

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 778**

51 Int. Cl.:

A61K 35/28 (2015.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2014** **PCT/SE2014/000148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015** **WO15088414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2014** **E 14830898 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3091991**

54 Título: **Composiciones inmunomoduladoras**

30 Prioridad:

13.12.2013 SE 1300777

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2020

73 Titular/es:

SWEDISH STROMABIO AB (100.0%)
Stockholmsvägen 33
181 33 Lidingö, SE

72 Inventor/es:

CORBASCIO, MATTHIAS y
KUMAGAI, MAKIKO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 769 778 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

Composiciones inmunomoduladoras

5 Campo técnico

La presente invención se refiere, entre otros, a composiciones y usos médicos de una combinación de células madre mesenquimales (CMM) y agentes para el bloqueo de la coestimulación del sistema inmunológico, los llamados inhibidores de la coestimulación. La invención también pertenece a composiciones que comprenden además un trasplante terapéutico en forma de una célula, un tejido terapéutico y/o un órgano terapéutico.

Antecedentes de la técnica

El uso exitoso de las células madre mesenquimales para tratar la enfermedad de injerto contra huésped grave resistente a los esteroides (EICH) fue un hito en la medicina regenerativa (Le Blanc et al., Lancet, 2004). Desde que se publicaron esos informes iniciales, se han iniciado múltiples ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con CMM de la EICH, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la esclerosis múltiple (Le Blanc et al., Nature Reviews Immunology, 2012). Esta amplia aplicabilidad es una implicación de la capacidad de las CMM para modular casi todos los componentes celulares del sistema inmunológico innato y adaptativo. Esto incluye reducir la inflamación y la activación de neutrófilos, modular los macrófagos hacia un fenotipo antiinflamatorio, inhibir la activación y la citotoxicidad de las células NK, modular la activación de las células dendríticas, además de modular las respuestas de los linfocitos T CD4+ y CD8+ (Selmani et al., Stem Cells, 2008).

De manera simultánea, el bloqueo de la coestimulación se ha convertido en una estrategia prometedora para reemplazar la inmunidad por la tolerancia. En un artículo crucial de 1996, se demostró que al bloquear B7 y CD40L con CTLA4lg y anti-CD40L en el período perioperatorio, se podría lograr una supervivencia indefinida de aloinjertos vascularizados (Larsen et al., Nature, 1996). La inhibición de señales coestimuladoras, mientras permite que las interacciones de TCR/MHC permanezcan intactas, hace que los linfocitos T sean anérgicos al antígeno del donante. En estudios posteriores, se demostró que la tolerancia hacia los trasplantes se debe en parte al desarrollo de linfocitos T reguladores de Foxp3+ de injerto generados específicamente hacia el antígeno del donante con la capacidad de inhibir específicamente las respuestas inmunitarias antidonante. Sin embargo, estudios posteriores mostrarían que esto no era universal para todos los modelos de trasplante y la inmunidad heteróloga, la reactividad cruzada de los linfocitos T de memoria al antígeno del donante, probablemente será una barrera importante en un entorno clínico.

Los estudios en ratones indican que la tolerancia puede inducirse eficazmente usando uno o más inhibidores de la coestimulación, pero la traducción a primates no humanos y humanos no ha estado exenta de obstáculos, debido a las complejidades de, por ejemplo, el sistema inmunológico humano. Por ejemplo, ciertos subconjuntos de linfocitos T, tales como los linfocitos T de memoria, que tienen una dependencia reducida de las vías de coestimulación, son relativamente resistentes al tratamiento con el bloqueo de coestimulación, llevando a, por ejemplo, una mayor incidencia de rechazo de trasplantes (Kinnear et al., Transplantation, 2013)). Además, cabe destacar que el desarrollo de nuevos reactivos para modular la vía de coestimulación ha dado lugar a eventos adversos graves, por ejemplo, tormentas de citocinas, etc.

El bloqueo de la coestimulación y el tratamiento con CMM modulan muchos de los mismos componentes del sistema inmunitario y pueden inducir la conversión periférica de los linfocitos T en linfocitos T reguladores. Estas dos estrategias de tratamiento se están probando de forma independiente en el trasplante clínico de órganos con la esperanza de mejorar la función del injerto y la supervivencia del receptor, pero debido a que estas estrategias convergen en algunas de las mismas dianas, los dos enfoques tradicionalmente se han considerado mutuamente excluyentes. Esta similitud terapéutica se evidencia en un estudio realizado por Sullivan y colaboradores (Sullivan et al., Stem Cells Dev, 2013), en el que las CMM que se modificaron genéticamente para expresar CTLA4lg no aumentaron los efectos inmunosupresores de las CMM no modificadas al tratar ratones con artritis inducida por colágeno.

El documento WO 2007/143139 desvela el uso de preparaciones de CMM dérmicas en el tratamiento de receptores de trasplantes de órganos para mejorar la supervivencia del aloinjerto o en el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple de la artritis reumatoide.

El documento US 2002/0044923 desvela un método para inhibir una respuesta de linfocitos T a un antígeno, que comprende administrar CMM humanas a un hospedador, en donde las CMM expresan una molécula que bloquea la coestimulación de los linfocitos T de manera que se inhibe la respuesta de los linfocitos T a un antígeno.

Zhang et al. (Journal of Orthopaedic Research 2008, vol 26, n.º 3, pág. 314-321) desvela los efectos inmunomoduladores de las CMM mediante la coexpresión mediada por adenovirus de CTLA4lg.

Sumario de la invención

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. La invención se refiere a composiciones farmacéuticas seguras y eficaces que comprenden células madre mesenquimales (CMM) (también llamadas células mesenquimales (CM), células estromales mesenquimales (CEM), células estromales multipotentes (CEM), etc.) y agentes exógenos libres (solubilizados) que inhiben las señales secundarias en la activación inmunológica, es decir, los llamados inhibidores de la coestimulación. La presente invención, por lo tanto, tiene como objetivo superar y aliviar algunos de los problemas técnicos y científicos de la técnica anterior, a saber, para mejorar la eficacia de los inhibidores de la coestimulación y las CMM en el contexto de afecciones relacionadas con el trasplante y en el contexto del tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes. Los inventores han descubierto por casualidad que se puede lograr una sinergia altamente inesperada entre las CMM y los inhibidores de la coestimulación cuando se combinan las CMM con CTLA4Ig y al menos un inhibidor de coestimulación exógeno sistémicamente adicional seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos. De manera importante, la presente invención hace uso de inhibidores de coestimulación que tienen una prolongada semivida *in vivo*, lo que significa que ejercen sus efectos en el paciente durante largos períodos de tiempo, mientras que los efectos de las CMM son relativamente transitorios en la naturaleza, dando como resultado una estrategia de tratamiento combinatorio altamente eficaz. Las composiciones de la presente invención pueden estar compuestas por un conjunto de (es decir, una pluralidad de) composiciones, en donde la población de CMM puede ser una primera composición (por ejemplo, en un recipiente separado) y el al menos un agente que inhibe las señales coestimuladoras (es decir, el inhibidor de coestimulación) puede ser una composición posterior (o varias composiciones posteriores) (por ejemplo, un primer inhibidor de coestimulación está presente en una segunda composición y un segundo inhibidor de coestimulación está presente en una tercera composición).

Los inhibidores de la coestimulación pueden inhibir la señalización entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno (CPA), así como señales entre los linfocitos T y sus dianas. Los agentes inhibidores en cuestión normalmente pueden estar destinados a inhibir las llamadas vías coestimuladoras y, por lo tanto, dichas moléculas pueden denominarse agentes inhibidores de señales coestimuladoras o inhibidores de coestimulación. Estos inhibidores de la coestimulación pueden comprender al menos un agente seleccionado del grupo que comprende al menos una proteína de fusión, al menos un anticuerpo monoclonal, al menos una molécula pequeña, y cualquier combinación de las mismas y, a diferencia, por ejemplo, del trabajo de Sullivan y colaboradores, los inhibidores de la coestimulación de la presente invención son exógenos (es decir, no provienen del propio cuerpo o de las CMM como tal) y están presentes en una composición (que puede ser una solución) como agentes biofarmacéuticos libres (y no expresados por CMM o cualquier otro tipo de vector de administración). Usando el enfoque de Sullivan *et al.*, el comportamiento *in vivo*, la distribución en el paciente, los efectos locales transitorios de CTLA4Ig y el potencial de modificaciones postraduccionales del CTLA4Ig endógeno (uno de los primeros inhibidores de la coestimulación) son todos factores que pueden dar como resultado propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas subóptimas. En completo contraste, la presente invención enseña una combinación de CMM evaluadas terapéuticamente, inalteradas y no modificadas con inhibidores de coestimulación exógenos administrados por vía sistémica que preferentemente pueden tener una prolongada semivida *in vivo* (preferentemente una semivida de al menos 2 días) para garantizar que se vean los efectos sinérgicos entre las CMM y los inhibidores de la coestimulación, a diferencia del trabajo de Sullivan *et al.*

En un aspecto, por lo tanto, la presente invención pertenece a una composición y/o a una composición farmacéutica que comprende i) una población de células mesenquimales (CM), ii) el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig, y iii) al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional seleccionado de el grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos. La célula mesenquimal (CM) también puede denominarse, por ejemplo, una célula madre mesenquimal y/o una célula del estromal mesenquimática (CEM) y puede obtenerse de la médula ósea, sangre de cordón umbilical, tejido amniótico, gelatina de Wharton, tejido adiposo, piel, músculo adulto (por ejemplo, músculo cardíaco) y otros tejidos adecuados.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las composiciones para su uso como medicamentos, y más específicamente en diversas enfermedades y trastornos inmunomediados, en trasplante e implantación, y en prácticamente cualquier enfermedad o trastorno con autoinmunidad y/o afectación inflamatoria.

Además, la presente invención también pertenece a una combinación de i) una población de CMM, ii) el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig, y iii) al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos, para su uso como un medicamento.

La presente invención también se refiere a una combinación de i) una población de CMM, ii) el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig, y iii) al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos, para su uso en la

supresión y/o modulación del sistema inmunitario.

La presente invención, por lo tanto, ofrece un enfoque de tratamiento más eficaz, predecible y práctico para las enfermedades, trastornos y afecciones autoinmunes, inflamatorias y asociados al trasplante, utilizando una combinación de CMM inmunomoduladoras e inhibidores de coestimulación exógenos inductores de tolerancia (que pueden estar presentes en forma de composiciones farmacéuticas solubilizadas para la administración sistémica a un paciente).

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención pertenece a la combinación de una población de CMM y los inhibidores de coestimulación con un trasplante o un injerto, normalmente en la forma de trasplante/implante de células terapéuticas, tejidos y/u órganos terapéuticos. Por lo tanto, la composición de la presente invención puede comprender, además de la CMM y del inhibidor de la coestimulación, una célula, tejido y/u órgano de origen alogénico y/o autólogo que trataría una indicación particular si se administra con éxito al paciente. De hecho, la célula terapéutica también puede ser una CMM. Para un paciente con diabetes de tipo 1, la modalidad de tratamiento puede comprender ventajosamente al menos una CMM, al menos un agente que inhibe las señales coestimuladoras y al menos una célula capaz de producir insulina (es decir, una llamada célula beta), con el fin de modular el sistema inmunitario del paciente para inhibir el rechazo celular y, por lo tanto, normalizar los niveles de glucosa en sangre. De manera similar, los hepatocitos podrían incluirse en una composición para tratar la insuficiencia hepática, y las células renales podrían incluirse en una composición que trata diversos trastornos renales.

Por lo tanto, la presente invención representa modalidades de tratamiento completamente nuevas para trastornos y enfermedades inmunomediados, donde una composición que comprende CMM y agentes inhibidores de la coestimulación modula y/o suprime el sistema inmunitario, que en sí mismo puede ser un tratamiento altamente eficaz para diversos trastornos y enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes, pero también permite la implantación y/o el trasplante de células, tejidos y/u órganos.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Supervivencia y función del aloinjerto de islotes. (A) Los ratones C57BL/6 diabéticos de ocho a 12 semanas de vida recibieron 250 islotes de donantes Balb/c completamente incompatibles con el MHC mediante inyección en la vena porta. Los receptores fueron asignados al azar al cotrasplante con $2,5 \times 10^5$ CMM que se originan en la médula ósea del receptor y al tratamiento con CTLA4Ig solamente o CTLA4Ig y anti-CD40L (o CTLA4Ig y anti-LFA1 o anti-CD40L y anti-LFA1 (datos no mostrados)) o anticuerpos de control de isotipo. Se hizo un seguimiento de la supervivencia del injerto mediante el estudio de glucosa en sangre en ayunas. La glucosa en sangre superior a 20 mM en más de dos días consecutivos se consideró rechazo (B) % de supervivencia del injerto. CMM + CTLA4Ig + anti-CD40L frente a CTLA4Ig + anti-CD40L, ** $P < 0,01$; CMM + CTLA4Ig + anti-CD40L frente a CTLA4Ig. (C) TTGIP de diferentes grupos receptores a los 30 días después del trasplante. Los receptores tratados con CMM + CTLA4Ig + anti-CD40L, CMM + CTLA4Ig + anti-LFA1 o CMM + anti-CD40L + anti-LFA1 tenían glucosa en sangre similar a los 90 minutos que los ratones sin tratamiento previo no trasplantados.

Figura 2. Evaluación histológica de los injertos de islotes en el hígado en el día postoperatorio 100. La tinción inmunofluorescente para insulina (rojo), Foxp3, CD4 y CD8 (verde) se realizó en hígados de receptores tratados con (A) CTLA4Ig + MR1 (anti-CD40L), (B) CMM + CTLA4Ig y (C, D) CMM + CTLA4Ig + MR1. Las células con Foxp3 teñido se indicaron mediante flechas.

Figura 3. Presencia de anticuerpos específicos del donante y supresión de la respuesta alorreactiva de linfocitos T. Los anticuerpos específicos del donante (AED) en suero de ratón se examinaron por citometría de flujo. Se comparó la IFM de cada grupo (A). * $p < 0,5$. El grupo de control mostró una MCF media significativamente más alta en comparación con el grupo tratado con coestimulación con/sin coinyección con CMM.

Figura 4. Respuestas de linfocitos T del receptor al antígeno del donante y cuantificación de linfocitos T CD4 + CD25 + Foxp3 + en el bazo. (A) Los esplenocitos (1×10^5) o (B) linfocitos intrahepáticos (1×10^4) de los receptores C57BL/6 se cultivaron conjuntamente con esplenocitos de Balb/c (4×10^5) en placas de 96 pocillos montadas con anticuerpos de captura durante 20 horas y se midieron las unidades formadoras de puntos y la actividad de IFN γ . Los resultados se muestran como la media $\pm$ DT. * $P < 0,05$ y ** $P < 0,01$. (C) Se recolectaron esplenocitos de receptores C57BL/6 en el DPO 100 y se realizó un análisis FACS para la detección de linfocitos T CD4+CD25+Foxp3+. El porcentaje de linfocitos T CD4+Foxp3+ o CD25+Foxp3+ se muestra como media $\pm$ DT.

Figura 5. Análisis por PCR en tiempo real de cuatro genes de hígados con trasplante de islotes. El ARN total se aisló de los hígados en todos los receptores con islotes trasplantados en el momento del sacrificio. La expresión de cada transcrito de genes se normalizó al nivel de expresión del gen constitutivo, GAPDH y se da un valor relativo. Los resultados se muestran como la media $\pm$ DT. * $P < 0,05$ y ** $P < 0,01$.

Figura 6. Supresión *in vitro* de la maduración de las CD y la proliferación de linfocitos T alorreactivos o de la

inducción de linfocitos T Foxp3 por CMM. (A) Después de una estimulación de 24 horas con LPS, las CD de la MO con o sin CMM se aislaron usando microperlas de anti-CD11c+ y sus marcadores de superficie se analizaron mediante FACS. Los resultados son representativos de cuatro experimentos independientes. CD-(B) CMM, CD-(A) CMM: dosis baja (1×10^4) y alta (1×10^5) de CD tratadas con CMM, respectivamente. * $P < 0,05$ (B) los linfocitos T CD4+ (1×10^5) de C57BL/6 se cocultivaron con CD singénicas (2×10^4) y linfocitos T alogénicos (2×10^5) de Balb/c pan en presencia o ausencia de mAb durante 4 días. Los resultados se expresan como recuentos medios por minuto (cpm) de aumento relativo de los cuales se resta la respuesta singénica y se muestran como la media $\pm$ DT de seis experimentos independientes. * $P < 0,05$ (C) linfocitos T CD4+ de C57BL/6 (2×10^6) se cocultivaron con CD singénicas (4×10^5) y linfocitos T pan de Balb/c (4×10^6) en placas de 12 pocillos durante 4 días. Las células no adherentes se recolectaron después del aislamiento con CD4 + y se tiñeron con CD4, CD25 y Foxp3 para análisis por FACS. Los resultados son uno de los representantes de tres experimentos independientes. (D) Se recolectaron los sobrenadantes después de 4 días del cultivo descrito en (C) y se analizaron las concentraciones de quinurenina mediante ELISA. Los resultados se expresan como la media $\pm$ DT de tres experimentos independientes. * $P < 0,05$.

Figura 7. Caracterización de CMM y actividad supresora sobre la proliferación de linfocitos T por CMM. (A) Las CMM obtenidas de las células de la médula ósea se diferenciaron en adipocitos y osteocitos. Aumento original $\times 200$. Barra de escala: 20 mm. (B) Las MSC se marcaron con anticuerpos contra CD44, CD90.2, SCA-1, CD11c, CD31, CD34, CD45 y MHC de clase II. Las líneas grises indican el control del isotipo. (C) Los esplenocitos de C57BL/6 (2×10^5) se cocultivaron con esplenocitos irradiados de Balb/c (4×10^5) en ausencia o presencia de números calificados de CMM durante 4 días. La proliferación celular se midió por absorción de ^3H -timidina durante diez semanas y se pesan diariamente. Luego se sacrifican los ratones y se analizan los intestinos para determinar el grado de inflamación. La Figura 8 muestra una tabla de desarrollo de peso después de la infusión rectal.

Figura 8. Los ratones Balb/c reciben sensibilización y luego infusión rectal de TNBS. Los ratones se asignan al azar al tratamiento con triple bloqueo de coestimulación (anti-LFA-1, CTLA4Ig y anti-CD40L), anticuerpos de control de isotipo solamente o con CMM y bloqueo de coestimulación (CMM + CTLA4Ig + anti-LFA-1 + anti-CD40L, CMM + CTLA4Ig) durante la primera semana después de la sensibilización. Se sigue a los ratones durante diez semanas y se pesan diariamente. Luego se sacrifican los ratones y se analizan los intestinos para determinar el grado de inflamación. La Figura 8 muestra una tabla de desarrollo de peso después de la infusión rectal.

Figura 9. Los ratones C57BL/6 se trasplantaron con corazones de Balb/c no compatibles con MHC y se trataron con IgG humana de control, CTLA4Ig, CMM, o una combinación de CMM y varios inhibidores de la coestimulación. El tratamiento con solo CMM no tuvo efecto en la prevención del rechazo de aloinjerto cardíaco. El tratamiento con CTLA4Ig indujo una prolongación significativa de la supervivencia del aloinjerto con un tiempo medio de supervivencia de 25 días. El tratamiento con terapia de CMM combinada con (i) CTLA4Ig, (ii) CTLA4Ig y anti-CD40L indujo una fuerte supervivencia del aloinjerto en cuatro de cinco receptores. Estos resultados implican que existe un efecto potenciador de combinar las CMM con al menos un inhibidor de polipéptido de señalización coestimuladora.

Figura 10. Se inmunizaron ratones C57BL/10Q mediante inyección subcutánea (s.c.) en la base de la cola con 100 microgramos de colágeno tipo II (CII) de rata emulsionados en un volumen igual de adyuvante de Freund a una concentración final de 2 mg/ml. Después de 21 días, los ratones recibieron una inyección de refuerzo cerca de la primera inyección con 50 microgramos de CII de rata. La gravedad de la enfermedad fue seguida por una puntuación clínica cada cinco días a partir del quinto día después de la inmunización. Los receptores fueron aleatorizados para recibir control de IgG humana o CTLA4Ig (500 microgramos) el día 0, 2, 4, 6 después de la inmunización y/o CMM derivada de 2×10^6 de médula ósea de ratones C57BL/10Q el día de la inmunización. El tratamiento con CMM en combinación con un inhibidor de la coestimulación (CTLA4Ig) tuvo un efecto aceptable en la reducción de la puntuación media de artritis durante un seguimiento de 60 días. El tratamiento con CMM en combinación con CTLA4Ig y anti-CD40L conduce a una reducción significativa en la puntuación media de artritis en todos los puntos temporales observados a los 30 días y posteriormente.

Figura 11. Efecto de la terapia con células positivas para Isl 1 en combinación con el triple bloqueo de coestimulación triple (es decir, CTLA4Ig + anti-CD40L + anti-LFA1) sobre la función y dimensión del ventrículo izquierdo después del infarto de miocardio. Las ratas (N = 8) tratadas con una combinación de células mesenquimales Isl1+ (es decir, células mesenquimales positivas para Isl1) y bloqueo de coestimulación (cuadrados grises) se compararon con un grupo de control con placebo (N = 8) (círculos negros). Antes y después de la operación no hubo diferencias significativas en el diámetro diastólico del extremo ventricular izquierdo (DDEVI) o la fracción de eyección (FE) entre los dos grupos. Después de 1 y 6 semanas, el DDEVI se redujo significativamente en el grupo tratado con una combinación de células mesenquimales positivas para Isl1 y bloqueo de coestimulación, mientras que al mismo tiempo la FE había mejorado hacia el nivel preoperatorio. La eficacia terapéutica también se observó con una combinación de la población de CMM y CTLA4Ig y anti-CD40L. Datos presentados como media $\pm$ DT. En figura: * $p < 0,05$.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones altamente eficaces y prácticamente utilizables que comprenden una población de células mesenquimales (CM), el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig y al menos un agente exógeno adicional que inhibe al menos una señal de coestimulación (es decir, un denominado inhibidor de coestimulación) seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos. El uso combinatorio de CMM (en forma de poblaciones de CMM), CTLA4Ig y al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional (que en realizaciones ventajosas tiene una semivida prolongada) da como resultado un efecto sinérgico muy sorprendente que mejora los resultados del tratamiento en numerosas enfermedades y afecciones autoinmunes, inflamatorias y asociadas al trasplante.

Para una mayor claridad, los términos "célula mesenquimal" ("CM"), "célula madre mesenquimal" ("CMM"), "célula estromal multipotente" ("CEM"), "célula estromal mesenquimática" ("CEM") y "célula estromal mesenquimática multipotente" se pueden usar indistintamente y se entenderá que se relacionan con células con al menos el fenotipo mínimo de CD105+, CD73+, CD90+ y CD45-, CD14-, CD34-, HLA-DR-. Las CMM pueden ser alogénicas o autólogas y pueden aislarse de diferentes tejidos, incluidos, entre otros, la médula ósea (MO), sangre, dermis, periostio, placenta, gelatina de Wharton, tejido fetal o embrionario, sangre de cordón umbilical, tejido adiposo, hígado, músculo, corazón, riñón, páncreas, brote de diente, tejido amniótico, y pueden diferenciarse en al menos osteoblastos, condroblastos o adipocitos *in vitro* e *in vivo*. Las CMM pueden ser de origen alogénico (emparejado o no con el paciente) o de origen autólogo (es decir, del paciente a tratar), o la población de CMM puede ser una combinación que comprende tanto células alogénicas como autólogas. Generalmente, las CMM pueden formar fibroblastos unitarios formadores de colonias y proliferar ampliamente *in vitro*. En algunas realizaciones, las CMM de la presente invención pueden presentar una morfología en forma de huso y expresar CD73, CD90 y CD105, y ser negativas para (es decir, desprovistas de) CD34, CD45, CD14 e CD31. Las CMM de acuerdo con la presente invención pueden, naturalmente, también haber sufrido derivación y/o diferenciación, por ejemplo, derivación a células Isl1+ y/o diferenciación adicional a células de cierto tipo, por ejemplo, células cardíacas, células renales o neuronas. A modo de ejemplo, las CMM de la presente invención se pueden obtener a partir de diversos tipos de tejido (por ejemplo, médula ósea, tejido adiposo, brote de diente, tejido amniótico, sangre de cordón umbilical, gelatina de Wharton, etc.), pueden derivar en células mesenquimales Isl1+, y se pueden diferenciar en diferentes tipos de células (por ejemplo, células cardíacas (como cardiomiocitos)), y luego se pueden administrar a un paciente junto con al menos un agente que inhibe las señales coestimuladoras. Adicionalmente, las CMM de la presente invención pueden provenir de fuentes alogénicas, por ejemplo, de un donante sano (y este donante también puede ser el donante de una célula, tejido y/u órgano trasplantado). Dicho donante puede tener preferentemente menos de 50 años, más preferentemente menos de 40 años, incluso más preferentemente por debajo de los 40 años, aún más preferentemente por debajo de los 30 años, y nuevamente incluso más preferentemente por debajo de los 20 años. Naturalmente, las CMM y/o el trasplante de células, tejidos y/u órganos también puede ser de origen autólogo.

Para una mayor claridad, se entenderá que la expresión "al menos uno" en el contexto de, por ejemplo, CMM o más generalmente en el contexto de células, se refiere a poblaciones de células. Por ejemplo, una población de entre una célula y varios millones o incluso varios miles de millones de células. En el contexto de agentes que inhiben las señales coestimuladoras, se entenderá que la expresión "al menos uno" se refiere, por ejemplo, a uno (1), dos (2), tres (3), cuatro (4), cinco (5), seis (6), siete (7), ocho (8), nueve (9), diez (10), quince (15) o cualquier otro número adecuado de agentes que inhiban la coestimulación. Un número particularmente ventajoso de agentes que inhiben las señales coestimuladoras puede ser, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o cualquier otro número de un dígito de agentes (por ejemplo, una combinación de CTLA4Ig y anti-CD40, es decir, 2 agentes inhibidores).

Generalmente, todos los polipéptidos (principalmente los inhibidores de la coestimulación) y/o polinucleótidos desvelados en la presente solicitud abarcan naturalmente secuencias de polipéptidos y/o de nucleótidos que tienen al menos un parecido razonable con el polipéptido y/o con el polinucleótido en cuestión, por ejemplo, una identidad de secuencia del 50 % con el polipéptido y/o con el polinucleótido en cuestión, preferentemente, el 70 % de identidad de secuencia con el polipéptido y/o con el polinucleótido en cuestión, más preferentemente una identidad de secuencia de al menos el 80 %, e incluso más preferentemente una identidad de secuencia de al menos el 90 % con el polipéptido y/o polinucleótido en cuestión.

Las expresiones "positivo para" y "negativo para" en el contexto de la presente invención (por ejemplo, una CMM y/o normalmente una población de CMM que es "positiva para" un polipéptido y/o un polinucleótido en cuestión) se entenderán de acuerdo con el significado normalmente dado al término dentro de las ciencias biológicas y médicas, en esencia, una célula que es positiva para un cierto polipéptido y/o polinucleótido expresa dicho polipéptido y/o polinucleótido. El polipéptido y/o el polinucleótido en cuestión puede identificarse por diversos medios, por ejemplo, utilizando técnicas de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) y/o técnicas inmunohistoquímicas y/o técnicas proteómicas tales como LC-MS y/o 2D- PAGE. La expresión "positivo para" puede entenderse en ciertos casos que comprende poblaciones celulares en las que al menos el 50 % de las células expresan el polipéptido (o polinucleótido o cualquier otro marcador) en cuestión, pero preferentemente al menos el 70 % o incluso más preferentemente al menos el 90 % de la población expresa el polipéptido en cuestión. La expresión "negativo para" puede, del mismo modo, entenderse naturalmente que es lo opuesto al término "positivo para", es decir, al menos el

50 %, pero preferentemente al menos el 70 % o incluso más preferentemente al menos el 90 %, de las células de la población no expresarán el polipéptido (u otro marcador adecuado) en cuestión.

Los términos "exógeno" o "derivado exógeno" se entenderán, en el contexto de los inhibidores de la coestimulación, como agentes que vienen/ que derivan del exterior del cuerpo o de fuera de una CMM, es decir, a diferencia de un agente endógeno que se originó dentro del cuerpo (a modo de ejemplo, un polipéptido CTLA4Ig endógeno que se expresa mediante una CMM modificada genéticamente). Los polipéptidos inhibidores de coestimulación exógenos mencionados en el presente documento se obtienen convencionalmente mediante tecnología recombinante y se pueden producir en un microorganismo de producción adecuado, por ejemplo, células bacterianas o de levadura.

Se entenderá que los términos "sistémico" o "sistémicamente presente" pertenecen a un agente (o agentes) (normalmente los inhibidores de la coestimulación) que está presente sistémicamente, por ejemplo, esencialmente en todo el cuerpo de un sujeto, normalmente a través de la circulación sistémica que es impulsada con el ventrículo izquierdo del corazón. Para una mayor claridad, esto significa que los inhibidores de la coestimulación se distribuyen por todo el cuerpo después de la administración al paciente, para que puedan ejercer efectos inmunomoduladores y/o inmunosupresores sistémicos.

El término "población", que pueden relacionarse con las CMM o con vesículas extracelulares como exosomas (normalmente derivadas de las CMM en cuestión), se entenderá que abarca una pluralidad de entidades que constituyen una población dada, por ejemplo, las CMM individuales que cuando están presentes en una pluralidad constituyen una población de CMM. Por lo tanto, naturalmente, la presente invención se refiere también a las células y vesículas individuales de, por ejemplo, una población de CMM o una población de vesículas extracelulares, respectivamente.

Los términos "sujeto" y/o "individuo" y/o "paciente" pueden usarse indistintamente en el presente documento y deben entenderse que se refieren ampliamente a un animal, por ejemplo un ser humano, del que se pueden obtener células y/o para el que se proporciona un tratamiento, incluyendo profilaxis o tratamiento preventivo (por ejemplo, usando las células según la presente invención). Ventajosamente, el sujeto de los tratamientos como se describe en el contexto de la presente invención es un mamífero, preferentemente un ser humano u otros mamíferos, preferentemente mamíferos domesticados o de producción.

Debe entenderse que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que da como resultado una mejora, el alivio o la remediación de la enfermedad, el trastorno, o los síntomas de la enfermedad o afección.

Los términos "administración", "introducción" y "trasplante" se usan indistintamente para los fines de la presente invención, por ejemplo en el contexto de la administración de las CMM a un paciente que padece cualquiera de las enfermedades y/o trastornos mencionados en el contexto de la presente invención. Un método o vía adecuada es una que conduce a una localización al menos parcial de las CMM en un sitio deseado. Las CMM y/o los inhibidores de la coestimulación se pueden administrar (suministrar) por cualquier vía apropiada que dé como resultado la administración de las células y/o los factores paracrinós excretados de las células (por ejemplo, exosomas) a una localización/tejido/sitio deseado en el sujeto. Los modos de administración adecuados para los fines de la presente invención comprenden por ejemplo (sin limitación) la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intraventricular, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, intracerebroespinal e inyección e infusión intraesternal. Los modos de administración más ventajosos para la mayoría de los pacientes que tienen las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento son probablemente la inyección intravenosa, la inyección intravenosa periférica, la inyección venosa central en la aurícula derecha, inyección en el ventrículo derecho del corazón, y/o inyección en el tronco/arteria pulmonar.

Debe entenderse que la frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una carga sólida o líquida, un diluyente, un excipiente, un vehículo, un disolvente o un material encapsulante, implicado en la suspensión, el mantenimiento de la actividad o el transporte los agentes sujetos desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo.

Cuando las características, las realizaciones, los aspectos o las alternativas de la presente invención se describen en términos de grupos Markush, el experto en la materia reconocerá que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush. El experto en la materia reconocerá que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier combinación de miembros o subgrupos de miembros del grupo Markush. Esto también se refiere a cualquier otro grupo o lista de miembros mencionado en el presente documento. Además, cabe señalar que cualquier realización, característica, aspecto o alternativa descrita en relación con una determinada realización, característica, aspecto o alternativa de la presente invención también puede ser aplicable, haciendo los cambios necesarios, a todas las otras realizaciones, características, aspectos y alternativas de la invención. Por ejemplo, el al menos un inhibidor de coestimulación exógeno descrito en relación con las composiciones y/o las composiciones farmacéuticas que se usarán en el

tratamiento médico de un paciente se entenderá que son relevantes también para el uso *in vitro* de dicho al menos un agente. Como otro ejemplo, las etapas, características, alternativas o aspectos de los métodos descritos en el presente documento para cultivar CMM pueden ser naturalmente aplicables, de forma aislada o en conjunto en cualquier combinación, a todos los aspectos, las realizaciones, características y alternativas relacionadas, por ejemplo, con las CMM comprendidas en las composiciones farmacéuticas, lo que significa que las CMM de las composiciones (farmacéuticas) de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse mediante cultivo usando los métodos de cultivo descritos en el presente documento o usando cualquier aspecto adecuado, realizaciones, características y alternativas descritas en relación con esos métodos, de forma aislada o en cualquier combinación de tales aspectos, realizaciones, características y/o alternativas. Como ejemplo adicional, las alternativas o realizaciones descritas en el presente documento, por ejemplo, en relación con los inhibidores de coestimulación exógenos en las composiciones (farmacéuticas) también son naturalmente aplicables, de forma aislada o en conjunto en cualquier combinación, a todos los aspectos, realizaciones, características y alternativas relacionadas, por ejemplo, con métodos de tratamiento y/o usos médicos de las CMM en combinación con los inhibidores de la coestimulación. Por ejemplo, aunque las CMM y los inhibidores de la coestimulación pueden describirse en relación con composiciones (farmacéuticas) de acuerdo con la presente invención, también pueden utilizarse juntos como un método de tratamiento combinado y/o en un uso médico sin estar necesariamente presentes en una o más composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en resumen, todos los aspectos, realizaciones, características y alternativas de la presente invención pueden ser aplicables, implementadas, relevantes y transferibles a todos los demás aspectos, realizaciones, características y alternativas del presente documento sin apartarse del alcance de la presente invención.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende i) al menos una célula madre mesenquimal (CMM), ii) el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig, y iii) al menos un agente adicional que inhibe al menos una señal coestimuladora (denominada indistintamente en el presente documento como un inhibidor de coestimulación) seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos. Las señales coestimuladoras a veces también se denominan "señales de adhesión" y las señales que están siendo inhibidas por el(los) agente(s) de la presente invención también incluyen señales de adhesión relevantes. La unión de LFA-1 a ICAM 1, 2, 3 es la molécula de adhesión crucial central para la unión de leucocitos a un endotelio inflamado. Sin embargo, LFA-1 es también una de las moléculas coestimuladoras más importantes en la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ y, por lo tanto, el eje LFA-1/ICAM puede considerarse tanto una molécula de adhesión como una molécula coestimuladora. Otro eje de señalización importante es la unión de LFA-3 a CD2. Esta vía es a la vez adhesiva y estabilizadora del receptor de linfocitos T que se une a las células presentadoras de antígeno, además de proporcionar una señalización importante para activar los linfocitos T. Generalmente, se requiere coestimulación para el montaje de una respuesta inmunológica eficaz y tanto los linfocitos B como los linfocitos T pueden estar expuestos a señales coestimuladoras. A modo de ejemplo, los linfocitos T normalmente requieren dos señales para activarse completamente: la primera señal es específica de antígeno y se proporciona a través de la interacción entre el receptor de linfocitos T y el receptor del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presente en la membrana de una célula presentadora de antígeno (CPA) (por ejemplo, una célula dendrítica (CD)). La segunda señal es coestimuladora (y no específica de antígeno) y es proporcionada por la interacción entre una señal coestimuladora (que puede ser expresada por la CPA) y un receptor presente en el linfocito T. Al inhibir las señales coestimuladoras, como se propone en la presente invención, los linfocitos no se activan por completo, dando como resultado un efecto inmunomodulador.

La presente invención se refiere a una combinación de i) células mesenquimales (CMM), ii) el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig, y iii) al menos un agente adicional que inhibe la señal o las señales coestimuladoras seleccionadas del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos. Esta combinación puede tomar ventajosamente la forma de una composición o de varias composiciones separadas pero también se desvelan otras formas físicas en el presente documento, por ejemplo, un cultivo celular o un kit que comprende CMM (y opcionalmente otros tipos terapéuticos de células o tejidos, por ejemplo, células de islote u órganos, por ejemplo, un riñón) combinadas con CTLA4Ig y el al menos un agente exógeno adicional que inhibe las señales coestimuladoras. Esta combinación de CMM, CTLA4Ig y al menos un agente adicional que inhibe la señal o señales coestimuladoras seleccionadas del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos, puede usarse en la profilaxis y/o el tratamiento del trasplante/implante de células, tejidos u órganos, o esencialmente cualquier enfermedad inflamatoria y/o autoinmune.

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, se supone que el uso de CTLA4Ig y el al menos un inhibidor de coestimulación adicional en combinación con la administración de CMM también pueden mejorar la eficacia de las CMM *per se*. Se puede suponer que la inhibición de la coestimulación puede contribuir a una mayor supervivencia de las CMM *in vivo*, dando a las CMM un período de tiempo más largo para proporcionar efectos terapéuticos al sujeto. Tal como se desvela en el presente documento, el uso de CTLA4Ig y el al menos un inhibidor de la coestimulación aumenta la eficacia terapéutica de las CMM, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, los inventores se han dado cuenta inesperadamente de que cuando se combinan las CMM con CTLA4Ig y al menos un agente

adicional que inhibe la coestimulación, se logra un claro efecto inmunomodulador sinérgico, en completo contraste con la disminución del efecto inmunomodulador que se observa al combinar las CMM con inmunosupresores convencionales tales como la ciclosporina A y/o la dexametasona. Este hallazgo fue de naturaleza muy fortuita y da como resultado un tratamiento combinatorio extremadamente potente.

En una realización, la al menos una CMM se puede obtener de prácticamente cualquier fuente adecuada de células/tejidos, por ejemplo de médula ósea, sangre de cordón umbilical, líquido de amniótico, gelatina de Wharton, tejido adiposo, células iPS, piel, tejido embrionario o fetal humano, cordón umbilical, etc., pero también directamente de órganos adultos como el riñón, hígado, corazón, páncreas, etc. A modo de ejemplo, obtener CMM directamente de, por ejemplo, un riñón podría facilitar la implantación / el trasplante de un riñón junto con la aplicación de la composición farmacéutica que comprende la al menos una CMM y el al menos un agente que inhibe las señales coestimuladoras. De manera importante, las CMM son esencialmente insensibles a la coestimulación, ya que normalmente carecen de los polipéptidos necesarios que intervienen en las vías de coestimulación, lo que significa que las CMM y los inhibidores de la coestimulación pueden coexistir en prácticamente cualquier sistema. Por ejemplo, una sola composición farmacéutica puede comprender tanto una población de CMM como varios inhibidores de coestimulación sin ninguna reactividad entre los componentes celulares y de polipéptidos de la composición.

En una realización adicional, la al menos una CMM puede ser de origen alogénico y/o autólogo, dependiendo de factores tales como la disponibilidad, el estado inmunológico del paciente, etc. Para conservar la potencia inmunomoduladora de las CMM, es preferible pasar las células la menor cantidad de veces posible, por ejemplo menos de 20 veces, preferentemente menos de 10 veces, y más preferentemente menos de 5 veces. En una realización adicional, las CMM se pueden cultivar en un medio de cultivo que comprende trombocitos humanos (plaquetas) lisados, preferentemente al menos 10^7 (o incluso números más altos, tales como 10^8 o 10^9) trombocitos humanos lisados por ml de medio de cultivo. En una realización adicional, cuando las células se van a utilizar para el tratamiento médico de un paciente que padece cualquiera de las enfermedades y trastornos que pueden prevenirse, tratarse, curarse o aliviarse por CMM, se pueden recolectar las células (y posteriormente se pueden utilizar para el tratamiento terapéutico) cuando la población de CMM ha alcanzado como máximo 5000×10^6 , preferentemente como máximo 2500×10^6 células, más preferentemente como máximo 1000×10^6 , incluso más preferentemente como máximo 750×10^6 células, pero aún más preferentemente como máximo 500×10^6 células, a partir de, como máximo 200 ml (cm^3), más preferentemente, como máximo 100 ml, incluso más preferentemente como máximo 60 ml, de muestra que contiene células (como un aspirado), por ejemplo, obtenidas de la médula ósea. Por lo tanto, a modo de ejemplo, todo el procedimiento desde la obtención de las células hasta la preparación de una composición farmacéutica puede implicar la obtención de no más de 200 ml (preferentemente no más de 40 ml y aún más preferentemente no más de 30 ml) de muestra que contiene células de un donante sano (a modo de ejemplo, de cresta ilíaca y/o de esternón), cultivar las CMM obtenidas de la muestra que contiene células a no más de 750×10^6 células, y, finalmente, recolectar las células para preparar una composición farmacéutica para que sea administrada a un paciente. Las CMM obtenidas por los métodos de la presente invención muestran un nivel altamente sorprendente de potencia terapéutica y, por lo tanto, se puede administrar un número significativamente menor de células a un paciente sin reducir la eficacia terapéutica, simplificando y acelerando de este modo todo el procedimiento. Un aspecto clave detrás de la potencia terapéutica mejorada reside en el menor número de divisiones celulares que han sufrido las CMM de acuerdo con la presente invención, lo que significa que se conservan sus características inmunomoduladoras beneficiosas. Cuando se obtienen CMM del donante y/o del paciente, pueden congelarse inmediatamente, seguido de la descongelación y el inicio del cultivo celular ante la necesidad de intervención terapéutica (como alternativa, las células se pueden obtener (y cultivar directamente) de un donante y/o paciente cuando surge una necesidad clínica de CMM). Tal como se mencionó anteriormente, es importante no cultivar las CMM por más tiempo, preferentemente menos de 30 pases (después de obtener las células del donante o después de descongelar), más preferentemente menos de 20 traspasos, incluso más preferentemente no más de 10 traspasos, y aún más preferentemente no más de 5 traspasos, para conservar la potencia de las CMM. Por lo tanto, al optimizar las propiedades de las CMM y usarlas en combinación con al menos un agente que inhibe la coestimulación, la presente invención proporciona un enfoque inmunomodulador y/o inmunosupresor completamente nuevo para enfermedades y trastornos autoinmunes y/o inflamatorios, y también para trasplante, tejido y rechazo celular.

También se desvelan en el presente documento CMM que muestran una potencia inmunomoduladora altamente eficaz, para garantizar la eficacia cuando se combinan las CMM con CTLA4Ig y al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional. Asegurar que las CMM tengan una capacidad inmunomoduladora clínicamente eficaz es un aspecto importante pero en la técnica anterior que con frecuencia se pasa por alto. Por lo tanto, la presente invención utiliza poblaciones de CMM que cumplen ciertos criterios inmunomoduladores, que pueden determinarse evaluando la(s) población(es) de CMM para asegurar que se cumpla preferentemente al menos uno de los siguientes criterios de inmunomodulación:

(a) la población de CMM es positiva para al menos uno de los siguientes polipéptidos: vimentina (SEQ ID NO 1), caldesmon (SEQ ID NO 2), anexina A1 (SEQ ID NO 3), 14-3-3 proteína epsilon (SEQ ID NO 4), factor 1 de ribosilación de ADP (SEQ ID NO 5), calnexina (SEQ ID NO 6), factor 5 de ribosilación de ADP (SEQ ID NO 7), proteína transformante RhoA (SEQ ID NO 8), CD44 (SEQ ID NO 9), proteína similar a la coactosina (SEQ ID NO

10), proteína cinasa activada por mitógeno 3 (SEQ ID NO 11), proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (SEQ ID NO 12), N-acetil-glucosamina-6-sulfatasa (SEQ ID NO 13), proteína de unión a ácido retinoico celular 2 (SEQ ID NO 14), polipéptido 1 del factor de elongación de la transcripción B (SEQ ID NO 15), NEDD8 (SEQ ID NO 16), proteína de unión a ácidos grasos, corazón (SEQ ID NO 17). Preferentemente, la población de CMM es positiva para al menos uno de los siguientes polipéptidos: vimentina (SEQ ID NO 1), anexina A1 (SEQ ID NO 3) y/o proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (SEQ ID NO 12);

(b) una población de vesículas extracelulares derivadas de la población de CMM es positiva para al menos uno de los siguientes polipéptidos: serotransferrina (SEQ ID NO 18), proteína versican central (SEQ ID NO 19), anexina A2 (SEQ ID NO 20), serina proteasa HTRA1 (SEQ ID NO 21), proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (SEQ ID NO 22), factor de crecimiento del tejido conectivo (SEQ ID NO 23), vinculina (SEQ ID NO 24), proteína asociada a la diferenciación de neuroblastos AHNAK (SEQ ID NO 25), proteína asociada a microtúbulos 1B (SEQ ID NO 26), ácido graso sintasa (SEQ ID NO 27), triosa-fosfato isomerasa (SEQ ID NO 28), ATP-citrato sintasa (SEQ ID NO 29), calreticulina (SEQ ID NO 30), vigilina (SEQ ID NO 31), subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de ADN (SEQ ID NO 32), inhibidor de la disociación Rab GDP beta (SEQ ID NO 33), subunidad beta de la ATP sintasa, mitocondrial (SEQ ID NO 34).). Preferentemente, la población de vesículas extracelulares derivadas de la población de CMM es positiva para al menos uno de los siguientes polipéptidos: serotransferrina (SEQ ID NO 18), anexina A2 (SEQ ID NO 20), y/o proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (SEQ ID NO 22);

(c) la población de CMM en (a) muestra el siguiente orden de abundancia de polipéptidos: vimentina> anexina A1. Preferentemente, la población de CMM presenta el siguiente orden de abundancia de polipéptidos: vimentina> anexina A1> CD44> proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7> proteína de unión a ácidos grasos 3;

(d) la población de vesículas extracelulares en (b) muestra el siguiente orden de abundancia de polipéptidos: serotransferrina > anexina A2. Preferentemente, la población de vesículas extracelulares muestra la siguiente abundancia de polipéptidos: serotransferrina > anexina A2 > factor de crecimiento del tejido conectivo

(e) la expresión de aumento de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en la población de CMM es <10 cuando las CMM se preparan con 15 ng/ml de TNF-alfa;

(f) la expresión de aumento de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en la población de CMM es >100 cuando las CMM se ceban con 10 ng/ml de IFN-gamma;

(g) la viabilidad de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) se incrementa en al menos el 20 % (preferentemente al menos el 30 % o incluso más preferentemente al menos el 50 %) cuando se cultiva conjuntamente con CMM de la población de CMM cebada con IFN-gamma o TNF-alfa de acuerdo con (e) o (f);

(h) el número de monocitos CD14+HLA-DR^{bajo} aumentan al menos 1,5 veces (más preferentemente al menos 2 veces, o incluso más preferentemente al menos 3 veces) cuando las células mononucleares de sangre periférica humana (PBMSC) de control sano se cultivan conjuntamente con la población de CMM cebada con IFN- gamma o TNF-alfa de acuerdo con (e) o (f);

(i) el número de linfocitos T CD4+CD25^{alto}CD127^{bajo} reguladores (T_{Reg}) aumenta al menos 1,5 veces (más preferentemente al menos 2 veces, o incluso más preferentemente al menos 3 veces) cuando las células mononucleares de sangre periférica humana (PBMSC) de control sano se cultivan conjuntamente con la población de CMM cebada con IFN-gamma o TNF-alfa de acuerdo con (e) o (f).

Además, la población de vesículas extracelulares obtenible de la población de CMM puede ser preferentemente negativa (es decir, estar desprovista de) para al menos uno de los siguientes polipéptidos: proteína de dominio único LIM 7 (SEQ ID NO 35), Dominio LIM y proteína de unión a actina 1 (SEQ ID NO 36), complejo de proteína de revestimiento, subunidad beta 2 (Beta prime), isoforma CRA_b (SEQ ID NO 37), inhibidor de ribonucleasa (SEQ ID NO 38), PDZ y proteína de dominio LIM 5 (SEQ ID NO 39), reticulocalbina-1 (SEQ ID NO 40), antígeno endosómico temprano 1 (SEQ ID NO 41), septina-2 (SEQ ID NO 42), subunidad 2 del complejo 2/3 de proteína relacionada con la actina (SEQ ID NO 43), septina 11 (SEQ ID NO 44).

Naturalmente, el cultivo de CMM (es decir, la población de CMM, la población de vesículas extracelulares derivadas de las CMM y tanto la población de CMM como la población de vesículas extracelulares derivadas de las CMM) pueden cumplir solo uno (1) de los criterios anteriores, pero preferentemente se cumplen varios criterios. Por ejemplo, el cultivo puede cumplir los criterios (a) y (b), (a) y (c), (b) y (c), (a) y (d), (a) y (e), (b) y (d), (a) y (e), (a), (i) y (c), (a), (b) y (d), (b), (c) y (i), (c), (d) y (i), (d) y (e), (a), (f) y (g), (i), (f) y (g), (a), (b) y (g), (a), (g) y (f), etc., etc. Por lo tanto, el cultivo de CMM puede cumplir con todas las combinaciones y permutaciones posibles de los criterios anteriores (a)-(i) sin apartarse del alcance de la presente invención.

Esencialmente, basándose en la detección de una gran cantidad de cultivos de CMM, los inventores se han dado cuenta de que ciertos perfiles de polipéptidos de las células y los componentes extracelulares contribuyen fuertemente a la eficacia inmunomoduladora terapéutica, y cuando estas células se combinan con al menos un inhibidor de coestimulación exógeno se obtiene una modalidad terapéutica altamente eficaz. Algunas de las características clave de expresión de polipéptidos se resumen en las tablas a continuación, pero otros patrones de expresión de polipéptidos además de los mencionados explícitamente también se han relacionado con propiedades inmunomoduladoras.

Expresión de polipéptidos: vesículas extracelulares activas derivadas de CMM			
Preferentemente positiva para al menos uno de:	SEQ ID NO	Preferentemente negativa para al menos uno de:	SEQ ID NO
Serotransferrina	18	Proteína de dominio único LIM 7	35
Proteína central de Versican	19	Dominio LIM y proteína de unión a actina 1	36
Anexina A2	20	Complejo de proteínas de coatómero, subunidad beta 2 (Beta prime), isoforma CRA_b	37
Serina proteasa HTRA1	21	Inhibidor de ribonucleasa	38
IGFBP3	22	PDZ y proteína de dominio LIM 5	39
FC de tejido conectivo	23	Reticulocalbina-1	40
Vinculina	24	Antígeno endosómico precoz 1	41
Proteína asociada a diferenciación de neuroblastos AHNK	25	Septina-2	42
Proteína asociada a microtúbulos	26	Complejo 2/3 de proteína relacionada con actina, subunidad 2	43
Ácido graso sintasa	27	Septina 11	44
Triosafosfato isomerasa	28		
ATP-citrato sintasa	29		
Calreticulina	30		
Vigilina	31		
Subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de ADN	32		
inhibidor de la disociación Rab GDP beta	33		
subunidad beta de la ATP sintasa, mitocondrial	34		

Patrones de abundancia de polipéptidos (de mayor a menor) de CMM activas y vesículas extracelulares	
CMM	Vesículas extracelulares
Vimentina > Anexina A1	Serotransferrina > Anexina A2
Vimentina > Caldesmon	Serotransferrina > Proteína central de Versican
Vimentina > Proteína transformante RhoA	Serotransferrina > Anexina A2 > Factor de crecimiento del tejido conectivo
Vimentina > CD44	Serotransferrina > Vinculina
Vimentina > Anexina A1 > CD44	Serotransferrina > Anexina A2 > Vinculina

Tal como se mencionó anteriormente, en el presente documento se describe una población de CMM inmunomoduladoras que tienen el siguiente perfil de antígeno: CD73+, CD90+, CD105+, CD34-, CD45-, CD14- y CD3-. En otro caso, la población de CMM puede ser positiva para vimentina y/o anexina A1, y también positiva para la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 y/o la proteína de unión a ácidos grasos 3 y/o anexina A1.

Las CMM se definen normalmente como funcionales y biológicamente activas a través de una prueba de formación de unidades de colonias (UFC) y diferenciación en adipocitos (células grasas), osteoblastos (células óseas) y condrocitos (células de cartílago). Madeira y coautores (PLOS One, 2012) han comparado MSC biológicamente activas e inactivas y descubrieron que en las células inactivas, la expresión de anexina A1 está regulada positivamente 1,5 veces. La anexina A1 es una proteína conocida relacionada con la apoptosis, que afecta a la inmunidad adaptativa e innata. Por el contrario, la expresión de vimentina, que es un componente del citoesqueleto celular, está regulado negativamente 2,5 veces en las CMM biológicamente inactivas en comparación con las activas. Esto probablemente refleja una regulación negativa en la capacidad de proliferación de las CMM inactivas. Sin embargo, lo que los inventores de la presente invención han descubierto inesperadamente es que es claramente preferencial con una mayor abundancia de vimentina (y polipéptidos relacionados) que de anexina A1 (y polipéptidos relacionados). Además, los presentes inventores han descubierto que la abundancia tanto de anexina A1 como de anexina A2 es mayor en la fracción extracelular (por ejemplo, en vesículas extracelulares como exosomas) de las CMM inmunomoduladoras que de las CMM no inmunomoduladoras y que este es un factor importante para la capacidad inmunomoduladora en diversos trastornos inflamatorios.

