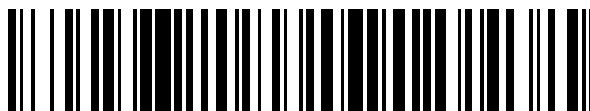


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 121**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010** **E 10763790 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2473629**

54 Título: **Identificación del tropismo celular de virus**

30 Prioridad:

04.09.2009 FR 0956045

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2015

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (25.0%)**

**3, rue Michel-Ange
75016 Paris, FR;**

**ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
(25.0%);**

**UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7 (25.0%) y
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER (25.0%)**

72 Inventor/es:

LECELLIER, CHARLES-HENRI;

COURGNAUD, VALÉRIE;

BOUTTIER, MANUELLA;

DESCAMPS, DIANE y

COLLIN, GILLES

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 537 121 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

Identificación del tropismo celular de virus.

5 Campo de la invención

La presente invención, como se define en las reivindicaciones 1 a 16, se refiere a un método de caracterización del tropismo celular de un virus, en particular del virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH), y en particular de la capacidad del virus VIH para utilizar los receptores CXCR4 y/o CCR5 para entrar en las células.

10 Técnica anterior

La entrada del virus VIH en las células involucra a varias proteínas virales, incluyendo las proteínas de envoltura gp41 y gp120. La primera etapa del ciclo de replicación del virus VIH hace intervenir la fijación del virus a los linfocitos T4 auxiliares por interacción de la proteína gp120 con la proteína celular CD4. Además, para que la fusión de las membranas viral y celular se produzca, el virus VIH debe interactuar con un co-receptor celular. Los co-receptores más importantes *in vivo* son los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5. La utilización de los diferentes co-receptores está asociada a la evolución de la deficiencia inmunitaria y, por lo tanto, de la infección: al principio de la infección, los virus denominados R5 interactúan con el co-receptor CCR5, y después, en una fase más avanzada, algunos virus utilizan el co-receptor CXCR4 (virus denominado X4). En esta fase, la población viral comprende bien una mezcla de virus R5 y X4, o bien unos virus de doble tropismo R5/X4. En algunos casos, los virus R5 pueden provocar directamente la aparición del SIDA, sin embargo, es la aparición de virus X4 la que está generalmente asociada con el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, es esencial poder detectar precozmente la aparición de los virus X4 en el paciente.

Así, se ha desarrollado un cierto número de métodos que tienen como objetivo determinar el tropismo celular de los virus VIH.

Por ejemplo la prueba TROFILE (MONOGRAM) es una prueba fenotípica del virus VIH propuesta por la compañía Monogram Biosciences y Pfizer. En primer lugar, se ha realizado una biblioteca de vectores que contiene las regiones que codifican la envoltura de los virus VIH de un paciente. Estos vectores son después amplificados y las regiones que codifican la envoltura son clonadas en un vector que expresa un virus VIH desprovisto de proteína de envoltura y que expresa el gen de la luciferasa. Por último, se utilizan los virus recombinantes obtenidos a partir de estos vectores para infectar unas células que expresan CD4 y CCR5 o CXCR4. La capacidad de un virus para infectar estas células se determina por medición de la emisión de luz producida por la luciferasa. Esta prueba adolece de varios inconvenientes, como señaló en noviembre de 2007 el TRT.5 el Afssaps y la HAS (Alta Autoridad de la Salud). En primer lugar, tiene un coste muy elevado. Además, el plazo de recepción de los resultados es de cuatro a cinco semanas, lo que no es compatible con una toma de decisión rápida en caso de un cambio de tratamiento. Además, no es imposible que un cambio de tropismo viral pueda intervenir en algunos pacientes en dicho plazo. Por otra parte, no hay ninguna prueba Trofile disponible para los virus de tipo VIH-2.

Existe por lo tanto una necesidad real de pruebas alternativas simples, rápidas, fiables y poco costosas que permitan determinar el tropismo celular de los virus VIH. El objeto de la presente invención es proporcionar pruebas de este tipo.

45 Resumen de la invención

La presente invención, como se define mediante las reivindicaciones 1 a 16, surge del descubrimiento inesperado, por los inventores, de que la expresión de miARN en una célula susceptible de ser infectada por un virus VIH está modulada en función del co-receptor utilizado por el virus VIH para entrar en la célula.

Así, la presente invención se refiere a un método *in vitro* de identificación de microARN, o de sus ARNm diana, cuya expresión, cuando tiene lugar la infección de células por un virus que utiliza un receptor celular y por lo menos un co-receptor celular para entrar en la célula, está específicamente modificada en función del co-receptor celular utilizado por el virus para su entrada en las células, que comprende:

- i) determinar los niveles de expresión de microARN en una célula de prueba, que expresa un receptor, un primer co-receptor y por lo menos otro co-receptor, después de la infección respectivamente por un primer virus que utiliza el primer co-receptor y por lo menos por otro virus que utiliza otro co-receptor;
- ii) identificar los microARN cuyo nivel de expresión se modula cuando tiene lugar la infección por cada uno de los virus con respecto al nivel de expresión en unas células no infectadas;
- iii) comparar los microARN así identificados;
- iv) seleccionar los microARN cuya modificación del nivel de expresión es específica de la utilización de un co-

receptor;

v) eventualmente identificar los ARNm diana de los micro-ARN así seleccionados.

5 La invención se refiere también a un método *in vitro* de identificación de un co-receptor celular utilizado por un virus que utiliza un receptor celular y por lo menos un co-receptor celular para entrar en una célula, en un paciente infectado por el virus, que comprende:

10 i) poner en contacto una muestra del paciente susceptible de contener el virus con una célula de prueba que expresa un receptor celular del virus y por lo menos un co-receptor celular del virus;

ii) determinar el nivel de expresión de por lo menos un miARN y/o de por lo menos un ARNm diana de un miARN en la célula de prueba;

15 iii) comparar el nivel de expresión con un valor predeterminado;

iv) deducir si el virus utiliza o no un co-receptor celular expresado por la célula de prueba.

Descripción de la invención

20 El término “miARN” o “microARN” se refiere a una clase de ARN, generalmente de 20 a 25 nucleótidos de largo, implicados en la regulación post-transcripcional de algunos genes específicos degradando o bloqueando la traducción del ARNm procedente de la transcripción de estos genes. Por “ARNm diana” de un miARN, se entiende un ARNm del cual se sabe o del cual se ha determinado que está degradado, o cuya traducción está bloqueada por dicho miARN. Los miARN están descritos en particular en Griffiths-Jones ((2004) Nucleic Acids Res 32:D109-D111), en Griffiths-Jones *et al.* ((2008) Nucleic Acids Res 36:D154-D158) y en la base de datos sobre los miARN (miRBase, <http://microARN.sanger.ac.uk>).

30 La expresión “virus” tal como se utiliza en la presente memoria comprende todos los tipos de virus. En particular, el virus se puede seleccionar de entre el grupo de los virus cuyas variantes o especies son más o menos patógenas, por ejemplo los retrovirus, en particular el virus VIH, los virus de la gripe, los coronavirus, los virus de la rubeola, los herpesvirus (incluyendo los virus EBV, Simplex y CMV), los papilomavirus. Preferentemente, el virus es un retrovirus seleccionado de entre los retrovirus humanos, en particular VIH, HTLV-I y XMRV. Aún más preferentemente, el virus es el VIH y en particular los virus VIH-1 y VIH-2 (descritos en particular en la base de datos *HIV databases*, <http://www.hiv.lanl.gov/content/index>). Si el virus según la invención es el VIH, los virus utilizados para realizar las infecciones pueden, por ejemplo, ser unos virus prototipos, como los virus VIH-1, NL4.3, VIH-2 ROD o VIH-1 NLAD8 o unos virus de un paciente. Los virus VIH según la invención pueden utilizar uno o varios co-receptores para entrar en las células diana. Preferentemente, en los métodos de identificación de micro-ARN según la invención, los virus VIH utilizados utilizan un solo tipo de co-receptor para entrar en una célula.

40 El término “paciente” designa un ser humano infectado por un virus. Preferentemente, el virus es el VIH. El paciente puede entonces eventualmente haber desarrollado un SIDA (Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida). Eventualmente, el paciente está bajo tratamiento anti-retroviral, por ejemplo bajo tratamiento HAART (tratamiento anti-retroviral altamente activo (“Highly Active Anti-Retroviral Therapy”).

45 Los términos “receptor” y “receptor celular” según la invención designan una estructura de superficie celular, en general una proteína, que interviene en el reconocimiento de una célula diana por un virus y conduce generalmente a la fijación de este virus a la célula diana. Los términos “co-receptor” y “co-receptor celular” agrupan el conjunto de las proteínas celulares de superficie que participan en la entrada del virus, con la exclusión del receptor celular.

50 Cuando el virus es el VIH, los términos “co-receptor” y “co-receptor celular” agrupan más específicamente el conjunto de las proteínas celulares de superficie que participan en la entrada del virus, además de la interacción entre el virus y el receptor celular CD4. La entrada de un virus VIH en una célula hospedante implica la fusión entre las membranas celular y viral. En particular, el co-receptor se puede seleccionar de entre el grupo constituido por CXCR4, CCR5, CCR3, CCR2, CCR1, CCR4, CCR8, CCR9, CXCR2, STRL33, V28, gpr1, gpr15 y ChemR23. Preferentemente, el co-receptor es CCR5 o CXCR4.

60 CXCR4 es también conocido bajo los nombres de Fusin, LESTR y NPY3R. El gen CXCR4 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CXCR4 humano cuya secuencia de ARNm puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 1 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CXCR4 codifica la proteína CXCR4 que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 2 o cualquier variante natural de ésta.

65 CCR5 es también conocido bajo los nombres de CKR-5 y CMKRB5. El gen CCR5 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CCR5 humano cuya secuencia de ARNm puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 3 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras

especies. El gen CCR5 codifica la proteína CCR5, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 4 o cualquier variante natural de ésta.

CCR3 es asimismo conocido bajo los nombres de CC-CKR-3, CKR-3 y CMKBR3. El gen CCR3 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CCR3 humano cuya secuencia de ARNm puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 5 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CCR3 codifica la proteína CCR3 que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 6 o cualquier variante natural de ésta.

CCR2 es también conocido bajo los nombres de CCR2b y CMKBR2. El gen CCR2 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CCR2 humano cuya secuencia de ARNm puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 7 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CCR2 codifica la proteína CCR2, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 8 o cualquier variante natural de ésta.

CCR1 es también conocido bajo los nombres de CKR1 y CMKBR1. El gen CCR1 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CCR1 humano cuya secuencia de ARNm puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 9 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CCR1 codifica la proteína CCR1 que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 10 o cualquier variante natural de ésta.

CCR4 es también conocido bajo el nombre de CKR-4. El gen CCR4 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CCR4 humana cuya secuencia de ARNm puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 11 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CCR4 codifica la proteína CCR4, que puede ser de secuencia representada por la SEC ID nº 12 o cualquier variante natural de ésta.

CCR8 es también conocido bajo los nombres de ChemR1, TER1 y CMKBR8. El gen CCR8 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CCR8 humano cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 13 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CCR8 codifica la proteína CCR8 que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 14 o cualquier variante natural de ésta.

CCR9 es también conocido bajo el nombre de D6. El gen CCR9 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CCR9 humano cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 15 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CCR9 codifica la proteína CCR9, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 16 o cualquier variante natural de ésta.

CXCR2 es también conocido bajo el nombre de IL-8RB. El gen CXCR2 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen CXCR2 humano cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 17 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen CXCR2 codifica la proteína CXCR2, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 18 o cualquier variante natural de ésta.

STRL33 es también conocido bajo los nombres de Bonzo, CXCR6 y TYMSTR. El gen STRL33 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen STRL33 humano cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 19 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen STRL33 codifica la proteína STRL33, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 20 o cualquier variante natural de ésta.

V28 es también conocido bajo los nombres de CMKBRL1, CX3CR1 y GPR13. El gen V28 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen V28 humano cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 21 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen V28 codifica la proteína V28, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 22 o cualquier variante natural de ésta.

El gen gpr1 o GPR1 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen gpr1 humano, cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 23 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen gpr1 codifica la proteína gpr1, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 24 o cualquier variante natural de ésta.

gpr15 o GPR15 es también conocido bajo el nombre de BOB. El gen gpr15 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen gpr15 humano cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº: 25 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen gpr15 codifica la proteína gpr15, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 26 o cualquier

variante natural de ésta.

Apj es también conocido bajo los nombres de angiotensin-receptor-like, apelin receptor (APLNR) y AGTRL1. El gen Apj designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen Apj humano, cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 27 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen Apj codifica la proteína Apj, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 28 o cualquier variante natural de ésta.

El gen ChemR23 es también conocido bajo los nombres de CMKLR1 y DEZ. El gen ChemR23 designa en la presente memoria preferentemente la secuencia del gen ChemR23 humano, cuya secuencia de ARN puede, por ejemplo, ser la SEC ID nº 29 o cualquier variante alélica o polimórfica de ésta, así como las secuencias ortólogas presentes en otras especies. El gen ChemR23 codifica la proteína ChemR23, que puede tener la secuencia representada por la SEC ID nº 30 o cualquier variante natural de ésta.

Según la invención, se entiende por "célula de prueba" cualquier célula susceptible de ser infectada por un virus según la invención. Preferentemente, cuando el virus es el VIH, la célula de prueba según la invención expresa CD4, un primer y por lo menos otro co-receptor del virus VIH tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, la célula de prueba según la invención expresa CXCR4 y CCR5. Una célula de prueba según la invención puede expresar naturalmente estos receptores o ser genéticamente modificada con el fin de expresar estos receptores. La célula de prueba según la invención puede por ejemplo ser una célula dendrítica, una célula procedente de las líneas linfoides (preferentemente un linfocito T) o mieloide (preferentemente un macrófago), una célula epitelial o un fibroblasto. Preferentemente, la célula de prueba según la invención se selecciona de entre el grupo que comprende las células Jurkat (descritas en particular en Schneider *et al.* Int J Cancer (1997) 19(5): 621-6), por ejemplo el clon de célula Jurkat E6-1 (ATCC No: TIB-152), las células Jurkat-CCR5 (descritas en particular en Alkhatib *et al.* (1996) Science 272: 1955-1958 y AIDS reagent NIBSC, UK). Aún más preferentemente, la célula de prueba según la invención es una célula Jurkat-CCR5.

Las técnicas que permiten infectar una célula de prueba según la invención por un virus VIH son bien conocidas por el experto en la materia y están descritas en particular en Barré-Sinoussi *et al.* ((1983) Science 220(4599): 868-71)).

El nivel de expresión de microARN o el nivel de expresión de ARNm diana en las células de prueba se puede medir mediante cualquier técnica conocida por el experto en la materia. Se conocen numerosos métodos, que permiten cuantificar los ARN, por ejemplo, los métodos basados en unos PCR después de la transcripción inversa (RT-PCR) que utiliza unos oligonucleótidos específicos de las secuencias de ARN o unos métodos que permiten la hibridación de estos ARN, unos duplicados o triplicados de estos ARN con unas sondas bajo condiciones rigurosas. Cuando el nivel de expresión de los ARNm diana se mide, es posible realizar una RT-PCR o unos chips de ADNc específicos con una sola sonda que permite la transcripción inversa de todos los ARNm. Las sondas según la invención están preferentemente depositadas sobre unos microarrays. Las estrictas condiciones pueden fácilmente ser determinadas por el experto en la materia. Por ejemplo, las estrictas condiciones según la invención pueden comprender una etapa de hibridación de 10 a 20 horas, preferentemente 16h, a una temperatura de 40 a 50°C, preferentemente a 50°C, en presencia de una fuerza iónica equivalente a la inducida por una concentración de 500 mM a 2 M de NaCl, preferentemente 1M de NaCl. También pueden ser añadidos otros productos, como unas soluciones tampón, tales como el Tris o MES, EDTA, Tween y BSA (albúmina de suero bovino).

Los niveles de expresión de los microARN o de sus ARNm diana así medidos, en una célula de prueba respectivamente infectada por un primer virus que utiliza un primer co-receptor y por lo menos por otro virus que utiliza otro co-receptores, pueden permitir identificar los microARN o sus ARNm diana cuya expresión es modulada cuando tiene lugar la infección por cada uno de los virus con respecto a unas células no infectadas. La identificación de los microARN o de sus ARNm diana, cuya expresión se modula cuando tiene lugar la infección por cada uno de los virus puede ser realizada comparando los niveles de expresión de los miARN o de sus ARNm diana medidos después de la infección por cada uno de los virus con el nivel de expresión de dichos miARN o de dichos ARNm diana en unas células no infectadas. Preferentemente, para que un microARN o sus ARNm diana estén considerados por tener una expresión modulada cuando tiene lugar la infección de las células de prueba por un virus, esta expresión es aumentada o disminuida con respecto a la expresión en las células de prueba no infectadas de un log2 de la relación (expresión de dicho miARN en unas células infectadas/expresión de dicho miARN en unas células no infectadas) superior a 0,5 o inferior a -0,5 respectivamente.

Los microARN o sus ARNm diana identificados por tener una expresión modulada cuando tiene lugar la infección por cada uno de los virus pueden después ser comparados con el fin de seleccionar los miARN o sus ARNm diana cuya expresión está modificada específicamente por la utilización de un co-receptor por el virus.

Por "modificación del nivel de expresión específica de la utilización de un co-receptor" según la invención se entiende una modificación, aumento o disminución, de la expresión suficiente para permitir identificar el co-receptor utilizado por el virus.

Por "células de prueba no infectadas" o "células no infectadas por el virus del paciente" se entiende unas células que

no se han puesto en contacto con un virus, sea cual sea, pero también las células infectadas por un virus, en particular un retrovirus, cuyos co-receptores celulares son presentados por las células de prueba pero son distintos del primer co-receptor o del por lo menos otro co-receptor utilizado por el virus para entrar en la célula de prueba en los métodos según la invención. Por ejemplo, este virus puede ser un virus VIH pseudotipado por una envoltura anfotrópica de tipo VSV o el virus PFV-1.

Por ejemplo, si la expresión de un miARN o de uno de sus ARNm diana es aumentada cuando tiene lugar una infección con un primer virus VIH que utiliza el co-receptor CXCR4 en unas células Jurkat-CCR5 (que expresa CXCR4 y CCR5) con respecto a la expresión del miARN o de uno de sus ARNm diana en unas células jurkat-CCR5 no infectadas y si la expresión de este miARN o de uno de sus ARNm diana no es aumentada cuando tiene lugar una infección con un segundo virus VIH que utiliza el co-receptor CCR5 en unas células Jurkat-CCR5 con respecto a la expresión del miARN o de uno de sus ARNm diana en las células Jurkat-CCR5 no infectadas, entonces el aumento de la expresión de dicho miARN o de dicho ARNm diana es específico de la utilización del receptor CXCR4 por el virus VIH.

La presente invención puede referirse también a un método *in vitro* de identificación de microARN o de sus ARNm diana cuya expresión, cuando tiene lugar la infección de células por un virus que utiliza un receptor y por lo menos un co-receptor celular para entrar en la célula, está específicamente modificada en función del co-receptor celular utilizado por el virus para su entrada en las células, que comprende:

- i) determinar los niveles de expresión de microARN en una célula de prueba, que expresa el receptor, un primer co-receptor y por lo menos otro co-receptor, después de la infección respectivamente por un primer virus que utiliza el primer co-receptor y por lo menos por otro virus que utiliza otro co-receptor;
- ii) comparar los niveles de expresión de los micro-ADN así determinados;
- iii) identificar los microARN cuya modificación del nivel de expresión es específica de la utilización de un co-receptor.

Los niveles de expresión de los microARN o de sus ARNm diana así medidos en una célula de prueba después de la infección, respectivamente, por un virus que utiliza un primer co-receptor y por lo menos otro virus que utiliza otro co-receptor pueden entonces ser comparados directamente entre sí. Esta comparación permite entonces identificar los microARN o sus ARNm diana cuya modificación de la expresión es específica de la utilización del primer co-receptor o del por lo menos otro co-receptor por el virus.

Los métodos según la invención pueden también comprender una etapa suplementaria que permite identificar los ARNm diana de los micro-ARN característicos así identificados, cuya modificación del nivel de expresión es específica de la utilización de un co-receptor por un virus para entrar en una célula. Las dianas de los miARN pueden estar identificadas en unas bases de datos, en particular miRBase (<http://microrna.sanger.ac.uk/> y en particular descrito en Griffiths-Jones *et al.* (2008) *Nucleic Acids Res* 36, Griffiths-Jones *et al.* (2006) *Nucleic Acids Res* 34, Griffiths-Jones *et al.* (2004) *Nucleic Acids Research* 32) y TargetScan (<http://www.targetscan.org/> y en particular descrito en Lewis *et al.* (2005) *Cell* 120: 15-20, Grimson *et al.* (2007) *Molecular Cell* 27: 91-105, Friedman *et al.* (2009) *Genome Research* 19: 92-105).

