Cys
 500 505 510
 Lys Pro Leu Leu Leu Asp Asn Ile His Phe Ser Gly Val Lys Asp Arg
 515 520 525
 Leu Ile Val Met Asn Val Ala Glu Lys His Arg Gly Asn Tyr Thr Cys
 530 535 540
 His Ala Ser Tyr Thr Tyr Leu Gly Lys Gln Tyr Pro Ile Thr Arg Val
 545 550 555 560
 Ile Glu Phe Ile Thr Leu Glu Glu Asn Lys Pro Thr Arg Pro Val Ile
 565 570 575
 Val Ser Pro Ala Asn Glu Thr Met Glu Val Asp Leu Gly Ser Gln Ile
 580 585 590
 Gln Leu Ile Cys Asn Val Thr Gly Gln Leu Ser Asp Ile Ala Tyr Trp
 595 600 605
 Lys Trp Asn Gly Ser Val Ile Asp Glu Asp Asp Pro Val Leu Gly Glu
 610 615 620
 Asp Tyr Tyr Ser Val Glu Asn Pro Ala Asn Lys Arg Arg Ser Thr Leu
 625 630 635 640
 Ile Thr Val Leu Asn Ile Ser Glu Ile Glu Ser Arg Phe Tyr Lys His
 645 650 655
 Pro Phe Thr Cys Phe Ala Lys Asn Thr His Gly Ile Asp Ala Ala Tyr
 660 665 670
 Ile Gln Leu Ile Tyr Pro Val Thr Asn Ser Gly Asp Lys Thr His Thr
 675 680 685
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 690 695 700
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 705 710 715 720
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

ES 2 389 314 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| | | | | 725 | | | | | | 730 | | | | | 735 | | |
| Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | | |
| | | | | 740 | | | | | | | | | 750 | | | | |
| Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | | |
| | | | | 755 | | | | | | | | | 765 | | | | |
| Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | | |
| | | | | 770 | | | | | | | | | 780 | | | | |
| Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | | |
| | | | | 785 | | | | | | | | | 795 | | 800 | | |
| Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | | |
| | | | | 805 | | | | | | | | | 815 | | | | |
| Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | | |
| | | | | 820 | | | | | | | | | 830 | | | | |
| Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | | |
| | | | | 835 | | | | | | | | | 845 | | | | |
| Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | | |
| | | | | 850 | | | | | | | | | 860 | | | | |
| Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | | |
| | | | | 865 | | | | | | | | | 875 | | 880 | | |
| Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | | |
| | | | | 885 | | | | | | | | | 895 | | | | |
| Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys | | | | |
| | | | | 900 | | | | | | | | | 910 | | | | |

<210> 3
 5 <211> 2703
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 3

10

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------|
| atggtggttac | tcagacttat | ttgtttcata | gctctactga | tttcttctct | ggaggctgat | 60 |
| aaatgcaagg | aacgtgaaga | aaaaataatt | ttagtgtcat | ctgcaaatga | aatgatggt | 120 |
| cgtcctgtc | ctcttaacc | aaatgaacac | aaaggcacta | taacttggta | taaggatgac | 180 |
| agcaagacac | ctgtatctac | agaacaagcc | tccaggattc | atcaacacaa | agagaaactt | 240 |
| tggtttgttc | ctgctaaggt | ggaggattca | ggacattact | attgctgggt | aagaaattca | 300 |
| tcttactgcc | tcagaattaa | aataagtgca | aaatttgtgg | agaatgagcc | taacttatgt | 360 |
| tataatgac | aagccatatt | taagcagaaa | ctaccggtg | caggagacgg | aggacttgtg | 420 |
| tgcccttata | tggagttttt | taaaaatgaa | aataatgagt | tacctaaatt | acagtgggat | 480 |
| aaggattgca | aacctctact | tcttgacaat | atacacttta | gtggagtcaa | agataggctc | 540 |
| atcgtgatga | atgtggctga | aaagcataga | gggaactata | cttgtcatgc | atcctacaca | 600 |
| tacttgggca | agcaatatcc | tattaccggg | gtaatagaat | ttattactct | agaggaaaac | 660 |
| aaaccacaa | ggcctgtgat | tgtgagccca | gctaatgaga | caatggaagt | agacttggga | 720 |
| tcccagatac | aactgatctg | taatgtcacc | ggccagtga | gtgacattgc | ttactggaag | 780 |
| tggaatgggt | cagtaattga | tgaagatgac | ccagtctag | gggaagacta | ttacagtgtg | 840 |
| gaaaatcctg | caaacaaaag | aaggagtacc | ctcatcacag | tgcttaatat | atcggaaatt | 900 |
| gagagtagat | ttataaaaca | tccatctacc | tgttttgcc | agaatacaca | tggtagatag | 960 |
| gcagcatata | tcagttaat | atatccagtc | actaattcag | aacgctgcga | tgactgggga | 1020 |
| ctagacacca | tgaggcaaat | ccaagtgttt | gaagatgagc | cagctcgcat | caagtgecca | 1080 |
| ctctttgaac | acttcttgaa | attcaactac | agcacagccc | atcagctgg | ccttactctg | 1140 |
| atctggtatt | ggactaggca | ggaccgggac | cttgaggagc | caattaactt | ccgcctcccc | 1200 |
| gagaaccgca | ttagtaagga | gaaagatgtg | ctgtggttcc | ggccactct | cctcaatgac | 1260 |
| actggcaact | atacctgcat | gttaaggaac | actacatatt | gcagcaaagt | tgcatctccc | 1320 |
| ttggaagtgt | ttcaaaaaga | cagctgtttc | aattccccca | tgaaactccc | agtgcataaa | 1380 |
| ctgtatatag | aatatggcat | tcagaggatc | acttgtccaa | atgtagatgg | atattttcct | 1440 |
| tccagtgtca | aaccgactat | cacttgggat | atgggctgtt | ataaaataca | gaattttaat | 1500 |
| aatgtaatac | ccgaaggtat | gaacttgagt | ttctcattg | ccttaatttc | aaataatgga | 1560 |
| aattacacat | gtgttggtac | atatccagaa | aatggacgta | cgtttcatct | caccaggact | 1620 |
| ctgactgtaa | aggtatgagg | ctctccaaaa | aatgcagtgc | cccctgtgat | ccattcacct | 1680 |
| aatgatcatg | tggctctatga | gaaagaacca | ggagaggagc | tactcattcc | ctgtacggtc | 1740 |
| tattttagtt | ttctgatgga | ttctcgcaat | gaggtttggt | ggaccattga | tggaaaaaaa | 1800 |
| cctgatgaca | tcactattga | tgtcaccatt | aacgaaagta | taagtcatag | tagaacagaa | 1860 |

ES 2 389 314 T3

```

gatgaaacaa gaactcagat tttgagcadc aagaaagtta cctctgagga tctcaagcgc 1920
agctatgtct gtcatgctag aagtgcctaa ggcgaagttg ccaaagcagc caaggtgaag 1980
cagaaagtgc cagctccaag atacacagtg gaatccggag acaaaactca cacatgcca 2040
ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc 2100
aaggacaccc tcatgatctc cggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc 2160
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 2220
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 2280
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 2340
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 2400
gtgtacaccc tgccccatc cggggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 2460
ctggtaaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 2520
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctat 2580
agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 2640
atgcattagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa 2700
tga 2703

```

5 <210> 4
 <211> 900
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 4

```

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

```

ES 2 389 314 T3

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | 320 |
| Ala | Ala | Tyr | Ile | Gln | Leu | Ile | Tyr | Pro | Val | Thr | Asn | Ser | Glu | Arg |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 |
| Asp | Asp | Trp | Gly | Leu | Asp | Thr | Met | Arg | Gln | Ile | Gln | Val | Phe | Glu |
| | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | Asp |
| Glu | Pro | Ala | Arg | Ile | Lys | Cys | Pro | Leu | Phe | Glu | His | Phe | Leu | Lys |
| | | | 355 | | | | | 360 | | | | 365 | | Phe |
| Asn | Tyr | Ser | Thr | Ala | His | Ser | Ala | Gly | Leu | Thr | Leu | Ile | Trp | Tyr |
| | | | 370 | | | | 375 | | | | | 380 | | Trp |
| Thr | Arg | Gln | Asp | Arg | Asp | Leu | Glu | Glu | Pro | Ile | Asn | Phe | Arg | Leu |
| 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | 400 |
| Glu | Asn | Arg | Ile | Ser | Lys | Glu | Lys | Asp | Val | Leu | Trp | Phe | Arg | Pro |
| | | | | 405 | | | | | 410 | | | | | 415 |
| Leu | Leu | Asn | Asp | Thr | Gly | Asn | Tyr | Thr | Cys | Met | Leu | Arg | Asn | Thr |
| | | | 420 | | | | | 425 | | | | | 430 | Thr |
| Tyr | Cys | Ser | Lys | Val | Ala | Phe | Pro | Leu | Glu | Val | Val | Gln | Lys | Asp |
| | | | 435 | | | | 440 | | | | | 445 | | Ser |
| Cys | Phe | Asn | Ser | Pro | Met | Lys | Leu | Pro | Val | His | Lys | Leu | Tyr | Ile |
| | 450 | | | | | 455 | | | | | 460 | | | Glu |
| Tyr | Gly | Ile | Gln | Arg | Ile | Thr | Cys | Pro | Asn | Val | Asp | Gly | Tyr | Phe |
| 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | 480 |
| Ser | Ser | Val | Lys | Pro | Thr | Ile | Thr | Trp | Tyr | Met | Gly | Cys | Tyr | Lys |
| | | | | 485 | | | | | 490 | | | | | Ile |
| Gln | Asn | Phe | Asn | Asn | Val | Ile | Pro | Glu | Gly | Met | Asn | Leu | Ser | Phe |
| | | | 500 | | | | | 505 | | | | | 510 | Leu |
| Ile | Ala | Leu | Ile | Ser | Asn | Asn | Gly | Asn | Tyr | Thr | Cys | Val | Val | Thr |
| | | | 515 | | | | 520 | | | | | | 525 | Tyr |
| Pro | Glu | Asn | Gly | Arg | Thr | Phe | His | Leu | Thr | Arg | Thr | Leu | Thr | Val |
| | | | 530 | | | 535 | | | | | 540 | | | Lys |
| Val | Val | Gly | Ser | Pro | Lys | Asn | Ala | Val | Pro | Pro | Val | Ile | His | Ser |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | 560 |
| Asn | Asp | His | Val | Val | Tyr | Glu | Lys | Glu | Pro | Gly | Glu | Glu | Leu | Leu |
| | | | | 565 | | | | | 570 | | | | | Ile |
| Pro | Cys | Thr | Val | Tyr | Phe | Ser | Phe | Leu | Met | Asp | Ser | Arg | Asn | Glu |
| | | | 580 | | | | | 585 | | | | | 590 | Val |
| Trp | Trp | Thr | Ile | Asp | Gly | Lys | Lys | Pro | Asp | Asp | Ile | Thr | Ile | Asp |
| | | | 595 | | | | 600 | | | | | | 605 | Val |
| Thr | Ile | Asn | Glu | Ser | Ile | Ser | His | Ser | Arg | Thr | Glu | Asp | Glu | Thr |
| | 610 | | | | | 615 | | | | | 620 | | | Arg |
| Thr | Gln | Ile | Leu | Ser | Ile | Lys | Lys | Val | Thr | Ser | Glu | Asp | Leu | Lys |
| 625 | | | | | 630 | | | | | 635 | | | | Arg |
| Ser | Tyr | Val | Cys | His | Ala | Arg | Ser | Ala | Lys | Gly | Glu | Val | Ala | Lys |
| | | | | 645 | | | | | 650 | | | | | Ala |
| Ala | Lys | Val | Lys | Gln | Lys | Val | Pro | Ala | Pro | Arg | Tyr | Thr | Val | Glu |
| | | | 660 | | | | 665 | | | | | | 670 | Ser |
| Gly | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu |
| | | 675 | | | | | 680 | | | | | 685 | | Leu |
| Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr |
| | 690 | | | | | 695 | | | | | 700 | | | Leu |
| Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val |
| 705 | | | | | 710 | | | | | 715 | | | | 720 |
| His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val |
| | | | | 725 | | | | | 730 | | | | | Glu |
| Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser |
| | | | 740 | | | | 745 | | | | | | 750 | Thr |
| Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu |
| | | 755 | | | | | 760 | | | | | 765 | | Asn |
| Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala |
| | 770 | | | | | 775 | | | | | 780 | | | Pro |
| Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro |
| 785 | | | | | 790 | | | | | 795 | | | | Gln |
| | | | | | | | | | | | | | | 800 |
| Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln |
| | | | | 805 | | | | | | 810 | | | | 815 |
| Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala |
| | | | 820 | | | | | 825 | | | | | | Val |
| Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr |
| | | | 835 | | | | 840 | | | | | 845 | | Pro |
| Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu |
| | 850 | | | | | 855 | | | | | 860 | | | Thr |
| Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser |
| 865 | | | | | 870 | | | | | 875 | | | | 880 |
| Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser |
| | | | | 885 | | | | | 890 | | | | | Leu |
| Ser | Pro | Gly | Lys | | | | | | | | | | | 900 |

ES 2 389 314 T3

<210> 5
 <211> 2709
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 5

```

atgggtgttac tcagacttat ttgtttcata gctctactga tttcttctct ggaggctgat      60
aaatgcaagg aacgtgaaga aaaaataatt ttagtgtcat ctgcaaatga aattgatggt      120
cgtccctgtc ctcttaacc aaatgaacac aaaggcacta taacttggta taaggatgac      180
agcaagacac ctgtatctac agaacaagcc tccaggattc atcaacacaa agagaaactt      240
tggtttgttc ctgctaagggt ggaggattca ggacattact attgctgggt aagaaattca      300
tcttactgcc tcagaattaa aataagtgca aaatttgtgg agaatgagcc taacttatgt      360
tataatgcac aagccatatt taagcagaaa ctaccggtg caggagacgg aggacttgtg      420
tgccttata tggagttttt taaaaaatgaa aataatgagt tacctaaatt acagtggat      480
aaggattgca aacttctact tcttgacaat atacacttta gtggagtcaa agataggctc      540
atcgtgatga atgtggctga aaagcataga gggaaactata cttgtcatgc atcctacaca      600
tacttgggca agcaatatcc tattaccggg gtaatagaat ttattactct agaggaaaac      660
aaaccacaa ggcctgtgat tgtgagccca gctaagtgaga caatggaagt agacttggga      720
tcccagatac aattgtactg taatgtcacc ggccagtga gtgacattgc ttactgggaa      780
tggaatgggt cagtaattga tgaagatgac ccagtgtctag gggaaagacta ttacagtgtg      840
gaaaatcctg caaacaanaag aaggagtacc ctcatcacag tgcttaatat atcggaaatt      900
gagagttagt tttataaaca tccatttacc tgttttgcca agaatacaca tggtagatag      960
gcagatata ttagttaagga gaaagtgtg actaactcag aacgctgcca tgaactggga      1020
ctagacacca tgaggcaaat ccaagtgttt gaagatgagc cagctcgcat caagtgccca      1080
ctctttgaa acttcttgaa attcaactac agcacagccc attcagctgg ccttactctg      1140
atctggtatt ggactaggca ggaccgggac cttgaggagc caattaactt ccgctcccc      1200
gagaaccgca ttagttaagga gaaagtgtg atgtggttcc ggccactct cctcaatgac      1260
actggcaact atacctgcat gttaaggaa actacatatt gcagcaaagt tgcatttccc      1320
ttggaagtgt tcaaaaaga cagctgtttc aatccccca tgaactccc agtgcataaa      1380
ctgtatatag aatattggcat tcagaggatc acttgtccaa atgtagatgg atattttcct      1440
tccagtgtca aaccgactat cacttggat atgggtgtt ataaaataca gaattttaat      1500
aatgtaatac ccgaaggat gaacttgagt ttcctcattg ccttaatttc aaataatgga      1560
aattacacat gtgttgttac atatccagaa aatggacgta cgtttcatct caccaggact      1620
ctgactgtaa aggtagttag ctctcaaaa aatgcagtgc cccctgtgat ccattcacct      1680
aatgatcatg tggcttatga gaaagaacca ggagaggagc tactcattcc ctgtacggtc      1740
tattttaagt ttctgatgga ttctcgcaat gaggtttggt ggaccattga tggaaaaaaa      1800
cctgatgaca tcactattga tgtcaccatt aacgaaagta taagtcatag tagaacagaa      1860
gatgaaacaa gaactcagat tttgagcatc aagaaagtta cctctgagga tctcaagcgc      1920
agctatgtct gtcatgctag aagtgccaaa ggcgaagtgt ccaaagcagc caaggtgaag      1980
cagaaaagtgc cagctccaag atacacagtg gaatccggag agtccaaata cggctccgcca      2040
tgcccatcat gccagcacc tgagttcctg gggggacct cagtcttctt gttccccca      2100
aaaccacaagg acactctcat gatctcccg acccctgagg tcacgtgctg ggtggtggac      2160
gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc aactggtagc tggatggcgt ggaggtgcat      2220
aatgccaaaga caaagccgag ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc      2280
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac      2340
aaagcctcc cgtcctccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag      2400
    
```

