

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 035**

51 Int. Cl.:

A61K 39/17 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2005 E 05789252 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.05.2007 EP 1778723**

54 Título: **Formulaciones de antagonistas de la IL-1**

30 Prioridad:

17.08.2004 US 602137 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.02.2013

73 Titular/es:

**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 OLD SAW MILL RIVER ROAD
TARRYTOWN, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**DIX, DANIEL;
BOWERS, KATHERINE y
CHIMANLALL, GOOLCHARRAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 395 035 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

Formulaciones de antagonistas de la IL-1

5 **Antecedentes de la invención**

Campo de la invención

10 La presente invención se dirige a formulaciones farmacéuticas que contienen agentes capaces de inhibir la interleucina-1 (IL-1) y a métodos para preparar y utilizar dichas formulaciones.

Exposición de la técnica relacionada

15 Se han descrito antagonistas de la interleucina-1 (IL-1) capaces de bloquear o de inhibir la acción biológica de la IL-1. Se describe un ejemplo de antagonista de la IL-1, una trampa de IL-1, en la Publicación de Patente EE.UU. N° 2003/0143697, publicada el 31 de Julio de 2003. Una trampa de IL-1 es una proteína de fusión específica para la IL-1-que comprende dos componentes receptores de IL-1 y un componente de multimerización.

20 Se utiliza comúnmente la liofilización (deseccación por congelación en condiciones controladas) para el almacenamiento a largo plazo de proteínas. La proteína liofilizada es substancialmente resistente a la degradación, a la agregación, a la oxidación y a otros procesos degenerativos mientras está en estado liofilizado (véase, por ejemplo, EE.UU. 6.436.897).

Breve resumen de la invención

25 Se proporcionan aquí formulaciones estables de un antagonista de la interleucina-1 (IL-1). Las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen una trampa de IL-1 con un soporte farmacéuticamente aceptable. En realizaciones específicas, se proporcionan formulaciones líquidas y desecadas por congelación o liofilizadas.

30 En un primer ejemplo de aspecto, la invención muestra una formulación de preliofilización de un antagonista de la interleucina-1 (IL-1), que incluye un antagonista de la proteína IL-1 capaz de unirse a la IL-1 y de inhibir su acción biológica, un tampón, un cosolvente orgánico o agente volumétrico y uno o más lioprotectores. El antagonista de la IL-1 es una proteína de fusión capaz de unirse a la IL-1, el tampón es histidina, el cosolvente orgánico o agente volumétrico es PEG y el/los lioprotector(es) comprende(n) glicina, arginina y sacarosa. En una realización, la formulación preliofilizada de la invención no contiene conservante.

35 La formulación de preliofilización de la invención contiene histidina 5-100 mM, 0,5-3,0% de PEG, 0,25-3,0% de glicina, arginina 5-50 mM, 0,5-30,0% de sacarosa y 5-50 mg/ml de un antagonista de la IL-1 que incluye la secuencia de la proteína de fusión de la SEC ID N° 10, donde el pH es de aproximadamente 6,5. En una realización, la formulación de preliofilización puede además incluir citrato hasta 5 mM y/o 0,003-0,005% de polisorbato. El polisorbato presente puede ser, por ejemplo, polisorbato 20 ó 80.

45 En una realización más específica, la formulación de preliofilización de un antagonista de la IL-1 incluye histidina aproximadamente 20 mM, aproximadamente un 1,5% de PEG 3350, aproximadamente un 0,5% de glicina, arginina aproximadamente 25 mM, aproximadamente un 1,0% de sacarosa y aproximadamente 40 mg/ml de trampa de IL-1, a un pH de aproximadamente 6,5. El antagonista de la IL-1 es una proteína de fusión atrapadora de la IL-1 como se muestra en la SEC ID N° 10.

50 En una realización preferida, la formulación de preliofilización de antagonista de la IL-1 consiste esencialmente en histidina aproximadamente 20 mM, aproximadamente un 1,5% de PEG 3350, aproximadamente un 0,5% de glicina, arginina aproximadamente 25 mM, aproximadamente un 1,0% de sacarosa y aproximadamente 40 mg/ml de la proteína de fusión para la IL-1 que tiene la secuencia de la SEC ID N° 10, a un pH de aproximadamente 6,5. Puede haber presencia de citrato (inferior o igual a aproximadamente 0,15 mM) y de polisorbato (inferior o igual a aproximadamente un 0,005%).

55 En un segundo aspecto, la invención muestra una formulación de preliofilización de antagonista de la IL-1 que consiste esencialmente en histidina aproximadamente 20 mM, aproximadamente un 1,5% de PEG 3350, aproximadamente un 0,5% de glicina, arginina aproximadamente 25 mM, aproximadamente un 1,0% de sacarosa y aproximadamente 40 mg/ml de la proteína de fusión para la IL-1 que tiene la secuencia de la SEC ID N° 10, a un pH de aproximadamente 6,5, donde la formulación de preliofilización no contiene un conservante, un tampón fosfato, cantidades más que traza de NaCl y/o más de un 1,5% de sacarosa. Puede haber presencia de citrato en cantidades inferiores a aproximadamente 0,15 mM y también puede haber presencia de hasta aproximadamente un

0,005-0,01% de polisorbato 20.

5 En un tercer aspecto, la invención muestra un método de producción de una formulación liofilizada de un antagonista de la IL-1, que consiste en someter la formulación de prelioofilización de antagonista de la IL-1 de la invención a liofilización para generar una formulación liofilizada de antagonista de la IL-1. Se puede liofilizar la formulación liofilizada por cualquier método conocido en la técnica para liofilizar un líquido.

10 En un cuarto aspecto relacionado, la invención muestra un método de producción de una formulación liofilizada reconstituida de un antagonista de la IL-1, consistente en reconstituir la formulación liofilizada de la invención para obtener una formulación reconstituida. En una realización, la formulación reconstituida tiene el doble de concentración que la formulación prelioofilizada; v.g., el método de la invención consiste en: (a) producir una formulación de prelioofilización de un antagonista de la IL-1 consistente en histidina aproximadamente 20 mM, aproximadamente un 1,5% de PEG 3350, aproximadamente un 0,5% de glicina, arginina aproximadamente 25 mM, aproximadamente un 1,0% de sacarosa y aproximadamente 40 mg/ml de un antagonista de la proteína IL-1, a un pH de aproximadamente 6,5; (b) someter la formulación prelioofilizada de la etapa (a) a liofilización; y (c) reconstituir la formulación liofilizada de la etapa (b) para obtener una composición consistente en histidina aproximadamente 40 mM, aproximadamente un 3% de PEG 3350, aproximadamente un 1% de glicina, arginina aproximadamente 50 mM, aproximadamente un 2,0% de sacarosa y aproximadamente 80 mg/ml del antagonista de la proteína IL-1, donde la formulación reconstituida puede además contener citrato aproximadamente 0,2 mM y/o aproximadamente un 20 0,008% de polisorbato 20. El antagonista de la IL-1 es una proteína de fusión atrapadora de IL-1 como se muestra en la SEC ID N° 10. En realizaciones independientes, la formulación reconstituida tiene 3 veces la concentración de la formulación prelioofilizada; v.g., se reconstituye una formulación de prelioofilización de 20 mg de proteína antagonista de la IL-1/ml para obtener una formulación final de 60 mg de proteína antagonista de la IL-1/ml. En general, se reconstituye la formulación liofilizada con agua estéril adecuada para inyección. En una realización, el líquido de reconstitución puede ser agua bacteriostática.

30 En realizaciones específicas del método de producción de una formulación liofilizada reconstituida, una solución de prelioofilización está presente en un vial como una solución de 40 mg de proteína antagonista de la IL-1 por ml de la formulación de prelioofilización, que se liofiliza y reconstituye para obtener una solución de 80 mg/ml. En otra realización, se liofiliza una solución de prelioofilización de 20 mg/ml y se reconstituye para obtener una solución de 40 mg/ml. En otra realización, se liofiliza una solución de prelioofilización de 25 mg/ml y se reconstituye para obtener una solución de 50 mg/ml. En otra realización, se liofiliza una solución de prelioofilización de 12.5 mg/ml y se reconstituye para obtener una solución de 25 mg/ml. En otra realización, se liofiliza una solución de prelioofilización de 12.5 mg/ml y se reconstituye para obtener una solución de 50 mg/ml. En otra realización, se liofiliza una solución de prelioofilización de 25 mg/ml y se reconstituye para obtener una solución de 75 mg/ml. En otra realización, se liofiliza una solución de prelioofilización de 40 mg/ml y se reconstituye para obtener una solución de 120 mg/ml. En otra realización, se liofiliza una solución de prelioofilización de 40 mg/ml y se reconstituye para obtener una solución de 20 mg/ml. Preferiblemente, la formulación liofilizada reconstituida no contiene conservantes. En otra realización, la formulación reconstituida incluye hasta un 30% de sacarosa y uno o más conservantes.

40 Otros objetos y ventajas resultarán evidentes a partir de una revisión de la descripción detallada que se da a continuación.

45 Descripción detallada de la invención

La presente invención no se limita a los métodos y condiciones experimentales particulares descritos, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También hay que entender que la terminología aquí utilizada tiene el fin de describir sólo realizaciones particulares y no pretende ser limitante a menos que se indique, ya que el alcance de la presente invención quedará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

50 Tal como se usan en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto establezca claramente algo diferente. Así, por ejemplo, las referencias a "un método" incluyen uno o más métodos y/o etapas del tipo aquí descrito y/o que resultarán evidentes a los expertos en la técnica a la lectura de esta descripción.

55 A menos que se indique algo diferente, todos los términos y frases técnicos y científicos aquí empleados tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por quien tiene un conocimiento ordinario en la técnica a la que la invención pertenece. Aunque se pueden usar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales preferidos.

