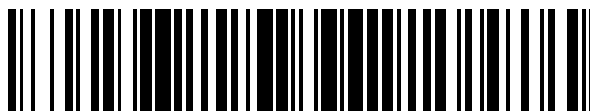


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 948**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2008 PCT/EP2008/064946**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2009 WO09059972**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2008 E 08847014 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2208073**

54 Título: **Marcadores bioquímicos para la evaluación de riesgos de CVD**

30 Prioridad:

05.11.2007 GB 0721713

20.11.2007 GB 0722748

15.02.2008 GB 0802814

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.08.2020

73 Titular/es:

NORDIC BIOSCIENCE A/S (100.0%)

Herlev Hovedgade 207

2730 Herlev, DK

72 Inventor/es:

KARSDAL, MORTEN;

QVIST, PER y

BARASCUK, NATASHA

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 777 948 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

Marcadores bioquímicos para la evaluación de riesgos de CVD

- 5 La presente invención se refiere a ensayos para la detección de marcadores bioquímicos valiosos para fines de diagnóstico en enfermedades cardiovasculares y pronóstico del desarrollo de enfermedades, incluyendo marcadores bioquímicos indicativos del riesgo de eventos cardiovasculares resultantes del desarrollo aterosclerótico y la inestabilidad de placas.
- 10 A nivel mundial, la enfermedad cardiovascular (CVD) es la principal causa de morbilidad y mortalidad. Actualmente, no existen procedimientos de diagnóstico eficaces y no invasivos que permitan el diagnóstico y la clasificación de pacientes en diferentes grupos de riesgo y el diagnóstico de pacientes de bajo riesgo. Las herramientas de diagnóstico y pronóstico se componen principalmente de análisis multivariantes de marcadores simples, tales como edad, tabaquismo y diversas concentraciones de lípidos y lipoproteínas.
- 15 La CVD cubre varios síndromes clínicos, principalmente, angina de pecho, infarto de miocardio (trombosis coronaria) y accidente cerebrovascular. Todos estos síndromes suelen ser las secuelas de una aterosclerosis complicada.
- 20 La aterosclerosis comienza con engrosamiento de la íntima en la infancia y progresa a estrías grasas en la íntima de las arterias; estas lesiones se caracterizan como tipo I y II, respectivamente. Las estrías grasas son las primeras lesiones macroscópicamente visibles en el desarrollo de la aterosclerosis y ocurren en casi todos los seres humanos de todas las razas y sociedades. En el estado no patológico, las células endoteliales (EC) resisten las interacciones adhesivas con leucocitos. Sin embargo, las acciones de las citocinas proinflamatorias y las lipoproteínas oxidadas acumuladas en la pared arterial durante la aterogénesis, inician la expresión de moléculas de adhesión, tales como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) -1 y las moléculas de adhesión celular vascular (VCAM) -1, en la superficie de las EC de la aorta. Esto permite la captura y trans migración de leucocitos a través de la superficie endotelial, hacia la parte íntima de la pared del vaso. El desarrollo de placas implica un número creciente de células de músculo liso (SMC) que sufren desplazamiento y apoptosis, lo que da como resultado un aumento de la renovación de la matriz. La síntesis alterada de colágeno puede dar como resultado un tapón fibroso debilitado y una placa aterosclerótica que es más propensa a la rotura; sin embargo, la mayoría de los investigadores creen que las acciones de enzimas proteolíticas, tales como las metaloproteasas de matriz (MMP) y otras proteasas, contribuyen de manera importante al riesgo de rotura de la placa (Clarkson y Kaplan 509-28).
- 30 Las placas son divisibles en dos tipos diferentes: placas 'vulnerables' y 'estabilizadas'. Sin embargo, para análisis histológicos detallados y comprensión molecular, a menudo se usa una clasificación más detallada. Hay tres etapas principales en el desarrollo de la placa: iniciación, estrías grasas y la placa compleja/avanzada (Stary H.C.).
- 35 Las placas ateroscleróticas se desarrollan dentro de la íntima de las arterias y pueden clasificarse según su composición y estructura. Esta clasificación divide las lesiones en ocho tipos (Stary H.C.):
- 40 I. Los macrófagos cargados y agrandados mediante gotículas de lípidos (células de espuma de macrófagos) aumentan en la íntima.
- 45 II. Las células de espuma de macrófagos se acumulan en la parte profunda de la capa de proteoglucanos junto con las gotículas de lípidos dentro de las SMC de la íntima. Las capas de células de espuma son visibles como estrías grasas. En las lesiones de tipo II, los monocitos penetran en el revestimiento endotelial mediante proteínas quimioatrayentes de monocitos (principalmente MCP-1), que se sobreexpresan en el ateroma humano. Los primeros tipos de lesión (tipo I y II) pueden comenzar en la infancia y no necesariamente conducen a la rotura de la placa. Asimismo, el desarrollo de la aterosclerosis puede terminar después de la formación de la lesión de tipo III, y la formación de placa no es predecible (Stary H.C.).
- 50 III. La lesión de tipo III se determina como la lesión intermedia entre las estrías grasas (tipo II) y el ateroma (tipo IV). Estas lesiones contienen grupos de lípidos extracelulares y, por lo tanto, expanden los espacios entre las SMC normalmente adyacentes de la capa musculoelástica profunda de la íntima. Los grupos de material pueden reemplazar los proteoglucanos y las fibras de colágeno que normalmente residen aquí, pero esto ocurre con poco impacto en esta etapa de la aterogénesis.
- 55 IV. El ateroma es el primer signo clínico de aterosclerosis. El desplazamiento de las SMC en la íntima de las arterias mediante la acumulación de grupos extracelulares de lípidos y la alteración de la arquitectura de la íntima es un rasgo característico de una lesión de tipo IV. La formación de los núcleos lipídicos es el resultado final de este desplazamiento de SMC. La formación de un núcleo lipídico explica el aumento del engrosamiento de la pared. El núcleo lipídico es una región grande y bien delimitada de la íntima profunda donde los elementos estructurales normales de esta parte de la pared arterial se han reemplazado por restos de células de espuma densamente empaquetadas, gotículas de lípidos libres, cristales de colesterol y partículas de calcio. Las SMC que normalmente residen en esta área están disminuidas o completamente ausentes en esta etapa de progresión de la aterosclerosis. Cualquier SMC remanente se dispersa ampliamente y ha desarrollado cuerpos celulares alargados y muy a menudo membranas basales inusualmente gruesas. En esta etapa, comienza el desarrollo de una capa que recubre el núcleo lipídico. Esta capa consiste en colágeno y matriz intercelular rica en proteoglucanos, SMC con y sin gotículas de lípidos, macrófagos y células espumosas.
- 60
- 65

V. La respuesta a la lesión de tipo IV es la formación de una matriz reparadora de tejido fibroso, formando un "tapón" fibroso. Normalmente, estas lesiones consistirán en capas de núcleos lipídicos y tejido reparador apilados irregularmente uno encima del otro. Eventos como el hematoma y la formación de trombos pueden complicar adicionalmente este tipo de lesiones. Si no es fatal, estas complicaciones de la lesión se integran en la lesión y se cubren con una capa delgada de tejido de matriz reparadora, que consiste en colágenos y proteoglucanos. El contenido de proteínas de matriz extracelular de colágeno y proteoglucanos aumenta en la placa aterosclerótica durante la formación del tapón.

VI. Los defectos del endotelio, tales como fisuras, erosiones, ulceraciones, hematomas, trombos, hemorragias, pueden, si se combinan, dar lugar a un tipo de lesión más complicada designada como lesión de tipo VI.

VII. La lesión a menudo se conoce como lesión calcificada, donde más de un 50 % de la lesión consiste en minerales. Además de las calcificaciones, estas lesiones contienen abundancia de tejido conectivo fibroso reparador. Cuando las SMC atrapadas en esto sufren apoptosis y se desintegran; sus orgánulos mineralizados se convierten en parte de la calcificación.

VIII. La lesión fibrótica sigue a la lesión calcificada. La lesión fibrótica puede consistir completamente en colágeno y sin lípidos. (Stary H.C.)

Los eventos cardiovasculares son a menudo el resultado de la rotura de la placa, en la cual la inflamación y la liberación de proteasas debilitan las regiones dorsales del tapón fibroso y permiten que los materiales grasos en la placa entren en contacto con la sangre que precipita un trombo parietal (Clarkson y Kaplan). El adelgazamiento del tapón fibroso por el aumento de la actividad de la proteasa en combinación con la disminución de la producción de matriz, se considera un rasgo característico de la inestabilidad de la placa que aumenta el riesgo de rotura. La vulnerabilidad de las placas y su riesgo de rotura es un área de interés clínico. La definición de una placa vulnerable (VP) no está estandarizada, pero existe un acuerdo general que indica la existencia de tres rasgos característicos histológicos en comparación con la placa estable:

- 1) Un núcleo lipídico más grande (> 40 por ciento de la lesión total).
- 2) Un tapón fibroso más delgado (65 - 150 micrómetros).
- 3) Gran cantidad de células inflamatorias agudas.

Los criterios principales para definir una VP incluyen: inflamación activa (presencia de monocitos, macrófagos y linfocitos T), tapón delgado con núcleo lipídico grande, denudación endotelial con agregación plaquetaria superficial, placa fisurada y > 90 % de estenosis de la arteria. Otros criterios menores incluyen: nódulo superficial calcificado, hemorragia intraplaca, disfunción endotelial y remodelación externa (Shin, Edelberg y Hong).

Las complicaciones, la inestabilidad y la rotura de la placa pueden ser inhibidas por el tratamiento médico y/o la modificación del estilo de vida. En algunos casos, sin embargo, se pueden necesitar procedimientos más invasivos, es decir, angioplastia o cirugía de derivación.

En la actualidad, las herramientas de diagnóstico se basan en análisis de imágenes estáticas aún en desarrollo o en procedimientos de baja tecnología, como los niveles de presión arterial sistólica y diastólica relacionados con el riesgo de CVD. El campo ha dedicado mucha atención al desarrollo de análisis multivariante que puedan identificar mejor a los pacientes con alto riesgo. Uno de estos modelos es el modelo SCORE (modelo de evaluación sistemática de riesgos coronarios). En 1994, con una revisión en 2003, la Sociedad Europea de Aterosclerosis, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión emitieron un conjunto de recomendaciones sobre la prevención de enfermedades coronarias. Esta guía se basa en varias técnicas de evaluación, que se han desarrollado para evaluar el riesgo de CVD en sujetos asintomáticos, es decir, la identificación de pacientes asintomáticos de alto riesgo. El modelo SCORE integra género, edad, hábito de fumar, presión arterial sistólica y colesterol total o la relación colesterol/HDL como factores de riesgo (Graham et al.).

Para hacer un diagnóstico más detallado, el modelo SCORE no es suficiente y se utilizan técnicas de imagen. Por lo tanto, los procedimientos de imagen se utilizan principalmente en pacientes del grupo de alto riesgo o durante la investigación.

TÉCNICAS DE IMAGEN

La angiografía coronaria (CAG) es actualmente la técnica de imagen de referencia para definir el grado de estenosis. La CAG forma imágenes de la luz del vaso en dos dimensiones, pero está restringido solo a la luz y no a la pared del vaso, por lo que la CAG no puede distinguir entre una arteria con una placa estable y una arteria con una placa vulnerable. La CAG a menudo se usa para determinar si un paciente necesita cirugía; angioplastia o derivación. Para determinar si un punto de estrechamiento de la luz es una placa avanzada, se necesitan otras técnicas, es decir, ecografía coronaria intravascular (IVUS) o angioscopia.