10

```

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg      2460
acctgcctgg tcaaaggctt ctaccacagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg      2520
cagccggaga acaactacaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc      2580
ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc      2640
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg      2700
ggtaaatga                                     2709
    
```

15

<210> 6
 <211> 902
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Val | Leu | Leu | Arg | Leu | Ile | Cys | Phe | Ile | Ala | Leu | Leu | Ile | Ser | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Leu | Glu | Ala | Asp | Lys | Cys | Lys | Glu | Arg | Glu | Glu | Lys | Ile | Ile | Leu | Val |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Ser | Ser | Ala | Asn | Glu | Ile | Asp | Val | Arg | Pro | Cys | Pro | Leu | Asn | Pro | Asn |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Glu | His | Lys | Gly | Thr | Ile | Thr | Trp | Tyr | Lys | Asp | Asp | Ser | Lys | Thr | Pro |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Val | Ser | Thr | Glu | Gln | Ala | Ser | Arg | Ile | His | Gln | His | Lys | Glu | Lys | Leu |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Trp | Phe | Val | Pro | Ala | Lys | Val | Glu | Asp | Ser | Gly | His | Tyr | Tyr | Cys | Val |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Val | Arg | Asn | Ser | Ser | Tyr | Cys | Leu | Arg | Ile | Lys | Ile | Ser | Ala | Lys | Phe |
| | | 100 | | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Val | Glu | Asn | Glu | Pro | Asn | Leu | Cys | Tyr | Asn | Ala | Gln | Ala | Ile | Phe | Lys |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| Gln | Lys | Leu | Pro | Val | Ala | Gly | Asp | Gly | Gly | Leu | Val | Cys | Pro | Tyr | Met |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Glu | Phe | Phe | Lys | Asn | Glu | Asn | Asn | Glu | Leu | Pro | Lys | Leu | Gln | Trp | Tyr |
| 145 | | | | 150 | | | | | | 155 | | | | | 160 |
| Lys | Asp | Cys | Lys | Pro | Leu | Leu | Leu | Asp | Asn | Ile | His | Phe | Ser | Gly | Val |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| Lys | Asp | Arg | Leu | Ile | Val | Met | Asn | Val | Ala | Glu | Lys | His | Arg | Gly | Asn |
| | | | 180 | | | | 185 | | | | | | 190 | | |
| Tyr | Thr | Cys | His | Ala | Ser | Tyr | Thr | Tyr | Leu | Gly | Lys | Gln | Tyr | Pro | Ile |
| | 195 | | | | | | 200 | | | | | 205 | | | |
| Thr | Arg | Val | Ile | Glu | Phe | Ile | Thr | Leu | Glu | Glu | Asn | Lys | Pro | Thr | Arg |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |
| Pro | Val | Ile | Val | Ser | Pro | Ala | Asn | Glu | Thr | Met | Glu | Val | Asp | Leu | Gly |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Ser | Gln | Ile | Gln | Leu | Ile | Cys | Asn | Val | Thr | Gly | Gln | Leu | Ser | Asp | Ile |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| Ala | Tyr | Trp | Lys | Trp | Asn | Gly | Ser | Val | Ile | Asp | Glu | Asp | Asp | Pro | Val |
| | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | | |
| Leu | Gly | Glu | Asp | Tyr | Tyr | Ser | Val | Glu | Asn | Pro | Ala | Asn | Lys | Arg | Arg |
| | | 275 | | | | | 280 | | | | | 285 | | | |
| Ser | Thr | Leu | Ile | Thr | Val | Leu | Asn | Ile | Ser | Glu | Ile | Glu | Ser | Arg | Phe |
| | 290 | | | | | 295 | | | | | 300 | | | | |
| Tyr | Lys | His | Pro | Phe | Thr | Cys | Phe | Ala | Lys | Asn | Thr | His | Gly | Ile | Asp |
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 |
| Ala | Ala | Tyr | Ile | Gln | Leu | Ile | Tyr | Pro | Val | Thr | Asn | Ser | Glu | Arg | Cys |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | |
| Asp | Asp | Trp | Gly | Leu | Asp | Thr | Met | Arg | Gln | Ile | Gln | Val | Phe | Glu | Asp |
| | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | |
| Glu | Pro | Ala | Arg | Ile | Lys | Cys | Pro | Leu | Phe | Glu | His | Phe | Leu | Lys | Phe |
| | | 355 | | | | | 360 | | | | | 365 | | | |
| Asn | Tyr | Ser | Thr | Ala | His | Ser | Ala | Gly | Leu | Thr | Leu | Ile | Trp | Tyr | Trp |
| | 370 | | | | | 375 | | | | | | 380 | | | |

Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro
 385 390 395 400
 Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr
 405 410 415
 Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr
 420 425 430
 Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser
 435 440 445
 Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu
 450 455 460
 Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro
 465 470 475 480
 Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile
 485 490 495
 Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu
 500 505 510
 Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr
 515 520 525
 Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys
 530 535 540
 Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro
 545 550 555 560
 Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile
 565 570 575
 Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val
 580 585 590
 Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val
 595 600 605
 Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg
 610 615 620
 Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg
 625 630 635 640
 Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala
 645 650 655
 Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr Thr Val Glu Ser
 660 665 670
 Gly Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
 675 680 685
 Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 690 695 700
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 705 710 715 720
 Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 725 730 735
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 740 745 750
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 755 760 765
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 770 775 780
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 785 790 795 800
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 805 810 815
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 820 825 830
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 835 840 845
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
 850 855 860
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 865 870 875 880
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 885 890 895
 Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 900

5

<210> 7
 <211> 2709
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 7

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atggtgttac | tcagacttat | ttgtttcata | gctctactga | tttcttctct | ggaggctgat | 60 |
| aaatgcaagg | aacgtgaaga | aaaaataatt | ttagtgtcat | ctgcaaatga | aattgatggt | 120 |
| cgtccctgtc | ctcttaaccc | aaatgaacac | aaaggcacta | taacttggta | taaggatgac | 180 |
| agcaagacac | ctgtatctac | agaacaagcc | tccaggattc | atcaacacaa | agagaaactt | 240 |
| tggtttgttc | ctgctaaggt | ggaggattca | ggacattact | attgctgtgt | aagaaattca | 300 |
| tcttactgcc | tcagaattaa | aataagtgca | aaatttgtgg | agaatgagcc | taacttatgt | 360 |
| tataatgcac | aagccatatt | taagcagaaa | ctaccctgtg | caggagacgg | aggacttgtg | 420 |
| tgcccttata | tggagttttt | taaaaatgaa | aataatgagt | tacctaaatt | acagtgggat | 480 |
| aaggattgca | aacctctact | tcttgacaat | atacacttta | gtggagtcaa | agataggctc | 540 |
| atcgtgatga | atgtggctga | aaagcataga | gggaactata | cttgtcatgc | atcctacaca | 600 |
| tacttgggca | agcaatatcc | tattaccctg | gtaatagaat | ttattactct | agaggaaaac | 660 |
| aaaccacaaa | ggcctgtgat | tgtgagccca | gctaatagaga | caatggaagt | agacttggga | 720 |
| tcccagatag | aattgatctg | taatgtcacc | ggccagtgtg | gtgacattgc | ttactggaag | 780 |
| tggaaatggg | cagtaattga | tgaagatgac | ccagtgtctg | gggaagacta | ttacagtgtg | 840 |
| gaaaatcctg | caaaacaaaag | aaggagtacc | ctcatcacag | tgcttaatat | atcggaaaatt | 900 |
| gagagttagat | tttataaaca | tccatttacc | tgttttgcca | agaatacaca | tggtatagat | 960 |
| gcagcatata | tcaggttaat | atatccagtc | actaatcag | aacgctgcga | tgactgggga | 1020 |
| ctagacacca | tgaggcaaat | ccaagtgttt | gaagatgagc | cagctcgcat | caagtgccca | 1080 |
| ctctttgaa | acttcttgaa | attcaactac | agcacagccc | atcagctgg | ccttactctg | 1140 |
| atctggtatt | ggactaggca | ggaccgggac | cttgaggagc | caattaactt | ccgcctcccc | 1200 |
| gagaaccgca | ttagtaagga | gaaagatgtg | ctgtggttcc | ggcccactct | cctcaatgac | 1260 |
| actggcaact | atacctgcat | gttaaggaac | actacatatt | gcagcaaagt | tgcatttccc | 1320 |
| ttggaagttg | ttcaaaaaga | cagctgttcc | aattccccca | tgaaactccc | agtgcataaaa | 1380 |
| ctgtatatag | aatatggcat | tcagaggatc | acttgtccaa | atgtagatgg | atattttcct | 1440 |
| tccagtgtca | aaccgactat | cacttgggat | atgggctggt | ataaaaataca | gaattttaat | 1500 |
| aatgtaatac | ccgaaggat | gaacttgagt | ttcctcattg | ccttaatttc | aaataatgga | 1560 |
| aattacacat | gtgttggtac | atatccagaa | aatggacgta | cgtttcatct | caccaggact | 1620 |
| ctgactgtaa | aggtagtagg | ctctccaaaa | aatgcagtg | cccctgtgat | ccattcacct | 1680 |
| aatgatcatg | tggtctatga | gaaagaacca | ggagaggagc | tactcattcc | ctgtacggtc | 1740 |
| tattttagtt | ttctgatgga | ttctcgcaat | gaggtttggt | ggaccattga | tggaaaaaaa | 1800 |
| cctgatgaca | tcactattga | tgtcaccatt | aacgaaagta | taagtcatag | tagaacagaa | 1860 |
| gatgaaacaa | gaactcagat | tttgagcatc | aagaaagtta | cctctgagga | tctcaagcgc | 1920 |
| agctatgtct | gtcatgctag | aagtgccaaa | ggcgaagttg | ccaaagcagc | caaggtgaag | 1980 |
| cagaaagtgc | cagctccaag | atacacagtg | gaatccggag | agtccaaata | cggtccgcca | 2040 |
| tgcccaccat | gcccagcacc | tgagttcctg | gggggaccat | cagctctcct | gtcccccca | 2100 |
| aaaccacaag | acactctcat | gatctcccgg | accctgagg | tcacgtgctg | ggtggtggac | 2160 |
| gtgagccagg | aagaccctga | ggtccagttc | aactggtacg | tggatggcgt | ggaggtgcat | 2220 |
| aatgccaaag | caaagccgcg | ggaggagcag | tcaacagca | cgtaccgtgt | ggtcagcgtc | 2280 |
| ctcaccgtcc | tgcaccagga | ctggctgaac | ggcaaggagt | acaagtgcaa | ggtctccaac | 2340 |
| aaaggcctcc | cgtcctccat | cgagaaaacc | atctccaaag | ccaaagggca | gccccgagag | 2400 |
| ccacaggtgt | acaccctgcc | cccatcccag | gaggagatga | ccaagaacca | ggtcagcctg | 2460 |
| acctgcctgg | tcaaaggctt | ctaccccagc | gacatcgccg | tggagtggga | gagcaatggg | 2520 |
| cagccggaga | acaactacaa | gaccacgcct | cccgtgctgg | actccgacgg | ctccttcttc | 2580 |
| ctctacagca | ggctaaccgt | ggacaagagc | aggtggcagg | aggggaatgt | cttctcatgc | 2640 |
| tccgtgatgc | atgaggctct | gcacaaccac | tacacacaga | agagcctctc | cctgtctctg | 2700 |
| ggtaaatga | | | | | | 2709 |