De manera similar, los inventores han identificado otros patrones de abundancia que dan como resultado una potencia inmunomoduladora mejorada, por ejemplo en el contexto de los lisados de células completas: Vimentina > Caldesmon, Vimentina > CD44 y Vimentina > Anexina A1 > CD44. Y, en el contexto del lisado de la fracción que contiene vesículas extracelulares: Serotransferrina > Proteína central de Versican, Serotransferrina > Anexina A2 > Factor de crecimiento del tejido conectivo, y Serotransferrina > Anexina A2 > Vinculina. De manera importante, los diferentes perfiles de polipéptidos de las CMM y las vesículas extracelulares pueden coexistir, por ejemplo, en que el lisado celular completo (es decir, el patrón de polipéptido de CMM) puede mostrar una mayor abundancia de vimentina que de anexina A1, mientras que la fracción de vesículas extracelulares derivada de la población de CMM presenta una mayor abundancia de serotransferrina que de anexina A2.

En otro caso, la población de CMM puede ser positiva para el antígeno CD44, y CD44 puede estar presente ventajosamente en una abundancia menor que la anexina A1.

Los presentes inventores también se han dado cuenta de que ciertos polipéptidos relacionados con el metabolismo de la glucosa juegan un papel extraordinariamente importante en la modulación del sistema inmunitario. Otro criterio de inmunomodulación según la presente invención se refiere a la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7), que es clave para inducir a los linfocitos T a cambiar a linfocitos T reguladores y estimular la producción de prostaciclina, que pueden ser mecanismos importantes detrás de la capacidad inmunomoduladora de las CMM. Por lo tanto, en una realización preferida, las CMM inmunomoduladoras (y naturalmente las poblaciones de CMM de las mismas) eficaces en el tratamiento de la miocarditis de la presente invención también pueden cumplir los criterios de ser positivas para IGFBP7, y además la fracción celular y la fracción extracelular (por ejemplo, las vesículas extracelulares) pueden expresar cantidades aproximadamente iguales (+/- el 30 %, pero preferentemente +/- el 20 %) de IGFBP7 (es decir, tienen una abundancia aproximadamente igual del polipéptido en cuestión). Por el contrario, la fracción extracelular de las CMM no inmunomoduladoras (es decir, las CMM que no cumplen los criterios de inmunomodulación según la presente invención) se pueden distinguir de las CMM inmunomoduladoras por tener una abundancia de IGFBP7 significativamente menor.

Por el contrario, las CMM inmunomoduladoras con actividad terapéutica en inflamación, trasplante y/o autoinmunidad pueden estar esencialmente desprovistas (o al menos tener una expresión/abundancia muy baja) de IGFBP2 (SEQ ID NO 45) tanto en la fracción de células completas como en la fracción extracelular (por ejemplo, en las vesículas extracelulares), mientras que las CMM sin capacidad inmunomoduladora pueden tener una expresión de IGFBP2 significativamente mayor.

Naturalmente, los perfiles mencionados anteriormente pueden detectarse/evaluarse, por ejemplo, en el momento de obtener el material de un donante, en diversos puntos temporales durante el crecimiento/cultivo de las CMM antes de la aplicación clínica, en diversos puntos temporales después de que las células hayan sido cultivadas *in vitro* y/o en el momento en que es hora de administrar las CMM y/o las vesículas extracelulares a un paciente a tratar.

Tal como se desvela en el presente documento, el al menos otro inhibidor de coestimulación exógeno adicional puede inhibir al menos una de las siguientes vías de señalización:

- a. la vía de CD28/CTLA4: CD80/CD86;
- b. la vía de CD40 : CD154;
- c. la vía de ICOS : ICOSL;
- d. la vía de 41BB : 41BBL;
- e. la vía de CD27 : CD70;
- f. la vía de LFA-1 : ICAM;
- g. la vía de VLA-4 : VCAM;
- h. la vía de OX40: OX40L,
- i. Fas (CD95): FasL (CD95L), y,
- j. la vía de TIM,
- k. la vía LFA-3: CD2.

Las vías anteriores son importantes para la coestimulación de las células inmunitarias y la inhibición de al menos una vía apropiada, en combinación con la administración de las CMM, da como resultado importantes beneficios clínicos, por ejemplo, cuando se combina con el trasplante de células de islotes productoras de insulina (para tratar la diabetes de tipo 1), hepatocitos (para tratar, por ejemplo, la insuficiencia hepática aguda o crónica) o células renales (para tratar, por ejemplo, la insuficiencia renal aguda o crónica). De manera similar, aplicar la composición (que comprende CMM e inhibidores de la coestimulación) puede ser muy beneficioso en el contexto del trasplante de órganos completos, por ejemplo trasplante de hígado, trasplante de riñón, trasplante de corazón, etc. También, los trasplantes de células hematopoyéticas también pueden ser relevantes dentro del contexto de la presente invención. No obstante, administrar la composición farmacéutica de la presente invención (es decir, una composición que comprende CMM, CTLA4Ig y el al menos un inhibidor de coestimulación adicional) solo también pueden ser altamente beneficiosos en el tratamiento y/o la profilaxis de numerosas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, por ejemplo diabetes tipo 1, insuficiencia renal, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, ELA, EM, SDRA, colitis

ulcerosa, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), insuficiencia renal, enfermedades renales autoinmunes, insuficiencia hepática, enfermedades hepáticas autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad de Parkinson, trasplante de células hematopoyéticas, LES, enfermedad de Alzheimer, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias crónicas o agudas, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca posterior a la cardiotoromía, enfermedades alérgicas de la piel o de las vías respiratorias, vasculitis autoinmunitaria, etc.

En una realización adicional, el al menos un agente adicional que inhibe al menos una señal coestimuladora (es decir, el inhibidor de la coestimulación) puede seleccionarse de un grupo que comprende prácticamente cualquier agente que pueda inhibir la al menos una de las señales coestimuladoras, por ejemplo, un anticuerpo contra cualquiera de los componentes de las vías adecuadas enumeradas anteriormente como a-j (por ejemplo, CD28, CD80, CD86, CD40, CD154, ICOS, ICOSL, 41BB, 41BBL, CD27, CD70L, LFA-1, ICAM, VLA-4, VCAM, OX40, OX40L, Fas (CD95), FasL (CD95L), TIM, etc.), LFA-3:CD2 o una proteína de fusión de cualquiera de los componentes anteriores con, por ejemplo, un componente Fc. Normalmente, el al menos un agente que inhibe al menos una señal coestimuladora comprende un polipéptido, es decir, estos agentes pueden ser polipéptidos, que pueden sintetizarse, pero con mayor frecuencia provienen de la tecnología recombinante.

El al menos un agente adicional que inhibe al menos una señal coestimuladora puede seleccionarse de un grupo que comprende CTLA4-Ig, anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1 y anti-B7.2 (anti-CD80 y anti-CD86), CD40 y su ligando CD154, anti-LFA1 (CD11) y anti-ICAM-1 (CD54), anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4, anti-VCAM y sus variantes o derivados, y cualquier combinación de los mismos. De manera interesante, en seres humanos, el eje CD40-CD40L se inhibe preferentemente mediante el bloqueo de CD40 con, por ejemplo, un anticuerpo contra CD40, mientras que, en roedores, la inhibición de la vía CD40-CD40L se puede lograr mediante el bloqueo de anti-CD40 o anti-CD40L. Sin embargo, los agentes que bloquean CD40L pueden usarse en seres humanos bajo ciertas condiciones y/o con ciertas modificaciones, por ejemplo, en una realización preferida de la presente invención, la molécula anti-CD40L-Tn3 (que inhibe el eje CD40: CD40L sin inducir la agregación plaquetaria) puede usarse en seres humanos junto con la población de CMM.

Una composición particularmente ventajosa según la presente invención puede comprender CTLA4-Ig y una población de CMM. CTLA4-Ig es una proteína de fusión compuesta del fragmento Fc de una IgG1 humana unida al dominio extracelular de CTLA-4, y existe en varias variantes y derivados modificados que están todos dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, belatacept (SEQ ID NO 46) (también conocido como Nulojix) y abatacept (SEQ ID NO 47) (también conocido como Orenicia).

La combinación de la presente invención de CMM con inhibidores de coestimulación exógenos, libres, solubilizados y sistémicamente presentes significa que uno puede aprovechar los efectos positivos de la distribución sistémica del al menos un inhibidor y los efectos de referencia de las CMM para sitios diana dentro del cuerpo, por ejemplo, sitios de inflamación y/o de lesión/traumatismo. Por lo tanto, la presente invención asegura la administración eficaz y segura de CTLA4Ig y el al menos un agente adicional que inhibe la coestimulación combinada con al menos una CMM, opcionalmente combinada además con al menos un trasplante terapéutico en forma de una célula, tejido y/u órgano.

Los inhibidores de la coestimulación utilizados en combinación con las CMM pueden modificarse ventajosamente para que tengan una semivida prolongada. Por lo tanto, en una realización preferida, los agentes que inhiben la coestimulación tienen una semivida *in vivo* de al menos 2 días, preferentemente al menos 5 días, e incluso más preferentemente al menos 8 días. Esencialmente, la semivida prolongada de los agentes que inhiben las señales de coestimulación implica que los inhibidores de coestimulación pueden detectarse en el cuerpo de un paciente durante un período prolongado de tiempo, normalmente al menos 2 días pero preferentemente durante períodos de tiempo más largos.

La técnica anterior (ejemplificada por Sullivan y colaboradores) simplemente describe la administración local de CTLA4Ig a través de la transducción adenovírica de las CMM con una construcción que expresa CTLA4Ig. La presente invención se basa en la administración sistémica de inhibidores de la coestimulación con una semivida prolongada, lo que permite un tratamiento terapéuticamente eficaz y rentable de pacientes durante largos períodos de tiempo, en completo contraste con las enseñanzas de Sullivan y colaboradores, que simplemente enseñan un concepto teórico sin aplicabilidad clínica. Además, los efectos inmunomoduladores sinérgicos de las CMM, CTLA4Ig y al menos un agente adicional que inhibe la coestimulación descubierta por los presentes inventores no se ven cuando se utiliza la tecnología descrita por Sullivan y colaboradores, ya que se necesita la presencia sistémica de al menos un inhibidor de coestimulación exógeno. Específicamente, Sullivan *et al.* no detectaron ninguna disminución en las citocinas inflamatorias tales como IFN-gamma y TNF-alfa, al contrario de la presente invención. Además, al ser capaces de administrar la infusión del al menos un inhibidor de coestimulación exógeno por vía sistémica, la administración puede repetirse en casos en los que puede producirse una recaída de una enfermedad sin tener que volver a administrar el sistema de suministro basado en CMM descrito por Sullivan y colaboradores, es decir, una célula que produce un cierto inhibidor de la coestimulación. La administración repetida de células puede conducir a la sensibilización con efectos desconocidos que incluyen reacciones alérgicas o anafilaxia o rechazo del sistema de suministro basado en células que limita la semivida y, por lo tanto, la eficacia, así como la inmunización que puede aumentar la reacción cruzada hacia un posible trasplante o embarazo en el futuro.

Además, al eliminar la necesidad de un sistema de vehículo celular para la administración de medicamentos, se evita la manipulación de las CMM, eliminando la interferencia de la biología de las CMM y su capacidad para modular el sistema inmunitario en el hospedador. Las CMM genéticamente modificadas no se evalúan fácilmente por sus propiedades inmunomoduladoras y la necesidad de vectores víricos siempre aumenta el riesgo de eventos adversos. Todos los inhibidores coestimuladores exógenos utilizados en el contexto de la presente invención se desarrollan individualmente y la seguridad se prueba antes de combinar con la terapia con CMM. Además, el hecho de que el al menos un inhibidor de la coestimulación sea sistémico y exógeno (es decir, no producido endógenamente por las CMM) da como resultado un mayor tiempo de supervivencia de las CMM y, por lo tanto, mejora los efectos inmunomoduladores y/o inmunosupresores de las células.

Por lo tanto, para optimizar la combinación inmunomoduladora de las CMM e inhibidores de la coestimulación, en otra realización particularmente ventajosa, las composiciones según la presente invención comprenden al menos dos agentes que inhiben las señales coestimuladoras, por ejemplo CTLA4-Ig y anti-CD40 y/o anti-LFA1 (o variantes y/o derivados de los mismos). Por lo tanto, en realizaciones ventajosas adicionales, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender al menos una CMM, CTLA4-Ig, y cualquier agente que pueda bloquear, por ejemplo, CD40 o LFA1, ya sea directamente o interactuando con cualquier diana adecuada que anule la actividad del eje CD40:CD40L y/o la vía de LFA1. El anti-CD40 y el anti-LFA1 pueden ser los anticuerpos contra CD40 y LFA-1, respectivamente, pero también podrían ser cualquier tipo de polipéptido que se una e inhiba la acción de cualquiera de CD40/CD40L o LFA1/ICAM1-3. En una realización ventajosa adicional, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender al menos una CM, anti-CD40 y/o anti-CD40L y anti-LFA1. El agente anti-LFA1 puede ser el Efalizumab clínicamente aprobado (también conocido como Raptiva) y el agente anti-CD40 puede ser anti-CD40L-Tn3 (es decir, un armazón de Tenascina 3 que comprende una subunidad monomérica específica de CD40L), y/o un agente conocido como 4D11 y/o un agente conocido como ASKP1240 (anticuerpo monoclonal contra CD40), que actualmente se encuentran en evaluación clínica. Además, otro inhibidor de coestimulación de interés puede ser un anticuerpo monoclonal anti-B7RP1.

En una realización adicional, la dosis de CTLA4-Ig (en forma de, por ejemplo, Belatacept) puede variar desde tan solo 0,1 mg/kg, a 1 mg/kg, a 10 mg/kg, a 100 mg/kg e incluso a dosis más altas si la afección a tratar así lo requiere. La dosis de anti-LFA1 (por ejemplo, en forma de Efalizumab (SEQ ID NO 48 (región variable de la cadena pesada) y SEQ ID NO 49 (región variable de la cadena ligera)) u Odulimomab) puede variar desde tan solo 0,01 mg/kg, a 0,1 mg/kg, a 10 mg/kg, a 100 mg/kg e incluso a dosis más altas si la afección a tratar así lo requiere. Naturalmente, la dosis puede variar mucho también fuera de los intervalos indicativos anteriores dependiendo, por ejemplo, de la duración del tratamiento, de la frecuencia de administración del agente, de la enfermedad que se vaya a tratar, de la combinación con otros agentes, de la afección médica y/o inmunológica del paciente que se va a tratar, etc.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender varios excipientes farmacéuticamente aceptables para asegurar que las CMM y los inhibidores de la coestimulación puedan administrarse al paciente de manera eficaz. Las CMM y los inhibidores de la coestimulación pueden estar presentes en diferentes composiciones farmacéuticas con diferentes excipientes, diluyentes o propiedades; como alternativa, las CMM y los inhibidores de la coestimulación pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica. El al menos un excipiente puede ser un líquido, un disolvente, una solución, una carga, una matriz de proteínas como una laminina, un vehículo, un material encapsulante, o cualquier combinación de los mismos. En una realización ventajosa, las CMM y el trasplante/implante opcional de células, tejido y/u órgano puede administrarse a un paciente junto con al menos una laminina (LN), para mejorar, entre otros, el injerto y la eficacia. Las lamininas adecuadas pueden ser LN-111, LN-211, LN221, LN-511, LN-521, LN-411, LN-421, LN-311, LN-321, LN-332 y cualquier combinación de los mismos (como LN-211 combinado con LN-521 o LN-421 combinado con LN-521).

En una realización adicional de la presente invención, la población de CMM y los inhibidores de coestimulación exógenos pueden estar presentes en recipientes o vasos separados. Tal como se mencionó anteriormente, como alternativa, la CMM y los agentes que inhiben las señales coestimuladoras también pueden estar presentes en el mismo vaso, ya que las CMM son coestimulantes inertes y el uso de un solo vaso para las CMM y los inhibidores de la coestimulación puede ser ventajoso en un entorno clínico, por ejemplo, la combinación de CMM e inhibidores (en una bolsa contenedora para infusión) se administra por vía intravenosa a un paciente. El uso de más de un contenedor puede permitir la administración de las CMM y los inhibidores de la coestimulación independientemente uno del otro (por ejemplo, que las CMM se administran primero, seguido de la administración de los inhibidores de la coestimulación, o viceversa, que los inhibidores de la coestimulación se administran primero seguido de la administración de las CMM). Cuando las CMM y los inhibidores de la coestimulación están presentes en contenedores separados, los contenedores pueden ser para diferentes usos, por ejemplo, las CMM pueden administrarse/implantarse directamente en un determinado órgano del paciente (en ese caso, el recipiente puede ser una jeringa, etc.) mientras que los inhibidores de la coestimulación pueden administrarse por vía intravenosa (en cuyo caso el recipiente puede ser, por ejemplo, una jeringa o una bolsa para infusión, etc.).

De manera interesante, en parte debido a su tendencia a albergar inflamación y/o traumatismo, las CMM de la composición farmacéutica de la presente invención pueden administrarse sistémicamente (por ejemplo, por administración intravenosa), pero también pueden ser guiadas a un determinado sitio, tejido u órgano mediante trasplante/implantación, u opcionalmente como parte del dispositivo médico.

En una realización adicional, la composición farmacéutica puede comprender además al menos un trasplante terapéutico en forma de una célula, tejido y/u órgano que se administrará a un paciente. Una "célula terapéutica", "tejido terapéutico" y/u "órgano terapéutico" se entenderán como una célula, tejido y/u órgano destinado a realizar una determinada función fisiológica en el cuerpo del paciente que recibe la célula, tejido y/u órgano en cuestión. La célula, el tejido y/u órgano terapéutico pueden tener la misma función que lo que hubieran hecho en el donante: por ejemplo, las células de los islotes pancreáticos que se administran a un paciente con diabetes de tipo 1 en combinación con la composición según la presente invención estarían destinadas a realizar la misma función en el paciente que recibe las células de los islotes pancreáticos como lo habrían hecho en el donante, es decir, producir insulina. El mismo razonamiento es aplicable al trasplante de riñón, en donde un riñón de un donante estaría destinado a realizar la misma función en el paciente que recibe el riñón que en el donante. Por lo tanto, las expresiones "célula terapéutica", "tejido terapéutico" y "órgano terapéutico" se entenderán como una célula, tejido y/u órgano que, cuando se administra a un paciente en combinación con la composición de la presente invención, restaura una función o característica particular del cuerpo del paciente. En una realización, una composición puede comprender, por lo tanto, una población de CMM, CTLA4lg y el al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras, y al menos una célula, por ejemplo, células de islotes pancreáticos, neuronas, hepatocitos, nefrocitos, cardiomiocitos, etc. Estas células pueden ser autólogas y/o alogénicas, en función del propósito de la administración de las células. La combinación de la composición farmacéutica con el implante/trasplante (básicamente cualquier tipo de administración) de una célula (y/o tejido y/u órgano) puede dar como resultado una supervivencia del injerto significativamente mejorada, por ejemplo, uno podría administrar células de islotes a una persona que padece diabetes de tipo 1 y debido a los efectos inmunomoduladores de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, las células de los islotes no serían la diana de un ataque del sistema inmunitario del huésped (del paciente) o ese ataque se inhibiría al menos parcialmente. Las células terapéuticas que se van a administrar (por ejemplo, células de los islotes, neuronas o hepatocitos) pueden estar comprendidos en la misma composición que las CMM y los inhibidores de la coestimulación, pero dichas células también pueden estar presentes en una composición separada (en un recipiente separado). Como alternativa, las CMM y las células terapéuticas (por ejemplo, células de los islotes, las neuronas o los hepatocitos) pueden estar comprendidas en una composición separada (en un recipiente separado) que se puede administrar directamente en un tejido, órgano o sitio del paciente adecuado. La administración de las CMM y las células terapéuticas puede tener lugar antes, después, o esencialmente al mismo tiempo que la administración de los inhibidores de la coestimulación.

La implantación de las CMM se puede administrar como una infusión al paciente o a un órgano como un régimen de acondicionamiento fuera del cuerpo antes del trasplante. Las CMM se pueden implantar directamente en el órgano que se va a dirigir al paciente o como tratamiento sistémico. Las CMM pueden funcionar como terapia celular para enfermedades autoinmunes o inflamatorias y no necesariamente con un trasplante concomitante de otro tipo celular u órgano alogénico o singénico. Los inhibidores de la coestimulación pueden administrarse en el momento de la implantación de las CMM o posteriormente y ambas terapias pueden repetirse como terapia de mantenimiento o como una terapia de inducción única o una serie de terapias repetidas en el momento de la actividad de la enfermedad o como una terapia profiláctica para prevenir nuevos episodios de aparición de la enfermedad. Un retraso temporal de la administración de la terapia con CMM y los inhibidores de la coestimulación pueden lograr efectos beneficiosos ya que la vida media de las terapias biológicamente activas se puede mantener en el huésped durante semanas e incluso meses. Esto incluye cualquier combinación de administración local o sistémica de CMM e inhibidor de coestimulación con o sin otro trasplante de células u órganos o implante de células singénicas.

La composición farmacéutica que comprende las CMM se puede administrar ventajosamente a un paciente que padece cualquiera de las enfermedades, trastornos y/o afecciones mencionadas en el presente documento más de una vez dentro de un cierto período de tiempo, por ejemplo, la composición farmacéutica puede administrarse dentro de 1 semana de la primera dosis, dentro de las 2 semanas de la primera dosis, dentro de las 3 semanas de la primera dosis, dentro de 1 mes de la primera dosis, dentro de los 2 meses de la primera dosis, dentro de los 6 meses de la primera dosis, e incluso dentro de 1 año de la primera dosis, con el fin de mejorar el efecto terapéutico. Además, la composición farmacéutica que comprende las CMM también se puede administrar con intervalos más largos, ya sea en respuesta a la reincidencia de la enfermedad o como parte del tratamiento regular.

Antes de administrar las composiciones de CMM+inhibidor y/o la combinación de CMM+inhibidor, el paciente puede ser tratado con fragmina y/o heparina para reducir el atrapamiento celular en los pulmones y evitar que las CMM causen coágulos pulmonares o formación de émbolos. Además, el paciente también puede ser tratado previamente con corticosteroides (tales como prednisolona), antihistamínicos y antibióticos, de una manera convencional.

Las composiciones (que comprenden las CMM, CTLA4lg y el al menos un agente adicional que inhibe la coestimulación) se pueden administrar ventajosamente al paciente mediante infusión a través de un catéter venoso central. Esto es particularmente ventajoso cuando se dirige a enfermedades del pulmón en donde las CMM tienden a estar secuestradas después de la infusión i.v. La vía de administración de la composición farmacéutica puede ser importante para lograr la eficacia terapéutica y, por lo tanto, las composiciones según la presente invención pueden administrarse a través de varias rutas diferentes, por ejemplo auricular (ótica), bucal, conjuntiva, cutánea, dental, por electroosmosis, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, extra-amniótica, extracorpórea, por hemodiálisis, infiltración, intersticial, intraabdominal, intraamniótica, intraarterial, intraarticular, intrabiliar,

intrabronquial, intrabursal, intracardiaca, intracartilaginosa, intracaudal, intracavernosa, intracavitario, intracerebral, intracisternal, intracorneal, intracoronal (dental), intracoronaria, intracorporea cavernosa, intradérmica, intradiscal, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intra gingival, intraileal, intralesional, intraluminal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraocular, intraovárica, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratendinosa, intratesticular, intratecal, intratorácica, intratubular, intratumoral, intratimpánica, intrauterina, intravascular, intravenosa, bolo intravenoso, goteo intravenoso, intraventricular, intravesical, intravítrea, iontoforesis, irrigación, laríngea, nasal, nasogástrica, por técnica de vendaje oclusivo, oftálmica, oral, orofaríngea, otras, parenteral, percutánea, periarticular, peridural, perineural, periodontal, rectal, respiratoria (inhalación), retrobulbar, en tejidos blandos, subaracnoidea, subconjuntiva, subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transplacentaria, transtraqueal, transtimpánica, ureteral, uretral y/o administración vaginal, y/o cualquier combinación de las vías de administración anteriores.

Tal como se desvela en el presente documento, la dosis terapéutica de CMM comprendidas en las composiciones farmacéuticas puede variar de al menos 100.000 CMM por kg de peso corporal, o al menos 500.000 CMM por kg de peso corporal, o al menos 1.000.000 de CMM por kg de peso corporal, o al menos 2.000.000 de CMM por kg de peso corporal, o incluso un mayor número de CMM por kg de peso corporal. El rango terapéutico de las CMM puede variar para la mayoría de las enfermedades de 100.000 a 10.000.000 de CMM por kg de peso corporal del paciente. Tal como se desvela en el presente documento, la composición farmacéutica puede comprender además plasma de un tipo sanguíneo adecuado para el paciente a tratar. Sorprendentemente, el plasma del tipo sanguíneo AB se puede usar ventajosamente independientemente del tipo de sangre del paciente al que se va a administrar la composición farmacéutica. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se supone que la ausencia de anticuerpos contra los antígenos A o B es ventajosa cuando se administra la composición farmacéutica a un paciente. El plasma puede estar presente en cualquier concentración superior al 1%, preferentemente alrededor del 10 %. El plasma se obtiene fresco, normalmente criorreducido, y posteriormente almacenado a -20 °C hasta su uso. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser una solución acuosa que comprende al menos el 5 % en p/v de cloruro de sodio, pero también pueden emplearse otros vehículos farmacéuticamente y fisiológicamente aceptables. La concentración de cloruro de sodio en la solución acuosa es preferentemente de alrededor del 9 % en p/v.

Tal como se desvela en el presente documento, la composición farmacéutica según la presente invención puede usarse en medicina, en donde el trasplante/implante de la al menos una célula, tejido u órgano se administra conjuntamente junto con la población de CMM, y los inhibidores de la coestimulación se administran por separado antes, después, o esencialmente al mismo tiempo que la combinación de CMM y el trasplante/implante de al menos una célula, tejido u órgano.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende una pluralidad de recipientes y/o envases, en donde un primer vaso comprende una población de CMM y al menos un recipiente posterior comprende CTLA4Ig y el al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional. El artículo de fabricación, que puede tener la forma de un kit para su uso como medicamento, puede comprender además al menos un trasplante en forma de una célula terapéutica, tejido y/u órgano, opcionalmente en otro vaso posterior más, pero también en cualquiera de los vasos que comprenden CMM y/o inhibidores de coestimulación. El artículo de fabricación puede, a modo de ejemplo, comprender (a) una población de CMM que se puede obtener de cualquier fuente adecuada, por separado (b) CTLA4-Ig y el al menos un agente adicional que inhibe la coestimulación, por ejemplo anti-CD40, o anti-LFA1, o cualquier combinación de los mismos, y, opcionalmente, por separado (c) al menos una célula terapéutica, tejido y/u órgano, por ejemplo células de los islotes, células del riñón, hepatocitos, un riñón, un corazón, un hígado, o cualquier combinación de los mismos.

También se describe en el presente documento al menos una CMM, CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras para su uso en un método de tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un sujeto, comprendiendo el método las etapas de (a) administrar al sujeto al menos una CMM, y (b) administrar al sujeto CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe al menos una señal coestimuladora. Dicho método puede comprender la temporización de la administración de al menos una CM y de CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras, de modo que la administración se realice esencialmente de forma simultánea o secuencial en cualquier manera secuencial. Por ejemplo, la al menos una CM se puede administrar al sujeto en un cierto punto temporal, y la administración de CTLA4-Ig y el al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras puede tener lugar antes de la administración de la CM o después la administración de la CM, o tanto antes como después. La administración de los inhibidores de la coestimulación puede tener lugar, por ejemplo, varias semanas o meses antes de la administración de las CMM, o por ejemplo, varios días u horas antes de la administración de las CMM. Por el contrario, la administración de los inhibidores de coestimulación puede tener lugar, por ejemplo, varias semanas o meses después de la administración de las CMM, o por ejemplo, varios días u horas después de la administración de las CMM. El método también puede comprender una etapa adicional (c) de administrar a un sujeto al menos una célula, tejido y/u órgano terapéutico. De nuevo, la administración de la célula, tejido y/u órgano terapéutico pueden tener lugar esencialmente al mismo tiempo que la administración de las CMM y/o los inhibidores de coestimulación, o en momentos posteriores o anteriores. Por lo tanto, la secuencia de etapas (a), (b), y la etapa opcional (c) puede variar, por ejemplo de la siguiente manera:

- Etapa (a) seguida de etapa (b)
- Etapa (b) seguida de etapa (a)
- Etapa (a) seguida de etapa (b) seguida de etapa (c)
- Etapa (a) seguida de etapa (c) seguida de etapa (b)
- 5 - Etapa (b) seguida de etapa (a) seguida de etapa (c)
- Etapa (b) seguida de etapa (c) seguida de etapa (a)
- Etapa (c) seguida de etapa (a) seguida de etapa (b)
- Etapa (c) seguida de etapa (b) seguida de etapa (a)
- Etapa (a) y etapa (c) llevadas a cabo a la vez seguidas de etapa (b)
- 10 - Etapa (a) seguida de etapa (b) y etapa (c) llevadas a cabo a la vez
- Etapa (b) seguida por etapa (a) y etapa (c) llevadas a cabo a la vez
- Etapa (a) y etapa (b) llevadas a cabo a la vez seguidas de etapa (c)

La elección de cómo emplear el método puede estar influenciada por la enfermedad o trastorno, si la intención es profiláctica y/o terapéutica, el estado médico del paciente, el estado inmunológico del paciente, etc.

En otra realización más, la presente invención se refiere a una combinación de i) una población de CMM, ii) CTLA4-Ig y iii) al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos, para su uso en la supresión y/o modulación del sistema inmunitario en un sujeto.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento de un paciente que padece diabetes de tipo I, que comprende administrar una población de CMM, CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras, y opcionalmente al menos una célula de islote pancreático y/o un páncreas.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento de un paciente que padece insuficiencia renal aguda y/o crónica, que comprende administrar una población de CMM, CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras, y opcionalmente al menos una célula renal y/o al menos un riñón.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento de un paciente que padece insuficiencia cardíaca crónica y/o aguda, que comprende administrar una población de CMM, CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras, y opcionalmente al menos una célula cardíaca y/o un corazón.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento de un paciente que padece insuficiencia hepática aguda y/o crónica, que comprende administrar al menos una CM, CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras, y opcionalmente al menos un hepatocito y/o un hígado.

En una realización, la presente invención se refiere al uso (*in vivo* o *in vitro*) de una combinación de CMM, CTLA4-Ig y el al menos un agente adicional que inhibe las señales coestimuladoras para modular y/o suprimir el sistema inmunitario innato y/o adaptativo. De manera más específica, la combinación de una población de CMM, CTLA4-Ig y el al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional se puede usar *in vitro* o *in vivo* para reducir la respuesta inmune, la inflamación y la activación de neutrófilos, modular los macrófagos hacia un fenotipo antiinflamatorio, inhibir la activación y la citotoxicidad de las células NK, modular la activación de células dendríticas (CD), modular respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+, y/o reprogramar linfocitos T convencionales en linfocitos T reguladores.

También se desvelan en el presente documento reactivos, kits, medios celulares y procesos de cultivo celular como se describió anteriormente. Por ejemplo, los procesos de cultivo celular que utilizan los métodos para obtener las CMM de la presente invención pueden emplearse en varios entornos adecuados, utilizando cualquier combinación adecuada de fuentes celulares. También se desvela en el presente documento el uso *in vitro* de las composiciones según la presente invención, es decir, composiciones que comprenden una población de CMM, CTLA4-Ig y el al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional, y opcionalmente una célula, tejido u órgano adicional (que normalmente en sí mismo tiene ciertas funciones fisiológicas). También se desvela en el presente documento un kit que puede comprender en un contenedor al menos una CMM, en otro contenedor CTLA4-Ig y al menos un agente adicional que inhibe al menos una señal coestimuladora, y opcionalmente contenedores y componentes adicionales para utilizar el kit *in vitro*.

Debe entenderse que los aspectos ejemplificadores descritos anteriormente, las realizaciones, alternativas y las variantes pueden modificarse sin apartarse del alcance de la invención, entre otros, con respecto a los constituyentes, componentes y materiales descritos, etc. (por ejemplo, las CMM, los inhibidores de coestimulación exógenos, la célula, tejido u órgano terapéutico, etc. que se va a administrar a un paciente, etc.). La invención se ejemplificará ahora con la sección experimental adjunta, que naturalmente también puede modificarse sin apartarse del alcance de la invención.

Sección experimental

Animales experimentales

- 5 Todos los experimentos con animales fueron aprobados por el Comité de Ética local para la Investigación Animal y se realizaron de acuerdo con las normas y reglamentos locales institucionales y nacionales suecos.

Aislamiento, cultivo y caracterización de CMM de ratón

- 10 Las CMM de médula ósea (MO) de los C57BL/6 se extrajeron de los fémures y tibias y se cultivaron con medios basales de células madre mesenquimales de ratón con suplementos (STEMCELL Technologies, Grenoble, Francia). Se utilizaron de 3 a 10 trasposos de CMM y se fenotiparon, así como se estudió la capacidad de diferenciarse en adipocitos y osteocitos, y la capacidad de inhibir la activación de los linfocitos T.

Aislamiento, cultivo y caracterización de CMM humanas

- Se aspiraron entre 10 y 40 ml de médula ósea de voluntarios sanos de terceros no compatibles con HLA. Las CMM se obtuvieron adicionalmente de la gelatina de Wharton, del tejido adiposo y de la sangre del cordón umbilical. Las CMM de grado clínico se generaron en condiciones de buenas prácticas de fabricación (BPF) de acuerdo con un protocolo común elaborado por el Comité de Desarrollo de la EBMT, acreditado por la Junta Nacional de Salud y Bienestar de Suecia. Las células (alrededor de 150×10^6) se sembraron en matraces de 175 cm^2 (Falcon, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EE.UU.) en medio Eagles modificado por Dulbecco medio-bajo en glucosa (DMEM-LG, Life Technologies, Gaithersburg, MD, EE.UU.) suplementado con plaquetas humanas lisadas (las concentraciones finales van desde 10^7 a 10^9 , normalmente $10^8/\text{ml}$). Cuando los cultivos estaban cerca de la confluencia ($> 80 \%$), las células se separaron mediante tratamiento con tripsina y EDTA (Invitrogen, Grand Island, NY, EE.UU.) y se volvieron a colocar de nuevo a una densidad de $4.000 \text{ células}/\text{cm}^2$. Las CMM se recolectaron y se crioconservaron en dimetilsulfóxido al 10% (WAK-Chemie Medical GmbH, Alemania). Después de descongelar, las células se lavaron tres veces en PBS y se resuspendieron en solución salina al $0,9 \%$ con la adición de plasma AB al 10% , a una concentración final de $2 \times 10^6 \text{ células}/\text{ml}$.

- Los criterios de liberación de CMM para uso clínico incluyeron: ausencia de agrupaciones visibles, morfología de la forma del huso, ausencia de contaminación por patógenos (bacterias y micoplasmas) y viabilidad $> 95 \%$. Las CMM expresaron CD73, CD90, CD105, HLA-ABC y fueron negativos para CD14, CD31, CD34, CD45 y HLA-DR.

Evaluación de la capacidad inmunomoduladora de las CMM

- Las CMM crecidas *ex vivo* se pretrataron (CMM cebadas, CMMc) o no (CMM) con $10 \text{ ng}/\text{ml}$ de IFN- γ y $15 \text{ ng}/\text{ml}$ de TNF- α durante 48 horas antes de usarse en cocultivos con PMN con o sin activación por endotoxina ($100 \text{ ng}/\text{ml}$ de lipopolisacáridos (LPS)). Después del cebado inflamatorio, las CMM regularon positivamente la expresión en superficie celular de CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1) y HLA-ABC y -DR, así como la expresión de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), un potente mediador de muchas funciones reguladoras inmunes de CMM.
- El incremento de la expresión de IDO después de la estimulación con TNF α de las CMM del donante debería ser < 10 y el aumento de la expresión de IDO después de la estimulación de INF γ debería ser mayor que > 100 ($p0,05$). Las CMM se cultivaron en presencia de TNF- α ($15 \text{ ng}/\text{ml}$) o IFN- γ ($10 \text{ ng}/\text{ml}$).
- La viabilidad de los PMN preferentemente mejoró significativamente ($p0,05$), preferentemente mejoró al menos en un 10% , o más preferentemente en al menos el 20% , después de añadir CMM y LPS o CMMc con o sin LPS como cocultivo. Se investigaron los niveles de viabilidad y expresión de los marcadores de superficie por control o los PMN estimulados con LPS después de 40 horas de cocultivo directo ya sea con reposo o con CMMc. La expresión de CD16 (Fc γ R-III) se usó como marcador sustituto de la viabilidad de los PMN. En ausencia de LPS, la supervivencia de los PMN se mejoró solo en presencia de las CMMc. Cuando se añadió LPS al cocultivo, tanto los CMMc en reposo como los protegidos protegieron a los PMN de la apoptosis. Por consiguiente, el porcentaje de PMN positivos para CD16 coincidió con el porcentaje de PMN viables en todas las condiciones de cultivo. En paralelo, la expresión de CD11b y CD54 se asocia normalmente con el estado de activación de los PMN. Como cabía esperar, el porcentaje de PMN positivos en CD11b fue mayor en presencia de CMM y mejoró aún más con el tratamiento con LPS, mientras que la intensidad de fluorescencia media relativa (IFMr) de CD11b no cambió significativamente, lo que sugiere que se están activando más PMN después de la exposición a CMM o CMMc. Lo que significa que CD11b debería mejorar significativamente ($p 0,05$) en la presencia de CMM, CMMc con o sin LPS. Por el contrario, la IFMr de CD54 debería estar significativamente regulada ($p0,05$) por el tratamiento con LPS y este efecto fue mejorado por el cocultivo con CMM. En general, la mayor supervivencia y activación de los PMN desencadenada por las CMM sugiere que las CMM pueden influir en la respuesta innata dependiente de los PMN a través de modificaciones funcionales en lugar de efectos proapoptóticos.
- Las CMM de donantes están aumentando preferentemente el número de células supresoras derivadas de mieloides (CSDM) en un factor de $1,5$ o más, preferentemente en un factor de 2 . El cocultivo de los PMN con CMM condujo a un marcado aumento en células maduras CD11b^{brillante}/CD16^{brillante}/CD62L^{dim} (Tipo N2) células con núcleos hipersegmentados compatibles con CMM granulocíticas. De manera similar, el cocultivo de CMM con células mononucleares de sangre periférica humana (PBMSC) de control saludable en diferentes

proporciones promovió un aumento significativo ($p < 0,05$) de monocitos CD14 + HLA-DR^{bajo} que se asemejan a las CSDM monocíticas.

Las CMM de donantes están aumentando significativamente ($p < 0,05$), preferentemente 1,5 veces o incluso más preferentemente 2 veces, el número de linfocitos T reguladores como se ejemplifica por linfocitos T CD4+CD25^{alto}CD127^{bajo} reguladores (T_{Reg}), una población celular inmunorreguladora clave, también se expandió en experimentos de cocultivo con PBMSC. Esto correspondió con mayores niveles de Treg CD4+CD25^{alto}CD127^{bajo} en circulación que se observó en la sangre periférica observada en sujetos tratados hasta 20 días después de la administración de CMM (T_{Regs} entre los linfocitos T CD4+ en controles sanos ($n=11$) 3,84 $\pm$ 1,60 %, intervalo de T_{Reg} en pacientes 3,34-17,8 %). Este hallazgo podría haber sido el resultado de una producción tímica elevada, como lo indica la mayor proporción de emigrantes tímicos recientes CD31+ entre linfocitos T_{Reg} CD45RA+ sin exposición previa en pacientes y/o la conversión estimulada por CMM de linfocitos T convencionales en la periferia.

Trasplante de islotes en modelo de ratones con diabetes de tipo 1

Aislamiento, cultivo y caracterización fenotípica de CD

Las CD inmaduras (CD_{im}) de C57BL/6 se aislaron de acuerdo con los métodos descritos por Choi y colaboradores (Choi et al., Immunol Invest, 2012). Las CMM se añadieron con 500 ng/ml de LPS (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) para examinar el efecto inhibitorio sobre la maduración de las CD. Las CD CD11c+ se tiñeron con anticuerpos monoclonales (mAbs contra CD11c, CD80, CD86, MHC de clase II y controles que coinciden en isotipo (eBioscience, Hatfield, Reino Unido). Los datos se presentaron como la intensidad de fluorescencia media.

Aislamiento y trasplante de islotes

Los islotes de Balb/c fueron aislados por collagenasa P (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Los ratones receptores C57BL/6 se hicieron diabéticos mediante inyección intravenosa de aloxano (75 mg/kg) (Sigma) 3 días antes del trasplante y se trasplantaron con 250 equivalentes de islotes (EQI) de Balb/c solos o junto con CMM de C57BL/6 ($2,5 \times 10^5$ células/ratón) a través de la vena porta. Los ratones fueron tratados con CTLA4Ig y anti-CD40L (clon MR1) en días alternos hasta el día posoperatorio 10 a dosis de 0,5 mg el día 0 y 0,25 mg el día 2, 4, 6, 8, 10 o con controles de isotipo a dosis similares. Todos los anticuerpos se adquirieron de Bio X Cell (West Lebanon, NH). Los tratamientos también se llevaron a cabo con CTLA4Ig + anti-LFA1 + CMM, y con anti-LFA1 + anti-CD40L + CMM. Los niveles de glucosa en sangre de menos de 11,1 mmol/l se consideraron una reversión de la diabetes y el rechazo de islotes se definió como > 20 mmol/l de glucosa en sangre sin ayunar durante 2 días consecutivos.

Inmunohistoquímica

Los hígados de los receptores que sobrevivieron hasta 100 días después del trasplante se congelaron rápidamente, se seccionaron en piezas de 5 mm y se fijaron en formaldehído al 4 %. Para la tinción de FoxP3 se usó suero de burro al 10 % (Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc., West Grove, PA) como agente bloqueante y para la tinción de CD4/CD8 suero de burro al 5 % y suero de ratón al 5 % (DAKO, Glostrup, Dinamarca). Las secciones se incubaron con anti-FoxP3 de ratón en rata (eBioscience) o anti-CD4/CD8 de ratón en rata (Serotec, Oslo, Noruega) durante la noche. Se añadió anti-IgG de rata en burro (Alexa flúor) y los portaobjetos se incubaron durante 1 hora y se montaron con el reactivo antidifuminación que contenía 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI; Pierce, Rockford, IL). Para la tinción de insulina, las secciones se incubaron con anticuerpo antiinsulina conjugado con rodamina (Mabtech AB, Nacka, Suecia) durante 1 h, seguido de tinción con DAPI.

Ensayo de inmunospot ligado a enzimas (ELISPOT)

Para examinar la actividad de los linfocitos T específicos del injerto, los esplenocitos y los linfocitos intrahepáticos (LIH) se aislaron de los hígados receptores y se usaron como células de respuesta. Los esplenocitos (1×10^5 /pocillo) o los LIH (1×10^4 /pocillo) se sembraron por triplicado con esplenocitos de Balb/c irradiados (4×10^5 /pocillo) durante 18 horas. Las placas pretratadas de 96 pocillos y el kit de ELISPOT con anti-IFN γ de rata fueron obsequios de Mabtech AB. El cálculo del número de unidades formadoras de puntos y la actividad de las citocinas se determinaron mediante el programa informático de conteo ELISPOT, versión 3.5 (AID, Estrasburgo, Alemania) y supone una cuantificación relativa de los niveles de citocinas.

Expresión de IDO, TGF β , Insulina y Foxp3

El ARN total se aisló de los hígados receptores. La PCR en tiempo real se realizó con la mezcla Green Master Mix de FAST SYBR® a 2x (Life Technologies) por triplicado usando el sistema de PCR en tiempo real 7500 Fast (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las secuencias del cebador (Life Technologies) y los tamaños de los fragmentos de los genes se muestran en la Tabla complementaria. El nivel de ARNm de la muestra fue normalizado por GAPDH como control interno.

Reacción de linfocitos mezclados (RLM)

Los linfocitos T CD4⁺ (1 x 10⁵/pocillo) del bazo de C57BL/6 sin exposición previa y los linfocitos T pan irradiados (2 x 10⁵/pocillo) del bazo de Balb/c sin exposición previa se usaron como células de respuesta y estimuladoras, respectivamente. Se utilizaron CD maduras (Cdm) derivadas de C57BL/6 o CD cocultivadas con MSC (CMM-CD) como células presentadoras de antígeno (CPA) (2 x 10⁴/pocillo). En algunos experimentos, las CMM (2 x 10⁴/pocillo) se sembraron en los pocillos con Cdm (Cdm + CMM). Después de 3 días de cultivo, las células se pulsaron con 1 pCi [3H] timidina (Perkin Elmer, Waltham MA) durante 18 horas. Los resultados se expresan como recuento medio por minuto (cpm) de aumento relativo del que se restó la respuesta singénica.

Análisis de linfocitos T reguladores por citometría de flujo

Los esplenocitos de los receptores se recolectaron en el DPO 100 y se marcaron para CD4-FITC y CD25-PE de superficie, y FoxP3-PerCP intracelular (eBioscience). Los linfocitos T CD4⁺ de C57BL/6 (1 x 10⁶/ml) y las CD CD11c⁺ derivadas de C57BL/6 (2 x 10⁵/ml) se cultivaron conjuntamente con linfocitos T pan de Balb/c (2 x 10⁶/ml) con o sin CMM (2 x 10⁵/ml) en una proporción de 5 : 1 : 1 (T CD4⁺ : CD : CMM). Después de 96 horas de incubación, los linfocitos T CD4⁺ se purificaron nuevamente y se marcaron para CD4, CD25 y FoxP3. Las concentraciones de L-quinurenina de los sobrenadantes se determinaron por ELISA (MyBioSource Inc., San Diego, CA).

Supervivencia del trasplante de islotes

Los ratones que recibieron trasplantes de células de islotes tratados con anticuerpos de control de isotipo rechazaron el trasplante con un tiempo medio de supervivencia (TMS) de 7 días, lo que demuestra la fuerte respuesta inmune a los islotes completamente incompatibles con el MHC después de la inyección intraportal. El trasplante conjunto con las CMM receptoras produjo un tiempo medio de supervivencia de 8,83 días (Figura 1A). En el grupo tratado solo con CTLA4Ig, 2 de 6 ratones fueron normoglucémicos a 100 días (TMS = 45,8 días). En el grupo tratado con CTLA4Ig y anti-CD40L, 5 de 9 receptores lograron una supervivencia del injerto a largo plazo de 100 días (TMS = 65,9 días). Cuando se trataron con CMM y CTLA4Ig, el TMS fue de 82,4 días con 4 de 5 supervivientes a 100 días. El cotrasplante de CMM prolongó la supervivencia del injerto de islotes en todos los receptores cuando se trató además con bloqueo de coestimulación en forma de CTLA4Ig y anti-CD40L (TMS ≥100 días). Se obtuvieron resultados muy similares al tratar a los animales con CMM + anti-CD40L + anti-LFA1 y con CMM + CTLA4-Ig + anti-LFA1. Este aumento en la supervivencia del injerto fue significativo en comparación con todos los otros grupos de tratamiento (Figura 1B). Para evaluar la función del injerto, se realizaron TTGIP un mes después del trasplante. Los receptores tratados con CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L tuvieron TTGIP significativamente mejores en comparación con los grupos que recibieron solo el bloqueo de coestimulación a los 90 minutos (p <0,05) (Figura 1C). El TTGIP fue equivalente en el grupo de las CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L para ratones no trasplantados sin tratamiento previo a los 90 minutos. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, es posible utilizar solo un agente que inhiba las señales coestimuladoras (por ejemplo, cualquiera de CTLA4-Ig, anti-CD40L o anti-LFA1) pero puede ser preferible usar al menos dos agentes que inhiban las señales coestimuladoras (por ejemplo, cualquier combinación de CTLA4-Ig, anti-CD40L y anti-LFA1).

Los islotes productores de insulina se pueden encontrar en los diferentes grupos receptores en ratones con niveles normales de glucosa a los 100 días después del trasplante (Figura 2). Los receptores tratados con CTLA4Ig y anti-CD40L que habían sobrevivido hasta 100 días después del trasplante, tenía un número equivalente de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ infiltrantes en el hígado, pero solo unas pocas tinciones positivas para Foxp3 (Figura 2). En ratones tratados con CMM y CTLA4Ig, se observó una infiltración similar de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, pero hubo más células Foxp3⁺ encontradas en el hígado de los receptores tratados con CTLA4Ig, anti-CD40L. En el grupo que recibió tratamiento con CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L, se pudo encontrar muy poco infiltrado linfocítico con la excepción de las células Foxp3⁺ detectadas alrededor de los islotes.

Para estudiar la presencia de respuestas de anticuerpos anti-donante, los linfocitos T pan de Balb/c se expusieron a sueros y luego se tiñeron con anti-IgG. Los receptores tratados con bloqueo de coestimulación y los receptores tratados con CMM y bloqueo de coestimulación tenían significativamente menos anticuerpos anti-donantes en comparación con los receptores control y los tratados con CMM (Figura 3A). La intensidad de fluorescencia media (IFM) fue equivalente a la encontrada en ratones sin tratamiento previo, lo que indica que la activación de linfocitos B no se había producido a un nivel sustancial en estos receptores. Los receptores tratados con CMM y bloqueo de coestimulación mostraron una tinción menos positiva de las células de Balb/c que el grupo de bloqueo de coestimulación (Figura 3B).

Respuestas de linfocitos T y aumento de linfocitos T CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺

Los esplenocitos de ratones que recibieron CTLA4Ig y anti-CD40L con o sin CMM (159,9 ± 43,8 o 164,1 ± 63,2 %) tuvieron respuestas alorreactivas significativamente reducidas en comparación con el control (513,5 ± 190 %) a los 30 días. Este efecto se observó incluso si los receptores fueron tratados solo con CMM (240,7 ± 105,8 %, p <0,05) (Fig. 3C). A los 100 días, los receptores tratados con CTLA4Ig y anti-CD40L indujeron significativamente más

respuestas alorreactivas que los de sin tratamiento previo (solo CTLA4Ig: $242,6 \pm 70,3$, CTLA4Ig + mAb anti-CD40L: $253,3 \pm 124,5$ %, $p < 0,05$). Sin embargo, las CMM combinadas con los grupos tratados con bloqueo de coestimulación tuvieron respuestas alorreactivas reducidas y no hubo diferencias significativas en comparación con las de sin exposición previa (Figura 3D). Además, los receptores tratados con CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L ($122,3 \pm 22,8$ %) habían reducido significativamente la proliferación de linfocitos T alorreactivos en comparación con los receptores tratados con CTLA4Ig y anti-CD40L ($p < 0,01$) (Figura 3D). Se obtuvieron resultados similares a los de CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L al evaluar las siguientes combinaciones: CMM + anti-CD40L + anti-LFA1 y CMM + CTLA4Ig + anti-LFA1.

Para caracterizar la población de linfocitos T en diferentes grupos receptores, se aislaron esplenocitos y LIH a los 30 días después del trasplante. Estos linfocitos se cultivaron con esplenocitos de Balb/c sin tratamiento previo y se midió la actividad de IFN. Los esplenocitos de receptores tratados con CTLA4Ig y anti-CD40L con o sin CMM (actividades de $24,3 \pm 19,7$ o $26,8 \pm 9,8$, respectivamente) mostraron una producción significativamente menor de IFN γ en comparación con el control de isotipo o los receptores tratados solamente con CMM (actividades de $257,6 \pm 128,2$ o $180,0 \pm 49,7$, respectivamente) ($p < 0,01$ o $p < 0,05$) (Figura 4A). La actividad de los LIH productores de IFN γ de los receptores con CTLA4Ig y anti-CD40L con o sin CMM (actividades de $1,5 \pm 2,6$ o $0,6 \pm 3,1$) fue significativamente menor que la de los receptores de control ($268,8 \pm 144,8$, $p < 0,05$) y los tratados con CMM (249 ± 176) (Figura 4B). La frecuencia de los linfocitos T CD4+CD25+Foxp3+ en el bazo se evaluó el DPO 100. Los receptores tratados con CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L ($6,0 \pm 2,3$ %) y CMM y CTLA4Ig solamente ($7,0 \pm 1,0$ %) tuvieron significativamente más linfocitos T CD4+CD25+Foxp3+ en comparación con los ratones que recibieron solo CTLA4Ig y anti-CD40L ($3,3 \pm 0,9$ %, $p < 0,01$ o $p < 0,05$) (Figura 4C).

