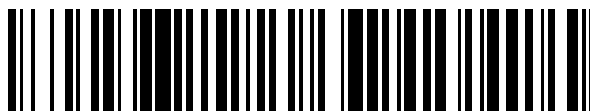


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 653**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6886 (2008.01)

A61K 31/35 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2012 PCT/US2012/029479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12129100**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2012 E 12710643 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2686441**

54 Título: **Métodos y usos para predecir la respuesta a la eribulina**

30 Prioridad:

18.03.2011 US 201161454426 P

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

18.11.2019

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**AGOULNIK, SERGEI I.;
BYRNE, MICHAEL CHAPMAN y
LITTLEFIELD, BRUCE A.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 731 653 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

Métodos y usos para predecir la respuesta a la eribulina

Antecedentes de la invención

Cáncer es un término usado para describir una amplia variedad de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento incontrolado de un tipo particular de célula. Comienza en un tejido que contiene dicha célula y, si el cáncer no se ha extendido a ningún tejido adicional en el momento del diagnóstico, puede ser tratado, por ejemplo, mediante cirugía, radiación u otro tipo de terapia localizada. Sin embargo, cuando existe evidencia de que el cáncer se ha metastatizado desde el tejido de origen, habitualmente se usan diferentes estrategias de tratamiento. De hecho, debido a que no es posible determinar la extensión de la metástasis, habitualmente se contemplan estrategias sistémicas de terapia cuando se detecta cualquier evidencia de expansión. Estas estrategias implican la administración de fármacos quimioterapéuticos que interfieren con el crecimiento de las células en rápida división, tal como células cancerosas.

La halicondrina B es un compuesto macrocíclico estructuralmente complejo que fue aislado originalmente de la esponja marina *Halichondria okadae*, y posteriormente se encontró en *Axinella* sp., *Phakellia carteri*, y *Lissodendoryx* sp. En 1992 se publicó una síntesis total de la halicondrina B (Aicher et al., *J. Am. Chem. Soc.* 114: 3162-3164, 1992). Se ha demostrado que la halicondrina B inhibe la polimerización de tubulina, el ensamblaje de microtúbulos, la reticulación de beta-tubulina, la unión de GTP y vinblastina a tubulina, y la hidrólisis de GTP dependiente de tubulina *in vitro*. También se ha demostrado que esta molécula posee propiedades anticancerígenas *in vitro* e *in vivo*. En la Patente de EE.UU. nº 6.214.865 B1 se describen análogos de halicondrina B.

En particular, el mesilato de eribulina, un análogo de halicondrina B, ha sido desarrollado como fármaco anticancerígeno. Recientemente, el mesilato de eribulina ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han recibido previamente al menos dos regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de enfermedad metastásica, en donde la terapia previa puede haber incluido una antraciclina y/o un taxano en el adyuvante o el marco metastásico. La capacidad de predecir antes del tratamiento si un paciente de cáncer tiene probabilidad de responder a un agente anticancerígeno puede servir de guía en la selección del tratamiento apropiado, y ser beneficioso para los pacientes. Por consiguiente, existe una necesidad de métodos y composiciones útiles para determinar o predecir la capacidad de respuesta a la eribulina en pacientes que padecen cáncer y, en particular, cáncer de mama.

Sumario de la invención

La invención se basa, al menos en parte, en la observación de que un nivel bajo de expresión, p.ej., la ausencia de expresión, de los biomarcadores identificados en la presente memoria, es indicativo de la capacidad de respuesta a eribulina, a un análogo de la misma, o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). Específicamente, la ausencia de expresión o un nivel bajo de expresión de uno o más de los biomarcadores establecidos en la Tabla 1, en un sujeto, es indicativo de que el sujeto responderá al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina).

La invención queda definida por las reivindicaciones.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer, realizando un ensayo de una muestra derivada del sujeto para determinar el nivel de expresión en la muestra de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador es indicativo de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), será efectiva en el tratamiento del sujeto que padece cáncer de mama. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar a un sujeto que padece cáncer de mama, determinando el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 en una muestra derivada del sujeto, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador es indicativo de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), será efectiva en el tratamiento del sujeto que padece cáncer de mama. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama, determinando el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1 en una muestra derivada del sujeto, y predecir que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), será efectiva en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama cuando existe un nivel bajo de expresión del biomarcador en la muestra. En una realización de los aspectos precedentes de la invención, el método puede incluir además obtener una muestra de un sujeto.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para determinar la sensibilidad de un tumor de mama, por ejemplo, derivado de un sujeto que padece cáncer de mama, al tratamiento con eribulina, un análogo

de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), determinando el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 en el tumor, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador en el tumor indica que el tumor es sensible al tratamiento con eribulina, o un análogo de la misma. En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para determinar la sensibilidad de un tumor de mama, por ejemplo, derivado de un sujeto que padece cáncer de mama, frente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), determinando el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 en el tumor, e identificando el tumor como sensible al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), cuando el biomarcador es expresado en el tumor en un nivel bajo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama. Los métodos incluyen identificar un sujeto que padece cáncer de mama en el que un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 está expresado en un nivel bajo, y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), al sujeto.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama, evaluando una muestra derivada del sujeto para determinar el nivel de expresión en la muestra de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1, y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), al sujeto cuando se detecta un nivel bajo de expresión del biomarcador en la muestra. En un ejemplo de la descripción, los métodos pueden incluir además la obtención de una muestra de un sujeto.

En una realización particular, la presente invención proporciona eribulina, un análogo de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento de un sujeto que presenta cáncer de mama que es sensible a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los métodos incluyen identificar un sujeto que padece cáncer de mama que es sensible a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (p.ej., un cáncer de mama en el que un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 es expresado en un nivel bajo), y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), al sujeto. Se describen adicionalmente métodos de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama que es sensible a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, evaluando una muestra derivada del sujeto para determinar el nivel de expresión en la muestra de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1, y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), al sujeto cuando se detecta un nivel bajo de expresión del biomarcador en la muestra. Los métodos pueden incluir adicionalmente la obtención de una muestra de un sujeto.

En varias realizaciones, el sujeto no ha sido tratado previamente con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). Alternativamente, el sujeto ha sido tratado previamente con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En determinadas realizaciones, el cáncer de mama es un cáncer de mama negativo de Receptor de Estrógeno (ER) y/o un cáncer de mama negativo de Receptor de Progesterona (PR) y/o un cáncer de mama negativo de Her-2.

En varias realizaciones, se determina el nivel de expresión de al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1.

En realizaciones particulares, se usa una firma genética predictiva que comprende una sub-combinación de 2 o más biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1. En varias realizaciones, se determina el nivel de expresión de al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1. Por ejemplo, la firma genética predictiva puede incluir al menos 2 biomarcadores, p.ej., DYSF y EDIL3; GNAT1 y ERGIC3; KRT24 y PAPLN; MANSC1 y PDGFB; PCDH1 y PDGFB; o PHOSPHO2 y PSENEN. En otra realización, la firma genética predictiva puede incluir al menos 3 biomarcadores; p.ej., COL7A1, YTHDF1 y ZIC5; CKLF, IL10 y TUBB6; CDC20, CFL1 y TMEM79; HYAL2, NCBP1 y SNX11; o CEP152, NCBP1 y SATB1. En otra realización, la firma genética predictiva puede incluir al menos 4 biomarcadores; p.ej., APBB2, CCL26, PSENEN y SATB1; ANG, JAM3, KLHL17 y PAPLN; ITFG3, MAD2L1BP, NMU y PDGFB; SPTA1, TYROBP, SNX11 y PSENEN; GRAMD4, GNAT1, TMIGD2 y YTHDF1; o GRAMD4, HYAL2, PHOSPHO2 y TUBB6. En otra realización, la firma genética predictiva puede incluir al menos 5 biomarcadores; p.ej., CCL26, CDC20, ERGIC3, EDIL3 y PCDH1; DYSF, NMU, PHOSPHO2, PSENEN y SNX11; APBB2, CKLF, CYP4F3, TUBB6 y YTHDF1; o CEP152, MAD2L1BP, SPTA1, TMEM79 y ZIC5.

En realizaciones particulares, la firma genética predictiva puede incluir 2 o más de los biomarcadores ABI3, ANG, APBB2, CCL26, CDC20, CEP152, CFL1, CKLF, COL7A1, CYP4F3, DYSF, GNAT1, GRAMD4, HYAL2, IL10, ITFG3, JAM3, KLHL17, KRT24, MAD2L1BP, MANSC1, MOBKL1B, NCBP1, NMU, PCDH1, PHOSPHO2, SPTA1, TMIGD2,

TYROBP, ZIC5, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 y YTHDF1, p.ej., ABI3 y ANG; APBB2 y CCL26; GNAT1 y GRAMD4; IL10 y ITFG3; MACSC1 y MOBKL1B; NMU y PCDH1; o TYROBP y ZIC5. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 3 de los biomarcadores mencionados previamente, p.ej., ABI3, ANG y APBB2; CCL26, CKLF y COL7A1; DYSF, GNAT1 y HYAL2; JAM3, KLHL17 y KRT24; NCBP1, NMU y PCDH1; SPTA1, TMIGD2 y TYROBP; o ZIC5, MAD2L1BP y CDC20. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 4 de los biomarcadores mencionados previamente, p.ej., ABI3, ANG, APBB2 y CCL26; CEP152, CFL1, CKLF y COL7A1; KRT24, MANSC1, MOBKL1B y SPTA1; TYROBP, TMIGD2, PHOSPHO2 y NMU; ABI3, GNAT1, KLHL17 y SPTA1; o CEP152, HYAL2, PCDH1 y TMIGD2. En otras realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 5 de los biomarcadores mencionados previamente, p.ej., CKLF, COL7A1, GRAMD4, JAM3 y PCDH1; APBB2, CEP152, DYSF, IL10 y TYROBP; CYP4F3, HYAL2, ITFG3, KLHL17 y KRT24; NCBP1, SPTA1, TMIGD2, IL10 y JAM3; o CCL26, PHOSPHO2, SPTA1, TMIGD2 y ZIC5.

En otras realizaciones, la firma genética predictiva puede incluir 2 o más de los biomarcadores ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 o YTHDF1, o cualquier sub-combinación de los mismos, p.ej., ERGIC3 y PDGFB; ERGIC3 y PSENEN; ERGIC3 y SATB1; ERGIC3 y SNX11; ERGIC3 y TMEM79; ERGIC3 y YTHDF1; PDGFB y PSENEN; PDGFB y SATB1; PDGFB y SNX11; PDGFB y TMEM79; PDGFB y YTHDF1; PSENEN y SATB1; PSENEN y SNX11; PSENEN y TMEM79; PSENEN y YTHDF1; SATB1 y SNX11; SATB1 y TMEM79; SATB1 y YTHDF1; SNX11 y TMEM79; SNX11 y YTHDF1; o TMEM79 y YTHDF1. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 3 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB y PSENEN; SATB1, SNX11 y TMEM79; SNX11, TMEM79 y YTHDF1; o ERGIC3, PDGFB y SATB1. En realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 4 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN y SATB1; SNX11, TMEM79, YTHDF1 y ERGIC3; o ERGIC3, PDGFB, PSENEN y YTHDF1. En realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 5 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1 y SNX11; ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1 y TMEM79; o PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 y YTHDF1. En otras realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 6 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11 y TMEM79; PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 y YTHDF1; o ERGIC3, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 y YTHDF1. En otra realización adicional, la firma genética predictiva incluye 7 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 y YTHDF1.

En varias realizaciones, el biomarcador no es uno o más de SPTA1, PAPLN, PCDH1, TMIGD2 y/o KRT24. En una realización particular, el biomarcador no es SPTA1, PAPLN, PCDH1, TMIGD2 y KRT24. En una realización, el biomarcador no es SPTA1. En otra realización, el biomarcador no es PAPLN. En otra realización, el biomarcador no es PCDH1. En otra realización, el biomarcador no es TMIGD2. En otra realización adicional, el biomarcador no es KRT24.

En realizaciones particulares, la firma genética predictiva puede incluir 2 o más biomarcadores ABI3, ANG, APBB2, CCL26, CDC20, CEP152, CFL1, CKLF, COL7A1, CYP4F3, DYSF, GNAT1, GRAMD4, HYAL2, IL10, ITFG3, JAM3, KLHL17, MAD2L1BP, MANSC1, MOBKL1B, NCBP1, NMU, PHOSPHO2, TYROBP, ZIC5, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79, YTHDF1, EDIL3 y TUBB6, p.ej., ABI3 y ANG; GRAMD4 y HYAL2; NMU y PHOSPHO2; ZIC5 y PSENEN; o SNX11 y MOBKL1B. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 3 de los biomarcadores mencionados previamente, p.ej., APBB2, CDC20 y CKLF; COL7A1, DYSF y GNAT1; NCBP1, SATB1 y EDIL3; PSENEN, DYSF y GNAT1; MANSC1, ZIC5 y CFL1; o CKLF, GRAMD4 y NMU. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 4 de los biomarcadores mencionados previamente, p.ej., ANG, CCL26, CEP152 y JAM3; APBB2, CYP4F3, ITFG3 y TYROBP; CYP4F3, MANSC1, PDGFB y YTHDF1; TUBB6, DYSF, PHOSPHO2 y CDC20; o CKLF, KLHL17, HYAL2 y ZIC5. En otras realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 5 de los biomarcadores mencionados previamente, p.ej., IL10, CEP152, COL7A1, TYROBP y ERGIC3; TMEM79, SNX11, PSENEN, GNAT1 y GRAMD4; JAM3, SNX11, KLHL17, MOBKL1B y ERGIC3; o NMU, PHOSPHO2, PDGFB, CFL1 y ANG.

En varios métodos y/o kits de la invención, el biomarcador no es ABI3, no es ANG, no es APBB2, no es CCL26, no es CDC20, no es CEP152, no es CFL1, no es CKLF, no es COL7A1, no es CYP4F3, no es DYSF, no es GNAT1, no es GRAMD4, no es HYAL2, no es IL10, no es ITFG3, no es JAM3, no es KLHL17, no es KRT24, no es MAD2L1BP, no es MANSC1, no es MOBKL1B, no es NCBP1, no es NMU, no es PCDH1, no es PHOSPHO2, no es SPTA1, no es TMIGD2, no es TYROBP, no es ZIC5, no es ERGIC3, no es PDGFB, no es PSENEN, no es SATB1, no es SNX11, no es TMEM79, no es EDIL3, no es PAPLN, no es TUBB6 y/o no es YTHDF1.

En determinadas realizaciones, el biomarcador no se expresa en un nivel detectable. En otra realización, el biomarcador se expresa en un nivel bajo en comparación con un control. La expresión se puede determinar directa o indirectamente mediante cualquier método adecuado. En determinadas realizaciones, el nivel de expresión del biomarcador se determina a nivel de ácido nucleico usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, el nivel de expresión del biomarcador se puede determinar mediante la detección de ADNc, ARNm o ADN. En realizaciones particulares, el nivel de expresión del biomarcador se determina usando una técnica seleccionada del grupo que consiste en reacción de amplificación de reacción en cadena de polimerasa (PCR), análisis de PCR de transcriptasa inversa, análisis de PCR de transcriptasa inversa cuantitativa, análisis de transferencia Northern blot, ensayo de protección de ARNasa, detección/cuantificación de ARN digital (p.ej., nanoString) y combinaciones o sub-combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, el nivel de expresión del biomarcador puede determinarse detectando miARN. Específicamente, la expresión de ARNm se puede determinar indirectamente estableciendo los niveles de miARN, en donde un nivel elevado de un miARN que controla la expresión de un ARNm es indicativo de un nivel bajo de expresión del ARNm que codifica el biomarcador.

En otras realizaciones, el nivel de expresión del biomarcador se determina a nivel de proteína usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, la presencia o el nivel de la proteína pueden detectarse usando un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la proteína. En realizaciones particulares, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo de ratón, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo bi-específico, un anticuerpo quimérico, un Fab, Fab', F(ab')₂, ScFv, SMIP, aficuerpo, avímero, versacuerpo, nanocuerpo, y un anticuerpo de dominio, o un fragmento de unión a antígeno de cualquiera de los anteriores. En realizaciones particulares, el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo es marcado, por ejemplo, con una etiqueta seleccionada del grupo que consiste en una radio-marca, una marca de biotina, una marca de cromóforo, una marca de fluoróforo y una marca enzimática. En determinadas realizaciones, el nivel de expresión del biomarcador se determina usando una técnica seleccionada del grupo que consiste en un inmunoensayo, un análisis de transferencia Western blot, un radioinmunoensayo, inmunofluorimetría, inmunoprecipitación, diálisis de equilibrio, inmunodifusión, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), ensayo ELISA, reacción en cadena de inmunopolimerasa y combinaciones o sub-combinaciones de los mismos. En realizaciones particulares, el inmunoensayo es un inmunoensayo basado en disolución seleccionado del grupo que consiste en electroquimioluminiscencia, quimioluminiscencia, quimioluminiscencia fluorogénica, polarización de fluorescencia, y fluorescencia resuelta en el tiempo. En otras realizaciones, el inmunoensayo es un inmunoensayo sándwich seleccionado del grupo que consiste en electroquimioluminiscencia, quimioluminiscencia, y quimioluminiscencia fluorogénica. También se pueden usar otros ensayos que se basan en agentes capaces de detectar la proteína, tal como los basados en una pareja de unión adecuada o una actividad enzimática adecuada (p.ej., uso de un ligando para detectar una molécula receptora).

Las muestras pueden haber sido obtenidas de un sujeto mediante cualquier método adecuado, y pueden haber sido sometidas opcionalmente a etapa(s) de procesamiento adicional(es) (p.ej., congelación, fraccionamiento, fijación, tratamiento de guanidina, etc.). Se puede usar cualquier muestra adecuada derivada de un sujeto, tal como cualquier tejido (p.ej., biopsia), célula o fluido, así como cualquier componente de los mismos, tal como una fracción o extracto. En varias realizaciones, la muestra es un fluido obtenido del sujeto, o un componente de dicho fluido. Por ejemplo, el fluido puede ser sangre, plasma, suero, esputo, linfa, fluido quístico, aspirado de pezón, orina o fluido recogido de una biopsia (p.ej., biopsia de bulto). En otras realizaciones, la muestra es un tejido o componente del mismo obtenido del sujeto. Por ejemplo, el tejido puede ser tejido obtenido de una biopsia (p.ej., biopsia de bulto), tejido de mama, tejido conectivo, y/o tejido linfático. En una realización particular, el tejido es tejido de mama, o un componente del mismo (p.ej., células recogidas del tejido de mama). En una realización particular, el componente del tejido de mama son células de tejido de mama. En otra realización, el componente del tejido de mama son células tumorales de mama en circulación.

En una realización, el sujeto es un humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un kit, tal como se define en la reivindicación 15, para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), se puede usar para tratar un sujeto que padece cáncer de mama, que incluye reactivos para determinar el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1; e instrucciones para uso del kit para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que presenta cáncer de mama. Por ejemplo, el reactivo para determinar el nivel de expresión del biomarcador puede ser una sonda para identificar una mutación nula en el biomarcador. El reactivo para determinar el nivel de expresión del biomarcador puede ser una sonda para amplificar y/o detectar el biomarcador. En otra realización adicional, el reactivo para determinar el nivel de expresión del biomarcador puede ser un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo específico para el producto de la expresión de la versión silvestre o mutante nula del biomarcador.

En una realización particular, el kit incluye además reactivos para obtener una muestra biológica de un sujeto. En otra realización, el kit incluye una muestra de control.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), se puede usar para tratar un sujeto que padece cáncer de mama determinando y/o identificando si el sujeto porta al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene una mutación nula. En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama evaluando una muestra derivada del sujeto para determinar si el sujeto porta al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene una mutación nula. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para determinar la sensibilidad de un tumor de mama frente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma determinando y/o identificando

si dicho tumor se caracteriza por al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene una mutación nula.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama, identificando si al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene una mutación nula, y administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) al sujeto.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: muestra los métodos de cribado de ARNSi de alta capacidad en líneas celulares de cáncer de mama llevados a cabo como se describe en el Ejemplo 1.

Figura 2: muestra la identificación y selección de determinados genes para consideración adicional como biomarcadores de eficacia de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Figura 3: muestra los ensayos de confirmación llevados a cabo como se describe en el Ejemplo 1.

Figura 4: muestra los resultados de los ensayos QuantiTect SYBR para determinar las cantidades relativas de ADNcs después del tratamiento con ARNSi establecido en el Ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona métodos para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer, métodos para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama, métodos para determinar la sensibilidad de un tumor de mama frente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), y métodos de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama. Generalmente, los métodos implican determinar el nivel de expresión de al menos un biomarcador establecido en la Tabla 1 en una muestra derivada del sujeto, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador es una indicación de que la eribulina, o un análogo de la misma, puede usarse para tratar cáncer de mama y/o que el tumor de mama es sensible al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina).

La invención se basa, al menos en parte, en la observación de que un nivel bajo de expresión, p.ej., la ausencia de expresión, de los biomarcadores identificados en la presente memoria es indicativa de respuesta a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). Tal como se muestra en la presente memoria, se emplearon técnicas de ARNSi para “bloquear” la expresión de determinados genes y determinar la sensibilidad de las células bloqueadas resultantes a mesilato de eribulina. En base a lo observado en estos estudios, se identificó que un nivel bajo de expresión de cada uno de los genes establecidos en la Tabla 1 está asociado a la sensibilidad de las células de cáncer de mama frente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina).

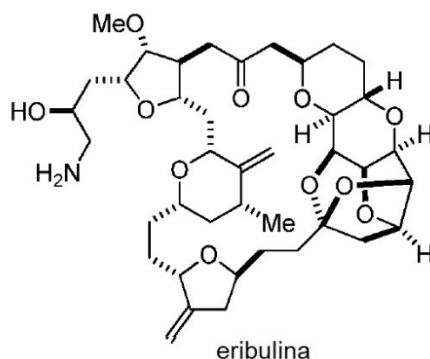
A menos que se defina de otro modo en la presente memoria, los términos científicos y técnicos usados en relación a la presente invención tendrán el significado habitualmente utilizado por los especialistas en la técnica. El significado y alcance de los términos debería estar claro, sin embargo, en el caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente memoria adoptarán precedente sobre cualquier definición de diccionario o extrínseca. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos en singular, por ejemplo, aquellos caracterizados por “un” o “una”, incluirán el plural, p.ej., uno o más biomarcadores. En esta solicitud, el uso de “o” significa “y/o”, a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, el uso del término “que incluye”, así como otras formas del término, tales como “incluye” e “incluido”, no es limitativo. Asimismo, términos tales como “elemento” o “componente” abarcan tanto elementos y componentes que comprenden una unidad como elementos y componentes que comprenden más de una unidad, a menos que específicamente se indique lo contrario.

La frase “determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama” se refiere a determinar la probabilidad de que el tratamiento de un sujeto con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) será efectivo (p.ej., proporcionará un beneficio terapéutico al sujeto) o no será efectivo en el sujeto. La determinación de la probabilidad de que el tratamiento sea o no sea efectivo se puede llevar a cabo típicamente antes de que se haya iniciado el tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), o antes de que se retome el tratamiento. Alternativamente o en combinación, la determinación de la probabilidad de un tratamiento eficaz se puede llevar a cabo durante el tratamiento, por ejemplo, para determinar si el tratamiento debería continuarse o finalizarse. Por ejemplo, dicha determinación se puede llevar a cabo (a) determinando el nivel de expresión de un biomarcador, por ejemplo, un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1, en una muestra

derivada de dicho sujeto, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador indica que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar dicho sujeto que padece cáncer de mama, o (b) evaluando una muestra derivada de dicho sujeto para determinar el nivel de expresión en dicha muestra de un biomarcador, por ejemplo, un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador indica que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar dicho sujeto que padece cáncer de mama.

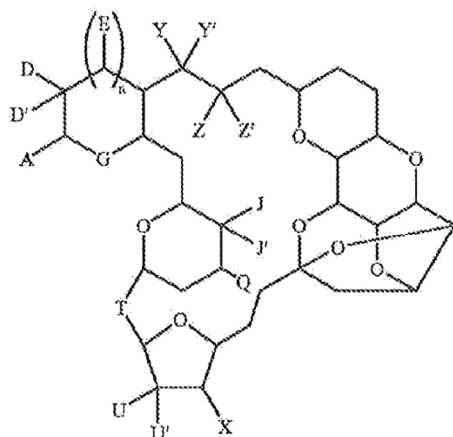
La frase “determinar la sensibilidad de un tumor de mama frente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma”, tal como se usa en la presente memoria, pretende referirse a la determinación de la susceptibilidad de un tumor de mama, p.ej., células de cáncer de mama, al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). La sensibilidad de un tumor puede incluir la capacidad de la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), para matar células tumorales, para inhibir la extensión y/o metástasis de las células tumorales, y/o para inhibir el crecimiento de células tumorales completa o parcialmente (p.ej., frenar el crecimiento de células tumorales en al menos un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%). La determinación puede llevarse a cabo (i) antes de que haya comenzado el tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina); (ii) antes de que el tratamiento se retome en el sujeto; y/o durante el tratamiento, por ejemplo, para determinar si el tratamiento debería continuarse o finalizarse. Por ejemplo, dicha determinación se puede llevar a cabo (a) determinando el nivel de expresión de un biomarcador, p.ej., un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1, en dicho tumor, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador en dicho tumor indica que dicho tumor es sensible al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o (b) determinando el nivel de expresión de un biomarcador p.ej., un biomarcador seleccionado del grupo que consiste en los biomarcadores enumerados en la Tabla 1, en dicho tumor, e identificando dicho tumor como sensible al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando dicho biomarcador es expresado en dicho tumor en un nivel bajo.

El término “eribulina” tal como se usa en la presente memoria se refiere al análogo de cetona macrocíclica completamente sintético reconocido en la técnica de la halicondrina B. Tal como se establece en la Patente de EE.UU. nº 6.214.865, la eribulina tiene la siguiente estructura



y puede generarse usando técnicas como las descritas en la presente memoria o como se describe en Kim DS et al. (noviembre de 2009) *J. Am. Chem. Soc.* 131 (43): 15636-41. La eribulina también es conocida como ER-086526 y se identifica mediante el número CAS 253128-41-5. El mesilato de eribulina también es conocido como E7389.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “análogo de eribulina” incluye compuestos en los que uno o más átomos o grupos funcionales de eribulina han sido reemplazados con diferentes átomos o grupos funcionales. Por ejemplo, los análogos de eribulina incluyen compuestos que presentan la siguiente fórmula (I), que también abarca la eribulina:



(I)

En la fórmula (I), A es un esqueleto hidrocarbonado C_{1-6} saturado o C_{2-6} insaturado, estando sustituido el esqueleto o presentando entre 1 y 13 sustituyentes, preferiblemente entre 1 y 10 sustituyentes, p.ej., al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, azido, Q_1 , y oxo. Cada Q_1 se selecciona de forma independiente entre OR_1 , SR_1 , SO_2 R_1 , OSO_2R_1 , NR_2R_1 , $NR_2(CO)R_1$, $NR_2(CO)(CO)R_1$, $NR_4(CO)NR_2R_1$, $NR_2(CO)OR_1$, $(CO)OR_1$, $O(CO)R_1$, $(CO)NR_2R_1$, y $O(CO)NR_2R_1$. El número de sustituyentes puede ser, por ejemplo, de 1 a 6, de 1 a 8, de 2 a 5, o de 1 a 4. A lo largo de toda la descripción, se entiende que los rangos numéricos son inclusivos.

Cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , y R_6 se selecciona de forma independiente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , haloarilo C_{6-10} (p.ej., p-fluorofenilo o p-clorofenilo), hidroxiarilo C_{6-10} , alcoxi- C_{1-4} -arilo C_6 (p.ej., alcoxi- C_{1-3} -arilo C_6 , p-metoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, p-etoxifenilo, o 3,5-dietoxifenilo), arilo- C_{6-10} -alquilo C_{1-6} (p.ej., bencilo o fenetilo), alquilo- C_{1-6} -arilo C_{6-10} , haloarilo- C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} -haloarilo C_{6-10} , (alcoxi- C_{1-3} -arilo C_6)-alquilo C_{1-3} , radical heterocíclico C_{2-9} , radical heterocíclico C_{2-9} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{2-9} , y heteroarilo C_{2-9} -alquilo C_{1-6} . Puede haber más de un R_1 , por ejemplo, si A está sustituido con dos grupos alcoxi (OR_1) diferentes tal como butoxi y 2-aminoetoxi.

Los ejemplos de A incluyen 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxil-4-perfluorobutilo, 2,4,5-trihidroxipentilo, 3-amino-2-hidroxipropilo, 1,2-dihidroxietilo, 2,3-dihidroxil-4-perfluorobutilo, 3-ciano-2-hidroxipropilo, 2-amino-1-hidroxietilo, 3-azido-2-hidroxipropilo, 3,3-difluoro-2,4-dihidroxibutilo, 2,4-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-2(p-fluorofenilo)-etilo, $-CH_2(CO)(arilo\text{ sustituido o no sustituido})$, $-CH_2(CO)(alquilo\text{ sustituido o no sustituido, tal como haloalquilo o hidroxialquilo})$ y 3,3-difluoro-2-hidroxipent-4-enilo.

Los ejemplos de Q_1 incluyen $-NH(CO)(CO)(radical\text{ heterocíclico o heteroarilo})$, $-OSO_2-(arilo\text{ o arilo sustituido})$, $-O(CO)NH-(arilo\text{ o arilo sustituido})$, aminoalquilo, hidroxialquilo, $-NH(CO)(CO)(arilo\text{ o arilo sustituido})$, $-NH(CO)(alquilo)(heteroarilo\text{ o radical heterocíclico})$, $O(alquilo\text{ sustituido o no sustituido})(arilo\text{ sustituido o no sustituido})$, y $-NH(CO)(alquilo)(arilo\text{ o arilo sustituido})$.

Cada uno de D y D' es seleccionado de forma independiente entre R_6 y OR_3 , en donde R_3 es H, alquilo C_{1-3} , o haloalquilo C_{1-3} . Los ejemplos de D y D' son metoxi, metilo, etoxi, y etilo. En algunas realizaciones, uno de D y D' es H.

El valor para n es 1 o preferiblemente 0, formando de este modo un anillo de seis miembros o un anillo de cinco miembros. Dicho anillo puede estar sin sustituir o sustituido, p.ej., donde E es R_6 u OR_5 , y puede ser un radical heterocíclico o un cicloalquilo, p.ej., donde G es S, CH_2 , NR_6 o preferiblemente O.

Cada uno de J y J' es de forma independiente H, alcoxi C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} ; o J y J' considerados juntos son $=CH_2$ o $-O-(alquilenos\ C_{1-5}\text{ lineal o ramificado})-O-$, tal como un metilideno exocíclico, isopropilideno, metileno o etileno.

Q es alquilo C_{1-3} , y preferiblemente es metilo.

T es etileno o etenileno, opcionalmente sustituido con $(CO)OR_7$, donde R_7 es H o alquilo C_{1-6} .

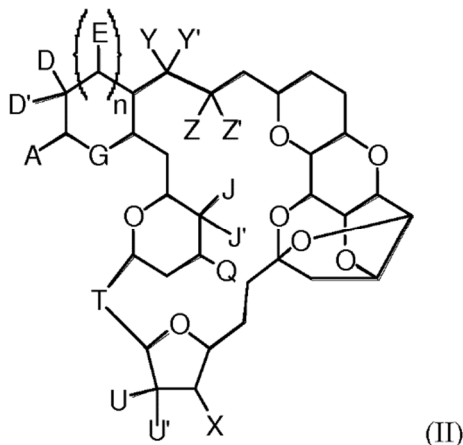
Cada uno de U y U' es de forma independiente H, alcoxi C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} ; o U y U' considerados juntos son $=CH_2$ o $-O-(alquilenos\ C_{1-5}\text{ lineal o ramificado})-O-$.

X es H o alcoxi C_{1-6} .

Cada uno de Y e Y' es de forma independiente H o alcoxi C_{1-6} ; o Y e Y' considerados juntos son $=O$, $=CH_2$ o $-O-(alquilenos\ C_{1-5}\text{ lineal o ramificado})-O-$.

Cada uno de Z y Z' es de forma independiente H o alcoxi C₁₋₆; o Z y Z' considerados juntos son =O, =CH₂ o -O- (alquileo C₁₋₅ lineal o ramificado)-O-.

En determinadas realizaciones, los análogos de eribulina incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

5 En la fórmula (II), las sustituciones se definen como se indica a continuación:

A es un esqueleto hidrocarbonado C₁₋₆ saturado o C₂₋₆ insaturado, estando sustituido dicho esqueleto o presentando entre 1 y 10 sustituyentes, inclusive, seleccionados de forma independiente entre ciano, halo, azido, oxo, y Q₁.

Cada Q₁ se selecciona de forma independiente entre OR₁, SR₁, SO₂R₁, OSO₂R₁, NR₂R₁, NR₂(CO)R₁, NR₂(CO)(CO)R₁, NR₄(CO)NR₂R₁, NR₂(CO)OR₁, (CO)OR₁, O(CO)R₁, (CO)NR₂R₁, y O(CO)NR₂R₁.

10 Cada uno de R₁, R₂, y R₄ se selecciona de forma independiente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, haloarilo C₆₋₁₀, hidroxiarilo C₆₋₁₀, alcoxi-C₁₋₃-arilo C₆, arilo-C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, haloarilo-C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-haloarilo C₆₋₁₀, (alcoxi-C₁₋₃-arilo C₆)-alquilo C₁₋₃, radical heterocíclico C₂₋₉, radical heterocíclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₂₋₉, y heteroarilo C₂₋₉-alquilo C₁₋₆.

15 Cada uno de D y D' se selecciona de forma independiente entre R₃ y OR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁₋₃, o haloalquilo C₁₋₃.

n es 0 o 1.

E es R₅ u OR₅, en donde R₅ se selecciona de forma independiente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y aminoalquilo C₁₋₆.

G es O.

20 Cada uno de J y J' es de forma independiente H, alcoxi C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆; o J y J' considerados juntos son =CH₂.

Q es alquilo C₁₋₃.

T es etileno o etenileno.

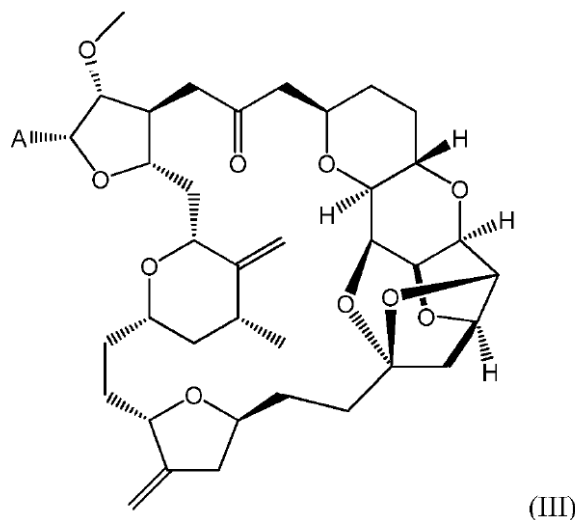
Cada uno de U y U' es de forma independiente H, alcoxi C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆; o U y U' considerados juntos son =CH₂.

X es H o alcoxi C₁₋₆.

25 Cada uno de Y e Y' es de forma independiente H o alcoxi C₁₋₆; o Y e Y' considerados juntos son =O.

Cada uno de Z y Z' es de forma independiente H o alcoxi C₁₋₆; o Z y Z' considerados juntos son =O.

En algunas realizaciones, los análogos de eribulina incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (III):



en donde A es un esqueleto hidrocarbonado C_{1-6} saturado o C_{2-6} insaturado, estando sustituido el esqueleto o presentando entre 1 y 13 sustituyentes, p.ej., entre 1 y 10 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, azido, Q_1 , y oxo;

5 cada Q_1 se selecciona de forma independiente entre OR_1 , SR_1 , SO_2R_1 , OSO_2R_1 , NR_2R_1 , $NR_2(CO)R_1$, $NR_2(CO)(CO)R_1$, $NR_4(CO)NR_2R_1$, $NR_2(CO)OR_1$, $(CO)OR_1$, $O(CO)R_1$, $(CO)NR_2R_1$, y $O(CO)NR_2R_1$; y

10 cada uno de R_1 , R_2 , y R_4 se selecciona de forma independiente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , haloarilo C_{6-10} , hidroxiarilo C_{6-10} , alcoxi- C_{1-4} -arilo C_6 , arilo- C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} -arilo C_{6-10} , haloarilo- C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} -haloarilo C_{6-10} , (alcoxi- C_{1-3} -arilo C_6)-alquilo C_{1-3} , radical heterocíclico C_{2-9} , radical heterocíclico C_{2-9} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{2-9} , y heteroarilo C_{2-9} -alquilo C_{1-6} .

15 Los esqueletos hidrocarbonados contienen átomos de carbono y de hidrógeno y pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Los hidrocarburos insaturados incluyen uno, dos, tres o más enlaces dobles $C-C$ (sp^2) o enlaces triples $C-C$ (sp). Los ejemplos de radicales hidrocarbonados insaturados incluyen etinilo, 2-propinilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-pentenilo, vinilo (etenilo), alilo, e isopropenilo. Los ejemplos de radicales hidrocarbonados insaturados bivalentes incluyen alquenilenos y alquilidenos tales como metilidina, etilideno, etilidina, vinilideno e isopropilideno. En general, los compuestos presentan esqueletos hidrocarbonados ("A" en la fórmula (I)) que están sustituidos, p.ej., con hidroxilo, amino, ciano, azido, heteroarilo, arilo y otros grupos funcionales descritos en la presente memoria. Los esqueletos hidrocarbonados pueden tener dos átomos de hidrógeno geminales reemplazados con oxo, un átomo de oxígeno de carbonilo bivalente ($=O$), o un sustituyente formador de anillo, tal como $-O-$ (alquileno o alquilideno lineal o ramificado)- $O-$ para formar un acetal o cetal.

20 Alquilo C_{1-6} incluye hidrocarburos lineales, ramificados y cíclicos, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, ciclopentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, ciclohexilo, 2-metilpentilo, terc-hexilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, y 2,3-dimetilbuti-2-ilo. Alcoxi ($-OR$), alquiltio ($-SR$), y otros grupos funcionales derivados de alquilo (sustituidos, insaturados o bivalentes) son análogos a los grupos alquilo (R). Los grupos alquilo, y los grupos derivados de alquilo tales como los grupos alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquilideno y alquileno representativos pueden ser C_{2-6} , C_{3-6} , C_{1-3} , o C_{2-4} .

25 Los alquilo sustituidos con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, azido, etc., pueden tener 1, 2, 3, 4, 5 o más sustituyentes, que se seleccionan de forma independiente (pueden ser el mismo o no) y que pueden estar en el mismo átomo de carbono o no. Por ejemplo, los haloalquilo son grupos alquilo con al menos un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo. Los haloalquilo pueden tener dos o más sustituyentes halo que pueden ser el mismo halógeno o no, y que pueden estar en el mismo átomo de carbono o no. Los ejemplos incluyen clorometilo, periodometilo, 3,3-dicloropropilo, 1,3-difluorobutilo, y 1-bromo-2-cloropropilo.

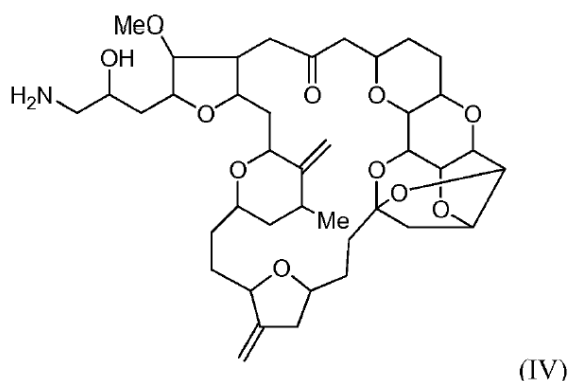
30 Los radicales heterocíclicos y los heteroarilo incluyen furilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo (p.ej., 1-, 2- o 4-imidazolilo), pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo (p.ej., 1-, 2- o 3-piridilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo (p.ej., 1-, 2- o 3-indolilo), indazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, y morfolinilo. Los radicales heterocíclicos y los heteroarilo pueden estar ligados al resto de la molécula en cualquier posición del anillo. Los radicales heterocíclicos y los heteroarilo pueden ser C_{2-9} , o más pequeños, tal como C_{3-6} , C_{2-5} , o C_{3-7} .

Los grupos arilo incluyen fenilo, bencilo, naftilo, toliilo, mesitilo, xililo y cumenilo.

Debe entenderse que “radical heterocíclico”, “arilo”, y “heteroarilo” incluyen aquellos que tienen 1, 2, 3, 4 o más sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, halo, ciano, nitro, azido y hidroxilo. Los radicales heterocíclicos, heteroarilos, y arilos también pueden ser sustituyentes bivalentes del esqueleto hidrocarbonado “A” de la fórmula (I).

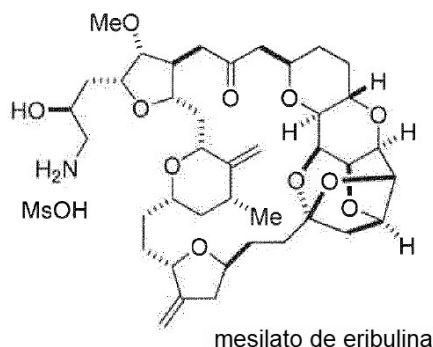
El término “análogo de eribulina” incluye profármacos de eribulina. El término “profármacos de eribulina” incluye eribulina que ha sido modificada químicamente para ser inactiva o menos activa hasta bioactivación (p.ej., metabolismo *in vivo*) por una enzima que rompe la porción modificada químicamente del profármaco de eribulina, proporcionando de este modo la forma activa de la eribulina.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “análogo de eribulina” incluye todos los estereoisómeros de eribulina y otros compuestos de fórmula (I), que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros de los mismos. “Estereoisómeros” se refiere a isómeros que difieren solo en la disposición de los átomos en el espacio. “Diastereoisómeros” se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles uno respecto al otro. Por ejemplo, la Fórmula (IV) abarca eribulina y dichos estereoisómeros:



La frase “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente memoria, en una sal formada a partir de un ácido y un grupo de nitrógeno básico de eribulina o un análogo de eribulina. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica, tal como sales de ácidos inorgánicos o sales de ácidos orgánicos (p.ej., sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido nítrico, bisulfato, sal de ácido fosfórico, sal de ácido superfosfórico, sal de ácido isonicotínico, sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de ácido salicílico, sal de ácido tartárico, sal de ácido pantoténico, sal de ácido ascórbico, sal de ácido succínico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido glucónico, sal de ácido sacarínico, sal de ácido fórmico, sal de ácido benzoico, sal de ácido glutámico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de ácido pamoico (pamoato)), así como sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, calcio, sodio, zinc y dietanolamina. Debe entenderse que la referencia a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, incluye sales farmacéuticamente aceptables de eribulina y sales farmacéuticamente aceptables de un análogo de la misma. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula II, una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula IV.

En una realización particular, se pretende indicar mesilato de eribulina, una forma salina farmacéuticamente aceptable de la eribulina. El mesilato de eribulina se vende bajo la marca comercial HALAVEN®. El nombre químico correspondiente al mesilato de eribulina es 11,15:18,21:24,28-Triepoxi-7,9-etano-12,15-metano-9H,15H-furo[3,2-*i*]furo[2',3':5,6]pirano[4,3-*b*] [1,4]dioxoaciclopentacosin-5(4H)-ona, 2-[(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil]hexacosahidro-3-metoxi-26-metil-20,27-bis(metileno)-(2R,3R,3aS,7R,8aS,9S,10aR,11S,12R,13aR,13bS,15S,18S,21S,24S,26R,28R,29aS)-metanosulfonato (sal). El mesilato de eribulina tiene la siguiente estructura:



El mesilato de eribulina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han recibido previamente al menos dos regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de la enfermedad metastásica, que incluyen, por ejemplo, terapia con una antraciclina y un taxano en el conjunto de adyuvante o metastásico.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término “biomarcador” pretende abarcar una sustancia que se usa como indicador de un estado biológico e incluye por ejemplo, genes (o porciones de los mismos), ARNms (o porciones de los mismos), miARNs (microARNs), y proteínas (o porciones de las mismas). Un “patrón de expresión de biomarcador” pretende referirse a un sumario cuantitativo o cualitativo de la expresión de uno o más biomarcadores en un sujeto, tal como en comparación con un estándar o un control.

10 Varios biomarcadores que pueden usarse en los métodos descritos en la presente memoria se resumen en la Tabla 1. La Tabla 1 proporciona abreviaturas de genes, números Gen_ID y Números de Acceso para transcritos a partir de los cuales se pueden identificar secuencias génicas de nucleótidos codificadoras. Por ejemplo, gen ABI3 se refiere a la familia ABI de *Homo sapiens*, miembro 3. La secuencia de nucleótidos correspondiente a la variante 1 de transcrito de ABI3 se puede encontrar en el Número de Acceso NM_016428. La referencia a un gen (p.ej., ABI3) pretende abarcar las versiones naturales o endógenas del gen, que incluyen la silvestre, polimórfica o variantes alélicas o
15 mutantes (p.ej., mutación de línea germinal, mutación somática) del gen, que pueden encontrarse en un sujeto y/o tumor de un sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia del gen biomarcador es al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 91%, al menos aproximadamente el 92%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99% idéntica a una secuencia identificada en la Tabla 1 mediante el Número de Acceso o el número Gen_ID. Por ejemplo, la identidad de secuencia se puede determinar comparando secuencias usando NCBI BLAST (p.ej., Megablast con los parámetros por defecto).

25 Tal como se usa en la presente memoria, la frase “firma genética predictiva” se refiere a los niveles de expresión de dos o más biomarcadores de la presente invención en un sujeto que son indicativos de la capacidad de respuesta al tratamiento con eribulina, o un análogo de eribulina. Por ejemplo, la expresión de nivel bajo de al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 biomarcadores de la Tabla 1 en un sujeto puede constituir una firma genética que indica que el sujeto responderá positivamente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). Cualquier sub-combinación de 2 o más marcadores de la Tabla 1 puede constituir una firma genética predictiva de la invención. En otro ejemplo, la expresión de al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 biomarcadores de la Tabla 1 por debajo de niveles de umbral particulares, o cualquier sub-combinación de los mismos, constituye una firma genética que indica que el sujeto responderá positivamente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente
35 aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina).

Una “expresión de nivel bajo” del biomarcador, por ejemplo, un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1, se refiere a un nivel de expresión del biomarcador en una muestra de ensayo (p.ej., una muestra derivada de un sujeto) que se correlaciona con la sensibilidad a la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). Esto puede determinarse comparando el
40 nivel de expresión del biomarcador en la muestra de ensayo con el de un control adecuado. Un “nivel bajo de expresión” también incluye una falta de expresión detectable del biomarcador.

En algunas realizaciones, el nivel de expresión del biomarcador se determina respecto a una muestra de control, tal como el nivel de expresión del biomarcador en tejido normal (p.ej., un rango determinado a partir de los niveles de expresión del biomarcador observados en muestras de tejido normal). En dichas realizaciones, un nivel bajo de expresión estará por debajo o dentro de los límites inferiores de dicho rango. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del biomarcador se determina respecto a una muestra de control, tal como el nivel de expresión del biomarcador en muestras (p.ej., muestras tumorales, células tumorales en circulación) de otros sujetos. Por ejemplo, se puede determinar el nivel de expresión del biomarcador en muestras de otros sujetos para definir los niveles de
45

expresión que se correlacionan con la sensibilidad al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), y el nivel de expresión del biomarcador en la muestra del sujeto de interés se compara con dichos niveles de expresión, en donde un nivel de expresión comparable o inferior en la muestra procedente del sujeto es indicativo de un “bajo nivel de expresión” del biomarcador en la muestra. En otro ejemplo, se puede determinar el nivel de expresión del biomarcador en muestras (p.ej., muestras tumorales, células tumorales en circulación) procedentes de otros sujetos para definir los niveles de expresión que se correlacionan con resistencia o falta de respuesta al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), y el nivel de expresión del biomarcador en la muestra procedente del sujeto de interés se compara con dichos niveles de expresión, en donde un nivel de expresión más bajo en la muestra del sujeto es indicativo de un “nivel bajo de expresión” del biomarcador en la muestra.

El término “nivel estándar conocido” o “nivel de control” puede referirse a un nivel de expresión aceptado o pre-determinado del biomarcador, por ejemplo, un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1, que se usa para comparar con el nivel del biomarcador en una muestra derivada de un sujeto. En una realización, el nivel de expresión de control del biomarcador es el nivel de expresión promedio del biomarcador en muestras derivadas de una población de sujetos. Por ejemplo, el nivel de expresión de control puede ser el nivel de expresión promedio del biomarcador en células de cáncer de mama derivadas de una población de sujetos con cáncer de mama. La población pueden ser sujetos que no han respondido al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), o la población puede ser un grupo de sujetos que expresan el respectivo biomarcador en niveles altos o normales. En algunas realizaciones, el nivel de control puede constituir un rango de expresión del biomarcador en tejido normal, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el nivel de control puede constituir un rango de expresión del biomarcador en muestras tumorales procedentes de una variedad de sujetos que padecen cáncer de mama, tal como se ha descrito anteriormente.

Según se vaya disponiendo de más información como resultado de la aplicación rutinaria de los métodos descritos en la presente memoria, se pueden usar los valores promedio de población para el nivel de expresión de “control” de los biomarcadores de la presente invención. En otras realizaciones, el nivel de expresión de “control” de los biomarcadores se puede determinar determinando el nivel de expresión del biomarcador respectivo en una muestra sujeto obtenida de un sujeto antes del inicio sospechado del cáncer de mama en el sujeto, a partir de muestras sujeto archivadas, etcétera.

Los niveles de expresión de control de biomarcadores de la invención pueden encontrarse disponibles en bases de datos disponibles públicamente. Adicionalmente, se pueden usar como controles “Universal Reference Total RNA” (Clontech Laboratories) y “Universal Human Reference RNA” (Stratagene) y similares. Por ejemplo, se puede usar qPCR para determinar el nivel de expresión de un biomarcador, y un aumento en el número de ciclos necesarios para detectar la expresión de un biomarcador en una muestra procedente de un sujeto, respecto al número de ciclos necesarios para la detección usando dicho control, es indicativo de un nivel bajo de expresión del biomarcador.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “sujeto” o “paciente” se refiere a animales humanos y no humanos, p.ej., pacientes veterinarios. El término “animal no humano” incluye vertebrados, p.ej., mamíferos, tales como primates no humanos, ratones, conejos, ovejas, perro, gato, caballo, vaca u otra especie de roedor, ovino, canino, felino, equino o bovino. En una realización, el sujeto es un humano.

El término “muestra” tal como se usa en la presente memoria se refiere a células, tejidos o fluidos aislados de un sujeto, así como células, tejidos o fluidos presentes en un sujeto. El término “muestra” incluye cualquier fluido corporal (p.ej., sangre, linfa, fluido quístico, aspirados de pezón, orina y fluidos recolectados de una biopsia (p.ej., biopsia de bulto)), tejido o una células o colección de células de un sujeto, así como cualquier componente de los mismos, tal como una fracción o extracto. En una realización, el tejido o célula ha sido extraído del sujeto. Otras muestras incluyen lágrimas, plasma, suero, fluido cerebroespinal, heces, esputo y extractos celulares. En una realización, la muestra contiene proteína (p.ej., proteínas o péptidos) procedente del sujeto. En otra realización, la muestra contiene ARN (p.ej., moléculas de ARNm) procedente del sujeto o ADN (p.ej., moléculas de ADN genómico) procedentes del sujeto.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “cáncer de mama” se refiere generalmente al crecimiento incontrolado de tejido de mama y, más específicamente, a una afección que se caracteriza por la proliferación anómala rápida de células anormales en una o ambas mamas de un sujeto. Las células anormales a menudo son referidas como células malignas o “células neoplásicas”, que son células transformadas que pueden formar un tumor sólido. El término “tumor” se refiere a una masa anormal o población anormal de células (es decir, dos o más células) que es el resultado de una división celular excesiva o anormal, tanto maligna como benigna, y células pre-cancerosas y cancerosas. Los tumores malignos se distinguen de los crecimientos o tumores benignos en que, además de la proliferación celular incontrolada, pueden invadir los tejidos circundantes y pueden metastatizarse. En el cáncer de mama, las células neoplásicas pueden identificarse en una o ambas mamas solo y no en ningún otro tejido u órgano, en una o ambas mamas y en uno o más tejidos u órganos adyacentes (p.ej., nodo linfático), en una mama y en uno o más tejidos u órganos no adyacentes a los cuales han metastatizado las células de cáncer de mama.

La eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden usarse para tratar el cáncer de mama, y, por consiguiente, los métodos de la presente invención pueden usarse en el cáncer de mama y en sujetos que padecen cáncer de mama.

En una realización, el cáncer de mama es cáncer de mama negativo de Receptor de Estrógeno (ER), cáncer de mama negativo de Receptor de Progesterona (PR) y/o cáncer de mama negativo de HER-2. Por ejemplo, el cáncer de mama puede ser cáncer de mama negativo de Receptor de Estrógeno (ER) y negativo de Receptor de Progesterona (PR); cáncer de mama negativo de Receptor de Estrógeno (ER) y negativo de HER-2; cáncer de mama negativo de Receptor de Progesterona (PR) y negativo de HER-2; o cáncer de mama negativo de Receptor de Estrógeno (ER), cáncer de mama negativo de Receptor de Progesterona (PR) y cáncer de mama negativo de HER-2 (triple negativo). La determinación del estatus ER, PR y HER-2 se puede realizar usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, el estatus de HER-2 se puede determinar mediante inmunohistoquímica (IHC) y/o amplificación génica mediante hibridación *in situ* de fluorescencia (FISH), por ejemplo según las guías de la "National Comprehensive Cancer Network" [NCCN].

Por ejemplo, el cáncer de mama puede ser adenocarcinoma, cáncer de mama inflamatorio, cáncer de mama recurrente (p.ej., recurrente localmente) y/o metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es refractario endocrino o refractario a hormona. Los términos "refractario endocrino" y "refractario a hormona" se refieren a un cáncer que es resistente al tratamiento con terapia hormonal para el cáncer de mama, p.ej., inhibidores de aromatasa o tamoxifen. Los cánceres de mama surgen con mayor frecuencia en el recubrimiento de los conductos lácteos de la mama (carcinoma ductal), o en los lóbulos en los que se produce la leche (carcinoma lobular). Por consiguiente, en varias realizaciones de la invención, el cáncer de mama puede ser carcinoma ductal o carcinoma lobular. Las células cancerosas de la(s) mama(s) pueden invadir o metastatizarse a cualquier otro órgano o tejido del cuerpo. Por ejemplo, las células cancerosas a menudo invaden células de nodos linfáticos y/o se metastatizan al hígado, cerebro y/o hueso.

En varias realizaciones de la presente invención, el sujeto puede estar padeciendo cáncer de mama de Estadio I, Estadio II, Estadio III o Estadio IV. El estadio de un cáncer de mama puede clasificarse como un rango de estadios entre Estadio 0 y Estadio IV en base a su tamaño y al grado en el que se ha extendido. La siguiente tabla resume los estadios, que son bien conocidos por los médicos:

ESTADIO	TAMAÑO DE TUMOR	IMPLICACIÓN DE NODO LINFÁTICO	METÁSTASIS (EXTENSIÓN)
I	Inferior a 2 cm	No	No
II	Entre 2-5 cm	No o en el mismo lado de la mama	No
III	Más de 5 cm	Sí, en el mismo lado de la mama	No
IV	No aplicable	No aplicable	Sí

En las siguientes subsecciones se describen varios aspectos de la invención con más detalle.

I. Predicción de la capacidad de respuesta a la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) en sujetos con cáncer de mama

En un aspecto, la invención proporciona un método para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama y/o para determinar la sensibilidad de un tumor de mama al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). Los métodos implican la determinación del nivel de expresión de al menos un biomarcador, por ejemplo, evaluando una muestra derivada de un sujeto que padece cáncer de mama. La identificación de niveles bajos de expresión de al menos un biomarcador es indicativa de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) puede usarse para el tratamiento del cáncer de mama y/o que el tumor de mama es sensible al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina).

En los métodos de la invención, se determina el nivel de expresión de al menos un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que, como se ha explicado en la presente memoria, puede comprender determinar el nivel de expresión de uno o más de estos genes (p.ej., ABI3, ANG) usando diversas aproximaciones, tal como determinar en una muestra adecuada la presencia de determinados polimorfismos de ADN o mutaciones nulas, determinando el nivel de ARN expresado a partir de un gen, que incluye un ARNm ejemplificado en la Tabla 1 y/u otros transcritos a partir del gen, o un(os) producto(s) de proteína de cualquiera de los anteriores.

Tabla 1: Biomarcadores de capacidad de respuesta a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina)

Nombre del gen	Gen_ID	Nº de Acceso	SEQ ID NO:	Nombre
ABI3	51225	NM_016428	1 & 2	Homo sapiens, familia ABI, miembro 3 (ABI3), transcrito variante 1, ARNm
ANG	283	NM_001097577	3 & 4	Homo sapiens, angiogenina, ribonucleasa, familia ARNasa A, 5 (ANG), transcrito variante 2, ARNm
APBB2	323	NM_173075	5 & 6	Homo sapiens, amiloide beta (A4) precursor unión a proteína, familia B, miembro 2 (APBB2), ARNm
CCL26	10344	NM_006072	7 & 8	Homo sapiens, quimioquina (estructura C-C) ligando 26 (CCL26), ARNm
CDC20	991	NM_001255	9 & 10	Homo sapiens, ciclo de división celular 20, homólogo (S. cerevisiae) (CDC20), ARNm
CEP152	22995	NM_014985	11 & 12	Homo sapiens, proteína centrosomal 152 kDa (CEP152), ARNm
CFL1	1072	NM_005507	13 & 14	Homo sapiens, cofilina 1 (no muscular) (CFL1), ARNm
CKLF	51192	NM_016326	15 & 16	Homo sapiens, factor de tipo quimioquina (CKLF), transcrito variante 3, ARNm
COL7A1	1294	NM_000094	17 & 18	Homo sapiens, colágeno tipo VII, alfa 1 (COL7A1), ARNm
CYP4F3	4051	NM_000896	19 & 20	Homo sapiens, citocromo P450, familia 4, subfamilia F, polipéptido 3 (CYP4F3), ARNm
DYSF	8291	NM_003494	21 & 22	Homo sapiens, disferlina, distrofia muscular 2B de miembro escapular (recesiva autosomal) (DYSF), transcrito variante 8, ARNm
EDIL3	10085	NM_005711	23 & 24	Homo sapiens, repeticiones tipo EGF y dominios tipo discoidina I 3 (EDIL3), ARNm
ERGIC3	51614	NM_015966	25 & 26	Homo sapiens, ERGIC y golgi 3 (ERGIC3), transcrito variante 2, ARNm
GNAT1	2779	NM_000172	27 & 28	Homo sapiens, proteína de unión a nucleótido guanina (proteína G), polipéptido 1 de actividad de transducción alfa (GNAT1), transcrito variante 2, ARNm
GRAMD4	23151	NM_015124	29 & 30	Homo sapiens, dominio GRAM que contiene 4 (GRAMD4), ARNm
HYAL2	8692	NM_003773	31 & 32	Homo sapiens, hialuronoglucosaminidasa 2 (HYAL2), transcrito variante 1, ARNm
IL10	3586	NM_000572	33 & 34	Homo sapiens, interleucina 10 (IL10), ARNm
ITFG3	83986	NM_032039	35 & 36	Homo sapiens, integrina alfa FG-GAP, repetición que contiene 3 (ITFG3), ARNm
JAM3	83700	NM_032801	37 & 38	Homo sapiens, molécula 3 de adhesión de cruce (JAM3), ARNm
KLHL17	339451	NM_198317	39 & 40	Homo sapiens, tipo cáliz 17 (Drosophila) (KLHL17), ARNm
KRT24	192666	NM_019016	41 & 42	Homo sapiens, queratina 24 (KRT24), ARNm
MAD2L1BP	9587	NM_014628	43 & 44	Homo sapiens, proteína de unión MAD2L1 (MAD2L1BP), transcrito variante 2, ARNm
MANSC1	54682	NM_018050	45 & 46	Homo sapiens, dominio MANSC que contiene 1 (MANSC1), ARNm

MOBK1B	55233	NM_018221	47 & 48	Homo sapiens, MOB1, Mps quinasa de un ligando de tipo activador 1B (levadura) (MOBK1B), ARNm
NCBP1	4686	NM_002486	49 & 50	Homo sapiens, proteína de unión de tapa nuclear subunidad 1, 80 kDa (NCBP1), ARNm
NMU	10874	NM_006681	51 & 52	Homo sapiens, neuromedina U (NMU), ARNm
PAPLN	89932	NM_173462	53 & 54	Homo sapiens, papilina, glicoproteína sulfatada de tipo proteoglicano (PAPLN), ARNm
PCDH1	5097	NM_002587	55 & 56	Homo sapiens, protocadherina 1 (PCDH1), transcrito variante 1, ARNm
PDGFB	5155	NM_002608	57 & 58	Homo sapiens, polipéptido de factor de crecimiento beta derivado de plaqueta (homólogo de oncogén vírico de sarcoma de simio (v-sis)) (PDGFB), transcrito variante 1, ARNm
PHOSPHO2	493911	NM_001008489	59 & 60	Homo sapiens, fosfatasa, huérfana 2 (PHOSPHO2), ARNm
PSENEN	55851	NM_172341	61 & 62	Homo sapiens, homólogo 2 de potenciador de presenilina (C. elegans) (PSENEN), ARNm
SATB1	6304	NM_002971	63 & 64	Homo sapiens, homeobox 1 SATB (SATB1), transcrito variante 1, ARNm
SNX11	29916	NM_013323	65 & 66	Homo sapiens, nexina de clasificación 11 (SNX11), transcrito variante 2, ARNm
SPTA1	6708	NM_003126	67 & 68	Homo sapiens, espectrina, alfa, eritrocítica 1 (eliptocitosis 2) (SPTA1), ARNm
TMEM79	84283	NM_032323	69 & 70	Homo sapiens, proteína transmembrana 79 (TMEM79), transcrito variante 1, ARNm
TMIGD2	126259	NM_144615	71 & 72	Homo sapiens, transmembrana y dominio inmunoglobulina que contiene 2 (TMIGD2), ARNm
TUBB6	84617	NM_032525	73 & 74	Homo sapiens, tubulina, beta 6 (TUBB6), ARNm
TYROBP	7305	NM_198125	75 & 76	Homo sapiens, proteína de unión a tirosina quinasa de proteína TYRO (TYROBP), transcrito variante 2, ARNm
YTHDF1	54915	NM_017798	77 & 78	Homo sapiens, familia de dominio YTH, miembro 1 (YTHDF1), ARNm
ZIC5	85416	NM_033132	79 & 80	Homo sapiens, familia Zic miembro 5 (homólogo desparejado, Drosophila) (ZIC5), ARNm

Cada uno de los números de acceso identificados en la Tabla 1, y sus correspondientes secuencias, se incorporan a la presente memoria a modo de referencia.

5 En varias realizaciones, se determina el nivel de expresión de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1.

10 En realizaciones particulares, se usa una firma genética predictiva que comprende una sub-combinación de 2 más biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1. En varias realizaciones, se determina el nivel de expresión de al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1. Por ejemplo, la firma genética predictiva puede incluir al menos 2 biomarcadores, p.ej., DYSF y EDIL3; GNAT1 y ERGIC3; KRT24 y PAPLN; MANSC1 y PDGFB; PCDH1 y PDGFB; o PHOSPHO2 y PSENEN. En otra realización, la firma genética predictiva puede incluir al menos 3 biomarcadores, p.ej., COL7A1, YTHDF1 y ZIC5; CKLF, IL10 y TUBB6; CDC20, CFL1 y TMEM79; HYAL2, NCBP1 y SNX11; o CEP152, NCBP1 y SATB1. En otra realización, la firma genética predictiva puede incluir al menos 4 biomarcadores, p.ej., APBB2, CCL26, PSENEN y SATB1; ANG, JAM3, KLHL17 y PAPLN; ITFG3, MAD2L1BP, NMU y PDGFB; SPTA1, TYROBP, SNX11 y PSENEN; GRAMD4, GNAT1, TMIGD2 y YTHDF1; o GRAMD4, HYAL2, PHOSPHO2 y TUBB6.

15 En otra realización, la firma genética predictiva puede incluir al menos 5 biomarcadores, p.ej., CCL26, CDC20, ERGIC3, EDIL3 y PCDH1; DYSF, NMU, PHOSPHO2, PSENEN y SNX11; APBB2, CKLF, CYP4F3, TUBB6 y YTHDF1; o CEP152, MAD2L1BP, SPTA1, TMEM79 y ZIC5.