- 5 <210> 8
- <211> 902
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 8

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Val | Leu | Leu | Arg | Leu | Ile | Cys | Phe | Ile | Ala | Leu | Leu | Ile | Ser | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Leu | Glu | Ala | Asp | Lys | Cys | Lys | Glu | Arg | Glu | Glu | Lys | Ile | Ile | Leu | Val |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Ser | Ser | Ala | Asn | Glu | Ile | Asp | Val | Arg | Pro | Cys | Pro | Leu | Asn | Pro | Asn |
| | | 35 | | | | 40 | | | | | | 45 | | | |
| Glu | His | Lys | Gly | Thr | Ile | Thr | Trp | Tyr | Lys | Asp | Asp | Ser | Lys | Thr | Pro |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Val | Ser | Thr | Glu | Gln | Ala | Ser | Arg | Ile | His | Gln | His | Lys | Glu | Lys | Leu |
| 65 | | | | | 70 | | | | 75 | | | | | | 80 |
| Trp | Phe | Val | Pro | Ala | Lys | Val | Glu | Asp | Ser | Gly | His | Tyr | Tyr | Cys | Val |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Val | Arg | Asn | Ser | Ser | Tyr | Cys | Leu | Arg | Ile | Lys | Ile | Ser | Ala | Lys | Phe |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Val | Glu | Asn | Glu | Pro | Asn | Leu | Cys | Tyr | Asn | Ala | Gln | Ala | Ile | Phe | Lys |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| Gln | Lys | Leu | Pro | Val | Ala | Gly | Asp | Gly | Gly | Leu | Val | Cys | Pro | Tyr | Met |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Glu | Phe | Phe | Lys | Asn | Glu | Asn | Asn | Glu | Leu | Pro | Lys | Leu | Gln | Trp | Tyr |
| 145 | | | | 150 | | | | | | 155 | | | | | 160 |
| Lys | Asp | Cys | Lys | Pro | Leu | Leu | Leu | Asp | Asn | Ile | His | Phe | Ser | Gly | Val |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| Lys | Asp | Arg | Leu | Ile | Val | Met | Asn | Val | Ala | Glu | Lys | His | Arg | Gly | Asn |
| | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | |
| Tyr | Thr | Cys | His | Ala | Ser | Tyr | Thr | Tyr | Leu | Gly | Lys | Gln | Tyr | Pro | Ile |
| | | 195 | | | | 200 | | | | | | 205 | | | |
| Thr | Arg | Val | Ile | Glu | Phe | Ile | Thr | Leu | Glu | Glu | Asn | Lys | Pro | Thr | Arg |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |
| Pro | Val | Ile | Val | Ser | Pro | Ala | Asn | Glu | Thr | Met | Glu | Val | Asp | Leu | Gly |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Ser | Gln | Ile | Gln | Leu | Ile | Cys | Asn | Val | Thr | Gly | Gln | Leu | Ser | Asp | Ile |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| Ala | Tyr | Trp | Lys | Trp | Asn | Gly | Ser | Val | Ile | Asp | Glu | Asp | Asp | Pro | Val |
| | | | 260 | | | | 265 | | | | | | 270 | | |
| Leu | Gly | Glu | Asp | Tyr | Tyr | Ser | Val | Glu | Asn | Pro | Ala | Asn | Lys | Arg | Arg |
| | | 275 | | | | | 280 | | | | | 285 | | | |
| Ser | Thr | Leu | Ile | Thr | Val | Leu | Asn | Ile | Ser | Glu | Ile | Glu | Ser | Arg | Phe |
| | 290 | | | | | 295 | | | | | 300 | | | | |
| Tyr | Lys | His | Pro | Phe | Thr | Cys | Phe | Ala | Lys | Asn | Thr | His | Gly | Ile | Asp |
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 |
| Ala | Ala | Tyr | Ile | Gln | Leu | Ile | Tyr | Pro | Val | Thr | Asn | Ser | Glu | Arg | Cys |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | |
| Asp | Asp | Trp | Gly | Leu | Asp | Thr | Met | Arg | Gln | Ile | Gln | Val | Phe | Glu | Asp |
| | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | |
| Glu | Pro | Ala | Arg | Ile | Lys | Cys | Pro | Leu | Phe | Glu | His | Phe | Leu | Lys | Phe |
| | | 355 | | | | | 360 | | | | | 365 | | | |
| Asn | Tyr | Ser | Thr | Ala | His | Ser | Ala | Gly | Leu | Thr | Leu | Ile | Trp | Tyr | Trp |
| | 370 | | | | | 375 | | | | | 380 | | | | |
| Thr | Arg | Gln | Asp | Arg | Asp | Leu | Glu | Glu | Pro | Ile | Asn | Phe | Arg | Leu | Pro |
| 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 |
| Glu | Asn | Arg | Ile | Ser | Lys | Glu | Lys | Asp | Val | Leu | Trp | Phe | Arg | Pro | Thr |
| | | | | 405 | | | | | 410 | | | | | 415 | |
| Leu | Leu | Asn | Asp | Thr | Gly | Asn | Tyr | Thr | Cys | Met | Leu | Arg | Asn | Thr | Thr |
| | | 420 | | | | | | 425 | | | | | 430 | | |
| Tyr | Cys | Ser | Lys | Val | Ala | Phe | Pro | Leu | Glu | Val | Val | Gln | Lys | Asp | Ser |
| | | 435 | | | | | 440 | | | | | 445 | | | |
| Cys | Phe | Asn | Ser | Pro | Met | Lys | Leu | Pro | Val | His | Lys | Leu | Tyr | Ile | Glu |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| 450 | | | | | | 455 | | | | | | 460 | | | | | | |
| Tyr | Gly | Ile | Gln | Arg | Ile | Thr | Cys | Pro | Asn | Val | Asp | Gly | Tyr | Phe | Pro | | | |
| 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 | | | |
| Ser | Ser | Val | Lys | Pro | Thr | Ile | Thr | Trp | Tyr | Met | Gly | Cys | Tyr | Lys | Ile | | | |
| | | | | 485 | | | | | 490 | | | | | | 495 | | | |
| Gln | Asn | Phe | Asn | Asn | Val | Ile | Pro | Glu | Gly | Met | Asn | Leu | Ser | Phe | Leu | | | |
| | | | 500 | | | | | 505 | | | | | 510 | | | | | |
| Ile | Ala | Leu | Ile | Ser | Asn | Asn | Gly | Asn | Tyr | Thr | Cys | Val | Val | Thr | Tyr | | | |
| | | 515 | | | | | 520 | | | | | 525 | | | | | | |
| Pro | Glu | Asn | Gly | Arg | Thr | Phe | His | Leu | Thr | Arg | Thr | Leu | Thr | Val | Lys | | | |
| | | 530 | | | | 535 | | | | | 540 | | | | | | | |
| Val | Val | Gly | Ser | Pro | Lys | Asn | Ala | Val | Pro | Pro | Val | Ile | His | Ser | Pro | | | |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | | 560 | | | |
| Asn | Asp | His | Val | Val | Tyr | Glu | Lys | Glu | Pro | Gly | Glu | Glu | Leu | Leu | Ile | | | |
| | | | | 565 | | | | | 570 | | | | | 575 | | | | |
| Pro | Cys | Thr | Val | Tyr | Phe | Ser | Phe | Leu | Met | Asp | Ser | Arg | Asn | Glu | Val | | | |
| | | | 580 | | | | | 585 | | | | | 590 | | | | | |
| Trp | Trp | Thr | Ile | Asp | Gly | Lys | Lys | Pro | Asp | Asp | Ile | Thr | Ile | Asp | Val | | | |
| | | 595 | | | | | 600 | | | | | 605 | | | | | | |
| Thr | Ile | Asn | Glu | Ser | Ile | Ser | His | Ser | Arg | Thr | Glu | Asp | Glu | Thr | Arg | | | |
| | | 610 | | | | 615 | | | | | 620 | | | | | | | |
| Thr | Gln | Ile | Leu | Ser | Ile | Lys | Lys | Val | Thr | Ser | Glu | Asp | Leu | Lys | Arg | | | |
| 625 | | | | | 630 | | | | | 635 | | | | | 640 | | | |
| Ser | Tyr | Val | Cys | His | Ala | Arg | Ser | Ala | Lys | Gly | Glu | Val | Ala | Lys | Ala | | | |
| | | | | 645 | | | | | 650 | | | | | 655 | | | | |
| Ala | Lys | Val | Lys | Gln | Lys | Val | Pro | Ala | Pro | Arg | Tyr | Thr | Val | Glu | Ser | | | |
| | | | 660 | | | | | 665 | | | | | 670 | | | | | |
| Gly | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | | | |
| | | 675 | | | | 680 | | | | | | 685 | | | | | | |
| Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | | | |
| | | 690 | | | | 695 | | | | | 700 | | | | | | | |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | | | |
| 705 | | | | | 710 | | | | | 715 | | | | | 720 | | | |
| Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | | | |
| | | | | 725 | | | | | 730 | | | | | 735 | | | | |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | | | |
| | | | 740 | | | | | 745 | | | | | 750 | | | | | |
| Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | | | |
| | | | 755 | | | | 760 | | | | | 765 | | | | | | |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | | | |
| | | 770 | | | | 775 | | | | | 780 | | | | | | | |
| Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | | | |
| 785 | | | | | 790 | | | | | 795 | | | | | 800 | | | |
| Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | | | |
| | | | | 805 | | | | | 810 | | | | | 815 | | | | |
| Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | | | |
| | | | 820 | | | | | 825 | | | | | 830 | | | | | |
| Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | | | |
| | | | 835 | | | | 840 | | | | | 845 | | | | | | |
| Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | | | |
| | | | 850 | | | 855 | | | | | 860 | | | | | | | |
| Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | | | |
| 865 | | | | | 870 | | | | | | 875 | | | | 880 | | | |
| Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | | | |
| | | | | 885 | | | | | 890 | | | | | | 895 | | | |
| Ser | Leu | Ser | Leu | Gly | Lys | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 900 | | | | | | | | | | | | | | | |

<210> 9
 <211> 2703
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 9

```

atggtgcttc tgtggtgtgt agtgagtctc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc      60
tcagaacgct gcgatgactg gggactagac accatgaggc aaatccaagt gtttgaagat      120
gagccagctc gcatcaagtg cccactcttt gaacacttct tgaaattcaa ctacagcaca      180
gccattcag  ctggccttac tctgatctgg tattggacta ggcaggaccg ggaccttgag      240
gagccaatta acttccgcct ccccgagaac cgcattagta aggagaaaga tgtgctgtgg      300
ttccggccca ctctctcaa tgacactggc aactatacct gcatgttaag gaacactaca      360
tattgcagca aagttgcatt tcccttgga gttgttcaaa aagacagctg tttcaattcc      420
cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatatg gcattcagag gatcacttgt      480
ccaaatgtag atggatattt tccttcagt gtcaaaccga ctatcacttg gtatattggg      540
tgttataaaa tacagaattt taataatgta ataccggaag gtatgaactt gagtttccct      600
attgccttaa tttcaataaa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaatgga      660
cgtacgtttc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca      720
gtgccccctg tgatccattc acctaatgat catgtgtctc atgagaaaga accaggagag      780
gagctactca ttccctgtac ggtctatttt agttttctga tggattctcg caatgagggt      840
tgggtggacca ttgatggaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa      900
agtataagtc atagtagaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa      960
gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa     1020
gttgccaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtggaaaaa     1080
tgcaaggaac gtgaagaaaa aataatttta gtgagctcag caaatgaaat cgatgttcgt     1140
ccctgtcttc ttaaccacaa tgaacacaaa ggcactataa cttggtataa ggtgacagc     1200
aagacacctg tatctacaga acaagcctcc aggatctatc aacacaaga gaaactttgg     1260
tttgttcctg ctaagggtgga ggattcagga cattaactat gcgtggtaag aaattcatct     1320
tactgcctca gaattaaaa aagtgcaaaa tttgtggaga atgagcctaa cttatggtat     1380
aatgcacaag ccatatttaa gcagaaacta cccgttgtag gagacggagg acttgtgtgc     1440
ccttatatgg agttttttaa aaatgaaaa atagagttac ctaaattaca gtggtataag     1500
gattgcaaac ctctacttct tgacaatata cactttagtg gagtcaaaga taggctcatc     1560
gtgatgaatg tggctgaaaa gcatagaggg aactatactt gtcatgcatc ctacacatac     1620
ttgggcaagc aatatcctat taccgggta atagaattta ttactctaga ggaaaacaaa     1680
cccacaaggc ctgtgattgt gagcccagct aatgagacaa tyyaagtaga cttgggatcc     1740
cagatacaat tgatctgtaa tgtcaccggc cagttgagtg acattgctta ctggaagtgg     1800
aatgggtcag taattgatga agatgacca gtgtagggg aagactatta cagtgtggaa     1860
aatcctgcaa acaaaagaag gagtaccctc atcacagtg ttaatatatc ggaaattgag     1920
agtagatttt ataaacatcc atttacctgt tttgccaaga atacacatgg tatagatgca     1980
gcatatatcc agttaatata tccagtcact aatccggag acaaaaactca cacatgcccc     2040
ccgtgccag cacctgaaact cctgggggga cegtactct tctcttccc cccaaaaccc     2100
aaggacacc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc     2160
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggagggt gcataatgcc     2220
aagcaaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcactgacc gtgtggctcag cgtcctcacc     2280
gtcctgacc agctgggct gaatggcaag gactcaagt gacagctc caacaaagcc     2340
ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc aaagcaaaag ggcagccccg agaaccacag     2400
gtgtacacc tgcctccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggctcag cctgacctgc     2460
ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg     2520
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac     2580
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg     2640
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa     2700
tga                                                                                   2703
    
```

5

<210> 10
 <211> 900
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 10

```

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

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | | |
| Leu | Phe | Glu | His | Phe | Leu | Lys | Phe | Asn | Tyr | Ser | Thr | Ala | His | Ser | Ala | |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
| Gly | Leu | Thr | Leu | Ile | Trp | Tyr | Trp | Thr | Arg | Gln | Asp | Arg | Asp | Leu | Glu | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Glu | Pro | Ile | Asn | Phe | Arg | Leu | Pro | Glu | Asn | Arg | Ile | Ser | Lys | Glu | Lys | |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | |
| Asp | Val | Leu | Trp | Phe | Arg | Pro | Thr | Leu | Leu | Asn | Asp | Thr | Gly | Asn | Tyr | |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | |
| Thr | Cys | Met | Leu | Arg | Asn | Thr | Thr | Tyr | Cys | Ser | Lys | Val | Ala | Phe | Pro | |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | | 125 | | | |
| Leu | Glu | Val | Val | Gln | Lys | Asp | Ser | Cys | Phe | Asn | Ser | Pro | Met | Lys | Leu | |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | | 140 | | | | |
| Pro | Val | His | Lys | Leu | Tyr | Ile | Glu | Tyr | Gly | Ile | Gln | Arg | Ile | Thr | Cys | |
| 145 | | | | | 150 | | | | | | 155 | | | | 160 | |
| Pro | Asn | Val | Asp | Gly | Tyr | Phe | Pro | Ser | Ser | Val | Lys | Pro | Thr | Ile | Thr | |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | | 175 | |
| Trp | Tyr | Met | Gly | Cys | Tyr | Lys | Ile | Gln | Asn | Phe | Asn | Asn | Val | Ile | Pro | |
| | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | | |
| Glu | Gly | Met | Asn | Leu | Ser | Phe | Leu | Ile | Ala | Leu | Ile | Ser | Asn | Asn | Gly | |
| | | 195 | | | | | 200 | | | | | | 205 | | | |
| Asn | Tyr | Thr | Cys | Val | Val | Thr | Tyr | Pro | Glu | Asn | Gly | Arg | Thr | Phe | His | |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | | 220 | | | | |
| Leu | Thr | Arg | Thr | Leu | Thr | Val | Lys | Val | Val | Gly | Ser | Pro | Lys | Asn | Ala | |
| 225 | | | | | 230 | | | | | | 235 | | | | 240 | |
| Val | Pro | Pro | Val | Ile | His | Ser | Pro | Asn | Asp | His | Val | Val | Tyr | Glu | Lys | |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | | 255 | |
| Glu | Pro | Gly | Glu | Glu | Leu | Leu | Ile | Pro | Cys | Thr | Val | Tyr | Phe | Ser | Phe | |
| | | 260 | | | | | | 265 | | | | | 270 | | | |
| Leu | Met | Asp | Ser | Arg | Asn | Glu | Val | Trp | Trp | Thr | Ile | Asp | Gly | Lys | Lys | |
| | | 275 | | | | | 280 | | | | | | 285 | | | |
| Pro | Asp | Asp | Ile | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Ile | Asn | Glu | Ser | Ile | Ser | His | |
| | | 290 | | | | 295 | | | | | 300 | | | | | |
| Ser | Arg | Thr | Glu | Asp | Glu | Thr | Arg | Thr | Gln | Ile | Leu | Ser | Ile | Lys | Lys | |
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 | |
| Val | Thr | Ser | Glu | Asp | Leu | Lys | Arg | Ser | Tyr | Val | Cys | His | Ala | Arg | Ser | |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | | 335 | |
| Ala | Lys | Gly | Glu | Val | Ala | Lys | Ala | Ala | Lys | Val | Lys | Gln | Lys | Val | Pro | |
| | | 340 | | | | | | 345 | | | | | 350 | | | |
| Ala | Pro | Arg | Tyr | Thr | Val | Glu | Lys | Cys | Lys | Glu | Arg | Glu | Glu | Lys | Ile | |
| | | 355 | | | | | 360 | | | | | | 365 | | | |
| Ile | Leu | Val | Ser | Ser | Ala | Asn | Glu | Ile | Asp | Val | Arg | Pro | Cys | Pro | Leu | |
| | 370 | | | | | 375 | | | | | | 380 | | | | |
| Asn | Pro | Asn | Glu | His | Lys | Gly | Thr | Ile | Thr | Trp | Tyr | Lys | Asp | Asp | Ser | |
| 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 | |
| Lys | Thr | Pro | Val | Ser | Thr | Glu | Gln | Ala | Ser | Arg | Ile | His | Gln | His | Lys | |
| | | | | 405 | | | | | 410 | | | | | 415 | | |
| Glu | Lys | Leu | Trp | Phe | Val | Pro | Ala | Lys | Val | Glu | Asp | Ser | Gly | His | Tyr | |
| | | | 420 | | | | | | 425 | | | | | 430 | | |
| Tyr | Cys | Val | Val | Arg | Asn | Ser | Ser | Tyr | Cys | Leu | Arg | Ile | Lys | Ile | Ser | |
| | | 435 | | | | | 440 | | | | | | 445 | | | |
| Ala | Lys | Phe | Val | Glu | Asn | Glu | Pro | Asn | Leu | Cys | Tyr | Asn | Ala | Gln | Ala | |
| | | 450 | | | | 455 | | | | | 460 | | | | | |
| Ile | Phe | Lys | Gln | Lys | Leu | Pro | Val | Ala | Gly | Asp | Gly | Gly | Leu | Val | Cys | |
| 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 | |
| Pro | Tyr | Met | Glu | Phe | Phe | Lys | Asn | Glu | Asn | Asn | Glu | Leu | Pro | Lys | Leu | |
| | | | | 485 | | | | | 490 | | | | | 495 | | |
| Gln | Trp | Tyr | Lys | Asp | Cys | Lys | Pro | Leu | Leu | Leu | Asp | Asn | Ile | His | Phe | |
| | | | 500 | | | | | 505 | | | | | 510 | | | |
| Ser | Gly | Val | Lys | Asp | Arg | Leu | Ile | Val | Met | Asn | Val | Ala | Glu | Lys | His | |
| | | 515 | | | | | 520 | | | | | 525 | | | | |

Arg Gly Asn Tyr Thr Cys His Ala Ser Tyr Thr Tyr Leu Gly Lys Gln
 530 535 540
 Tyr Pro Ile Thr Arg Val Ile Glu Phe Ile Thr Leu Glu Glu Asn Lys
 545 550 555 560
 Pro Thr Arg Pro Val Ile Val Ser Pro Ala Asn Glu Thr Met Glu Val
 565 570 575
 Asp Leu Gly Ser Gln Ile Gln Leu Ile Cys Asn Val Thr Gly Gln Leu
 580 585 590
 Ser Asp Ile Ala Tyr Trp Lys Trp Asn Gly Ser Val Ile Asp Glu Asp
 595 600 605
 Asp Pro Val Leu Gly Glu Asp Tyr Tyr Ser Val Glu Asn Pro Ala Asn
 610 615 620
 Lys Arg Arg Ser Thr Leu Ile Thr Val Leu Asn Ile Ser Glu Ile Glu
 625 630 635 640
 Ser Arg Phe Tyr Lys His Pro Phe Thr Cys Phe Ala Lys Asn Thr His
 645 650 655
 Gly Ile Asp Ala Ala Tyr Ile Gln Leu Ile Tyr Pro Val Thr Asn Ser
 660 665 670
 Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 675 680 685
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 690 695 700
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 705 710 715 720
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 725 730 735
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 740 745 750
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 755 760 765
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 770 775 780
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 785 790 795 800
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 805 810 815
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 820 825 830
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 835 840 845
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 850 855 860
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 865 870 875 880
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 885 890 895
 Ser Pro Gly Lys
 900

<210> 11
 5 <211> 2709
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 11

10 atggtgcttc tgtggtgtgt agtgagtctc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc 60
 tcagaacgct gcatgactg gggactagac accatgaggc aatccaagt gtttgaagat 120
 gagccagctc gcatcaagt cccactctt gaacacttct tgaattcaa ctacagcaca 180
 gccattcag ctggccttac tctgatctgg tattggacta ggcaggaccg ggaccttgag 240
 gagccaatta acttccgct ccccgagaac cgcattagta aggagaaaga tgtgctgtgg 300
 tccggccca ctctctcaa tgacactggc aactatacct gcatgttaag gaactaca 360