60

Descripción general

Una manipulación y una administración seguras de formulaciones que incluyen proteínas representan desafíos significativos para los formuladores farmacéuticos. Las proteínas poseen propiedades químicas y físicas únicas que presentan problemas de estabilidad: existen una variedad de rutas de degradación para las proteínas, que implican inestabilidad tanto química como física. La inestabilidad química incluye desaminación, agregación, corte del esqueleto peptídico y oxidación de residuos de metionina. La inestabilidad física abarca muchos fenómenos, incluyendo, por ejemplo, la agregación.

Se puede promover la estabilidad química y física eliminando agua de la proteína. Habitualmente se utiliza la liofilización (deseccación por congelación en condiciones controladas) para el almacenamiento a largo plazo de proteínas. La proteína liofilizada es substancialmente resistente a la degradación, la agregación, la oxidación y otros procesos degenerativos mientras está en el estado desecado por congelación. La proteína liofilizada es normalmente reconstituida con agua que eventualmente contiene un conservante bacteriostático (v.g., alcohol bencílico) antes de su administración.

Definiciones

Mediante el término "dosis terapéutica o farmacéuticamente efectiva", se entiende una dosis que produce el efecto deseado para el cual se administra. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y podrá ser determinada por un experto en este campo utilizando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999), The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

Mediante el término "bloqueante", "inhibidor" o "antagonista", se entiende una sustancia que retarda o evita una reacción o respuesta química o fisiológica. Como bloqueantes o inhibidores habituales, se incluyen, aunque sin limitación, moléculas antisentido, anticuerpos, antagonistas y sus derivados.

El término "farmacéuticamente aceptable" incluye la aprobación por una agencia reguladora del gobierno federal o de uno estatal o que aparece en la Farmacopea EE.UU. o en otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

El término "soporte" incluye un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra una composición. Como soportes, se pueden incluir líquidos estériles, tales como, por ejemplo, agua y aceites, incluyendo aceites de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares.

El término "excipiente" incluye un agente no terapéutico añadido a una composición farmacéutica para obtener una consistencia o efecto estabilizador deseados. Como excipientes farmacéuticos adecuados, se incluyen, por ejemplo, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares.

El término "liofilizado" o "deseccado por congelación" incluye un estado de una sustancia que se ha sometido a un procedimiento de desecación, tal como liofilización, donde se ha eliminado al menos el 50% de la humedad.

La frase "agente volumétrico" incluye un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que añade volumen a una torta liofilizada. En general, como agentes volumétricos aceptables conocidos en la técnica, se incluyen, por ejemplo, carbohidratos, incluyendo azúcares simples, tales como la dextrosa, la ribosa, la fructosa y similares, azúcares de alcoholes, tales como manitol, inositol y sorbitol, disacáridos, incluyendo la trehalosa, la sacarosa y la lactosa, polímeros naturales, tales como el almidón, los dextranos, el quitosano, el hialuronato, las proteínas (v.g., gelatina y seroalbúmina) y el glicógeno, y monómeros y polímeros sintéticos. En las formulaciones de la invención, el PEG 3350 es un cosolvente orgánico que se utiliza para estabilizar el antagonista de la proteína IL-1 cuando se agita, mezcla o manipula, y como agente volumétrico para ayudar a producir un volumen aceptable.

El término "lioprotector" incluye una sustancia que se puede añadir a una formulación desecada por congelación o liofilizada para ayudar a mantener la estructura proteica cuando se deseca por congelación o liofiliza.

Un "conservante" incluye un compuesto bacteriostático, bactericida, fungistático o fungicida que se añade generalmente a las formulaciones para retardar o eliminar el crecimiento de bacterias o de otros microorganismos contaminantes en las formulaciones. Como conservantes, se incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, fenol, cloruro de benzalconio, m-cresol, timerosol, clorobutanol, metilparabén, propilparabén y similares. Se pueden encontrar otros ejemplos de conservantes farmacéuticamente aceptables en la USP.

Antagonistas de la IL-1

Un antagonista de la IL-1 es un compuesto capaz de bloquear o de inhibir la acción biológica de la IL-1, incluyendo proteínas de fusión capaces de atrapar la IL-1, tales como una trampa de IL-1. En una realización preferida, la trampa de IL-1 es una proteína de fusión específica para la IL-1 que tiene dos componentes receptores de IL-1 y un componente multimerizante, por ejemplo una trampa de IL-1 descrita en la Publicación de Patente EE.UU. N° 2003/0143697, publicada el 31 de Julio de 2003. La trampa de IL-1 es la proteína de fusión mostrada en la SEC ID N° 10. Además, en realizaciones específicas, el antagonista de la IL-1 es una trampa de IL-1 modificada que tiene uno o más componentes receptores y uno o más componentes derivados de inmunoglobulinas específicos para la IL-1 y/o un receptor de IL-1. En otra realización, el antagonista de la IL-1 es una trampa de IL-1 modificada que tiene uno o más componentes derivados de inmunoglobulinas específicos para la IL-1 y/o un receptor de IL-1.

La trampa de IL-1 de los métodos y formulaciones de la invención puede ser preparada por cualquier método adecuado conocido en la técnica o que resulte conocido y que sea útil en la preparación de una trampa de IL-1. La trampa de IL-1 está preferiblemente substancialmente libre de contaminantes proteicos en el momento de su uso para preparar la formulación farmacéuticamente aceptable. Por "substancialmente libre de contaminantes proteicos" se entiende, preferiblemente, que al menos un 90% del peso de proteína de una preparación de trampa de IL-1 utilizada para preparar una formulación que contiene una trampa de IL-1 es proteína atrapadora de IL-1, más preferiblemente al menos un 95%, más preferiblemente al menos un 99%. La trampa de IL-1 está preferiblemente substancialmente libre de agregados. "Substancialmente libre de agregados" significa que al menos un 90% del peso de la proteína atrapadora de IL-1 no está presente en un agregado en el momento de utilizar la trampa de IL-1 para preparar la formulación farmacéuticamente efectiva. La trampa de IL-1 de los métodos y formulaciones de la invención puede contener cantidades bajas o traza de compuestos como resultado del proceso de purificación, por ejemplo cantidades bajas o traza de citrato y/o polisorbato. En una realización de la formulación de liofilización de la invención que contiene aproximadamente 40 mg de trampa de IL-1/ml, puede haber presencia de citrato a una concentración aproximadamente 0,1 mM, y/o puede haber presencia de polisorbato a una concentración de aproximadamente el 0,004%. Si se reconstituye la formulación de liofilización tras liofilización a la mitad del volumen original (v.g., 80 mg/ml de trampa de IL-1), las concentraciones resultantes pueden ser de citrato 0,2 mM y/o polisorbato al 0,008%. Si se reconstituye la formulación de liofilización tras liofilización a un tercio del volumen original (v.g., 120 mg/ml de trampa de IL-1), las concentraciones resultantes pueden ser de citrato 0,6 mM y/o polisorbato al 0,012%.

Liofilización y formulaciones liofilizadas

En un aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéuticamente aceptable que contiene una trampa de IL-1, donde la formulación es una formulación desecada por congelación o liofilizada. Preferiblemente, la formulación desecada por congelación o liofilizada contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de una trampa de IL-1. Las formulaciones liofilizadas pueden ser reconstituidas en soluciones, suspensiones, emulsiones o cualquier otra forma adecuada para su administración o uso. Las formulaciones liofilizadas son típicamente preparadas en primer lugar como líquidos y luego congeladas y liofilizadas. El volumen líquido total antes de la liofilización puede ser inferior, igual o superior al volumen reconstituido final de la formulación liofilizada. El procedimiento de liofilización es bien conocido para quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica, y típicamente incluye la sublimación del agua a partir de una formulación congelada en condiciones controladas.

Las formulaciones liofilizadas pueden ser almacenadas a un amplio rango de temperaturas. Las formulaciones liofilizadas pueden ser almacenadas a 30°C o menos, por ejemplo refrigeradas a 4°C, o a temperatura ambiente (v.g., aproximadamente 25°C). Preferiblemente, las formulaciones liofilizadas son almacenadas por debajo de aproximadamente 25°C, más preferiblemente a aproximadamente 4-20°C, por debajo de aproximadamente 4°C, por debajo de aproximadamente -20°C, a aproximadamente -40°C o a aproximadamente -70°C.

Las formulaciones liofilizadas son típicamente reconstituidas para su uso por adición de una solución acuosa para disolver la formulación liofilizada. Se puede usar una amplia variedad de soluciones acuosas para reconstituir una formulación liofilizada. Preferiblemente, las formulaciones liofilizadas son reconstituidas usando agua. Las formulaciones liofilizadas son preferiblemente reconstituidas con una solución consistente esencialmente en agua (v.g., WFI USP, o agua para inyección) o agua bacteriostática (v.g., WFI USP con un 0,9% de alcohol bencílico). Sin embargo, también se pueden utilizar soluciones que contengan tampones y/o excipientes y/o uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones desecadas por congelación o liofilizadas son típicamente preparadas a partir de líquidos, es decir, de soluciones, suspensiones, emulsiones y similares. Así, el líquido que experimentará desecación por congelación o liofilización preferiblemente incluye todos los componentes deseados en una formulación líquida reconstituida final. Como resultado, cuando se reconstituya, la formulación desecada por congelación o liofilizada dará una formulación líquida deseada por reconstitución. Una formulación líquida preferida utilizada para generar una formulación

desecada por congelación o liofilizada incluye una trampa de IL-1 en una cantidad farmacéuticamente efectiva, un tampón, un estabilizador y un agente volumétrico. Las formulaciones desecadas por congelación o liofilizadas preferiblemente incluyen histidina, ya que la histidina, en comparación con el fosfato, es más efectiva en la estabilización de la trampa de IL-1 cuando se liofiliza la trampa de IL-1. Se utilizan cosolventes orgánicos, tales como PEG 3350, para estabilizar la trampa de IL-1 cuando se agita, mezcla o manipula. Se utiliza preferiblemente un lioprotector en las formulaciones desecadas por congelación o liofilizadas. Los lioprotectores ayudan a mantener la estructura secundaria de las proteínas cuando se desecan por congelación o se liofilizan. Tres ejemplos preferidos de lioprotectores son la glicina, la arginina y la sacarosa, que se utilizan preferiblemente de manera conjunta.