En realizaciones particulares, la firma genética predictiva puede incluir 2 o más de los biomarcadores ABI3, ANG, APBB2, CCL26, CDC20, CEP152, CFL1, CKLF, COL7A1, CYP4F3, DYSF, GNAT1, GRAMD4, HYAL2, IL10, ITFG3, JAM3, KLHL17, KRT24, MAD2L1BP, MANSC1, MOBKL1B, NCBP1, NMU, PCDH1, PHOSPHO2, SPTA1, TMIGD2, TYROBP, ZIC5, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 e YTHDF1, p.ej., ABI3 y ANG; APBB2 y CCL26; GNAT1 y GRAMD4; IL10 e ITFG3; MACSC1 y MOBKL1B; NMU y PCDH1; o TYROBP y ZIC5. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 3 de los biomarcadores enumerados previamente, p.ej., ABI3, ANG y APBB2; CCL26, CKLF y COL7A1; DYSF, GNAT1 y HYAL2; JAM3, KLHL17 y KRT24; NCBP1, NMU y PCDH1; SPTA1, TMIGD2 y TYROBP; o ZIC5, MAD2L1BP y CDC20. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 4 de los biomarcadores enumerados previamente, p.ej., ABI3, ANG, APBB2 y CCL26; CEP152, CFL1, CKLF y COL7A1; KRT24, MANSC1, MOBKL1B y SPTA1; TYROBP, TMIGD2, PHOSPHO2 y NMU; ABI3, GNAT1, KLHL17 y SPTA1; o CEP152, HYAL2, PCDH1 y TMIGD2. En otras realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 5 de los biomarcadores enumerados previamente, p.ej., CKLF, COL7A1, GRAMD4, JAM3 y PCDH1; APBB2, CEP152, DYSF, IL10 y TYROBP; CYP4F3, HYAL2, ITFG3, KLHL17 y KRT24; NCBP1, SPTA1, TMIGD2, IL10 y JAM3; o CCL26, PHOSPHO2, SPTA1, TMIGD2 y ZIC5.

En otras realizaciones, la firma genética predictiva puede incluir 2 o más de los biomarcadores ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 o YTHDF1, o cualquier sub-combinación de los mismos, p.ej., ERGIC3 y PDGFB; ERGIC3 y PSENEN; ERGIC3 y SATB1; ERGIC3 y SNX11; ERGIC3 y TMEM79; ERGIC3 e YTHDF1; PDGFB y PSENEN; PDGFB y SATB1; PDGFB y SNX11; PDGFB y TMEM79; PDGFB e YTHDF1; PSENEN y SATB1; PSENEN y SNX11; PSENEN y TMEM79; PSENEN e YTHDF1; SATB1 y SNX11; SATB1 y TMEM79; SATB1 e YTHDF1; SNX11 y TMEM79; SNX11 e YTHDF1; o TMEM79 e YTHDF1. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 3 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB y PSENEN; SATB1, SNX11 y TMEM79; SNX11, TMEM79 e YTHDF1; o ERGIC3, PDGFB y SATB1. En realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 4 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN y SATB1; SNX11, TMEM79, YTHDF1 y ERGIC3; o ERGIC3, PDGFB, PSENEN e YTHDF1. En realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 5 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1 y SNX11; ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1 y TMEM79; o PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 e YTHDF1. En otras realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 6 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11 y TMEM79; PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 e YTHDF1; o ERGIC3, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 e YTHDF1. En otra realización adicional, la firma genética predictiva incluye 7 biomarcadores, por ejemplo, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79 e YTHDF1.

En varias realizaciones, el biomarcador no es uno o más de SPTA1, PAPLN, PCDH1, TMIGD2 y/o KRT24. En una realización particular, el biomarcador no es SPTA1, PAPLN, PCDH1, TMIGD2 y KRT24. En una realización, el biomarcador no es SPTA1. En otra realización, el biomarcador no es PAPLN. En otra realización, el biomarcador no es PCDH1. En una realización alternativa, el biomarcador no es TMIGD2. En otra realización adicional, el biomarcador no es KRT24.

En realizaciones particulares, la firma genética predictiva puede incluir 2 o más de los biomarcadores ABI3, ANG, APBB2, CCL26, CDC20, CEP152, CFL1, CKLF, COL7A1, CYP4F3, DYSF, GNAT1, GRAMD4, HYAL2, IL10, ITFG3, JAM3, KLHL17, MAD2L1BP, MANSC1, MOBKL1B, NCBP1, NMU, PHOSPHO2, TYROBP, ZIC5, ERGIC3, PDGFB, PSENEN, SATB1, SNX11, TMEM79, YTHDF1, EDIL3 y TUBB6, p.ej., ABI3 y ANG; GRAMD4 y HYAL2; NMU y PHOSPHO2; ZIC5 y PSENEN; o SNX11 y MOBKL1B. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 3 de los biomarcadores enumerados previamente, p.ej., APBB2, CDC20 y CKLF; COL7A1, DYSF y GNAT1; NCBP1, SATB1 y EDIL3; PSENEN, DYSF y GNAT1; MANSC1, ZIC5 y CFL1; o CKLF, GRAMD4 y NMU. En otras realizaciones, la firma genética predictiva incluye al menos 4 de los biomarcadores enumerados previamente, p.ej., ANG, CCL26, CEP152 y JAM3; APBB2, CYP4F3, ITFG3 y TYROBP; CYP4F3, MANSC1, PDGFB y YTHDF1; TUBB6, DYSF, PHOSPHO2 y CDC20; o CKLF, KLHL17, HYAL2 y ZIC5. En otras realizaciones adicionales, la firma genética predictiva incluye al menos 5 de los biomarcadores enumerados previamente, p.ej., IL10, CEP152, COL7A1, TYROBP y ERGIC3; TMEM79, SNX11, PSENEN, GNAT1 y GRAMD4; JAM3, SNX11, KLHL17, MOBKL1B y ERGIC3; o NMU, PHOSPHO2, PDGFB, CFL1 y ANG.

En varios métodos y/o kits de la invención, el biomarcador no es ABI3, no es ANG, no es APBB2, no es CCL26, no es CDC20, no es CEP152, no es CFL1, no es CKLF, no es COL7A1, no es CYP4F3, no es DYSF, no es GNAT1, no es GRAMD4, no es HYAL2, no es IL10, no es ITFG3, no es JAM3, no es KLHL17, no es KRT24, no es MAD2L1BP, no es MANSC1, no es MOBKL1B, no es NCBP1, no es NMU, no es PCDH1, no es PHOSPHO2, no es SPTA1, no es TMIGD2, no es TYROBP, no es ZIC5, no es ERGIC3, no es PDGFB, no es PSENEN, no es SATB1, no es SNX11, no es TMEM79, no es EDIL3, no es PAPLN, no es TUBB6 y/o no es YTHDF1.

Cualquier método analítico adecuado, puede ser utilizado en los métodos de la invención para determinar (directa o indirectamente) el nivel de expresión de un biomarcador en una muestra. En algunas realizaciones, se observa una diferencia entre el nivel de expresión de un biomarcador, en comparación con el nivel de expresión de control del biomarcador. En una realización, la diferencia es superior al límite de detección del método para determinar el nivel de expresión del biomarcador. En realizaciones adicionales, la diferencia es superior o igual al error estándar del método de determinación, y preferiblemente la diferencia es aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces,

aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 500 veces o aproximadamente 1000 veces superior al error estándar del método de determinación. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del biomarcador en una muestra en comparación con un nivel de expresión de control se determina usando estadística descriptiva paramétrica o no paramétrica, comparaciones, análisis de regresión, etcétera.

En algunas realizaciones, se detecta una diferencia en el nivel de expresión del biomarcador en la muestra derivada del sujeto con respecto al control, y la diferencia es aproximadamente un 5%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 40%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80%, o aproximadamente un 90% inferior al nivel de expresión del biomarcador en la muestra de control.

El nivel de expresión de un biomarcador, por ejemplo, como los establecidos en la Tabla 1, en una muestra obtenida de un sujeto se puede evaluar mediante cualquiera de una amplia variedad de técnicas y métodos, que transforman el biomarcador de la muestra en un grupo funcional que puede ser detectado y/o cuantificado. Los ejemplos no limitativos de dichos métodos incluyen analizar la muestra usando métodos inmunológicos para la detección de proteínas, métodos de purificación de proteínas, ensayos de función o actividad de proteínas, métodos de hibridación de ácido nucleico, métodos de transcripción inversa de ácidos nucleicos, y métodos de amplificación de ácido nucleico, inmunotinción, transferencia Western, transferencia Northern, microscopía electrónica, espectrometría de masas, p.ej., MALDI-TOF y SELDI-TOF, inmunoprecipitaciones, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, ensayos inmunosorbentes ligados a enzima (ELISAs), p.ej., ELISA amplificado, ensayos cuantitativos de base sanguínea, p.ej., ELISA de suero, ensayos cuantitativos de base orina, citometría de flujo, hibridaciones Southern, análisis de conjunto, y similares, y combinaciones o sub-combinaciones de los mismos.

En una realización, el nivel de expresión del biomarcador en una muestra se determina detectando un polinucleótido transcrito, o una porción del mismo, p.ej., ARNm, o ADNc, del gen biomarcador. El ARN se puede extraer de células usando técnicas de extracción de ARN que incluyen, por ejemplo, el uso de extracción ácida de fenol/isotiocianato de guanidina (RNAzol B; Biogenesis), kits de preparación de ARN RNeasy (Qiagen) o PAXgene (PreAnalytix, Suiza). Los formatos de ensayo típicos que usan hibridación de ácido ribonucleico incluyen ensayos run-on nucleares, RT-PCR, análisis PCR cuantitativo, ensayos de protección de ARNasa (Melton et al., *Nuc. Acids Res.* 12: 7035), transferencia Northern e hibridación *in situ*. Otros sistemas adecuados para análisis de muestras de ARNm incluyen análisis de microconjuntos (p.ej., usando el sistema de microconjuntos de Affymetrix o la Tecnología BeadArray de Illumina).

En una realización, el nivel de expresión del biomarcador se determina usando una sonda de ácido nucleico. El término "sonda", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier molécula que es capaz de unirse selectivamente a un biomarcador específico. Las sondas pueden ser sintetizadas por un especialista en la técnica, o derivar de preparaciones biológicas apropiadas. Las sondas pueden diseñarse específicamente para ser marcadas, por adición o incorporación de una etiqueta. Los ejemplos de moléculas que pueden utilizarse como sondas incluyen, aunque sin limitación, ARN, ADN, proteínas, anticuerpos, y moléculas orgánicas.

Tal como se ha indicado anteriormente, se puede usar ARNm aislado en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, aunque sin limitación, análisis Southern o Northern, análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y conjuntos de sondas. Un método para la determinación de los niveles de ARNm implica poner en contacto el ARNm aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que puede hibridarse con el ARNm biomarcador. La sonda de ácido nucleico puede ser, por ejemplo, un ADNc de longitud completa, o una porción del mismo, tal como un oligonucleótido de al menos aproximadamente 7, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 250 o aproximadamente 500 nucleótidos de longitud y suficiente para hibridarse específicamente en las condiciones de hibridación apropiadas con el ADN genómico biomarcador. En una realización particular la sonda se unirá al ADN genómico biomarcador en condiciones severas. Dichas condiciones severas, por ejemplo, hibridación en 6X cloruro sódico/citrato sódico (SSC) a aproximadamente 45°C, seguido de uno o más lavados en 0,2X SSC, 0,1% de SDS a 50-65°C, son conocidas por los especialistas en la técnica y pueden encontrarse en "Current Protocols in Molecular Biology", Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc. (1995), secciones 2, 4 y 6. Otras condiciones severas adicionales pueden encontrarse en "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Sambrook et al., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989), capítulos 7, 9 y 11.

En una realización, el ARNm se inmoviliza sobre una superficie sólida y se pone en contacto con una sonda, por ejemplo, haciendo correr el ARNm aislado en un gel de agarosa y transfiriendo el ARNm del gel a una membrana, tal como nitrocelulosa. En una realización alternativa, la(s) sonda(s) se inmoviliza(n) sobre una superficie sólida, por ejemplo, en un conjunto chip génico Affymetrix, y la(s) sonda(s) se pone(n) en contacto con ARNm. El especialista en la técnica puede adaptar fácilmente los métodos de detección de ARNm para uso en la determinación del nivel del ARNm biomarcador.

El nivel de expresión del biomarcador en una muestra también se puede determinar usando métodos que implican el uso de amplificación de ácido nucleico y/o transcriptasa inversa (para preparar ADNc) de por ejemplo ARNm en la muestra, p.ej., mediante RT-PCR (la realización experimental establecida en Mullis, 1987, Patente de EE.UU. N° 4.683.202), reacción en cadena de ligasa (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 189-193), replicación de

secuencia auto-sostenida (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1874-1878), sistema de amplificación transcripcional (Kwoh et al (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 1173-1177), Q-Beta Replicasa (Lizardi et al (1988) *Bio/Technology* 6: 1197), replicación de círculo rotatorio (Lizardi et al, Patente de EE.UU. nº 5.854.033) o cualquier otro método de amplificación de ácido nucleico, seguido de la detección de las moléculas amplificadas. Estas estrategias son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácido nucleico si dichas moléculas están presentes en cantidades muy pequeñas. En aspectos particulares de la invención, el nivel de expresión del biomarcador se determina mediante RT-PCR fluorogénica cuantitativa (p.ej., el sistema TaqMan™). Dichos métodos utilizan habitualmente pares de cebadores de oligonucleótido que son específicos para el biomarcador. Los métodos para diseñar cebadores de oligonucleótido específicos para una secuencia conocida son bien conocidos en la técnica.

Los niveles de expresión del ARNm biomarcador pueden monitorizarse usando una transferencia a membrana (tal como las usadas en análisis de hibridación tales como Northern, Southern, dot, y similares), o micropocillos, tubos de muestra, geles, perlas o fibras (o cualquier soporte sólido que comprenda ácidos nucleicos ligados). Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. nº 5.770.722, 5.874.219, 5.744.305, 5.677.195 y 5.445.934.

La determinación del nivel de expresión de biomarcador puede comprender también el uso de sondas de ácido nucleico en disolución.

En una realización de la invención, se usan microconjuntos para detectar el nivel de expresión de un biomarcador. Los microconjuntos son particularmente adecuados para este propósito debido a la reproducibilidad entre experimentos diferentes. Los microconjuntos de ADN proporcionan un método para la medida simultánea de los niveles de expresión de grandes números de genes. Cada conjunto consiste en un patrón reproducible de sondas de captura unidas a un soporte sólido. El ARN o ADN marcado se hibridan a sondas complementarias del conjunto y a continuación es detectado mediante escaneo láser. Se determinan las intensidades de hibridación de cada sonda del conjunto y se convierten a un valor cuantitativo que representa niveles de expresión génica relativos. Véase, p.ej., las Patentes de EE.UU. nº 6.040.138, 5.800.992 y 6.020.135, 6.033.860 y 6.334.316. Los conjuntos de oligonucleótidos de alta densidad son particularmente útiles para determinar el perfil de expresión génica correspondiente a un gran número de ARNs en una muestra.

La expresión de un biomarcador también puede determinarse a nivel de proteína, usando un reactivo de detección que detecta el producto proteínico codificado por el ARNm del biomarcador, directa o indirectamente. Por ejemplo, si se dispone de un reactivo de anticuerpo que se une específicamente a un producto proteínico de biomarcador a detectar, entonces dicho reactivo de anticuerpo puede usarse para detectar la expresión del biomarcador en una muestra procedente del sujeto, usando técnicas tales como inmunohistoquímica, ELISA, análisis FACS y similares.

Otros métodos conocidos para detectar el biomarcador a nivel de proteína incluyen métodos tales como electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía de hiperdifusión, y similares, o varios métodos inmunológicos tales como reacciones de precipitación de fluido o de gel, inmunodifusión (sencilla o doble), inmunoelectroforesis, radioinmunoensayos (RIA), ensayos inmunosorbentes ligados a enzima (ELISAs), ensayos inmunofluorescentes, y análisis de transferencia Western.

Las proteínas procedentes de las muestras pueden aislarse usando una variedad de técnicas, que incluyen aquellas bien conocidas por el especialista en la técnica. Los métodos de aislamiento de proteínas empleados pueden ser, por ejemplo, los descritos en Harlow y Lane (Harlow and Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York).

En una realización, los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo, se usan en métodos tales como análisis Western o técnicas de inmunofluorescencia para detectar las proteínas expresadas. Los anticuerpos para determinar la expresión de los biomarcadores usados en la invención se encuentran disponibles comercialmente. Por ejemplo, los anticuerpos específicos de ERGIC-3 se encuentran disponibles comercialmente en Santa Cruz Biotechnology, Inc. (ERGIC-3 (P-16) Antibody and ERGIC-3 (Y-23) Antibody) y en Sigma Aldrich (HPA015968, AV47209, HPA015242, SAB4502151). Los anticuerpos específicos de PDGFB se encuentran disponibles comercialmente en Santa Cruz Biotechnology, Inc. (p.ej., PDGF-B (C-5) Antibody y PDGF-B (H-55) Antibody) y en Sigma Aldrich (p.ej., HPA011972, SAB2101755 y SAB2900226). Los anticuerpos específicos de PSENEN se encuentran disponibles comercialmente en Origene (p.ej., nº de catálogo TA306367) y en Sigma Aldrich (p.ej., PRS3981, WH0055851M1, PRS3979 y P5622). Adicionalmente a modo de ejemplo, los anticuerpos de SATB1 se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo, en Abcam (nº de catálogo ab49061, ab92307 y ab70004), Abnova Corporation (nº de catálogo PAB13379), y Aviva Systems Biology (nº de catálogo ARP33362_P050). Los anticuerpos de SNX11 se encuentran disponibles comercialmente en Abcam (nº de catálogo ab4128, ab67578, ab76816 y ab76762) y en Abnova Corporation (nº de catálogo PAB6362 y H00029916-B01). Los anticuerpos de TMEM79 se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo, en Abcam (nº de catálogo ab81539) y en Sigma Aldrich (nº de catálogo SAB2102475). Finalmente, los anticuerpos de YTHDF1 se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo, en Abnova Corporation (nº de catálogo PAB17446), Aviva Systems Biology (nº de catálogo ARP57032_P050) y Santa Cruz Biotechnology (nº de catálogo sc-86026).

Generalmente es preferible inmovilizar el anticuerpo o las proteínas sobre un soporte sólido para los ensayos de transferencia Western y para las técnicas de inmunofluorescencia. Los soportes o vehículos de fase sólida adecuados incluyen cualquier soporte capaz de unirse a un antígeno o a un anticuerpo. Los soportes y vehículos bien conocidos

incluyen vidrio, poliestireno, polipropileno, polietileno, dextrano, nylon, amilasas, celulosas naturales y modificadas, poliacrilamidas, gabros, y magnetita.

El especialista en la técnica conocerá otros vehículos adecuados para unir el anticuerpo o antígeno, y será capaz de adaptar dicho soporte para uso con la presente invención. Por ejemplo, la proteína aislada de las células se puede hacer correr en una electroforesis de gel de poliacrilamida e inmovilizarse sobre un soporte de fase sólida tal como nitrocelulosa. A continuación, el soporte puede ser lavado con tampones adecuados, seguido de tratamiento con el anticuerpo marcado de forma detectable. El soporte de fase sólida se puede lavar entonces con el tampón una segunda vez para eliminar el anticuerpo no ligado. La cantidad de marca unida sobre el soporte sólido puede detectarse a continuación empleando medios convencionales. Los medios para detectar proteínas usando técnicas electroforéticas son bien conocidos por los especialistas en la técnica (ver de forma general, R. Scopes (1982) *Protein Purification*, Springer-Verlag, N.Y.; Deutscher, (1990) *Methods in Enzymology* Vol. 182: *Guide to Protein Purification*, Academic Press, Inc., N.Y.).

Otros métodos estándar incluyen técnicas de inmunoensayo que son bien conocidas por el especialista en la técnica y pueden encontrarse en "Principles And Practice Of Immunoassay", 2nd Edition, Price and Newman, Eds., MacMillan (1997) y en "Antibodies, A Laboratory Manual", Harlow and Lane, Eds., Cold Spring Harbor Laboratory", Capítulo 9 (1988).

Los anticuerpos usados en inmunoensayos para determinar el nivel de expresión del biomarcador, pueden marcarse con una etiqueta detectable. El término "marcar", con respecto a la sonda o anticuerpo, pretende abarcar el marcado directo de la sonda o anticuerpo por incorporación de una etiqueta (p.ej., un átomo radiactivo), acoplamiento (es decir, unión física) de una sustancia detectable por la sonda o anticuerpo, así como el marcado indirecto de la sonda o anticuerpo por reactividad con otro reactivo que esté marcado directamente. Los ejemplos de marcado indirecto incluyen la detección de un anticuerpo primario usando un anticuerpo secundario marcado fluorescentemente y el marcado de extremo de una sonda de ADN con biotina, de tal modo que pueda ser detectada con estreptavidina marcada fluorescentemente.

En una realización, el anticuerpo está marcado, p.ej., un anticuerpo radio-marcado, marcado con cromóforo, marcado con fluoróforo, o marcado con enzima. En otra realización, se usa un derivado de anticuerpo (p.ej., un anticuerpo conjugado con un sustrato o con la proteína o ligando de un par proteína-ligando (p.ej., biotina-estreptavidina), o un fragmento de anticuerpo (p.ej., un anticuerpo de cadena sencilla, o un dominio hipervariable de anticuerpo aislado) que se une específicamente con el biomarcador.

En una realización de la invención, se usan métodos proteómicos, p.ej., espectrometría de masas. La espectrometría de masas es una técnica analítica que consiste en ionizar compuestos químicos para generar moléculas cargadas (o fragmentos de las mismas) y medir sus ratios masa-a-carga. En un procedimiento de espectrometría de masas típico, se obtiene una muestra de un sujeto, se carga en la espectrometría de masas, y sus componentes (p.ej., el biomarcador) son ionizados mediante diferentes métodos (p.ej., impactándolos con un haz de electrones), dando como resultado la formación de partículas cargadas (iones). La ratio masa-a-carga de las partículas se calcula entonces a partir del movimiento de los iones según avanzan a través de campos electromagnéticos.

Por ejemplo, se puede usar la espectrometría de masas de tiempo-de-vuelo de desorción/ionización por láser asociado a matriz (MALDI-TOF MS) o la espectrometría de masas de tiempo-de-vuelo de desorción/ionización por láser potenciado superficialmente (SELDI-TOF MS) que implica la aplicación de una muestra biológica, tal como suero, a un chip de unión a proteína (Wright, G.L., Jr., et al (2002) *Expert Rev Mol Diagn* 2: 549; Li, J. et al (2002) *Clin Chem* 48: 1296; Laronga, C., et al (2003) *Dis biomarkers* 19: 229; Petricoin, E.F., et al (2002) 359: 572; Adam, B.L., et al (2002) *Cancer Res* 62: 3609; Tolson, J., et al (2004) *Lab Invest* 84: 845; Xiao, Z., et al (2001) *Cancer Res* 61: 6029) para determinar el nivel de expresión de un biomarcador a nivel de proteína.

Adicionalmente, las técnicas *in vivo* para la determinación del nivel de expresión del biomarcador incluyen introducir en un sujeto un anticuerpo marcado dirigido contra el biomarcador, que se une y transforma el biomarcador en una molécula detectable. Como se ha discutido anteriormente, la presencia, nivel, o incluso la localización del biomarcador detectable en un sujeto puede detectarse mediante técnicas estándar de imagen.

En general, cuando se va a detectar una diferencia en el nivel de expresión de un biomarcador y el control, es preferible que la diferencia entre el nivel de expresión del biomarcador en una muestra de un sujeto que padece cáncer de mama y que está siendo tratado con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), o que está siendo considerado para tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), y la cantidad del biomarcador en una muestra de control, sea lo más grande posible. Aunque dicha diferencia puede ser tan pequeña como el límite de detección del método de determinación del nivel de expresión, se prefiere que la diferencia sea mayor que el límite de detección del método o mayor que el error estándar del método de evaluación, y preferiblemente una diferencia de al menos aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 25 veces,

aproximadamente 100 veces, aproximadamente 500 veces, aproximadamente 1000 veces mayor que el error estándar del método de evaluación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar a un sujeto que padece cáncer de mama determinando y/o identificando si el sujeto porta la menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene un polimorfismo, por ejemplo, una mutación, que da como resultado una expresión reducida y/o una función reducida de la proteína codificada, en donde la presencia de un polimorfismo en al menos un gen es indicativa de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, será efectiva para el tratamiento de un sujeto. En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) será efectiva para tratar un sujeto que padece cáncer de mama ensayando una muestra derivada del sujeto para determinar si el sujeto porta al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecidos en la Tabla 1, que contiene un polimorfismo, por ejemplo, una mutación, que da como resultado una expresión reducida y/o una función reducida de la proteína codificada, en donde la presencia del polimorfismo en al menos un gen en dicha muestra es indicativa de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar dicho sujeto. En un aspecto adicional, se proporciona un método para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, será efectiva para el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama, comprendiendo el método la determinación de la presencia de un polimorfismo que da como resultado una expresión reducida y/o una función reducida en un gen que codifica un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1 en una muestra derivada de dicho sujeto, y prediciendo que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar dicho sujeto en base a la presencia del polimorfismo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para determinar la sensibilidad de un tumor de mama al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, determinando y/o identificando si dicho tumor contiene un polimorfismo en al menos un gen que da resultado a una expresión reducida y/o una función reducida de la proteína codificada, en donde el gen se selecciona del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1. La identificación y/o la determinación de que el tumor contiene dicho polimorfismo son indicativas de la sensibilidad de dicho tumor al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otro aspecto adicional, la presente invención está dirigida a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en un método para tratar un sujeto que padece cáncer de mama, comprendiendo el método identificar si una muestra derivada de dicho sujeto presenta al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene un polimorfismo que resulta en una expresión reducida y/o una función reducida de la proteína codificada y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) al sujeto cuando se identifica el polimorfismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama determinando y/o identificando si el sujeto porta al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene una mutación nula, en donde la presencia de una mutación nula en al menos un gen es indicativa de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, será efectiva para el tratamiento del sujeto. En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama ensayando una muestra derivada del sujeto para determinar si el sujeto porta al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene una mutación nula, en donde la presencia de una mutación nula en al menos un gen en dicha muestra es indicativa de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, será efectiva en el tratamiento del sujeto. En un aspecto adicional, se proporciona un método para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama, comprendiendo el método la determinación de la presencia de una mutación nula en un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1 en una muestra derivada de dicho sujeto, y prediciendo que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar dicho sujeto en base a la presencia de dicha mutación nula.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para determinar la sensibilidad de un tumor de mama al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, determinando y/o identificando si dicho tumor contiene una mutación nula en al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1. La identificación y/o determinación de que el tumor contiene una mutación nula son indicativas de la sensibilidad de dicho tumor al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Se describen métodos para tratar un sujeto que padece cáncer de mama con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, identificando si una

muestra derivada de dicho sujeto tiene al menos un gen, seleccionado del grupo de biomarcadores establecido en la Tabla 1, que contiene una mutación nula, y administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) al sujeto cuando se identifica una mutación nula.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "mutación nula" se refiere a una mutación en una secuencia de ADN genómico que hace que el producto del gen esté no funcional o ampliamente ausente. Dichas mutaciones pueden producirse en las regiones de codificación y/o de regulación del gen, y pueden ser cambios de residuos individuales, o inserciones o eliminaciones de regiones de ácidos nucleicos. Dichas mutaciones también pueden producirse en las regiones de codificación y/o regulación de otros genes que pueden regular o controlar el gen y/o el producto del gen de tal modo que hagan que el producto génico esté no funcional o ampliamente ausente. La mutación nula puede ser una eliminación del gen nativo o de una porción del mismo. Estas alteraciones o modificaciones de secuencia pueden incluir inserciones, mutaciones contrasentido, mutaciones de cambio estructural, eliminaciones o sustituciones, o reemplazamientos de secuencia de ADN, o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, la mutación nula puede dar como resultado la inserción de un codón de parada prematura. La mutación nula da como resultado la desactivación funcional del producto génico, por ejemplo, inhibiendo su producción parcial o completamente; alterando, inhibiendo o acortando la traducción del producto proteínico, o dando como resultado una proteína no funcional. La mutación nula puede ser una mutación pre-existente en el sujeto o una mutación que surge en un tumor. La presencia de una mutación nula en un biomarcador puede venir indicada por la carencia de expresión detectable del biomarcador. Sin embargo, la presencia de una mutación nula puede determinarse mediante otros métodos. Por ejemplo, en dichas realizaciones, se puede secuenciar una muestra del ADN del sujeto para identificar la presencia de una mutación nula. Se puede usar cualquiera de los métodos bien conocidos para secuenciamiento de los biomarcadores en los métodos de la invención, tal como los métodos descritos, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. n° 5.075.216, Engelke et al (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85, 544-548 y Wong et al (1987) *Nature* 330, 384-386; Maxim y Gilbert (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74: 560; o Sanger (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74: 5463. Adicionalmente, se puede utilizar cualquiera de una variedad de procedimientos de secuenciamiento automatizados, véase, p.ej., Naeve, C.W. et al (1995) *Biotechniques* 19: 448, incluyendo el secuenciamiento mediante espectrometría de masas (véase, p.ej., la Publicación PCT Internacional n° WO 94/16101; Cohen et al (1996) *Adv. Chromatogr.* 36: 127-162; y Griffin et al (1993) *Appl. Biochem. Biotechnol.* 38: 147-159.

La determinación de la presencia o ausencia de una mutación nula en la muestra también se puede llevar a cabo usando diversas técnicas tales como la reacción de amplificación de reacción en cadena de polimerasa (PCR), el análisis de PCR de transcriptasa inversa, el análisis de polimorfismo de conformación de cadena sencilla (SSCP), la detección de ruptura de discordancia, el análisis de heterodúplex, el análisis de transferencia Southern, el análisis de transferencia Western, el secuenciamiento de ácido desoxirribonucleico, el análisis de polimorfismo de longitud de fragmento de restricción, el análisis de haplotipo, el serotipado, y combinaciones o sub-combinaciones de los mismos.

Se puede usar cualquier muestra adecuada obtenida de un sujeto que padece cáncer de mama para determinar el nivel de expresión, que incluye una falta de expresión, del biomarcador, por ejemplo, un biomarcador proporcionado en la Tabla 1. Por ejemplo, la muestra puede ser cualquier fluido o componente del mismo, tal como una fracción o extracto, p.ej., sangre, plasma, linfa, fluido quístico, orina, aspirados de pezón, o fluidos recogidos en una biopsia (p.ej., biopsia de bulto), obtenido del sujeto. En una situación típica, el fluido puede ser sangre, o un componente de la misma, obtenida del sujeto, que incluye sangre entera o componentes de la misma, incluyendo, plasma, suero y células sanguíneas, tal como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. La muestra también puede ser cualquier tejido o fragmento o componente del mismo, p.ej., tejido de mama, tejido conectivo, tejido linfático o tejido muscular, obtenido del sujeto.

Las técnicas o métodos para obtener muestras de un sujeto son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, obtener muestras con un frotis de boca o con un lavado de boca; extrayendo sangre; u obteniendo una biopsia. El aislamiento de los componentes de muestras de fluido o de tejido (p.ej., células o ARN o ADN) se puede llevar a cabo usando una variedad de técnicas.

La muestra del cáncer se puede obtener mediante biopsia del cáncer del paciente. Se puede obtener más de una muestra del tumor del paciente a fin de adquirir una muestra representativa de células para un estudio adicional. Por ejemplo, un paciente con cáncer de mama puede tener una biopsia de aguja para obtener una muestra de células cancerosas. Se pueden usar varias biopsias del tumor para obtener una muestra de células cancerosas. En otras realizaciones, la muestra puede haberse obtenido por escisión quirúrgica del tumor. En este caso, se pueden tomar una o más muestras del tumor escindido para análisis usando los métodos de la invención.

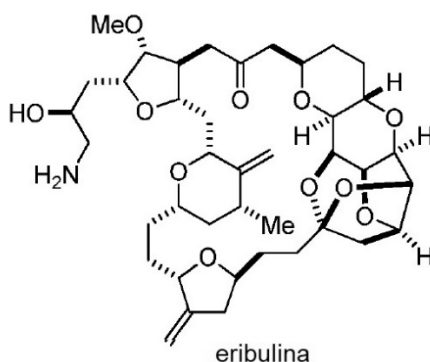
Después de obtener la muestra, puede ser procesada adicionalmente. Las células cancerosas pueden ser cultivadas, lavadas, o seleccionadas de otro modo para eliminar el tejido normal. Las células pueden ser tripsinizadas para eliminar las células de la muestra tumoral. Las células pueden clasificarse mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) u otra técnica de clasificación celular. Las células pueden cultivarse para obtener un mayor número de células para estudio. En determinados casos, las células pueden ser inmortalizadas. Para algunas aplicaciones, las células pueden ser congeladas o las células pueden embeberse en parafina.

II. Tratamiento con eribulina, análogos de la misma, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma (p.ej., mesilato de eribulina)

Dada la observación de que los niveles de expresión de determinados biomarcadores, por ejemplo, los establecidos en la Tabla 1, en un sujeto que padece cáncer de mama influyen en la capacidad de respuesta del sujeto a la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), un especialista en la técnica puede seleccionar un régimen de tratamiento apropiado para el sujeto en base a los niveles de expresión de los biomarcadores en el sujeto. Por consiguiente, la presente invención proporciona eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama (i) identificando un sujeto que padece cáncer de mama en el que al menos un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 presenta un nivel bajo de expresión y (ii) administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), al sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar un sujeto que presenta cáncer de mama (i) evaluando una muestra derivada del sujeto para determinar el nivel de expresión de al menos un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1 y (ii) administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) al sujeto cuando se detecta en la muestra un nivel bajo de expresión del al menos un biomarcador.

En varias realizaciones, el sujeto puede haber sido tratado previamente con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina). En otras realizaciones, el sujeto puede estar bajo consideración para tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), por vez primera. Se determina el nivel de expresión de uno o más, p.ej., al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, biomarcadores identificados en la Tabla 1. Si se determina que el nivel de expresión de al menos un biomarcador (p.ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 biomarcadores) es un nivel de expresión bajo, es probable que el tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), sea eficaz. Sin embargo, no es necesario que todos los biomarcadores evaluados presenten un nivel bajo de expresión en comparación con el control respectivo. Por ejemplo, aunque determinados biomarcadores pueden estar presentes en niveles normales o elevados de expresión, el tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede estar indicado cuando, por ejemplo, hay presente un nivel bajo de expresión correspondiente a al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 biomarcadores.

Cuando se observa un nivel de expresión bajo de uno o más de los biomarcadores de la Tabla 1 (p.ej., debido a la presencia de una mutación nula en el gen biomarcador) en una muestra derivada de un sujeto que padece cáncer de mama, el sujeto puede ser tratado con eribulina, que tiene la siguiente estructura, con una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina, o con un análogo de eribulina o farmacéuticamente aceptable de la misma.



En algunas realizaciones, se administra al sujeto una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina, tal como mesilato de eribulina.

El régimen de tratamiento de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), que se selecciona típicamente incluye al menos uno de los siguientes parámetros y más típicamente incluye muchos o todos los siguientes parámetros: la dosis, la formulación, la ruta de administración y/o la frecuencia de administración. La selección de los parámetros particulares del régimen de tratamiento puede basarse en parámetros de tratamiento conocidos para la eribulina establecidos previamente en la técnica, tal como los descritos en los protocolos de dosis y administración establecidos en la marca aprobada por la FDA HALAVEN®. Por ejemplo, el mesilato de eribulina se puede administrar intravenosamente en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, por ejemplo en una dosis de 1,4 mg/m², o si está indicada una reducción de la dosis (p.ej., por afección hepática o renal), a una dosis de 0,7 mg/m² o 1,1 mg/m². Se pueden realizar diversas modificaciones de dosis, formulación, ruta de administración y/o frecuencia de administración en base a diversos factores, que incluyen, por ejemplo, la enfermedad,

edad, sexo y peso del paciente, así como la gravedad o estadio del cáncer (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. nº 6.653.341 y la Patente de EE.UU. nº 6.469.182).

Tal como se usa en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) tal como se ha descrito en la presente memoria, que es capaz de tratar el cáncer de mama. La dosis de un compuesto a administrar será determinada, por supuesto, a la luz de las circunstancias particulares que rodeen el caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la ruta de administración, la condición del paciente, y la afección patológica que esté siendo tratada, por ejemplo, el estadio del cáncer de mama.

Para administración a un sujeto, la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), se formula típicamente en una composición farmacéutica que comprende eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas típicamente deberían ser estériles y adecuadamente estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en una terapia de combinación, es decir, combinadas con otros agentes, tal como los agentes establecidos más adelante (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. nº 6.214.865 y la Patente de EE.UU. nº 6.653.341).

Tal como se usa en la presente memoria, “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, que sean fisiológicamente compatibles. Preferiblemente, el vehículo es adecuado para administración parenteral (p.ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal) (p.ej., mediante inyección o infusión). Dependiendo de la ruta de administración, el compuesto activo puede estar recubierto de un material para proteger el compuesto de la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden desactivar el compuesto.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente.

Existen numerosos tipos de estrategias anticancerígenas que pueden usarse en combinación con la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina) para uso en el tratamiento, según la invención. Éstos incluyen, por ejemplo, el tratamiento con agentes quimioterapéuticos, agentes biológicos (p.ej., agentes hormonales, citocinas (tal como interleucinas, interferonas, factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF), y factor estimulante de colonia de granulocito-macrófagos (GM-CSF)), quimioquinas, antígenos de vacuna, y anticuerpos), agentes anti-angiogénicos (p.ej., angiostatina y endostatina), radiación, y cirugía, como se describe con más detalle en la Patente de EE.UU. nº 6.653.341 B1 y en la Publicación de EE.UU. nº 2006/0104984 A1.

La eribulina para uso en la invención puede emplear estas estrategias para tratar los mismos tipos de cánceres para los que ya es conocido su uso en la técnica, así como otros, como pueden determinar los especialistas en la técnica. Asimismo, dichas estrategias pueden llevarse a cabo según los parámetros (p.ej., regímenes y dosis) que son similares a los conocidos en la técnica para su uso. Sin embargo, como es conocido en la técnica, puede ser deseable ajustar alguno de dichos parámetros, debido al uso adicional de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), con estas estrategias. Por ejemplo, si un fármaco se administra normalmente como agente terapéutico único, cuando se combina con eribulina puede ser deseable reducir la dosis del fármaco, como pueden determinar los especialistas en esta técnica. Los ejemplos de los métodos y de las composiciones que pueden usarse en dichos métodos se proporcionan más adelante.

Fármacos quimioterapéuticos de diferentes tipos que incluyen, por ejemplo, antimetabolitos, antibióticos, agentes alquilantes, alcaloides vegetales, agentes hormonales, anticoagulantes, antitrombóticos, y otros productos naturales, entre otros, pueden usarse en combinación con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los ejemplos específicos no limitativos de dichas clases de fármacos, así como los cánceres que pueden ser tratados para su uso, son los siguientes.

En la técnica se conocen numerosas estrategias para administrar fármacos anti-cancerígenos, y se pueden adaptar fácilmente. En el caso de que se tenga que administrar uno o más fármacos en combinación con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), por ejemplo, los fármacos se pueden administrar juntos, en una única composición, o por separado, como parte de un régimen de tratamiento completo. Para administración sistémica, los fármacos se pueden administrar, por ejemplo, mediante infusión intravenosa (continua o en bolo). El calendario y la dosificación apropiados para dicha administración pueden ser determinados fácilmente por los especialistas en esta técnica en base a, por ejemplo, estudios preclínicos en animales y estudios clínicos (p.ej., estudios de fase I) en humanos.

Muchos regímenes usados para administrar fármacos quimioterapéuticos implican, por ejemplo, la administración intravenosa de un fármaco (o fármacos) seguida de la repetición de dicho tratamiento tras un periodo (p.ej., 1-4 semanas) durante el cual el paciente se recupera de cualquier efecto adverso del tratamiento. Puede ser deseable usar ambos fármacos en cada administración o, alternativamente, hacer que algunos (o todos) de los tratamientos incluyan solo un fármaco (o un subconjunto de fármacos).

Uso de los kits de la invención

La invención también proporciona composiciones y el uso de un kit para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama. Estos kits incluyen reactivos para determinar el nivel de expresión de al menos uno, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1, e instrucciones de uso del kit para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama.

Los kits pueden comprender opcionalmente componentes adicionales útiles para llevar a cabo los métodos descritos. A modo de ejemplo, los kits pueden comprender reactivos para obtener una muestra biológica a partir de un sujeto, una muestra de control, y/o eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina).

En una realización, los reactivos para determinar el nivel de expresión de al menos un biomarcador en una muestra biológica procedente del sujeto comprenden una preparación de ácido nucleico suficiente para detectar la expresión de un ácido nucleico, p.ej., ARNm, que codifica el biomarcador. Esta preparación de ácido nucleico incluye al menos una, y puede incluir más de una, sonda de ácido nucleico o cebador, cuya(s) secuencia(s) se diseñe(n) de tal modo que la preparación de ácido nucleico puede detectar la expresión de ácido nucleico, p.ej., ARNm, que codifica el biomarcador en la muestra procedente del sujeto. Una preparación de ácido nucleico preferida incluye dos o más cebadores de PCR que permiten la amplificación de PCR de un segmento del ARNm que codifica el biomarcador de interés. En otras realizaciones, el kit incluye una preparación de ácido nucleico para cada uno de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 biomarcadores proporcionados en la Tabla 1.

Alternativamente, los reactivos para detectar los niveles de expresión en el sujeto de uno o más biomarcadores predictivos de la capacidad de respuesta a eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), puede comprender un reactivo que detecta el producto génico del ácido nucleico que codifica el(los) biomarcador(es) de interés lo suficiente para distinguirlo de otros productos génicos en una muestra del sujeto. Un ejemplo no limitativo de dicho reactivo es una preparación de anticuerpo monoclonal (que comprende uno o más anticuerpos monoclonales) suficiente para detectar la expresión proteínica de al menos un biomarcador en una muestra del sujeto, tal como una muestra de células mononucleares sanguíneas periféricas.

Los medios para determinar el nivel de expresión de los biomarcadores de la Tabla 1 también puede incluir, por ejemplo, tampones u otros reactivos para uso en un ensayo para evaluar la expresión (p.ej., a nivel de ácido nucleico o de proteína).

En otra realización, el kit puede comprender además eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., mesilato de eribulina), para tratar cáncer de mama u otro cáncer, tal como se describe en la presente memoria en el sujeto.

Preferiblemente, el kit está diseñado para uso con un sujeto humano.

La presente invención queda ilustrada adicionalmente a través de los siguientes ejemplos, que no deberían ser considerados como limitativos.

Ejemplos**Ejemplo 1: Identificación de biomarcadores de resistencia para el tratamiento con eribulina**

Se emplearon técnicas siARN para “bloquear” la expresión de determinados genes y determinar la sensibilidad de las células bloqueadas resultantes frente a la eribulina. En base a estos estudios, se identificó la expresión de los genes establecidos en la Tabla 1 como asociada a la sensibilidad de las células de cáncer de mama al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Optimización de la transfección siARN y desarrollo del ensayo

Las condiciones de transfección para líneas celulares de cáncer de mama humano MDA-MB-231 (nº de catálogo ATCC HTB26™) y BT-549 (nº de catálogo ATCC HTB122™) fueron optimizadas usando el reactivo de transfección DharmaFect 1 de Dharmacon. Se ha publicado que las líneas celulares MDA-MB-231 y BT-549 son negativas para receptor de estrógeno (ER), negativas para receptor de progesterona (PR) y negativas para HER-2 (triple negativo). Como control negativo no dirigido usamos siARN de control negativo silenciador nº1 de Applied Biosystems. El control de transfección siGENOME TOX (siTOX) (Dharmacon), un dúplex de ARN diseñado para inducir la muerte celular, se usó como control positivo para los ensayos de proliferación celular. En todos los experimentos se usó un procedimiento de transfección inversa en el que en primer lugar se mezcló siARN con reactivo de transfección y después se añadieron las células al pocillo. Se comparó la viabilidad celular en células tratadas con medio, siARN de control negativo y reactivo siTOX combinado con diferente cantidad de DharmaFect 1. Las condiciones de transfección seleccionadas finales fueron las siguientes: células MDA-MB-231 a 0,035 µL de DharmaFect 1 por pocillo, y las células BT-549 a

0,05 μL de DharmaFect 1 por pocillo. Los ensayos y el cribado de biblioteca se llevaron a cabo a una concentración final de siARNs de 50 nM. La eficacia de la transfección se confirmó adicionalmente mediante qPCR con reactivos de control de siARN SMARTpool dirigidos a genes PPIA y GAPDH (Dharmacon).

Cribado de siARN de alta capacidad

5 Se adquirió en Dharmacon la biblioteca de siARN del genoma humano completo. La biblioteca se diluyó a 5 μM . Cada pocillo contenía 4 reactivos de siARN SMARTpool, cada uno dirigido contra un gen particular (cuatro siARNs dirigidos al mismo gen en un pocillo individual). Con esta librería se actuó sobre más de 18.500 genes humanos. 4 μL de cada conjunto de siARNs procedente de las placas de biblioteca fueron transferidos a placas maestras de 384 pocillos que contenían 36 μL de medio OPTI-MEM por pocillo. Se añadieron 40 μL de reactivo DharmaFect 1 diluido a cada pocillo de la placa maestra y se mezclaron. Se distribuyeron 10 μL de siARN y mezcla de reactivo de transfección por pocillo en cinco placas de cribado. Después de 10 minutos de incubación, a cada pocillo se añadieron células en 40 μL de medio de crecimiento. Cada placa de cribado incluyó pocillos que contenían varias réplicas de siARN de control negativo, control positivo siTOX, así como medio más reactivo de transfección (sin siARN). Después de 24 horas de incubación, 3 placas de cribado recibieron 10 μL de DMSO diluido en medio de crecimiento celular, mientras que 2 repeticiones fueron tratadas con 10 μL de mesilato de eribulina (E7389) en medio de crecimiento, dando lugar a una concentración final que corresponde a la IC_{20} para E7389 para la línea evaluada (0,75 nM de E7389 para MDA-MB-231; la eribulina se proporcionó en una disolución reserva de DMSO y diluida en medio de crecimiento) (véase la Figura 1). Se determinó la viabilidad celular a las 96 horas de la transfección con un ensayo luminiscente CellTiter-Glo de Promega. Se usaron 10 μL de disolución CellTiter-Glo por pocillo. Las placas fueron mezcladas durante 2 minutos en un agitador horizontal, se incubaron durante 10 minutos y se leyeron en un lector de placa multietiqueta EnVision® de PerkinElmer.

Identificación de dianas primarias

25 La identificación de genes con un efecto significativo sobre la sensibilidad celular a E7389 se llevó a cabo mediante un método que fue similar al método descrito para un cribado de siARN de paclitaxel (Whitehurst et al. (2007) Nature 446: 815-819). Resumidamente, la medida de cada pocillo se normalizó mediante promedio de pocillos de referencia que contenían medio más reactivo de transfección en una placa (32 pocillos/placa). Los replicados biológicos fueron promediados para las placas tratadas con DMSO y E7389. Para cada gen, se llevó a cabo un ensayo-t de dos muestras para identificar los valores significativamente diferentes para pocillos tratados con dos condiciones diferentes. Para reducir la lista de dianas, la magnitud de la respuesta se tuvo en cuenta organizando todos los datos según una ratio de tasa de cambio (promedio de E7389/promedio de DMSO) en orden creciente. 364 genes con una tasa de cambio entre el percentil 5 inferior de la distribución pasaron el nivel de corte. A continuación, se excluyeron los marcos de lectura abiertos hipotéticos y los genes que codifican proteínas hipotéticas y el análisis se centró en los 240 genes restantes (véase la Figura 2).

Ensayos de confirmación

35 Se pidieron siARN SMARTpools para los 240 genes seleccionados en formato ON-TARGET $plus$ de Dharmacon. Estos reactivos contienen una cadena sentido modificada para prevenir la interacción con RISC y favorecer la captación de cadena antisentido. La región de semilla de cadena antisentido se modifica para disminuir la actividad fuera de diana y potenciar la especificidad de diana. Estos reactivos se usaron para el cribado secundario de confirmación. Para identificar los genes comunes que influyen en la sensibilidad de células cancerosas frente a E7389, las células de cáncer de mama BT-549 fueron cribadas con los 240 grupos de siARN seleccionados. Este cribado se llevó a cabo usando el mismo protocolo que en el cribado primario con células MDA-MB-231, correspondiente la concentración final de mesilato de eribulina (E7389) en cada pocillo a la IC_{20} para células BT-549 (E7389 0,25 nM).

El análisis de datos mostró que el tratamiento con 40 de los 240 grupos de siARN provocó diferencias significativas al comparar los pocillos tratados con E7389 con los pocillos tratados con vehículo en ambas líneas celulares (Tabla 2).

45 Para confirmar la regulación a la baja específica de 40 genes con grupos de siARN, se llevó a cabo el análisis PCR cuantitativo de ARNs diana. Se transfectaron células MDA-MB-231 y BT-549 con 40 siARNs ON-TARGET $plus$ o con siARN de control negativo no dirigido según el protocolo anterior. 48 horas después las células fueron lisadas y se sintetizaron ADNcs según las instrucciones del fabricante para uso del Kit TaqMan® Gene Expression Cells-to-CT™ (Applied Biosystems). Las cantidades relativas de ADNcs remanentes después del tratamiento con siARNs fueron evaluadas usando el kit QuantiTect SYBR Green PCR con los ensayos de cebador QuantiTect específicos de gen (Qiagen). Los resultados del análisis se muestran en la Figura 4. Los siguientes 18 genes fueron regulados a la baja más de un 50 por ciento en ambas líneas celulares evaluadas: CFL1, NMU, MOBKL1B, HYAL2, PSENEN, CYP4F3, ITFG3, EDIL3, YTHDF1, CDC20, CCL26, TMEM79, MANSC1, DYSF, ERGIC3, GRAMD4, NCBP1, SNX11. 14 genes fueron regulados a la baja más del 50 por ciento en al menos una línea celular (PDGFB, APBB2, SATB1, MAD2L1BP, TUBB6, CEP152, KLH17, COL7A1, CKLF, PHOSPHO2, GNAT1, ABI3, TYROBP, IL10), mientras que otros 3 genes fueron regulados a la baja más del 35 por ciento en al menos una línea celular (ANG, ZIC5, JAM3). La expresión de SPTA1, PAPLN, PCDH1, TMIGD2, y KRT24 fue no detectable mediante este método en células MDA-MB-231 o no cambió después del tratamiento con siARN en células BT-549. Los resultados anteriores indican que la regulación a

la baja de los 40 genes puede conducir a un aumento de la sensibilidad a la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Tabla 2. Lista de 40 genes solapados del cribado de células MDA-MB-231 y BT-549. Se muestran las tasas de cambio (FC, del inglés "Fold Changes") en comparación con el control y los valores-p asociados.

gen	Gen ID	MDA-MB-231		BT-549	
		FC	t-test	FC	t-test
PSENN	55851	0.70	0.03	0.39	0.00
PHOSPHO2	493911	0.56	0.04	0.44	0.02
CCL26	10344	0.71	0.02	0.45	0.03
CDC20	991	0.47	0.03	0.47	0.03
MAD2L1BP	9587	0.47	0.00	0.48	0.01
JAM3	83700	0.63	0.04	0.55	0.00
KLHL17	339451	0.65	0.04	0.57	0.00
PCDH1	5097	0.71	0.02	0.61	0.06
ABI3	51225	0.66	0.04	0.62	0.04
TMIGD2	126259	0.66	0.05	0.62	0.04
NCBP1	4686	0.72	0.04	0.63	0.02
IL10	3586	0.72	0.02	0.64	0.05
ANG	283	0.74	0.02	0.64	0.00
KRT24	192666	0.69	0.01	0.65	0.00
TMEM79	84283	0.66	0.01	0.67	0.02
PDGFB	5155	0.65	0.00	0.68	0.03
SNX11	29916	0.68	0.05	0.68	0.05
CFL1	1072	0.69	0.02	0.68	0.05
CKLF	51192	0.62	0.03	0.70	0.01
TUBB6	84617	0.73	0.01	0.71	0.01
HYAL2	8692	0.67	0.02	0.71	0.05
TYROBP	7305	0.73	0.04	0.71	0.01
APBB2	323	0.70	0.00	0.71	0.02
YTHDF1	54915	0.61	0.02	0.73	0.01
CEP152	22995	0.46	0.03	0.74	0.05
COL7A1	1294	0.73	0.03	0.75	0.05
NMU	10874	0.67	0.00	0.76	0.05
SPTA1	6708	0.38	0.03	0.76	0.02
ERGIC3	51614	0.70	0.05	0.76	0.05
SATB1	6304	0.67	0.02	0.77	0.04
MOBK1B	55233	0.74	0.03	0.77	0.01
GNAT1	2779	0.66	0.04	0.78	0.03
ITFG3	83986	0.73	0.05	0.78	0.05
DYSF	8291	0.26	0.01	0.78	0.05
MANSC1	54682	0.65	0.03	0.78	0.05
EDIL3	10085	0.65	0.01	0.79	0.05
GRAMD4	23151	0.72	0.00	0.79	0.01
ZIC5	85416	0.69	0.03	0.80	0.05
PAPLN	89932	0.71	0.03	0.80	0.01
CYP4F3	4051	0.74	0.02	0.81	0.01

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eisai R&D Management Co., Ltd.*et al.*

5 <120> Métodos y composiciones para predecir la respuesta a la eribulina

<130> 117824-12320

<140> NUEVA SOLICITUD

10 <141> Conjuntamente con la presente

<150> 61/454,426

<151> 18-03-2011

15 <160> 80

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

20 <211> 2129
<212> ADN

<213> Homo sapiens

25 <400> 1

tcctatccac cctccactcc cctgtccctt ggtgactcat ccctgagctt cccaaggaag	60
ccccaccct ctgcccttc ctcccgctt ccatgagtgg aaaatccacc tccgccccct	120
atagcaggcc agcccccttc ctccccagtc tccgaccca tccccagcc gaccagtctc	180
ctctccagga ccaggagca atcacagctg ccccgacctt ggcttcctct gctgggtggg	240
attgggggct gggccccc aaatggggccct ggcttcccc ttcctctggg caggggacag	300
agagacacag gctcggggag caggactgac ttcctcttgt cccggaatga gcatgcctgc	360
cctttgcaag cagggttggt tctcacgcag aggaaacaa aagcaataag agggagggaa	420
ggcagagcaa ccaatcaagg gcagggtgag actcaaacg agcgggctcc ctggggagcc	480
agacagaggc tgggggtgat ggcggagcta cagcagctgc aggagtgtga gatccccact	540
ggccgggagg ctctgagggg caaccacagt gccctgctgc gggtcgctga ctactgcgag	600
gacaactatg tgcaggccac agacaagcgg aaggcgctgg aggagaccat ggccttcact	660
accagggcac tggccagcgt ggcctaccag gtgggcaacc tggccgggca cactctgcgc	720
atgttggaac tgcagggggc cgccctgcgg cagggtggaag cccgtgtaag cacgctgggc	780
cagatggtga acatgcatat ggagaagggt gcccgaaagg agatcggcac cttagccact	840
gtccagcggc tgccccccgg ccagaaggtc atcgccccag agaacctacc ccctctcacg	900
ccctactgca ggagaccct caactttggc tgcctggacg acattggcca tgggatcaag	960
gacctcagca cgcagctgtc aagaacaggc accctgtctc gaaagagcat caaggccct	1020
gccacaccgg cctccgccac cttggggaga cccccgga ttcccgagcc agtgcacctg	1080
ccggtggtgc ccgacggcag actctccgcc gcctcctctg cgtcttcctt ggcctcggcc	1140
ggcagcgccg aagggtgtcg tggggccccc acgccaagg ggcaggcagc acctccagcc	1200

ES 2 731 653 T3

```

ccacctctcc ccagctcctt ggacccacct cctccaccag cagccgtcga ggtgttccag 1260
cggcctccca cgctggagga gttgtcccca cccccaccgg acgaagagct gcccctgcca 1320
ctggacctgc ctctcctcc acccctggat ggagatgaat tggggctgcc tccaccccca 1380
ccaggatttg ggctgatga gccagctgg gtgcctgcct catacttgga gaaagtgggtg 1440
acactgtacc catacaccag ccagaaggac aatgagctct ccttctctga gggcactgtc 1500
atctgtgtca ctgcgcgcta ctccgatggc tgggtcgagg gcgtcagctc agaggggact 1560
ggattcttcc ctgggaacta tgtggagccc agctgctgac agcccagggc tctctgggca 1620
gctgatgtct gactgagtg ggtttcatga gcccgaagcc aaaaccagct ccagtcacag 1680
ctggactggg tctgccacc tcttgggctg tgagctgtgt tctgtccttc ctcccatcgg 1740
agggagaagg ggtcctgggg agagagaatt tatccagagg cctgctgcag atggggaaga 1800
gctggaacc aagaagtttg tcaacagagg acccctactc catgcaggac agggctctct 1860
gctgcaagtc ccaactttga ataaaacaga tgatgtcctg tgactgcccc acagagataa 1920
ggggccagga gggattgaaa ggcattccag ttctaaggct gctgctaatt acagcccca 1980
acctccaacc caccagctga cctagaagca gcatcttccc atttctcag taccacaaa 2040
gtgcagccca cattggacct cagacacccc tctgcagcca ttgactgcaa cttgttcttt 2100
tgccattga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2129

```

<210> 2

5

<211> 366

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

Met Ala Glu Leu Gln Gln Leu Gln Glu Phe Glu Ile Pro Thr Gly Arg
1          5          10          15

Glu Ala Leu Arg Gly Asn His Ser Ala Leu Leu Arg Val Ala Asp Tyr
20          25          30

Cys Glu Asp Asn Tyr Val Gln Ala Thr Asp Lys Arg Lys Ala Leu Glu
35          40          45

Glu Thr Met Ala Phe Thr Thr Gln Ala Leu Ala Ser Val Ala Tyr Gln
50          55          60

Val Gly Asn Leu Ala Gly His Thr Leu Arg Met Leu Asp Leu Gln Gly
65          70          75          80