```

tattgcagca aagttgcatt tcccttggaa gttgttcaaa aagacagctg tttcaattcc 420
cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatatg gcattcagag gatcacttgt 480
ccaaatgtag atggatattt tccttccagt gtcaaaccga ctatcacttg gtatatgggc 540
tggtataaaa tacagaattt taataatgta ataccggaag gtatgaactt gagtttccctc 600
attgccttaa tttcaataaa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaatgga 660
cgtacgtttc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca 720
gtgccccctg tgatccattc acctaattgat catgtggctc atgagaaaga accaggagag 780
gagctactca ttcctctgtac ggtctatttt agttttctga tggattctcg caatgagggt 840
tgggtggacca ttgatggaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa 900
agtataagtc atagtgaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa 960
gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa 1020
gttgccaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtggaaaaa 1080
tgcaaggaaac gtgaagaaaa aataatttta gtgagctcag caaatgaaat cgatgttcgt 1140
ccctgtcctc ttaaccctaaa tgaacacaaa ggcactataa cttggtataa ggatgacagc 1200
aagacacctg tatctacaga acaagcctcc aggattcatc aacacaaaga gaaactttgg 1260
tttgttctcg ctaaggtgga ggattcagga cactactatt gcgtggtaag aaattcatct 1320
tactgcctca gaattaaaaa aagtgcacaaa tttgtggaga atgagcctaa cttatgttat 1380
aatgcacaag ccataattaa gcagaaacta cccgttgcag gagacggagg acttgtgtgc 1440
ccttataatgg agttttttaa aaatgaaaat aatgagttac ctaaattaca gtggtataag 1500
gattgcaaac ctctacttct tgacaatata cactttagtg gagtcaaaga taggctcatc 1560
gtgatgaatg tggctgaaaa gcatagaggg aactatactt gtcatgcac cctacacatac 1620
ttgggcaagc aatatcctat taccgggta atagaattta ttactctaga ggaaaacaaa 1680
cccacaaggc ctgtgattgt gagcccagct aatgagacaa tggaaagtaga cttgggatcc 1740
cagatacaat tgatctgtaa tgtcaccggc cagttgagtg acatgtctta ctggaagtgg 1800
aatgggtcag taattgatga agatgaccca gtgctagggg aagactatta cagtgtggaa 1860
aatcctgcaa acaaaaagaag gagtaccctc atcacagtgc ttaatatac ggaatttgag 1920
agtagatttt ataaacatcc atttacctgt tttgccaaga atacacatgg tatagatgca 1980
gcatatatcc agttaatata tccagtcact aattccggag agtccaaata cggctccgcca 2040
tgccccatcat gccagcacc tgagtccctg gggggaccat cagtcttctt gttcccccca 2100
aaacccaagg acactctcat gatctcccgg accectgagg tcacgtgcgt ggtggtggac 2160
gtgagccagg aagaccctga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat 2220
aatgccaaga caaagccggg ggaggagcag tcaaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 2280
ctcaccgtcc tgcaccaagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 2340
aaaggctccc cgtcctccat cgagaaaacc atctcctcagg ccaaagggca gccccgagag 2400
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gagagatga ccaagaacca ggtcagcctg 2460
acctgctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacctgccc tggagtggga gagcaatggg 2520
cagccggaga acaactacaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctc 2580
ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaaatgt cttctcatgc 2640
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg 2700
ggtaaatga 2709

```

<210> 12
 5 <211> 902
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 12

```

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

```

Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro
 115 120 125
 Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu
 130 135 140
 Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys
 145 150 155 160
 Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr
 165 170 175
 Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro
 180 185 190
 Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly
 195 200 205
 Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His
 210 215 220
 Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala
 225 230 235 240
 Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys
 245 250 255
 Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe
 260 265 270
 Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys
 275 280 285
 Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His
 290 295 300
 Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys
 305 310 315 320
 Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser
 325 330 335
 Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro
 340 345 350
 Ala Pro Arg Tyr Thr Val Glu Lys Cys Lys Glu Arg Glu Glu Lys Ile
 355 360 365
 Ile Leu Val Ser Ser Ala Asn Glu Ile Asp Val Arg Pro Cys Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Asn Glu His Lys Gly Thr Ile Thr Trp Tyr Lys Asp Asp Ser
 385 390 395 400
 Lys Thr Pro Val Ser Thr Glu Gln Ala Ser Arg Ile His Gln His Lys
 405 410 415
 Glu Lys Leu Trp Phe Val Pro Ala Lys Val Glu Asp Ser Gly His Tyr
 420 425 430
 Tyr Cys Val Val Arg Asn Ser Ser Tyr Cys Leu Arg Ile Lys Ile Ser
 435 440 445
 Ala Lys Phe Val Glu Asn Glu Pro Asn Leu Cys Tyr Asn Ala Gln Ala
 450 455 460
 Ile Phe Lys Gln Lys Leu Pro Val Ala Gly Asp Gly Gly Leu Val Cys
 465 470 475 480
 Pro Tyr Met Glu Phe Lys Asn Glu Asn Asn Glu Leu Pro Lys Leu
 485 490 495
 Gln Trp Tyr Lys Asp Cys Lys Pro Leu Leu Leu Asp Asn Ile His Phe
 500 505 510
 Ser Gly Val Lys Asp Arg Leu Ile Val Met Asn Val Ala Glu Lys His
 515 520 525
 Arg Gly Asn Tyr Thr Cys His Ala Ser Tyr Thr Tyr Leu Gly Lys Gln
 530 535 540
 Tyr Pro Ile Thr Arg Val Ile Glu Phe Ile Thr Leu Glu Glu Asn Lys
 545 550 555 560
 Pro Thr Arg Pro Val Ile Val Ser Pro Ala Asn Glu Thr Met Glu Val
 565 570 575
 Asp Leu Gly Ser Gln Ile Gln Leu Ile Cys Asn Val Thr Gly Gln Leu
 580 585 590
 Ser Asp Ile Ala Tyr Trp Lys Trp Asn Gly Ser Val Ile Asp Glu Asp

ES 2 389 314 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| | 595 | | 600 | | 605 | | | | | | | | | | | | | | |
| Asp | Pro | Val | Leu | Gly | Glu | Asp | Tyr | Tyr | Ser | Val | Glu | Asn | Pro | Ala | Asn | | | | |
| | 610 | | | | | 615 | | | | | 620 | | | | | | | | |
| Lys | Arg | Arg | Ser | Thr | Leu | Ile | Thr | Val | Leu | Asn | Ile | Ser | Glu | Ile | Glu | | | | |
| 625 | | | | | 630 | | | | | 635 | | | | | 640 | | | | |
| Ser | Arg | Phe | Tyr | Lys | His | Pro | Phe | Thr | Cys | Phe | Ala | Lys | Asn | Thr | His | | | | |
| | | | | 645 | | | | | 650 | | | | | 655 | | | | | |
| Gly | Ile | Asp | Ala | Ala | Tyr | Ile | Gln | Leu | Ile | Tyr | Pro | Val | Thr | Asn | Ser | | | | |
| | | | 660 | | | | | 665 | | | | | 670 | | | | | | |
| Gly | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Ser | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | | | | |
| | | 675 | | | | 680 | | | | | 685 | | | | | | | | |
| Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | | | | |
| 690 | | | | | | 695 | | | | | 700 | | | | | | | | |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | | | | |
| 705 | | | | | 710 | | | | | 715 | | | | | 720 | | | | |
| Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | | | | |
| | | | | 725 | | | | | 730 | | | | | 735 | | | | | |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | | | | |
| | | | 740 | | | | | 745 | | | | | 750 | | | | | | |
| Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | | | | |
| | | 755 | | | | | 760 | | | | | | 765 | | | | | | |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | | | | |
| 770 | | | | | | 775 | | | | | 780 | | | | | | | | |
| Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | | | | |
| 785 | | | | | 790 | | | | 795 | | | | | | 800 | | | | |
| Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | | | | |
| | | | | 805 | | | | | 810 | | | | | 815 | | | | | |
| Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | | | | |
| | | | 820 | | | | | 825 | | | | | 830 | | | | | | |
| Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | | | | |
| | | 835 | | | | 840 | | | | | | 845 | | | | | | | |
| Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | | | | |
| 850 | | | | | 855 | | | | | | 860 | | | | | | | | |
| Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | | | | |
| 865 | | | | | 870 | | | | 875 | | | | | | 880 | | | | |
| Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | | | | |
| | | | | 885 | | | | 890 | | | | | | 895 | | | | | |
| Ser | Leu | Ser | Leu | Gly | Lys | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 900 | | | | | | | | | | | | | | | | |

<210> 13
 <211> 2709
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 13

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| atggtgcttc | tgtggtgtgt | agtgagtctc | tacttttatg | gaatcctgca | aagtgatgcc | 60 |
| tcagaacgct | gcatgactg | gggactagac | accatgaggc | aatccaagt | gtttgaagat | 120 |
| gagccagctc | gcatcaagt | cccactcttt | gaacacttct | tgaaattcaa | ctacagcaca | 180 |
| gcccattcag | ctggccttac | tctgatctgg | tattggacta | ggcaggaccg | ggaccttgag | 240 |
| gagccaatta | acttccgcct | ccccgagaac | cgcattagta | aggagaaaga | tgtgctgtgg | 300 |
| ttcggcccca | ctctctctca | tgacactggc | aactatacct | gcatgttaag | gaacactaca | 360 |
| tattgcagca | aagttgcatt | tcccttggaa | gttgttcaaa | aagacagctg | tttcaattcc | 420 |
| cccatgaaac | tcccagtgca | taaactgtat | atagaatatg | gcattcagag | gatcacttgt | 480 |
| ccaaatgtag | atggatattt | tcttccagt | gtcaaaccga | ctatcacttg | gtatatgggc | 540 |
| tgttataaaa | tacagaattt | taataatgta | ataccggaag | gtatgaactt | gagtttcttc | 600 |
| attgccttaa | tttcaataaa | tggaaattac | acatgtgttg | ttacatatcc | agaaaatgga | 660 |
| cgtagctttc | atctcaccag | gactctgact | gtaaaggtag | taggctctcc | aaaaaatgca | 720 |
| gtgcgccctg | tgatccattc | acctaatgat | catgtggtct | atgagaaaga | accaggagag | 780 |
| gagctactca | ttccctgtac | ggctctat | agttttctga | tggattctcg | caatgaggtt | 840 |
| tgggtggacca | ttgatggaaa | aaaacctgat | gacatcacta | ttgatgtcac | cattaacgaa | 900 |

10

ES 2 389 314 T3

```

agtataagtc atagtagaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa      960
gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa      1020
ggtgccaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtggaaaaa      1080
tgcaaggaac gtgaagaaaa aataatttta gtgagctcag caaatgaaat cgatgttcgt      1140
ccctgtctc ttaaccctaa tgaacacaaa ggcactataa cttggtataa ggatgacagc      1200
aagacacctg tatctacaga acaagcctcc aggattcatc aacacaaaga gaaactttgg      1260
tttgttctc ctaaggtgga ggattcagga cttactatt gcgtggtaag aaattcatct      1320
tactgctca gaattaaaat aagtgcaaaa tttgtggaga atgagcctaa cttatgttat      1380
aatgcacaag ccatatttaa gcagaaacta cccgttgtag gagacggagg acttgtgtgc      1440
ccttatatgg agttttttaa aatgaaaaat aatgagttac ctaaattaca gtggtataag      1500
gattgcaaac ctctacttct tgacaatata cactttagtg gagtcaaaga taggctcatc      1560
gtgatgaatg tggctgaaaa gcatagaggg aactatactt gtcatgcatc ctacacatac      1620
ttgggcaagc aatatcctat taccgggta atagaattta ttactctaga ggaaaacaaa      1680
cccacaaggg ctgtgattgt gagcccagct aatgagacaa tggaaagtaga cttgggatcc      1740
cagatacaat tgatctgtaa tgtcaccggc cagttgagtg acattgctta ctggaagtgg      1800
aatgggtcag taattgatga agatgacca gtgctagggg aagactatta cagtgtggaa      1860
aatcctgcaa acaaaaagaag gagtaccctc atcacagtgc ttaatatatc ggaaattgag      1920
agtagatttt ataaacatcc atttacctgt tttgccaaga atacacatgg tatagatgca      1980
gcatatatcc agttaatata tccagtcact aattccggag agtccaaata cggcccgcca      2040
tgcccaccat gccagcacc tgagttcctg gggggaccat cagtcttctt gttcccccca      2100
aaacccaagg acactctcat gatctcccgg accctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac      2160
gtgagccaag aagaccccga ggtccagttc aactggtagc tggatggcgt ggaggtgcat      2220
aatgccaaga caaagccgag ggaggagcag tcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc      2280
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac      2340
aaaggcctcc cgctctccat cgagaaaacc atctccaaa ccaaggggca gccccgagag      2400
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg      2460
acctgcttgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg      2520
cagccggaga acaactacaa gaccagcct cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc      2580
ctctacagca ggetaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc      2640
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg      2700
ggtaaatga

```

<210> 14
 5 <211> 902
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<900> 14

10