La IVUS proporciona imágenes bidimensionales en sección transversal de la placa y la pared del vaso, y se considera un procedimiento bueno para la caracterización de la pared del vaso y la morfología y el grado de calcificación, pero deficiente para evaluar los lípidos en la lesión. Sin embargo, la IVUS es invasiva y requiere experiencia y gastos: por lo tanto, su uso no está muy extendido. La angioscopia es otro procedimiento útil para comprender e identificar la aterosclerosis. La angioscopia es una visualización directa de la superficie de la placa y

tiene la capacidad de detectar el color de la placa y la trombosis. La angioscopia es, sin embargo, invasiva y técnicamente difícil, y hasta ahora no ha sido capaz de detectar el grado de extensión de la placa. Otra técnica de imagen que actualmente recibe mucha atención es la resonancia magnética nuclear (MRI). La MRI no es invasiva y es capaz de identificar la placa carotídea con alto riesgo de accidente cerebrovascular. Por otro lado, la MRI no es la mejor técnica para formar imágenes de las arterias coronarias, debido a los pequeños tamaños de placa y la ubicación de las arterias coronarias. Se están desarrollando otras técnicas de imagen, es decir, elastografía, termografía y tomografía de coherencia óptica (Schaar et al.).

Las técnicas de imagen mencionadas están todas en desarrollo y solas, ninguna puede identificar una placa vulnerable, pero son herramientas útiles para comprender tanto los eventos moleculares como el recambio de la placa antes de la rotura. En la actualidad, la única oportunidad para diagnosticar CVD en una etapa temprana es utilizar un intervalo de factores de riesgo para la enfermedad coronaria establecida, enfermedad arterial periférica y enfermedad aterosclerótica cerebrovascular del paciente en cuestión, así como parientes cercanos del paciente.

MARCADORES BIOQUÍMICOS ACTUALES

Actualmente, varios marcadores bioquímicos se conocen como factores de riesgo para la aterosclerosis. Recientemente se ha dirigido mucha atención a la medición de las concentraciones de marcadores bioquímicos en suero; tanto de lípidos como del colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) como el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y los marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva (CRP), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-18 (IL-18), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), CD40, el ligando de CD40 (CD40L) y otros.

Entre los marcadores de lipoproteínas, ha habido al menos dos avances notables. El tamaño de las partículas de LDL parece predecir el grado de progresión de la aterosclerosis. El aumento de las concentraciones de partículas pequeñas de LDL está más relacionado con el riesgo de CVD que el aumento de las concentraciones de partículas grandes (Gardner, Fortmann y Krauss).

El nivel de HDL-C está fuertemente relacionado con los triglicéridos, y el nivel alto de triglicéridos se correlaciona con un mayor riesgo de CHD. Un estudio de cohortes realizado por Jeppesen et al. (2003) encontró que TG altos/HDL-C bajo son los factores de riesgo más fuertes de IHD (cardiopatía isquémica) (Jeppesen et al.).

Los perfiles lipídicos son importantes para la evaluación de los factores de riesgo, pero no permiten comprender y medir los eventos moleculares asociados con el recambio de la placa. Se han sugerido varios marcadores bioquímicos como factores de riesgo para CVD, aunque no es un producto específico de la enfermedad. Estos incluyen CRP y péptido natriurético óseo (BNP) (véase la Tabla 1). La Tabla 1 resume algunos de los marcadores conocidos de CVD.

Tabla 1: Una selección de marcadores bioquímicos actuales en CVD.

Marcador	Tipo	Descripción
CRP (proteína C-reactiva)	Inflamatorio	Producida en el hígado, aumenta durante los estados inflamatorios.
Proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)	Inflamatorio	Proteína de unión al zinc que actúa como una enzima, específicamente una metalopeptidasa.
Interleucina-6 (IL-6)	Citocina inflamatoria	Nivel elevado en insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio.
Interleucina-8 (IL-8)	Citocina inflamatoria	Elevada en infartos de miocardio.
Interleucina-18	Citocina inflamatoria	Elevada en infarto de miocardio.
TNF- α (factor de necrosis tumoral)	Citocina	Conc. elevada en la configuración de la insuficiencia cardíaca.
MCP-1	Quimiocina	Recluta monocitos de la sangre en la lesión aterosclerótica temprana.
Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)	Molécula de adhesión	Elevada en infartos de miocardio y accidente cerebrovascular.
Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1)	Molécula de adhesión	Elevada en infartos de miocardio y accidente cerebrovascular.

(continuación)

Marcador	Tipo	Descripción
Péptido natriurético cerebral (BNP)	Actividad neurohormonal	Producido en aurículas y ventrículos del corazón sano normal.
Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA ₂)	Fosfolipasa	La Lp-PLA ₂ asociada a LDL tiene efectos proaterogénicos.
Creatina fosfocinasa (CK-MB)	Enzima	Útil como detección temprana de infarto de miocardio.
Mieloperoxidasa (MPO)	Hemoenzima	Activa las metaloproteasas y promueve la desestabilización de la placa.
Mioglobulina	Hemoproteína	Liberada por necrosis tisular.
CD40L	Proteína	Liberada en las primeras etapas de la aterogénesis hasta la rotura de la placa. Elevada en accidente cerebrovascular.
Troponina T (TnT)	Proteína	Herramienta para la estratificación de riesgos.
Proteína de unión a ácidos grasos tipo cardíaco (H-FABP)	Proteína	La H-FABP se libera del corazón inmediatamente después del infarto.
Microalbuminuria	Proteína	Marcador de disfunción endotelial vascular.
Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)	Lipoproteína	Transporta el colesterol en la sangre.
Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)	Lipoproteína	Tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.
Triglicérido	Lípido	
PIIINP	Procolágeno	Marcador del recambio de colágeno de tipo III.

Por lo tanto, se ha sugerido una variedad de marcadores bioquímicos diferentes como marcadores de eventos cardiovasculares. Wang et al (2006) midieron 10 marcadores bioquímicos diferentes en 3200 pacientes que participaron en el estudio de Framingham, que se describe en la Tabla 1. La conclusión fue que la medición de 10 marcadores bioquímicos solo contribuye moderadamente al diagnóstico por encima de los factores de riesgo estándar. De los 10 marcadores bioquímicos, el nivel de péptido natriurético de tipo B, el nivel de proteína C-reactiva y la relación de albúmina a creatinina en orina mostraron la mejor correlación entre el marcador y muerte/eventos cardiovasculares (Wang et al.).

10 PROTEÍNA C-REACTIVA

La proteína C-reactiva (CRP) es una proteína sérica de fase aguda producida por el hígado en respuesta a diferentes condiciones clínicas, tales como, inflamación, infección o trauma (Gabay y Kushner 1999). La producción de CRP es inducida por citocinas como la IL-6, liberada de los tejidos afectados o dañados. Aún se desconoce el papel fisiológico de la CRP y se están discutiendo sus acciones proinflamatorias o antiinflamatorias.

Existe evidencia acumulada de que la CRP es un factor de riesgo de CVD en seres humanos. En un estudio de Ridker et al. 2002, se demostró que la CRP es un mejor factor pronóstico de eventos cardiovasculares futuros que el colesterol LDL, en una gran población compuesta por 28.000 mujeres sanas seguidas durante ocho años por la aparición de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o muerte por CVD. Muchos otros estudios también han informado que los niveles de referencia de CRP constituyen un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares (Thompson et al. 1995, Mendall et al. 1996, Kuller et al. 1996, Ridker et al. 1997, Tracy et al. 1997, Ridker et al. 2000).

Se ha especulado que la CRP circulante solo refleja la inflamación general que ocurre en el procedimiento aterosclerótico y no es un componente activo en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, varias líneas de evidencia también respaldan la opinión de que la CRP tiene un papel en la aterogénesis. En primer lugar, las infecciones crónicas que dan lugar a la CRP también están asociadas con un mayor riesgo de CVD (Leinonen y Saikku 2002). En segundo lugar, nosotros y otros hemos identificado que la CRP se encuentra en diferentes niveles de lesiones ateroscleróticas (Reynolds y Vance 1987, Hatanaka *et al.* 1995). Por último, se ha demostrado que la CRP tiene propiedades proaterogénicas *in vitro*: la CRP puede activar las células endoteliales para producir moléculas de adhesión (Pasceri *et al.* 2000). También puede disminuir la producción de eNOS en células endoteliales (Venugopal *et al.* 2002) y mejorar la absorción de LDL mediante macrófagos (Zwaka *et al.* 2001).

35 PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL

El péptido natriurético cerebral (BNP) (tipo B) es una hormona peptídica secretada por los ventrículos del corazón en respuesta al estiramiento excesivo de los miocitos cardíacos en los ventrículos. El T-proBNP (el fragmento N-

terminal inactivo), junto con la hormona activa (BNP), se libera al torrente sanguíneo tras la escisión de proBNP. Tanto BNP como NT-proBNP se han sugerido como posibles marcadores bioquímicos de eventos cardiovasculares (Wang et al.).

5 QUIMIOCINAS

Las quimiocinas también son posibles marcadores de CVD; las quimiocinas son citocinas de bajo peso molecular producidas en la inflamación. Una quimiocina importante en relación con la CVD es la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1). La MCP-1 parece jugar un papel temprano e importante en el reclutamiento de monocitos para lesiones ateroscleróticas. En un estudio que utilizó un modelo de mono de aterosclerosis, las concentraciones plasmáticas de MCP-1 se asociaron altamente con el tamaño de la placa y las complicaciones de la placa (Register et al.).

15 LIPIDOS QUE INCLUYEN COLESTEROL

Recientemente se ha dirigido mucha atención a la medición de las concentraciones de colesterol en suero; tanto el colesterol total, como las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Entre los marcadores de lipoproteínas, ha habido al menos dos avances notables. En primer lugar, el tamaño de las partículas de LDL parece predecir el grado de progresión de la aterosclerosis. El aumento de las concentraciones de partículas pequeñas de LDL está más relacionado con el riesgo de CVD que el aumento de las concentraciones de partículas grandes (Gardner et al.). En segundo lugar, el contenido de oleato de colesterilo de las partículas de LDL puede convertirse en un marcador particularmente importante del riesgo de CVD. En monos, el enriquecimiento de los núcleos de partículas de lipoproteína con el oleato de colesterilo se asoció de manera fuerte y positiva con la aterosclerosis de las arterias coronarias más grave (Rudel et al.) y fue aditiva a las contribuciones de las concentraciones de colesterol LDL y HDL. Estos hallazgos en animales de experimentación están respaldados por estudios anteriores en seres humanos (Lawrie et al.) que mostraron que las lipoproteínas plasmáticas con proporciones más bajas de linoleato de colesterilo (y, por el contrario, proporciones más altas de oleato de colesterilo) son normales de pacientes con complicaciones de CHD (enfermedad coronaria) en comparación con controles normales.

El nivel de HDL-C está fuertemente relacionado con los triglicéridos, y el nivel alto de triglicéridos se correlaciona con un mayor riesgo de CHD. Un estudio de cohortes realizado por Jeppesen et al. encontró que TG altos/HDL-C bajo son los factores de riesgo más fuertes de IHD (cardiopatía isquémica).