Ala Ala Leu Arg Gln Val Glu Ala Arg Val Ser Thr Leu Gly Gln Met
85          90          95

```

10

ES 2 731 653 T3

Val Asn Met His Met Glu Lys Val Ala Arg Arg Glu Ile Gly Thr Leu
100 105 110

Ala Thr Val Gln Arg Leu Pro Pro Gly Gln Lys Val Ile Ala Pro Glu
115 120 125

Asn Leu Pro Pro Leu Thr Pro Tyr Cys Arg Arg Pro Leu Asn Phe Gly
130 135 140

Cys Leu Asp Asp Ile Gly His Gly Ile Lys Asp Leu Ser Thr Gln Leu
145 150 155 160

Ser Arg Thr Gly Thr Leu Ser Arg Lys Ser Ile Lys Ala Pro Ala Thr
165 170 175

Pro Ala Ser Ala Thr Leu Gly Arg Pro Pro Arg Ile Pro Glu Pro Val
180 185 190

His Leu Pro Val Val Pro Asp Gly Arg Leu Ser Ala Ala Ser Ser Ala
195 200 205

Ser Ser Leu Ala Ser Ala Gly Ser Ala Glu Gly Val Gly Gly Ala Pro
210 215 220

Thr Pro Lys Gly Gln Ala Ala Pro Pro Ala Pro Pro Leu Pro Ser Ser
225 230 235 240

Leu Asp Pro Pro Pro Pro Pro Ala Ala Val Glu Val Phe Gln Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Leu Glu Glu Leu Ser Pro Pro Pro Pro Asp Glu Glu Leu Pro
260 265 270

Leu Pro Leu Asp Leu Pro Pro Pro Pro Pro Leu Asp Gly Asp Glu Leu
275 280 285

Gly Leu Pro Pro Pro Pro Pro Gly Phe Gly Pro Asp Glu Pro Ser Trp
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Leu Glu Lys Val Val Thr Leu Tyr Pro Tyr Thr
305 310 315 320

Ser Gln Lys Asp Asn Glu Leu Ser Phe Ser Glu Gly Thr Val Ile Cys
325 330 335

Val Thr Arg Arg Tyr Ser Asp Gly Trp Cys Glu Gly Val Ser Ser Glu
340 345 350

Gly Thr Gly Phe Phe Pro Gly Asn Tyr Val Glu Pro Ser Cys
355 360 365

- 5 <210> 3
- <211> 742
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

ES 2 731 653 T3

<400> 3
 tccaggttca cacaactgga acccatctcc aggaacaaac agctggaacc catctcccgt 60
 tgaaggga aa ctgccagatt tttgtaagat tcttcctcct gggagcctgt gttggaagag 120
 atggtgatgg gcctgggctgt tttgttgttg gtcttcgtgc tgggtctggg tctgacccca 180
 ccgaccctgg ctccaggataa ctccaggtag acacacttcc tgacccagca ctatgatgcc 240
 aaaccacagg gccgggatga cagatactgt gaaagcatca tgaggagacg gggcctgacc 300
 tcaccctgca aagacatcaa cacatttatt catggcaaca agcgcagcat caaggccatc 360
 tgtgaaaaca agaattgaaa ccctcacaga gaaaacctaa gaataagcaa gtcttctttc 420
 caggtcacca cttgcaagct acatggaggt tccccctggc ctccatgcca gtaccgagcc 480
 acagcggggg tcagaaacgt tggtgttgct tgtgaaaatg gcttacctgt ccacttggat 540
 cagtcaattt tccgtcgtcc gtaaccagcg ggcccctggg caagtgtctg ctctgctgtc 600
 cttgccttcc atttcccctc tgcacccaga acagtgggtg caacattcat tgccaagggc 660
 ccaaagaaag agctacctgg accttttgtt ttctgtttga caacatgttt aataaataaa 720
 aatgtcttga tatcagtaag aa 742

<210> 4

<211> 147

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Val Met Gly Leu Gly Val Leu Leu Leu Val Phe Val Leu Gly Leu
 1 5 10 15

Gly Leu Thr Pro Pro Thr Leu Ala Gln Asp Asn Ser Arg Tyr Thr His
 20 25 30

Phe Leu Thr Gln His Tyr Asp Ala Lys Pro Gln Gly Arg Asp Asp Arg
 35 40 45

Tyr Cys Glu Ser Ile Met Arg Arg Arg Gly Leu Thr Ser Pro Cys Lys
 50 55 60

Asp Ile Asn Thr Phe Ile His Gly Asn Lys Arg Ser Ile Lys Ala Ile
 65 70 75 80

ES 2 731 653 T3

Cys Glu Asn Lys Asn Gly Asn Pro His Arg Glu Asn Leu Arg Ile Ser
85 90 95

Lys Ser Ser Phe Gln Val Thr Thr Cys Lys Leu His Gly Gly Ser Pro
100 105 110

Trp Pro Pro Cys Gln Tyr Arg Ala Thr Ala Gly Phe Arg Asn Val Val
115 120 125

Val Ala Cys Glu Asn Gly Leu Pro Val His Leu Asp Gln Ser Ile Phe
130 135 140

Arg Arg Pro
145

<210> 5

5 <211> 8935
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 5

gccccaaagcct	ggagaagtgg	aatctcgtca	gcgccgctcc	ctgcgcggga	ctgcgcggaac	60
ggcactgagc	atgctcagtt	gccggagccc	gttctgggtct	caagtaggaa	gctagtgcgc	120
tgtaacccga	tctgatctgg	gcgctccggg	aagggcgaga	ctggagcaga	gccgctgggc	180
gccggagccg	aggcgagcgc	cgcgcgaccc	actggttggg	gttgctgtgg	gtgagctgct	240
gtggtctgta	gccaagcatg	ctgtggtcgg	atctgccag	ccgtggaaca	gaaacatttg	300
ctggatggaa	aatccataaa	agaaagctcc	tgtgaaaagc	tgaggctgac	aataatttaa	360
gcaaaatcag	atcgatctct	ttgggctgcc	tgacctcctt	gggtgcttgc	tattaattaa	420
cagactttgt	ggggaaaaaa	aggagcttgc	cttctgagct	ttgtaccaa	gacctgggaa	480
aactaaccat	ctcagtcctt	cctgaggact	tgggaactgc	cgaggcctct	gccaatgtgt	540
tgactgtcgc	tatgggctca	ctgttgtcca	ggcagctcat	atttcaaatt	ataacctatt	600
tcctgcacca	ttgctgacgc	ctgggtgatcc	atgtcagaag	tacttcagc	tgactcaggt	660
gttgacacct	tggcagtgtt	tatggccagc	agcggaacta	cagacgtcac	aaatcggaac	720
agcccagcca	caccaccaa	cacccttaac	ctccgatcct	cccacaatga	actgttgaac	780
gctgaaataa	aacacacaga	aaccaagaac	agcacacctc	ccaaatgcag	gaaaaaatat	840
gcactaacta	acatccaggc	ggccatgggc	ctctcggatc	cagctgcaca	gcccctgctg	900
ggaaatggct	ctgccaacat	caagctgggtg	aaaaatgggg	agaaccagct	ccgtaaggct	960
gcagagcaag	ggcagcagga	ccccaaacaa	aacctgagcc	ccactgcagt	catcaacata	1020
acttctgaga	agttagaggg	taaagagccc	caccacaggg	attcctcgag	ctgtgagatt	1080

10

ES 2 731 653 T3

ttaccctccc agcccaggag aactaagagc ttcctaaatt actatgcaga tctggaaacc	1140
tcagccagag aactagagca gaaccgaggc aatcaccatg ggactgcgga agagaaatcc	1200
cagccagtcc agggccaggc ctccaccatc attgggaatg gcgatttgct gctgcagaaa	1260
ccaaacagac cccagtccag ccctgaagac ggccaagtag ccacagtgtc atccagccca	1320
gaaaccaaga aggatcatcc gaaaacaggg gccaaaaccg actgtgcact gcaccggatc	1380
cagaacctgg caccgagcga tgaggagtcc agctggacaa cgttgtccca agacagtgcc	1440
tcaccagct ccccgatga aacagatata tggagtgatc actcatttca gactgatcca	1500
gatttgccgc ctggctgga aagagtcagt gacattgccg ggacctatta ttggcacatc	1560
ccaacaggaa cgactcagt ggaacggccc gtctccatcc cagcagatct ccagggttct	1620
aggaaaggt cacttagttc tgtaacgcca tctcccacc cagagaacga ggatttgcac	1680
gcagccactg ttaaccgga cccagttta aaagagtttg aaggagcaac cctacgctat	1740
gcatctttga aactcagaaa tgccccacac cctgatgatg atgattcttg tagtatcaac	1800
agtgaccag aagccaagt ttttgctgtg cgttctctgg gatgggtaga gatggcagaa	1860
gaggacctcg ccccggtaa aagtagtgtt gcggtcaaca actgcatcag gcaactttcc	1920
tactgcaaaa atgacatccg agacacagtc gggatttggg gagaggggaa agacatgtac	1980
ctgatcctgg agaatgacat gctcagcctg gtggaccca tggaccgag cgtgctgcac	2040
tcgcagccca tcgtcagcat ccgcgtgtgg ggcgtgggcc gcgacaatgg ccgggatttt	2100
gcttatgtag caagagataa agatacaaga attttgaaat gtcatgtatt tcgatgtgac	2160
acaccagcaa aagccattgc cacaagtctc cagcagatct gctccaagat tatggctgaa	2220
cggaagaatg ccaaagcgct ggctgcagc tccttacagg aaagggccaa tgtgaacctc	2280
gatgtccctt tgcaagattt tccaacacca aagactgagc tggtcagaa gttccacgtg	2340
cagtacttgg gcatgttacc tgtagacaaa ccagtcggaa tggatatttt gaacagtgcc	2400
atagaaaatc ttatgacctc atccaacaag gaggactggc tgtcagtga catgaacgtg	2460
gctgatgcca ctgtgactgt catcagtga aagaatgaag aggaagtctt agtggaatgt	2520
cgtgtcgat tcctgtcctt catgggtgtt ggaaggacg tccacacatt tgccttcac	2580
atggacacgg ggaaccagcg ctttgagtgc cacgttttct ggtgcgagcc taatgtgggt	2640
aacgtgtctg aggcggtgca ggccgcctgc atgttacgat atcagaagtg cttggtagcc	2700
aggccgcctt ctcagaaagt tcgaccacct ccaccgccag cagattcagt aaccagaaga	2760
gtcacaacca atgtaaacg aggggtctta tccctcattg aactttgaa acagaaacgc	2820
cctgtcaccg aaatgccata gctgcacatg caaaaggact cggctattta cctgaagatt	2880
gactagctac actaaagaaa atgaactccg ccatccgacc ttccatccag ttgctgatgc	2940

ES 2 731 653 T3

tttgtcttca gagaattttac ccttaaccaa gcagtgttag acaagcatgt tctctcgtct	3000
tgccaccatc atgtgatatg aaaagaagca tgaataatth tttttgctgt aagttacatc	3060
atgcgcagtg gaaggtcttt ttcttattgt aaatattgtg aacattactt aacttcacac	3120
acacacagag aagagtgtgg ccccccct cctagtgaac taacgctgcg tccttggaat	3180
gaatgatgcg tgagttagtt tcactgtctt cttggctgga cctgtcacia gcaaccttta	3240
agtcctacag cactttgccc tgttttcaac attggagtag gcactgcata gcagatacca	3300
ttgaattgct gtaaaaatag gatggcgagt ttgtgtttta atttttcata aaattgaacc	3360
tgttggttga caaaattggc tgttggcatc agtatagaaa ccaactggca gctttccctg	3420
acaagctctt tgacacatgg acaccatttc atgtctacag ctgtttgtgg gatgttgaa	3480
aaaaatgaaa cttcaaaatt gatgaaaaac taaattcgag gaattaaaat cgaacaaaac	3540
atagcctttc tttccgatg gttttcaaac tgattattht taaaagagat taataaaatc	3600
ataatgcatt ttgggtggga catatttcaa acttctgcct tatattgtac ggtgcagcta	3660
gagaattata gttcactatg gccattctct acataaacat taagatgaaa tactcctcat	3720
cagcctttca tccttagtht gagaattagc tgatatgcaa tttgaagttg aggaaatac	3780
attgatattt ctatcatgca cgattattht agatttctac caccgtgtga tttttgctag	3840
tcctatgtct agaggtaaac gttctgctgg aattctgcat ccagctctat cccctctga	3900
tgctttttgc ccagaaagct gtctgtccat catgtattgt ccatggcaac aaattacatt	3960
aggttgaaac tttccttgat tttatgtatt taatattaga atttgttgga ctcaactaga	4020
tatatthttt aatttatatt ttttccattt tactttgaag atttgaaatg ttcatacctg	4080
agcaaagtct acacaggagt aatggactgt ttaacaagtt tcccaaaaac gcatthtcct	4140
gctccttcgt atgtaggtga gaaacttagc tggaaagaca taciaattta gactctcgtt	4200
gacattgtcg ttttaaaagg aagttgctaa ggcgatcaat ctcaatatta gtcttgthta	4260
cttctcttta atgtcaaaat taacattttac aacatccaat tataaaagta atgctthtatg	4320
tttatacact gctatgtact tgtcaaaatg gtttccacat tcttatcaca tctgagcctt	4380
accaggtaga gaaggtacta aatacacttt agaagtaaaa atatgaagta ccgagaggct	4440
aaaccactg gcctaagatc tcaccaaagt tcatgaaaac caggactagg acccacggct	4500
cccaaagccc gttcttgctg tgttgtgctg cctccatac cgtcagggaag agcctthcca	4560
gaatgattct gggcatatac taagaagagc aggtatggaa agatctattg tcagggaatc	4620
ttagaattcc ctacacgagt gggagaaaga tgtccaaatt ccttacgcag tggattcat	4680
gatggtgccc tatctaagtc caggactgtt ttccacagc gtgcctcaaa agtgthtag	4740
agggcaggat tctacattca cagcctgttc catctacgag atthttccaga tgetactgt	4800
ggtagacatt cctaactcat ggtacttagc caccagagat catgatggaa tgagtgggtg	4860

ES 2 731 653 T3

gcttttctac ctgccattcc ctcagaattc atgaggggtg ggggacaggg ggaccggaat 4920

tgtcttagca cccaatgtt atgacaaaac tatgctactt tagaaacgca gtctgttttt 4980

caccaattga catactactg atctgaagta accagtgcca tcataagaaa ttactgcatt 5040

aagaaaatcc ttgctgtgcc ctttgaaaag ctgttcagaa atcatttaca gtgatctttc 5100

atctcggtcg ctgtagtgaa acatttttagt gtgataaatt tcaaaattct aaacaaatta 5160

cccactttta tattggaaat ctctaccaga actccctctt cattttttta ggcatacatt 5220

tgcttgtttt caagatcaag aattctgagc tagctttaag tagcaaaactg atttatatgt 5280

gcaattatag gatgcattaa gatgaatgat agcctttaca tattgaaaac tttgcagacg 5340

ttttgttttg aaaatggcat tgtatagtaa atgcaaatta attttgtaaa attatgttaa 5400

agagtatgtt cagacacttt ctgccatggc caaaaagtat gtatgaaagt atgtgtgtat 5460

ttgtttgtaa aaggatgcca atgttttacc tgatatctta gtgacacttc agttatctat 5520

gcattcttta gatctgtgat tcggtaaaca ggcagccatg ttcacgatgc cttctatgtc 5580

ttaccatatt ttaattaac ctgttaaata cagcttaaaa tattttttatt ttattttattc 5640

tattttttact gaaatatact gcattattgt gttaatgtat tatctttcct ggatattatc 5700

tcccagtgtg tccagatcta agtaatctca gtgaactata cattgcctaa aaagtggttt 5760

tgtaatgatt tgtagtcaca tttctattgg gatatgtaga agaaaaggca aaatgcttaa 5820

agttcctttt atttttttaa agcagctaga tagacacaga cttgccacct catacatctg 5880

ctccttggca acatcaaggg gaacgactag ccaacatgcc tatggctaaa aactttcctt 5940

tgcagactaa agcactgctt ggtgcttcgt ttttctaccc ttcacaacat gtgtgatttc 6000

atctaagaga tatatacatg tacacatgcc ctttgtttcc acctggatac aagatcactc 6060

atagctaatt aggaccattg ttttttgttc atctgtcttg ttgcatgaag ggacattaga 6120

cccatttcca ttaaataag ttcttggtga taaactgtgg cactgctact tctttttaa 6180

tccactttat gatttcaaga tggacacttg taagatgact cgacacaagg ccattgcctg 6240

gaagccccag agctttcctc tgtttgatg gcccgttcat gtcccaggca ttgcaacaca 6300

aactcctcaa gatttcacca caacatgaca agcattttcc taactgatat tagcacaatt 6360

taactaataa gcccttcgc tctctagttg gccaggctta acctaatata catctaactg 6420

gtgtgccaca cgccagtag aaagttaac ttcagcttca gggcaaagat acccactcac 6480

accgtgtcaa cgcaagcagt agttcctggc ctccagagca gcttacttcc cctgaaagaa 6540

cgctttgttt tcctttatgc ctttttctg ttgaccactt ttacacattt aaatgtaatt 6600

tgttgtgaga ataaatttag ctgcataaaa cgttcggctc atttatctga catcttagtc 6660

acatatataa ggaatagaaa tagaaactcg gtgtctctag ttatttttaa attattctta 6720

ES 2 731 653 T3

cctcagactt	cttagaaatc	acttttagtaa	tggagcattt	tgctttgatt	agttactaca	6780
tattttctgcc	tggttaagaac	taggaagtaa	cttcaaat	tgagtaatca	ccctgtactt	6840
atttggtgat	caggaaggcc	agctggcctt	ccggacatag	aagcctat	agtcaccaac	6900
tcgagtcttt	tgtaagcggg	cttgctagga	ttgtgatatt	ttagcacgaa	gaagtttatc	6960
acttccttta	agaacctgac	atcaaagaat	aaagaataga	ggtgtacaca	cactaaatcc	7020
aaaatgaaag	gtaactagag	aatcagttg	aatctggtt	agcttaactg	ttaggcgcag	7080
gaaggcagat	aaacagaatt	taaagtatgt	ccccgctttt	tgttcatctt	gcacttccac	7140
agtggtttct	ctctagtcag	taacaaaatt	tcattatggt	ttcaggcatt	atatggtggt	7200
aaataatttc	agattaaaaa	tgtgtttgct	attggagtat	ctgaatacta	gtaatttcat	7260
tatttagaat	tttgacgac	ttttatctca	agaagaagtc	caagaatgta	aaatgccaaa	7320
tgaaacatgt	cagtgaatc	aatattctcc	ttcattagaa	ttccctcata	ttgctttttt	7380
tttttttctt	cagacagagg	agtcttactc	tggagtgcag	tggtgtaatt	tcagctcacc	7440
acaacctcca	cctcccaagt	tcaagcaatt	ctgcctcag	cctcctgagt	agctgggatt	7500
acaggcatgc	accgccacgc	ctggccaatt	tgtatat	tagtagagac	agggtttcgc	7560
cacgttggcc	aggctggtct	cgaactcctg	acctcagggt	atccgccgcg	cccaacctcc	7620
caaagtatgt	gagccaccac	gtccggcctc	atattgcttt	tatccaaaat	tcttttccct	7680
tttactctca	ccaaagtatt	taaataatcc	tgctcttcat	agaagattct	caaagaagaa	7740
aactgcagtg	taattaatga	atggtttaat	tcagaatctt	catatacttc	taaagagaaa	7800
aataatttag	tgccaaatgc	atgttaggag	ataatcaatg	taagtggcaa	caaattgtga	7860
cttcacatgc	tactgtagag	atcagaaaat	tatcctaaac	tattccataa	caatgagaca	7920
acatcacaga	aaatacactt	gaaaataaaa	atctcaagac	cagctacttc	tggaacatgg	7980
aatacttttc	agtctggtat	ggtggagggc	ccgaaaagga	taagggattc	ttatgatata	8040
caatgggatt	ctttactgaa	caatatgtta	aattaagctg	caccgccttc	cttgaggcat	8100
ggactaccct	aaccaaccag	atagaaatct	gggtgggata	agaggatgag	ccacacgcta	8160
taatttttag	gcaaggagat	agtgtttgat	tttcaaaatc	agcaaaataa	gctgagcact	8220
ttatatcttt	ctgtacaaga	gtgataacat	gaagaattct	tcttcaggga	tttaaaatac	8280
aataagcctg	gttcaactat	aaaaagtctt	gtttcctttc	ttcattgaca	cttttttttt	8340
tttttttttt	tttttgaggc	aaggctctac	tctgcttccc	aggctggagt	gcagtggggc	8400
aatattggct	cactgcaacc	tgcacctcct	ggactcaaga	gatcctcgta	cctcagcctc	8460
ctaagtagct	gggactacag	gcgtgtccca	ccacaccag	ctaatttttg	tattttttgt	8520
agagatgggg	ttttggggtt	tcgccatggt	gtccaggctc	gtctggaact	ccggtgctca	8580
agtggcgtgc	ccacctcagc	ctcccaaact	gctgagatta	cagatgtgag	ccactgcacc	8640
cagccctactg	acacgtttta	ctgataaatg	taaatctaag	ctaaaataaa	aataatgtat	8700
taccgctata	atacaattca	ccattctctt	ttctcacttc	aagtaagaaa	gtaaaaatag	8760
aatatcagag	ctgaagtaga	cctaagtatt	catcttgaag	aagataatat	tctaaaaatc	8820
atgccacctg	aattgagcat	ttaggaattt	atgtaacatt	tctatacaac	tgaattgcaa	8880
aaataaaaact	ttaaatca	actttaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaa	8935

ES 2 731 653 T3

<210> 6

<211> 736

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 6

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

Phe Met Ala Ser Ser Gly Thr Thr Asp Val Thr Asn Arg Asn Ser Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Pro Asn Thr Leu Asn Leu Arg Ser Ser His Asn Glu Leu
35 40 45

Leu Asn Ala Glu Ile Lys His Thr Glu Thr Lys Asn Ser Thr Pro Pro
50 55 60

Lys Cys Arg Lys Lys Tyr Ala Leu Thr Asn Ile Gln Ala Ala Met Gly
65 70 75 80

Leu Ser Asp Pro Ala Ala Gln Pro Leu Leu Gly Asn Gly Ser Ala Asn
85 90 95

Ile Lys Leu Val Lys Asn Gly Glu Asn Gln Leu Arg Lys Ala Ala Glu
100 105 110

Gln Gly Gln Gln Asp Pro Asn Lys Asn Leu Ser Pro Thr Ala Val Ile
115 120 125

Asn Ile Thr Ser Glu Lys Leu Glu Gly Lys Glu Pro His Pro Gln Asp
130 135 140

Ser Ser Ser Cys Glu Ile Leu Pro Ser Gln Pro Arg Arg Thr Lys Ser
145 150 155 160

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

Gln Asn Arg Gly Asn His His Gly Thr Ala Glu Glu Lys Ser Gln Pro

ES 2 731 653 T3

[illegible]

ES 2 731 653 T3

Lys Asn Asp Ile Arg Asp Thr Val Gly Ile Trp Gly Glu Gly Lys Asp
 435 440 445
 Met Tyr Leu Ile Leu Glu Asn Asp Met Leu Ser Leu Val Asp Pro Met
 450 455 460
 Asp Arg Ser Val Leu His Ser Gln Pro Ile Val Ser Ile Arg Val Trp
 465 470 475 480
 Gly Val Gly Arg Asp Asn Gly Arg Asp Phe Ala Tyr Val Ala Arg Asp
 485 490 495
 Lys Asp Thr Arg Ile Leu Lys Cys His Val Phe Arg Cys Asp Thr Pro
 500 505 510
 Ala Lys Ala Ile Ala Thr Ser Leu His Glu Ile Cys Ser Lys Ile Met
 515 520 525
 Ala Glu Arg Lys Asn Ala Lys Ala Leu Ala Cys Ser Ser Leu Gln Glu
 530 535 540
 Arg Ala Asn Val Asn Leu Asp Val Pro Leu Gln Asp Phe Pro Thr Pro
 545 550 555 560
 Lys Thr Glu Leu Val Gln Lys Phe His Val Gln Tyr Leu Gly Met Leu
 565 570 575
 Pro Val Asp Lys Pro Val Gly Met Asp Ile Leu Asn Ser Ala Ile Glu
 580 585 590
 Asn Leu Met Thr Ser Ser Asn Lys Glu Asp Trp Leu Ser Val Asn Met
 595 600 605
 Asn Val Ala Asp Ala Thr Val Thr Val Ile Ser Glu Lys Asn Glu Glu
 610 615 620
 Glu Val Leu Val Glu Cys Arg Val Arg Phe Leu Ser Phe Met Gly Val
 625 630 635 640
 Gly Lys Asp Val His Thr Phe Ala Phe Ile Met Asp Thr Gly Asn Gln
 645 650 655
 Arg Phe Glu Cys His Val Phe Trp Cys Glu Pro Asn Ala Gly Asn Val
 660 665 670
 Ser Glu Ala Val Gln Ala Ala Cys Met Leu Arg Tyr Gln Lys Cys Leu
 675 680 685
 Val Ala Arg Pro Pro Ser Gln Lys Val Arg Pro Pro Pro Pro Ala
 690 695 700
 Asp Ser Val Thr Arg Arg Val Thr Thr Asn Val Lys Arg Gly Val Leu
 705 710 715 720
 Ser Leu Ile Asp Thr Leu Lys Gln Lys Arg Pro Val Thr Glu Met Pro
 725 730 735

ES 2 731 653 T3

<210> 7

<211> 562

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 7

```
ctggaattga ggctgagcca aagaccccag ggccgtctca gtctcataaa aggggatcag      60
gcaggaggag tttgggagaa acctgagaag ggcctgattt gcagcatcat gatgggcctc      120
tccttggcct ctgctgtgct cctggcctcc ctctgagtc tccaccttgg aactgccaca      180
cgtgggagtg acatatccaa gacctgctgc ttccaataca gccacaagcc ccttccctgg      240
acctgggtgc gaagctatga attcaccagt aacagctgct cccagcgggc tgtgatattc      300
actacaaaaa gaggaagaa agtctgtacc catccaagga aaaaatgggt gcaaaaatac      360
atttctttac tgaaaactcc gaaacaattg tgactcagct gaattttcat ccgaggacgc      420
ttggaccccg ctcttggctc tgcagccctc tggggagcct gcggaatctt ttctgaaggc      480
tacatggacc cgctggggag gagagggtgt ttcctcccag agttacttta ataaaggttg      540
ttcatagagt tgacttggtc at                                              562
```

<210> 8

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Met Met Gly Leu Ser Leu Ala Ser Ala Val Leu Leu Ala Ser Leu Leu
1          5          10          15

Ser Leu His Leu Gly Thr Ala Thr Arg Gly Ser Asp Ile Ser Lys Thr
          20          25          30

Cys Cys Phe Gln Tyr Ser His Lys Pro Leu Pro Trp Thr Trp Val Arg
          35          40          45

Ser Tyr Glu Phe Thr Ser Asn Ser Cys Ser Gln Arg Ala Val Ile Phe
          50          55          60

Thr Thr Lys Arg Gly Lys Lys Val Cys Thr His Pro Arg Lys Lys Trp
65          70          75          80

Val Gln Lys Tyr Ile Ser Leu Leu Lys Thr Pro Lys Gln Leu
          85          90
```

<210> 9

<211> 1697

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 9

ES 2 731 653 T3

gagggcgtaag ccaggcggtgt taaagccggt cggaactgct ccggagggca cgggctccgt 60
 aggcaccaac tgcaaggacc cctccccctg cgggcgctcc catggcacag ttcgcttctg 120
 agagtgacct gcactcgctg cttcagctgg atgcacccat cccaatgca cccctgcgc 180
 gctggcagcg caaagccaag gaagccgag gcccgcccc ctcacccatg cgggcccga 240
 accgatccca cagcgccggc aggactccgg gccgaactcc tggcaaatcc agttccaagg 300
 ttcagaccac tcctagcaaa cctggcggtg accgctatat ccccatcgc agtgctgcc 360
 agatggaggt ggccagcttc ctctgagca aggagaacca gcctgaaaac agccagacgc 420
 ccaccaagaa ggaacatcag aaagcctggg ctttgaacct gaacggtttt gatgtagagg 480
 aagccaagat ccttcggctc agtggaaaac caaaaatgc gccagagggg tatcagaaca 540
 gactgaaagt actctacagc caaaggcca ctctggctc cagccggaag acctgccgtt 600
 acattccttc cctgccagac cgtatcctgg atgcgcctga aatccgaaat gactattacc 660
 tgaaccttgt ggattggagt tctgggaatg tactggcgtt ggcactggac aacagtgtgt 720
 acctgtggag tgcaagctct ggtgacatcc tgcagctttt gcaaattggag cagcctgggg 780
 aatatatatc ctctgtggcc tggatcaaag agggcaacta cttggctgtg ggcaccagca 840
 gtgctgaggt gcagctatgg gatgtgcagc agcagaaacg gcttcgaaat atgaccagtc 900
 actctgcccg agtgggctcc ctaagctgga acagctatat cctgtccagt ggttcacgtt 960
 ctggccacat ccaccacat gatgttcggg tagcagaaca ccatgtggcc aactgagtg 1020
 gccacagcca ggaagtgtgt gggctgcgtt gggccccaga tggacgacat ttggccagtg 1080
 gtggtaatga taacttggct aatgtgtggc ctagtgtctc tggagagggg ggctgggttc 1140
 ctctgcagac attcaccag catcaagggg ctgtcaaggc cgtagcatgg tgtccctggc 1200
 agtccaatgt cctggcaaca ggagggggca ccagtgatcg acacattcgc atctggaatg 1260
 tgtgtctctg ggctgtctg agtgccgtgg atgccattc ccaggtgtgc tccatcctct 1320
 ggtctcccca ttacaaggag ctcatctcag gccatggctt tgcacagAAC cagctagtta 1380
 tttggaagta cccaaccatg gccaaagtgg ctgaactcaa aggtcacaca tcccgggtcc 1440
 tgagtctgac catgagccca gatggggcca cagtggcatc cgcagcagca gatgagacc 1500
 tgaggctatg gcgctgtttt gagttggacc ctgcgcggcg gcgggagcgg gagaaggcca 1560
 gtgcagccaa aagcagctc atccaccaag gcatccgctg aagaccaacc catcacctca 1620
 gttgtttttt atttttctaa taaagtcag tctcccttca tgtttttttt ttaaaaaaaa 1680
 aaaaaaaaaa aaaaaaa 1697

5 <210> 10
 <211> 499
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 10

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Leu Thr Met Ser Pro Asp Gly Ala Thr Val Ala Ser Ala Ala Ala Asp
450 455 460

Glu Thr Leu Arg Leu Trp Arg Cys Phe Glu Leu Asp Pro Ala Arg Arg
465 470 475 480

Arg Glu Arg Glu Lys Ala Ser Ala Ala Lys Ser Ser Leu Ile His Gln
485 490 495

Gly Ile Arg

<210> 11

5

<211> 5478

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 11

gcccaccggg cgagcttcta gtcggcgatt gaaggatgcg agtgctcctt aagggcctcc	60
gccccgtgag ttcggttggtg actaggaagg agctagtggga ctagagccag ggtaagggga	120
tctgctagaa gttggtcttc cgccaggact agagtttcct cgcggtaaca gcctccgtgg	180
cctccggagg accatgtcat tagactttgg cagtgtggca ctaccagtgc aaaatgaaga	240
tgaagagtat gacgaagagg actatgaaag agagaaagag ttgcagcagt tactcacaga	300
ccttccccat gacatgctgg atgacgacct ctctctcca gagctccagt attcggactg	360
cagcgaggat ggcacagacg gacaaccaca tcatcctgag caattggaga tgagctggaa	420
tgagcaaatg ctgccccaat ctcaaagtgt aaatggctat aatgaaattc agagtttata	480
tgctggagaa aaatgtggta atgtctggga agaaaataga agtaaaactg aagaccgaca	540
tcctgtgtac catcctgaag aaggtggaga tgaagtgga agtggttata gtcctccaag	600
taaatgtgaa cagactgatt tatatcacct tcctgaaaac tttaggccat ataccaatgg	660
tcagaagcag gaatttaata accaagcaac caatgtaatt aaattttcag atcctcaatg	720
gaaccatttt caggggtcca gttgtcaagg tttggaaccg tataataaag tgacatataa	780
accttatcag tcttctgccc agaataatgg ctaccagcc caggagataa caggaagtga	840
cacattcgaa ggcctgcaac aacaattttt aggagctaag gagaactctg cagaaaatat	900
gcagattatt caacttcagg ttcttaacaa agcaaaagag agacaactgg agaacttaat	960
tgaaaagtta aatgaaagtg aacgtcaaat tcgatatctg aatcaccagc ttgtaataat	1020
aaaagatgaa aaggatggtt tgactctcag ccttcgagaa tcacagaaac tctttcagaa	1080
tggaagagaa agagagatac agcttgaagc tcaataaaaa gcactggaga ctcatataga	1140
agcattaaaa gtcaatgaag aacagatgat caagaagtcc agaacaactg aaatggctct	1200

10

ES 2 731 653 T3

ggaaaagcttg	aagcagcagc	tggtggacct	tcatcattct	gaatcacttc	aacgagctag	1260
agaacagcat	gagagcattg	ttatgggcct	cacaaagaag	tacgaagagc	aagtattgtc	1320
cttacaaaag	aatttggatg	ccacagtcac	cgcacttaaa	gaacaggaag	acatttgctc	1380
tcgtctgaaa	gatcacgtga	aacaactgga	aaggaatcaa	gaagcaatca	agttagaaaa	1440
gactgagatc	attaataagt	tgacaagaag	tctagaggag	agtcaaaagc	agtgtgcccc	1500
cttgttgcat	tccgggtcag	tacaagaggt	ggctcagcta	cagttccagc	tgcagcaagc	1560
acagaaggca	catgctatga	gtgcaaacat	gaacaaggct	ttgcaagaag	aattaacaga	1620
actaaaagat	gaaattttctc	tctatgaatc	tgctgcaaaa	ctaggaatac	atccaagtga	1680
ctcagaagga	gaattaaata	tagaactcac	tgaatcgtat	gtggatttgg	gtattaaaaa	1740
ggtcaactgg	aaaaaatcca	aagttaccag	cattgtacaa	gaagaagacc	caaatgaaga	1800
gctttcaaaa	gatgagttca	ttctgaagtt	aaaggcagaa	gtacagcggt	tgctgggtag	1860
caactcaatg	aagcgtcatc	tggtgtctca	gttacaaaat	gacctcaaag	actgtcataa	1920
gaaaattgaa	gatctccacc	aagtgaagaa	ggatgaaaaa	agcattgagg	ttgagactaa	1980
aacagatacc	tcagaaaaac	caaagaatca	attatggcct	gagtcttcta	cttctgatgt	2040
tgtcagagat	gatattctgc	tgcttaaaaa	tgaattcaa	gttttacaac	aacaaaatca	2100
ggaacttaaa	gaaactgaag	gaaaactgag	aaatacaaat	caagacttat	gtaatcaaat	2160
gagacaaatg	gtacaagatt	ttgaccatga	caaacaagaa	gctgtggata	ggtgtgaaag	2220
gacttatcag	cagcaccatg	aagccatgaa	aactcaaata	cgtgaaagcc	tattagcaaa	2280
gcctgctttg	gagaagcagc	agctctttga	ggcttatgag	agaactcatt	tgcaactgag	2340
gtctgagttg	gataagttga	ataaggaggt	gactgctgtg	caggaatgtt	acctagaagt	2400
gtgcagagag	aaggataatc	tagaattgac	tctcaggaag	accactgaaa	aggagcaaca	2460
gactcaggag	aagatcaaag	aaaaactcat	tcaacagctt	gaaaaggagt	ggcagtctaa	2520
gctggatcaa	actataaagg	caatgaaaaa	gaagacctta	gattgtggca	gccaaactga	2580
ccaagtaacc	accagtgatg	ttatttccaa	gaaagagatg	gcaattatga	tagaagagca	2640
gaagtgcaca	atccagcaaa	acttagaaca	agagaaggac	atagccatca	agggggctat	2700
gaagaaactc	gaaattgaat	tggaactcaa	acattgtgaa	aatattacca	aacaggtaga	2760
aatagctgtg	caaaatgctc	atcagcgatg	gctgggagaa	ctaccagagc	tggcagagta	2820
tcaagcactt	gtgaaggcag	aacagaaaaa	gtgggaagaa	cagcatgagg	tctctgtgaa	2880
caaaaggata	tcatttgctg	tttctgaagc	taaagagaaa	tggaagagtg	agcttgaaaa	2940
tatgaggaaa	aataacttct	ctggaaagga	attggaagag	aagattcatt	ctcttcagaa	3000
ggaacttgag	ttaaagaacg	aagaagtcct	tgtggctcatc	agggctgagt	tagctaaggc	3060
tcggagttaa	tggaacaaaag	aaaagcaaga	agaaatccac	agaatccaag	aacaaaatga	3120

ES 2 731 653 T3

gcaagattac cggcaattht tagatgatca ccgaaataaa attaatgagg tgcttgccgc	3180
agctaaagaa gactttatga aacaaaaaac tgaactactt cttcagaagg agacagaatt	3240
acaaacttgt ctagaccaga gtcgtagaga atggactatg caggaagcca agcggatcca	3300
actggaaatc tatcagtatg aggaagacat cctgactgta cttgggggtc ttttaagtga	3360
tacccaaaag gagcacatca gtgattctga ggacaagcag cttttggaaa tcatgtcgac	3420
ttgttcttca aaatggatgt ctgtgcaata ttttgaaaaa ctaaagggtc gcatacagaa	3480
agcatttcaa gatacacttc ctctgcttgt agaaaacgct gaccacagaat ggaaaaagag	3540
aaatatggcc gagctctcta aggattctgc cagccagggt actggccaag gagaccctgg	3600
acctgctgct ggacaccatg ctacgccctt ggctttacaa gcaacagaag cagaagctga	3660
agagaataat aaagtgtgtg aagaattaat agaagaaaac aacgacatga agaataaatt	3720
ggaagaattg caaacacttt gtaaaacacc accaagggtc ttgtcagcag gggccattga	3780
aaatgcttgc ctgccatgca gtggggggagc cttggaagaa cttcgtgggc agtacattaa	3840
agctgtaaaa aaaattaaat gtgacatgct tcgtttatatt caggagagta aggaacgagc	3900
tgcagaaatg gtaaaagcag aggtactgag agaacgtcaa gaaaccgccc gaaagatgag	3960
caaatattat ttgatttgcc tccaacagat tttgcaggat gatggaaaag aaggggctga	4020
gaaaaagatt atgaatgctg ctagcaaact tgctacaatg gcaaaattac tggaaacacc	4080
tatttctagt aagtcccaa gcaaaactac acagtcagca ctgcccctaa cttcagagat	4140
gctgattgca gttaaaaaat caaaaagaaa tgatgtgaat cagaaaatac catgttgtat	4200
tgaaagcaaa tcaaatagtg taaacacat caccagaact ctgtgcgaac aagctcccaa	4260
gaggagggca gcttgtaact tacaagggt gttagagaac tcagagcatc agagcataaa	4320
gcatgtggga tccaaagaga cacatttgga attccagttt ggggatggta gttgcaagca	4380
cctaaacagt ttgccaagga atgtttctcc tgagtttgtt ccttgtgaag gtgaaggagg	4440
ctttggtttg cacaagaaga aagacctact cagtataat ggttctgaat cacttccgca	4500
ttcagctgca tacccttttc ttggaacctt aggaaataaa ccctcaccta gatgtacccc	4560
tggtccttct gaatcaggat gcatgcataa aacctttcgc gattctaata aaagacttgg	4620
tttaaaagta tataaatgca atccactaat ggaaagtga aatgctgcat ctgagaaaag	4680
tcaaggtttg gatgttcagg aacctccagt aaaagatgga ggggacctta gtgactgctt	4740
gggctggcct tccagcagtg caaccttatc ctttgacagt cgtgaagcat catttgtaca	4800
tggtaggcca caaggaactt tggaaatacc aagtgaatct gttaaatacca aacagttttc	4860
accatccggt tatctttcag atacagagga aagtaatatg atttgtcaa caatgaaatg	4920
tcagcgttat caaactccat acctgtcaga agaaaccacg tatttggagc caggaaagat	4980

ES 2 731 653 T3

cagtgtgaat tgtggacacc catctcgtca taaggctgat agattaaagt cagatttcaa 5040
 aaaactgagc agtacattac catcttcagt gtgtcagcag ccttcaagaa aattaattgt 5100
 tccgctatct agccaacaag atagtggctt tgatagccca tttgttaatc tagactaatt 5160
 atggtacagt atttaagaag aatcattaat atattaacaa aaatggaagg gaagacctca 5220
 tactgaaaaa aattgtgagc cctgcctctt ttgagatggt ttaataacat ctgttatata 5280
 agtaaagcat tcttctaaaa ttgcttgaga tattttatggt gccttaatat tccaaaggcc 5340
 tgatggtgta tgtataatct gcttttgtgt ggtgcttatt tttggtttct aaaccatcta 5400
 tttttatact tataaattga ctactctgc agtgtaaact tatttaaata aacttgcata 5460
 tggctctgtaa aaaaaaaaa 5478

<210> 12

5

<211> 1654

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ser Leu Asp Phe Gly Ser Val Ala Leu Pro Val Gln Asn Glu Asp
 1 5 10 15

Glu Glu Tyr Asp Glu Glu Asp Tyr Glu Arg Glu Lys Glu Leu Gln Gln
 20 25 30

Leu Leu Thr Asp Leu Pro His Asp Met Leu Asp Asp Asp Leu Ser Ser
 35 40 45

Pro Glu Leu Gln Tyr Ser Asp Cys Ser Glu Asp Gly Thr Asp Gly Gln
 50 55 60

Pro His His Pro Glu Gln Leu Glu Met Ser Trp Asn Glu Gln Met Leu
 65 70 75 80

Pro Lys Ser Gln Ser Val Asn Gly Tyr Asn Glu Ile Gln Ser Leu Tyr
 85 90 95

Ala Gly Glu Lys Cys Gly Asn Val Trp Glu Glu Asn Arg Ser Lys Thr
 100 105 110

Glu Asp Arg His Pro Val Tyr His Pro Glu Glu Gly Gly Asp Glu Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Tyr Ser Pro Pro Ser Lys Cys Glu Gln Thr Asp Leu Tyr
 130 135 140

His Leu Pro Glu Asn Phe Arg Pro Tyr Thr Asn Gly Gln Lys Gln Glu
 145 150 155 160

10

ES 2 731 653 T3

Phe Asn Asn Gln Ala Thr Asn Val Ile Lys Phe Ser Asp Pro Gln Trp
 165 170 175
 Asn His Phe Gln Gly Pro Ser Cys Gln Gly Leu Glu Pro Tyr Asn Lys
 180 185 190
 Val Thr Tyr Lys Pro Tyr Gln Ser Ser Ala Gln Asn Asn Gly Ser Pro
 195 200 205
 Ala Gln Glu Ile Thr Gly Ser Asp Thr Phe Glu Gly Leu Gln Gln Gln
 210 215 220
 Phe Leu Gly Ala Asn Glu Asn Ser Ala Glu Asn Met Gln Ile Ile Gln
 225 230 235 240
 Leu Gln Val Leu Asn Lys Ala Lys Glu Arg Gln Leu Glu Asn Leu Ile
 245 250 255
 Glu Lys Leu Asn Glu Ser Glu Arg Gln Ile Arg Tyr Leu Asn His Gln
 260 265 270
 Leu Val Ile Ile Lys Asp Glu Lys Asp Gly Leu Thr Leu Ser Leu Arg
 275 280 285
 Glu Ser Gln Lys Leu Phe Gln Asn Gly Lys Glu Arg Glu Ile Gln Leu
 290 295 300
 Glu Ala Gln Ile Lys Ala Leu Glu Thr Gln Ile Gln Ala Leu Lys Val
 305 310 315 320
 Asn Glu Glu Gln Met Ile Lys Lys Ser Arg Thr Thr Glu Met Ala Leu
 325 330 335
 Glu Ser Leu Lys Gln Gln Leu Val Asp Leu His His Ser Glu Ser Leu
 340 345 350
 Gln Arg Ala Arg Glu Gln His Glu Ser Ile Val Met Gly Leu Thr Lys
 355 360 365
 Lys Tyr Glu Glu Gln Val Leu Ser Leu Gln Lys Asn Leu Asp Ala Thr
 370 375 380
 Val Thr Ala Leu Lys Glu Gln Glu Asp Ile Cys Ser Arg Leu Lys Asp
 385 390 395 400
 His Val Lys Gln Leu Glu Arg Asn Gln Glu Ala Ile Lys Leu Glu Lys

ES 2 731 653 T3

				405						410					415
Thr	Glu	Ile	Ile	Asn	Lys	Leu	Thr	Arg	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gln	Lys
			420					425					430		
Gln	Cys	Ala	His	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Ser	Val	Gln	Glu	Val	Ala	Gln
		435					440					445			
Leu	Gln	Phe	Gln	Leu	Gln	Gln	Ala	Gln	Lys	Ala	His	Ala	Met	Ser	Ala
	450					455					460				
Asn	Met	Asn	Lys	Ala	Leu	Gln	Glu	Glu	Leu	Thr	Glu	Leu	Lys	Asp	Glu
465					470					475					480
Ile	Ser	Leu	Tyr	Glu	Ser	Ala	Ala	Lys	Leu	Gly	Ile	His	Pro	Ser	Asp
				485					490					495	
Ser	Glu	Gly	Glu	Leu	Asn	Ile	Glu	Leu	Thr	Glu	Ser	Tyr	Val	Asp	Leu
			500					505					510		
Gly	Ile	Lys	Lys	Val	Asn	Trp	Lys	Lys	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Ile	Val
		515					520					525			
Gln	Glu	Glu	Asp	Pro	Asn	Glu	Glu	Leu	Ser	Lys	Asp	Glu	Phe	Ile	Leu
	530					535					540				
Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Gly	Ser	Asn	Ser	Met	Lys
545					550					555					560
Arg	His	Leu	Val	Ser	Gln	Leu	Gln	Asn	Asp	Leu	Lys	Asp	Cys	His	Lys
				565					570					575	
Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	His	Gln	Val	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys	Ser	Ile	Glu
			580					585					590		
Val	Glu	Thr	Lys	Thr	Asp	Thr	Ser	Glu	Lys	Pro	Lys	Asn	Gln	Leu	Trp
		595					600					605			
Pro	Glu	Ser	Ser	Thr	Ser	Asp	Val	Val	Arg	Asp	Asp	Ile	Leu	Leu	Leu
	610					615					620				
Lys	Asn	Glu	Ile	Gln	Val	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Gln	Glu	Leu	Lys	Glu
625					630					635					640
Thr	Glu	Gly	Lys	Leu	Arg	Asn	Thr	Asn	Gln	Asp	Leu	Cys	Asn	Gln	Met
				645					650					655	

ES 2 731 653 T3

Arg Gln Met Val Gln Asp Phe Asp His Asp Lys Gln Glu Ala Val Asp
 660 665 670
 Arg Cys Glu Arg Thr Tyr Gln Gln His His Glu Ala Met Lys Thr Gln
 675 680 685
 Ile Arg Glu Ser Leu Leu Ala Lys His Ala Leu Glu Lys Gln Gln Leu
 690 695 700
 Phe Glu Ala Tyr Glu Arg Thr His Leu Gln Leu Arg Ser Glu Leu Asp
 705 710 715 720
 Lys Leu Asn Lys Glu Val Thr Ala Val Gln Glu Cys Tyr Leu Glu Val
 725 730 735
 Cys Arg Glu Lys Asp Asn Leu Glu Leu Thr Leu Arg Lys Thr Thr Glu
 740 745 750
 Lys Glu Gln Gln Thr Gln Glu Lys Ile Lys Glu Lys Leu Ile Gln Gln
 755 760 765
 Leu Glu Lys Glu Trp Gln Ser Lys Leu Asp Gln Thr Ile Lys Ala Met
 770 775 780
 Lys Lys Lys Thr Leu Asp Cys Gly Ser Gln Thr Asp Gln Val Thr Thr
 785 790 795 800
 Ser Asp Val Ile Ser Lys Lys Glu Met Ala Ile Met Ile Glu Glu Gln
 805 810 815
 Lys Cys Thr Ile Gln Gln Asn Leu Glu Gln Glu Lys Asp Ile Ala Ile
 820 825 830
 Lys Gly Ala Met Lys Lys Leu Glu Ile Glu Leu Glu Leu Lys His Cys
 835 840 845
 Glu Asn Ile Thr Lys Gln Val Glu Ile Ala Val Gln Asn Ala His Gln
 850 855 860
 Arg Trp Leu Gly Glu Leu Pro Glu Leu Ala Glu Tyr Gln Ala Leu Val
 865 870 875 880
 Lys Ala Glu Gln Lys Lys Trp Glu Glu Gln His Glu Val Ser Val Asn
 885 890 895
 Lys Arg Ile Ser Phe Ala Val Ser Glu Ala Lys Glu Lys Trp Lys Ser
 900 905 910

ES 2 731 653 T3

Glu Leu Glu Asn Met Arg Lys Asn Ile Leu Pro Gly Lys Glu Leu Glu
 915 920 925
 Glu Lys Ile His Ser Leu Gln Lys Glu Leu Glu Leu Lys Asn Glu Glu
 930 935 940
 Val Pro Val Val Ile Arg Ala Glu Leu Ala Lys Ala Arg Ser Glu Trp
 945 950 955 960
 Asn Lys Glu Lys Gln Glu Glu Ile His Arg Ile Gln Glu Gln Asn Glu
 965 970 975
 Gln Asp Tyr Arg Gln Phe Leu Asp Asp His Arg Asn Lys Ile Asn Glu
 980 985 990
 Val Leu Ala Ala Ala Lys Glu Asp Phe Met Lys Gln Lys Thr Glu Leu
 995 1000 1005
 Leu Leu Gln Lys Glu Thr Glu Leu Gln Thr Cys Leu Asp Gln Ser
 1010 1015 1020
 Arg Arg Glu Trp Thr Met Gln Glu Ala Lys Arg Ile Gln Leu Glu
 1025 1030 1035
 Ile Tyr Gln Tyr Glu Glu Asp Ile Leu Thr Val Leu Gly Val Leu
 1040 1045 1050
 Leu Ser Asp Thr Gln Lys Glu His Ile Ser Asp Ser Glu Asp Lys
 1055 1060 1065
 Gln Leu Leu Glu Ile Met Ser Thr Cys Ser Ser Lys Trp Met Ser
 1070 1075 1080
 Val Gln Tyr Phe Glu Lys Leu Lys Gly Cys Ile Gln Lys Ala Phe
 1085 1090 1095
 Gln Asp Thr Leu Pro Leu Leu Val Glu Asn Ala Asp Pro Glu Trp
 1100 1105 1110
 Lys Lys Arg Asn Met Ala Glu Leu Ser Lys Asp Ser Ala Ser Gln
 1115 1120 1125
 Gly Thr Gly Gln Gly Asp Pro Gly Pro Ala Ala Gly His His Ala
 1130 1135 1140
 Gln Pro Leu Ala Leu Gln Ala Thr Glu Ala Glu Ala Glu Glu Asn
 1145 1150 1155

ES 2 731 653 T3

Asn Lys	Val Val	Glu Glu	Leu	Ile Glu Glu	Asn Asn	Asp Met Lys
1160			1165		1170	
Asn Lys	Leu Glu Glu	Leu Gln	Thr Leu Cys	Lys Thr	Pro Pro Arg	
1175		1180		1185		
Ser Leu	Ser Ala Gly	Ala Ile	Glu Asn Ala	Cys Leu	Pro Cys Ser	
1190		1195		1200		
Gly Gly	Ala Leu Glu	Glu Leu	Arg Gly Gln	Tyr Ile	Lys Ala Val	
1205		1210		1215		
Lys Lys	Ile Lys Cys	Asp Met	Leu Arg Tyr	Ile Gln	Glu Ser Lys	
1220		1225		1230		
Glu Arg	Ala Ala Glu	Met Val	Lys Ala Glu	Val Leu	Arg Glu Arg	
1235		1240		1245		
Gln Glu	Thr Ala Arg	Lys Met	Arg Lys Tyr	Tyr Leu	Ile Cys Leu	
1250		1255		1260		
Gln Gln	Ile Leu Gln	Asp Asp	Gly Lys Glu	Gly Ala	Glu Lys Lys	
1265		1270		1275		
Ile Met	Asn Ala Ala	Ser Lys	Leu Ala Thr	Met Ala	Lys Leu Leu	
1280		1285		1290		
Glu Thr	Pro Ile Ser	Ser Lys	Ser Gln Ser	Lys Thr	Thr Gln Ser	
1295		1300		1305		
Ala Leu	Pro Leu Thr	Ser Glu	Met Leu Ile	Ala Val	Lys Lys Ser	
1310		1315		1320		
Lys Arg	Asn Asp Val	Asn Gln	Lys Ile Pro	Cys Cys	Ile Glu Ser	
1325		1330		1335		
Lys Ser	Asn Ser Val	Asn Thr	Ile Thr Arg	Thr Leu	Cys Glu Gln	
1340		1345		1350		
Ala Pro	Lys Arg Arg	Ala Ala	Cys Asn Leu	Gln Arg	Leu Leu Glu	
1355		1360		1365		
Asn Ser	Glu His Gln	Ser Ile	Lys His Val	Gly Ser	Lys Glu Thr	
1370		1375		1380		
His Leu	Glu Phe Gln	Phe Gly	Asp Gly Ser	Cys Lys	His Leu Asn	

ES 2 731 653 T3

1385		1390		1395
Ser Leu Pro Arg Asn Val	Ser Pro Glu Phe Val	Pro Cys Glu Gly		
1400	1405	1410		
Glu Gly Gly Phe Gly Leu	His Lys Lys Lys Asp	Leu Leu Ser Asp		
1415	1420	1425		
Asn Gly Ser Glu Ser Leu	Pro His Ser Ala Ala	Tyr Pro Phe Leu		
1430	1435	1440		
Gly Thr Leu Gly Asn Lys	Pro Ser Pro Arg Cys	Thr Pro Gly Pro		
1445	1450	1455		
Ser Glu Ser Gly Cys Met	His Ile Thr Phe Arg	Asp Ser Asn Glu		
1460	1465	1470		
Arg Leu Gly Leu Lys Val	Tyr Lys Cys Asn Pro	Leu Met Glu Ser		
1475	1480	1485		
Glu Asn Ala Ala Ser Glu	Lys Ser Gln Gly Leu	Asp Val Gln Glu		
1490	1495	1500		
Pro Pro Val Lys Asp Gly	Gly Asp Leu Ser Asp	Cys Leu Gly Trp		
1505	1510	1515		
Pro Ser Ser Ser Ala Thr	Leu Ser Phe Asp Ser	Arg Glu Ala Ser		
1520	1525	1530		
Phe Val His Gly Arg Pro	Gln Gly Thr Leu Glu	Ile Pro Ser Glu		
1535	1540	1545		
Ser Val Lys Ser Lys Gln	Phe Ser Pro Ser Gly	Tyr Leu Ser Asp		
1550	1555	1560		
Thr Glu Glu Ser Asn Met	Ile Cys Gln Thr Met	Lys Cys Gln Arg		
1565	1570	1575		
Tyr Gln Thr Pro Tyr Leu	Ser Glu Glu Thr Thr	Tyr Leu Glu Pro		
1580	1585	1590		
Gly Lys Ile Ser Val Asn	Cys Gly His Pro Ser	Arg His Lys Ala		
1595	1600	1605		
Asp Arg Leu Lys Ser Asp	Phe Lys Lys Leu Ser	Ser Thr Leu Pro		
1610	1615	1620		
Ser Ser Val Cys Gln Gln	Pro Ser Arg Lys Leu	Ile Val Pro Leu		
1625	1630	1635		
Ser Ser Gln Gln Asp Ser	Gly Phe Asp Ser Pro	Phe Val Asn Leu		
1640	1645	1650		

Asp

ES 2 731 653 T3

<210> 13

<211> 1260

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 13

```
ggccggcggg aagactccgt taccagcga gcgaggcggc ggcgcagggc cagcggactc      60
catttcccggt cggctcgcgg tgggagcgcc ggaagcccgcc cccacccctc attgtgcggc      120
tcctactaaa cgggaaggggc cgggagaggc cgcgttcagt cgggtcccgg cagcggctgc      180
agcgcctctcg tcttctgcgg ctctcgggtgc cctctccttt tcgtttccgg aaacatggcc      240
tccgggtgtgg ctgtctctga tgggtgtcatc aaggtgttca acgacatgaa ggtgcgtaag      300
tcttcaacgc cagaggagggt gaagaagcgc aagaaggcgg tgctcttctg cctgagttag      360
gacaagaaga acatcatcct ggaggagggc aaggagatcc tgggtgggca tgtgggccag      420
actgtcgacg acccctacgc cacctttgtc aagatgctgc cagataagga ctgccgctat      480
gccctctatg atgcaaccta tgagaccaag gagagcaaga aggaggatct ggtgtttatc      540
ttctggggccc ccgagtctgc gccccttaag agcaaatga tttatgccag ctccaaggac      600
gccatcaaga agaagctgac agggatcaag catgaattgc aagcaaactg ctacgaggag      660
gtcaaggacc gctgcaccct ggcagagaag ctggggggca gtgccgtcat ctccctggag      720
ggcaagcctt tgtgagcccc ttctggcccc ctgcctggag catctggcag cccacacact      780
gcccttgggg gttgcaggct gcccccttcc tgccagaccg gaggggctgg ggggatccca      840
gcagggggag ggcaatccct tcaccccgat tgccaaacag acccccacc ccctggatct      900
tccttctccc tccatccctt gacgggtctg gccttcccaa actgcttttg atcttttgat      960
tcctcttggg ctgaagcaga ccaagtcccc cccaggcacc ccagttgtgg gggagcctgt      1020
atctttttta acaacatccc cattccccac ctggtcctcc cccttcccat gctgccaaact      1080
tctaaccgca atagtgactc tgtgcttgtc tgtttagtgc tgtgtataaa tggaatgttg      1140
tgagatgac ccctccctgt gccggctggt tcctctccct tttcccctgg tcacggctac      1200
tcatggaagc aggaccagta agggaccttc gattaaaaaa aaaaaagaca ataataaaaa      1260
```

10 <210> 14

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

<400> 14

ES 2 731 653 T3

Met Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Asp Gly Val Ile Lys Val Phe Asn
1 5 10 15

Asp Met Lys Val Arg Lys Ser Ser Thr Pro Glu Glu Val Lys Lys Arg
20 25 30

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

Leu Glu Glu Gly Lys Glu Ile Leu Val Gly Asp Val Gly Gln Thr Val
50 55 60

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

Arg Tyr Ala Leu Tyr Asp Ala Thr Tyr Glu Thr Lys Glu Ser Lys Lys
85 90 95

Glu Asp Leu Val Phe Ile Phe Trp Ala Pro Glu Ser Ala Pro Leu Lys
100 105 110

Ser Lys Met Ile Tyr Ala Ser Ser Lys Asp Ala Ile Lys Lys Lys Leu
115 120 125

Thr Gly Ile Lys His Glu Leu Gln Ala Asn Cys Tyr Glu Glu Val Lys
130 135 140

Asp Arg Cys Thr Leu Ala Glu Lys Leu Gly Gly Ser Ala Val Ile Ser
145 150 155 160

Leu Glu Gly Lys Pro Leu
165

<210> 15

5

<211> 633
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 15

10

atgcgcgcaa gagagcggga agccgagctg ggcgagaagt aggggagggc ggtgctccgc 60

cgcggtggcg gttgctatcg ctctgcagaa cctactcagg cagccagctg agaagagttg 120

agggaaagtg ctgctgctgg gtctgcagac gcgatggata acgtgcagcc gaaaataaaa 180

catcgccctt tctgcttcag tgtgaaaggc cacgtgaaga tgctgcggtt ggtgtttgca 240

cttgtgacag cagtatgctg tcttgccgac ggggccctta tttaccggaa gcttctgttc 300

aatcccagcg gtccttacca gaaaaagcct gtgcatgaaa aaaaagaagt tttgtaattt 360

tatattactt tttagtttga tactaagtat taaacatatt tctgtattct tccacatatt 420

ttctgcagtt attttaactc agtataggag ctagaggaag agatttccga agtctgcacc 480

ccgcgcagag cactactgta acttccaagg gagcgctggg agcagcggga tcgggttttc 540

cggcaccogg gcctgggtgg caggggaagaa tgtgccggga tccgcctcag ggatctttga 600

atctctttac tgcttggtcg gccggcagct ccg 633

ES 2 731 653 T3

<210> 16

<211> 67

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Asp Asn Val Gln Pro Lys Ile Lys His Arg Pro Phe Cys Phe Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly His Val Lys Met Leu Arg Leu Val Phe Ala Leu Val Thr
20 25 30

Ala Val Cys Cys Leu Ala Asp Gly Ala Leu Ile Tyr Arg Lys Leu Leu
35 40 45

Phe Asn Pro Ser Gly Pro Tyr Gln Lys Lys Pro Val His Glu Lys Lys
50 55 60

Glu Val Leu
65

<210> 17

<211> 9169

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 17

gatgacgctg cggcttctgg tggccgcgct ctgcgcggg atcctggcag aggcgccccg	60
agtgcgagcc cagcacaggg agagagtgac ctgcacgcgc ctttacgccg ctgacattgt	120
gttcttactg gatggctcct catccattgg ccgcagcaat ttccgcgagg tccgcagctt	180
tctcgaaggg ctggtgctgc ctttctctgg agcagccagt gcacaggggtg tgcgctttgc	240
cacagtgcag tacagcgatg acccacggac agagttcggc ctggatgcac ttggctctgg	300
gggtgatgtg atccgcgccca tccgtgagct tagctacaag gggggcaaca ctgcacaggg	360
ggctgcaatt ctccatgtgg ctgaccatgt cttcctgccc cagctggccc gacctggtgt	420
ccccaagggtc tgcatacctga tcacagacgg gaagtcccag gacctggtgg acacagctgc	480
ccaaaggctg aaggggcagg gggtaagct atttgctgtg gggatcaaga atgctgaccc	540

ES 2 731 653 T3

tgaggagctg aagcgagttg cctcacagcc caccagtgc	600
ttcttcttct tcgtcaatga	
cttcagcatc ttgaggacac tactgcccct cgtttcccgg	660
agagtgtgca cgactgctgg	
tggcgtgcct gtgacccgac ctccggatga ctcgacctct	720
gctccacgag acctggtgct	
gtctgagcca agcagccaat ccttgagagt acagtggaca	780
gcggccagtg gccctgtgac	
tggctacaag gtccagtaca ctctctgac ggggctggga	840
cagccactgc cgagtgagcg	
gcaggaggtg aacgtcccag ctggtgagac cagtgtgcgg	900
ctgcggggtc tccggccact	
gaccgagtac caagtgactg tgattgccct ctacgccaac	960
agcatcgggg aggctgtgag	
cgggacagct cggaccactg ccctagaagg gccggaactg	1020
accatccaga ataccacagc	
ccacagcctc ctggtggcct ggcggagtgt gccagggtgcc	1080
actggctacc gtgtgacatg	
gcgggtcctc agtgggtggc ccacacagca gcaggagctg	1140
ggccctgggc agggttcagt	
gttgctgcgt gacttgagac ctggcacgga ctatgaggtg	1200
accgtgagca ccctatttgg	
ccgcagtgtg gggcccgcga ctccctgat ggctcgact	1260
gacgcttctg ttgagcagac	
cctgcgcccgtgcatcctgg gcccacatc catcctcctt	1320
tcttggaact tgggtgcctga	
ggcccgtggc taccggttgg aatggcggcg tgagactggc	1380
ttggagccac cgcagaaggt	
ggtactgccc tctgatgtga cccgctacca gttggatggg	1440
ctgcagccgg gcaactgagta	
ccgcctcaca ctctacactc tgctggaggg ccacgaggtg	1500
gccaccctg caaccgtggt	
tccactgga ccagagctgc ctgtgagccc tgtaacagac	1560
ctgcaagcca ccgagctgcc	
cgggcagcgg gtgcgagtg cctggagccc agtccctggt	1620
gccaccagc accgcatcat	
tgtgcgcagc acccaggggg ttgagcggac cctggtgctt	1680
cctgggagtc agacagcatt	
cgacttggat gacgttcagg ctgggcttag ctacactgtg	1740
cgggtgtctg ctcgagtggg	
tccccgtgag ggcagtgcc gtgtcctcac tgtccgcccg	1800
gagccggaaa ctccacttgc	
tgttccaggg ctgcgggttg tgggtgcaga tgcaacgcga	1860
gtgaggggtg cctggggacc	
cgtccctgga gccagtggat ttcggttag ctggagcaca	1920
ggcagtggtc cggagtccag	
ccagacactg ccccagact ctactgccac agacatcaca	1980
gggctgcagc ctggaaccac	
ctaccaggtg gctgtgtcgg tactgcgagg cagagaggag	2040
ggccctgctg cagtcatcgt	
ggctcgaac gaccactgg gccagtgag gacgggtccat	2100
gtgactcagg ccagcagctc	
atctgtcacc attacctgga ccagggttcc tggcgccaca	2160
ggatacaggg tttcctggca	
ctcagcccac ggcccagaga aatcccagtt ggtttctggg	2220
gagggccagc tggctgagct	
ggatggactg gagccagata ctgagtatac ggtgcatgtg	2280
agggcccatg tggctggcgt	
ggatgggccc cctgcctctg tggttgtgag gactgccct	2340
gagcctgtgg gtcgtgtgtc	
gaggctgcag atcctcaatg cttccagcga cgttctacgg	2400
atcacctggg taggggtcac	

ES 2 731 653 T3

tggagccaca gcttacagac tggcctgggg ccggagtga ggcggcccca tgaggcacca	2460
gatactccca ggaaacacag actctgcaga gatccggggt ctogaaggtg gagtacagcta	2520
ctcagtgcga gtgactgcac ttgtcgggga ccgcgagggc acacctgtct ccattgttgt	2580
cactacgccg cctgaggctc cgccagccct ggggacgctt cacgtggtgc agcgcgggga	2640
gcactcgctg aggtcgcgct gggagccggt gccagagcg cagggtctcc ttctgcactg	2700
gcaacctgag ggtggccagg aacagtccc ggtcctgggg ccgagctca gcagctatca	2760
cctggacggg ctggagccag cgacacagta ccgcgtgagg ctgagtgtcc tagggccagc	2820
tggagaaggg ccctctgcag aggtgactgc gcgcactgag tcacctcgtg ttccaagcat	2880
tgaactacgt gtggtggaca cctcgatcga ctcggtgact ttggcctgga ctccagtgtc	2940
cagggtcatcc agctacatcc tatcctggcg gccactcaga ggcctggcc aggaagtgcc	3000
tgggtccccc cagacacttc cagggtatctc aagctcccag cgggtgacag ggctagagcc	3060
tggcgtctct tacatcttct ccctgacgcc tgtcctggat ggtgtgcggg gtccctgaggc	3120
atctgtcaca cagacgccag tgtgccccg tggcctggcg gatgtggtgt tcctaccaca	3180
tgccactcaa gacaatgtc accgtgcgga ggctacgagg agggctcctg agcgtctggt	3240
gttggcactt gggcctcttg ggccacaggc agttcagggt ggctgctgt cttacagtca	3300
tcggccctcc ccactgttcc cactgaatgg ctcccatgac cttaggatta tcttgcaaag	3360
gatccgtgac atgccctaca tggaccacaag tgggaacaac ctgggcacag ccgtggtcac	3420
agctcacaga tacatgttgg caccagatgc tcctgggcgc cgccagcacg taccaggggt	3480
gatgttctct ctagtggatg aaccttgag aggtgacata ttacagccca tccgtgaggc	3540
ccaggcttct gggcttaatg tggatgatgtt gggaatggct ggagcggacc cagagcagct	3600
gcgtcgcttg gcgcgggta tggactctgt ccagaccttc ttgcgctgg atgatgggcc	3660
aagcctggac caggcagtca gtggtctggc cacagccctg tgtcaggcat ccttactac	3720
tcagccccgg ccagagccct gccagtgta ttgtccaaag ggccagaagg gggaacctgg	3780
agagatgggc ctgagaggac aagttgggcc tcctggcgac cctggcctcc cgggcaggac	3840
cgggtgctccc ggcccccagg ggccccctgg aagtgccact gccaaaggcg agaggggctt	3900
ccctggagca gatgggcgtc caggcagccc tggccgcgcc gggaatcctg ggacccctgg	3960
agccccctggc ctaaaagggt ctccagggtt gcctggccct cgtggggacc cgggagagcg	4020
aggacctcga ggcccaaagg gggagccggg ggctcccgga caagtcatcg gaggtgaagg	4080
acctgggctt cctgggcgga aaggggaccc tggaccatcg ggccccctg gacctcgtgg	4140
accactgggg gaccaggac ccctggccc ccagggctt cctggaacag ccatgaaggg	4200
tgacaaaggc gatcgtgggg agcgggggtcc ccctggacca ggtgaaggtg gcattgctcc	4260
tggggagcct gggctgccgg gtcttcccg aagccctgga cccaaggcc ccgttgggcc	4320

ES 2 731 653 T3

ccctggaaag aaaggagaaa aaggtgactc tgaggatgga gctccaggcc tcccaggaca	4380
acctgggtct ccgggtgagc agggcccacg gggacctcct ggagctattg gcccacaaagg	4440
tgaccggggc tttccagggc ccctgggtga ggctggagag aagggcgaac gtggaccccc	4500
aggcccagcg ggatcccggg ggctgccagg ggttgctgga cgtcctggag ccaagggtcc	4560
tgaaggcca ccaggacca ctggccgcca aggagagaag ggggagcctg gtcgccctgg	4620
ggaccctgca gtggtgggac ctgctgttgc tggacccaaa ggagaaaagg gagatgtggg	4680
gcccgtctggg ccagaggag ctaccggagt ccaaggggaa cggggccac ccggcttgg	4740
tcttcctgga gacctggcc ccaagggaga ccctggagac cggggtccca ttggccttac	4800
tggcagagca ggacccccag gtgactcagg gcctcctgga gagaaggag accctggg	4860
gcctggcccc ccaggacctg ttggccccg aggacgagat ggtgaagttg gagagaaagg	4920
tgacgagggg cctccgggtg acccggttt gcctggaaaa gcaggcgagc gtggccttcg	4980
gggggcacct ggagttcggg ggctgtggg tgaaaaggga gaccaggag atcctggaga	5040
ggatggacga aatggcagcc ctggatcatc tggacccaag ggtgaccgtg gggagccggg	5100
tccccagga ccccgggac ggctggtaga cacaggacct ggagccagag agaagggaga	5160
gcctggggac cggcgacaag agggtcctcg agggcccaag ggtgatcctg gcctccctgg	5220
agcccctggg gaaaggggca ttgaagggtt tcggggaccc ccaggccac agggggaccc	5280
aggtgtccga ggcccagcag gaaaaaggg tgaccgggt cccctgggc tggatggccg	5340
gagcggactg gatgggaaac caggagccgc tgggcccctc gggccgaatg gtgctgcagg	5400
caaagctggg gaccagggga gagacgggct tccaggcctc cgtggagaac agggcctccc	5460
tggcccctct ggtccccctg gattaccggg aaagccaggc gaggatggca aacctggcct	5520
gaatggaaaa aacggagaac ctggggaccc tggagaagac gggaggaagg gagagaaagg	5580
agattcaggc gcctctggga gagaaggctg tgatggcccc aagggtgagc gtggagctcc	5640
tggatatcctt ggaccccagg ggctccagg cctcccaggg ccagtgggcc ctccctggcca	5700
gggttttctt ggtgtcccag gaggcacggg cccaagggt gaccgtgggg agactggatc	5760
caaaggggag cagggcctcc ctggagagcg tggcctgcga ggagagcctg gaagtgtgcc	5820
gaatgtggat cggttgctgg aaactgctgg catcaaggca tctgccctgc gggagatcgt	5880
ggagacctgg gatgagagct ctggtagctt cctgcctgtg ccggaacggc gtcgagggcc	5940
caagggggac tcaggcgaac agggccccc aggcaaggag gggccatcg gctttcctgg	6000
agaacgcggg ctgaagggcg accgtggaga ccctggccct caggggccac ctggtctggc	6060
ccttggggag agggggcccc ccgggccttc cggccttgcc ggggagcctg gaaagcctgg	6120
tattcccggg ctcccaggca gggctggggg tgtgggagag gcaggaaggc caggagagag	6180