```

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

```

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 180 | | | | | 185 | | | | 190 | | | |
| Glu | Gly | Met | Asn | Leu | Ser | Phe | Leu | Ile | Ala | Leu | Ile | Ser | Asn | Asn | Gly |
| | | 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | |
| Asn | Tyr | Thr | Cys | Val | Val | Thr | Tyr | Pro | Glu | Asn | Gly | Arg | Thr | Phe | His |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |
| Leu | Thr | Arg | Thr | Leu | Thr | Val | Lys | Val | Val | Gly | Ser | Pro | Lys | Asn | Ala |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Val | Pro | Pro | Val | Ile | His | Ser | Pro | Asn | Asp | His | Val | Val | Tyr | Glu | Lys |
| | | | 245 | | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| Glu | Pro | Gly | Glu | Glu | Leu | Leu | Ile | Pro | Cys | Thr | Val | Tyr | Phe | Ser | Phe |
| | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | | |
| Leu | Met | Asp | Ser | Arg | Asn | Glu | Val | Trp | Trp | Thr | Ile | Asp | Gly | Lys | Lys |
| | 275 | | | | | 280 | | | | | | 285 | | | |
| Pro | Asp | Asp | Ile | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Ile | Asn | Glu | Ser | Ile | Ser | His |
| | 290 | | | | | 295 | | | | | 300 | | | | |
| Ser | Arg | Thr | Glu | Asp | Glu | Thr | Arg | Thr | Gln | Ile | Leu | Ser | Ile | Lys | Lys |
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 |
| Val | Thr | Ser | Glu | Asp | Leu | Lys | Arg | Ser | Tyr | Val | Cys | His | Ala | Arg | Ser |
| | | | 325 | | | | | | 330 | | | | | 335 | |
| Ala | Lys | Gly | Glu | Val | Ala | Lys | Ala | Ala | Lys | Val | Lys | Gln | Lys | Val | Pro |
| | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | |
| Ala | Pro | Arg | Tyr | Thr | Val | Glu | Lys | Cys | Lys | Glu | Arg | Glu | Glu | Lys | Ile |
| | 355 | | | | | 360 | | | | | | 365 | | | |
| Ile | Leu | Val | Ser | Ser | Ala | Asn | Glu | Ile | Asp | Val | Arg | Pro | Cys | Pro | Leu |
| | 370 | | | | | 375 | | | | | 380 | | | | |
| Asn | Pro | Asn | Glu | His | Lys | Gly | Thr | Ile | Thr | Trp | Tyr | Lys | Asp | Asp | Ser |
| 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 |
| Lys | Thr | Pro | Val | Ser | Thr | Glu | Gln | Ala | Ser | Arg | Ile | His | Gln | His | Lys |
| | | | 405 | | | | | | 410 | | | | | 415 | |
| Glu | Lys | Leu | Trp | Phe | Val | Pro | Ala | Lys | Val | Glu | Asp | Ser | Gly | His | Tyr |
| | | 420 | | | | | | 425 | | | | | 430 | | |
| Tyr | Cys | Val | Val | Arg | Asn | Ser | Ser | Tyr | Cys | Leu | Arg | Ile | Lys | Ile | Ser |
| | 435 | | | | | 440 | | | | | | 445 | | | |
| Ala | Lys | Phe | Val | Glu | Asn | Glu | Pro | Asn | Leu | Cys | Tyr | Asn | Ala | Gln | Ala |
| | 450 | | | | | 455 | | | | | 460 | | | | |
| Ile | Phe | Lys | Gln | Lys | Leu | Pro | Val | Ala | Gly | Asp | Gly | Gly | Leu | Val | Cys |
| 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 |
| Pro | Tyr | Met | Glu | Phe | Phe | Lys | Asn | Glu | Asn | Asn | Glu | Leu | Pro | Lys | Leu |
| | | | 485 | | | | | | 490 | | | | | 495 | |
| Gln | Trp | Tyr | Lys | Asp | Cys | Lys | Pro | Leu | Leu | Leu | Asp | Asn | Ile | His | Phe |
| | | | 500 | | | | | 505 | | | | | 510 | | |
| Ser | Gly | Val | Lys | Asp | Arg | Leu | Ile | Val | Met | Asn | Val | Ala | Glu | Lys | His |
| | 515 | | | | | 520 | | | | | | 525 | | | |
| Arg | Gly | Asn | Tyr | Thr | Cys | His | Ala | Ser | Tyr | Thr | Tyr | Leu | Gly | Lys | Gln |
| | 530 | | | | | 535 | | | | | 540 | | | | |
| Tyr | Pro | Ile | Thr | Arg | Val | Ile | Glu | Phe | Ile | Thr | Leu | Glu | Glu | Asn | Lys |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | | 560 |
| Pro | Thr | Arg | Pro | Val | Ile | Val | Ser | Pro | Ala | Asn | Glu | Thr | Met | Glu | Val |
| | | | 565 | | | | | | 570 | | | | | 575 | |
| Asp | Leu | Gly | Ser | Gln | Ile | Gln | Leu | Ile | Cys | Asn | Val | Thr | Gly | Gln | Leu |
| | | 580 | | | | | | 585 | | | | | 590 | | |
| Ser | Asp | Ile | Ala | Tyr | Trp | Lys | Trp | Asn | Gly | Ser | Val | Ile | Asp | Glu | Asp |
| | 595 | | | | | 600 | | | | | | 605 | | | |
| Asp | Pro | Val | Leu | Gly | Glu | Asp | Tyr | Tyr | Ser | Val | Glu | Asn | Pro | Ala | Asn |
| | 610 | | | | | 615 | | | | | 620 | | | | |
| Lys | Arg | Arg | Ser | Thr | Leu | Ile | Thr | Val | Leu | Asn | Ile | Ser | Glu | Ile | Glu |
| 625 | | | | | 630 | | | | | | 635 | | | | 640 |
| Ser | Arg | Phe | Tyr | Lys | His | Pro | Phe | Thr | Cys | Phe | Ala | Lys | Asn | Thr | His |
| | | | 645 | | | | | | 650 | | | | | 655 | |
| Gly | Ile | Asp | Ala | Ala | Tyr | Ile | Gln | Leu | Ile | Tyr | Pro | Val | Thr | Asn | Ser |
| | | | 660 | | | | | 665 | | | | | 670 | | |

Gly Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 675 680 685
 Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 690 695 700
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 705 710 715 720
 Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 725 730 735
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 740 745 750
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 755 760 765
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 770 775 780
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 785 790 795 800
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 805 810 815
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 820 825 830
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 835 840 845
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
 850 855 860
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 865 870 875 880
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 885 890 895
 Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 900

<210> 15
 <211> 2748
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 15

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| atggtgogct | tgtacgtggt | ggtaatggga | gtttctgcct | tcaccettca | gcctgcgcca | 60 |
| cacacagggg | ctgccagaag | ctgccggttt | cgtgggaggc | attacaagcg | ggagttcagg | 120 |
| ctggaagggg | agcctgtagc | cctgaggtgc | ccccaggtgc | cctactggtt | gtgggcctct | 180 |
| gtcagcccc | gcatcaacct | gacatggcat | aaaaatgact | ctgctaggac | ggcccagga | 240 |
| gaagaagaga | cacggatgtg | ggcccaggac | gggtgctctg | ggcttctgcc | agccttgag | 300 |
| gaggactctg | gcacctacgt | ctgcactact | agaaatgctt | cttactgtga | caaaatgtcc | 360 |
| attgagctca | gagtttttga | gaatacacat | gctttctctg | cgttcatctc | ataccggca | 420 |
| attttaacct | tgtcaacctc | tgggggtatta | gtatgccctg | acctgagtga | atcaccctg | 480 |
| gacaaaactg | acgtgaagat | tcaatggtac | aaggattctc | ttcttttga | taaagacaat | 540 |
| gagaaatttc | taagtgtgag | ggggaccact | cacttactcg | tacacgatgt | ggccctggaa | 600 |
| gatgctggct | attaccgctg | tgtcctgaca | tttgcccatg | aaggccagca | atacaacatc | 660 |
| actaggagta | ttgagctacg | catcaagaaa | aaaaaagaag | agaccattcc | tgtgatcatt | 720 |
| tccccctca | agaccatata | agcttctctg | gggtcaagac | tgacaatccc | atgtaagggtg | 780 |
| ttctgggaa | ccggcacacc | cttaaccacc | atgctgtggt | ggacggccaa | tgacaccac | 840 |
| atagagagcg | cctaccggg | aggccgctg | accgaggggc | cacgccagga | atattcagaa | 900 |
| aataatgaga | actacattga | agtgccattg | atthttgatc | ctgtcacaag | agaggatttg | 960 |
| cacatggatt | ttaaattgtg | tgtccataat | accctgagtt | ttcagacact | acgcaccaca | 1020 |
| gtcaaggaag | cctcctccac | gttctcagaa | cgctgcatg | actggggact | agacaccatg | 1080 |
| aggcaaatcc | aagtgtttga | agatgagcca | gctcgcatca | agtgcccact | ctttgaacac | 1140 |
| ttcttgaat | tcaactacag | cacagcccc | tcagctggcc | ttactctgat | ctggattgg | 1200 |
| actaggcagg | accggacct | tgaggagcca | attaacttcc | gcctccccga | gaaccgcatt | 1260 |
| agtaaggaga | aagatgtgct | gtggttccgg | cccactctcc | tcaatgacac | tggcaactat | 1320 |
| acctgcatgt | taaggaacac | tacatattgc | agcaaagttg | catttccctt | ggaagttggt | 1380 |
| caaaaagaca | gctgtttcaa | ttcccccatg | aaactcccag | tgataaaact | gtatatagaa | 1440 |

10

ES 2 389 314 T3

```
tatggcattc agaggatcac ttgtccaaat gtagatggat attttccttc cagtgtcaaa 1500
ccgactatca cttgggtatat gggctggtat aaaatacaga attttaataa tgtaataccc 1560
gaaggtatga acttgagttt cctcattgcc ttaatttcaa ataatggaaa ttacacatgt 1620
gttgttacat atccagaaaa tggacgtacg tttcatctca ccaggactct gactgtaaag 1680
gtagtaggct ctccaaaaaa tgcagtgcc cctgtgatcc attcacctaa tgatcatgtg 1740
gtctatgaga aagaaccagg agaggagcta ctcatccct gtacggctta ttttagttt 1800
ctgatggat tctcgcaatga ggtttggtgg accattgatg gaaaaaaacc tgatgacatc 1860
actattgatg tcaccattaa cgaagtata agtcatagta gaacagaaga tgaaacaaga 1920
actcagattt tgagcatcaa gaaagttacc tctgaggatc tcaagcgcag ctatgtctgt 1980
catgctagaa gtgccaaagg cgaagtggcc aaagcagcca aggtgaagca gaaagtgcca 2040
gctccaagat acacagtgtc cggagacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 2100
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 2160
atctcccggg cccctgaggt cacatgctgt gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 2220
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 2280
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 2340
tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 2400
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc 2460
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 2520
tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 2580
accacgctc ccgtgctgga ctccgacggc tcctctcttc tctatagcaa gctcaccgtg 2640
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 2700
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 2748
```

- 5 <210> 16
- <211> 915
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

10 <400> 16

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

Pro Cys Lys Val Phe Leu Gly Thr Gly Thr Pro Leu Thr Thr Met Leu
 260 265 270
 Trp Trp Thr Ala Asn Asp Thr His Ile Glu Ser Ala Tyr Pro Gly Gly
 275 280 285
 Arg Val Thr Glu Gly Pro Arg Gln Glu Tyr Ser Glu Asn Asn Glu Asn
 290 295 300
 Tyr Ile Glu Val Pro Leu Ile Phe Asp Pro Val Thr Arg Glu Asp Leu
 305 310 315 320
 His Met Asp Phe Lys Cys Val Val His Asn Thr Leu Ser Phe Gln Thr
 325 330 335
 Leu Arg Thr Thr Val Lys Glu Ala Ser Ser Thr Phe Ser Glu Arg Cys
 340 345 350
 Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met Arg Gln Ile Gln Val Phe Glu Asp
 355 360 365
 Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Phe
 370 375 380
 Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp
 385 390 395 400
 Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro
 405 410 415
 Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr
 420 425 430
 Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr
 435 440 445
 Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser
 450 455 460
 Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu
 465 470 475 480
 Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro
 485 490 495
 Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile
 500 505 510
 Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu
 515 520 525
 Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr
 530 535 540
 Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys
 545 550 555 560
 Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro
 565 570 575
 Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile
 580 585 590
 Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val
 595 600 605
 Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val
 610 615 620
 Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg
 625 630 635 640
 Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg
 645 650 655
 Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala
 660 665 670
 Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr Thr Val Ser Gly
 675 680 685
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 690 695 700
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 705 710 715 720
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 725 730 735
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val


```

          740              745              750
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
          755              760              765
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
          770              775              780
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
785              790              795              800
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
          805              810              815
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
          820              825              830
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
          835              840              845
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
          850              855              860
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
865              870              875              880
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
          885              890              895
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
          900              905              910
Pro Gly Lys
          915

```

<210> 17
 <211> 2754
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 17

```

atggtgcgct tgtacgtggt ggtaatggga gtttctgcct tcacccttca gcctgcggca      60
cacacagggg ctgccagaag ctgccggttt cgtgggaggc attacaagcg ggagttcagg      120
ctggaagggg agcctgtagc cctgaggtgc ccccaggtgc cctactggtt gtgggctctc      180
gtcagccccc gcatcaacct gacatggcat aaaaatgact ctgctaggac ggtcccagga      240
gaagaagaga cacggatgtg ggcccaggac ggtgctctgt ggcttctgcc agccttgcag      300
gaggactctg gcacctacgt ctgcactact agaaatgctt cttactgtga caaaatgtcc      360
attgagctca gagtttttga gaatacagat gctttctctc cgttcatctc ataccgcaa      420
atthtaacct tgtcaacctc tggggtatta gtatgcctg acctgagtga attcaccctg      480
gacaaaactg acgtgaagat tcaatggtac aaggattctc ttcttttggg taaagacaat      540
gagaaatttc taagtgtgag ggggaccact cacttactcg tacacgatgt ggccctggaa      600
gatgctggct attaccgctg tgtcctgaca tttgcccatt aaggccagca atacaacatc      660
actaggagta ttgagctacg catcaagaaa aaaaaagaag agaccattcc tgtgatcatt      720
tccccctca agaccatata agcttctctg gggccaagac tgacaatccc atgtaagggt      780
tttctgggaa cggcacacc ctttaaccacc atgctgtggt ggacggccaa tgacaccac      840
atagagagcg cctaccgggg aggccgctg accgaggggc cacgccagga atattcagaa      900
aataatgaga actacattga agtgccattg atttttgatc ctgtcacaag agaggatttg      960
cacatggatt ttaaatgtgt tgtccataat accctgagtt ttcagacact acgcaccaca     1020
gtcaaggaag cctctccac gttctcagaa cgetgcgatg actggggact agacaccatg     1080
aggcaaatcc aagtgtttga agatgagcca gctcgcatca agtgcccact ctttgaacac     1140
ttcttgaat tcaactacag cacagcccat tcagctggcc ttactctgat ctggtattgg     1200
actaggcagg accgggacct tgaggagcca attaacttcc gcctccccga gaaccgcatt     1260
agtaaggaga aagatgtgct gtggttccgg cccactctcc tcaatgacac tggcaactat     1320
acctgcatgt taaggaacac tacatattgc agcaaatgtg catttccctt ggaagtgttt     1380
caaaaagaca gctgtttcaa tcccccatg aaactcccag tgcataaact gtatatagaa     1440
tatggcattc agaggatcac ttgtccaaat gtagatggat attttcttc cagtgtcaaa     1500
ccgactatca cttggtatat gggctgttat aaaatcacaga attttaataa tgtaataccc     1560
gaaggtatga acttgagttt cctcattgcc ttaatttcaa ataattgaaa ttacacatgt     1620
gttgttacat atccagaaaa tggacgtacg tttcatctca ccaggactct gactgtaaag     1680
gtagtaggct ctccaaaaaa tgcagtcccc cctgtgatcc attcacctaa tgatcatgtg     1740
gtctatgaga aagaaccagg agaggagcta ctattccct gtacggctca ttttagtttt     1800
ctgatggatt ctgcgaatga ggtttggtgg accattgatg gaaaaaaacc tgatgacatc     1860

```

10

ES 2 389 314 T3

```

actattgatg tcaccattaa cgaaagtata agtcatagta gaacagaaga tgaacaaga . 1920
actcagattt tgagcatcaa gaaagttacc tctgaggatc tcaagcgcag ctatgtctgt 1980
catgctagaa gtgccaaagg cgaagttgcc aaagcagcca aggtgaagca gaaagtgcc 2040
gtccaagat acacagtgtc cggagagtcc aaatacggtc cgccatgccc atcatgccc 2100
gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact 2160
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac 2220
cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 2280
ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac 2340
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 2400
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 2460
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggcca gcctgacctg cctgggtcaa 2520
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 2580
tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctc cagcaggcta 2640
accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg aatgtcttct catgtccgt gatgcatgag 2700
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa atga 2754

```

5 <210> 18
 <211> 917
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 18