Estos perfiles lipídicos son importantes para la evaluación de los factores de riesgo, pero no permiten comprender y medir los eventos moleculares asociados con el recambio de la placa. Se han sugerido varios marcadores bioquímicos como factores de riesgo para CVD, aunque estos no son los productos específicos de la enfermedad. Estos incluyen CRP y ApoE.

40 LIPOPROTEINAS

El biomarcador más utilizado para predecir CVD es la concentración de colesterol (tanto el total como la relación colesterol/HDL). Estos se usan junto con otros factores de riesgo, tales como la presión arterial y el nivel de LDL. Ambos factores se utilizan en el modelo SCORE mencionado anteriormente. El nivel de LDL es importante ya que las LDL transporta el colesterol en la sangre y la acumulación de LDL oxidadas puede promover la aterosclerosis (Graham et al.). Además, se encuentra una asociación significativa entre CHD y los niveles de triglicéridos (TG), en los que un mayor riesgo de CHD se asoció con niveles crecientes de TG, independientemente de los niveles de LDL-C y HDL-C, aunque se observa el nivel de colesterol como uno de los principales factores de riesgo de CVD (Jeppesen et al.).

50 APO-E

La apolipoproteína E se encuentra en quilomicrones, VLDL y HDL. Se sintetiza principalmente en el hígado, pero también en muchos otros órganos tales como el cerebro, bazo, riñón (Siest et al. 1995). La ApoE juega un papel esencial en el metabolismo de las lipoproteínas al actuar como un ligando para dos receptores: el receptor de LDL y el receptor remanente de quilomicrón específico de ApoE. La interacción entre ApoE con estos receptores proporciona una base para la regulación metabólica del colesterol. El polimorfismo en el locus del gen apoE da como resultado tres alelos encontrados en la mayoría de las poblaciones: ε2, ε3 y ε4 que determinan seis fenotipos apoE. Las isoformas se diferencian entre sí por un aminoácido en las posiciones 112 y 158. La ApoE2 tiene cisteína en ambos restos y E4 tiene arginina en ambas posiciones. La ApoE3 contiene cisteína en la posición 112 y arginina en la 158. Las frecuencias alélicas difieren en diferentes poblaciones. Algunos estudios han evaluado la posible relación entre el polimorfismo de apoE y la aterosclerosis. Un metaanálisis de 14 estudios de observación demostró que el alelo ε4 está asociado con la enfermedad coronaria tanto en hombres como en mujeres (Wilson et al. 1996). Asimismo, el alelo ε4 se ha asociado con la aterosclerosis de la arteria carótida (Terry et al. 1996, Cattin et al. 1997, Haraki et al. 2002).

La ApoE tiene 299 aminoácidos de largo y transporta lipoproteínas, vitaminas liposolubles y colesterol al sistema linfático y más a la circulación sanguínea. La ApoE se sintetiza principalmente en el hígado. En la actualidad, hay siete receptores de mamíferos para ApoE que pertenecen a la familia conservada de genes de receptores de lipoproteínas de baja densidad.

MARCADORES BIOQUÍMICOS ADICIONALES

La microalbuminuria (albúmina al nivel de creatinina) también es un posible marcador independiente. La tasa de excreción de albúmina urinaria es un marcador de cambios en el riñón y, en comparación con una pequeña elevación de creatinina, puede indicar aterosclerosis (Wang et al.).

De los marcadores de procolágeno, se ha investigado el marcador para la tasa de recambio de colágeno de tipo III (PIIINP) como marcador pronóstico de hipertensión y se ha asociado con infarto de miocardio. Satta et al. examinó la correlación entre el aneurisma aórtico abdominal (AAA) y la concentración del procolágeno (PIIINP) en la sangre. Se mostró que el recambio de colágeno de tipo III aumenta en pacientes con AAA y puede deberse a una síntesis mejorada, degradación mejorada o una combinación de ambas. En el mismo experimento, se midió el propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP), y no hubo síntesis acelerada de colágeno de tipo I en el saco del aneurisma.

PERFIL DE PROTEÍNA DE LA PLACA

Las arterias humanas se pueden dividir en arterias más grandes o elásticas, arterias medianas o musculares y arterias pequeñas. Las paredes de las arterias están compuestas de íntima, media y adventicia, separadas por la lámina elástica interna y la lámina elástica externa. La íntima consiste en tejido conectivo, células musculares lisas y algunos macrófagos aislados. Los límites de la íntima se pueden definir como una capa entre la superficie de la luz del endotelio y la lámina elástica interna.

La íntima arterial se puede dividir en dos capas. La capa interna, llamada capa de proteoglucanos, compuesta de abundantes proteoglucanos, células musculares lisas y macrófagos. La capa inferior, la capa musculoelástica, está compuesta de abundantes células musculares lisas y fibras elásticas. En condiciones normales, las dos capas de la íntima apenas son visibles por microscopía óptica, pero son distintas y prominentes cuando se produce un engrosamiento de la íntima.

La media es la parte muscular de la pared arterial, compuesta de células musculares lisas, elastina, fibrillas de colágeno.

La adventicia, capa externa, es altamente microvascular y contiene colágenos, fibrillas elásticas, células musculares lisas y canales linfáticos.

Las placas ateroscleróticas humanas se caracterizan por un núcleo rico en lípidos cubierto por un tapón fibroso compuesto por colágenos fibrilares, elastina, proteoglucanos y SMC. Los proteoglucanos hialuronanos son componentes no fibrilares principales de la matriz extracelular que tienen el potencial de afectar el desarrollo de la lesión al regular eventos tales como la acumulación de lípidos, la trombosis y la proliferación y migración celular y al afectar las propiedades materiales del tejido (Wight 1995). La ApoE infiltrante y la CRP también están presentes y se ha demostrado la localización de ambas en placas ateroscleróticas de arterias coronarias en diferentes etapas de la enfermedad aterosclerótica.

DISTRIBUCIÓN DE ApoE Y CRP EN SERES HUMANOS

La Tabla 2 dada a continuación muestra la distribución de ApoE y CRP en el cuerpo humano.

Tabla 2:

Proteína	Sitios de expresión
APOE	Sangre, Suero, Plasma, Hígado, Saliva, Monocito, Cerebelo, Líquido cefalorraquídeo, Corteza frontal, Hipocampo, Corteza temporal
CRP	Sangre, Riñón, Hígado, Líquido peritoneal, Plasma, Suero

La Tabla 3 dada a continuación ilustra las interacciones conocidas de ApoE y CRP con proteínas demostradas *in vivo* y/o *in vitro*.

Tabla 3

Proteína	Interacciones con proteínas
ApoE	Albúmina, Proteína beta amiloide A4, Macroglobulina, Proteína tau asociada a microtúbulos, Receptor de LDL, Cathepsina B, Neurofilamento 3, Proteína de transferencia de fosfolípidos, Proteína prión, Receptores de VLDL, Receptores depuradores clase B,
CRP	Suero amiloide P, Factor de complemento H, Fibronectina 1, Histona 1, FC gamma RI, FC gamma RIIB, CD32, Glucoproteína plaquetaria VI, Leptina. <i>Interacción no proteica:</i> Calcio, Colesterol

DISTRIBUCIÓN DE COLÁGENO EN SERES HUMANOS

- 5 El colágeno se distribuye ampliamente en el cuerpo humano, es decir, ~ 30 % de la masa de proteína en el cuerpo humano está compuesta de colágeno. En la Tabla 4, los principales tipos de colágeno se enumeran con su distribución de tejido principal.

Tabla 4

Tipo de colágeno	Distribución de tejido
I	Piel, hueso, tendón, ligamento, córnea
II	Cartílago, cuerpo vítreo
III	Piel, arteria, intestino, útero
IV	Membranas basales
V	Hueso, piel, córnea, placenta
VI	Hueso, cartílago, córnea, piel, arteria
VII	Piel, vejiga, mucosa oral, cordón umbilical, amnios
VIII	Membrana de Descemet, arteria, hueso, cerebro, corazón, riñón, piel, cartílago
XIII	Células endoteliales, piel, ojo, corazón, músculo esquelético
XIV	Arteria, hueso, piel, cartílago, ojo, nervio, tendón, útero
XXI	Arteria, corazón, estómago, riñón, músculo esquelético, placenta

- 10 El colágeno de tipo I es el colágeno más abundante y se encuentra en la mayoría del tejido conectivo. Es especialmente importante para la estructura de los huesos y la piel. El contenido principal de colágeno en el cuerpo humano se distribuye en la piel y los huesos, donde los principales componentes del colágeno son colágenos de tipo I y III. El colágeno de tipo III es un componente principal de las arterias grandes, y también se encuentra en pequeñas cantidades en los tejidos ricos en colágeno de tipo I. Además, el colágeno de tipo IV se encuentra en la membrana basal y alrededor de los vasos sanguíneos y los nervios. La localización más común del colágeno de tipo V se encuentra dentro de las fibrillas de colágeno características, en asociación con el colágeno de tipo I y III (Garrone et al).

- 20 Algunos colágenos tienen una distribución de tejido restringida: por ejemplo, el tipo II, que se encuentran casi exclusivamente en el cartílago (Mayne R.).

- 25 Las fibrillas de colágeno a menudo consisten en más de un tipo de colágeno. Por ejemplo, las fibrillas de colágeno de tipo I a menudo contienen pequeñas cantidades de tipos III, V y XII, mientras que las fibrillas de colágeno de tipo II de cartílago también contienen de tipo IX y XI.

COLÁGENOS EN ARTERIAS

- 30 En las arterias, se encuentran seis tipos de colágeno (tipos I, III, IV, V, VI y VIII), donde los tipos I y III son los más abundantes, 80 - 90 % del contenido de colágeno. Los tipos I y III también son predominantes en la pared del vaso. Parecen estar distribuidos conjuntamente en diferentes cantidades dentro de las tres capas de la pared arterial, la síntesis de colágeno de tipo I y III tiende a ubicarse en la íntima (Mayne R.).

COLÁGENOS Y OTRAS PROTEÍNAS ESTRUCTURALES EN EL RECAMBIO DE PLACA

- 35 Durante el desarrollo de las placas ateroscleróticas, el colágeno se acumula en el tapón fibroso (Stary H.C.). En un estudio realizado por Katsuda et al (1992), se encontraron colágeno de tipo I, III y IV en el engrosamiento de la íntima en todas las etapas de la lesión en los tejidos aórticos humanos. El colágeno de tipo VI se distribuyó en la membrana basal en la región de las células de la íntima y en las lesiones avanzadas también se detectaron alrededor de las SMC alargadas. Estudios anteriores de tipo I y III han proporcionado evidencia de una distribución igual en la pared arterial aterosclerótica (Shekhonin et al). De acuerdo con McCullagh et al (1980), el tipo III es el colágeno predominante en la media aórtica humana normal (aproximadamente el 70 % del colágeno extraíble). Un

estudio reciente de Eriksen *et al* (2006) encontró una disminución del contenido de colágeno total en la válvula aórtica humana dependiendo del grado de estenosis. Se cree que el mecanismo molecular de la estenosis es similar a la aterosclerosis. En válvulas aórticas sanas, el contenido de colágeno es principalmente de tipo I y III. Durante la estenosis, el contenido total de colágeno disminuye, lo que presumiblemente es causado por un aumento en el recambio de colágeno de tipo I. El colágeno de tipo I representaba aproximadamente un 60-70 % del colágeno total; mientras que la proporción de colágeno de tipo III fue de un 30-40 % tanto en válvulas sanas como en válvulas calcificadas.