La expresión "muestra del paciente susceptible de comprender el virus VIH" comprende todos los líquidos o tejidos biológicos que provienen de un paciente y que puede contener unos virus como por ejemplo, la sangre periférica, las mucosas genitales, los tejidos linfoides, el líquido cefalorraquídeo, la placenta o la leche materna. La muestra puede ser puesta directamente en contacto con las células de prueba. Preferentemente, los virus son extraídos de la muestra antes del contacto con las células hospedantes. Por ejemplo, los virus de los pacientes pueden proceder de aislados primarios procedentes de una muestra biológica y ser obtenidos mediante cualquier método conocido por el experto en la materia, por ejemplo, el aislamiento de los virus VIH puede efectuarse por co-cultivo de los linfocitos de pacientes infectados por el VIH con unos linfocitos de donantes seronegativos para el VIH, en particular según la técnica descrita por Barre-Sinoussi *et al.* ((1983) *Science* 220(4599):868-71). La sangre periférica de un paciente infectado por el virus VIH puede también ser tratado para separar el plasma de las células (como se describe en particular por Fang *et al.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:12110-4).

Con el fin de elaborar el método de identificación de un co-receptor celular utilizado por un virus que utiliza un receptor celular y por lo menos un co-receptor celular para entrar en una célula en un paciente, se mide el nivel de expresión de por lo menos un miARN y/o de por lo menos un ARNm diana de este miARN. Preferentemente, este miARN y/o su ARNm diana se ha identificado por tener una modificación del nivel de expresión específica de la utilización por el virus de un co-receptor. Preferentemente, este miARN y/o su ARNm diana se identificará mediante un método según la invención.

En particular, el método de identificación de virus en un paciente según la invención se puede utilizar para identificar unos virus que utilizan CXCR4 y/o CCR5. Preferentemente, este miARN y/o su ARNm diana se identificó entonces por tener una modificación del nivel de expresión específica de la utilización por el virus VIH del receptor CXCR4 y/o

CCR5. Preferentemente, este miARN y/o su ARNm diana se identificó mediante el método de identificación de miARN según la invención.

Preferentemente, el método según la invención se aplica para identificar la presencia o la ausencia de virus que utiliza el co-receptor CXCR4 en un paciente. El método según la invención se puede aplicar también varias veces en muestras procedentes de un mismo paciente extraídas en diferentes momentos a lo largo del tiempo con el fin de identificar la aparición del virus utilizando el receptor CXCR4 y así seguir la evolución de la enfermedad en este paciente.

El valor predeterminado puede ser un valor único como, por ejemplo, un nivel o una media de niveles de expresión de un miARN dado o de un ARNm diana dado.

Por ejemplo, con el fin de identificar un virus que utiliza un co-receptor dado, el valor predeterminado puede ser el valor de la expresión de un miARN dado o de un ARNm diana dado en una célula que expresa este co-receptor e infectada por un virus de referencia conocido por utilizar este co-receptor para entrar en la célula. Por ejemplo, con el fin de identificar unos virus que utilizan CXCR4 y/o CCR5 en un paciente, el valor predeterminado puede ser el valor de la expresión de un miARN dado o de un ARNm diana dado en una célula que expresa CXCR4 o CCR5 después de la infección con un virus VIH de referencia que utiliza CXCR4 o CCR5 para entrar en una célula.

La comparación entre el valor de expresión obtenido y el valor predeterminado permite determinar si el virus estudiado utiliza o no el mismo co-receptor que el virus de referencia para entrar en las células. Por ejemplo, si el valor obtenido es próximo al valor predeterminado, es posible deducir que un co-receptor utilizado por el virus ensayado sea idéntico al utilizado por el virus de referencia para entrar en las células. Por valor próximo se entiende, preferentemente unos valores que no difieren de más del 50%, 40%, 30%, 20% o 10% y aún más preferentemente de menos del 5%.

El valor de referencia puede también ser, por ejemplo, el valor de la expresión de un miARN dado o de un ARNm diana dado en una célula no infectada y por lo tanto en ausencia de infección por el virus del paciente. Preferentemente, se habrá demostrado entonces previamente que la expresión de dicho miARN o de dicho ARNm diana se modula, aumenta o disminuye, de manera específica después de la infección de la célula con un virus de referencia que utiliza un co-receptor dado con respecto a la expresión en una célula no infectada. El aumento o la disminución del valor de expresión de un miARN o de un ARNm diana de la misma naturaleza que la determinada anteriormente indica entonces una utilización de un mismo co-receptor por los virus. Por expresión aumentada o disminuida de la misma naturaleza, se entienden preferentemente unos valores de log2 de la relación (expresión de dicho miARN y/o de un ARNm diana en unas células infectadas/expresión de dicho miARN y/o de un ARNm diana en unas células no infectadas) del mismo signo (negativo o positivo, respectivamente). La etapa de comparación del nivel de expresión con un valor determinado (iii) en el método de identificación de un co-receptor utilizado por un virus de un paciente infectado según la invención es entonces preferentemente llevada a cabo determinando si el nivel de expresión de por lo menos un miARN y/o por lo menos un ARNm diana de un miARN aumenta o disminuye con respecto al nivel de expresión de por lo menos un miARN y/o de por lo menos un ARNm diana de un miARN en unas células de prueba no infectadas.

Por ejemplo, la medición de la expresión de uno o más microARN o ARNm diana, cuya expresión se ha mostrado como específicamente modificada (aumentada o disminuida) por unos virus VIH de referencia utilizando el co-receptor CXCR4, en unas células no infectadas puede ser comparada con unas mediciones de la expresión de dichos microARN o ARNm diana en unas células después de la infección por unos virus de un paciente. En caso de ausencia de modulaciones predefinidas de algunos microARN, esta prueba identificará que CXCR4 no es un co-receptor utilizado por un virus VIH del paciente. A la inversa, si se observan las modulaciones predefinidas (aumento o disminución), la prueba identificará que CXCR4 es un co-receptor utilizado por el virus VIH del paciente, se puede señalar que dicho virus puede ser un virus de doble tropismo por ejemplo, que puede utilizar CCR5 y CXCR4.

El miARN cuya expresión está determinada puede ser, por ejemplo, seleccionado de entre el grupo constituido por hsa-miR-574-5p (en particular de SEC ID nº 31, ugagugugugugugugagugugu), hsa-miR-663 (en particular de SEC ID nº: 32, aggcggggcgccgcgggaccgc), hsa-miR-149* (en particular de SEC ID nº: 33, agggaggacgggggcugugc), hsa-miR-575 (en particular de SEC ID nº: 34, gagccaguuggacaggagc), hsa-miR-638 (en particular de SEC ID nº: 35, agggaucgcggggcgggggcgccu), hsa-miR-181b (en particular de SEC ID nº: 36, aacaucauugcugucggugggu), hsa-let-7g (en particular de SEC ID nº: 37, ugagguaguaguuguacagu), hsa-miR-30a (en particular de SEC ID nº: 38, uguuaacauccugacuggaag), hsa-miR-148a (en particular de SEC ID nº: 39, ucagugcacuacagaacuugu) y hsa-miR-9* (en particular de SEC ID nº: 40, auaaagcuagauaaccgaaagu). Preferentemente, el miARN cuya expresión está determinada es hsa-miR-638.

Los miARN cuya expresión está determinada pueden también ser unas variantes alélica o polimórfica de las SEC ID nº 31 a 40, así como unas secuencias ortólogas presentes en otras especies que derivan de los miARN de secuencia SEC ID nº 31 a 40 y que desempeña la misma función, en particular regulando la expresión de los mismos ARNm diana. Por ejemplo, estos miARN pueden derivar de los miARN de las secuencia SEC ID nº 31 a 40 por una o más mutaciones de ácidos nucleicos.

El ARNm cuya expresión está determinada puede ser, por ejemplo, seleccionado de entre el grupo constituido por los ARNm diana de los miARN de las SEC ID nº 31 a 40 o por los miARN que derivan de ellas. En particular, los ARNm diana pueden ser identificados en unas bases de datos como ha descrito anteriormente.

Por ejemplo, un aumento de la expresión de por lo menos un miARN seleccionado de entre el grupo que comprende hsa-miR574-5p, hsa-miR-663, hsa-miR-149*, hsa-miR-575, hsa-miR-638 o una disminución de la expresión de por lo menos un microARN seleccionado de entre el grupo que comprende hsa-miR-181b, hsa-let-7g, hsa-miR-30a, hsa-miR-148a y hsa-miR-9* indica que CXCR4 es un co-receptor utilizado por un virus VIH del paciente. Por el contrario, una ausencia de aumento de la expresión de por lo menos un miARN seleccionado de entre el grupo que comprende hsa-miR574-5p, hsa-miR-663, hsa-miR-149*, hsa-miR-575, hsa-miR-638, o una ausencia de disminución de la expresión de por lo menos un microARN seleccionado de entre el grupo que comprende hsa-miR-181b, hsa-let-7g, hsa-miR-30a, hsa-miR-148a y hsa-miR-9* indica que CXCR4 no es un co-receptor utilizado por un virus del paciente.

Figura

Figura 1: Expresión de hsa-miR-638 en respuesta a la infección por unos aislados primarios HIV-1 de tropismo CXCR4, CCR5 o de los virus de doble tropismo (dual). Unas células Jurkat-CCR5 son infectadas por 4 aislados DUAL (dual 1, dual 2, dual 3, dual 4), 4 aislados CXCR4 (X4 1, X4 2, X4 3, X4 4) y 3 aislados CCR5 (R5 1, R5 2, R5 3). Tres días después de la infección, las células son lisadas y los ARN son analizados por RT-qPCR dirigida contra el hsa-miR-638. La expresión de hsa-miR-638 en las células infectadas está normalizada por la expresión de células de control Jurkat R5 no infectadas (NI).

Ejemplos

Material y métodos

Virus y líneas celulares

Los virus utilizados en este estudio son los virus prototipos VIH-1 NL4.3 y VIH-2 ROD que utilizan ambos el co-receptor CXCR4, el virus VIH-1 NLAD8 que utiliza el co-receptor CCR5 y unos virus procedentes de aislados primarios que utilizan el co-receptor CXCR4 (3 aislados denominados X4 1, X4 2, X4 3 y X4 4), que utiliza el co-receptor CCR5 (3 aislados denominados R5 1, R5 2 y R5 3) o que puede utilizar los dos co-receptores CXCR4 y CCR5 (4 aislados denominados dual 1, dual 2, dual 3 y dual 4) así como otro retrovirus, el PFV-1, que no utiliza ni CD4, ni CXCR4 ni CCR5 para su entrada.

Se utilizan las líneas celulares Jurkat y Jurkat-CCR5 que expresa CCR5 de manera estable.

Infección

- infección por los virus prototipos

Las células Jurkat y Jurkat-CCR5 se infectan durante 3 días por dos dosis infecciosas de VIH-1 NL4.3, VIH-2 ROD con el fin de tener en cuenta unas modulaciones relacionadas con la multiplicidad de infección. Las células Jurkat-CCR5 se infectan durante 3 días por VIH-1 NLAD8 o PFV-1.

- infección por los virus procedentes de aislados primarios

Las células Jurkat-CCR5 se infectan durante 3 días por los virus X4 1, X4 2, X4 3 y X4 4, R5 1, R5 2, R5 3, dual 1, dual 2, dual 3 o dual 4. Unas células Jurkat-CCR5 no infectadas se utilizan como control (NI).

Análisis de la expresión de los microARN

- Análisis por chip micro-ARN

Tres días después de la infección por los virus prototipos, se extraen los ARN y se someten a análisis por chip microARN (LC Sciences o Affymetrix).

- Análisis de la expresión de hsa-miR-638 por RT-PCR

Tres días después de la infección por los virus procedentes de aislados primarios, las células son lisadas y la expresión de hsa-miR-368 se analiza por RT-qPCR. La expresión de hsa-miR-368 en las células infectadas se normaliza con respecto a la expresión de hsa-miR-368 en unas células control Jurkat-CCR5 no infectadas (NI).

Resultados

Ejemplo 1: identificación de los micro-ARN

Se han estudiado las modulaciones de la expresión de los microARN inducidas por los virus prototipos VIH-1 NL4.3 y VIH-2 ROD, que utilizan ambos el co-receptor CXCR4. Con el fin de limitar las variaciones interindividuos y trabajar con una base genética idéntica (y por lo tanto un repertorio de microARN comparable), estas modulaciones se estudian al mismo tiempo cuando tiene lugar la infección de la línea celular Jurkat y de la línea Jurkat que expresa CCR5. Tres días después de la infección, los ARN de las células Jurkat se extraen y se someten a análisis por chip microARN. La tabla 1 muestra una subpoblación de microARN modulados al mismo tiempo por VIH-1 NL4.3 y VIH-2 ROD.

Tabla 1. Modulaciones significativas ($p < 0,01$) del repertorio de microARN celulares inducidas cuando tiene lugar una infección por VIH-1 NL4.3 y VIH-2 ROD de células Jurkat y Jurkat-CCR5 a 1 y 100 TCID₅₀.

microARN cuya expresión aumenta cuando tiene lugar la infección por NL4.3 y ROD	
hsa-miR-574-5p	hsa-miR-575
hsa-miR-663	hsa-miR-638
hsa-miR-149*	

microARN cuya expresión disminuye cuando tiene lugar la infección por NL4.3 y ROD	
hsa-miR-181b	hsa-miR-374b
hsa-let-7g	hsa-miR-148a
hsa-miR-26b	hsa-miR-181d
hsa-let-7c	hsa-miR-9*
hsa-miR-7	hsa-miR-98
hsa-miR-30a	hsa-let-7e
hsa-miR-9	

La infección de células Jurkat-CCR5 por VIH-1 NLAD8 (de tropismo R5, Tabla 2) y por el retrovirus PFV-1 control que no utiliza ni CD4, ni CXCR4 ni CCR5 para su entrada conlleva también unas modulaciones de la expresión de microARN

Tabla 2. Modulaciones significativas ($p < 0,01$) del repertorio de microARN celulares inducidas cuando tiene lugar la infección VIH-1 NLAD8.

microARN cuya expresión aumenta cuando tiene lugar la infección por NLAD8	
hsa-miR-19a	hsa-miR-30b
hsa-miR-19b	hsa-miR-23b
hsa-miR-30e	hsa-miR-128
hsa-miR-29a	hsa-miR-106a
hsa-miR-29c	hsa-miR-15a
hsa-miR-342-3p	hsa-miR-17
hsa-miR-30c	hsa-miR-222
hsa-miR-92b	hsa-miR-30d
hsa-miR-1280	hsa-miR-93
hsa-miR-16	hsa-miR-150
hsa-miR-18b	hsa-let-7i
hsa-miR-92a	hsa-miR-25
hsa-miR-18a	hsa-miR-20b
hsa-miR-106b	hsa-let-7g
hsa-miR-23a	hsa-miR-191
hsa-miR-20a	

microARN cuya expresión disminuye cuando tiene lugar la infección por NLAD8	
hsa-let-7d	hsa-miR-923
hsa-let-7a	hsa-miR-374b
hsa-miR-181b	hsa-miR-342-5p
hsa-miR-21	hsa-miR-181d
hsa-miR-155	hsa-miR-638
hsa-miR-26b	hsa-let-7b
hsa-miR-1826	hsa-miR-9
hsa-miR-423-5p	hsa-miR-575
hsa-miR-7	hsa-miR-1246

microARN cuya expresión disminuye cuando tiene lugar la infección por NLAD8	
hsa-miR-320c	hsa-miR-98
hsa-miR-130b	hsa-miR-149*
hsa-miR-182	hsa-let-7e
hsa-miR-320b	hsa-miR-574-5p
hsa-miR-320d	hsa-miR-483-5p
hsa-let-7c	hsa-miR-375
hsa-miR-1275	hsa-miR-936
hsa-miR-320a	

Por comparación de estas tablas, se puede constatar que la expresión de nueve microARN disminuye sistemáticamente cuando tiene lugar la infección, sea cual sea el VIH y su tropismo (Tabla 3). La expresión de estos microARN no está afectada por la infección por PFV-1.

5 Tabla 3. Modulaciones significativas ($p < 0,01$) del repertorio de microARN celulares inducidas cuando tiene lugar la infección por NL4.3, ROD y NLAD8.

microARN cuya expresión disminuye cuando tiene lugar la infección por NL4.3, ROD y NLAD8	
hsa-miR-181b	hsa-miR-374b
hsa-miR-26b	hsa-miR-181d
hsa-let-7c	hsa-miR-98
hsa-miR-7	hsa-let-7e
hsa-miR-9	

10 Por otra parte, la expresión de 5 microARN aumenta cuando tiene lugar la infección por NL4.3 o ROD, pero no aumenta cuando tiene lugar la infección por NLAD8. Por último, la expresión de 4 microARN disminuye específicamente cuando tiene lugar la infección por NL4.3 o ROD pero no disminuye cuando tiene lugar la infección por NLAD8 (tabla 4). Ningún microARN cuya expresión aumenta o disminuye específicamente cuando tiene lugar la infección por NL4.3 o ROD está afectado cuando tiene lugar la infección por PFV-1.

15 Tabla 4. Modulaciones significativas ($p < 0,01$) del repertorio de microARN celulares inducidas específicamente cuando tiene lugar la infección por NL4.3 y ROD (Aumentada, microARN cuya expresión aumenta cuando tiene lugar la infección, disminuida: microARN cuya expresión disminuye cuando tiene lugar la infección).

nombre del microARN	infección por NL4.3 o ROD	SEC ID nº
hsa-miR-574-5p	aumentada	33
hsa-miR-663	aumentada	34
hsa-miR-149*	aumentada	35
hsa-miR-575	aumentada	36
hsa-miR-638	aumentada	37
hsa-miR-181b	disminuida	38
hsa-let-7g	disminuida	39
hsa-miR-30a	disminuida	40
hsa-miR-148a	disminuida	41
hsa-miR-9*	disminuida	42

20 Estos resultados ilustran la importancia de las modulaciones del repertorio de microARN celulares inducidas por la entrada del virus. Estos análisis ponen también en evidencia la posibilidad, gracias a los métodos según la invención, de distinguir la utilización de un cierto tipo de co-receptor (en este caso CXCR4 o CCR5) por el VIH en base a cambios del repertorio celular de microARN.

25 Ejemplo 2:

Con el fin de validar los resultados así obtenidos, unas células Jurkat-CCR5 (que expresan al mismo tiempo el receptor CXCR4 y el receptor CCR5) se infectan por unos virus procedentes de aislados primarios que utilizan el co-receptor CXCR4 (X4 1, X4 2, X4 3 y X4 4), que utiliza el co-receptor CCR5 (R5 1, R5 2 y R5 3) o que puede utilizar los dos co-receptores CXCR4 y CCR5 (dual 1, dual 2, dual 3 y dual 4).

35 La expresión de hsa-miR-638 en las células infectadas o no infectadas (NI, control) se mide después de 3 días. Como se esperaba y como se indica en la figura 1, la expresión de hsa-miR-638 no se modifica en las células no infectadas. Esta expresión no se modifica tampoco estadísticamente en las células infectadas por unos virus que utilizan únicamente CCR5 como co-receptor para entrar en las células (R5 1, R5 2 y R5 3) (FIG. 1). Por el contrario, esta expresión aumenta significativamente en las células que han sido infectadas por un virus capaz de utilizar el co-receptor CXCR4 para entrar en las células (X4 1, X4 2, X4 3, X4 4, dual 1, dual 2, dual 3 y dual 4) (FIG. 1).

Estos resultados indican que sólo una infección que hace intervenir el co-receptor CXCR4 provoca un aumento de la expresión de hsa-miR-638.

- 5 Estos resultados confirman por lo tanto los datos obtenidos en el ejemplo 1 y demuestran, si fuese necesario, que el nivel de expresión de este micro-ARN en una célula infectada permite determinar el co-receptor utilizado por el virus para infectar esta célula, y permite por lo tanto identificar el tropismo de este virus.