```

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

```

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | 320 | |
| His | Met | Asp | Phe | Lys | Cys | Val | Val | His | Asn | Thr | Leu | Ser | Phe | Gln | Thr |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | |
| Leu | Arg | Thr | Thr | Val | Lys | Glu | Ala | Ser | Ser | Thr | Phe | Ser | Glu | Arg | Cys |
| | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | |
| Asp | Asp | Trp | Gly | Leu | Asp | Thr | Met | Arg | Gln | Ile | Gln | Val | Phe | Glu | Asp |
| | | 355 | | | | | 360 | | | | | 365 | | | |
| Glu | Pro | Ala | Arg | Ile | Lys | Cys | Pro | Leu | Phe | Glu | His | Phe | Leu | Lys | Phe |
| | 370 | | | | | 375 | | | | | 380 | | | | |
| Asn | Tyr | Ser | Thr | Ala | His | Ser | Ala | Gly | Leu | Thr | Leu | Ile | Trp | Tyr | Trp |
| 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 |
| Thr | Arg | Gln | Asp | Arg | Asp | Leu | Glu | Glu | Pro | Ile | Asn | Phe | Arg | Leu | Pro |
| | | | 405 | | | | | | 410 | | | | | 415 | |
| Glu | Asn | Arg | Ile | Ser | Lys | Glu | Lys | Asp | Val | Leu | Trp | Phe | Arg | Pro | Thr |
| | | | 420 | | | | | 425 | | | | | 430 | | |
| Leu | Leu | Asn | Asp | Thr | Gly | Asn | Tyr | Thr | Cys | Met | Leu | Arg | Asn | Thr | Thr |
| | | 435 | | | | | 440 | | | | | 445 | | | |
| Tyr | Cys | Ser | Lys | Val | Ala | Phe | Pro | Leu | Glu | Val | Val | Gln | Lys | Asp | Ser |
| | 450 | | | | | 455 | | | | | 460 | | | | |
| Cys | Phe | Asn | Ser | Pro | Met | Lys | Leu | Pro | Val | His | Lys | Leu | Tyr | Ile | Glu |
| 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 |
| Tyr | Gly | Ile | Gln | Arg | Ile | Thr | Cys | Pro | Asn | Val | Asp | Gly | Tyr | Phe | Pro |
| | | | 485 | | | | | | 490 | | | | | 495 | |
| Ser | Ser | Val | Lys | Pro | Thr | Ile | Thr | Trp | Tyr | Met | Gly | Cys | Tyr | Lys | Ile |
| | | | 500 | | | | | 505 | | | | | 510 | | |
| Gln | Asn | Phe | Asn | Asn | Val | Ile | Pro | Glu | Gly | Met | Asn | Leu | Ser | Phe | Leu |
| | 515 | | | | | | 520 | | | | | 525 | | | |
| Ile | Ala | Leu | Ile | Ser | Asn | Asn | Gly | Asn | Tyr | Thr | Cys | Val | Val | Thr | Tyr |
| | 530 | | | | | 535 | | | | | 540 | | | | |
| Pro | Glu | Asn | Gly | Arg | Thr | Phe | His | Leu | Thr | Arg | Thr | Leu | Thr | Val | Lys |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | | 560 |
| Val | Val | Gly | Ser | Pro | Lys | Asn | Ala | Val | Pro | Pro | Val | Ile | His | Ser | Pro |
| | | | | 565 | | | | | 570 | | | | | 575 | |
| Asn | Asp | His | Val | Val | Tyr | Glu | Lys | Glu | Pro | Gly | Glu | Glu | Leu | Leu | Ile |
| | | | 580 | | | | | 585 | | | | | 590 | | |
| Pro | Cys | Thr | Val | Tyr | Phe | Ser | Phe | Leu | Met | Asp | Ser | Arg | Asn | Glu | Val |
| | 595 | | | | | | 600 | | | | | 605 | | | |
| Trp | Trp | Thr | Ile | Asp | Gly | Lys | Lys | Pro | Asp | Asp | Ile | Thr | Ile | Asp | Val |
| | 610 | | | | 615 | | | | | | 620 | | | | |
| Thr | Ile | Asn | Glu | Ser | Ile | Ser | His | Ser | Arg | Thr | Glu | Asp | Glu | Thr | Arg |
| 625 | | | | | 630 | | | | | 635 | | | | | 640 |
| Thr | Gln | Ile | Leu | Ser | Ile | Lys | Lys | Val | Thr | Ser | Glu | Asp | Leu | Lys | Arg |
| | | | | 645 | | | | | 650 | | | | | 655 | |
| Ser | Tyr | Val | Cys | His | Ala | Arg | Ser | Ala | Lys | Gly | Glu | Val | Ala | Lys | Ala |
| | | | 660 | | | | | 665 | | | | | 670 | | |
| Ala | Lys | Val | Lys | Gln | Lys | Val | Pro | Ala | Pro | Arg | Tyr | Thr | Val | Ser | Gly |
| | 675 | | | | | | 680 | | | | | 685 | | | |
| Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Ser | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Phe |
| | 690 | | | | 695 | | | | | | 700 | | | | |
| Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr |
| 705 | | | | | 710 | | | | | 715 | | | | | 720 |
| Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val |
| | | | | 725 | | | | | 730 | | | | | 735 | |
| Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val |
| | | | 740 | | | | | 745 | | | | | 750 | | |
| Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser |
| | | 755 | | | | | 760 | | | | | 765 | | | |
| Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu |
| | 770 | | | | | 775 | | | | | 780 | | | | |
| Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ser |
| 785 | | | | | 790 | | | | | 795 | | | | | 800 |
| Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro |
| | | | 805 | | | | | | 810 | | | | | 815 | |
| Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln |
| | | | 820 | | | | | 825 | | | | | 830 | | |
| Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala |
| | | | 835 | | | | 840 | | | | | 845 | | | |
| Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr |
| | 850 | | | | | 855 | | | | | | 860 | | | |
| Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | Leu |
| 865 | | | | | 870 | | | | | 875 | | | | | 880 |
| Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser |
| | | | | 885 | | | | | 890 | | | | | 895 | |
| Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser |
| | | | 900 | | | | | 905 | | | | | 910 | | |
| Leu | Ser | Leu | Gly | Lys | | | | | | | | | | | |
| | | | 915 | | | | | | | | | | | | |

<210> 19
 <211> 2754
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 19

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| atgggtgcgct | tgtacgtggt | ggtaatggga | gtttctgcct | tcacccttca | gcctgcggca | 60 |
| cacacagggg | ctgccagaag | ctgccgggtt | cgtgggaggg | attacaagcg | ggagttcagg | 120 |
| ctggaagggg | agcctgtagc | cctgaggtgc | ccccaggtgc | cctactgggt | gtgggectct | 180 |
| gtcagccccc | gcatcaacct | gacatggcat | aaaaatgact | ctgctaggac | ggtdccagga | 240 |
| gaagaagaga | cacggatgtg | ggcccaggac | ggtgctctgt | ggcttctgcc | agccttgca | 300 |
| gaggactctg | gcacctacgt | ctgcactact | agaaatgctt | cttactgtga | caaaatgtcc | 360 |
| attgagctca | gagtttttga | gaatacagat | gctttcctgc | cgttcatctc | ataccgcgaa | 420 |
| attttaacct | tgtcaacctc | tggggtatta | gtatgccctg | acctgagtga | atcaccctg | 480 |
| gacaaaactg | acgtgaagat | tcaatggtag | aaggattctc | ttcttttggg | taaagacaat | 540 |
| gagaaatctc | taagtgtgag | ggggaccact | cacttactcg | tacacgatgt | ggccctggaa | 600 |
| gatgctggct | attaccgctg | tgtcctgaca | tttgcccatg | aaggccagca | atacaacatc | 660 |
| actaggagta | ttgagctacg | catcaagaaa | aaaaaagaag | agaccattcc | tgtgatcatt | 720 |
| tccccctca | agaccatata | agcttctctg | gggtcaagac | tgacaatccc | atgtaagggtg | 780 |
| ttctggggaa | ccggcacacc | cttaaccacc | atgctgtggg | ggacggccaa | tgacaccac | 840 |
| atagagagcg | cctaccgctg | aggccgctg | accgaggggc | cacgccagga | atattcagaa | 900 |
| aataatgaga | actacattga | agtgccattg | atttttgatc | ctgtcacaag | agaggatttg | 960 |
| cacatggatt | ttaaattgtg | tgtccataat | accctgagtt | ttcagacact | acgcaccaca | 1020 |
| gtcaaggaag | cctcctccac | gttctcagaa | cgctgcgatg | actggggact | agacaccatg | 1080 |
| aggcaaatcc | aagtgtttga | agatgagcca | gctcgcata | agtgccact | ctttgaacac | 1140 |
| ttcttgaat | tcaactacag | cacagcccat | tcagctggcc | ttactctgat | ctgggtattgg | 1200 |
| actaggcagg | accgggacct | tgaggagcca | attaacttcc | gcctccccga | gaaccgcatt | 1260 |
| agtaaggaga | aagatgtgct | gtgggtcccg | ccactctcc | tcaatgacac | tggcaactat | 1320 |
| acctgcattg | taaggaacac | tacatattgc | agcaaagttg | catttcctct | ggaagtgtgt | 1380 |
| caaaaagaca | gctgtttcaa | ttccccatg | aaactcccag | tgataaaact | gtatatagaa | 1440 |
| tatggcattc | agaggatcac | ttgtccaaat | gtagatggat | attttccttc | cagtgtcaaa | 1500 |
| ccgactatca | cttgggtatat | gggctgttat | aaaatacaga | attttaataa | tgtaataccc | 1560 |
| gaaggatga | acttgagttt | cctcattgcc | ttaatttcaa | ataatggaaa | ttacacatgt | 1620 |
| gttggttacct | atccagaaaa | tggacgtacg | ttcatctca | ccaggactct | gactgtaaag | 1680 |
| gtagtaggct | ctccaaaaaa | tgcagtgcc | cctgtgatcc | attcacctaa | tgatcatgtg | 1740 |
| gtctatgaga | aagaaccagg | agaggagcta | ctcattccct | gtacggtcta | ttttagtttt | 1800 |
| ctgatggatt | ctcgcaatga | ggtttggtgg | accattgatg | gaaaaaaacc | tgatgacatc | 1860 |
| actattgatg | tcaccattaa | cgaaggtata | agtcatagta | gaacagaaga | tgaaacaaga | 1920 |
| actcagattt | tgagcatcaa | gaaagttacc | tctgaggatc | tcaagcgag | ctatgtctgt | 1980 |
| catgctagaa | gtgccaaagg | cgaagttgcc | aaagcagcca | aggtgaagca | gaaagtgcc | 2040 |
| gctccaagat | acacagtgtc | cggagagtc | aaatacggtc | cgccatgccc | accatgccc | 2100 |
| gcacctgagt | tcctgggggg | accatcagtc | ttcctgttcc | ccccaaaacc | caaggacact | 2160 |
| ctcatgatct | cccggacccc | tgaggtcacg | tgcgtgggtg | tggacgtgag | ccagggaagc | 2220 |
| cccgaggtcc | agttcaactg | gtacgtggat | ggcgtggagg | tgcataatgc | caagacaaag | 2280 |
| ccgctggagg | agcagttcaa | cagcacgtac | cgtgtgggtc | gcgtcctcac | cgtcctgcac | 2340 |
| caggactggc | tgaacggcaa | ggagtacaag | tgcaaggtct | ccaacaagg | cctcccgtcc | 2400 |
| tccatcgaga | aaaccatctc | caaagccaaa | ggcagcccc | gagaccaca | ggtgtacacc | 2460 |
| ctgcccccat | cccaggagga | gatgaccaag | aaccaggtca | gcctgacctg | cctggtcaaa | 2520 |
| ggcttctacc | ccagcgacat | cgccgtggag | tgggagagca | atgggcagcc | ggagaacaac | 2580 |
| tacaagacca | cgctcccgt | gctggactcc | gacggctcct | tcttctctca | cagcaggcta | 2640 |
| accgtggaca | agagcaggtg | gcaggagggg | aatgtcttct | catgctccgt | gatgcatgag | 2700 |
| gctctgcaca | accactacac | acagaagagc | ctctccctgt | ctctgggtaa | atga | 2754 |

10

<210> 20
 <211> 917
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 20

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Val | Arg | Leu | Tyr | Val | Leu | Val | Met | Gly | Val | Ser | Ala | Phe | Thr | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Gln | Pro | Ala | Ala | His | Thr | Gly | Ala | Ala | Arg | Ser | Cys | Arg | Phe | Arg | Gly |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | | | 30 | | |
| Arg | His | Tyr | Lys | Arg | Glu | Phe | Arg | Leu | Glu | Gly | Glu | Pro | Val | Ala | Leu |
| | | 35 | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Arg | Cys | Pro | Gln | Val | Pro | Tyr | Trp | Leu | Trp | Ala | Ser | Val | Ser | Pro | Arg |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Ile | Asn | Leu | Thr | Trp | His | Lys | Asn | Asp | Ser | Ala | Arg | Thr | Val | Pro | Gly |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Glu | Glu | Glu | Thr | Arg | Met | Trp | Ala | Gln | Asp | Gly | Ala | Leu | Trp | Leu | Leu |
| | | | 85 | | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Pro | Ala | Leu | Gln | Glu | Asp | Ser | Gly | Thr | Tyr | Val | Cys | Thr | Thr | Arg | Asn |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Ala | Ser | Tyr | Cys | Asp | Lys | Met | Ser | Ile | Glu | Leu | Arg | Val | Phe | Glu | Asn |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| Thr | Asp | Ala | Phe | Leu | Pro | Phe | Ile | Ser | Tyr | Pro | Gln | Ile | Leu | Thr | Leu |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Ser | Thr | Ser | Gly | Val | Leu | Val | Cys | Pro | Asp | Leu | Ser | Glu | Phe | Thr | Arg |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| Asp | Lys | Thr | Asp | Val | Lys | Ile | Gln | Trp | Tyr | Lys | Asp | Ser | Leu | Leu | Leu |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| Asp | Lys | Asp | Asn | Glu | Lys | Phe | Leu | Ser | Val | Arg | Gly | Thr | Thr | His | Leu |
| | | | 180 | | | | | 185 | | | | | | 190 | |
| Leu | Val | His | Asp | Val | Ala | Leu | Glu | Asp | Ala | Gly | Tyr | Tyr | Arg | Cys | Val |
| | | 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | |
| Leu | Thr | Phe | Ala | His | Glu | Gly | Gln | Gln | Tyr | Asn | Ile | Thr | Arg | Ser | Ile |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |
| Glu | Leu | Arg | Ile | Lys | Lys | Lys | Lys | Glu | Glu | Thr | Ile | Pro | Val | Ile | Ile |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Ser | Pro | Leu | Lys | Thr | Ile | Ser | Ala | Ser | Leu | Gly | Ser | Arg | Leu | Thr | Ile |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| Pro | Cys | Lys | Val | Phe | Leu | Gly | Thr | Gly | Thr | Pro | Leu | Thr | Thr | Met | Leu |
| | | | 260 | | | | | 265 | | | | | | 270 | |
| Trp | Trp | Thr | Ala | Asn | Asp | Thr | His | Ile | Glu | Ser | Ala | Tyr | Pro | Gly | Gly |
| | | 275 | | | | | 280 | | | | | 285 | | | |
| Arg | Val | Thr | Glu | Gly | Pro | Arg | Gln | Glu | Tyr | Ser | Glu | Asn | Asn | Glu | Asn |
| | 290 | | | | | 295 | | | | | 300 | | | | |
| Tyr | Ile | Glu | Val | Pro | Leu | Ile | Phe | Asp | Pro | Val | Thr | Arg | Glu | Asp | Leu |
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 |
| His | Met | Asp | Phe | Lys | Cys | Val | Val | His | Asn | Thr | Leu | Ser | Phe | Gln | Thr |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | |
| Leu | Arg | Thr | Thr | Val | Lys | Glu | Ala | Ser | Ser | Thr | Phe | Ser | Glu | Arg | Cys |
| | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | |
| Asp | Asp | Trp | Gly | Leu | Asp | Thr | Met | Arg | Gln | Ile | Gln | Val | Phe | Glu | Asp |
| | | 355 | | | | | 360 | | | | | | 365 | | |

Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Phe
 370 375 380
 Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp
 385 390 395 400
 Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro
 405 410 415
 Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr
 420 425 430
 Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr
 435 440 445
 Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser
 450 455 460
 Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu
 465 470 475 480
 Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro
 485 490 495
 Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile
 500 505 510
 Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu
 515 520 525
 Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr
 530 535 540
 Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys
 545 550 555 560
 Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro
 565 570 575
 Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile
 580 585 590
 Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val
 595 600 605
 Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val
 610 615 620
 Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg
 625 630 635 640
 Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg
 645 650 655
 Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala
 660 665 670
 Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr Thr Val Ser Gly
 675 680 685
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 690 695 700
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 705 710 715 720
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 725 730 735
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 740 745 750
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 755 760 765
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 770 775 780
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 785 790 795 800
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 805 810 815
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 820 825 830
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 835 840 845
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 850 855 860
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 865 870 875 880
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 885 890 895
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 900 905 910
 Leu Ser Leu Gly Lys
 915

5

<210> 21
 <211> 2748
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 389 314 T3

<400> 21

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| atggtgcttc | tgtggtggt | agtgagtctc | tacttttatg | gaatcctgca | aagtgatgcc | 60 |
| tcagaacgct | gcatgactg | gggactagac | accatgaggc | aaatccaagt | gtttgaagat | 120 |
| gagccagctc | gcatcaagtg | cccactctt | gaacacttct | tgaattcaa | ctacagcaca | 180 |
| gcccattcag | ctggccttac | tctgatctgg | tattggacta | ggcaggaccg | ggaccttgag | 240 |
| gagccaatta | acttccgcct | ccccgagaac | cgcattagta | aggagaaaga | tgtgctgtgg | 300 |
| ttccggccca | ctctcctcaa | tgacactggc | aactatacct | gcatgttaag | gaacactaca | 360 |
| tattgcagca | aagttgcatt | tccttggaa | gttgttcaaa | aagacagctg | tttcaattcc | 420 |
| ccaatgaaac | tcccagtgca | taaactgtat | atagaatatg | gcattcagag | gatcacttgt | 480 |
| ccaaatgtag | atggatattt | tccttccagt | gtcaaaccga | ctatcacttg | gtatatgggc | 540 |
| tgttataaaa | tacagaattt | taataatgta | ataccggaag | gtatgaactt | gagtttccct | 600 |
| attgccttaa | tttcaaataa | tggaaattac | acatgtgttg | ttacatatcc | agaaaatgga | 660 |
| cgtacgtttc | atctcaccag | gactctgact | gtaaaggtag | taggctctcc | aaaaaatgca | 720 |
| gtgcccctg | tgatccattc | acctaagat | catgtggtct | atgagaaaga | accaggagag | 780 |
| gagctactca | ttccctgtac | ggctctattt | agttttctga | tggattctcg | caatgaggtt | 840 |
| tgggtggacca | ttgatggaaa | aaaacctgat | gacatcacta | ttgatgtcac | cat taacgaa | 900 |
| agtataagtc | atagtagaac | agaagatgaa | acaagaactc | agattttgag | catcaagaaa | 960 |
| gttacctctg | aggatctcaa | gcgcagctat | gtctgtcatg | ctagaagtgc | caaaggcgaa | 1020 |
| gttgccaaa | cagccaaggt | gaagcagaaa | gtgccagctc | caagatacac | agtgcacaca | 1080 |
| ggggctgcca | gaagctgccc | gtttcgtggg | aggcattaca | agcgggagtt | caggctggaa | 1140 |
| ggggagcctg | tagccctgag | gtgccccag | gtgcccact | ggttgtgggc | ctctgtcagc | 1200 |
| ccccgcatca | acctgacatg | gcataaaaa | gactctgcta | ggacggctcc | aggagaagaa | 1260 |
| gagacacgga | tgtgggcccc | ggacggtgct | ctgtggcttc | tgccagcctt | gcaggaggac | 1320 |
| tctggcacct | acgtctgcac | tactagaaat | gctcttact | gtgacaaaat | gtccattgag | 1380 |
| ctcagagttt | ttgagaatac | agatgctttc | ctgccgttca | tctcataccc | gcaaatttta | 1440 |
| accttgtcaa | cctctggggg | attagtatgc | cctgacctga | gtgaattcac | ccgtgacaaa | 1500 |
| actgacgtga | agattcaatg | gtacaaggat | tctcttcttt | tggataaaga | caatgagaaa | 1560 |
| tttctaagtg | tgagggggag | cactcactta | ctcgtacacg | atgtggcctt | ggaagatgct | 1620 |
| ggctattacc | gctgtgtcct | gacatttgcc | catgaaggcc | agcaatacaa | catcactagg | 1680 |
| agtattgagc | tacgcatcaa | gaaaaaaaa | gaagagacca | ttcctgtgat | cat t tcccc | 1740 |
| ctcaagacca | tatcagcttc | tctgggggtca | agactgacaa | tcccatgtaa | ggtgtttctg | 1800 |
| ggaaccggca | cacccttaac | caccatgctg | tgggtggacg | ccaatgacac | ccacatagag | 1860 |
| agcgcctacc | cgggaggccg | cgtgaccgag | gggcccagcc | aggaatattc | agaaaataat | 1920 |
| gagaactaca | ttgaagtgcc | attgattttt | gatcctgtca | caagagagga | tttgacatg | 1980 |
| gattttaaat | gtgttgtcca | taataccctg | agttttcaga | cactacgcac | cacagtcaag | 2040 |
| gaagcctcct | ccacgttctc | cggagacaaa | actcacacat | gcccaccgtg | cccagcacct | 2100 |
| gaactcctgg | ggggaccgtc | agtcttctc | ttcccccaa | aacccaagga | caccctcatg | 2160 |
| atctcccgga | cccctgaggt | cacatgcgtg | gtggtggacg | tgagccacga | agacctgag | 2220 |
| gtcaagttca | actggtagct | ggacggcgtg | gaggtgcata | atgccaagac | aaagccgagg | 2280 |
| gaggagcagt | acaacagcac | gtaccgtgtg | gtcagegtcc | tcaccgtcct | gcaccaggac | 2340 |
| tggctgaatg | gcaaggagta | caagtgcaag | gtctccaaca | aagccctccc | agccccatc | 2400 |
| gagaaaacca | tctccaaaagc | caaaaggcag | ccccgagaac | cacaggtgta | caccctgccc | 2460 |
| ccatcccggg | atgagctgac | caagaaccag | gtcagcctga | cctgcctggg | caaaggcttc | 2520 |
| tatcccagcg | acatcgccgt | ggagtgggag | agcaatgggc | agccggagaa | caactacaag | 2580 |
| accacgcctc | ccgtgctgga | ctccgaeggc | tccttctctc | tctatagcaa | gctcaccgtg | 2640 |
| gacaagagca | ggtggcagca | ggggaacgtc | ttctcatgct | ccgtgatgca | tgaggctctg | 2700 |
| cacaaccact | acacgcagaa | gagcctctcc | ctgtctccgg | gtaaatga | 2740 | |

5

<210> 22

<211> 915

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 22

Met Val Leu Leu Trp Cys Val Val Ser Leu Tyr Phe Tyr Gly Ile Leu
1 5 10 15
Gln Ser Asp Ala Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met
20 25 30
Arg Gln Ile Gln Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro
35 40 45
Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala
50 55 60
Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu
65 70 75 80
Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys
85 90 95
Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr
100 105 110
Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro
115 120 125
Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu
130 135 140
Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys
145 150 155 160
Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr
165 170 175
Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro
180 185 190
Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly
195 200 205
Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His
210 215 220
Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala
225 230 235 240
Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys
245 250 255
Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe
260 265 270
Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys
275 280 285
Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His
290 295 300
Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys
305 310 315 320
Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser
325 330 335
Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro
340 345 350
Ala Pro Arg Tyr Thr Val His Thr Gly Ala Ala Arg Ser Cys Arg Phe
355 360 365
Arg Gly Arg His Tyr Lys Arg Glu Phe Arg Leu Glu Gly Glu Pro Val
370 375 380
Ala Leu Arg Cys Pro Gln Val Pro Tyr Trp Leu Trp Ala Ser Val Ser
385 390 395 400
Pro Arg Ile Asn Leu Thr Trp His Lys Asn Asp Ser Ala Arg Thr Val
405 410 415
Pro Gly Glu Glu Glu Thr Arg Met Trp Ala Gln Asp Gly Ala Leu Trp