ES 2 731 653 T3

gggagaacgg	ggagagaaaag	gagaacgtgg	agaacagggc	agagatggcc	ctcctggact	6240
ccctggaacc	cctgggcccc	ccggaccccc	tggccccaag	gtgtctgtgg	atgagccagg	6300
tcctggactc	tctggagaac	agggaccccc	tggactcaag	ggtgctaagg	gggagccggg	6360
cagcaatggt	gaccaaggtc	ccaaaggaga	caggggtgtg	ccaggcatca	aaggagaccg	6420
gggagagcct	ggaccgaggg	gtcaggacgg	caaccgggt	ctaccaggag	agcgtggtat	6480
ggctgggcct	gaagggaagc	cgggtctgca	gggtccaaga	ggccccctg	gcccagtggg	6540
tggtcattga	gacctggac	cacctggtgc	ccgggtctt	gctggccctg	caggacccca	6600
aggaccttct	ggcctgaagg	gggagcctgg	agagacagga	cctccaggac	ggggcctgac	6660
tggacctact	ggagctgtgg	gacttcctgg	acccccggc	ccttcaggcc	ttgtgggtcc	6720
acaggggtct	ccaggtttgc	ctggacaagt	gggggagaca	gggaagccgg	gagccccagg	6780
tcgagatggt	gccagtggaa	aagatggaga	cagagggagc	cctggtgtgc	cagggtcacc	6840
aggctctgcct	ggccctgtcg	gacctaaagg	agaacctggc	cccacggggg	cccctggaca	6900
ggctgtggct	gggctccctg	gagcaaaggg	agagaaggga	gcccctggag	gccttgctgg	6960
agacctggtg	ggtgagccgg	gagccaaagg	tgaccgagga	ctgccagggc	cgcgaggcga	7020
gaagggtgaa	gctggccgtg	caggggagcc	cgggagccct	ggggaagatg	gtcagaaaagg	7080
ggctccagga	cccaaagggt	tcaagggtga	cccaggagtc	ggggtcccg	gctcccctgg	7140
gcctcctggc	cctccagggt	tgaagggaga	tctgggcctc	cctggcctgc	ccggtgctcc	7200
tgggtgtgtt	gggttcccg	gtcagacagg	ccctcgagga	gagatgggtc	agccaggccc	7260
tagtgagag	cgggtctgtg	caggccccc	agggagagaa	ggaatcccag	gacctctggg	7320
gccacctgga	ccaccgggg	cagtgggacc	acctggggcc	tctggactca	aaggagacaa	7380
gggagaccct	ggagtagggc	tgcctgggcc	ccgaggcgag	cgtggggagc	caggcatccg	7440
gggtgaagat	ggccgccccg	gccaggaggg	accccgagga	ctcacggggc	cccctggcag	7500
caggggagag	cgtggggaga	aggggtgatgt	tgggagtgc	ggactaaagg	gtgacaaggg	7560
agactcagct	gtgatcctgg	ggcctccagg	cccacgggg	gccaagggg	acatgggtga	7620
acgagggcct	cggggcttgg	atggtgacaa	aggacctcgg	ggagacaatg	gggaccctgg	7680
tgacaagggc	agcaagggag	agcctggtga	caagggtca	gccgggttgc	caggactgcg	7740
tggactcctg	ggaccccagg	gtcaacctgg	tgcagcagg	atccctggtg	acccgggatc	7800
cccaggaaag	gatggagtgc	ctggtatccg	aggagaaaa	ggagatgttg	gcttcatggg	7860
tccccggggc	ctcaagggtg	aacggggagt	gaagggagcc	tgtggccttg	atggagagaa	7920
gggagacaag	ggagaagctg	gtcccccagg	ccgccccggg	ctggcaggac	acaaaggaga	7980
gatgggggag	cctggtgtgc	cgggccagtc	gggggcccct	ggcaaggagg	gcctgatcgg	8040
tccaagggt	gaccgaggct	ttgacgggca	gccaggcccc	aagggtgacc	agggcgagaa	8100

ES 2 731 653 T3

```

aggggagcgg ggaaccccag gaattggggg cttcccaggc ccagtgga atgatggctc 8160
tgctggtccc ccagggccac ctggcagtgt tgggtcccaga ggccccgaag gacttcaggg 8220
ccagaaggggt gagcgaggtc cccccggaga gagagtgggtg ggggctcctg ggggtccctgg 8280
agctcctggc gagagagggg agcaggggag gccagggcct gccggctctc gaggcgagaa 8340
gggagaagct gcactgacgg aggatgacat ccggggcttt gtgcgccaag agatgagtca 8400
gcactgtgcc tgccagggcc agttcatcgc atctggatca cgaccctcc ctagtatatgc 8460
tgcagacact gccggctccc agctccatgc tgtgcctgtg ctccgctct ctcatgcaga 8520
ggaggaagag cgggtacccc ctgaggatga tgagtactct gaataactcc agtattctgt 8580
ggaggagtac caggaccctg aagctccttg ggatagtgat gaccctgtt ccctgccact 8640
ggatgagggc tcctgcactg cctacaccct gcgctggtag catcgggctg tgacaggcag 8700
cacagaggcc tgtcacccct ttgtctatgg tggctgtgga gggaatgcca accgttttgg 8760
gaccctgtag gcctgcgagc gccgctgcc accccgggtg gtccagagcc aggggacagg 8820
tactgccag gactgaggcc cagataatga gctgagattc agcatcccct ggaggagtgc 8880
gggtctcagc agaaccccac tgtccctccc cttggtgcta gaggcttgtg tgcacgtgag 8940
cgtgcgtgtg cacgtccgtt atttcagtga cttggtcccg tgggtctagc cttccccct 9000
gtggacaaac cccattgtg gctcctgcca ccctggcaga tgactcactg tgggggggtg 9060
gctgtgggca gtgagcggat gtgactggcg tctgaccgc cccttgacc aagcctgtga 9120
tgacatggtg ctgattctgg ggggcattaa agctgctgtt ttaaaggc 9169

```

<210> 18

5

<211> 2944

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

```

Met Thr Leu Arg Leu Leu Val Ala Ala Leu Cys Ala Gly Ile Leu Ala
1           5           10           15

```

```

Glu Ala Pro Arg Val Arg Ala Gln His Arg Glu Arg Val Thr Cys Thr
20           25           30

```

```

Arg Leu Tyr Ala Ala Asp Ile Val Phe Leu Leu Asp Gly Ser Ser Ser
35           40           45

```

```

Ile Gly Arg Ser Asn Phe Arg Glu Val Arg Ser Phe Leu Glu Gly Leu
50           55           60

```

```

Val Leu Pro Phe Ser Gly Ala Ala Ser Ala Gln Gly Val Arg Phe Ala
65           70           75           80

```

10

ES 2 731 653 T3

Thr	Val	Gln	Tyr	Ser	Asp	Asp	Pro	Arg	Thr	Glu	Phe	Gly	Leu	Asp	Ala		
				85					90					95			
Leu	Gly	Ser	Gly	Gly	Asp	Val	Ile	Arg	Ala	Ile	Arg	Glu	Leu	Ser	Tyr		
			100					105					110				
Lys	Gly	Gly	Asn	Thr	Arg	Thr	Gly	Ala	Ala	Ile	Leu	His	Val	Ala	Asp		
		115					120					125					
His	Val	Phe	Leu	Pro	Gln	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Val	Pro	Lys	Val	Cys		
	130					135					140						
Ile	Leu	Ile	Thr	Asp	Gly	Lys	Ser	Gln	Asp	Leu	Val	Asp	Thr	Ala	Ala		
145					150					155					160		
Gln	Arg	Leu	Lys	Gly	Gln	Gly	Val	Lys	Leu	Phe	Ala	Val	Gly	Ile	Lys		
				165					170					175			
Asn	Ala	Asp	Pro	Glu	Glu	Leu	Lys	Arg	Val	Ala	Ser	Gln	Pro	Thr	Ser		
			180					185					190				
Asp	Phe	Phe	Phe	Phe	Val	Asn	Asp	Phe	Ser	Ile	Leu	Arg	Thr	Leu	Leu		
	195						200					205					
Pro	Leu	Val	Ser	Arg	Arg	Val	Cys	Thr	Thr	Ala	Gly	Gly	Val	Pro	Val		
	210					215					220						
Thr	Arg	Pro	Pro	Asp	Asp	Ser	Thr	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Leu	Val	Leu		
225					230					235					240		
Ser	Glu	Pro	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	Val	Gln	Trp	Thr	Ala	Ala	Ser		
				245					250					255			
Gly	Pro	Val	Thr	Gly	Tyr	Lys	Val	Gln	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	Gly	Leu		
			260					265					270				
Gly	Gln	Pro	Leu	Pro	Ser	Glu	Arg	Gln	Glu	Val	Asn	Val	Pro	Ala	Gly		
		275					280					285					
Glu	Thr	Ser	Val	Arg	Leu	Arg	Gly	Leu	Arg	Pro	Leu	Thr	Glu	Tyr	Gln		
	290					295					300						
Val	Thr	Val	Ile	Ala	Leu	Tyr	Ala	Asn	Ser	Ile	Gly	Glu	Ala	Val	Ser		
305					310					315					320		
Gly	Thr	Ala	Arg	Thr	Thr	Ala	Leu	Glu	Gly	Pro	Glu	Leu	Thr	Ile	Gln		
				325					330					335			

ES 2 731 653 T3

Asn Thr Thr Ala His Ser Leu Leu Val Ala Trp Arg Ser Val Pro Gly
 340 345 350
 Ala Thr Gly Tyr Arg Val Thr Trp Arg Val Leu Ser Gly Gly Pro Thr
 355 360 365
 Gln Gln Gln Glu Leu Gly Pro Gly Gln Gly Ser Val Leu Leu Arg Asp
 370 375 380
 Leu Glu Pro Gly Thr Asp Tyr Glu Val Thr Val Ser Thr Leu Phe Gly
 385 390 395 400
 Arg Ser Val Gly Pro Ala Thr Ser Leu Met Ala Arg Thr Asp Ala Ser
 405 410 415
 Val Glu Gln Thr Leu Arg Pro Val Ile Leu Gly Pro Thr Ser Ile Leu
 420 425 430
 Leu Ser Trp Asn Leu Val Pro Glu Ala Arg Gly Tyr Arg Leu Glu Trp
 435 440 445
 Arg Arg Glu Thr Gly Leu Glu Pro Pro Gln Lys Val Val Leu Pro Ser
 450 455 460
 Asp Val Thr Arg Tyr Gln Leu Asp Gly Leu Gln Pro Gly Thr Glu Tyr
 465 470 475 480
 Arg Leu Thr Leu Tyr Thr Leu Leu Glu Gly His Glu Val Ala Thr Pro
 485 490 495
 Ala Thr Val Val Pro Thr Gly Pro Glu Leu Pro Val Ser Pro Val Thr
 500 505 510
 Asp Leu Gln Ala Thr Glu Leu Pro Gly Gln Arg Val Arg Val Ser Trp
 515 520 525
 Ser Pro Val Pro Gly Ala Thr Gln Tyr Arg Ile Ile Val Arg Ser Thr
 530 535 540
 Gln Gly Val Glu Arg Thr Leu Val Leu Pro Gly Ser Gln Thr Ala Phe
 545 550 555 560
 Asp Leu Asp Asp Val Gln Ala Gly Leu Ser Tyr Thr Val Arg Val Ser
 565 570 575
 Ala Arg Val Gly Pro Arg Glu Gly Ser Ala Ser Val Leu Thr Val Arg

ES 2 731 653 T3

580	585	590
Arg Glu Pro Glu Thr Pro Leu Ala Val Pro Gly Leu Arg Val Val Val		
595	600	605
Ser Asp Ala Thr Arg Val Arg Val Ala Trp Gly Pro Val Pro Gly Ala		
610	615	620
Ser Gly Phe Arg Ile Ser Trp Ser Thr Gly Ser Gly Pro Glu Ser Ser		
625	630	635
Gln Thr Leu Pro Pro Asp Ser Thr Ala Thr Asp Ile Thr Gly Leu Gln		
645	650	655
Pro Gly Thr Thr Tyr Gln Val Ala Val Ser Val Leu Arg Gly Arg Glu		
660	665	670
Glu Gly Pro Ala Ala Val Ile Val Ala Arg Thr Asp Pro Leu Gly Pro		
675	680	685
Val Arg Thr Val His Val Thr Gln Ala Ser Ser Ser Ser Val Thr Ile		
690	695	700
Thr Trp Thr Arg Val Pro Gly Ala Thr Gly Tyr Arg Val Ser Trp His		
705	710	715
Ser Ala His Gly Pro Glu Lys Ser Gln Leu Val Ser Gly Glu Ala Thr		
725	730	735
Val Ala Glu Leu Asp Gly Leu Glu Pro Asp Thr Glu Tyr Thr Val His		
740	745	750
Val Arg Ala His Val Ala Gly Val Asp Gly Pro Pro Ala Ser Val Val		
755	760	765
Val Arg Thr Ala Pro Glu Pro Val Gly Arg Val Ser Arg Leu Gln Ile		
770	775	780
Leu Asn Ala Ser Ser Asp Val Leu Arg Ile Thr Trp Val Gly Val Thr		
785	790	795
Gly Ala Thr Ala Tyr Arg Leu Ala Trp Gly Arg Ser Glu Gly Gly Pro		
805	810	815
Met Arg His Gln Ile Leu Pro Gly Asn Thr Asp Ser Ala Glu Ile Arg		
820	825	830

ES 2 731 653 T3

Gly Leu Glu Gly Gly Val Ser Tyr Ser Val Arg Val Thr Ala Leu Val
 835 840 845
 Gly Asp Arg Glu Gly Thr Pro Val Ser Ile Val Val Thr Thr Pro Pro
 850 855 860
 Glu Ala Pro Pro Ala Leu Gly Thr Leu His Val Val Gln Arg Gly Glu
 865 870 875 880
 His Ser Leu Arg Leu Arg Trp Glu Pro Val Pro Arg Ala Gln Gly Phe
 885 890 895
 Leu Leu His Trp Gln Pro Glu Gly Gly Gln Glu Gln Ser Arg Val Leu
 900 905 910
 Gly Pro Glu Leu Ser Ser Tyr His Leu Asp Gly Leu Glu Pro Ala Thr
 915 920 925
 Gln Tyr Arg Val Arg Leu Ser Val Leu Gly Pro Ala Gly Glu Gly Pro
 930 935 940
 Ser Ala Glu Val Thr Ala Arg Thr Glu Ser Pro Arg Val Pro Ser Ile
 945 950 955 960
 Glu Leu Arg Val Val Asp Thr Ser Ile Asp Ser Val Thr Leu Ala Trp
 965 970 975
 Thr Pro Val Ser Arg Ala Ser Ser Tyr Ile Leu Ser Trp Arg Pro Leu
 980 985 990
 Arg Gly Pro Gly Gln Glu Val Pro Gly Ser Pro Gln Thr Leu Pro Gly
 995 1000 1005
 Ile Ser Ser Ser Gln Arg Val Thr Gly Leu Glu Pro Gly Val Ser
 1010 1015 1020
 Tyr Ile Phe Ser Leu Thr Pro Val Leu Asp Gly Val Arg Gly Pro
 1025 1030 1035
 Glu Ala Ser Val Thr Gln Thr Pro Val Cys Pro Arg Gly Leu Ala
 1040 1045 1050
 Asp Val Val Phe Leu Pro His Ala Thr Gln Asp Asn Ala His Arg
 1055 1060 1065
 Ala Glu Ala Thr Arg Arg Val Leu Glu Arg Leu Val Leu Ala Leu
 1070 1075 1080

ES 2 731 653 T3

Gly	Pro	Leu	Gly	Pro	Gln	Ala	Val	Gln	Val	Gly	Leu	Leu	Ser	Tyr
1085						1090					1095			
Ser	His	Arg	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Leu	Asn	Gly	Ser	His	Asp
1100						1105					1110			
Leu	Gly	Ile	Ile	Leu	Gln	Arg	Ile	Arg	Asp	Met	Pro	Tyr	Met	Asp
1115						1120					1125			
Pro	Ser	Gly	Asn	Asn	Leu	Gly	Thr	Ala	Val	Val	Thr	Ala	His	Arg
1130						1135					1140			
Tyr	Met	Leu	Ala	Pro	Asp	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Gln	His	Val	Pro
1145						1150					1155			
Gly	Val	Met	Val	Leu	Leu	Val	Asp	Glu	Pro	Leu	Arg	Gly	Asp	Ile
1160						1165					1170			
Phe	Ser	Pro	Ile	Arg	Glu	Ala	Gln	Ala	Ser	Gly	Leu	Asn	Val	Val
1175						1180					1185			
Met	Leu	Gly	Met	Ala	Gly	Ala	Asp	Pro	Glu	Gln	Leu	Arg	Arg	Leu
1190						1195					1200			
Ala	Pro	Gly	Met	Asp	Ser	Val	Gln	Thr	Phe	Phe	Ala	Val	Asp	Asp
1205						1210					1215			
Gly	Pro	Ser	Leu	Asp	Gln	Ala	Val	Ser	Gly	Leu	Ala	Thr	Ala	Leu
1220						1225					1230			
Cys	Gln	Ala	Ser	Phe	Thr	Thr	Gln	Pro	Arg	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro
1235						1240					1245			
Val	Tyr	Cys	Pro	Lys	Gly	Gln	Lys	Gly	Glu	Pro	Gly	Glu	Met	Gly
1250						1255					1260			
Leu	Arg	Gly	Gln	Val	Gly	Pro	Pro	Gly	Asp	Pro	Gly	Leu	Pro	Gly
1265						1270					1275			
Arg	Thr	Gly	Ala	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Ser	Ala	Thr
1280						1285					1290			
Ala	Lys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Pro	Gly	Ala	Asp	Gly	Arg	Pro	Gly
1295						1300					1305			
Ser	Pro	Gly	Arg	Ala	Gly	Asn	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ala	Pro	Gly
1310						1315					1320			

ES 2 731 653 T3

Leu Lys Gly Ser Pro Gly	Leu Pro Gly Pro Arg Gly	Asp Pro Gly
1325	1330	1335
Glu Arg Gly Pro Arg Gly	Pro Lys Gly Glu Pro Gly	Ala Pro Gly
1340	1345	1350
Gln Val Ile Gly Gly Glu	Gly Pro Gly Leu Pro Gly	Arg Lys Gly
1355	1360	1365
Asp Pro Gly Pro Ser Gly	Pro Pro Gly Pro Arg Gly	Pro Leu Gly
1370	1375	1380
Asp Pro Gly Pro Arg Gly	Pro Pro Gly Leu Pro Gly	Thr Ala Met
1385	1390	1395
Lys Gly Asp Lys Gly Asp	Arg Gly Glu Arg Gly	Pro Pro Gly Pro
1400	1405	1410
Gly Glu Gly Gly Ile Ala	Pro Gly Glu Pro Gly	Leu Pro Gly Leu
1415	1420	1425
Pro Gly Ser Pro Gly Pro	Gln Gly Pro Val Gly	Pro Pro Gly Lys
1430	1435	1440
Lys Gly Glu Lys Gly Asp	Ser Glu Asp Gly Ala	Pro Gly Leu Pro
1445	1450	1455
Gly Gln Pro Gly Ser Pro	Gly Glu Gln Gly Pro	Arg Gly Pro Pro
1460	1465	1470
Gly Ala Ile Gly Pro Lys	Gly Asp Arg Gly Phe	Pro Gly Pro Leu
1475	1480	1485
Gly Glu Ala Gly Glu Lys	Gly Glu Arg Gly Pro	Pro Gly Pro Ala
1490	1495	1500
Gly Ser Arg Gly Leu Pro	Gly Val Ala Gly Arg	Pro Gly Ala Lys
1505	1510	1515
Gly Pro Glu Gly Pro Pro	Gly Pro Thr Gly Arg	Gln Gly Glu Lys
1520	1525	1530
Gly Glu Pro Gly Arg Pro	Gly Asp Pro Ala Val	Val Gly Pro Ala
1535	1540	1545
Val Ala Gly Pro Lys Gly	Glu Lys Gly Asp Val	Gly Pro Ala Gly

ES 2 731 653 T3

1550		1555		1560
Pro Arg Gly Ala Thr Gly Val	Gln Gly Glu Arg Gly	Pro Pro Gly		
1565	1570	1575		
Leu Val Leu Pro Gly Asp Pro	Gly Pro Lys Gly Asp	Pro Gly Asp		
1580	1585	1590		
Arg Gly Pro Ile Gly Leu Thr	Gly Arg Ala Gly Pro	Pro Gly Asp		
1595	1600	1605		
Ser Gly Pro Pro Gly Glu Lys	Gly Asp Pro Gly Arg	Pro Gly Pro		
1610	1615	1620		
Pro Gly Pro Val Gly Pro Arg	Gly Arg Asp Gly Glu	Val Gly Glu		
1625	1630	1635		
Lys Gly Asp Glu Gly Pro Pro	Gly Asp Pro Gly Leu	Pro Gly Lys		
1640	1645	1650		
Ala Gly Glu Arg Gly Leu Arg	Gly Ala Pro Gly Val	Arg Gly Pro		
1655	1660	1665		
Val Gly Glu Lys Gly Asp Gln	Gly Asp Pro Gly Glu	Asp Gly Arg		
1670	1675	1680		
Asn Gly Ser Pro Gly Ser Ser	Gly Pro Lys Gly Asp	Arg Gly Glu		
1685	1690	1695		
Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro	Gly Arg Leu Val Asp	Thr Gly Pro		
1700	1705	1710		
Gly Ala Arg Glu Lys Gly Glu	Pro Gly Asp Arg Gly	Gln Glu Gly		
1715	1720	1725		
Pro Arg Gly Pro Lys Gly Asp	Pro Gly Leu Pro Gly	Ala Pro Gly		
1730	1735	1740		
Glu Arg Gly Ile Glu Gly Phe	Arg Gly Pro Pro Gly	Pro Gln Gly		
1745	1750	1755		
Asp Pro Gly Val Arg Gly Pro	Ala Gly Glu Lys Gly	Asp Arg Gly		
1760	1765	1770		
Pro Pro Gly Leu Asp Gly Arg	Ser Gly Leu Asp Gly	Lys Pro Gly		
1775	1780	1785		

ES 2 731 653 T3

Ala	Ala	Gly	Pro	Ser	Gly	Pro	Asn	Gly	Ala	Ala	Gly	Lys	Ala	Gly
1790						1795					1800			
Asp	Pro	Gly	Arg	Asp	Gly	Leu	Pro	Gly	Leu	Arg	Gly	Glu	Gln	Gly
1805						1810					1815			
Leu	Pro	Gly	Pro	Ser	Gly	Pro	Pro	Gly	Leu	Pro	Gly	Lys	Pro	Gly
1820						1825					1830			
Glu	Asp	Gly	Lys	Pro	Gly	Leu	Asn	Gly	Lys	Asn	Gly	Glu	Pro	Gly
1835						1840					1845			
Asp	Pro	Gly	Glu	Asp	Gly	Arg	Lys	Gly	Glu	Lys	Gly	Asp	Ser	Gly
1850						1855					1860			
Ala	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Arg	Asp	Gly	Pro	Lys	Gly	Glu	Arg	Gly
1865						1870					1875			
Ala	Pro	Gly	Ile	Leu	Gly	Pro	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Leu	Pro	Gly
1880						1885					1890			
Pro	Val	Gly	Pro	Pro	Gly	Gln	Gly	Phe	Pro	Gly	Val	Pro	Gly	Gly
1895						1900					1905			
Thr	Gly	Pro	Lys	Gly	Asp	Arg	Gly	Glu	Thr	Gly	Ser	Lys	Gly	Glu
1910						1915					1920			
Gln	Gly	Leu	Pro	Gly	Glu	Arg	Gly	Leu	Arg	Gly	Glu	Pro	Gly	Ser
1925						1930					1935			
Val	Pro	Asn	Val	Asp	Arg	Leu	Leu	Glu	Thr	Ala	Gly	Ile	Lys	Ala
1940						1945					1950			
Ser	Ala	Leu	Arg	Glu	Ile	Val	Glu	Thr	Trp	Asp	Glu	Ser	Ser	Gly
1955						1960					1965			
Ser	Phe	Leu	Pro	Val	Pro	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Pro	Lys	Gly	Asp
1970						1975					1980			
Ser	Gly	Glu	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Lys	Glu	Gly	Pro	Ile	Gly	Phe
1985						1990					1995			
Pro	Gly	Glu	Arg	Gly	Leu	Lys	Gly	Asp	Arg	Gly	Asp	Pro	Gly	Pro
2000						2005					2010			
Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Leu	Ala	Leu	Gly	Glu	Arg	Gly	Pro	Pro	Gly
2015						2020					2025			

ES 2 731 653 T3

Pro Ser Gly Leu Ala Gly Glu	Pro Gly Lys Pro Gly Ile Pro Gly
2030	2035 2040
Leu Pro Gly Arg Ala Gly Gly	Val Gly Glu Ala Gly Arg Pro Gly
2045	2050 2055
Glu Arg Gly Glu Arg Gly Glu	Lys Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly
2060	2065 2070
Arg Asp Gly Pro Pro Gly Leu	Pro Gly Thr Pro Gly Pro Pro Gly
2075	2080 2085
Pro Pro Gly Pro Lys Val Ser	Val Asp Glu Pro Gly Pro Gly Leu
2090	2095 2100
Ser Gly Glu Gln Gly Pro Pro	Gly Leu Lys Gly Ala Lys Gly Glu
2105	2110 2115
Pro Gly Ser Asn Gly Asp Gln	Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Val
2120	2125 2130
Pro Gly Ile Lys Gly Asp Arg	Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Gln
2135	2140 2145
Asp Gly Asn Pro Gly Leu Pro	Gly Glu Arg Gly Met Ala Gly Pro
2150	2155 2160
Glu Gly Lys Pro Gly Leu Gln	Gly Pro Arg Gly Pro Pro Gly Pro
2165	2170 2175
Val Gly Gly His Gly Asp Pro	Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Leu
2180	2185 2190
Ala Gly Pro Ala Gly Pro Gln	Gly Pro Ser Gly Leu Lys Gly Glu
2195	2200 2205
Pro Gly Glu Thr Gly Pro Pro	Gly Arg Gly Leu Thr Gly Pro Thr
2210	2215 2220
Gly Ala Val Gly Leu Pro Gly	Pro Pro Gly Pro Ser Gly Leu Val
2225	2230 2235
Gly Pro Gln Gly Ser Pro Gly	Leu Pro Gly Gln Val Gly Glu Thr
2240	2245 2250
Gly Lys Pro Gly Ala Pro Gly	Arg Asp Gly Ala Ser Gly Lys Asp
2255	2260 2265

ES 2 731 653 T3

Gly Asp 2270	Arg Gly Ser Pro	Gly Val Pro Gly Ser Pro 2275	Gly Leu Pro 2280
Gly Pro 2285	Val Gly Pro Lys	Gly Glu Pro Gly Pro Thr 2290	Gly Ala Pro 2295
Gly Gln 2300	Ala Val Val Gly	Leu Pro Gly Ala Lys 2305	Gly Glu Lys Gly 2310
Ala Pro 2315	Gly Gly Leu Ala	Gly Asp Leu Val Gly 2320	Glu Pro Gly Ala 2325
Lys Gly 2330	Asp Arg Gly Leu	Pro Gly Pro Arg Gly 2335	Glu Lys Gly Glu 2340
Ala Gly 2345	Arg Ala Gly Glu	Pro Gly Asp Pro Gly 2350	Glu Asp Gly Gln 2355
Lys Gly 2360	Ala Pro Gly Pro	Lys Gly Phe Lys Gly 2365	Asp Pro Gly Val 2370
Gly Val 2375	Pro Gly Ser Pro	Gly Pro Pro Gly Pro 2380	Pro Gly Val Lys 2385
Gly Asp 2390	Leu Gly Leu Pro	Gly Leu Pro Gly Ala 2395	Pro Gly Val Val 2400
Gly Phe 2405	Pro Gly Gln Thr	Gly Pro Arg Gly Glu 2410	Met Gly Gln Pro 2415
Gly Pro 2420	Ser Gly Glu Arg	Gly Leu Ala Gly Pro 2425	Pro Gly Arg Glu 2430
Gly Ile 2435	Pro Gly Pro Leu	Gly Pro Pro Gly Pro 2440	Pro Gly Ser Val 2445
Gly Pro 2450	Pro Gly Ala Ser	Gly Leu Lys Gly Asp 2455	Lys Gly Asp Pro 2460
Gly Val 2465	Gly Leu Pro Gly	Pro Arg Gly Glu Arg 2470	Gly Glu Pro Gly 2475
Ile Arg 2480	Gly Glu Asp Gly	Arg Pro Gly Gln Glu 2485	Gly Pro Arg Gly 2490
Leu Thr	Gly Pro Pro Gly Ser	Arg Gly Glu Arg Gly	Glu Lys Gly

ES 2 731 653 T3

2495		2500		2505
Asp Val Gly Ser Ala Gly Leu Lys Gly Asp Lys Gly Asp Ser Ala	2510	2515	2520	
Val Ile Leu Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly Ala Lys Gly Asp Met	2525	2530	2535	
Gly Glu Arg Gly Pro Arg Gly Leu Asp Gly Asp Lys Gly Pro Arg	2540	2545	2550	
Gly Asp Asn Gly Asp Pro Gly Asp Lys Gly Ser Lys Gly Glu Pro	2555	2560	2565	
Gly Asp Lys Gly Ser Ala Gly Leu Pro Gly Leu Arg Gly Leu Leu	2570	2575	2580	
Gly Pro Gln Gly Gln Pro Gly Ala Ala Gly Ile Pro Gly Asp Pro	2585	2590	2595	
Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Val Pro Gly Ile Arg Gly Glu Lys	2600	2605	2610	
Gly Asp Val Gly Phe Met Gly Pro Arg Gly Leu Lys Gly Glu Arg	2615	2620	2625	
Gly Val Lys Gly Ala Cys Gly Leu Asp Gly Glu Lys Gly Asp Lys	2630	2635	2640	
Gly Glu Ala Gly Pro Pro Gly Arg Pro Gly Leu Ala Gly His Lys	2645	2650	2655	
Gly Glu Met Gly Glu Pro Gly Val Pro Gly Gln Ser Gly Ala Pro	2660	2665	2670	
Gly Lys Glu Gly Leu Ile Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Phe Asp	2675	2680	2685	
Gly Gln Pro Gly Pro Lys Gly Asp Gln Gly Glu Lys Gly Glu Arg	2690	2695	2700	
Gly Thr Pro Gly Ile Gly Gly Phe Pro Gly Pro Ser Gly Asn Asp	2705	2710	2715	
Gly Ser Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ser Val Gly Pro Arg	2720	2725	2730	

ES 2 731 653 T3

Gly Pro Glu Gly Leu Gln Gly Gln Lys Gly Glu Arg Gly Pro Pro
 2735 2740 2745
 Gly Glu Arg Val Val Gly Ala Pro Gly Val Pro Gly Ala Pro Gly
 2750 2755 2760
 Glu Arg Gly Glu Gln Gly Arg Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly
 2765 2770 2775
 Glu Lys Gly Glu Ala Ala Leu Thr Glu Asp Asp Ile Arg Gly Phe
 2780 2785 2790
 Val Arg Gln Glu Met Ser Gln His Cys Ala Cys Gln Gly Gln Phe
 2795 2800 2805
 Ile Ala Ser Gly Ser Arg Pro Leu Pro Ser Tyr Ala Ala Asp Thr
 2810 2815 2820
 Ala Gly Ser Gln Leu His Ala Val Pro Val Leu Arg Val Ser His
 2825 2830 2835
 Ala Glu Glu Glu Glu Arg Val Pro Pro Glu Asp Asp Glu Tyr Ser
 2840 2845 2850
 Glu Tyr Ser Glu Tyr Ser Val Glu Glu Tyr Gln Asp Pro Glu Ala
 2855 2860 2865
 Pro Trp Asp Ser Asp Asp Pro Cys Ser Leu Pro Leu Asp Glu Gly
 2870 2875 2880
 Ser Cys Thr Ala Tyr Thr Leu Arg Trp Tyr His Arg Ala Val Thr
 2885 2890 2895
 Gly Ser Thr Glu Ala Cys His Pro Phe Val Tyr Gly Gly Cys Gly
 2900 2905 2910
 Gly Asn Ala Asn Arg Phe Gly Thr Arg Glu Ala Cys Glu Arg Arg
 2915 2920 2925
 Cys Pro Pro Arg Val Val Gln Ser Gln Gly Thr Gly Thr Ala Gln
 2930 2935 2940

Asp

<210> 19

5 <211> 2988
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 19

ES 2 731 653 T3

agaagaaggg gagaggaggt tgtgtgggac aaggtgctcc tgacagaagg atgccacagc	60
tgagcctgtc ctcgctgggc ctttggccaa tggcagcatc cccgtggctg ctccctgtgc	120
tggttggggc ctccctggctc ctggcccgc tccctggcctg gacctatacc ttctatgaca	180
actgctgccg cctccggtgt ttcccgaac ccccgaaacg gaattgggtc ttgggtcacc	240
tgggcctgat tcacagctcg gaggaaggtc tcctatacac acaaagcctg gcatgcacct	300
tcggtgatat gtgctgctgg tgggtggggc cctggcacgc aatcgtccgc atcttccacc	360
ccacctacat caagcctgtg ctctttgtc cagctgccat tgtaccaaag gacaaggtct	420
tctacagctt cctgaagccc tggctggggg atgggtcctt gctgagtgtt ggtgaaaagt	480
ggagccgcca ccgtcggatg ctgacgcctg ccttccattt caacatcctg aagccctata	540
tgaagatttt caatgagagt gtgaacatca tgcatgccaa gtggcagctc ctggcctcag	600
agggtagtgc ccgtctggac atgtttgagc acatcagcct catgaccttg gacagtctgc	660
agaaatgtgt cttcagcttt gacagccatt gccaggagaa gcccagtga t tatattgccg	720
ccatcttga gctcagtgcc cttgtgacaa aaagacacca gcagatcctc ctgtacatag	780
acttctgtta ttatctcacc cctgatgggc agcgtttccg cagggcctgc cgcctggtgc	840
acgacttcac agatgccgtc atccaggagc ggccgcgcac cctccctagc caggggtgtg	900
atgacttctt ccaagccaag gccaaatcca agactttgga cttcattgat gtactcctgc	960
tgagcaagga tgaagatggg aagaagttgt ccgatgagga cataagagca gaagctgaca	1020
cctttatgtt tgagggccat gacaccacag ccagtgggtc ctccctgggtc ctgtaccacc	1080
ttgcaaagca cccggaatac caggagcgtc gtcggcagga ggtgcaagag cttctgaagg	1140
accgtgagcc taaagagatt gaatgggacg acctggccca gctgcccttc ctgacctagt	1200
gcattaagga gagcctgagg ctgcatcccc cagtccctgc cgtctctcgc tgctgcaccc	1260
aagacattgt gctcccagac ggccgggtca tccccaaagg cattatctgc ctcatcagtg	1320
tttttgaac ccatacacaac ccagccgtgt ggccggaccc tgaggtctat gaccctttc	1380
gctttgaccc aaagaacatc aaggagaggt cacctctggc ttttattccc ttctcagcag	1440
ggcccaggaa ctgcatcggg caggcggtcg cgatggcgga gatgaaggtg gtcctggggc	1500
tcacgtgct gcgcttccgc gtccctgcctg accacaccga gcccgcagc aagccggagc	1560
tggctcctgc cgagagggg ggactttggc tgcgggtgga gcccctgagc tgagtctctgc	1620
agagacccac tctgacccca ctaaaatgac ccctgattca tcaaaagtga ggcttagaat	1680
taccctaaga ccctgttcca cagtcctgta ttccatccta gatatctact caaaataatt	1740
gagacaagtg ttcaaacaga aagacgcttg tgcgtgaatg ttcattggcag ccctattcac	1800

ES 2 731 653 T3

```

agtagccaaa cgatgaaaac aaccccaagc tatatattac cagatgaaag gataaacaaa 1860
atatgggtcca tccatacaat ggagtattac acagccataa aaaggaatga agcagtgatc 1920
cccactacac tgtggatgaa ccttgaatgc atgatactga atgaaagaca tcagatgcaa 1980
aaggtcacat agtgtactgt ccttttatat gaaatttcca gaacaggcca atctgaagag 2040
atgtatagtg gattggtggc ttccagcagc tgtggggagg tgggactgag gagcgactgc 2100
taatcaggat ggggtttcct cctgggatgg tgaaaaatggt ccggacctag atagtgatga 2160
aggtagcacg aactgtgag tgcactaaat gctattgaat tggacacttt agaatggttg 2220
aaatagtgat ttttatgtga attctaccta aacatgctat tacagctcat atatactttt 2280
tccatctgga ttcttcacaa aagaatatgt tgtgagcatc ttccatgat attaaatcat 2340
cttaggaaac attattttgt gttcttcaaa atgtgcatgt taagtattca aatcagtctt 2400
aaatttttaa aaatatgtaa ttttagaaaa taatttaaaa ggttttgttt cagtttgtaa 2460
gatttctttt ctggcacttt aatggcttga ggtatcatta tcagttacaa attgagttat 2520
tcttcatcaa atgacttttg gagtagagat tttattttta tagcaataga tgcacagata 2580
ttcctgtaag atacaggtgt ggtagacac ttttctagaa caggcatgcc ctgcaaactc 2640
cacagacact gactgttttt gtcctattaa gaagtagacc actgagaagg gagaaggatga 2700
cattttagct ttcccaggta aaagtggttt tcatcctcac accaatttta tggactggac 2760
gttaactctc ttgctcaagg tcaactctgag tggaagagtg gggataaatc tggttcgttt 2820
ggcatcagag gccatgactt ttctaccac agaagtaatt ttcaaagtaa gtctctgccc 2880
taggcacatc agatcacctg gggaccactc cagagtgagt agacaagact ttgacagggg 2940
tgccataattt tttttttttt ttgagatgga gtctcgctct gttgccca 2988

```

<210> 20

5

<211> 520

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

```

Met Pro Gln Leu Ser Leu Ser Ser Leu Gly Leu Trp Pro Met Ala Ala
1           5           10           15

```

```

Ser Pro Trp Leu Leu Leu Leu Leu Val Gly Ala Ser Trp Leu Leu Ala
          20           25           30

```

```

Arg Ile Leu Ala Trp Thr Tyr Thr Phe Tyr Asp Asn Cys Cys Arg Leu
          35           40           45

```

```

Arg Cys Phe Pro Gln Pro Pro Lys Arg Asn Trp Phe Leu Gly His Leu
          50           55           60

```

10

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Glu Ala Asp Thr Phe Met Phe Glu Gly His Asp Thr Thr Ala Ser Gly
325 330 335

Leu Ser Trp Val Leu Tyr His Leu Ala Lys His Pro Glu Tyr Gln Glu
340 345 350

Arg Cys Arg Gln Glu Val Gln Glu Leu Leu Lys Asp Arg Glu Pro Lys
355 360 365

Glu Ile Glu Trp Asp Asp Leu Ala Gln Leu Pro Phe Leu Thr Met Cys
370 375 380

Ile Lys Glu Ser Leu Arg Leu His Pro Pro Val Pro Ala Val Ser Arg
385 390 395 400

Cys Cys Thr Gln Asp Ile Val Leu Pro Asp Gly Arg Val Ile Pro Lys
405 410 415

Gly Ile Ile Cys Leu Ile Ser Val Phe Gly Thr His His Asn Pro Ala
420 425 430

Val Trp Pro Asp Pro Glu Val Tyr Asp Pro Phe Arg Phe Asp Pro Lys
435 440 445

Asn Ile Lys Glu Arg Ser Pro Leu Ala Phe Ile Pro Phe Ser Ala Gly
450 455 460

Pro Arg Asn Cys Ile Gly Gln Ala Phe Ala Met Ala Glu Met Lys Val
465 470 475 480

Val Leu Gly Leu Thr Leu Leu Arg Phe Arg Val Leu Pro Asp His Thr
485 490 495

Glu Pro Arg Arg Lys Pro Glu Leu Val Leu Arg Ala Glu Gly Gly Leu
500 505 510

Trp Leu Arg Val Glu Pro Leu Ser
515 520

<210> 21

5 <211> 6914

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 21

gcggccgccg cccagccagg tgcaaaatgc cgtgtcattg ggagactccg cagccggagc 60

10 attagattac agctcgacgg agctcgggaa gggcgccggg ggtggaagat gagcagaagc 120

ES 2 731 653 T3

ccctgttctc	ggaacgccg	ctgacaagcg	gggtgagcgc	agccggggcg	gggacccagc	180
ctagcccact	ggagcagccg	ggggtggccc	gttccccctt	aagagcaact	gctctaagcc	240
aggagccaga	gattcgagcc	ggcctcgccc	agccagccct	ctccagcgag	gggacccaca	300
agcggcgcc	cggccctccc	gacctttccg	agccctcttt	gcgccctggg	cgcacggggc	360
cctacacgcg	ccaagcatgc	tgagggtcct	catcctctat	gccgagaacg	tccacacacc	420
cgacaccgac	atcagcgatg	cctactgctc	cgcggtgttt	gcaggggtga	agaagagaac	480
caaagtcatc	aagaacagcg	tgaacctgt	atggaatgag	ggatttgaat	gggacctcaa	540
gggcatcccc	ctggaccagg	gctctgagct	tcatgtggtg	gtcaaagacc	atgagacgat	600
ggggaggaac	aggttcctgg	gggaagccaa	gggtccactc	cgagaggtcc	tcgccacccc	660
tagtctgtcc	gccagcttca	atgccccct	gctggacacc	aagaagcagc	ccacaggggc	720
ctcgtctgtc	ctgcaggtgt	cctacacacc	gctgcctgga	gctgtgcccc	tgttcccgcc	780
ccctactcct	ctggagccct	ccccgactct	gcctgacctg	gatgtagtgg	cagacacagg	840
aggagaggaa	gacacagagg	accagggact	cactggagat	gaggcggagc	cattcctgga	900
tcaaagcgga	ggcccggggg	ctcccaccac	cccaagaaa	ctaccttcac	gtcctccgcc	960
ccactacccc	gggatcaaaa	gaaagcgaag	tgcgcctaca	tctagaaagc	tgtctgcaga	1020
caaaccgcag	gatttccaga	tcagggtcca	ggtgatcgag	gggcgccagc	tgccgggggt	1080
gaacatcaag	cctgtggtca	aggttaccgc	tgccgggcag	accaagcgga	cgcggatcca	1140
caagggaaac	agcccaactct	tcaatgagac	tcttttcttc	aacttgtttg	actctcctgg	1200
ggagctgttt	gatgagccca	tctttatcac	ggtggtagac	tctcgttctc	tcaggacaga	1260
tgctctcctc	ggggagtcc	ggatggacgt	gggcaccatt	tacagagagc	cccggcacgc	1320
ctatctcagg	aagtggctgc	tgctctcaga	ccctgatgac	ttctctgctg	gggccagagg	1380
ctacctgaaa	acaagccttt	gtgtgctggg	gcctggggac	gaagcgcctc	tggagagaaa	1440
agacccctct	gaagacaagg	aggacattga	aagcaacctg	ctccggccca	caggcgtagc	1500
cctgcgagga	gcccacttct	gcctgaagg	cttccggggc	gaggacttgc	cgcagatgga	1560
cgatgccgtg	atggacaacg	tgaaacagat	ctttggcttc	gagagtaaca	agaagaactt	1620
ggtggacccc	tttgtggagg	tcagctttgc	ggggaaaatg	ctgtgcagca	agatcttggg	1680
gaagacggcc	aaccctcagt	ggaaccagaa	catcacactg	cctgccatgt	ttccctccat	1740
gtgcgaaaaa	atgaggattc	gtatcataga	ctgggaccgc	ctgactcaca	atgacatcgt	1800
ggctaccacc	tacctgagta	tgtcgaaaat	ctctgcccct	ggaggagaaa	tagaagagga	1860
gcctgcagg	gctgtcaagc	cttcgaaagc	ctcagacttg	gatgactacc	tgggcttcct	1920
ccccactttt	gggcccgtct	acatcaacct	ctatggcagt	cccagagagt	tcacaggctt	1980
cccagacccc	tacacagagc	tcaacacagg	caagggggaa	ggtgtggctt	atcgtggccg	2040

ES 2 731 653 T3

gcttctgctc	tccctggaga	ccaagctggt	ggagcacagt	gaacagaagg	tggaggacct	2100
tcctgcggat	gacatcctcc	gggtggagaa	gtaccttagg	aggcgcaagt	actccctgtt	2160
tgcggccttc	tactcagcca	ccatgctgca	ggatgtggat	gatgccatcc	agtttgaggt	2220
cagcatcggg	aactacggga	acaagttcga	catgacctgc	ctgccgctgg	cctccaccac	2280
tcagtacagc	cgtgcagtct	ttgacgggtg	ccactactac	tacctaccct	ggggtaacgt	2340
gaaacctgtg	gtgggtgctgt	catcctactg	ggaggacatc	agccatagaa	tcgagactca	2400
gaaccagctg	cttgggattg	ctgaccggct	ggaagctggc	ctggagcagg	tccacctggc	2460
cctgaaggcg	cagtgtctca	cggaggacgt	ggactcgctg	gtggctcagc	tgacggatga	2520
gctcatcgca	ggctgcagcc	agcctctggg	tgacatccat	gagacaccct	ctgccaccca	2580
cctggaccag	tacctgtacc	agctgcgcac	ccatcacctg	agccaaatca	ctgaggctgc	2640
cctggccctg	aagctcggcc	acagtgagct	ccctgcagct	ctggagcagg	cggaggactg	2700
gctcctgcgt	ctgcgtgccc	tggcagagga	gcccagaac	agcctgccgg	acatcgtcat	2760
ctggatgctg	cagggagaca	agcgtgtggc	ataccagcgg	gtgcccggcc	accaagtcct	2820
cttctcccg	cggggtgcca	actactgtgg	caagaattgt	gggaagctac	agacaatctt	2880
tctgaaatat	ccgatggaga	aggtgcctgg	cgcccgatg	ccagtgcaga	tacgggtcaa	2940
gctgtggttt	gggctctcag	tggatgagaa	ggagttcaac	cagtttgctg	aggggaagct	3000
gtctgtcttt	gctgaaacct	atgagaacga	gactaagttg	gcccttgttg	ggaactgggg	3060
cacaacgggc	ctcacctacc	ccaagttttc	tgacgtcacg	ggcaagatca	agctacccaa	3120
ggacagcttc	cggccctcgg	cgggctggac	ctgggctgga	gattggttcg	tgtgtccgga	3180
gaagactctg	ctccatgaca	tggacgccgg	tcacctgagc	ttcgtggaag	aggtgtttga	3240
gaaccagacc	cggcttcccc	gaggccagtg	gatctacatg	agtgacaact	acaccgatgt	3300
gaacggggag	aaggtgcttc	ccaaggatga	cattgagtgc	ccactgggct	ggaagtggga	3360
agatgaggaa	tgggtccacag	acctcaaccg	ggctgtcgat	gagcaaggct	gggagtatag	3420
catcaccatc	cccccgagc	ggaagccgaa	gcactgggtc	cctgctgaga	agatgtacta	3480
cacacaccga	cggcggcgct	gggtgcgcct	gcgcaggagg	gatctcagcc	aaatggaagc	3540
actgaaaagg	cacaggcagg	cggaggcgga	gggcgagggc	tgggagtacg	cctctctttt	3600
tggctggaag	ttccacctcg	agtaccgcaa	gacagatgcc	ttccgccgcc	gccgctggcg	3660
ccgtcgcgat	gagccactgg	agaagacggg	gcctgcagct	gtgtttgccc	ttgagggggc	3720
cctgggcggc	gtgatggatg	acaagagtga	agattccatg	tccgtctcca	ccttgagctt	3780
cgggtgtgaa	agaccacga	tttcctgcat	attcgactat	gggaaccgct	accatctacg	3840
ctgctacatg	taccaggccc	gggacctggc	tgcatggac	aaggactctt	tttctgatcc	3900

ES 2 731 653 T3

ctatgccatc	gtctccttcc	tgcaccagag	ccagaagacg	gtggtggtga	agaacaccct	3960
taaccccacc	tgggaccaga	cgctcatctt	ctacgagatc	gagatctttg	gcgagccggc	4020
cacagttgct	gagcaaccgc	ccagcattgt	ggtggagctg	tacgaccatg	acacttatgg	4080
tgcagacgag	tttatgggtc	gctgcatctg	tcaaccgagt	ctggaacgga	tgccacggct	4140
ggcctgggtc	ccactgacga	ggggcagcca	gccgtcgggg	gagctgctgg	cctcttttga	4200
gctcatccag	agagagaagc	cggccatcca	ccatattcct	ggttttgagg	tgcaggagac	4260
atcaaggatc	ctggatgagt	ctgaggacac	agacctgcc	taccaccac	cccagaggga	4320
ggccaacatc	tacatgggtc	ctcagaacat	caagccagcg	ctccagcgta	ccgccatcga	4380
gatcctggca	tggggcctgc	ggaacatgaa	gagttaccag	ctggccaaca	tctcctcccc	4440
cagcctcgtg	gtagagtgtg	ggggccagac	ggtgcagtcc	tgtgtcatca	ggaacctccg	4500
gaagaacccc	aactttgaca	tctgcacct	cttcatggaa	gtgatgctgc	ccagggagga	4560
gctctactgc	ccccccatca	ccgtcaagg	catcgataac	cgccagtttg	gccgccggcc	4620
tgtggtgggc	cagtgtacca	tccgtccct	ggagagcttc	ctgtgtgacc	cctactcggc	4680
ggagagtcca	tccccacagg	gtggcccaga	cgatgtgagc	ctactcagtc	ctggggaaga	4740
cgtgctcatc	gacattgatg	acaaggagcc	cctcatcccc	atccaggagg	aagagttcat	4800
cgattggtgg	agcaaattct	ttgcctccat	aggggagagg	gaaaagtgcg	gctcctacct	4860
ggagaaggat	tttgacaccc	tgaaggtcta	tgcacacag	ctggagaatg	tggaggcctt	4920
tgagggcctg	tctgactttt	gtaacacctt	caagctgtac	cggggcaaga	cgcaggagga	4980
gacagaagat	ccatctgtga	ttggtgaatt	taagggcctc	ttcaaaattt	atccccctcc	5040
agaagaccca	gccatcccca	tgcacccaag	acagttccac	cagctggccg	cccagggacc	5100
ccaggagtgc	ttggtccgta	tctacattgt	ccgagcattt	ggcctgcagc	ccaaggaccc	5160
caatggaaag	tgtgatcctt	acatcaagat	ctccataggg	aagaaatcag	tgagtgacca	5220
ggataactac	atccccctga	cgtgggagcc	cgtatttgga	aagatgttcg	agctgacctg	5280
cactctgcct	ctggagaagg	acctaaagat	cactctctat	gactatgacc	tcctctccaa	5340
ggacgaaaag	atcggtgaga	cggtcgtcga	cctggagaac	aggctgctgt	ccaagtttgg	5400
ggctcgtgt	ggactcccac	agacctactg	tgtctctgga	ccgaaccagt	ggcgggacca	5460
gctccgcccc	tcccagctcc	tccacctctt	ctgccagcag	catagagtca	aggcacctgt	5520
gtaccggaca	gaccgtgtaa	tgtttcagga	taaagaatat	tccattgaag	agatagaggc	5580
tggcaggatc	ccaaacccac	acctggggcc	agtggaggag	cgtctggctc	tgcattgtct	5640
tcagcagcag	ggcctgggtc	cggagcacgt	ggagtcacgg	cccctctaca	gccccctgca	5700
gccagacatc	gagcagggga	agctgcagat	gtgggtcgac	ctatttccga	aggccctggg	5760
gcggcctgga	cctcccttca	acatcacccc	acggagagcc	agaaggtttt	tcctgcgttg	5820

ES 2 731 653 T3

tattatctgg aataccagag atgtgatcct ggatgacctg agcctcacgg gggagaagat 5880
gagcgacatt tatgtgaaag gttggatgat tggctttgaa gaacacaagc aaaagacaga 5940
cgtgcattat cgttccttgg gaggtgaagg caacttcaac tggaggttca ttttcccctt 6000
cgactacctg ccagctgagc aagtctgtac cattgccaaag aaggatgcct tctggaggct 6060
ggacaagact gagagcaaaa tcccagcacg agtgggtgtt cagatctggg acaatgacaa 6120
gttctccttt gatgatatttc tgggctccct gcagctcgat ctcaaccgca tgcccaagcc 6180
agccaagaca gccaagaagt gctccttggg ccagctggat gatgctttcc acccagaatg 6240
gtttgtgtcc ctttttgagc agaaaacagt gaagggttgg tggccctgtg tagcagaaga 6300
gggtgagaag aaaatactgg cgggcaagct ggaaatgacc ttggagattg tagcagagag 6360
tgagcatgag gaggcggcctg ctggccaggg ccgggatgag cccaacatga accctaagct 6420
tgaggaccca aggcgccccg acacctcctt cctgtgtgtt acctcccat acaagacat 6480
gaagttcatc ctgtggcggc gtttccggtg ggccatcatc ctcttcatca tcctcttcat 6540
cctgctgctg ttcctggcca tcttcatcta cgccttcccg aactatgctg ccatgaagct 6600
ggtgaagccc ttcagctgag gactctcctg ccctgtagaa ggggccgttg ggtcccctcc 6660
agcatgggac tggcctgcct cctccgcca gctcggcgag ctctccaga cctcctaggc 6720
ctgattgtcc tgccagggtg ggcagacaga cagatggacc ggccacact ccagagttg 6780
ctaactgga gctctgagat caccctactt ccatcatttc cttctcccc aaccaacgc 6840
ttttttggat cagctcagac atatttcagt ataaaacagt tggaaccaca aaaaaaaaaa 6900
aaaaaaaaa aaaa 6914

<210> 22

5

<211> 2080

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Leu Arg Val Phe Ile Leu Tyr Ala Glu Asn Val His Thr Pro Asp
1 5 10 15

Thr Asp Ile Ser Asp Ala Tyr Cys Ser Ala Val Phe Ala Gly Val Lys
20 25 30

Lys Arg Thr Lys Val Ile Lys Asn Ser Val Asn Pro Val Trp Asn Glu
35 40 45

Gly Phe Glu Trp Asp Leu Lys Gly Ile Pro Leu Asp Gln Gly Ser Glu
50 55 60

10

Leu His Val Val Val Lys Asp His Glu Thr Met Gly Arg Asn Arg Phe

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Leu Leu Leu Ser Asp Pro Asp Asp Phe Ser Ala Gly Ala Arg Gly Tyr
 325 330 335
 Leu Lys Thr Ser Leu Cys Val Leu Gly Pro Gly Asp Glu Ala Pro Leu
 340 345 350
 Glu Arg Lys Asp Pro Ser Glu Asp Lys Glu Asp Ile Glu Ser Asn Leu
 355 360 365
 Leu Arg Pro Thr Gly Val Ala Leu Arg Gly Ala His Phe Cys Leu Lys
 370 375 380
 Val Phe Arg Ala Glu Asp Leu Pro Gln Met Asp Asp Ala Val Met Asp
 385 390 395 400
 Asn Val Lys Gln Ile Phe Gly Phe Glu Ser Asn Lys Lys Asn Leu Val
 405 410 415
 Asp Pro Phe Val Glu Val Ser Phe Ala Gly Lys Met Leu Cys Ser Lys
 420 425 430
 Ile Leu Glu Lys Thr Ala Asn Pro Gln Trp Asn Gln Asn Ile Thr Leu
 435 440 445
 Pro Ala Met Phe Pro Ser Met Cys Glu Lys Met Arg Ile Arg Ile Ile
 450 455 460
 Asp Trp Asp Arg Leu Thr His Asn Asp Ile Val Ala Thr Thr Tyr Leu
 465 470 475 480
 Ser Met Ser Lys Ile Ser Ala Pro Gly Gly Glu Ile Glu Glu Glu Pro
 485 490 495
 Ala Gly Ala Val Lys Pro Ser Lys Ala Ser Asp Leu Asp Asp Tyr Leu
 500 505 510
 Gly Phe Leu Pro Thr Phe Gly Pro Cys Tyr Ile Asn Leu Tyr Gly Ser
 515 520 525
 Pro Arg Glu Phe Thr Gly Phe Pro Asp Pro Tyr Thr Glu Leu Asn Thr
 530 535 540
 Gly Lys Gly Glu Gly Val Ala Tyr Arg Gly Arg Leu Leu Leu Ser Leu
 545 550 555 560
 Glu Thr Lys Leu Val Glu His Ser Glu Gln Lys Val Glu Asp Leu Pro
 565 570 575

ES 2 731 653 T3

Ala Asp Asp Ile Leu Arg Val Glu Lys Tyr Leu Arg Arg Arg Lys Tyr
580 585 590

Ser Leu Phe Ala Ala Phe Tyr Ser Ala Thr Met Leu Gln Asp Val Asp
595 600 605

Asp Ala Ile Gln Phe Glu Val Ser Ile Gly Asn Tyr Gly Asn Lys Phe
610 615 620

Asp Met Thr Cys Leu Pro Leu Ala Ser Thr Thr Gln Tyr Ser Arg Ala
625 630 635 640

Val Phe Asp Gly Cys His Tyr Tyr Tyr Leu Pro Trp Gly Asn Val Lys
645 650 655

Pro Val Val Val Leu Ser Ser Tyr Trp Glu Asp Ile Ser His Arg Ile
660 665 670

Glu Thr Gln Asn Gln Leu Leu Gly Ile Ala Asp Arg Leu Glu Ala Gly
675 680 685

Leu Glu Gln Val His Leu Ala Leu Lys Ala Gln Cys Ser Thr Glu Asp
690 695 700

Val Asp Ser Leu Val Ala Gln Leu Thr Asp Glu Leu Ile Ala Gly Cys
705 710 715 720

Ser Gln Pro Leu Gly Asp Ile His Glu Thr Pro Ser Ala Thr His Leu
725 730 735

Asp Gln Tyr Leu Tyr Gln Leu Arg Thr His His Leu Ser Gln Ile Thr
740 745 750

Glu Ala Ala Leu Ala Leu Lys Leu Gly His Ser Glu Leu Pro Ala Ala
755 760 765

Leu Glu Gln Ala Glu Asp Trp Leu Leu Arg Leu Arg Ala Leu Ala Glu
770 775 780

Glu Pro Gln Asn Ser Leu Pro Asp Ile Val Ile Trp Met Leu Gln Gly
785 790 795 800

Asp Lys Arg Val Ala Tyr Gln Arg Val Pro Ala His Gln Val Leu Phe
805 810 815

Ser Arg Arg Gly Ala Asn Tyr Cys Gly Lys Asn Cys Gly Lys Leu Gln
820 825 830

ES 2 731 653 T3

Thr Ile Phe Leu Lys Tyr Pro Met Glu Lys Val Pro Gly Ala Arg Met
 835 840 845
 Pro Val Gln Ile Arg Val Lys Leu Trp Phe Gly Leu Ser Val Asp Glu
 850 855 860
 Lys Glu Phe Asn Gln Phe Ala Glu Gly Lys Leu Ser Val Phe Ala Glu
 865 870 875 880
 Thr Tyr Glu Asn Glu Thr Lys Leu Ala Leu Val Gly Asn Trp Gly Thr
 885 890 895
 Thr Gly Leu Thr Tyr Pro Lys Phe Ser Asp Val Thr Gly Lys Ile Lys
 900 905 910
 Leu Pro Lys Asp Ser Phe Arg Pro Ser Ala Gly Trp Thr Trp Ala Gly
 915 920 925
 Asp Trp Phe Val Cys Pro Glu Lys Thr Leu Leu His Asp Met Asp Ala
 930 935 940
 Gly His Leu Ser Phe Val Glu Glu Val Phe Glu Asn Gln Thr Arg Leu
 945 950 955 960
 Pro Gly Gly Gln Trp Ile Tyr Met Ser Asp Asn Tyr Thr Asp Val Asn
 965 970 975
 Gly Glu Lys Val Leu Pro Lys Asp Asp Ile Glu Cys Pro Leu Gly Trp
 980 985 990
 Lys Trp Glu Asp Glu Glu Trp Ser Thr Asp Leu Asn Arg Ala Val Asp
 995 1000 1005
 Glu Gln Gly Trp Glu Tyr Ser Ile Thr Ile Pro Pro Glu Arg Lys
 1010 1015 1020
 Pro Lys His Trp Val Pro Ala Glu Lys Met Tyr Tyr Thr His Arg
 1025 1030 1035
 Arg Arg Arg Trp Val Arg Leu Arg Arg Arg Asp Leu Ser Gln Met
 1040 1045 1050
 Glu Ala Leu Lys Arg His Arg Gln Ala Glu Ala Glu Gly Glu Gly
 1055 1060 1065
 Trp Glu Tyr Ala Ser Leu Phe Gly Trp Lys Phe His Leu Glu Tyr

ES 2 731 653 T3

1070		1075		1080
Arg Lys Thr Asp Ala Phe Arg Arg Arg Arg Trp Arg Arg Arg Met				
1085		1090		1095
Glu Pro Leu Glu Lys Thr Gly Pro Ala Ala Val Phe Ala Leu Glu				
1100		1105		1110
Gly Ala Leu Gly Gly Val Met Asp Asp Lys Ser Glu Asp Ser Met				
1115		1120		1125
Ser Val Ser Thr Leu Ser Phe Gly Val Asn Arg Pro Thr Ile Ser				
1130		1135		1140
Cys Ile Phe Asp Tyr Gly Asn Arg Tyr His Leu Arg Cys Tyr Met				
1145		1150		1155
Tyr Gln Ala Arg Asp Leu Ala Ala Met Asp Lys Asp Ser Phe Ser				
1160		1165		1170
Asp Pro Tyr Ala Ile Val Ser Phe Leu His Gln Ser Gln Lys Thr				
1175		1180		1185
Val Val Val Lys Asn Thr Leu Asn Pro Thr Trp Asp Gln Thr Leu				
1190		1195		1200
Ile Phe Tyr Glu Ile Glu Ile Phe Gly Glu Pro Ala Thr Val Ala				
1205		1210		1215
Glu Gln Pro Pro Ser Ile Val Val Glu Leu Tyr Asp His Asp Thr				
1220		1225		1230
Tyr Gly Ala Asp Glu Phe Met Gly Arg Cys Ile Cys Gln Pro Ser				
1235		1240		1245
Leu Glu Arg Met Pro Arg Leu Ala Trp Phe Pro Leu Thr Arg Gly				
1250		1255		1260
Ser Gln Pro Ser Gly Glu Leu Leu Ala Ser Phe Glu Leu Ile Gln				
1265		1270		1275
Arg Glu Lys Pro Ala Ile His His Ile Pro Gly Phe Glu Val Gln				
1280		1285		1290
Glu Thr Ser Arg Ile Leu Asp Glu Ser Glu Asp Thr Asp Leu Pro				
1295		1300		1305