El colágeno de tipo V también aumenta en las lesiones ateroscleróticas avanzadas y se distribuye por toda la matriz extracelular tanto en la media aórtica como en la región subendotelial de las placas (McCullagh *et al*).

Parece existir un consenso en cuanto a que los principales tipos de colágeno que se encuentran en la placa aterosclerótica son los tipos I y III, aún no se ha investigado si están distribuidos por igual en vasos sanos y ateroscleróticos.

En el estudio de Katsuda *et al* (1992) no se detectó colágeno en el centro del ateroma de las lesiones más avanzadas.

ELASTINA

La elastina es una de las proteínas más estables del cuerpo y se encuentra en la mayoría del tejido conectivo debido a su elasticidad y resistencia. La elastina domina el contenido de proteínas de la pared arterial, donde es la principal proteína de la matriz extracelular.

La elastina es el componente principal en las fibras elásticas y está relacionada con la calcificación. La calcificación vascular ocurre en dos sitios distintos dentro de la pared del vaso: la íntima y la media. La calcificación en la íntima está relacionada con la aterosclerosis, principalmente dentro del núcleo necrótico. La fibra elástica calcificada constituye el dorso de la placa donde las placas son más propensas a romperse; sugiriendo que la calcificación de la fibra elástica puede afectar la estabilidad de la placa (Bobryshev Y. V.). En la aterosclerosis, el contenido de fibras elásticas disminuye junto con la deposición de lípidos, esto genera una mayor susceptibilidad a las enzimas que degradan elastina. De este modo, el contenido de elastina en contraste con el colágeno disminuye a medida que se desarrolla la lesión.

DISTRIBUCIÓN DE ELASTINA EN SERES HUMANOS

La tabla 5 muestra la distribución de elastina en el cuerpo humano.

Tabla 5:

Proteína	Sitios de expresión
Elastina	Aorta y otros vasos sanguíneos, Pulmón, Fibroblastos de la piel

La Tabla 6 ilustra las interacciones conocidas de Elastina con proteínas demostradas *in vivo* y/o *in vitro*.

Tabla 6:

Proteína	Interacciones con proteínas
Elastina	Decorina, Elastasa, Fibrilina, Fibulina, Lisozima, Lisil oxidasa, Galectina, Biglicano, Nidógeno, Ficolina, Proteinase3.

PROTEOGLUCANOS COMO COMPONENTES DE MATRIZ

Los proteoglicanos (PG) son macromoléculas de polisacárido-proteína localizadas predominantemente en la matriz intercelular de la pared del vaso (Salisbury y Wagner 1981). Los PG son macromoléculas caracterizadas por la presencia de una, o más, cadenas laterales largas de azúcar sin ramificar y altamente polianiónicas llamadas GAG, unidas covalentemente a una proteína central a través de una región de enlace. La unidad repetitiva del GAG consiste en un amino azúcar, ya sea N-acetil-glucosamina (GlcNAc) o N-acetil-galactosamina (GalNAc), y un ácido hexurónico, ácido glucourónico (GlcA) o ácido idurónico (IdoA). Uno o ambos azúcares en la unidad de repetición contienen uno o más grupos sulfato (Rodríguez-Lee 2007). Además de las cadenas GAG, la mayoría de las proteínas centrales llevan oligosacáridos unidos a N y/u O.

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DE LOS PG

Los PG son un grupo muy heterogéneo de macromoléculas. Un solo tipo de proteína central puede variar en el número y tipo de cadenas GAG unidas. La longitud de las cadenas y la disposición de los restos sulfatados a lo largo de las cadenas también varían.

Se distinguen cuatro clases principales de GAG de acuerdo con la estructura de la unidad repetida de disacárido: sulfato de condroitina (CS) y sulfato de dermatán (DS), sulfato de heparina (HS) y heparina, hialuronano y sulfato de queratina (KS).

5 El hialuronano es el más simple de los GAG. A diferencia de todos los demás, no contiene azúcares sulfatados. Todas sus unidades de disacárido son idénticas, la longitud de su cadena es enorme y no está unida a ninguna proteína central.

10 KS es una cadena de polilactosamina sulfatada. KS-I se describió originalmente en la córnea, y está unida en N a los restos de asparagina en la proteína central, mientras que KS-II o KS de cartílago, está unida en O a los restos de serina o treonina (Funderburgh 2000). Los PG se pueden clasificar de acuerdo con varios parámetros:

- Cadena GAG adjunta (CS/DS o HS que contienen PG)
- 15 - Distribución topográfica en relación con la célula (PG extracelulares y de membrana basal, PG asociados a células o PG intracelulares)
- Homología de proteínas centrales (hialecanos, pequeños PG ricos en leucina (SLRP))

20 Los PG de condroitina/sulfato de dermatán (versicano, agrecano, neurocano y brevicano) pertenecen a la familia de los proteoglucanos de unión a hialuronano. Esta familia de genes se denomina colectivamente hialecanos. Cada miembro de la familia tiene una distribución característica, con agrecano prominente en el cartílago, neurocano y brevicano prominente en el sistema nervioso central, y versicano presente en una variedad de tejidos blandos, incluyendo las paredes arteriales. La estructura de genes y proteínas de versicano sigue una plantilla de dominio. El extremo globular amino-terminal (G1) se une al hialuronano GAG, y el dominio globular carboxiterminal (G3) se asemeja a la familia de proteínas selectina, que consiste en una lectina de tipo C adyacente a dos dominios del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una región reguladora del complemento. La región media de la proteína central de versicano está codificada por dos grandes exones que especifican las regiones de unión CS de versicano. La región codificada por el exón 7 se llama α GAG, mientras que la región codificada por el exón 8 se llama β GAG. Cuatro transcripciones de ARNm surgen del empalme alternativo de versicano, dando lugar a V0, V1, V2 y V3 que difieren en la longitud de la proteína central y el número de GAG adjuntos (Dours-Zimmermann y Zimmermann). El número de posibles sitios de fijación de GAG en versicano humano es: 17-23 para V0, 12-15 para V1, 5-8 para V2 y ninguno para V3 (Wight 617-23).

35 Decorina y biglicano son miembros de la familia SLRP que comprende al menos nueve miembros agrupados en tres clases (I, II y III) y diferentes subfamilias. Todos se caracterizan por la presencia de un dominio central que contiene repeticiones ricas en leucina para lograr una fuerte presencia de un dominio central que contiene repeticiones ricas en leucina para lograr fuertes interacciones proteína-proteína. La decorina y el biglicano son miembros de la clase I y muestran la mayor homología de aminoácidos de la familia (-57 %) y son los únicos SLRP con un propéptido. El propéptido está altamente conservado en todas las especies y puede funcionar como una secuencia de reconocimiento para la xilosiltransferasa, la primera enzima implicada en la síntesis de la cadena GAG.

40 Versicano, decorina y biglicano son las principales PG de CS/DS en la matriz de la pared arterial de los mamíferos (Wight et al. 1986). El tamaño de la proteína central versicano V0 es de 370 kDa, lo que la hace aproximadamente 10 veces más grande que la decorina de 36 kDa y el biglicano de 38 kDa. Las cadenas laterales muestran una amplia gama de tamaños, pero generalmente promedian alrededor de 40-90 kDa cada una.

50 Proteoglucanos de sulfato de heparán: Los HSPG se dividen en cinco clases distintas de PG pericelulares y asociados a células, y representan al menos un 95 % de los HS de las superficies celulares, membranas basales y ECM de mamífero. Los HSPG asociados a células incluyen sindecanos integrales de membrana y glipicanos anclados. Los HSPG pericelulares incluyen principalmente perlecano, agrina. Estos PG se denominan pericelulares debido a su estrecha asociación con la membrana plasmática a través de las integrinas (Whitelock e Iozzo).

55 El perlecano es un HSPG modular que se expresa en casi todas las membranas basales, así como en órganos mesenquimales y tejidos conectivos, y es uno de los polipéptidos de cadena sencilla más grandes que se encuentran en animales vertebrados e invertebrados. Los cinco módulos de perlecano y sus cadenas laterales HS participan en una gran cantidad de interacciones moleculares, como el factor de crecimiento de fibroblastos 2, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento procedente de plaquetas (PDGF) y otras proteínas de la matriz. La proteína central del perlecano humano es de -470 kDa y, junto con numerosos oligosacáridos unidos a O y cuatro cadenas laterales HS, puede alcanzar un peso molecular de más de 800 kDa (Knox y Whitelock).

DISTRIBUCIÓN PROTEOGLUCANA

65 Los proteoglucanos (PG) son macromoléculas distribuidas en casi todo el cuerpo humano. La estructura y el tamaño de los PG varían extremadamente. La estructura básica de todos los PG incluye una proteína central y al menos una, pero a menudo muchas, cadenas de hidratos de carbono, los glucosaminoglucano (GAG). Los PG se pueden

encontrar intracelularmente, en la superficie de las células y en la matriz extracelular. La diversidad estructural de los PG sugiere numerosas funciones biológicas, véase la Tabla 7.

Tabla 7:

Familia de proteoglucanos	Proteoglucano	Distribución	Función
Sulfato de queratán: PG pequeño rico en leucina	Lumicano	Córnea	Organización y crecimiento de fibrillas de colágeno. Transparencia corneal. Migración de células epiteliales y reparación de tejidos.
Sulfato de condroitina	Versicano	Células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Células epiteliales de la piel. Células del sistema nervioso central y periférico.	Adhesión, migración y proliferación celular.
Sulfato de dermatán (PG pequeños ricos en leucina)	Decorina	Tejido conectivo. Pared arterial.	Desempeña un papel en el ensamblaje de la matriz.
	Biglicano	Tejido de matriz extracelular: hueso, cartílago, tendón, arterias.	Papel en la mineralización del hueso.
Heparánsulfato	Perlecano	Matriz extracelular de vasos sanguíneos.	Se une y reticula muchos componentes de la matriz extracelular y las moléculas de la superficie celular.
Sulfato de condroitina - PG agregante grande	Agrecano	Cartílago. Matriz extracelular.	Da a los tejidos la capacidad de resistir cargas compresivas.

5

La Tabla 7 anterior brinda una descripción general de la distribución y función de PG.

PROTEOGLUCANOS EN ARTERIAS

10 Al menos cinco tipos de PG están presentes en la matriz extracelular de la pared arterial; versicano: que interactúa con el hialuronano para formar grandes agregados; decorina y biglicano pequeños ricos en leucina, que interactúan con componentes de la matriz fibrilar como el colágeno y la elastina; heparánsulfato - perlecano, que es un componente de la lámina basal y queratina sulfato - lumicano (Talusán et al.).

15 Versicano es una de varias moléculas de ECM que se acumulan en lesiones de aterosclerosis. Aunque varios estudios indican que versicano es claramente capaz de unirse a LDL, el versicano generalmente no se detecta en el centro rico en lípidos del núcleo necrótico (Evanko et al.).

20 Se ha demostrado que lumicano se une directamente a los macrófagos y mejora la migración de los macrófagos. Por lo tanto, el lumicano puede influir directamente en el comportamiento de los macrófagos en la íntima vascular, así como estimular la formación del núcleo necrótico, característico de las lesiones ateroscleróticas avanzadas (Funderburgh et al. 1997).