Expresión intrahepática de IDO, TGF β , Insulina y Foxp3

Los niveles de ARNm de IDO en hígados injertados en islotes de ratones tratados con CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L ($1,25 \pm 1,43$) parecían ser más altos que los ratones que recibieron CTLA4Ig y anti-CD40L ($0,48 \pm 0,72$) en el DPO 100, pero no fueron estadísticamente significativos (Figura 5A). La expresión de ARNm de IDO en los otros grupos fue insignificante. Los niveles de expresión de ARNm de TGF β se incrementaron significativamente en el DPO 100 en todos los receptores de injerto funcionales a largo plazo en comparación con el DPO 30 en todos los grupos (Figura 5B). Para estimar la masa funcional de injerto de islote, se midieron los niveles de ARNm de Ins2 en los hígados. Solo cuando CTLA4Ig y anti-CD40L se combinaron con CMM ($1,0 \pm 0,85 \times 10^{-3}$) los receptores mantuvieron niveles de Ins2 significativamente más altos que aquellos que recibieron anticuerpos de control ($0,0002 \pm 3,79 \times 10^{-5}$) o solo CMM ($0,0002 \pm 0,0002 \times 10^{-3}$, $p < 0,05$). La expresión de ARNm de Ins2 en el grupo de CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L disminuyó gradualmente, pero fue significativamente mayor que el grupo de CTLA4Ig y anti-CD40L a los 100 días ($0,33 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ frente a $0,16 \pm 0,17 \times 10^{-3}$, $p < 0,05$) (Figura 5C). La combinación de CMM, CTLA4Ig y anti-CD40L ($0,3 \pm 0,26$) aumentaron los niveles de transcripción de Foxp3 más que CTLA4Ig y anti-CD40L ($0,09 \pm 0,12$), pero no se alcanzó la significación estadística (Figura 5D).

Las CMM atenúan la maduración de CD

Para determinar los posibles mecanismos subyacentes a la función inmunomoduladora de las CMM en CD, se examinó el efecto directo de las CMM en la maduración de las CD. El análisis FACS mostró que la expresión de CD86 y MHC de clase II se reguló significativamente ($p < 0,05$) de forma dependiente de la dosis en CD cocultivadas con CMM (CMM-CD) en comparación con CD maduras (CDm) (Figura 6A). Por el contrario, la expresión de CD80 en CMM-CD se reguló significativamente en comparación con las CDm, lo que sugiere que la maduración de las CD se vio afectada por las CMM.

Para evaluar la función de las CD, Las RLM se realizaron con linfocitos T CD4+ sin tratamiento previo de C57BL/6 y linfocitos T pan sin tratamiento previo de Balb/c en presencia de CDm o CMM-CD. La proliferación de linfocitos T se suprimió significativamente cuando las CDm se cultivaron conjuntamente con CMM ($142,6 \pm 176,1$) en comparación con las CDm ($6960,7 \pm 2276,9$) o CMM-CD ($4613,1 \pm 1268,1$) ($p < 0,01$; Figura 6B). La adición de CTLA4Ig y anti-CD40L disminuyó significativamente la proliferación cuando se agregó a las CDm y cuando se añadió a las CMM-CD. Cuando las CD maduras (CDm) se cultivaron con CMM, la proliferación de linfocitos T fue completamente anulada independientemente de la presencia de bloqueo de coestimulación.

Además, se observó un mayor número de linfocitos T CD4+CD25+Foxp3+ en RLM con linfocitos T CD4+ cocultivados con CDm y CMM que en RLM cocultivados con CDm o CMM-CD, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 6C). La actividad de IDO en RLM también se examinó mediante la cuantificación de los niveles de quinurenina en el sobrenadante de cultivo. Los niveles de quinurenina en el sobrenadante fueron significativamente mayores con CDm cultivadas con CMM (6580 ± 4234 pg/ml) que con CDm ($17,3 \pm 30,0$ pg/ml) o CMM-CD ($19,9 \pm 27,9$ pg/ml) solo en presencia de CTLA4Ig y anti-CD40L ($p < 0,05$) sugieren un efecto sinérgico de combinar el bloqueo de coestimulación con el cocultivo de CMM en el nivel de actividad IDO (Figura 6D).

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino

Los ratones Balb/c reciben sensibilización y luego infusión rectal de TNBS. Los ratones se asignaron al azar al tratamiento con anti-LFA-1, CTLA4Ig y anti-CD40L, solo anti-LFA-1, CTLA4Ig y solo anti-CD40L, anticuerpos de control de isotipo solamente o con CMM y bloqueo de coestimulación (CMM + CTLA4Ig, CMM + CTLA4Ig + anti-LFA-1, CMM + anti-LFA-1, CMM + CTLA4Ig + anti-LFA-1 + anti-CD40L, CMM + anti-CD40L, CMM + anti-CD40L + anti-LFA1, CMM + anti-CD40L + CTLA4Ig) durante la primera semana después de la sensibilización. Se sigue a los ratones durante seis semanas y se pesan diariamente. Luego se sacrifican los ratones y se analizan los intestinos para determinar el grado de inflamación. La Figura 8 muestra una tabla que comprende el análisis inmunohistoquímico realizado para estudiar el número de linfocitos T CD4+ y CD8+, así como macrófagos y neutrófilos. El número de linfocitos T reguladores CD4+CD25+foxp3+ también se cuantifica.

Trasplante de corazón en modelo de ratones C57BL/6

Los ratones C57BL/6 se trasplantaron con corazones de Balb/c no compatibles con MHC y se trataron con IgG humana de control, CTLA4Ig, CMM, o una combinación de CMM y varios polipéptidos que inhiben la coestimulación. El tratamiento con solo CMM no tuvo efecto en la prevención del rechazo de aloinjerto cardíaco. El tratamiento con CTLA4Ig indujo una prolongación significativa de la supervivencia del aloinjerto con un tiempo medio de supervivencia de 25 días. El tratamiento con terapia de CMM combinada con (i) CTLA4Ig, (ii) CTLA4Ig y anti-LFA1, y (iii) CTLA4Ig, anti-LFA1 y anti-CD40L indujeron supervivencia indefinida del aloinjerto en cuatro de los cinco receptores (Figura 9). Un receptor produjo rechazo a los 88 días después del trasplante. Estos resultados implican que existe un efecto potenciador de combinar las CMM con al menos un inhibidor de la señalización coestimuladora.

Tratamiento de la artritis derivada del colágeno

Se inmunizaron ratones C57BL/10Q mediante inyección subcutánea (s.c.) en la base de la cola con 100 microgramos de colágeno tipo II (CII) de rata emulsionados en un volumen igual de adyuvante de Freund a una concentración final de 2 mg/ml. Después de 21 días, los ratones recibieron una inyección de refuerzo cerca de la primera inyección con 50 microgramos de CII de rata. La gravedad de la enfermedad fue seguida por una puntuación clínica cada cinco días a partir del quinto día después de la inmunización. Los receptores fueron aleatorizados para recibir control de IgG humana o CTLA4Ig (500 microgramos) el día 0, 2, 4, 6 después de la inmunización y/o CMM derivada de 2×10^6 de médula ósea de ratones C57BL/10Q el día de la inmunización. El tratamiento con CTLA4Ig o CMM tuvo un efecto intermedio en la reducción de la puntuación media de artritis durante un seguimiento de 60 días. El tratamiento con CMM y CTLA4Ig llevó a una reducción significativa en la puntuación media de artritis en todos los puntos de temporales observados a los 30 días y posteriormente (Figura 10).

Tratamiento del infarto de miocardio

Se estudió el efecto de la terapia con células positivas para Isl1 en combinación con el triple bloqueo de coestimulación (es decir, CTLA4Ig + anti-CD40L + anti-LFA1) sobre la función y dimensión del ventrículo izquierdo después del infarto de miocardio. Las ratas (N = 8) tratadas con una combinación de células mesenquimales Isl1+ (es decir, células mesenquimales positivas para Isl1) y bloqueo de coestimulación (cuadrados grises) se compararon con un grupo de control con placebo (N = 8) (círculos negros). Antes y después de la operación no hubo diferencias significativas en el diámetro diastólico del extremo ventricular izquierdo (DDEVI) o la fracción de eyección (FE) entre los dos grupos. Después de 1 y 6 semanas, el DDEVI se redujo significativamente en el grupo tratado con una combinación de células mesenquimales positivas para Isl1 y bloqueo de coestimulación, mientras que al mismo tiempo la FE había mejorado hacia el nivel preoperatorio. La eficacia terapéutica también se observó con una combinación de la población de CMM y CTLA4Ig y anti-CD40L. Datos presentados como media $\pm$ DT. En figura: *p < 0,05.

Discusión

La presente invención demuestra que combinando la administración de CMM con CTLA4-Ig y al menos un inhibidor exógeno adicional de la señal o señales coestimuladoras se puede lograr un efecto inmunomodulador complementario y potenciado, que puede explotarse en una gran cantidad de trastornos inflamatorios y/o autoinmunes, y en entornos de trasplante y relacionados con el trasplante. Las CMM como monoterapia pueden no tener siempre efectos suficientes sobre la supervivencia del injerto y sobre diferentes trastornos inflamatorios, mientras que la combinación de CMM, CTLA4-Ig y al menos un inhibidor de coestimulación adicional (por ejemplo, anti-CD40L, anti-LFA1, etc.) produce efectos terapéuticos altamente eficaces.

Como un ejemplo no limitante basado en los experimentos de trasplante de islotes descritos anteriormente, CTLA4Ig combinado con anti-CD40L indujo normoglucemia a largo plazo en 5 de 9 receptores, pero muchos tenían un control de glucosa inestable. La combinación de CTLA4Ig con CMM produjo supervivencia a largo plazo del injerto en la mayoría de los receptores, la presencia de linfocitos T Foxp3+ alrededor de los injertos de islotes, redujo la IFN γ tras la reexposición al antígeno del donante y aumentó los números de linfocitos T reguladores en el bazo. La expresión de TGF β e insulina estaba significativamente regulada positivamente en el hígado receptor.

La adición de CMM a CTLA4Ig y anti-CD40L (o anti-CD40L y anti-LFA1, o anti-LFA1 y CTLA4Ig) conduce a la normoglucemia y a la supervivencia indefinida del injerto en todos los receptores. Cuando la función del injerto se probó con TTGIP, estos receptores demostraron un mejor control de la glucosa y tenían niveles de glucosa en sangre similares a los de los ratones sin trasplante ni tratamiento previo. El análisis histológico de estos receptores mostró bajos niveles de infiltrados linfocíticos. Las células que estaban presentes eran CD4+ y expresaron Foxp3. No se encontraron infiltrados de CD8+ en los hígados de estos receptores. Los niveles de IgG anti-donante fueron más bajos en estos ratones en comparación con los receptores que recibieron solo bloqueo de coestimulación, lo que indica un aumento de la inhibición de las respuestas de linfocitos B. Los esplenocitos de estos receptores cuando se cultivaron conjuntamente con el antígeno del donante demostraron una proliferación reducida tanto a los 30 como a los 100 días, lo que implica que la respuesta inhibida de los linfocitos T se mantuvo a largo plazo. Los esplenocitos y los LIH de estos donantes expresaron niveles bajos de IFN γ cuando se expusieron al antígeno del donante, lo que indica una respuesta atenuada por los linfocitos que recuerdan las respuestas de los linfocitos T observadas en individuos tolerantes. La citometría de flujo de esplenocitos demostró un aumento significativo en el número de linfocitos CD4+Foxp3+ y Foxp3+CD25+, lo que indica que el número de linfocitos T reguladores aumentó en los receptores que recibieron bloqueo de coestimulación y CMM. La expresión de ARNm de IDO, TGF β y Foxp3+ tuvo una tendencia hacia una mayor expresión en los hígados de los receptores tratados con la combinación de bloqueo de coestimulación y CMM.

Para estudiar el efecto de las CMM en las CD, las células fueron cocultivadas y se estudió la expresión de moléculas coestimuladoras y del MHC de clase II. La exposición a un gran número de CMM redujo la expresión de CD86 y aumentó los niveles de CD80, lo que indica que las CD tenían un fenotipo como de CD inmadura. Cuando las CMM se cultivaron con CD maduras, la proliferación de linfocitos T fue abrogada casi por completo. La adición del bloqueo de coestimulación redujo la proliferación de linfocitos T cuando se expuso a CD cocultivadas con CMM, lo que indica un efecto aditivo de esta combinación. Al estudiar los sobrenadantes de estas RLM, se descubrió que un nivel aumentado de quiurenina implicaba una actividad IDO sustancial y una posible modulación inmune por parte de las CMM y CD.

Las CMM pueden mejorar los resultados en los trasplantes singénicos al reducir la inflamación y mejorar la angiogénesis. Es muy probable que estos procesos funcionen en los experimentos demostrados anteriormente porque la inflamación y la inmunidad no son dos fenómenos separados sino que están unidos integralmente. Una reducción de la inflamación puede conducir posteriormente a una reducción en la activación de CD y la activación inmune. Sin embargo, estos estudios sugieren que las CMM también están afectando directamente la maduración de las CD.

El bloqueo de coestimulación, limitando la disponibilidad de moléculas coestimuladoras, lleva a la población de linfocitos T reactivos a interpretar las interacciones con las CD como si estuviera en contacto de células con una CD tolerogénica o inmadura. Esta interacción conduce a una respuesta anérgica y a la conversión periférica de los linfocitos T en linfocitos T reguladores. Las CMM tienen la capacidad de modular la diferenciación de CD en una CD tolerogénica o inmadura con el consiguiente efecto de que la CD induce linfocitos T reguladores. De esta manera, tanto el bloqueo de coestimulación como las CMM convergen en la maduración de las CD y en cómo los linfocitos T las perciben. Las CMM también son capaces de inducir directamente los linfocitos T reguladores mediante la degradación del triptófano y la producción de metabolitos de quinurenina. El catabolismo del triptófano es una vía inmunorreguladora que el bloqueo de coestimulación y las CMM también tienen en común. Una de las principales vías en las que CTLA4Ig induce la generación de linfocitos T reguladores es a través de la producción de IDO por CD después de unirse a B7 en la superficie de las CD. La sinergia observada en este modelo entre la infusión de CMM y el bloqueo coestimulador podría deberse en parte al aumento de la actividad de IDO por parte del MSC y al bloqueo de coestimulación de las CD manipuladas que trabajan en concierto.

La presente invención demuestra claramente la amplia utilidad de combinar las CMM (preferentemente CMM que han sido validadas para la capacidad inmunomoduladora), CTLA4-Ig y al menos un inhibidor de coestimulación adicional (por ejemplo, anti-LFA1, anti-CD40L, anti-CD40, etc.) en varios entornos de trasplante, en autoinmunidad y en inflamación. Los presentes inventores han descrito con anterioridad la aplicación exitosa de esta modalidad combinatoria también en el trasplante cardíaco, en el tratamiento del infarto de miocardio, el tratamiento del SII, en el tratamiento de la artritis reumatoide, etc.

CTLA4Ig recibió recientemente la aprobación de la FDA como terapia de mantenimiento para trasplante renal. En la presente solicitud, se muestra una combinación de administración de CMM y bloqueo de coestimulación (es decir, la administración de al menos un agente que inhibe al menos una señal coestimuladora) para potenciar los efectos inmunomoduladores de la inhibición de coestimulación en una serie de enfermedades autoinmunes donde las terapias de coestimulación ya se están estudiando individualmente. La combinación de bloqueo de coestimulación (es decir, al menos un agente que inhibe la(s) señal(es) coestimuladoras) con las CMM puede usarse para inhibir las respuestas inmunes en diversos entornos diferentes, para inducir linfocitos T reguladores (positivos para FoxP3) (tanto *in vitro* como *in vivo*), y para tratar numerosas enfermedades inmunomediadas y, en consecuencia, podrían tener implicaciones fundamentales para el campo de la medicina regenerativa.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> IsletOne AB

5 <120> Composiciones inmunomoduladoras

<130> IO-4

10 <150> SE1300777-8
<151> 13/12/2013

<160> 49

15 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 466
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <400> 1

Met Ser Thr Arg Ser Val Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Arg Met Phe Gly
1 5 10 15

Gly Pro Gly Thr Ala Ser Arg Pro Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Val Thr
20 25 30

Thr Ser Thr Arg Thr Tyr Ser Leu Gly Ser Ala Leu Arg Pro Ser Thr
35 40 45

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

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

Gln Asp Ser Val Asp Phe Ser Leu Ala Asp Ala Ile Asn Thr Glu Phe
85 90 95

Lys Asn Thr Arg Thr Asn Glu Lys Val Glu Leu Gln Glu Leu Asn Asp
100 105 110

Arg Phe Ala Asn Tyr Ile Asp Lys Val Arg Phe Leu Glu Gln Gln Asn
115 120 125

Lys Ile Leu Leu Ala Glu Leu Glu Gln Leu Lys Gly Gln Gly Lys Ser
130 135 140

Arg Leu Gly Asp Leu Tyr Glu Glu Glu Met Arg Glu Leu Arg Arg Gln
145 150 155 160

Val Asp Gln Leu Thr Asn Asp Lys Ala Arg Val Glu Val Glu Arg Asp
165 170 175

Asn Leu Ala Glu Asp Ile Met Arg Leu Arg Glu Lys Leu Gln Glu Glu
180 185 190

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Leu Glu
465

<210> 2
<211> 793
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

```

Met Asp Asp Phe Glu Arg Arg Arg Glu Leu Arg Arg Gln Lys Arg Glu
 1          5          10          15

Glu Met Arg Leu Glu Ala Glu Arg Ile Ala Tyr Gln Arg Asn Asp Asp
          20          25          30

Asp Glu Glu Glu Ala Ala Arg Glu Arg Arg Arg Arg Ala Arg Gln Glu
          35          40          45

Arg Leu Arg Gln Lys Gln Glu Glu Glu Ser Leu Gly Gln Val Thr Asp
 50          55          60

Gln Val Glu Val Asn Ala Gln Asn Ser Val Pro Asp Glu Glu Ala Lys
 65          70          75          80

Thr Thr Thr Thr Asn Thr Gln Val Glu Gly Asp Asp Glu Ala Ala Phe
          85          90          95

Leu Glu Arg Leu Ala Arg Arg Glu Glu Arg Arg Gln Lys Arg Leu Gln
          100          105          110

Glu Ala Leu Glu Arg Gln Lys Glu Phe Asp Pro Thr Ile Thr Asp Ala
          115          120          125

Ser Leu Ser Leu Pro Ser Arg Arg Met Gln Asn Asp Thr Ala Glu Asn
          130          135          140

Glu Thr Thr Glu Lys Glu Glu Lys Ser Glu Ser Arg Gln Glu Arg Tyr
          145          150          155          160

Glu Ile Glu Glu Thr Glu Thr Val Thr Lys Ser Tyr Gln Lys Asn Asp
          165          170          175

Trp Arg Asp Ala Glu Glu Asn Lys Lys Glu Asp Lys Glu Lys Glu Glu
          180          185          190

Glu Glu Glu Glu Lys Pro Lys Arg Gly Ser Ile Gly Glu Asn Gln Val
          195          200          205

Glu Val Met Val Glu Glu Lys Thr Thr Glu Ser Gln Glu Glu Thr Val
          210          215          220

Val Met Ser Leu Lys Asn Gly Gln Ile Ser Ser Glu Glu Pro Lys Gln
          225          230          235          240

```

10

ES 2 769 778 T3

Glu Glu Glu Arg Glu Gln Gly Ser Asp Glu Ile Ser His His Glu Lys
 245 250 255
 Met Glu Glu Glu Asp Lys Glu Arg Ala Glu Ala Glu Arg Ala Arg Leu
 260 265 270
 Glu Ala Glu Glu Arg Glu Arg Ile Lys Ala Glu Gln Asp Lys Lys Ile
 275 280 285
 Ala Asp Glu Arg Ala Arg Ile Glu Ala Glu Glu Lys Ala Ala Ala Gln
 290 295 300
 Glu Arg Glu Arg Arg Glu Ala Glu Glu Arg Glu Arg Met Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Glu Lys Arg Ala Ala Glu Glu Arg Gln Arg Ile Lys Glu Glu Glu Lys
 325 330 335
 Arg Ala Ala Glu Glu Arg Gln Arg Ile Lys Glu Glu Glu Lys Arg Ala
 340 345 350
 Ala Glu Glu Arg Gln Arg Ile Lys Glu Glu Glu Lys Arg Ala Ala Glu
 355 360 365
 Glu Arg Gln Arg Ala Arg Ala Glu Glu Glu Glu Lys Ala Lys Val Glu
 370 375 380
 Glu Gln Lys Arg Asn Lys Gln Leu Glu Glu Lys Lys His Ala Met Gln
 385 390 395 400
 Glu Thr Lys Ile Lys Gly Glu Lys Val Glu Gln Lys Ile Glu Gly Lys
 405 410 415
 Trp Val Asn Glu Lys Lys Ala Gln Glu Asp Lys Leu Gln Thr Ala Val
 420 425 430
 Leu Lys Lys Gln Gly Glu Glu Lys Gly Thr Lys Val Gln Ala Lys Arg
 435 440 445
 Glu Lys Leu Gln Glu Asp Lys Pro Thr Phe Lys Lys Glu Glu Ile Lys
 450 455 460
 Asp Glu Lys Ile Lys Lys Asp Lys Glu Pro Lys Glu Glu Val Lys Ser
 465 470 475 480
 Phe Met Asp Arg Lys Lys Gly Phe Thr Glu Val Lys Ser Gln Asn Gly
 485 490 495
 Glu Phe Met Thr His Lys Leu Lys His Thr Glu Asn Thr Phe Ser Arg
 500 505 510

ES 2 769 778 T3

Pro Gly Gly Arg Ala Ser Val Asp Thr Lys Glu Ala Glu Gly Ala Pro
 515 520
 Gln Val Glu Ala Gly Lys Arg Leu Glu Glu Leu Arg Arg Arg Arg Gly
 530 535 540
 Glu Thr Glu Ser Glu Glu Phe Glu Lys Leu Lys Gln Lys Gln Gln Glu
 545 550 555 560
 Ala Ala Leu Glu Leu Glu Glu Leu Lys Lys Lys Arg Glu Glu Arg Arg
 565 570 575
 Lys Val Leu Glu Glu Glu Glu Gln Arg Arg Lys Gln Glu Glu Ala Asp
 580 585 590
 Arg Lys Leu Arg Glu Glu Glu Glu Lys Arg Arg Leu Lys Glu Glu Ile
 595 600 605
 Glu Arg Arg Arg Ala Glu Ala Ala Glu Lys Arg Gln Lys Met Pro Glu
 610 615 620
 Asp Gly Leu Ser Asp Asp Lys Lys Pro Phe Lys Cys Phe Thr Pro Lys
 625 630 635 640
 Gly Ser Ser Leu Lys Ile Glu Glu Arg Ala Glu Phe Leu Asn Lys Ser
 645 650 655
 Val Gln Lys Ser Ser Gly Val Lys Ser Thr His Gln Ala Ala Ile Val
 660 665 670
 Ser Lys Ile Asp Ser Arg Leu Glu Gln Tyr Thr Ser Ala Ile Glu Gly
 675 680 685
 Thr Lys Ser Ala Lys Pro Thr Lys Pro Ala Ala Ser Asp Leu Pro Val
 690 695 700
 Pro Ala Glu Gly Val Arg Asn Ile Lys Ser Met Trp Glu Lys Gly Asn
 705 710 715 720
 Val Phe Ser Ser Pro Thr Ala Ala Gly Thr Pro Asn Lys Glu Thr Ala
 725 730 735
 Gly Leu Lys Val Gly Val Ser Ser Arg Ile Asn Glu Trp Leu Thr Lys
 740 745 750
 Thr Pro Asp Gly Asn Lys Ser Pro Ala Pro Lys Pro Ser Asp Leu Arg
 755 760 765
 Pro Gly Asp Val Ser Ser Lys Arg Asn Leu Trp Glu Lys Gln Ser Val
 770 775 780
 Asp Lys Val Thr Ser Pro Thr Lys Val
 785 790

ES 2 769 778 T3

<210> 3
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 3

```

Met Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala Trp Phe Ile Glu Asn
1      5      10      15

Glu Glu Gln Glu Tyr Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly Pro
20      25

Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Phe Asn Pro Ser Ser Asp Val
35      40      45

Ala Ala Leu His Lys Ala Ile Met Val Lys Gly Val Asp Glu Ala Thr
50      55      60

Ile Ile Asp Ile Leu Thr Lys Arg Asn Asn Ala Gln Arg Gln Gln Ile
65      70      75      80

Lys Ala Ala Tyr Leu Gln Glu Thr Gly Lys Pro Leu Asp Glu Thr Leu
85      90      95

Lys Lys Ala Leu Thr Gly His Leu Glu Glu Val Val Leu Ala Leu Leu
100     105     110

Lys Thr Pro Ala Gln Phe Asp Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Met Lys
115     120     125

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

Thr Asn Lys Glu Ile Arg Asp Ile Asn Arg Val Tyr Arg Glu Glu Leu
145     150     155     160

Lys Arg Asp Leu Ala Lys Asp Ile Thr Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe
165     170     175

Arg Asn Ala Leu Leu Ser Leu Ala Lys Gly Asp Arg Ser Glu Asp Phe
180     185     190

Gly Val Asn Glu Asp Leu Ala Asp Ser Asp Ala Arg Ala Leu Tyr Glu
195     200     205

Ala Gly Glu Arg Arg Lys Gly Thr Asp Val Asn Val Phe Asn Thr Ile
210     215     220

Leu Thr Thr Arg Ser Tyr Pro Gln Leu Arg Arg Val Phe Gln Lys Tyr
225     230     235     240
  
```

ES 2 769 778 T3

Thr Lys Tyr Ser Lys His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu Glu Leu
245 250 255
Lys Gly Asp Ile Glu Lys Cys Leu Thr Ala Ile Val Lys Cys Ala Thr
260 265 270
Ser Lys Pro Ala Phe Phe Ala Glu Lys Leu His Gln Ala Met Lys Gly
275 280 285
Val Gly Thr Arg His Lys Ala Leu Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser
290 295 300
Glu Ile Asp Met Asn Asp Ile Lys Ala Phe Tyr Gln Lys Met Tyr Gly
305 310 315 320
Ile Ser Leu Cys Gln Ala Ile Leu Asp Glu Thr Lys Gly Asp Tyr Glu
325 330 335
Lys Ile Leu Val Ala Leu Cys Gly Gly Asn
340 345

<210> 4
<211> 255
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4

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

ES 2 769 778 T3

His Arg Tyr Leu Ala Glu Phe Ala Thr Gly Asn Asp Arg Lys Glu Ala
 130 135 140
 Ala Glu Asn Ser Leu Val Ala Tyr Lys Ala Ala Ser Asp Ile Ala Met
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Pro Pro Thr His Pro Ile Arg Leu Gly Leu Ala Leu Asn
 165 170 175
 Phe Ser Val Phe Tyr Tyr Glu Ile Leu Asn Ser Pro Asp Arg Ala Cys
 180 185 190
 Arg Leu Ala Lys Ala Ala Phe Asp Asp Ala Ile Ala Glu Leu Asp Thr
 195 200 205
 Leu Ser Glu Glu Ser Tyr Lys Asp Ser Thr Leu Ile Met Gln Leu Leu
 210 215 220
 Arg Asp Asn Leu Thr Leu Trp Thr Ser Asp Met Gln Gly Asp Gly Glu
 225 230 235 240
 Glu Gln Asn Lys Glu Ala Leu Gln Asp Val Glu Asp Glu Asn Gln
 245 250 255

<210> 5
 <211> 181
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

5

ES 2 769 778 T3

Met Gly Asn Ile Phe Ala Asn Leu Phe Lys Gly Leu Phe Gly Lys Lys
1 5 10 15

Glu Met Arg Ile Leu Met Val Gly Leu Asp Ala Ala Gly Lys Thr Thr
20 25 30

Ile Leu Tyr Lys Leu Lys Leu Gly Glu Ile Val Thr Thr Ile Pro Thr
35 40 45

Ile Gly Phe Asn Val Glu Thr Val Glu Tyr Lys Asn Ile Ser Phe Thr
50 55 60

Val Trp Asp Val Gly Gly Gln Asp Lys Ile Arg Pro Leu Trp Arg His
65 70 75 80

Tyr Phe Gln Asn Thr Gln Gly Leu Ile Phe Val Val Asp Ser Asn Asp
85 90 95

Arg Glu Arg Val Asn Glu Ala Arg Glu Glu Leu Met Arg Met Leu Ala
100 105 110

Glu Asp Glu Leu Arg Asp Ala Val Leu Leu Val Phe Ala Asn Lys Gln
115 120 125

Asp Leu Pro Asn Ala Met Asn Ala Ala Glu Ile Thr Asp Lys Leu Gly
130 135 140

Leu His Ser Leu Arg His Arg Asn Trp Tyr Ile Gln Ala Thr Cys Ala
145 150 155 160

Thr Ser Gly Asp Gly Leu Tyr Glu Gly Leu Asp Trp Leu Ser Asn Gln
165 170 175

Leu Arg Asn Gln Lys
180

5 <210> 6
<211> 592
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 6

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

450

455

460

Ala Glu Pro Gly Val Val Gly Gln Met Ile Glu Ala Ala Glu Glu Arg
465 470 475 480

Pro Trp Leu Trp Val Val Tyr Ile Leu Thr Val Ala Leu Pro Val Phe
485 490 495

Leu Val Ile Leu Phe Cys Cys Ser Gly Lys Lys Gln Thr Ser Gly Met
500 505 510

Glu Tyr Lys Lys Thr Asp Ala Pro Gln Pro Asp Val Lys Glu Glu Glu
515 520 525

Glu Glu Lys Glu Glu Glu Lys Asp Lys Gly Asp Glu Glu Glu Glu Gly
530 535 540

Glu Glu Lys Leu Glu Glu Lys Gln Lys Ser Asp Ala Glu Glu Asp Gly
545 550 555 560

Gly Thr Val Ser Gln Glu Glu Glu Asp Arg Lys Pro Lys Ala Glu Glu
565 570 575

Asp Glu Ile Leu Asn Arg Ser Pro Arg Asn Arg Lys Pro Arg Arg Glu
580 585 590

<210> 7
<211> 180
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Gly Leu Thr Val Ser Ala Leu Phe Ser Arg Ile Phe Gly Lys Lys
1 5 10 15

Gln Met Arg Ile Leu Met Val Gly Leu Asp Ala Ala Gly Lys Thr Thr
20 25 30

Ile Leu Tyr Lys Leu Lys Leu Gly Glu Ile Val Thr Thr Ile Pro Thr
35 40 45

Ile Gly Phe Asn Val Glu Thr Val Glu Tyr Lys Asn Ile Cys Phe Thr
50 55 60

Val Trp Asp Val Gly Gly Gln Asp Lys Ile Arg Pro Leu Trp Arg His
65 70 75 80

Tyr Phe Gln Asn Thr Gln Gly Leu Ile Phe Val Val Asp Ser Asn Asp
85 90 95

Arg Glu Arg Val Gln Glu Ser Ala Asp Glu Leu Gln Lys Met Leu Gln
100 105 110

5

10

ES 2 769 778 T3

Glu Asp Glu Leu Arg Asp Ala Val Leu Leu Val Phe Ala Asn Lys Gln
 115 120 125
 Asp Met Pro Asn Ala Met Pro Val Ser Glu Leu Thr Asp Lys Leu Gly
 130 135 140
 Leu Gln His Leu Arg Ser Arg Thr Trp Tyr Val Gln Ala Thr Cys Ala
 145 150 155 160
 Thr Gln Gly Thr Gly Leu Tyr Asp Gly Leu Asp Trp Leu Ser His Glu
 165 170 175
 Leu Ser Lys Arg
 180

<210> 8
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

5

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

10

ES 2 769 778 T3

165

170

175

Ala Ala Leu Gln Ala Arg Arg Gly Lys Lys Lys Ser Gly Cys Leu Val
180 185 190

Leu

<210> 9
<211> 206
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Asp Lys Phe Trp Trp His Ala Ala Trp Gly Leu Cys Leu Val Pro
1 5 10 15

Leu Ser Leu Ala Gln Ile Asp Leu Asn Ile Thr Cys Arg Phe Ala Gly
20 25 30

Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu
35 40 45

Ala Ala Asp Leu Cys Lys Ala Phe Asn Ser Thr Leu Pro Thr Met Ala
50 55 60

Gln Met Glu Lys Ala Leu Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Arg Tyr Gly
65 70 75 80

Phe Ile Glu Gly His Val Val Ile Pro Arg Ile His Pro Asn Ser Ile
85 90 95

Cys Gly Ala Asn Thr Thr Ser Gly Pro Ile Arg Thr Pro Gln Ile Pro
100 105 110

Glu Trp Leu Ile Ile Leu Ala Ser Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile Leu
115 120 125

Ala Val Cys Ile Ala Val Asn Ser Arg Arg Arg Cys Gly Gln Lys Lys
130 135 140

Lys Leu Val Ile Asn Ser Gly Asn Gly Ala Val Glu Asp Arg Lys Pro
145 150 155 160

Ser Gly Leu Asn Gly Glu Ala Ser Lys Ser Gln Glu Met Val His Leu
165 170 175

Val Asn Lys Glu Ser Ser Glu Thr Pro Asp Gln Phe Met Thr Ala Asp
180 185 190

Glu Thr Arg Asn Leu Gln Asn Val Asp Met Lys Ile Gly Val
195 200 205

<210> 10
<211> 142

ES 2 769 778 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

5

```

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

```

<210> 11
<211> 379
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

10

```

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

```

15

ES 2 769 778 T3

Tyr Cys Gln Arg Thr Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg
 85 90 95
 His Glu Asn Val Ile Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu
 100 105 110
 Glu Ala Met Arg Asp Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp
 115 120 125
 Leu Tyr Lys Leu Leu Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys
 130 135 140
 Tyr Phe Leu Tyr Gln Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala
 145 150 155 160
 Asn Val Leu His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr
 165 170 175
 Thr Cys Asp Leu Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp
 180 185 190
 Pro Glu His Asp His Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg
 195 200 205
 Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys
 210 215 220
 Ser Ile Asp Ile Trp Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser
 225 230 235 240
 Asn Arg Pro Ile Phe Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His
 245 250 255
 Ile Leu Gly Ile Leu Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile
 260 265 270
 Ile Asn Met Lys Ala Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr
 275 280 285
 Lys Val Ala Trp Ala Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu
 290 295 300
 Asp Leu Leu Asp Arg Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr
 305 310 315 320
 Val Glu Glu Ala Leu Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro
 325 330 335
 Thr Asp Glu Pro Val Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu
 340 345 350

ES 2 769 778 T3

Asp Asp Leu Pro Lys Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr
355 360 365

Ala Arg Phe Gln Pro Gly Val Leu Glu Ala Pro
370 375

<210> 12
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

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

Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Ser Ser Ser Ser Ser Asp Thr Cys
20 25 30

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

Leu Leu Gly Glu Thr Arg Asp Ala Cys Gly Cys Cys Pro Met Cys Ala
50 55 60

Arg Gly Glu Gly Glu Pro Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Arg Gly Tyr
65 70 75 80

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

Lys Ala Gly Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Val Ser Gly Val Cys Val
100 105 110

Cys Lys Ser Arg Tyr Pro Val Cys Gly Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Pro
115 120 125

Ser Gly Cys Gln Leu Arg Ala Ala Ser Gln Arg Ala Glu Ser Arg Gly
130 135 140

Glu Lys Ala Ile Thr Gln Val Ser Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro
145 150 155 160

Ser Ile Val Thr Pro Pro Lys Asp Ile Trp Asn Val Thr Gly Ala Gln
165 170 175

Val Tyr Leu Ser Cys Glu Val Ile Gly Ile Pro Thr Pro Val Leu Ile
180 185 190

Trp Asn Lys Val Lys Arg Gly His Tyr Gly Val Gln Arg Thr Glu Leu
195 200 205

Leu Pro Gly Asp Arg Asp Asn Leu Ala Ile Gln Thr Arg Gly Gly Pro

ES 2 769 778 T3

210

215

220

Glu Lys His Glu Val Thr Gly Trp Val Leu Val Ser Pro Leu Ser Lys
225 230 235 240

Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Glu Cys His Ala Ser Asn Ser Gln Gly Gln
245 250 255

Ala Ser Ala Ser Ala Lys Ile Thr Val Val Asp Ala Leu His Glu Ile
260 265 270

Pro Val Lys Lys Gly Glu Gly Ala Glu Leu
275 280

<210> 13
<211> 552
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

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

Arg His Leu Pro Ser Cys Ser Pro Ala Leu Leu Leu Leu Val Leu Gly
20 25 30

Gly Cys Leu Gly Val Phe Gly Val Ala Ala Gly Thr Arg Arg Pro Asn
35 40 45

Val Val Leu Leu Leu Thr Asp Asp Gln Asp Glu Val Leu Gly Gly Met
50 55 60

Thr Pro Leu Lys Lys Thr Lys Ala Leu Ile Gly Glu Met Gly Met Thr
65 70 75 80

Phe Ser Ser Ala Tyr Val Pro Ser Ala Leu Cys Cys Pro Ser Arg Ala
85 90 95

Ser Ile Leu Thr Gly Lys Tyr Pro His Asn His His Val Val Asn Asn
100 105 110

Thr Leu Glu Gly Asn Cys Ser Ser Lys Ser Trp Gln Lys Ile Gln Glu
115 120 125

Pro Asn Thr Phe Pro Ala Ile Leu Arg Ser Met Cys Gly Tyr Gln Thr
130 135 140

Phe Phe Ala Gly Lys Tyr Leu Asn Glu Tyr Gly Ala Pro Asp Ala Gly
145 150 155 160

Gly Leu Glu His Val Pro Leu Gly Trp Ser Tyr Trp Tyr Ala Leu Glu
165 170 175

5

10

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Asn Asn Thr Tyr Ala Cys Val Arg Thr Met Ser Ala Leu Trp Asn Leu
 450 455 460
 Gln Tyr Cys Glu Phe Asp Asp Gln Glu Val Phe Val Glu Val Tyr Asn
 465 470 475 480
 Leu Thr Ala Asp Pro Asp Gln Ile Thr Asn Ile Ala Lys Thr Ile Asp
 485 490 495
 Pro Glu Leu Leu Gly Lys Met Asn Tyr Arg Leu Met Met Leu Gln Ser
 500 505 510
 Cys Ser Gly Pro Thr Cys Arg Thr Pro Gly Val Phe Asp Pro Gly Tyr
 515 520 525
 Arg Phe Asp Pro Arg Leu Met Phe Ser Asn Arg Gly Ser Val Arg Thr
 530 535 540
 Arg Arg Phe Ser Lys His Leu Leu
 545 550

<210> 14
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 14
 Met Pro Asn Phe Ser Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Leu Lys Val Leu Gly Val Asn Val Met Leu Arg Lys Ile
 20 25 30
 Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys Pro Ala Val Glu Ile Lys Gln Glu Gly
 35 40 45
 Asp Thr Phe Tyr Ile Lys Thr Ser Thr Thr Val Arg Thr Thr Glu Ile
 50 55 60
 Asn Phe Lys Val Gly Glu Glu Phe Glu Glu Gln Thr Val Asp Gly Arg
 65 70 75 80
 Pro Cys Lys Ser Leu Val Lys Trp Glu Ser Glu Asn Lys Met Val Cys
 85 90 95
 Glu Gln Lys Leu Leu Lys Gly Glu Gly Pro Lys Thr Ser Trp Thr Arg
 100 105 110
 Glu Leu Thr Asn Asp Gly Glu Leu Ile Leu Thr Met Thr Ala Asp Asp
 115 120 125
 Val Val Cys Thr Arg Val Tyr Val Arg Glu
 130 135

ES 2 769 778 T3

<210> 15
 <211> 89
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 15

Met Asp Gly Glu Glu Lys Thr Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Pro Asp Ala
 1 5 10 15

Met Tyr Val Lys Leu Ile Ser Ser Asp Gly His Glu Phe Ile Val Lys
 20 25 30

Arg Glu His Ala Leu Thr Ser Gly Thr Ile Lys Ala Met Leu Ser Gly
 35 40 45

Pro Gly Gln Phe Ala Glu Asn Glu Thr Asn Glu Val Asn Phe Arg Glu
 50 55 60

Ile Pro Ser His Val Leu Ser Lys Val Cys Met Tyr Phe Thr Tyr Lys
 65 70 75 80

Val Arg Tyr Thr Asn Ser Ser Thr Glu
 85

10

<210> 16
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 16

Met Leu Ile Lys Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Glu Ile Glu Ile Asp
 1 5 10 15

Ile Glu Pro Thr Asp Lys Val Glu Arg Ile Lys Glu Arg Val Glu Glu
 20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Gln Gln Gln Arg Leu Ile Tyr Ser Gly Lys
 35 40 45

Gln Met
 50

20

<210> 17
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<400> 17

ES 2 769 778 T3

Met Val Asp Ala Phe Leu Gly Thr Trp Lys Leu Val Asp Ser Lys Asn
1 5 10 15

Phe Asp Asp Tyr Met Lys Ser Leu Gly Val Gly Phe Ala Thr Arg Gln
20 25 30

Val Ala Ser Met Thr Lys Pro Thr Thr Ile Ile Glu Lys Asn Gly Asp
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Lys Thr His Ser Thr Phe Lys Asn Thr Glu Ile Ser
50 55 60

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

Val Lys Ser Ile Val Thr Leu Asp Gly Gly Lys Leu Val His Leu Gln
85 90 95

Lys Trp Asp Gly Gln Glu Thr Thr Leu Val Arg Glu Leu Ile Asp Gly
100 105 110

Lys Leu Ile Leu Thr Leu Thr His Gly Thr Ala Val Cys Thr Arg Thr
115 120 125

Tyr Glu Lys Glu
130

5 <210> 18
<211> 698
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 18

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Asn Gln Leu Arg Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Gly Arg Ser
 130 135 140
 Ala Gly Trp Asn Ile Pro Ile Gly Leu Leu Tyr Cys Asp Leu Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Arg Lys Pro Leu Glu Lys Ala Val Ala Asn Phe Phe Ser Gly Ser
 165 170 175
 Cys Ala Pro Cys Ala Asp Gly Thr Asp Phe Pro Gln Leu Cys Gln Leu
 180 185 190
 Cys Pro Gly Cys Gly Cys Ser Thr Leu Asn Gln Tyr Phe Gly Tyr Ser
 195 200 205
 Gly Ala Phe Lys Cys Leu Lys Asp Gly Ala Gly Asp Val Ala Phe Val
 210 215 220
 Lys His Ser Thr Ile Phe Glu Asn Leu Ala Asn Lys Ala Asp Arg Asp
 225 230 235 240
 Gln Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asp Asn Thr Arg Lys Pro Val Asp Glu
 245 250 255
 Tyr Lys Asp Cys His Leu Ala Gln Val Pro Ser His Thr Val Val Ala
 260 265 270
 Arg Ser Met Gly Gly Lys Glu Asp Leu Ile Trp Glu Leu Leu Asn Gln
 275 280 285
 Ala Gln Glu His Phe Gly Lys Asp Lys Ser Lys Glu Phe Gln Leu Phe
 290 295 300
 Ser Ser Pro His Gly Lys Asp Leu Leu Phe Lys Asp Ser Ala His Gly
 305 310 315 320
 Phe Leu Lys Val Pro Pro Arg Met Asp Ala Lys Met Tyr Leu Gly Tyr
 325 330 335
 Glu Tyr Val Thr Ala Ile Arg Asn Leu Arg Glu Gly Thr Cys Pro Glu
 340 345 350
 Ala Pro Thr Asp Glu Cys Lys Pro Val Lys Trp Cys Ala Leu Ser His
 355 360 365
 His Glu Arg Leu Lys Cys Asp Glu Trp Ser Val Asn Ser Val Gly Lys
 370 375 380
 Ile Glu Cys Val Ser Ala Glu Thr Thr Glu Asp Cys Ile Ala Lys Ile
 385 390 395 400
 Met Asn Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly Gly Phe Val Tyr

ES 2 769 778 T3

				405						410						415
Ile	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu	Asn	Tyr	Asn	
			420					425					430			
Lys	Ser	Asp	Asn	Cys	Glu	Asp	Thr	Pro	Glu	Ala	Gly	Tyr	Phe	Ala	Ile	
		435					440					445				
Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Ala	Ser	Asp	Leu	Thr	Trp	Asp	Asn	Leu	Lys	
	450					455					460					
Gly	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val	Gly	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	
465					470					475					480	
Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Leu	Tyr	Asn	Lys	Ile	Asn	His	Cys	Arg	Phe	Asp	
				485					490					495		
Glu	Phe	Phe	Ser	Glu	Gly	Cys	Ala	Pro	Gly	Ser	Lys	Lys	Asp	Ser	Ser	
			500					505					510			
Leu	Cys	Lys	Leu	Cys	Met	Gly	Ser	Gly	Leu	Asn	Leu	Cys	Glu	Pro	Asn	
		515					520					525				
Asn	Lys	Glu	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Val	
	530					535					540					
Glu	Lys	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Val	Lys	His	Gln	Thr	Val	Pro	Gln	Asn	
545					550					555					560	
Thr	Gly	Gly	Lys	Asn	Pro	Asp	Pro	Trp	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Lys	
				565					570					575		
Asp	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asp	Gly	Thr	Arg	Lys	Pro	Val	Glu	Glu	
			580					585					590			
Tyr	Ala	Asn	Cys	His	Leu	Ala	Arg	Ala	Pro	Asn	His	Ala	Val	Val	Thr	
		595					600					605				
Arg	Lys	Asp	Lys	Glu	Ala	Cys	Val	His	Lys	Ile	Leu	Arg	Gln	Gln	Gln	
	610					615					620					
His	Leu	Phe	Gly	Ser	Asn	Val	Thr	Asp	Cys	Ser	Gly	Asn	Phe	Cys	Leu	
625					630					635					640	
Phe	Arg	Ser	Glu	Thr	Lys	Asp	Leu	Leu	Phe	Arg	Asp	Asp	Thr	Val	Cys	
				645					650					655		
Leu	Ala	Lys	Leu	His	Asp	Arg	Asn	Thr	Tyr	Glu	Lys	Tyr	Leu	Gly	Glu	
			660					665					670			
Glu	Tyr	Val	Lys	Ala	Val	Gly	Asn	Leu	Arg	Lys	Cys	Ser	Thr	Ser	Ser	
		675					680					685				

ES 2 769 778 T3

Leu Leu Glu Ala Cys Thr Phe Arg Arg Pro
690 695

<210> 19
<211> 3396
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

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

ES 2 769 778 T3

Ala Gly Val Arg Thr Tyr Gly Phe Arg Ser Pro Gln Glu Thr Tyr Asp
 225 230 235 240
 Val Tyr Cys Tyr Val Asp His Leu Asp Gly Asp Val Phe His Leu Thr
 245 250 255
 Val Pro Ser Lys Phe Thr Phe Glu Glu Ala Ala Lys Glu Cys Glu Asn
 260 265 270
 Gln Asp Ala Arg Leu Ala Thr Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Trp Arg
 275 280 285
 Asn Gly Phe Asp Gln Cys Asp Tyr Gly Trp Leu Ser Asp Ala Ser Val
 290 295 300
 Arg His Pro Val Thr Val Ala Arg Ala Gln Cys Gly Gly Gly Leu Leu
 305 310 315 320
 Gly Val Arg Thr Leu Tyr Arg Phe Glu Asn Gln Thr Gly Phe Pro Pro
 325 330 335
 Pro Asp Ser Arg Phe Asp Ala Tyr Cys Phe Lys Pro Lys Glu Ala Thr
 340 345 350
 Thr Ile Asp Leu Ser Ile Leu Ala Glu Thr Ala Ser Pro Ser Leu Ser
 355 360 365
 Lys Glu Pro Gln Met Val Ser Asp Arg Thr Thr Pro Ile Ile Pro Leu
 370 375 380
 Val Asp Glu Leu Pro Val Ile Pro Thr Glu Phe Pro Pro Val Gly Asn
 385 390 395 400
 Ile Val Ser Phe Glu Gln Lys Ala Thr Val Gln Pro Gln Ala Ile Thr
 405 410 415
 Asp Ser Leu Ala Thr Lys Leu Pro Thr Pro Thr Gly Ser Thr Lys Lys
 420 425 430
 Pro Trp Asp Met Asp Asp Tyr Ser Pro Ser Ala Ser Gly Pro Leu Gly
 435 440 445
 Lys Leu Asp Ile Ser Glu Ile Lys Glu Glu Val Leu Gln Ser Thr Thr
 450 455 460
 Gly Val Ser His Tyr Ala Thr Asp Ser Trp Asp Gly Val Val Glu Asp
 465 470 475 480
 Lys Gln Thr Gln Glu Ser Val Thr Gln Ile Glu Gln Ile Glu Val Gly
 485 490 495
 Pro Leu Val Thr Ser Met Glu Ile Leu Lys His Ile Pro Ser Lys Glu

ES 2 769 778 T3

500							505							510						
Phe	Pro	Val 515	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu 520	Val	Thr	Ala	Arg	Met 525	Ile	Leu	Glu					
Ser	Lys 530	Thr	Glu	Lys	Lys	Met 535	Val	Ser	Thr	Val	Ser 540	Glu	Leu	Val	Thr					
Thr 545	Gly	His	Tyr	Gly	Phe 550	Thr	Leu	Gly	Glu	Glu 555	Asp	Asp	Glu	Asp	Arg 560					
Thr	Leu	Thr	Val	Gly 565	Ser	Asp	Glu	Ser	Thr 570	Leu	Ile	Phe	Asp	Gln 575	Ile					
Pro	Glu	Val	Ile 580	Thr	Val	Ser	Lys	Thr 585	Ser	Glu	Asp	Thr	Ile 590	His	Thr					
His	Leu	Glu 595	Asp	Leu	Glu	Ser	Val 600	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr 605	Val	Ser	Pro					
Leu	Ile 610	Met	Pro	Asp	Asn	Asn 615	Gly	Ser	Ser	Met	Asp 620	Asp	Trp	Glu	Glu					
Arg 625	Gln	Thr	Ser	Gly	Arg 630	Ile	Thr	Glu	Glu	Phe 635	Leu	Gly	Lys	Tyr	Leu 640					
Ser	Thr	Thr	Pro	Phe 645	Pro	Ser	Gln	His	Arg 650	Thr	Glu	Ile	Glu	Leu 655	Phe					
Pro	Tyr	Ser	Gly 660	Asp	Lys	Ile	Leu	Val 665	Glu	Gly	Ile	Ser	Thr 670	Val	Ile					
Tyr	Pro	Ser 675	Leu	Gln	Thr	Glu	Met 680	Thr	His	Arg	Arg	Glu 685	Arg	Thr	Glu					
Thr	Leu 690	Ile	Pro	Glu	Met	Arg 695	Thr	Asp	Thr	Tyr	Thr 700	Asp	Glu	Ile	Gln					
Glu 705	Glu	Ile	Thr	Lys	Ser 710	Pro	Phe	Met	Gly	Lys 715	Thr	Glu	Glu	Glu	Val 720					
Phe	Ser	Gly	Met	Lys 725	Leu	Ser	Thr	Ser	Leu 730	Ser	Glu	Pro	Ile	His 735	Val					
Thr	Glu	Ser	Ser 740	Val	Glu	Met	Thr	Lys 745	Ser	Phe	Asp	Phe	Pro 750	Thr	Leu					
Ile	Thr	Lys 755	Leu	Ser	Ala	Glu	Pro 760	Thr	Glu	Val	Arg	Asp 765	Met	Glu	Glu					
Asp	Phe 770	Thr	Ala	Thr	Pro	Gly 775	Thr	Thr	Lys	Tyr	Asp 780	Glu	Asn	Ile	Thr					

ES 2 769 778 T3

Thr Val Leu Leu Ala His Gly Thr Leu Ser Val Glu Ala Ala Thr Val
 785 790 795 800
 Ser Lys Trp Ser Trp Asp Glu Asp Asn Thr Thr Ser Lys Pro Leu Glu
 805 810
 Ser Thr Glu Pro Ser Ala Ser Ser Lys Leu Pro Pro Ala Leu Leu Thr
 820 825 830
 Thr Val Gly Met Asn Gly Lys Asp Lys Asp Ile Pro Ser Phe Thr Glu
 835 840 845
 Asp Gly Ala Asp Glu Phe Thr Leu Ile Pro Asp Ser Thr Gln Lys Gln
 850 855 860
 Leu Glu Glu Val Thr Asp Glu Asp Ile Ala Ala His Gly Lys Phe Thr
 865 870 875 880
 Ile Arg Phe Gln Pro Thr Thr Ser Thr Gly Ile Ala Glu Lys Ser Thr
 885 890 895
 Leu Arg Asp Ser Thr Thr Glu Glu Lys Val Pro Pro Ile Thr Ser Thr
 900 905 910
 Glu Gly Gln Val Tyr Ala Thr Met Glu Gly Ser Ala Leu Gly Glu Val
 915 920 925
 Glu Asp Val Asp Leu Ser Lys Pro Val Ser Thr Val Pro Gln Phe Ala
 930 935 940
 His Thr Ser Glu Val Glu Gly Leu Ala Phe Val Ser Tyr Ser Ser Thr
 945 950 955 960
 Gln Glu Pro Thr Thr Tyr Val Asp Ser Ser His Thr Ile Pro Leu Ser
 965 970 975
 Val Ile Pro Lys Thr Asp Trp Gly Val Leu Val Pro Ser Val Pro Ser
 980 985 990
 Glu Asp Glu Val Leu Gly Glu Pro Ser Gln Asp Ile Leu Val Ile Asp
 995 1000 1005
 Gln Thr Arg Leu Glu Ala Thr Ile Ser Pro Glu Thr Met Arg Thr
 1010 1015 1020
 Thr Lys Ile Thr Glu Gly Thr Thr Gln Glu Glu Phe Pro Trp Lys
 1025 1030 1035
 Glu Gln Thr Ala Glu Lys Pro Val Pro Ala Leu Ser Ser Thr Ala
 1040 1045 1050