ES 2 731 653 T3

Tyr	Pro	Pro	Pro	Gln	Arg	Glu	Ala	Asn	Ile	Tyr	Met	Val	Pro	Gln
1310						1315					1320			
Asn	Ile	Lys	Pro	Ala	Leu	Gln	Arg	Thr	Ala	Ile	Glu	Ile	Leu	Ala
1325						1330					1335			
Trp	Gly	Leu	Arg	Asn	Met	Lys	Ser	Tyr	Gln	Leu	Ala	Asn	Ile	Ser
1340						1345					1350			
Ser	Pro	Ser	Leu	Val	Val	Glu	Cys	Gly	Gly	Gln	Thr	Val	Gln	Ser
1355						1360					1365			
Cys	Val	Ile	Arg	Asn	Leu	Arg	Lys	Asn	Pro	Asn	Phe	Asp	Ile	Cys
1370						1375					1380			
Thr	Leu	Phe	Met	Glu	Val	Met	Leu	Pro	Arg	Glu	Glu	Leu	Tyr	Cys
1385						1390					1395			
Pro	Pro	Ile	Thr	Val	Lys	Val	Ile	Asp	Asn	Arg	Gln	Phe	Gly	Arg
1400						1405					1410			
Arg	Pro	Val	Val	Gly	Gln	Cys	Thr	Ile	Arg	Ser	Leu	Glu	Ser	Phe
1415						1420					1425			
Leu	Cys	Asp	Pro	Tyr	Ser	Ala	Glu	Ser	Pro	Ser	Pro	Gln	Gly	Gly
1430						1435					1440			
Pro	Asp	Asp	Val	Ser	Leu	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Asp	Val	Leu	Ile
1445						1450					1455			
Asp	Ile	Asp	Asp	Lys	Glu	Pro	Leu	Ile	Pro	Ile	Gln	Glu	Glu	Glu
1460						1465					1470			
Phe	Ile	Asp	Trp	Trp	Ser	Lys	Phe	Phe	Ala	Ser	Ile	Gly	Glu	Arg
1475						1480					1485			
Glu	Lys	Cys	Gly	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys	Asp	Phe	Asp	Thr	Leu	Lys
1490						1495					1500			
Val	Tyr	Asp	Thr	Gln	Leu	Glu	Asn	Val	Glu	Ala	Phe	Glu	Gly	Leu
1505						1510					1515			
Ser	Asp	Phe	Cys	Asn	Thr	Phe	Lys	Leu	Tyr	Arg	Gly	Lys	Thr	Gln
1520						1525					1530			
Glu	Glu	Thr	Glu	Asp	Pro	Ser	Val	Ile	Gly	Glu	Phe	Lys	Gly	Leu
1535						1540					1545			

ES 2 731 653 T3

Phe Lys Ile Tyr Pro Leu Pro Glu Asp Pro Ala Ile Pro Met Pro 1550 1555 1560
Pro Arg Gln Phe His Gln Leu Ala Ala Gln Gly Pro Gln Glu Cys 1565 1570 1575
Leu Val Arg Ile Tyr Ile Val Arg Ala Phe Gly Leu Gln Pro Lys 1580 1585 1590
Asp Pro Asn Gly Lys Cys Asp Pro Tyr Ile Lys Ile Ser Ile Gly 1595 1600 1605
Lys Lys Ser Val Ser Asp Gln Asp Asn Tyr Ile Pro Cys Thr Leu 1610 1615 1620
Glu Pro Val Phe Gly Lys Met Phe Glu Leu Thr Cys Thr Leu Pro 1625 1630 1635
Leu Glu Lys Asp Leu Lys Ile Thr Leu Tyr Asp Tyr Asp Leu Leu 1640 1645 1650
Ser Lys Asp Glu Lys Ile Gly Glu Thr Val Val Asp Leu Glu Asn 1655 1660 1665
Arg Leu Leu Ser Lys Phe Gly Ala Arg Cys Gly Leu Pro Gln Thr 1670 1675 1680
Tyr Cys Val Ser Gly Pro Asn Gln Trp Arg Asp Gln Leu Arg Pro 1685 1690 1695
Ser Gln Leu Leu His Leu Phe Cys Gln Gln His Arg Val Lys Ala 1700 1705 1710
Pro Val Tyr Arg Thr Asp Arg Val Met Phe Gln Asp Lys Glu Tyr 1715 1720 1725
Ser Ile Glu Glu Ile Glu Ala Gly Arg Ile Pro Asn Pro His Leu 1730 1735 1740
Gly Pro Val Glu Glu Arg Leu Ala Leu His Val Leu Gln Gln Gln 1745 1750 1755
Gly Leu Val Pro Glu His Val Glu Ser Arg Pro Leu Tyr Ser Pro 1760 1765 1770
Leu Gln Pro Asp Ile Glu Gln Gly Lys Leu Gln Met Trp Val Asp 1775 1780 1785

ES 2 731 653 T3

Leu Phe	Pro Lys	Ala Leu	Gly	Arg Pro	Gly Pro	Pro	Phe Asn	Ile
1790			1795			1800		
Thr Pro	Arg Arg	Ala Arg	Arg	Phe Phe	Leu Arg	Cys	Ile Ile	Trp
1805			1810			1815		
Asn Thr	Arg Asp	Val Ile	Leu	Asp Asp	Leu Ser	Leu	Thr Gly	Glu
1820			1825			1830		
Lys Met	Ser Asp	Ile Tyr	Val	Lys Gly	Trp Met	Ile	Gly Phe	Glu
1835			1840			1845		
Glu His	Lys Gln	Lys Thr	Asp	Val His	Tyr Arg	Ser	Leu Gly	Gly
1850			1855			1860		
Glu Gly	Asn Phe	Asn Trp	Arg	Phe Ile	Phe Pro	Phe	Asp Tyr	Leu
1865			1870			1875		
Pro Ala	Glu Gln	Val Cys	Thr	Ile Ala	Lys Lys	Asp	Ala Phe	Trp
1880			1885			1890		
Arg Leu	Asp Lys	Thr Glu	Ser	Lys Ile	Pro Ala	Arg	Val Val	Phe
1895			1900			1905		
Gln Ile	Trp Asp	Asn Asp	Lys	Phe Ser	Phe Asp	Asp	Phe Leu	Gly
1910			1915			1920		
Ser Leu	Gln Leu	Asp Leu	Asn	Arg Met	Pro Lys	Pro	Ala Lys	Thr
1925			1930			1935		
Ala Lys	Lys Cys	Ser Leu	Asp	Gln Leu	Asp Asp	Ala	Phe His	Pro
1940			1945			1950		
Glu Trp	Phe Val	Ser Leu	Phe	Glu Gln	Lys Thr	Val	Lys Gly	Trp
1955			1960			1965		
Trp Pro	Cys Val	Ala Glu	Glu	Gly Glu	Lys Lys	Ile	Leu Ala	Gly
1970			1975			1980		
Lys Leu	Glu Met	Thr Leu	Glu	Ile Val	Ala Glu	Ser	Glu His	Glu
1985			1990			1995		
Glu Arg	Pro Ala	Gly Gln	Gly	Arg Asp	Glu Pro	Asn	Met Asn	Pro
2000			2005			2010		
Lys Leu	Glu Asp	Pro Arg	Arg	Pro Asp	Thr Ser	Phe	Leu Trp	Phe

ES 2 731 653 T3

2015

2020

2025

Thr Ser Pro Tyr Lys Thr Met Lys Phe Ile Leu Trp Arg Arg Phe
2030 2035 2040

Arg Trp Ala Ile Ile Leu Phe Ile Ile Leu Phe Ile Leu Leu Leu
2045 2050 2055

Phe Leu Ala Ile Phe Ile Tyr Ala Phe Pro Asn Tyr Ala Ala Met
2060 2065 2070

Lys Leu Val Lys Pro Phe Ser
2075 2080

<210> 23

5

<211> 2974

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 23

agaagccccg cagccgccgc gcggagaaca gcgacagccg agcgcccggg cgcctgtct	60
gccgggtgggt ctgcctgccc gcgcagcaga cccggggcgg ccgcccggagc ccgcccgcgc	120
cccgcgcgcgc ctctgccggg acccaccgcgc agcgaggggc tgagcccgcgc ggccgctccc	180
cggagctcac ccacctccgc gcgccggagc gcaggcaaaa ggggaggaaa ggctcctctc	240
tttagtcacc actctcgccc tctccaagaa tttgtttaac aaagcgctga ggaaagagaa	300
cgtcttcttg aattctttag taggggcgga gtctgtgct gccctgcgct gccacctcgg	360
ctacactgcc ctccgcgacg acccctgacc agccgggggc acgtccggga gacgggatca	420
tgaagcgctc ggtagccgtc tggctcttgg tcgggctcag cctcgggtgc cccagttcg	480
gcaaagggtga tatttgtgat cccaatccat gtgaaaatgg aggtatctgt ttgccaggat	540
tggctgatgg ttccctttcc tgtgagtgtc cagatggctt cacagacccc aactgttcta	600
gtgttgtgga ggttgcacga gatgaagaag aaccaacttc agcagggtccc tgactccta	660
atccatgccca taatggagga acctgtgaaa taagtgaagc ataccgaggg gataattca	720
taggctatgt ttgtaaatgt ccccgaggat ttaatgggat tcaactgtcag cacaacataa	780
atgaatgcga agttgagcct tgcaaaaatg gtggaatatg tacagatctt gttgctaact	840
attcctgtga gtgcccaggc gaatttatgg gaagaaattg tcaatacaaa tgctcaggcc	900
cactgggaat tgaagggtga attatatcaa accagcaaat cacagcttcc tctactcacc	960
gagctctttt tggactccaa aaatggtatc cctactatgc acgtcttaat aagaaggggc	1020
ttataaatgc gtggacagct gcagaaaatg acagatggcc gtggattcag ataaatttgc	1080
aaaggaaaat gagagttact ggtgtgatta cccaaggagc caagaggatt ggaagcccag	1140

10

ES 2 731 653 T3

```

agtatataaa atcctacaaa attgcctaca gtaatgatgg aaagacttgg gcaatgtaca 1200
aagtgaaagg caccaatgaa gacatggtgt ttcgtggaaa cattgataac aacactccat 1260
atgctaactc ttccacaccc cccataaaag ctgagtatgt aagactctat ccccaagttt 1320
gtcgaagaca ttgcactttg cgaatggaac ttcttggtcg tgaactgtcg gggtgttctg 1380
agcctctggg tatgaaatca ggacatatat aagactatca gatcactgcc tccagcatct 1440
tcagaacgct caacatggac atgttcactt gggaaccaag gaaagctcgg ctggacaagc 1500
aaggcaaagt gaatgcctgg acctctggcc acaatgacca gtcacaatgg ttacaggtgg 1560
atcttcttgt tccaacaaaa gtgactggca tcattacaca aggagctaaa gatttttggtc 1620
atgtacagtt tggttggtcc taaaaactgg cttacagcaa tgatggagaa cactggactg 1680
tataccagga tgaagagcaa agaaaagata aggttttcca gggaaatttt gacaatgaca 1740
ctcacagaaa aaatgtcatc gaccctccca tctatgcacg acacataaga atccttcctt 1800
ggtcctggta cgggaggatc acattgcggt cagagctgct gggctgcaca gaggaggaat 1860
gaggggaggc tacatttcac aaccctcttc cctatttccc taaaagtatc tccatggaat 1920
gaactgtgca aaatctgtag gaaactgaat gggttttttt tttttttcat gaaaaagtgc 1980
tcaaattatg ttaggcaact aacggtgttt ttaagggggt ctaagcctgc cttttcaatg 2040
atttaatttg attttatttt atcctgcaaa tctcttaagt aacaacacat taagtgtgaa 2100
ttacttttct ctcatgttt cctgaattat tcgcattggt agaaatatat tagggaaaga 2160
aagtagcctt ctttttatag caagagtaaa aaagtctcaa agtcatcaaa taagagcaag 2220
agttgataga gcttttacia tcaatactca cctaattctg ataaaaggaa tactgcaatg 2280
ttagcaataa gtttttttct tctgtaatga ctctacgtta tcctgtttcc ctgtgcctac 2340
caaacactgt caatgtttat taaaaaattt taaagaagaa tatgtaacat gcagtactga 2400
tattataatt ctcattttac ttccattatt tctaataaga gattatgtga cttctttttc 2460
ttttagttct attctacatt cttaatatgt tatattacct gaataattca atttttttct 2520
aattgaattt cctattagtt gactaaaaga agtgtcatgt ttactcatat atgtagaaca 2580
tgactgccta tcagtagatt gatctgtatt taatattcgt taattaaatc tgcagtttta 2640
tttttgaaag aagccataac tatttaattt ccaaataatt gcttcataaa gaatcccata 2700
ctctcagttt gcacaaaaga acaaaaaata tatatgtctc tttaaattta aatcttcatt 2760
tagatggtaa ttacatatcc ttatatattt tttaaaaaat cggcttattt gtttatttta 2820
taaaaaattt agcaaagaaa tattaatata gtgctgcata gtttgcccaa gcatactcat 2880
catttctttg ttccagctcca catttcctgt gaaactaaca tcttattgag atttgaaact 2940
ggtaggtagt tcccaggaag gcacaggtgg agtt 2974

```

<210> 24

5

<211> 480

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

225		230		235		240
Glu Tyr Ile Lys Ser Tyr Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asp Gly Lys Thr						
		245		250		255
Trp Ala Met Tyr Lys Val Lys Gly Thr Asn Glu Asp Met Val Phe Arg						
		260		265		270
Gly Asn Ile Asp Asn Asn Thr Pro Tyr Ala Asn Ser Phe Thr Pro Pro						
		275		280		285
Ile Lys Ala Gln Tyr Val Arg Leu Tyr Pro Gln Val Cys Arg Arg His						
		290		295		300
Cys Thr Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Leu Ser Gly Cys Ser						
		305		310		315
Glu Pro Leu Gly Met Lys Ser Gly His Ile Gln Asp Tyr Gln Ile Thr						
		325		330		335
Ala Ser Ser Ile Phe Arg Thr Leu Asn Met Asp Met Phe Thr Trp Glu						
		340		345		350
Pro Arg Lys Ala Arg Leu Asp Lys Gln Gly Lys Val Asn Ala Trp Thr						
		355		360		365
Ser Gly His Asn Asp Gln Ser Gln Trp Leu Gln Val Asp Leu Leu Val						
		370		375		380
Pro Thr Lys Val Thr Gly Ile Ile Thr Gln Gly Ala Lys Asp Phe Gly						
		385		390		395
His Val Gln Phe Val Gly Ser Tyr Lys Leu Ala Tyr Ser Asn Asp Gly						
		405		410		415
Glu His Trp Thr Val Tyr Gln Asp Glu Lys Gln Arg Lys Asp Lys Val						
		420		425		430
Phe Gln Gly Asn Phe Asp Asn Asp Thr His Arg Lys Asn Val Ile Asp						
		435		440		445
Pro Pro Ile Tyr Ala Arg His Ile Arg Ile Leu Pro Trp Ser Trp Tyr						
		450		455		460
Gly Arg Ile Thr Leu Arg Ser Glu Leu Leu Gly Cys Thr Glu Glu Glu						
		465		470		475
						480

<210> 25

5 <211> 1368

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 25

ES 2 731 653 T3

```

gtggctccag gccggaagag ggagtctgta ggggcggggc ggctggcgtc ccctttccgg      60
ccgggtcccca tggaggcgct ggggaagctg aagcagttcg atgcctaccc caagactttg      120
gaggacttcc gggtaagac ctgcgggggc gccaccgtga ccattgtcag tggccttctc      180
atgctgctac tgttcctgtc cgagctgcag tattacctca ccacggaggt gcacacctgag      240
ctctacgtgg acaagtcgcg gggagataaa ctgaagatca acatcgatgt actttttccg      300
cacatgcctt gtgcctatct gagtattgat gccatggatg tggccggaga acagcagctg      360
gatgtggaac acaacctgtt caagcaacga ctagataaag atggcatccc cgtgagctca      420
gaggctgagc ggcatgagct tgggaaagtc gaggtgacgg tgtttgacct tgactccctg      480
gacctgatc gctgtgagag ctgctatggt gctgaggcag aagatatcaa gtgctgtaac      540
acctgtgaag atgtgcggga ggcataatcg cgtagaggct gggccttcaa gaaccagat      600
actattgagc agtgccggcg agagggcttc agccagaaga tgcaggagca gaagaatgaa      660
ggctgccagg tgtatggctt cttggaagtc aataaggtgg ccggaactt ccactttgcc      720
cctgggaaga gcttcacga gtcccatgtg cactgccatg acttgacag ctttggcctt      780
gacaacatca acatgaccca ctacatccag cacctgtcat ttggggagga ctatccaggc      840
attgtgaacc ccttggaaca caccaatgtc actgcgcccc aagcctccat gatgttccag      900
tactttgtga agtggtgccc cactgtgtac atgaaggtgg acggagaggt actgaggaca      960
aatcagttct ctgtgaccag acatgagaag gttgccaatg ggctgttggg cgaccaaggc     1020
cttcccgag tcttcgtcct ctatgagctc tcgcccata tggatgaagct gacggagaag     1080
cacaggtcct tcacccactt cctgacaggt gtgtgcgcca tcattggggg catgttcaca     1140
gtggctggac tcatcgattc gctcatctac cactcagcac gagccatcca gaagaaaatt     1200
gatctagggg agacaacgta gtcaccctcg gtgcttctc tgtctcctct ttctccctgg     1260
cctgtggttg tccccagcc tctgccaccc tccacctcct cggtcagccc cagccccagg     1320
ttgataaatc tattgattga ttgtgatagt aaaaaaaaa aaaaaaaaa      1368

```

<210> 26

5

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

10

Met Glu Ala Leu Gly Lys Leu Lys Gln Phe Asp Ala Tyr Pro Lys Thr
1 5 10 15

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Ser Met Met Phe Gln Tyr Phe Val Lys Val Val Pro Thr Val Tyr Met
275 280 285

Lys Val Asp Gly Glu Val Leu Arg Thr Asn Gln Phe Ser Val Thr Arg
290 295 300

His Glu Lys Val Ala Asn Gly Leu Leu Gly Asp Gln Gly Leu Pro Gly
305 310 315 320

Val Phe Val Leu Tyr Glu Leu Ser Pro Met Met Val Lys Leu Thr Glu
325 330 335

Lys His Arg Ser Phe Thr His Phe Leu Thr Gly Val Cys Ala Ile Ile
340 345 350

Gly Gly Met Phe Thr Val Ala Gly Leu Ile Asp Ser Leu Ile Tyr His
355 360 365

Ser Ala Arg Ala Ile Gln Lys Lys Ile Asp Leu Gly Lys Thr Thr
370 375 380

<210> 27

5

<211> 2483

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 27

agttgattgc agtcctcct ggggccagaa gggcgcttg gaggccaggt tctggggatc	60
ccctccatcc agaagaacca cctgctcact ctgtcccttc gcctgctgct gggaccatgg	120
gggctggggc cagtgctgag gagaagcact ccaggagct ggaaaagaag ctgaaagagg	180
acgctgagaa ggatgctcga accgtgaagc tgctgcttct gggcgccggt gagtccggga	240
agagcaccat cgtcaagcag atgaagatta tccaccagga cgggtactcg ctggaagagt	300
gcctcgagtt tatcgccatc atctacggca acacgttgca gtccatcctg gccatcgtac	360
gcgccatgac cacactcaac atccagtacg gagactctgc acgccaggac gacgcccgga	420
agctgatgca catggcagac actatcgagg agggcacgat gcccaaggag atgtcggaca	480
tcatccagcg gctgtggaag gactccggtg tccaggcctg ttttgagcgc gcctcggagt	540
accagctcaa cgactcggcg ggctactacc tctccgacct ggagcgcctg gtaaccccg	600
gctacgtgcc caccgagcag gacgtgctgc gctcgcgagt caagaccact ggcatcatcg	660
agacgcagtt ctccctcaag gatctcaact tccggatgtt cgatgtgggc gggcagcgct	720
cggagcgcaa gaagtggatc cactgcttcg agggcgtgac ctgcatcatc ttcacgcgg	780
cgctgagcgc ctacgacatg gtgctagtgg aggacgacga agtgaaccgc atgcacgaga	840

10

ES 2 731 653 T3

```

gcctgcacct gttcaacagc atctgcaacc accgctactt cgccacgacg tccatcgtgc      900
tcttccttaa caagaaggac gtcttcttcg agaagatcaa gaaggcgac ctcagcatct      960
gtttcccgga ctacgatgga cccaacacct acgaggacgc cggcaactac atcaagggtgc     1020
agttcctcga gctcaacatg cggcgcgacg tgaaggagat ctattccac atgacgtgcg      1080
ccaccgacac gcagaacgtc aaatttgtct tgcacgtgt caccgacatc atcatcaagg      1140
agaacctcaa agactgtggc ctcttctgag gccagggcct gtgctgcagt cggggacaag      1200
gagcttccgt ctggcaaggc cggggcaciaa tttgcactcc cctcagctag acgcacagac      1260
tcagcaataa acctttgcat caggctccag ctgtcctttc ttggtggagg acttaattat      1320
cacaagtcat gggcattht taagtgccca gtgctggggtt gggcatgaag tgggaagatg      1380
gcccctccca ggaagaagta cctggcctga caagggtggg cactcttggg ggtatgggac      1440
caactcatgg cttttcacgg gagttgagga gagaggagct gtggaaaata ttcactggga      1500
cagtcttggg tcaagaggga gttttgaggt ggaggctcat tctggcaggg accgtagtgt      1560
ctaccagccc cagaaacatg ggcttatggc cacaggagtt cagtggagca agagcagggg      1620
aggagagacg tggacagggtg cccaaagcca gtcggagggc ctgggctttc tcagaagggtg      1680
atggagagtc ttggaagccc tcgaggcagg aacataattg cagggtctggg attaggggtga      1740
gggaagttag gcacactcac cttgggtgca acatttaagg cgatgccaaa aaatttagta      1800
accaaggtaa ataattattg gataatattt ttaaaaatca aatgaatgca aaaccacaca      1860
atgaatgaaa tatcaaaatc caacagagga tcaaacagag gcatgctaag atatatggg      1920
gcttgaagca aagggaanaa tatttgttgc tatatgtttg tagggatttt ttgccagttt      1980
taaaaataca tgtatcataa agtttactat ctcagccact tgccggtgta tagtttggtg      2040
gtgttaagta cattcataat gttgtacaac caccgcaact gttcatctcc agaactcctt      2100
tcctcttgta aaactgtaac tctgtaccca tgaaaaaata acccccatt cctgccttcc      2160
cccggctcct ggcatccacc attctacttt ccatctctat gaatgtgact gctctaagtg      2220
cctcagatgt gtgggtccat gaagtctttg tctttttgca actggcttat ttcacttagc      2280
atcatgtctt caaggtht atcatgttag catatggcag aatctccttc ctttttaagg      2340
ttgaataata ttccattgta tatattccac actttgttta tttattcatc tattgatgaa      2400
tggttacatc tgctttttg ctattgtgaa taatgtgct atgaacatgg gtgtacaaat      2460
ctctcaaaaa aaaaaaaaaa aaa                                     2483

```

<210> 28

5

<211> 350

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Thr Thr Ser Ile Val Leu Phe Leu Asn Lys Lys Asp Val Phe Phe Glu
260 265 270

Lys Ile Lys Lys Ala His Leu Ser Ile Cys Phe Pro Asp Tyr Asp Gly
275 280 285

Pro Asn Thr Tyr Glu Asp Ala Gly Asn Tyr Ile Lys Val Gln Phe Leu
290 295 300

Glu Leu Asn Met Arg Arg Asp Val Lys Glu Ile Tyr Ser His Met Thr
305 310 315 320

Cys Ala Thr Asp Thr Gln Asn Val Lys Phe Val Phe Asp Ala Val Thr
325 330 335

Asp Ile Ile Ile Lys Glu Asn Leu Lys Asp Cys Gly Leu Phe
340 345 350

<210> 29

5 <211> 4337

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 29

cgatcatgtta	gggtgaagca	gaggacctca	gtgctgaaca	tgctaaggag	gttggaacaa	60
atcaggttca	gaggtcacia	gagagatgac	ttcctcgatc	tagcggagtc	tccaaatgcc	120
tcggacaccg	aatgcagcga	cgaaatcccc	ctgaaggtag	cgcggacctc	gccccgggac	180
agcgaggagc	tgagggaccc	tgctgggtcca	gggacctca	tcatggccac	aggagtccag	240
gactttaacc	ggacagagtt	tgatcgactg	aatgagatca	aaggtcacct	ggaaattgcc	300
ttattggaaa	aacatttctt	acaggaggag	ctccggaagc	tgcgagaaga	aaccaacgcg	360
gagatgctgc	ggcaggagct	ggaccgcgag	cggcagcggc	ggatggagct	ggagcagaag	420
gtgcaggagg	tgctgaaggc	cagaaccgag	gagcagatgg	ctcagcagcc	cccaaaaggg	480
caggcccagg	ccagcaatgg	agcagagcgc	cggagccagg	ggctgtcctc	gcccctgcag	540
aagtgtttct	acgagcgggt	cggggagtac	gtggaggact	tccggttcca	gcccaggag	600
aacactgtgg	agacagagga	accttgagc	gcccgcagg	taactgaaaa	tatgagacgg	660
ctcaagcgcg	gtgccaagcc	ggtcactaac	tttgtgaaga	acctctctgc	cttatccgac	720
tggtactccg	tctacacgtc	tgccattgcc	ttcacctgtg	acatgaatgc	cgtgtggcat	780
ggctgggcca	tcccattgtt	cttatttcta	gcaattctga	ggttatccct	caattacctc	840
atcgccaggg	ggtggcggat	acagtggagc	atcgtgccc	aagtgtctga	gcccgtggaa	900
cctccaaagg	aagacctgac	tgtgtctgag	aagttccagc	tggtgctgga	cgtcgcccag	960

10

ES 2 731 653 T3

aaagcccaga accttttcgg gaagatggct gacatcctgg agaagatcaa gaacttggtc	1020
atgtgggtcc agccggagat cacacagaag ctgtatgtgg cgctctgggc tgccttcctg	1080
gcctcctgct tcttcccta ccgcctgggt gggcttgccg tgggactcta tgcctggtatc	1140
aagttcttcc tcattgattt catctttaa cgcctgccga ggctgcgcgc caagtacgac	1200
acgccctata tcatctggag gagtctccc accgaccgc agctcaagga gcgctccagc	1260
gccgcagtct cagcgaggct gcagacgacc tcgtcacgga gctacgtacc cagcgcccg	1320
gccggcctgg gtaaagagga ggacgcgggt cgcttcacaca gcaccaagaa gggcaatttc	1380
cacgagatct tcaatctgac agaaaacgag cgtccgctgg cgggtgtgcga gaatggctgg	1440
cgctgctgcc tcatcaacag ggaccggaag atgccacgg actacatcag gaacgggggtg	1500
ctctacgtca cggagaatta cttgtgcttc gaaagctcca aatctgggtc ctcaaagagg	1560
aacaaagtca tcaagctagt ggacatcacg gacatccaga agtacaaggt cctgtctgtc	1620
ctcccaggct caggcatggg gattgccgtg tcgacgccat ccaccagaa accgctcgtg	1680
tttggtgcca tgggtgcacag ggatgaggcc ttgcagacca ttctcagcca gtacatcaag	1740
atcacctcag cggcagcgtc tggcggggac agctagtatt gacttgccca ggacgttgct	1800
ggaattttct ttttctttt cttttctttt ttttttttt acgatttggt agtggaacaa	1860
attggacatc ctcatgagct tttgcaataa ttctcctgga cctgtggttc tattgtgttg	1920
acctctgcgt tttatcgacc aagaaggggc cagggctcac agggacgggg gtgcccctct	1980
cccacagggc acgtcagggt cctctgaggg ccaccgcag actgggggag ggggcagagg	2040
ccctcggggg ccggtggaga agacacacag gaccctggc cctgcccttc tccgttcag	2100
cctggacaga gaaacctctc cagccacccc aagaggttct cgcaaccttg tgtcccgctc	2160
tccagaggcc agaagctcgt ccaccaccaa agccatagct gaagagtgcg gggcccttc	2220
tcctggggac agaaagatgt cgtcaaggag ggacatggg gcctttcacc aaccaccgag	2280
aaacgggcct ggcggccctc cttcctctta catgagaccc tcctgtggca tttgcccttg	2340
gtgccgggct gggggcgggc gcagtgaccc tgccctgcgt ccacactcgc tccacgggaa	2400
cagagagggg gagaagggcc caccctcgc ctgccctcag tgtctttggt ggcaccttc	2460
ttgctggcct ccagggcgct cagcaccgcg tctgtaaggg cctgcctgct gctctcgcc	2520
tgacacgccg gccaggaggt ctgtagctgg ggaccagtaa gggcacagga tgggtgcagg	2580
aaaagcacat ctttctcaca ctttgcctt tgggaagccc aggagaacat ccgcgaaggc	2640
tgttggagggt gctccgagca ctgtggcatg tctggcacat ggcccccagg ctgcgggttg	2700
ctgggttggt tgggggagga agtggggagg agtggtccgg gaccatggtg gcccaggctg	2760
cagccgcctt tggggccatcc gagaggtctt ggcagccct gtgctttagg gagcaaccgt	2820
gagccgagcc cagaggcctg ggcctgcact gcctgcagcc gacatgcgac agcgttcct	2880

ES 2 731 653 T3

```

ccccgcgtg cctagccggt gccgggccgg gcacagaccc cccagcccc cgccctgccc 2940
caggggaagcc tgggcttccc gggaacaagg tggcatttgt ggagggagcg cccgcaggcc 3000
tggctctgctg gggccgcctg cgctgggctg aagggagggg aaggcggctt gggcctcctg 3060
gaaggaggtg gccaccccg ccgctgcgt gtctgctggg gcggatcccg cagctccctc 3120
agcttgctct gagtcccttg ggtgtcgttg agattgttgt tttttgaaga aacagaagat 3180
tctatTTTTT acagcgagca agctggtttt cttatTTTTT tatcctTTTT cagatgtaat 3240
ttttatcttt gctccgatcc tcatttgctg gtgtgggtga gggatccggc ggcattgggt 3300
ggtttcaccc ccttcacgag gggccgcaga gtcacacgct ggtgccgggg gtgctttggg 3360
gggagctgcg ccgatcacca gattaagcac atgtcctatc ccaggcgggt gagcggagcc 3420
cccgaggctc tggactgcgc ggacgttggc gtcaggatga ccacacggcg gcctttcccg 3480
aatggggaca gaacccgctc tgagccgtgg gtctggctcc ttagggggac tggctctctt 3540
ggtgcaccag gggaggggga catatcccag tgaacccac cttggcgcct gaggcaacac 3600
aggggtgggca ctgaccaccc cccaggggcg gctgcagagg cagtgcgccg agacaatggc 3660
cacacctctc tccccagggc ccggcagtgcc ccaaggatgg gtccggggcc tcggggccaa 3720
tgagcgctc ttcctaggtg ctgggattca gtcccaaac acagcgggag gggctccctg 3780
ggcagatggg gctttaccag cgtcgggtgg tttagttcga gtcccttttg tggagaaagg 3840
gagatgaaaa ctgaccacgt gccagggtg gccgaagccc ccaggagggg ccacattcgg 3900
ggagcggggg gtcgggggag ggccaccgac tggctctgct gccagcacag gccctccct 3960
ggaagtcctc gggagcggag cgcggatcgg cacgggctct gggctccccg tggagagaag 4020
ctgtagtttt taccaaattg tgtacatctg ggcagatgtt taatttctgt gactaatcac 4080
tgaactagac gaatgttaaa ttttttatgt ctgaagcctg agtctatttt ggatctgtaa 4140
ataatcattg ccagtgtgac ttttgttcaa caaaggatt gtactgtatt aagaaccgat 4200
gaaaaaaatt ctctgtaac atttttttaa gaaaactttg tttgttttaa gaaaaagtat 4260
tgtataaatt ataattttta tttaaataaa cctaaaatgc tttgtgctaa ggctcaaaaa 4320
aaaaaaaaaa aaaaaaa 4337

```

<210> 30

5

<211> 578

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Leu Arg Arg Leu Asp Lys Ile Arg Phe Arg Gly His Lys Arg Asp
1 5 10 15

10

Asp Phe Leu Asp Leu Ala Glu Ser Pro Asn Ala Ser Asp Thr Glu Cys

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Arg Ile Gln Trp Ser Ile Val Pro Glu Val Ser Glu Pro Val Glu Pro
 275 280 285
 Pro Lys Glu Asp Leu Thr Val Ser Glu Lys Phe Gln Leu Val Leu Asp
 290 295 300
 Val Ala Gln Lys Ala Gln Asn Leu Phe Gly Lys Met Ala Asp Ile Leu
 305 310 315 320
 Glu Lys Ile Lys Asn Leu Phe Met Trp Val Gln Pro Glu Ile Thr Gln
 325 330 335
 Lys Leu Tyr Val Ala Leu Trp Ala Ala Phe Leu Ala Ser Cys Phe Phe
 340 345 350
 Pro Tyr Arg Leu Val Gly Leu Ala Val Gly Leu Tyr Ala Gly Ile Lys
 355 360 365
 Phe Phe Leu Ile Asp Phe Ile Phe Lys Arg Cys Pro Arg Leu Arg Ala
 370 375 380
 Lys Tyr Asp Thr Pro Tyr Ile Ile Trp Arg Ser Leu Pro Thr Asp Pro
 385 390 395 400
 Gln Leu Lys Glu Arg Ser Ser Ala Ala Val Ser Arg Arg Leu Gln Thr
 405 410 415
 Thr Ser Ser Arg Ser Tyr Val Pro Ser Ala Pro Ala Gly Leu Gly Lys
 420 425 430
 Glu Glu Asp Ala Gly Arg Phe His Ser Thr Lys Lys Gly Asn Phe His
 435 440 445
 Glu Ile Phe Asn Leu Thr Glu Asn Glu Arg Pro Leu Ala Val Cys Glu
 450 455 460
 Asn Gly Trp Arg Cys Cys Leu Ile Asn Arg Asp Arg Lys Met Pro Thr
 465 470 475 480
 Asp Tyr Ile Arg Asn Gly Val Leu Tyr Val Thr Glu Asn Tyr Leu Cys
 485 490 495
 Phe Glu Ser Ser Lys Ser Gly Ser Ser Lys Arg Asn Lys Val Ile Lys
 500 505 510
 Leu Val Asp Ile Thr Asp Ile Gln Lys Tyr Lys Val Leu Ser Val Leu
 515 520 525

ES 2 731 653 T3

Pro Gly Ser Gly Met Gly Ile Ala Val Ser Thr Pro Ser Thr Gln Lys
530 535 540

Pro Leu Val Phe Gly Ala Met Val His Arg Asp Glu Ala Phe Glu Thr
545 550 555 560

Ile Leu Ser Gln Tyr Ile Lys Ile Thr Ser Ala Ala Ala Ser Gly Gly
565 570 575

Asp Ser

<210> 31

5

<211> 2005

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 31

tttcctctca	gggggcagca	ggaagtgagg	agaaagggct	gggatgggag	gcgggagcgg	60
atgggagggg	atgggggtta	tcaagtcctc	ggcgagctgc	ccaacgggca	gcagctggcg	120
caagtagcct	agctggagag	gctcacccca	ggaaggaggg	aggccaccga	cctactgggc	180
cgacggactc	ccacacagtt	cctgagctgg	tgccaggcag	gtgacacctc	ctgcagcccc	240
cagcatgcgg	gcaggcccag	gccccaccgt	tacattggcc	ctggtgctgg	cggtgtcatg	300
ggccatggag	ctcaagcccc	cagcaccacc	catcttcact	ggccggccct	ttgtggtagc	360
gtgggacgtg	cccacacagg	actgtggccc	acgcctcaag	gtgccactgg	acctgaatgc	420
ctttgatgtg	caggcctcac	ctaattgagg	ttttgtgaac	cagaatatta	ccatcttcta	480
ccgcgaccgt	ctaggcctgt	atccacgctt	cgattctgcc	ggaaggtctg	tgcattggtg	540
tgtgccacag	aatgtcagcc	tttgggcaca	ccggaagatg	ctgcagaaac	gtgtggagca	600
ctacattcgg	acacaggagt	ctgcggggct	ggcggtcac	gactgggagg	actggcgacc	660
tgtgtgggtg	cgcaactggc	aggacaaaga	tgtgtatcgc	cggttatcac	gccagctagt	720
ggccagtcgt	caccttgact	ggcctccaga	ccgcatagtc	aaacaggcac	aatatgagtt	780
tgagttcgca	gcacagcagt	tcatgctgga	gacactgcgt	tatgtcaagg	cagtgcggcc	840
ccggcacctc	tggggcttct	acctctttcc	tgactgctac	aatcatgatt	atgtgcagaa	900
ctgggagagc	tacacaggcc	gctgccctga	tgttgaggtg	gcccgcgaatg	accagctggc	960
ctggctgtgg	gctgagagca	cgccctctct	cccgtctgtc	tacctggacg	agacacttgc	1020
ttcctcccgc	catggccgca	actttgtgag	cttccgtgtt	caggaggccc	ttcgtgtggc	1080
tcgcacccac	catgccaaacc	atgcactccc	agtctacgtc	ttcacacgac	ccacctacag	1140
ccgcaggctc	acggggctta	gtgagatgga	cctcatctct	accattggcg	agagtgcggc	1200

10

ES 2 731 653 T3

cctgggcgca gctggtgtca tcctctgggg tgacgcgggg tacaccacaa gcacggagac 1260
ctgccagtac ctcaaagatt acctgacacg gctgctgggc ccctacgtgg tcaatgtgtc 1320
ctggggccacc caatattgca gccgggcccc gtgccatggc catgggcgct gtgtgcgccg 1380
caacccagtg gccagtacct tcctgcatct cagcaccaac agtttccgcc tagtgcctgg 1440
ccatgcacct ggtgaacccc agctgcgacc tgtggggggag ctcagttggg ccgacattga 1500
ccacctgcag acacacttcc gctgccagtg ctacttgggc tggagtgggt agcaatgcca 1560
gtgggaccat aggcaggcag ctggaggtgc cagcagggcc tgggctgggt cccacctcac 1620
cagtctgctg gctctggcag ccctggcctt tacctggacc ttgtaggggt ctctgccta 1680
gctgcctagc aagctggcct ctaccacaag ggctctctta ggcatgtagg accctgcagg 1740
gggtggacaa actggagtct ggagtgggca gagccccag gaagcccagg agggcatcca 1800
taccagctcg cccccctg ttctaagggg gaggggaagt ccctgggagg ccccttctct 1860
ccctgccaga ggggaaggag ggtacagctg ggctggggag gacctgacct tactcccttg 1920
ccctagatag ttattatta ttattatatt ggggtctctt ttgtaaatta aacataaaac 1980
aattgcttct ctgcttggat tttgt 2005

<210> 32

5

<211> 473

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Arg Ala Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Leu Ala Leu Val Leu Ala
1 5 10 15

Val Ser Trp Ala Met Glu Leu Lys Pro Thr Ala Pro Pro Ile Phe Thr
20 25 30

Gly Arg Pro Phe Val Val Ala Trp Asp Val Pro Thr Gln Asp Cys Gly
35 40 45

Pro Arg Leu Lys Val Pro Leu Asp Leu Asn Ala Phe Asp Val Gln Ala
50 55 60

Ser Pro Asn Glu Gly Phe Val Asn Gln Asn Ile Thr Ile Phe Tyr Arg
65 70 75 80

Asp Arg Leu Gly Leu Tyr Pro Arg Phe Asp Ser Ala Gly Arg Ser Val
85 90 95

His Gly Gly Val Pro Gln Asn Val Ser Leu Trp Ala His Arg Lys Met
100 105 110

10

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Gln Cys His Gly His Gly Arg Cys Val Arg Arg Asn Pro Ser Ala Ser
370 375 380

Thr Phe Leu His Leu Ser Thr Asn Ser Phe Arg Leu Val Pro Gly His
385 390 395 400

Ala Pro Gly Glu Pro Gln Leu Arg Pro Val Gly Glu Leu Ser Trp Ala
405 410 415

Asp Ile Asp His Leu Gln Thr His Phe Arg Cys Gln Cys Tyr Leu Gly
420 425 430

Trp Ser Gly Glu Gln Cys Gln Trp Asp His Arg Gln Ala Ala Gly Gly
435 440 445

Ala Ser Glu Ala Trp Ala Gly Ser His Leu Thr Ser Leu Leu Ala Leu
450 455 460

Ala Ala Leu Ala Phe Thr Trp Thr Leu
465 470

<210> 33

5 <211> 1629

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 33

acacatcagg	ggcttgctct	tgcaaaacca	aaccacaaga	cagacttgca	aaagaaggca	60
tgcacagctc	agcactgctc	tggtgcctgg	tcctcctgac	tggggtgagg	gccagcccag	120
gccagggcac	ccagtctgag	aacagctgca	cccacttccc	aggcaacctg	cctaacatgc	180
ttcgagatct	ccgagatgcc	ttcagcagag	tgaagacttt	ctttcaaagt	aaggatcagc	240
tggacaactt	gttggttaaag	gagtccttgc	tggaggactt	taaggggttac	ctgggttgcc	300
aagccttgtc	tgagatgac	cagttttacc	tggaggaggt	gatgccccaa	gctgagaacc	360
aagaccacga	catcaaggcg	catgtgaact	ccctggggga	gaacctgaag	accctcaggc	420
tgaggctacg	gcgctgtcat	cgatttcttc	cctgtgaaaa	caagagcaag	gccgtggagc	480
aggtgaagaa	tgccctttaat	aagctccaag	agaaaggcat	ctacaaagcc	atgagtgagt	540
ttgacatctt	catcaactac	atagaagcct	acatgacaat	gaagatacga	aactgagaca	600
tcagggtggc	gactctatag	actctaggac	ataaattaga	ggtctccaaa	atcgatctg	660
gggctctggg	atagctgacc	cagccccttg	agaaacctta	ttgtacctct	cttatagaat	720
atttattacc	tctgatacct	caacccccat	ttctatttat	ttactgagct	tctctgtgaa	780
cgatttagaa	agaagcccaa	tattataatt	tttttcaata	tttattat	tcacctgttt	840

10

ES 2 731 653 T3

```

ttaagctggt tccatagggg gacacactat ggtatttgag tgttttaaga taaattataa    900
gttacataag ggaggaaaaa aaatgttctt tggggagcca acagaagctt ccattccaag    960
cctgaccacg ctttctagct gttgagctgt tttccctgac ctccctctaa tttatcttgt    1020
ctctgggctt ggggcttcct aactgctaca aatactctta ggaagagaaa ccaggagacc    1080
cctttgatga ttaattcacc ttccagtgtc tcggagggat tcccctaacc tcattcccca    1140
accacttcat tcttgaaagc tgtggccagc ttgttattta taacaaccta aatttggttc    1200
taggccgggc gcggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggct gaggcgggtg    1260
gatcacttga ggtcaggagt tccataaccag cctggtcaac atggtgaaac cccgtctcta    1320
ctaaaaatac aaaaattagc cgggcatggt ggcgcgacc tgtaatcca gctacttggg    1380
aggctgaggg aagagaattg cttgaacca ggagatggaa gttgcagtga gctgatatca    1440
tgccctgta ctccagcctg ggtgacagag caagactctg tctcaaaaaa taaaaataaa    1500
aataaatttg gttctaatag aactcagttt taactagaat ttattcaatt cctctgggaa    1560
tgttacattg tttgtctgtc ttcatagcag attttaattt tgaataaata aatgtatctt    1620
attcacatc                                     1629

```

<210> 34

5

<211> 178

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

```

Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val
1          5          10          15

```

```

Arg Ala Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His
          20          25          30

```

```

Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe
          35          40          45

```

```

Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu
50          55          60

```

```

Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys
65          70          75          80

```

```

Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro
          85          90          95

```

```

Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu
100          105          110

```

10

ES 2 731 653 T3

Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg
115 120 125

Phe	Leu	Pro	Cys	Glu	Asn	Lys	Ser	Lys	Ala	Val	Glu	Gln	Val	Lys	Asn
130						135					140				

Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu
145 150 155 160

Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile
165 170 175

Arg Asn

<210> 35

5 <211> 2970
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 35

agtgacgcc	gggggcgggg	ccagcggcgc	ggtcgggtga	gaggccgcgg	cggcagggtcc	60
acctgggctt	gcgaagggcac	agattccccg	tccacagctc	acgaccagat	gcaccagcag	120
gagtcacat	cgaggacgtc	ctccgggcac	ttccacgacc	agtgaccagg	agttaaactt	180
tgggatgtgc	ccgtgatgtt	ggaccacaag	gacttagagg	ccgaaatcca	ccccttgaaa	240
aatgaagaaa	gaaaatcgca	ggaaaatctg	ggaaatccat	caaaaaatga	ggataacgtg	300
aaaagcgcgc	ctccacagtc	ccggctctcc	cggtgccgag	cggcggcggtt	ttttctttca	360
ttgtttctct	gcctttttgt	ggtgttcgtc	gtctcattcg	tcatcccgtg	tccagaccgg	420
ccggcgtcac	agcgaatgtg	gaggatagac	tacagtgccg	ctgttatcta	tgactttctg	480
gctgtggatg	atataaacgg	ggacaggatc	caagatgttc	tttttcttta	taaaaacacc	540
aacagcagca	acaatttcag	ccgatcctgt	gtggacgaag	gcttttcttc	tccttgcacc	600
tttgcacgtg	ctgtgtcggg	ggccaacggc	agcacgctct	gggagagacc	tgtggcccaa	660
gacgtggccc	tcgtggagtg	tgtgtgtccc	cagccaagag	gcagtgaggc	accttctgcc	720
tgcacctctg	tgggcagacc	cagttctttc	attgcagtca	acttgttcac	aggggaaacc	780
ctgtggaacc	acagcagcag	cttcagcggg	aatgcgtcca	tcctgagccc	tctgctgcag	840
gtgcctgatg	tggacggcga	tggggcccca	gacctgctgy	ttctcaccca	ggagcgggag	900
gaggttagt	gccacctcta	ctccggcagc	accgggcacc	agattggcct	cagaggcagc	960
cttggtgtgg	acgggggaa	tggtctcttc	cttcacgtca	ccaggacagg	tgcccactac	1020
atcctctttc	cctgcgcaag	ctccctctgc	ggctgctctg	tgaagggtct	ctacgagaag	1080
gtgaccggga	gcggcggccc	gttcaagagt	gaccgcgact	gggagagcat	gtcaatgcc	1140

10 gtgaccggga gcggcggccc gttcaagagt gacccgcact gggagagcat gctcaatgcc 1140

ES 2 731 653 T3

accacccgca ggatgctttc ccacagctct ggagcagtgc gctacctgat gcatgtccca 1200
 gggaacgccg gtgcagatgt gcttcttggt ggctcagagg ccttcgtgct gctggacggg 1260
 caggagctga cgctcgtctg gacacccaag gcagcccatg tcctgagaaa acccatcttc 1320
 ggccgctaca aaccagacac cttggctgta gccgttgaaa acggaactgg caccgacaga 1380
 cagatcctgt ttctggacct tggcactgga gccgtcctgt gtagcctagc cctcccagac 1440
 ctccctgggg gtccactgtc cgccagcctg ccgaccgcag accaccgctc agccttcttc 1500
 ttctggggcc tccacgagct ggggagcacc agcgagacgg agaccgggga ggcccggcac 1560
 agcctgtaca tgttccaccc caccctgccg cgctgctgc tggagctggc caatgtctct 1620
 acccacattg tcgcctttga cgccgtcctg tttgagccaa gccgccacgc cgctacatc 1680
 cttctgacag gcccggcaga ctacagaggca cccggcctgg tctctgtgat caagcacaag 1740
 gtgcgggacc ttgtcccaag cagcaggggtg gtccgcctgg gtgaggggtg gccagacagt 1800
 gaccaagcca tcagggaccg gttctcccgg ctgcggtacc agagtgaggc gtagaggcac 1860
 gccagccaga gcctgtggag agactccgcc tgetgacact aaacgtcctg ggaagtgggc 1920
 ccttccctgg gtctctgcac tgactcccc actcctgacc ctggtgatgg tcgccactgg 1980
 gcagcagcag ccttaccagt cctccatgat cacaccagg gacctgcatg ggtgagggga 2040
 caccctgggc ctctctcccg ccagcatcc tccctgagtc cccacacagg gcctcactct 2100
 gcacccacc aggggtccgc tcacaccagg cagccttcat agtgggtctcc ctggccacct 2160
 tgggcagagc tgggtcatgc agcaccccat ccttaccggg tgcctctcc ttgccagctt 2220
 ctccccaggc cagagcggcc atcgctaga aagaaccagg gtgtccccgg gacaggccgt 2280
 cccccacccc atcctgtaga agtccattcc ccttttccct cctgtgctct gtccccaag 2340
 gagtcatgga actcagggta ctgggcctca acgggaacct gagacagctc cagcttcgca 2400
 gcccttcccg gagctacagg gggatcctct agcatggggg gtgtgacttg gttcctttga 2460
 ccaggctcctg tgaggaagcc tggagcaagg gtctcccca gcaggatggg tggggcctgc 2520
 tctggagctg agcccgtggc cgctcacagg tgtccttagt ggtgttgag ctgtctactg 2580
 gctgcatgtg ctgtgaatat cccaaggaac tggctgtgga atgcgtgttt gggtcagtct 2640
 gtgccctctc agtagacact ggagctgtc tgtccctgaa gagggcccg gccccaggca 2700
 tggcaagcgc ctgcctctcc ccttccggtg ctcacacgcc cacgccgtgc caccgatgc 2760
 aggactcacc tctgtgcctt gctgctcctg aggcccaagg gcagccatgg tgctctgtac 2820
 tgctcggggc gccaggtca cagagcctga gcttcgtagc caaagcagcc tgatgaccca 2880
 cccaccaagg aagaaagcag aataaacatt tttgactgc ctgaaaaacc ccggtggtca 2940
 ggcgtgagcc taaaaaaaa aaaaaaaaaa 2970

<210> 36

5

<211> 552

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Pro Asp Leu Leu Val Leu Thr Gln Glu Arg Glu Glu Val Ser Gly His
 225 230 235 240
 Leu Tyr Ser Gly Ser Thr Gly His Gln Ile Gly Leu Arg Gly Ser Leu
 245 250 255
 Gly Val Asp Gly Glu Ser Gly Phe Leu Leu His Val Thr Arg Thr Gly
 260 265 270
 Ala His Tyr Ile Leu Phe Pro Cys Ala Ser Ser Leu Cys Gly Cys Ser
 275 280 285
 Val Lys Gly Leu Tyr Glu Lys Val Thr Gly Ser Gly Gly Pro Phe Lys
 290 295 300
 Ser Asp Pro His Trp Glu Ser Met Leu Asn Ala Thr Thr Arg Arg Met
 305 310 315 320
 Leu Ser His Ser Ser Gly Ala Val Arg Tyr Leu Met His Val Pro Gly
 325 330 335
 Asn Ala Gly Ala Asp Val Leu Leu Val Gly Ser Glu Ala Phe Val Leu
 340 345 350
 Leu Asp Gly Gln Glu Leu Thr Pro Arg Trp Thr Pro Lys Ala Ala His
 355 360 365
 Val Leu Arg Lys Pro Ile Phe Gly Arg Tyr Lys Pro Asp Thr Leu Ala
 370 375 380
 Val Ala Val Glu Asn Gly Thr Gly Thr Asp Arg Gln Ile Leu Phe Leu
 385 390 395 400
 Asp Leu Gly Thr Gly Ala Val Leu Cys Ser Leu Ala Leu Pro Ser Leu
 405 410 415
 Pro Gly Gly Pro Leu Ser Ala Ser Leu Pro Thr Ala Asp His Arg Ser
 420 425 430
 Ala Phe Phe Phe Trp Gly Leu His Glu Leu Gly Ser Thr Ser Glu Thr
 435 440 445
 Glu Thr Gly Glu Ala Arg His Ser Leu Tyr Met Phe His Pro Thr Leu
 450 455 460
 Pro Arg Val Leu Leu Glu Leu Ala Asn Val Ser Thr His Ile Val Ala
 465 470 475 480

ES 2 731 653 T3

Phe Asp Ala Val Leu Phe Glu Pro Ser Arg His Ala Ala Tyr Ile Leu
485 490 495

Leu Thr Gly Pro Ala Asp Ser Glu Ala Pro Gly Leu Val Ser Val Ile
500 505 510

Lys His Lys Val Arg Asp Leu Val Pro Ser Ser Arg Val Val Arg Leu
515 520 525

Gly Glu Gly Gly Pro Asp Ser Asp Gln Ala Ile Arg Asp Arg Phe Ser
530 535 540

Arg Leu Arg Tyr Gln Ser Glu Ala
545 550

<210> 37

5

<211> 3675

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 37

tagacctcag cttcctctgt caccatggtg ccggctcggc tgggcccggc ggtcgccatg	60
gtaactgggg cggtcgag ggtcctggca ggctgggcgc atgcgcgcgc ggactacaag	120
ccgcgccgcg ctgccgctgg cccctcagca accctcgaca tggcgctgag gcggccaccg	180
cgactccggc tctgcgctcg gctgcctgac ttcttcctgc tgcctgtttt caggggctgc	240
ctgatagggg ctgtaaatct caaatccagc aatcgaacc cagtgggtaca ggaatttgaa	300
agtgtggaac tgtcttgcat cattacggat tcgcagacaa gtgacccag gatcgagtgg	360
aagaaaattc aagatgaaca aaccacatat gtgttttttg acaacaaaat tcaggagagac	420
ttggcgggtc gtgcagaaat actggggaag acatccctga agatctggaa tgtgacacgg	480
agagactcag ccctttatcg ctgtgaggtc gttgctcgaa atgaccgcaa ggaaattgat	540
gagattgtga tcgagttaac tgtgcaagt aagccagtga cccctgtctg tagagtgccg	600
aaggctgtac cagtaggcaa gatggcaaca ctgcactgcc aggagagtga gggccacccc	660
cggcctcact acagctggta tcgcaatgat gtaccactgc ccacggattc cagagccaat	720
cccagatttc gcaattcttc ttccactta aactctgaaa caggcacttt ggtgttccact	780
gctgttcaca aggacgactc tgggcagtac tactgcattg cttccaatga cgcaggctca	840
gccaggtgtg aggagcagga gatggaagtc tatgacctga acattggcgc aattattggg	900
ggggttctgg ttgtccttgc tgtactggcc ctgatcacgt tgggcatctg ctgtgcatac	960
agacgtggct acttcatcaa caataaacag gatggagaaa gttacaagaa cccagggaaa	1020
ccagatggag ttaactacat ccgcactgac gaggagggcg acttcagaca caagtcacgc	1080

10

ES 2 731 653 T3

tttgtgatct gagaccgcg gtgtggctga gagcgacag agcgacgtg cacatacctc	1140
tgctagaaac tcctgtcaag gcagcgagag ctgatgcact cggacagagc tagacactca	1200
ttcagaagct tttcgttttg gccaaagtgt accactactc ttcttactct aacaagccac	1260
atgaatagaa gaattttcct caagatggac ccggtaaata taaccacaag gaagcgaaac	1320
tgggtgcgtt cactgagttg gggttcctaat ctgtttctgg cctgattccc gcatgagtat	1380
taggtgatc ttaaagagtt tgctcacgta aacgccgtg ctgggcctg tgaagccagc	1440
atgttcacca ctggctgttc agcagccacg acagcaccat gtgagatggc gaggtggctg	1500
gacagcacca gcagcgcatc ccggcgggaa ccagaaaaag gcttcttaca cagcagcctt	1560
acttcacgtg ccacagaca ccaccgcagt ttcttcttaa aggtctctgt gatcgggtgtt	1620
gcagtgtcca ttgtggagaa gctttttgga tcagcatttt gtaaaaaaca ccaaatcag	1680
gaaggtaaat tgggtgctgg aagagggatc ttgcctgagg aacctgctt gtccaacagg	1740
gtgtcaggat ttaaggaaaa ccttcgtctt aggctaagtc tgaaatggtc ctgaaatatg	1800
cttttctatg ggtcttgttt attttataaa attttacatc taaatttttg ctaaggatgt	1860
attttgatta ttgaaaagaa aatttctatt taaactgtaa atatattgtc atacaatgtt	1920
aaataaccta tttttttaa aaagtcaac ttaaggtaga agttccaagc tactagtgtt	1980
aaattggaaa atatcaataa ttaagagtat ttacccaag gaatcctctc atggaagttt	2040
actgtgatgt tccttttctc acacaagttt tagccttttt cacaagggaa ctcatactgt	2100
ctacacatca gaccatagtt gcttaggaaa cctttaaaaa ttccagttaa gcaatgttga	2160
aatcagtttg catctcttca aaagaaacct ctcaggttag ctttgaactg cctcttctg	2220
agatgactag gacagtctgt acccagaggc caccagaag ccctcagatg tacatacaca	2280
gatgccagtc agctcctggg gttgcgccag gcgccccgc tctagctcac tgttgctcg	2340
ctgtctgccg ggaggccctg ccatccttgg gccctggcag tggctgtgtc ccagtgaact	2400
ttactcacgt ggcccttgtc tcatccagca cagctctcag gtgggcactg cagggacact	2460
ggtgtcttcc atgtagcgtc ccagctttgg gctcctgtaa cagacctctt ttgggttatg	2520
gatggctcac aaaatagggc cccaatgct attttttttt tttaagtttg tttaattatt	2580
tgttaagatt gtctaaggcc aaaggcaatt gcgaaatcaa gtctgtcaag tacaataaca	2640
tttttaaaag aaaatggatc ccactgttcc tctttgccac agagaaaagca ccagacgcc	2700
acaggctctg tcgcatttca aaacaaacca tgatggagtg gcggccagtc cagcctttta	2760
aagaacgtca ggtggagcag ccaggtgaaa ggcctggcgg ggaggaaagt gaaacgcctg	2820
aatcaaaagc agttttctaa ttttgacttt aaatttttca tccgccggag aactgctcc	2880
catttggtggg gggacattag caacatcact cagaagcctg tgttcttcaa gagcaggtgt	2940
tctcagcctc acatgccctg ccgtgctgga ctcaggactg aagtgtgtga aagcaaggag	3000

ES 2 731 653 T3

```

ctgctgagaa ggagcactcc actgtgtgcc tggagaatgg ctctcactac tcaccttgtc 3060
tttcagcttc cagtgtcttg gggtttttat actttgacag ctttttttta attgcataca 3120
tgagactgtg ttgacttttt ttagttatgt gaaacacttt gccgcaggcc gcctggcaga 3180
ggcaggaaat gctccagcag tggctcagtg ctccctgggtg tctgctgcat ggcatcctgg 3240
atgcttagca tgcaagttcc ctccatcatt gccaccttgg tagagaggga tggctcccca 3300
ccctcagcgt tggggattca cgctccagcc tccttcttgg ttgtcatagt gatagggtag 3360
ccttattgcc ccctcttctt ataccctaaa accttctaca ctagtgccat gggaaccagg 3420
tctgaaaaag tagagagaag tgaaagtaga gtctgggaag tagctgccta taactgagac 3480
tagacggaaa aggaatactc gtgtatttta agatatgaat gtgactcaag actcgaggcc 3540
gatacgaggc tgtgattctg cctttggatg gatgttgctg tacacagatg ctacagactt 3600
gtactaacac accgtaattt ggcatttggt taacctcatt tataaaagct tcaaaaaaac 3660
ccaaaaaac ccaaa 3675

```

<210> 38

5

<211> 355

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Val Pro Ala Arg Leu Gly Pro Ala Val Ala Met Val Thr Gly Ala
1 5 10 15

Gly Arg Arg Val Leu Ala Gly Trp Ala His Ala Arg Gly Asp Tyr Lys
20 25 30

Pro Arg Arg Ala Ala Ala Gly Pro Ser Ala Thr Leu Asp Met Ala Leu
35 40 45

Arg Arg Pro Pro Arg Leu Arg Leu Cys Ala Arg Leu Pro Asp Phe Phe
50 55 60

Leu Leu Leu Leu Phe Arg Gly Cys Leu Ile Gly Ala Val Asn Leu Lys
65 70 75 80

Ser Ser Asn Arg Thr Pro Val Val Gln Glu Phe Glu Ser Val Glu Leu
85 90 95

Ser Cys Ile Ile Thr Asp Ser Gln Thr Ser Asp Pro Arg Ile Glu Trp
100 105 110

Lys Lys Ile Gln Asp Glu Gln Thr Thr Tyr Val Phe Phe Asp Asn Lys
115 120 125

10

ES 2 731 653 T3

Ile Gln Gly Asp Leu Ala Gly Arg Ala Glu Ile Leu Gly Lys Thr Ser
130 135 140

Leu Lys Ile Trp Asn Val Thr Arg Arg Asp Ser Ala Leu Tyr Arg Cys
145 150 155 160

Glu Val Val Ala Arg Asn Asp Arg Lys Glu Ile Asp Glu Ile Val Ile
165 170 175

Glu Leu Thr Val Gln Val Lys Pro Val Thr Pro Val Cys Arg Val Pro
180 185 190

Lys Ala Val Pro Val Gly Lys Met Ala Thr Leu His Cys Gln Glu Ser
195 200 205

Glu Gly His Pro Arg Pro His Tyr Ser Trp Tyr Arg Asn Asp Val Pro
210 215 220

Leu Pro Thr Asp Ser Arg Ala Asn Pro Arg Phe Arg Asn Ser Ser Phe
225 230 235 240

His Leu Asn Ser Glu Thr Gly Thr Leu Val Phe Thr Ala Val His Lys
245 250 255

Asp Asp Ser Gly Gln Tyr Tyr Cys Ile Ala Ser Asn Asp Ala Gly Ser
260 265 270

Ala Arg Cys Glu Glu Gln Glu Met Glu Val Tyr Asp Leu Asn Ile Gly
275 280 285

Gly Ile Ile Gly Gly Val Leu Val Val Leu Ala Val Leu Ala Leu Ile
290 295 300

Thr Leu Gly Ile Cys Cys Ala Tyr Arg Arg Gly Tyr Phe Ile Asn Asn
305 310 315 320

Lys Gln Asp Gly Glu Ser Tyr Lys Asn Pro Gly Lys Pro Asp Gly Val
325 330 335

Asn Tyr Ile Arg Thr Asp Glu Glu Gly Asp Phe Arg His Lys Ser Ser
340 345 350

Phe Val Ile
355

<210> 39

5

<211> 2581

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 39

ES 2 731 653 T3

agtgagcgac	acagagcggg	ccgccaccgc	cgagcagccc	tccggcagtc	tccgcgtccg	60
ttaagcccgc	gggtcctccg	cgaatcggcg	gtgggtccgg	cagccgaatg	cagccccgca	120
gcgagcgccc	ggccggcagg	acgcagagcc	cggagcacgg	cagcccgggg	cccgggcccc	180
aggcgccgc	gcctccaccg	ccgcagccgc	cggcccccca	ggcagagcgc	acgcggcccc	240
ggcaggctcg	ccccgcagcc	cccatggagg	gagccgtgca	gctgctgagc	cgcgagggcc	300
acagcgtggc	ccacaactcc	aagcggcact	accacgatgc	cttcgtggcc	atgagccgca	360
tgcgccagcg	cggcctcctg	tgcgacatcg	tcttgcaagt	ggctgccaa	gagatccgtg	420
cgcacaaagt	ggtgctggcc	tctgcagcc	cctacttcca	cgccatgttc	acaaatgaga	480
tgagcgagag	ccgccagacc	cacgtgacgc	tgcacgacat	cgaacctcag	gccttggaac	540
agctggtgca	gtttgcctac	acggctgaga	ttgtggtggg	cgaaggcaat	gtgcagactc	600
tgctcccagc	cgccagtctc	ctgcagctga	atggcgctcc	agacgcttgc	tgcaagtttc	660
tactgagtca	gctcgacccc	tccaactgcc	tggttatccg	gggctttgcc	gatgcgcact	720
cctgcagcga	cctgctcaag	gccgccaca	ggtactgtgt	gcagcacttc	gtggacgtgg	780
ccaagaccga	ggagtttatg	ctgctgcccc	tgaacagggt	tctggaactg	gtctctagcg	840
acagcctgaa	cgtgccttca	gaggaggagg	tctaccgagc	cgtcctgagc	tggtgaaac	900
acgacgtgga	cgcgcgagg	cagcatgtcc	cacggctcat	gaagtgtgtg	cggctgccct	960
tgctgagccg	cgacttcctg	ctggggccacg	tggtatgccga	gagcctggtg	aggcaccacc	1020
ctgactgcaa	ggacctcctc	atcgaggccc	tgaagtcca	cctgctgcct	gagcagaggg	1080
gcgtcctagg	caccagccgc	acacgtcccc	ggcgtgcga	gggggcccgg	cctgtgcttt	1140
ttgctgtggg	cggcgggagc	ctgtttgccca	tccacggaga	ctgtgaggcc	tacgacacgc	1200
gcaccgaccg	ctggcacgtg	gtggcctcca	tgtccacgcg	ccgggcccgg	gtgggagtgg	1260
ctgcggtggg	gaaccggctc	tatgctgtgg	gcggctatga	tgggacctca	gacctggcta	1320
ccgtggagtc	ctacgacccc	gtgactaaca	cgtggcagcc	ggaggtgtcc	atgggcacaa	1380
ggcgaagctg	cctgggtgtg	gccgccttgc	atggactcct	gtactcggcc	ggcggctatg	1440
acggggcctc	ctgcctgaac	agtgtgaac	gctacgaccc	cctgaccgga	acgtggacgt	1500
ccgtcgctgc	catgagcacc	cggaggcgct	atgtgcgagt	ggccacgctt	gatgggaacc	1560
tgtatgctgt	ggcgggctac	gacagctcct	cacacctggc	cactgtggag	aagtatgagc	1620
cccaggtgaa	cgtgtggctg	cccgtggcgt	ccatgctgag	ccgacgcagc	tcagcgggcg	1680
tggccgtgct	ggagggtgcc	ctgtacgtgg	cagggggcaa	cgaaggcacc	agctgcctca	1740
actcggtaga	gagatacagt	ccaaaggctg	gagcctggga	aagcgtggcg	cccatgaata	1800