Las formulaciones, ya sean líquidas o desecadas por congelación y liofilizadas, pueden ser almacenadas en un ambiente desprovisto de oxígeno. Se pueden generar ambientes desprovistos de oxígeno almacenando las formulaciones bajo un gas inerte, tal como, por ejemplo, argón, nitrógeno o helio.

Se determinó la estabilidad de formulaciones preliofilizadas y liofilizadas. Se incubó una formulación preliofilizada que contenía 40 mg/ml de trampa de IL-1 (SEC ID N° 10), histidina 20 mM, 1,5% de PEG-3350, 1% de sacarosa, 0,5% de glicina y arginina-HCl 25 mM, pH 6,5, a 5°C durante 0-52 semanas. Tal como se muestra en la Tabla 1, la forma nativa (no agregada) de la IL-1 disminuyó de 94,9 (0 semanas) a 92,3 (52 semanas) y el porcentaje de agregado aumentó del 1% al 1,8% en el mismo período de tiempo.

Tabla 1

Tiempo de incubación (semanas a 5°C)	% Nativa	% Agregada
0	94,9	1,0
4	94,3	1,3
12	93,5	1,7
24	93,3	1,5
36	92,6	1,5
52	92,3	1,8

Se incubó una formulación liofilizada que contenía 40 mg/ml de trampa de IL-1 (SEC ID N° 10), histidina 20 mM, 1,5% de PEG-3350, 1% de sacarosa, 0,5% de glicina y arginina-HCl 25 mM, pH 6,5, (concentraciones preliofilizadas) a 25°C durante 0-56 semanas. Tal como se muestra en la Tabla 2, la forma nativa (no agregada) de la IL-1 disminuyó de 97,0 (0 semanas) a 94,0 (56 semanas) y el porcentaje de agregado aumentó del 0,8% al 3,6% en el mismo período de tiempo.

Tabla 2

Tiempo de incubación (semanas a 25°C)	% Nativa	% Agregada
0	97,0	0,8
3,9	96,3	1,4
6,1	95,5	1,5
12,3	95,4	1,9
25,7	94,7	2,2
39,3	94,4	2,9
56	94,0	3,6

Lista de secuencias

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Formulaciones de antagonistas de la IL-1
- <130> 3020A-WO
- <140> A asignar
- <141> 17-08-2005
- <150> 60/602.137
- <151> 17-08-2004
- <160> 26

ES 2 395 035 T3

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
 <211> 2733
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 1

```

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 ctctcctcaa tgacactggc aactatacct gcatgttaag gaacactaca 360
tattgcagca aagttgcatt tccttggaa gttgttcaaa aagacagctg tttcaattcc 420
cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatagc gcattcagag gatcacttgt 480
ccaaatgtag atggatattt tccttccagt gtcaaaccga ctatcacttg gtatatgggc 540
tgttataaaa tacagaattt taataatgta ataccggaag gtatgaaactt gattttcttc 600
attgccttaa tttcaataaa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaatgga 660
cgtacgtttc atctcaccag gactctgact gtaaaaggtg taggctctcc aaaaaatgca 720
gtgccccctg tgatccattc acctaattgat catgtggtct atgagaaaga accaggagag 780
gagctactca ttcccgtgac ggtctatttt agttttctga tggattctcg caatgaggtt 840
tgggtggacca ttgatggaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa 900
agtataagtc atagtagaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa 960
gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa 1020
gttgccaaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtgtccggt 1080
ggcgcgccta tgctgagcga ggctgataaa tgcaaggaac gtgaagaaaa aataatttta 1140
gtgtcatctg caaatgaaat tgatgttctg cctgtctctc ttaaccmeta tgaacacaaa 1200
ggcactataa cttggtataa ggatgacagc aagacacctg tatctacaga acaagcctcc 1260
aggattcatc aacacaaaaga gaaactttgg tttgttctcg ctaagggtgga ggattcagga 1320
cattactatt gcgtggtgag aaattcatct tactgcctca gaattaaaaat aagtgcmeta 1380
tttgtggaga atgagcctaa cttatgttat aatgcacaag ccatatttaa gcagaaacta 1440
cccgttgtag gagacggagg acttgtgtgc ccttatatgg agttttttaa aaatgmeta 1500
aatgagttac ctaaattaca gtggtataag gattgcaaac ctctacttct tgacaataa 1560
cactttagtg gagtcaaaga taggctcatc gtgatgaatg tggctgmeta gcatagaggg 1620
aactatactt gtcatgcatc ctacacatac ttgggcaagc aatatacctat taccgggta 1680
atagaattta ttactctaga gmetaacaaa cccacaaggc ctgtgattgt gagcccagct 1740
aatgagacaa tggaaagtaga cttgggatcc cagatacaat tgatctgtaa tgtcaccggc 1800
cagttgagtg acattgctta ctggaagtgg aatgggtcag taattgatga agatgacca 1860
gtgctagggg aagactatta cagtgtgga aatcctgcaa acaaaagaag gagtaccctc 1920
atcacagtgc ttaatatatc gmetaattgag agtagatttt ataaacatcc atttacctgt 1980
tttgccaaga atacacatgg tatagatgca gcatatatcc agttaataa tccagtcact 2040
aattccggag acaaaactca cacatgcca cegtgccag cacctgaaact cctgggggga 2100
    
```

10

```

ccgtcagctc tcctcttccc ccaaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctc 2160
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 2220
tacgtggagc gcgtggaggg gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 2280
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 2340
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 2400
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 2460
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 2520
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 2580
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 2640
cagcagggga acgtcttctc atgctcctg atgcatgagg ctctgcmeta ccactacagc 2700
cagaagagcc tctcctgtc tccgggmeta tga 2733
    
```

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

15

<400> 2

ES 2 395 035 T3

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

ES 2 395 035 T3

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 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
 725 730 735
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 740 745 750
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Ser Val
 755 760 765
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 770 775 780
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 785 790 795 800
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 805 810 815
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 820 825 830

 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 835 840 845
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 850 855 860
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 865 870 875 880
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 885 890 895
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 900 905 910

ES 2 395 035 T3

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

5

<400> 3

```

atggtgttac tcagacttat ttgtttcata gctctactga tttcttctct ggaggctgat 60
aatgcaagg aacgtgaaga aaaaataatt ttagtgtcat ctgcaaatga aattgatgtt 120
cgtccctgtc ctcttaaccc aaatgaacac aaaggcacta taacttggtta taaggatgac 180
agcaagacac ctgtatctac agaacaagcc tccaggattc atcaacacaa agagaaactt 240
tggtttgttc ctgctaaggt ggaggattca ggacattact attgcggtgtt aagaaattca 300
tcttactgcc tcagaattaa aataagtgca aaatttgtgg agaatgagcc taacttatgt 360
tataatggca aagccatatt taagcagaaa ctaccggtg caggagacgg aggacttgtg 420
tgcccttata tggagttttt taaaaatgaa aataatgagt tacctaaatt acagtgggtat 480
aaggattgca aacctctact tcttgacaat atacacttta gtggagtcaa agataggctc 540
atcgtgatga atgtggctga aaagcataga gggaactata cttgtcatgc atcctacaca 600
tacttgggca agcaatatcc tattaccggg gtaatagaat ttattactct agaggaaaaac 660
aaaccacaa ggctgtgat tgtgagccca gctaagtgaga caatggaagt agacttggga 720
tccagatgac aattgatctg taatgtcacc ggccagttga gtgacattgc ttactggaag 780
tggaatgggt cagtaattga tgaagatgac ccagtgtag ggaagacta ttacagtgtg 840
gaaaatcctg caaacaaaag aaggagtacc ctcatcacag tgcttaatat atcgaaaatt 900
gagagtagat ttataaaca tccatttacc tgttttgcca agaatacaca tggatatagat 960
gcagcatata tccagttaat atatccagtc actaattcag aacgtgcca tgactgggga 1020
ctagacacca tgaggcaaat ccaagtgttt gaagatgagc cagctcgcat caagtacca 1080
ctctttgaa acttctttaa attcaactac agcacagccc attcagctgg cttactctg 1140
atctgggat ggactaggca ggaccgggac cttgaggagc caattaactt cgcctcccc 1200
gagaaccgca ttagtaagga gaaagatgtg ctgtggttcc ggcccactct cctcaatgac 1260
actggcaact atacctgcat gttaaggaac actacatatt gcagcaaagt tgcatttccc 1320
ttggaagttg ttcaaaaaga cagctgtttc aattccccca tgaactccc agtgcataaa 1380
ctgtatatag aatatggcat tcagaggatc actgtgccc atgtagatgg atattttcct 1440
tccagtgtca aaccgactat cacttgggat atgggctgtt ataaaataca gaattttaat 1500
aatgtaatac ccgaaggat gaacttgagt ttcctcattg ccttaatttc aaataatgga 1560
aattacacat gtgtgtttac atatccagaa aatggacgta cgtttcatct caccaggact 1620
ctgactgtaa aggtagtagg ctctccaaaa aatgcagtgc cccctgtgat ccattcacct 1680
aatgatcatg tggcttatga gaaagaacca ggagaggagc tactcattcc ctgtacggte 1740
tattttagt ttctgatgga ttctcgcaat gaggtttggt ggaccattga tggaaaaaaa 1800
cctgatgaca tcaactattga tgtcaccatt aacgaaagta taagtcatag tagaacagaa 1860
gatgaaacaa gaactcagat tttgagcatc aagaaagtta cctctgagga tctcaagcgc 1920
agctatgtct gtcatgctag aagtgcctaaa ggcaagttg ccaaagcagc caaggtgaag 1980
cagaaagtgc cagctccaag atacacagtg gaatccggag acaaaaactca cacatgcccc 2040
ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc 2100
aaggacacc tcgatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgtt ggacgtgagc 2160
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc 2220
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc 2280
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 2340
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag gccagccccg agaaccacag 2400
gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 2460
ctggtcaaa gctctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 2520
gagaacaact acaagaccac gcctcccggt ctggactccg acggctcctt cttcctctat 2580

agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 2640
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacagc cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2700
tga
    
```