25 Biglicano se encuentra en el tapón fibroso. Versicano y biglicano tienen afinidad por las LDL y forman complejos insolubles, lo que acelera la oxidación de las LDL. Biglicano puede contribuir a la patogénesis de la aterosclerosis atrapando lipoproteínas en la pared de la arteria. Los cambios en el metabolismo de los proteoglucanos de la íntima de las arterias constituyen las lesiones iniciales de la aterosclerosis y la acumulación de proteoglucanos juega un papel fundamental en la progresión de la aterosclerosis (Kunz J.).

30 Perlecano se informó en la hiperplasia de la íntima humana como uno de los componentes centrales de la matriz extracelular de la íntima, mediante análisis basado en espectrometría de masas y mediante inmunohistoquímica.

La Tabla 8 ilustra la distribución de algunos PG en tinciones inmunohistoquímicas de PG en arterias normales y ateroscleróticas (Evanko et al).

35

Tabla 8:

PG o GAG	Vaso normal		Núcleo fibroso				
	Células endoteliales	SMC	Células endoteliales	SMC	Macrófagos	Tapón fibroso	Núcleo de placa
Perlecano	+++	++	+++	+++	++	+	+++

(continuación)

PG o GAG	Vaso normal		Núcleo fibroso				
	Células endoteliales	SMC	Células endoteliales	SMC	Macrófagos	Tapón fibroso	Núcleo de placa
Decorina	+	++	+	+	+++	+	+++
Biglicano	-/+	++	++	+++	+	+++	-/+
Versicano	-	++	-/+	+++	-	+++	-
Hialuronano	++	+	++	+++	+++	+++	+++
Resultados de tinción: - indetectable; +/- detectable de forma variable; + detectable; ++ moderado; +++ fuerte							

IMPLICACIÓN DE LOS PROTEOGLUCANOS EN LA REMODELACIÓN DE MATRICES

Un estudio de la progresión de la aterosclerosis en primates no humanos ha demostrado que la acumulación de PG específicos varía con la gravedad de la lesión y con la distribución de las células y los factores de crecimiento, lo que sugiere que diferentes PG juegan un papel distinto durante la progresión de la aterosclerosis. Los diferentes niveles de PG específicos pueden afectar directamente las propiedades materiales del tejido a través de su contribución a la alteración de las disposiciones estructurales de los componentes de la matriz fibrosa, tal como la elastina y el colágeno.

Versicano e hialuronano muestran una localización similar en la matriz, lo que sugiere la formación de agregados entre los dos en la aterogénesis. El marcado aumento de versicano e hialuronano en las lesiones tempranas podría sugerir que desempeñan un papel en las lesiones ateroscleróticas tempranas, tales como la proliferación y la migración de SMC y leucocitos. Asimismo, el versicano y el hialuronano son componentes principales de la matriz de las lesiones restenóticas humanas y se ha demostrado que contribuyen al engrosamiento neointimal después de una lesión vascular *in vitro*. Una abundancia de versicano temprano en la aterogénesis también podría predisponer a la matriz extracelular a aumentar el atrapamiento de lípidos debido a la unión de las lipoproteínas a las cadenas de sulfato de condroitina de versicano. Esta idea se apoya por la localización conjunta de versicano con apoproteína (a) y apolipoproteína E en la arteriopatía de trasplante (Evanko et al.). La pérdida de versicano de la placa puede provocar inestabilidad de la matriz.

Esto se evidencia aún más por el aumento del gen versicano observado después de una lesión vascular. Versicano también se identificó aquí en todas las etapas de la aterogénesis; en la íntima de las placas de desarrollo temprano, pero también en las lesiones avanzadas y en los bordes de los núcleos necróticos llenos de lípidos, así como en la interfaz placa-trombo (Wight y Merrilees 2005). Estas observaciones implican a versicano en la acumulación de lípidos, inflamación y trombosis. Asimismo, el versicano desempeña un papel importante en el ensamblaje de ECM y en el control de la fibrillogénesis de fibra elástica, lo cual es de importancia fundamental en la remodelación de ECM durante la enfermedad vascular (Wight y Merrilees 2005).

El papel de biglicano en la biología celular arterial no está claro. Algunos estudios inmunohistoquímicos han mostrado la asociación de biglicano con la tinción de colágeno I y III en lesiones restenóticas humanas (Evanko et al.).

La importancia del biglicano como proteína matricial se afirmó aún más mediante la generación de ratones BALB/cA homocigotos para una mutación nula del gen biglicano, donde un 50 % de los ratones machos con deficiencia de biglicano murieron repentinamente en los primeros 3 meses de vida como resultado de una rotura aórtica. Esta observación sugiere que el biglicano es esencial para la integridad estructural y funcional de la pared aórtica, así como un posible papel de los defectos genéticos de biglicano en la patogénesis de la disección y rotura aórtica en humanos. (Heegaard et al. 2007)

Otros estudios indican que el biglicano es un PG importante asociado con elastina en arterias de primates; estas observaciones son similares a las de la arteriopatía coronaria humana (Evanko et al.).

Se ha demostrado que la decorina se une al colágeno y regula la formación de fibrillas de colágeno (Brown y Vogel) (Danielson et al.).

PERFILES DE PROTEASA

Las proteasas hidrolizan los enlaces peptídicos y son responsables de la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, tal como el colágeno, los proteoglicanos y la elastina en el ateroma, véase la Tabla 9. En las placas ateroscleróticas se encuentran tres tipos principales: metaloproteinasas (es decir, MMP), serina proteasas y cisteína proteasas (es decir, catpsinas). Las catpsinas y las MMP son responsables de la degradación de todas las proteínas de la matriz extracelular. Como la matriz es esencial para la estabilidad de la placa, su eliminación del tapón fibroso por las proteasas puede provocar la rotura de la placa (Stary H.C.).

En la Tabla 9 se enumeran una variedad de proteasas encontradas en la placa aterosclerótica.

Tabla 9 Proteasas detectadas en placas ateroscleróticas.

Proteasa	Sustratos de degradación
Catepsina K	Proteoglucanos, elastina, colágeno
Catepsina S	Proteoglucanos, elastina, colágeno
Catepsina L	Proteoglucanos, Colágeno de tipo I
Catepsina B	Proteoglucanos
MMP-1	Colágeno de tipo I, II y III
MMP-2	Proteoglucanos, elastina
MMP-3	Proteoglucanos, colágeno de tipo III, elastina
MMP-8	Proteoglucanos, colágeno de tipo I, II y III
MMP-9	Elastina, colágeno de tipo I y III
MMP-13	Proteoglucanos, colágeno de tipo I, II y III
MMP-18	Colágeno de tipo I

Se sospecha que la principal fuente de expresión de MMP en la placa está relacionada con la actividad de macrófagos y SMC. Los macrófagos en las placas contienen abundantes MMP-1, -8, -9 y -13 y se localizan conjuntamente con sitios de degradación de colágeno y proteoglucanos in situ (Kunz J.). Asimismo, los datos propios sugieren la localización de MMP-8 y catepsina K en placas ateroscleróticas.

METALOPROTEINASAS (MMP) DE LA MATRIZ

Las MMP es un gran grupo de endopeptidasas, capaces de degradar la mayoría de los componentes de la ECM. En la actualidad, se han identificado más de 25 MMP. Las metaloproteinasas se caracterizan por un sitio activo que contiene un átomo metálico, normalmente zinc, y se secretan como zimógenos. Los inhibidores de tejido específicos, TIMP, regulan la actividad de las MMP. Se encuentra una gran variedad de MMP en las placas ateroscleróticas. Con mayor frecuencia se ubican en macrófagos que bordean el tapón fibroso, dentro del dorso de la placa en SMC y macrófagos y rara vez se identifican dentro del tapón fibroso (Kunz J.).]

Las MMP se clasifican en diferentes grupos de acuerdo con su especificidad de sustrato: Colagenasas, que degradan el colágeno fibrilar, como el colágeno de tipo I, II, III y V, pero también proteoglucanos; Gelatinasas, que degradan proteoglucanos, colágeno de tipo IV, V, VII y elastina; Estromelisina que es activo contra proteoglucanos y elastina (Rouis M). Estos tres subgrupos son de particular interés con respecto a la remodelación de la matriz en placas ateroscleróticas.

GELATINASAS

La elastina insoluble se digiere mediante MMP-2 y -9, ambas pertenecientes a la familia de gelatinasas de MMP. La MMP-9 tiene un papel importante que afecta el tamaño y la composición de la placa aterosclerótica. En placas ateroscleróticas humanas inestables y en regiones vulnerables de placas, se ha observado una mayor expresión y concentración de MMP-9. Además, la MMP-9 se encuentra intracelularmente (lo que indica síntesis activa) en placas coronarias con mayor frecuencia en pacientes con angina inestable en comparación con aquellos con angina estable. El nivel de MMP-9 en sangre aumenta en asociación con la aterosclerosis coronaria y predice eventos cardiovasculares adversos (Sundstrom y Vasan). Un estudio reciente de Kuzuya et al (2006) indica que MMP-2 es responsable de la acumulación de SMC en el tapón fibroso y, por lo tanto, induce la inestabilidad de la placa.

ESTROMELISINA

La MMP-3 pertenece a las proteasas de estromelisina y es capaz de degradar tanto la elastina como los proteoglucanos. Un estudio realizado por Yamada et al (2002) indica que la MMP-3 puede ser un medio fiable para predecir el riesgo genético de infarto de miocardio en las mujeres.

COLAGENASAS

Las MMP-1, -8 y -13 se han identificado en placas ateroscleróticas donde degradan proteoglucanos y colágeno de tipo I y III.

Las MMP-1, -8 y -13 son colagenasas, que escinden el colágeno en dos fragmentos que se degradan aún más con MMP-2, -3 o -9.

La MMP-8 se expresa mediante neutrófilos, que no se encuentran comúnmente en el ateroma humano, pero se han identificado en placas ateroscleróticas. La MMP-8 puede ser en parte responsable de la degradación del tapón

fibroso ya que la MMP-8 tiene preferencia por el colágeno de tipo I (Herman et al), que tiene una actividad tres veces mayor en la degradación del colágeno I que la MMP-1 y 13. Esto es apoyado por Turu et al (2006), en este estudio el contenido de la MMP-8 en el plasma es significativamente mayor para pacientes con placas vulnerables, que para pacientes con placas estables.

Se ha informado que la MMP-13 escinde SLRPS, con alta especificidad para biglicano. La degradación de biglicano mediante MMP-13 en un sitio de escisión específico (...G₁₇₇/V₁₇₈) ha sido demostrada previamente por Monfort et al. (2005) y propusieron que jugaba un papel importante en la detección temprana de la degradación del cartílago en la osteoartritis.)

CATEPSINAS

Las catepsinas de cisteína humana constan de 11 miembros, incluidas las catepsinas B, K, L y S, y se expresan predominantemente dentro de los compartimentos endosomales/lisosomales de las células. Las catepsinas son capaces de catalizar la descomposición hidrolítica de proteoglicanos, colágeno y elastina.

En el aneurisma aórtico abdominal (AAA) se encontraron altos niveles de catepsinas S, K y L en comparación con la aorta normal. La SMC vascular humana normal no contiene catepsina K detectable mediante inmunotinción, pero las células dentro de las placas ateroscleróticas son claramente positivas. La catepsina K se localiza en áreas propensas a la rotura, tales como el tapón fibroso, los dorsos de la placa y en el sitio real de las roturas de la placa (Chapman et al). Se encuentra que la catepsina S se localiza conjuntamente con regiones de aumento de la degradación de elastina en las placas ateroscleróticas, y se observa una reducción de la aterosclerosis en los ratones con deficiencia de catepsina S y K (Liu et al).