ES 2 731 653 T3

```
tccgcaggag cacgcatgac ctggtggcca tggacggatg gttgtacgcc gtggggggta 1860
acgacggtag ctccagcctc aactccatcg agaagtacaa cccgaggacc aacaagtggg 1920
tggccgcacg ctgcatgttc acccggcgca gcagtgtggg tgtggcgggtg ctggagctgc 1980
tcaatttccc gccgccatcc tccccgacgc tgtccgtgtc ctccaccagc ctctgaccca 2040
cctaccacca gaggcctgca gcctcccaca tgccttaagg ggaccgtggc ccccaccagg 2100
gacgtcctgc gccatccggt caggtctctg catccattcc ttcattgtctt tatttagttg 2160
tttatttatt tagttattta tcttatttat tgaggggtga ggagtgccac ggctgcccgt 2220
ttacaccttt agcgtctggt cctcctgcgt gtcctcccct ccactgcctg catggggggc 2280
gcggggagtg accaggcggg ggcctcaccg ccccagggcc gttgcctgct cagaccttgc 2340
aggctgtgga gcaagaggcc ctgggtctct ccaagcagct gcagaccca gctcgaattt 2400
tgcacatggc ggggtcccg gaaggggtggg gagcagttgt ccttctgtc gtcgtctgcc 2460
gtgtgccatc tttcctggat cttgtagtgg gtgcacacgc gtgcactggg accccacaca 2520
gcaatacgag tccaacttaa taaacacatt tctgggggtc ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580
a 2581
```

<210> 40

5

<211> 642

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

```
Met Gln Pro Arg Ser Glu Arg Pro Ala Gly Arg Thr Gln Ser Pro Glu
1 5 10 15
```

```
His Gly Ser Pro Gly Pro Gly Pro Glu Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro
20 25 30
```

```
Gln Pro Pro Ala Pro Glu Ala Glu Arg Thr Arg Pro Arg Gln Ala Arg
35 40 45
```

```
Pro Ala Ala Pro Met Glu Gly Ala Val Gln Leu Leu Ser Arg Glu Gly
50 55 60
```

```
His Ser Val Ala His Asn Ser Lys Arg His Tyr His Asp Ala Phe Val
65 70 75 80
```

```
Ala Met Ser Arg Met Arg Gln Arg Gly Leu Leu Cys Asp Ile Val Leu
85 90 95
```

```
His Val Ala Ala Lys Glu Ile Arg Ala His Lys Val Val Leu Ala Ser
100 105 110
```

10

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Trp His Val Val Ala Ser Met Ser Thr Arg Arg Ala Arg Val Gly Val
370 375 380

Ala Ala Val Gly Asn Arg Leu Tyr Ala Val Gly Gly Tyr Asp Gly Thr
385 390 395 400

Ser Asp Leu Ala Thr Val Glu Ser Tyr Asp Pro Val Thr Asn Thr Trp
405 410 415

Gln Pro Glu Val Ser Met Gly Thr Arg Arg Ser Cys Leu Gly Val Ala
420 425 430

Ala Leu His Gly Leu Leu Tyr Ser Ala Gly Gly Tyr Asp Gly Ala Ser
435 440 445

Cys Leu Asn Ser Ala Glu Arg Tyr Asp Pro Leu Thr Gly Thr Trp Thr
450 455 460

Ser Val Ala Ala Met Ser Thr Arg Arg Arg Tyr Val Arg Val Ala Thr
465 470 475 480

Leu Asp Gly Asn Leu Tyr Ala Val Gly Gly Tyr Asp Ser Ser Ser His
485 490 495

Leu Ala Thr Val Glu Lys Tyr Glu Pro Gln Val Asn Val Trp Ser Pro
500 505 510

Val Ala Ser Met Leu Ser Arg Arg Ser Ser Ala Gly Val Ala Val Leu
515 520 525

Glu Gly Ala Leu Tyr Val Ala Gly Gly Asn Asp Gly Thr Ser Cys Leu
530 535 540

Asn Ser Val Glu Arg Tyr Ser Pro Lys Ala Gly Ala Trp Glu Ser Val
545 550 555 560

Ala Pro Met Asn Ile Arg Arg Ser Thr His Asp Leu Val Ala Met Asp
565 570 575

Gly Trp Leu Tyr Ala Val Gly Gly Asn Asp Gly Ser Ser Ser Leu Asn
580 585 590

Ser Ile Glu Lys Tyr Asn Pro Arg Thr Asn Lys Trp Val Ala Ala Ser
595 600 605

Cys Met Phe Thr Arg Arg Ser Ser Val Gly Val Ala Val Leu Glu Leu
610 615 620

Leu Asn Phe Pro Pro Pro Ser Ser Pro Thr Leu Ser Val Ser Ser Thr
625 630 635 640

Ser Leu

<211> 1897
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 41
actcttcgtc atcacctctc ctattcgcct ggacaagctc atgtttgcag gagcaccatg 60
tcttgctcgt ctccgcctc ctccctccagg gctggaggca gcagctcagc caggggtgtct 120
gctggtggaa gcagcttcag cagtggaaagc agatgtggtc tggggggcag ctccggcccag 180
ggcttccgag gaggagccag cagctgcagc ctgagtgagg ggtctagcgg tgcttttggg 240
ggcagctttg gagggggctt tggtagctgc tcagtagggg gtggttttg ggagcttca 300
ggctctggga caggatttgg tgggggttct agctttggcg ggtctctctg atttggcagg 360
ggttctggat tctgtgggag ttctagattc agcagtgggt ctactggagg cttctacagc 420
tatggtggtg gtatgggagg tgggtttggc gatggggggc ttttctctgg aggggaaaag 480
caaaccatgc agaacctcaa tgaccgcttg gccaaattacc tagacaaggt cagagccctg 540
gaggaggcta aactgatctt ggagaacaaa atcaaggagt ggtatgacaa atatgggcct 600
gggtctggag acggtggatc gggaagagat tatagcaaat actattcaat aattgaagat 660
ctcagaaaac agatcattgc tgccactgtt gaaaatgctg ggatcatttt gcacattgac 720
aatgccagat tggctgctga tgacttcaga ctgaagtatg agaacgagct gtgtctccgg 780
cagagcgtgg aggctgacat caatggcctg cggaaagtcc tggatgacct gactatgacc 840
cgctctgacc tggagatgca gattgagagt ttcaccgagg agctagccta cctgaggaag 900
aaccacgagg aggaaatgaa gaatatgcaa ggaagctctg gaggggagggt gaccgtagaa 960
atgaatgctg cgccagggac cgacctgacc aaattactga atgacatgag ggcgcagtac 1020
gaggagctgg ctgagcaaaa ccgccgagag gctgaggagc ggttcaacaa gcagagcgca 1080
tcactacaag cacaatctc cactgatgct ggggcagcca cttctgcaa gaatgagata 1140
acagaactaa aacgtaccct gcaagccctg gaaattgagc ttcagtcca actggccatg 1200
aaaagctccc tggagggaac cctggctgac acagaagctg gctacgtggc tcagctgtca 1260
gaaattcaaa cgcagatcag tgccctggag gaggagatct gccagatctg gggtagact 1320
aatgccaga acgcagagta caagcaattg ctggacatca agacacgcct ggaggtggag 1380
atcgagacct accgcccct gctcgatgga gagggaggtg gttctagttt tgcagaattt 1440
ggtggtagaa actcaggatc tgtaaactg ggatccaggg atctggtatc tggtagactca 1500
agatctggaa gctgttctg tcaaggacga gattcaagca agactagagt gactaagact 1560
atcgtagagg agttggtgga tggcaagggt gtctcgtctc aagtcagcag tatttctgag 1620
gtgaaagtta aataaggaac ttccagatca acaaaagtgt ctttcaaaga aaaaaaatc 1680
aagaaggaca caagcgaaga aatggcatca atctaggcat ctttctggat aatttcagga 1740
aaagcttcag tccagaaatg gatgactagc caacttttct gcactttctt atttcctcat 1800
tagaatgctc ttgaaatagc tgaattaaca actttgcttt aattggttct atgcttcaat 1860
aaatttactt ttgcaagtta aaaaaaaaa aaaaaa 1897

10

<210> 42

ES 2 731 653 T3

<211> 525
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 42

Met Ser Cys Ser Ser Arg Ala Ser Ser Ser Arg Ala Gly Gly Ser Ser
1 5 10 15

Ser Ala Arg Val Ser Ala Gly Gly Ser Ser Phe Ser Ser Gly Ser Arg
20 25 30

Cys Gly Leu Gly Gly Ser Ser Ala Gln Gly Phe Arg Gly Gly Ala Ser
35 40 45

Ser Cys Ser Leu Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ala Phe Gly Gly Ser Phe
50 55 60

Gly Gly Gly Phe Gly Ser Cys Ser Val Gly Gly Gly Phe Gly Gly Ala
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Gly Gly Gly Ser Ser Phe Gly Gly Val
85 90 95

Ser Gly Phe Gly Arg Gly Ser Gly Phe Cys Gly Ser Ser Arg Phe Ser
100 105 110

Ser Gly Ala Thr Gly Gly Phe Tyr Ser Tyr Gly Gly Gly Met Gly Gly
115 120 125

Gly Val Gly Asp Gly Gly Leu Phe Ser Gly Gly Glu Lys Gln Thr Met
130 135 140

Gln Asn Leu Asn Asp Arg Leu Ala Asn Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala
145 150 155 160

ES 2 731 653 T3

Leu Glu Glu Ala Asn Thr Asp Leu Glu Asn Lys Ile Lys Glu Trp Tyr
 165 170 175
 Asp Lys Tyr Gly Pro Gly Ser Gly Asp Gly Gly Ser Gly Arg Asp Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Tyr Tyr Ser Ile Ile Glu Asp Leu Arg Asn Gln Ile Ile Ala
 195 200 205
 Ala Thr Val Glu Asn Ala Gly Ile Ile Leu His Ile Asp Asn Ala Arg
 210 215 220
 Leu Ala Ala Asp Asp Phe Arg Leu Lys Tyr Glu Asn Glu Leu Cys Leu
 225 230 235 240
 Arg Gln Ser Val Glu Ala Asp Ile Asn Gly Leu Arg Lys Val Leu Asp
 245 250 255
 Asp Leu Thr Met Thr Arg Ser Asp Leu Glu Met Gln Ile Glu Ser Phe
 260 265 270
 Thr Glu Glu Leu Ala Tyr Leu Arg Lys Asn His Glu Glu Glu Met Lys
 275 280 285
 Asn Met Gln Gly Ser Ser Gly Gly Glu Val Thr Val Glu Met Asn Ala
 290 295 300
 Ala Pro Gly Thr Asp Leu Thr Lys Leu Leu Asn Asp Met Arg Ala Gln
 305 310 315 320
 Tyr Glu Glu Leu Ala Glu Gln Asn Arg Arg Glu Ala Glu Glu Arg Phe
 325 330 335
 Asn Lys Gln Ser Ala Ser Leu Gln Ala Gln Ile Ser Thr Asp Ala Gly
 340 345 350
 Ala Ala Thr Ser Ala Lys Asn Glu Ile Thr Glu Leu Lys Arg Thr Leu
 355 360 365
 Gln Ala Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ala Met Lys Ser Ser
 370 375 380
 Leu Glu Gly Thr Leu Ala Asp Thr Glu Ala Gly Tyr Val Ala Gln Leu
 385 390 395 400
 Ser Glu Ile Gln Thr Gln Ile Ser Ala Leu Glu Glu Glu Ile Cys Gln

ES 2 731 653 T3

405 410 415
 Ile Trp Gly Glu Thr Lys Cys Gln Asn Ala Glu Tyr Lys Gln Leu Leu
 420 425 430
 Asp Ile Lys Thr Arg Leu Glu Val Glu Ile Glu Thr Tyr Arg Arg Leu
 435 440 445
 Leu Asp Gly Glu Gly Gly Gly Ser Ser Phe Ala Glu Phe Gly Gly Arg
 450 455 460
 Asn Ser Gly Ser Val Asn Met Gly Ser Arg Asp Leu Val Ser Gly Asp
 465 470 475 480
 Ser Arg Ser Gly Ser Cys Ser Gly Gln Gly Arg Asp Ser Ser Lys Thr
 485 490 495
 Arg Val Thr Lys Thr Ile Val Glu Glu Leu Val Asp Gly Lys Val Val
 500 505 510
 Ser Ser Gln Val Ser Ser Ile Ser Glu Val Lys Val Lys
 515 520 525

<210> 43

5

<211> 1283
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 43

attctaaccg caaggagtag cggaggggag gtcgtgatgg cggcgccgga ggcggagggt	60
ctgtcctcag ccgcagtccc tgatttggag tggatgaga agtccgaaga aactcacgcc	120
tcccagatag aactacttga gacaagctct acgcaggaac ctctcaacgc ttcggaggcc	180
ttttgccc aa gagactgcat ggtaccagtg gtgtttcctg ggcctgtgag ccaggaaggc	240
tgctgtcagt ttacttgtga acttctaaag catatcatgt atcaacgcca gcagctccct	300
ctgccctatg aacagcttaa gcacttttac cgaaaacctt ctcccaggc agaggagatg	360
ctgaagaaga aacctcgggc caccactgag gtgagcagca ggaaatgcca acaagccctg	420
gcagaactgg agagtgtcct cagccacctg gaggacttct ttgcacggac actagtaccg	480
cgagtgtcga ttctccttgg gggcaatgcc ctaagcccca aggagttcta tgaactcgac	540
ttgtctctgc tggcccccta cagcgtggac cagagcctga gcacagcagc ttgtttgcgc	600
cgtctcttcc gagccatatt catggctgat gccttttagcg agcttcaggc tcctccactc	660
atgggcaccg tcgtcatggc acaggacac cgcaactgtg gagaagattg gtttcgacct	720
aagctcaact atcgagtgcc cagccggggc cataaactga ctgtgaccct gtcagtgtggc	780

10

ES 2 731 653 T3

```

agaccttcca tccgaaccac ggcttgggaa gactacattt ggttccaggc accagtgaca      840
tttaaaggct tccgcgagtg aatgagtgct tcttaatcct aaaaacacaa tggctgaatt      900
atctttctcc atgtggcgct gaatcaccca tctgggttgg agctagagtt gcttcctggg      960
gagagaggaa gcaactctcc ttctgggtgt ctgcctcccc tcagatttcc tgataggctg     1020
atggcatgtg gctgtgactg tgactgtaat cattgctgaa caacatctct ttgaatcaaa     1080
ggttgatttt cccagagggg gctgggtcag gcatttctat taggagttgg aaagcaaaaa     1140
tgggtccata gacactctat ggaggtgtcc ctttctgctc tttgctgtgt cctttcagaa     1200
tttttaccag gaacataatg tggatgtgac ttatgaactt aaatataaaa taaatagatt     1260
cttattatat tttcctgaaa aaa                                             1283

```

<210> 44

5

<211> 274

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

```

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

Leu Glu Trp Tyr Glu Lys Ser Glu Glu Thr His Ala Ser Gln Ile Glu
20          25          30

Leu Leu Glu Thr Ser Ser Thr Gln Glu Pro Leu Asn Ala Ser Glu Ala
35          40          45

Phe Cys Pro Arg Asp Cys Met Val Pro Val Val Phe Pro Gly Pro Val
50          55          60

Ser Gln Glu Gly Cys Cys Gln Phe Thr Cys Glu Leu Leu Lys His Ile
65          70          75          80

Met Tyr Gln Arg Gln Gln Leu Pro Leu Pro Tyr Glu Gln Leu Lys His
85          90          95

Phe Tyr Arg Lys Pro Ser Pro Gln Ala Glu Glu Met Leu Lys Lys Lys
100         105         110

Pro Arg Ala Thr Thr Glu Val Ser Ser Arg Lys Cys Gln Gln Ala Leu
115         120         125

Ala Glu Leu Glu Ser Val Leu Ser His Leu Glu Asp Phe Phe Ala Arg
130         135         140

Thr Leu Val Pro Arg Val Leu Ile Leu Leu Gly Gly Asn Ala Leu Ser
145         150         155         160

```

10

ES 2 731 653 T3

Pro Lys Glu Phe Tyr Glu Leu Asp Leu Ser Leu Leu Ala Pro Tyr Ser
165 170 175

Val Asp Gln Ser Leu Ser Thr Ala Ala Cys Leu Arg Arg Leu Phe Arg
180 185 190

Ala Ile Phe Met Ala Asp Ala Phe Ser Glu Leu Gln Ala Pro Pro Leu
195 200 205

Met Gly Thr Val Val Met Ala Gln Gly His Arg Asn Cys Gly Glu Asp
210 215 220

Trp Phe Arg Pro Lys Leu Asn Tyr Arg Val Pro Ser Arg Gly His Lys
225 230 235 240

Leu Thr Val Thr Leu Ser Cys Gly Arg Pro Ser Ile Arg Thr Thr Ala
245 250 255

Trp Glu Asp Tyr Ile Trp Phe Gln Ala Pro Val Thr Phe Lys Gly Phe
260 265 270

Arg Glu

<210> 45

5 <211> 2297
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 45

aaccacaaaa cccgccaggc cgggtgcggga gctgcggagc atccgctgcg gtcctcgccg	60
agacccccgc gcggattcgc cggtccttcc cgcgggcgcg acagagctgt cctcgcacct	120
ggatggcagc aggggcgcgcg gggtcctctc gacgccagag agaaatctca tcatctgtgc	180
agccttctta aagcaaaacta agaccagagg gaggattatc cttgaccttt gaagaccaa	240
actaaactga aatttaaaat gttcttcggg ggagaaggga gcttgactta cactttggta	300
ataatttgct tcctgacact aaggctgtct gctagtcaga attgcctcaa aaagagtcta	360
gaagatgttg tcattgacat ccagtcacat ctttctaagg gaatcagagg caatgagccc	420
gtatatactt caactcaaga agactgcatt aattcttgct gttcaacaaa aacatatca	480
ggggacaaaag catgtaactt gatgatcttc gacactcgaa aaacagctag acaaccaaac	540
tgctacctat ttttctgtcc caacgaggaa gcctgtocat tgaaaccagc aaaaggactt	600
atgagttaca ggataattac agattttcca tctttgacca gaaatttgcc aagccaagag	660
ttaccccagg aagatttctt cttacatggc caattttcac aagcagtcac tcccctagcc	720

10

ES 2 731 653 T3

```

catcatcaca cagattattc aaagcccacc gatattctcat ggagagacac actttctcag      780
aagtttggat cctcagatca cttggagaaa ctattttaaga tggatgaagc aagtgccag      840
ctccttgctt ataaggaaaa aggccattct cagagttcac aattttcctc tgatcaagaa      900
atagctcatc tgctgcctga aaatgtgagt gcgctcccag ctacggtggc agttgcttct      960
ccacatacca cctcggctac tccaaagccc gccacccttc taccaccaa tgcttcagtg     1020
acaccttctg ggacttccca gccacagctg gccaccacag ctccacctgt aaccactgtc     1080
acttctcagc ctcccacgac cctcatttct acagttttta cacgggctgc ggctacactc     1140
caagcaatgg ctacaacagc agttctgact accacctttc aggcacctac ggactcgaaa     1200
ggcagcttag aaaccatacc gtttacagaa atctccaacc taactttgaa cacagggaat     1260
gtgtataacc ctactgcact ttctatgtca aatgtggagt cttccactat gaataaaact     1320
gcttcctggg aaggtaggga ggccagtcca ggcagttcct ccagggcag tgttccagaa     1380
aatcagtagc gccttccatt tgaaaaatgg cttcttatcg ggtccctgct ctttgggtgc     1440
ctgttctcgg tgataggcct cgtcctcctg ggtagaatcc tctcggaatc actccgcagg     1500
aaacgttact caagactgga ttatttgatc aatgggatct atgtggacat ctaaggatgg     1560
aactcggtgt ctcttaattc atttagtaac cagaagccca aatgcaatga gtttctgctg     1620
acttgctagt ctagcagga ggttgatatt tgaagacagg aaaatgcccc cttctgcttt     1680
cctttttttt ttttgagac agagtcttgc tttgttgccc aggctggagt gcagtagcac     1740
gatctcggct ctcaccgcaa cctccgtctc ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc     1800
tcctaagtat ctgggattac aggcattgtc caccacacct gggtgatttt tgtattttta     1860
gtagagacgg ggtttcacca tggtgggtcag gctggtctca aactcctgac ctagtgatcc     1920
accctcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccaccaca gctggccccc     1980
ttctgtttta tgtttggttt ttgagaagga atgaagtggg aaccaaaatta ggtaattttg     2040
ggtaatctgt ctctaaaata ttagctaaaa acaaagctct atgtaaagta ataaagtata     2100
attgccatat aaatttcaaa attcaactgg cttttatgca aagaaacagg ttaggacatc     2160
taggttccaa ttcattcaca ttcttggttc cagataaaat caactgttta tatcaatttc     2220
taatggattt gcttttcttt ttatatggat tcctttaaaa cttattccag atgtagtcc     2280
ttccaattaa atatttg                                     2297

```

<210> 46

5

<211> 431

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

10

Met Phe Phe Gly Gly Glu Gly Ser Leu Thr Tyr Thr Leu Val Ile Ile

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Ser Gly Thr Ser Gln Pro Gln Leu Ala Thr Thr Ala Pro Pro Val Thr
260 265 270

Thr Val Thr Ser Gln Pro Pro Thr Thr Leu Ile Ser Thr Val Phe Thr
275 280 285

Arg Ala Ala Ala Thr Leu Gln Ala Met Ala Thr Thr Ala Val Leu Thr
290 295 300

Thr Thr Phe Gln Ala Pro Thr Asp Ser Lys Gly Ser Leu Glu Thr Ile
305 310 315 320

Pro Phe Thr Glu Ile Ser Asn Leu Thr Leu Asn Thr Gly Asn Val Tyr
325 330 335

Asn Pro Thr Ala Leu Ser Met Ser Asn Val Glu Ser Ser Thr Met Asn
340 345 350

Lys Thr Ala Ser Trp Glu Gly Arg Glu Ala Ser Pro Gly Ser Ser Ser
355 360 365

Gln Gly Ser Val Pro Glu Asn Gln Tyr Gly Leu Pro Phe Glu Lys Trp
370 375 380

Leu Leu Ile Gly Ser Leu Leu Phe Gly Val Leu Phe Leu Val Ile Gly
385 390 395 400

Leu Val Leu Leu Gly Arg Ile Leu Ser Glu Ser Leu Arg Arg Lys Arg
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Asp Tyr Leu Ile Asn Gly Ile Tyr Val Asp Ile
420 425 430

<210> 47

5

<211> 1336
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 47

gcgaggtggg gtaggcgggc aaggcgggcg ccgaggtttg caaaggctcg cagcggccag	60
aaaccgggct ccgagcggcg gcggcccggc ttccgctgcc cgtgagctaa ggacggtccg	120
ctccctctag ccagctccga atcctgatcc aggcgggggc caggggcccc tcgcctcccc	180
tctgaggacc gaagatgagc ttcctcttca gcagccgctc ttctaaaaca ttcaaaccaa	240
agaagaatat ccctgaagga tctcatcagt atgaactctt aaaacatgca gaagcaactc	300
taggaagtgg gaacttgaga caagctgtta tgttgctga gggagaggat ctcaatgaat	360
ggattgctgt gaacactgtg gatttcttta accagatcaa catgttatat ggaactatta	420

10

ES 2 731 653 T3

```

cagaattctg cactgaagca agctgtccag tcatgtctgc aggtccgaga tatgaatata 480
actgggcaga tggactaat attaaaaagc caatcaaag ttctgcacca aaatacattg 540
actatttgat gacttgggtt caagatcagc ttgatgatga aactcttttt ccttctaaga 600
ttggtgtccc atttcccaa aactttatgt ctgtggcaaa gactattcta aagcgtctgt 660
tcagggttta tgcccatatt tatcaccagc actttgattc tgtgatgcag ctgcaagagg 720
aggcccacct caacacctcc tttaagcact ttattttctt tggtcaggag ttaaatctga 780
ttgataggcg tgagctggca cctcttcaag aattaataga gaaacttga tcaaaagaca 840
gataaatgtt tcttctagaa cacagttacc cccttgcttc atctattgct agaactatct 900
cattgctatc tgttatagac tagtgataca aactttaaga aaacaggata aaaagatacc 960
cattgcctgt gtctactgat aaaattatcc caaaggtagg ttggtgtgat agtttccgag 1020
taagacctta aggacacagc caaatcttaa gtactgtgtg accactcttg ttgttatcac 1080
atagtcatac ttggttgtaa tatgtgatgg ttaacctgta gcttataaat ttacttatta 1140
ttcttttact catttactca gtcatttctt tacaagaaaa tgattgaatc tgttttaggt 1200
gacagcaciaa tggacattaa gaatttccat caataattta tgaataagtt tccagaacaa 1260
atttcctaata aacacaatca gattggtttt attcttttat ttacgaata aaaaatgtat 1320
ttttcagtaa aaaaaa 1336

```

<210> 48

5

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

```

Met Ser Phe Leu Phe Ser Ser Arg Ser Ser Lys Thr Phe Lys Pro Lys
1          5          10          15

Lys Asn Ile Pro Glu Gly Ser His Gln Tyr Glu Leu Leu Lys His Ala
          20          25          30

Glu Ala Thr Leu Gly Ser Gly Asn Leu Arg Gln Ala Val Met Leu Pro
          35          40          45

Glu Gly Glu Asp Leu Asn Glu Trp Ile Ala Val Asn Thr Val Asp Phe
          50          55          60

Phe Asn Gln Ile Asn Met Leu Tyr Gly Thr Ile Thr Glu Phe Cys Thr
65          70          75          80

Glu Ala Ser Cys Pro Val Met Ser Ala Gly Pro Arg Tyr Glu Tyr His
          85          90          95

```

10

ES 2 731 653 T3

Trp Ala Asp Gly Thr Asn Ile Lys Lys Pro Ile Lys Cys Ser Ala Pro
100 105 110

Lys Tyr Ile Asp Tyr Leu Met Thr Trp Val Gln Asp Gln Leu Asp Asp
115 120 125

Glu Thr Leu Phe Pro Ser Lys Ile Gly Val Pro Phe Pro Lys Asn Phe
130 135 140

Met Ser Val Ala Lys Thr Ile Leu Lys Arg Leu Phe Arg Val Tyr Ala
145 150 155 160

His Ile Tyr His Gln His Phe Asp Ser Val Met Gln Leu Gln Glu Glu
165 170 175

Ala His Leu Asn Thr Ser Phe Lys His Phe Ile Phe Phe Val Gln Glu
180 185 190

Phe Asn Leu Ile Asp Arg Arg Glu Leu Ala Pro Leu Gln Glu Leu Ile
195 200 205

Glu Lys Leu Gly Ser Lys Asp Arg
210 215

<210> 49

5 <211> 5381
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 49
attgagaggc caccgggaaa ccattgagaa gccccggagg accggcctga gcgaggcgcg 60
agactagagc ggccgccggc acgaccgcc ttcaggcgta cgacgaccgc ggcccggggg 120
ctctgagtgg ccaaagcggc ggcactttct gcgtggcccc ggaaggacat agagcggaag 180
gcgggagaaa gaagtagccg gcaggcggag gcagcccgag ggggcggttg catgtgtgcc 240
agacgttcgt agcccactga gcttcctcac gccggctgtc gcagcgccta gcccacccg 300
gcggcctctc ctgcgcttcc ggggccgtgg cgagctagtgc cgctgcgtg ccggcccatc 360
cgcgcgctt gcagctgtcc ttgcgtcggc cagcgccag acagttcctg cagcgcttac 420
cgctggcct ctcggttccg cggcgccagg gagggcagca tgcgcggcg gcggcacagc 480
gacgagaacg acggtgggca gcctcacaaa aggagaaaga cctctgatgc aaatgaaact 540
gaagatcatt tggaatcttt aatatgtaaa gtaggagaaa agagtgcctg ctctttggag 600
agcaacctag aaggcttggc tgggtgtttg gaagctgatc ttcctaacta caagagcaag 660
10 atcttaaggc ttctttgtac agttgcacgc ctattacctg agaagctgac aatttatata 720

ES 2 731 653 T3

acattagttg gactactgaa tgccaggaat tacaattttg gtggagaatt tgtagaagcc	780
atgattcgtc aacttaaaga atcattgaaa gcaaacaatt ataatgaagc cgtgtatttg	840
gtccgttttt tatctgatct tgtgaattgt catgtgattg ccgccccatc aatggttgct	900
atgtttgaaa attttgtaag cgtaactcag gaagaagatg tacctcaggt gcgacgagat	960
tggtatgtgt atgcatttct gtcattcttg ccctgggttg gaaaggagtt gtacgaaaag	1020
aaagatgcag agatggaccg catctttgcc aacactgaaa gctatcttaa aagacgccaa	1080
aagactcatg taccatggt acaggtatgg actgctgata aaccacatcc acaagaagag	1140
tatttagatt gcctgtgggc ccagattcag aaattgaaaa aggatcgctg gcaggaacgg	1200
cacatcctaa gaccttatct tgcctttgac agcatcctgt gtgaagcact gcagcacaat	1260
ctgcctcctt ttacaccacc tcctcacact gaagattcag tgtaccaat gccagggtc	1320
atcttcagaa tgtttgatta cacagatgat ccgagggtc ctgtcatgcc agggagtcat	1380
tcagtggaaa gatttgtaat agaagagaat cttcactgca tcattaagtc ccaactggaag	1440
gaaaggaaga cttgtgctgc acagttagtg agctatccag ggaagaacaa gatccccttg	1500
aactaccaca tagttgaggt gatctttgca gagctgtttc aacttcacgc accccctcac	1560
attgatgtga tgtacacaac actcctcatt gaactgtgca aacttcaacc tggctctcta	1620
ccccaagttc ttgcacaggc aactgaaatg ctatacatgc gtttggacac aatgaacact	1680
acctgtgtag acaggtttat taattggttt tctcatcatc taagtaactt ccagttccgt	1740
tggagctggg aagattggtc agattgtcct agtcaagatc ctgaaagtcc caaaccgaag	1800
tttgaagag aagttctaga aaaatgtatg aggttgtcct accatcagcg tatattagat	1860
attgttcctc ctaccttctc agctctgtgt cctgcaaac ccacctgcat ttacaagtat	1920
ggagatgaaa gtagcaattc tcttcctgga cattctgttg ccctctgttt agctgttgcc	1980
tttaaaagta aggcaaccaa tgatgaaatc ttcagcattc tgaaagatgt accaaatcct	2040
aaccaggatg atgacgacga tgaaggattc agttttaacc cattgaaaat agaagtcttt	2100
gtacagactc tgctacactt ggcagccaaa tcattcagcc actccttcag tgetcttgca	2160
aagtttcatg aagtcttcaa aaccctagct gaaagtgatg aaggaaagtt acatgtgcta	2220
agagttagt ttgaggtctg gaggaacat ccacagatga ttgctgtact agtgataag	2280
atgattcgta cacaaatagt tgattgtgct gccgtagcaa attggatcct ctcttcagaa	2340
ctatctcgtg actttaccag attgtttgtt tgggaaattt tgcactctac aattcgtaag	2400
atgaacaaa atgtcctgaa gatccagaaa gagctggaag aagctaaaga gaaacttgct	2460
aggcaacaca aacggcgaag tgatgatgac gacagaagca gtgacaggaa agacggggtt	2520
cttgaggaac aaatagaacg acttcaggaa aaagtggaat ctgctcagag tgaacaaaag	2580
aatcttttcc tcgttatatt tcagcggttt atcatgatct tgaccgagca cctagtacga	2640

ES 2 731 653 T3

tgcgaaactg atgggaccag tgtattaaca ccatggtata agaactgtat agagaggctg	2700
cagcagatct tcctacagca tcaccaaata atccagcagt acatggtgac cctggagaac	2760
cttctcttca ctgctgaatt agaccctcat atcttgccg tgttccagca gttctgtgcc	2820
ctgcaggcct aagggtcatt ttttcctcat gtcaaggttt tttttgatat cttaaaataa	2880
tttgtcttat tttttgatgg tttgaatgct tgctttcttg tagtatcctt tcacttctta	2940
aaggaacaa aggggaagag gacagtgaat gaacatggca ttacttttaa ttgccctgaa	3000
aagcaaatac ttcctaacgg cagtaatgtg actatgacca tgatatatta tatatgtgac	3060
agatacaaat tctctgtgat cagtttgta ttttttttct ccttaaggca caaaataatt	3120
ggtttgaggt atgtgaaaca ctagaggta accttacata gtatatagaa ctgatgggtt	3180
taccagcta ccagtagca taacttttca cagctcggg atgaattaac atggctgaaa	3240
taaaactaaa agtatggtt ttaactttg gcatttcattg atttatcatc tcactctact	3300
ctaaaactgg tggtttctta ctgaagggtg tctccatttg aaattttatc ttcaaagtat	3360
ttttaagtag tatctttaag acatgacttg ttagtaataa aagtgttact agttggaaga	3420
gtagctctca aatttgtctt aatgtaaatc acctgggaat ctttcaagtt attttgaaat	3480
ttaaaccacc gtctgggggt ggaacgcaga catcctcagt aatccttaaa gtttcccag	3540
gtgattccag gtttggtcac cattatctta gagcatctac tcacttcctc tagccttggg	3600
gttatgtgtc caaggtcttg tagtgagtta cagaatacta aagtggatgt agaagtggtc	3660
agattgactg aaactatacc ctgaattaga tgtgagttta gattttgttt atatggaacc	3720
tgatccaaaa aactacgaag tcctgagctt gtttcctgta tagtactgat gctgaaataa	3780
gatgacagca gtttgtaaaa taatacacia atatgaggaa ttgtctgaca ttccaaattt	3840
cgaggatttt tagacttttt tcattaaacc ttagaaaaaa attaccagta atcctacaac	3900
tactggtagt gttgtgtgac atttgcacaa aataggtata attttttctt attacatccc	3960
aagtttatga tgcattaagc gttttgcata ttttgatata tttttgcttt ggtttaccat	4020
acatttttagt ggctacagaa tgtagtctgc ttaataaatg ggaattccta gaatgtttaa	4080
ataccatact atttaagaca aaatacaaaa tatccagaaa aatccagggt gcgtggctgg	4140
ttagtaaagg actaaaacc aggttcttgg ctaaatgttt tcgtttatac tgtttatctt	4200
tcccattgct taagcacagc acaaaactatg taattatata taattacagt tgacccttga	4260
acaacatggg tttgaactgt gtgagtctcc ttacacacag gttttcttcc acccctgaga	4320
tggcaagacc agccccttgt ctccctcagc ctgctcaacg tgaagatgat gaggatgaag	4380
acctttatga tgatccactt ctacttatta aatagtaaat atattttttt cttatgattt	4440
tattttcttt tctctagctt cataagaata tagcatatgg gctgggagca gtggctcacg	4500

ES 2 731 653 T3

```

cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcgggcggat cacaagggtca ggagattgag 4560
accatcctgg ctaacacagt gaaaccctgt ctctactaaa aacacaaaaa cttagccagg 4620
cgtggtggtg catggctgta gtcccagcta cttgggagggc tgagacagga gaatcgcttg 4680
aacctggggag gtggagggtt cagttagcca agattgtgcc actgcactcc agcctgggtg 4740
atggagcgag gctctgtctc aaaaaagaaa aaaaatatat agcatataac atacaaaatg 4800
agtttatcaa ctgtttgtta ttggtaagtc agcagtgggc tattggtggt taagttttgg 4860
gggagtcaaa agttacatgc aaatttttta ctgtgcgggg tgtcagcatc cctaacccca 4920
tggtgttcaa gggtaactg tagtttaaaa tgactcctgt ctcaaaaaac caaaggataa 4980
cctttaaggg attggttaact ttgactcaaa actgctttgt aatcttttca caatgtactg 5040
aaaagtgtgg ctagttatgt ttgatccaca ttctagagaa attttaggtt ttttaattct 5100
tttctcttgg tcctctcttc atgtataatg gttgctttta acagctgttc gctgatgtgg 5160
tcctgctctg tcccagtcta gcagctttag tgtatggaaa aattgaacta ggaattgagt 5220
tttgaagaaa taaaggtgta agagcaaaca ttcaacagtt gctgtcccca gtaatgaagt 5280
tcatacagac aaaagatggc atgtcactgt acatcatacc ttgcaataaa tattctgtta 5340
aattgtgctg gtgcaattta acatgctttt gtcaaagtaa a 5381

```

<210> 50

5

<211> 790

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

```

Met Ser Arg Arg Arg His Ser Asp Glu Asn Asp Gly Gly Gln Pro His
1           5           10           15

```

```

Lys Arg Arg Lys Thr Ser Asp Ala Asn Glu Thr Glu Asp His Leu Glu
20           25           30

```

```

Ser Leu Ile Cys Lys Val Gly Glu Lys Ser Ala Cys Ser Leu Glu Ser
35           40           45

```

```

Asn Leu Glu Gly Leu Ala Gly Val Leu Glu Ala Asp Leu Pro Asn Tyr
50           55           60

```

```

Lys Ser Lys Ile Leu Arg Leu Leu Cys Thr Val Ala Arg Leu Leu Pro
65           70           75           80

```

```

Glu Lys Leu Thr Ile Tyr Thr Thr Leu Val Gly Leu Leu Asn Ala Arg
85           90           95

```

```

Asn Tyr Asn Phe Gly Gly Glu Phe Val Glu Ala Met Ile Arg Gln Leu
100          105          110

```

10

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

355	360	365
Asp Val Met Tyr Thr Thr Leu Leu Ile Glu Leu Cys Lys Leu Gln Pro 370 375 380		
Gly Ser Leu Pro Gln Val Leu Ala Gln Ala Thr Glu Met Leu Tyr Met 385 390 395 400		
Arg Leu Asp Thr Met Asn Thr Thr Cys Val Asp Arg Phe Ile Asn Trp 405 410 415		
Phe Ser His His Leu Ser Asn Phe Gln Phe Arg Trp Ser Trp Glu Asp 420 425 430		
Trp Ser Asp Cys Leu Ser Gln Asp Pro Glu Ser Pro Lys Pro Lys Phe 435 440 445		
Val Arg Glu Val Leu Glu Lys Cys Met Arg Leu Ser Tyr His Gln Arg 450 455 460		
Ile Leu Asp Ile Val Pro Pro Thr Phe Ser Ala Leu Cys Pro Ala Asn 465 470 475 480		
Pro Thr Cys Ile Tyr Lys Tyr Gly Asp Glu Ser Ser Asn Ser Leu Pro 485 490 495		
Gly His Ser Val Ala Leu Cys Leu Ala Val Ala Phe Lys Ser Lys Ala 500 505 510		
Thr Asn Asp Glu Ile Phe Ser Ile Leu Lys Asp Val Pro Asn Pro Asn 515 520 525		
Gln Asp Asp Asp Asp Glu Gly Phe Ser Phe Asn Pro Leu Lys Ile 530 535 540		
Glu Val Phe Val Gln Thr Leu Leu His Leu Ala Ala Lys Ser Phe Ser 545 550 555 560		
His Ser Phe Ser Ala Leu Ala Lys Phe His Glu Val Phe Lys Thr Leu 565 570 575		
Ala Glu Ser Asp Glu Gly Lys Leu His Val Leu Arg Val Met Phe Glu 580 585 590		
Val Trp Arg Asn His Pro Gln Met Ile Ala Val Leu Val Asp Lys Met 595 600 605		

ES 2 731 653 T3

Ile Arg Thr Gln Ile Val Asp Cys Ala Ala Val Ala Asn Trp Ile Phe
610 615 620

Ser Ser Glu Leu Ser Arg Asp Phe Thr Arg Leu Phe Val Trp Glu Ile
625 630 635 640

Leu His Ser Thr Ile Arg Lys Met Asn Lys His Val Leu Lys Ile Gln
645 650 655

Lys Glu Leu Glu Glu Ala Lys Glu Lys Leu Ala Arg Gln His Lys Arg
660 665 670

Arg Ser Asp Asp Asp Asp Arg Ser Ser Asp Arg Lys Asp Gly Val Leu
675 680 685

Glu Glu Gln Ile Glu Arg Leu Gln Glu Lys Val Glu Ser Ala Gln Ser
690 695 700

Glu Gln Lys Asn Leu Phe Leu Val Ile Phe Gln Arg Phe Ile Met Ile
705 710 715 720

Leu Thr Glu His Leu Val Arg Cys Glu Thr Asp Gly Thr Ser Val Leu
725 730 735

Thr Pro Trp Tyr Lys Asn Cys Ile Glu Arg Leu Gln Gln Ile Phe Leu
740 745 750

Gln His His Gln Ile Ile Gln Gln Tyr Met Val Thr Leu Glu Asn Leu
755 760 765

Leu Phe Thr Ala Glu Leu Asp Pro His Ile Leu Ala Val Phe Gln Gln
770 775 780

Phe Cys Ala Leu Gln Ala
785 790

<210> 51

5

<211> 818
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 51

10

agtcctgtgt ccgggccccg aggcacagcc agggcaccag gtggagcacc agctacgcgt 60
ggcgcagcgc agcgtcccta gcaccgagcc tcccgcagcc gccgagatgc tgcgaacaga 120
gagctgccgc cccaggtcgc ccgccggaca ggtggccgcg gcgtccccgc tcctgctgct 180
gctgctgctg ctgccttggt gcgcgggcgc ctgccgaggt gctccaatat tacctcaagg 240
attacagcct gaacaacagc tacagttgtg gaatgagata gatgatactt gttcgtcttt 300

ES 2 731 653 T3

tctgtccatt gattctcagc ctcaggcatc caacgcactg gaggagcttt gctttatgat 360
tatgggaatg ctaccaaagc ctcaggaaca agatgaaaaa gataatacta aaaggttctt 420
atttcattat tcgaagacac agaagttggg caagtcaa atgtgtgtcgt cagttgtgca 480
tccgttgctg cagctcgttc ctcacctgca tgagagaaga atgaagagat tcagagtgga 540
cgaagaattc caaagtcctt ttgcaagtca aagtcgagga ttttttttat tcaggccacg 600
gaatggaaga aggtcagcag ggttcattta aaatggatgc cagctaattt tccacagagc 660
aatgctatgg aatacaaaat gtactgacat tttgttttct tctgaaaaaa atccttgcta 720
aatgtactct gttgaaaatc cctgtgttgt caatgttctc agttgtaaca atgttgtaaa 780
tgttcaattt gttgaaaatt aaaaaatcta aaaataaa 818

<210> 52

5

<211> 174

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Leu Arg Thr Glu Ser Cys Arg Pro Arg Ser Pro Ala Gly Gln Val
1 5 10 15

Ala Ala Ala Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Trp Cys
20 25 30

Ala Gly Ala Cys Arg Gly Ala Pro Ile Leu Pro Gln Gly Leu Gln Pro
35 40 45

Glu Gln Gln Leu Gln Leu Trp Asn Glu Ile Asp Asp Thr Cys Ser Ser
50 55 60

Phe Leu Ser Ile Asp Ser Gln Pro Gln Ala Ser Asn Ala Leu Glu Glu
65 70 75 80

Leu Cys Phe Met Ile Met Gly Met Leu Pro Lys Pro Gln Glu Gln Asp
85 90 95

Glu Lys Asp Asn Thr Lys Arg Phe Leu Phe His Tyr Ser Lys Thr Gln
100 105 110

Lys Leu Gly Lys Ser Asn Val Val Ser Ser Val Val His Pro Leu Leu
115 120 125

Gln Leu Val Pro His Leu His Glu Arg Arg Met Lys Arg Phe Arg Val
130 135 140

10

Asp Glu Glu Phe Gln Ser Pro Phe Ala Ser Gln Ser Arg Gly Tyr Phe
145 150 155 160

Leu Phe Arg Pro Arg Asn Gly Arg Arg Ser Ala Gly Phe Ile
165 170

<210> 53

<211> 5849
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 53
gcgttccttg cggcccggcc gacctcgcgg gcttgggcct gggcggggcac cgacggagcg 60
gccctggctg cagcctcccc gcgccagcga agacaggctg agatgcggct gctcctgctc 120
gtgccgctgc tgttggtcc agcggccggg tcctcggctc ccaaggtag gggcagagt 180
gacacctggg gacctggag ccagtggagc ccctgcagcc ggacctgtgg agggggtgtc 240
agcttccggg agcggccctg ctactcccag aggagagatg gaggtccag ctgctggggc 300
cccgcccgga gccaccgctc ttgtcgcacg gagagctgcc ccgacggcgc cggggacttc 360
cgggcccagc agtgcgcgga gttcgacgga gcggagtcc aggggcggcg gtatcgttg 420
ctgccctact acagcgcccc aaacaagtgt gaactgaact gcattcccaa gggggagaac 480
ttctactaca agcacaggga ggctgtggt gatgggacgc cctgcgagcc tggcaagagg 540
gatgtctgtg tggatggcag ctgccgggtt gtcggctgtg atcacgagct ggactcgtcc 600
aagcaggagg acaagtgtct gcgggtgtgg ggtgacggca cgacctgcta cccgctcgca 660
ggcaccttg acgctaata cctcagccga gctgtgaaga atgttcgtgg ggaatactac 720
ctcaatgggc actggaccat cgaggcggcc cgggccctgc cagcagccag caccatcctg 780
cattacgagc ggggtgctga gggggacctg gccctgagc gactccatgc cgggggcccc 840
acctcgagc ccctggctat cgagctcatc agccaggagc ccaaccccgg tgtgcactat 900
gagtaccacc tgccctgctg ccgcccagc cccggcttca gctggagcca cggctcatgg 960
agtgactgca gcgcggagtg tggcggaggt caccagtccc gcctggtgtt ctgcaccatc 1020
gacctgagg cctaccccga ccacatgtgc cagcgcagc cacggccagc tgaccggcgt 1080
tcctgcaatc ttcaccttg cccggagacc aagcgtgga aggcagggcc atgggacccc 1140
tgctcagcct cctgtggagg aggctcccag tcccgtccg tgtactgcat ctgctctgac 1200
ggggccggca tccaggaggc cgtggaggag gctgagtgtg ccgggctgcc tgggaagccc 1260
cctgccattc aggctgtaa cctgcagcgc tgtgcagcct ggagcccga gccctgggga 1320
gagtgttctg tcagttgtgg cgttggcgtc cggaagcgga gcgttacttg cgggggtgaa 1380
aggggttctt tgctccatac cgcagcgtgc tccttgaag accggccacc tctgactgag 1440
ccctgtgtgc atgaggactg cccctcctc agtgaccagg cctggcatgt tggcacctgg 1500

ES 2 731 653 T3

ggtctatgct ccaagagctg cagctcgggc actcggaggc gacaggcat ctgtgccatt 1560
 gggccgcccc gccactgcgg gagcctgcag cactccaagc ctgtggatgt ggagccttgt 1620
 aacacgcagc cctgtcatct ccccaggag gtccccagca tgcaggatgt gcacaccctt 1680
 gccagcaacc cctggatgcc gttgggacct caggagtccc ctgcctcaga ctccagaggc 1740
 cagtgggtggg cagcccagga acaccctca gccaggggtg accacagggg agaacgaggt 1800
 gacccagggg gcgaccaagg caccacctg tcagccctgg gcccgcctcc ctctctgcag 1860
 cagcccccat accgcaacc cctgcggtcg ggtcaggggc cccacgactg cagacacagt 1920
 cctcacgggt gctgccccga tggccacacg gcattctctg ggctcagtg gcaaggctgc 1980
 cctggggccc cctgtcagca gagcaggtag ggtgtctgcc ctgacagggg atctgtcgtt 2040
 gaggggcccc atcacgctgg ctgcacaaag tcgtatggtg gtgacagcac cgggggcatg 2100
 cccagggtcaa gggcagtggt ttctacagtc cacaacaccc accagcccca ggcccagcag 2160
 aatgagccca gtgagtgcg gggctcccag tttggctgtt gctatgacaa cgtggccact 2220
 gcagccgggt ctcttgggga aggtctgtgt ggcagccca gccatgccta ccccgctcgg 2280
 tgcctgtctg ccagtgccta tggctcttgc gcagactggg ctgcccgtct gtacttcgtt 2340
 gcctctgtgg gccaatgtaa ccgcttctgg tatggcggt gccatggcaa tgccaataac 2400
 tttgcctcgg agcaagagt catgagcagc tgccagggat ctctccatgg gcccgtcgt 2460
 cccagcctg gggcttctgg aaggagcacc cacacggatg gtggcggcag cagtctgca 2520
 ggcgagcagg aaccagcca gcacaggaca ggggccgagg tgcagagaaa gccctggcct 2580
 tctggtgggt tctggcgga agaccaacag cctgggccag gggaggcccc ccacaccag 2640
 gcctttggag aatggccatg ggggcaggag cttgggtcca gggccctgg actgggtgga 2700
 gatgccggat caccagcgcc accctccac agctcctcct acaggattag cttggcagg 2760
 gtggagccct cgttgggtgca ggcagccctg gggcagttgg tgcggctctc ctgctcagac 2820
 gacactgccc cggaatccca ggctgcctgg cagaaagatg gccagcccat ctctctgac 2880
 aggcacaggc tgcagttcga cggatccctg atcatccacc cctgcaggc agaggacgcg 2940
 ggcacctaca gctgtggcag caccggcca ggcgcgact ccagaaagat ccaacttcgc 3000
 atcatagggg gtgacatggc cgtgctgtct gaggctgagc tgagccgctt ccctcagccc 3060
 agggaccagc ctgaggactt tggccaagcg ggggtctctg gggccctggg ggccatcccc 3120
 tcttcacacc cacagcctgc aaacaggctg cgtttggacc agaaccagcc ccgggtggtg 3180
 gatgccagtc caggccagcg gatccggatg acctgcctg ccgaaggctt cccgccccca 3240
 gccatcgagt ggcagagaga tgggcagcct gtctctctc ccagacacca gctgcagcct 3300
 gatggctccc tggtcattag ccgagtggct gtagaagatg gcggcttcta cactgtgtc 3360
 gctttcaatg ggcaggaccg agaccagcga tgggtccagc tcagagttct gggggagctg 3420

ES 2 731 653 T3

acaatctcag gactgcccc tactgtgaca gtgccagagg gtgatacggc caggctattg	3480
tgtgtggttag caggagaaag tgtgaacatc aggtggtcca ggaacgggct acctgtgcag	3540
gctgatggcc accgtgtcca ccagtcccca gatggcacgc tgctcattta caacttgccg	3600
gccagggatg agggctccta cacgtgcagt gcctaccagg ggagccaggc agtcagccgc	3660
agcaccgagg tgaagggtgt ctcaccagca cccaccgcc agcccaggga ccctggcagg	3720
gactgcgtcg accagccaga gctggccaac tgtgatttga tcctgcaggc ccagctttgt	3780
ggcaatgagt attactccag cttctgctgt gccagctgtt cacgtttcca gcctcacgct	3840
cagcccatct ggcagtaggg atgaaggcta gttccagccc cagtccaaaa tagttcatag	3900
ggctagggag aaaggaagat ggactcttgg cttcctctct ctggctggca aaggagtta	3960
tcttctggaa tacattagct ctttcaaaaa cccaccaggt gtttagcctc aacggcagcc	4020
agttaccagc ttctctctgt agccttcagc agtgtttgca tctctgacat aaccacaggc	4080
tgctgttttc aagaagagca atctgttttg ataagaaaa cctttacttt acagcttccc	4140
tttataatth gttacacagg aatagttaaa tgcatttggt tgtttgtttt ttgagacaga	4200
gtttcactct tgttgcccag gctggagggc aatggcgcca tctcagctca ctgcaacctc	4260
cgtctcctgg gttcttgatt ctctgtgtc agccttctga gtagctagga ttacagatgc	4320
ctatcaccat gcctgggtaa tttttgtatt tttagttgag atggggtttc accatgttgg	4380
ccaggtggt ctcgaacttc tgacctcaga tgatctgccc gcctcagcct cccaaagtgc	4440
tgggattaca ggcatgagcc accacgcca gccatcaatg cttttttttt attttttttt	4500
tgagacagag tttcgactt cttgccagg ctggagtaca atggtgcat cttggctcac	4560
tgcaacctcc acctcctggg ttcaagcgct tctccagcct cagcctcctg agtagctggg	4620
attacaggta tgtgccacca tgctgggcta attttgtatt tttagtagag acggggtttc	4680
tccatgttgg tcagactggt cttgaactcc cgacctcagg taatccgccc gcctcgccct	4740
cccaaatgc tgggattaga ggtgtgagcc actgtgcca gccatcaat gtgtttttaa	4800
gctagctgtc agggttccac ttaattttaa gctgggcagg gagatgtgta atgatttcaa	4860
agttaacacc tgtttgtttt ctaaagggca tgccaagtcc tgctgtatca gggaagtatt	4920
ctgtgctaaa atcagcgatg gttcattgct ctagtctctc tcacccttct aggcagtgca	4980
tcagtacgt ctaaatctgg tgacaggggt taacagcata acccttggtg gcaaatgga	5040
atagatgtta agacctcaa tagggatttg ggatgaaaca gctgcagtta gcaactgtat	5100
ctgagcatga aagaactgga aacgctcctt acgtcgagat gttggacctt gaagccctcc	5160
tgaggccaac atgcaaatct ggctgtgacg gttcatctga cacctgtgta aagctgacca	5220
gcctgctctg tacagtgaca atgaggagcc cctctcttcc ttaagtagga atctgtgaag	5280

ES 2 731 653 T3

```

caaaatgttt gctgccaaag acaaatcaga ctgtcagtca ttaaaaacag cattagcagg 5340
atgaggatag caatggggaa gggttgtggg caatgcagta acagggaaat ggcttcagaa 5400
atggtttgag ttggaagaca acattcttca tctctcagga cttctaattc cttgatgcta 5460
aaagaagagg catggattct atgagcttcc aagtcctttt ccactttaac cttctacaaa 5520
tctttcagag gactgcctag tagcaaaggt tattcctgga cacaggaaag acgggcatta 5580
cagggaccaaa agctctgaaa ggtgactttt attaccaaca cactggctgg aaaagggaca 5640
aaccacatca cgggtgagtg atacttctca gtcttctcta ctcatccaac aaaggaaatg 5700
tgggctgggg cagaggtctt ttttcattta atactggaaa aatattgaag agcatccatg 5760
ttcacttatg gctgggtttt ctatagaaat tggaaaataa aggccacttt tttgaaatcc 5820
ccagtttaat taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5849

```

<210> 54

5

<211> 1251

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

```

Met Arg Leu Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ala Pro Ala Pro Gly
1           5           10           15

```

```

Ser Ser Ala Pro Lys Val Arg Arg Gln Ser Asp Thr Trp Gly Pro Trp
          20           25           30

```

```

Ser Gln Trp Ser Pro Cys Ser Arg Thr Cys Gly Gly Gly Val Ser Phe
35           40           45

```

```

Arg Glu Arg Pro Cys Tyr Ser Gln Arg Arg Asp Gly Gly Ser Ser Cys
50           55           60

```

```

Val Gly Pro Ala Arg Ser His Arg Ser Cys Arg Thr Glu Ser Cys Pro
65           70           75           80

```

```

Asp Gly Ala Arg Asp Phe Arg Ala Glu Gln Cys Ala Glu Phe Asp Gly
85           90           95

```

```

Ala Glu Phe Gln Gly Arg Arg Tyr Arg Trp Leu Pro Tyr Tyr Ser Ala
100           105           110

```

```

Pro Asn Lys Cys Glu Leu Asn Cys Ile Pro Lys Gly Glu Asn Phe Tyr
115           120           125

```

```

Tyr Lys His Arg Glu Ala Val Val Asp Gly Thr Pro Cys Glu Pro Gly
130           135           140

```

10

ES 2 731 653 T3

Lys Arg Asp Val Cys Val Asp Gly Ser Cys Arg Val Val Gly Cys Asp
 145 150 155 160
 His Glu Leu Asp Ser Ser Lys Gln Glu Asp Lys Cys Leu Arg Cys Gly
 165 170 175
 Gly Asp Gly Thr Thr Cys Tyr Pro Val Ala Gly Thr Phe Asp Ala Asn
 180 185 190
 Asp Leu Ser Arg Ala Val Lys Asn Val Arg Gly Glu Tyr Tyr Leu Asn
 195 200 205
 Gly His Trp Thr Ile Glu Ala Ala Arg Ala Leu Pro Ala Ala Ser Thr
 210 215 220
 Ile Leu His Tyr Glu Arg Gly Ala Glu Gly Asp Leu Ala Pro Glu Arg
 225 230 235 240
 Leu His Ala Arg Gly Pro Thr Ser Glu Pro Leu Val Ile Glu Leu Ile
 245 250 255
 Ser Gln Glu Pro Asn Pro Gly Val His Tyr Glu Tyr His Leu Pro Leu
 260 265 270
 Arg Arg Pro Ser Pro Gly Phe Ser Trp Ser His Gly Ser Trp Ser Asp
 275 280 285
 Cys Ser Ala Glu Cys Gly Gly Gly His Gln Ser Arg Leu Val Phe Cys
 290 295 300
 Thr Ile Asp His Glu Ala Tyr Pro Asp His Met Cys Gln Arg Gln Pro
 305 310 315 320
 Arg Pro Ala Asp Arg Arg Ser Cys Asn Leu His Pro Cys Pro Glu Thr
 325 330 335
 Lys Arg Trp Lys Ala Gly Pro Trp Ala Pro Cys Ser Ala Ser Cys Gly
 340 345 350
 Gly Gly Ser Gln Ser Arg Ser Val Tyr Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ala
 355 360 365
 Gly Ile Gln Glu Ala Val Glu Glu Ala Glu Cys Ala Gly Leu Pro Gly
 370 375 380
 Lys Pro Pro Ala Ile Gln Ala Cys Asn Leu Gln Arg Cys Ala Ala Trp
 385 390 395 400

ES 2 731 653 T3

Ser Pro Glu Pro Trp Gly Glu Cys Ser Val Ser Cys Gly Val Gly Val
 405 410 415
 Arg Lys Arg Ser Val Thr Cys Arg Gly Glu Arg Gly Ser Leu Leu His
 420 425 430
 Thr Ala Ala Cys Ser Leu Glu Asp Arg Pro Pro Leu Thr Glu Pro Cys
 435 440 445
 Val His Glu Asp Cys Pro Leu Leu Ser Asp Gln Ala Trp His Val Gly
 450 455 460
 Thr Trp Gly Leu Cys Ser Lys Ser Cys Ser Ser Gly Thr Arg Arg Arg
 465 470 475 480
 Gln Val Ile Cys Ala Ile Gly Pro Pro Ser His Cys Gly Ser Leu Gln
 485 490 495
 His Ser Lys Pro Val Asp Val Glu Pro Cys Asn Thr Gln Pro Cys His
 500 505 510
 Leu Pro Gln Glu Val Pro Ser Met Gln Asp Val His Thr Pro Ala Ser
 515 520 525
 Asn Pro Trp Met Pro Leu Gly Pro Gln Glu Ser Pro Ala Ser Asp Ser
 530 535 540
 Arg Gly Gln Trp Trp Ala Ala Gln Glu His Pro Ser Ala Arg Gly Asp
 545 550 555 560
 His Arg Gly Glu Arg Gly Asp Pro Arg Gly Asp Gln Gly Thr His Leu
 565 570 575
 Ser Ala Leu Gly Pro Ala Pro Ser Leu Gln Gln Pro Pro Tyr Gln Gln
 580 585 590
 Pro Leu Arg Ser Gly Ser Gly Pro His Asp Cys Arg His Ser Pro His
 595 600 605
 Gly Cys Cys Pro Asp Gly His Thr Ala Ser Leu Gly Pro Gln Trp Gln
 610 615 620
 Gly Cys Pro Gly Ala Pro Cys Gln Gln Ser Arg Tyr Gly Cys Cys Pro
 625 630 635 640
 Asp Arg Val Ser Val Ala Glu Gly Pro His His Ala Gly Cys Thr Lys
 645 650 655

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

[illegible]

ES 2 731 653 T3

Pro Val Gln Ala Asp Gly His Arg Val His Gln Ser Pro Asp Gly
1145 1150 1155

Thr Leu Leu Ile Tyr Asn Leu Arg Ala Arg Asp Glu Gly Ser Tyr
1160 1165 1170

Thr Cys Ser Ala Tyr Gln Gly Ser Gln Ala Val Ser Arg Ser Thr
1175 1180 1185

Glu Val Lys Val Val Ser Pro Ala Pro Thr Ala Gln Pro Arg Asp
1190 1195 1200

Pro Gly Arg Asp Cys Val Asp Gln Pro Glu Leu Ala Asn Cys Asp
1205 1210 1215

Leu Ile Leu Gln Ala Gln Leu Cys Gly Asn Glu Tyr Tyr Ser Ser
1220 1225 1230

Phe Cys Cys Ala Ser Cys Ser Arg Phe Gln Pro His Ala Gln Pro
1235 1240 1245

Ile Trp Gln
1250

<210> 55

5 <211> 3851

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 55

cgcaaagccg ccgggctgct gcgcccagag ccagccggag ccggagccgg agcccgaact	60
gcagctccag cccagccgt gcggagccgc agcccaggcc ggggcccggc ggggctcatg	120
gacagcgggg cgggcggccg gcgctgcccg gaggcggccc tcctgattct ggggcctccc	180
aggatggagc acctgaggca cagcccaggc cctggggggc aacggctact gctgccctcc	240
atgctgctag cactgctgct cctgctggct ccatccccag gccacgccac tcgggtagtg	300
tacaaggtgc cggaggaaca gccacccaac accctcattg ggagcctcgc agccgactat	360
ggttttccag atgtggggca cctgtacaag ctagaggtgg gtgccccgta ctttcgcgtg	420
gatggcaaga caggtgacat ttccaccacc gagacctcca tcgaccgtga ggggctccgt	480
gaatgccaga accagctccc tggatgatccc tgcacccctgg agtttgaggt atctatcaca	540
gacctcgtgc agaattggcag cccccggctg ctagagggcc agatagaagt acaagacatc	600
aatgacaaca cacccaactt cgcctcacca gtcactcctc tggccatccc tgagaacacc	660
aacatcggt cactcttccc catcccgctg gcttcagacc gtgatgctgg tcccaacggt	720
gtggcatcct atgagctgca ggctgggcct gaggcccagg agctatttgg gctgcaggtg	780