Listado de secuencias

10

<110> Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)

<120> Identificación del tropismo celular de virus

15

<130> BFF09P0281

<160> 40

<170> PatentIn versión 3.4

20

<210> 1

<211> 4320

<212> ADN

<213> Homo sapiens

25

<220>

<221> CDS

<222> (1038)..(1052)

30

<220>

<221> CDS

<222> (3185)..(4225)

<400> 1

35

```

tttcatctct cccggccttat ttgctgggtt ctccgaatgc gggccttgtc tggttcacgc      60
tggatcccca acgcctagaa cagtgcgtgg cacgcagttc gtccttctat aaatatcgga      120
ctaaatgcat ctctgtgatg gtaataccca caccgtgttg tgagaatgaa tgagtgattc      180
tgtgcaagtt cctagtgatc tgttacaaaa agtactggtc gctaaattac tcttataata      240
aagcatactt ttaggataat aaagcactat tcgcgaattg gttaccgcta ttatgaaatt      300
actgagcaat acatatctac atctgatcag tctccagaat tatgccaaat cctaccttct      360
tctgaaagta tctcctaatt atctgcacct gaccctagtg atgctgtgaa tgtgcaagta      420
tagctacatc ctccgaagga aggatcttta ctctttttac ctectgaatg ggctgcgtct      480
gctgaaagcg cgggggaatg ggcggttga agcttgccc tacttccagc attgccgcct      540
actggttggg ttactccagc aagtcactcc ccttcctgg gcctcagtg ctctactgta      600
gcattcccag gtctggaatt ccatccactt tagcaaggat ggacgcgcca cagagagacg      660
cgttcctagc ccgcgcttcc cacctgtctt caggcgcac ccgcttccct caaacttagg      720
aatgcctct gggagggtcct gtccggctcc ggactcacta ccgaccaccc gcaaacagca      780
gggtccctg ggttcccaa gccgcgcacc tctccgcccc gccctgcgc cctccttct      840
cgcgtctgcc cctctccccc accccgcctt ctccctcccc gccccagcgg cgcattgcgc      900
gcgctcggag cgtgttttta taaaagtccg gccgcggcca gaaacttcag tttgttggt      960
gcggcagcag gtagcaaagt gacgcggagg gcctgagtg tccagtagcc accgcactct      1020
gagaaccagc ggttacc atg gag ggg atc agt gtaagtccag tttcaacctg      1072
Met Glu Gly Ile Ser
1                               5

```

ctttgtcata	aatgtacaaa	cgtttgaact	tagagcgcag	cccctctccg	agcgggcaga	1132
agcggccagg	acattggagg	taccctact	ccaaaaagg	gtcaccgaaa	ggagttttct	1192
tgaccatgcc	tatatagtgc	gggtgggtgg	ggggggagca	ggattggaat	ctttttctct	1252
gtgagtcgag	gagaaacgac	tggaaagagc	gttcagtggt	ctgcatgtgt	ctcccccttg	1312
agtcccgccg	cgcgcggcgg	cttgacgct	gtttgcaaac	gtaagaacat	tctgtgcaca	1372
agtgcagaga	aggcgtgcgc	gctgcctcgg	gactcagacc	accggtctct	tccttgggga	1432
agcggggatg	tcttgagcgg	agttacattg	tctgaattta	gaggcggagg	gcggcgtgcc	1492
tgggtcgtact	ccccaggagg	agattgcgcc	cgtcttaact	tcgggggtta	gcgcctgggtg	1552
actgttcttg	acactgggtg	cgtgtttgtt	aaactctgtg	cggccgacgg	agctgtgcca	1612
gtctcccagc	acagtaggca	gagggcggga	gaggcgggtg	gaccacccgc	gccgatacctc	1672
tgaggggatc	gagtgggtgg	agcagctagg	agttgatccg	cccgcgcgct	ttgggtttga	1732
gggggaaacc	ttcccgcctt	ccgaagcggc	cctcttcccc	acggccgcga	gtgggtcctg	1792
cagttcgaga	gtttgggttc	gtgcagaggt	cagcggagtg	gtttgacctc	ccctttgaca	1852
ccgcgcagct	gccagccctg	agatttgcgc	tcgggggata	ggagcgggta	cggggtgagg	1912
ggcggggggc	gttaagaccg	cacctgggct	gccaggtcgc	cgcgcggaag	actggcaggt	1972
gcaagtgggg	aaaccgtttg	gctctctccg	agtcacagtg	tgatgtttta	ccgtcgggtg	2032
tttcagaaa	ctttttgaaa	ccctcttgct	agggagtttt	tggtttcctg	cagcggcgcg	2092
caattcaaa	agcctcgcgg	cggagccgcc	cagtcgctcc	ccagcaccct	gtgggacaga	2152
gcctggcgtg	tcgcccagcg	gagccccctg	agcgtgctt	gcgggcgggt	ggcgtgggtg	2212
tagtgggcag	cgcgcggcgc	ccggggctgg	acgaccgggc	cccccgctg	cccacgcct	2272
ggaggtcttc	agctgccac	ctccggccgg	gttaactgga	tcagtggcgg	ggtaatggga	2332
agccaccogg	gagagtgagg	aaatgaaact	tggggcgagg	accacgggtg	cagacccctg	2392
taccttctcc	ccccaggaaa	atgccccgct	ccctaacgtc	ccaaacgcgc	caagtataa	2452
acacgaggat	ggcaagagac	ccacacaccg	gaggagcgcc	cgttggggg	aggaggtgcc	2512
gtttgttcat	tttctgacac	tcccgcctaa	tataccctaa	gcaccgaagg	gccttcgttt	2572
taagaccgca	ttctctttac	ccactacaag	ttgcttgaag	cccagaatgg	tttgtattta	2632
ggcaggcgtg	ggaaaattaa	gtttttgcgc	tttaggagaa	tgagtctttg	caacgcccc	2692
gccctcccc	cgtgatcctc	ccttctcccc	tcttccctcc	ctgggcgaaa	aacttcttac	2752
aaaaagttaa	tactgcccc	tcctagcagc	acccacccca	ccccccacgc	cgcctgggag	2812
tggcctcttt	gtgtgtattt	tttttttctt	cctaaggaag	gttttttttc	ttccctctag	2872
tgggcggggc	agaggagtta	gccaagatgt	gactttgaaa	ccctcagcgt	ctcagtgcc	2932
ttttgttcta	aacaaagaat	tttgtaattg	gttctaccaa	agaaggatat	aatgaagtca	2992
ctatgggaaa	agatggggag	gagagtgtga	ggattctaca	ttaattctct	tgtgccctta	3052

gcccactact tcagaatttc ctgaagaaag caagcctgaa ttggtttttt aaattgcttt	3112
aaaaattttt tttaactggg ttaatgcttg ctgaattgga agtgaatgtc cattcctttg	3172
cctctttttgc ag ata tac act tca gat aac tac acc gag gaa atg ggc tca Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met Gly Ser 10 15	3223
ggg gac tat gac tcc atg aag gaa ccc tgt ttc cgt gaa gaa aat gct Gly Asp Tyr Asp Ser Met Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu Glu Asn Ala 20 25 30	3271
aat ttc aat aaa atc ttc ctg ccc acc atc tac tcc atc atc ttc tta Asn Phe Asn Lys Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Ser Ile Ile Phe Leu 35 40 45 50	3319
act ggc att gtg ggc aat gga ttg gtc atc ctg gtc atg ggt tac cag Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly Tyr Gln 55 60 65	3367
aag aaa ctg aga agc atg acg gac aag tac agg ctg cac ctg tca gtg Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu Ser Val 70 75 80	3415
gcc gac ctc ctc ttt gtc atc acg ctt ccc ttc tgg gca gtt gat gcc Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Asp Ala 85 90 95	3463
gtg gca aac tgg tac ttt ggg aac ttc cta tgc aag gca gtc cat gtc Val Ala Asn Trp Tyr Phe Gly Asn Phe Leu Cys Lys Ala Val His Val 100 105 110	3511
atc tac aca gtc aac ctc tac agc agt gtc ctc atc ctg gcc ttc atc Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu Ala Phe Ile 115 120 125 130	3559
agt ctg gac cgc tac ctg gcc atc gtc cac gcc acc aac agt cag agg Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn Ser Gln Arg 135 140 145	3607
cca agg aag ctg ttg gct gaa aag gtg gtc tat gtt ggc gtc tgg atc Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Val Val Tyr Val Gly Val Trp Ile 150 155 160	3655
cct gcc ctc ctg ctg act att ccc gac ttc atc ttt gcc aac gtc agt Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Asn Val Ser 165 170 175	3703
gag gca gat gac aga tat atc tgt gac cgc ttc tac ccc aat gac ttg Glu Ala Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro Asn Asp Leu 180 185 190	3751
tgg gtg gtt gtg ttc cag ttt cag cac atc atg gtt ggc ctt atc ctg Trp Val Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu Ile Leu 195 200 205 210	3799
cct ggt att gtc atc ctg tcc tgc tat tgc att atc atc tcc aag ctg Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser Lys Leu 215 220 225	3847
tca cac tcc aag ggc cac cag aag cgc aag gcc ctc aag acc aca gtc Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr Val 230 235 240	3895

atc ctc atc ctg gct ttc ttc gcc tgt tgg ctg cct tac tac att ggg 3943
 Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Ile Gly
 245 250 255

atc agc atc gac tcc ttc atc ctc ctg gaa atc atc aag caa ggg tgt 3991
 Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln Gly Cys
 260 265 270

gag ttt gag aac act gtg cac aag tgg att tcc atc acc gag gcc cta 4039
 Glu Phe Glu Asn Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu
 275 280 285 290

gct ttc ttc cac tgt tgt ctg aac ccc atc ctc tat gct ttc ctt gga 4087
 Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly
 295 300 305

gcc aaa ttt aaa acc tct gcc cag cac gca ctc acc tct gtg agc aga 4135
 Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val Ser Arg
 310 315 320

ggg tcc agc ctc aag atc ctc tcc aaa gga aag cga ggt gga cat tca 4183
 Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly His Ser
 325 330 335

tct gtt tcc act gag tct gag tct tca agt ttt cac tcc agc 4225
 Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser
 340 345 350

taacacagat gtaaaagact tttttttata cgataaataa ctttttttta agttacacat 4285

ttttcagata taaaagactg accaatattg tacag 4320

<210> 2
 <211> 352
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Met Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu Glu
 20 25 30

Asn Ala Asn Phe Asn Lys Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Ser Ile Ile
 35 40 45

Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly
 50 55 60

Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu
 65 70 75 80

Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val
 85 90 95

Asp Ala Val Ala Asn Trp Tyr Phe Gly Asn Phe Leu Cys Lys Ala Val

ES 2 537 121 T3

100	105	110
His Val Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu Ala 115 120 125		
Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn Ser 130 135 140		
Gln Arg Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Val Val Tyr Val Gly Val 145 150 155 160		
Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Asn 165 170 175		
Val Ser Glu Ala Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro Asn 180 185 190		
Asp Leu Trp Val Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu 195 200 205		
Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser 210 215 220		
Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr 225 230 235 240		
Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr 245 250 255		
Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln 260 265 270		
Gly Cys Glu Phe Glu Asn Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu 275 280 285		
Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe 290 295 300		
Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val 305 310 315 320		
Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly 325 330 335		
His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser 340 345 350		

<210> 3
 <211> 1560
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (358)..(1416)

<400> 3

cttcagatag attatatctg gagtgaagaa tcctgccacc tatgtatctg gcatagtatt	60
ctgtgtagtg ggatgagcag agaacaaaaa caaaataatc cagtgaagaa agcccgtaaa	120
taaaccttca gaccagagat ctattctcta gcttatttta agctcaactt aaaaagaaga	180
actgttctct gattcttttc gccttcaata cacttaatga tttaactcca ccctccttca	240
aaagaaacag catttcttac ttttatactg tctatatgat tgatttgcac agctcatctg	300
gccagaagag ctgagacatc cgttccccta caagaaactc tccccgggtg gaacaag	357
atg gat tat caa gtg tca agt cca atc tat gac atc aat tat tat aca Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Ile Tyr Asp Ile Asn Tyr Tyr Thr 1 5 10 15	405
tcg gag ccc tgc caa aaa atc aat gtg aag caa atc gca gcc cgc ctc Ser Glu Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala Arg Leu 20 25 30	453
ctg cct ccg ctc tac tca ctg gtg ttc atc ttt ggt ttt gtg ggc aac Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn 35 40 45	501
atg ctg gtc atc ctc atc ctg ata aac tgc aaa agg ctg aag agc atg Met Leu Val Ile Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Arg Leu Lys Ser Met 50 55 60	549
act gac atc tac ctg ctc aac ctg gcc atc tct gac ctg ttt ttc ctt Thr Asp Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Phe Phe Leu 65 70 75 80	597
ctt act gtc ccc ttc tgg gct cac tat gct gcc gcc cag tgg gac ttt Leu Thr Val Pro Phe Trp Ala His Tyr Ala Ala Ala Gln Trp Asp Phe 85 90 95	645
gga aat aca atg tgt caa ctc ttg aca ggg ctc tat ttt ata ggc ttc Gly Asn Thr Met Cys Gln Leu Leu Thr Gly Leu Tyr Phe Ile Gly Phe 100 105 110	693
ttc tct gga atc ttc ttc atc atc ctc ctg aca atc gat agg tac ctg Phe Ser Gly Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu 115 120 125	741
gct gtc gtc cat gct gtg ttt gct tta aaa gcc agg acg gtc acc ttt Ala Val Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe 130 135 140	789
ggg gtg gtg aca agt gtg atc act tgg gtg gtg gct gtg ttt gcg tct Gly Val Val Thr Ser Val Ile Thr Trp Val Val Ala Val Phe Ala Ser 145 150 155 160	837
ctc cca gga atc atc ttt acc aga tct caa aaa gaa ggt ctt cat tac Leu Pro Gly Ile Ile Phe Thr Arg Ser Gln Lys Glu Gly Leu His Tyr 165 170 175	885

acc tgc agc tct cat ttt cca tac agt cag tat caa ttc tgg aag aat 933
 Thr Cys Ser Ser His Phe Pro Tyr Ser Gln Tyr Gln Phe Trp Lys Asn
 180 185 190

ttc cag aca tta aag ata gtc atc ttg ggg ctg gtc ctg ccg ctg ctt 981
 Phe Gln Thr Leu Lys Ile Val Ile Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu
 195 200 205

gtc atg gtc atc tgc tac tcg gga atc cta aaa act ctg ctt cgg tgt 1029
 Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys
 210 215 220

cga aat gag aag aag agg cac agg gct gtg agg ctt atc ttc acc atc 1077
 Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg Leu Ile Phe Thr Ile
 225 230 235 240

atg att gtt tat ttt ctc ttc tgg gct ccc tac aac att gtc ctt ctc 1125
 Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Ala Pro Tyr Asn Ile Val Leu Leu
 245 250 255

ctg aac acc ttc cag gaa ttc ttt ggc ctg aat aat tgc agt agc tct 1173
 Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe Gly Leu Asn Asn Cys Ser Ser Ser
 260 265 270

aac agg ttg gac caa gct atg cag gtg aca gag act ctt ggg atg acg 1221
 Asn Arg Leu Asp Gln Ala Met Gln Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr
 275 280 285

cac tgc tgc atc aac ccc atc atc tat gcc ttt gtc ggg gag aag ttc 1269
 His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe
 290 295 300

aga aac tac ctc tta gtc ttc ttc caa aag cac att gcc aaa cgc ttc 1317
 Arg Asn Tyr Leu Leu Val Phe Phe Gln Lys His Ile Ala Lys Arg Phe
 305 310 315 320

tgc aaa tgc tgt tct att ttc cag caa gag gct ccc gag cga gca agc 1365
 Cys Lys Cys Cys Ser Ile Phe Gln Gln Glu Ala Pro Glu Arg Ala Ser
 325 330 335

tca gtt tac acc cga tcc act ggg gag cag gaa ata tct gtg ggc ttg 1413
 Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu Gln Glu Ile Ser Val Gly Leu
 340 345 350

tga cacggactca agtgggctgg tgaccagtc agagttgtgc acatggctta 1466

gttttcatac acagcctggg ctgggggtgg ggtgggagag gtctttttta aaaggaagtt 1526

actgttatag aggtcttaag attcatccat ttat 1560

<210> 4
 <211> 352
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Ile Tyr Asp Ile Asn Tyr Tyr Thr
 1 5 10 15

Ser Glu Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala Arg Leu
 20 25 30

5

10

ES 2 537 121 T3

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

His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe
290 295 300

Arg Asn Tyr Leu Leu Val Phe Phe Gln Lys His Ile Ala Lys Arg Phe
305 310 315 320

Cys Lys Cys Cys Ser Ile Phe Gln Gln Glu Ala Pro Glu Arg Ala Ser
325 330 335

Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu Gln Glu Ile Ser Val Gly Leu
340 345 350

<210> 5
<211> 5160
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
10 <222> (4015)..(5082)

<400> 5

ttcttcctaa atttatttac aaatgtaaca caattccacc caaacttatg tttttataag	60
taattgagta gatgatccta aagtttaata aaacaaatgg ctctaataagg taagacattt	120
ggaaatgtat aatgaaaggg agttgcataa taagatcatc tatataaatc atctaataaa	180
tctacaataa aaagtgtctc tagcacagaa ataagatata aatagaatat aaggtacaaa	240
atcagattca ggaacattaa agaataatag acaaaggtga tatttcaagc ccaaagggga	300
gaagatggtt attcaacaca tagtggttta aaatttgtca gataagaatg gagaggagga	360
ggctcctctc ctctgacccc agggaatgtg agaagagaca cagtgggtat gaaaggaagc	420
agtcacacct gtggatccct accttcccca tcagagctag ggggcatgga gcgctctctg	480
ctaagatggg gacccccaaag gaatgtctcc ctgtggggca cttccttacc agatgggatg	540
gccagtggg ttaagttggt ggtcaggcag aaaaaaaga tctagtttgt actcttgaga	600
gttcctcggg ttgttcatgg catgggcagg gagtcaagga gcagcagcct tgcctcagtg	660
cctaccagtg caggaaaagg tgcatagcct gggccagggc cagggccctg gtggaggcgt	720
agtggttaaca gagagggtct tccattccag cccaagggaag actaagaatg aatacctcat	780
gagtatatta gctacaaacc accacagcag gttccagaaa aaggctcagc gttggaacca	840
ggtcaccccc actcagcaga caccagtcata ataatcaag gaccaacagg agacaggaac	900
accccttcc cactctgccc catgtctcaa gttgtagtgg cccttcctcc agatctctgc	960
caccatctta gaaaggaaca ctgaaagaag aaactgaaat tataagctga cagcataaag	1020
aggatgagta aaacctaaaa tcattgttca aatgaatgaa tcaagagaag tttaaaccac	1080
tttggaactaa aatgtgtgaa tcctttttcc tgctatccag cagatgagaa gctggtaaca	1140