Tanto la catepsina L como la K degradan varios proteoglicanos y colágeno de tipo I y II, la catepsina K se degrada dentro de las triple hélices reticuladas covalentemente, mientras que la catepsina L se escinde solo en las regiones telopéptidas no helicoidales. La catepsina K se localiza en el tapón fibroso y el dorso de la placa. La expresión de catepsina K en arterias normales es muy baja. Las primeras lesiones ateroscleróticas humanas mostraron expresión de catepsina K en las SMC de la íntima y la media. En placas ateroscleróticas avanzadas, la catepsina K se localizó principalmente en macrófagos y SMC del tapón fibroso (Lutgens et al). Los niveles de proteína de catepsina K aumentaron en las lesiones ateroscleróticas en comparación con las arterias normales, mientras que los niveles de ARNm de catepsina K fueron similares en las arterias ateroscleróticas y normales. Asimismo, se demostró que los niveles de proteínas y de ARNm de catepsina K eran más altos en las placas ateroscleróticas humanas avanzadas pero estables en comparación con las lesiones ateroscleróticas tempranas y las lesiones que contienen trombo (Chapman et al).

La catepsina S solo se expresa escasamente en SMC de la íntima y la media en lesiones ateroscleróticas humanas tempranas y estrías de grasa. En placas ateroscleróticas humanas avanzadas, la catepsina S se localizó en macrófagos y SMC del tapón fibroso. La EC que recubre la luz del vaso y los microvasos de la placa también expresaron catepsina S. Además, los niveles de proteínas y ARNm de catepsina S aumentaron en el ateroma humano en comparación con las arterias normales (Lutgens et al). La catepsina S puede degradar proteoglicanos, elastina y colágeno (Liu et al).

En la actualidad, la determinación del riesgo de CVD está ocurriendo en una etapa tardía en la progresión de la aterosclerosis; un punto en el que existe un riesgo significativo de rotura de la placa fibrosa. Existe la necesidad de ensayos de diagnóstico o pronóstico que proporcionen información sobre la aterosclerosis o el riesgo de CVD tanto en la etapa temprana como en las etapas tardías. Los hallazgos de Katsuda et al (1992) sugieren que existen mecanismos enzimáticos para la eliminación de colágenos de lesiones avanzadas, lo que sugiere un papel importante de los neoepítomos en la arterioesclerosis.

El documento WO95/08115 divulga un procedimiento para analizar fragmentos de colágeno en líquidos corporales, que incluye poner una muestra de líquido corporal en contacto con al menos un compañero de unión inmunitaria para los fragmentos de colágeno, siendo dicho compañero de unión inmunorreactivo con péptidos sintéticos, cuyas secuencias proceden esencialmente de colágeno y que contienen posibles sitios para la reticulación.

El documento US6010862 también describe el uso de un compañero de unión inmunitaria para detectar la degradación del colágeno de tipo III *in vivo*.

El documento US2004/048321 describe una serie de péptidos sintetizados para que coincidan con los componentes telopéptidos de productos de degradación de colágeno de tipo III en líquidos corporales y su uso en ensayos de reabsorción de colágeno.

Becker et al. describen un fragmento reticulado que se puede aislar de una digestión triptica de colágeno insoluble III en la piel de ternera.

En el documento EP0829724 se describe un inmunoensayo de tipo sandwich para la detección y/o cuantificación de

productos de degradación de colágeno en muestras biológicas.

Hori et al. describen anticuerpos monoclonales producidos contra el colágeno humano de tipo III que son capaces de unirse al epítipo Gly-Ala-Hyp-Gly-Leu-Arg-Gly-Gly-Ala-Gly.

La presente invención proporciona un procedimiento de bioensayo para la cuantificación de fragmentos peptídicos que comprende un neopéptido formado por escisión de colágeno de tipo III mediante MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13, Cathepsina K, Cathepsina S, ADAMTS1, ADAMTS4 o ADAMTS8, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto una muestra que comprende dichos fragmentos peptídicos con un anticuerpo monoclonal que tiene afinidad de unión específica por dicho neopéptido y determinar el nivel de unión de dicho anticuerpo monoclonal a fragmentos peptídicos en dicha muestra, en donde dicho anticuerpo monoclonal no es reactivo con el colágeno de tipo III inalterado, en donde dicho anticuerpo monoclonal tiene una afinidad de unión específica por la secuencia del neopéptido N-terminal KNGETG y no es reactivo con una versión N-prolongada de dicho péptido.

El resultado de dicho ensayo puede producir un índice indicativo del grado de riesgo en un paciente particular de rotura de una placa aterosclerótica o del estado vulnerable de las placas ateroscleróticas de un paciente.

Los pacientes que tienen un valor para dicho índice por encima de un nivel umbral pueden ser recomendados para una mayor investigación mediante procedimientos de imagen de placa (incluidos los discutidos anteriormente) o para la prescripción de medicamentos para el tratamiento de la aterosclerosis o para el tratamiento quirúrgico de la aterosclerosis, y dichas investigaciones o tratamientos de seguimiento pueden formar parte del procedimiento de la invención.

Preferentemente, la invención proporciona además, en donde la muestra es una muestra procedente de un paciente, dicho procedimiento que comprende además comparar el nivel determinado de dicha unión de dichos fragmentos peptídicos con valores característicos de (a) individuos sanos comparables y/o (b) una afección aterosclerótica patológica.

La invención también proporciona un anticuerpo monoclonal contra un neopéptido N-terminal formado mediante escisión de proteinasa de colágeno de tipo III, siendo el anticuerpo específicamente inmunorreactivo con la secuencia de neopéptido N-terminal KNGETG y siendo no reactivo con una versión N-prolongada de dicho péptido.

La invención proporciona además una línea celular que produce el anticuerpo monoclonal de la invención; y un kit de inmunoensayo que comprende un anticuerpo monoclonal de la invención, y un agente de competencia que se une a dicho anticuerpo monoclonal y, opcionalmente, uno o más de un reactivo de lavado, un tampón, un reactivo de parada, un marcador enzimático, un sustrato marcador enzimático, patrones de calibración, un anticuerpo anti-ratón e instrucciones para realizar un ensayo usando dicho kit.

Tal como se describe en el presente documento, las proteínas de la placa aterosclerótica incluyen lumicano, versicano, perlecano, decorina, biglicano, colágeno de tipo III, CRP, ApoE y elastina. El colágeno de tipo I no se considera proteínas de la placa aterosclerótica. Las proteínas presentes en la placa aterosclerótica que están expuestas allí a proteasas en un grado mayor que en otras partes del cuerpo son de particular interés.

ENSAYOS DE COLÁGENO

En el presente documento se describen ensayos peptídicos para fragmentos peptídicos de colágeno de tipo III (SEQ ID NO: 153), preferentemente de colágeno de tipo III maduro, es decir, no de propéptido de colágeno de tipo III. Las proteínas principales en las placas ateroscleróticas son el colágeno de tipo I y III, así como la elastina, mientras que el proteoglicano contribuye solo en menor medida a la matriz de la placa. De las tres proteínas principales que se encuentran en las placas ateroscleróticas, el colágeno de tipo I y III son dominantes, mientras que la elastina domina el perfil proteico en las arterias, pero no el componente proteico principal en la placa. El colágeno de tipo I es abundante en todo el cuerpo humano, mientras que el tipo III tiene una ubicación de tejido más restringida y, en la presente opinión, constituye un candidato más específico como marcador bioquímico.

Varias proteasas candidatas pueden ser responsables de la digestión del colágeno en la placa ya que la bibliografía informa de muchas proteasas diferentes en la placa aterosclerótica. Muy probablemente, es que este sea el resultado de la gran variedad de procedimientos complicados que eventualmente conducen a la rotura de la placa. Sin embargo, en la presente evaluación, las fases tempranas pueden consistir en una gama de MMP, mientras que las etapas posteriores pueden depender más de la degradación de la cathepsina K de la matriz, lo que da como resultado diferentes perfiles de neopéptidos que dependen de los niveles de enfermedad. Se ha determinado que las enzimas enumeradas en la siguiente tabla escinden el colágeno de tipo III en al menos los siguientes sitios de escisión (marcados *):

Proteasa	Neoepítipo	SEQ ID NO
MMP-1	A*GIPGAPGLMGARGPPGPA*G	154
MMP-1	K*GDPGPPGIPGRNGDPGI*P	155
MMP-1	G*LAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	156
MMP-1	G*ERGLPGPPGIKGPAGIPGF*P	157
MMP-1	G*IAGITGARGLAGPPGMPGPR*G	158
MMP-1	G*IKGHRGFPGNPGAPGSPGPAG*Q	159
MMP-1	A*RGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	160
MMP-1	I*TGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	161
MMP-1	I*TGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	162
MMP-1	G*ITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	163
MMP-1	G*VKGESGKPGANGLSGERGPPGPQG*L	164
MMP-1	G*SRGAPGPQGPRGDKGETGERGAAG*I	165
MMP-1	P*KGDAGQPGEKGSPPGAQPPGAPGLG*I	166
MMP-1	G*ITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	167
MMP-1	G*LRGAGPPGPEGGKGAAGPPGPPGAAGTPG*L	168
MMP-1	G*HAGAQQPPGPPGINGSPPGKEMGPAGIPGAPG*L	169
MMP-1	A*GKSGDRGESGPAGPAGAPGPAGSRGAPGPQGPRGDKGETG ERGAAG*I	170
MMP-1	G*LQGLPGTGGPPGENGKPGEPGPKGDAGAPGAPGGKGDAGA PGERGPPG*L	171
MMP-3	G*ERGLPGPPGIKGPAGIPGF*P	172
MMP-3	A*VGGLAGYPGPAGPPGPPGPPGT*S	173
MMP-3	K*DGTSGHPGPIGPPGPRGNRGER*G	174
MMP-3	A*VGGLAGYPGPAGPPGPPGPPGTSGHPG*S	175
MMP-3	G*IAGITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	176
MMP-3	A*PGAPGGKGDAGAPGERGPPGLAGAPGLRG*G	177
MMP-3	A*VGGLAGYPGPAGPPGPPGPPGTSGHPGSPG*S	178
MMP-2	A*IGSPGPAGPRGPVGPSPGPPG*K	179
MMP-3 y -8	G*AIGSPGPAGPRGPVGPSPGPPG*K	180
MMP-8	P*AGQQGAIGSPGPA*G	181
MMP-8	G*GPPGVAGPPGGSGPAGPP*G	182
MMP-8	L*AGPPGMPGPRGSPGPQG*V	183
MMP-8	G*LSGERGPPGPQGLPGLA*G	184
MMP-8	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	185
MMP-8	G*LAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	186
MMP-8	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	187
MMP-8	G*PQGPPGKNGETGPQGPPGP*T	188
MMP-8	G*VKGERGSPGGPGAAGFPGAR*G	189
MMP-8	A*RGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	190
MMP-8	N*GLSGERGPPGPQGLPGLAGTA*G	191

(continuación)