10

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

15

<400> 4

ES 2 395 035 T3

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

ES 2 395 035 T3

```

atggtgttac tcagacttat ttgtttcata gctctactga tttcttctct ggaggctgat 60
aaatgcaagg aacgtgaaga aaaaataaatt ttagtgtcat ctgcaaatga aattgatggt 120
cgtccctgtc ctcttaaccc aaatgaacac aaaggcacta taacttggtg taaggatgac 180
agcaagacac ctgtatctac agaacaagcc tccaggattc atcaacacaa agagaaactt 240
tggtttggtc ctgctaaggt ggaggattca ggacattact attgctggtt aagaaattca 300
tcttactgcc tcagaattaa aataagtgcg aaatttgtgg agaattgagcc taacttatgt 360
tataatgcac aagccatatt taagcagaaa ctacccgttg caggagacgg aggacttgtg 420
tggccttata tggagttttt taaaaatgaa aataatgagt tacctaaatt acagtgggtat 480
aaggattgca aacctctact tcttgacaat atacacttta gtggagtcaa agataggctc 540
atcgtgatga atgtggctga aaagcataga gggaactata cttgtcatgc atcctacaca 600
tacttgggca agcaatatcc tattaccggg gtaatagaat ttattactct agaggaaaac 660
aaaccacaaa ggccctgtgat tgtgagccca gctaattgaga caatggaagt agacttggga 720
tcccagatac aattgatctg taatgtcacc ggccagtga gtgacattgc ttactggaag 780
tggaaatgggt cagtaattga tgaagatgac ccagtgcctag gggaaagacta ttacagtgtg 840
gaaaatcctg caaacaaaag aaggagtacc ctcatcacag tgcttaatat atcggaaatt 900
gagagtatgat tttataaaca tccatttacc tgttttgcca agaatacaca tgggtatagat 960
gcagcatata tccagttaat atatccagtc actaatcag aacgctgcga agatgggga 1020
ctgacacca tgaggcaaat ccaagtgttt gaagatgagc cagctcgcac caagtgcaca 1080
ctctttgaac acttcttgaa attcaactac agcacagccc attcagctgg ccttactctg 1140
atctggtatt ggactaggca ggaccgggac cttagaggagc caattaactt ccgctcccc 1200
gagaaccgca ttagtaagga gaaagatgtg ctgtggttcc ggccactct cctcaatgac 1260
actggcaact atacctgcat gttaaggaac actacatatt gcagcaaagt tgcatttccc 1320
ttggaagttg ttcaaaaaga cagctgtttc aattcccca tgaaactccc agtgcatataa 1380
ctgtatatag aatatggcat tcagaggatc acttgtccaa atgtagatgg atattttcct 1440
tccagtgta aaccgactat cacttgggat atgggctggt ataaaataca gaattttaat 1500
aatgtaatac ccgaaggat gaacttgagt ttcctcattg ccttaatttc aaataatgga 1560
aattacacat gtgttgttac atatccagaa aatggacgta cgtttcatct caccaggact 1620
ctgactgtaa aggtagtagg ctctccaaaa aatgcagtgc cccctgtgat ccattcacct 1680
aatgatcatg tggcttatga gaaagaacca ggagaggagc tactcattcc ctgtacggtc 1740
tattttagtt ttctgatgga ttctcgcaat gaggtttggt ggaccattga tggaaaaaaa 1800
cctgatgaca tcaactattg tgtcaccatt aacgaaagta taagtcatag tagaacagaa 1860
gatgaaacaa gaactcagat tttgagcatc aagaaagtta cctctgagga tctcaagcgc 1920
agctatgtct gtcattgctag aagtgcmeta ggcgaaagttg ccaaagcagc caagtgaag 1980
cagaaagtgc cagctccaag atacacagtg gaatccggag agtccaaata cggctccgca 2040
tgcccatcat gccagcacc tgagttcctg gggggacccat cagctctcct gttcccccca 2100
aaaccaagg acactctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac 2160
gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggagtgcat 2220
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 2280
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 2340
aaaggcctcc cgctctccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag 2400
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 2460
acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 2520
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc 2580
ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt ctctctcatg 2640
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg 2700
ggtaaatga

```

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

5

<400> 6

ES 2 395 035 T3

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

ES 2 395 035 T3

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

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

5

<400> 7

ES 2 395 035 T3

```

atggtggttac tcagacttat ttgtttcata gctctactga tttcttctct ggaggctgat 60
aaatgcaagg aacgtgaaga aaaaataatt ttagtgcat ctgcaaatga aattgatgtt 120
cgtcctctgtc ctcttaacc aaatgaacac aaaggcacta taacttggtg taaggatgac 180
agcaagacac ctgtatctac agaacaagc tccaggattc atcaacacaa agagaaactt 240
tggtttggtc ctgctaaggt ggaggattca ggacattact attgctggtt aagaaattca 300
tcttactgcc tcagaattaa aataagtga aaatttggtg agaatgagcc taacttatgt 360
tataatgcac aagccatatt taagcagaaa ctaccctgtt caggagacgg aggacttgtg 420
tggccttata tggagttttt taaaaatgaa aataatgagt tacctaaatt acagtgggat 480
aaggattgca aacctctact tcttgacaat atacacttta gtggagtcaa agataggctc 540
atcgtgatga atgtggctga aaagcataga gggaactata cttgtcatgc atctacaca 600
tacttgggca agcaatatcc tattaccggg gtaatagaat ttattactct agaggaaaac 660
aaaccacaaa ggctgtgat ttgagccca gctaatgaga caatggaagt agacttggga 720
tcccagatac aattgatctg taatgtcacc gggcagttga gtgacattgc ttactggaag 780
tggaatgggt cagtaattga tgaagatgac ccagtgtctg gggagacta ttacagtgtg 840
gaaaatcctg caaacaanaag aaggagtacc ctcatcacag tgcttaatat atcggaaatt 900
gagagttagat tttataaaca tccatttacc tgttttgcca agaatacaca tggatatgat 960
gcagcatata tccagttaat atatccagtc actaatcag aacgctgcga tgactgggga 1020
ctagacacca tgaggcaaat ccaagtgttt gaagatgagc cagctcgcat caagtgccca 1080
ctcttgaac acttctgaa attcaactac agcacagccc attcagctgg ccttactctg 1140
atctggattt ggactaggca ggaccgggac cttgaggagc caattaactt cgcctcccc 1200
gagaaccgca ttagtaagga gaagatgtg ctgtggttcc ggcccactct cctcaatgac 1260
actggcaact atacttgcac gttaaggaac actacatatt gcagcaaatg tgcatctccc 1320
ttggaagtgt ttcanaaaga cagctgtttc aattccccca tgaaactccc agtcataaaa 1380
ctgtatatag aatatggcat tcagaggatc acttgtccaa atgtagatgg atattttcct 1440
tccagtgtca aaccgactat cacttgggat atgggctggt atanaataca gaattttaat 1500
aatgtaatac ccgaaggtat gaacttgagt ttctctattg ccttaatttc aaataatgga 1560
aattacacat gtgttggtag atatccagaa aatggacgta cgttctatct caccaggact 1620
ctgactgtaa aggtagtagg ctctcaaaa aatgcagtgc cccctgtgat ccattcacct 1680
aatgatcatg tggcttatga 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 gtcattgctag aagtgccaaa ggcgaaagtg ccaaagcagc caaggtgaag 1980
cagaaagtgc cagctccaag atacacagtg gaatccggag agtccaaata cggctccgcca 2040
tgcccaccat gccagcacc tgagttcctg gggggaccat cagttcttct gttccccca 2100
aaaccnaag acactctcat gatctcccgg acccctgagg tcactgtcgt ggtggtggac 2160
gtgagccagg aagaccgga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgat 2220
aatgccaaga caaagccgag ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 2280
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 2340
aaagcctcc cgtctccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag 2400
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagectg 2460
acctgcctgg tcaaaaggtt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 2520
cagccggaga acaactaaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 2580
ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt ctctctatgc 2640
tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg 2700
ggtaaatga 2709

```

<210> 8
 <211> 902
 5 <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

```

10

ES 2 395 035 T3

			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			

ES 2 395 035 T3

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
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 9

atgggtgcttc tgtgggtgtgt agtgagtctc tactttttatg gaatcctgca aagtgatgcc 60
 tcagaacgct gcgatgactg gggactagac accatgaggc aaatccaagt gtttgaagat 120
 gagccagctc gcatcaagtg cccactcttt gaacacttct tgaatttcaa ctacagcaca 180

10

ES 2 395 035 T3

```

gccattcag 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
cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatatg gcattcagag gatcacttgt 480
ccaaatgtag atggatattt tccttccagt gtcaaaccca ctatcacttg gtatatgggg 540
tggtataaaa tacagaattt taataatgta ataccggaag gtatgaactt gagtttcttc 600
attgccttaa tttcaataa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaaatgga 660
cgtacgtttc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca 720
gtgccccctg tgatccattc acctaatagat catgtgggtc atgagaaaga accaggagag 780
gagctactca ttccctgtac ggtctatttt agtttctga tggattctcg caatgaggtt 840
tgggtggacca ttgatgaaa 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 cgatgttctg 1140
ccctgtcctc ttaacccaaa tgaacacaaa ggcactataa cttggataa ggatgacagc 1200
aagacactcg tatctacaga acaagcctcc aggatcctc aacacaaaga gaaacttgg 1260
tttgttctcg ctaaggtgga ggattcagga cactactatt gcgtggtaag aaattcatct 1320
tactgctca gaattaaaat aagtgcaaaa tttgtggaga atgagcctaa cttatgttat 1380
aatgcaaacg ccataattta gcagaaacta cccgttgtag gagacggagg acttgtgtgc 1440
ccttatatgg agttttttaa aatgaaaaat aatgagttac ctaaattaca gtggataaag 1500
gattgcaaac ctctacttct tgacaatata cacttttagt gagtcaaaga taggctcctc 1560
gtgatgaatg tggctgaaaa gcatagaggg aactatactt gtcatgcac ctacacatac 1620
ttgggcaagc aatatcctat taccgggta atagaattta ttactctaga ggaaaaacaaa 1680
cccacaaggc ctgtgattgt gagcccagct aatgagacaa tggaaagtaga ctgggatcc 1740
cagatacaat tgatctgtaa tgtcaccggc cagttgagtg acattgctta ctggaagtgg 1800
aatgggtcag taattgatga agatgaccca gtgctagggg aagactatta cagtgtggaa 1860
aatcctgcaa acaaaagaag gactaccctc atcacagtgc ttaatatac ggaaattgag 1920
agtagatatt ataaacatcc atttacctgt tttgccaaga atacacatgg tatagatgca 1980
gcataatcc agttaatata tccagtcact aattccggag acaaaactca cacatgcccc 2040
ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagctc tcctcttccc ccaaaaaccc 2100
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc 2160
cacgaagacc ctgaggtcaa gtcaactgg tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc 2220
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 2280
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 2340
ctcccagccc ccctcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 2400
gtgtgcaaac tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 2460
ctgggtcaaa gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccc 2520
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctctac 2580
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 2640
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2700
tga
    