ES 2 769 778 T3

Trp	Thr 1055	Pro	Lys	Glu	Ala	Val 1060	Thr	Pro	Leu	Asp	Glu 1065	Gln	Glu	Gly
Asp	Gly 1070	Ser	Ala	Tyr	Thr	Val 1075	Ser	Glu	Asp	Glu	Leu 1080	Leu	Thr	Gly
Ser	Glu 1085	Arg	Val	Pro	Val	Leu 1090	Glu	Thr	Thr	Pro	Val 1095	Gly	Lys	Ile
Asp	His 1100	Ser	Val	Ser	Tyr	Pro 1105	Pro	Gly	Ala	Val	Thr 1110	Glu	His	Lys
Val	Lys 1115	Thr	Asp	Glu	Val	Val 1120	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg 1125	Ile	Gly	Pro
Lys	Val 1130	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly 1135	Pro	Glu	Gln	Lys	Tyr 1140	Glu	Thr	Glu
Gly	Ser 1145	Ser	Thr	Thr	Gly	Phe 1150	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser 1155	Pro	Phe	Ser
Thr	His 1160	Ile	Thr	Gln	Leu	Met 1165	Glu	Glu	Thr	Thr	Thr 1170	Glu	Lys	Thr
Ser	Leu 1175	Glu	Asp	Ile	Asp	Leu 1180	Gly	Ser	Gly	Leu	Phe 1185	Glu	Lys	Pro
Lys	Ala 1190	Thr	Glu	Leu	Ile	Glu 1195	Phe	Ser	Thr	Ile	Lys 1200	Val	Thr	Val
Pro	Ser 1205	Asp	Ile	Thr	Thr	Ala 1210	Phe	Ser	Ser	Val	Asp 1215	Arg	Leu	His
Thr	Thr 1220	Ser	Ala	Phe	Lys	Pro 1225	Ser	Ser	Ala	Ile	Thr 1230	Lys	Lys	Pro
Pro	Leu 1235	Ile	Asp	Arg	Glu	Pro 1240	Gly	Glu	Glu	Thr	Thr 1245	Ser	Asp	Met
Val	Ile 1250	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr 1255	Ser	His	Val	Pro	Pro 1260	Thr	Thr	Leu
Glu	Asp 1265	Ile	Val	Ala	Lys	Glu 1270	Thr	Glu	Thr	Asp	Ile 1275	Asp	Arg	Glu
Tyr	Phe 1280	Thr	Thr	Ser	Ser	Pro 1285	Pro	Ala	Thr	Gln	Pro 1290	Thr	Arg	Pro
Pro	Thr 1295	Val	Glu	Asp	Lys	Glu 1300	Ala	Phe	Gly	Pro	Gln 1305	Ala	Leu	Ser

ES 2 769 778 T3

Thr	Pro	Gln	Pro	Pro	Ala	Ser	Thr	Lys	Phe	His	Pro	Asp	Ile	Asn
	1310					1315					1320			
Val	Tyr	Ile	Ile	Glu	Val	Arg	Glu	Asn	Lys	Thr	Gly	Arg	Met	Ser
	1325					1330					1335			
Asp	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	His	Pro	Ile	Asp	Ser	Glu	Ser	Lys	Glu
	1340					1345					1350			
Asp	Glu	Pro	Cys	Ser	Glu	Glu	Thr	Asp	Pro	Val	His	Asp	Leu	Met
	1355					1360					1365			
Ala	Glu	Ile	Leu	Pro	Glu	Phe	Pro	Asp	Ile	Ile	Glu	Ile	Asp	Leu
	1370					1375					1380			
Tyr	His	Ser	Glu	Glu	Asn	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Cys	Ala	Asn
	1385					1390					1395			
Ala	Thr	Asp	Val	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Val	Gln	Tyr	Ile	Asn	Gly
	1400					1405					1410			
Lys	His	Leu	Val	Thr	Thr	Val	Pro	Lys	Asp	Pro	Glu	Ala	Ala	Glu
	1415					1420					1425			
Ala	Arg	Arg	Gly	Gln	Phe	Glu	Ser	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	Asn	Phe
	1430					1435					1440			
Ser	Asp	Ser	Ser	Glu	Ser	Asp	Thr	His	Pro	Phe	Val	Ile	Ala	Lys
	1445					1450					1455			
Thr	Glu	Leu	Ser	Thr	Ala	Val	Gln	Pro	Asn	Glu	Ser	Thr	Glu	Thr
	1460					1465					1470			
Thr	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Thr	Trp	Lys	Pro	Glu	Thr	Tyr	Pro	Glu
	1475					1480					1485			
Thr	Ser	Glu	His	Phe	Ser	Gly	Gly	Glu	Pro	Asp	Val	Phe	Pro	Thr
	1490					1495					1500			
Val	Pro	Phe	His	Glu	Glu	Phe	Glu	Ser	Gly	Thr	Ala	Lys	Lys	Gly
	1505					1510					1515			
Ala	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Arg	Asp	Thr	Glu	Val	Gly	His	Gln	Ala
	1520					1525					1530			
His	Glu	His	Thr	Glu	Pro	Val	Ser	Leu	Phe	Pro	Glu	Glu	Ser	Ser
	1535					1540					1545			
Gly	Glu	Ile	Ala	Ile	Asp	Gln	Glu	Ser	Gln	Lys	Ile	Ala	Phe	Ala
	1550					1555					1560			
Arg	Ala	Thr	Glu	Val	Thr	Phe	Gly	Glu	Glu	Val	Glu	Lys	Ser	Thr

ES 2 769 778 T3

1565		1570		1575
Ser Val 1580	Thr Tyr Thr Pro	Thr 1585	Ile Val Pro Ser	Ser 1590 Ala Ser Ala
Tyr Val 1595	Ser Glu Glu Glu	Ala 1600	Val Thr Leu Ile	Gly 1605 Asn Pro Trp
Pro Asp 1610	Asp Leu Leu Ser	Thr 1615	Lys Glu Ser Trp	Val 1620 Glu Ala Thr
Pro Arg 1625	Gln Val Val Glu	Leu 1630	Ser Gly Ser Ser	Ser 1635 Ile Pro Ile
Thr Glu 1640	Gly Ser Gly Glu	Ala 1645	Glu Glu Asp Glu	Asp 1650 Thr Met Phe
Thr Met 1655	Val Thr Asp Leu	Ser 1660	Gln Arg Asn Thr	Thr 1665 Asp Thr Leu
Ile Thr 1670	Leu Asp Thr Ser	Arg 1675	Ile Ile Thr Glu	Ser 1680 Phe Phe Glu
Val Pro 1685	Ala Thr Thr Ile	Tyr 1690	Pro Val Ser Glu	Gln 1695 Pro Ser Ala
Lys Val 1700	Val Pro Thr Lys	Phe 1705	Val Ser Glu Thr	Asp 1710 Thr Ser Glu
Trp Ile 1715	Ser Ser Thr Thr	Val 1720	Glu Glu Lys Lys	Arg 1725 Lys Glu Glu
Glu Gly 1730	Thr Thr Gly Thr	Ala 1735	Ser Thr Phe Glu	Val 1740 Tyr Ser Ser
Thr Gln 1745	Arg Ser Asp Gln	Leu 1750	Ile Leu Pro Phe	Glu 1755 Leu Glu Ser
Pro Asn 1760	Val Ala Thr Ser	Ser 1765	Asp Ser Gly Thr	Arg 1770 Lys Ser Phe
Met Ser 1775	Leu Thr Thr Pro	Thr 1780	Gln Ser Glu Arg	Glu 1785 Met Thr Asp
Ser Thr 1790	Pro Val Phe Thr	Glu 1795	Thr Asn Thr Leu	Glu 1800 Asn Leu Gly
Ala Gln 1805	Thr Thr Glu His	Ser 1810	Ser Ile His Gln	Pro 1815 Gly Val Gln
Glu Gly 1820	Leu Thr Thr Leu	Pro 1825	Arg Ser Pro Ala	Ser 1830 Val Phe Met

ES 2 769 778 T3

Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Glu	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	Glu	Thr	Thr	Thr
1835						1840					1845			
Val	Ser	Ser	Phe	Ser	Leu	Asn	Val	Glu	Tyr	Ala	Ile	Gln	Ala	Glu
1850						1855					1860			
Lys	Glu	Val	Ala	Gly	Thr	Leu	Ser	Pro	His	Val	Glu	Thr	Thr	Phe
1865						1870					1875			
Ser	Thr	Glu	Pro	Thr	Gly	Leu	Val	Leu	Ser	Thr	Val	Met	Asp	Arg
1880						1885					1890			
Val	Val	Ala	Glu	Asn	Ile	Thr	Gln	Thr	Ser	Arg	Glu	Ile	Val	Ile
1895						1900					1905			
Ser	Glu	Arg	Leu	Gly	Glu	Pro	Asn	Tyr	Gly	Ala	Glu	Ile	Arg	Gly
1910						1915					1920			
Phe	Ser	Thr	Gly	Phe	Pro	Leu	Glu	Glu	Asp	Phe	Ser	Gly	Asp	Phe
1925						1930					1935			
Arg	Glu	Tyr	Ser	Thr	Val	Ser	His	Pro	Ile	Ala	Lys	Glu	Glu	Thr
1940						1945					1950			
Val	Met	Met	Glu	Gly	Ser	Gly	Asp	Ala	Ala	Phe	Arg	Asp	Thr	Gln
1955						1960					1965			
Thr	Ser	Pro	Ser	Thr	Val	Pro	Thr	Ser	Val	His	Ile	Ser	His	Ile
1970						1975					1980			
Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	Pro	Ser	Ser	Thr	Met	Val	Ser	Thr	Ser	Ala
1985						1990					1995			
Phe	Pro	Trp	Glu	Glu	Phe	Thr	Ser	Ser	Ala	Glu	Gly	Ser	Gly	Glu
2000						2005					2010			
Gln	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Val	Pro	Val	Leu	Pro	Ser
2015						2020					2025			
Ala	Val	Gln	Lys	Phe	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Ser	Ile	Ile	Asp	Glu
2030						2035					2040			
Gly	Leu	Gly	Glu	Val	Gly	Thr	Val	Asn	Glu	Ile	Asp	Arg	Arg	Ser
2045						2050					2055			
Thr	Ile	Leu	Pro	Thr	Ala	Glu	Val	Glu	Gly	Thr	Lys	Ala	Pro	Val
2060						2065					2070			
Glu	Lys	Glu	Glu	Val	Lys	Val	Ser	Gly	Thr	Val	Ser	Thr	Asn	Phe
2075						2080					2085			

ES 2 769 778 T3

Pro	Gln	Thr	Ile	Glu	Pro	Ala	Lys	Leu	Trp	Ser	Arg	Gln	Glu	Val
	2090					2095					2100			
Asn	Pro	Val	Arg	Gln	Glu	Ile	Glu	Ser	Glu	Thr	Thr	Ser	Glu	Glu
	2105					2110					2115			
Gln	Ile	Gln	Glu	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Ser	Pro	Gln	Asn	Ser	Pro
	2120					2125					2130			
Ala	Thr	Glu	Gln	Thr	Ile	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Phe	Thr	Glu	Thr
	2135					2140					2145			
Glu	Leu	Lys	Thr	Thr	Asp	Tyr	Ser	Val	Leu	Thr	Thr	Lys	Lys	Thr
	2150					2155					2160			
Tyr	Ser	Asp	Asp	Lys	Glu	Met	Lys	Glu	Glu	Asp	Thr	Ser	Leu	Val
	2165					2170					2175			
Asn	Met	Ser	Thr	Pro	Asp	Pro	Asp	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Ser	Tyr
	2180					2185					2190			
Thr	Thr	Leu	Pro	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ser	His	Phe	Phe	Leu	Ala
	2195					2200					2205			
Thr	Ala	Leu	Val	Thr	Glu	Ser	Ile	Pro	Ala	Glu	His	Val	Val	Thr
	2210					2215					2220			
Asp	Ser	Pro	Ile	Lys	Lys	Glu	Glu	Ser	Thr	Lys	His	Phe	Pro	Lys
	2225					2230					2235			
Gly	Met	Arg	Pro	Thr	Ile	Gln	Glu	Ser	Asp	Thr	Glu	Leu	Leu	Phe
	2240					2245					2250			
Ser	Gly	Leu	Gly	Ser	Gly	Glu	Glu	Val	Leu	Pro	Thr	Leu	Pro	Thr
	2255					2260					2265			
Glu	Ser	Val	Asn	Phe	Thr	Glu	Val	Glu	Gln	Ile	Asn	Asn	Thr	Leu
	2270					2275					2280			
Tyr	Pro	His	Thr	Ser	Gln	Val	Glu	Ser	Thr	Ser	Ser	Asp	Lys	Ile
	2285					2290					2295			
Glu	Asp	Phe	Asn	Arg	Met	Glu	Asn	Val	Ala	Lys	Glu	Val	Gly	Pro
	2300					2305					2310			
Leu	Val	Ser	Gln	Thr	Asp	Ile	Phe	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser	Val	Thr
	2315					2320					2325			
Ser	Thr	Thr	Leu	Ile	Glu	Ile	Leu	Ser	Asp	Thr	Gly	Ala	Glu	Gly
	2330					2335					2340			

ES 2 769 778 T3

Pro	Thr	Val	Ala	Pro	Leu	Pro	Phe	Ser	Thr	Asp	Ile	Gly	His	Pro
	2345					2350					2355			
Gln	Asn	Gln	Thr	Val	Arg	Trp	Ala	Glu	Glu	Ile	Gln	Thr	Ser	Arg
	2360					2365					2370			
Pro	Gln	Thr	Ile	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Asn	Lys	Asn	Ser	Ser	Thr
	2375					2380					2385			
Ala	Glu	Ile	Asn	Glu	Thr	Thr	Thr	Ser	Ser	Thr	Asp	Phe	Leu	Ala
	2390					2395					2400			
Arg	Ala	Tyr	Gly	Phe	Glu	Met	Ala	Lys	Glu	Phe	Val	Thr	Ser	Ala
	2405					2410					2415			
Pro	Lys	Pro	Ser	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser
	2420					2425					2430			
Gly	Glu	Val	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Phe	His	Thr	Ser	Ala	Thr	Thr
	2435					2440					2445			
Gln	Ala	Thr	Arg	Gln	Glu	Ser	Ser	Thr	Thr	Phe	Val	Ser	Asp	Gly
	2450					2455					2460			
Ser	Leu	Glu	Lys	His	Pro	Glu	Val	Pro	Ser	Ala	Lys	Ala	Val	Thr
	2465					2470					2475			
Ala	Asp	Gly	Phe	Pro	Thr	Val	Ser	Val	Met	Leu	Pro	Leu	His	Ser
	2480					2485					2490			
Glu	Gln	Asn	Lys	Ser	Ser	Pro	Asp	Pro	Thr	Ser	Thr	Leu	Ser	Asn
	2495					2500					2505			
Thr	Val	Ser	Tyr	Glu	Arg	Ser	Thr	Asp	Gly	Ser	Phe	Gln	Asp	Arg
	2510					2515					2520			
Phe	Arg	Glu	Phe	Glu	Asp	Ser	Thr	Leu	Lys	Pro	Asn	Arg	Lys	Lys
	2525					2530					2535			
Pro	Thr	Glu	Asn	Ile	Ile	Ile	Asp	Leu	Asp	Lys	Glu	Asp	Lys	Asp
	2540					2545					2550			
Leu	Ile	Leu	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Thr	Ile	Leu	Glu	Ile	Leu	Pro
	2555					2560					2565			
Glu	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Ile	Asp	His	Thr
	2570					2575					2580			
Lys	Pro	Val	Tyr	Glu	Asp	Ile	Leu	Gly	Met	Gln	Thr	Asp	Ile	Asp
	2585					2590					2595			
Thr	Glu	Val	Pro	Ser	Glu	Pro	His	Asp	Ser	Asn	Asp	Glu	Ser	Asn

ES 2 769 778 T3

2600	2605	2610
Asp 2615	Ser Thr Gln Val Gln 2620	Glu Ile Tyr Glu Ala 2625
Leu 2630	Ser Thr Glu Glu Thr 2635	Phe Glu Gly Ser Ala 2640
Ala 2645	Ser Tyr Thr Gln Ala Thr 2650	His Asp Glu Ser Met 2655
Asp 2660	Arg Ser Gln Leu Asp His 2665	Met Gly Phe His Phe 2670
Ile 2675	Pro Ala Pro Ser Thr Glu 2680	Thr Glu Leu Asp Val 2685
Thr 2690	Ala Thr Ser Leu Pro Ile 2695	Pro Arg Lys Ser Ala 2700
Pro 2705	Glu Ile Glu Gly Ile Lys 2710	Ala Glu Ala Lys Ala 2715
Met 2720	Phe Glu Ser Ser Thr Leu 2725	Ser Asp Gly Gln Ala 2730
Gln 2735	Ser Glu Ile Ile Pro Thr 2740	Leu Gly Gln Phe Glu 2745
Glu 2750	Glu Tyr Glu Asp Lys Lys 2755	His Ala Gly Pro Ser 2760
Glu 2765	Phe Ser Ser Gly Ala Glu 2770	Glu Ala Leu Val Asp 2775
Tyr 2780	Leu Ser Ile Ala Thr Thr 2785	His Leu Met Asp Gln 2790
Glu 2795	Val Pro Asp Val Met Glu 2800	Gly Ser Asn Pro Pro 2805
Asp 2810	Thr Thr Leu Ala Val Ser 2815	Thr Phe Ala Lys Leu 2820
Thr 2825	Pro Ser Ser Pro Leu Thr 2830	Ile Tyr Ser Gly Ser 2835
Gly 2840	His Thr Glu Ile Pro Gln 2845	Pro Ser Ala Leu Pro 2850
Val 2855	Gly Ser Ser Val Met Ser 2860	Pro Gln Asp Ser Phe 2865

ES 2 769 778 T3

His	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Thr	Phe	Lys	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Tyr
	2870					2875					2880			
Leu	His	Ile	Thr	Glu	Pro	Pro	Ser	Leu	Ser	Pro	Asp	Thr	Lys	Leu
	2885					2890					2895			
Glu	Pro	Ser	Glu	Asp	Asp	Gly	Lys	Pro	Glu	Leu	Leu	Glu	Glu	Met
	2900					2905					2910			
Glu	Ala	Ser	Pro	Thr	Glu	Leu	Ile	Ala	Val	Glu	Gly	Thr	Glu	Ile
	2915					2920					2925			
Leu	Gln	Asp	Phe	Gln	Asn	Lys	Thr	Asp	Gly	Gln	Val	Ser	Gly	Glu
	2930					2935					2940			
Ala	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Thr	Ile	Lys	Thr	Pro	Glu	Ala	Gly	Thr
	2945					2950					2955			
Val	Ile	Thr	Thr	Ala	Asp	Glu	Ile	Glu	Leu	Glu	Gly	Ala	Thr	Gln
	2960					2965					2970			
Trp	Pro	His	Ser	Thr	Ser	Ala	Ser	Ala	Thr	Tyr	Gly	Val	Glu	Ala
	2975					2980					2985			
Gly	Val	Val	Pro	Trp	Leu	Ser	Pro	Gln	Thr	Ser	Glu	Arg	Pro	Thr
	2990					2995					3000			
Leu	Ser	Ser	Ser	Pro	Glu	Ile	Asn	Pro	Glu	Thr	Gln	Ala	Ala	Leu
	3005					3010					3015			
Ile	Arg	Gly	Gln	Asp	Ser	Thr	Ile	Ala	Ala	Ser	Glu	Gln	Gln	Val
	3020					3025					3030			
Ala	Ala	Arg	Ile	Leu	Asp	Ser	Asn	Asp	Gln	Ala	Thr	Val	Asn	Pro
	3035					3040					3045			
Val	Glu	Phe	Asn	Thr	Glu	Val	Ala	Thr	Pro	Pro	Phe	Ser	Leu	Leu
	3050					3055					3060			
Glu	Thr	Ser	Asn	Glu	Thr	Asp	Phe	Leu	Ile	Gly	Ile	Asn	Glu	Glu
	3065					3070					3075			
Ser	Val	Glu	Gly	Thr	Ala	Ile	Tyr	Leu	Pro	Gly	Pro	Asp	Arg	Cys
	3080					3085					3090			
Lys	Met	Asn	Pro	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro	Thr	Glu
	3095					3100					3105			
Thr	Ser	Tyr	Val	Cys	Thr	Cys	Val	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gly	Asp	Gln
	3110					3115					3120			

ES 2 769 778 T3

Cys	Glu 3125	Leu	Asp	Phe	Asp	Glu 3130	Cys	His	Ser	Asn	Pro 3135	Cys	Arg	Asn
Gly	Ala 3140	Thr	Cys	Val	Asp	Gly 3145	Phe	Asn	Thr	Phe	Arg 3150	Cys	Leu	Cys
Leu	Pro 3155	Ser	Tyr	Val	Gly	Ala 3160	Leu	Cys	Glu	Gln	Asp 3165	Thr	Glu	Thr
Cys	Asp 3170	Tyr	Gly	Trp	His	Lys 3175	Phe	Gln	Gly	Gln	Cys 3180	Tyr	Lys	Tyr
Phe	Ala 3185	His	Arg	Arg	Thr	Trp 3190	Asp	Ala	Ala	Glu	Arg 3195	Glu	Cys	Arg
Leu	Gln 3200	Gly	Ala	His	Leu	Thr 3205	Ser	Ile	Leu	Ser	His 3210	Glu	Glu	Gln
Met	Phe 3215	Val	Asn	Arg	Val	Gly 3220	His	Asp	Tyr	Gln	Trp 3225	Ile	Gly	Leu
Asn	Asp 3230	Lys	Met	Phe	Glu	His 3235	Asp	Phe	Arg	Trp	Thr 3240	Asp	Gly	Ser
Thr	Leu 3245	Gln	Tyr	Glu	Asn	Trp 3250	Arg	Pro	Asn	Gln	Pro 3255	Asp	Ser	Phe
Phe	Ser 3260	Ala	Gly	Glu	Asp	Cys 3265	Val	Val	Ile	Ile	Trp 3270	His	Glu	Asn
Gly	Gln 3275	Trp	Asn	Asp	Val	Pro 3280	Cys	Asn	Tyr	His	Leu 3285	Thr	Tyr	Thr
Cys	Lys 3290	Lys	Gly	Thr	Val	Ala 3295	Cys	Gly	Gln	Pro	Pro 3300	Val	Val	Glu
Asn	Ala 3305	Lys	Thr	Phe	Gly	Lys 3310	Met	Lys	Pro	Arg	Tyr 3315	Glu	Ile	Asn
Ser	Leu 3320	Ile	Arg	Tyr	His	Cys 3325	Lys	Asp	Gly	Phe	Ile 3330	Gln	Arg	His
Leu	Pro 3335	Thr	Ile	Arg	Cys	Leu 3340	Gly	Asn	Gly	Arg	Trp 3345	Ala	Ile	Pro
Lys	Ile 3350	Thr	Cys	Met	Asn	Pro 3355	Ser	Ala	Tyr	Gln	Arg 3360	Thr	Tyr	Ser
Met	Lys 3365	Tyr	Phe	Lys	Asn	Ser 3370	Ser	Ser	Ala	Lys	Asp 3375	Asn	Ser	Ile

ES 2 769 778 T3

Asn Thr Ser Lys His Asp His Arg Trp Ser Arg Arg Trp Gln Glu
3380 3385 3390

Ser Arg Arg
3395

<210> 20
<211> 339
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Ser Thr Val His Glu Ile Leu Cys Lys Leu Ser Leu Glu Gly Asp
1 5 10 15

His Ser Thr Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Ala Tyr Thr Asn
20 25 30

Phe Asp Ala Glu Arg Asp Ala Leu Asn Ile Glu Thr Ala Ile Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Val Asp Glu Val Thr Ile Val Asn Ile Leu Thr Asn Arg Ser
50 55 60

Asn Ala Gln Arg Gln Asp Ile Ala Phe Ala Tyr Gln Arg Arg Thr Lys
65 70 75 80

Lys Glu Leu Ala Ser Ala Leu Lys Ser Ala Leu Ser Gly His Leu Glu
85 90 95

Thr Val Ile Leu Gly Leu Leu Lys Thr Pro Ala Gln Tyr Asp Ala Ser
100 105 110

Glu Leu Lys Ala Ser Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Ser Leu
115 120 125

Ile Glu Ile Ile Cys Ser Arg Thr Asn Gln Glu Leu Gln Glu Ile Asn
130 135 140

Arg Val Tyr Lys Glu Met Tyr Lys Thr Asp Leu Glu Lys Asp Ile Ile
145 150 155 160

Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe Arg Lys Leu Met Val Ala Leu Ala Lys
165 170 175

Gly Arg Arg Ala Glu Asp Gly Ser Val Ile Asp Tyr Glu Leu Ile Asp
180 185 190

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

Asp Val Pro Lys Trp Ile Ser Ile Met Thr Glu Arg Ser Val Pro His
210 215 220

ES 2 769 778 T3

Leu Gln Lys Val Phe Asp Arg Tyr Lys Ser Tyr Ser Pro Tyr Asp Met
225 230 235 240

Leu Glu Ser Ile Arg Lys Glu Val Lys Gly Asp Leu Glu Asn Ala Phe
245 250 255

Leu Asn Leu Val Gln Cys Ile Gln Asn Lys Pro Leu Tyr Phe Ala Asp
260 265 270

Arg Leu Tyr Asp Ser Met Lys Gly Lys Gly Thr Arg Asp Lys Val Leu
275 280 285

Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser Glu Val Asp Met Leu Lys Ile Arg
290 295 300

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

Gln Asp Thr Lys Gly Asp Tyr Gln Lys Ala Leu Leu Tyr Leu Cys Gly
325 330 335

Gly Asp Asp

<210> 21
<211> 480
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21

Met Gln Ile Pro Arg Ala Ala Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Leu Ala Ala Gly Cys Pro Asp Arg Cys Glu Pro Ala Arg Cys Pro Pro
35 40 45

Gln Pro Glu His Cys Glu Gly Gly Arg Ala Arg Asp Ala Cys Gly Cys
50 55 60

Cys Glu Val Cys Gly Ala Pro Glu Gly Ala Ala Cys Gly Leu Gln Glu
65 70 75 80

Gly Pro Cys Gly Glu Gly Leu Gln Cys Val Val Pro Phe Gly Val Pro
85 90 95

Ala Ser Ala Thr Val Arg Arg Arg Ala Gln Ala Gly Leu Cys Val Cys
100 105 110

5

10

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

385				390						395					400			
Arg	His	Arg	Asp	Phe 405	Pro	Asp	Val	Ile	Ser 410	Gly	Ala	Tyr	Ile	Ile 415	Glu			
Val	Ile	Pro	Asp 420	Thr	Pro	Ala	Glu	Ala 425	Gly	Gly	Leu	Lys	Glu 430	Asn	Asp			
Val	Ile	Ile 435	Ser	Ile	Asn	Gly	Gln 440	Ser	Val	Val	Ser	Ala 445	Asn	Asp	Val			
Ser	Asp 450	Val	Ile	Lys	Arg	Glu 455	Ser	Thr	Leu	Asn	Met 460	Val	Val	Arg	Arg			
Gly 465	Asn	Glu	Asp	Ile	Met 470	Ile	Thr	Val	Ile	Pro 475	Glu	Glu	Ile	Asp	Pro 480			

<210> 22
<211> 291
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

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

ES 2 769 778 T3

Ser Asp Pro Lys Phe His Pro Leu His Ser Lys Ile Ile Ile Ile Lys
165 170 175
Lys Gly His Ala Lys Asp Ser Gln Arg Tyr Lys Val Asp Tyr Glu Ser
180 185 190
Gln Ser Thr Asp Thr Gln Asn Phe Ser Ser Glu Ser Lys Arg Glu Thr
195 200 205
Glu Tyr Gly Pro Cys Arg Arg Glu Met Glu Asp Thr Leu Asn His Leu
210 215 220
Lys Phe Leu Asn Val Leu Ser Pro Arg Gly Val His Ile Pro Asn Cys
225 230 235 240
Asp Lys Lys Gly Phe Tyr Lys Lys Lys Gln Cys Arg Pro Ser Lys Gly
245 250 255
Arg Lys Arg Gly Phe Cys Trp Cys Val Asp Lys Tyr Gly Gln Pro Leu
260 265 270
Pro Gly Tyr Thr Thr Lys Gly Lys Glu Asp Val His Cys Tyr Ser Met
275 280 285
Gln Ser Lys
290

<210> 23
<211> 349
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

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

ES 2 769 778 T3

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

<210> 24
<211> 1134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Ile Asp Ser Lys Leu Asn Gln Ala Lys Gly Trp Leu Arg Asp Pro Ser
 275 280 285
 Ala Ser Pro Gly Asp Ala Gly Glu Gln Ala Ile Arg Gln Ile Leu Asp
 290 300
 Glu Ala Gly Lys Val Gly Glu Leu Cys Ala Gly Lys Glu Arg Arg Glu
 305 310 315 320
 Ile Leu Gly Thr Cys Lys Met Leu Gly Gln Met Thr Asp Gln Val Ala
 325 330 335
 Asp Leu Arg Ala Arg Gly Gln Gly Ser Ser Pro Val Ala Met Gln Lys
 340 345 350
 Ala Gln Gln Val Ser Gln Gly Leu Asp Val Leu Thr Ala Lys Val Glu
 355 360 365
 Asn Ala Ala Arg Lys Leu Glu Ala Met Thr Asn Ser Lys Gln Ser Ile
 370 375 380
 Ala Lys Lys Ile Asp Ala Ala Gln Asn Trp Leu Ala Asp Pro Asn Gly
 385 390 395 400
 Gly Pro Glu Gly Glu Glu Gln Ile Arg Gly Ala Leu Ala Glu Ala Arg
 405 410 415
 Lys Ile Ala Glu Leu Cys Asp Asp Pro Lys Glu Arg Asp Asp Ile Leu
 420 425 430
 Arg Ser Leu Gly Glu Ile Ser Ala Leu Thr Ser Lys Leu Ala Asp Leu
 435 440 445
 Arg Arg Gln Gly Lys Gly Asp Ser Pro Glu Ala Arg Ala Leu Ala Lys
 450 455 460
 Gln Val Ala Thr Ala Leu Gln Asn Leu Gln Thr Lys Thr Asn Arg Ala
 465 470 475 480
 Val Ala Asn Ser Arg Pro Ala Lys Ala Ala Val His Leu Glu Gly Lys
 485 490 495
 Ile Glu Gln Ala Gln Arg Trp Ile Asp Asn Pro Thr Val Asp Asp Arg
 500 505 510
 Gly Val Gly Gln Ala Ala Ile Arg Gly Leu Val Ala Glu Gly His Arg
 515 520 525
 Leu Ala Asn Val Met Met Gly Pro Tyr Arg Gln Asp Leu Leu Ala Lys
 530 535 540
 Cys Asp Arg Val Asp Gln Leu Thr Ala Gln Leu Ala Asp Leu Ala Ala

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Glu Ala Phe Gln Pro Gln Glu Pro Asp Phe Pro Pro Pro Pro Pro Asp
 835 840 845
 Leu Glu Gln Leu Arg Leu Thr Asp Glu Leu Ala Pro Pro Lys Pro Pro
 850 855 860
 Leu Pro Glu Gly Glu Val Pro Pro Pro Arg Pro Pro Pro Pro Glu Glu
 865 870 875 880
 Lys Asp Glu Glu Phe Pro Glu Gln Lys Ala Gly Glu Val Ile Asn Gln
 885 890 895
 Pro Met Met Met Ala Ala Arg Gln Leu His Asp Glu Ala Arg Lys Trp
 900 905 910
 Ser Ser Lys Pro Gly Ile Pro Ala Ala Glu Val Gly Ile Gly Val Val
 915 920 925
 Ala Glu Ala Asp Ala Ala Asp Ala Ala Gly Phe Pro Val Pro Pro Asp
 930 935 940
 Met Glu Asp Asp Tyr Glu Pro Glu Leu Leu Leu Met Pro Ser Asn Gln
 945 950 955 960
 Pro Val Asn Gln Pro Ile Leu Ala Ala Ala Gln Ser Leu His Arg Glu
 965 970 975
 Ala Thr Lys Trp Ser Ser Lys Gly Asn Asp Ile Ile Ala Ala Ala Lys
 980 985 990
 Arg Met Ala Leu Leu Met Ala Glu Met Ser Arg Leu Val Arg Gly Gly
 995 1000 1005
 Ser Gly Thr Lys Arg Ala Leu Ile Gln Cys Ala Lys Asp Ile Ala
 1010 1015 1020
 Lys Ala Ser Asp Glu Val Thr Arg Leu Ala Lys Glu Val Ala Lys
 1025 1030 1035
 Gln Cys Thr Asp Lys Arg Ile Arg Thr Asn Leu Leu Gln Val Cys
 1040 1045 1050
 Glu Arg Ile Pro Thr Ile Ser Thr Gln Leu Lys Ile Leu Ser Thr
 1055 1060 1065
 Val Lys Ala Thr Met Leu Gly Arg Thr Asn Ile Ser Asp Glu Glu
 1070 1075 1080
 Ser Glu Gln Ala Thr Glu Met Leu Val His Asn Ala Gln Asn Leu
 1085 1090 1095

ES 2 769 778 T3

Met Gln Ser Val Lys Glu Thr Val Arg Glu Ala Glu Ala Ala Ser
1100 1105 1110

Ile Lys Ile Arg Thr Asp Ala Gly Phe Thr Leu Arg Trp Val Arg
1115 1120 1125

Lys Thr Pro Trp Tyr Gln
1130

<210> 25
<211> 5890
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Met Glu Lys Glu Glu Thr Thr Arg Glu Leu Leu Leu Pro Asn Trp Gln
1 5 10 15

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

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

Val Lys Glu Gly Asp Gln Ile Val Gly Ala Thr Ile Tyr Phe Asp Asn
50 55 60

Leu Gln Ser Gly Glu Val Thr Gln Leu Leu Asn Thr Met Gly His His
65 70 75 80

Thr Val Gly Leu Lys Leu His Arg Lys Gly Asp Arg Ser Pro Glu Pro
85 90 95

Gly Gln Thr Trp Thr Arg Glu Val Phe Ser Ser Cys Ser Ser Glu Val
100 105 110

Val Leu Ser Gly Asp Asp Glu Glu Tyr Gln Arg Ile Tyr Thr Thr Lys
115 120 125

Ile Lys Pro Arg Leu Lys Ser Glu Asp Gly Val Glu Gly Asp Leu Gly
130 135 140

Glu Thr Gln Ser Arg Thr Ile Thr Val Thr Arg Arg Val Thr Ala Tyr
145 150 155 160

Thr Val Asp Val Thr Gly Arg Glu Gly Ala Lys Asp Ile Asp Ile Ser
165 170 175

Ser Pro Glu Phe Lys Ile Lys Ile Pro Arg His Glu Leu Thr Glu Ile
180 185 190

Ser Asn Val Asp Val Glu Thr Gln Ser Gly Lys Thr Val Ile Arg Leu

ES 2 769 778 T3

195	200	205
Pro Ser Gly Ser Gly Ala Ala Ser Pro Thr Gly Ser Ala Val Asp Ile	210	215 220
Arg Ala Gly Ala Ile Ser Ala Ser Gly Pro Glu Leu Gln Gly Ala Gly	225	230 235 240
His Ser Lys Leu Gln Val Thr Met Pro Gly Ile Lys Val Gly Gly Ser	245	250 255
Gly Val Asn Val Asn Ala Lys Gly Leu Asp Leu Gly Gly Arg Gly Gly	260	265 270
Val Gln Val Pro Ala Val Asp Ile Ser Ser Ser Leu Gly Gly Arg Ala	275	280 285
Val Glu Val Gln Gly Pro Ser Leu Glu Ser Gly Asp His Gly Lys Ile	290	295 300
Lys Phe Pro Thr Met Lys Val Pro Lys Phe Gly Val Ser Thr Gly Arg	305	310 315 320
Glu Gly Gln Thr Pro Lys Ala Gly Leu Arg Val Ser Ala Pro Glu Val	325	330 335
Ser Val Gly His Lys Gly Gly Lys Pro Gly Leu Thr Ile Gln Ala Pro	340	345 350
Gln Leu Glu Val Ser Val Pro Ser Ala Asn Ile Glu Gly Leu Glu Gly	355	360 365
Lys Leu Lys Gly Pro Gln Ile Thr Gly Pro Ser Leu Glu Gly Asp Leu	370	375 380
Gly Leu Lys Gly Ala Lys Pro Gln Gly His Ile Gly Val Asp Ala Ser	385	390 395 400
Ala Pro Gln Ile Gly Gly Ser Ile Thr Gly Pro Ser Val Glu Val Gln	405	410 415
Ala Pro Asp Ile Asp Val Gln Gly Pro Gly Ser Lys Leu Asn Val Pro	420	425 430
Lys Met Lys Val Pro Lys Phe Ser Val Ser Gly Ala Lys Gly Glu Glu	435	440 445
Thr Gly Ile Asp Val Thr Leu Pro Thr Gly Glu Val Thr Val Pro Gly	450	455 460
Val Ser Gly Asp Val Ser Leu Pro Glu Ile Ala Thr Gly Gly Leu Glu	465	470 475 480

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Lys Met Pro Lys Phe Ser Val Pro Gly Phe Lys Ala Glu Gly Pro Glu
 755 760 765
 Val Asp Val Asn Leu Pro Lys Ala Asp Val Asp Ile Ser Gly Pro Lys
 770 775 780
 Ile Asp Val Thr Ala Pro Asp Val Ser Ile Glu Glu Pro Glu Gly Lys
 785 790 795 800
 Leu Lys Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu Met Asn Ile Lys Val Pro
 805 810 815
 Lys Ile Ser Met Pro Asp Val Asp Leu His Leu Lys Gly Pro Asn Val
 820 825 830
 Lys Gly Glu Tyr Asp Val Thr Met Pro Lys Val Glu Ser Glu Ile Lys
 835 840 845
 Val Pro Asp Val Glu Leu Lys Ser Ala Lys Met Asp Ile Asp Val Pro
 850 855 860
 Asp Val Glu Val Gln Gly Pro Asp Trp His Leu Lys Met Pro Lys Met
 865 870 875 880
 Lys Met Pro Lys Phe Ser Met Pro Gly Phe Lys Ala Glu Gly Pro Glu
 885 890 895
 Val Asp Val Asn Leu Pro Lys Ala Asp Val Asp Ile Ser Gly Pro Lys
 900 905 910
 Val Gly Val Glu Val Pro Asp Val Asn Ile Glu Gly Pro Glu Gly Lys
 915 920 925
 Leu Lys Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu Met Asn Ile Lys Ala Pro
 930 935 940
 Lys Ile Ser Met Pro Asp Val Asp Leu His Met Lys Gly Pro Lys Val
 945 950 955 960
 Lys Gly Glu Tyr Asp Met Thr Val Pro Lys Leu Glu Gly Asp Leu Lys
 965 970 975
 Gly Pro Lys Val Asp Val Ser Ala Pro Asp Val Glu Met Gln Gly Pro
 980 985 990
 Asp Trp Asn Leu Lys Met Pro Lys Ile Lys Met Pro Lys Phe Ser Met
 995 1000 1005
 Pro Ser Leu Lys Gly Glu Gly Pro Glu Phe Asp Val Asn Leu Ser
 1010 1015 1020

ES 2 769 778 T3

Lys Ala Asn Val Asp Ile Ser Ala Pro Lys Val Asp Thr Asn Ala
 1025 1030 1035
 Pro Asp Leu Ser Leu Glu Gly Pro Glu Gly Lys Leu Lys Gly Pro
 1040 1045 1050
 Lys Phe Lys Met Pro Glu Met His Phe Arg Ala Pro Lys Met Ser
 1055 1060 1065
 Leu Pro Asp Val Asp Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Met Lys Gly
 1070 1075 1080
 Asn Val Asp Ile Ser Ala Pro Lys Ile Glu Gly Glu Met Gln Val
 1085 1090 1095
 Pro Asp Val Asp Ile Arg Gly Pro Lys Val Asp Ile Lys Ala Pro
 1100 1105 1110
 Asp Val Glu Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ser Leu Lys Ile Pro Lys
 1115 1120 1125
 Met Lys Met Pro Lys Phe Ser Met Pro Ser Leu Lys Gly Glu Gly
 1130 1135 1140
 Pro Glu Val Asp Val Asn Leu Pro Lys Ala Asp Val Val Val Ser
 1145 1150 1155
 Gly Pro Lys Val Asp Ile Glu Ala Pro Asp Val Ser Leu Glu Gly
 1160 1165 1170
 Pro Glu Gly Lys Leu Lys Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu Met
 1175 1180 1185
 His Phe Lys Thr Pro Lys Ile Ser Met Pro Asp Val Asp Leu His
 1190 1195 1200
 Leu Lys Gly Pro Lys Val Lys Gly Asp Val Asp Val Ser Val Pro
 1205 1210 1215
 Lys Val Glu Gly Glu Met Lys Val Pro Asp Val Glu Ile Lys Gly
 1220 1225 1230
 Pro Lys Met Asp Ile Asp Ala Pro Asp Val Glu Val Gln Gly Pro
 1235 1240 1245
 Asp Trp His Leu Lys Met Pro Lys Met Lys Met Pro Lys Phe Ser
 1250 1255 1260
 Met Pro Gly Phe Lys Gly Glu Gly Arg Glu Val Asp Val Asn Leu
 1265 1270 1275
 Pro Lys Ala Asp Ile Asp Val Ser Gly Pro Lys Val Asp Val Glu

ES 2 769 778 T3

1280						1285						1290
Val	Pro 1295	Asp	Val	Ser	Leu	Glu 1300	Gly	Pro	Glu	Gly	Lys 1305	Leu Lys Gly
Pro	Lys 1310	Phe	Lys	Met	Pro	Glu 1315	Met	His	Phe	Lys	Ala 1320	Pro Lys Ile
Ser	Met 1325	Pro	Asp	Val	Asp	Leu 1330	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro 1335	Lys Leu Lys
Gly	Asp 1340	Val	Asp	Val	Ser	Leu 1345	Pro	Glu	Val	Glu	Gly 1350	Glu Met Lys
Val	Pro 1355	Asp	Val	Asp	Ile	Lys 1360	Gly	Pro	Lys	Val	Asp 1365	Ile Ser Ala
Pro	Asp 1370	Val	Asp	Val	His	Gly 1375	Pro	Asp	Trp	His	Leu 1380	Lys Met Pro
Lys	Val 1385	Lys	Met	Pro	Lys	Phe 1390	Ser	Met	Pro	Gly	Phe 1395	Lys Gly Glu
Gly	Pro 1400	Glu	Val	Asp	Val	Lys 1405	Leu	Pro	Lys	Ala	Asp 1410	Val Asp Val
Ser	Gly 1415	Pro	Lys	Met	Asp	Ala 1420	Glu	Val	Pro	Asp	Val 1425	Asn Ile Glu
Gly	Pro 1430	Asp	Ala	Lys	Leu	Lys 1435	Gly	Pro	Lys	Phe	Lys 1440	Met Pro Glu
Met	Ser 1445	Ile	Lys	Pro	Gln	Lys 1450	Ile	Ser	Ile	Pro	Asp 1455	Val Gly Leu
His	Leu 1460	Lys	Gly	Pro	Lys	Met 1465	Lys	Gly	Asp	Tyr	Asp 1470	Val Thr Val
Pro	Lys 1475	Val	Glu	Gly	Glu	Ile 1480	Lys	Ala	Pro	Asp	Val 1485	Asp Ile Lys
Gly	Pro 1490	Lys	Val	Asp	Ile	Asn 1495	Ala	Pro	Asp	Val	Glu 1500	Val His Gly
Pro	Asp 1505	Trp	His	Leu	Lys	Met 1510	Pro	Lys	Val	Lys	Met 1515	Pro Lys Phe
Ser	Met 1520	Pro	Gly	Phe	Lys	Gly 1525	Glu	Gly	Pro	Glu	Val 1530	Asp Met Asn
Leu	Pro 1535	Lys	Ala	Asp	Leu	Gly 1540	Val	Ser	Gly	Pro	Lys 1545	Val Asp Ile

ES 2 769 778 T3

Asp Val 1550	Pro Asp Val	Asn Leu 1555	Glu Ala Pro Glu	Gly 1560	Lys Leu Lys
Gly Pro 1565	Lys Phe Lys Met	Pro 1570	Ser Met Asn Ile	Gln 1575	Thr His Lys
Ile Ser 1580	Met Pro Asp Val	Gly 1585	Leu Asn Leu Lys	Ala 1590	Pro Lys Leu
Lys Thr 1595	Asp Val Asp Val	Ser 1600	Leu Pro Lys Val	Glu 1605	Gly Asp Leu
Lys Gly 1610	Pro Glu Ile Asp	Val 1615	Lys Ala Pro Lys	Met 1620	Asp Val Asn
Val Gly 1625	Asp Ile Asp Ile	Glu 1630	Gly Pro Glu Gly	Lys 1635	Leu Lys Gly
Pro Lys 1640	Phe Lys Met Pro	Glu 1645	Met His Phe Lys	Ala 1650	Pro Lys Ile
Ser Met 1655	Pro Asp Val Asp	Leu 1660	His Leu Lys Gly	Pro 1665	Lys Val Lys
Gly Asp 1670	Met Asp Val Ser	Val 1675	Pro Lys Val Glu	Gly 1680	Glu Met Lys
Val Pro 1685	Asp Val Asp Ile	Lys 1690	Gly Pro Lys Val	Asp 1695	Ile Asp Ala
Pro Asp 1700	Val Glu Val His	Asp 1705	Pro Asp Trp His	Leu 1710	Lys Met Pro
Lys Met 1715	Lys Met Pro Lys	Phe 1720	Ser Met Pro Gly	Phe 1725	Lys Ala Glu
Gly Pro 1730	Glu Val Asp Val	Asn 1735	Leu Pro Lys Ala	Asp 1740	Ile Asp Val
Ser Gly 1745	Pro Ser Val Asp	Thr 1750	Asp Ala Pro Asp	Leu 1755	Asp Ile Glu
Gly Pro 1760	Glu Gly Lys Leu	Lys 1765	Gly Ser Lys Phe	Lys 1770	Met Pro Lys
Leu Asn 1775	Ile Lys Ala Pro	Lys 1780	Val Ser Met Pro	Asp 1785	Val Asp Leu
Asn Leu 1790	Lys Gly Pro Lys	Leu 1795	Lys Gly Glu Ile	Asp 1800	Ala Ser Val

ES 2 769 778 T3

Pro	Glu 1805	Leu	Glu	Gly	Asp	Leu 1810	Arg	Gly	Pro	Gln	Val 1815	Asp	Val	Lys
Gly	Pro 1820	Phe	Val	Glu	Ala	Glu 1825	Val	Pro	Asp	Val	Asp 1830	Leu	Glu	Cys
Pro	Asp 1835	Ala	Lys	Leu	Lys	Gly 1840	Pro	Lys	Phe	Lys	Met 1845	Pro	Glu	Met
His	Phe 1850	Lys	Ala	Pro	Lys	Ile 1855	Ser	Met	Pro	Asp	Val 1860	Asp	Leu	His
Leu	Lys 1865	Gly	Pro	Lys	Val	Lys 1870	Gly	Asp	Ala	Asp	Val 1875	Ser	Val	Pro
Lys	Leu 1880	Glu	Gly	Asp	Leu	Thr 1885	Gly	Pro	Ser	Val	Gly 1890	Val	Glu	Val
Pro	Asp 1895	Val	Glu	Leu	Glu	Cys 1900	Pro	Asp	Ala	Lys	Leu 1905	Lys	Gly	Pro
Lys	Phe 1910	Lys	Met	Pro	Asp	Met 1915	His	Phe	Lys	Ala	Pro 1920	Lys	Ile	Ser
Met	Pro 1925	Asp	Val	Asp	Leu	His 1930	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys 1935	Val	Lys	Gly
Asp	Val 1940	Asp	Val	Ser	Val	Pro 1945	Lys	Leu	Glu	Gly	Asp 1950	Leu	Thr	Gly
Pro	Ser 1955	Val	Gly	Val	Glu	Val 1960	Pro	Asp	Val	Glu	Leu 1965	Glu	Cys	Pro
Asp	Ala 1970	Lys	Leu	Lys	Gly	Pro 1975	Lys	Phe	Lys	Met	Pro 1980	Glu	Met	His
Phe	Lys 1985	Thr	Pro	Lys	Ile	Ser 1990	Met	Pro	Asp	Val	Asp 1995	Leu	His	Leu
Lys	Gly 2000	Pro	Lys	Val	Lys	Gly 2005	Asp	Met	Asp	Val	Ser 2010	Val	Pro	Lys
Val	Glu 2015	Gly	Glu	Met	Lys	Val 2020	Pro	Asp	Val	Asp	Ile 2025	Lys	Gly	Pro
Lys	Met 2030	Asp	Ile	Asp	Ala	Pro 2035	Asp	Val	Asp	Val	His 2040	Gly	Pro	Asp
Trp	His 2045	Leu	Lys	Met	Pro	Lys 2050	Met	Lys	Met	Pro	Lys 2055	Phe	Ser	Met

ES 2 769 778 T3

Pro Gly Phe Lys Ala Glu Gly Pro Glu Val Asp Val Asn Leu Pro
 2060 2065 2070
 Lys Ala Asp Val Val Val Ser Gly Pro Lys Val Asp Val Glu Val
 2075 2080 2085
 Pro Asp Val Ser Leu Glu Gly Pro Glu Gly Lys Leu Lys Gly Pro
 2090 2100
 Lys Leu Lys Met Pro Glu Met His Phe Lys Ala Pro Lys Ile Ser
 2105 2110 2115
 Met Pro Asp Val Asp Leu His Leu Lys Gly Pro Lys Val Lys Gly
 2120 2125 2130
 Asp Val Asp Val Ser Leu Pro Lys Leu Glu Gly Asp Leu Thr Gly
 2135 2140 2145
 Pro Ser Val Asp Val Glu Val Pro Asp Val Glu Leu Glu Cys Pro
 2150 2155 2160
 Asp Ala Lys Leu Lys Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu Met His
 2165 2170 2175
 Phe Lys Thr Pro Lys Ile Ser Met Pro Asp Val Asn Leu Asn Leu
 2180 2185 2190
 Lys Gly Pro Lys Val Lys Gly Asp Met Asp Val Ser Val Pro Lys
 2195 2200 2205
 Val Glu Gly Glu Met Lys Val Pro Asp Val Asp Ile Arg Gly Pro
 2210 2215 2220
 Lys Val Asp Ile Asp Ala Pro Asp Val Asp Val His Gly Pro Asp
 2225 2230 2235
 Trp His Leu Lys Met Pro Lys Met Lys Met Pro Lys Phe Ser Met
 2240 2245 2250
 Pro Gly Phe Lys Gly Glu Gly Pro Glu Val Asp Val Asn Leu Pro
 2255 2260 2265
 Lys Ala Asp Val Asp Val Ser Gly Pro Lys Val Asp Val Glu Val
 2270 2275 2280
 Pro Asp Val Ser Leu Glu Gly Pro Glu Gly Lys Leu Lys Gly Pro
 2285 2290 2295
 Lys Phe Lys Met Pro Glu Met His Phe Lys Thr Pro Lys Ile Ser
 2300 2305 2310
 Met Pro Asp Val Asp Phe Asn Leu Lys Gly Pro Lys Ile Lys Gly

ES 2 769 778 T3

2315	2320	2325
Asp Val 2330	Asp Val Ser Ala Pro 2335	Lys Leu Glu Gly Glu 2340
Pro Glu 2345	Leu Asp Val Lys Gly 2350	Pro Lys Leu Asp Ala 2355
Glu Val 2360	Ala Val Glu Gly Pro 2365	Asn Gly Lys Trp Lys 2370
Phe Lys 2375	Met Pro Asp Met His 2380	Phe Lys Ala Pro Lys 2385
Pro Asp 2390	Leu Asp Leu His Leu 2395	Lys Ser Pro Lys Ala 2400
Val Asp 2405	Val Asp Val Pro Lys 2410	Leu Glu Gly Asp Leu 2415
His Val 2420	Asp Val Ser Gly Pro 2425	Asp Ile Asp Ile Glu 2430
Gly Lys 2435	Leu Lys Gly Pro Lys 2440	Phe Lys Met Pro Asp 2445
Lys Ala 2450	Pro Asn Ile Ser Met 2455	Pro Asp Val Asp Leu 2460
Gly Pro 2465	Lys Ile Lys Gly Asp 2470	Val Asp Val Ser Val 2475
Glu Gly 2480	Lys Leu Glu Val Pro 2485	Asp Met Asn Ile Arg 2490
Val Asp 2495	Val Asn Ala Pro Asp 2500	Val Gln Ala Pro Asp 2505
Lys Met 2510	Pro Lys Met Lys Met 2515	Pro Lys Phe Ser Met 2520
Lys Ala 2525	Glu Gly Pro Glu Val 2530	Asp Val Asn Leu Pro 2535
Val Asp 2540	Ile Ser Gly Pro Lys 2545	Val Asp Ile Glu Gly 2550
Asn Ile 2555	Glu Gly Pro Glu Gly 2560	Lys Leu Lys Gly Pro 2565
Met Pro 2570	Glu Met Asn Ile Lys 2575	Ala Pro Lys Ile Ser 2580