15

gagacccaaa tagtttgag actaaagaat cattgcacat ttcactgctg agttgtattg	1200
tgagtaattt tagttgacct cacttttgta aatcttgac acgggcatcc atatctgcac	1260
agagatatgt taacagtggg aaatgctgca tgaggagatt ggggtgatttt tactttcgtt	1320
tttgtgctct tctttcttat tgttcttact tatttacgat taccctatcg ttttccaaaa	1380
tgtaaaaggc cattttgaaa gcctaattca aacctcttca ctattttgta tctaagtatt	1440
caccttgatt gagactgggt agacagggtga aaacctatc aggttttta ttttttaatt	1500
tttaattatt tatttattta tttattttt gagatggagt ctggctgtcg ccagggtgg	1560
agtgcagcgg cgtgatcaca gttcactgca gcctcaacct tctaggctca agggattctc	1620
ccacctcagc cccccaagta gttgggacca cagctatgcg ccacctgac tggctaattt	1680
cttatttttt tgtagagata ggatctcact atattgtcca ggctggctct gaattcctgg	1740
gctcaggtga gcctcccacc tgggcctccc aaagtactgg gattacaggc atgagccaag	1800
gtcccctgcc catatgagat tttctgtctc tgatcccatg cagctagtaa tcaaggactt	1860
ggctgctgac tctggaggac ctgcatgctt tcttgagctg tgaacttcag tgctaaaagc	1920
tcataggcag ccctgaaacc caaacccaaa ggttctatgg tttatcatcc cgatcatgtt	1980
gattttatag aaataacaca tgaattaaag aactaccct caaactgagc aaaacttaag	2040
taattttttt aaagtttgac ctggttttaa atcactcttg gagaaaaagg aaaataaata	2100
caaataatta acggtgaata caggctacta tacctttgtt ctccagaatt agcagttctg	2160
ttcttttctt gctttgatg ctgaagtga gaaggacact ctgtgattgt acgtgtgtaa	2220
ctgacaaaat gtgtattttt tttctcagct gctatggatt ggattatgct attatgaata	2280
agaatgctga tgggagcaca cacaaccat ttgttcctca gtccattttc ctccctcaaaa	2340
gcctggaatg tgccattgat cagtgggaga tgtacctgga cagacccatg aaaagagatc	2400
aacaagttcc acccaaggga ccctattttt cctaatttca tttgaaatgg cttctaattg	2460
tccttctttc attcctgctt cctaccagtt ttacagcttt ttctggtttc aaatgtgaac	2520
tcacatacac tctcattttt cctcatcaca accccaagtg acccaatggc cctcactttc	2580
gatataagta aaggaggctc tgcattaagg gcttgtccaa ggcacgcagc tgagaggcgc	2640
taggactggc tccatttcca tctctattct cactgacttt gactaccag aacccaaca	2700
tgtggggcct cagtattcga tcaattattc tattaagaag caaaaacaat tccccgatt	2760
ggccccagtt attaaagcatt tctcagattt accttgagaa atgcccacg gctgtatat	2820
tcacatcttc accttgctc cttctccta gaaaggagaa agtcagttgg atgccctctg	2880
aggaactagt gcatggctta actgtccttc catgactcct gccttatctg tttctattt	2940
tcctcctttt ccaccgaagt ctataatctc aagaaaagca ggcactggcc ttagggctcc	3000
tggcctaaga aatatcaagt ccagtgaaga atccattga ctgacccctc ctgcttacc	3060
ctttgtgatg gagaagctcc caggggtttg ctttttgcac gttaccaggc ctaactcagc	3120

atcaccaggg gcaagaaaag gaaagtaacc taaactaatg ctgcttataa ttgtaattat	3180
tgtaatatgt aattactgtg attgtacatg tgtaacagac aaaatgtgta tttttttcac	3240
agctgctgtg gattggatta tgccatttgg aataagaatg ctgttaagag cacacaagcc	3300
aggttcctca agtccgtagc aaatttttca aaagttaaata ttaaaaaatca ctacatttga	3360
atctagtac aggagaaatg gacatggata gagactaaag atctagccca aattttatat	3420
ttacttgta gaggattttg aacaaattac taaatttctt caaggttcaa tttccccatt	3480
aactataatg aatggctcat cattatgggg ccctggagaa gcataattac ttgtaattgt	3540
aataatcatt gttattatta ttatacatat ttgtctttta aatggataag gattttttaag	3600
gtatatgtaa actgtaaaac ataaaaatgca aaatgccgta agagacagta gtaataataa	3660
tgattattat attgttatca ttatctagcc tgttttttcc tgttttgtat ttcttccttt	3720
aaatgcttcc agaaatctgt atccccattc ttcaccacca ccccaacaaca tttctgcttc	3780
ttttcccatg ccgggtcatg ctaactttga aagcttcagc tctttccttc ctcaatcctt	3840
ttcctggcac ctctgatatg ccttttgaaa ttcattgttaa agaattcccta ggctgctatc	3900
acatgtggca tctttgttga gtacatgaat aaatcaactg gtgtgtttta cgaaggatga	3960
ttatgcttca ttgtgggatt gtatttttct tcttctatca cagggagaag tgaa atg	4017
Met	
1	
aca acc tca cta gat aca gtt gag acc ttt ggt acc aca tcc tac tat	4065
Thr Thr Ser Leu Asp Thr Val Glu Thr Phe Gly Thr Thr Ser Tyr Tyr	
5 10 15	
gat gac gtg ggc ctg ctc tgt gaa aaa gct gat acc aga gca ctg atg	4113
Asp Asp Val Gly Leu Leu Cys Glu Lys Ala Asp Thr Arg Ala Leu Met	
20 25 30	
gcc cag ttt gtg ccc ccg ctg tac tcc ctg gtg ttc act gtg ggc ctc	4161
Ala Gln Phe Val Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Thr Val Gly Leu	
35 40 45	
ttg ggc aat gtg gtg gtg gtg atg atc ctc ata aaa tac agg agg ctc	4209
Leu Gly Asn Val Val Val Val Met Ile Leu Ile Lys Tyr Arg Arg Leu	
50 55 60 65	
cga att atg acc aac atc tac ctg ctc aac ctg gcc att tcg gac ctg	4257
Arg Ile Met Thr Asn Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu	
70 75 80	
ctc ttc ctc gtc acc ctt cca ttc tgg atc cac tat gtc agg ggg cat	4305
Leu Phe Leu Val Thr Leu Pro Phe Trp Ile His Tyr Val Arg Gly His	
85 90 95	
aac tgg gtt ttt ggc cat ggc atg tgt aag ctc ctc tca ggg ttt tat	4353
Asn Trp Val Phe Gly His Gly Met Cys Lys Leu Leu Ser Gly Phe Tyr	
100 105 110	
cac aca ggc ttg tac agc gag atc ttt ttc ata atc ctg ctg aca atc	4401
His Thr Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile	
115 120 125	

gac agg tac ctg gcc att gtc cat gct gtg ttt gcc ctt cga gcc cgg Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala Arg 130 135 140 145	4449
act gtc act ttt ggt gtc atc acc agc atc gtc acc tgg ggc ctg gca Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Ile Val Thr Trp Gly Leu Ala 150 155 160	4497
gtg cta gca gct ctt cct gaa ttt atc ttc tat gag act gaa gag ttg Val Leu Ala Ala Leu Pro Glu Phe Ile Phe Tyr Glu Thr Glu Glu Leu 165 170 175	4545
ttt gaa gag act ctt tgc agt gct ctt tac cca gag gat aca gta tat Phe Glu Glu Thr Leu Cys Ser Ala Leu Tyr Pro Glu Asp Thr Val Tyr 180 185 190	4593
agc tgg agg cat ttc cac act ctg aga atg acc atc ttc tgt ctc gtt Ser Trp Arg His Phe His Thr Leu Arg Met Thr Ile Phe Cys Leu Val 195 200 205	4641
ctc cct ctg ctc gtt atg gcc atc tgc tac aca gga atc atc aaa acg Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Ile Cys Tyr Thr Gly Ile Ile Lys Thr 210 215 220 225	4689
ctg ctg agg tgc ccc agt aaa aaa aag tac aag gcc atc cgg ctc att Leu Leu Arg Cys Pro Ser Lys Lys Lys Tyr Lys Ala Ile Arg Leu Ile 230 235 240	4737
ttt gtc atc atg gcg gtg ttt ttc att ttc tgg aca ccc tac aat gtg Phe Val Ile Met Ala Val Phe Phe Ile Phe Trp Thr Pro Tyr Asn Val 245 250 255	4785
gct atc ctt ctc tct tcc tat caa tcc atc tta ttt gga aat gac tgt Ala Ile Leu Leu Ser Ser Tyr Gln Ser Ile Leu Phe Gly Asn Asp Cys 260 265 270	4833
gag cgg agc aag cat ctg gac ctg gtc atg ctg gtg aca gag gtg atc Glu Arg Ser Lys His Leu Asp Leu Val Met Leu Val Thr Glu Val Ile 275 280 285	4881
gcc tac tcc cac tgc tgc atg aac ccg gtg atc tac gcc ttt gtt gga Ala Tyr Ser His Cys Cys Met Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly 290 295 300 305	4929
gag agg ttc cgg aag tac ctg cgc cac ttc ttc cac agg cac ttg ctc Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg His Phe Phe His Arg His Leu Leu 310 315 320	4977
atg cac ctg ggc aga tac atc cca ttc ctt cct agt gag aag ctg gaa Met His Leu Gly Arg Tyr Ile Pro Phe Leu Pro Ser Glu Lys Leu Glu 325 330 335	5025
aga acc agc tct gtc tct cca tcc aca gca gag ccg gaa ctc tct att Arg Thr Ser Ser Val Ser Pro Ser Thr Ala Glu Pro Glu Leu Ser Ile 340 345 350	5073
gtg ttt tag gtcagatgca gaaaattgcc taaagaggaa ggaccaagga Val Phe 355	5122
gatgaagcaa acacattaag ccttcacac tcacctct	5160

<210> 6

<211> 355

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

ES 2 537 121 T3

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

ES 2 537 121 T3

Ile Phe Val Ile Met Ala Val Phe Phe Ile Phe Trp Thr Pro Tyr Asn
245 250 255

Val Ala Ile Leu Leu Ser Ser Tyr Gln Ser Ile Leu Phe Gly Asn Asp
260 265 270

Cys Glu Arg Ser Lys His Leu Asp Leu Val Met Leu Val Thr Glu Val
275 280 285

Ile Ala Tyr Ser His Cys Cys Met Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val
290 295 300

Gly Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg His Phe Phe His Arg His Leu
305 310 315 320

Leu Met His Leu Gly Arg Tyr Ile Pro Phe Leu Pro Ser Glu Lys Leu
325 330 335

Glu Arg Thr Ser Ser Val Ser Pro Ser Thr Ala Glu Pro Glu Leu Ser
340 345 350

Ile Val Phe
355

<210> 7
<211> 1680
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
10 <222> (361)..(1485)

<400> 7

agaaacagga gcagatgtac aggggtttgcc tgactcacac tcaaggttgc ataagcaaga	60
tttcaaaatt aatcctattc tggagacctc aacccaatgt acaatgttcc tgactggaaa	120
agaagaacta tatttttctg attttttttt tcaaattcttt accattagtt gccctgtatc	180
tccgccttca ctttctgcag gaaactttat ttctacttc tgcatgccaa gtttctacct	240
ctagatctgt ttggttcagt tgctgagaag cctgacatac caggactgcc tgagacaagc	300
cacaagctga acagagaaag tggattgaac aaggacgcat ttccccagta catccacaac	360
atg ctg tcc aca tct cgt tct cgg ttt atc aga aat acc aac gag agc	408
Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Glu Ser	
1 5 10 15	
ggg gaa gaa gtc acc acc ttt ttt gat tat gat tac ggt gct ccc tgt	456
Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro Cys	
20 25 30	
cat aaa ttt gac gtg aag caa att ggg gcc caa ctc ctg cct ccg ctc	504
His Lys Phe Asp Val Lys Gln Ile Gly Ala Gln Leu Leu Pro Pro Leu	

35	40	45	
tac tgc ctg gtg ttc atc ttt ggt ttt gtg ggc aac atg ctg gtc gtc Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met Leu Val Val 50 55 60			552
ctc atc tta ata aac tgc aaa aag ctg aag tgc ttg act gac att tac Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Lys Leu Lys Cys Leu Thr Asp Ile Tyr 65 70 75 80			600
ctg ctc aac ctg gcc atc tct gat ctg ctt ttt ctt att act ctc cca Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Ile Thr Leu Pro 85 90 95			648
ttg tgg gct cac tct gct gca aat gag tgg gtc ttt ggg aat gca atg Leu Trp Ala His Ser Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly Asn Ala Met 100 105 110			696
tgc aaa tta ttc aca ggg ctg tat cac atc ggt tat ttt ggc gga atc Cys Lys Leu Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Phe Gly Gly Ile 115 120 125			744
ttc ttc atc atc ctc ctg aca atc gat aga tac ctg gct att gtc cat Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His 130 135 140			792
gct gtg ttt gct tta aaa gcc agg acg gtc acc ttt ggg gtg gtg aca Ala Val Phe Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Val Thr 145 150 155 160			840
agt gtg atc acc tgg ttg gtg gct gtg ttt gct tct gtc cca gga atc Ser Val Ile Thr Trp Leu Val Ala Val Phe Ala Ser Val Pro Gly Ile 165 170 175			888
atc ttt act aaa tgc cag aaa gaa gat tct gtt tat gtc tgt ggc cct Ile Phe Thr Lys Cys Gln Lys Glu Asp Ser Val Tyr Val Cys Gly Pro 180 185 190			936
tat ttt cca cga gga tgg aat aat ttc cac aca ata atg agg aac att Tyr Phe Pro Arg Gly Trp Asn Asn Phe His Thr Ile Met Arg Asn Ile 195 200 205			984
ttg ggg ctg gtc ctg ccg ctg ctc atc atg gtc atc tgc tac tgc gga Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Ile Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly 210 215 220			1032
atc ctg aaa acc ctg ctt cgg tgt cga aac gag aag aag agg cat agg Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg 225 230 235 240			1080
gca gtg aga gtc atc ttc acc atc atg att gtt tac ttt ctc ttc tgg Ala Val Arg Val Ile Phe Thr Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp 245 250 255			1128
act ccc tat aat att gtc att ctc ctg aac acc ttc cag gaa ttc ttc Thr Pro Tyr Asn Ile Val Ile Leu Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe 260 265 270			1176
ggc ctg agt aac tgt gaa agc acc agt caa ctg gac caa gcc acg cag Gly Leu Ser Asn Cys Glu Ser Thr Ser Gln Leu Asp Gln Ala Thr Gln 275 280 285			1224
gtg aca gag act ctt ggg atg act cac tgc tgc atc aat ccc atc atc Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile 290 295 300			1272

tat gcc ttc gtt ggg gag aag ttc aga agc ctt ttt cac ata gct ctt 1320
Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe Arg Ser Leu Phe His Ile Ala Leu
305 310 315 320

ggc tgt agg att gcc cca ctc caa aaa cca gtg tgt gga ggt cca gga 1368
Gly Cys Arg Ile Ala Pro Leu Gln Lys Pro Val Cys Gly Gly Pro Gly
325 330 335

gtg aga cca gga aag aat gtg aaa gtg act aca caa gga ctc ctc gat 1416
Val Arg Pro Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Thr Gln Gly Leu Leu Asp
340 345 350

ggc cgt gga aaa gga aag tca att ggc aga gcc cct gaa gcc agt ctt 1464
Gly Arg Gly Lys Gly Lys Ser Ile Gly Arg Ala Pro Glu Ala Ser Leu
355 360 365

cag gac aaa gaa gga gcc tag agacagaaat gacagatctc tgctttggaa 1515
Gln Asp Lys Glu Gly Ala
370

atcacacgtc tggcttcaca gatgtgtgat tcacagtgtg aatcttggtg tctacgttac 1575

caggcaggaa ggctgagagg agagagactc cagctgggtt ggaaaacagt attttcacaaa 1635

ctaccttcca gttcctcatt tttgaatata ggcataagagt tcaga 1680

<210> 8
<211> 374
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Glu Ser
1 5 10 15

Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro Cys
20 25 30

His Lys Phe Asp Val Lys Gln Ile Gly Ala Gln Leu Leu Pro Pro Leu
35 40 45

Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met Leu Val Val
50 55 60

Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Lys Leu Lys Cys Leu Thr Asp Ile Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Ile Thr Leu Pro
85 90 95

Leu Trp Ala His Ser Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly Asn Ala Met
100 105 110

Cys Lys Leu Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Phe Gly Gly Ile
115 120 125

Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His
130 135 140

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

Ser Val Ile Thr Trp Leu Val Ala Val Phe Ala Ser Val Pro Gly Ile
165 170 175

Ile Phe Thr Lys Cys Gln Lys Glu Asp Ser Val Tyr Val Cys Gly Pro
180 185 190

Tyr Phe Pro Arg Gly Trp Asn Asn Phe His Thr Ile Met Arg Asn Ile
195 200 205

Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu Ile Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly
210 215 220

Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg
225 230 235 240

Ala Val Arg Val Ile Phe Thr Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp
245 250 255

Thr Pro Tyr Asn Ile Val Ile Leu Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe
260 265 270

Gly Leu Ser Asn Cys Glu Ser Thr Ser Gln Leu Asp Gln Ala Thr Gln
275 280 285

Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile
290 295 300

Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe Arg Ser Leu Phe His Ile Ala Leu
305 310 315 320

Gly Cys Arg Ile Ala Pro Leu Gln Lys Pro Val Cys Gly Gly Pro Gly
325 330 335

Val Arg Pro Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Thr Gln Gly Leu Leu Asp
340 345 350

Gly Arg Gly Lys Gly Lys Ser Ile Gly Arg Ala Pro Glu Ala Ser Leu
355 360 365

Gln Asp Lys Glu Gly Ala
370

<210> 9

<211> 1260

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (72)..(1139)

<400> 9

ataaaaaaccc agaaagcccc agaaacaaag acttcacgga caaagtcctcct tggaaccaga	60
gagaagccgg g atg gaa act cca aac acc aca gag gac tat gac acg acc	110
Met Glu Thr Pro Asn Thr Thr Glu Asp Tyr Asp Thr Thr	
1 5 10	
aca gag ttt gac tat ggg gat gca act ccg tgc cag aag gtg aac gag	158
Thr Glu Phe Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro Cys Gln Lys Val Asn Glu	
15 20 25	
agg gcc ttt ggg gcc caa ctg ctg ccc cct ctg tac tcc ttg gta ttt	206
Arg Ala Phe Gly Ala Gln Leu Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe	
30 35 40 45	
gtc att ggc ctg gtt gga aac atc ctg gtg gtc ctg gtc ctt gtg caa	254
Val Ile Gly Leu Val Gly Asn Ile Leu Val Val Leu Val Leu Val Gln	
50 55 60	
tac aag agg cta aaa aac atg acc agc atc tac ctc ctg aac ctg gcc	302
Tyr Lys Arg Leu Lys Asn Met Thr Ser Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala	
65 70 75	
att tct gac ctg ctc ttc ctg ttc acg ctt ccc ttc tgg atc gac tac	350
Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Phe Thr Leu Pro Phe Trp Ile Asp Tyr	
80 85 90	
aag ttg aag gat gac tgg gtt ttt ggt gat gcc atg tgt aag atc ctc	398
Lys Leu Lys Asp Asp Trp Val Phe Gly Asp Ala Met Cys Lys Ile Leu	
95 100 105	
tct ggg ttt tat tac aca ggc ttg tac agc gag atc ttt ttc atc atc	446
Ser Gly Phe Tyr Tyr Thr Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile	
110 115 120 125	
ctg ctg acg att gac agg tac ctg gcc atc gtc cac gcc gtg ttt gcc	494
Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala	
130 135 140	
ttg cgg gca cgg acc gtc act ttt ggt gtc atc acc agc atc atc att	542
Leu Arg Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Ile Ile Ile	
145 150 155	
tgg gcc ctg gcc atc ttg gct tcc atg cca ggc tta tac ttt tcc aag	590
Trp Ala Leu Ala Ile Leu Ala Ser Met Pro Gly Leu Tyr Phe Ser Lys	
160 165 170	
acc caa tgg gaa ttc act cac cac acc tgc agc ctt cac ttt cct cac	638
Thr Gln Trp Glu Phe Thr His His Thr Cys Ser Leu His Phe Pro His	
175 180 185	
gaa agc cta cga gag tgg aag ctg ttt cag gct ctg aaa ctg aac ctc	686
Glu Ser Leu Arg Glu Trp Lys Leu Phe Gln Ala Leu Lys Leu Asn Leu	
190 195 200 205	

```

ttt ggg ctg gta ttg cct ttg ttg gtc atg atc atc tgc tac aca ggg      734
Phe Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu Val Met Ile Ile Cys Tyr Thr Gly
                210                      215                      220

att ata aag att ctg cta aga cga cca aat gag aag aaa tcc aaa gct      782
Ile Ile Lys Ile Leu Leu Arg Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Lys Ala
                225                      230                      235

gtc cgt ttg att ttt gtc atc atg atc atc ttt ttt ctc ttt tgg acc      830
Val Arg Leu Ile Phe Val Ile Met Ile Ile Phe Phe Leu Phe Trp Thr
                240                      245                      250

ccc tac aat ttg act ata ctt att tct gtt ttc caa gac ttc ctg ttc      878
Pro Tyr Asn Leu Thr Ile Leu Ile Ser Val Phe Gln Asp Phe Leu Phe
                255                      260                      265

acc cat gag tgt gag cag agc aga cat ttg gac ctg gct gtg caa gtg      926
Thr His Glu Cys Glu Gln Ser Arg His Leu Asp Leu Ala Val Gln Val
270                      275                      280                      285

acg gag gtg atc gcc tac acg cac tgc tgt gtc aac cca gtg atc tac      974
Thr Glu Val Ile Ala Tyr Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr
                290                      295                      300

gcc ttc gtt ggt gag agg ttc cgg aag tac ctg cgg cag ttg ttc cac     1022
Ala Phe Val Gly Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg Gln Leu Phe His
                305                      310                      315

agg cgt gtg gct gtg cac ctg gtt aaa tgg ctc ccc ttc ctc tcc gtg     1070
Arg Arg Val Ala Val His Leu Val Lys Trp Leu Pro Phe Leu Ser Val
                320                      325                      330

gac agg ctg gag agg gtc agc tcc aca tct ccc tcc aca ggg gag cat     1118
Asp Arg Leu Glu Arg Val Ser Ser Thr Ser Pro Ser Thr Gly Glu His
                335                      340                      345

gaa ctc tct gct ggg ttc tga ctcagaccat aggaggccaa cccaaaataa     1169
Glu Leu Ser Ala Gly Phe
350                      355

gcaggcgtga cctgccaggc acaactgagcc agcagcctgg ctctcccagc caggttctga 1229

ctcttggcac agcatggagt cacagccact t                                1260

```

<210> 10
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

```

Met Glu Thr Pro Asn Thr Thr Glu Asp Tyr Asp Thr Thr Thr Glu Phe
1                      5                      10                      15

```

```

Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro Cys Gln Lys Val Asn Glu Arg Ala Phe
20                      25                      30

```

```

Gly Ala Gln Leu Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Val Ile Gly
35                      40                      45

```

Leu Val Gly Asn Ile Leu Val Val Leu Val Leu Val Gln Tyr Lys Arg
 50 55 60

Leu Lys Asn Met Thr Ser Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp
 65 70 75 80

Leu Leu Phe Leu Phe Thr Leu Pro Phe Trp Ile Asp Tyr Lys Leu Lys
 85 90 95

Asp Asp Trp Val Phe Gly Asp Ala Met Cys Lys Ile Leu Ser Gly Phe
 100 105 110

Tyr Tyr Thr Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr
 115 120 125

Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala
 130 135 140

Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Ile Ile Ile Trp Ala Leu
 145 150 155 160