```

<210> 10
 <211> 900
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <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
    
```

10

ES 2 395 035 T3

					85					90					95		
Asp	Val	Leu	Trp	Phe	Arg	Pro	Thr	Leu	Leu	Asn	Asp	Thr	Gly	Asn	Tyr		
Thr	Cys	Met	Leu	Arg	Asn	Thr	Thr	Tyr	Cys	Ser	Lys	Val	Ala	Phe	Pro		
Leu	Glu	Val	Val	Gln	Lys	Asp	Ser	Cys	Phe	Asn	Ser	Pro	Met	Lys	Leu		
Pro	Val	His	Lys	Leu	Tyr	Ile	Glu	Tyr	Gly	Ile	Gln	Arg	Ile	Thr	Cys		
Pro	Asn	Val	Asp	Gly	Tyr	Phe	Pro	Ser	Ser	Val	Lys	Pro	Thr	Ile	Thr		
Trp	Tyr	Met	Gly	Cys	Tyr	Lys	Ile	Gln	Asn	Phe	Asn	Asn	Val	Ile	Pro		
Glu	Gly	Met	Asn	Leu	Ser	Phe	Leu	Ile	Ala	Leu	Ile	Ser	Asn	Asn	Gly		
Asn	Tyr	Thr	Cys	Val	Val	Thr	Tyr	Pro	Glu	Asn	Gly	Arg	Thr	Phe	His		
Leu	Thr	Arg	Thr	Leu	Thr	Val	Lys	Val	Val	Gly	Ser	Pro	Lys	Asn	Ala		
Val	Pro	Pro	Val	Ile	His	Ser	Pro	Asn	Asp	His	Val	Val	Tyr	Glu	Lys		
Glu	Pro	Gly	Glu	Glu	Leu	Leu	Ile	Pro	Cys	Thr	Val	Tyr	Phe	Ser	Phe		
Leu	Met	Asp	Ser	Arg	Asn	Glu	Val	Trp	Trp	Thr	Ile	Asp	Gly	Lys	Lys		
Pro	Asp	Asp	Ile	Thr	Ile	Asp	Val	Thr	Ile	Asn	Glu	Ser	Ile	Ser	His		
Ser	Arg	Thr	Glu	Asp	Glu	Thr	Arg	Thr	Gln	Ile	Leu	Ser	Ile	Lys	Lys		
Val	Thr	Ser	Glu	Asp	Leu	Lys	Arg	Ser	Tyr	Val	Cys	His	Ala	Arg	Ser		
Ala	Lys	Gly	Glu	Val	Ala	Lys	Ala	Ala	Lys	Val	Lys	Gln	Lys	Val	Pro		
Ala	Pro	Arg	Tyr	Thr	Val	Glu	Lys	Cys	Lys	Glu	Arg	Glu	Glu	Lys	Ile		
Ile	Leu	Val	Ser	Ser	Ala	Asn	Glu	Ile	Asp	Val	Arg	Pro	Cys	Pro	Leu		
Asn	Pro	Asn	Glu	His	Lys	Gly	Thr	Ile	Thr	Trp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Ser		
Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Thr	Glu	Gln	Ala	Ser	Arg	Ile	His	Gln	His	Lys		
Glu	Lys	Leu	Trp	Phe	Val	Pro	Ala	Lys	Val	Glu	Asp	Ser	Gly	His	Tyr		
Tyr	Cys	Val	Val	Arg	Asn	Ser	Ser	Tyr	Cys	Leu	Arg	Ile	Lys	Ile	Ser		
Ala	Lys	Phe	Val	Glu	Asn	Glu	Pro	Asn	Leu	Cys	Tyr	Asn	Ala	Gln	Ala		
Ile	Phe	Lys	Gln	Lys	Leu	Pro	Val	Ala	Gly	Asp	Gly	Gly	Leu	Val	Cys		
Pro	Tyr	Met	Glu	Phe	Lys	Asn	Glu	Asn	Asn	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu			
Gln	Trp	Tyr	Lys	Asp	Cys	Lys	Pro	Leu	Leu	Leu	Asp	Asn	Ile	His	Phe		
Ser	Gly	Val	Lys	Asp	Arg	Leu	Ile	Val	Met	Asn	Val	Ala	Glu	Lys	His		
Arg	Gly	Asn	Tyr	Thr	Cys	His	Ala	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Gly	Lys	Gln		
Tyr	Pro	Ile	Thr	Arg	Val	Ile	Glu	Phe	Ile	Thr	Leu	Glu	Glu	Asn	Lys		
Pro	Thr	Arg	Pro	Val	Ile	Val	Ser	Pro	Ala	Asn	Glu	Thr	Met	Glu	Val		

ES 2 395 035 T3

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

<400> 11

atggtgcttc tgtggtgtgt agtgagtctc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc 60
 tcagaacgct gcgatgactg gggactagac accatgaggc aaatccaagt gtttgaagat 120
 gagccagctc gcatcaagtg cccactctt gaacacttct tgaaattcaa ctacagcaca 180
 gcccatcag ctggccttac tctgatctgg tattggacta ggcaggaccg ggaccttgag 240
 gagccaatta acttccgcct ccccgagaac cgcattagta aggagaaga tgtgctgtgg 300
 ttccggccca ctctcctcaa tgacactggc aactatacct gcatgttaag gaacactaca 360
 tattgcagca aagttgcatt tcccttgaa gttgttcaaa aagacagctg tttcaattcc 420
 cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatag gcattcagag gatcacttgt 480
 ccaaagttag atggatattt tccttccagt gtcaaaccga ctatcacttg gtatatgggc 540
 tgttataaaa tacagaattt taataatgta ataccggaag gtatgaactt gagtttctc 600
 attgccttaa tttcaataa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaatgga 660

10

ES 2 395 035 T3

```

cgtagcttcc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca 720
gtgcccctcg tgatccattc acctaataatgat catgtgggtct atgagaaaga accaggagag 780
gagctactca ttcctctgtae ggtctatctt agttttctga tggattctcg caatgaggtt 840
tgggtgacca ttgatggaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa 900
agtataagtc atagtagaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa 960
gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcga 1020
gttgccaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatcac agtggaaaaa 1080
tgaaggaac gtgaagaaaa aataatttta gtgagctcag caaatgaaat cgaagtctcg 1140
ccctgtctc ttaacccaaa tgaacacaaa ggcactataa ctgggtataa ggtgacagc 1200
aagacacctg tatctacaga acaagcctcc aggattcctc aacacaaaga gaaactttgg 1260
ttgttctcg ctaaggtgga ggattcagga cattactatt gcgtggtaag aaattcatct 1320
tactgcctca gaattaaaat aagtgcmeta tttgtggaga atgagcctaa cttatggtat 1380
aatgcacaag ccatatctaa gcagaaacta cccgttgag gagacggagg acttgggtgc 1440
ccttataatg agttttttaa aaatgaaaat aatgagttac ctaaattaca gtggtataag 1500
gattgcaaac ctctacttct tgacaatata cacttttagt gagtcaaaga taggctcctc 1560
gtgatgaatg tggctgaaaa gcatagaggg aactatactt gtcattgctc ctacacatac 1620
ttgggcaagc aatatcctat taccgggta atagaattta ttactctaga ggaaaacaaa 1680
ccacaaggc ctgtgattgt gagcccagct aatgagacaa tggagtaga cttgggatcc 1740
cagatacaat tgatctgtaa tgcaccggc cagttgagtg acattgctta ctggaagtgg 1800
aatgggtcag taattgatga agatgaccca gtgctagggg aagactatta cagtgtgaa 1860
aatcctgcaa acaaaagaag gagtaccctc atcacagtc ttaatatatc ggaaattgag 1920
agtagatttt ataaacatcc atttacctgt tttgccaaga atacacatgg tatagatgca 1980
gcatatatcc agttaatata tccagctact aattccggag agtccaaata cggctccgca 2040
tgcccatcat gccagcacc tgagttcctg gggggaccat cagtcttctc gttccccca 2100
aaaccaagg acactctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac 2160
gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat 2220
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcctc 2280
ctcacctgcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 2340
aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaaaggca gccccgagag 2400
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 2460
acctgcctgg tcaaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtgagg gagcaatgg 2520
cagccggaga acaactacaa gaccacgctt cccgtgctgg actcccagcg ctctctcttc 2580
ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc 2640
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg 2700
ggtaaatga 2709