10

ES 2 731 653 T3

gcagaggacc	aggaggagaa	gcaaccacag	ctcattgtga	tgggcaacct	ggaccgtgag	840
cgctgggact	cctatgacct	caccatcaag	gtgcaggatg	gcggcagccc	cccacgcgcc	900
agcagtgccc	tgctgcgtgt	caccgtgctt	gacaccaatg	acaacgcccc	caagtttgag	960
cggccctcct	atgaggccga	actatctgag	aatagcccca	taggccactc	ggcatccag	1020
gtgaaggcca	atgactcaga	ccaaggtgcc	aatgcagaaa	tcgaatacac	attccaccag	1080
gcgcccgaag	ttgtgaggcg	tcttcttcga	ctggacagga	acactggact	tatcactgtt	1140
cagggcccg	tggaaccgtga	ggacctaagc	accctgcgct	tctcagtgt	tgctaaggac	1200
cgaggcacca	accccaagag	tgcccgtgcc	caggtggttg	tgaccgtgaa	ggacatgaat	1260
gacaatgccc	ccaccattga	gatccggggc	atagggctag	tgactcatca	agatgggatg	1320
gctaacatct	cagaggatgt	ggcagaggag	acagctgtgg	ccctgggtgca	ggtgtctgac	1380
cgagatgagg	gagagaatgc	agctgtcacc	tgtgtggtgg	caggtgatgt	gcccttccag	1440
ctgcgccagg	ccagttagac	aggcagttag	agcaagaaga	agtatttcct	gcagactacc	1500
accccgctag	actacgagaa	ggtcaaagac	tacaccattg	agattgtggc	tgtggactct	1560
ggcaaccccc	cactctccag	cactaactcc	ctcaaggtgc	aggtgggtga	cgtcaatgac	1620
aacgcacctg	tcttctactca	gagtgtcact	gaggtcgctt	tcccggaaaa	caacaagcct	1680
ggtgaagtga	ttgctgagat	cactgccagt	gatgctgact	ctggctctaa	tgctgagctg	1740
gtttactctc	tggaagcctga	gccggctgct	aagggcctct	tcaccatctc	acccgagact	1800
ggagagatcc	aggtgaagac	atctctggat	cgggaacagc	gggagagcta	tgagttgaag	1860
gtggtggcag	ctgaccgggg	cagtcctagc	ctccagggca	cagccactgt	ccttgtcaat	1920
gtgctggact	gcaatgacaa	tgaccccaaa	tttatgtctga	gtggctacaa	cttctcagtg	1980
atggagaaca	tgccagcact	gagtcagctg	ggcatggtga	ctgtcattga	tggaagacaag	2040
ggggagaatg	cccaggtgca	gctctcagtg	gagcaggaca	acggtgactt	tggttatccag	2100
aatggcacag	gcaccatcct	atccagcctg	agctttgatc	gagagcaaca	aagcacctac	2160
accttccagc	tgaaggcagt	ggatggtggc	gtccacctc	gctcagctta	cgttggtgtc	2220
accatcaatg	tgctggacga	gaatgacaac	gcaccctata	tcactgcccc	ttctaaccac	2280
tctcacaagc	tgctgacccc	ccagacacgt	cttggtgaga	cggtcagcca	ggtggcagcc	2340
gaggactttg	actctggtgt	caatgctgag	ctgatctaca	gcattgcagg	tggaaccctt	2400
tatggactct	tccagattgg	gtcacattca	ggtgccatca	ccctggagaa	ggagattgag	2460
cggcgccacc	atgggctaca	ccgcctggtg	gtgaaggtca	gtgaccgcgg	caagccccc	2520
cgctatggca	cagccttggt	ccatctttat	gtcaatgaga	ctctggccaa	ccgcacgctg	2580
ctggagagcc	tcctggggcca	cagcctggac	acgccgctgg	atattgacat	tgctggggat	2640

ES 2 731 653 T3

```

ccagaatatg agcgcgtccaa gcagcgtggc aacattctct ttggtgtggt ggctggtgtg 2700
gtggccgtgg ccttgctcat cgccctggcg gttcttgtgc gctactgcag acagcgggag 2760
gccaaaagtg gttaccaggc tggtaagaag gagaccaagg acctgtatgc ccccaagccc 2820
agtggcaagg cctccaaggg aaacaaaagc aaaggcaaga agagcaagtc cccaaagccc 2880
gtgaagccag tggaggacga ggatgaggcc gggctgcaga agtccctcaa gttcaacctg 2940
atgagcgatg cccctgggga cagtccccgc atccacctgc ccctcaacta cccaccaggc 3000
agccctgacc tgggcccga ctatcgctct aactccccac tgccttccat ccagctgcag 3060
ccccagtcac cctcagcctc caagaagcac caggtgggtac aggacctgcc acctgcaaac 3120
acattcgtgg gcaccgggga caccacgtcc acgggctctg agcagtactc cgactacagc 3180
taccgcacca acccccccaa ataccacagc aagcaggtag gccagccctt tcagctcagc 3240
acacccacgc cctacccca cccctaccac ggagccatct ggaccgaggt gtgggagtga 3300
tggagcaggt ttactgtgcc tgcccgtgtt gggggccagc ctgagccagc agtgggaggt 3360
ggggcccttag tgcctcaccg ggcacacgga ttagctgag tgaagattaa gggaggggtg 3420
gctctgtggt ctctccctg ccctctcccc actggggaga gacctgtgat ttgccaagtc 3480
cctggaccct ggaccagcta ctgggcctta tgggttgggg gtggtaggca ggtgagcgta 3540
agtggggagg gaaatgggta agaagtctac tccaaacctt ggtctctatg tcagaccaga 3600
cctaggtgct tctctaggag ggaaacaggg agacctgggg tcctgtggat aactgagtgg 3660
ggagtctgcc aggggagggc accttcccat tgtgccttct gtgtgtattg tgcattaacc 3720
tcttcctcac cactaggctt ctggggcttg gtcccatatg cccttgacct tgacaataaa 3780
gttctctatt ttggaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840
aaaaaaaaa a 3851

```

<210> 56

5 <211> 1060

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

```

Met Asp Ser Gly Ala Gly Gly Arg Arg Cys Pro Glu Ala Ala Leu Leu
1          5          10          15

```

```

Ile Leu Gly Pro Pro Arg Met Glu His Leu Arg His Ser Pro Gly Pro
          20          25          30

```

```

Gly Gly Gln Arg Leu Leu Leu Pro Ser Met Leu Leu Ala Leu Leu Leu
          35          40          45

```

```

Leu Leu Ala Pro Ser Pro Gly His Ala Thr Arg Val Val Tyr Lys Val
50          55          60

```

10

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

305		310		315		320									
Gln	Ala	Pro	Glu	Val	Val	Arg	Arg	Leu	Leu	Arg	Leu	Asp	Arg	Asn	Thr
			325						330					335	
Gly	Leu	Ile	Thr	Val	Gln	Gly	Pro	Val	Asp	Arg	Glu	Asp	Leu	Ser	Thr
			340					345					350		
Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Leu	Ala	Lys	Asp	Arg	Gly	Thr	Asn	Pro	Lys	Ser
		355					360					365			
Ala	Arg	Ala	Gln	Val	Val	Val	Thr	Val	Lys	Asp	Met	Asn	Asp	Asn	Ala
	370					375					380				
Pro	Thr	Ile	Glu	Ile	Arg	Gly	Ile	Gly	Leu	Val	Thr	His	Gln	Asp	Gly
385					390					395					400
Met	Ala	Asn	Ile	Ser	Glu	Asp	Val	Ala	Glu	Glu	Thr	Ala	Val	Ala	Leu
				405					410					415	
Val	Gln	Val	Ser	Asp	Arg	Asp	Glu	Gly	Glu	Asn	Ala	Ala	Val	Thr	Cys
			420					425					430		
Val	Val	Ala	Gly	Asp	Val	Pro	Phe	Gln	Leu	Arg	Gln	Ala	Ser	Glu	Thr
		435					440					445			
Gly	Ser	Asp	Ser	Lys	Lys	Lys	Tyr	Phe	Leu	Gln	Thr	Thr	Thr	Pro	Leu
	450					455					460				
Asp	Tyr	Glu	Lys	Val	Lys	Asp	Tyr	Thr	Ile	Glu	Ile	Val	Ala	Val	Asp
465					470					475					480
Ser	Gly	Asn	Pro	Pro	Leu	Ser	Ser	Thr	Asn	Ser	Leu	Lys	Val	Gln	Val
				485					490					495	
Val	Asp	Val	Asn	Asp	Asn	Ala	Pro	Val	Phe	Thr	Gln	Ser	Val	Thr	Glu
			500					505					510		
Val	Ala	Phe	Pro	Glu	Asn	Asn	Lys	Pro	Gly	Glu	Val	Ile	Ala	Glu	Ile
		515					520					525			
Thr	Ala	Ser	Asp	Ala	Asp	Ser	Gly	Ser	Asn	Ala	Glu	Leu	Val	Tyr	Ser
	530					535					540				
Leu	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Ala	Lys	Gly	Leu	Phe	Thr	Ile	Ser	Pro	Glu
545					550					555					560

ES 2 731 653 T3

Thr	Gly	Glu	Ile	Gln	Val	Lys	Thr	Ser	Leu	Asp	Arg	Glu	Gln	Arg	Glu		
				565					570					575			
Ser	Tyr	Glu	Leu	Lys	Val	Val	Ala	Ala	Asp	Arg	Gly	Ser	Pro	Ser	Leu		
			580					585					590				
Gln	Gly	Thr	Ala	Thr	Val	Leu	Val	Asn	Val	Leu	Asp	Cys	Asn	Asp	Asn		
		595					600					605					
Asp	Pro	Lys	Phe	Met	Leu	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Ser	Val	Met	Glu	Asn		
	610					615					620						
Met	Pro	Ala	Leu	Ser	Pro	Val	Gly	Met	Val	Thr	Val	Ile	Asp	Gly	Asp		
625					630					635					640		
Lys	Gly	Glu	Asn	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Ser	Val	Glu	Gln	Asp	Asn	Gly		
				645				650						655			
Asp	Phe	Val	Ile	Gln	Asn	Gly	Thr	Gly	Thr	Ile	Leu	Ser	Ser	Leu	Ser		
		660						665					670				
Phe	Asp	Arg	Glu	Gln	Gln	Ser	Thr	Tyr	Thr	Phe	Gln	Leu	Lys	Ala	Val		
		675					680					685					
Asp	Gly	Gly	Val	Pro	Pro	Arg	Ser	Ala	Tyr	Val	Gly	Val	Thr	Ile	Asn		
	690					695					700						
Val	Leu	Asp	Glu	Asn	Asp	Asn	Ala	Pro	Tyr	Ile	Thr	Ala	Pro	Ser	Asn		
705				710						715					720		
Thr	Ser	His	Lys	Leu	Leu	Thr	Pro	Gln	Thr	Arg	Leu	Gly	Glu	Thr	Val		
			725						730					735			
Ser	Gln	Val	Ala	Ala	Glu	Asp	Phe	Asp	Ser	Gly	Val	Asn	Ala	Glu	Leu		
			740					745				750					
Ile	Tyr	Ser	Ile	Ala	Gly	Gly	Asn	Pro	Tyr	Gly	Leu	Phe	Gln	Ile	Gly		
	755						760					765					
Ser	His	Ser	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Glu	Lys	Glu	Ile	Glu	Arg	Arg	His		
	770					775					780						
His	Gly	Leu	His	Arg	Leu	Val	Val	Lys	Val	Ser	Asp	Arg	Gly	Lys	Pro		
785					790					795					800		
Pro	Arg	Tyr	Gly	Thr	Ala	Leu	Val	His	Leu	Tyr	Val	Asn	Glu	Thr	Leu		
				805					810					815			

ES 2 731 653 T3

Ala Asn Arg Thr Leu Leu Glu Thr Leu Leu Gly His Ser Leu Asp Thr
820 825 830

Pro Leu Asp Ile Asp Ile Ala Gly Asp Pro Glu Tyr Glu Arg Ser Lys
835 840 845

Gln Arg Gly Asn Ile Leu Phe Gly Val Val Ala Gly Val Val Ala Val
850 855 860

Ala Leu Leu Ile Ala Leu Ala Val Leu Val Arg Tyr Cys Arg Gln Arg
865 870 875 880

Glu Ala Lys Ser Gly Tyr Gln Ala Gly Lys Lys Glu Thr Lys Asp Leu
885 890 895

Tyr Ala Pro Lys Pro Ser Gly Lys Ala Ser Lys Gly Asn Lys Ser Lys
900 905 910

Gly Lys Lys Ser Lys Ser Pro Lys Pro Val Lys Pro Val Glu Asp Glu
915 920 925

Asp Glu Ala Gly Leu Gln Lys Ser Leu Lys Phe Asn Leu Met Ser Asp
930 935 940

Ala Pro Gly Asp Ser Pro Arg Ile His Leu Pro Leu Asn Tyr Pro Pro
945 950 955 960

Gly Ser Pro Asp Leu Gly Arg His Tyr Arg Ser Asn Ser Pro Leu Pro
965 970 975

Ser Ile Gln Leu Gln Pro Gln Ser Pro Ser Ala Ser Lys Lys His Gln
980 985 990

Val Val Gln Asp Leu Pro Pro Ala Asn Thr Phe Val Gly Thr Gly Asp
995 1000 1005

Thr Thr Ser Thr Gly Ser Glu Gln Tyr Ser Asp Tyr Ser Tyr Arg
1010 1015 1020

Thr Asn Pro Pro Lys Tyr Pro Ser Lys Gln Val Gly Gln Pro Phe
1025 1030 1035

Gln Leu Ser Thr Pro Gln Pro Leu Pro His Pro Tyr His Gly Ala
1040 1045 1050

Ile Trp Thr Glu Val Trp Glu
1055 1060

<210> 57

5 <211> 3393
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 57

ES 2 731 653 T3

cctgcctgcc	tccctgcgca	cccgcagcct	cccccgctgc	ctccctaggg	ctcccctccg	60
gccgccagcg	cccatTTTTc	attccctaga	tagagatact	ttgcgcgcac	acacatacat	120
acgcgcgcaa	aaaggaaaaa	aaaaaaaaaa	agcccaccct	ccagcctcgc	tgcaaagaga	180
aaaccggagc	agccgcagct	cgcagctcgc	agctcgcagc	ccgcagcccg	cagaggacgc	240
ccagagcggc	gagcgggagg	gcagacggac	cgacggactc	gcgccgcgtc	cacctgtcgg	300
ccggggcccag	ccgagcgcgc	agcggggcacg	ccgcgcgcgc	ggagcagccg	tgcccgcgcg	360
ccggggccccg	cgccaggggc	cacacgctcc	cgcccccta	cccggcccgg	gcgggagttt	420
gcacctctcc	ctgcccggt	gctcgagctg	ccgttgcaaa	gccaactttg	gaaaaagttt	480
tttgggggag	acttgggcct	tgagggtccc	agctccgcgc	tttccgattt	tgggggcctt	540
tccagaaaat	gttgcaaaaa	agctaagccg	gcgggcagag	gaaaacgcct	gtagccggcg	600
agtgaagacg	aaccatcgac	tgccgtgttc	cttttctct	tggagggttg	agtcccctgg	660
gcgccccac	acggctagac	gcctcggctg	gttcgcgcgc	cagccccccg	gccgtggatg	720
ctcactcggg	ctcgggatcc	gccaggtag	cgccctcgga	cccaggctct	gcgccaggt	780
cctcccctgc	cccccagcga	cggagccggg	gccggggggc	gcggcgcccg	ggggccatgc	840
gggtgagccg	cggctgcaga	ggcctgagcg	cctgatcgcc	gcggacccga	gccgagccca	900
ccccctccc	cagcccccca	ccctggccgc	gggggcggcg	cgctcgatct	acgcgtccgg	960
ggccccgcgg	ggccggggcc	ggagtgcgca	tgaatcgctg	ctgggcgctc	ttcctgtctc	1020
tctgtctgta	cctgcgtctg	gtcagcgcgc	agggggaccc	cattcccag	gagctttatg	1080
agatgctgag	tgaccactcg	atccgctcct	ttgatgatct	ccaacgcctg	ctgcacggag	1140
accccgagga	ggaagatggg	gccgagttgg	acctgaacat	gacccgctcc	cactctggag	1200
gcgagctgga	gagcttggct	cgtggaagaa	ggagcctggg	ttccctgacc	attgctgagc	1260
cggccatgat	cgccgagtgc	aagacgcgca	ccgaggtgtt	cgagatctcc	cggcgcctca	1320
tagaccgcac	caacgcaca	ttcctggtgt	ggccgcctcg	tgtggagggtg	cagcgtgct	1380
ccggctgctg	caacaaccgc	aacgtgcagt	gccgccccac	ccagggtgcag	ctgcgacctg	1440
tccaggtgag	aaagatcgag	attgtgcgga	agaagccaat	ctttaagaag	gccacggtga	1500
cgctggaaga	ccacctggca	tgcaagtgtg	agacagtggc	agctgcacgg	cctgtgaccc	1560
gaagcccggg	gggttcccag	gagcagcgag	ccaaaacgcc	ccaaactcgg	gtgaccattc	1620
ggacggtgcg	agtcgcgcgc	cccccaagg	gcaagcaccg	gaaattcaag	cacacgcatg	1680

ES 2 731 653 T3

```

acaagacggc actgaaggag acccttggag cctaggggca tcggcaggag agtgtgtggg 1740
cagggttatt taatatggta tttgctgtat tgcccccatt gggtccttgg agtgataata 1800
ttgtttccct cgtccgtctg tctcgatgcc tgattcggac ggccaatggg gcttccccca 1860
cccctccacg tgtccgtcca cccttccatc agcgggtctc ctcccagcgg cctccggcgt 1920
cttgcccagc agctcaagaa gaaaaagaag gactgaactc catcgccatc ttcttccctt 1980
aactccaaga acttgggata agagtgtgag agagactgat ggggtcgctc tttgggggaa 2040
acgggctcct tcccctgcac ctggcctggg ccacacctga gcgctgtgga ctgtcctgag 2100
gagccctgag gacctctcag catagcctgc ctgatccctg aaccctggc cagctctgag 2160
gggaggcacc tccaggcagg ccaggctgcc tcggactcca tggctaagac cacagacggg 2220
cacacagact ggagaaaacc cctcccacgg tgcccaaaca ccagtcacct cgtctccctg 2280
gtgcctctgt gcacagtggc ttcttttctg tttcgttttg aagacgtgga ctctcttgg 2340
tgggtgtggc cagcacacca agtggctggg tgccctctca ggtgggttag agatggagtt 2400
tgctgttgag gtggctgtag atgggtgacct gggatatccc tgccctctgc cacccttcc 2460
tccccacact ccactctgat tcacctcttc ctctggttcc tttcatctct ctacctccac 2520
cctgcatttt cctcttgttc tggcccttca gtctgtcca ccaaggggct cttgaacccc 2580
ttattaaggc ccagatgat ccagtcact cctctctagg gcagaagact agaggccagg 2640
gcagcaaggg acctgctcat catattccaa ccagccacg actgccatgt aaggttgtgc 2700
aggggtgtga ctgcacaagg acattgtatg caggggagcac tgttcacatc atagataaag 2760
ctgatttgta tatttattat gacaatttct ggcagatgta ggtaaagagg aaaaggatcc 2820
ttttcctaata tcacacaaag actccttgtg gactggctgt gccctgatg cagcctgtgg 2880
cttgagtggt ccaaatagga gggagactgt ggtaggggca gggaggcaac actgctgtcc 2940
acatgacctc catttcccaa agtcctctgc tccagcaact gcccttccag gtgggtgtgg 3000
gacacctggg agaaggtctc caaggagggg tgcagccctc ttgcccgcac ccctccctgc 3060
ttgcacactt ccccatcttt gatccttctg agctccacct ctggtggctc ctctaggaa 3120
accagctcgt gggctgggaa tgggggagag aagggaaaag atccccaaga cccctgggg 3180
tgggatctga gctcccacct cccttcccac ctactgcact ttcccccttc ccgccttcca 3240
aaacctgctt ccttcagttt gtaaagtcgg tgattatatt tttgggggct ttccttttat 3300
tttttaaatg taaaatttat ttatattccg tatttaaagt tgtaaaaaaa aataaccaca 3360
aaacaaaacc aaatgaaaaa aaaaaaaaaa aaa 3393

```

<210> 58

5

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

ES 2 731 653 T3

Met Asn Arg Cys Trp Ala Leu Phe Leu Ser Leu Cys Cys Tyr Leu Arg
1 5 10 15

Leu Val Ser Ala Glu Gly Asp Pro Ile Pro Glu Glu Leu Tyr Glu Met
20 25 30

Leu Ser Asp His Ser Ile Arg Ser Phe Asp Asp Leu Gln Arg Leu Leu
35 40 45

His Gly Asp Pro Gly Glu Glu Asp Gly Ala Glu Leu Asp Leu Asn Met
50 55 60

Thr Arg Ser His Ser Gly Gly Glu Leu Glu Ser Leu Ala Arg Gly Arg
65 70 75 80

Arg Ser Leu Gly Ser Leu Thr Ile Ala Glu Pro Ala Met Ile Ala Glu
85 90 95

Cys Lys Thr Arg Thr Glu Val Phe Glu Ile Ser Arg Arg Leu Ile Asp
100 105 110

Arg Thr Asn Ala Asn Phe Leu Val Trp Pro Pro Cys Val Glu Val Gln
115 120 125

Arg Cys Ser Gly Cys Cys Asn Asn Arg Asn Val Gln Cys Arg Pro Thr
130 135 140

Gln Val Gln Leu Arg Pro Val Gln Val Arg Lys Ile Glu Ile Val Arg
145 150 155 160

Lys Lys Pro Ile Phe Lys Lys Ala Thr Val Thr Leu Glu Asp His Leu
165 170 175

Ala Cys Lys Cys Glu Thr Val Ala Ala Ala Arg Pro Val Thr Arg Ser
180 185 190

Pro Gly Gly Ser Gln Glu Gln Arg Ala Lys Thr Pro Gln Thr Arg Val
195 200 205

Thr Ile Arg Thr Val Arg Val Arg Arg Pro Pro Lys Gly Lys His Arg
210 215 220

Lys Phe Lys His Thr His Asp Lys Thr Ala Leu Lys Glu Thr Leu Gly
225 230 235 240
Ala

<210> 59

5

<211> 1149

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

<400> 59

ES 2 731 653 T3

```

aacaagggag gtgctgcagt tggcggtcgg gctagagaag agagggcgct gcgcttgca 60
gctgggcttg tgagtggggc tgccgagagg gcaggcgtgg ggcgaggcca aaggactgaa 120
cccgaggag cgtcacgggc gccggggcgg ctgccgacgg cgggactggg ttttctatca 180
gatgttccac gtaataatgc tggagttaag aagtttccat tattttgctc caaaccagaa 240
gactctgttc cctgtatata gaataggagt aatatttgaa aacaactggc tgatgtttaa 300
aactgaagat tgtcatgatt gtttatccta atcccaatgc tgaagtaaga ttgtcttgga 360
aatactaagt tggggtaatc caaatctatt tctggaacca tgaaaatttt gctagttttt 420
gactttgaca atacaatcat agatgacaat agtgacactt ggattgtaca atgtgctccc 480
aacaaaaagc ttcctattga actacgtgat tcttatcgaa aaggattttg gacagaattt 540
atgggcagag tctttaagta tttgggagat aagggtgtaa gagaacatga aatgaaaaga 600
gcagtgacat cattgccttt cactccaggg atggtggaac tcttcaactt tataagaaag 660
aataaggata aatttgactg cattattatt tcagattcaa attcggctct catagattgg 720
gttttagaag ctgccagttt tcatgacata tttgataaag tgtttacaaa tccagcagct 780
tttaatagca atggtcatct cactgttgaa aattatcata ctcatcttg caatagatgc 840
ccaaagaatc tttgcaaaaa ggtagttttg atagaatttg tagataaaca gttacaacag 900
ggagtgaatt atacacaaat tgtttatatt ggtgatggtg gaaatgatgt ctgtccagtc 960
acctttttaa agaatgatga tgttgccatg ccacggaaag gatatacctt acagaaaact 1020
ctttccagaa tgtctcaaaa tcttgagcct atggaatatt ctgtttagt ttggtcctca 1080
ggtgttgata taatttctca tttacaattt ctaataaagg attaatatgt cagcaaaaaa 1140
aaaaaaaaa 1149

```

<210> 60

5

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Lys Ile Leu Leu Val Phe Asp Phe Asp Asn Thr Ile Ile Asp Asp
1 5 10 15

Asn Ser Asp Thr Trp Ile Val Gln Cys Ala Pro Asn Lys Lys Leu Pro
20 25 30

10

ES 2 731 653 T3

Ile Glu Leu Arg Asp Ser Tyr Arg Lys Gly Phe Trp Thr Glu Phe Met
35 40 45

Gly Arg Val Phe Lys Tyr Leu Gly Asp Lys Gly Val Arg Glu His Glu
50 55 60

Met Lys Arg Ala Val Thr Ser Leu Pro Phe Thr Pro Gly Met Val Glu
65 70 75 80

Leu Phe Asn Phe Ile Arg Lys Asn Lys Asp Lys Phe Asp Cys Ile Ile
85 90 95

Ile Ser Asp Ser Asn Ser Val Phe Ile Asp Trp Val Leu Glu Ala Ala
100 105 110

Ser Phe His Asp Ile Phe Asp Lys Val Phe Thr Asn Pro Ala Ala Phe
115 120 125

Asn Ser Asn Gly His Leu Thr Val Glu Asn Tyr His Thr His Ser Cys
130 135 140

Asn Arg Cys Pro Lys Asn Leu Cys Lys Lys Val Val Leu Ile Glu Phe
145 150 155 160

Val Asp Lys Gln Leu Gln Gln Gly Val Asn Tyr Thr Gln Ile Val Tyr
165 170 175

Ile Gly Asp Gly Gly Asn Asp Val Cys Pro Val Thr Phe Leu Lys Asn
180 185 190

Asp Asp Val Ala Met Pro Arg Lys Gly Tyr Thr Leu Gln Lys Thr Leu
195 200 205

Ser Arg Met Ser Gln Asn Leu Glu Pro Met Glu Tyr Ser Val Val Val
210 215 220

Trp Ser Ser Gly Val Asp Ile Ile Ser His Leu Gln Phe Leu Ile Lys
225 230 235 240

Asp

<210> 61

5

<211> 678

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 61

ES 2 731 653 T3

```

ctcgcccaaa gaagactaca atctccaggg aaacctgggg cgtctcgcg aaacgtccat      60
aactgaaagt agctaaggca cccagccgg aggaagtgag ctctcctggg gcgtggttgt      120
tcgtgacctt tgcattctgt acttagggtc aaggcttggg tcttgccccg cagacccttg      180
ggacgacccg gcccagcgc agctatgaac ctggagcgg tgtccaatga ggagaaattg      240
aacctgtgcc ggaagtacta cctggggggg tttgctttcc tgccttttct ctggttggtc      300
aacatcttct ggttcttccg agaggccttc cttgtcccag cctacacaga acagagccaa      360
atcaaaggct atgtctggcg ctacgtctgt ggcttcctct tctgggtgat agtgctcacc      420
tcctggatca ccattctcca gatctaccgg ccccgctggg gtgcccttgg ggactacctc      480
tccttcacca tacccttggg cacccttga caacttctgc acatactggg gccctgctta      540
ttctcccagg acaggctcct taaagcagag gagcctgtcc tgggagcccc ttctcaaact      600
cctaagactt gttttcatgt cccacgttct ctgctgacat cccccaataa aggaccctaa      660
ctttcaaaaa aaaaaaaaaa                                         678

```

<210> 62

5

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

```

Met Asn Leu Glu Arg Val Ser Asn Glu Glu Lys Leu Asn Leu Cys Arg
1              5              10              15

```

```

Lys Tyr Tyr Leu Gly Gly Phe Ala Phe Leu Pro Phe Leu Trp Leu Val
              20              25              30

```

```

Asn Ile Phe Trp Phe Phe Arg Glu Ala Phe Leu Val Pro Ala Tyr Thr
35              40              45

```

```

Glu Gln Ser Gln Ile Lys Gly Tyr Val Trp Arg Ser Ala Val Gly Phe
50              55              60

```

```

Leu Phe Trp Val Ile Val Leu Thr Ser Trp Ile Thr Ile Phe Gln Ile
65              70              75              80

```

```

Tyr Arg Pro Arg Trp Gly Ala Leu Gly Asp Tyr Leu Ser Phe Thr Ile
85              90              95

```

```

Pro Leu Gly Thr Pro
100

```

10

<210> 63

<211> 5556

15

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 63

ES 2 731 653 T3

tttctcgtctc	gctcccgttc	cccgagacgcg	gcggatgagc	cgcccccgct	ggggaaggct	60
ccgggcggcg	gcgggcggcc	gggaggaggc	tgcgtgctcg	gggctggggc	tgcgagcggg	120
gtgattttgt	attaaaatga	ggaggaggaa	gaagaggcac	ccacagcggc	agcggcggcg	180
gcggcggcag	cagcagcagg	agcagcggcg	gagagggtcg	cagccccggc	ggacgcgcgg	240
agccgagcgg	ggcacggcgg	cggcagcgac	agcgccggg	atgagtcaac	taataattta	300
atggggggcag	agacggcagc	gaggggtaga	gctagcgagg	gagagagcga	gagaagcagc	360
cccgctccggg	gactcgcgct	cacactcacg	cacacacaca	aacacacaca	cacctctccc	420
tgtgccaccc	agcaaacaccc	ggcctcgta	caacaacaac	agccgcggcc	gccctctatc	480
ctgccccggg	gccagccga	aagccagggc	gactctagag	gacgctgcc	gccccctct	540
ttcatttcgg	gaaactcctg	atcagttttg	tcggggtttc	tgggtttctt	ttccccaaa	600
gtcctagtgc	cattgtggtg	ctcgttgttt	acctcggact	ctggacgagt	gagagcttgg	660
cgactttttg	gggggagggg	gcggggagtt	tgtcgtgcc	taggcggtgg	aggtggctgg	720
gggtgccttc	tgatcttcct	cctcctcccc	ctcccccgga	acctcttctc	tcctcacttg	780
ctgggacccc	agacgctcac	agccccgcgt	caatgggcag	ggagagggtc	cttgcggtcg	840
ttgtcagcga	gggcagaatc	aaaagtggca	ttttagtgcc	tttcggggc	ttttctcgcg	900
acccctgcc	ccccaccctc	gctgtcccc	gctagatgcc	ctcgttgggg	gtgcgaggct	960
gtggggaaaa	gtttaagggt	tgttaatatt	agtcgcgatt	gttggcgagg	ggggtggggg	1020
tgattggaag	ggaggcgagg	tgcccttccc	aatgcgcggt	attcgggggt	attgaagaat	1080
aatattgcaa	gtgacagcca	gaagtagact	ttctgtcctc	acaccgaaga	acccgagtga	1140
gcaggagggg	gggagagacg	cgaagagacc	tttttccctt	tttgagagacc	ttgtccgcag	1200
tgattttttt	ttttttaaga	gaatcctcag	tcaccacgtc	gtttccccag	caccatcaca	1260
gtgtacagct	cataacgggt	tttgctttgt	ttttacgatt	tccccccaac	gaatcacttg	1320
tcagatcaat	tttatcttct	tcctcctccc	tgcttcccac	tctcccctcc	tccccatcgc	1380
aaaccctggt	ctctgagggt	agacatttta	caaacccta	tatgttggtt	ttcgaattgt	1440
gatttttttt	ttaaaccctt	ttctcatggc	tactcttcta	gacgtttatt	tctgcccttc	1500
ccccgcttag	gggggcgggg	gtaggggaaa	ggaaaataat	acaatttcag	gggaagtgcg	1560
cttcagggtc	gctgcttttt	tatttttttt	tttttaatta	aaaaaaaaaa	ggacatagaa	1620
aacatcagtc	ttgaacttct	cttcaagaac	ccgggctgca	aaggaaatct	cctttgtttt	1680
tgttatttat	gtgctgtcaa	gttttgaaagt	ggatgatctt	agacagtgac	tgagtatgga	1740
tcatttgaac	gaggcaactc	aggggaaaga	acattcagaa	atgtctaaca	atgtgagtga	1800

ES 2 731 653 T3

tccgaagggg	ccaccagcca	agattgcccg	cctggagcag	aacgggagcc	cgctaggaag	1860
aggaaggctt	gggagtacag	gtgcaaaaat	gcagggagt	cctttaaaac	actcgggcca	1920
tctgatgaaa	accaacctta	ggaaaggaac	catgctgcc	gttttctgtg	tggtggaaca	1980
ttatgaaaac	gccattgaat	atgattgcaa	ggaggagcat	gcagaatttg	tgetgggtgag	2040
aaagatatg	cttttcaacc	agctgatcga	aatggcattg	ctgtctctag	gttattcaca	2100
tagctctgct	gcccaggcca	aagggcta	ccaggttgga	aagtggaaac	cagttccact	2160
gtcttacgtg	acagatgccc	ctgatgctac	agtagcagat	atgcttcaag	atgtgtatca	2220
tgtggtcaca	ttgaaaattc	agttacacag	ttgccccaaa	ctagaagact	tgctcccga	2280
acaatggtcg	cacaccacag	tgaggaatgc	tctgaaggac	ttactgaaag	atatgaatca	2340
gagttcattg	gccaaaggagt	gcccccttc	acagagtatg	atttcttcca	ttgtgaacag	2400
tacttactat	gcaaatgtct	cagcagcaaa	atgtcaagaa	tttggaagg	ggtacaaaca	2460
tttcaagaag	acaaaagata	tgatggttga	aatggatagt	ctttctgagc	tatcccagca	2520
aggcgccaat	catgtcaatt	ttggccagca	accagttcca	gggaacacag	ccgagcagcc	2580
tccatcccct	gcgcagctct	cccattggcag	ccagccctct	gtccggacac	ctcttccaaa	2640
cctgcaccct	gggctcgtat	caacacctat	cagtcctcaa	ttggtcaacc	agcagctggt	2700
gatggctcag	ctgctgaacc	agcagtatgc	agtgaataga	cttttagccc	agcagtcctt	2760
aaaccaacaa	tacttgaacc	accctcccc	tgctcagtaga	tctatgaata	agcctttgga	2820
gcaacagggt	tcgaccaaca	cagaggtgtc	ttccgaaatc	taccagtggg	tacgcgatga	2880
actgaaacga	gcaggaatct	cccaggcgg	atttgcacgt	gtggctttta	acagaactca	2940
gggcttgctt	tcagaaatcc	tccgaaagga	agaggacccc	aagactgcat	cccagtcctt	3000
gctggtaaac	cttcgggcta	tgcaaatatt	cttgacgtta	ccggaagctg	aaagagaccg	3060
aataaccag	gacgaaagg	aaaggagctt	gaatgctgcc	tcggccatgg	gtcctgcccc	3120
cctcatcagc	acaccacca	gccgtcctcc	ccaggtgaaa	acagctacta	ttgccactga	3180
aaggaatggg	aaaccagaga	acaataccat	gaacattaat	gcttccattt	atgatgagat	3240
tcagcaggaa	atgaagcgtg	ctaaagtgtc	tcaagcactg	tttgcaaagg	ttgcagcaac	3300
caaaagccag	ggatggttgt	gcgagctgtt	acgctggaaa	gaagatcctt	ctccagaaaa	3360
cagaaccctg	tgggagaacc	tctccatgat	ccgaaggttc	ctcagctctc	ctcagccaga	3420
acgtgatgcc	atttatgaac	aggagagcaa	cggcgtgcat	caccatggcg	acaggccgcc	3480
ccacattatc	catgttccag	cagagcagat	tcagcaacag	cagcagcaac	agcaacagca	3540
gcagcagcag	cagcaggcac	cgcgcctcc	acagccacag	cagcagccac	agacaggccc	3600
tcggctcccc	ccacggcaac	ccacggtggc	ctctccagca	gagtcagatg	aggaaaaccg	3660
acagaagacc	cggccacgaa	caaaaatttc	agtggaaagcc	ttgggaatcc	tccagagttt	3720

ES 2 731 653 T3

catacaagac gtgggcctgt accctgacga agaggccatc cagactctgt ctgcccagct 3780
 cgaccttccc aagtacacca tcatcaagtt ctttcagaac cagcgggtact atctcaagca 3840
 ccacggcaaa ctgaaggaca attccgggtt agaggtcgat gtggcagaat ataaagaaga 3900
 ggagctgctg aaggatttgg aagagagtgt ccaagataaa aataactaaca cccttttttc 3960
 agtgaaacta gaagaagagc tgtcagtggg aggaaacaca gacattaata ctgatttgaa 4020
 agactgagat aaaagtattt gtttcgttca acagtgccac tggatattac taacaaaatg 4080
 aaaagtcac cttgtcttct ctcaaaaaac ctttgttgtt cattgtttgg ccaatgaatc 4140
 ttcaaaaact tgcacaaaaca gaaaagttgg aaaaggataa tacagactgc actaaatgtt 4200
 ttcctctgtt ttacaaactg cttggcagcc ccagggtgaag catcaaggat tgtttggtat 4260
 taaaatttgt gttcacggga tgcaccaaag tgtgtacccc gtaagcatga aaccagtgtt 4320
 ttttgttttt tttttagtct ttattccgga gcctcaaaca agcattatac cttctgtgat 4380
 tatgatttcc tctcctataa ttatttctgt agcactccac actgatcttt ggaaacttgc 4440
 cccttattta aaaaaaaaaa agaaaaaaaa gagtttgtta ctctattgta tgttacaaaa 4500
 gaactataga ctgtggaatg cagtttaaag atgacatatg ccaacaaatg ccttgtatta 4560
 tatggcactg ccgtaattca aatttgtttt tattttggaa ataaaagttc actgtacttt 4620
 tttttcattc tcattgttac atgatttttt aaaaaagga aaagaaaatg tgaaacacaa 4680
 tttagtctc attatttatt tgtagatcct gcagcatcat gttgtaatta attttttggg 4740
 agtttccgtt aaatgtaata ttgcttctct tgttaccata ctgattcttt tctatttata 4800
 aatgtatttt gatgggcagt aaaacaaagt gtcttaaaag ttttaaatag agaaaatgtg 4860
 ctttacacag ttgcctataa aaagtgtctc atgttatcca agcaattcat actataagct 4920
 tcactcttat tgttgtatgc aatttttact atcatgcaa taagcttagg taaataaaac 4980
 taatagatca ccttagaaaa ttatgcaatt aatgtgaaaa taattgatgt ttgcaatgtg 5040
 tcttcctttg gtttacaatc aatttttaaag ctacatctgt ataaaatttc tgtataaagg 5100
 tgtatttctt ttttatgagt ttatggctat gaaaacagct attttgttac agctggctgt 5160
 ttttataagt gtatcacaat tttctttatg cagaaatgtt ctgactagga gtggttattg 5220
 actgtaacta cacaattaaa attgtttgta tcgtatgaca tggtaggggt tgtctgctta 5280
 tgtgaagtaa ctaaaggagt caaaggatgg ccctctcatt taggtgcatg ttaataactt 5340
 gttatttcac tgattttaaa aagagcaatt gacaagttac ttgaaacact gtaaatttaa 5400
 atcacaaca catgctcatt tttaaatagg tatgaaattt cacaatgaaa ataacctgtt 5460
 tggttaacat tttgcttaat aagtagagat aggatggtca aaagactctc cgacaaaaac 5520
 aaatccagtc tctagcagtt atgttgtag aatgga 5556

<210> 64

5

<211> 763

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Tyr Ala Asn Val Ser Ala Ala Lys Cys Gln Glu Phe Gly Arg Trp Tyr
 225 230 235 240
 Lys His Phe Lys Lys Thr Lys Asp Met Met Val Glu Met Asp Ser Leu
 245 250 255
 Ser Glu Leu Ser Gln Gln Gly Ala Asn His Val Asn Phe Gly Gln Gln
 260 265 270
 Pro Val Pro Gly Asn Thr Ala Glu Gln Pro Pro Ser Pro Ala Gln Leu
 275 280 285
 Ser His Gly Ser Gln Pro Ser Val Arg Thr Pro Leu Pro Asn Leu His
 290 295 300
 Pro Gly Leu Val Ser Thr Pro Ile Ser Pro Gln Leu Val Asn Gln Gln
 305 310 315 320
 Leu Val Met Ala Gln Leu Leu Asn Gln Gln Tyr Ala Val Asn Arg Leu
 325 330 335
 Leu Ala Gln Gln Ser Leu Asn Gln Gln Tyr Leu Asn His Pro Pro Pro
 340 345 350
 Val Ser Arg Ser Met Asn Lys Pro Leu Glu Gln Gln Val Ser Thr Asn
 355 360 365
 Thr Glu Val Ser Ser Glu Ile Tyr Gln Trp Val Arg Asp Glu Leu Lys
 370 375 380
 Arg Ala Gly Ile Ser Gln Ala Val Phe Ala Arg Val Ala Phe Asn Arg
 385 390 395 400
 Thr Gln Gly Leu Leu Ser Glu Ile Leu Arg Lys Glu Glu Asp Pro Lys
 405 410 415
 Thr Ala Ser Gln Ser Leu Leu Val Asn Leu Arg Ala Met Gln Asn Phe
 420 425 430
 Leu Gln Leu Pro Glu Ala Glu Arg Asp Arg Ile Tyr Gln Asp Glu Arg
 435 440 445
 Glu Arg Ser Leu Asn Ala Ala Ser Ala Met Gly Pro Ala Pro Leu Ile
 450 455 460
 Ser Thr Pro Pro Ser Arg Pro Pro Gln Val Lys Thr Ala Thr Ile Ala
 465 470 475 480

ES 2 731 653 T3

Thr Glu Arg Asn Gly Lys Pro Glu Asn Asn Thr Met Asn Ile Asn Ala
 485 490 495
 Ser Ile Tyr Asp Glu Ile Gln Gln Glu Met Lys Arg Ala Lys Val Ser
 500 505 510
 Gln Ala Leu Phe Ala Lys Val Ala Ala Thr Lys Ser Gln Gly Trp Leu
 515 520 525
 Cys Glu Leu Leu Arg Trp Lys Glu Asp Pro Ser Pro Glu Asn Arg Thr
 530 535 540
 Leu Trp Glu Asn Leu Ser Met Ile Arg Arg Phe Leu Ser Leu Pro Gln
 545 550 555 560
 Pro Glu Arg Asp Ala Ile Tyr Glu Gln Glu Ser Asn Ala Val His His
 565 570 575
 His Gly Asp Arg Pro Pro His Ile Ile His Val Pro Ala Glu Gln Ile
 580 585 590
 Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Ala
 595 600 605
 Pro Pro Pro Pro Gln Pro Gln Gln Gln Pro Gln Thr Gly Pro Arg Leu
 610 615 620
 Pro Pro Arg Gln Pro Thr Val Ala Ser Pro Ala Glu Ser Asp Glu Glu
 625 630 635 640
 Asn Arg Gln Lys Thr Arg Pro Arg Thr Lys Ile Ser Val Glu Ala Leu
 645 650 655
 Gly Ile Leu Gln Ser Phe Ile Gln Asp Val Gly Leu Tyr Pro Asp Glu
 660 665 670
 Glu Ala Ile Gln Thr Leu Ser Ala Gln Leu Asp Leu Pro Lys Tyr Thr
 675 680 685
 Ile Ile Lys Phe Phe Gln Asn Gln Arg Tyr Tyr Leu Lys His His Gly
 690 695 700
 Lys Leu Lys Asp Asn Ser Gly Leu Glu Val Asp Val Ala Glu Tyr Lys
 705 710 715 720
 Glu Glu Glu Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Ser Val Gln Asp Lys Asn
 725 730 735
 Thr Asn Thr Leu Phe Ser Val Lys Leu Glu Glu Glu Leu Ser Val Glu
 740 745 750
 Gly Asn Thr Asp Ile Asn Thr Asp Leu Lys Asp
 755 760

5 <210> 65

<211> 2315

ES 2 731 653 T3

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 65

ccggcggtccc aagtgagtgg agggggggatc ccgactccag tccggggcct tggccagcgg	60
agccgcgcta ttcggaagcg ggaatcccac tcagagcccg ggcctgtagg ggcggggcgt	120
cccgggcacc cgggattggg gcgtctcccg tcgtgcaccg gggcaccggc gactcacccg	180
gaaggagaag ccgtgatctg gctatatggt ggggcgcggg cgggtgtcgt gtggggagct	240
ggtgctgttc tcagatgttt ccttccaatg ggcttttggt gtaggatgtc ggagaaccaa	300
gaacaggagg aggtgattac agtgcggtt caggaccccc gagtgcagaa tgagggtcc	360
tggaaactctt atgtggatta taagatatc ctccatacca acagcaaagc ctttactgcc	420
aagacttcct gtgtgcggcg ccgctaccgt gagttcgtgt ggctgagaaa gcagctacag	480
agaaatgctg gtttggtgcc tgttcctgaa cttcctggga agtcaacctt cttcggcacc	540
tcagatgagt tcattgagaa gcgacgacaa ggtctgcagc acttccttga aaaggtcctg	600
cagagtgtgg ttctcctgtc agacagccag ttgcacctat tcctgcaaag ccagctctcg	660
gtgcctgaga tagaagcctg tgtccagggc cgaagtacca tgactgtgtc tgatgccatt	720
cttcgatatg ctatgtcaaa ctgtggctgg gcccaggaag agaggcagag ctcttctcac	780
ctggctaag gagaccagcc taagagtgc tgctttcttc caagatcggg tagggaggagc	840
tctccctcac cgcctcccag tgaagaaaag gaccatttag aagtgtgggc tccagttgtt	900
gactctgagg ttcccttcctt ggaaagtccc actctccac ccctctcctc accattatgc	960
tgtgattttg gaagacccaa agagggaacc tccactcttc agtctgtgag gagggctgtg	1020
ggaggagatc atgctgtgcc tttggaccct ggtcagttag aaacagtttt ggaaaagtga	1080
gctctgggtt ctgctctgag atggtcagag aagatgcggg ccaggagact tactcaggtg	1140
ggactgggca cagggcaggt atgtgggagg ctgggctgct tagtgtcttc tagtcacctc	1200
tgcttgggct gattgacaga ggtcagtcac tacagcccct tatgcctctt ccatgggaac	1260
aaatactgtg cagatgtttg taagttaaac ataagacaca ggggctgttg cttttgaaca	1320
gaaccctata ttactctcct gggatctgag tttctgcagg tcatttgtat gtaggaccag	1380
gagtatctcc tcaggtgacc agttttgggg acccgatatgt ggcaaattct aagctgccat	1440

5

ES 2 731 653 T3

```

attgaacatc atcccactgg gagtggttat gttgtatccc catcttggct ggcttcagtt 1500
tttgctgtag ccctagagca ctttgtttgt gggaggctgg cctcttgcct acctccttgc 1560
atggacaggg ggatgaatat ttactttccc acctccttgc tttttctttc actgatacca 1620
ctgaatggaa ctggtgctgt gactcctgct gctggggatt tatgtcccga gaccttagcc 1680
tggctgagtg gagcctgaga cctgcacaac agctcatggt catgcatgag agagaagtgg 1740
ctggccacag ccagagggaa cagtaacagc ccaggggcct ttattttggg aaaggctgtc 1800
ccgggctgtt actgtctctt ctgggtataa agcagacatg tggccatctt ttccgcaggg 1860
ttagagtggg ctcccttctt tttggaatcc ttttcttctc ctttggtagc agctccctgc 1920
ctccagggct tccgccacca gcgtctctgc tgtgttgcgc agtgcatggt ggtgcaaggg 1980
ctttgtttct gcctgcctga aagagagggc tctggggatg gagatgagaa acaacacgct 2040
ctccttcaga caatgaggca ttctgtctc ctgctgccat tcttcatctc cactgagagc 2100
cagagctggt aggagccgag tgccacaggc attctgcatt gctctactct taggtttgtg 2160
tgtgtgatcc ttcccctccc tgtcgccac tcctccctcc tctggctatc ctaccctgtc 2220
tgtgggctct tttactacca gcctatgctg tgggactgtc atggcattta gttcagagtg 2280
gaggggcttt ggctgaaat aaaatgcaag tattt 2315

```

<210> 66

5

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

```

Met Gly Phe Trp Cys Arg Met Ser Glu Asn Gln Glu Gln Glu Glu Val
1          5          10          15

```

```

Ile Thr Val Arg Val Gln Asp Pro Arg Val Gln Asn Glu Gly Ser Trp
          20          25          30

```

```

Asn Ser Tyr Val Asp Tyr Lys Ile Phe Leu His Thr Asn Ser Lys Ala
          35          40          45

```

```

Phe Thr Ala Lys Thr Ser Cys Val Arg Arg Arg Tyr Arg Glu Phe Val
          50          55          60

```

```

Trp Leu Arg Lys Gln Leu Gln Arg Asn Ala Gly Leu Val Pro Val Pro
          65          70          75          80

```

```

Glu Leu Pro Gly Lys Ser Thr Phe Phe Gly Thr Ser Asp Glu Phe Ile
          85          90          95

```

10

```

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

```

ES 2 731 653 T3

100	105	110
Ser Val Val Leu Leu Ser Asp Ser Gln Leu His Leu Phe Leu Gln Ser		
115	120	125
Gln Leu Ser Val Pro Glu Ile Glu Ala Cys Val Gln Gly Arg Ser Thr		
130	135	140
Met Thr Val Ser Asp Ala Ile Leu Arg Tyr Ala Met Ser Asn Cys Gly		
145	150	155
Trp Ala Gln Glu Glu Arg Gln Ser Ser Ser His Leu Ala Lys Gly Asp		
	165	170
Gln Pro Lys Ser Cys Cys Phe Leu Pro Arg Ser Gly Arg Arg Ser Ser		
	180	185
Pro Ser Pro Pro Pro Ser Glu Glu Lys Asp His Leu Glu Val Trp Ala		
	195	200
Pro Val Val Asp Ser Glu Val Pro Ser Leu Glu Ser Pro Thr Leu Pro		
	210	215
Pro Leu Ser Ser Pro Leu Cys Cys Asp Phe Gly Arg Pro Lys Glu Gly		
	225	230
Thr Ser Thr Leu Gln Ser Val Arg Arg Ala Val Gly Gly Asp His Ala		
	245	250
Val Pro Leu Asp Pro Gly Gln Leu Glu Thr Val Leu Glu Lys		
	260	265

<210> 67

5 <211> 8017

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 67

tatgtcttct aaagataatg tcgatttgt atggctgatg ggattctagg accaagcaag	60
aggttttttt ttttcccca cataacttaac gtttctatat ttctatttga attcgactgg	120
acagttccat ttgaattatt tctctctctc tctctctctg acacatttta tcttgccagg	180
ttctaaacct ttaggaaaaa tggagcaatt tccaaaggaa accgttgtgg agagcagtgg	240
gccaaagggt ttggaaacag cagaagagat ccaggagagg cgtcaggaag tgttgactcg	300
gtatcaaagt ttcaaggagc gggtcgctga gaggggtcag aagcttgagg attcctatca	360
cttacaagtt ttcaagcgag atgcagatga tctggggaag tggatcatgg agaaagtcaa	420

10

ES 2 731 653 T3

tatcttaacc gataagagct atgaagaccc aactaatata caggggaaat atcagaagca	480
tcaatccctt gaagcagagg tgcaaacaaa atcaagactc atgtctgaac tggaaaaaac	540
aaggaagaa cgatttacca tgggtcattc tgcccacgaa gaaacgaagg cccatataga	600
ggagctacgc cacctgtggg acctgtgtt agagctgacc ctggagaagg gtgaccagtt	660
gctgcggggc ctgaagttcc agcagtatgt acaggagtgt gctgacatct tagagtggat	720
tggagacaag gaggctatag cgacatcagt ggagctaggt gaagactggg agcgcaccga	780
agttctgcat aagaaatttg aagacttcca agtggagctg gtagctaaag aagggagagt	840
tgttgaagtg aaccaatatg ccaatgagtg tgccgaggaa aaccatcctg acctaccctt	900
aattcagtct aagcaaatg aggtgaatgc tgccctggag cgccttcgtg gtttggctct	960
ccagagacag aaagctctgt ccaatgctgc aaacttacaa cgattcaaaa gggatgtgac	1020
tgaagccatc cagtggatca aggagaagga acctgtactc acctctgagg actatggcaa	1080
agacctgtt gcctctgaag gactgtttca cagtcacaag ggacttgaga gaaatcttgc	1140
tgtcatgagt gacaaggtga aggagttagt tgctaaagca gagaagctga cactttccca	1200
tccttcagat gcacctcaga tccaggagat gaaagaagat ctggtctcca gctgggagca	1260
tattcgtgcc ctggccacca gcagatatga aaaactgcag gctacttatt ggtaccatcg	1320
atcttcactc gactttgatg aactctcagg ctggatgaac gagaagactg ctgcgatcaa	1380
tgctgatgag ctgccaacag atgtggctgg tggagaagtt ctgctggaca ggcacagca	1440
gcataagcat gagattgact cttacgatga ccgatttcaa tctgctgatg agactggtca	1500
agacctcgtg aatgccaatc atgaagcctc tgatgaagtt cgggaaaaga tggaaatact	1560
tgacaacaac tggactgcc ctgctggaact gtgggacgag cgtcatcgtc agtatgagca	1620
gtgcttggac tttcatctct tctacagaga cagtgaagca gtggacagtt ggatgagtag	1680
acaagaggcc ttcctggaac acgaggatct gggaaactca ctgggcagtg cagaagccct	1740
tcttcagaag catgaagact ttgaggaagc ctttactgcc caggaagaga agatcataac	1800
tgtagacaag actgcaacca aattgattgg tgatgacat tatgattcag agaacatcaa	1860
ggctatccgt gacgggctgt tagcccggcg ggatgcccta cgtgaaaagg ctgccactag	1920
acgtagattg ctgaaggagt cattgcttct gcaaaaactg tatgaggact cagatgacct	1980
aaagaactgg atcaacaaga agaaaaagtt ggcagatgat gaagattaca aggacataca	2040
gaacttgaag agcagggttc aaaagcagca agtctttgaa aaggagtgg cagttaataa	2100
gaccagctg gaaaacatac agaaaactgg ccaagagatg attgagggtg gtcactatgc	2160
ctctgacaat gtgaccactc gtctgagtga agttgccagc ctctgggagg agttgctgga	2220
ggctacaaaa cagaaaggga cccagttgca tgaggccaac cagcagctgc aatttgaaaa	2280
taatgcagaa gatttgcagc gctggctgga ggatgttgag tggcaagtca cctctgagga	2340

ES 2 731 653 T3

ttatgggaaa	ggcctggccg	aggtacagaa	tcgactcagg	aaacacggcc	tcctggagtc	2400
ggctgtggct	gctcgtcagg	atcaggtgga	tatccttaca	gacctggctg	catattttga	2460
agaaataggc	catcctgatt	ctaaggatat	aagggaagg	caagagtcct	tggtatgccg	2520
atttgaagct	ctgaaagagc	cactggccac	ccgaaagaag	aagctcttag	accttctcca	2580
tctgcagctg	atttgtagag	acacagagga	tgaggaggcc	tggtatccaag	agactgaacc	2640
ctcagctact	tccacctacc	ttggaagga	cctgattgct	tccaaaaagc	ttctgaatag	2700
gcatagagtc	atcctggaga	acattgccag	ccatgaacca	cgatttcaag	agataacaga	2760
aaggggaaac	aaaatggtag	aggaaggaca	ctttgctgca	gaagatgtgg	cctctagggt	2820
caagagtttg	aaccagaata	tggagtctct	ccgtgctcga	gctgctaggc	gacaaaatga	2880
tcttgaagcc	aatgtccagt	tccagcagta	cctggctgac	ctgcatgaag	cagaaacatg	2940
gatcagagag	aaggaaccta	ttgtagataa	tactaactat	ggtgctgatg	agaagcagc	3000
tggggctctt	ctaaagaagc	atgaggcctt	tctattagat	ctcaattcat	ttggagacag	3060
tatgaaagct	ctgcggaatc	aggcaaacgc	ctgccagcaa	caacaggctg	caccagtgga	3120
gggagttgct	ggagaacaaa	gggtcatggc	tttatatgac	ttccaggccc	gcagcccccg	3180
agaagtcacc	atgaagaaag	gtgatgtctt	aacgctgctc	agtccatca	ataaggactg	3240
gtggaagggtg	gaagctgctg	atcatcaggg	cattgtccca	gctgtctatg	tcagaagact	3300
ggcccacgat	gagttcccg	tgctcccaca	gcggcgacga	gaagagccag	gaaacatcac	3360
ccagcgccag	gagcagattg	agaaccaata	ccgctccctc	ttggatcggg	cagaagaacg	3420
cagacgtcgt	ctattgcaac	gttataatga	atttttattg	gcctatgagg	caggagacat	3480
gctggaatgg	attcaagaga	aaaaggcaga	aaacactgga	gtggaactag	atgatgtttg	3540
ggagctgcag	aaaaagtttg	atgagttcca	aaaggatttg	aataccaatg	agcctcggct	3600
aagggatatc	aacaaggtag	ctgatgatct	actatttgaa	ggacttctaa	caccagaagg	3660
agctcaaatac	cggcaggaat	tgaattcccg	ctgggggttct	ttgcagaggc	ttgcagatga	3720
acagcggcag	ctgctgggca	gtgcccacgc	tgttgaagtg	tttcacagag	aagcagatga	3780
cacgaaggag	cagattgaga	agaaatgcc	ggccctcagt	gctgcagacc	ctggctcaga	3840
tctgttcagt	gttcaggctc	ttcagcgacg	gcatgagggc	tttgaaaggg	acctcgtacc	3900
cctgggagat	aaggtgacca	tactggggga	gacagcagag	cggtcagtg	agtcccatcc	3960
agatgccact	gaggacctgc	agagacagaa	aatggagctg	aatgaggcct	gggaagacct	4020
gcaggggcgt	acaaaggatc	gtaaggagag	cctaaatgag	gccagaaat	tctacctgtt	4080
cctcagcaag	gccagggatc	tgcaagaactg	gatcagtagc	attggtggca	tggtatcatc	4140
acaggagctg	gccgaagact	taactggcat	agagatcttg	ctggagagac	atcaggagca	4200

ES 2 731 653 T3

ccgtgctgac atggaggcag aggctccac cttccaggcc ttagaggact tcagtgcaga	4260
acttatcgac agtgggcacc atgctagccc tgaaattgaa aaaaagcttc aagctgtcaa	4320
gctagagaga gatgatttgg agaaggcttg ggaaaaacgc aagaagatcc tagaccagtg	4380
cctggagttg cagatgttcc aggggaactg tgatcaagtt gagagctgga tggtagcacg	4440
tgagaattcc ctgaggtcag atgacaaaag ttcccttagac agtctggagg ctttgatgaa	4500
gaaacgggac gatttggaca aagcaatcac tgcccaggaa gggaagatca ctgacctaga	4560
acattttgct gagagcctca ttgctgatga acactatgcc aaagaagaga ttgctacgcg	4620
gctccaacgt gtactagaca ggtggaaggc tctcaaagca caactgattg atgagcggac	4680
aaagcttggg gactatgcc aacctaaaca attctaccga gaccttgagg agctggaaga	4740
atggatcagt gagatgctgc ccacagcctg tgatgaatcc tacaagacg ccactaacat	4800
tcagaggaaa tacctgaaac accagacctt tgcacatgaa gtcgatggcc gatctgagca	4860
ggtgcatggc gtcacaaacc tggggaactc cctgattgag tgtagcgctt gtgatggcaa	4920
tgaagaggcc atgaaggagc aactggaaca gctgaaggaa cattgggata atctgcttga	4980
gagaacaaat gacaaaggga agaagctcaa tgaggccagt cgtcaacaga ggttcaacac	5040
aagcatccgg gactttgagt tctggctctc agaggcagag acattgctgg ccatgaaaga	5100
tcaggccagg gacttggctt cagcaggaaa cctactcaag aagcatcagc tattggagag	5160
agagatgttg gctcgagagg atgcactcaa ggacctgaat acattggctg aagatttgct	5220
ctccagcggg actttcaacg ttgatcagat tgtgaagaaa aaagataatg tcaacaagcg	5280
tttctgaat gtccaagaat tggcagctgc acaccagaa aaattgaaag aggcctatgc	5340
cttgttccag ttcttccagg atctagatga tgaggaatcc tggatagagg agaagttgat	5400
acgagtgagc tcccaggact atgggagaga tcttcagggg gttcagaact tgctgaagaa	5460
gcacaaacgc ctagaggggg agctggtggc ccatgagcct gccatccaga atgtgctgga	5520
tatggcagag aagctgaaag acaaggctgc tgtggggcaa gaggagatcc agttgcggct	5580
ggctcagttt gttgaacact gggagaagct caaagagttg gccaaaggccc gaggacttaa	5640
gttggaagaa tccctagaat acttgcaatt catgcagaat gctgaggaag aggaagcttg	5700
gatcaatgaa aagaatgctt tggctgtccg aggagattgt ggagatacat tagctgctac	5760
tcagagcttg ctaatgaagc atgaagcttt ggaaaatgac tttgctgtcc atgagacccg	5820
agtacaaaat gtgtgtgcac aaggagaaga catcctaaat aagggtgttg aggaggaaag	5880
tcagaacaaa gagatttctt ccaagataga ggctctgaat gaaaagaccc cttctctggc	5940
taaggcaata gctgcttggg agttgcaatt ggaagacgat tatgccttcc aggaattcaa	6000
ctggaaggct gatgtggtag aggcttggat agctgataag gaaacaagcc taaagaccaa	6060
tggcaatggt gcagaccttg gtgacttcc cactcttctg gcaaacagc acactctgga	6120

ES 2 731 653 T3

tgccagtctg cagagtttcc agcaagagag acttcccgag atcactgacc tgaaggacaa 6180
 actgatttct gctcaacaca accagtctaa agccattgaa gagcgttatg ccgctctgct 6240
 gaagcgctgg gaacagttgc tggaaagcctc ggcagtccac agacagaaat tgctggagaa 6300
 acagctgcct ctacagaagg ctgaggacct gttcgtggaa tttgcacata aggcttcagc 6360
 tttgaacaac tgggtgtgaa agatggaaga aaacttgtca gagcctgtgc actgtgtctc 6420
 cctgaatgaa attcggcagc tgcagaaaga ccatgaggac ttcttggcct ccctggctag 6480
 ggctcaagca gactttaaat gtttgtgga gctagaccag cagattaagg ccttaggtgt 6540
 gccttccagc ccttatacct ggtaacagc ggaggtgtctg gaaaggacct ggaagcacct 6600
 atctgacatc attgaggaac gggagcagga gctgcaaaag gaagaggcaa gacaggtcaa 6660
 gaactttgag atgtgtcagg agtttgaaca gaatgccagt accttccctc aatggatcct 6720
 ggaaaccagg gcttactttc tggatggatc attgctcaaa gaaacaggaa ctctggaatc 6780
 tcagctggaa gcaataaaaa gaaaacagaa ggagatccag gcgatgaagc gtcaactaac 6840
 caagattgtg gacctggggg acaacttga agacgctctg atccttgata tcaaatacag 6900
 caccattgga ttggctcagc agtgggacca gctctaccag cttgggttgc ggatgcaaca 6960
 caacttggag caacagatcc aggccaaagga catcaaaggt gtgagtgaag agactctaaa 7020
 ggaatttagc acaatctata aacactttga tgagaatttg acagggcgcc tgactcacia 7080
 agagtccgg tctgcctga gaggactcaa ttactacttg cccatggtgg aggaggatga 7140
 acatgagccc aagtttgaga agttcctgga tgctgtggat ccagggagga agggctatgt 7200
 ctactggag gactatactg ctttctgat tgacaaggag tcagaaaaca tcaagtccag 7260
 tgatgaaata gagaatgcct tccaagccct ggcagagggc aagtcataata ttaccaaaga 7320
 agacatgaag caggccctta cccagagca agtgtcattc tgtgccacac atatgcagca 7380
 atatatggac ccacggggtc gaagccatct ctctggctat gactacgttg gcttcaccaa 7440
 ttcctacttt ggcaactaat aagcagctcc tcgtggatcg tagaaaatct tagtgtcgtg 7500
 ggaaatttac tggggggcaa agagtacagg caaatgtgga agataaagat ggcctcgtgt 7560
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcttgtgttt gtgtgcatat tacatttatt 7620
 gtaggatctt aaaaaatctc aagggtggga gatagaaagg ttaatagagt tggaggagtg 7680
 gaagctatct tgtatgcaac tagtactgc tgaggggtgt caaagtctct atttttatct 7740
 gttctgtttt gcacgtcttt atcattttgc tttattccga ttatagaata aagtaattct 7800
 ttttaaaaat attttttggg gcaaagttaa gtaaatgtt gagcttctat atttctggga 7860
 actgtactca tataagagtg ggcagctaata tttactgtaa agaagggcca tggatatagta 7920
 gataaataaa atccaaggca attttcaaac aattttttta aactttggaa tgtgtttaaa 7980
 tttaaatttg aaaataaaga tatttgattt tctgggg 8017

- 5 <210> 68
- <211> 2419
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- 10 <400> 68

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Glu Val Gln Asn Arg Leu Arg Lys His Gly Leu Leu Glu Ser Ala Val
 725 730 735
 Ala Ala Arg Gln Asp Gln Val Asp Ile Leu Thr Asp Leu Ala Ala Tyr
 740 745 750
 Phe Glu Glu Ile Gly His Pro Asp Ser Lys Asp Ile Arg Ala Arg Gln
 755 760 765
 Glu Ser Leu Val Cys Arg Phe Glu Ala Leu Lys Glu Pro Leu Ala Thr
 770 775 780
 Arg Lys Lys Lys Leu Leu Asp Leu Leu His Leu Gln Leu Ile Cys Arg
 785 790 795 800
 Asp Thr Glu Asp Glu Glu Ala Trp Ile Gln Glu Thr Glu Pro Ser Ala
 805 810 815
 Thr Ser Thr Tyr Leu Gly Lys Asp Leu Ile Ala Ser Lys Lys Leu Leu
 820 825 830
 Asn Arg His Arg Val Ile Leu Glu Asn Ile Ala Ser His Glu Pro Arg
 835 840 845
 Ile Gln Glu Ile Thr Glu Arg Gly Asn Lys Met Val Glu Glu Gly His
 850 855 860
 Phe Ala Ala Glu Asp Val Ala Ser Arg Val Lys Ser Leu Asn Gln Asn
 865 870 875 880
 Met Glu Ser Leu Arg Ala Arg Ala Ala Arg Arg Gln Asn Asp Leu Glu
 885 890 895
 Ala Asn Val Gln Phe Gln Gln Tyr Leu Ala Asp Leu His Glu Ala Glu
 900 905 910
 Thr Trp Ile Arg Glu Lys Glu Pro Ile Val Asp Asn Thr Asn Tyr Gly
 915 920 925
 Ala Asp Glu Glu Ala Ala Gly Ala Leu Leu Lys Lys His Glu Ala Phe
 930 935 940
 Leu Leu Asp Leu Asn Ser Phe Gly Asp Ser Met Lys Ala Leu Arg Asn
 945 950 955 960
 Gln Ala Asn Ala Cys Gln Gln Gln Gln Ala Ala Pro Val Glu Gly Val
 965 970 975