Ala Ile Leu Ala Ser Met Pro Gly Leu Tyr Phe Ser Lys Thr Gln Trp
 165 170 175

Glu Phe Thr His His Thr Cys Ser Leu His Phe Pro His Glu Ser Leu
 180 185 190

Arg Glu Trp Lys Leu Phe Gln Ala Leu Lys Leu Asn Leu Phe Gly Leu
 195 200 205

Val Leu Pro Leu Leu Val Met Ile Ile Cys Tyr Thr Gly Ile Ile Lys
 210 215 220

Ile Leu Leu Arg Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Lys Ala Val Arg Leu
 225 230 235 240

Ile Phe Val Ile Met Ile Ile Phe Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn
 245 250 255

Leu Thr Ile Leu Ile Ser Val Phe Gln Asp Phe Leu Phe Thr His Glu
 260 265 270

Cys Glu Gln Ser Arg His Leu Asp Leu Ala Val Gln Val Thr Glu Val
 275 280 285

Ile Ala Tyr Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val
 290 295 300

Gly Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg Gln Leu Phe His Arg Arg Val

305 310 315 320

Ala Val His Leu Val Lys Trp Leu Pro Phe Leu Ser Val Asp Arg Leu

 325 330 335

Glu Arg Val Ser Ser Thr Ser Pro Ser Thr Gly Glu His Glu Leu Ser
340 345 350

Ala Gly Phe
355

<210> 11
<211> 1380
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (183)..(1265)

<400> 11

cggggggtttt gatcttcttc cccttctttt cttcccttc ttctttcctt cctccctccc	60
tctctcattt cccttctcct tctccctcag tctccacatt caacattgac aagtccattc	120
agaaaagcaa gctgcttctg gttgggcccc gacctgcctt gaggagcctg tagagttaaa	180
aa atg aac ccc acg gat ata gca gat acc acc ctc gat gaa agc ata Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile 1 5 10 15	227
tac agc aat tac tat ctg tat gaa agt atc ccc aag cct tgc acc aaa Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys Thr Lys 20 25 30	275
gaa ggc atc aag gca ttt ggg gag ctc ttc ctg ccc cca ctg tat tcc Glu Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu Leu Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Ser 35 40 45	323
ttg gtt ttt gta ttt ggt ctg ctt gga aat tct gtg gtg gtt ctg gtc Leu Val Phe Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ser Val Val Val Leu Val 50 55 60	371
ctg ttc aaa tac aag cgg ctc agg tcc atg act gat gtg tac ctg ctc Leu Phe Lys Tyr Lys Arg Leu Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu 65 70 75	419
aac ctt gcc atc tcg gat ctg ctc ttc gtg ttt tcc ctc cct ttt tgg Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Leu Pro Phe Trp 80 85 90 95	467
ggc tac tat gca gca gac cag tgg gtt ttt ggg cta ggt ctg tgc aag Gly Tyr Tyr Ala Ala Asp Gln Trp Val Phe Gly Leu Gly Leu Cys Lys 100 105 110	515
atg att tcc tgg atg tac ttg gtg ggc ttt tac agt ggc ata ttc ttt Met Ile Ser Trp Met Tyr Leu Val Gly Phe Tyr Ser Gly Ile Phe Phe 115 120 125	563
gtc atg ctc atg agc att gat aga tac ctg gcg ata gtg cac gcg gtg	611

Val Met Leu Met Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val	
130 135 140	
ttt tcc ttg agg gca agg acc ttg act tat ggg gtc atc acc agt ttg	659
Phe Ser Leu Arg Ala Arg Thr Leu Thr Tyr Gly Val Ile Thr Ser Leu	
145 150 155	
gct aca tgg tca gtg gct gtg ttc gcc tcc ctt cct ggc ttt ctg ttc	707
Ala Thr Trp Ser Val Ala Val Phe Ala Ser Leu Pro Gly Phe Leu Phe	
160 165 170 175	
agc act tgt tat act gag cgc aac cat acc tac tgc aaa acc aag tac	755
Ser Thr Cys Tyr Thr Glu Arg Asn His Thr Tyr Cys Lys Thr Lys Tyr	
180 185 190	
tct ctc aac tcc acg acg tgg aag gtt ctc agc tcc ctg gaa atc aac	803
Ser Leu Asn Thr Thr Trp Lys Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn	
195 200 205	
att ctc gga ttg gtg atc ccc tta ggg atc atg ctg ttt tgc tac tcc	851
Ile Leu Gly Leu Val Ile Pro Leu Gly Ile Met Leu Phe Cys Tyr Ser	
210 215 220	
atg atc atc agg acc ttg cag cat tgt aaa aat gag aag aag aac aag	899
Met Ile Ile Arg Thr Leu Gln His Cys Lys Asn Glu Lys Lys Asn Lys	
225 230 235	
gcg gtg aag atg atc ttt gcc gtg gtg gtc ctc ttc ctt ggg ttc tgg	947
Ala Val Lys Met Ile Phe Ala Val Val Val Val Phe Leu Gly Phe Trp	
240 245 250 255	
aca cct tac aac ata gtg ctc ttc cta gag acc ctg gtg gag cta gaa	995
Thr Pro Tyr Asn Ile Val Leu Phe Leu Glu Thr Leu Val Glu Leu Glu	
260 265 270	
gtc ctt cag gac tgc acc ttt gaa aga tac ttg gac tat gcc atc cag	1043
Val Leu Gln Asp Cys Thr Phe Glu Arg Tyr Leu Asp Tyr Ala Ile Gln	
275 280 285	
gcc aca gaa act ctg gct ttt gtt cac tgc tgc ctt aat ccc atc atc	1091
Ala Thr Glu Thr Leu Ala Phe Val His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Ile	
290 295 300	
tac ttt ttt ctg ggg gag aaa ttt cgc aag tac atc cta cag ctc ttc	1139
Tyr Phe Phe Leu Gly Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Ile Leu Gln Leu Phe	
305 310 315	
aaa acc tgc agg ggc ctt ttt gtg ctc tgc caa tac tgt ggg ctc ctc	1187
Lys Thr Cys Arg Gly Leu Phe Val Leu Cys Gln Tyr Cys Gly Leu Leu	
320 325 330 335	
caa att tac tct gct gac acc ccc agc tca tct tac acg cag tcc acc	1235
Gln Ile Tyr Ser Ala Asp Thr Pro Ser Ser Ser Tyr Thr Gln Ser Thr	
340 345 350	
atg gat cat gat ctt cat gat gct ctg tag gaaaaatgaa atggtgaaat	1285
Met Asp His Asp Leu His Asp Ala Leu	
355 360	
gcagagtcaa tgaacttttc cacattcaga gcttacttta aaattggtat ttttaggtaa	1345
gagatccctg agccagtgtc aggaggaagg cttac	1380

<210> 12
 <211> 360
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

ES 2 537 121 T3

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

Val Lys Met Ile Phe Ala Val Val Val Leu Phe Leu Gly Phe Trp Thr
245 250 255

Pro Tyr Asn Ile Val Leu Phe Leu Glu Thr Leu Val Glu Leu Glu Val
260 265 270

Leu Gln Asp Cys Thr Phe Glu Arg Tyr Leu Asp Tyr Ala Ile Gln Ala
275 280 285

Thr Glu Thr Leu Ala Phe Val His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Ile Tyr
290 295 300

Phe Phe Leu Gly Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Ile Leu Gln Leu Phe Lys
305 310 315 320

Thr Cys Arg Gly Leu Phe Val Leu Cys Gln Tyr Cys Gly Leu Leu Gln
325 330 335

Ile Tyr Ser Ala Asp Thr Pro Ser Ser Ser Tyr Thr Gln Ser Thr Met
340 345 350

Asp His Asp Leu His Asp Ala Leu
355 360

<210> 13
<211> 1320
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
10 <221> CDS
<222> (139)..(1206)

<400> 13

tttgtagtgg gaggatacct ccagagaggc tgctgctcat tgagctgcac tcacatgagg	60
atacagactt tgtgaagaag gaattggcaa cactgaaacc tccagaacaa aggctgtcac	120
taagggtcccg ctgccttg atg gat tat aca ctt gac ctc agt gtg aca aca Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr 1 5 10	171
gtg acc gac tac tac tac cct gat atc ttc tca agc ccc tgt gat gcg Val Thr Asp Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Cys Asp Ala 15 20 25	219
gaa ctt att cag aca aat ggc aag ttg ctc ctt gct gtc ttt tat tgc Glu Leu Ile Gln Thr Asn Gly Lys Leu Leu Leu Ala Val Phe Tyr Cys 30 35 40	267
ctc ctg ttt gta ttc agt ctt ctg gga aac agc ctg gtc atc ctg gtc Leu Leu Phe Val Phe Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val 45 50 55	315
ctt gtg gtc tgc aag aag ctg agg agc atc aca gat gta tac ctc ttg	363

15

Leu	Val	Val	Cys	Lys	Lys	Leu	Arg	Ser	Ile	Thr	Asp	Val	Tyr	Leu	Leu	
60					65					70					75	
aac	ctg	gcc	ctg	tct	gac	ctg	ctt	ttt	gtc	ttc	tcc	ttc	ccc	ttt	cag	411
Asn	Leu	Ala	Leu	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Val	Phe	Ser	Phe	Pro	Phe	Gln	
				80				85					90			
acc	tac	tat	ctg	ctg	gac	cag	tgg	gtg	ttt	ggg	act	gta	atg	tgc	aaa	459
Thr	Tyr	Tyr	Leu	Leu	Asp	Gln	Trp	Val	Phe	Gly	Thr	Val	Met	Cys	Lys	
			95				100					105				
gtg	gtg	tct	ggc	ttt	tat	tac	att	ggc	ttc	tac	agc	agc	atg	ttt	ttc	507
Val	Val	Ser	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Ile	Gly	Phe	Tyr	Ser	Ser	Met	Phe	Phe	
		110					115					120				
atc	acc	ctc	atg	agt	gtg	gac	agg	tac	ctg	gct	gtt	gtc	cat	gcc	gtg	555
Ile	Thr	Leu	Met	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Val	Val	His	Ala	Val	
	125					130					135					
tat	gcc	cta	aag	gtg	agg	acg	atc	agg	atg	ggc	aca	acg	ctg	tgc	ctg	603
Tyr	Ala	Leu	Lys	Val	Arg	Thr	Ile	Arg	Met	Gly	Thr	Thr	Leu	Cys	Leu	
140				145						150				155		
gca	gta	tgg	cta	acc	gcc	att	atg	gct	acc	atc	cca	ttg	cta	gtg	ttt	651
Ala	Val	Trp	Leu	Thr	Ala	Ile	Met	Ala	Thr	Ile	Pro	Leu	Leu	Val	Phe	
			160					165						170		
tac	caa	gtg	gcc	tct	gaa	gat	ggt	gtt	cta	cag	tgt	tat	tca	ttt	tac	699
Tyr	Gln	Val	Ala	Ser	Glu	Asp	Gly	Val	Leu	Gln	Cys	Tyr	Ser	Phe	Tyr	
		175					180					185				
aat	caa	cag	act	ttg	aag	tgg	aag	atc	ttc	acc	aac	ttc	aaa	atg	aac	747
Asn	Gln	Gln	Thr	Leu	Lys	Trp	Lys	Ile	Phe	Thr	Asn	Phe	Lys	Met	Asn	
		190					195					200				
att	tta	ggc	ttg	ttg	atc	cca	ttc	acc	atc	ttt	atg	ttc	tgc	tac	att	795
Ile	Leu	Gly	Leu	Leu	Ile	Pro	Phe	Thr	Ile	Phe	Met	Phe	Cys	Tyr	Ile	
	205					210					215					
aaa	atc	ctg	cac	cag	ctg	aag	agg	tgt	caa	aac	cac	aac	aag	acc	aag	843
Lys	Ile	Leu	His	Gln	Leu	Lys	Arg	Cys	Gln	Asn	His	Asn	Lys	Thr	Lys	
220				225						230				235		
gcc	atc	agg	ttg	gtg	ctc	att	gtg	gtc	att	gca	tct	tta	ctt	ttc	tgg	891
Ala	Ile	Arg	Leu	Val	Leu	Ile	Val	Val	Ile	Ala	Ser	Leu	Leu	Phe	Trp	
			240					245						250		
gtc	cca	ttc	aac	gtg	gtt	ctt	ttc	ctc	act	tcc	ttg	cac	agt	atg	cac	939
Val	Pro	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Phe	Leu	Thr	Ser	Leu	His	Ser	Met	His	
		255				260						265				
atc	ttg	gat	gga	tgt	agc	ata	agc	caa	cag	ctg	act	tat	gcc	acc	cat	987
Ile	Leu	Asp	Gly	Cys	Ser	Ile	Ser	Gln	Gln	Leu	Thr	Tyr	Ala	Thr	His	
	270					275						280				
gtc	aca	gaa	atc	att	tcc	ttt	act	cac	tgc	tgt	gtg	aac	cct	gtt	atc	1035
Val	Thr	Glu	Ile	Ile	Ser	Phe	Thr	His	Cys	Cys	Val	Asn	Pro	Val	Ile	
	285				290						295					
tat	gct	ttt	gtt	ggg	gag	aag	ttc	aag	aaa	cac	ctc	tca	gaa	ata	ttt	1083
Tyr	Ala	Phe	Val	Gly	Glu	Lys	Phe	Lys	Lys	His	Leu	Ser	Glu	Ile	Phe	
300				305					310					315		
cag	aaa	agt	tgc	agc	caa	atc	ttc	aac	tac	cta	gga	aga	caa	atg	cct	1131
Gln	Lys	Ser	Cys	Ser	Gln	Ile	Phe	Asn	Tyr	Leu	Gly	Arg	Gln	Met	Pro	

ES 2 537 121 T3

	320	325	330	
agg gag agc tgt gaa aag tca tca tcc tgc cag cag cac tcc tcc cgt				1179
Arg Glu Ser Cys Glu Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Ser Arg				
	335	340	345	
tcc tcc agc gta gac tac att ttg tga ggatcaatga agactaaata				1226
Ser Ser Ser Val Asp Tyr Ile Leu				
	350	355		
taaaaaacat tttcttgaat ggcattgctag tagcagtgcg caaaggtgtg ggtgtgaaag				1286
gtttccaaaa aaagttcagc atgaaggatg ccat				1320

<210> 14
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

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

Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr Asn Gln Gln Thr Leu
180 185 190

Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Lys Met Asn Ile Leu Gly Leu Leu
195 200 205

Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met Phe Cys Tyr Ile Lys Ile Leu His Gln
210 215 220

Leu Lys Arg Cys Gln Asn His Asn Lys Thr Lys Ala Ile Arg Leu Val
225 230 235 240

Leu Ile Val Val Ile Ala Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val
245 250 255

Val Leu Phe Leu Thr Ser Leu His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys
260 265 270

Ser Ile Ser Gln Gln Leu Thr Tyr Ala Thr His Val Thr Glu Ile Ile
275 280 285

Ser Phe Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly
290 295 300

Glu Lys Phe Lys Lys His Leu Ser Glu Ile Phe Gln Lys Ser Cys Ser
305 310 315 320

Gln Ile Phe Asn Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Arg Glu Ser Cys Glu
325 330 335

Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Ser Arg Ser Ser Ser Val Asp
340 345 350

Tyr Ile Leu
355

<210> 15
<211> 1186
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
10 <221> CDS
<222> (60)..(1169)

<400> 15

tgtcccaggg agagttgcat cgccctccac agagcaggct tgcattctgac tgacccacc 59

atg aca ccc aca gac ttc aca agc cct att cct aac atg gct gat gac 107
Met Thr Pro Thr Asp Phe Thr Ser Pro Ile Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

tat ggc tct gaa tcc aca tct tcc atg gaa gac tac gtt aac ttc aac Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn 20 25 30	155
ttc act gac ttc tac tgt gag aaa aac aat gtc agg cag ttt gcg agc Phe Thr Asp Phe Tyr Cys Glu Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser 35 40 45	203
cat ttc ctc cca ccc ttg tac tgg ctc gtg ttc atc gtg ggt gcc ttg His Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Trp Leu Val Phe Ile Val Gly Ala Leu 50 55 60	251
ggc aac agt ctt gtt atc ctt gtc tac tgg tac tgc aca aga gtg aag Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Tyr Trp Tyr Cys Thr Arg Val Lys 65 70 75 80	299
acc atg acc gac atg ttc ctt ttg aat ttg gca att gct gac ctc ctc Thr Met Thr Asp Met Phe Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Leu 85 90 95	347
ttt ctt gtc act ctt ccc ttc tgg gcc att gct gct gct gac cag tgg Phe Leu Val Thr Leu Pro Phe Trp Ala Ile Ala Ala Ala Asp Gln Trp 100 105 110	395
aag ttc cag acc ttc atg tgc aag gtg gtc aac agc atg tac aag atg Lys Phe Gln Thr Phe Met Cys Lys Val Val Asn Ser Met Tyr Lys Met 115 120 125	443
aac ttc tac agc tgt gtg ttg ctg atc atg tgc atc agc gtg gac agg Asn Phe Tyr Ser Cys Val Leu Leu Ile Met Cys Ile Ser Val Asp Arg 130 135 140	491
tac att gcc att gcc cag gcc atg aga gca cat act tgg agg gag aaa Tyr Ile Ala Ile Ala Gln Ala Met Arg Ala His Thr Trp Arg Glu Lys 145 150 155 160	539
agg ctt ttg tac agc aaa atg gtt tgc ttt acc atc tgg gta ttg gca Arg Leu Leu Tyr Ser Lys Met Val Cys Phe Thr Ile Trp Val Leu Ala 165 170 175	587
gct gct ctc tgc atc cca gaa atc tta tac agc caa atc aag gag gaa Ala Ala Leu Cys Ile Pro Glu Ile Leu Tyr Ser Gln Ile Lys Glu Glu 180 185 190	635
tcc ggc att gct atc tgc acc atg gtt tac cct agc gat gag agc acc Ser Gly Ile Ala Ile Cys Thr Met Val Tyr Pro Ser Asp Glu Ser Thr 195 200 205	683
aaa ctg aag tca gct gtc ttg acc ctg aag gtc att ctg ggg ttc ttc Lys Leu Lys Ser Ala Val Leu Thr Leu Lys Val Ile Leu Gly Phe Phe 210 215 220	731
ctt ccc ttc gtg gtc atg gct tgc tgc tat acc atc atc att cac acc Leu Pro Phe Val Val Met Ala Cys Cys Tyr Thr Ile Ile Ile His Thr 225 230 235 240	779
ctg ata caa gcc aag aag tct tcc aag cac aaa gcc cta aaa gtg acc Leu Ile Gln Ala Lys Lys Ser Ser Lys His Lys Ala Leu Lys Val Thr 245 250 255	827
atc act gtc ctg acc gtc ttt gtc ttg tct cag ttt ccc tac aac tgc Ile Thr Val Leu Thr Val Phe Val Leu Ser Gln Phe Pro Tyr Asn Cys 260 265 270	875

att ttg ttg gtg cag acc att gac gcc tat gcc atg ttc atc tcc aac	923
Ile Leu Leu Val Gln Thr Ile Asp Ala Tyr Ala Met Phe Ile Ser Asn	
275 280 285	
tgt gcc gtt tcc acc aac att gac atc tgc ttc cag gtc acc cag acc	971
Cys Ala Val Ser Thr Asn Ile Asp Ile Cys Phe Gln Val Thr Gln Thr	
290 295 300	
atc gcc ttc ttc cac agt tgc ctg aac cct gtt ctc tat gtt ttt gtg	1019
Ile Ala Phe Phe His Ser Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Val Phe Val	
305 310 315 320	
ggt gag aga ttc cgc cgg gat ctc gtg aaa acc ctg aag aac ttg ggt	1067
Gly Glu Arg Phe Arg Arg Asp Leu Val Lys Thr Leu Lys Asn Leu Gly	
325 330 335	
tgc atc agc cag gcc cag tgg gtt tca ttt aca agg aga gag gga agc	1115
Cys Ile Ser Gln Ala Gln Trp Val Ser Phe Thr Arg Arg Glu Gly Ser	
340 345 350	
ttg aag ctg tgc tct atg ttg ctg gag aca acc tca gga gca ctc tcc	1163
Leu Lys Leu Ser Ser Met Leu Leu Glu Thr Thr Ser Gly Ala Leu Ser	
355 360 365	
ctc tga ggggtcttct ctgaggt	1186
Leu	