```

          420                      425                      430
Leu Leu Pro Ala Leu Gln Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Val Cys Thr Thr
          435                      440                      445
Arg Asn Ala Ser Tyr Cys Asp Lys Met Ser Ile Glu Leu Arg Val Phe
          450                      455                      460
Glu Asn Thr Asp Ala Phe Leu Pro Phe Ile Ser Tyr Pro Gln Ile Leu
          465                      470                      475                      480
Thr Leu Ser Thr Ser Gly Val Leu Val Cys Gly Pro Asp Leu Ser Glu Phe
          485                      490                      495
Thr Arg Asp Lys Thr Asp Val Lys Ile Gln Trp Tyr Lys Asp Ser Leu
          500                      505                      510
Leu Leu Asp Lys Asp Asn Glu Lys Phe Leu Ser Val Arg Gly Thr Thr
          515                      520                      525
His Leu Leu Val His Asp Val Ala Leu Glu Asp Ala Gly Tyr Tyr Arg
          530                      535                      540
Cys Val Leu Thr Phe Ala His Glu Gly Gln Gln Tyr Asn Ile Thr Arg
          545                      550                      555                      560
Ser Ile Glu Leu Arg Ile Lys Lys Lys Lys Glu Glu Thr Ile Pro Val
          565                      570                      575
Ile Ile Ser Pro Leu Lys Thr Ile Ser Ala Ser Leu Gly Ser Arg Leu
          580                      585                      590
Thr Ile Pro Cys Lys Val Phe Leu Gly Thr Gly Thr Pro Leu Thr Thr
          595                      600                      605
Met Leu Trp Trp Thr Ala Asn Asp Thr His Ile Glu Ser Ala Tyr Pro
          610                      615                      620
Gly Gly Arg Val Thr Glu Gly Pro Arg Gln Glu Tyr Ser Glu Asn Asn
          625                      630                      635                      640
Glu Asn Tyr Ile Glu Val Pro Leu Ile Phe Asp Pro Val Thr Arg Glu
          645                      650                      655
Asp Leu His Met Asp Phe Lys Cys Val Val His Asn Thr Leu Ser Phe
          660                      665                      670
Gln Thr Leu Arg Thr Thr Val Lys Glu Ala Ser Ser Thr Phe Ser Gly
          675                      680                      685
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
          690                      695                      700
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
          705                      710                      715                      720
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
          725                      730                      735
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
          740                      745                      750
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
          755                      760                      765
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
          770                      775                      780
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
          785                      790                      795                      800
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
          805                      810                      815
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
          820                      825                      830
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
          835                      840                      845
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
          850                      855                      860
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
          865                      870                      875                      880
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
          885                      890                      895
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
          900                      905                      910

```

Pro Gly Lys
915

- 5 <210> 23
- <211> 2754
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

10

<400> 23

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atggtgcttc | tgtggtggt | agtgagtctc | tacttttatg | gaatcctgca | aagtgatgcc | 60 |
| tcagaacgct | gcgatgactg | gggactagac | accatgaggc | aatccaagt | gtttgaagat | 120 |
| gagccagctc | gcatcaagtg | cccactcttt | gaacacttct | tgaattcaa | ctacagcaca | 180 |
| gcccattcag | ctggccttac | tctgatctgg | tattggacta | ggcaggaccg | ggaccttgag | 240 |
| gagccaatta | acttccgcct | ccccgagaac | cgcattagta | aggagaaaga | tgtgctgtgg | 300 |
| ttccggccca | ctctcctcaa | tgacactggc | aactatacct | gcatgttaag | gaacactaca | 360 |
| tattgcagca | aagttgcatt | tcccttggaa | gttgttcaaa | aagacagctg | tttcaattcc | 420 |
| cccatgaaac | tcccagtgca | taaactgtat | atagaatatg | gcattcagag | gatcacttgt | 480 |
| ccaaatgtag | atggatattt | tccttccagt | gtcaaaccga | ctatcacttg | gtatatgggc | 540 |
| tgttataaaa | tacagaattt | taataatgta | ataccggaag | gtatgaactt | gagtttcttc | 600 |
| attgccttaa | tttcaataaa | tggaaattac | acatgtgttg | ttacatatcc | agaaaaatgga | 660 |
| cgtacgtttc | atctcaccag | gactctgact | gtaaaggtag | taggctctcc | aaaaaatgca | 720 |
| gtgccccctg | tgatccattc | acctaattgat | catgtggctc | atgagaaaga | accaggagag | 780 |
| gagctactca | ttccctgtac | ggctctattt | agttttctga | tggattctcg | caatgagggt | 840 |
| tgggtggacca | ttgatggaaa | aaaacctgat | gacatcacta | ttgatgtcac | cattaacgaa | 900 |
| agtataagtc | atagtagaac | agaagatgaa | acaagaacte | agattttgag | catcaagaaa | 960 |
| gttacctctg | aggatctcaa | gcgcagctat | gtctgtcatg | ctagaagtgc | caaaggcgaa | 1020 |
| gttgccaaaag | cagccaaggt | gaagcagaaa | gtgccagctc | caagatacac | agtgcacaca | 1080 |
| ggggctgcca | gaagctgccg | gtttcgtggg | aggcattaca | agcgggagtt | caggctggaa | 1140 |
| ggggagcctg | tagccctgag | gtgccccag | gtgccctact | ggttgtgggc | ctctgtcagc | 1200 |
| ccccgcatca | acctgacatg | gcataaaaaat | gactctgcta | ggacgggtccc | aggagaagaa | 1260 |
| gagacacgga | tgtgggcccc | ggacgggtgct | ctgtggcttc | tgccagcctt | gcaggaggac | 1320 |
| tctggcacct | acgtctgcac | tactagaaat | gcttcttact | gtgacaaaat | gtccattgag | 1380 |
| ctcagagttt | ttgagaatac | agatgctttc | ctgccgttca | tctcataccc | gcaaatttta | 1440 |
| accttgtcaa | cctctgggggt | attagtatgc | cctgacctga | gtgaattcac | ccgtgacaaa | 1500 |
| actgacgtga | agattcaatg | gtacaaggat | tctcttcttt | tggataaaga | caatgagaaa | 1560 |
| tttctaagtg | tgagggggac | cactcactta | ctcgtacacg | atgtggccct | ggaagatgct | 1620 |
| ggctattacc | gctgtgtcct | gacatttgcc | catgaaggcc | agcaatacaa | catcactagg | 1680 |
| agtattctcg | tacgcatcaa | gaaaaaaaaa | gaagagacca | ttcctgtgat | catttcccc | 1740 |
| ctcaagacca | tatcagcttc | tctggggctca | agactgacaa | tcccatgtaa | ggtgtttctg | 1800 |
| ggaaccggca | cacccttaac | caccatgctg | tgggtggacgg | ccaatgacac | ccacatagag | 1860 |
| agcgcctacc | cgggaggccg | cgtgaccgag | gggccacgcc | aggaatattc | agaaaataat | 1920 |
| gagaactaca | ttgaagtgcc | attgattttt | gatcctgtca | caagagagga | tttgacatg | 1980 |
| gattttaaat | gtgttgtcca | taataccctg | agttttcaga | cactacgcac | cacagtcaag | 2040 |
| gaagcctcct | ccacgttctc | cggagagtcc | aaatacggtc | cgccatgccc | atcatgccc | 2100 |
| gcacctgagt | tcctgggggg | accatcagtc | ttcctgttcc | ccccaaaacc | caaggacact | 2160 |
| ctcatgatct | cccggacccc | tgaggtcacg | tycgtgggtg | tggacgtgag | ccaggaagac | 2220 |
| cccagggctc | agttcaactg | gtacgtggat | ggcgtggagg | tgcataatgc | caagacaaag | 2280 |
| ccgcgggagg | agcagttcaa | cagcacgtac | cgtgtggtea | gcgtcctcac | cgctcctgcac | 2340 |
| caggactggc | tgaacggcaa | ggagtacaag | tgcaaggctc | ccaacaaagg | cctcccgtcc | 2400 |
| tccatcgaga | aaacctctc | caaagccaaa | gggcagcccc | gagagccaca | ggtgtacacc | 2460 |
| ctgcccccat | cccaggagga | gatgaccaag | aaccaggtca | gcctgacctg | cctgggtcaaa | 2520 |
| ggcttctacc | ccagcgcacat | cgccgtggag | tgggagagea | atgggcagcc | ggagaacaac | 2580 |
| tacaagacca | cgctcccgt | gctggactcc | gacggctcct | tcttctctca | cagcaggcta | 2640 |
| accgtggaca | agagcagggt | gcaggagggg | aatgtcttct | catgctccgt | gatgcatgag | 2700 |
| gctctgcaca | accactacac | acagaagagc | ctctccctgt | ctctgggtaa | atga | 2754 |

5

<210> 24
 <211> 917
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 24