ES 2 769 778 T3

Phe	Asp	Leu	His	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Lys	Gly	Asp	Val	Asp
	2585					2590					2595			
Val	Ser	Leu	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Asp	Leu	Lys	Gly	Pro	Glu	Val
	2600					2605					2610			
Asp	Ile	Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Asp	Ile	Asn	Ala	Pro	Asp	Val	Gly
	2615					2620					2625			
Val	Gln	Gly	Pro	Asp	Trp	His	Leu	Lys	Met	Pro	Lys	Val	Lys	Met
	2630					2635					2640			
Pro	Lys	Phe	Ser	Met	Pro	Gly	Phe	Lys	Gly	Glu	Gly	Pro	Asp	Gly
	2645					2650					2655			
Asp	Val	Lys	Leu	Pro	Lys	Ala	Asp	Ile	Asp	Val	Ser	Gly	Pro	Lys
	2660					2665					2670			
Val	Asp	Ile	Glu	Gly	Pro	Asp	Val	Asn	Ile	Glu	Gly	Pro	Glu	Gly
	2675					2680					2685			
Lys	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Phe	Lys	Met	Pro	Glu	Met	Asn	Ile	Lys
	2690					2695					2700			
Ala	Pro	Lys	Ile	Ser	Met	Pro	Asp	Ile	Asp	Leu	Asn	Leu	Lys	Gly
	2705					2710					2715			
Pro	Lys	Val	Lys	Gly	Asp	Val	Asp	Val	Ser	Leu	Pro	Lys	Val	Glu
	2720					2725					2730			
Gly	Asp	Leu	Lys	Gly	Pro	Glu	Val	Asp	Ile	Lys	Gly	Pro	Lys	Val
	2735					2740					2745			
Asp	Ile	Asp	Ala	Pro	Asp	Val	Asp	Val	His	Gly	Pro	Asp	Trp	His
	2750					2755					2760			
Leu	Lys	Met	Pro	Lys	Ile	Lys	Met	Pro	Lys	Ile	Ser	Met	Pro	Gly
	2765					2770					2775			
Phe	Lys	Gly	Glu	Gly	Pro	Asp	Val	Asp	Val	Asn	Leu	Pro	Lys	Ala
	2780					2785					2790			
Asp	Ile	Asp	Val	Ser	Gly	Pro	Lys	Val	Asp	Val	Glu	Cys	Pro	Asp
	2795					2800					2805			
Val	Asn	Ile	Glu	Gly	Pro	Glu	Gly	Lys	Trp	Lys	Ser	Pro	Lys	Phe
	2810					2815					2820			
Lys	Met	Pro	Glu	Met	His	Phe	Lys	Thr	Pro	Lys	Ile	Ser	Met	Pro
	2825					2830					2835			

ES 2 769 778 T3

Asp Ile 2840	Asp Leu Asn Leu Thr 2845	Gly Pro Lys Ile Lys 2850	Gly Asp Val
Asp Val 2855	Thr Gly Pro Lys Val 2860	Glu Gly Asp Leu Lys 2865	Gly Pro Glu
Val Asp 2870	Leu Lys Gly Pro Lys 2875	Val Asp Ile Asp Val 2880	Pro Asp Val
Asn Val 2885	Gln Gly Pro Asp Trp 2890	His Leu Lys Met Pro 2895	Lys Met Lys
Met Pro 2900	Lys Phe Ser Met Pro 2905	Gly Phe Lys Ala Glu 2910	Gly Pro Glu
Val Asp 2915	Val Asn Leu Pro Lys 2920	Ala Asp Val Asp Val 2925	Ser Gly Pro
Lys Val 2930	Asp Val Glu Gly Pro 2935	Asp Val Asn Ile Glu 2940	Gly Pro Glu
Gly Lys 2945	Leu Lys Gly Pro Lys 2950	Phe Lys Met Pro Glu 2955	Met Asn Ile
Lys Ala 2960	Pro Lys Ile Pro Met 2965	Pro Asp Phe Asp Leu 2970	His Leu Lys
Gly Pro 2975	Lys Val Lys Gly Asp 2980	Val Asp Ile Ser Leu 2985	Pro Lys Val
Glu Gly 2990	Asp Leu Lys Gly Pro 2995	Glu Val Asp Ile Arg 3000	Gly Pro Gln
Val Asp 3005	Ile Asp Val Pro Asp 3010	Val Gly Val Gln Gly 3015	Pro Asp Trp
His Leu 3020	Lys Met Pro Lys Val 3025	Lys Met Pro Lys Phe 3030	Ser Met Pro
Gly Phe 3035	Lys Gly Glu Gly Pro 3040	Asp Val Asp Val Asn 3045	Leu Pro Lys
Ala Asp 3050	Leu Asp Val Ser Gly 3055	Pro Lys Val Asp Ile 3060	Asp Val Pro
Asp Val 3065	Asn Ile Glu Gly Pro 3070	Glu Gly Lys Leu Lys 3075	Gly Pro Lys
Phe Lys 3080	Met Pro Glu Met Asn 3085	Ile Lys Ala Pro Lys 3090	Ile Ser Met

ES 2 769 778 T3

Pro Asp Ile Asp Leu Asn Leu Lys Gly Pro Lys Val Lys Gly Asp
 3095 3100 3105
 Met Asp Val Ser Leu Pro Lys Val Glu Gly Asp Met Lys Val Pro
 3110 3115 3120
 Asp Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Val Asp Ile Asn Ala Pro Asp
 3125 3130 3135
 Val Asp Val Gln Gly Pro Asp Trp His Leu Lys Met Pro Lys Ile
 3140 3145 3150
 Lys Met Pro Lys Ile Ser Met Pro Gly Phe Lys Gly Glu Gly Pro
 3155 3160 3165
 Glu Val Asp Val Asn Leu Pro Lys Ala Asp Leu Asp Val Ser Gly
 3170 3175 3180
 Pro Lys Val Asp Val Asp Val Pro Asp Val Asn Ile Glu Gly Pro
 3185 3190 3195
 Asp Ala Lys Leu Lys Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu Met Asn
 3200 3205 3210
 Ile Lys Ala Pro Lys Ile Ser Met Pro Asp Leu Asp Leu Asn Leu
 3215 3220 3225
 Lys Gly Pro Lys Met Lys Gly Glu Val Asp Val Ser Leu Ala Asn
 3230 3235 3240
 Val Glu Gly Asp Leu Lys Gly Pro Ala Leu Asp Ile Lys Gly Pro
 3245 3250 3255
 Lys Ile Asp Val Asp Ala Pro Asp Ile Asp Ile His Gly Pro Asp
 3260 3265 3270
 Ala Lys Leu Lys Gly Pro Lys Leu Lys Met Pro Asp Met His Val
 3275 3280 3285
 Asn Met Pro Lys Ile Ser Met Pro Glu Ile Asp Leu Asn Leu Lys
 3290 3295 3300
 Gly Ser Lys Leu Lys Gly Asp Val Asp Val Ser Gly Pro Lys Leu
 3305 3310 3315
 Glu Gly Asp Ile Lys Ala Pro Ser Leu Asp Ile Lys Gly Pro Glu
 3320 3325 3330
 Val Asp Val Ser Gly Pro Lys Leu Asn Ile Glu Gly Lys Ser Lys
 3335 3340 3345
 Lys Ser Arg Phe Lys Leu Pro Lys Phe Asn Phe Ser Gly Ser Lys

ES 2 769 778 T3

3350		3355		3360
Val Gln Thr Pro Glu Val Asp	Val Lys Gly Lys Lys	Pro Asp Ile		
3365	3370	3375		
Asp Ile Thr Gly Pro Lys Val	Asp Ile Asn Ala Pro	Asp Val Glu		
3380	3385	3390		
Val Gln Gly Lys Val Lys Gly	Ser Lys Phe Lys Met	Pro Phe Leu		
3395	3400	3405		
Ser Ile Ser Ser Pro Lys Val	Ser Met Pro Asp Val	Glu Leu Asn		
3410	3415	3420		
Leu Lys Ser Pro Lys Val Lys	Gly Asp Leu Asp Ile	Ala Gly Pro		
3425	3430	3435		
Asn Leu Glu Gly Asp Phe Lys	Gly Pro Lys Val Asp	Ile Lys Ala		
3440	3445	3450		
Pro Glu Val Asn Leu Asn Ala	Pro Asp Val Asp Val	His Gly Pro		
3455	3460	3465		
Asp Trp Asn Leu Lys Met Pro	Lys Met Lys Met Pro	Lys Phe Ser		
3470	3475	3480		
Val Ser Gly Leu Lys Ala Glu	Gly Pro Asp Val Ala	Val Asp Leu		
3485	3490	3495		
Pro Lys Gly Asp Ile Asn Ile	Glu Gly Pro Ser Met	Asn Ile Glu		
3500	3505	3510		
Gly Pro Asp Leu Asn Val Glu	Gly Pro Glu Gly Gly	Leu Lys Gly		
3515	3520	3525		
Pro Lys Phe Lys Met Pro Asp	Met Asn Ile Lys Ala	Pro Lys Ile		
3530	3535	3540		
Ser Met Pro Asp Ile Asp Leu	Asn Leu Lys Gly Pro	Lys Val Lys		
3545	3550	3555		
Gly Asp Val Asp Ile Ser Leu	Pro Lys Leu Glu Gly	Asp Leu Lys		
3560	3565	3570		
Gly Pro Glu Val Asp Ile Lys	Gly Pro Lys Val Asp	Ile Asn Ala		
3575	3580	3585		
Pro Asp Val Asp Val His Gly	Pro Asp Trp His Leu	Lys Met Pro		
3590	3595	3600		
Lys Val Lys Met Pro Lys Phe	Ser Met Pro Gly Phe	Lys Gly Glu		
3605	3610	3615		

ES 2 769 778 T3

Gly Pro Glu Val Asp Val Thr Leu Pro Lys Ala Asp Ile Asp Ile
 3620 3625 3630
 Ser Gly Pro Asn Val Asp Val Asp Val Pro Asp Val Asn Ile Glu
 3635 3640 3645
 Gly Pro Asp Ala Lys Leu Lys Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu
 3650 3655 3660
 Met Asn Ile Lys Ala Pro Lys Ile Ser Met Pro Asp Phe Asp Leu
 3665 3670 3675
 Asn Leu Lys Gly Pro Lys Met Lys Gly Asp Val Val Val Ser Leu
 3680 3685 3690
 Pro Lys Val Glu Gly Asp Leu Lys Gly Pro Glu Val Asp Ile Lys
 3695 3700 3705
 Gly Pro Lys Val Asp Ile Asp Thr Pro Asp Ile Asn Ile Glu Gly
 3710 3715 3720
 Ser Glu Gly Lys Phe Lys Gly Pro Lys Phe Lys Ile Pro Glu Met
 3725 3730 3735
 His Leu Lys Ala Pro Lys Ile Ser Met Pro Asp Ile Asp Leu Asn
 3740 3745 3750
 Leu Lys Gly Pro Lys Val Lys Gly Asp Val Asp Val Ser Leu Pro
 3755 3760 3765
 Lys Met Glu Gly Asp Leu Lys Gly Pro Glu Val Asp Ile Lys Gly
 3770 3775 3780
 Pro Lys Val Asp Ile Asn Ala Pro Asp Val Asp Val Gln Gly Pro
 3785 3790 3795
 Asp Trp His Leu Lys Met Pro Lys Val Lys Met Pro Lys Phe Ser
 3800 3805 3810
 Met Pro Gly Phe Lys Gly Glu Gly Pro Asp Val Asp Val Asn Leu
 3815 3820 3825
 Pro Lys Ala Asp Leu Asp Val Ser Gly Pro Lys Val Asp Ile Asp
 3830 3835 3840
 Val Pro Asp Val Asn Ile Glu Gly Pro Glu Gly Lys Leu Lys Gly
 3845 3850 3855
 Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu Met Asn Ile Lys Ala Pro Lys Ile
 3860 3865 3870

ES 2 769 778 T3

Ser Met Pro Asp Ile Asp Leu Asn Leu Lys Gly Pro Lys Val Lys
 3875 3880 3885
 Gly Asp Met Asp Val Ser Leu Pro Lys Val Glu Gly Asp Met Gln
 3890 3895 3900
 Val Pro Asp Leu Asp Ile Lys Gly Pro Lys Val Asp Ile Asn Ala
 3905 3910 3915
 Pro Asp Val Asp Val Arg Gly Pro Asp Trp His Leu Lys Met Pro
 3920 3925 3930
 Lys Ile Lys Met Pro Lys Ile Ser Met Pro Gly Phe Lys Gly Glu
 3935 3940 3945
 Gly Pro Glu Val Asp Val Asn Leu Pro Lys Ala Asp Leu Asp Val
 3950 3955 3960
 Ser Gly Pro Lys Val Asp Val Asp Val Pro Asp Val Asn Ile Glu
 3965 3970 3975
 Gly Pro Asp Ala Lys Leu Lys Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Glu
 3980 3985 3990
 Met Asn Ile Lys Ala Pro Lys Ile Ser Met Pro Asp Phe Asp Leu
 3995 4000 4005
 His Leu Lys Gly Pro Lys Val Lys Gly Asp Val Asp Val Ser Leu
 4010 4015 4020
 Pro Lys Met Glu Gly Asp Leu Lys Ala Pro Glu Val Asp Ile Lys
 4025 4030 4035
 Gly Pro Lys Val Asp Ile Asp Ala Pro Asp Val Asp Val His Gly
 4040 4045 4050
 Pro Asp Trp His Leu Lys Met Pro Lys Val Lys Met Pro Lys Phe
 4055 4060 4065
 Ser Met Pro Gly Phe Lys Gly Glu Gly Pro Glu Val Asp Val Asn
 4070 4075 4080
 Leu Pro Lys Ala Asp Ile Asp Val Ser Gly Pro Lys Val Asp Ile
 4085 4090 4095
 Asp Thr Pro Asp Ile Asp Ile His Gly Pro Glu Gly Lys Leu Lys
 4100 4105 4110
 Gly Pro Lys Phe Lys Met Pro Asp Leu His Leu Lys Ala Pro Lys
 4115 4120 4125

ES 2 769 778 T3

Ile	Ser	Met	Pro	Glu	Val	Asp	Leu	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Met
	4130					4135					4140			
Lys	Gly	Asp	Val	Asp	Val	Ser	Leu	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Asp	Leu
	4145					4150					4155			
Lys	Gly	Pro	Glu	Val	Asp	Ile	Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Asp	Ile	Asp
	4160					4165					4170			
Val	Pro	Asp	Val	Asp	Val	Gln	Gly	Pro	Asp	Trp	His	Leu	Lys	Met
	4175					4180					4185			
Pro	Lys	Val	Lys	Met	Pro	Lys	Phe	Ser	Met	Pro	Gly	Phe	Lys	Gly
	4190					4195					4200			
Glu	Gly	Pro	Asp	Val	Asp	Val	Asn	Leu	Pro	Lys	Ala	Asp	Leu	Asp
	4205					4210					4215			
Val	Ser	Gly	Pro	Lys	Val	Asp	Ile	Asp	Val	Pro	Asp	Val	Asn	Ile
	4220					4225					4230			
Glu	Gly	Pro	Asp	Ala	Lys	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Phe	Lys	Met	Pro
	4235					4240					4245			
Glu	Met	Asn	Ile	Lys	Ala	Pro	Lys	Ile	Ser	Met	Pro	Asp	Phe	Asp
	4250					4255					4260			
Leu	His	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Lys	Gly	Asp	Val	Asp	Val	Ser
	4265					4270					4275			
Leu	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Asp	Leu	Lys	Gly	Pro	Glu	Val	Asp	Ile
	4280					4285					4290			
Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Asp	Ile	Asp	Ala	Pro	Asp	Val	Asp	Val	His
	4295					4300					4305			
Gly	Pro	Asp	Trp	His	Leu	Lys	Met	Pro	Lys	Val	Lys	Met	Pro	Lys
	4310					4315					4320			
Phe	Ser	Met	Pro	Gly	Phe	Lys	Gly	Glu	Gly	Pro	Asp	Val	Asp	Val
	4325					4330					4335			
Thr	Leu	Pro	Lys	Ala	Asp	Ile	Glu	Ile	Ser	Gly	Pro	Lys	Val	Asp
	4340					4345					4350			
Ile	Asp	Ala	Pro	Asp	Val	Ser	Ile	Glu	Gly	Pro	Asp	Ala	Lys	Leu
	4355					4360					4365			
Lys	Gly	Pro	Lys	Phe	Lys	Met	Pro	Glu	Met	Asn	Ile	Lys	Ala	Pro
	4370					4375					4380			
Lys	Ile	Ser	Met	Pro	Asp	Ile	Asp	Phe	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys

ES 2 769 778 T3

4385						4390						4395		
Val	Lys	Gly	Asp	Val	Asp	Val	Ser	Leu	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Asp
4400						4405					4410			
Leu	Lys	Gly	Pro	Glu	Ile	Asp	Ile	Lys	Gly	Pro	Ser	Leu	Asp	Ile
4415						4420					4425			
Asp	Thr	Pro	Asp	Val	Asn	Ile	Glu	Gly	Pro	Glu	Gly	Lys	Leu	Lys
4430						4435					4440			
Gly	Pro	Lys	Phe	Lys	Met	Pro	Glu	Met	Asn	Ile	Lys	Ala	Pro	Lys
4445						4450					4455			
Ile	Ser	Met	Pro	Asp	Phe	Asp	Leu	His	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Val
4460						4465					4470			
Lys	Gly	Asp	Val	Asp	Val	Ser	Leu	Pro	Lys	Val	Glu	Ser	Asp	Leu
4475						4480					4485			
Lys	Gly	Pro	Glu	Val	Asp	Ile	Glu	Gly	Pro	Glu	Gly	Lys	Leu	Lys
4490						4495					4500			
Gly	Pro	Lys	Phe	Lys	Met	Pro	Asp	Val	His	Phe	Lys	Ser	Pro	Gln
4505						4510					4515			
Ile	Ser	Met	Ser	Asp	Ile	Asp	Leu	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Ile
4520						4525					4530			
Lys	Gly	Asp	Met	Asp	Ile	Ser	Val	Pro	Lys	Leu	Glu	Gly	Asp	Leu
4535						4540					4545			
Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Asp	Val	Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Gly	Ile	Asp
4550						4555					4560			
Thr	Pro	Asp	Ile	Asp	Ile	His	Gly	Pro	Glu	Gly	Lys	Leu	Lys	Gly
4565						4570					4575			
Pro	Lys	Phe	Lys	Met	Pro	Asp	Leu	His	Leu	Lys	Ala	Pro	Lys	Ile
4580						4585					4590			
Ser	Met	Pro	Glu	Val	Asp	Leu	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Lys
4595						4600					4605			
Gly	Asp	Met	Asp	Ile	Ser	Leu	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Asp	Leu	Lys
4610						4615					4620			
Gly	Pro	Glu	Val	Asp	Ile	Arg	Asp	Pro	Lys	Val	Asp	Ile	Asp	Val
4625						4630					4635			
Pro	Asp	Val	Asp	Val	Gln	Gly	Pro	Asp	Trp	His	Leu	Lys	Met	Pro
4640						4645					4650			

ES 2 769 778 T3

Lys Val 4655	Lys Met Pro Lys Phe 4660	Ser Met Pro Gly Phe 4665	Lys Gly Glu
Gly Pro 4670	Asp Val Asp Val Asn 4675	Leu Pro Lys Ala Asp 4680	Ile Asp Val
Ser Gly 4685	Pro Lys Val Asp Val 4690	Asp Val Pro Asp Val 4695	Asn Ile Glu
Gly Pro 4700	Asp Ala Lys Leu Lys 4705	Gly Pro Lys Phe Lys 4710	Met Pro Glu
Met Ser 4715	Ile Lys Ala Pro Lys 4720	Ile Ser Met Pro Asp 4725	Ile Asp Leu
Asn Leu 4730	Lys Gly Pro Lys Val 4735	Lys Gly Asp Val Asp 4740	Val Thr Leu
Pro Lys 4745	Val Glu Gly Asp Leu 4750	Lys Gly Pro Glu Ala 4755	Asp Ile Lys
Gly Pro 4760	Lys Val Asp Ile Asn 4765	Thr Pro Asp Val Asp 4770	Val His Gly
Pro Asp 4775	Trp His Leu Lys Met 4780	Pro Lys Val Lys Met 4785	Pro Lys Phe
Ser Met 4790	Pro Gly Phe Lys Gly 4795	Glu Gly Pro Asp Val 4800	Asp Val Ser
Leu Pro 4805	Lys Ala Asp Ile Asp 4810	Val Ser Gly Pro Lys 4815	Val Asp Val
Asp Ile 4820	Pro Asp Val Asn Ile 4825	Glu Gly Pro Asp Ala 4830	Lys Leu Lys
Gly Pro 4835	Lys Phe Lys Met Pro 4840	Glu Ile Asn Ile Lys 4845	Ala Pro Lys
Ile Ser 4850	Ile Pro Asp Val Asp 4855	Leu Asp Leu Lys Gly 4860	Pro Lys Val
Lys Gly 4865	Asp Phe Asp Val Ser 4870	Val Pro Lys Val Glu 4875	Gly Thr Leu
Lys Gly 4880	Pro Glu Val Asp Leu 4885	Lys Gly Pro Arg Leu 4890	Asp Phe Glu
Gly Pro 4895	Asp Ala Lys Leu Ser 4900	Gly Pro Ser Leu Lys 4905	Met Pro Ser

ES 2 769 778 T3

Leu 4910	Glu	Ile	Ser	Ala	Pro	Lys 4915	Val	Thr	Ala	Pro	Asp 4920	Val	Asp	Leu
His 4925	Leu	Lys	Ala	Pro	Lys	Ile 4930	Gly	Phe	Ser	Gly	Pro 4935	Lys	Leu	Glu
Gly 4940	Gly	Glu	Val	Asp	Leu	Lys 4945	Gly	Pro	Lys	Val	Glu 4950	Ala	Pro	Ser
Leu 4955	Asp	Val	His	Met	Asp	Ser 4960	Pro	Asp	Ile	Asn	Ile 4965	Glu	Gly	Pro
Asp 4970	Val	Lys	Ile	Pro	Lys	Phe 4975	Lys	Lys	Pro	Lys	Phe 4980	Gly	Phe	Gly
Ala 4985	Lys	Ser	Pro	Lys	Ala	Asp 4990	Ile	Lys	Ser	Pro	Ser 4995	Leu	Asp	Val
Thr 5000	Val	Pro	Glu	Ala	Glu	Leu 5005	Asn	Leu	Glu	Thr	Pro 5010	Glu	Ile	Ser
Val 5015	Gly	Gly	Lys	Gly	Lys	Lys 5020	Ser	Lys	Phe	Lys	Met 5025	Pro	Lys	Ile
His 5030	Met	Ser	Gly	Pro	Lys	Ile 5035	Lys	Ala	Lys	Lys	Gln 5040	Gly	Phe	Asp
Leu 5045	Asn	Val	Pro	Gly	Gly	Glu 5050	Ile	Asp	Ala	Ser	Leu 5055	Lys	Ala	Pro
Asp 5060	Val	Asp	Val	Asn	Ile	Ala 5065	Gly	Pro	Asp	Ala	Ala 5070	Leu	Lys	Val
Asp 5075	Val	Lys	Ser	Pro	Lys	Thr 5080	Lys	Lys	Thr	Met	Phe 5085	Gly	Lys	Met
Tyr 5090	Phe	Pro	Asp	Val	Glu	Phe 5095	Asp	Ile	Lys	Ser	Pro 5100	Lys	Phe	Lys
Ala 5105	Glu	Ala	Pro	Leu	Pro	Ser 5110	Pro	Lys	Leu	Glu	Gly 5115	Glu	Leu	Gln
Ala 5120	Pro	Asp	Leu	Glu	Leu	Ser 5125	Leu	Pro	Ala	Ile	His 5130	Val	Glu	Gly
Leu 5135	Asp	Ile	Lys	Ala	Lys	Ala 5140	Pro	Lys	Val	Lys	Met 5145	Pro	Asp	Val
Asp 5150	Ile	Ser	Val	Pro	Lys	Ile 5155	Glu	Gly	Asp	Leu	Lys 5160	Gly	Pro	Lys

ES 2 769 778 T3

Val	Gln	Ala	Asn	Leu	Gly	Ala	Pro	Asp	Ile	Asn	Ile	Glu	Gly	Leu
	5165					5170					5175			
Asp	Ala	Lys	Val	Lys	Thr	Pro	Ser	Phe	Gly	Ile	Ser	Ala	Pro	Gln
	5180					5185					5190			
Val	Ser	Ile	Pro	Asp	Val	Asn	Val	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Ile
	5195					5200					5205			
Lys	Gly	Asp	Val	Pro	Ser	Val	Gly	Leu	Glu	Gly	Pro	Asp	Val	Asp
	5210					5215					5220			
Leu	Gln	Gly	Pro	Glu	Ala	Lys	Ile	Lys	Phe	Pro	Lys	Phe	Ser	Met
	5225					5230					5235			
Pro	Lys	Ile	Gly	Ile	Pro	Gly	Val	Lys	Met	Glu	Gly	Gly	Gly	Ala
	5240					5245					5250			
Glu	Val	His	Ala	Gln	Leu	Pro	Ser	Leu	Glu	Gly	Asp	Leu	Arg	Gly
	5255					5260					5265			
Pro	Asp	Val	Lys	Leu	Glu	Gly	Pro	Asp	Val	Ser	Leu	Lys	Gly	Pro
	5270					5275					5280			
Gly	Val	Asp	Leu	Pro	Ser	Val	Asn	Leu	Ser	Met	Pro	Lys	Val	Ser
	5285					5290					5295			
Gly	Pro	Asp	Leu	Asp	Leu	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Ser	Leu	Lys	Gly
	5300					5305					5310			
Asp	Leu	Asp	Ala	Ser	Val	Pro	Ser	Met	Lys	Val	His	Ala	Pro	Gly
	5315					5320					5325			
Leu	Asn	Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Gly	Lys	Met	Gln	Val	Gly	Gly	Asp
	5330					5335					5340			
Gly	Val	Lys	Val	Pro	Gly	Ile	Asp	Ala	Thr	Thr	Lys	Leu	Asn	Val
	5345					5350					5355			
Gly	Ala	Pro	Asp	Val	Thr	Leu	Arg	Gly	Pro	Ser	Leu	Gln	Gly	Asp
	5360					5365					5370			
Leu	Ala	Val	Ser	Gly	Asp	Ile	Lys	Cys	Pro	Lys	Val	Ser	Val	Gly
	5375					5380					5385			
Ala	Pro	Asp	Leu	Ser	Leu	Glu	Ala	Ser	Glu	Gly	Ser	Ile	Lys	Leu
	5390					5395					5400			
Pro	Lys	Met	Lys	Leu	Pro	Gln	Phe	Gly	Ile	Ser	Thr	Pro	Gly	Ser
	5405					5410					5415			
Asp	Leu	His	Val	Asn	Ala	Lys	Gly	Pro	Gln	Val	Ser	Gly	Glu	Leu

ES 2 769 778 T3

5420						5425						5430
Lys	Gly	Pro	Gly	Val	Asp	Val	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Arg
5435	5435					5440					5445	Ile
												Ser
Ala	Pro	Asn	Val	Asp	Phe	Asn	Leu	Glu	Gly	Pro	Lys	Val
5450	5450					5455					5460	Lys
												Gly
Ser	Leu	Gly	Ala	Thr	Gly	Glu	Ile	Lys	Gly	Pro	Thr	Val
5465	5465					5470					5475	Gly
												Gly
Gly	Leu	Pro	Gly	Ile	Gly	Val	Gln	Gly	Leu	Glu	Gly	Asn
5480	5480					5485					5490	Leu
												Gln
Met	Pro	Gly	Ile	Lys	Ser	Ser	Gly	Cys	Asp	Val	Asn	Leu
5495	5495					5500					5505	Pro
												Gly
Val	Asn	Val	Lys	Leu	Pro	Thr	Gly	Gln	Ile	Ser	Gly	Pro
5510	5510					5515					5520	Glu
												Ile
Lys	Gly	Gly	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Val	Gly	Phe	His	Gly
5525	5525					5530					5535	Ala
												Ala
Pro	Asp	Ile	Ser	Val	Lys	Gly	Pro	Ala	Phe	Asn	Met	Ala
5540	5540					5545					5550	Ser
												Pro
Glu	Ser	Asp	Phe	Gly	Ile	Asn	Leu	Lys	Gly	Pro	Lys	Ile
5555	5555					5560					5565	Lys
												Gly
Gly	Ala	Asp	Val	Ser	Gly	Gly	Val	Ser	Ala	Pro	Asp	Ile
5570	5570					5575					5580	Ser
												Leu
Gly	Glu	Gly	His	Leu	Ser	Val	Lys	Gly	Ser	Gly	Gly	Glu
5585	5585					5590					5595	Trp
												Lys
Gly	Pro	Gln	Val	Ser	Ser	Ala	Leu	Asn	Leu	Asp	Thr	Ser
5600	5600					5605					5610	Lys
												Phe
Ala	Gly	Gly	Leu	His	Phe	Ser	Gly	Pro	Lys	Val	Glu	Gly
5615	5615					5620					5625	Gly
												Val
Lys	Gly	Gly	Gln	Ile	Gly	Leu	Gln	Ala	Pro	Gly	Leu	Ser
5630	5630					5635					5640	Val
												Ser
Gly	Pro	Gln	Gly	His	Leu	Glu	Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Val
5645	5645					5650					5655	Thr
												Phe
Pro	Lys	Met	Lys	Ile	Pro	Lys	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Arg
5660	5660					5665					5670	Glu
												Leu
Val	Gly	Arg	Glu	Met	Gly	Val	Asp	Val	His	Phe	Pro	Lys
5675	5675					5680					5685	Ala
												Glu

ES 2 769 778 T3

Ala Ser Ile Gln Ala Gly Ala Gly Asp Gly Glu Trp Glu Glu Ser
5690 5695 5700

Glu Val Lys Leu Lys Lys Ser Lys Ile Lys Met Pro Lys Phe Asn
5705 5710 5715

Phe Ser Lys Pro Lys Gly Lys Gly Gly Val Thr Gly Ser Pro Glu
5720 5725 5730

Ala Ser Ile Ser Gly Ser Lys Gly Asp Leu Lys Ser Ser Lys Ala
5735 5740 5745

Ser Leu Gly Ser Leu Glu Gly Glu Ala Glu Ala Glu Ala Ser Ser
5750 5755 5760

Pro Lys Gly Lys Phe Ser Leu Phe Lys Ser Lys Lys Pro Arg His
5765 5770 5775

Arg Ser Asn Ser Phe Ser Asp Glu Arg Glu Phe Ser Gly Pro Ser
5780 5785 5790

Thr Pro Thr Gly Thr Leu Glu Phe Glu Gly Gly Glu Val Ser Leu
5795 5800 5805

Glu Gly Gly Lys Val Lys Gly Lys His Gly Lys Leu Lys Phe Gly
5810 5815 5820

Thr Phe Gly Gly Leu Gly Ser Lys Ser Lys Gly His Tyr Glu Val
5825 5830 5835

Thr Gly Ser Asp Asp Glu Thr Gly Lys Leu Gln Gly Ser Gly Val
5840 5845 5850

Ser Leu Ala Ser Lys Lys Ser Arg Leu Ser Ser Ser Ser Ser Asn
5855 5860 5865

Asp Ser Gly Asn Lys Val Gly Ile Gln Leu Pro Glu Val Glu Leu
5870 5875 5880

Ser Val Ser Thr Lys Lys Glu
5885 5890

<210> 26
<211> 2468
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

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

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

290						295										300
Asp 305	Ser	Ile	Leu	Leu	Thr 310	His	Ile	Gly	Asp	Asp 315	Asn	Leu	Pro	Gly	Ile 320	
Asn	Ser	Met	Leu	Gln 325	Arg	Lys	Ile	Ala	Glu 330	Leu	Glu	Glu	Glu	Gln 335	Ser	
Gln	Gly	Ser	Thr 340	Thr	Asn	Ser	Asp	Trp 345	Met	Lys	Asn	Leu	Ile 350	Ser	Pro	
Asp	Leu	Gly 355	Val	Val	Phe	Leu	Asn 360	Val	Pro	Glu	Asn	Leu 365	Lys	Asn	Pro	
Glu	Pro 370	Asn	Ile	Lys	Met	Lys 375	Arg	Ser	Ile	Glu	Glu 380	Ala	Cys	Phe	Thr	
Leu 385	Gln	Tyr	Leu	Asn	Lys 390	Leu	Ser	Met	Lys	Pro 395	Glu	Pro	Leu	Phe	Arg 400	
Ser	Val	Gly	Asn	Thr 405	Ile	Asp	Pro	Val	Ile 410	Leu	Phe	Gln	Lys	Met 415	Gly	
Val	Gly	Lys	Leu 420	Glu	Met	Tyr	Val	Leu 425	Asn	Pro	Val	Lys	Ser 430	Ser	Lys	
Glu	Met	Gln 435	Tyr	Phe	Met	Gln	Gln 440	Trp	Thr	Gly	Thr	Asn 445	Lys	Asp	Lys	
Ala	Glu 450	Phe	Ile	Leu	Pro	Asn 455	Gly	Gln	Glu	Val	Asp 460	Leu	Pro	Ile	Ser	
Tyr 465	Leu	Thr	Ser	Val	Ser 470	Ser	Leu	Ile	Val	Trp 475	His	Pro	Ala	Asn	Pro 480	
Ala	Glu	Lys	Ile	Ile 485	Arg	Val	Leu	Phe	Pro 490	Gly	Asn	Ser	Thr	Gln 495	Tyr	
Asn	Ile	Leu	Glu 500	Gly	Leu	Glu	Lys	Leu 505	Lys	His	Leu	Asp	Phe 510	Leu	Lys	
Gln	Pro	Leu 515	Ala	Thr	Gln	Lys	Asp 520	Leu	Thr	Gly	Gln	Val 525	Pro	Thr	Pro	
Val	Val 530	Lys	Gln	Thr	Lys	Leu 535	Lys	Gln	Arg	Ala	Asp 540	Ser	Arg	Glu	Ser	
Leu 545	Lys	Pro	Ala	Ala	Lys 550	Pro	Leu	Pro	Ser	Lys 555	Ser	Val	Arg	Lys	Glu 560	
Ser	Lys	Glu	Glu	Thr 565	Pro	Glu	Val	Thr	Lys 570	Val	Asn	His	Val	Glu 575	Lys	

ES 2 769 778 T3

Pro Pro Lys Val Glu Ser Lys Glu Lys Val Met Val Lys Lys Asp Lys
 580 585 590
 Pro Ile Lys Thr Glu Thr Lys Pro Ser Val Thr Glu Lys Glu Val Pro
 595 600 605
 Ser Lys Glu Glu Pro Ser Pro Val Lys Ala Glu Val Ala Glu Lys Gln
 610 615 620
 Ala Thr Asp Val Lys Pro Lys Ala Ala Lys Glu Lys Thr Val Lys Lys
 625 630 635 640
 Glu Thr Lys Val Lys Pro Glu Asp Lys Lys Glu Glu Lys Glu Lys Pro
 645 650 655
 Lys Lys Glu Val Ala Lys Lys Glu Asp Lys Thr Pro Ile Lys Lys Glu
 660 665 670
 Glu Lys Pro Lys Lys Glu Glu Val Lys Lys Glu Val Lys Lys Glu Ile
 675 680 685
 Lys Lys Glu Glu Lys Lys Glu Pro Lys Lys Glu Val Lys Lys Glu Thr
 690 695 700
 Pro Pro Lys Glu Val Lys Lys Glu Val Lys Lys Glu Glu Lys Lys Glu
 705 710 715 720
 Val Lys Lys Glu Glu Lys Glu Pro Lys Lys Glu Ile Lys Lys Leu Pro
 725 730 735
 Lys Asp Ala Lys Lys Ser Ser Thr Pro Leu Ser Glu Ala Lys Lys Pro
 740 745 750
 Ala Ala Leu Lys Pro Lys Val Pro Lys Lys Glu Glu Ser Val Lys Lys
 755 760 765
 Asp Ser Val Ala Ala Gly Lys Pro Lys Glu Lys Gly Lys Ile Lys Val
 770 775 780
 Ile Lys Lys Glu Gly Lys Ala Ala Glu Ala Val Ala Ala Ala Val Gly
 785 790 795 800
 Thr Gly Ala Thr Thr Ala Ala Val Met Ala Ala Ala Gly Ile Ala Ala
 805 810 815
 Ile Gly Pro Ala Lys Glu Leu Glu Ala Glu Arg Ser Leu Met Ser Ser
 820 825 830
 Pro Glu Asp Leu Thr Lys Asp Phe Glu Glu Leu Lys Ala Glu Glu Val
 835 840 845

ES 2 769 778 T3

Asp Val Thr Lys Asp Ile Lys Pro Gln Leu Glu Leu Ile Glu Asp Glu
 850 855 860
 Glu Lys Leu Lys Glu Thr Glu Pro Val Glu Ala Tyr Val Ile Gln Lys
 865 870 875 880
 Glu Arg Glu Val Thr Lys Gly Pro Ala Glu Ser Pro Asp Glu Gly Ile
 885 890 895
 Thr Thr Thr Glu Gly Glu Gly Glu Cys Glu Gln Thr Pro Glu Glu Leu
 900 905 910
 Glu Pro Val Glu Lys Gln Gly Val Asp Asp Ile Glu Lys Phe Glu Asp
 915 920 925
 Glu Gly Ala Gly Phe Glu Glu Ser Ser Glu Thr Gly Asp Tyr Glu Glu
 930 935 940
 Lys Ala Glu Thr Glu Glu Ala Glu Glu Pro Glu Glu Asp Gly Glu Glu
 945 950 955 960
 His Val Cys Val Ser Ala Ser Lys His Ser Pro Thr Glu Asp Glu Glu
 965 970 975
 Ser Ala Lys Ala Glu Ala Asp Ala Tyr Ile Arg Glu Lys Arg Glu Ser
 980 985 990
 Val Ala Ser Gly Asp Asp Arg Ala Glu Glu Asp Met Asp Glu Ala Ile
 995 1000 1005
 Glu Lys Gly Glu Ala Glu Gln Ser Glu Glu Glu Ala Asp Glu Glu
 1010 1015 1020
 Asp Lys Ala Glu Asp Ala Arg Glu Glu Glu Tyr Glu Pro Glu Lys
 1025 1030 1035
 Met Glu Ala Glu Asp Tyr Val Met Ala Val Val Asp Lys Ala Ala
 1040 1045 1050
 Glu Ala Gly Gly Ala Glu Glu Gln Tyr Gly Phe Leu Thr Thr Pro
 1055 1060 1065
 Thr Lys Gln Leu Gly Ala Gln Ser Pro Gly Arg Glu Pro Ala Ser
 1070 1075 1080
 Ser Ile His Asp Glu Thr Leu Pro Gly Gly Ser Glu Ser Glu Ala
 1085 1090 1095
 Thr Ala Ser Asp Glu Glu Asn Arg Glu Asp Gln Pro Glu Glu Phe
 1100 1105 1110

ES 2 769 778 T3

Thr 1115	Ala	Thr Ser Gly Tyr	Thr 1120	Gln Ser Thr Ile	Glu 1125	Ile Ser Ser
Glu 1130	Pro	Thr Pro Met Asp	Glu 1135	Met Ser Thr Pro	Arg 1140	Asp Val Met
Ser 1145	Asp	Glu Thr Asn Asn	Glu 1150	Glu Thr Glu Ser	Pro 1155	Ser Gln Glu
Phe 1160	Val	Asn Ile Thr Lys	Tyr 1165	Glu Ser Ser Leu	Tyr 1170	Ser Gln Glu
Tyr 1175	Ser	Lys Pro Ala Asp	Val 1180	Thr Pro Leu Asn	Gly 1185	Phe Ser Glu
Gly 1190	Ser	Lys Thr Asp Ala	Thr 1195	Asp Gly Lys Asp	Tyr 1200	Asn Ala Ser
Ala 1205	Ser	Thr Ile Ser Pro	Pro 1210	Ser Ser Met Glu	Glu 1215	Asp Lys Phe
Ser 1220	Arg	Ser Ala Leu Arg	Asp 1225	Ala Tyr Cys Ser	Glu 1230	Val Lys Ala
Ser 1235	Thr	Thr Leu Asp Ile	Lys 1240	Asp Ser Ile Ser	Ala 1245	Val Ser Ser
Glu 1250	Lys	Val Ser Pro Ser	Lys 1255	Ser Pro Ser Leu	Ser 1260	Pro Ser Pro
Pro 1265	Ser	Pro Leu Glu Lys	Thr 1270	Pro Leu Gly Glu	Arg 1275	Ser Val Asn
Phe 1280	Ser	Leu Thr Pro Asn	Glu 1285	Ile Lys Val Ser	Ala 1290	Glu Ala Glu
Val 1295	Ala	Pro Val Ser Pro	Glu 1300	Val Thr Gln Glu	Val 1305	Val Glu Glu
His 1310	Cys	Ala Ser Pro Glu	Asp 1315	Lys Thr Leu Glu	Val 1320	Val Ser Pro
Ser 1325	Gln	Ser Val Thr Gly	Ser 1330	Ala Gly His Thr	Pro 1335	Tyr Tyr Gln
Ser 1340	Pro	Thr Asp Glu Lys	Ser 1345	Ser His Leu Pro	Thr 1350	Glu Val Ile
Glu 1355	Lys	Pro Pro Ala Val	Pro 1360	Val Ser Phe Glu	Phe 1365	Ser Asp Ala
Lys Asp	Glu Asn Glu Arg	Ala	Ser Val Ser Pro Met	Asp Glu Pro		

ES 2 769 778 T3

1370	1375	1380
Val Pro 1385	Asp Ser Glu Ser Pro 1390	Ile Glu Lys Val Leu 1395
Arg Ser 1400	Pro Pro Leu Ile Gly 1405	Ser Glu Ser Ala Tyr 1410
Leu Ser 1415	Ala Asp Asp Lys Ala 1420	Ser Gly Arg Gly Ala 1425
Phe Glu 1430	Glu Lys Ser Gly Lys 1435	Gln Gly Ser Pro Asp 1440
Pro Val 1445	Ser Glu Met Thr Ser 1450	Thr Ser Leu Tyr Gln 1455
Glu Gly 1460	Lys Ser Thr Asp Phe 1465	Ala Pro Ile Lys Glu 1470
Gln Glu 1475	Lys Lys Thr Asp Asp 1480	Val Glu Ala Met Ser 1485
Ala Leu 1490	Ala Leu Asp Glu Arg 1495	Lys Leu Gly Asp Val 1500
Gln Ile 1505	Asp Val Ser Gln Phe 1510	Gly Ser Phe Lys Glu 1515
Met Ser 1520	Ile Ser Glu Gly Thr 1525	Val Ser Asp Lys Ser 1530
Val Asp 1535	Glu Gly Val Ala Glu 1540	Asp Thr Tyr Ser His 1545
Val Ala 1550	Ser Val Ser Thr Ala 1555	Ser Val Ala Thr Ser 1560
Glu Pro 1565	Thr Thr Asp Asp Val 1570	Ser Pro Ser Leu His 1575
Gly Ser 1580	Pro His Ser Thr Glu 1585	Val Asp Asp Ser Leu 1590
Val Val 1595	Gln Thr Pro Thr Thr 1600	Phe Gln Glu Thr Glu 1605
Ser Lys 1610	Glu Glu Cys Pro Arg 1615	Pro Met Ser Ile Ser 1620
Phe Ser 1625	Pro Lys Thr Ala Lys 1630	Ser Arg Thr Pro Val 1635

ES 2 769 778 T3

Arg	Ser	Glu	Gln	Ser	Ser	Met	Ser	Ile	Glu	Phe	Gly	Gln	Glu	Ser
	1640					1645					1650			
Pro	Glu	Gln	Ser	Leu	Ala	Met	Asp	Phe	Ser	Arg	Gln	Ser	Pro	Asp
	1655					1660					1665			
His	Pro	Thr	Val	Gly	Ala	Gly	Val	Leu	His	Ile	Thr	Glu	Asn	Gly
	1670					1675					1680			
Pro	Thr	Glu	Val	Asp	Tyr	Ser	Pro	Ser	Asp	Met	Gln	Asp	Ser	Ser
	1685					1690					1695			
Leu	Ser	His	Lys	Ile	Pro	Pro	Met	Glu	Glu	Pro	Ser	Tyr	Thr	Gln
	1700					1705					1710			
Asp	Asn	Asp	Leu	Ser	Glu	Leu	Ile	Ser	Val	Ser	Gln	Val	Glu	Ala
	1715					1720					1725			
Ser	Pro	Ser	Thr	Ser	Ser	Ala	His	Thr	Pro	Ser	Gln	Ile	Ala	Ser
	1730					1735					1740			
Pro	Leu	Gln	Glu	Asp	Thr	Leu	Ser	Asp	Val	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp
	1745					1750					1755			
Met	Ser	Leu	Tyr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Lys	Val	Gln	Ser	Leu
	1760					1765					1770			
Glu	Gly	Glu	Lys	Leu	Ser	Pro	Lys	Ser	Asp	Ile	Ser	Pro	Leu	Thr
	1775					1780					1785			
Pro	Arg	Glu	Ser	Ser	Pro	Leu	Tyr	Ser	Pro	Thr	Phe	Ser	Asp	Ser
	1790					1795					1800			
Thr	Ser	Ala	Val	Lys	Glu	Lys	Thr	Ala	Thr	Cys	His	Ser	Ser	Ser
	1805					1810					1815			
Ser	Pro	Pro	Ile	Asp	Ala	Ala	Ser	Ala	Glu	Pro	Tyr	Gly	Phe	Arg
	1820					1825					1830			
Ala	Ser	Val	Leu	Phe	Asp	Thr	Met	Gln	His	His	Leu	Ala	Leu	Asn
	1835					1840					1845			
Arg	Asp	Leu	Ser	Thr	Pro	Gly	Leu	Glu	Lys	Asp	Ser	Gly	Gly	Lys
	1850					1855					1860			
Thr	Pro	Gly	Asp	Phe	Ser	Tyr	Ala	Tyr	Gln	Lys	Pro	Glu	Glu	Thr
	1865					1870					1875			
Thr	Arg	Ser	Pro	Asp	Glu	Glu	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Ser	Tyr	Glu
	1880					1885					1890			

ES 2 769 778 T3

Lys	Thr	Thr	Arg	Thr	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Lys
	1895					1900					1905			
Ile	Glu	Arg	Thr	Thr	Lys	Ser	Pro	Ser	Asp	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr
	1910					1915					1920			
Glu	Thr	Ile	Gly	Lys	Thr	Thr	Lys	Thr	Pro	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr
	1925					1930					1935			
Ser	Tyr	Glu	Ile	Ile	Glu	Lys	Thr	Thr	Arg	Thr	Pro	Glu	Glu	Gly
	1940					1945					1950			
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Asp	Ile	Ser	Glu	Lys	Thr	Thr	Ser	Pro	Pro	Glu
	1955					1960					1965			
Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Glu	Lys	Thr	Glu	Arg	Ser	Arg	Arg	Leu
	1970					1975					1980			
Leu	Asp	Asp	Ile	Ser	Asn	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ser	Glu	Asp	Gly	Gly
	1985					1990					1995			
His	Thr	Leu	Gly	Asp	Pro	Ser	Tyr	Ser	Tyr	Glu	Thr	Thr	Glu	Lys
	2000					2005					2010			
Ile	Thr	Ser	Phe	Pro	Glu	Ser	Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Glu	Thr	Ser
	2015					2020					2025			
Thr	Lys	Thr	Thr	Arg	Thr	Pro	Asp	Thr	Ser	Thr	Tyr	Cys	Tyr	Glu
	2030					2035					2040			
Thr	Ala	Glu	Lys	Ile	Thr	Arg	Thr	Pro	Gln	Ala	Ser	Thr	Tyr	Ser
	2045					2050					2055			
Tyr	Glu	Thr	Ser	Asp	Leu	Cys	Tyr	Thr	Ala	Glu	Lys	Lys	Ser	Pro
	2060					2065					2070			
Ser	Glu	Ala	Arg	Gln	Asp	Val	Asp	Leu	Cys	Leu	Val	Ser	Ser	Cys
	2075					2080					2085			
Glu	Tyr	Lys	His	Pro	Lys	Thr	Glu	Leu	Ser	Pro	Ser	Phe	Ile	Asn
	2090					2095					2100			
Pro	Asn	Pro	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ser	Glu	Glu	Pro	Thr	Glu	Glu
	2105					2110					2115			
Ser	Glu	Lys	Pro	Leu	Thr	Gln	Ser	Gly	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Pro
	2120					2125					2130			
Gly	Gly	Lys	Gln	Gln	Gly	Arg	Gln	Cys	Asp	Glu	Thr	Pro	Pro	Thr
	2135					2140					2145			

ES 2 769 778 T3

Ser	Val	Ser	Glu	Ser	Ala	Pro	Ser	Gln	Thr	Asp	Ser	Asp	Val	Pro
	2150					2155					2160			
Pro	Glu	Thr	Glu	Glu	Cys	Pro	Ser	Ile	Thr	Ala	Asp	Ala	Asn	Ile
	2165					2170					2175			
Asp	Ser	Glu	Asp	Glu	Ser	Glu	Thr	Ile	Pro	Thr	Asp	Lys	Thr	Val
	2180					2185					2190			
Thr	Tyr	Lys	His	Met	Asp	Pro	Pro	Pro	Ala	Pro	Val	Gln	Asp	Arg
	2195					2200					2205			
Ser	Pro	Ser	Pro	Arg	His	Pro	Asp	Val	Ser	Met	Val	Asp	Pro	Glu
	2210					2215					2220			
Ala	Leu	Ala	Ile	Glu	Gln	Asn	Leu	Gly	Lys	Ala	Leu	Lys	Lys	Asp
	2225					2230					2235			
Leu	Lys	Glu	Lys	Thr	Lys	Thr	Lys	Lys	Pro	Gly	Thr	Lys	Thr	Lys
	2240					2245					2250			
Ser	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Lys	Ser	Asp	Gly	Lys	Ser	Lys	Pro	Leu
	2255					2260					2265			
Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Pro	Ala	Gly	Leu	Lys	Glu	Ser	Ser	Asp	Lys
	2270					2275					2280			
Val	Ser	Arg	Val	Ala	Ser	Pro	Lys	Lys	Lys	Glu	Ser	Val	Glu	Lys
	2285					2290					2295			
Ala	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Glu	Val	Lys	Ala	Ala	Arg	Gly
	2300					2305					2310			
Glu	Glu	Lys	Asp	Lys	Glu	Thr	Lys	Asn	Ala	Ala	Asn	Ala	Ser	Ala
	2315					2320					2325			
Ser	Lys	Ser	Ala	Lys	Thr	Ala	Thr	Ala	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Lys
	2330					2335					2340			
Thr	Thr	Lys	Ser	Ser	Ala	Val	Pro	Pro	Gly	Leu	Pro	Val	Tyr	Leu
	2345					2350					2355			
Asp	Leu	Cys	Tyr	Ile	Pro	Asn	His	Ser	Asn	Ser	Lys	Asn	Val	Asp
	2360					2365					2370			
Val	Glu	Phe	Phe	Lys	Arg	Val	Arg	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Val	Val	Ser
	2375					2380					2385			
Gly	Asn	Asp	Pro	Ala	Ala	Glu	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Val	Leu	Asp
	2390					2395					2400			
Ala	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Ala	Gln	Trp	Gly	Ser	Asn	Met	Gln	Val

ES 2 769 778 T3

2405

2410

2415

Thr Leu Ile Pro Thr His Asp Ser Glu Val Met Arg Glu Trp Tyr
2420 2425 2430

Gln Glu Thr His Glu Lys Gln Gln Asp Leu Asn Ile Met Val Leu
2435 2440 2445

Ala Ser Ser Ser Thr Val Val Met Gln Asp Glu Ser Phe Pro Ala
2450 2455 2460

Cys Lys Ile Glu Leu
2465

<210> 27
<211> 2511
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Glu Glu Val Val Ile Ala Gly Met Ser Gly Lys Leu Pro Glu Ser
1 5 10 15