<210> 16
 <211> 369
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

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

ES 2 537 121 T3

115	120	125
Asn Phe Tyr Ser Cys Val 130	Leu Leu Ile Met Cys 135	Ile Ser Val Asp Arg 140
Tyr Ile Ala Ile Ala Gln Ala Met Arg Ala His Thr Trp Arg Glu Lys 145	150	155 160
Arg Leu Leu Tyr Ser Lys Met Val Cys Phe Thr Ile Trp Val Leu Ala 165	170	175
Ala Ala Leu Cys Ile Pro Glu Ile Leu Tyr Ser Gln Ile Lys Glu Glu 180	185	190
Ser Gly Ile Ala Ile Cys Thr Met Val Tyr Pro Ser Asp Glu Ser Thr 195	200	205
Lys Leu Lys Ser Ala Val Leu Thr Leu Lys Val Ile Leu Gly Phe Phe 210	215	220
Leu Pro Phe Val Val Met Ala Cys Cys Tyr Thr Ile Ile Ile His Thr 225	230	235 240
Leu Ile Gln Ala Lys Lys Ser Ser Lys His Lys Ala Leu Lys Val Thr 245	250	255
Ile Thr Val Leu Thr Val Phe Val Leu Ser Gln Phe Pro Tyr Asn Cys 260	265	270
Ile Leu Leu Val Gln Thr Ile Asp Ala Tyr Ala Met Phe Ile Ser Asn 275	280	285
Cys Ala Val Ser Thr Asn Ile Asp Ile Cys Phe Gln Val Thr Gln Thr 290	295	300
Ile Ala Phe Phe His Ser Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Val Phe Val 305	310	315 320
Gly Glu Arg Phe Arg Arg Asp Leu Val Lys Thr Leu Lys Asn Leu Gly 325	330	335
Cys Ile Ser Gln Ala Gln Trp Val Ser Phe Thr Arg Arg Glu Gly Ser 340	345	350
Leu Lys Leu Ser Ser Met Leu Leu Glu Thr Thr Ser Gly Ala Leu Ser 355	360	365

Leu

<210> 17
 <211> 2400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1178)..(2260)

<400> 17

caccctccac acccaggctt ccccagagca ggatctgtgc tgtccctgtg gcaagggcag	60
agccccagga gctagactaa atctgagagg aacaggggag tcaaggctag atggaggcac	120
acatgcagga caggaagggc ctccagcagg gctgaaagca ccaagcaagg gtagtgcaaa	180
ccctgtcttc tctgttccct gctgcccctc tcttattggg tagcagactg gctgtgtctg	240
cttatccgc atggtggcac atggtgccc agagctcccc aaataacctg ttacgtttcc	300
accacaggg agaatcaggc agcccgttg cttattgttt ttaataatact ttccaaact	360
acacagacat tcccaaagcg ggtctccttc taccctaaag agaaacgctg ggccttacta	420
attaactgaa gactctgcta gctcgagcct tccctaaactc catgccacaa ttgttcaaac	480
cattttccag aatacatctt ttaaaataac ttttagaaaa ttgaacaaag ggattcatgt	540
ctcagcttta tagtcaaacc atgatctttt ctgagggtat agcccatttg gagttcctgc	600
ttaatccct gattaaaaac tgaatggggc tgagtgcagt gctcatgcct atattcccag	660
cactttggga gacagaggca ggagaattac ttaaggtcag gagtttaaga ccatcctgag	720
caacataaca agtccccatc tctaagacaa aaaaaaaga actgagtgc atctcacatc	780
tcacatttct gaacattaaa cccagccttg atagccaaag atgctcgcca ctgaaggatc	840
caggtagtat tgagggttct gtggggatta tccaaagaga actttctaca aagttttagg	900
tgatggcgat gctaaaagaa atgctaagaa tttctctctt atattaaaga gaactatggt	960
cctctcataa aatgtacat ttatcaccaa atttatctca taacctaga gctaccactt	1020
acaaatttga agggaaaaat tactacattg taatactcaa gccaacacaa agaatcctat	1080
cccagtttct tgagtggatg ggcaagaata tggggaattt attatgcagt aaccttcac	1140
tctcttctat aggtcaggat ttaagtttac ctcaaaa atg gaa gat ttt aac atg	1195
	Met Glu Asp Phe Asn Met
	1 5
gag agt gac agc ttt gaa gat ttc tgg aaa ggt gaa gat ctt agt aat	1243
Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys Gly Glu Asp Leu Ser Asn	
	10 15 20
tac agt tac agc tct acc ctg ccc cct ttt cta cta gat gcc gcc cca	1291
Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe Leu Leu Asp Ala Ala Pro	
	25 30 35
tgt gaa cca gaa tcc ctg gaa atc aac aag tat ttt gtg gtc att atc	1339
Cys Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys Tyr Phe Val Val Ile Ile	

40	45	50	
tat gcc ctg gta ttc ctg ctg agc ctg ctg gga aac tcc ctc gtg atg Tyr Ala Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Met 55 60 65 70			1387
ctg gtc atc tta tac agc agg gtc ggc cgc tcc gtc act gat gtc tac Leu Val Ile Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg Ser Val Thr Asp Val Tyr 75 80 85			1435
ctg ctg aac cta gcc ttg gcc gac cta ctc ttt gcc ctg acc ttg ccc Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Phe Ala Leu Thr Leu Pro 90 95 100			1483
atc tgg gcc gcc tcc aag gtg aat ggc tgg att ttt ggc aca ttc ctg Ile Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp Ile Phe Gly Thr Phe Leu 105 110 115			1531
tgc aag gtg gtc tca ctc ctg aag gaa gtc aac ttc tat agt ggc atc Cys Lys Val Val Ser Leu Leu Lys Glu Val Asn Phe Tyr Ser Gly Ile 120 125 130			1579
ctg cta ctg gcc tgc atc agt gtg gac cgt tac ctg gcc att gtc cat Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His 135 140 145 150			1627
gcc aca cgc aca ctg acc cag aag cgc tac ttg gtc aaa ttc ata tgt Ala Thr Arg Thr Leu Thr Gln Lys Arg Tyr Leu Val Lys Phe Ile Cys 155 160 165			1675
ctc agc atc tgg ggt ctg tcc ttg ctc ctg gcc ctg cct gtc tta ctt Leu Ser Ile Trp Gly Leu Ser Leu Leu Leu Ala Leu Pro Val Leu Leu 170 175 180			1723
ttc cga agg acc gtc tac tca tcc aat gtt agc cca gcc tgc tat gag Phe Arg Arg Thr Val Tyr Ser Ser Asn Val Ser Pro Ala Cys Tyr Glu 185 190 195			1771
gac atg ggc aac aat aca gca aac tgg cgg atg ctg tta cgg atc ctg Asp Met Gly Asn Asn Thr Ala Asn Trp Arg Met Leu Leu Arg Ile Leu 200 205 210			1819
ccc cag tcc ttt ggc ttc atc gtg cca ctg ctg atc atg ctg ttc tgc Pro Gln Ser Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu Leu Ile Met Leu Phe Cys 215 220 225 230			1867
tac gga ttc acc ctg cgt acg ctg ttt aag gcc cac atg ggg cag aag Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys Ala His Met Gly Gln Lys 235 240 245			1915
cac cgg gcc atg cgg gtc atc ttt gct gtc gtc ctc atc ttc ctg ctc His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val Val Leu Ile Phe Leu Leu 250 255 260			1963
tgc tgg ctg ccc tac aac ctg gtc ctg ctg gca gac acc ctc atg agg Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu Ala Asp Thr Leu Met Arg 265 270 275			2011
acc cag gtg atc cag gag acc tgt gag cgc cgc aat cac atc gac cgg Thr Gln Val Ile Gln Glu Thr Cys Glu Arg Arg Asn His Ile Asp Arg 280 285 290			2059
gct ctg gat gcc acc gag att ctg ggc atc ctt cac agc tgc ctc aac Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Ile Leu His Ser Cys Leu Asn 295 300 305 310			2107

ES 2 537 121 T3

```

ccc ctc atc tac gcc ttc att ggc cag aag ttt cgc cat gga ctc ctc 2155
Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys Phe Arg His Gly Leu Leu
      315                      320                      325

aag att cta gct ata cat ggc ttg atc agc aag gac tcc ctg ccc aaa 2203
Lys Ile Leu Ala Ile His Gly Leu Ile Ser Lys Asp Ser Leu Pro Lys
      330                      335                      340

gac agc agg cct tcc ttt gtt ggc tct tct tca ggg cac act tcc act 2251
Asp Ser Arg Pro Ser Phe Val Gly Ser Ser Ser Gly His Thr Ser Thr
      345                      350                      355

act ctc taa gacctcctgc ctaagtgcag cccgtggggg tccctcccttc 2300
Thr Leu
      360

tcttcacagt cacattccaa gcctcatgtc cactgggtct tcttgggtctc agtgtcaatg 2360

cagcccccat tgtggtcaca ggaagtagag gaggccacgt 2400

```

<210> 18
 <211> 360
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

```

Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys
1      5      10      15

Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe
      20      25      30

Leu Leu Asp Ala Ala Pro Cys Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys
      35      40      45

Tyr Phe Val Val Ile Ile Tyr Ala Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu
      50      55      60

Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg
65      70      75      80

Ser Val Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu
      85      90      95

Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp
      100     105     110

Ile Phe Gly Thr Phe Leu Cys Lys Val Val Ser Leu Leu Lys Glu Val
      115     120     125

Asn Phe Tyr Ser Gly Ile Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg
130     135     140

```

10

Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Arg Thr Leu Thr Gln Lys Arg Tyr
145 150 155 160

Leu Val Lys Phe Ile Cys Leu Ser Ile Trp Gly Leu Ser Leu Leu Leu
165 170 175

Ala Leu Pro Val Leu Leu Phe Arg Arg Thr Val Tyr Ser Ser Asn Val
180 185 190

Ser Pro Ala Cys Tyr Glu Asp Met Gly Asn Asn Thr Ala Asn Trp Arg
195 200 205

Met Leu Leu Arg Ile Leu Pro Gln Ser Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu
210 215 220

Leu Ile Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys
225 230 235 240

Ala His Met Gly Gln Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val
245 250 255

Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu
260 265 270

Ala Asp Thr Leu Met Arg Thr Gln Val Ile Gln Glu Thr Cys Glu Arg
275 280 285

Arg Asn His Ile Asp Arg Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Ile
290 295 300

Leu His Ser Cys Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys
305 310 315 320

Phe Arg His Gly Leu Leu Lys Ile Leu Ala Ile His Gly Leu Ile Ser
325 330 335

Lys Asp Ser Leu Pro Lys Asp Ser Arg Pro Ser Phe Val Gly Ser Ser
340 345 350

Ser Gly His Thr Ser Thr Thr Leu
355 360

<210> 19

<211> 1029

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(1029)

<400> 19

atg gca gag cat gat tac cat gaa gac tat ggg ttc agc agt ttc aat Met Ala Glu His Asp Tyr His Glu Asp Tyr Gly Phe Ser Ser Phe Asn 1 5 10 15	48
gac agc agc cag gag gag cat caa gac ttc ctg cag ttc agc aag gtc Asp Ser Ser Gln Glu Glu His Gln Asp Phe Leu Gln Phe Ser Lys Val 20 25 30	96
ttt ctg ccc tgc atg tac ctg gtg gtg ttt gtc tgt ggt ctg gtg ggg Phe Leu Pro Cys Met Tyr Leu Val Val Phe Val Cys Gly Leu Val Gly 35 40 45	144
aac tct ctg gtg ctg gtc ata tcc atc ttc tac cat aag ttg cag agc Asn Ser Leu Val Leu Val Ile Ser Ile Phe Tyr His Lys Leu Gln Ser 50 55 60	192
ctg acg gat gtg ttc ctg gtg aac cta ccc ctg gct gac ctg gtg ttt Leu Thr Asp Val Phe Leu Val Asn Leu Pro Leu Ala Asp Leu Val Phe 65 70 75 80	240
gtc tgc act ctg ccc ttc tgg gcc tat gca ggc atc cat gaa tgg gtg Val Cys Thr Leu Pro Phe Trp Ala Tyr Ala Gly Ile His Glu Trp Val 85 90 95	288
ttt ggc cag gtc atg tgc aag agc cta ctg ggc atc tac act att aac Phe Gly Gln Val Met Cys Lys Ser Leu Leu Gly Ile Tyr Thr Ile Asn 100 105 110	336
ttc tac acg tcc atg ctc atc ctc acc tgc atc act gtg gat cgt ttc Phe Tyr Thr Ser Met Leu Ile Leu Thr Cys Ile Thr Val Asp Arg Phe 115 120 125	384
att gta gtg gtt aag gcc acc aag gcc tac aac cag caa gcc aag agg Ile Val Val Val Lys Ala Thr Lys Ala Tyr Asn Gln Gln Ala Lys Arg 130 135 140	432
atg acc tgg ggc aag gtc acc agc ttg ctc atc tgg gtg ata tcc ctg Met Thr Trp Gly Lys Val Thr Ser Leu Leu Ile Trp Val Ile Ser Leu 145 150 155 160	480
ctg gtt tcc ttg ccc caa att atc tat ggc aat gtc ttt aat ctc gac Leu Val Ser Leu Pro Gln Ile Ile Tyr Gly Asn Val Phe Asn Leu Asp 165 170 175	528
aag ctc ata tgt ggt tac cat gac gag gca att tcc act gtg gtt ctt Lys Leu Ile Cys Gly Tyr His Asp Glu Ala Ile Ser Thr Val Val Leu 180 185 190	576
gcc acc cag atg aca ctg ggg ttc ttc ttg cca ctg ctc acc atg att Ala Thr Gln Met Thr Leu Gly Phe Phe Leu Pro Leu Leu Thr Met Ile 195 200 205	624
gtc tgc tat tca gtc ata atc aaa aca ctg ctt cat gct gga ggc ttc Val Cys Tyr Ser Val Ile Ile Lys Thr Leu Leu His Ala Gly Gly Phe 210 215 220	672
cag aag cac aga tct cta aag atc atc ttc ctg gtg atg gct gtg ttc Gln Lys His Arg Ser Leu Lys Ile Ile Phe Leu Val Met Ala Val Phe 225 230 235 240	720
ctg ctg acc cag atg ccc ttc aac ctc atg aag ttc atc cgc agc aca Leu Leu Thr Gln Met Pro Phe Asn Leu Met Lys Phe Ile Arg Ser Thr 245 250 255	768

cac tgg gaa tac tat gcc atg acc agc ttt cac tac acc atc atg gtg His Trp Glu Tyr Tyr Ala Met Thr Ser Phe His Tyr Thr Ile Met Val 260 265 270	816
aca gag gcc atc gca tac ctg agg gcc tgc ctt aac cct gtg ctc tat Thr Glu Ala Ile Ala Tyr Leu Arg Ala Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr 275 280 285	864
gcc ttt gtc agc ctg aag ttt cga aag aac ttc tgg aaa ctt gtg aag Ala Phe Val Ser Leu Lys Phe Arg Lys Asn Phe Trp Lys Leu Val Lys 290 295 300	912
gac att ggt tgc ctc cct tac ctt ggg gtc tca cat caa tgg aaa tct Asp Ile Gly Cys Leu Pro Tyr Leu Gly Val Ser His Gln Trp Lys Ser 305 310 315 320	960
tct gag gac aat tcc aag act ttt tct gcc tcc cac aat gtg gag gcc Ser Glu Asp Asn Ser Lys Thr Phe Ser Ala Ser His Asn Val Glu Ala 325 330 335	1008
acc agc atg ttc cag tta tag Thr Ser Met Phe Gln Leu 340	1029

<210> 20
<211> 342
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

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

ES 2 537 121 T3

```

Ile Val Val Val Lys Ala Thr Lys Ala Tyr Asn Gln Gln Ala Lys Arg
130                               135                   140

Met Thr Trp Gly Lys Val Thr Ser Leu Leu Ile Trp Val Ile Ser Leu
145                               150                   155                   160

Leu Val Ser Leu Pro Gln Ile Ile Tyr Gly Asn Val Phe Asn Leu Asp
165                               170                   175

Lys Leu Ile Cys Gly Tyr His Asp Glu Ala Ile Ser Thr Val Val Leu
180                               185                   190

Ala Thr Gln Met Thr Leu Gly Phe Phe Leu Pro Leu Leu Thr Met Ile
195                               200                   205

Val Cys Tyr Ser Val Ile Ile Lys Thr Leu Leu His Ala Gly Gly Phe
210                               215                   220

Gln Lys His Arg Ser Leu Lys Ile Ile Phe Leu Val Met Ala Val Phe
225                               230                   235                   240

Leu Leu Thr Gln Met Pro Phe Asn Leu Met Lys Phe Ile Arg Ser Thr
245                               250                   255

His Trp Glu Tyr Tyr Ala Met Thr Ser Phe His Tyr Thr Ile Met Val
260                               265                   270

Thr Glu Ala Ile Ala Tyr Leu Arg Ala Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr
275                               280                   285

Ala Phe Val Ser Leu Lys Phe Arg Lys Asn Phe Trp Lys Leu Val Lys
290                               295                   300

Asp Ile Gly Cys Leu Pro Tyr Leu Gly Val Ser His Gln Trp Lys Ser
305                               310                   315                   320

Ser Glu Asp Asn Ser Lys Thr Phe Ser Ala Ser His Asn Val Glu Ala
325                               330                   335

Thr Ser Met Phe Gln Leu
340

```

<210> 21
 <211> 1260
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (93)..(1160)

<400> 21

gaaataactcg tctctggttaa agtctgagca ggacaggggtg gctgactggc agatccagag	60
gttcccttgg cagtcacgc caggccttca cc atg gat cag ttc cct gaa tca	113
Met Asp Gln Phe Pro Glu Ser	
1 5	
gtg aca gaa aac ttt gag tac gat gat ttg gct gag gcc tgt tat att	161
Val Thr Glu Asn Phe Glu Tyr Asp Asp Leu Ala Glu Ala Cys Tyr Ile	
10 15 20	
ggg gac atc gtg gtc ttt ggg act gtg ttc ctg tcc ata ttc tac tcc	209
Gly Asp Ile Val Val Phe Gly Thr Val Phe Leu Ser Ile Phe Tyr Ser	
25 30 35	
gtc atc ttt gcc att ggc ctg gtg gga aat ttg ttg gta gtg ttt gcc	257
Val Ile Phe Ala Ile Gly Leu Val Gly Asn Leu Leu Val Val Phe Ala	
40 45 50 55	
ctc acc aac agc aag aag ccc aag agt gtc acc gac att tac ctc ctg	305
Leu Thr Asn Ser Lys Lys Pro Lys Ser Val Thr Asp Ile Tyr Leu Leu	
60 65 70	
aac ctg gcc ttg tct gat ctg ctg ttt gta gcc act ttg ccc ttc tgg	353
Asn Leu Ala Leu Ser Asp Leu Leu Phe Val Ala Thr Leu Pro Phe Trp	
75 80 85	
act cac tat ttg ata aat gaa aag ggc ctc cac aat gcc atg tgc aaa	401
Thr His Tyr Leu Ile Asn Glu Lys Gly Leu His Asn Ala Met Cys Lys	
90 95 100	
ttc act acc gcc ttc ttc ttc atc ggc ttt ttt gga agc ata ttc ttc	449
Phe Thr Thr Ala Phe Phe Phe Ile Gly Phe Phe Gly Ser Ile Phe Phe	
105 110 115	
atc acc gtc atc agc att gat agg tac ctg gcc atc gtc ctg gcc gcc	497
Ile Thr Val Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val Leu Ala Ala	
120 125 130 135	
aac tcc atg aac aac cgg acc gtg cag cat ggc gtc acc atc agc cta	545
Asn Ser Met Asn Asn Arg Thr Val Gln His Gly Val Thr Ile Ser Leu	
140 145 150	
ggc gtc tgg gca gca gcc att ttg gtg gca gca ccc cag ttc atg ttc	593
Gly Val Trp Ala Ala Ala Ile Leu Val Ala Ala Pro Gln Phe Met Phe	
155 160 165	
aca aag cag aaa gaa aat gaa tgc ctt ggt gac tac ccc gag gtc ctc	641
Thr Lys Gln Lys Glu Asn Glu Cys Leu Gly Asp Tyr Pro Glu Val Leu	
170 175 180	
cag gaa atc tgg ccc gtg ctc cgc aat gtg gaa aca aat ttt ctt ggc	689
Gln Glu Ile Trp Pro Val Leu Arg Asn Val Glu Thr Asn Phe Leu Gly	
185 190 195	
ttc cta ctc ccc ctg ctc att atg agt tat tgc tac ttc aga atc atc	737
Phe Leu Leu Pro Leu Leu Ile Met Ser Tyr Cys Tyr Phe Arg Ile Ile	
200 205 210 215	
cag acg ctg ttt tcc tgc aag aac cac aag aaa gcc aaa gcc att aaa	785
Gln Thr Leu Phe Ser Cys Lys Asn His Lys Lys Ala Lys Ala Ile Lys	
220 225 230	
ctg atc ctt ctg gtg gtc atc gtg ttt ttc ctc ttc tgg aca ccc tac	833