```

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

5

<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

```

10

ES 2 395 035 T3

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

ES 2 395 035 T3

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
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 13

atgggtgctt tgtgggtgtg agtgagtctc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc 60
 tcagaacgct gcgatgactg gggactagac accatgaggc aaatccaagt gtttgaagat 120
 gagccagctc gcatcaagtg cccactcttt gaacacttct tgaatttcaa ctacagcaca 180
 gccattcag ctggccttac tctgatctgg tattggacta ggcaggaccg ggaccttgag 240
 gagccaatta acttccgcct ccccgagaac cgcattagta aggagaaaga tgtgctgtgg 300
 ttccggccca ctctcctcaa tgacactggc aactatacct gcatgttaag gaactacta 360
 tattgcagca aagttgcatt tccctggaa gttgttcaaa aagacagctg tttcaattcc 420
 cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatatg gcattcagag gatcacttgt 480
 ccaaatgtag atggatattt tccttccagt gtcaaaccga ctatcacttg gtatatgggc 540
 tgttataaaa tacagaattt taataatgta ataccgaag gtatgaactt gagtttctc 600
 attgccttaa tttcaataaa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaatgga 660
 cgtacgtttc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca 720
 gtgccccctg tgatccattc acctaatgat catgtggtct atgagaaaga accaggagag 780
 gagctactca ttccctgtac ggtctatatt agttttctga tggattctcg caatgaggtt 840
 tgggtggacca ttgatgaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa 900
 agtataagtc atagtagaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa 960
 gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa 1020

10

ES 2 395 035 T3

```

gttgccaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtggaaaa 1080
tgcaaggaac gtgaagaaaa aataatttta gtgagctcag caaatgaaat cgatgttcgt 1140
ccctgtcctc ttaaccctaaa tgaacacaaa ggcactataa cttggtataa ggatgacagc 1200
aagacacctg tatctacaga acaagcctcc aggattcatc aacacaaaaga gaaactttgg 1260
tttgttctcg ctaaggtgga ggattcagga cactactatt gcgtggtaag aaattcatct 1320
tactgcctca gaattaaaat aagtgcacaaa tttgtggaga atgagcctaa cttatgttat 1380
aatgcacaag ccatatthaa gcagaaacta cccgttgagc gagacggagg acttgtgtgc 1440
ccttatatgg agttttttaa aaatgaaaat aatgagttac ctaaattaca gtggtataag 1500
gattgcaaac ctctacttct tgacaatata cacttttagtg gagtcaaaaga taggctcatc 1560
gtgatgaatg tggctgaaaa gcatagaggg aactatactt gtcatgcatc ctacacatac 1620
ttgggcaagc aatatcctat taccgggta atagaattta ttactctaga ggaaaacaaa 1680
cccacaaggc ctgtgattgt gagcccagct aatgagacaa tggaaagtaga cttgggatcc 1740
cagatacaat tgatctgtaa tgtcaccggc cagttgagtg acattgctta ctggaagtgg 1800
aatgggtcag taattgatga agatgaccca gtgctagggg aagactatta cagtgtggaa 1860
aatcctgcaa acaaaagaag gactaccctc atcacagtgc ttaatatatc ggaaattgag 1920
agttagatttt ataaacatcc atttacctgt tttgccaaga atacacatgg tatagatgca 1980
gcataatcag agttaatata tccagtcact aattccggag agtccaaata cggtcggcca 2040
tgcccacat gccagcacc tgagttctcg gggggacat cagtcttctt gttcccccca 2100
aaacccaagg acactctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgctt ggtggtggac 2160
gtgagccagg aagacccgga ggtccagttc aactggtagc tggatggcgt ggaggtgcat 2220
aatgccaaaga caaagccgcy ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagctc 2280
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 2340
aaaggctccc cgtctctcat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag 2400
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 2460
acctgcctgg tcaaaaggctt ctaccacagc gacatcgcgg tggagtggga gagcaatggg 2520
cagccggaga acaactacaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc 2580
ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc 2640
tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg 2700
ggtaaatga                                     2709

```

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

<400> 14

```

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

```

10

ES 2 395 035 T3

	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			
		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			

ES 2 395 035 T3

		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

```

atggtgcgct tgtacgtggt ggtaatggga gtttctgcct tcacccttca gcctgcgcca 60
cacacagggg ctgccagaag ctgccggttt cgtgggaggc attacaagcg ggagttcagg 120
ctggaagggg agcctgtagc cctgaggtgc cccaggtgc cctactggtt gtgggcctct 180
gtcagccccc gcatcaacct gacatggcat aaaaatgact ctgctaggac ggtcccagga 240
gaagaagaga cacgatgtg ggcccaggac ggtgctctgt ggcttctgcc agccttgca 300
gaggactctg gcacctact ctgcactact agaaatgctt cttactgtga caaaatgtcc 360
attgagctca gagtttttga gaatacagat gctttcctgc cgttcatctc ataccgcaa 420
attttaacct tgtcaacctc tggggatatta gtatgccttg acctgagtga attcaccggt 480
gacaaaactg acgtgaagat tcaatggtac aaggattctc ttcttttggg taagacaat 540
gagaaatttc taagtgtgag ggggaccact cacttactcg tacacgatgt ggcctggaa 600
gatgctggct attaccgctg tgtcctgaca tttgcccatt aaggccagca atacaacatc 660
actaggagta ttgagctacg catcaagaaa aaaaaagaag agaccattcc tgtgatcatt 720
tccccctca agaccatata agcttctctg gggtaagac tgacaatccc atgtaagggt 780
tttctgggaa ccggcacacc cttaccacc atgctgtggt ggacggccaa tgacaccacc 840
atagagagcg cctaccgggg aggcgcgctg accgaggggc cacgccagga atattcagaa 900
aataatgaga actacattga agtgccattg atttttgatc ctgtcacaag agaggatttg 960
cacatggatt ttaaattgtgt tgtccataat accctgagtt ttcagacact acgcaccaca 1020

gtcaaggaag cctcctccac gttctcagaa cgctgcgatg actggggact agacaccatg 1080
aggcaaatcc aagtgtttga agatgagcca gctcgcatac agtgcccact ctttgaacac 1140
ttcttgaat tcaactacag cacagcccat tcagctggcc ttactctgat ctggtattgg 1200
actaggcagg accgggacct tgaggagcca attaaactcc gcctccccga gaaccgcat 1260
agtaaggaga aagatgtgct gtggttccgg ccactctcc tcaatgacac tggcaactat 1320
    
```

10

ES 2 395 035 T3

```

acctgcatgt taaggaacac tacatatgtc agcaaaagttg catttccctt ggaagttgtt 1380
caaaaagaca gctgtttcaa ttcccccatg aaactcccag tgcataaact gtatatagaa 1440
tatggcattc agaggatcac ttgtccaaat gtagatggat attttccttc cagtgtcaaa 1500
ccgactatca cttggatatat gggctgttat aaaatacaga attttaataa tgtaataccc 1560
gaaggtatga acttgagttt cctcattgcc ttaatttcaa ataatggaaa ttacacatgt 1620
gttgttacat atccagaaaa tggacgtacg ttatcatctca ccaggactct gactgtaaag 1680
gtagtaggct ctccaaaaaa tgcagtgcc cctgtgatcc attcacctaa tgatcatgtg 1740
gtctatgaga aagaaccagg agaggagcta ctcattccct gtacggtcta ttttagtttt 1800
ctgatggatt ctcgcaatga ggtttgtgg accattgatg gaaaaaaacc tgatgacatc 1860
actattgatg tcaccattaa cgaagtata agtcatagta gaacagaaga tgaacaaga 1920
actcagattt tgagcatcaa gaaagttacc tctgaggatc tcaagcgag ctagtctgt 1980
catgctagaa gtgccaaagg cgaagttgcc aaagcagcca aggtgaagca gaaagtgcca 2040
gtccaagat acacagtgtc cggagacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcact 2100
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc ttcccccaa aacccaagga cacctcatg 2160
atctcccga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 2220
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gagggtgata atgccaagac aaagccgag 2280
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 2340
tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 2400
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cacctgccc 2460
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 2520
tatcccagcg acatgcctgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 2580
accacgcctc cgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg 2640
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cegtgatgca tgaggctctg 2700
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 2748

```

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

5

<400> 16

```

Met Val Arg Leu Tyr Val Leu Val Met Gly Val Ser Ala Phe Thr Leu
 1          5          10
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
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
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 Glu Glu Thr Ile Pro Val Ile Ile
 225         230         235

```

10

ES 2 395 035 T3

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 Thr 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

ES 2 395 035 T3

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 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
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 17

```

atggtgcgct tgtacgtggt ggtaatggga gtttctgcct tcacccttca gcctgeggca 60
cacacagggg ctgccagaag ctgccggttt cgtgggaggc attacaagcg ggagttcagg 120
ctggaagggg agcctgtagc cctgaggtgc ccccagggtgc cctactgggt gtgggcctct 180
gtcagccccc gcatcaacct gacatggcat aaaaatgact ctgctaggac ggtcccagga 240
gaagaagaga cacggatgtg ggcccaggac ggtgctctgt ggcttctgcc agccttgcag 300
gaggactctg gcacctactg ctgcactact agaaatgctt cttactgtga caaaatgtcc 360
attgagctca gagtttttga gaatacagat gctttcctgc cgttcatctc ataccgcgaa 420
athtaaacct tgtcaacctc tgggggatta gtatgccctg acctgagtga attcaccctg 480
gacaaaactg acgtgaagat tcaatggtag aaggattctc ttcttttggg taaagacaat 540
gagaaatttc taagtgtgag ggggacct cacttactcg tacacgatgt ggccctggaa 600
gatgctggct attaccgctg tgtcctgaca ttgccccatg aaggccagca atacaacatc 660
actaggagta ttgagctacg catcaagaaa aaaaaagaag agaccattcc tgtgatcatt 720
tccccctca agaccatata agcttctctg gggtaagac tgacaatccc atgtaaggty 780
tttctgggaa cggcacacc ctaaccacc atgctgtggt ggacggccaa tgacaccac 840
atagagagcg cctaccggg aggcgcgtg accgaggggc cacgccagga atattcagaa 900
aataatgaga actacattga agtgccattg atttttgatc ctgtcacaag agaggatttg 960
cacatggatt ttaaatgtgt tgtccataat accctgagtt ttcagacact acgcaccaca 1020
gtcaaggaag ctcctcccac gttctcagaa cgctgcgatg actggggact agacaccatg 1080
aggcaaatcc aagtgtttga agatgagcca gctcgcatac agtgcccact ctttgaacac 1140
ttcttgaat tcaactacag cacagcccat tcagctggcc ttactctgat ctgggtattg 1200
actaggcagg accgggacct tgaggagcca attaacttcc gcctccccga gaaccgcatt 1260
agtaaggaga aagatgtgct gtggttccgg ccactctcc tcaatgacac tggcaactat 1320
acctgcatgt taaggaacac tacatattgc agcaaagtty catttccctt ggaagtgtgt 1380
caaaaagaca gctgtttcaa ttccccatg aaactcccag tgcataaact gtatatagaa 1440
tatggcattc agaggatcac ttgtccaaat gtagatggat attttccctc cagtgtcaaa 1500
ccgactatca cttggtatat gggctgttat aaaatcacaga attttaataa tgtaataccc 1560
gaaggtatga acttgagttt cctcattgcc ttaatttcaa ataattggaaa ttacacatgt 1620
    