Proteasa	Neoepítipo	SEQ ID NO
MMP-8	A*VGGLAGYPGPAGPPGPPGPPGT*S	192
MMP-8	G*SPGGKGEMGPAGIPGAPGLMGA*R	193
MMP-8	T*GARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	194
MMP-8	V*KGESGKPGANGLSGERGPPGPQG*L	195
MMP-8	G*VKGERGSPGGPGAAGFPGARGLPGPPGSNGNPGPPGPSGS PGKDGPPGPAG*N	196
MMP-8	G*SPGAQGGPGAPGLGIAGITGARGLAGPPG*M	197
MMP-8	R*GAPGEKGEKGPPGVAGPPGGSGPAGPPGPQ*G	198
MMP-8	R*GAPGEKGEKGPPGVAGPPGGSGPAGPPGPQ*G	199
MMP-8	G*IGITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	200
MMP-9	G*IKGPAGIPGFPG*M	201
MMP-9	G*QPGVMGFPGPKG*N	202
MMP-9	G*IKGPAGIPGFPGMK*G	203
MMP-9	G*IKGPAGIPGFPGMK*H	204
MMP-9	I*PGAPGLMGARGPPGPAG*A	205
MMP-9	G*ERGLPGPPGIKGPAGIP*G	206
MMP-9	G*IPGAPGLMGARGPPGPAG*A	207
MMP-9	G*FRGPAGPNGIPGEKGPAG*E	208
MMP-9	P*GIPGQPGSPGSPGPPGIC*E	209
MMP-9	G*ERGLPGPPGIKGPAGIPGF*P	210
MMP-9	A*VGGLAGYPGPAGPPGPPGPPGT	211
MMP-9	G*VKGERGSPGGPGAAGFPGARG*L	212
MMP-9	G*DAGAPGAPGGKGDAGAPGERGPPG*L	213
MMP-9	Q*GPPGPTGPGGDKGDTGPPGPQL*Q	214
MMP-9	G*INGSPGGKGEMGPAGIPGAPGLM*G	215
MMP-9	Q*GPPGEPGQAGPSGPPGPPGAIGPS*G	216
MMP-9	P*GPPGINGSPGGKGEMGPAGIPGAP*G	217
MMP-9	R*GLPGGPSNGNPGPPGPSGSPGKDGPPGPAG*N	218
MMP-9	G*KNGETGPQGGPPTGPGGDKGDTGPPGPQG*L	219
MMP-9	G*LPGIAGPRGSPGERGETGPPGPAGFPGAP*Q	220
MMP-9	G*INGSPGGKGEMGPAGIPGAPGLMGARGPPGPAG*A	221
MMP-9	P*GINGSPGGKGEMGPAGIPGAPGLMGARGPPGPAG*A	222
MMP-9	P*PGENGKPGEPGPKGDAGAPGAPGGKGDAGAPGERGPPG*L	223
MMP-9	G*LKGENGLPGENGAPGPMGPRGAPGERGRPLGAAG*A	224
MMP-9	G*NTGAPGSPGVSGPKGDAGQPGKEKSGPGAQGGPPGAPGLG* I	225
MMP-9	G*LMGARGPPGPAGANGAPGLRGGAGEPGKNGAKGEPGPRG* E	226
MMP-9	G*LRGGAGPPGPEGGKGAAGPPGPPGAAGTPGLQGMPGERGG LGSPGPKG*D	227
MMP-8 y -9	G*QQGAIGSPGPAGPRGPVGPSPGPPG*K	228
MMP-9	K*GDPGPPGIPGRNGDPGIPGQPG*S	229

(continuación)

Proteasa	Neoepítipo	SEQ ID NO
MMP-9	G*LRGGAGPPGPEGGKGAAGPPGPPG*A	230
MMP-9	G*KNGETGPQGGPGPTGPGGDKGDTGPPGPQG*L	231
MMP-9	G*YQGPPGEPGQAGPSGPPGPPG*A	232
MMP-9	G*VAGPPGGSGPAGPPGPQG*V	233
MMP-8, -9 y -13	G*DKGEPGGPGADGVPGKDGPRGPTGPIGPPGPAG*Q	234
ADAMTS-5	Q*GHAGAQQPPGPPGIN*G	235
Catepsina K	A*GERGAPGA*G	236
Catepsina K	A*GIPGFPGMK*G	237
Catepsina K	F*PGMKGHRGFD*G	238
Catepsina K	G*FPGARGLPGPPG*S	239
Catepsina K	A*GFPGARGLPGPPG*S	240
Catepsina K	P*PGPPGPPGTSGHP*G	241
Catepsina K	G*FPGMKGHRGFD*G	242
Catepsina K	Q*PGDKGEGGAPGLPGI*A	243
Catepsina K	R*GDKGETGERGAAGIK*G	244
Catepsina K	D*GRNGEKGETGAPGLK*G	245
Catepsina K	A*GQPGDKGEGGAPGLPGIA*G	246
Catepsina K	G*GPPGENGKPGEPGPKGD*A	247
Catepsina K	A*GIPGFPGMKGHRGFD*G	248
Catepsina K	R*GGAGEPGKNGAKGEPGPR*G	249
Catepsina K	K*GERGSPGGPGAAGFPGARGLPGPP*G	250
Catepsina K	I*PGVPGAKGEDGKDGSPGEPGANGLP*G	251
Catepsina K	G*AAGFPGARGLPGPPGSNGNPGPPGPS*G	252
Catepsina K	R*PGPPGPSGPRGQPGVMGFPGPKGN*D	253
Catepsina K	Q*GPPGPPGINGSPGGKGEMGPAGIPGAP*G	254
Catepsina K	A*GKDGESGRPGRPGERGLPGPPGIK*G	255
Catepsina K	A*GARGNDGARGSDGQPGPPGPPGTAGFPG*S	256
Catepsina K	S*PGVSGPKGDAGQPGEKGSPGAQGPPGAP*P	257
Catepsina K	R*GSDGQPGPPGPPGTAGFPGSPGAKGEVGPA*G	258
Catepsina K	Q*GPPGPPGINGSPGGKGEMGPAGIPGAPGLM*G	259
Catepsina K	A*GPPGPPGPPGTSGHPGSPGSPGYQGPPGEPG*Q	260
Catepsina K	F*PGAPGQNGEPGGKGERGAPGEKGEPPGVA*G	261
Catepsina K	A*GFPGAPGQNGEPGGKGERGAPGEKGEPPG*V	262
Catepsina K	A*GARGNDGARGSDGQPGPPGPPGTAGFPGSPGAKGEVGPA* G	263
Catepsina K	R*GAAGEPGRDGVPGGPGMRGMPGSPGGPGSDGKPGPPGSQG ESGRPGPPGPS*G	264
Catepsina S	G*IAGITGARGL*A	265
Catepsina S	AGPPGPPGAAGTPGLQGM	266
Catepsina S	N*GLSGERGPPGPQGLPG*L	267
Catepsina S	M*GARGPPGPAGANGAPGLR*G	268
Catepsina S	N*GLSGERGPPGPQGLPLA*G	269
Catepsina S	G*IAGITGARGLAGPPGMPPGPRG*S	270

(continuación)

Proteasa	Neoepítipo	SEQ ID NO
Catepsina S	G*IAGITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	271
Catepsina S	R*GGAGPPGPEGGKGAAGPPGPPGAAGTPGLQ*G	272
Catepsina S	S*GPKGDAGQPGEKGSPPGAQGPAGPLG*I	273
Catepsina S	G*IAGITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQGVK*G	274
Catepsina S	A*VGGLAGYPGPAGPPGPPGPPGTSGHGSPGSPGYQ*G	275
Catepsina S	E*PGPQGHAGAQQPPGPPGINGSPGGKGEMGPAGIPGAPG*L	276
ADAMTS1	I*PGFPGMKGHR*G	277
ADAMTS1	R*GSPGGPGAAGFPGAR*G	278
ADAMTS1	K*GPAGIPGFPGMKGHR*G	279
ADAMTS1	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQ*G	280
ADAMTS1	A*GITGARGLAGPPGMPGPR*G	281
ADAMTS1	L*GIAGITGARGLAGPPGMPGPR*G	282
ADAMTS1	T*GARGLAGPPGMPGPRGSPGPQ*G	283
ADAMTS1	Q*GPPGPPGINGSPGGKGEMGPAG*I	284
ADAMTS1	L*PGPPGIKGPAGIPGFPGMKGHR*G	285
ADAMTS1	A*GITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQ*G	286
ADAMTS1	T*GARGLAGPPGMPGPRGSPGPQGVK*G	287
ADAMTS1	R*GLPGPPGIKGPAGIPGFPGMKGHR*G	288
ADAMTS1	G*RPGLPGAAGARGNDGARGSDGQPGPPG*P	289
ADAMTS1	N*GAPGPMGPRGAPGERGRPLPGAAGAR*G	290
ADAMTS1	A*GSRGAPGPQGPRGDKGETGERGAAGIK*G	291
ADAMTS1	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKGESGKPGAN*G	292
ADAMTS1	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKGESGKPGANGL*S	293
ADAMTS1	P*GPPGSNGNPSPGSGSPGKDGPPGPAGNTGAPGS*P	294
ADAMTS1	T*GARGLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKGESGKPGAN*G	295
ADAMTS1	R*GAPGEKGEPPGVAGPPGSGSPAGPPGPQGVKGER*G	296
ADAMTS1	G*GPPGVAGPPGSGSPAGPPGPQGVKGERGSPGGPGAAGF*P	297
ADAMTS1	K*SGDRGESGPAGPAGAPGPAGSRGAPGPQGPRGDKGETGER GAAGIK*G	298
ADAMTS4	I*PGFPGMKGHR*G	299
ADAMTS4	R*GLAGPPGMPGPR*G	300
ADAMTS4	G*PQGLQGLPGTGPP*G	301
ADAMTS4	K*GPAGIPGFPGMKGHR*G	302
ADAMTS4	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQG*V	303
ADAMTS4	G*GPPGENGKPGEPGPKGDAGAP*G	304
ADAMTS4	A*PGFRGPAGPNGIPGEKGPAGER*G	305
ADAMTS4	E*KGSPGAQGPAGPLGIAGITGAR*G	306
ADAMTS4	L*PGPPGIKGPAGIPGFPGMKGHR*G	307
ADAMTS4	R*GAPGFRGPAGPNGIPGEKGPAGER*G	308
ADAMTS4	R*GLPGPPGIKGPAGIPGFPGMKGHR*G	309
ADAMTS4	R*GPVGPSGPPGKDGTSGHGPIGPPGPR*G	310

(continuación)