Leu Ile Leu Leu Val Val Ile Val Phe Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr	
235 240 245	
aac gtt atg att ttc ctg gag acg ctt aag ctc tat gac ttc ttt ccc	881
Asn Val Met Ile Phe Leu Glu Thr Leu Lys Leu Tyr Asp Phe Phe Pro	
250 255 260	
agt tgt gac atg agg aag gat ctg agg ctg gcc ctc agt gtg act gag	929
Ser Cys Asp Met Arg Lys Asp Leu Arg Leu Ala Leu Ser Val Thr Glu	
265 270 275	
acg gtt gca ttt agc cat tgt tgc ctg aat cct ctc atc tat gca ttt	977
Thr Val Ala Phe Ser His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe	
280 285 290 295	
gct ggg gag aag ttc aga aga tac ctt tac cac ctg tat ggg aaa tgc	1025
Ala Gly Glu Lys Phe Arg Arg Tyr Leu Tyr His Leu Tyr Gly Lys Cys	
300 305 310	
ctg gct gtc ctg tgt ggg cgc tca gtc cac gtt gat ttc tcc tca tct	1073
Leu Ala Val Leu Cys Gly Arg Ser Val His Val Asp Phe Ser Ser Ser	
315 320 325	
gaa tca caa agg agc agg cat gga agt gtt ctg agc agc aat ttt act	1121
Glu Ser Gln Arg Ser Arg His Gly Ser Val Leu Ser Ser Asn Phe Thr	
330 335 340	
tac cac acg agt gat gga gat gca ttg ctc ctt ctc tga aggggaatccc	1170
Tyr His Thr Ser Asp Gly Asp Ala Leu Leu Leu Leu	
345 350 355	
aaagccttgt gtctacagag aacctggagt tcctgaacct gatgctgact agtgaggaaa	1230
gatttttgttt gttattttctt acaggcacaa	1260

<210> 22
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22

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

5

10

ES 2 537 121 T3

```

Leu His Asn Ala Met Cys Lys Phe Thr Thr Ala Phe Phe Phe Ile Gly
      100                      105                      110

Phe Phe Gly Ser Ile Phe Phe Ile Thr Val Ile Ser Ile Asp Arg Tyr
      115                      120                      125

Leu Ala Ile Val Leu Ala Ala Asn Ser Met Asn Asn Arg Thr Val Gln
      130                      135                      140

His Gly Val Thr Ile Ser Leu Gly Val Trp Ala Ala Ala Ile Leu Val
      145                      150                      155                      160

Ala Ala Pro Gln Phe Met Phe Thr Lys Gln Lys Glu Asn Glu Cys Leu
      165                      170                      175

Gly Asp Tyr Pro Glu Val Leu Gln Glu Ile Trp Pro Val Leu Arg Asn
      180                      185                      190

Val Glu Thr Asn Phe Leu Gly Phe Leu Leu Pro Leu Leu Ile Met Ser
      195                      200                      205

Tyr Cys Tyr Phe Arg Ile Ile Gln Thr Leu Phe Ser Cys Lys Asn His
      210                      215                      220

Lys Lys Ala Lys Ala Ile Lys Leu Ile Leu Leu Val Val Ile Val Phe
      225                      230                      235                      240

Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn Val Met Ile Phe Leu Glu Thr Leu
      245                      250                      255

Lys Leu Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Cys Asp Met Arg Lys Asp Leu Arg
      260                      265                      270

Leu Ala Leu Ser Val Thr Glu Thr Val Ala Phe Ser His Cys Cys Leu
      275                      280                      285

Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ala Gly Glu Lys Phe Arg Arg Tyr Leu
      290                      295                      300

Tyr His Leu Tyr Gly Lys Cys Leu Ala Val Leu Cys Gly Arg Ser Val
      305                      310                      315                      320

His Val Asp Phe Ser Ser Ser Glu Ser Gln Arg Ser Arg His Gly Ser
      325                      330                      335

Val Leu Ser Ser Asn Phe Thr Tyr His Thr Ser Asp Gly Asp Ala Leu
      340                      345                      350

Leu Leu Leu
      355

```

5 <210> 23
 <211> 1560
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> CDS

<222> (387)..(1454)

<400> 23

```

aacagattta ctttaaccact ggcaaaccac atttcctttt ccagggcaat aacttaaaat      60
attatgtatt tcccttttgtt gcaaagagag gaaatacttc ttcttagact cagggcagct      120
gtgaccgcgtc ctcccagaga aatcattaaa ccacaaggat tcagacagag cccagagccc      180
tgaaaacttt ggccacgcac tttcccgcag cagccacagg caccggcaac ttcagagagc      240
cagataaaaag tggaatgagg aatgcagccg ttctgaacac caccctccat ttcattctgg      300
aaccgggaag gtacaccag gcatgacaat agcttctctc ctcacagaaa ttaactgat      360
ttcttcattc tccatttagc aagggtc atg gaa gat ttg gag gaa aca tta ttt      413
                        Met Glu Asp Leu Glu Glu Thr Leu Phe
                        1                      5

gaa gaa ttt gaa aac tat tcc tat gac cta gac tat tac tct ctg gag      461
Glu Glu Phe Glu Asn Tyr Ser Tyr Asp Leu Asp Tyr Tyr Ser Leu Glu
10                      15                      20                      25

tct gat ttg gag gag aaa gtc cag ctg gga gtt gtt cac tgg gtc tcc      509
Ser Asp Leu Glu Glu Lys Val Gln Leu Gly Val Val His Trp Val Ser
                      30                      35                      40

ctg gtg tta tat tgt ttg gct ttt gtt ctg gga att cca gga aat gcc      557
Leu Val Leu Tyr Cys Leu Ala Phe Val Leu Gly Ile Pro Gly Asn Ala
                      45                      50                      55

atc gtc att tgg ttc acg ggg ttc aag tgg aag aag aca gtc acc act      605
Ile Val Ile Trp Phe Thr Gly Phe Lys Trp Lys Lys Thr Val Thr Thr
60                      65                      70

ctg tgg ttc ctc aat cta gcc att gcg gat ttc att ttt ctt ctc ttt      653
Leu Trp Phe Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Phe Ile Phe Leu Leu Phe
75                      80                      85

ctg ccc ctg tac atc tcc tat gtg gcc atg aat ttc cac tgg ccc ttt      701
Leu Pro Leu Tyr Ile Ser Tyr Val Ala Met Asn Phe His Trp Pro Phe
90                      95                      100                      105

ggc atc tgg ctg tgc aaa gcc aat tcc ttc act gcc cag ttg aac atg      749
Gly Ile Trp Leu Cys Lys Ala Asn Ser Phe Thr Ala Gln Leu Asn Met
                      110                      115                      120

ttt gcc agt gtt ttt ttc ctg aca gtg atc agc ctg gac cac tat atc      797
Phe Ala Ser Val Phe Phe Leu Thr Val Ile Ser Leu Asp His Tyr Ile
                      125                      130                      135

cac ttg atc cat cct gtc tta tct cat cgg cat cga acc ctc aag aac      845

```

5

His Leu Ile His Pro Val Leu Ser His Arg His Arg Thr Leu Lys Asn	
140 145 150	
tct ctg att gtc att ata ttc atc tgg ctt ttg gct tct cta att ggc	893
Ser Leu Ile Val Ile Ile Phe Ile Trp Leu Leu Ala Ser Leu Ile Gly	
155 160 165	
ggt cct gcc ctg tac ttc cgg gac act gtg gag ttc aat aat cat act	941
Gly Pro Ala Leu Tyr Phe Arg Asp Thr Val Glu Phe Asn Asn His Thr	
170 175 180 185	
ctt tgc tat aac aat ttt cag aag cat gat cct gac ctc act ttg atc	989
Leu Cys Tyr Asn Asn Phe Gln Lys His Asp Pro Asp Leu Thr Leu Ile	
190 195 200	
agg cac cat gtt ctg act tgg gtg aaa ttt atc att ggc tat ctc ttc	1037
Arg His His Val Leu Thr Trp Val Lys Phe Ile Ile Gly Tyr Leu Phe	
205 210 215	
cct ttg cta aca atg agt att tgc tac ttg tgt ctc atc ttc aag gtg	1085
Pro Leu Leu Thr Met Ser Ile Cys Tyr Leu Cys Leu Ile Phe Lys Val	
220 225 230	
aag aag cga agc atc ctg atc tcc agt agg cat ttc tgg aca att ctg	1133
Lys Lys Arg Ser Ile Leu Ile Ser Ser Arg His Phe Trp Thr Ile Leu	
235 240 245	
gtt gtg gtt gtg gcc ttt gtg gtt tgc tgg act cct tat cac ctg ttt	1181
Val Val Val Val Ala Phe Val Val Cys Trp Thr Pro Tyr His Leu Phe	
250 255 260 265	
agc att tgg gag ctc acc att cac cac aat agc tat tcc cac cat gtg	1229
Ser Ile Trp Glu Leu Thr Ile His His Asn Ser Tyr Ser His His Val	
270 275 280	
atg cag gct gga atc ccc ctc tcc act ggt ttg gca ttc ctc aat agt	1277
Met Gln Ala Gly Ile Pro Leu Ser Thr Gly Leu Ala Phe Leu Asn Ser	
285 290 295	
tgc ttg aac ccc atc ctt tat gtc cta att agt aag aag ttc caa gct	1325
Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Val Leu Ile Ser Lys Lys Phe Gln Ala	
300 305 310	
cgc ttc cgg tcc tca gtt gct gag ata ctc aag tac aca ctg tgg gaa	1373
Arg Phe Arg Ser Ser Val Ala Glu Ile Leu Lys Tyr Thr Leu Trp Glu	
315 320 325	
gtc agc tgt tct ggc aca gtg agt gaa cag ctc agg aac tca gaa acc	1421
Val Ser Cys Ser Gly Thr Val Ser Glu Gln Leu Arg Asn Ser Glu Thr	
330 335 340 345	
aag aat ctg tgt ctc ctg gaa aca gct caa taa gttattactt ttccacaaat	1474
Lys Asn Leu Cys Leu Leu Glu Thr Ala Gln	
350 355	
cagtatatgg ctttttatgt gggtcctctg actgatgctt tcagattaaa attgtttcca	1534
agatagagag cagactccac tttcat	1560

<210> 24

<211> 355

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

Val Cys Trp Thr Pro Tyr His Leu Phe Ser Ile Trp Glu Leu Thr Ile
260 265 270

His His Asn Ser Tyr Ser His His Val Met Gln Ala Gly Ile Pro Leu
275 280 285

Ser Thr Gly Leu Ala Phe Leu Asn Ser Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr
290 295 300

Val Leu Ile Ser Lys Lys Phe Gln Ala Arg Phe Arg Ser Ser Val Ala
305 310 315 320

Glu Ile Leu Lys Tyr Thr Leu Trp Glu Val Ser Cys Ser Gly Thr Val
325 330 335

Ser Glu Gln Leu Arg Asn Ser Glu Thr Lys Asn Leu Cys Leu Leu Glu
340 345 350

Thr Ala Gln
355

<210> 25
<211> 1083
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
10 <222> (1)..(1083)

<400> 25

atg gac cca gaa gaa act tca gtt tat ttg gat tat tac tat gct acg 48
Met Asp Pro Glu Glu Thr Ser Val Tyr Leu Asp Tyr Tyr Tyr Ala Thr
1 5 10 15

agc cca aac tct gac atc agg gag acc cac tcc cat gtt cct tac acc 96
Ser Pro Asn Ser Asp Ile Arg Glu Thr His Ser His Val Pro Tyr Thr
20 25 30

tct gtc ttc ctt cca gtc ttt tac aca gct gtg ttc ctg act gga gtg 144
Ser Val Phe Leu Pro Val Phe Tyr Thr Ala Val Phe Leu Thr Gly Val
35 40 45

ctg ggg aac ctt gtt ctc atg gga gcg ttg cat ttc aaa ccc ggc agc 192
Leu Gly Asn Leu Val Leu Met Gly Ala Leu His Phe Lys Pro Gly Ser
50 55 60

cga aga ctg atc gac atc ttt atc atc aat ctg gct gcc tct gac ttc 240
Arg Arg Leu Ile Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ala Ala Ser Asp Phe
65 70 75 80

att ttt ctt gtc aca ttg cct ctc tgg gtg gat aaa gaa gca tct cta 288
Ile Phe Leu Val Thr Leu Pro Leu Trp Val Asp Lys Glu Ala Ser Leu
85 90 95

gga ctg tgg agg acg ggc tcc ttc ctg tgc aaa ggg agc tcc tac atg 336

15

Gly	Leu	Trp	Arg	Thr	Gly	Ser	Phe	Leu	Cys	Lys	Gly	Ser	Ser	Tyr	Met		
			100					105					110				
atc	tcc	gtc	aat	atg	cac	tgc	agt	gtc	ctc	ctg	ctc	act	tgc	atg	agt	384	
Ile	Ser	Val	Asn	Met	His	Cys	Ser	Val	Leu	Leu	Leu	Thr	Cys	Met	Ser		
		115					120					125					
gtt	gac	cgc	tac	ctg	gcc	att	gtg	tgg	cca	gtc	gta	tcc	agg	aaa	ttc	432	
Val	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Ile	Val	Trp	Pro	Val	Val	Ser	Arg	Lys	Phe		
		130					135				140						
aga	agg	aca	gac	tgt	gca	tat	gta	gtc	tgt	gcc	agc	atc	tgg	ttt	atc	480	
Arg	Arg	Thr	Asp	Cys	Ala	Tyr	Val	Val	Cys	Ala	Ser	Ile	Trp	Phe	Ile		
		145				150				155					160		
tcc	tgc	ctg	ctg	ggg	ttg	cct	act	ctt	ctg	tcc	agg	gag	ctc	acg	ctg	528	
Ser	Cys	Leu	Leu	Gly	Leu	Pro	Thr	Leu	Leu	Ser	Arg	Glu	Leu	Thr	Leu		
				165					170					175			
att	gat	gat	aag	cca	tac	tgt	gca	gag	aaa	aag	gca	act	cca	att	aaa	576	
Ile	Asp	Asp	Lys	Pro	Tyr	Cys	Ala	Glu	Lys	Lys	Ala	Thr	Pro	Ile	Lys		
			180					185					190				
ctc	ata	tgg	tcc	ctg	gtg	gcc	tta	att	ttc	acc	ttt	ttt	gtc	cct	ttg	624	
Leu	Ile	Trp	Ser	Leu	Val	Ala	Leu	Ile	Phe	Thr	Phe	Phe	Val	Pro	Leu		
		195					200					205					
ttg	agc	att	gtg	acc	tgc	tac	tgt	tgc	att	gca	agg	aag	ctg	tgt	gcc	672	
Leu	Ser	Ile	Val	Thr	Cys	Tyr	Cys	Cys	Ile	Ala	Arg	Lys	Leu	Cys	Ala		
		210				215					220						
cat	tac	cag	caa	tca	gga	aag	cac	aac	aaa	aag	ctg	aag	aaa	tct	ata	720	
His	Tyr	Gln	Gln	Ser	Gly	Lys	His	Asn	Lys	Lys	Leu	Lys	Lys	Ser	Ile		
		225			230				235						240		
aag	atc	atc	ttt	att	gtc	gtg	gca	gcc	ttt	ctt	gtc	tcc	tgg	ctg	ccc	768	
Lys	Ile	Ile	Phe	Ile	Val	Val	Ala	Ala	Phe	Leu	Val	Ser	Trp	Leu	Pro		
			245					250						255			
ttc	aat	act	ttc	aag	ttc	ctg	gcc	att	gtc	tct	ggg	ttg	cgg	caa	gaa	816	
Phe	Asn	Thr	Phe	Lys	Phe	Leu	Ala	Ile	Val	Ser	Gly	Leu	Arg	Gln	Glu		
			260					265					270				
cac	tat	tta	ccc	tca	gct	att	ctt	cag	ctt	ggt	atg	gag	gtg	agt	gga	864	
His	Tyr	Leu	Pro	Ser	Ala	Ile	Leu	Gln	Leu	Gly	Met	Glu	Val	Ser	Gly		
		275					280					285					
ccc	ttg	gca	ttt	gcc	aac	agc	tgt	gtc	aac	cct	ttc	att	tac	tat	atc	912	
Pro	Leu	Ala	Phe	Ala	Asn	Ser	Cys	Val	Asn	Pro	Phe	Ile	Tyr	Tyr	Ile		
		290				295					300						
ttc	gac	agc	tac	atc	cgc	cgg	gcc	att	gtc	cac	tgc	ttg	tgc	cct	tgc	960	
Phe	Asp	Ser	Tyr	Ile	Arg	Arg	Ala	Ile	Val	His	Cys	Leu	Cys	Pro	Cys		
		305			310					315					320		
ctg	aaa	aac	tat	gac	ttt	ggg	agt	agc	act	gag	aca	tca	gat	agt	cac	1008	
Leu	Lys	Asn	Tyr	Asp	Phe	Gly	Ser	Ser	Thr	Glu	Thr	Ser	Asp	Ser	His		
			325					330						335			
ctc	act	aag	gct	ctc	tcc	acc	ttc	att	cat	gca	gaa	gat	ttt	gcc	agg	1056	
Leu	Thr	Lys	Ala	Leu	Ser	Thr	Phe	Ile	His	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Arg		
			340					345					350				
agg	agg	aag	agg	tct	gtg	tca	ctc	taa								1083	
Arg	Arg	Lys	Arg	Ser	Val	Ser	Leu										

355

360

5 <210> 26
 <211> 360
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 26

ES 2 537 121 T3

Met Asp Pro Glu Glu Thr Ser Val Tyr Leu Asp Tyr Tyr Tyr Ala Thr
1 5 10 15

Ser Pro Asn Ser Asp Ile Arg Glu Thr His Ser His Val Pro Tyr Thr
20 25 30

Ser Val Phe Leu Pro Val Phe Tyr Thr Ala Val Phe Leu Thr Gly Val
35 40 45

Leu Gly Asn Leu Val Leu Met Gly Ala Leu His Phe Lys Pro Gly Ser
50 55 60

Arg Arg Leu Ile Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ala Ala Ser Asp Phe
65 70 75 80

Ile Phe Leu Val Thr Leu Pro Leu Trp Val Asp Lys Glu Ala Ser Leu
85 90 95

Gly Leu Trp Arg Thr Gly Ser Phe Leu Cys Lys Gly Ser Ser Tyr Met
100 105 110

Ile Ser Val Asn Met His Cys Ser Val Leu Leu Leu Thr Cys Met Ser
115 120 125

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val Trp Pro Val Val Ser Arg Lys Phe
130 135 140

Arg Arg Thr Asp Cys Ala Tyr Val Val Cys Ala Ser Ile Trp Phe Ile
145 150 155 160

Ser Cys Leu Leu Gly Leu Pro Thr Leu Leu Ser Arg Glu Leu Thr Leu
165 170 175

Ile Asp Asp Lys Pro Tyr Cys Ala Glu Lys Lys Ala Thr Pro Ile Lys
180 185 190

Leu Ile Trp Ser Leu Val Ala Leu Ile Phe Thr Phe Phe Val Pro Leu
195 200 205

Leu Ser Ile Val Thr Cys Tyr Cys Cys Ile Ala Arg Lys Leu Cys Ala
210 215 220

His Tyr Gln Gln Ser Gly Lys His Asn Lys Lys Leu Lys Lys Ser Ile
 225 230 235 240

Lys Ile Ile Phe Ile Val Val Ala Ala Phe Leu Val Ser Trp Leu Pro
 245 250 255

Phe Asn Thr Phe Lys Phe Leu Ala Ile Val Ser Gly Leu Arg Gln Glu
 260 265 270

His Tyr Leu Pro Ser Ala Ile Leu Gln Leu Gly Met Glu Val Ser Gly
 275 280 285

Pro Leu Ala Phe Ala Asn Ser Cys Val Asn Pro Phe Ile Tyr Tyr Ile
 290 295 300

Phe Asp Ser Tyr Ile Arg Arg Ala Ile Val His Cys Leu Cys Pro Cys
 305 310 315 320

Leu Lys Asn Tyr Asp Phe Gly Ser Ser Thr Glu Thr Ser Asp Ser His
 325 330 335

Leu Thr Lys Ala Leu Ser Thr Phe Ile His Ala Glu Asp Phe Ala Arg
 340 345 350

Arg Arg Lys Arg Ser Val Ser Leu
 355 360

<210> 27
 <211> 1680
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (450)..(1592)