ES 2 731 653 T3

Ala Gly Glu Gln Arg Val Met Ala Leu Tyr Asp Phe Gln Ala Arg Ser	980	985	990
Pro Arg Glu Val Thr Met Lys Lys Gly Asp Val Leu Thr Leu Leu Ser	995	1000	1005
Ser Ile Asn Lys Asp Trp Trp Lys Val Glu Ala Ala Asp His Gln	1010	1015	1020
Gly Ile Val Pro Ala Val Tyr Val Arg Arg Leu Ala His Asp Glu	1025	1030	1035
Phe Pro Met Leu Pro Gln Arg Arg Arg Glu Glu Pro Gly Asn Ile	1040	1045	1050
Thr Gln Arg Gln Glu Gln Ile Glu Asn Gln Tyr Arg Ser Leu Leu	1055	1060	1065
Asp Arg Ala Glu Glu Arg Arg Arg Arg Leu Leu Gln Arg Tyr Asn	1070	1075	1080
Glu Phe Leu Leu Ala Tyr Glu Ala Gly Asp Met Leu Glu Trp Ile	1085	1090	1095
Gln Glu Lys Lys Ala Glu Asn Thr Gly Val Glu Leu Asp Asp Val	1100	1105	1110
Trp Glu Leu Gln Lys Lys Phe Asp Glu Phe Gln Lys Asp Leu Asn	1115	1120	1125
Thr Asn Glu Pro Arg Leu Arg Asp Ile Asn Lys Val Ala Asp Asp	1130	1135	1140
Leu Leu Phe Glu Gly Leu Leu Thr Pro Glu Gly Ala Gln Ile Arg	1145	1150	1155
Gln Glu Leu Asn Ser Arg Trp Gly Ser Leu Gln Arg Leu Ala Asp	1160	1165	1170
Glu Gln Arg Gln Leu Leu Gly Ser Ala His Ala Val Glu Val Phe	1175	1180	1185
His Arg Glu Ala Asp Asp Thr Lys Glu Gln Ile Glu Lys Lys Cys	1190	1195	1200
Gln Ala Leu Ser Ala Ala Asp Pro Gly Ser Asp Leu Phe Ser Val	1205	1210	1215

ES 2 731 653 T3

Gln Ala	Leu Gln Arg Arg	His	Glu Gly Phe Glu Arg	Asp Leu Val
1220		1225		1230
Pro Leu	Gly Asp Lys Val	Thr	Ile Leu Gly Glu Thr	Ala Glu Arg
1235		1240		1245
Leu Ser	Glu Ser His Pro	Asp	Ala Thr Glu Asp Leu	Gln Arg Gln
1250		1255		1260
Lys Met	Glu Leu Asn Glu	Ala	Trp Glu Asp Leu Gln	Gly Arg Thr
1265		1270		1275
Lys Asp	Arg Lys Glu Ser	Leu	Asn Glu Ala Gln Lys	Phe Tyr Leu
1280		1285		1290
Phe Leu	Ser Lys Ala Arg	Asp	Leu Gln Asn Trp Ile	Ser Ser Ile
1295		1300		1305
Gly Gly	Met Val Ser Ser	Gln	Glu Leu Ala Glu Asp	Leu Thr Gly
1310		1315		1320
Ile Glu	Ile Leu Leu Glu	Arg	His Gln Glu His Arg	Ala Asp Met
1325		1330		1335
Glu Ala	Glu Ala Pro Thr	Phe	Gln Ala Leu Glu Asp	Phe Ser Ala
1340		1345		1350
Glu Leu	Ile Asp Ser Gly	His	His Ala Ser Pro Glu	Ile Glu Lys
1355		1360		1365
Lys Leu	Gln Ala Val Lys	Leu	Glu Arg Asp Asp Leu	Glu Lys Ala
1370		1375		1380
Trp Glu	Lys Arg Lys Lys	Ile	Leu Asp Gln Cys Leu	Glu Leu Gln
1385		1390		1395
Met Phe	Gln Gly Asn Cys	Asp	Gln Val Glu Ser Trp	Met Val Ala
1400		1405		1410
Arg Glu	Asn Ser Leu Arg	Ser	Asp Asp Lys Ser Ser	Leu Asp Ser
1415		1420		1425
Leu Glu	Ala Leu Met Lys	Lys	Arg Asp Asp Leu Asp	Lys Ala Ile
1430		1435		1440
Thr Ala	Gln Glu Gly Lys	Ile	Thr Asp Leu Glu His	Phe Ala Glu

ES 2 731 653 T3

1445	1450	1455
Ser Leu Ile Ala Asp Glu His Tyr Ala Lys Glu Glu Ile Ala Thr 1460 1465 1470		
Arg Leu Gln Arg Val Leu Asp Arg Trp Lys Ala Leu Lys Ala Gln 1475 1480 1485		
Leu Ile Asp Glu Arg Thr Lys Leu Gly Asp Tyr Ala Asn Leu Lys 1490 1495 1500		
Gln Phe Tyr Arg Asp Leu Glu Glu Leu Glu Glu Trp Ile Ser Glu 1505 1510 1515		
Met Leu Pro Thr Ala Cys Asp Glu Ser Tyr Lys Asp Ala Thr Asn 1520 1525 1530		
Ile Gln Arg Lys Tyr Leu Lys His Gln Thr Phe Ala His Glu Val 1535 1540 1545		
Asp Gly Arg Ser Glu Gln Val His Gly Val Ile Asn Leu Gly Asn 1550 1555 1560		
Ser Leu Ile Glu Cys Ser Ala Cys Asp Gly Asn Glu Glu Ala Met 1565 1570 1575		
Lys Glu Gln Leu Glu Gln Leu Lys Glu His Trp Asp His Leu Leu 1580 1585 1590		
Glu Arg Thr Asn Asp Lys Gly Lys Lys Leu Asn Glu Ala Ser Arg 1595 1600 1605		
Gln Gln Arg Phe Asn Thr Ser Ile Arg Asp Phe Glu Phe Trp Leu 1610 1615 1620		
Ser Glu Ala Glu Thr Leu Leu Ala Met Lys Asp Gln Ala Arg Asp 1625 1630 1635		
Leu Ala Ser Ala Gly Asn Leu Leu Lys Lys His Gln Leu Leu Glu 1640 1645 1650		
Arg Glu Met Leu Ala Arg Glu Asp Ala Leu Lys Asp Leu Asn Thr 1655 1660 1665		
Leu Ala Glu Asp Leu Leu Ser Ser Gly Thr Phe Asn Val Asp Gln 1670 1675 1680		

ES 2 731 653 T3

Ile Val	Lys Lys Lys Asp	Asn	Val Asn Lys Arg	Phe	Leu Asn Val
1685		1690		1695	
Gln Glu	Leu Ala Ala Ala	His	His Glu Lys Leu	Lys	Glu Ala Tyr
1700		1705		1710	
Ala Leu	Phe Gln Phe Phe	Gln	Asp Leu Asp Asp	Glu	Glu Ser Trp
1715		1720		1725	
Ile Glu	Glu Lys Leu Ile	Arg	Val Ser Ser Gln	Asp	Tyr Gly Arg
1730		1735		1740	
Asp Leu	Gln Gly Val Gln	Asn	Leu Leu Lys Lys	His	Lys Arg Leu
1745		1750		1755	
Glu Gly	Glu Leu Val Ala	His	Glu Pro Ala Ile	Gln	Asn Val Leu
1760		1765		1770	
Asp Met	Ala Glu Lys Leu	Lys	Asp Lys Ala Ala	Val	Gly Gln Glu
1775		1780		1785	
Glu Ile	Gln Leu Arg Leu	Ala	Gln Phe Val Glu	His	Trp Glu Lys
1790		1795		1800	
Leu Lys	Glu Leu Ala Lys	Ala	Arg Gly Leu Lys	Leu	Glu Glu Ser
1805		1810		1815	
Leu Glu	Tyr Leu Gln Phe	Met	Gln Asn Ala Glu	Glu	Glu Glu Ala
1820		1825		1830	
Trp Ile	Asn Glu Lys Asn	Ala	Leu Ala Val Arg	Gly	Asp Cys Gly
1835		1840		1845	
Asp Thr	Leu Ala Ala Thr	Gln	Ser Leu Leu Met	Lys	His Glu Ala
1850		1855		1860	
Leu Glu	Asn Asp Phe Ala	Val	His Glu Thr Arg	Val	Gln Asn Val
1865		1870		1875	
Cys Ala	Gln Gly Glu Asp	Ile	Leu Asn Lys Val	Leu	Gln Glu Glu
1880		1885		1890	
Ser Gln	Asn Lys Glu Ile	Ser	Ser Lys Ile Glu	Ala	Leu Asn Glu
1895		1900		1905	
Lys Thr	Pro Ser Leu Ala	Lys	Ala Ile Ala Ala	Trp	Lys Leu Gln
1910		1915		1920	

ES 2 731 653 T3

Leu Glu Asp Asp Tyr Ala Phe	Gln Glu Phe Asn Trp	Lys Ala Asp
1925	1930	1935
Val Val Glu Ala Trp Ile Ala	Asp Lys Glu Thr Ser	Leu Lys Thr
1940	1945	1950
Asn Gly Asn Gly Ala Asp Leu	Gly Asp Phe Leu Thr	Leu Leu Ala
1955	1960	1965
Lys Gln Asp Thr Leu Asp Ala	Ser Leu Gln Ser Phe	Gln Gln Glu
1970	1975	1980
Arg Leu Pro Glu Ile Thr Asp	Leu Lys Asp Lys Leu	Ile Ser Ala
1985	1990	1995
Gln His Asn Gln Ser Lys Ala	Ile Glu Glu Arg Tyr	Ala Ala Leu
2000	2005	2010
Leu Lys Arg Trp Glu Gln Leu	Leu Glu Ala Ser Ala	Val His Arg
2015	2020	2025
Gln Lys Leu Leu Glu Lys Gln	Leu Pro Leu Gln Lys	Ala Glu Asp
2030	2035	2040
Leu Phe Val Glu Phe Ala His	Lys Ala Ser Ala Leu	Asn Asn Trp
2045	2050	2055
Cys Glu Lys Met Glu Glu Asn	Leu Ser Glu Pro Val	His Cys Val
2060	2065	2070
Ser Leu Asn Glu Ile Arg Gln	Leu Gln Lys Asp His	Glu Asp Phe
2075	2080	2085
Leu Ala Ser Leu Ala Arg Ala	Gln Ala Asp Phe Lys	Cys Leu Leu
2090	2095	2100
Glu Leu Asp Gln Gln Ile Lys	Ala Leu Gly Val Pro	Ser Ser Pro
2105	2110	2115
Tyr Thr Trp Leu Thr Val Glu	Val Leu Glu Arg Thr	Trp Lys His
2120	2125	2130
Leu Ser Asp Ile Ile Glu Glu	Arg Glu Gln Glu Leu	Gln Lys Glu
2135	2140	2145
Glu Ala Arg Gln Val Lys Asn	Phe Glu Met Cys Gln	Glu Phe Glu
2150	2155	2160

ES 2 731 653 T3

Gln Asn	Ala Ser Thr Phe	Leu	Gln Trp Ile Leu	Glu	Thr Arg Ala
2165		2170		2175	
Tyr Phe	Leu Asp Gly Ser	Leu	Leu Lys Glu Thr	Gly	Thr Leu Glu
2180		2185		2190	
Ser Gln	Leu Glu Ala Asn	Lys	Arg Lys Gln Lys	Glu	Ile Gln Ala
2195		2200		2205	
Met Lys	Arg Gln Leu Thr	Lys	Ile Val Asp Leu	Gly	Asp Asn Leu
2210		2215		2220	
Glu Asp	Ala Leu Ile Leu	Asp	Ile Lys Tyr Ser	Thr	Ile Gly Leu
2225		2230		2235	
Ala Gln	Gln Trp Asp Gln	Leu	Tyr Gln Leu Gly	Leu	Arg Met Gln
2240		2245		2250	
His Asn	Leu Glu Gln Gln	Ile	Gln Ala Lys Asp	Ile	Lys Gly Val
2255		2260		2265	
Ser Glu	Glu Thr Leu Lys	Glu	Phe Ser Thr Ile	Tyr	Lys His Phe
2270		2275		2280	
Asp Glu	Asn Leu Thr Gly	Arg	Leu Thr His Lys	Glu	Phe Arg Ser
2285		2290		2295	
Cys Leu	Arg Gly Leu Asn	Tyr	Tyr Leu Pro Met	Val	Glu Glu Asp
2300		2305		2310	
Glu His	Glu Pro Lys Phe	Glu	Lys Phe Leu Asp	Ala	Val Asp Pro
2315		2320		2325	
Gly Arg	Lys Gly Tyr Val	Ser	Leu Glu Asp Tyr	Thr	Ala Phe Leu
2330		2335		2340	
Ile Asp	Lys Glu Ser Glu	Asn	Ile Lys Ser Ser	Asp	Glu Ile Glu
2345		2350		2355	
Asn Ala	Phe Gln Ala Leu	Ala	Glu Gly Lys Ser	Tyr	Ile Thr Lys
2360		2365		2370	
Glu Asp	Met Lys Gln Ala	Leu	Thr Pro Glu Gln	Val	Ser Phe Cys
2375		2380		2385	
Ala Thr	His Met Gln Gln	Tyr	Met Asp Pro Arg	Gly	Arg Ser His
2390		2395		2400	
Leu Ser	Gly Tyr Asp Tyr	Val	Gly Phe Thr Asn	Ser	Tyr Phe Gly
2405		2410		2415	

Asn

<211> 2215
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 69
aggttttgag acacaggtaa agggagggag acagagagaa atacttgag agccagcagg 60
tagctgggca gctccttccc ggacggacgg atggacagac gctggggacc ctccactcca 120
tatggaaaga tgacatgacc ttgtggtaga tcccagaact gagggcccag gatgacagaa 180
caggagaccc tggccctact ggaagtgaag aggtctgatt ccccagagaa gagctcacc 240
caggccttgg ttcccaatgg ccggcagcca gaaggggaag gtggggccga atccccggga 300
gctgagtccc tcagagtggg gtcttcagct ggatctccca cagccataga gggggctgag 360
gatggtctag acagcacagt aagtgaggct gccaccttgc cctgggggac tggccctcag 420
cccagtgtc cgttcccga tcccctggc tggcgggaca ttgaaccaga gcccctgag 480
tcagaaccac ttaccaagct agaggagctg cccgaagacg atgccaacct gctgcctgag 540
aaagcggccc gtgccttcgt gcctattgac ctacagtga ttgagcggca gcccagaagaa 600
gaccttatcg tgcgctgtga ggcaggcgag ggcgagtgc gaacctcat gccccccgg 660
gtcaccacc cccacccac tgagcgcaag tgggctgagg cagtggtag gccgcctggc 720
tgttctgtg ggggctgcgg gagctgtga gaccgtgagt ggctaagggc tgtggcctcc 780
gtgggagccg cactcattct cttcccttgc ctactatacg gggcatatgc cttcctgccg 840
tttgatgtcc cacggctgcc caccatgagt tccgcctga tctacacact gcgctgcggg 900
gtctttgcca ccttccccat tgtctgggg atcctggtgt acgggctgag cctgttatgc 960
ttttctgcc ttcggccctt tggggagcca cggcgggagg tggagatcca ccggcgatat 1020
gtggcccagt cggccagct ctttattctc tacttcttca acctggcctg gctttccact 1080
tacctgcccc aggataccct caaactgtc cctctgtca ctggtctctt tgccgtctcc 1140
cggtgatct actggctgac ctttgccgtg ggccgctcct tccgaggctt cggctacggc 1200
ctgacgtttc tgccactgct gtcgatgctg atgtggaacc tctactacat gttcgtggtg 1260
gagccggagc gcatgctcac tgccaccgag agccgcctgg actaccgga ccacgcccgc 1320
tcggcctccg actacaggcc ccgcccctgg ggcctgagcct ctccgccctc gccctcggag 1380

ES 2 731 653 T3

```

taggggtag cggcttgggt ctgacacatc tttgaacctt gtggccaggc ctggacttcg      1440
ccccagggc taggaccgcg gtgggtggaa ccctgctact gcccacacag ggactccaat      1500
caatcggagt tctccccttg cgggagctgc ccttcacctt tggggcccga gacagtcata      1560
agggatggac ttagttttct tgcagggaaa aaggtggaca gccgtgtttc ttaaggatgc      1620
tgagggcatg gggccaggac caggggagag gcacagctcc ttcctgagca gcctctcacc      1680
actgccacaa ggctccctaa tgctggtctc tgctccactc cccggcttcc cgtgaggcag      1740
gaggcagagc cacagccaag gccctgacca cttctgtgcc agttgtctaa gcagagcgcc      1800
tcagggacgc tggaaatgcc ttaaggatag aggtctggga tcacatcaaa tgggactgtg      1860
gtgtttggtg aaaaccttcc tgaggatctg gattcaggac cctccatgac tggcctattt      1920
actgtttaca gctggccagt gcagagctgc tgctctttta cctttttagg cccctgtaac      1980
ttccacacct taaactgccc agaaggcatg cctctccac aggaagaggg gagcagacag      2040
ggaaatctgc ctaccaagag ggggtgtgtg gtctttgtgc ccacacgtgg tggctgggga      2100
gtgcctggat ggtgcggtgg ttgatgttaa cctagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt      2160
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt aacaataaat tactaccagt caaaaaaaaa aaaaa      2215

```

<210> 70

5

<211> 394

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

```

Met Thr Glu Gln Glu Thr Leu Ala Leu Leu Glu Val Lys Arg Ser Asp
1          5          10          15

```

```

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

```

```

Pro Glu Gly Glu Gly Gly Ala Glu Ser Pro Gly Ala Glu Ser Leu Arg
35          40          45

```

```

Val Gly Ser Ser Ala Gly Ser Pro Thr Ala Ile Glu Gly Ala Glu Asp
50          55          60

```

```

Gly Leu Asp Ser Thr Val Ser Glu Ala Ala Thr Leu Pro Trp Gly Thr
65          70          75          80

```

```

Gly Pro Gln Pro Ser Ala Pro Phe Pro Asp Pro Pro Gly Trp Arg Asp
85          90          95

```

```

Ile Glu Pro Glu Pro Pro Glu Ser Glu Pro Leu Thr Lys Leu Glu Glu
100         105         110

```

10

ES 2 731 653 T3

Leu Pro Glu Asp Asp Ala Asn Leu Leu Pro Glu Lys Ala Ala Arg Ala
 115 120 125
 Phe Val Pro Ile Asp Leu Gln Cys Ile Glu Arg Gln Pro Gln Glu Asp
 130 135 140
 Leu Ile Val Arg Cys Glu Ala Gly Glu Gly Glu Cys Arg Thr Phe Met
 145 150 155 160
 Pro Pro Arg Val Thr His Pro Asp Pro Thr Glu Arg Lys Trp Ala Glu
 165 170 175
 Ala Val Val Arg Pro Pro Gly Cys Ser Cys Gly Gly Cys Gly Ser Cys
 180 185 190
 Gly Asp Arg Glu Trp Leu Arg Ala Val Ala Ser Val Gly Ala Ala Leu
 195 200 205
 Ile Leu Phe Pro Cys Leu Leu Tyr Gly Ala Tyr Ala Phe Leu Pro Phe
 210 215 220
 Asp Val Pro Arg Leu Pro Thr Met Ser Ser Arg Leu Ile Tyr Thr Leu
 225 230 235 240
 Arg Cys Gly Val Phe Ala Thr Phe Pro Ile Val Leu Gly Ile Leu Val
 245 250 255
 Tyr Gly Leu Ser Leu Leu Cys Phe Ser Ala Leu Arg Pro Phe Gly Glu
 260 265 270
 Pro Arg Arg Glu Val Glu Ile His Arg Arg Tyr Val Ala Gln Ser Val
 275 280 285
 Gln Leu Phe Ile Leu Tyr Phe Phe Asn Leu Ala Val Leu Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Leu Pro Gln Asp Thr Leu Lys Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gly Leu Phe
 305 310 315 320
 Ala Val Ser Arg Leu Ile Tyr Trp Leu Thr Phe Ala Val Gly Arg Ser
 325 330 335
 Phe Arg Gly Phe Gly Tyr Gly Leu Thr Phe Leu Pro Leu Leu Ser Met
 340 345 350
 Leu Met Trp Asn Leu Tyr Tyr Met Phe Val Val Glu Pro Glu Arg Met
 355 360 365
 Leu Thr Ala Thr Glu Ser Arg Leu Asp Tyr Pro Asp His Ala Arg Ser
 370 375 380
 Ala Ser Asp Tyr Arg Pro Arg Pro Trp Gly
 385 390

5 <210> 71

<211> 1282

ES 2 731 653 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 71

ggaagtctgt	caactgggag	ggggagaggg	gggtgatggg	ccaggaatgg	ggccccggg	60
catggtgctg	ggcctcctgg	tgcagatctg	ggccctgcaa	gaagcctcaa	gcctgagcgt	120
gcagcagggg	cccaacttgc	tgcaggtgag	gcagggcagt	caggcgaccc	tggctctcca	180
ggtggaccag	gccacagcct	gggaacggct	ccgtgttaag	tggacaaagg	atggggccat	240
cctgtgtcaa	ccgtacatca	ccaacggcag	cctcagcctg	ggggtctgcg	ggccccaggg	300
acggctctcc	tggcaggcac	ccagccatct	caccctgcag	ctggaccctg	tgagcctcaa	360
ccacagcggg	gcgtacgtgt	gctgggcggc	cgtagagatt	cctgagttgg	aggaggtga	420
gggcaacata	acaaggctct	ttgtggaccc	agatgacccc	acacagaaca	gaaaccggat	480
cgcaagcttc	ccaggattcc	tcttcgtgct	gctgggggtg	ggaagcatgg	gtgtggctgc	540
gatcgtgtgg	ggtgcctggt	tctggggccg	ccgcagctgc	cagcaaaggg	actcaggtaa	600
cagcccagga	aatgcattct	acagcaacgt	cctataccgg	ccccgggggg	ccccaaagaa	660
gagtgaggac	tgctctggag	aggggaagga	ccagaggggc	cagagcattt	attcaacctc	720
cttcccgcaa	ccggccccc	gccagccgca	cctggcgtca	agaccctgcc	ccagcccag	780
accctgccc	agccccaggc	ccggccaccc	cgtctctatg	gtcaggggtct	ctcctagacc	840
aagccccacc	cagcagccga	ggccaaaagg	gttccccaaa	gtgggagagg	agtgagagat	900
cccaggagac	ctcaacagga	ccccacccat	aggtacacac	aaaaaagggg	ggatcgaggc	960
cagacacggg	ggctcacgcc	tgtaatccca	gcagtttggg	aagccgaggc	gggtggaaca	1020
cttgaggtca	ggggtttgag	accagcctgg	cttgaacctg	ggaggcggag	gttgcagtga	1080
gccgagattg	cgccactgca	ctccagcctg	ggcgacagag	tgagactccg	tctcaaaaaa	1140
aacaaaaagc	aggaggattg	ggagcctgtc	agccccatcc	tgagaccccg	tcctcatttc	1200
tgtaatgatg	gatctcgctc	ccactttccc	ccaagaacct	aataaaggct	tgtgaagaaa	1260
5	aagcaaaaaa	aaaaaaaaaa	aa			1282

<210> 72

<211> 282

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

ES 2 731 653 T3

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

<211> 1843
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 73
gggcacgagg gcagagccag ttcctagcgc agagccgcgc ccgccatgag ggagatcgtg 60
cacatccagg cgggccagtg cggaaccag atcggcacca agttttggga agtgatcagc 120
gatgagcacg gcatcgaccc ggccggaggc tacgtgggag actcggcgct gcagctggag 180
agaatcaacg tctactacaa tgagtcacgc tctcagaaat atgtgccag ggccgccctg 240
gtggacttag agccaggcac catggacagc gtgcggtctg ggccttttg gcagcttttc 300
cggcctgaca acttcatctt tggccagacg ggtgcaggga acaactgggc gaaagggcac 360
tacacggagg gcgcggagct ggtggacgca gtgctggagc tgggtgcgga ggagtgcgag 420
cactgcgact gcctgcaggg cttccagctc acgcactcgc tgggcggcgg cacgggctca 480
ggcatgggca cgctgctcat cagcaagatc cgtgaggagt tcccgaccg catcatgaac 540
accttcagcg tcatgcctc gcccaagggtg tcggacacgg tgggtggagcc ctacaatgcc 600
acactgtcgg tgcaccagct ggtggagaat acagacgaga cctactgcat cgacaacgag 660
gcgctctatg acatctgctt ccgcactctg aagctgacaa cgccaccta cggggacctc 720
aaccacctgg tgtccgccac catgagtggg gtcaccacct cgctgcgctt cccgggccag 780
ctcaatgctg acctgcgcaa gctggcggtg aacatgggtgc cttcccgcg cctgcacttc 840
ttcatgcctg gcttcgcgcc gctcaccagc cgcggcagcc agcagtaccg ggccctgacc 900
gtgcccagagc taccacagca gatgttcgac gccaggaaca tgatggccgc ctgcgatccg 960
cgccatggcc gctacctgac cgtggccacc gtgttcgcg gcccatgtc catgaaggag 1020
gtggacgagc agatgctggc catccagagt aagaacagca gctacttcgt ggagtggatt 1080
cccaacaacg tgaagggtggc cgtgtgcgac atcccgcgcc gcggcctgaa gatggcctcc 1140
accttcacg gcaacagcac ggccatccag gagctgttca agcgcacttc cgagcagttc 1200
tcagccatgt tccggcgcaa ggccttcctg cactggttca cgggtgaggg catggatgaa 1260
atggagtcca ccgaggcgga gagcaacatg aacgacctgg tatccgagta ccagcagtac 1320
caggatgcca ccgccaatga cggggaggaa gcttttgagg atgaggaaga ggagatcgat 1380
ggatagtgg aatagagccg cccaactca gatcctacaa cacgcaagtt ccttcttgaa 1440
ccctggtgcc tcctacccta tggccctgaa tgggtgactg gtttaattgt gttggtgtcg 1500
gcccctcaca aatgcagcca agtcatgtaa ttagtcatct ggaacaaaga ctaaaaacag 1560
cagagaattg cgggttctac ccagtcagaa gatcacacca tggagacttt ctactagagg 1620
acttgaaaga gaactgaggg gccacaaaat aaacttcacc ttccattaag tgttcaagca 1680
tgtctgcaaa ttaggagggg gtagaaaca gtctttttca tcctttgtga tgaagcctga 1740
aattgtgccg tgttcctta tatgaatatg cagtatggga ctttgaaata atgattcata 1800
ataaaatact aaacgtgtgt cttcaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 1843

10

<210> 74

ES 2 731 653 T3

<211> 446
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 74
 Met Arg Glu Ile Val His Ile Gln Ala Gly Gln Cys Gly Asn Gln Ile
 1 5 10 15
 Gly Thr Lys Phe Trp Glu Val Ile Ser Asp Glu His Gly Ile Asp Pro
 20 25 30
 Ala Gly Gly Tyr Val Gly Asp Ser Ala Leu Gln Leu Glu Arg Ile Asn
 35 40 45
 Val Tyr Tyr Asn Glu Ser Ser Ser Gln Lys Tyr Val Pro Arg Ala Ala
 50 55 60
 Leu Val Asp Leu Glu Pro Gly Thr Met Asp Ser Val Arg Ser Gly Pro
 65 70 75 80
 Phe Gly Gln Leu Phe Arg Pro Asp Asn Phe Ile Phe Gly Gln Thr Gly
 85 90 95
 Ala Gly Asn Asn Trp Ala Lys Gly His Tyr Thr Glu Gly Ala Glu Leu
 100 105 110
 Val Asp Ala Val Leu Asp Val Val Arg Lys Glu Cys Glu His Cys Asp
 115 120 125
 Cys Leu Gln Gly Phe Gln Leu Thr His Ser Leu Gly Gly Gly Thr Gly
 130 135 140
 Ser Gly Met Gly Thr Leu Leu Ile Ser Lys Ile Arg Glu Glu Phe Pro
 145 150 155 160

ES 2 731 653 T3

Asp Arg Ile Met Asn Thr Phe Ser Val Met Pro Ser Pro Lys Val Ser
 165 170 175
 Asp Thr Val Val Glu Pro Tyr Asn Ala Thr Leu Ser Val His Gln Leu
 180 185 190
 Val Glu Asn Thr Asp Glu Thr Tyr Cys Ile Asp Asn Glu Ala Leu Tyr
 195 200 205
 Asp Ile Cys Phe Arg Thr Leu Lys Leu Thr Thr Pro Thr Tyr Gly Asp
 210 215 220
 Leu Asn His Leu Val Ser Ala Thr Met Ser Gly Val Thr Thr Ser Leu
 225 230 235 240
 Arg Phe Pro Gly Gln Leu Asn Ala Asp Leu Arg Lys Leu Ala Val Asn
 245 250 255
 Met Val Pro Phe Pro Arg Leu His Phe Phe Met Pro Gly Phe Ala Pro
 260 265 270
 Leu Thr Ser Arg Gly Ser Gln Gln Tyr Arg Ala Leu Thr Val Pro Glu
 275 280 285
 Leu Thr Gln Gln Met Phe Asp Ala Arg Asn Met Met Ala Ala Cys Asp
 290 295 300
 Pro Arg His Gly Arg Tyr Leu Thr Val Ala Thr Val Phe Arg Gly Pro
 305 310 315 320
 Met Ser Met Lys Glu Val Asp Glu Gln Met Leu Ala Ile Gln Ser Lys
 325 330 335
 Asn Ser Ser Tyr Phe Val Glu Trp Ile Pro Asn Asn Val Lys Val Ala
 340 345 350
 Val Cys Asp Ile Pro Pro Arg Gly Leu Lys Met Ala Ser Thr Phe Ile
 355 360 365
 Gly Asn Ser Thr Ala Ile Gln Glu Leu Phe Lys Arg Ile Ser Glu Gln
 370 375 380
 Phe Ser Ala Met Phe Arg Arg Lys Ala Phe Leu His Trp Phe Thr Gly
 385 390 395 400
 Glu Gly Met Asp Glu Met Glu Phe Thr Glu Ala Glu Ser Asn Met Asn
 405 410 415
 Asp Leu Val Ser Glu Tyr Gln Gln Tyr Gln Asp Ala Thr Ala Asn Asp
 420 425 430
 Gly Glu Glu Ala Phe Glu Asp Glu Glu Glu Glu Ile Asp Gly
 435 440 445

5 <210> 75

<211> 605

ES 2 731 653 T3

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 75

```

agacttcctc cttcacttgc ctggacgctg cgccacatcc caccggccct tacactgtgg      60
tgtccagcag catccggcct catgggggga cttgaaccct gcagcaggct cctgctcctg      120
cctctcctgc tggctgtaag tggctcctgt cctgtccagg cccaggccca gagcgattgc      180
agttgctcta cggtgagccc gggcgtgctg gcagggatcg tgatgggaga cctggtgctg      240
acagtgtcta ttgccctggc cgtgtacttc ctgggccggc tggtcctcgc ggggcgaggg      300
gctgcggagg cgacccggaa acagcgtatc actgagaccg agtcgcctta tcaggagctc      360
cagggtcaga ggtcggatgt ctacagcgac ctcaacacac agaggccgta ttacaaatga      420
gcccgaatca tgacagtcag caacatgata cctggatcca gccattcctg aagcccaccc      480
tgcacctcat tccaactcct accgcgatac agaccacag agtgccatcc ctgagagacc      540
agaccgctcc ccaatactct cctaaaataa acatgaagca caaaaacaaa aaaaaaaaaa      600
5      aaaaaa      605

```

<210> 76

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

```

Met Gly Gly Leu Glu Pro Cys Ser Arg Leu Leu Leu Pro Leu Leu
1      5      10      15

Leu Ala Val Ser Gly Leu Arg Pro Val Gln Ala Gln Ala Gln Ser Asp
      20      25      30

Cys Ser Cys Ser Thr Val Ser Pro Gly Val Leu Ala Gly Ile Val Met
      35      40      45

Gly Asp Leu Val Leu Thr Val Leu Ile Ala Leu Ala Val Tyr Phe Leu
      50      55      60

Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Thr Arg Lys
65      70      75      80

Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln
      85      90      95

Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
      100      105      110

```

<210> 77

<211> 3277

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 77

ES 2 731 653 T3

gcgtgcacgc tgacgccgcg cagtctcgtc ccctgccgcc gccgtcgccg ctgctgtcgc	60
cgccgccgcc gccattggag tcgacgcctc ctcagtgcgt ccgcgtcccg ggctcacccg	120
cgctgccgcc tcgccagggg ccgcgcgcgc cagcagccgc cgccgccgcc cggccggcgc	180
ccggggaatt ggcggcgggg cccggggccg cgcgagctag ggtgacaggc cgggcctcta	240
ggggaggccc gagccggcgg gcgccccggc cccgcgtcta gttgttcacg aagcatgtcg	300
gccaccagcg tggacaccca gagaacaaaa ggacaagata ataaagtaca aaatggttcg	360
ttacatcaga aggatacagt tcatgacaat gactttgagc cctaccttac tggacagtca	420
aatcagagta acagttaccc ctcaatgagc gaccctacc tgtccagcta ttaccgccg	480
tccattggat ttccttactc cctcaatgag gctccgtggg ctactgcagg ggaccctccg	540
attccatacc tcaccaccta cggacagctc agtaacggag accatcattt tatgcacgat	600
gctgtttttg ggcagcctgg gggcctgggg aacaacatct atcagcacag gttcaatttt	660
ttccctgaaa accctgcgtt ctacagcatgg gggacaagtg ggtctcaagg tcagcagacc	720
cagagctccg cgtatgggag cagctacacc taccctccga gctccctggg tggcacggtg	780
gttgatgggc agccaggctt tcacagcgac accctcagca aggcccccg gatgaacagc	840
ctggagcagg gcatggttgg cctgaagatt ggggacgtca gctcctccgc cgtcaagacg	900
gtgggctctg tcgtcagcag cgtggcactg actggtgtcc tttctggcaa cgggtggaca	960
aatgtgaaca tgccagtttc aaagccgacc tcgtgggctg ccattgccag caagcctgca	1020
aaaccacagc ctaaaatgaa aacaaagagc gggcctgtca tgggggggtg gctgccccct	1080
ccaccataa agcataacat ggacattggc acctgggata acaaggggcc tgtgccgaag	1140
gccccagtc cccagcaggc accctctcca caggctgcc cccagcccca gcaggtggct	1200
cagcctctcc cagcacagcc cccagctttg gctcaaccgc agtatcagag ccctcagcag	1260
ccacccaga cccgctgggt tgccccacgc aacagaaacg cggcgtttgg gcagagcggg	1320
ggggctggca gcgatagcaa ctctcctgga aacgtccagc ctaattctgc cccagcgtc	1380
gaatcccacc ccgtccttga aaaactgaag gctgctcaca gctacaaccc gaaagagttt	1440

ES 2 731 653 T3

gagtggaatc tgaaaagcgg gcgtgtgttc atcatcaaga gctactctga ggacgacatc 1500
caccgctcca ttaagtactc catctggtgt agcacagagc acggcaacaa gcgcctggac 1560
agcgccttcc gctgcatgag cagcaagggg cccgtctacc tgctcttcag cgtcaatggg 1620
agtgggcatt tttgtggggt ggccgagatg aagtcccccg tggactacgg caccagtgcc 1680
ggggtctggt ctcaggacaa gtggaagggg aagtttgatg tccagtggat ttttgtaag 1740
gatgtaccca ataaccagct ccggcacatc aggctggaga ataacgacaa caaacgggc 1800
acaaactccc gggacacca ggaggtgcc ttagaaaaag ccaagcaagt gctgaaaatt 1860
atcagttcct acaagcacac aacctccatc ttcgacgact ttgctcacta cgagaagcgc 1920
caggaggagg aggaggtggt gcgcaaggaa cggcagagtc gaaacaaaca atgagggcga 1980
accagtttct tacatgttct aacgtttgac tttgaaaaca gtttaaaaca cgtgtgcttg 2040
gtcagctcca gtgtgtcgtc ccgtgcgggg gttgagtgtt gcactcttgc ctttcttgc 2100
gttgattttt gccagatgg atctgcattt atttgtactt tttctatgta ttataatcct 2160
gtagaagtca ctaataaagg agtatTTTTT ttgtcagctt atcaatcaga ctgatctaatt 2220
gtgaaatgta agtatcctta aaaacaaagc atctatTTTt gcagaaattg tgttcttaaa 2280
ttcagtcatt tgatattctg tgagacttca tatttctcat ccctttattg ctttttagca 2340
aacataagaa accatgagtc attttgtcat ttagagtatt ctgataaaat ctcttgaana 2400
tactgaaatc aaaaggtaa tgattTTTTt ttcattctga tttgtcattt tattatctgt 2460
tatcggctca aagtgcataa ttaccattt gatTTTTctg ctagacagat aacttttaatt 2520
ttttcaaatt tggcagacac tttttTTTTt ttttgaaaa tctttccttc cagatctggt 2580
gccactgaa cagccaccgg tccctcactg tcctggtgtc cgattgggct ggatggtgtt 2640
ggggcatgat gtgtggagga actggaagggt gcttttagtc tggttcaggg tcgggcattc 2700
tttgttgtt gcacatcttt ttaaatttta caccttttct taagaattct aatgccgtct 2760
taagttttta taccaataat gctgagcttt aagtgtagga tctggtagta cagacagtgt 2820
gatggatgat gctgctggtt gtaaatttca tcgtgtgtgt ctaattTTTTt ttcctgttga 2880
atgggtaaaa acaaaacaaa acttttttta gaagatgaat ttgctgtcat gttttgtgga 2940
atgagggacc gttgagctca ctaccacctg gagtttgagt tgaagcatga aaatggtgcc 3000
catgcctgac gctccagcgc ctggatctgc acgtgccctt gtagaggatc cttaccgtcc 3060
tagagagcag acgctttctg aaaactactt gctccaaaag accctctgag ttaacgtttc 3120
agctgtatca ttagacttgt atttagagcg tgtcacttcc tctgaactgt tactgcctga 3180
atggagtctt ggacgacatt gggTTTTtcc tctaggagaa tacaagcctt aataaacaat 3240
actatttagc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 3277

<210> 78

5

<211> 559

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Asn Met Pro Val Ser Lys Pro Thr Ser Trp Ala Ala Ile Ala Ser Lys
 225 230 235 240
 Pro Ala Lys Pro Gln Pro Lys Met Lys Thr Lys Ser Gly Pro Val Met
 245 250 255
 Gly Gly Gly Leu Pro Pro Pro Pro Ile Lys His Asn Met Asp Ile Gly
 260 265 270
 Thr Trp Asp Asn Lys Gly Pro Val Pro Lys Ala Pro Val Pro Gln Gln
 275 280 285
 Ala Pro Ser Pro Gln Ala Ala Pro Gln Pro Gln Gln Val Ala Gln Pro
 290 295 300
 Leu Pro Ala Gln Pro Pro Ala Leu Ala Gln Pro Gln Tyr Gln Ser Pro
 305 310 315 320
 Gln Gln Pro Pro Gln Thr Arg Trp Val Ala Pro Arg Asn Arg Asn Ala
 325 330 335
 Ala Phe Gly Gln Ser Gly Gly Ala Gly Ser Asp Ser Asn Ser Pro Gly
 340 345 350
 Asn Val Gln Pro Asn Ser Ala Pro Ser Val Glu Ser His Pro Val Leu
 355 360 365
 Glu Lys Leu Lys Ala Ala His Ser Tyr Asn Pro Lys Glu Phe Glu Trp
 370 375 380
 Asn Leu Lys Ser Gly Arg Val Phe Ile Ile Lys Ser Tyr Ser Glu Asp
 385 390 395 400
 Asp Ile His Arg Ser Ile Lys Tyr Ser Ile Trp Cys Ser Thr Glu His
 405 410 415
 Gly Asn Lys Arg Leu Asp Ser Ala Phe Arg Cys Met Ser Ser Lys Gly
 420 425 430
 Pro Val Tyr Leu Leu Phe Ser Val Asn Gly Ser Gly His Phe Cys Gly
 435 440 445
 Val Ala Glu Met Lys Ser Pro Val Asp Tyr Gly Thr Ser Ala Gly Val
 450 455 460
 Trp Ser Gln Asp Lys Trp Lys Gly Lys Phe Asp Val Gln Trp Ile Phe
 465 470 475 480

ES 2 731 653 T3

Val Lys Asp Val Pro Asn Asn Gln Leu Arg His Ile Arg Leu Glu Asn
485 490 495

Asn Asp Asn Lys Pro Val Thr Asn Ser Arg Asp Thr Gln Glu Val Pro
500 505 510

Leu Glu Lys Ala Lys Gln Val Leu Lys Ile Ile Ser Ser Tyr Lys His
515 520 525

Thr Thr Ser Ile Phe Asp Asp Phe Ala His Tyr Glu Lys Arg Gln Glu
530 535 540

Glu Glu Glu Val Val Arg Lys Glu Arg Gln Ser Arg Asn Lys Gln
545 550 555

<210> 79

5

<211> 4607

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 79

gcggccgcaa gcacgggggc gaatccccgc tgggtcgagg gcctgaacgg gagccaatcg	60
agcagccgag gctactgcc aacacgcggc tccctccaat cccacccgtg ccatttccaa	120
aatctcggtc cactgtgca gctcaaagt ggtgttcact ctgccaatcg ctggaggata	180
gagtgggaac aggaataagc agagttaaga ggccaggaca aaagaagta aagagcgccc	240
aatacataca tgtttttgaa ggccgggcaga ggaataaag tccccccagt gagggcttat	300
gggcctgatt gtgtagtctt gatggagccc cctttgagca agaggaaccc gccagcgctg	360
agattagcgg atttggaac ggctcaggtc cagccgcttc agaatatgac aggcctcccg	420
gcgctggccg gcccgcccgc cactcccaa ctccgggccc ccgtcgcgca cctccgcctg	480
cgggacctgg gcgctgaccc cggcggtggc accactccgc tcggacccga gcacatggcc	540
caggcgagca cgctgggcct cagccctccc tcccaggcgt tcccggcaca cccggaggct	600
ccggcagccg ccgcccgtgc tgcagccttg gtgcgcacc ccggcgcggg cagctacccc	660
tgcggcgggg gcagcagtg gcgcagccc tccgcgccc cgccccagc ccctcctctt	720
cctcccaccc cttcaccccc tccccctccc ccgcctctc ctctcctgc cctctcgggc	780
tacaccacca ccaacagtgg cggcggcggc agcagcggca aaggccacag cagggacttc	840
gtcctccgga gggacctttc cgccacggcc cccgcggcgg ccattgcacg ggccccgctc	900
ggaggggagc agcgggtccg caccggctcc cccagcacc cggccccgcc tcccactcg	960
gccggcatgt tcatctccgc cagcggcacc tacgcggggc cggacggcag cggcgggccc	1020
gcgctcttcc ccgcgctgca cgacacgcgg ggggccccag gcggccaccc gcacccgctc	1080

10

ES 2 731 653 T3

aacggccaga	tgcgcctggg	gctggcggcg	gcagcggcag	ccgcggcggc	tgagctgtac	1140
ggccgcgcgc	aaccgccctt	cgccgcgcgc	tctggggacg	cgcactacgg	ggcggttgcg	1200
gccgcagcgg	ggccgcgcct	gcacggctac	ggagccgtga	acttaaacct	gaacctggcg	1260
gctgcggcgg	ccgcagcagc	ggccggggcc	gggccccacc	tgcagcacca	cgcgcgcgcc	1320
ccggcgccgc	cgccgcgcgc	ggcgcccgcg	cagcacccgc	accagcacca	ccccacctc	1380
ccagggggcg	ctggggcctt	cctgcgctac	atgcggcagc	caatcaagca	ggagctcatc	1440
tgcaagtgga	tgcaccccca	cgagctggcc	gggctgcgcg	cgcgcgcgcg	gcccgcgcgc	1500
ccgcgcgcgc	caccgcccc	ggccggcggc	gccaaagcct	gctccaaaac	tttcggcacc	1560
atgcacgagc	tggtgaatca	cgtcacggtg	gagcacgtgg	gaggccccga	gcagagcagc	1620
cacgtctgct	tctgggagga	ctgtccgcgc	gagggcaagc	ccttcaaggc	caaatacaag	1680
ctcatcaacc	acatccgcgt	gcacaccggc	gagaagccct	ttccctgccc	tttccccggc	1740
tgcggcaagg	tcttcgcgcg	ctccgagaac	ctcaagatcc	acaagcgtac	tcatacaggg	1800
gaaaagcctt	tcaaatgtga	atttgatggc	tgtgacagga	agtttgccaa	tagcagtgat	1860
cggagaagaa	attcccatgt	ccacaccagt	gacaagccct	actactgcaa	gattcgaggc	1920
tgtgacaaat	cctacactca	cccaagctcc	ctgaggaagc	acatgaagat	tcactgcaag	1980
tccccgccac	cttctccagg	acccttgggt	tactcatcag	tggggactcc	agtgggcgcc	2040
cccttgtccc	ctgtgctgga	cccagccagg	agtcaactca	gcactctgtc	ccctcaggtg	2100
accaacctca	atgagtggta	cgtttgccag	gccagtgggg	ccccagcca	cctccacacc	2160
ccttccagca	acggaaccac	ctctgagact	gaagatgagg	aaatttacgg	gaacctgaa	2220
gttgtgcgga	cgatacatta	gaatttatta	ttaataataa	taagtgaat	aataagtggg	2280
agtccttgga	ccacatccta	acctgagaca	atgccagacc	tgagacaaac	ccgtgactca	2340
gacttgccac	cgggtctaata	tagccctatt	tattcagtat	gaaaccctat	ggtgtttgta	2400
catttaatta	atttaattaa	gatatttggg	cttttttttt	tttttttctt	aaaaaaciaa	2460
caaaaaacia	ccaagctgga	cttgtacatt	gcaggaggat	ggggctgggg	gcaaattgta	2520
ccaaggaaaa	tgaatggaga	gattagttaa	tggcgataca	cactgccgat	gcaatatata	2580
tatatatata	tatatacata	tatatatata	ttattttttt	taaaaggggg	agaaaaagag	2640
cattaagtca	gaacttaaca	cagcaccaag	gccctctgca	tttccagag	tgccctctca	2700
atgcctttga	caccatacca	tgggctgctt	ttgagcctcc	ttgttggaac	ctaattctgc	2760
caaggcctct	tgattgtaaa	ccacacacct	gctgcattgc	caacagatcc	tgttccgtac	2820
ctgtgtccaa	aaacatttgt	aaaaaccctt	tgagtttaata	atttgtaatt	tttaatttcc	2880
actcttttat	tactgatctt	agcttaatac	aatattttta	tacaggatta	tttcttcagt	2940
atcctactgt	gtgattttta	aaaaagatgc	agcaacctta	atatatctcc	atatcttgtg	3000

ES 2 731 653 T3

```

ctactgtgat tgttcaagca aaagtggaga gaagaaaagc tgctgcaaaa gacaactgtg 3060
aaactgtgat attttataaa atagaagaaa ttcaagtgct ttctttttcc tatatgtttt 3120
ttttttttta tctgaattct cagatactgc ctcctaactg tgtccaaact tcttgtgtaa 3180
taaagagatt ctgttttcga tctaagttc tttgggatgc caacattcac agtcaagtct 3240
tgaggaggtg tgatgatggc atcatgccta tttttttgga aagctgttgt ttttaaaaca 3300
ggccaacacc tcttttatac tgttgatca gcctttttaa aagtctatct ttcaatgcct 3360
gaaactgcat ttaaatgcat tttcttcac ctgagcactg agcacacca actggaatcc 3420
atttgaaaat gacagtgtgt gaagtgtatg atttacatta aaagagggga gggagttgcc 3480
atacatatta aaaattttta aaaggtttat agttaccacc aaacactgat gaatgtgtga 3540
cctttgccag agctgtcaag ctaggataaa aaaggccaag gacctaggac aataactctt 3600
agtcgattta ttttcggttg gtacaacaca tctcctgtgc aaaatgtagt ccatcagaaa 3660
catcctacag atacactaaa gagcactaat ttatccttag agaccccgaa gacacccctt 3720
ccccagggtt tgtagaaatt tgttttgtgt gctgtgagtg gttgatgtag tcttgtcatt 3780
gttaataaact tgtatgtgaa cactattatt tgtacagttg aattaattta ttttcagaca 3840
tcatcctttt tttttttctt tcttggaaga gttcaaagca caccaaagaa ttatattata 3900
cattttggtg aaagattgtc atttatgatc catggtttat ttaaaaaaaaa aaggaaagaa 3960
aatgaaaaa tatattttta agcttacttg aatgaacaac gtaatgtgaa aaccaagact 4020
cttcctgcat gtcttttttg cattgtgttg ataagattat atatagttta tagatatatt 4080
atattactag tacagtgcac ggtgctgtca cttggaaagc ctttcaatgt tgtcttcaga 4140
ttgttgtgat gaatatgaaa catgcagacc ctcctttata aagaaaaaga ccttaaaact 4200
tgaatatgag ataattttac atttttaaag tttatttgat tttcatatta ttcactttca 4260
aagcccttcc aaatagaaaa ggtatgaact tttgggggga taatttatgt atcgtaaaact 4320
tattagaaca aaatattcct gatgtataat gagttgtttt atttatataa ctttttcaat 4380
ggtagtttgc actattcttt attatgctac aggtttatct attatgaaac aaaggaatat 4440
gtattttatg tattttacca tgcataagtt aactctttgc cacagattta ttggttcttg 4500
atacacctaa aataaaaaaa aatgtgtacc tccaatagag agcaagcaag aatgattatg 4560
aagtaacaaa ttaataaag gtattcttgt tattattaaa aaaaaaa 4607

```

<210> 80

5

<211> 663

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

10

Met Phe Leu Lys Ala Gly Arg Gly Asn Lys Val Pro Pro Val Arg Val

ES 2 731 653 T3

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

ES 2 731 653 T3

Pro Ala Leu Phe Pro Ala Leu His Asp Thr Pro Gly Ala Pro Gly Gly
 260 265 270
 His Pro His Pro Leu Asn Gly Gln Met Arg Leu Gly Leu Ala Ala Ala
 275 280 285
 Ala Ala Ala Ala Ala Ala Glu Leu Tyr Gly Arg Ala Glu Pro Pro Phe
 290 295 300
 Ala Pro Arg Ser Gly Asp Ala His Tyr Gly Ala Val Ala Ala Ala Ala
 305 310 315 320
 Ala Ala Ala Leu His Gly Tyr Gly Ala Val Asn Leu Asn Leu Asn Leu
 325 330 335
 Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Pro Gly Pro His Leu Gln
 340 345 350
 His His Ala Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala Pro Ala Gln
 355 360 365
 His Pro His Gln His His Pro His Leu Pro Gly Ala Ala Gly Ala Phe
 370 375 380
 Leu Arg Tyr Met Arg Gln Pro Ile Lys Gln Glu Leu Ile Cys Lys Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Pro Asp Glu Leu Ala Gly Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
 405 410 415
 Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ala Gly Gly Ala Lys Pro Cys Ser
 420 425 430
 Lys Thr Phe Gly Thr Met His Glu Leu Val Asn His Val Thr Val Glu
 435 440 445
 His Val Gly Gly Pro Glu Gln Ser Ser His Val Cys Phe Trp Glu Asp
 450 455 460
 Cys Pro Arg Glu Gly Lys Pro Phe Lys Ala Lys Tyr Lys Leu Ile Asn
 465 470 475 480
 His Ile Arg Val His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Pro Cys Pro Phe Pro
 485 490 495
 Gly Cys Gly Lys Val Phe Ala Arg Ser Glu Asn Leu Lys Ile His Lys
 500 505 510

ES 2 731 653 T3

Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Glu Phe Asp Gly Cys
515 520 525

Asp Arg Lys Phe Ala Asn Ser Ser Asp Arg Lys Lys His Ser His Val
530 535 540

His Thr Ser Asp Lys Pro Tyr Tyr Cys Lys Ile Arg Gly Cys Asp Lys
545 550 555 560

Ser Tyr Thr His Pro Ser Ser Leu Arg Lys His Met Lys Ile His Cys
565 570 575

Lys Ser Pro Pro Pro Ser Pro Gly Pro Leu Gly Tyr Ser Ser Val Gly
580 585 590

Thr Pro Val Gly Ala Pro Leu Ser Pro Val Leu Asp Pro Ala Arg Ser
595 600 605

His Ser Ser Thr Leu Ser Pro Gln Val Thr Asn Leu Asn Glu Trp Tyr
610 615 620

Val Cys Gln Ala Ser Gly Ala Pro Ser His Leu His Thr Pro Ser Ser
625 630 635 640

Asn Gly Thr Thr Ser Glu Thr Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Gly Asn Pro
645 650 655

Glu Val Val Arg Thr Ile His
660

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama, comprendiendo el método

5 determinar el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1 en una muestra derivada de dicho sujeto, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador es indicativo de que la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, será efectiva para tratar a dicho sujeto.

10 2. Un método para determinar la sensibilidad de un tumor de mama frente al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprendiendo dicho método

 determinar el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1 en dicho tumor, en donde un nivel bajo de expresión del biomarcador en dicho tumor indica que dicho tumor es sensible al tratamiento con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 3. El método de la reivindicación 2, en donde se obtiene una muestra del tumor de mama de un sujeto que padece cáncer de mama.

 4. Eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama, comprendiendo dicho método

 identificar un sujeto que padece cáncer de mama en el cual un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1 presenta un nivel bajo de expresión, y

20 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a dicho sujeto.

 5. Eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama, comprendiendo dicho método

25 evaluar una muestra derivada de dicho sujeto para determinar el nivel de expresión en dicha muestra de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerado en la Tabla 1, y

 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a dicho sujeto cuando se detecta un nivel bajo de expresión del biomarcador en dicha muestra.

30 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (a) la sal farmacéuticamente aceptable de eribulina es mesilato de eribulina.

35 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde (a) al menos 2 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 presentan un nivel bajo de expresión; o (b) al menos 3 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 presentan un nivel bajo de expresión; o (c) al menos 4 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 presentan un nivel bajo de expresión; o (d) al menos 5 biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1 presentan un nivel bajo de expresión.

 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho biomarcador no es expresado en un nivel detectable.

40 9. El método una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde (a) el nivel de expresión de dicho biomarcador se determina a nivel de ácido nucleico; opcionalmente en donde el nivel de expresión de dicho biomarcador se determina (i) detectando ADN; o (ii) detectando ARNm o miARN; o (iii) detectando ADN; o (iv) usando una técnica seleccionada del grupo que consiste en reacción de amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR), análisis PCR de transcriptasa inversa, análisis PCR de transcriptasa inversa cuantitativa, análisis de transferencia Northern, ensayo de protección de ARNasa, detección/cuantificación de ARN digital, y combinaciones o sub-combinaciones de los mismos; o (b) el nivel de expresión de dicho biomarcador se determina a nivel de proteína; opcionalmente en donde la presencia de la proteína se detecta usando un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la proteína; opcionalmente en donde (i) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo de ratón, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo bi-específico, un anticuerpo quimérico, un Fab, Fab', F(ab')₂, ScFv, SMIP, aficuerpo, avímero, versacuerpo, nanocuerpo, un anticuerpo de dominio, y un fragmento de unión a antígeno de cualquiera de los anteriores; o (ii) en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está marcado; opcionalmente en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está marcado con una etiqueta seleccionada del grupo

50

que consiste en una radio-etiqueta, una etiqueta de biotina, una etiqueta de cromóforo, una etiqueta de fluoróforo, y una etiqueta de enzima.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (a) dicho sujeto no ha sido tratado previamente con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o (b) dicho sujeto ha sido tratado previamente con eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde dicho cáncer de mama es (a) un cáncer de mama negativo para receptor de estrógeno (ER); o (b) un cáncer de mama negativo para receptor de progesterona (PR); o (c) un cáncer de mama negativo para HER-2; o (d) un cáncer de mama negativo para receptor de estrógeno (ER) y negativo para receptor de progesterona (PR); o (e) un cáncer de mama negativo para receptor de estrógeno (ER) y negativo para HER-2; o (f) un cáncer de mama negativo para receptor de progesterona (PR) y negativo para HER-2; o (g) un cáncer de mama negativo para receptor de estrógeno (ER), negativo para receptor de progesterona (PR) y negativo para HER-2.

12. El método de la reivindicación 9, en donde el nivel de expresión de dicho biomarcador se determina usando una técnica seleccionada del grupo que consiste en un inmunoensayo, un análisis de transferencia Western, un radioinmunoensayo, inmunofluorimetría, inmunoprecipitación, diálisis de equilibrio, inmunodifusión, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), ensayo ELISA, reacción en cadena de inmunopolimerasa y combinaciones o sub-combinaciones de los mismos; opcionalmente en donde (a) el inmunoensayo es un inmunoensayo basado en disolución seleccionado del grupo que consiste en electroquimioluminiscencia, quimioluminiscencia, quimioluminiscencia fluorogénica, polarización de fluorescencia, y fluorescencia resuelta en el tiempo; o (b) el inmunoensayo es un inmunoensayo de sándwich seleccionado del grupo que consiste en electroquimioluminiscencia, quimioluminiscencia, y quimioluminiscencia fluorogénica.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (i) dicha muestra comprende un fluido, o componente del mismo, obtenido de dicho sujeto; opcionalmente en donde el fluido se selecciona del grupo que consiste en sangre, linfa, suero, plasma, fluido quístico, aspirados de pezón, orina, esputo, y fluido recogido de una biopsia; o (ii) la muestra comprende un tejido, o componente del mismo, obtenido de dicho sujeto; opcionalmente en donde (a) dicho tejido se selecciona del grupo que consiste en tejido de mama, tejido conectivo, tejido linfático, tejido obtenido de una biopsia y tejido obtenido de una biopsia de bulto; o (b) el tejido es tejido de mama o un componente del mismo; opcionalmente en donde dicho componente de dicho tejido de mama comprende células de tejido de mama; opcionalmente en donde dichas células de tejido de mama son células tumorales de mama en circulación.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho sujeto es un sujeto humano.

15. El uso de un kit en los métodos de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo el kit

reactivos para determinar el nivel de expresión de un biomarcador seleccionado del grupo de biomarcadores enumerados en la Tabla 1; e

instrucciones para uso del kit para predecir si la eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para tratar un sujeto que padece cáncer de mama.

16. El uso del kit de la reivindicación 15, en donde (a) la sal farmacéuticamente aceptable de eribulina es mesilato de eribulina; o (b) el reactivo para determinar el nivel de expresión del biomarcador es una sonda para identificar una mutación nula en el biomarcador; o (c) el reactivo para determinar el nivel de expresión del biomarcador es una sonda para amplificar y/o detectar el biomarcador; o (d) el reactivo para determinar el nivel de expresión del biomarcador es un anticuerpo; o (e) el kit comprende además reactivos para obtener una muestra biológica de un sujeto; o (f) el kit comprende además una muestra de control.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el biomarcador es TUBB6.

18. Eribulina, un análogo de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la reivindicación 4 o 5, en donde el biomarcador es TUBB6.

FIGURA 1

Estudios pre-clínicos de biomarcador

Cribado de ARNi en líneas de cáncer de mama

Cribado de ARNi de genoma humano completo

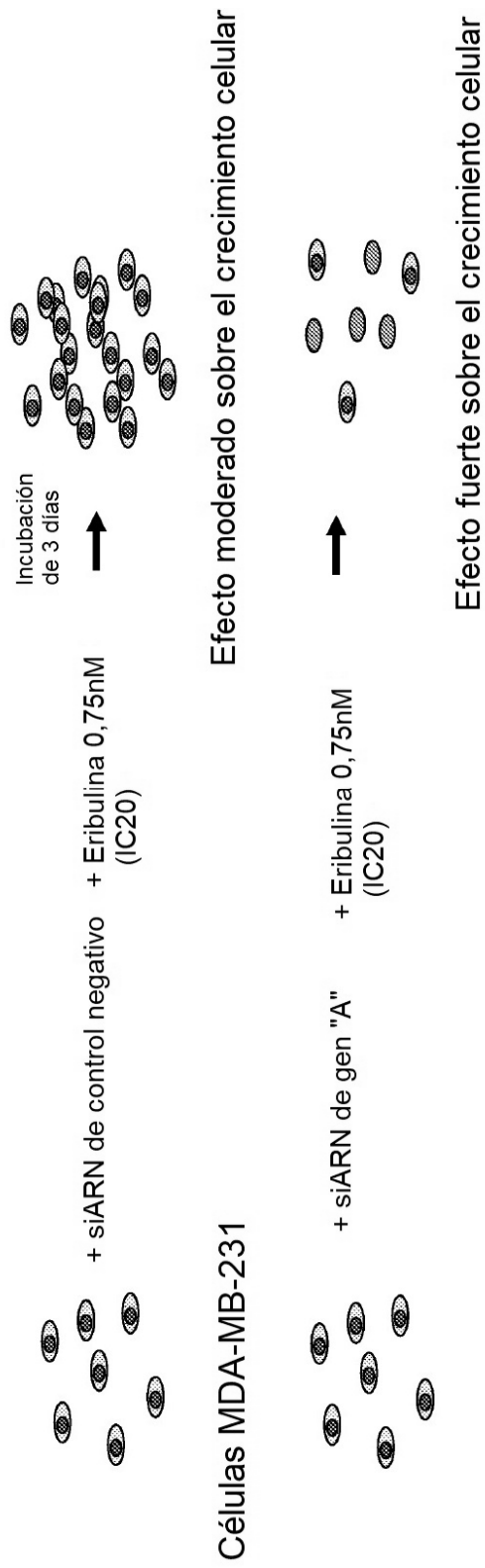


FIGURA 2

Estudios pre-clínicos de biomarcador

Cribado de ARNi en líneas de cáncer de mama

Cribado

1. Tasa de cambio comparada con el control negativo (sensibilización)
2. valor-p ($<0,05$)

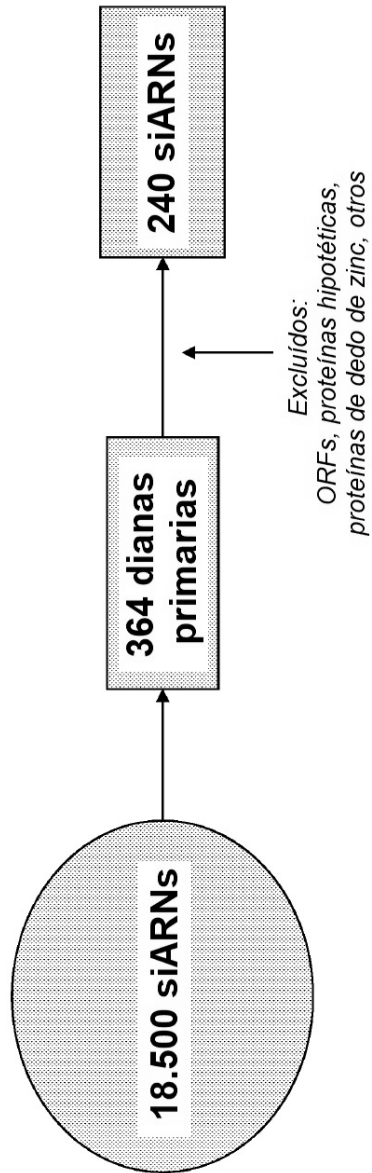


FIGURA 3

Estudios preclínicos de biomarcador

Cribado de ARNi en líneas de cáncer de mama

Ensayos de confirmación

240 conjuntos de siARN de segunda generación, siARN modificado químicamente

Actividad fuera de diana reducida
Especificidad incrementada
Las secuencias diana son diferentes de los siARNs originales

Se cribaron 2 líneas de cáncer de mama TN

Se evaluaron 39 dianas mediante qPCR para efecto sobre diana en células MDA-MB-231

35 dianas confirmadas

FIGURA 4
Efectos de diana en células MDA-MB-231 y BT549