```

ES 2 395 035 T3

```

gttgttacat atccagaaaa tggacgtacg tttcatctca ccaggactct gactgtaaag 1680
gtagtaggct ctccaaaaaa tgcagtgccc cctgtgatcc attcacctaa tgatcatgtg 1740
gtctatgaga aagaaccagc agaggagcta ctcatccctc gtacggtcta ttttagtttt 1800
ctgatggatt ctcgcaatga ggtttggtgg accattgatg gaaaaaaacc tgatgacatc 1860
actattgatg tcaccattaa cgaaggtata agtcatagta gaacagaaga tgaaacaaga 1920
actcagattt tgagcatcaa gaaagttacc tctgaggatc tcaagcgcag ctatgtctgt 1980
catgctagaa gtgccaaagg cgaagttgcc aaagcagcca aggtgaagca gaaagtgcc 2040
gtcccaagat acacagtgtc cggagagtcc aaatacggtc cgccatgccc atcatgccc 2100
gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact 2160
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac 2220
cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 2280
ccgcccagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggta cgcctctcac cgtcctgac 2340
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 2400
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 2460
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctggtcaaa 2520
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 2580
tacaagacca cgctccccgt gctggactcc gacggtcct tcttctctca cagcaggcta 2640
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 2700
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa atga 2754

```

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

5

<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

```

10

ES 2 395 035 T3

		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		

ES 2 395 035 T3

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 ctgccggttt cgtgggaggc attacaagcg ggagttcagg 120
 ctggaagggg agcctgtagc cctgaggtgc ccccaggtgc cctactgggt gtgggacctc 180
 gtcagcccc gcatacaact gacatggcat aaaaatgact ctgctaggac ggtcccagga 240
 gaagaagaga cacggatgtg ggcccaggac ggtgctctgt ggcttctgcc agccttgca 300
 gaggactctg gcacctact ctgcactact agaaatgctt cttactgtga caaaatgtcc 360
 attgagctca gagtttttga gaatacagat gctttcctgc cgttcatctc ataccgcaa 420
 attttaacct tgtcaacctc tggggtatta gtatgcctg acctgagtga attcaccctg 480
 gacaaaactg acgtgaagat tcaatgggtac aaggattctc ttcttttggg taaagacaat 540
 gagaaatttc taagtgtgag ggggaccact cacttactcg tacacgatgt ggccctggaa 600
 gatgctggct attaccgctg tgtcctgaca tttgccatg aaggccagca atacaacatc 660
 actaggagta ttgagctacg catcaagaaa aaaaaagaag agaccattcc tgtgatcatt 720
 tccccctca agaccatatac agcttctctg gggccaagac tgacaatccc atgtaagggtg 780
 tttctgggaa ccggcacacc cttaccacc atgctgtggt ggacggcaa tgacaccacc 840
 atagagagcg cctaccggg aggcccgctg accgaggggc cacgccagga atattcagaa 900
 aataatgaga actacattga agtgccattg atttttgatc ctgtcacaag agaggatttg 960
 cacatggatt ttaaatgtgt tgtccataat accctgagtt ttcagacact acgcaccaca 1020
 gtcaaggaag cctcctccac gttctcagaa cgctgcgatg actggggact agacaccatg 1080
 aggcaaatcc aagtgtttga agatgagcca gctcgcata agtgccact ctttgaacac 1140
 ttcttgaat tcaactacag cacagcccat tcagctggcc ttactctgat ctggatttgg 1200
 actaggcagg accgggacct tgaggagcca attaacttcc gcctcccga gaaccgatt 1260
 agtaaggaga aagatgtgct gtggttccgg cccactctcc tcaatgacac tggcaactat 1320
 acctgcatgt taaggaacac tacatattgc agcaaagttg catttccctt ggaagtgtgt 1380
 caaaaagaca gctgtttcaa tcccccatg aaactcccag tgcataaact gtatatagaa 1440
 tatggcattc agaggatcac ttgtccaaat gtagatggat attttccctc cagtgtcaaa 1500
 ccgactatca cttggtatat gggctgttat aaaatacaga attttaataa tgtaataacc 1560
 gaaggtatga acttgagttt cctcattgcc ttaatttcaa ataatggaaa ttacacatgt 1620
 gttgttacat atccagaaaa tggacgtacg ttcatctca ccaggactct gactgtaaag 1680
 gtataggct ctccaaaaaa tgcagtgcc cctgtgatcc attcacctaa tgatcatgtg 1740
 gtctatgaga aagaaccagg agaggagcta ctcattccct gtacggtcta ttttagtttt 1800
 ctgatggatt ctcgcaatga ggtttggtgg accattgatg gaaaaaac tgatgacatc 1860
 actattgatg tcaccattaa cgaaagtata agtcatagta gaacagaaga tgaacaaga 1920
 actcagattt tgagcatcaa gaaagtacc tctgaggatc tcaagcgcag ctatgtctgt 1980

10

ES 2 395 035 T3

```

catgctagaa gtgccaaagg cgaagttgcc aaagcagcca aggtgaagca gaaagtgcc 2040
gctccaagat acacagtgtc cggagagttc aaatacggtc cgccatgccc accatgccca 2100
gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact 2160
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggactgag ccaggaagac 2220
cccgagggcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 2280
ccgcgaggag agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 2340
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 2400
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 2460
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 2520
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggagacc ggagaacaac 2580
tacaagacca gcctccccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaggcta 2640

accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 2700
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa atga 2754

```

<210> 20
 <211> 917
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <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

```

10

ES 2 395 035 T3

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
 385 390 400
 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

ES 2 395 035 T3

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

5

<400> 21

```

atgggtgcttc tgtgggtgtgt agtgagtctc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc 60
tcagaacgct gcatgactg gggactagac accatgaggc aaatccaagt gtttgaagat 120
gagccagctc gcatcaagtg cccactcttt gaacacttct tgaattcaa ctacagcaca 180
gccattcag ctggccttac tctgatctgg tattggacta ggcaggaccg ggaccttgag 240
gagccaatta acttccgcct ccccgagaac cgcattagta aggagaaaga tgtgctgtgg 300
ttccggccca ctctcctcaa tgacactggc aactatacct gcatgttaag gaacactaca 360
tattgcagca aagttgcatt tcccttgaa gttgttcaaa aagacagctg ttcaattcc 420
cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatatg gcattcagag gatcacttgt 480
ccaaatgtag atggatatt tccttcagat gtcaaaccga ctatcacttg gtatatgggc 540
tggtataaaa tacagaattt taataatgta ataccggaag gtatgaactt gaggttcctc 600
attgccttaa tttcaataaa tggaaattac acatgtggtg ttacatatcc agaaaatgga 660
cgtacgcttc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca 720
gtgccccctg tgatccattc acctaatgat catgtggtct atgagaaaaga accaggagag 780
gagctactca tccctgtac ggtctatgtt agttttctga tggattctcg caatgaggtt 840
tggtggacca ttgatgaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa 900
agtataagtc atagtagaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa 960
gttaacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa 1020
gttgccaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtgcacaca 1080
ggggctgcca gaagctgccc gtctctgtgg aggcattaca agcgggagtt caggctggaa 1140
ggggagcctg tagcctgag gtgccccag gtgcccact ggttgtgggc ctctgtcagc 1200
ccccgcatca acctgacatg gcataaaaaat gactctgcta ggacgggtccc aggagaagaa 1260
gagacacgga tgtgggcca ggacggtgct ctgtggcttc tgccagcctt gcaggaggac 1320
tctggcacct acgtctgcac tactagaaat gcttcttact gtgacaaaat gtccattgag 1380
ctcagagtgt ttgagaatac agatgctttc ctgcccgttca tctcataacc gcaaatttta 1440
acctgtcaa cctctggggg attagtatgc cctgacctga gtgaattcac ccgtgacaaa 1500
actgacgtga agattcaatg gtacaaggat tctctctctt tggataaaga caatgagaaa 1560
tttctaagtg tgagggggac cactcactta ctgctacacg atgtggcctt ggaagatgct 1620
ggctattacc gctgtgtcct gacatttggc catgaaggcc agcaatacaa catcactagg 1680
agtattgagc tacgcatcaa gaaaaaaaaa gaagagacca ttctctgtgat catttcccc 1740
ctcaagacca tatcagcttc tctgggtgca agactgacaa tcccatgtaa ggtgtttctg 1800
ggaaccggca caccctaac caccatgctg tgggtggacgg ccaatgacac ccacatagag 1860
agcgcctacc cgggagggcg cgtgaccgag gggccacgcc aggaatattc agaaaataat 1920
gagaactaca ttgaagtgcc attgattttt gatcctgtca caagagagga tttgcacatg 1980
gattttaaag gtgtgttcca taataccctg agttttcaga cactacgcac cacagtcaag 2040
gaagcctcct ccacgttctc cggagacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct 2100
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 2160
atctcccgga ccctgaggt cacatgctg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 2220
gtcaagtcca actggtactg ggacggcgtg gagggtgcata atgccaagac aaagccgcg 2280
    