Glu Asn Leu Gln Glu Phe Trp Asp Asn Leu Ile Gly Gly Val Asp Met
20 25 30

Val Thr Asp Asp Asp Arg Arg Trp Lys Ala Gly Leu Tyr Gly Leu Pro
35 40 45

Arg Arg Ser Gly Lys Leu Lys Asp Leu Ser Arg Phe Asp Ala Ser Phe
50 55 60

Phe Gly Val His Pro Lys Gln Ala His Thr Met Asp Pro Gln Leu Arg
65 70 75 80

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

Pro Asp Ser Leu Arg Gly Thr His Thr Gly Val Trp Val Gly Val Ser
100 105 110

Gly Ser Glu Thr Ser Glu Ala Leu Ser Arg Asp Pro Glu Thr Leu Val
115 120 125

Gly Tyr Ser Met Val Gly Cys Gln Arg Ala Met Met Ala Asn Arg Leu
130 135 140

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

Cys Ser Ser Ser Leu Met Ala Leu Gln Asn Ala Tyr Gln Ala Ile His
165 170 175

5

10

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

725										730										735																																			
Asn	Asn	Leu	Val 740	Ser	Pro	Val	Leu	Phe 745	Gln	Glu	Ala	Leu	Trp 750	His	Val					Asn	Asn	Leu	Val 740	Ser	Pro	Val	Leu	Phe 745	Gln	Glu	Ala	Leu	Trp 750	His	Val			Asn	Asn	Leu	Val 740	Ser	Pro	Val	Leu	Phe 745	Gln	Glu	Ala	Leu	Trp 750	His	Val		
Pro	Glu	His 755	Ala	Val	Val	Leu	Glu 760	Ile	Ala	Pro	His	Ala 765	Leu	Leu	Gln					Pro	Glu	His 755	Ala	Val	Val	Leu	Glu 760	Ile	Ala	Pro	His	Ala 765	Leu	Leu	Gln			Pro	Glu	His 755	Ala	Val	Val	Leu	Glu 760	Ile	Ala	Pro	His	Ala 765	Leu	Leu	Gln		
Ala	Val 770	Leu	Lys	Arg	Gly	Leu 775	Lys	Pro	Ser	Cys	Thr 780	Ile	Ile	Pro	Leu				Ala	Val 770	Leu	Lys	Arg	Gly	Leu 775	Lys	Pro	Ser	Cys	Thr 780	Ile	Ile	Pro	Leu			Ala	Val 770	Leu	Lys	Arg	Gly	Leu 775	Lys	Pro	Ser	Cys	Thr 780	Ile	Ile	Pro	Leu			
Met 785	Lys	Lys	Asp	His	Arg 790	Asp	Asn	Leu	Glu	Phe 795	Phe	Leu	Ala	Gly	Ile 800				Met 785	Lys	Lys	Asp	His	Arg 790	Asp	Asn	Leu	Glu	Phe 795	Phe	Leu	Ala	Gly	Ile 800			Met 785	Lys	Lys	Asp	His	Arg 790	Asp	Asn	Leu	Glu	Phe 795	Phe	Leu	Ala	Gly	Ile 800			
Gly	Arg	Leu	His	Leu 805	Ser	Gly	Ile	Asp	Ala 810	Asn	Pro	Asn	Ala	Leu	Phe			Gly	Arg	Leu	His	Leu 805	Ser	Gly	Ile	Asp	Ala 810	Asn	Pro	Asn	Ala	Leu	Phe		Gly	Arg	Leu	His	Leu 805	Ser	Gly	Ile	Asp	Ala 810	Asn	Pro	Asn	Ala	Leu	Phe					
Pro	Pro	Val	Glu 820	Phe	Pro	Ala	Pro	Arg 825	Gly	Thr	Pro	Leu	Ile 830	Ser	Pro			Pro	Pro	Val	Glu 820	Phe	Pro	Ala	Pro	Arg 825	Gly	Thr	Pro	Leu	Ile 830	Ser	Pro		Pro	Pro	Val	Glu 820	Phe	Pro	Ala	Pro	Arg 825	Gly	Thr	Pro	Leu	Ile 830	Ser	Pro					
Leu	Ile	Lys 835	Trp	Asp	His	Ser	Leu 840	Ala	Trp	Asp	Val	Pro 845	Ala	Ala	Glu			Leu	Ile	Lys 835	Trp	Asp	His	Ser	Leu 840	Ala	Trp	Asp	Val	Pro 845	Ala	Ala	Glu		Leu	Ile	Lys 835	Trp	Asp	His	Ser	Leu 840	Ala	Trp	Asp	Val	Pro 845	Ala	Ala	Glu					
Asp	Phe 850	Pro	Asn	Gly	Ser	Gly 855	Ser	Pro	Ser	Ala	Ala 860	Ile	Tyr	Asn	Ile			Asp	Phe 850	Pro	Asn	Gly	Ser	Gly 855	Ser	Pro	Ser	Ala	Ala 860	Ile	Tyr	Asn	Ile		Asp	Phe 850	Pro	Asn	Gly	Ser	Gly 855	Ser	Pro	Ser	Ala	Ala 860	Ile	Tyr	Asn	Ile					
Asp 865	Thr	Ser	Ser	Glu	Ser 870	Pro	Asp	His	Tyr	Leu 875	Val	Asp	His	Thr	Leu 880			Asp 865	Thr	Ser	Ser	Glu	Ser 870	Pro	Asp	His	Tyr	Leu 875	Val	Asp	His	Thr	Leu 880		Asp 865	Thr	Ser	Ser	Glu	Ser 870	Pro	Asp	His	Tyr	Leu 875	Val	Asp	His	Thr	Leu 880					
Asp	Gly	Arg	Val	Leu 885	Phe	Pro	Ala	Thr	Gly 890	Tyr	Leu	Ser	Ile	Val 895	Trp			Asp	Gly	Arg	Val	Leu 885	Phe	Pro	Ala	Thr	Gly 890	Tyr	Leu	Ser	Ile	Val 895	Trp		Asp	Gly	Arg	Val	Leu 885	Phe	Pro	Ala	Thr	Gly 890	Tyr	Leu	Ser	Ile	Val 895	Trp					
Lys	Thr	Leu	Ala 900	Arg	Ala	Leu	Gly	Leu 905	Gly	Val	Glu	Gln	Leu 910	Pro	Val			Lys	Thr	Leu	Ala 900	Arg	Ala	Leu	Gly	Leu 905	Gly</																												

ES 2 769 778 T3

Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Glu	Gly	Asp	Ser	Gly	Arg	Leu	Leu	Trp	Lys
	1010					1015					1020			
Asp	Asn	Trp	Val	Ser	Phe	Met	Asp	Thr	Met	Leu	Gln	Met	Ser	Ile
	1025					1030					1035			
Leu	Gly	Ser	Ala	Lys	His	Gly	Leu	Tyr	Leu	Pro	Thr	Arg	Val	Thr
	1040					1045					1050			
Ala	Ile	His	Ile	Asp	Pro	Ala	Thr	His	Arg	Gln	Lys	Leu	Tyr	Thr
	1055					1060					1065			
Leu	Gln	Asp	Lys	Ala	Gln	Val	Ala	Asp	Val	Val	Val	Ser	Arg	Trp
	1070					1075					1080			
Leu	Arg	Val	Thr	Val	Ala	Gly	Gly	Val	His	Ile	Ser	Gly	Leu	His
	1085					1090					1095			
Thr	Glu	Ser	Ala	Pro	Arg	Arg	Gln	Gln	Glu	Gln	Gln	Val	Pro	Ile
	1100					1105					1110			
Leu	Glu	Lys	Phe	Cys	Phe	Thr	Pro	His	Thr	Glu	Glu	Gly	Cys	Leu
	1115					1120					1125			
Ser	Glu	Arg	Ala	Ala	Leu	Gln	Glu	Glu	Leu	Gln	Leu	Cys	Lys	Gly
	1130					1135					1140			
Leu	Val	Gln	Ala	Leu	Gln	Thr	Lys	Val	Thr	Gln	Gln	Gly	Leu	Lys
	1145					1150					1155			
Met	Val	Val	Pro	Gly	Leu	Asp	Gly	Ala	Gln	Ile	Pro	Arg	Asp	Pro
	1160					1165					1170			
Ser	Gln	Gln	Glu	Leu	Pro	Arg	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Cys	Arg	Leu
	1175					1180					1185			
Gln	Leu	Asn	Gly	Asn	Leu	Gln	Leu	Glu	Leu	Ala	Gln	Val	Leu	Ala
	1190					1195					1200			
Gln	Glu	Arg	Pro	Lys	Leu	Pro	Glu	Asp	Pro	Leu	Leu	Ser	Gly	Leu
	1205					1210					1215			
Leu	Asp	Ser	Pro	Ala	Leu	Lys	Ala	Cys	Leu	Asp	Thr	Ala	Val	Glu
	1220					1225					1230			
Asn	Met	Pro	Ser	Leu	Lys	Met	Lys	Val	Val	Glu	Val	Leu	Ala	Gly
	1235					1240					1245			
His	Gly	His	Leu	Tyr	Ser	Arg	Ile	Pro	Gly	Leu	Leu	Ser	Pro	His
	1250					1255					1260			

ES 2 769 778 T3

Pro Leu Leu Gln Leu Ser Tyr Thr Ala Thr Asp Arg His Pro Gln
 1265 1270 1275
 Ala Leu Glu Ala Ala Gln Ala Glu Leu Gln Gln His Asp Val Ala
 1280 1285 1290
 Gln Gly Gln Trp Asp Pro Ala Asp Pro Ala Pro Ser Ala Leu Gly
 1295 1300 1305
 Ser Ala Asp Leu Leu Val Cys Asn Cys Ala Val Ala Ala Leu Gly
 1310 1315 1320
 Asp Pro Ala Ser Ala Leu Ser Asn Met Val Ala Ala Leu Arg Glu
 1325 1330 1335
 Gly Gly Phe Leu Leu Leu His Thr Leu Leu Arg Gly His Pro Leu
 1340 1345 1350
 Gly Asp Ile Val Ala Phe Leu Thr Ser Thr Glu Pro Gln Tyr Gly
 1355 1360 1365
 Gln Gly Ile Leu Ser Gln Asp Ala Trp Glu Ser Leu Phe Ser Arg
 1370 1375 1380
 Val Ser Leu Arg Leu Val Gly Leu Lys Lys Ser Phe Tyr Gly Ser
 1385 1390 1395
 Thr Leu Phe Leu Cys Arg Arg Pro Thr Pro Gln Asp Ser Pro Ile
 1400 1405 1410
 Phe Leu Pro Val Asp Asp Thr Ser Phe Arg Trp Val Glu Ser Leu
 1415 1420 1425
 Lys Gly Ile Leu Ala Asp Glu Asp Ser Ser Arg Pro Val Trp Leu
 1430 1435 1440
 Lys Ala Ile Asn Cys Ala Thr Ser Gly Val Val Gly Leu Val Asn
 1445 1450 1455
 Cys Leu Arg Arg Glu Pro Gly Gly Asn Arg Leu Arg Cys Val Leu
 1460 1465 1470
 Leu Ser Asn Leu Ser Ser Thr Ser His Val Pro Glu Val Asp Pro
 1475 1480 1485
 Gly Ser Ala Glu Leu Gln Lys Val Leu Gln Gly Asp Leu Val Met
 1490 1495 1500
 Asn Val Tyr Arg Asp Gly Ala Trp Gly Ala Phe Arg His Phe Leu
 1505 1510 1515

ES 2 769 778 T3

Leu	Glu	Glu	Asp	Lys	Pro	Glu	Glu	Pro	Thr	Ala	His	Ala	Phe	Val
	1520					1525					1530			
Ser	Thr	Leu	Thr	Arg	Gly	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Arg	Trp	Val	Cys
	1535					1540					1545			
Ser	Ser	Leu	Arg	His	Ala	Gln	Pro	Thr	Cys	Pro	Gly	Ala	Gln	Leu
	1550					1555					1560			
Cys	Thr	Val	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Asn	Phe	Arg	Asp	Ile	Met	Leu
	1565					1570					1575			
Ala	Thr	Gly	Lys	Leu	Ser	Pro	Asp	Ala	Ile	Pro	Gly	Lys	Trp	Thr
	1580					1585					1590			
Ser	Gln	Asp	Ser	Leu	Leu	Gly	Met	Glu	Phe	Ser	Gly	Arg	Asp	Ala
	1595					1600					1605			
Ser	Gly	Lys	Arg	Val	Met	Gly	Leu	Val	Pro	Ala	Lys	Gly	Leu	Ala
	1610					1615					1620			
Thr	Ser	Val	Leu	Leu	Ser	Pro	Asp	Phe	Leu	Trp	Asp	Val	Pro	Ser
	1625					1630					1635			
Asn	Trp	Thr	Leu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Val	Pro	Val	Val	Tyr	Ser
	1640					1645					1650			
Thr	Ala	Tyr	Tyr	Ala	Leu	Val	Val	Arg	Gly	Arg	Val	Arg	Pro	Gly
	1655					1660					1665			
Glu	Thr	Leu	Leu	Ile	His	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Val	Gly	Gln	Ala
	1670					1675					1680			
Ala	Ile	Ala	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Gly	Cys	Arg	Val	Phe	Thr	Thr
	1685					1690					1695			
Val	Gly	Ser	Ala	Glu	Lys	Arg	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ala	Arg	Phe	Pro
	1700					1705					1710			
Gln	Leu	Asp	Ser	Thr	Ser	Phe	Ala	Asn	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Phe
	1715					1720					1725			
Glu	Gln	His	Val	Leu	Trp	His	Thr	Gly	Gly	Lys	Gly	Val	Asp	Leu
	1730					1735					1740			
Val	Leu	Asn	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Lys	Leu	Gln	Ala	Ser	Val	Arg
	1745					1750					1755			
Cys	Leu	Ala	Thr	His	Gly	Arg	Phe	Leu	Glu	Ile	Gly	Lys	Phe	Asp
	1760					1765					1770			
Leu	Ser	Gln	Asn	His	Pro	Leu	Gly	Met	Ala	Ile	Phe	Leu	Lys	Asn

ES 2 769 778 T3

1775	1780	1785
Val Thr 1790 Phe His Gly Val 1795 Leu Leu Asp Ala Phe Phe 1800 Asn Glu Ser		
Ser Ala 1805 Asp Trp Arg Glu Val 1810 Trp Ala Leu Val 1815 Gln Ala Gly Ile		
Arg Asp 1820 Gly Val Val Arg Pro 1825 Leu Lys Cys Thr Val 1830 Phe His Gly		
Ala Gln 1835 Val Glu Asp Ala Phe 1840 Arg Tyr Met Ala Gln 1845 Gly Lys His		
Ile Gly 1850 Lys Val Val Val Gln 1855 Val Leu Ala Glu Glu 1860 Pro Glu Ala		
Val Leu 1865 Lys Gly Ala Lys Pro 1870 Lys Leu Met Ser Ala 1875 Ile Ser Lys		
Thr Phe 1880 Cys Pro Ala His Lys 1885 Ser Tyr Ile Ile Ala 1890 Gly Gly Leu		
Gly Gly 1895 Phe Gly Leu Glu Leu 1900 Ala Gln Trp Leu Ile 1905 Gln Arg Gly		
Val Gln 1910 Lys Leu Val Leu Thr 1915 Ser Arg Ser Gly Ile 1920 Arg Thr Gly		
Tyr Gln 1925 Ala Lys Gln Val Arg 1930 Arg Trp Arg Arg Gln 1935 Gly Val Gln		
Val Gln 1940 Val Ser Thr Ser Asn 1945 Ile Ser Ser Leu Glu 1950 Gly Ala Arg		
Gly Leu 1955 Ile Ala Glu Ala Ala 1960 Gln Leu Gly Pro Val 1965 Gly Gly Val		
Phe Asn 1970 Leu Ala Val Val Leu 1975 Arg Asp Gly Leu Leu 1980 Glu Asn Gln		
Thr Pro 1985 Glu Phe Phe Gln Asp 1990 Val Cys Lys Pro Lys 1995 Tyr Ser Gly		
Thr Leu 2000 Asn Leu Asp Arg Val 2005 Thr Arg Glu Ala Cys 2010 Pro Glu Leu		
Asp Tyr 2015 Phe Val Val Phe Ser 2020 Ser Val Ser Cys Gly 2025 Arg Gly Asn		
Ala Gly 2030 Gln Ser Asn Tyr Gly 2035 Phe Ala Asn Ser Ala 2040 Met Glu Arg		

ES 2 769 778 T3

Ile	Cys 2045	Glu	Lys	Arg	Arg	His 2050	Glu	Gly	Leu	Pro	Gly 2055	Leu	Ala	Val
Gln	Trp 2060	Gly	Ala	Ile	Gly	Asp 2065	Val	Gly	Ile	Leu	Val 2070	Glu	Thr	Met
Ser	Thr 2075	Asn	Asp	Thr	Ile	Val 2080	Ser	Gly	Thr	Leu	Pro 2085	Gln	Arg	Met
Ala	Ser 2090	Cys	Leu	Glu	Val	Leu 2095	Asp	Leu	Phe	Leu	Asn 2100	Gln	Pro	His
Met	Val 2105	Leu	Ser	Ser	Phe	Val 2110	Leu	Ala	Glu	Lys	Ala 2115	Ala	Ala	Tyr
Arg	Asp 2120	Arg	Asp	Ser	Gln	Arg 2125	Asp	Leu	Val	Glu	Ala 2130	Val	Ala	His
Ile	Leu 2135	Gly	Ile	Arg	Asp	Leu 2140	Ala	Ala	Val	Asn	Leu 2145	Asp	Ser	Ser
Leu	Ala 2150	Asp	Leu	Gly	Leu	Asp 2155	Ser	Leu	Met	Ser	Val 2160	Glu	Val	Arg
Gln	Thr 2165	Leu	Glu	Arg	Glu	Leu 2170	Asn	Leu	Val	Leu	Ser 2175	Val	Arg	Glu
Val	Arg 2180	Gln	Leu	Thr	Leu	Arg 2185	Lys	Leu	Gln	Glu	Leu 2190	Ser	Ser	Lys
Ala	Asp 2195	Glu	Ala	Ser	Glu	Leu 2200	Ala	Cys	Pro	Thr	Pro 2205	Lys	Glu	Asp
Gly	Leu 2210	Ala	Gln	Gln	Gln	Thr 2215	Gln	Leu	Asn	Leu	Arg 2220	Ser	Leu	Leu
Val	Asn 2225	Pro	Glu	Gly	Pro	Thr 2230	Leu	Met	Arg	Leu	Asn 2235	Ser	Val	Gln
Ser	Ser 2240	Glu	Arg	Pro	Leu	Phe 2245	Leu	Val	His	Pro	Ile 2250	Glu	Gly	Ser
Thr	Thr 2255	Val	Phe	His	Ser	Leu 2260	Ala	Ser	Arg	Leu	Ser 2265	Ile	Pro	Thr
Tyr	Gly 2270	Leu	Gln	Cys	Thr	Arg 2275	Ala	Ala	Pro	Leu	Asp 2280	Ser	Ile	His
Ser	Leu 2285	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Ile 2290	Asp	Cys	Ile	Arg	Gln 2295	Val	Gln	Pro

ES 2 769 778 T3

Glu Gly Pro Tyr Arg Val Ala Gly Tyr Ser Tyr Gly Ala Cys Val
 2300 2305 2310
 Ala Phe Glu Met Cys Ser Gln Leu Gln Ala Gln Gln Ser Pro Ala
 2315 2320 2325
 Pro Thr His Asn Ser Leu Phe Leu Phe Asp Gly Ser Pro Thr Tyr
 2330 2335 2340
 Val Leu Ala Tyr Thr Gln Ser Tyr Arg Ala Lys Leu Thr Pro Gly
 2345 2350 2355
 Cys Glu Ala Glu Ala Glu Thr Glu Ala Ile Cys Phe Phe Val Gln
 2360 2365 2370
 Gln Phe Thr Asp Met Glu His Asn Arg Val Leu Glu Ala Leu Leu
 2375 2380 2385
 Pro Leu Lys Gly Leu Glu Glu Arg Val Ala Ala Ala Val Asp Leu
 2390 2395 2400
 Ile Ile Lys Ser His Gln Gly Leu Asp Arg Gln Glu Leu Ser Phe
 2405 2410 2415
 Ala Ala Arg Ser Phe Tyr Tyr Lys Leu Arg Ala Ala Glu Gln Tyr
 2420 2425 2430
 Thr Pro Lys Ala Lys Tyr His Gly Asn Val Met Leu Leu Arg Ala
 2435 2440 2445
 Lys Thr Gly Gly Ala Tyr Gly Glu Asp Leu Gly Ala Asp Tyr Asn
 2450 2455 2460
 Leu Ser Gln Val Cys Asp Gly Lys Val Ser Val His Val Ile Glu
 2465 2470 2475
 Gly Asp His Arg Thr Leu Leu Glu Gly Ser Gly Leu Glu Ser Ile
 2480 2485 2490
 Ile Ser Ile Ile His Ser Ser Leu Ala Glu Pro Arg Val Ser Val
 2495 2500 2505
 Arg Glu Gly
 2510

<210> 28
 <211> 286
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 28

Met Ala Glu Asp Gly Glu Glu Ala Glu Phe His Phe Ala Ala Leu Tyr

ES 2 769 778 T3

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

<210> 29
<211> 1101

ES 2 769 778 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

5

```

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

```

ES 2 769 778 T3

Pro Phe Gly Arg Glu₂₄₅ Ala Tyr Pro Glu Glu₂₅₀ Ala Tyr Ile Ala Asp₂₅₅ Leu
 Asp Ala Lys Ser₂₆₀ Gly Ala Ser Leu Lys₂₆₅ Leu Thr Leu Leu Asn₂₇₀ Pro Lys
 Gly Arg Ile₂₇₅ Trp Thr Met Val Ala₂₈₀ Gly Gly Gly Ala Ser₂₈₅ Val Val Tyr
 Ser Asp₂₉₀ Thr Ile Cys Asp Leu₂₉₅ Gly Gly Val Asn Glu₃₀₀ Leu Ala Asn Tyr
 Gly Glu Tyr Ser Gly Ala₃₁₀ Pro Ser Glu Gln Gln₃₁₅ Thr Tyr Asp Tyr Ala₃₂₀
 Lys Thr Ile Leu Ser₃₂₅ Leu Met Thr Arg Glu₃₃₀ Lys His Pro Asp Gly₃₃₅ Lys
 Ile Leu Ile Ile₃₄₀ Gly Gly Ser Ile Ala₃₄₅ Asn Phe Thr Asn Val₃₅₀ Ala Ala
 Thr Phe Lys₃₅₅ Gly Ile Val Arg Ala₃₆₀ Ile Arg Asp Tyr Gln₃₆₅ Gly Pro Leu
 Lys Glu₃₇₀ His Glu Val Thr Ile₃₇₅ Phe Val Arg Arg Gly₃₈₀ Gly Pro Asn Tyr
 Gln Glu Gly Leu Arg Val₃₉₀ Met Gly Glu Val Gly₃₉₅ Lys Thr Thr Gly Ile₄₀₀
 Pro Ile His Val Phe₄₀₅ Gly Thr Glu Thr His₄₁₀ Met Thr Ala Ile Val₄₁₅ Gly
 Met Ala Leu Gly₄₂₀ His Arg Pro Ile Pro₄₂₅ Asn Gln Pro Pro Thr₄₃₀ Ala Ala
 His Thr Ala₄₃₅ Asn Phe Leu Leu Asn₄₄₀ Ala Ser Gly Ser Thr₄₄₅ Ser Thr Pro
 Ala Pro Ser Arg Thr Ala Ser₄₅₅ Phe Ser Glu Ser Arg₄₆₀ Ala Asp Glu Val
 Ala Pro Ala Lys Lys Ala₄₇₀ Lys Pro Ala Met Pro₄₇₅ Gln Asp Ser Val Pro₄₈₀
 Ser Pro Arg Ser Leu₄₈₅ Gln Gly Lys Ser Thr₄₉₀ Thr Leu Phe Ser Arg₄₉₅ His
 Thr Lys Ala Ile₅₀₀ Val Trp Gly Met Gln₅₀₅ Thr Arg Ala Val Gln₅₁₀ Gly Met
 Leu Asp Phe Asp Tyr Val Cys Ser Arg Asp Glu Pro Ser Val Ala Ala

ES 2 769 778 T3

515					520					525					
Met	Val	Tyr	Pro	Phe	Thr	Gly	Asp	His	Lys	Gln	Lys	Phe	Tyr	Trp	Gly
	530					535					540				
His	Lys	Glu	Ile	Leu	Ile	Pro	Val	Phe	Lys	Asn	Met	Ala	Asp	Ala	Met
545					550					555					560
Arg	Lys	His	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Leu	Ile	Asn	Phe	Ala	Ser	Leu	Arg
				565					570					575	
Ser	Ala	Tyr	Asp	Ser	Thr	Met	Glu	Thr	Met	Asn	Tyr	Ala	Gln	Ile	Arg
			580					585					590		
Thr	Ile	Ala	Ile	Ile	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Glu	Ala	Leu	Thr	Arg	Lys
		595					600					605			
Leu	Ile	Lys	Lys	Ala	Asp	Gln	Lys	Gly	Val	Thr	Ile	Ile	Gly	Pro	Ala
	610					615					620				
Thr	Val	Gly	Gly	Ile	Lys	Pro	Gly	Cys	Phe	Lys	Ile	Gly	Asn	Thr	Gly
625					630					635					640
Gly	Met	Leu	Asp	Asn	Ile	Leu	Ala	Ser	Lys	Leu	Tyr	Arg	Pro	Gly	Ser
				645					650					655	
Val	Ala	Tyr	Val	Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Met	Ser	Asn	Glu	Leu	Asn	Asn
			660					665					670		
Ile	Ile	Ser	Arg	Thr	Thr	Asp	Gly	Val	Tyr	Glu	Gly	Val	Ala	Ile	Gly
		675					680					685			
Gly	Asp	Arg	Tyr	Pro	Gly	Ser	Thr	Phe	Met	Asp	His	Val	Leu	Arg	Tyr
	690					695					700				
Gln	Asp	Thr	Pro	Gly	Val	Lys	Met	Ile	Val	Val	Leu	Gly	Glu	Ile	Gly
705					710					715					720
Gly	Thr	Glu	Glu	Tyr	Lys	Ile	Cys	Arg	Gly	Ile	Lys	Glu	Gly	Arg	Leu
				725					730					735	
Thr	Lys	Pro	Ile	Val	Cys	Trp	Cys	Ile	Gly	Thr	Cys	Ala	Thr	Met	Phe
			740					745					750		
Ser	Ser	Glu	Val	Gln	Phe	Gly	His	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala	Asn	Gln	Ala
		755					760					765			
Ser	Glu	Thr	Ala	Val	Ala	Lys	Asn	Gln	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Gly	Val
	770					775					780				
Phe	Val	Pro	Arg	Ser	Phe	Asp	Glu	Leu	Gly	Glu	Ile	Ile	Gln	Ser	Val
785					790					795					800

ES 2 769 778 T3

Tyr Glu Asp Leu Val Ala Asn Gly Val Ile Val Pro Ala Gln Glu Val
 805 810 815
 Pro Pro Pro Thr Val Pro Met Asp Tyr Ser Trp Ala Arg Glu Leu Gly
 820 825 830
 Leu Ile Arg Lys Pro Ala Ser Phe Met Thr Ser Ile Cys Asp Glu Arg
 835 840 845
 Gly Gln Glu Leu Ile Tyr Ala Gly Met Pro Ile Thr Glu Val Phe Lys
 850 855 860
 Glu Glu Met Gly Ile Gly Gly Val Leu Gly Leu Leu Trp Phe Gln Lys
 865 870 875 880
 Arg Leu Pro Lys Tyr Ser Cys Gln Phe Ile Glu Met Cys Leu Met Val
 885 890 895
 Thr Ala Asp His Gly Pro Ala Val Ser Gly Ala His Asn Thr Ile Ile
 900 905 910
 Cys Ala Arg Ala Gly Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Thr Ser Gly Leu
 915 920 925
 Leu Thr Ile Gly Asp Arg Phe Gly Gly Ala Leu Asp Ala Ala Ala Lys
 930 935 940
 Met Phe Ser Lys Ala Phe Asp Ser Gly Ile Ile Pro Met Glu Phe Val
 945 950 955 960
 Asn Lys Met Lys Lys Glu Gly Lys Leu Ile Met Gly Ile Gly His Arg
 965 970 975
 Val Lys Ser Ile Asn Asn Pro Asp Met Arg Val Gln Ile Leu Lys Asp
 980 985 990
 Tyr Val Arg Gln His Phe Pro Ala Thr Pro Leu Leu Asp Tyr Ala Leu
 995 1000 1005
 Glu Val Glu Lys Ile Thr Thr Ser Lys Lys Pro Asn Leu Ile Leu
 1010 1015 1020
 Asn Val Asp Gly Leu Ile Gly Val Ala Phe Val Asp Met Leu Arg
 1025 1030 1035
 Asn Cys Gly Ser Phe Thr Arg Glu Glu Ala Asp Glu Tyr Ile Asp
 1040 1045 1050
 Ile Gly Ala Leu Asn Gly Ile Phe Val Leu Gly Arg Ser Met Gly
 1055 1060 1065

ES 2 769 778 T3

Phe Ile Gly His Tyr Leu Asp Gln Lys Arg Leu Lys Gln Gly Leu
1070 1075 1080

Tyr Arg His Pro Trp Asp Asp Ile Ser Tyr Val Leu Pro Glu His
1085 1090 1095

Met Ser Met
1100

<210> 30
<211> 417
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

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

Ala Glu Pro Ala Val Tyr Phe Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly
20 25 30

Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu Ser Lys His Lys Ser Asp Phe Gly Lys
35 40 45

Phe Val Leu Ser Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Asp Glu Glu Lys Asp Lys
50 55 60

Gly Leu Gln Thr Ser Gln Asp Ala Arg Phe Tyr Ala Leu Ser Ala Ser
65 70 75 80

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

Val Lys His Glu Gln Asn Ile Asp Cys Gly Gly Gly Tyr Val Lys Leu
100 105 110

Phe Pro Asn Ser Leu Asp Gln Thr Asp Met His Gly Asp Ser Glu Tyr
115 120 125

Asn Ile Met Phe Gly Pro Asp Ile Cys Gly Pro Gly Thr Lys Lys Val
130 135 140

His Val Ile Phe Asn Tyr Lys Gly Lys Asn Val Leu Ile Asn Lys Asp
145 150 155 160

Ile Arg Cys Lys Asp Asp Glu Phe Thr His Leu Tyr Thr Leu Ile Val
165 170 175

Arg Pro Asp Asn Thr Tyr Glu Val Lys Ile Asp Asn Ser Gln Val Glu
180 185 190

Ser Gly Ser Leu Glu Asp Asp Trp Asp Phe Leu Pro Pro Lys Lys Ile

ES 2 769 778 T3

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

Leu

<210> 31
 <211> 1268
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31

Met Ser Ser Val Ala Val Leu Thr Gln Glu Ser Phe Ala Glu His Arg
 1 5 10 15

ES 2 769 778 T3

Ser Gly Leu Val₂₀ Pro Gln Gln Ile Lys₂₅ Val Ala Thr Leu Asn₃₀ Ser Glu
 Glu Glu Ser₃₅ Asp Pro Pro Thr Tyr₄₀ Lys Asp Ala Phe Pro₄₅ Pro Leu Pro
 Glu Lys₅₀ Ala Ala Cys Leu Glu₅₅ Ser Ala Gln Glu Pro₆₀ Ser Gly Ala Trp
 Gly Asn Lys Ile Arg Pro₇₀ Ile Lys Ala Ser Val₇₅ Ile Thr Gln Val Phe₈₀
 His Val Pro Leu Glu₈₅ Glu Arg Lys Tyr Lys₉₀ Asp Met Asn Gln Phe₉₅ Gly
 Glu Gly Glu Gln₁₀₀ Ala Lys Ile Cys Leu₁₀₅ Glu Ile Met Gln Arg₁₁₀ Thr Gly
 Ala His Leu₁₁₅ Glu Leu Ser Leu Ala₁₂₀ Lys Asp Gln Gly Leu₁₂₅ Ser Ile Met
 Val Ser₁₃₀ Gly Lys Leu Asp Ala₁₃₅ Val Met Lys Ala Arg₁₄₀ Lys Asp Ile Val
 Ala Arg Leu Gln Thr Gln₁₅₀ Ala Ser Ala Thr Val₁₅₅ Ala Ile Pro Lys Glu₁₆₀
 His His Arg Phe Val₁₆₅ Ile Gly Lys Asn Gly₁₇₀ Glu Lys Leu Gln Asp₁₇₅ Leu
 Glu Leu Lys Thr₁₈₀ Ala Thr Lys Ile Gln₁₈₅ Ile Pro Arg Pro Asp₁₉₀ Asp Pro
 Ser Asn Gln₁₉₅ Ile Lys Ile Thr Gly₂₀₀ Thr Lys Glu Gly Ile₂₀₅ Glu Lys Ala
 Arg His Glu Val Leu Leu Ile₂₁₅ Ser Ala Glu Gln Asp₂₂₀ Lys Arg Ala Val
 Glu Arg Leu Glu Val Glu₂₃₀ Lys Ala Phe His Pro₂₃₅ Phe Ile Ala Gly Pro₂₄₀
 Tyr Asn Arg Leu Val₂₄₅ Gly Glu Ile Met Gln₂₅₀ Glu Thr Gly Thr Arg₂₅₅ Ile
 Asn Ile Pro Pro₂₆₀ Pro Ser Val Asn Arg₂₆₅ Thr Glu Ile Val Phe₂₇₀ Thr Gly
 Glu Lys Glu Gln Leu Ala Gln Ala₂₈₀ Val Ala Arg Ile Lys₂₈₅ Lys Ile Tyr

ES 2 769 778 T3

Glu Glu Lys Lys Lys Lys Thr Thr Thr Ile Ala Val Glu Val Lys Lys
 290 295 300
 Ser Gln His Lys Tyr Val Ile Gly Pro Lys Gly Asn Ser Leu Gln Glu
 305 310 315 320
 Ile Leu Glu Arg Thr Gly Val Ser Val Glu Ile Pro Pro Ser Asp Ser
 325 330 335
 Ile Ser Glu Thr Val Ile Leu Arg Gly Glu Pro Glu Lys Leu Gly Gln
 340 345 350
 Ala Leu Thr Glu Val Tyr Ala Lys Ala Asn Ser Phe Thr Val Ser Ser
 355 360 365
 Val Ala Ala Pro Ser Trp Leu His Arg Phe Ile Ile Gly Lys Lys Gly
 370 375 380
 Gln Asn Leu Ala Lys Ile Thr Gln Gln Met Pro Lys Val His Ile Glu
 385 390 395 400
 Phe Thr Glu Gly Glu Asp Lys Ile Thr Leu Glu Gly Pro Thr Glu Asp
 405 410 415
 Val Asn Val Ala Gln Glu Gln Ile Glu Gly Met Val Lys Asp Leu Ile
 420 425 430
 Asn Arg Met Asp Tyr Val Glu Ile Asn Ile Asp His Lys Phe His Arg
 435 440 445
 His Leu Ile Gly Lys Ser Gly Ala Asn Ile Asn Arg Ile Lys Asp Gln
 450 455 460
 Tyr Lys Val Ser Val Arg Ile Pro Pro Asp Ser Glu Lys Ser Asn Leu
 465 470 475 480
 Ile Arg Ile Glu Gly Asp Pro Gln Gly Val Gln Gln Ala Lys Arg Glu
 485 490 495
 Leu Leu Glu Leu Ala Ser Arg Met Glu Asn Glu Arg Thr Lys Asp Leu
 500 505 510
 Ile Ile Glu Gln Arg Phe His Arg Thr Ile Ile Gly Gln Lys Gly Glu
 515 520 525
 Arg Ile Arg Glu Ile Arg Asp Lys Phe Pro Glu Val Ile Ile Asn Phe
 530 535 540
 Pro Asp Pro Ala Gln Lys Ser Asp Ile Val Gln Leu Arg Gly Pro Lys
 545 550 555 560
 Asn Glu Val Glu Lys Cys Thr Lys Tyr Met Gln Lys Met Val Ala Asp

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Leu Lys Gly Ala Lys Asp Cys Val Glu Ala Ala Lys Lys Arg Ile Gln
 850 855 860
 Glu Ile Ile Glu Asp Leu Glu Ala Gln Val Thr Leu Glu Cys Ala Ile
 865 870 875 880
 Pro Gln Lys Phe His Arg Ser Val Met Gly Pro Lys Gly Ser Arg Ile
 885 890 895
 Gln Gln Ile Thr Arg Asp Phe Ser Val Gln Ile Lys Phe Pro Asp Arg
 900 905 910
 Glu Glu Asn Ala Val His Ser Thr Glu Pro Val Val Gln Glu Asn Gly
 915 920 925
 Asp Glu Ala Gly Glu Gly Arg Glu Ala Lys Asp Cys Asp Pro Gly Ser
 930 935 940
 Pro Arg Arg Cys Asp Ile Ile Ile Ile Ser Gly Arg Lys Glu Lys Cys
 945 950 955 960
 Glu Ala Ala Lys Glu Ala Leu Glu Ala Leu Val Pro Val Thr Ile Glu
 965 970 975
 Val Glu Val Pro Phe Asp Leu His Arg Tyr Val Ile Gly Gln Lys Gly
 980 985 990
 Ser Gly Ile Arg Lys Met Met Asp Glu Phe Glu Val Asn Ile His Val
 995 1000 1005
 Pro Ala Pro Glu Leu Gln Ser Asp Ile Ile Ala Ile Thr Gly Leu
 1010 1015 1020
 Ala Ala Asn Leu Asp Arg Ala Lys Ala Gly Leu Leu Glu Arg Val
 1025 1030 1035
 Lys Glu Leu Gln Ala Glu Gln Glu Asp Arg Ala Leu Arg Ser Phe
 1040 1045 1050
 Lys Leu Ser Val Thr Val Asp Pro Lys Tyr His Pro Lys Ile Ile
 1055 1060 1065
 Gly Arg Lys Gly Ala Val Ile Thr Gln Ile Arg Leu Glu His Asp
 1070 1075 1080
 Val Asn Ile Gln Phe Pro Asp Lys Asp Asp Gly Asn Gln Pro Gln
 1085 1090 1095
 Asp Gln Ile Thr Ile Thr Gly Tyr Glu Lys Asn Thr Glu Ala Ala
 1100 1105 1110

ES 2 769 778 T3

Arg Asp Ala Ile Leu Arg Ile Val Gly Glu Leu Glu Gln Met Val
 1115 1120 1125
 Ser Glu Asp Val Pro Leu Asp His Arg Val His Ala Arg Ile Ile
 1130 1135 1140
 Gly Ala Arg Gly Lys Ala Ile Arg Lys Ile Met Asp Glu Phe Lys
 1145 1150 1155
 Val Asp Ile Arg Phe Pro Gln Ser Gly Ala Pro Asp Pro Asn Cys
 1160 1165 1170
 Val Thr Val Thr Gly Leu Pro Glu Asn Val Glu Glu Ala Ile Asp
 1175 1180 1185
 His Ile Leu Asn Leu Glu Glu Glu Tyr Leu Ala Asp Val Val Asp
 1190 1195 1200
 Ser Glu Ala Leu Gln Val Tyr Met Lys Pro Pro Ala His Glu Glu
 1205 1210 1215
 Ala Lys Ala Pro Ser Arg Gly Phe Val Val Arg Asp Ala Pro Trp
 1220 1225 1230
 Thr Ala Ser Ser Ser Glu Lys Ala Pro Asp Met Ser Ser Ser Glu
 1235 1240 1245
 Glu Phe Pro Ser Phe Gly Ala Gln Val Ala Pro Lys Thr Leu Pro
 1250 1255 1260
 Trp Gly Pro Lys Arg
 1265

<210> 32
 <211> 4128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32

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

ES 2 769 778 T3

65 70 75 80
 Cys Arg Glu Glu Ile₈₅ Leu Lys Phe Leu Cys₉₀ Ile Phe Leu Glu Lys₉₅ Met
 Gly Gln Lys Ile₁₀₀ Ala Pro Tyr Ser Val₁₀₅ Glu Ile Lys Asn Thr₁₁₀ Cys Thr
 Ser Val Tyr₁₁₅ Thr Lys Asp Arg Ala₁₂₀ Ala Lys Cys Lys Ile₁₂₅ Pro Ala Leu
 Asp Leu₁₃₀ Leu Ile Lys Leu Leu₁₃₅ Gln Thr Phe Arg Ser₁₄₀ Ser Arg Leu Met
 Asp₁₄₅ Glu Phe Lys Ile Gly₁₅₀ Glu Leu Phe Ser Lys₁₅₅ Phe Tyr Gly Glu Leu₁₆₀
 Ala Leu Lys Lys Lys₁₆₅ Ile Pro Asp Thr Val₁₇₀ Leu Glu Lys Val Tyr₁₇₅ Glu
 Leu Leu Gly Leu₁₈₀ Leu Gly Glu Val His₁₈₅ Pro Ser Glu Met Ile₁₉₀ Asn Asn
 Ala Glu Asn₁₉₅ Leu Phe Arg Ala Phe₂₀₀ Leu Gly Glu Leu Lys₂₀₅ Thr Gln Met
 Thr Ser₂₁₀ Ala Val Arg Glu Pro₂₁₅ Lys Leu Pro Val Leu₂₂₀ Ala Gly Cys Leu
 Lys₂₂₅ Gly Leu Ser Ser Leu₂₃₀ Leu Cys Asn Phe Thr₂₃₅ Lys Ser Met Glu Glu₂₄₀
 Asp Pro Gln Thr Ser₂₄₅ Arg Glu Ile Phe Asn₂₅₀ Phe Val Leu Lys Ala₂₅₅ Ile
 Arg Pro Gln Ile₂₆₀ Asp Leu Lys Arg Tyr₂₆₅ Ala Val Pro Ser Ala₂₇₀ Gly Leu
 Arg Leu Phe₂₇₅ Ala Leu His Ala Ser₂₈₀ Gln Phe Ser Thr Cys₂₈₅ Leu Leu Asp
 Asn Tyr₂₉₀ Val Ser Leu Phe Glu₂₉₅ Val Leu Leu Lys Trp₃₀₀ Cys Ala His Thr
 Asn Val Glu Leu Lys Lys₃₁₀ Ala Ala Leu Ser Ala₃₁₅ Leu Glu Ser Phe Leu₃₂₀
 Lys Gln Val Ser Asn₃₂₅ Met Val Ala Lys Asn₃₃₀ Ala Glu Met His Lys₃₃₅ Asn
 Lys Leu Gln Tyr₃₄₀ Phe Met Glu Gln Phe₃₄₅ Tyr Gly Ile Ile Arg₃₅₀ Asn Val

ES 2 769 778 T3

Asp Ser Asn₃₅₅ Asn Lys Glu Leu Ser₃₆₀ Ile Ala Ile Arg Gly₃₆₅ Tyr Gly Leu
 Phe Ala₃₇₀ Gly Pro Cys Lys Val₃₇₅ Ile Asn Ala Lys Asp₃₈₀ Val Asp Phe Met
 Tyr Val₃₈₅ Glu Leu Ile Gln₃₉₀ Arg Cys Lys Gln Met₃₉₅ Phe Leu Thr Gln Thr₄₀₀
 Asp Thr Gly Asp₄₀₅ Arg Val Tyr Gln Met₄₁₀ Pro Ser Phe Leu Gln Ser₄₁₅
 Val Ala Ser Val₄₂₀ Leu Leu Tyr Leu Asp₄₂₅ Thr Val Pro Glu Val₄₃₀ Tyr Thr
 Pro Val₄₃₅ Leu Glu His Leu Val Val₄₄₀ Met Gln Ile Asp Ser₄₄₅ Phe Pro Gln
 Tyr Ser₄₅₀ Pro Lys Met Gln Leu₄₅₅ Val Cys Cys Arg Ala₄₆₀ Ile Val Lys Val
 Phe Leu Ala Leu Ala₄₇₀ Lys Gly Pro Val Leu₄₇₅ Arg Asn Cys Ile Ser₄₈₀
 Thr Val Val His Gln₄₈₅ Gly Leu Ile Arg Ile₄₉₀ Cys Ser Lys Pro Val Val₄₉₅
 Leu Pro Lys Gly₅₀₀ Pro Glu Ser Glu Ser₅₀₅ Glu Asp His Arg Ala₅₁₀ Ser Gly
 Glu Val Arg₅₁₅ Thr Gly Lys Trp Lys₅₂₀ Val Pro Thr Tyr Lys₅₂₅ Asp Tyr Val
 Asp Leu₅₃₀ Phe Arg His Leu Leu₅₃₅ Ser Ser Asp Gln Met₅₄₀ Met Asp Ser Ile
 Leu Ala Asp Glu Ala Phe₅₅₀ Phe Ser Val Asn Ser₅₅₅ Ser Ser Glu Ser Leu₅₆₀
 Asn His Leu Leu Tyr₅₆₅ Asp Glu Phe Val Lys₅₇₀ Ser Val Leu Lys Ile Val₅₇₅
 Glu Lys Leu Asp₅₈₀ Leu Thr Leu Glu Ile₅₈₅ Gln Thr Val Gly Glu₅₉₀ Gln Glu
 Asn Gly Asp₅₉₅ Glu Ala Pro Gly Val₆₀₀ Trp Met Ile Pro Thr₆₀₅ Ser Asp Pro
 Ala Ala₆₁₀ Asn Leu His Pro Ala₆₁₅ Lys Pro Lys Asp Phe₆₂₀ Ser Ala Phe Ile

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Pro Phe Arg Glu Met Lys Pro Val Ile Phe Leu Asp Val Phe Leu Pro
 900 905 910
 Arg Val Thr Glu Leu Ala Leu Thr Ala Ser Asp Arg Gln Thr Lys Val
 915 920 925
 Ala Ala Cys Glu Leu Leu His Ser Met Val Met Phe Met Leu Gly Lys
 930 935 940
 Ala Thr Gln Met Pro Glu Gly Gly Gln Gly Ala Pro Pro Met Tyr Gln
 945 950 955 960
 Leu Tyr Lys Arg Thr Phe Pro Val Leu Leu Arg Leu Ala Cys Asp Val
 965 970 975
 Asp Gln Val Thr Arg Gln Leu Tyr Glu Pro Leu Val Met Gln Leu Ile
 980 985 990
 His Trp Phe Thr Asn Asn Lys Lys Phe Glu Ser Gln Asp Thr Val Ala
 995 1000 1005
 Leu Leu Glu Ala Ile Leu Asp Gly Ile Val Asp Pro Val Asp Ser
 1010 1015 1020
 Thr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Arg Cys Ile Arg Glu Phe Leu Lys
 1025 1030 1035
 Trp Ser Ile Lys Gln Ile Thr Pro Gln Gln Gln Glu Lys Ser Pro
 1040 1045 1050
 Val Asn Thr Lys Ser Leu Phe Lys Arg Leu Tyr Ser Leu Ala Leu
 1055 1060 1065
 His Pro Asn Ala Phe Lys Arg Leu Gly Ala Ser Leu Ala Phe Asn
 1070 1075 1080
 Asn Ile Tyr Arg Glu Phe Arg Glu Glu Glu Ser Leu Val Glu Gln
 1085 1090 1095
 Phe Val Phe Glu Ala Leu Val Ile Tyr Met Glu Ser Leu Ala Leu
 1100 1105 1110
 Ala His Ala Asp Glu Lys Ser Leu Gly Thr Ile Gln Gln Cys Cys
 1115 1120 1125
 Asp Ala Ile Asp His Leu Cys Arg Ile Ile Glu Lys Lys His Val
 1130 1135 1140
 Ser Leu Asn Lys Ala Lys Lys Arg Arg Leu Pro Arg Gly Phe Pro
 1145 1150 1155
 Pro Ser Ala Ser Leu Cys Leu Leu Asp Leu Val Lys Trp Leu Leu

ES 2 769 778 T3

1160						1165						1170
Ala	His	Cys	Gly	Arg	Pro	Gln	Thr	Glu	Cys	Arg	His	Lys Ser Ile
	1175					1180					1185	
Glu	Leu	Phe	Tyr	Lys	Phe	Val	Pro	Leu	Leu	Pro	Gly	Asn Arg Ser
	1190					1195					1200	
Pro	Asn	Leu	Trp	Leu	Lys	Asp	Val	Leu	Lys	Glu	Glu	Gly Val Ser
	1205					1210					1215	
Phe	Leu	Ile	Asn	Thr	Phe	Glu	Gly	Gly	Gly	Cys	Gly	Gln Pro Ser
	1220					1225					1230	
Gly	Ile	Leu	Ala	Gln	Pro	Thr	Leu	Leu	Tyr	Leu	Arg	Gly Pro Phe
	1235					1240					1245	
Ser	Leu	Gln	Ala	Thr	Leu	Cys	Trp	Leu	Asp	Leu	Leu	Leu Ala Ala
	1250					1255					1260	
Leu	Glu	Cys	Tyr	Asn	Thr	Phe	Ile	Gly	Glu	Arg	Thr	Val Gly Ala
	1265					1270					1275	
Leu	Gln	Val	Leu	Gly	Thr	Glu	Ala	Gln	Ser	Ser	Leu	Leu Lys Ala
	1280					1285					1290	
Val	Ala	Phe	Phe	Leu	Glu	Ser	Ile	Ala	Met	His	Asp	Ile Ile Ala
	1295					1300					1305	
Ala	Glu	Lys	Cys	Phe	Gly	Thr	Gly	Ala	Ala	Gly	Asn	Arg Thr Ser
	1310					1315					1320	
Pro	Gln	Glu	Gly	Glu	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Ser	Lys	Cys	Thr Val Val
	1325					1330					1335	
Val	Arg	Ile	Met	Glu	Phe	Thr	Thr	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr Ser Pro
	1340					1345					1350	
Glu	Gly	Trp	Lys	Leu	Leu	Lys	Lys	Asp	Leu	Cys	Asn	Thr His Leu
	1355					1360					1365	
Met	Arg	Val	Leu	Val	Gln	Thr	Leu	Cys	Glu	Pro	Ala	Ser Ile Gly
	1370					1375					1380	
Phe	Asn	Ile	Gly	Asp	Val	Gln	Val	Met	Ala	His	Leu	Pro Asp Val
	1385					1390					1395	
Cys	Val	Asn	Leu	Met	Lys	Ala	Leu	Lys	Met	Ser	Pro	Tyr Lys Asp
	1400					1405					1410	
Ile	Leu	Glu	Thr	His	Leu	Arg	Glu	Lys	Ile	Thr	Ala	Gln Ser Ile
	1415					1420					1425	

ES 2 769 778 T3

Glu	Glu	Leu	Cys	Ala	Val	Asn	Leu	Tyr	Gly	Pro	Asp	Ala	Gln	Val
	1430					1435					1440			
Asp	Arg	Ser	Arg	Leu	Ala	Ala	Val	Val	Ser	Ala	Cys	Lys	Gln	Leu
	1445					1450					1455			
His	Arg	Ala	Gly	Leu	Leu	His	Asn	Ile	Leu	Pro	Ser	Gln	Ser	Thr
	1460					1465					1470			
Asp	Leu	His	His	Ser	Val	Gly	Thr	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Tyr
	1475					1480					1485			
Lys	Gly	Ile	Ala	Pro	Gly	Asp	Glu	Arg	Gln	Cys	Leu	Pro	Ser	Leu
	1490					1495					1500			
Asp	Leu	Ser	Cys	Lys	Gln	Leu	Ala	Ser	Gly	Leu	Leu	Glu	Leu	Ala
	1505					1510					1515			
Phe	Ala	Phe	Gly	Gly	Leu	Cys	Glu	Arg	Leu	Val	Ser	Leu	Leu	Leu
	1520					1525					1530			
Asn	Pro	Ala	Val	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Gln	Gly
	1535					1540					1545			
Ser	Val	Ile	His	Phe	Ser	His	Gly	Glu	Tyr	Phe	Tyr	Ser	Leu	Phe
	1550					1555					1560			
Ser	Glu	Thr	Ile	Asn	Thr	Glu	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Leu	Ala
	1565					1570					1575			
Val	Leu	Glu	Leu	Met	Gln	Ser	Ser	Val	Asp	Asn	Thr	Lys	Met	Val
	1580					1585					1590			
Ser	Ala	Val	Leu	Asn	Gly	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Phe	Arg	Glu	Arg
	1595					1600					1605			
Ala	Asn	Gln	Lys	His	Gln	Gly	Leu	Lys	Leu	Ala	Thr	Thr	Ile	Leu
	1610					1615					1620			
Gln	His	Trp	Lys	Lys	Cys	Asp	Ser	Trp	Trp	Ala	Lys	Asp	Ser	Pro
	1625					1630					1635			
Leu	Glu	Thr	Lys	Met	Ala	Val	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	Lys	Ile	Leu
	1640					1645					1650			
Gln	Ile	Asp	Ser	Ser	Val	Ser	Phe	Asn	Thr	Ser	His	Gly	Ser	Phe
	1655					1660					1665			
Pro	Glu	Val	Phe	Thr	Thr	Tyr	Ile	Ser	Leu	Leu	Ala	Asp	Thr	Lys
	1670					1675					1680			