```

Met Val Leu Leu Trp Cys Val Val Ser Leu Tyr Phe Tyr Gly Ile Leu
 1      5      10
Gln Ser Asp Ala Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met
 20      25      30
Arg Gln Ile Gln Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro
 35      40      45
Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala
 50      55      60
Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu
 65      70      75      80
Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys
 85      90      95
Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr
100      105      110
Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro
115      120      125
Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu
130      135      140
Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys
145      150      155      160
Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr
165      170      175
Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro
180      185      190
Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly
195      200      205
Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His
210      215      220
Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala
225      230      235      240
Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys
245      250      255
Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe
260      265      270
Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys
275      280      285
Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His
290      295      300
Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys
305      310      315      320
Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser
325      330      335
Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro
340      345      350
Ala Pro Arg Tyr Thr Val His Thr Gly Ala Ala Arg Ser Cys Arg Phe
355      360      365
Arg Gly Arg His Tyr Lys Arg Glu Phe Arg Leu Glu Gly Glu Pro Val
370      375      380
Ala Leu Arg Cys Pro Gln Val Pro Tyr Trp Leu Trp Ala Ser Val Ser
385      390      395      400
Pro Arg Ile Asn Leu Thr Trp His Lys Asn Asp Ser Ala Arg Thr Val
405      410      415
Pro Gly Glu Glu Glu Thr Arg Met Trp Ala Gln Asp Gly Ala Leu Trp
420      425      430
Leu Leu Pro Ala Leu Gln Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Val Cys Thr Thr
435      440      445
Arg Asn Ala Ser Tyr Cys Asp Lys Met Ser Ile Glu Leu Arg Val Phe
450      455      460
Glu Asn Thr Asp Ala Phe Leu Pro Phe Ile Ser Tyr Pro Gln Ile Leu
465      470      475      480

```

Thr Leu Ser Thr Ser Gly Val Leu Val Cys Pro Asp Leu Ser Glu Phe
 485 490 495
 Thr Arg Asp Lys Thr Asp Val Lys Ile Gln Trp Tyr Lys Asp Ser Leu
 500 505 510
 Leu Leu Asp Lys Asp Asn Glu Lys Phe Leu Ser Val Arg Gly Thr Thr
 515 520 525
 His Leu Leu Val His Asp Val Ala Leu Glu Asp Ala Gly Tyr Tyr Arg
 530 535 540
 Cys Val Leu Thr Phe Ala His Glu Gly Gln Gln Tyr Asn Ile Thr Arg
 545 550 555 560
 Ser Ile Glu Leu Arg Ile Lys Lys Lys Lys Glu Glu Thr Ile Pro Val
 565 570 575
 Ile Ile Ser Pro Leu Lys Thr Ile Ser Ala Ser Leu Gly Ser Arg Leu
 580 585 590
 Thr Ile Pro Cys Lys Val Phe Leu Gly Thr Gly Thr Pro Leu Thr Thr
 595 600 605
 Met Leu Trp Trp Thr Ala Asn Asp Thr His Ile Glu Ser Ala Tyr Pro
 610 615 620
 Gly Gly Arg Val Thr Glu Gly Pro Arg Gln Glu Tyr Ser Glu Asn Asn
 625 630 635 640
 Glu Asn Tyr Ile Glu Val Pro Leu Ile Phe Asp Pro Val Thr Arg Glu
 645 650 655
 Asp Leu His Met Asp Phe Lys Cys Val Val His Asn Thr Leu Ser Phe
 660 665 670
 Gln Thr Leu Arg Thr Thr Val Lys Glu Ala Ser Ser Thr Phe Ser Gly
 675 680 685
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 690 695 700
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 705 710 715 720
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 725 730 735
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 740 745 750
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 755 760 765
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 770 775 780
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 785 790 795 800
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 805 810 815
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 820 825 830
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 835 840 845
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 850 855 860
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 865 870 875 880
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 885 890 895
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 900 905 910
 Leu Ser Leu Gly Lys
 915

<210> 25
 <211> 2754
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 25

```

atggtgcttc tgtgggtgtg agtgagcttc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc      60
tcagaacgct gcgatgactg gggactagac accatgagggc aaatccaagt gtttgaagat      120
gagccagctc gcatcaagtg cccactcttt gaacacttct tgaattcaa ctacagcaca      180
gcccattcag ctggccttac tctgatctgg tattggacta ggcaggaccg ggaccttgag      240
gagccaatta acttccgctt ccccgagaac cgcattagta aggagaaaga tgtgctgtgg      300
ttccggccca ctctctcaa tgacactggc aactatacct gcatgttaag gaacactaca      360
tattgcagca aagtgtgatt tcccttggaa gtgtttcaaa aagacagctg tttcaattcc      420
cccataaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatatg gcattcagag gatcacttgt      480
ccaaatgtag atggatattt tccttccagt gtcaaaccga ctatcacttg gtatatgggc      540
tgttataaaa tacagaatth taataatgta ataccggaag gtatgaaact gagtttcctc      600
attgccttaa tttcaataaa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaaatgga      660
cgtataaagt atctcaccag gactctgact acaagaagtg taggctctcc aaaaaatgca      720
gtgccccctg tgatccattc acctaatgat catgtggtct atgagaaaga accaggagag      780
gagctactca ttccctgtac ggtctattht agttttctga tggattctcg caatgaggth      840
tgggtggacca ttgatggaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa      900
agtataagtc atctcaccag agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa      960
gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa     1020
gttgccaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtgcacaca     1080
ggggctgcca gaagctgccg gtttcgtggg aggcattaca agcgggagtt caggctggaa     1140
ggggagcctg tagcctgag tgccccccag gtgccctact ggttgtgggc ctctgtcagc     1200
ccccgcatca acctgacatg gcataaaaaat gactctgcta ggacgggtccc aggagaagaa     1260
gagacacgga tgtgggcccc ggacgggtgct ctgtggcttc tgccagcctt gcaggaggac     1320
tctggcacct acgtctgcac tactagaaat gcttcttact gtgacaaaat gtccattgag     1380
ctcagagctt atagcattac agatgctthc ctgcccttca tctcatacc gcaaatthta     1440
acctgtcaa cctctggggt attagtatgc cctgacctga gtgaattcac ccgtgacaaa     1500
actgacgtga agattcaatg gtacaaggat tctcttcttt tggataaaga caatgagaaa     1560
thtctaagtg tgagggggac cactcactta ctcgtaacag atgtggcctt ggaagatgct     1620
ggctattacc gctgtgtcct gacatthgcc catgaaggcc agcaatacaa catcactagg     1680
agtattgagc tacgcatcaa gaaaaaaaaa gaagagacca thcctgtgat catttcccc     1740
ctcaagacca tatcagcttc tctgggggtca agactgacaa tcccatgtaa ggtgtthctg     1800
ggaaccggca cacccttaac caccatgctg tgggtggacgg ccaatgacac ccacatagag     1860
agcgcctacc cgggaggccg cgtgaccgag gggccacgcc aggaatattc agaaaataat     1920
gagaactaca taagaagtgc attgatttht gatccctgtca caagagagga thtgcacatg     1980
gattthaaat gtgtgtgcca taataccctg agthttcaga cactacgcac cacagtcaag     2040
gaagcctcct ccacgttctc cggagagctc aaatacggtc cgccatgccc acctgcccc     2100
gcacctgagt tcctgggggg acctcagtc thcctgttcc ccccaaaaac caaggacact     2160
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtgggtg tggacgtgag ccagggaagac     2220
cccaggtccc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag     2280
ccgctggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtgttca gcgtcctcac cgtcctgcac     2340
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccgtcc     2400
tggctcgaga aaaccatctc caaagcctcc gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc     2460
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa     2520
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac     2580
tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaggcta     2640
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag     2700
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa atga      2754

```

5

<210> 26
 <211> 917
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 26

```

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

```

ES 2 389 314 T3

Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala
 50 55 60
 Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu
 65 70 75 80
 Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys
 85 90 95
 Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr
 100 105 110
 Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro
 115 120 125
 Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu
 130 135 140
 Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys
 145 150 155 160
 Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr
 165 170 175
 Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro
 180 185 190
 Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly
 195 200 205
 Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His
 210 215 220
 Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala
 225 230 235 240
 Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys
 245 250 255
 Glu Pro Gly Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe
 260 265 270
 Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys
 275 280 285
 Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His
 290 295 300
 Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys
 305 310 315 320
 Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser
 325 330 335
 Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro
 340 345 350
 Ala Pro Arg Tyr Thr Val His Thr Gly Ala Ala Arg Ser Cys Arg Phe
 355 360 365
 Arg Gly Arg His Tyr Lys Arg Glu Phe Arg Leu Glu Gly Glu Pro Val
 370 375 380
 Ala Leu Arg Cys Pro Gln Val Pro Tyr Trp Leu Trp Ala Ser Val Ser
 385 390 395 400
 Pro Arg Ile Asn Leu Thr Trp His Lys Asn Asp Ser Ala Arg Thr Val
 405 410 415
 Pro Gly Glu Glu Glu Thr Arg Met Trp Ala Gln Asp Gly Ala Leu Trp
 420 425 430
 Leu Leu Pro Ala Leu Gln Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Val Cys Thr Thr
 435 440 445
 Arg Asn Ala Ser Tyr Cys Asp Lys Met Ser Ile Glu Leu Arg Val Phe
 450 455 460
 Glu Asn Thr Asp Ala Phe Leu Pro Phe Ile Ser Tyr Pro Gln Ile Leu
 465 470 475 480
 Thr Leu Ser Thr Ser Gly Val Leu Val Cys Pro Asp Leu Ser Glu Phe
 485 490 495
 Thr Arg Asp Lys Thr Asp Val Lys Ile Gln Trp Tyr Lys Asp Ser Leu
 500 505 510
 Leu Leu Asp Lys Asp Asn Glu Lys Phe Leu Ser Val Arg Gly Thr Thr
 515 520 525
 His Leu Leu Val His Asp Val Ala Leu Glu Asp Ala Gly Tyr Tyr Arg

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| 530 | | | | | | 535 | | | | | | 540 | | | | | |
| Cys | Val | Leu | Thr | Phe | Ala | His | Glu | Gly | Gln | Gln | Tyr | Asn | Ile | Thr | Arg | | |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | | 560 | | |
| Ser | Ile | Glu | Leu | Arg | Ile | Lys | Lys | Lys | Lys | Glu | Glu | Thr | Ile | Pro | Val | | |
| | | | | 565 | | | | | 570 | | | | | | 575 | | |
| Ile | Ile | Ser | Pro | Leu | Lys | Thr | Ile | Ser | Ala | Ser | Leu | Gly | Ser | Arg | Leu | | |
| | | | 580 | | | | | 585 | | | | | 590 | | | | |
| Thr | Ile | Pro | Cys | Lys | Val | Phe | Leu | Gly | Thr | Gly | Thr | Pro | Leu | Thr | Thr | | |
| | | 595 | | | | | 600 | | | | | 605 | | | | | |
| Met | Leu | Trp | Trp | Thr | Ala | Asn | Asp | Thr | His | Ile | Glu | Ser | Ala | Tyr | Pro | | |
| | 610 | | | | | 615 | | | | | 620 | | | | | | |
| Gly | Gly | Arg | Val | Thr | Glu | Gly | Pro | Arg | Gln | Glu | Tyr | Ser | Glu | Asn | Asn | | |
| 625 | | | | | 630 | | | | | 635 | | | | | 640 | | |
| Glu | Asn | Tyr | Ile | Glu | Val | Pro | Leu | Ile | Phe | Asp | Pro | Val | Thr | Arg | Glu | | |
| | | | | 645 | | | | | 650 | | | | | 655 | | | |
| Asp | Leu | His | Met | Asp | Phe | Lys | Cys | Val | Val | His | Asn | Thr | Leu | Ser | Phe | | |
| | | | 660 | | | | | 665 | | | | | 670 | | | | |
| Gln | Thr | Leu | Arg | Thr | Thr | Val | Lys | Glu | Ala | Ser | Ser | Thr | Phe | Ser | Gly | | |
| | | 675 | | | | | 680 | | | | | | 685 | | | | |
| Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Phe | | |
| | 690 | | | | | 695 | | | | | 700 | | | | | | |
| Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | | |
| 705 | | | | | 710 | | | | | 715 | | | | | 720 | | |
| Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | | |
| | | | | 725 | | | | | 730 | | | | | 735 | | | |
| Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | | |
| | | | 740 | | | | | 745 | | | | | 750 | | | | |
| Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | | |
| | | 755 | | | | | 760 | | | | | 765 | | | | | |
| Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | | |
| | 770 | | | | | 775 | | | | | | 780 | | | | | |
| Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ser | | |
| 785 | | | | | 790 | | | | | 795 | | | | | 800 | | |
| Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | | |
| | | | | 805 | | | | | 810 | | | | | 815 | | | |
| Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | | |
| | | | 820 | | | | | 825 | | | | | 830 | | | | |
| Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | | |
| | | 835 | | | | | 840 | | | | | 845 | | | | | |
| Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | | |
| | 850 | | | | 855 | | | | | | 860 | | | | | | |
| Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | Leu | | |
| 865 | | | | | 870 | | | | | 875 | | | | | 880 | | |
| Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | | |
| | | | | 885 | | | | | 890 | | | | | 895 | | | |
| Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | | |
| | | | 900 | | | | | 905 | | | | | 910 | | | | |
| Leu | Ser | Leu | Gly | Lys | | | | | | | | | | | | | |
| | | 915 | | | | | | | | | | | | | | | |

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) en la fabricación de un medicamento para tratar, inhibir o aliviar un trastorno reumático metabólico asociado con hiperuricemia, donde el antagonista de IL-1 es una proteína de fusión que comprende una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular de IL-1RAcP humana, una porción de unión a IL-1 del dominio extracelular de IL-1R1 humano, y un componente multimerizante, y el trastorno reumático metabólico es la gota.
- 10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el trastorno reumático metabólico es la gota activa crónica (refractaria).
- 15 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista de IL-1 es una proteína de fusión que comprende secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 10.
- 20 4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la administración es por medio de la administración subcutánea o intravenosa.
- 25 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la administración es por medio de inyecciones subcutáneas o infusiones intravenosas sencillas o múltiples.
- 30 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la administración comprende una dosis inicial de alrededor de 250-500 mg del antagonista de IL-1 administrado subcutáneamente, seguido de una o más dosis de 125-250 mg administradas subcutáneamente.
- 35 7. El uso de un antagonista de IL-1 como se define en la reivindicación 1 ó 3 como primer agente terapéutico, y de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre otro antagonista de IL-1, un corticosteroide, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) y colchicina en la fabricación de un medicamento para tratar, inhibir, o aliviar un trastorno reumático metabólico asociado con la hiperuricemia donde el trastorno reumático metabólico es la gota.
- 40 8. Un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) para su uso en un método para tratar, inhibir, o aliviar la pseudogota, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéutica del antagonista, donde el trastorno es tratado, inhibido, o aliviado y donde el antagonista de IL-1 es una proteína de fusión como se define en la reivindicación 1 ó 3.
- 45 9. Un antagonista de interleuquina 1 (IL-1) para su uso en un método para tratar, inhibir o aliviar un trastorno reumático metabólico asociado con hiperuricemia, donde el antagonista de IL-1 es una proteína de fusión como se define en la reivindicación 1 ó 3 y el trastorno reumático metabólico es la gota.
- 50 10. El uso de un antagonista de IL-1 como se define en la reivindicación 1 ó 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, combinado con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre otro antagonista de IL-1, un corticosteroide, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) y colchicina, de un trastorno reumático metabólico asociado con hiperuricemia, donde el trastorno reumático metabólico es la gota.
- 55 11. El uso de uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre un antagonista de IL-1 distinto del definido en la reivindicación 1, un corticosteroide, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) y colchicina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, combinado con un antagonista de IL-1 como se define en la reivindicación 1 ó 3, de un trastorno reumático metabólico asociado con la hiperuricemia, donde el trastorno reumático metabólico es la gota.
12. Un producto que contiene un antagonista de IL-1 como se define en la reivindicación 1 ó 3 y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre otro antagonista de IL-1, un corticosteroide, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) y colchicina para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno reumático metabólico asociado con hiperuricemia, donde el trastorno reumático metabólico es la gota.