```

10

```

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagegtcc tcaccgtcct gcaccaggac 2340
tggctgaatg gcaaggagta caagtgcgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 2400
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc 2460
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 2520
tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 2580
accagcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttctctcc tctatagcaa gctcaccgtg 2640
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 2700
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 2748
    
```

ES 2 395 035 T3

<210> 22
 <211> 915
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<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
    
```

ES 2 395 035 T3

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
 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
 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
 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
 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
 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
 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
 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

ES 2 395 035 T3

<213> Homo sapiens

<400> 23

```

atggtgcttc tgtggtgtgt agtgagtctc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc 60
tcagaacgct gcatgactg gggactagac accatgagggc 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 ctctcctcaa tgacaactgg aactatacct gcatgttaag gaacactaca 360
tattgcagca aagttgcatt tcccttggaa gttgttcaaa aagacagctg tttcaattcc 420
cccatgaaac tcccagtgca taaactgtat atagaatatg gcattcagag gatcacttgt 480
ccaaatgtag atggatattt tccttcagt gtcaaaccga ctatcacttg gtatatgggc 540
tgtataaaaa tacagaattt taataatgta ataccggaag gtatgaactt gagtttctc 600
attgccttaa tttcaataa tggaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaatgga 660
cgtacgttcc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca 720
gtgccccctg tgatccattc acctaagat catgtggtct atgagaaaga accaggagag 780
gagctactca tccccgtac ggtctatttt agtttctcga tggattctcg caatgaggtt 840
tggtgagcca ttgatggaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa 900
agtataagtc atagtagaac agaagtgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa 960
gttacctctg aggatctcaa gcgcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa 1020
gttgccaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgcccagctc caagatcac agtgcacaca 1080
ggggctgcca gaagctgccg gtttcgtggg aggcattaca agcgggagtt caggctgaaa 1140
ggggagcctg tagccctgag gtgccccag gtgcccact ggttgtgggc ctctgtcagc 1200
ccccgcatca acctgacatg gcataaaaaat gactctgtca ggacggtccc aggagaagaa 1260
gagacacgga tgtgggcca ggacggtgct ctgtggcttc tgccagcctt gcaggaggag 1320
tctggcacct acgtctgcac tactagaaat gcttcttact gtgacaaaat gtcattgag 1380
ctcagagttt ttgagaatac agatgctttc ctgcccgtca tctcatacc gcaaatTTta 1440
acctgtcaa cctctggggg attagtatgc cctgacctga gtgaattcac ccgtgacaaa 1500
actgacgtga agattcaatg gtacaaggat tctcttcttt tggataaaga caatgagaaa 1560
tttctaagtg tgagggggac cactcactta ctctgacacg atgtggccct ggaagatgct 1620
ggctattacc gctgtgtcct gacatttgcc catgaaggcc agcaatacaa catcactagg 1680
agtattgagc tacgcatcaa gaaaaaaaaa gaagagacca ttctgtgat catttcccc 1740
ctcaagacca tatcagcttc tctggggtca agactgacaa tcccatgtaa ggtgtttctg 1800
ggaaccggca cacccttaac caccatgctg tgggtggacgg ccaatgacac ccacatagag 1860
agcgcttacc cgggagggcg cgtgacgag gggccacgcc aggaatattc agaaaataat 1920
gagaactaca ttgaagtgcc attgattttt gatcctgtca caagagagga tttgcacatg 1980
gattttaaat gtgtgtgcca taataacctg agttttcaga cactacgcac cacagtcaag 2040
gaagcctctc ccacgttctc cggagagtcc aaatacggtc cgccatgccc atcatgccca 2100
gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacac 2160
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagag 2220
cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 2280
ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 2340

caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccgtcc 2400
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 2460
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 2520

ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 2580
tacaagacca cgctccccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaggcta 2640
accgtggaca agagcagggt gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 2700
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctcctgt ctctgggtaa atga 2754

```

5

10

15

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

<400> 24

ES 2 395 035 T3

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

ES 2 395 035 T3

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 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

5 <210> 25
 <211> 2754
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 25

ES 2 395 035 T3

```

atggtgcttc tgtggtgtgt agtgagtctc tacttttatg gaatcctgca aagtgatgcc 60
tcagaacgct gcgatgactg gggactagac accatgaggc aaatccaagt gtttgaagat 120
gagccagctc gcatcaagtg cccactcttt gaacacttct tgaattcaa ctacagcaca 180
gccattcag 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 atagaatag gcattcagag gatcacttgt 480
ccaatgtag atggatattt tccttccagt gtcaaaccga ctatcactg gtatatgggg 540
tgttataaaa tacagaattt taataatgta ataccgaag gtatgaactt gagtttcctc 600
attgccttaa tttcaataaa tggaaattac acatgtgttg ttacatatcc agaaaatgga 660
cgtacgtttc atctcaccag gactctgact gtaaaggtag taggctctcc aaaaaatgca 720
gtgccccctg tgatccattc acctaattgat catgtggtct atgagaaaga accaggagag 780
gagctactca tccctgtgac ggtctathtt agttttctga tggattctcg caatgaggtt 840
tggtaggaca ttgatggaaa aaaacctgat gacatcacta ttgatgtcac cattaacgaa 900
agtataagtc atagtagaac agaagatgaa acaagaactc agattttgag catcaagaaa 960
gttacctctg aggatctcaa ggcagctat gtctgtcatg ctagaagtgc caaaggcgaa 1020
gttgccaaag cagccaaggt gaagcagaaa gtgccagctc caagatacac agtgcacaca 1080
ggggctgcc aagctgccg gtttctgtgg aggcattaca agcgggagtt caggctggaa 1140
ggggagctcg tagcctgag gtgccccag gtgccctact ggttgtgggc ctctgtcagc 1200
ccccgatca acctgacatg gcataaaaa gactctgcta ggacgggtccc aggagaagaa 1260
gagacacgga tgtggccca ggacgggtct ctgtggcttc tgccagcctt gcaggaggac 1320
tctggcacct acgtctgcac tactagaaat gcttcttact gtgacaaaat gtccattgag 1380
ctcagagttt ttgagaatac agatgctttc ctgccgttca tctcataccc gcaaatttta 1440
acctgttcaa cctctgggggt attagtatgc cctgacctga gtgaattcac ccgtgacaaa 1500
actgacgtga agattcaatg gtacaaggat tctcttcttt tggataaaga caatgagaaa 1560
tttctaagtg tgagggggac cactcactta ctctgtacag atgtggccct ggaagatgct 1620
ggctattacc gctgtgtcct gacatttgcc catgaaggcc agcaatacaa catcactagg 1680
agtattgagc tacgcatcaa gaaaaaaaa gaagagacca ttctgtgat catttcccc 1740
ctcaagacca tatcagcttc tctggggctca agactgacaa tcccatgtaa ggtgttctct 1800
ggaaccggca caccctaac caccatgctg tggtaggacg ccaatgacac ccacatagag 1860
agcgcctacc cgggagggcg cgtgaccgag gggccacgcc aggaatattc agaaaataat 1920
gagaactaca ttgaagtgcc attgatthtt gatcctgtca caagagagga tttgcacatg 1980
gattttaaat gtgttgctca taataccctg agttttcaga cactacgcac cacagtcaag 2040
gaagcctcct ccacgttctc cggagagtcc aaatacggtc cgccatgccc accatgcca 2100
gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact 2160
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcagc tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac 2220
cccagggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 2280
ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggctc gcgtcctcac cgtcctgcac 2340
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 2400
tccatcgaga aaaccatctc caaagcaca gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 2460
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa 2520
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggagcc ggagaacaac 2580
tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaggtca 2640
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 2700
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa atga 2754

```

<210> 26
 5 <211> 917
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 26

ES 2 395 035 T3

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

ES 2 395 035 T3

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. Una formulación adecuada para liofilización, que contiene histidina 5-100 mM, 0,5-3,0% de PEG, 0,25-3% de glicina, arginina 5-50 mM, 0,5-30% de sacarosa y 5-50 mg/ml de un antagonista de la proteína IL-1 que comprende la secuencia de la proteína de fusión de la SEC ID N° 10, donde el pH es de aproximadamente 6,5.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1, que contiene histidina aproximadamente 20 mM, aproximadamente un 1,5% de PEG 3350, aproximadamente un 0,5% de glicina, arginina aproximadamente 25 mM, aproximadamente un 1,0% de sacarosa y aproximadamente 40 mg/ml de antagonista de la IL-1.
- 15 3. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que no contiene tampón fosfato, ni más de aproximadamente un 1,5% de sacarosa, ni más de aproximadamente 0,15 mM de citrato, ni más de aproximadamente un 0,005% de polisorbato 20.
- 20 4. Una formulación liofilizada obtenible por liofilización de una formulación preliofilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 25 5. Un método de producción de una formulación liofilizada de un antagonista de la IL-1, consistente en liofilizar una formulación preliofilizada de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para generar una formulación de antagonista de la IL-1 liofilizada.
- 30 6. Un método de producción de una formulación liofilizada reconstituida de un antagonista de la IL-1, consistente en reconstituir una formulación liofilizada de la reivindicación 4 o una formulación liofilizada obtenida mediante el método de la reivindicación 5 para obtener una formulación reconstituida.
- 35 7. El método de la reivindicación 6, donde la formulación reconstituida contiene aproximadamente 20-120 mg/ml del antagonista de la IL-1.
8. El método de la reivindicación 6, donde la formulación reconstituida tiene dos o tres veces la concentración de la formulación preliofilizada.
9. Una formulación liofilizada reconstituida de un antagonista de la proteína IL-1 que comprende la secuencia de la proteína de fusión de la SEC ID N° 10, cuya formulación contiene histidina aproximadamente 40 mM, aproximadamente un 3% de PEG 3350, aproximadamente un 1% de glicina, arginina aproximadamente 50 mM, aproximadamente un 2,0% de sacarosa y aproximadamente 80 mg/ml de dicho antagonista de la proteína IL-1, donde el pH es de aproximadamente 6,5.