<400> 27

ggaaagccga cttgcaaaac cacagataat gttcagccca gcacagtagg ggtcaatttg	60
gtccacttgc tcagtgacaa aaagaaaaaa aaagtgggct gtcactaaag attttgactc	120
acaagagagg ggctggctctg gaggtgggag gagggagtga cgagtcaagg aggagacagg	180
gacgcaggag ggtgcaagga agtgtcttaa ctgagacggg ggtaaggcaa gagagggtgg	240
aggaaattct gcaggagaca ggcttcctcc agggctctgga gaaccagag gcagctcctc	300
ctgagtgtctg ggaaggactc tgggcatctt cagcccttct tactctctga ggctcaagcc	360
agaaattcag gctgcttgca gagtgggtga cagagccacg gagctggtgt ccctgggacc	420
ctctgcccggt cttctctcca ctccccagc atg gag gaa ggt ggt gat ttt gac	473
Met Glu Glu Gly Gly Asp Phe Asp	
1 5	

aac tac tat ggg gca gac aac cag tct gag tgt gag tac aca gac tgg Asn Tyr Tyr Gly Ala Asp Asn Gln Ser Glu Cys Glu Tyr Thr Asp Trp 10 15 20	521
aaa tcc tcg ggg gcc ctc atc cct gcc atc tac atg ttg gtc ttc ctc Lys Ser Ser Gly Ala Leu Ile Pro Ala Ile Tyr Met Leu Val Phe Leu 25 30 35 40	569
ctg ggc acc acg ggc aac ggt ctg gtg ctc tgg acc gtg ttt cgg agc Leu Gly Thr Thr Gly Asn Gly Leu Val Leu Trp Thr Val Phe Arg Ser 45 50 55	617
agc cgg gag aag agg cgc tca gct gat atc ttc att gct agc ctg gcg Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile Ala Ser Leu Ala 60 65 70	665
gtg gct gac ctg acc ttc gtg gtg acg ctg ccc ctg tgg gct acc tac Val Ala Asp Leu Thr Phe Val Val Thr Leu Pro Leu Trp Ala Thr Tyr 75 80 85	713
acg tac cgg gac tat gac tgg ccc ttt ggg acc ttc ttc tgc aag ctc Thr Tyr Arg Asp Tyr Asp Trp Pro Phe Gly Thr Phe Phe Cys Lys Leu 90 95 100	761
agc agc tac ctc atc ttc gtc aac atg tac gcc agc gtc ttc tgc ctc Ser Ser Tyr Leu Ile Phe Val Asn Met Tyr Ala Ser Val Phe Cys Leu 105 110 115 120	809
acc ggc ctc agc ttc gac cgc tac ctg gcc atc gtg agg cca gtg gcc Thr Gly Leu Ser Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val Arg Pro Val Ala 125 130 135	857
aat gct cgg ctg agg ctg cgg gtc agc ggg gcc gtg gcc acg gca gtt Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Ser Gly Ala Val Ala Thr Ala Val 140 145 150	905
ctt tgg gtg ctg gcc gcc ctc ctg gcc atg cct gtc atg gtg tta cgc Leu Trp Val Leu Ala Ala Leu Leu Ala Met Pro Val Met Val Leu Arg 155 160 165	953
acc acc ggg gac ttg gag aac acc act aag gtg cag tgc tac atg gac Thr Thr Gly Asp Leu Glu Asn Thr Thr Lys Val Gln Cys Tyr Met Asp 170 175 180	1001
tac tcc atg gtg gcc act gtg agc tca gag tgg gcc tgg gag gtg ggc Tyr Ser Met Val Ala Thr Val Ser Ser Glu Trp Ala Trp Glu Val Gly 185 190 195 200	1049
ctt ggg gtc tcg tcc acc acc gtg ggc ttt gtg gtg ccc ttc acc atc Leu Gly Val Ser Ser Thr Thr Val Gly Phe Val Val Pro Phe Thr Ile 205 210 215	1097
atg ctg acc tgt tac ttc ttc atc gcc caa acc atc gct ggc cac ttc Met Leu Thr Cys Tyr Phe Phe Ile Ala Gln Thr Ile Ala Gly His Phe 220 225 230	1145
cgc aag gaa cgc atc gag ggc ctg cgg aag cgg cgc cgg ctg ctc agc Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ser 235 240 245	1193
atc atc gtg gtg ctg gtg gtg acc ttt gcc ctg tgc tgg atg ccc tac Ile Ile Val Val Leu Val Val Thr Phe Ala Leu Cys Trp Met Pro Tyr 250 255 260	1241

cac ctg gtg aag acg ctg tac atg ctg ggc agc ctg ctg cac tgg ccc 1289
 His Leu Val Lys Thr Leu Tyr Met Leu Gly Ser Leu Leu His Trp Pro
 265 270 275 280
 tgt gac ttt gac ctc ttc ctc atg aac atc ttc ccc tac tgc acc tgc 1337
 Cys Asp Phe Asp Leu Phe Leu Met Asn Ile Phe Pro Tyr Cys Thr Cys
 285 290 295
 atc agc tac gtc aac agc tgc ctc aac ccc ttc ctc tat gcc ttt ttc 1385
 Ile Ser Tyr Val Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Phe
 300 305 310
 gac ccc cgc ttc cgc cag gcc tgc acc tcc atg ctc tgc tgt gcc cag 1433
 Asp Pro Arg Phe Arg Gln Ala Cys Thr Ser Met Leu Cys Cys Gly Gln
 315 320 325
 agc agg tgc gca ggc acc tcc cac agc agc agt ggg gag aag tca gcc 1481
 Ser Arg Cys Ala Gly Thr Ser His Ser Ser Ser Gly Glu Lys Ser Ala
 330 335 340
 agc tac tct tcg ggg cac agc cag ggg ccc ggc ccc aac atg gcc aag 1529
 Ser Tyr Ser Ser Gly His Ser Gln Gly Pro Gly Pro Asn Met Gly Lys
 345 350 355 360
 ggt gga gaa cag atg cac gag aaa tcc atc ccc tac agc cag gag acc 1577
 Gly Gly Glu Gln Met His Glu Lys Ser Ile Pro Tyr Ser Gln Glu Thr
 365 370 375
 ctt gtg gtt gac tag ggctgggagc agagagaagc ctggcgccct cggccctccc 1632
 Leu Val Val Asp
 380
 cggcctttgc ccttgctttc tgaaaatcag gtagtgtggc tactcctt 1680

<210> 28
 <211> 380
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 28

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

Phe Gly Thr Phe Phe Cys Lys Leu Ser Ser Tyr Leu Ile Phe Val Asn
 100 105 110
 Met Tyr Ala Ser Val Phe Cys Leu Thr Gly Leu Ser Phe Asp Arg Tyr
 115 120 125
 Leu Ala Ile Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val
 130 135 140
 Ser Gly Ala Val Ala Thr Ala Val Leu Trp Val Leu Ala Ala Leu Leu
 145 150 155 160
 Ala Met Pro Val Met Val Leu Arg Thr Thr Gly Asp Leu Glu Asn Thr
 165 170 175
 Thr Lys Val Gln Cys Tyr Met Asp Tyr Ser Met Val Ala Thr Val Ser
 180 185 190
 Ser Glu Trp Ala Trp Glu Val Gly Leu Gly Val Ser Ser Thr Thr Val
 195 200 205
 Gly Phe Val Val Pro Phe Thr Ile Met Leu Thr Cys Tyr Phe Phe Ile
 210 215 220
 Ala Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu
 225 230 235 240
 Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ser Ile Ile Val Val Leu Val Val Thr
 245 250 255
 Phe Ala Leu Cys Trp Met Pro Tyr His Leu Val Lys Thr Leu Tyr Met
 260 265 270
 Leu Gly Ser Leu Leu His Trp Pro Cys Asp Phe Asp Leu Phe Leu Met
 275 280 285
 Asn Ile Phe Pro Tyr Cys Thr Cys Ile Ser Tyr Val Asn Ser Cys Leu
 290 295 300
 Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Phe Asp Pro Arg Phe Arg Gln Ala Cys
 305 310 315 320
 Thr Ser Met Leu Cys Cys Gly Gln Ser Arg Cys Ala Gly Thr Ser His
 325 330 335
 Ser Ser Ser Gly Glu Lys Ser Ala Ser Tyr Ser Ser Gly His Ser Gln
 340 345 350
 Gly Pro Gly Pro Asn Met Gly Lys Gly Gly Glu Gln Met His Glu Lys
 355 360 365
 Ser Ile Pro Tyr Ser Gln Glu Thr Leu Val Val Asp
 370 375 380

5 <210> 29
 <211> 1560
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (355)..(1476)

5

<400> 29

gaattcggca cgagccccgg cggccagcag ggagctcagg acagagcagg ctccctggga	60
agcctccggg tgataggggt gttccagctg cggcgctctg ggggttcaga gggggatctt	120
gaatgaacaa atgaatgaac tgctttctg gcaaacagcc acagccagag gagcctgtga	180
ttggcagaaa gaagccaggg tgtgcaagtc tccccaacag cctcgagtgg cctgcagtca	240
cagggaaacc tcaggaagac cttccgggca gagaccagag ggtgtttcta gctgtgtaca	300
gggactgatt ggctgaggac tcacattgga gagctgcaga caacataacg gtga atg	357
	Met
	1
aga atg gag gat gaa gat tac aac act tcc atc agt tac ggt gat gaa	405
Arg Met Glu Asp Glu Asp Tyr Asn Thr Ser Ile Ser Tyr Gly Asp Glu	
	5 10 15
tac cct gat tat tta gac tcc att gtg gtt ttg gag gac tta tcc ccc	453
Tyr Pro Asp Tyr Leu Asp Ser Ile Val Val Leu Glu Asp Leu Ser Pro	
	20 25 30
ttg gaa gcc agg gtg acc agg atc ttc ctg gtg gtg gtc tac agc atc	501
Leu Glu Ala Arg Val Thr Arg Ile Phe Leu Val Val Val Tyr Ser Ile	
	35 40 45
gtc tgc ttc ctc ggg att ctg ggc aat ggt ctg gtg atc atc att gcc	549
Val Cys Phe Leu Gly Ile Leu Gly Asn Gly Leu Val Ile Ile Ile Ala	
	50 55 60 65
acc ttc aag atg aag aag aca gtg aac atg gtc tgg ttc ctc aac ctg	597
Thr Phe Lys Met Lys Lys Thr Val Asn Met Val Trp Phe Leu Asn Leu	
	70 75 80
gca gtg gca gat ttc ctg ttc aac gtc ttc ctc cca atc cat atc acc	645
Ala Val Ala Asp Phe Leu Phe Asn Val Phe Leu Pro Ile His Ile Thr	
	85 90 95
tat gcc gcc atg gac tac cac tgg gtt ttc ggg aca gcc atg tgc aag	693
Tyr Ala Ala Met Asp Tyr His Trp Val Phe Gly Thr Ala Met Cys Lys	
	100 105 110
atc agc aac ttc ctt ctc atc cac aac atg ttc acc agc gtc ttc ctg	741
Ile Ser Asn Phe Leu Leu Ile His Asn Met Phe Thr Ser Val Phe Leu	
	115 120 125

ctg acc atc atc agc tct gac cgc tgc atc tct gtg ctc ctc cct gtc Leu Thr Ile Ile Ser Asp Arg Cys Ile Ser Val Leu Leu Pro Val 130 135 140 145	789
tgg tcc cag aac cac cgc agc gtt cgc ctg gct tac atg gcc tgc atg Trp Ser Gln Asn His Arg Ser Val Arg Leu Ala Tyr Met Ala Cys Met 150 155 160	837
gtc atc tgg gtc ctg gct ttc ttc ttg agt tcc cca tct ctc gtc ttc Val Ile Trp Val Leu Ala Phe Phe Leu Ser Ser Pro Ser Leu Val Phe 165 170 175	885
cgg gac aca gcc aac ctg cat ggg aaa ata tcc tgc ttc aac aac ttc Arg Asp Thr Ala Asn Leu His Gly Lys Ile Ser Cys Phe Asn Asn Phe 180 185 190	933
agc ctg tcc aca cct ggg tct tcc tgc tgg ccc act cac tcc caa atg Ser Leu Ser Thr Pro Gly Ser Ser Ser Trp Pro Thr His Ser Gln Met 195 200 205	981
gac cct gtg ggg tat agc cgg cac atg gtg gtg act gtc acc cgc ttc Asp Pro Val Gly Tyr Ser Arg His Met Val Val Thr Val Thr Arg Phe 210 215 220 225	1029
ctc tgt ggc ttc ctg gtc cca gtc ctc atc atc aca gct tgc tac ctc Leu Cys Gly Phe Leu Val Pro Val Leu Ile Ile Thr Ala Cys Tyr Leu 230 235 240	1077
acc atc gtc tgc aaa ctg cac cgc aac cgc ctg gcc aag acc aag aag Thr Ile Val Cys Lys Leu His Arg Asn Arg Leu Ala Lys Thr Lys Lys 245 250 255	1125
ccc ttc aag att att gtg acc atc atc att acc ttc ttc ctc tgc tgg Pro Phe Lys Ile Ile Val Thr Ile Ile Ile Thr Phe Phe Leu Cys Trp 260 265 270	1173
tgc ccc tac cac aca ctc aac ctc cta gag ctc cac cac act gcc atg Cys Pro Tyr His Thr Leu Asn Leu Leu Glu Leu His His Thr Ala Met 275 280 285	1221
cct ggc tot gtc ttc agc ctg ggt ttg ccc ctg gcc act gcc ctt gcc Pro Gly Ser Val Phe Ser Leu Gly Leu Pro Leu Ala Thr Ala Leu Ala 290 295 300 305	1269
att gcc aac agc tgc atg aac ccc att ctg tat gtt ttc atg ggt cag Ile Ala Asn Ser Cys Met Asn Pro Ile Leu Tyr Val Phe Met Gly Gln 310 315 320	1317
gac ttc aag aag ttc aag gtg gcc ctc ttc tct cgc ctg gtc aat gct Asp Phe Lys Lys Phe Lys Val Ala Leu Phe Ser Arg Leu Val Asn Ala 325 330 335	1365
cta agt gaa gat aca ggc cac tct tcc tac ccc agc cat aga agc ttt Leu Ser Glu Asp Thr Gly His Ser Ser Tyr Pro Ser His Arg Ser Phe 340 345 350	1413
acc aag atg tca tca atg aat gag agg act tct atg aat gag agg gag Thr Lys Met Ser Ser Met Asn Glu Arg Thr Ser Met Asn Glu Arg Glu 355 360 365	1461
acc ggc atg ctt tga tcctcactgt ggaacccctc aatggactct ctcaaccag Thr Gly Met Leu 370	1516
ggacacccaa ggatatgtct tctgaagatc aaggcaagaa cctc	1560

<210> 30
 <211> 373
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

ES 2 537 121 T3

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

ES 2 537 121 T3

Phe Leu Cys Gly Phe Leu Val Pro Val Leu Ile Ile Thr Ala Cys Tyr
225 230 235 240

Leu Thr Ile Val Cys Lys Leu His Arg Asn Arg Leu Ala Lys Thr Lys
245 250 255

Lys Pro Phe Lys Ile Ile Val Thr Ile Ile Ile Thr Phe Phe Leu Cys
260 265 270

Trp Cys Pro Tyr His Thr Leu Asn Leu Leu Glu Leu His His Thr Ala
275 280 285

Met Pro Gly Ser Val Phe Ser Leu Gly Leu Pro Leu Ala Thr Ala Leu
290 295 300

Ala Ile Ala Asn Ser Cys Met Asn Pro Ile Leu Tyr Val Phe Met Gly
305 310 315 320

Gln Asp Phe Lys Lys Phe Lys Val Ala Leu Phe Ser Arg Leu Val Asn
325 330 335

Ala Leu Ser Glu Asp Thr Gly His Ser Ser Tyr Pro Ser His Arg Ser
340 345 350

Phe Thr Lys Met Ser Ser Met Asn Glu Arg Thr Ser Met Asn Glu Arg
355 360 365

Glu Thr Gly Met Leu
370

<210> 31

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 31

10 ugagugugug ugugugagug ugu

23

<210> 32

<211> 22

<212> ARN

15 <213> Homo sapiens

<400> 32

aggcggggcg ccgcgggacc gc

22

20

<210> 33

<211> 21

<212> ARN

<213> Homo sapiens

25

<400> 33

agggagggac gggggcugug c

21

30

<210> 34

<211> 19

<212> ARN

<213> Homo sapiens

	<400> 34	
5	gagccaguug gacaggagc	19
	<210> 35	
	<211> 25	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 35	
	agggauucgcg ggcggguggc ggccu	25
15	<210> 36	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 36	
	aacauucauu.gcugucggug ggu	23
	<210> 37	
25	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 37	
30	ugagguagua guuuguacag uu	22
	<210> 38	
	<211> 22	
35	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 38	
40	uguaaacauc cucgacugga ag	22
	<210> 39	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 39	
	ucagugcacu acagaacuuu gu	22
50	<210> 40	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 40	
	auaaagcuag auaaccgaaa gu	22

REIVINDICACIONES

1. Método *in vitro* de identificación de microARN, o de sus ARNm diana, cuya expresión, cuando tiene lugar la infección de células por un virus que utiliza un receptor celular y por lo menos un co-receptor celular para entrar en la célula, es modificada específicamente en función del co-receptor celular utilizado por el virus para su entrada en las células, que comprende:
 - i) determinar los niveles de expresión de microARN en una célula de prueba, que expresa un receptor, un primer co-receptor y por lo menos otro co-receptor, después de la infección respectivamente por un primer virus que utiliza el primer co-receptor y por lo menos por otro virus que utiliza otro co-receptor;
 - ii) identificar los microARN cuyo nivel de expresión es modulado cuando tiene lugar la infección por cada uno de los virus con respecto al nivel de expresión en unas células no infectadas;
 - iii) comparar los microARN así identificados;
 - iv) seleccionar los microARN cuya modificación del nivel de expresión es específica de la utilización de un co-receptor;
 - v) eventualmente identificar los ARNm diana de los micro-ARN así seleccionados.
2. Método según la reivindicación 1, en el que la célula de prueba expresa un primer y un segundo co-receptores y es infectada por un primer virus que utiliza el primer co-receptor y un segundo virus que utiliza el segundo co-receptor para entrar en la célula.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que los virus son unos retrovirus.
4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los virus son unos virus VIH.
5. Método según la reivindicación 4, en el que el co-receptor utilizado por uno de los virus VIH se selecciona de entre el grupo constituido por CXCR4, CCR5, CCR3, CCR2, CCR1, CCR4, CCR8, CCR9, CXCR2, STRL33, V28, gpr1, gpr15 y ChemR23.
6. Método según la reivindicación 5, en el que el co-receptor utilizado por el primer virus VIH es CXCR4 y el co-receptor utilizado por el segundo virus VIH es CCR5.
7. Método según una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que las células de prueba son las células Jurkat-CCR5.
8. Método *in vitro* de identificación de un co-receptor celular utilizado por un virus que utiliza un receptor celular y por lo menos un co-receptor celular para entrar en una célula, en un paciente infectado por el virus, que comprende:
 - i) poner en contacto una muestra del paciente susceptible de contener el virus con una célula de prueba que expresa un receptor celular del virus y por lo menos un co-receptor celular del virus;
 - ii) determinar el nivel de expresión de por lo menos un miARN cuya expresión está específicamente modificada en función del co-receptor celular utilizado por el virus para su entrada en las células y/o de por lo menos un ARNm diana de dicho miARN en la célula de prueba;
 - iii) comparar el nivel de expresión con un valor predeterminado;
 - iv) deducir si el virus utiliza o no un co-receptor celular expresado por la célula de prueba.
9. Método según la reivindicación 8, en el que el valor predeterminado es el nivel de expresión del miARN o del ARNm en una célula de prueba no infectada.
10. Método según la reivindicación 8 o 9, en el que el virus es el virus VIH y en el que la célula de prueba expresa el receptor celular CD4.
11. Método según la reivindicación 10, en el que la célula de prueba expresa un co-receptor celular seleccionado de entre el grupo constituido por CXCR4, CCR5, CCR3, CCR2, CCR1, CCR4, CCR8, CCR9, CXCR2, STRL33, V28, gpr1, gpr15 y ChemR23.
12. Método según la reivindicación 10, en el que la célula de prueba expresa CXCR4.
13. Método según una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el microARN se selecciona de entre el grupo constituido por hsa-miR574-5p, hsa-miR-663, hsa-miR-149*, hsa-miR-575, hsa-miR-638, hsa-miR-181b, hsa-let-7g,

hsa-miR-30a, hsa-miR-148a y hsa-miR-9*.

5 14. Método según la reivindicación 13, en el que un aumento de la expresión de por lo menos un microARN seleccionado de entre el grupo que comprende hsa-miR574-5p, hsa-miR-663, hsa-miR-149*, hsa-miR-575, hsa-miR-638 o una disminución de la expresión de por lo menos un microARN seleccionado de entre el grupo que comprende hsa-miR-181b, hsa-let-7g, hsa-miR-30a, hsa-miR-148a y hsa-miR-9* indica que CXCR4 es un co-receptor utilizado por el virus VIH.

10 15. Método según una de las reivindicaciones 8 a 14, en el que el nivel de expresión de los microARN o la cantidad de ARNm se mide por RT-PCR o con la ayuda de un microchip.

16. Método según una de las reivindicaciones 10 a 15, en el que las células de prueba se seleccionan de entre el grupo constituido por las células Jurkat y por las células Jurkat-CCR5.