ES 2 769 778 T3

Leu 1685	Asp	Leu	His	Leu	Lys	Gly 1690	Gln	Ala	Val	Thr	Leu 1695	Leu	Pro	Phe
Phe 1700	Thr	Ser	Leu	Thr	Gly	Gly 1705	Ser	Leu	Glu	Glu	Leu 1710	Arg	Arg	Val
Leu 1715	Glu	Gln	Leu	Ile	Val	Ala 1720	His	Phe	Pro	Met	Gln 1725	Ser	Arg	Glu
Phe 1730	Pro	Pro	Gly	Thr	Pro	Arg 1735	Phe	Asn	Asn	Tyr	Val 1740	Asp	Cys	Met
Lys 1745	Lys	Phe	Leu	Asp	Ala	Leu 1750	Glu	Leu	Ser	Gln	Ser 1755	Pro	Met	Leu
Leu 1760	Glu	Leu	Met	Thr	Glu	Val 1765	Leu	Cys	Arg	Glu	Gln 1770	Gln	His	Val
Met 1775	Glu	Glu	Leu	Phe	Gln	Ser 1780	Ser	Phe	Arg	Arg	Ile 1785	Ala	Arg	Arg
Gly 1790	Ser	Cys	Val	Thr	Gln	Val 1795	Gly	Leu	Leu	Glu	Ser 1800	Val	Tyr	Glu
Met 1805	Phe	Arg	Lys	Asp	Asp	Pro 1810	Arg	Leu	Ser	Phe	Thr 1815	Arg	Gln	Ser
Phe 1820	Val	Asp	Arg	Ser	Leu	Leu 1825	Thr	Leu	Leu	Trp	His 1830	Cys	Ser	Leu
Asp 1835	Ala	Leu	Arg	Glu	Phe	Phe 1840	Ser	Thr	Ile	Val	Val 1845	Asp	Ala	Ile
Asp 1850	Val	Leu	Lys	Ser	Arg	Phe 1855	Thr	Lys	Leu	Asn	Glu 1860	Ser	Thr	Phe
Asp 1865	Thr	Gln	Ile	Thr	Lys	Lys 1870	Met	Gly	Tyr	Tyr	Lys 1875	Ile	Leu	Asp
Val 1880	Met	Tyr	Ser	Arg	Leu	Pro 1885	Lys	Asp	Asp	Val	His 1890	Ala	Lys	Glu
Ser 1895	Lys	Ile	Asn	Gln	Val	Phe 1900	His	Gly	Ser	Cys	Ile 1905	Thr	Glu	Gly
Asn 1910	Glu	Leu	Thr	Lys	Thr	Leu 1915	Ile	Lys	Leu	Cys	Tyr 1920	Asp	Ala	Phe
Thr 1925	Glu	Asn	Met	Ala	Gly	Glu 1930	Asn	Gln	Leu	Leu	Glu 1935	Arg	Arg	Arg

ES 2 769 778 T3

Leu Tyr His Cys Ala Ala Tyr Asn Cys Ala Ile Ser Val Ile Cys
 1940 1945 1950
 Cys Val Phe Asn Glu Leu Lys Phe Tyr Gln Gly Phe Leu Phe Ser
 1955 1960 1965
 Glu Lys Pro Glu Lys Asn Leu Leu Ile Phe Glu Asn Leu Ile Asp
 1970 1975 1980
 Leu Lys Arg Arg Tyr Asn Phe Pro Val Glu Val Glu Val Pro Met
 1985 1990 1995
 Glu Arg Lys Lys Lys Tyr Ile Glu Ile Arg Lys Glu Ala Arg Glu
 2000 2005 2010
 Ala Ala Asn Gly Asp Ser Asp Gly Pro Ser Tyr Met Ser Ser Leu
 2015 2020 2025
 Ser Tyr Leu Ala Asp Ser Thr Leu Ser Glu Glu Met Ser Gln Phe
 2030 2035 2040
 Asp Phe Ser Thr Gly Val Gln Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Gln Asp
 2045 2050 2055
 Pro Arg Pro Ala Thr Gly Arg Phe Arg Arg Arg Glu Gln Arg Asp
 2060 2065 2070
 Pro Thr Val His Asp Asp Val Leu Glu Leu Glu Met Asp Glu Leu
 2075 2080 2085
 Asn Arg His Glu Cys Met Ala Pro Leu Thr Ala Leu Val Lys His
 2090 2095 2100
 Met His Arg Ser Leu Gly Pro Pro Gln Gly Glu Glu Asp Ser Val
 2105 2110 2115
 Pro Arg Asp Leu Pro Ser Trp Met Lys Phe Leu His Gly Lys Leu
 2120 2125 2130
 Gly Asn Pro Ile Val Pro Leu Asn Ile Arg Leu Phe Leu Ala Lys
 2135 2140 2145
 Leu Val Ile Asn Thr Glu Glu Val Phe Arg Pro Tyr Ala Lys His
 2150 2155 2160
 Trp Leu Ser Pro Leu Leu Gln Leu Ala Ala Ser Glu Asn Asn Gly
 2165 2170 2175
 Gly Glu Gly Ile His Tyr Met Val Val Glu Ile Val Ala Thr Ile
 2180 2185 2190
 Leu Ser Trp Thr Gly Leu Ala Thr Pro Thr Gly Val Pro Lys Asp

ES 2 769 778 T3

2195						2200						2205
Glu Val	Leu Ala	Asn Arg	Leu	Leu Asn	Phe Leu	Met	Lys His	Val				
2210			2215			2220						
Phe His	Pro Lys	Arg Ala	Val	Phe Arg	His Asn	Leu	Glu Ile	Ile				
2225			2230			2235						
Lys Thr	Leu Val	Glu Cys	Trp	Lys Asp	Cys Leu	Ser	Ile Pro	Tyr				
2240			2245			2250						
Arg Leu	Ile Phe	Glu Lys	Phe	Ser Gly	Lys Asp	Pro	Asn Ser	Lys				
2255			2260			2265						
Asp Asn	Ser Val	Gly Ile	Gln	Leu Leu	Gly Ile	Val	Met Ala	Asn				
2270			2275			2280						
Asp Leu	Pro Pro	Tyr Asp	Pro	Gln Cys	Gly Ile	Gln	Ser Ser	Glu				
2285			2290			2295						
Tyr Phe	Gln Ala	Leu Val	Asn	Asn Met	Ser Phe	Val	Arg Tyr	Lys				
2300			2305			2310						
Glu Val	Tyr Ala	Ala Ala	Ala	Glu Val	Leu Gly	Leu	Ile Leu	Arg				
2315			2320			2325						
Tyr Val	Met Glu	Arg Lys	Asn	Ile Leu	Glu Glu	Ser	Leu Cys	Glu				
2330			2335			2340						
Leu Val	Ala Lys	Gln Leu	Lys	Gln His	Gln Asn	Thr	Met Glu	Asp				
2345			2350			2355						
Lys Phe	Ile Val	Cys Leu	Asn	Lys Val	Thr Lys	Ser	Phe Pro	Pro				
2360			2365			2370						
Leu Ala	Asp Arg	Phe Met	Asn	Ala Val	Phe Phe	Leu	Leu Pro	Lys				
2375			2380			2385						
Phe His	Gly Val	Leu Lys	Thr	Leu Cys	Leu Glu	Val	Val Leu	Cys				
2390			2395			2400						
Arg Val	Glu Gly	Met Thr	Glu	Leu Tyr	Phe Gln	Leu	Lys Ser	Lys				
2405			2410			2415						
Asp Phe	Val Gln	Val Met	Arg	His Arg	Asp Asp	Glu	Arg Gln	Lys				
2420			2425			2430						
Val Cys	Leu Asp	Ile Ile	Tyr	Lys Met	Met Pro	Lys	Leu Lys	Pro				
2435			2440			2445						
Val Glu	Leu Arg	Glu Leu	Leu	Asn Pro	Val Val	Glu	Phe Val	Ser				
2450			2455			2460						

ES 2 769 778 T3

His	Pro	Ser	Thr	Thr	Cys	Arg	Glu	Gln	Met	Tyr	Asn	Ile	Leu	Met
	2465					2470					2475			
Trp	Ile	His	Asp	Asn	Tyr	Arg	Asp	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Asp	Asn
	2480					2485					2490			
Asp	Ser	Gln	Glu	Ile	Phe	Lys	Leu	Ala	Lys	Asp	Val	Leu	Ile	Gln
	2495					2500					2505			
Gly	Leu	Ile	Asp	Glu	Asn	Pro	Gly	Leu	Gln	Leu	Ile	Ile	Arg	Asn
	2510					2515					2520			
Phe	Trp	Ser	His	Glu	Thr	Arg	Leu	Pro	Ser	Asn	Thr	Leu	Asp	Arg
	2525					2530					2535			
Leu	Leu	Ala	Leu	Asn	Ser	Leu	Tyr	Ser	Pro	Lys	Ile	Glu	Val	His
	2540					2545					2550			
Phe	Leu	Ser	Leu	Ala	Thr	Asn	Phe	Leu	Leu	Glu	Met	Thr	Ser	Met
	2555					2560					2565			
Ser	Pro	Asp	Tyr	Pro	Asn	Pro	Met	Phe	Glu	His	Pro	Leu	Ser	Glu
	2570					2575					2580			
Cys	Glu	Phe	Gln	Glu	Tyr	Thr	Ile	Asp	Ser	Asp	Trp	Arg	Phe	Arg
	2585					2590					2595			
Ser	Thr	Val	Leu	Thr	Pro	Met	Phe	Val	Glu	Thr	Gln	Ala	Ser	Gln
	2600					2605					2610			
Gly	Thr	Leu	Gln	Thr	Arg	Thr	Gln	Glu	Gly	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg
	2615					2620					2625			
Trp	Pro	Val	Ala	Gly	Gln	Ile	Arg	Ala	Thr	Gln	Gln	Gln	His	Asp
	2630					2635					2640			
Phe	Thr	Leu	Thr	Gln	Thr	Ala	Asp	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Asp	Trp
	2645					2650					2655			
Leu	Thr	Gly	Ser	Ser	Thr	Asp	Pro	Leu	Val	Asp	His	Thr	Ser	Pro
	2660					2665					2670			
Ser	Ser	Asp	Ser	Leu	Leu	Phe	Ala	His	Lys	Arg	Ser	Glu	Arg	Leu
	2675					2680					2685			
Gln	Arg	Ala	Pro	Leu	Lys	Ser	Val	Gly	Pro	Asp	Phe	Gly	Lys	Lys
	2690					2695					2700			
Arg	Leu	Gly	Leu	Pro	Gly	Asp	Glu	Val	Asp	Asn	Lys	Val	Lys	Gly
	2705					2710					2715			

ES 2 769 778 T3

Ala	Ala	Gly	Arg	Thr	Asp	Leu	Leu	Arg	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Met
	2720					2725					2730			
Arg	Asp	Gln	Glu	Lys	Leu	Ser	Leu	Met	Tyr	Ala	Arg	Lys	Gly	Val
	2735					2740					2745			
Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Glu	Lys	Glu	Ile	Lys	Ser	Glu	Leu	Lys	Met
	2750					2755					2760			
Lys	Gln	Asp	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Arg	His	Gly
	2765					2770					2775			
Asp	Leu	Pro	Asp	Ile	Gln	Ile	Lys	His	Ser	Ser	Leu	Ile	Thr	Pro
	2780					2785					2790			
Leu	Gln	Ala	Val	Ala	Gln	Arg	Asp	Pro	Ile	Ile	Ala	Lys	Gln	Leu
	2795					2800					2805			
Phe	Ser	Ser	Leu	Phe	Ser	Gly	Ile	Leu	Lys	Glu	Met	Asp	Lys	Phe
	2810					2815					2820			
Lys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Asn	Asn	Ile	Thr	Gln	Lys	Leu	Leu	Gln
	2825					2830					2835			
Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	Leu	Asn	Thr	Thr	Phe	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro
	2840					2845					2850			
Phe	Val	Ser	Cys	Ile	Gln	Asp	Ile	Ser	Cys	Gln	His	Ala	Ala	Leu
	2855					2860					2865			
Leu	Ser	Leu	Asp	Pro	Ala	Ala	Val	Ser	Ala	Gly	Cys	Leu	Ala	Ser
	2870					2875					2880			
Leu	Gln	Gln	Pro	Val	Gly	Ile	Arg	Leu	Leu	Glu	Glu	Ala	Leu	Leu
	2885					2890					2895			
Arg	Leu	Leu	Pro	Ala	Glu	Leu	Pro	Ala	Lys	Arg	Val	Arg	Gly	Lys
	2900					2905					2910			
Ala	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	Arg	Trp	Val	Glu	Leu	Ala	Lys
	2915					2920					2925			
Leu	Tyr	Arg	Ser	Ile	Gly	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Arg	Gly	Ile	Phe
	2930					2935					2940			
Thr	Ser	Glu	Ile	Gly	Thr	Lys	Gln	Ile	Thr	Gln	Ser	Ala	Leu	Leu
	2945					2950					2955			
Ala	Glu	Ala	Arg	Ser	Asp	Tyr	Ser	Glu	Ala	Ala	Lys	Gln	Tyr	Asp
	2960					2965					2970			

ES 2 769 778 T3

Glu	Ala	Leu	Asn	Lys	Gln	Asp	Trp	Val	Asp	Gly	Glu	Pro	Thr	Glu
2975	2975					2980					2985			
Ala	Glu	Lys	Asp	Phe	Trp	Glu	Leu	Ala	Ser	Leu	Asp	Cys	Tyr	Asn
2990	2990					2995					3000			
His	Leu	Ala	Glu	Trp	Lys	Ser	Leu	Glu	Tyr	Cys	Ser	Thr	Ala	Ser
3005	3005					3010					3015			
Ile	Asp	Ser	Glu	Asn	Pro	Pro	Asp	Leu	Asn	Lys	Ile	Trp	Ser	Glu
3020	3020					3025					3030			
Pro	Phe	Tyr	Gln	Glu	Thr	Tyr	Leu	Pro	Tyr	Met	Ile	Arg	Ser	Lys
3035	3035					3040					3045			
Leu	Lys	Leu	Leu	Leu	Gln	Gly	Glu	Ala	Asp	Gln	Ser	Leu	Leu	Thr
3050	3050					3055					3060			
Phe	Ile	Asp	Lys	Ala	Met	His	Gly	Glu	Leu	Gln	Lys	Ala	Ile	Leu
3065	3065					3070					3075			
Glu	Leu	His	Tyr	Ser	Gln	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Tyr	Leu	Leu	Gln
3080	3080					3085					3090			
Asp	Asp	Val	Asp	Arg	Ala	Lys	Tyr	Tyr	Ile	Gln	Asn	Gly	Ile	Gln
3095	3095					3100					3105			
Ser	Phe	Met	Gln	Asn	Tyr	Ser	Ser	Ile	Asp	Val	Leu	Leu	His	Gln
3110	3110					3115					3120			
Ser	Arg	Leu	Thr	Lys	Leu	Gln	Ser	Val	Gln	Ala	Leu	Thr	Glu	Ile
3125	3125					3130					3135			
Gln	Glu	Phe	Ile	Ser	Phe	Ile	Ser	Lys	Gln	Gly	Asn	Leu	Ser	Ser
3140	3140					3145					3150			
Gln	Val	Pro	Leu	Lys	Arg	Leu	Leu	Asn	Thr	Trp	Thr	Asn	Arg	Tyr
3155	3155					3160					3165			
Pro	Asp	Ala	Lys	Met	Asp	Pro	Met	Asn	Ile	Trp	Asp	Asp	Ile	Ile
3170	3170					3175					3180			
Thr	Asn	Arg	Cys	Phe	Phe	Leu	Ser	Lys	Ile	Glu	Glu	Lys	Leu	Thr
3185	3185					3190					3195			
Pro	Leu	Pro	Glu	Asp	Asn	Ser	Met	Asn	Val	Asp	Gln	Asp	Gly	Asp
3200	3200					3205					3210			
Pro	Ser	Asp	Arg	Met	Glu	Val	Gln	Glu	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile	Ser
3215	3215					3220					3225			
Ser	Leu	Ile	Arg	Ser	Cys	Lys	Phe	Ser	Met	Lys	Met	Lys	Met	Ile

ES 2 769 778 T3

3230						3235					3240			
Asp	Ser	Ala	Arg	Lys	Gln	Asn	Asn	Phe	Ser	Leu	Ala	Met	Lys	Leu
	3245					3250					3255			
Leu	Lys	Glu	Leu	His	Lys	Glu	Ser	Lys	Thr	Arg	Asp	Asp	Trp	Leu
	3260					3265					3270			
Val	Ser	Trp	Val	Gln	Ser	Tyr	Cys	Arg	Leu	Ser	His	Cys	Arg	Ser
	3275					3280					3285			
Arg	Ser	Gln	Gly	Cys	Ser	Glu	Gln	Val	Leu	Thr	Val	Leu	Lys	Thr
	3290					3295					3300			
Val	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Asn	Asn	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Lys
	3305					3310					3315			
Asn	Ile	Leu	Ala	Phe	Arg	Asp	Gln	Asn	Ile	Leu	Leu	Gly	Thr	Thr
	3320					3325					3330			
Tyr	Arg	Ile	Ile	Ala	Asn	Ala	Leu	Ser	Ser	Glu	Pro	Ala	Cys	Leu
	3335					3340					3345			
Ala	Glu	Ile	Glu	Glu	Asp	Lys	Ala	Arg	Arg	Ile	Leu	Glu	Leu	Ser
	3350					3355					3360			
Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Lys	Val	Ile	Ala	Gly	Leu	Tyr
	3365					3370					3375			
Gln	Arg	Ala	Phe	Gln	His	Leu	Ser	Glu	Ala	Val	Gln	Ala	Ala	Glu
	3380					3385					3390			
Glu	Glu	Ala	Gln	Pro	Pro	Ser	Trp	Ser	Cys	Gly	Pro	Ala	Ala	Gly
	3395					3400					3405			
Val	Ile	Asp	Ala	Tyr	Met	Thr	Leu	Ala	Asp	Phe	Cys	Asp	Gln	Gln
	3410					3415					3420			
Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Asn	Ala	Ser	Val	Ile	Asp	Ser	Ala	Glu
	3425					3430					3435			
Leu	Gln	Ala	Tyr	Pro	Ala	Leu	Val	Val	Glu	Lys	Met	Leu	Lys	Ala
	3440					3445					3450			
Leu	Lys	Leu	Asn	Ser	Asn	Glu	Ala	Arg	Leu	Lys	Phe	Pro	Arg	Leu
	3455					3460					3465			
Leu	Gln	Ile	Ile	Glu	Arg	Tyr	Pro	Glu	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Met
	3470					3475					3480			
Thr	Lys	Glu	Ile	Ser	Ser	Val	Pro	Cys	Trp	Gln	Phe	Ile	Ser	Trp
	3485					3490					3495			

ES 2 769 778 T3

Ile	Ser	His	Met	Val	Ala	Leu	Leu	Asp	Lys	Asp	Gln	Ala	Val	Ala
	3500					3505					3510			
Val	Gln	His	Ser	Val	Glu	Glu	Ile	Thr	Asp	Asn	Tyr	Pro	Gln	Ala
	3515					3520					3525			
Ile	Val	Tyr	Pro	Phe	Ile	Ile	Ser	Ser	Glu	Ser	Tyr	Ser	Phe	Lys
	3530					3535					3540			
Asp	Thr	Ser	Thr	Gly	His	Lys	Asn	Lys	Glu	Phe	Val	Ala	Arg	Ile
	3545					3550					3555			
Lys	Ser	Lys	Leu	Asp	Gln	Gly	Gly	Val	Ile	Gln	Asp	Phe	Ile	Asn
	3560					3565					3570			
Ala	Leu	Asp	Gln	Leu	Ser	Asn	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Lys	Asp	Trp
	3575					3580					3585			
Ser	Asn	Asp	Val	Arg	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Thr	Pro	Val	Asn	Lys
	3590					3595					3600			
Lys	Asn	Ile	Glu	Lys	Met	Tyr	Glu	Arg	Met	Tyr	Ala	Ala	Leu	Gly
	3605					3610					3615			
Asp	Pro	Lys	Ala	Pro	Gly	Leu	Gly	Ala	Phe	Arg	Arg	Lys	Phe	Ile
	3620					3625					3630			
Gln	Thr	Phe	Gly	Lys	Glu	Phe	Asp	Lys	His	Phe	Gly	Lys	Gly	Gly
	3635					3640					3645			
Ser	Lys	Leu	Leu	Arg	Met	Lys	Leu	Ser	Asp	Phe	Asn	Asp	Ile	Thr
	3650					3655					3660			
Asn	Met	Leu	Leu	Leu	Lys	Met	Asn	Lys	Asp	Ser	Lys	Pro	Pro	Gly
	3665					3670					3675			
Asn	Leu	Lys	Glu	Cys	Ser	Pro	Trp	Met	Ser	Asp	Phe	Lys	Val	Glu
	3680					3685					3690			
Phe	Leu	Arg	Asn	Glu	Leu	Glu	Ile	Pro	Gly	Gln	Tyr	Asp	Gly	Arg
	3695					3700					3705			
Gly	Lys	Pro	Leu	Pro	Glu	Tyr	His	Val	Arg	Ile	Ala	Gly	Phe	Asp
	3710					3715					3720			
Glu	Arg	Val	Thr	Val	Met	Ala	Ser	Leu	Arg	Arg	Pro	Lys	Arg	Ile
	3725					3730					3735			
Ile	Ile	Arg	Gly	His	Asp	Glu	Arg	Glu	His	Pro	Phe	Leu	Val	Lys
	3740					3745					3750			

ES 2 769 778 T3

Gly	Gly	Glu	Asp	Leu	Arg	Gln	Asp	Gln	Arg	Val	Glu	Gln	Leu	Phe
	3755					3760					3765			
Gln	Val	Met	Asn	Gly	Ile	Leu	Ala	Gln	Asp	Ser	Ala	Cys	Ser	Gln
	3770					3775					3780			
Arg	Ala	Leu	Gln	Leu	Arg	Thr	Tyr	Ser	Val	Val	Pro	Met	Thr	Ser
	3785					3790					3795			
Arg	Leu	Gly	Leu	Ile	Glu	Trp	Leu	Glu	Asn	Thr	Val	Thr	Leu	Lys
	3800					3805					3810			
Asp	Leu	Leu	Leu	Asn	Thr	Met	Ser	Gln	Glu	Glu	Lys	Ala	Ala	Tyr
	3815					3820					3825			
Leu	Ser	Asp	Pro	Arg	Ala	Pro	Pro	Cys	Glu	Tyr	Lys	Asp	Trp	Leu
	3830					3835					3840			
Thr	Lys	Met	Ser	Gly	Lys	His	Asp	Val	Gly	Ala	Tyr	Met	Leu	Met
	3845					3850					3855			
Tyr	Lys	Gly	Ala	Asn	Arg	Thr	Glu	Thr	Val	Thr	Ser	Phe	Arg	Lys
	3860					3865					3870			
Arg	Glu	Ser	Lys	Val	Pro	Ala	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Ala	Phe	Val
	3875					3880					3885			
Arg	Met	Ser	Thr	Ser	Pro	Glu	Ala	Phe	Leu	Ala	Leu	Arg	Ser	His
	3890					3895					3900			
Phe	Ala	Ser	Ser	His	Ala	Leu	Ile	Cys	Ile	Ser	His	Trp	Ile	Leu
	3905					3910					3915			
Gly	Ile	Gly	Asp	Arg	His	Leu	Asn	Asn	Phe	Met	Val	Ala	Met	Glu
	3920					3925					3930			
Thr	Gly	Gly	Val	Ile	Gly	Ile	Asp	Phe	Gly	His	Ala	Phe	Gly	Ser
	3935					3940					3945			
Ala	Thr	Gln	Phe	Leu	Pro	Val	Pro	Glu	Leu	Met	Pro	Phe	Arg	Leu
	3950					3955					3960			
Thr	Arg	Gln	Phe	Ile	Asn	Leu	Met	Leu	Pro	Met	Lys	Glu	Thr	Gly
	3965					3970					3975			
Leu	Met	Tyr	Ser	Ile	Met	Val	His	Ala	Leu	Arg	Ala	Phe	Arg	Ser
	3980					3985					3990			
Asp	Pro	Gly	Leu	Leu	Thr	Asn	Thr	Met	Asp	Val	Phe	Val	Lys	Glu
	3995					4000					4005			

ES 2 769 778 T3

Pro Ser Phe Asp Trp Lys Asn Phe Glu Gln Lys Met Leu Lys Lys
4010 4015 4020

Gly Gly Ser Trp Ile Gln Glu Ile Asn Val Ala Glu Lys Asn Trp
4025 4030 4035

Tyr Pro Arg Gln Lys Ile Cys Tyr Ala Lys Arg Lys Leu Ala Gly
4040 4045 4050

Ala Asn Pro Ala Val Ile Thr Cys Asp Glu Leu Leu Leu Gly His
4055 4060 4065

Glu Lys Ala Pro Ala Phe Arg Asp Tyr Val Ala Val Ala Arg Gly
4070 4075 4080

Ser Lys Asp His Asn Ile Arg Ala Gln Glu Pro Glu Ser Gly Leu
4085 4090 4095

Ser Glu Glu Thr Gln Val Lys Cys Leu Met Asp Gln Ala Thr Asp
4100 4105 4110

Pro Asn Ile Leu Gly Arg Thr Trp Glu Gly Trp Glu Pro Trp Met
4115 4120 4125

<210> 33
<211> 445
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

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

Cys Ile Leu Ser Gly Ile Met Ser Val Asn Gly Lys Lys Val Leu His
20 25 30

Met Asp Arg Asn Pro Tyr Tyr Gly Gly Glu Ser Ala Ser Ile Thr Pro
35 40 45

Leu Glu Asp Leu Tyr Lys Arg Phe Lys Ile Pro Gly Ser Pro Pro Glu
50 55 60

Ser Met Gly Arg Gly Arg Asp Trp Asn Val Asp Leu Ile Pro Lys Phe
65 70 75 80

Leu Met Ala Asn Gly Gln Leu Val Lys Met Leu Leu Tyr Thr Glu Val
85 90 95

Thr Arg Tyr Leu Asp Phe Lys Val Thr Glu Gly Ser Phe Val Tyr Lys
100 105 110

Gly Gly Lys Ile Tyr Lys Val Pro Ser Thr Glu Ala Glu Ala Leu Ala
115 120 125

5

10

ES 2 769 778 T3

Ser Ser Leu Met Gly Leu Phe Glu Lys Arg Arg Phe Arg Lys Phe Leu
 130 135 140
 Val Tyr Val Ala Asn Phe Asp Glu Lys Asp Pro Arg Thr Phe Glu Gly
 145 150 155 160
 Ile Asp Pro Lys Lys Thr Thr Met Arg Asp Val Tyr Lys Lys Phe Asp
 165 170 175
 Leu Gly Gln Asp Val Ile Asp Phe Thr Gly His Ala Leu Ala Leu Tyr
 180 185 190
 Arg Thr Asp Asp Tyr Leu Asp Gln Pro Cys Tyr Glu Thr Ile Asn Arg
 195 200 205
 Ile Lys Leu Tyr Ser Glu Ser Leu Ala Arg Tyr Gly Lys Ser Pro Tyr
 210 215 220
 Leu Tyr Pro Leu Tyr Gly Leu Gly Glu Leu Pro Gln Gly Phe Ala Arg
 225 230 235 240
 Leu Ser Ala Ile Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Leu Asn Lys Pro Ile Glu
 245 250 255
 Glu Ile Ile Val Gln Asn Gly Lys Val Ile Gly Val Lys Ser Glu Gly
 260 265 270
 Glu Ile Ala Arg Cys Lys Gln Leu Ile Cys Asp Pro Ser Tyr Val Lys
 275 280 285
 Asp Arg Val Glu Lys Val Gly Gln Val Ile Arg Val Ile Cys Ile Leu
 290 295 300
 Ser His Pro Ile Lys Asn Thr Asn Asp Ala Asn Ser Cys Gln Ile Ile
 305 310 315 320
 Ile Pro Gln Asn Gln Val Asn Arg Lys Ser Asp Ile Tyr Val Cys Met
 325 330 335
 Ile Ser Phe Ala His Asn Val Ala Ala Gln Gly Lys Tyr Ile Ala Ile
 340 345 350
 Val Ser Thr Thr Val Glu Thr Lys Glu Pro Glu Lys Glu Ile Arg Pro
 355 360 365
 Ala Leu Glu Leu Leu Glu Pro Ile Glu Gln Lys Phe Val Ser Ile Ser
 370 375 380
 Asp Leu Leu Val Pro Lys Asp Leu Gly Thr Glu Ser Gln Ile Phe Ile
 385 390 395 400

ES 2 769 778 T3

Ser Arg Thr Tyr Asp Ala Thr Thr His Phe Glu Thr Thr Cys Asp Asp
405 410 415

Ile Lys Asn Ile Tyr Lys Arg Met Thr Gly Ser Glu Phe Asp Phe Glu
420 425 430

Glu Met Lys Arg Lys Lys Asn Asp Ile Tyr Gly Glu Asp
435 440 445

<210> 34
<211> 529
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

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

Leu Arg Arg Leu Thr Pro Ser Ala Ser Leu Pro Pro Ala Gln Leu Leu
20 25 30

Leu Arg Ala Ala Pro Thr Ala Val His Pro Val Arg Asp Tyr Ala Ala
35 40 45

Gln Thr Ser Pro Ser Pro Lys Ala Gly Ala Ala Thr Gly Arg Ile Val
50 55 60

Ala Val Ile Gly Ala Val Val Asp Val Gln Phe Asp Glu Gly Leu Pro
65 70 75 80

Pro Ile Leu Asn Ala Leu Glu Val Gln Gly Arg Glu Thr Arg Leu Val
85 90 95

Leu Glu Val Ala Gln His Leu Gly Glu Ser Thr Val Arg Thr Ile Ala
100 105 110

Met Asp Gly Thr Glu Gly Leu Val Arg Gly Gln Lys Val Leu Asp Ser
115 120 125

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

Met Asn Val Ile Gly Glu Pro Ile Asp Glu Arg Gly Pro Ile Lys Thr
145 150 155 160

Lys Gln Phe Ala Pro Ile His Ala Glu Ala Pro Glu Phe Met Glu Met
165 170 175

Ser Val Glu Gln Glu Ile Leu Val Thr Gly Ile Lys Val Val Asp Leu
180 185 190

Leu Ala Pro Tyr Ala Lys Gly Gly Lys Ile Gly Leu Phe Gly Gly Ala

ES 2 769 778 T3

195		200		205
Gly Val Gly Lys Thr Val Leu Ile Met Glu Leu Ile Asn Asn Val Ala	210	215	220	
Lys Ala His Gly Gly Tyr Ser Val Phe Ala Gly Val Gly Glu Arg Thr	225	230	235	240
Arg Glu Gly Asn Asp Leu Tyr His Glu Met Ile Glu Ser Gly Val Ile	245	250	255	
Asn Leu Lys Asp Ala Thr Ser Lys Val Ala Leu Val Tyr Gly Gln Met	260	265	270	
Asn Glu Pro Pro Gly Ala Arg Ala Arg Val Ala Leu Thr Gly Leu Thr	275	280	285	
Val Ala Glu Tyr Phe Arg Asp Gln Glu Gly Gln Asp Val Leu Leu Phe	290	295	300	
Ile Asp Asn Ile Phe Arg Phe Thr Gln Ala Gly Ser Glu Val Ser Ala	305	310	315	320
Leu Leu Gly Arg Ile Pro Ser Ala Val Gly Tyr Gln Pro Thr Leu Ala	325	330	335	
Thr Asp Met Gly Thr Met Gln Glu Arg Ile Thr Thr Thr Lys Lys Gly	340	345	350	
Ser Ile Thr Ser Val Gln Ala Ile Tyr Val Pro Ala Asp Asp Leu Thr	355	360	365	
Asp Pro Ala Pro Ala Thr Thr Phe Ala His Leu Asp Ala Thr Thr Val	370	375	380	
Leu Ser Arg Ala Ile Ala Glu Leu Gly Ile Tyr Pro Ala Val Asp Pro	385	390	395	400
Leu Asp Ser Thr Ser Arg Ile Met Asp Pro Asn Ile Val Gly Ser Glu	405	410	415	
His Tyr Asp Val Ala Arg Gly Val Gln Lys Ile Leu Gln Asp Tyr Lys	420	425	430	
Ser Leu Gln Asp Ile Ile Ala Ile Leu Gly Met Asp Glu Leu Ser Glu	435	440	445	
Glu Asp Lys Leu Thr Val Ser Arg Ala Arg Lys Ile Gln Arg Phe Leu	450	455	460	
Ser Gln Pro Phe Gln Val Ala Glu Val Phe Thr Gly His Met Gly Lys	465	470	475	480

ES 2 769 778 T3

Leu Val Pro Leu Lys Glu Thr Ile Lys Gly Phe Gln Gln Ile Leu Ala
485 490 495

Gly Glu Tyr Asp His Leu Pro Glu Gln Ala Phe Tyr Met Val Gly Pro
500 505 510

Ile Glu Glu Ala Val Ala Lys Ala Asp Lys Leu Ala Glu Glu His Ser
515 520 525

Ser

<210> 35
<211> 1045
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Met Glu Gly Leu Glu Glu Ala Glu Ala Asn Cys Ser Val Ala Phe Ala
1 5 10 15

Glu Ala Gln Arg Trp Val Glu Ala Val Thr Glu Lys Asn Phe Glu Thr
20 25 30

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

Ile Asn Lys Leu Lys Pro Gly Val Ile Lys Lys Ile Asn Arg Leu Ser
50 55 60

Thr Pro Ile Ala Gly Leu Asp Asn Ile Asn Val Phe Leu Lys Ala Cys
65 70 75 80

Glu Gln Ile Gly Leu Lys Glu Ala Gln Leu Phe His Pro Gly Asp Leu
85 90 95

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

Arg Val Lys Asn Val Leu Ile Thr Leu Tyr Trp Leu Gly Arg Lys Ala
115 120 125

Gln Ser Asn Pro Tyr Tyr Asn Gly Pro His Leu Asn Leu Lys Ala Phe
130 135 140

Glu Asn Leu Leu Gly Gln Ala Leu Thr Lys Ala Leu Glu Asp Ser Ser
145 150 155 160

Phe Leu Lys Arg Ser Gly Arg Asp Ser Gly Tyr Gly Asp Ile Trp Cys
165 170 175

5

10

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Arg Tyr Gly Lys Ala Gly Ser Pro Glu Thr Lys Trp Ile Asp Ala Thr
 740 745 750
 Ser Gly Ile Tyr Asn Ser Glu Lys Ser Ser Asn Leu Ser Val Thr Thr
 755 760 765
 Asp Phe Ser Glu Ser Leu Gln Ser Ser Asn Ile Glu Ser Lys Glu Ile
 770 775 780
 Asn Gly Ile His Asp Glu Ser Asn Ala Phe Glu Ser Lys Ala Ser Glu
 785 790 795 800
 Ser Ile Ser Leu Lys Asn Leu Lys Arg Arg Ser Gln Phe Phe Glu Gln
 805 810 815
 Gly Ser Ser Asp Ser Val Val Pro Asp Leu Pro Val Pro Thr Ile Ser
 820 825 830
 Ala Pro Ser Arg Trp Val Trp Asp Gln Glu Glu Glu Arg Lys Arg Gln
 835 840 845
 Glu Arg Trp Gln Lys Glu Gln Asp Arg Leu Leu Gln Glu Lys Tyr Gln
 850 855 860
 Arg Glu Gln Glu Lys Leu Arg Glu Glu Trp Gln Arg Ala Lys Gln Glu
 865 870 875 880
 Ala Glu Arg Glu Asn Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Glu Leu Met Val Leu
 885 890 895
 Ser Ser Asn Ser Met Ser Leu Thr Thr Arg Glu Pro Ser Leu Ala Thr
 900 905 910
 Trp Glu Ala Thr Trp Ser Glu Gly Ser Lys Ser Ser Asp Arg Glu Gly
 915 920 925
 Thr Arg Ala Gly Glu Glu Glu Arg Arg Gln Pro Gln Glu Glu Val Val
 930 935 940
 His Glu Asp Gln Gly Lys Lys Pro Gln Asp Gln Leu Val Ile Glu Arg
 945 950 955 960
 Glu Arg Lys Trp Glu Gln Gln Leu Gln Glu Glu Gln Glu Gln Lys Arg
 965 970 975
 Leu Gln Ala Glu Ala Glu Glu Gln Lys Arg Pro Ala Glu Glu Gln Lys
 980 985 990
 Arg Gln Ala Glu Ile Glu Arg Glu Thr Ser Val Arg Ile Tyr Gln Tyr
 995 1000 1005

ES 2 769 778 T3

Arg Arg Pro Val Asp Ser Tyr Asp Ile Pro Lys Thr Glu Glu Ala
1010 1015 1020

Ser Ser Gly Phe Leu Pro Gly Asp Arg Asn Lys Ser Arg Ser Thr
1025 1030 1035

Thr Glu Leu Asp Asp Tyr Ser
1040 1045

<210> 36
<211> 759
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

5

Met Glu Ser Ser Pro Phe Asn Arg Arg Gln Trp Thr Ser Leu Ser Leu
1 5 10 15

Arg Val Thr Ala Lys Glu Leu Ser Leu Val Asn Lys Asn Lys Ser Ser
20 25 30

Ala Ile Val Glu Ile Phe Ser Lys Tyr Gln Lys Ala Ala Glu Glu Thr
35 40 45

Asn Met Glu Lys Lys Arg Ser Asn Thr Glu Asn Leu Ser Gln His Phe
50 55 60

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

Leu Gly Ala Glu Ser His Thr Asp Ser Leu Arg Asn Ser Ser Thr Glu
85 90 95

Ile Arg His Arg Ala Asp His Pro Pro Ala Glu Val Thr Ser His Ala
100 105 110

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

Arg Leu Arg Ser Pro Pro Glu Ala Leu Val Gln Gly Arg Tyr Pro His
130 135 140

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

Met Glu Asn Cys Leu Gly Glu Ser Arg His Glu Val Glu Lys Ser Glu
165 170 175

Ile Ser Glu Asn Thr Asp Ala Ser Gly Lys Ile Glu Lys Tyr Asn Val
180 185 190

10

Pro Leu Asn Arg Leu Lys Met Met Phe Glu Lys Gly Glu Pro Thr Gln

ES 2 769 778 T3

195	200	205
Thr Lys Ile Leu Arg Ala Gln Ser Arg Ser Ala Ser Gly Arg Lys Ile	210 215 220	
Ser Glu Asn Ser Tyr Ser Leu Asp Asp Leu Glu Ile Gly Pro Gly Gln	225 230 235 240	
Leu Ser Ser Ser Thr Phe Asp Ser Glu Lys Asn Glu Ser Arg Arg Asn	245 250 255	
Leu Glu Leu Pro Arg Leu Ser Glu Thr Ser Ile Lys Asp Arg Met Ala	260 265 270	
Lys Tyr Gln Ala Ala Val Ser Lys Gln Ser Ser Ser Thr Asn Tyr Thr	275 280 285	
Asn Glu Leu Lys Ala Ser Gly Gly Glu Ile Lys Ile His Lys Met Glu	290 295 300	
Gln Lys Glu Asn Val Pro Pro Gly Pro Glu Val Cys Ile Thr His Gln	305 310 315 320	
Glu Gly Glu Lys Ile Ser Ala Asn Glu Asn Ser Leu Ala Val Arg Ser	325 330 335	
Thr Pro Ala Glu Asp Asp Ser Arg Asp Ser Gln Val Lys Ser Glu Val	340 345 350	
Gln Gln Pro Val His Pro Lys Pro Leu Ser Pro Asp Ser Arg Ala Ser	355 360 365	
Ser Leu Ser Glu Ser Ser Pro Pro Lys Ala Met Lys Lys Phe Gln Ala	370 375 380	
Pro Ala Arg Glu Thr Cys Val Glu Cys Gln Lys Thr Val Tyr Pro Met	385 390 395 400	
Glu Arg Leu Leu Ala Asn Gln Gln Val Phe His Ile Ser Cys Phe Arg	405 410 415	
Cys Ser Tyr Cys Asn Asn Lys Leu Ser Leu Gly Thr Tyr Ala Ser Leu	420 425 430	
His Gly Arg Ile Tyr Cys Lys Pro His Phe Asn Gln Leu Phe Lys Ser	435 440 445	
Lys Gly Asn Tyr Asp Glu Gly Phe Gly His Arg Pro His Lys Asp Leu	450 455 460	
Trp Ala Ser Lys Asn Glu Asn Glu Glu Ile Leu Glu Arg Pro Ala Gln	465 470 475 480	

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Asp Glu Asp Glu Asp Glu Glu
755

5 <210> 37
<211> 877
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

```

Met Leu Ala Ser Leu Tyr Asn Gly Ser Val Cys Val Trp Asn His Glu
 1          5          10          15

Thr Gln Thr Leu Val Lys Thr Phe Glu Val Cys Asp Leu Pro Val Arg
 20          25          30

Ala Ala Lys Phe Val Ala Arg Lys Asn Trp Val Val Thr Gly Ala Asp
 35          40          45

Asp Met Gln Ile Arg Val Phe Asn Tyr Asn Thr Leu Glu Arg Val His
 50          55          60

Met Phe Glu Ala His Ser Asp Tyr Ile Arg Cys Ile Ala Val His Pro
 65          70          75          80

Thr Gln Pro Phe Ile Leu Thr Ser Ser Asp Asp Met Leu Ile Lys Leu
 85          90          95

Trp Asp Trp Asp Lys Lys Trp Ser Cys Ser Gln Val Phe Glu Gly His
100          105          110

Thr His Tyr Val Met Gln Ile Val Ile Asn Pro Lys Asp Asn Asn Gln
115          120          125

Phe Ala Ser Ala Ser Leu Asp Arg Thr Ile Lys Val Trp Gln Leu Gly
130          135          140

Ser Ser Ser Pro Asn Phe Thr Leu Glu Gly His Glu Lys Gly Val Asn
145          150          155          160

Cys Ile Asp Tyr Tyr Ser Gly Gly Asp Lys Pro Tyr Leu Ile Ser Gly
165          170          175

Ala Asp Asp Arg Leu Val Lys Ile Trp Asp Tyr Gln Asn Lys Thr Cys
180          185          190

Val Gln Thr Leu Glu Gly His Ala Gln Asn Val Ser Cys Ala Ser Phe
195          200          205

His Pro Glu Leu Pro Ile Ile Ile Thr Gly Ser Glu Asp Gly Thr Val
210          215          220

Arg Ile Trp His Ser Ser Thr Tyr Arg Leu Glu Ser Thr Leu Asn Tyr

```

10

ES 2 769 778 T3

225					230						235				240
Gly	Met	Glu	Arg	Val	Trp	Cys	Val	Ala	Ser	Leu	Arg	Gly	Ser	Asn	Asn
				245					250					255	
Val	Ala	Leu	Gly	Tyr	Asp	Glu	Gly	Ser	Ile	Ile	Val	Lys	Leu	Gly	Arg
			260					265					270		
Glu	Glu	Pro	Ala	Met	Ser	Met	Asp	Ala	Asn	Gly	Lys	Ile	Ile	Trp	Ala
		275					280					285			
Lys	His	Ser	Glu	Val	Gln	Gln	Ala	Asn	Leu	Lys	Ala	Met	Gly	Asp	Ala
	290					295					300				
Glu	Ile	Lys	Asp	Gly	Glu	Arg	Leu	Pro	Leu	Ala	Val	Lys	Asp	Met	Gly
305					310					315					320
Ser	Cys	Glu	Ile	Tyr	Pro	Gln	Thr	Ile	Gln	His	Asn	Pro	Asn	Gly	Arg
				325					330					335	
Phe	Val	Val	Val	Cys	Gly	Asp	Gly	Glu	Tyr	Ile	Ile	Tyr	Thr	Ala	Met
			340					345					350		
Ala	Leu	Arg	Asn	Lys	Ser	Phe	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Phe	Ala	Trp	Ala
		355					360					365			
His	Asp	Ser	Ser	Glu	Tyr	Ala	Ile	Arg	Glu	Ser	Asn	Ser	Ile	Val	Lys
	370					375					380				
Ile	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Glu	Lys	Lys	Ser	Phe	Lys	Pro	Asp	Phe	Gly
385					390					395					400
Ala	Glu	Ser	Ile	Tyr	Gly	Gly	Phe	Leu	Leu	Gly	Val	Arg	Ser	Val	Asn
				405					410					415	
Gly	Leu	Ala	Phe	Tyr	Asp	Trp	Asp	Asn	Thr	Glu	Leu	Ile	Arg	Arg	Ile
			420					425					430		
Glu	Ile	Gln	Pro	Lys	His	Ile	Phe	Trp	Ser	Asp	Ser	Gly	Glu	Leu	Val
		435					440					445			
Cys	Ile	Ala	Thr	Glu	Glu	Ser	Phe	Phe	Ile	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ser	Glu
	450					455					460				
Lys	Val	Leu	Ala	Ala	Gln	Glu	Thr	His	Glu	Gly	Val	Thr	Glu	Asp	Gly
465					470					475					480
Ile	Glu	Asp	Ala	Phe	Glu	Val	Leu	Gly	Glu	Ile	Gln	Glu	Ile	Val	Lys
				485					490					495	
Thr	Gly	Leu	Trp	Val	Gly	Asp	Cys	Phe	Ile	Tyr	Thr	Ser	Ser	Val	Asn
			500					505					510		

ES 2 769 778 T3

Arg Leu Asn Tyr Tyr Val Gly Gly Glu Ile Val Thr Ile Ala His Leu
 515 520 525
 Asp Arg Thr Met Tyr Leu Leu Gly Tyr Ile Pro Lys Asp Asn Arg Leu
 530 535 540
 Tyr Leu Gly Asp Lys Glu Leu Asn Ile Ile Ser Tyr Ser Leu Leu Val
 545 550 555 560
 Ser Val Leu Glu Tyr Gln Thr Ala Val Met Arg Arg Asp Phe Ser Met
 565 570 575
 Ala Asp Lys Val Leu Pro Thr Ile Pro Lys Glu Gln Arg Thr Arg Val
 580 585 590
 Ala His Phe Leu Glu Lys Gln Gly Phe Lys Gln Gln Ala Leu Thr Val
 595 600 605
 Ser Thr Asp Pro Glu His Arg Phe Glu Leu Ala Leu Gln Leu Gly Glu
 610 615 620
 Leu Lys Ile Ala Tyr Gln Leu Ala Val Glu Ala Glu Ser Glu Gln Lys
 625 630 635 640
 Trp Lys Gln Leu Ala Glu Leu Ala Ile Ser Lys Cys Gln Phe Gly Leu
 645 650 655
 Ala Gln Glu Cys Leu His His Ala Gln Asp Tyr Gly Gly Leu Leu Leu
 660 665 670
 Leu Ala Thr Ala Ser Gly Asn Ala Asn Met Val Asn Lys Leu Ala Glu
 675 680 685
 Gly Ala Glu Arg Asp Gly Lys Asn Asn Val Ala Phe Met Ser Tyr Phe
 690 695 700
 Leu Gln Gly Lys Val Asp Ala Cys Leu Glu Leu Leu Ile Arg Thr Gly
 705 710 715 720
 Arg Leu Pro Glu Ala Ala Phe Leu Ala Arg Thr Tyr Leu Pro Ser Gln
 725 730 735
 Val Ser Arg Val Val Lys Leu Trp Arg Glu Asn Leu Ser Lys Val Asn
 740 745 750
 Gln Lys Ala Ala Glu Ser Leu Ala Asp Pro Thr Glu Tyr Glu Asn Leu
 755 760 765
 Phe Pro Gly Leu Lys Glu Ala Phe Val Val Glu Glu Trp Val Lys Glu
 770 775 780

ES 2 769 778 T3

Thr His Ala Asp Leu Trp Pro Ala Lys Gln Tyr Pro Leu Val Thr Pro
785 790 795 800

Asn Glu Glu Arg Asn Val Met Glu Glu Gly Lys Asp Phe Gln Pro Ser
805 810 815

Arg Ser Thr Ala Gln Gln Glu Leu Asp Gly Lys Pro Ala Ser Pro Thr
820 825 830

Pro Val Ile Val Ala Ser His Thr Ala Asn Lys Glu Glu Lys Ser Leu
835 840 845

Leu Glu Leu Glu Val Asp Leu Asp Asn Leu Glu Leu Glu Asp Ile Asp
850 855 860

Thr Thr Asp Ile Asn Leu Asp Glu Asp Ile Leu Asp Asp
865 870 875

<210> 38
<211> 461
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Ser Leu Asp Ile Gln Ser Leu Asp Ile Gln Cys Glu Glu Leu Ser
1 5 10 15

Asp Ala Arg Trp Ala Glu Leu Leu Pro Leu Leu Gln Gln Cys Gln Val
20 25 30

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

Ser Ser Ala Leu Arg Val Asn Pro Ala Leu Ala Glu Leu Asn Leu Arg
50 55 60

Ser Asn Glu Leu Gly Asp Val Gly Val His Cys Val Leu Gln Gly Leu
65 70 75 80

Gln Thr Pro Ser Cys Lys Ile Gln Lys Leu Ser Leu Gln Asn Cys Cys
85 90 95

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

Pro Thr Leu Gln Glu Leu His Leu Ser Asp Asn Leu Leu Gly Asp Ala
115 120 125

Gly Leu Gln Leu Leu Cys Glu Gly Leu Leu Asp Pro Gln Cys Arg Leu
130 135 140

Glu Lys Leu Gln Leu Glu Tyr Cys Ser Leu Ser Ala Ala Ser Cys Glu

ES 2 769 778 T3

145 150 155 160
 Pro Leu Ala Ser Val₁₆₅ Leu Arg Ala Lys Pro₁₇₀ Asp Phe Lys Glu Leu₁₇₅ Thr
 Val Ser Asn₁₈₀ Asn Asp Ile Asn Glu Ala₁₈₅ Gly Val Arg Val Leu₁₉₀ Cys Gln
 Gly Leu Lys₁₉₅ Asp Ser Pro Cys Gln₂₀₀ Leu Glu Ala Leu Lys₂₀₅ Leu Glu Ser
 Cys Gly₂₁₀ Val Thr Ser Asp Asn₂₁₅ Cys Arg Asp Leu Cys₂₂₀ Gly Ile Val Ala
 Ser₂₂₅ Lys Ala Ser Leu Arg₂₃₀ Glu Leu Ala Leu Gly₂₃₅ Ser Asn Lys Leu Gly₂₄₀
 Asp Val Gly Met Ala₂₄₅ Glu Leu Cys Pro Gly₂₅₀ Leu Leu His Pro Ser₂₅₅ Ser
 Arg Leu Arg Thr₂₆₀ Leu Trp Ile Trp Glu₂₆₅ Cys Gly Ile Thr Ala₂₇₀ Lys Gly
 Cys Gly Asp₂₇₅ Leu Cys Arg Val Leu₂₈₀ Arg Ala Lys Glu Ser₂₈₅ Leu Lys Glu
 Leu Ser₂₉₀ Leu Ala Gly Asn Glu₂₉₅ Leu Gly Asp Glu Gly₃₀₀ Ala Arg Leu Leu
 Cys Glu Thr Leu Leu Glu₃₁₀ Pro Gly Cys Gln Leu₃₁₅ Glu Ser Leu Trp Val₃₂₀
 Lys Ser Cys Ser Phe₃₂₅ Thr Ala Ala Cys Cys₃₃₀ Ser His Phe Ser Ser₃₃₅ Val
 Leu Ala Gln Asn₃₄₀ Arg Phe Leu Leu Glu₃₄₅ Leu Gln Ile Ser Asn₃₅₀ Asn Arg
 Leu Glu Asp₃₅₅ Ala Gly Val Arg Glu₃₆₀ Leu Cys Gln Gly Leu₃₆₅ Gly Gln Pro
 Gly Ser₃₇₀ Val Leu Arg Val Leu₃₇₅ Trp Leu Ala Asp Cys₃₈₀ Asp Val Ser Asp
 Ser₃₈₅ Ser Cys Ser Ser Leu₃₉₀ Ala Ala Thr Leu Leu₃₉₅ Ala Asn His Ser Leu₄₀₀
 Arg Glu Leu Asp Leu₄₀₅ Ser Asn Asn Cys Leu₄₁₀ Gly Asp Ala Gly Ile₄₁₅ Leu
 Gln Leu Val Glu₄₂₀ Ser Val Arg Gln Pro₄₂₅ Gly Cys Leu Leu Glu₄₃₀ Gln Leu

ES 2 769 778 T3

Val Leu Tyr Asp Ile Tyr Trp Ser Glu Glu Met Glu Asp Arg Leu Gln
435 440 445

Ala Leu Glu Lys Asp Lys Pro Ser Leu Arg Val Ile Ser
450 455 460

5

<210> 39
<211> 596
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Ser Asn Tyr Ser Val Ser Leu Val Gly Pro Ala Pro Trp Gly Phe
1 5 10 15

Arg Leu Gln Gly Gly Lys Asp Phe Asn Met Pro Leu Thr Ile Ser Ser
20 25 30

Leu Lys Asp Gly Gly Lys Ala Ala Gln Ala Asn Val Arg Ile Gly Asp
35 40 45

Val Val Leu Ser Ile Asp Gly Ile Asn Ala Gln Gly Met Thr His Leu
50 55 60

Glu Ala Gln Asn Lys Ile Lys Gly Cys Thr Gly Ser Leu Asn Met Thr
65 70 75 80

Leu Gln Arg Ala Ser Ala Ala Pro Lys Pro Glu Pro Val Pro Val Gln
85 90 95

Lys Gly Glu Pro Lys Glu Val Val Lys Pro Val Pro Ile Thr Ser Pro
100 105 110

Ala Val Ser Lys Val Thr Ser Thr Asn Asn Met Ala Tyr Asn Lys Ala
115 120 125

Pro Arg Pro Phe Gly Ser Val Ser Ser Pro Lys Val Thr Ser Ile Pro
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Ala Phe Thr Pro Ala His Ala Thr Thr Ser Ser His
145 150 155 160

Ala Ser Pro Ser Pro Val Ala Ala Val Thr Pro Pro Leu Phe Ala Ala
165 170 175

Ser Gly Leu His Ala Asn Ala Asn Leu Ser Ala Asp Gln Ser Pro Ser
180 185 190

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

10

ES 2 769 778 T3

Val Thr Ser Val Cys Ser Glu Thr Ser Gln Glu⁻ Leu Ala Glu Gly Gln
 210 215 220
 Arg Arg Gly Ser Gln Gly Asp Ser Lys Gln Gln Asn Gly Pro Pro Arg
 225 230 235 240
 Lys His Ile Val Glu Arg Tyr Thr Glu Phe Tyr His Val Pro Thr His
 245 250 255
 Ser Asp Ala Ser Lys Lys Arg Leu Ile Glu Asp Thr Glu Asp Trp Arg
 260 265 270
 Pro Arg Thr Gly Thr Thr Gln Ser Arg Ser Phe Arg Ile Leu Ala Gln
 275 280 285
 Ile Thr Gly Thr Glu His Leu Lys Glu Ser Glu Ala Asp Asn Thr Lys
 290 295 300
 Lys Ala Asn Asn Ser Gln Glu Pro Ser Pro Gln Leu Ala Ser Ser Val
 305 310 315 320
 Ala Ser Thr Arg Ser Met Pro Glu Ser Leu Asp Ser Pro Thr Ser Gly
 325 330 335
 Arg Pro Gly Val Thr Ser Leu Thr Ala Ala Ala Ala Phe Lys Pro Val
 340 345 350
 Gly Ser Thr Gly Val Ile Lys Ser Pro Ser Trp Gln Arg Pro Asn Gln
 355 360 365
 Gly Val Pro Ser Thr Gly Arg Ile Ser Asn Ser Ala Thr Tyr Ser Gly
 370 375 380
 Ser Val Ala Pro Ala Asn Ser Ala Leu Gly Gln Thr Gln Pro Ser Asp
 385 390 395 400
 Gln Asp Thr Leu Val Gln Arg Ala Glu His Ile Pro Ala Gly Lys Arg
 405 410 415
 Thr Pro Met Cys Ala His Cys Asn Gln Val Ile Arg Gly Pro Phe Leu
 420 425 430
 Val Ala Leu Gly Lys Ser Trp His Pro Glu Glu Phe Asn Cys Ala His
 435 440 445
 Cys Lys Asn Thr Met Ala Tyr Ile Gly Phe Val Glu Glu Lys Gly Ala
 450 455 460
 Leu Tyr Cys Glu Leu Cys Tyr Glu Lys Phe Phe Ala Pro Glu Cys Gly
 465 470 475 480
 Arg Cys Gln Arg Lys Ile Leu Gly Glu Val Ile Ser Ala Leu Lys Gln

ES 2 769 778 T3

485 490 495
 Thr Trp His Val Ser Cys Phe Val Cys Val Ala Cys Gly Lys Pro Ile
 500 505 510
 Arg Asn Asn Val Phe His Leu Glu Asp Gly Glu Pro Tyr Cys Glu Thr
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Ala Leu Phe Gly Thr Ile Cys His Gly Cys Glu Phe Pro
 530 535 540
 Ile Glu Ala Gly Asp Met Phe Leu Glu Ala Leu Gly Tyr Thr Trp His
 545 550 555 560
 Asp Thr Cys Phe Val Cys Ser Val Cys Cys Glu Ser Leu Glu Gly Gln
 565 570 575
 Thr Phe Phe Ser Lys Lys Asp Lys Pro Leu Cys Lys Lys His Ala His
 580 585 590
 Ser Val Asn Phe
 595

<210> 40
 <211> 331
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40

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

ES 2 769 778 T3

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

<210> 41
<211> 1411
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 41

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

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Leu Glu Glu Lys His Asn Glu Glu Ser Val Ser Lys Lys Asn Ile Gln
 325 330 335
 Ala Thr Leu His Gln Lys Asp Leu Asp Cys Gln Gln Leu Gln Ser Arg
 340 345 350
 Leu Ser Ala Ser Glu Thr Ser Leu His Arg Ile His Val Glu Leu Ser
 355 360 365
 Glu Lys Gly Glu Ala Thr Gln Lys Leu Lys Glu Glu Leu Ser Glu Val
 370 375 380
 Glu Thr Lys Tyr Gln His Leu Lys Ala Glu Phe Lys Gln Leu Gln Gln
 385 390 395 400
 Gln Arg Glu Glu Lys Glu Gln His Gly Leu Gln Leu Gln Ser Glu Ile
 405 410 415
 Asn Gln Leu His Ser Lys Leu Leu Glu Thr Glu Arg Gln Leu Gly Glu
 420 425 430
 Ala His Gly Arg Leu Lys Glu Gln Arg Gln Leu Ser Ser Glu Lys Leu
 435 440 445
 Met Asp Lys Glu Gln Gln Val Ala Asp Leu Gln Leu Lys Leu Ser Arg
 450 455 460
 Leu Glu Glu Gln Leu Lys Glu Lys Val Thr Asn Ser Thr Glu Leu Gln
 465 470 475 480
 His Gln Leu Asp Lys Thr Lys Gln Gln His Gln Glu Gln Gln Ala Leu
 485 490 495
 Gln Gln Ser Thr Thr Ala Lys Leu Arg Glu Ala Gln Asn Asp Leu Glu
 500 505 510
 Gln Val Leu Arg Gln Ile Gly Asp Lys Asp Gln Lys Ile Gln Asn Leu
 515 520 525
 Glu Ala Leu Leu Gln Lys Ser Lys Glu Asn Ile Ser Leu Leu Glu Lys
 530 535 540
 Glu Arg Glu Asp Leu Tyr Ala Lys Ile Gln Ala Gly Glu Gly Glu Thr
 545 550 555 560
 Ala Val Leu Asn Gln Leu Gln Glu Lys Asn His Thr Leu Gln Glu Gln
 565 570 575
 Val Thr Gln Leu Thr Glu Lys Leu Lys Asn Gln Ser Glu Ser His Lys
 580 585 590

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Val Ser Asp Ser Leu Lys Asn Ser Lys Ser Glu Phe Glu Lys Glu Asn
 865 870 875 880
 Gln Lys Gly Lys Ala Ala Ile Leu Asp Leu Glu Lys Thr Cys Lys Glu
 885 890 895
 Leu Lys His Gln Leu Gln Val Gln Met Glu Asn Thr Leu Lys Glu Gln
 900 905 910
 Lys Glu Leu Lys Lys Ser Leu Glu Lys Glu Lys Glu Ala Ser His Gln
 915 920 925
 Leu Lys Leu Glu Leu Asn Ser Met Gln Glu Gln Leu Ile Gln Ala Gln
 930 935 940
 Asn Thr Leu Lys Gln Asn Glu Lys Glu Glu Gln Gln Leu Gln Gly Asn
 945 950 955 960
 Ile Asn Glu Leu Lys Gln Ser Ser Glu Gln Lys Lys Lys Gln Ile Glu
 965 970 975
 Ala Leu Gln Gly Glu Leu Lys Ile Ala Val Leu Gln Lys Thr Glu Leu
 980 985 990
 Glu Asn Lys Leu Gln Gln Gln Leu Thr Gln Ala Ala Gln Glu Leu Ala
 995 1000 1005
 Ala Glu Lys Glu Lys Ile Ser Val Leu Gln Asn Asn Tyr Glu Lys
 1010 1015 1020
 Ser Gln Glu Thr Phe Lys Gln Leu Gln Ser Asp Phe Tyr Gly Arg
 1025 1030 1035
 Glu Ser Glu Leu Leu Ala Thr Arg Gln Asp Leu Lys Ser Val Glu
 1040 1045 1050
 Glu Lys Leu Ser Leu Ala Gln Glu Asp Leu Ile Ser Asn Arg Asn
 1055 1060 1065
 Gln Ile Gly Asn Gln Asn Lys Leu Ile Gln Glu Leu Lys Thr Ala
 1070 1075 1080
 Lys Ala Thr Leu Glu Gln Asp Ser Ala Lys Lys Glu Gln Gln Leu
 1085 1090 1095
 Gln Glu Arg Cys Lys Ala Leu Gln Asp Ile Gln Lys Glu Lys Ser
 1100 1105 1110
 Leu Lys Glu Lys Glu Leu Val Asn Glu Lys Ser Lys Leu Ala Glu
 1115 1120 1125
 Ile Glu Glu Ile Lys Cys Arg Gln Glu Lys Glu Ile Thr Lys Leu

ES 2 769 778 T3

1130		1135		1140
Asn Glu Glu Leu Lys Ser His Lys Leu Glu Ser Ile Lys Glu Ile	1145	1150	1155	
Thr Asn Leu Lys Asp Ala Lys Gln Leu Leu Ile Gln Gln Lys Leu	1160	1165	1170	
Glu Leu Gln Gly Lys Ala Asp Ser Leu Lys Ala Ala Val Glu Gln	1175	1180	1185	
Glu Lys Arg Asn Gln Gln Ile Leu Lys Asp Gln Val Lys Lys Glu	1190	1195	1200	
Glu Glu Glu Leu Lys Lys Glu Phe Ile Glu Lys Glu Ala Lys Leu	1205	1210	1215	
His Ser Glu Ile Lys Glu Lys Glu Val Gly Met Lys Lys His Glu	1220	1225	1230	
Glu Asn Glu Ala Lys Leu Thr Met Gln Ile Thr Ala Leu Asn Glu	1235	1240	1245	
Asn Leu Gly Thr Val Lys Lys Glu Trp Gln Ser Ser Gln Arg Arg	1250	1255	1260	
Val Ser Glu Leu Glu Lys Gln Thr Asp Asp Leu Arg Gly Glu Ile	1265	1270	1275	
Ala Val Leu Glu Ala Thr Val Gln Asn Asn Gln Asp Glu Arg Arg	1280	1285	1290	
Ala Leu Leu Glu Arg Cys Leu Lys Gly Glu Gly Glu Ile Glu Lys	1295	1300	1305	
Leu Gln Thr Lys Val Leu Glu Leu Gln Arg Lys Leu Asp Asn Thr	1310	1315	1320	
Thr Ala Ala Val Gln Glu Leu Gly Arg Glu Asn Gln Ser Leu Gln	1325	1330	1335	
Ile Lys His Thr Gln Ala Leu Asn Arg Lys Trp Ala Glu Asp Asn	1340	1345	1350	
Glu Val Gln Asn Cys Met Ala Cys Gly Lys Gly Phe Ser Val Thr	1355	1360	1365	
Val Arg Arg His His Cys Arg Gln Cys Gly Asn Ile Phe Cys Ala	1370	1375	1380	
Glu Cys Ser Ala Lys Asn Ala Leu Thr Pro Ser Ser Lys Lys Pro	1385	1390	1395	

ES 2 769 778 T3

Val Arg Val Cys Asp Ala Cys Phe Asn Asp Leu Gln Gly
1400 1405 1410

<210> 42
<211> 360
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42

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

ES 2 769 778 T3

Lys Glu Gln Thr Arg Leu Leu Lys Ala Ser Ile⁻ Pro Phe Ser Val Val
 225 230 235 240
 Gly Ser Asn Gln Leu Ile Glu Ala Lys Gly Lys Lys Val Arg Gly Arg
 245 250 255
 Leu Tyr Pro Trp Gly Val Val Glu Val Glu Asn Pro Glu His Asn Asp
 260 265 270
 Phe Leu Lys Leu Arg Thr Met Leu Ile Thr His Met Gln Asp Leu Gln
 275 280 285
 Glu Val Thr Gln Asp Leu His Tyr Glu Asn Phe Arg Ser Glu Arg Leu
 290 295 300
 Lys Arg Gly Gly Arg Lys Val Glu Asn Glu Asp Met Asn Lys Asp Gln
 305 310 315 320
 Ile Leu Leu Glu Lys Glu Ala Glu Leu Arg Arg Met Gln Glu Met Ile
 325 330 335
 Ala Arg Met Gln Ala Gln Met Gln Met Gln Met Gln Gly Gly Asp Gly
 340 345 350
 Asp Gly Gly Ala Leu Gly His His
 355 360

<210> 43
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 43

5

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

10

ES 2 769 778 T3

Ala Gly Met Leu Lys Arg Asn Cys Phe Ala Ser Val Phe Glu Lys Tyr
115 120 125

Phe Gln Phe Gln Glu Glu Gly Lys Glu Gly Glu Asn Arg Ala Val Ile
130 135 140

His Tyr Arg Asp Asp Glu Thr Met Tyr Val Glu Ser Lys Lys Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Val Val Phe Ser Thr Val Phe Lys Asp Asp Asp Asp Val Val
165 170 175

Ile Gly Lys Val Phe Met Gln Glu Phe Lys Glu Gly Arg Arg Ala Ser
180 185 190

His Thr Ala Pro Gln Val Leu Phe Ser His Arg Glu Pro Pro Leu Glu
195 200 205

Leu Lys Asp Thr Asp Ala Ala Val Gly Asp Asn Ile Gly Tyr Ile Thr
210 215 220

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

Ile Asn Leu Ile His Thr Phe Arg Asp Tyr Leu His Tyr His Ile Lys
245 250 255

Cys Ser Lys Ala Tyr Ile His Thr Arg Met Arg Ala Lys Thr Ser Asp
260 265 270

Phe Leu Lys Val Leu Asn Arg Ala Arg Pro Asp Ala Glu Lys Lys Glu
275 280 285

Met Lys Thr Ile Thr Gly Lys Thr Phe Ser Ser Arg
290 295 300

<210> 44
<211> 425
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 44

Met Ala Val Ala Val Gly Arg Pro Ser Asn Glu Glu Leu Arg Asn Leu
1 5 10 15

Ser Leu Ser Gly His Val Gly Phe Asp Ser Leu Pro Asp Gln Leu Val
20 25 30

Asn Lys Ser Thr Ser Gln Gly Phe Cys Phe Asn Ile Leu Cys Val Gly
35 40 45

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

				325					330					335			
Lys	Glu	Glu	Glu	Met	Arg	Gln	Met	Phe	Val	Met	Arg	Val	Lys	Glu	Lys		
			340					345					350				
Glu	Ala	Glu	Leu	Lys	Glu	Ala	Glu	Lys	Glu	Leu	His	Glu	Lys	Phe	Asp		
		355					360					365					
Leu	Leu	Lys	Arg	Thr	His	Gln	Glu	Glu	Lys	Lys	Lys	Val	Glu	Asp	Lys		
	370					375					380						
Lys	Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Glu	Val	Asn	Asn	Phe	Gln	Lys	Lys	Lys	Ala		
385					390					395					400		
Ala	Ala	Gln	Leu	Leu	Gln	Ser	Gln	Ala	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Gln	Gln		
				405					410					415			
Thr	Lys	Lys	Asp	Lys	Asp	Lys	Lys	Lys									
			420					425									

<210> 45
<211> 325
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

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

ES 2 769 778 T3

Gln Val Ala Asp Asn Gly Asp Asp His Ser Glu Gly Gly Leu Val Glu
145 150 155 160

Asn His Val Asp Ser Thr Met Asn Met Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala
165 170 175

Gly Arg Lys Pro Leu Lys Ser Gly Met Lys Glu Leu Ala Val Phe Arg
180 185 190

Glu Lys Val Thr Glu Gln His Arg Gln Met Gly Lys Gly Gly Lys His
195 200 205

His Leu Gly Leu Glu Glu Pro Lys Lys Leu Arg Pro Pro Pro Ala Arg
210 215 220

Thr Pro Cys Gln Gln Glu Leu Asp Gln Val Leu Glu Arg Ile Ser Thr
225 230 235 240

Met Arg Leu Pro Asp Glu Arg Gly Pro Leu Glu His Leu Tyr Ser Leu
245 250 255

His Ile Pro Asn Cys Asp Lys His Gly Leu Tyr Asn Leu Lys Gln Cys
260 265 270

Lys Met Ser Leu Asn Gly Gln Arg Gly Glu Cys Trp Cys Val Asn Pro
275 280 285

Asn Thr Gly Lys Leu Ile Gln Gly Ala Pro Thr Ile Arg Gly Asp Pro
290 295 300

Glu Cys His Leu Phe Tyr Asn Glu Gln Gln Glu Ala Arg Gly Val His
305 310 315 320

Thr Gln Arg Met Gln
325

<210> 46
<211> 357
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 46

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser

10

ES 2 769 778 T3

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

ES 2 769 778 T3

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 47
<211> 357
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Gln Glu Pro Lys
115 120 125

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu
130 135 140

Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
145 150 155 160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
195 200 205

ES 2 769 778 T3

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 210 215 220
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 225 230 235 240
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 245 250 255
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 260 265 270
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 275 280 285
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 290 295 300
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 305 310 315 320
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 325 330 335
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 340 345 350
 Leu Ser Pro Gly Lys
 355

<210> 48
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 48

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

ES 2 769 778 T3

Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Gly Thr Thr Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 49
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 49

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

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

Leu Ala Trp Xaa Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende i) una población de CMM (células madre mesenquimales), ii) el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig, y iii) al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde el al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional se selecciona del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L y anti-LFA1, y cualquier combinación de los mismos.
3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un inhibidor de coestimulación exógeno tiene una semivida en el cuerpo humano de al menos 2 días, preferentemente 5 días.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende además al menos un trasplante terapéutico en forma de una célula, un tejido y/o un órgano.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la población de CMM, el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig y el al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional están presentes en la misma composición o en composiciones separadas.
6. Una composición farmacéutica que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su uso como un medicamento.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes de tipo I, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, ELA, hepatitis autoinmunitaria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedad de injerto contra huésped (EICH), insuficiencia renal, enfermedades renales autoinmunes, insuficiencia hepática, enfermedades hepáticas autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad de Parkinson, trasplante de células hematopoyéticas, LES, enfermedad de Alzheimer, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias crónicas o agudas, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca poscardiotomía, enfermedades alérgicas de la piel o de las vías respiratorias, vasculitis autoinmunitaria, rechazo de trasplante de células de islote, rechazo de trasplante de páncreas, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de células renales, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de trasplante de hepatocitos, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de células cardíacas, rechazo de trasplante de piel, rechazo de trasplante de dermatocitos u otras enfermedades, trastornos y afecciones similares o relacionadas.
9. Una combinación que comprende i) una población de CMM, ii) el inhibidor de coestimulador exógeno CTLA4Ig, y iii) al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos, para su uso en la supresión y/o la modulación del sistema inmunitario.
10. Un artículo de fabricación que comprende una pluralidad de vasos, en donde un primer vaso comprende una población de CMM y al menos un vaso posterior comprende el inhibidor de coestimulación exógeno CTLA4Ig y al menos un inhibidor de coestimulación exógeno adicional seleccionado del grupo que comprende anti-CD40, anti-CD40L, anti-B7.1, anti-B7.2, anti-LFA1, anti-ICAM-1, anti-CD27/CD70, anti-OX40/OX40L, anti-41BB/41BBL, anti-VLA4 y anti-VCAM, y cualquier combinación de los mismos.
11. El artículo de fabricación según la reivindicación 10, que comprende además un vaso posterior que comprende al menos un trasplante terapéutico en forma de una célula, un tejido y/o un órgano.
12. El artículo de fabricación según cualquiera de las reivindicaciones 10-11 para uso en medicina.

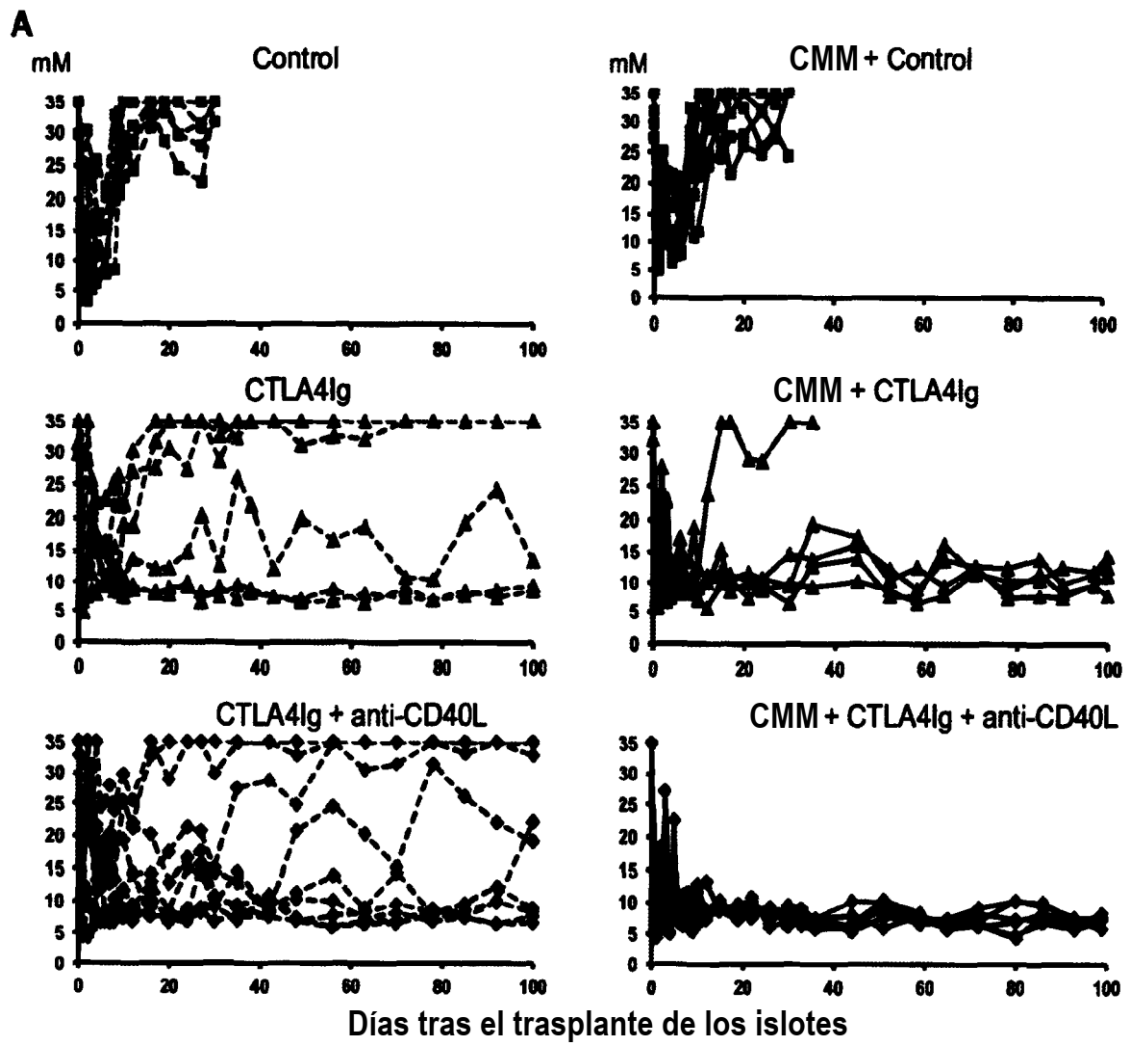


Figura 1

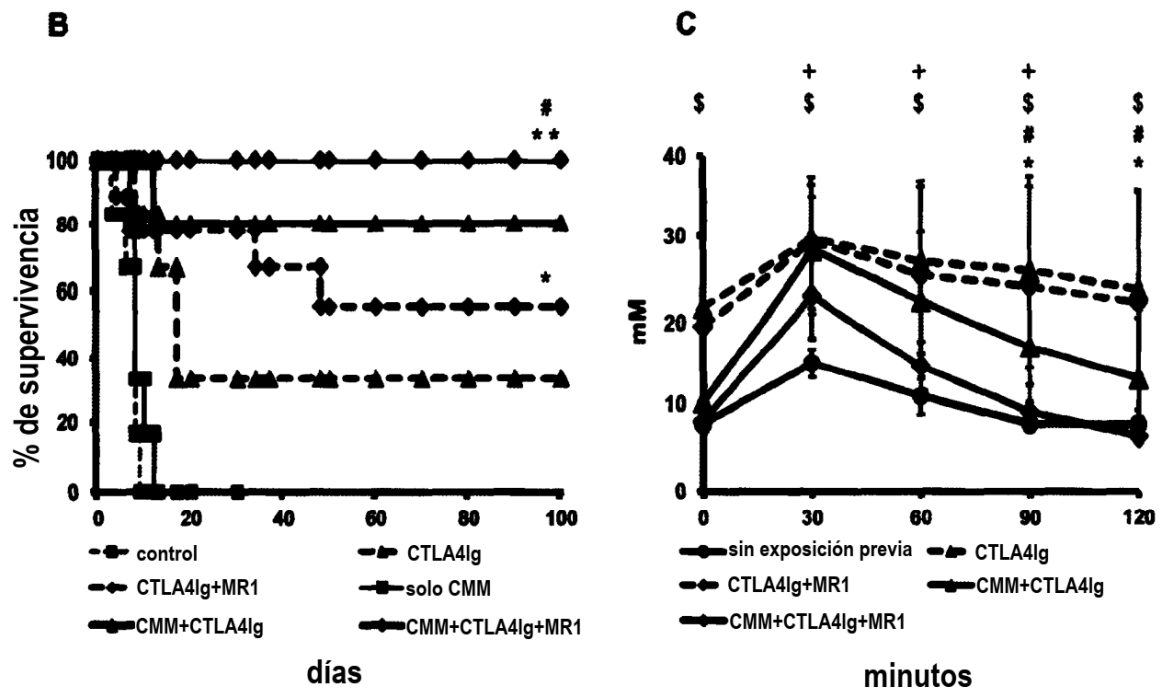


Figura 1

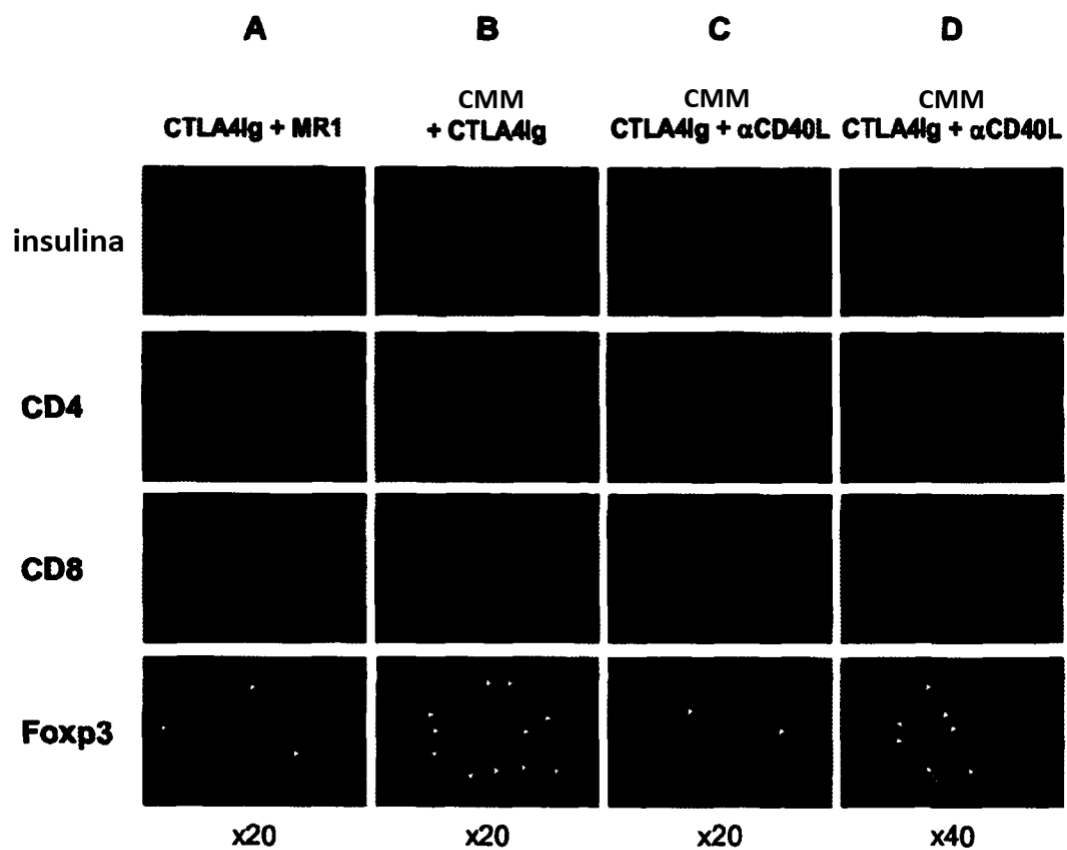


Figura 2

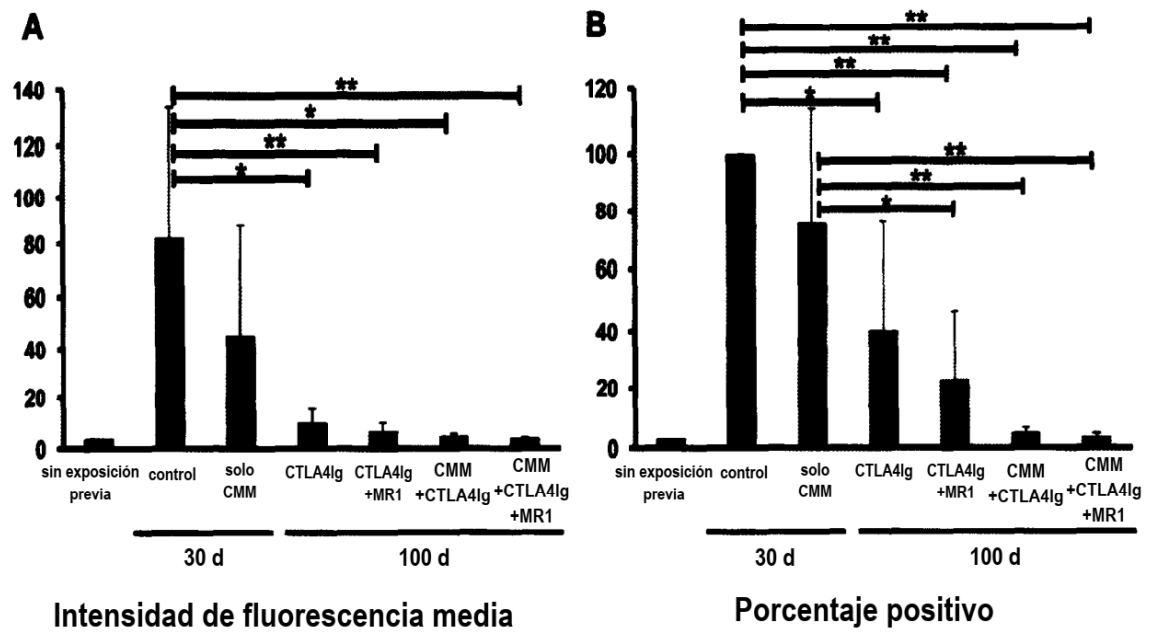


Figura 3

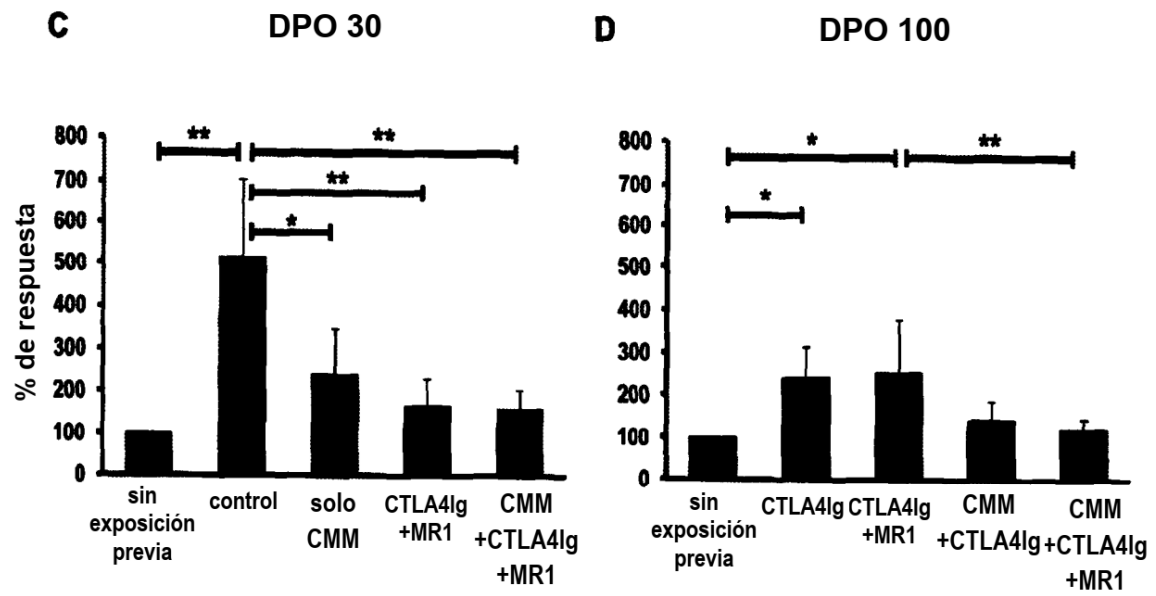


Figura 3

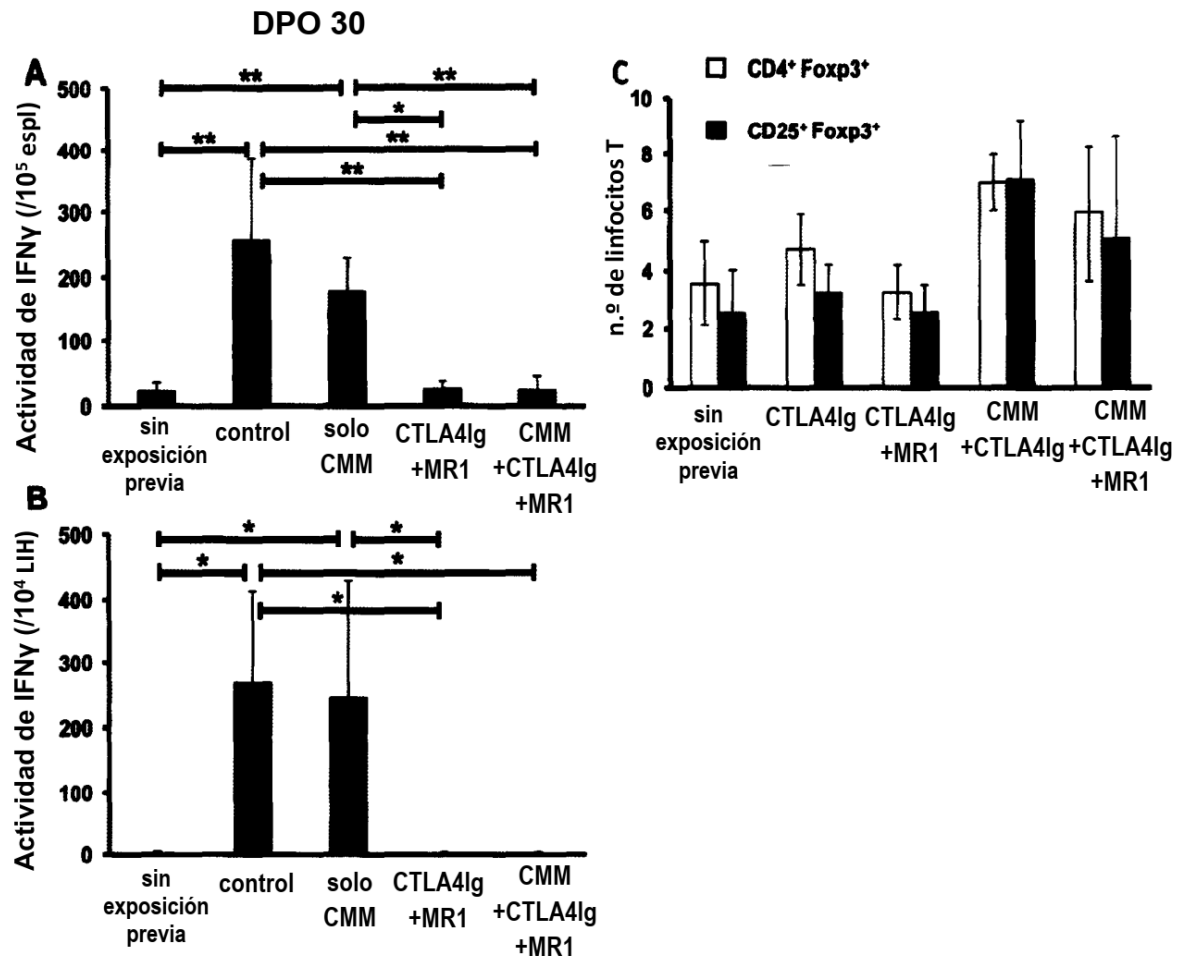


Figura 4

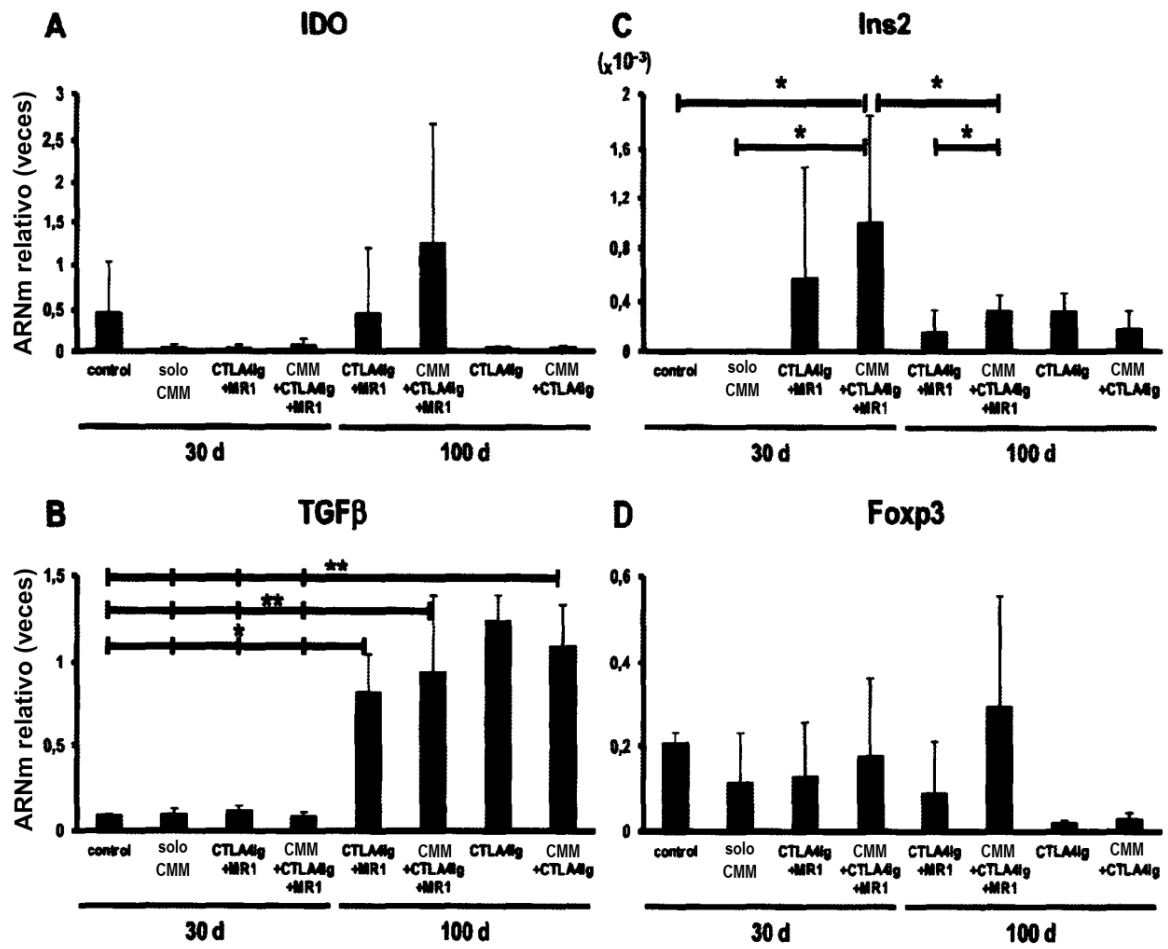


Figura 5

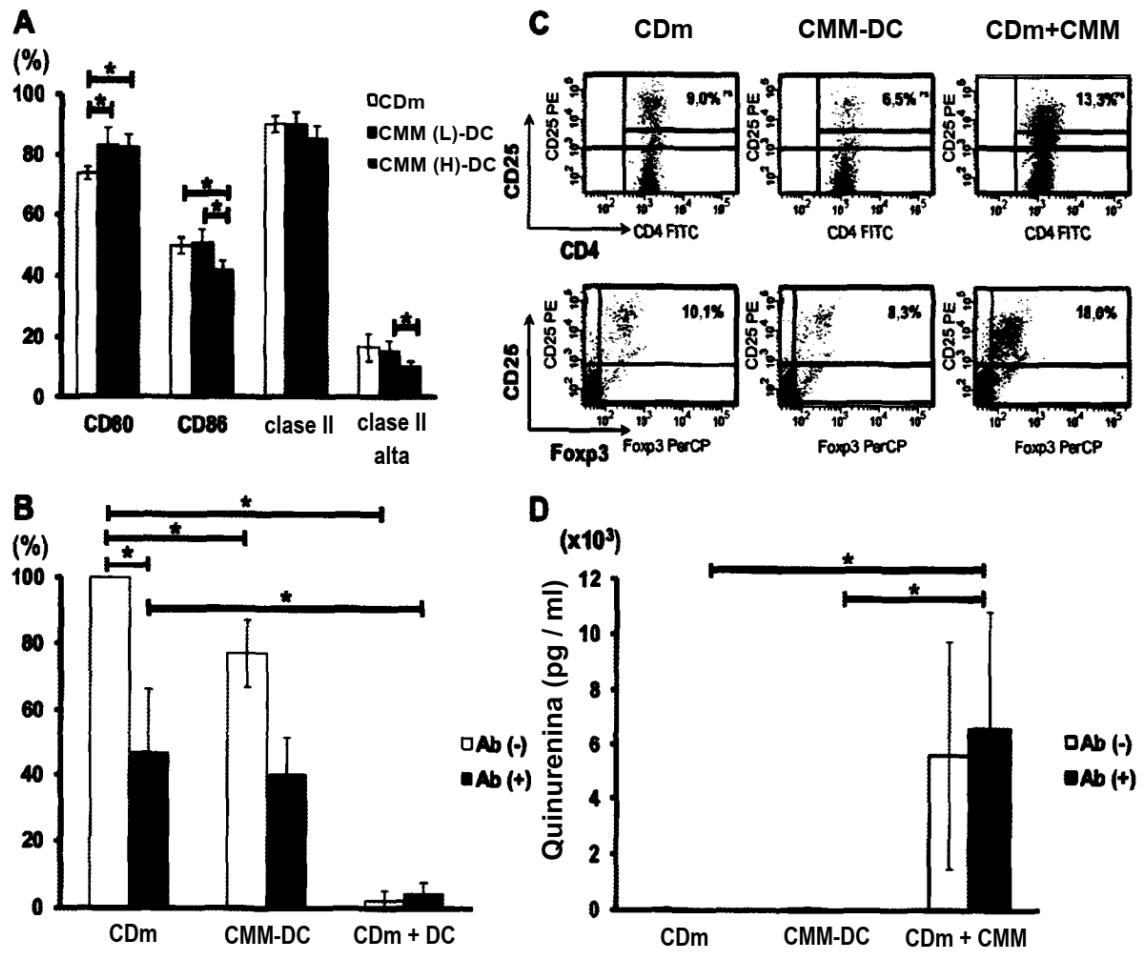


Figura 6

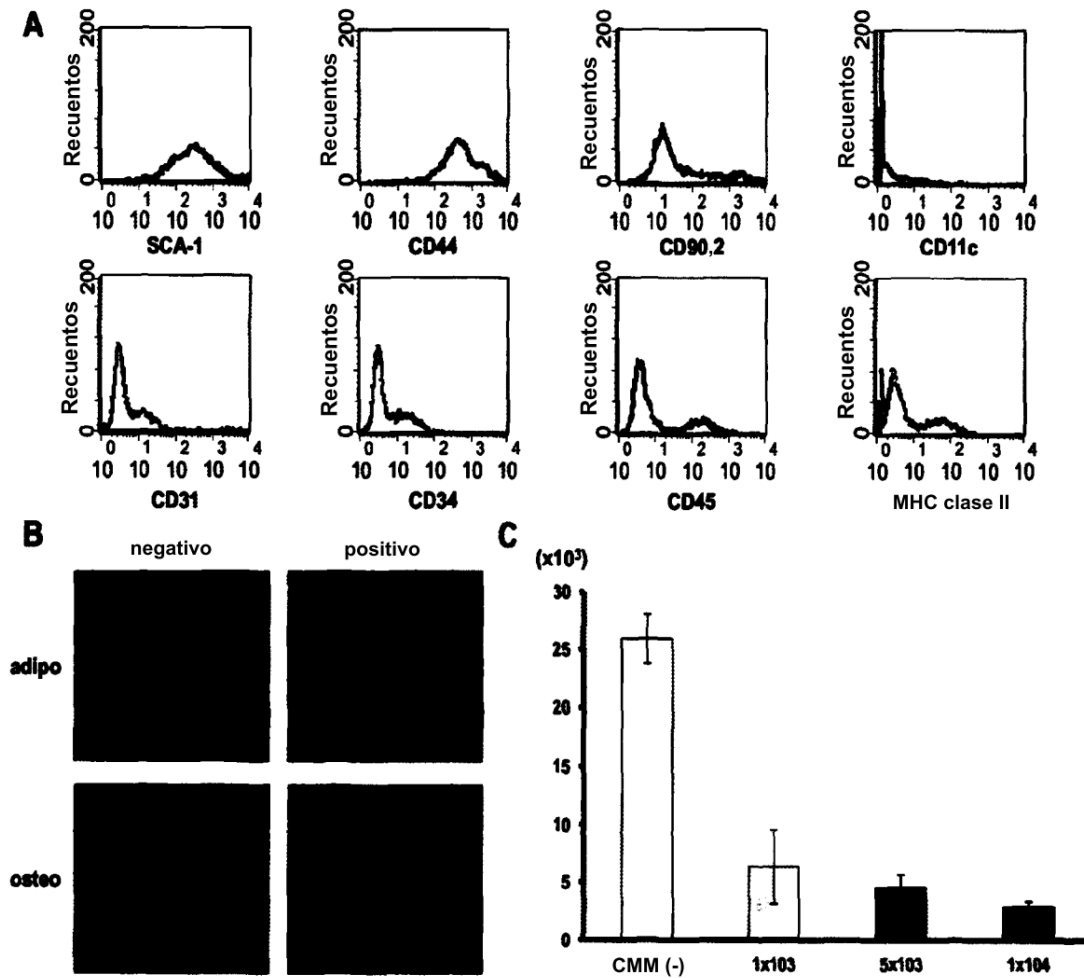


Figura 7

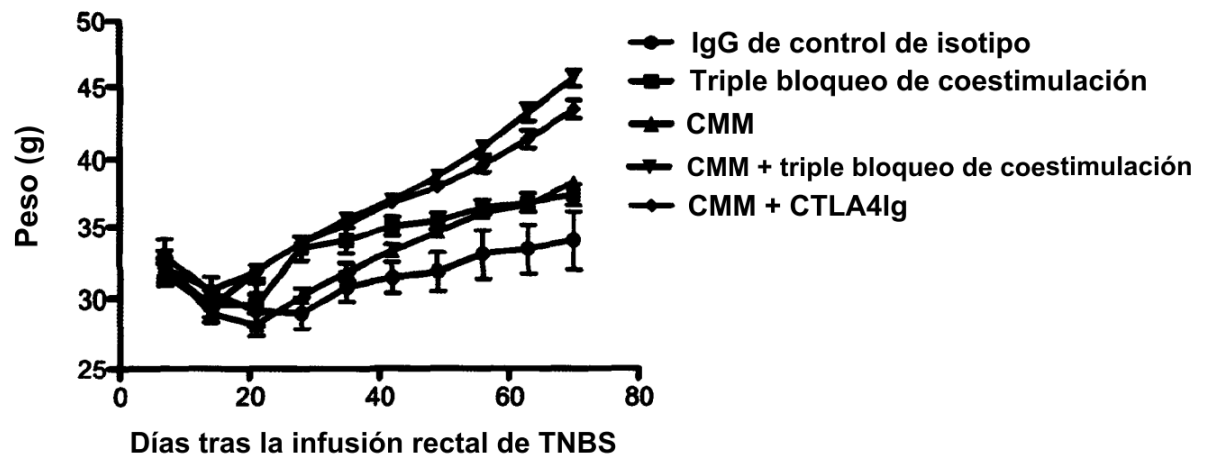


Figura 8

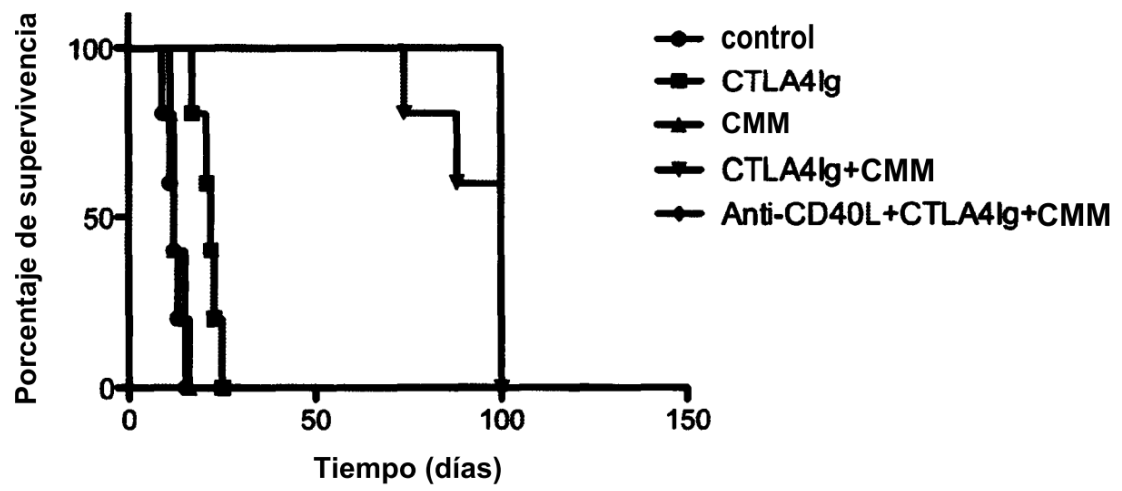


Figura 9

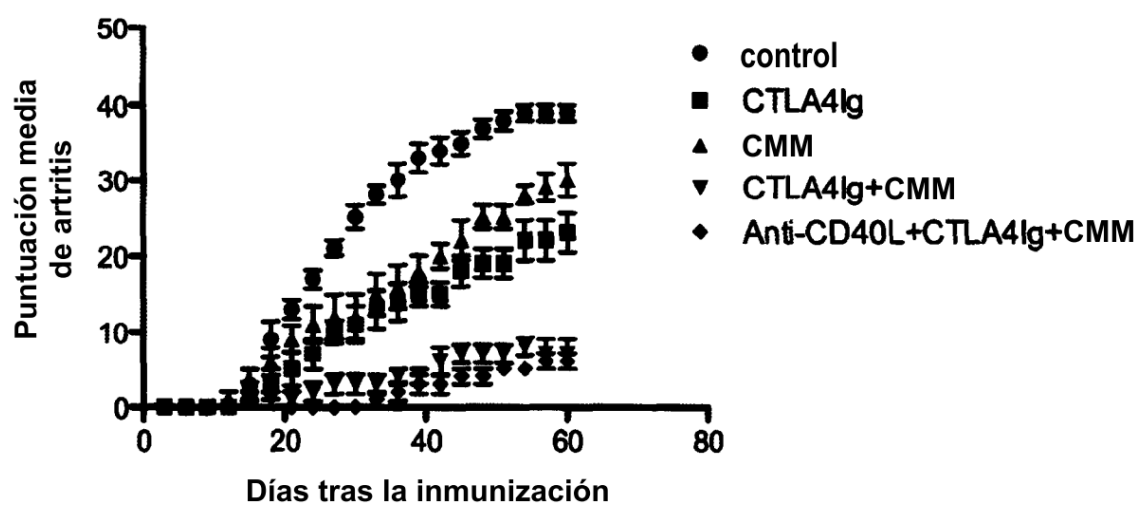


Figura 10

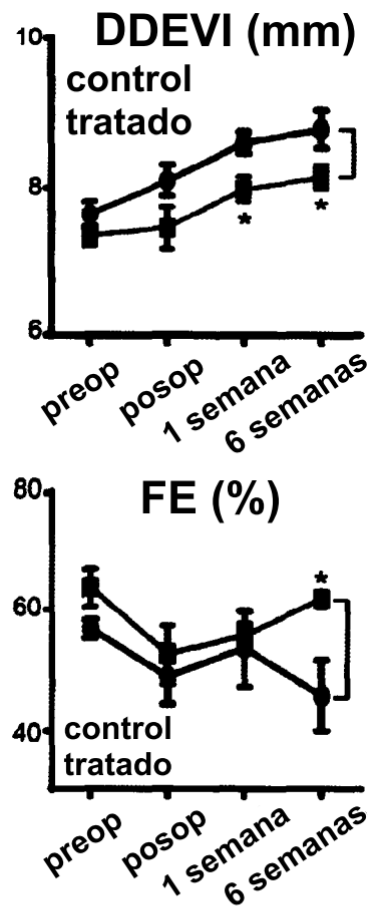


Figura 11