Proteasa	Neoepítipo	SEQ ID NO
ADAMTS4	A*PGPQGPRGDKGETGERGAAGIKGHR*G	311
ADAMTS4	R*GAPGPQGPRGDKGETGERGAAGIKGHR*G	312
ADAMTS4	R*GFPGNPGAPGSPGPAGQQGAIGSPGPAGPR*G	313
ADAMTS4	L*PGPPGIKGPAGIPGFPGMKGHRGFDGR*N	314
ADAMTS4	D*AGQPGEKGSPGAQGPPGAPGLGIAGITGAR*G	315
ADAMTS4	R*GPTGPIGPPGPAGQPGDKEGGAPGLGIAGPR*G	316
ADAMTS4	K*GDAGQPGEKGSPGAQGPPGAPGLGIAGITGAR*G	317
ADAMTS4	R*NKEKGETGAPGLKGENLPGENGAPGPMGPR*G	318
ADAMTS4	A*PGFRGPAGPNGIPGEKGPAGERGAPGPAGPRGA*A	319
ADAMTS4	R*GAPGFRGPAGPNGIPGEKGPAGERGAPGPAGPR*G	320
ADAMTS4	R*GSPGERGETGPPGPAGFPAGQNGEPGKGER*G	321
ADAMTS4	G*HAGAQQPPGPPGINGSPPGKGEMGPAGIPGAPGLMG*A	322
ADAMTS4	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKGESGKPGANGLSGER*G	323
ADAMTS8	L*GIAGITGARGL*A	324
ADAMTS8	I*PGFPGMKGHR*G	325
ADAMTS8	R*GLAGPPGMPGPR*G	326
ADAMTS8	Q*GPPGAPGLGIAGITGAR*G	327
ADAMTS8	A*GITGARGLAGPPGMPGPR*G	328
ADAMTS8	A*GIPGAPGLMGARGPPGPAGAN*G	329
ADAMTS8	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKG*E	330
ADAMTS8	K*GSPGAQGPPGAPGLGIAGITGAR*G	331
ADAMTS8	L*PGPPGIKGPAGIPGFPGMKGHR*G	332
ADAMTS8	K*DGTSGHPGPIGPPGPRGNRGER*G	333
ADAMTS8	A*GITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQ*G	334
ADAMTS8	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKGESG*K	335
ADAMTS8	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKGESGKPGAN*G	336
ADAMTS8	R*GLAGPPGMPGPRGSPGPQGVKGESGKPGANGL*S	337
ADAMTS8	P*GPPGSNGNPGGPSGSPGKDGPAGNTGAPGS*P	338
ADAMTS8	R*GAPGEKGEAGPPGVAGPPGSGPAGPPGPQGVKGER*G	339
ADAMTS8	K*SGDRGESGPAGPAGAPGAPGSRGAPGPQGPRGDKGETGER GA*A	340
ADAMTS8	R*GAPGEKGEAGPPGVAGPPGSGPAGPPGPQGVKGERGSPG GPGAAGFPGAR*G	341
MMP9	*AIGPSG *	342
desconocido	-AGGFAP*	781

En consecuencia, en un procedimiento descrito en el presente documento, dichos fragmentos peptídicos comprenden preferentemente un neoepítipo formado por escisión de colágeno de tipo III mediante una proteasa en un sitio marcado por el signo * en una cualquiera de las secuencias parciales de colágeno de tipo III anteriores.

5

También, en un procedimiento descrito en el presente documento, dichos fragmentos peptídicos comprenden preferentemente un neoepítipo formado por escisión de colágeno de tipo III mediante una (o más) proteasa(s) en un sitio en una cualquiera de las secuencias parciales anteriores de colágeno de tipo III entre los *, o el compañero de unión inmunitaria es específicamente reactivo con una secuencia que se extiende entre los *s en cualquier entrada

de la tabla anterior.

Preferentemente, dicho compañero de unión inmunitaria no es reactivo con colágeno de tipo III inalterado. Preferentemente, dicho compañero de unión inmunitaria no es reactivo con dicha secuencia enumerada anteriormente si se prolonga más allá del sitio de escisión respectivo.

El compañero de unión inmunitaria puede ser uno específicamente reactivo con un neoepítipo C-terminal o N-terminal formado por escisión de colágeno de tipo III.

- 10 Por lo tanto, los compañeros de unión inmunitaria adecuados descritos en el presente documento pueden ser específicamente reactivos con cualquiera de las siguientes secuencias en el extremo N de un péptido: (Los n.º de ID de secuencia siguen a cada secuencia)

GIPGAP 343	GDPGPP 408	LAGPPG 470	ERGLPG 534	IAGITG 598
IKGHRG 344	RGLAGP 409	TGARGL 471		ITGARG 599
VKGESG 345	SRGAPG 410	KGDAGQ 472	ITGARG 535	LRGGAG 600
HAGAQQ 346	GKSGDR 411	LQGLPG 473	ERGLPG 536	KDGTSG 763
DGTSGH 347	VGGLAG 412	IAGITG 474	PGAPGG 537	VGGLAG 601
IGSPGP 348	AIGSPG 413	AGQQGA 475	GPPGVA 538	AGPPGM 602
LSGERG 349	GLAGPP 414	LAGPPG 476	GLAGPP 539	PQGPPG 603
VKGERG 350	RGLAGP 415	GLSGER 477	VGGLAG 540	SPGGKG 604
GARGLA 351	KGESGK 416	VKGERG 478	SPGAQG 541	GAPGEK 605
GAPGEK 352	IAGITG 417	IKGPAG 479	QPGVMG 542	IKGPAG 606
IKGPAG 353	PGAPGL 418	ERGLPG 480	IPGAPG 543	FRGPAG 607
GIPGQP 354	ERGLPG 419	VGGLAG 481	VKGERG 544	DAGAPG 608
GPPGPPT 355	INGSPG 420	GPPGEP 482	GPPGIN 545	GLPGPP 609
KNGETG 356	LPGIAG 421	INGSPG 483	GINGSP 546	PGENGK 610
LKGENG 357	NTGAPG 422	LMGARG 484	LRGGAG 547	QQGAIG 611
GDPGPP 358	LRGGAG 423	KNGETG 485	YQGPPG 548	VAGPPG 612
DKGEPP 359	GHAGAQ 424	GERGAP 486	GIPGFP 549	PGMKGH 613
FPGARG 360	GFPGAR 425	PGPPGP 487	FPGMKG 550	PGDKGE 614
GDKGET 361	GRNGEK 426	GQPGDK 488	GPPGEN 551	
GGAGEP 362	GERGSP 427	PGVPGA 489	AAGFPG 552	
GPPGPP 363	GKDGES 428	GARGND 490	PGVSGP 553	GSDGQP 615
		PGAPGQ 491	GFPGAP 554	GARGND 616
GAAGEP 365	IAGITG 429	GPPGPP 492	GLSGER 555	GARGPP 617
GLSGER 366		IAGITG 493	GGAGPP 556	GPKGDA 618
IAGITG 367	GPKGDA 430		VGGLAG 557	PGPQGH 619
PGFPGM 368	GSPGGP 431	GPAGIP 494	GLAGPP 558	
GIAGIT 369		GPPGPP 495	PGPPGI 559	GITGAR 620
GARGLA 370	GLPGPP 432	RPGLPG 496	GAPGPM 560	GSRGAP 621
GLAGPP 371		GPPGSN 497	GARGLA 561	GAPGEK 622
GPPGVA 372	SGDRGE 433	PGFPGM 498	GLAGPP 562	PQGLQG 623
GPAGIP 373	GLAGPP 434	GPPGEN 499	PGFRGP 563	KGSPGA 624
PGPPGI 374	GAPGFR 435	GLPGPP 500	GPVGPS 564	PGPQGP 625
GAPGPQ 375	GFPGNP 436	PGPPGI 501	AGQPGE 565	GPTGPI 626
GDAGQP 376	NGEKGE 437	PGFRGP 502	GAPGFR 566	GSPGER 627

(continuación)

HAGAQG 377	GLAGPP 438	GIAGIT 503	PGFPGM 567	
GPPGAP 378	GITGAR 439	GIPGAP 504	GLAGPP 568	GSPGAQ 628
	DGTSGH 440	GITGAR 505		GLAGPP 629
GLAGPP 379	GPPGSN 441	GAPGEK 506	SGDRGE 569	GAPGEK 630
AIGPSG 380				

o con cualquiera de las siguientes secuencias en el extremo C de un péptido:

GPPGPA 381	NGDPGI 442	SPGPQG 507	AGIPGF 570	GMPGPR 631
SPGPAG 382	PGPQGV 443	PPGPQG 508	ERGAAG 571	PGPLGI 632
AAGTPG 383	IPGAPG 444	ERGPPG 509	PGPPGT 572	GNRGER 633
TSGHPG 384	SPGPQG 445	APGLRG 510	HPGSPG 573	PSGPPG 634
PSGPPG 385	GSPGPA 446	GPAGPP 511	SPGPQG 574	GLPGLA 635
	QGPPGP 447	SPGPQG 512	GLAGTA 575	PGPPGT 636
PGLMGA 386		LAGPPG 513	GPPGPQ 576	GPPGPQ 637
SPGPQG 387	IPGFPG 448	FPGPKG 514	GFPGMK 577	FPGMKG 638
	GPAGIP 449	PPGPAG 515	EKGPA 578	GPPGIC 640
PPGPPG 388	FPGARG 450		PGPQGL 579	GAPGLM 641
GAIGPS 389	GIPGAP 451		FPGAPG 580	
PPGPAG 390	ERGPPG 452	LPGAAG 516	APGPLG 581	EPGPRG 642
SPGPKG 391	PSGPPG 453	IPGQPG 517		
PPGPAG 392	GPPGIN 454	GAPGPA 518	GFPGMK 582	GHRGFD 643
LPGPPG 393	GTSGHP 455	GHRGFD 519	PGLPGI 583	GAAGIK 644
GAPGLK 394	GLPGIA 456	PGPKG 520	GHRGFD 584	GEPGPR 645
GLPGPP 395	GANGLP 457	GPPGPS 521	PGPKG 585	GIPGAP 646
GPPGIK 396	TAGFPG 458	PPGAPG 522	GEVGPA 586	GAPGLM 647
GPPGVA 397	EGGPPG 459	GEVGPA 523	GPPGPS 587	TGARGL 648
TPGLQG 398	PQGLPG 460	GAPGLR 524	GLPGLA 588	MPGPRG 649
GTPGLQ 399	APGPLG 461	GPQGVK 525	GSPGYQ 589	GMKGHR 650
GFPGAR 400	GSPGPQ 462	GMPGPR 526	EMGPAG 590	GPQGVK 651
QPGPPG 401	GAAGAR 463	GAAGIK 527	GKPGAN 591	PGANGL 652
TGAPGS 402	GVKGER 464	PGAAGF 528	GMPGPR 592	GTGGPP 653
SPGPQG 403	GDAGAP 465	GPAGER 529	GITGAR 593	GPPGPR 654
GPAGPR 404	RGFDGR 466	GIAGPR 530	AGPRGA 594	GKGGER 655
APGLMG 405	GLSGER 467	TGARGL 531	GPAGAN 595	PQGVKG 656
GNRGER 406	GSPGPQ 468	VKGESG 532	GKPGAN 596	PGANGL 657
TGAPGS 407	GVKGER 469	TGERGA 533	GFPGAR 597	

5

En el procedimiento de la invención el anticuerpo monoclonal tiene una afinidad de unión específica por la secuencia del neoepítipo N-terminal KNGETG y no es reactivo con una versión N-prolongada de dicho péptido.

10

Otros sitios de escisión que definen neoepítipos que pueden analizarse de manera similar se pueden identificar mediante la exposición de colágeno de tipo III u otra proteína de placa aterosclerótica a cualquiera de las enzimas descritas en el presente documento y el aislamiento y segmentación de péptidos producidos de ese modo.

15

El resultado de un ensayo de acuerdo con la invención puede combinarse con uno o más biomarcadores medidos para formar un índice compuesto de valor de diagnóstico o pronóstico.

15

El término "compañero de unión inmunitaria", como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos policlonales y monoclonales y también fragmentos de unión específicos de anticuerpos tales como Fab o F(ab')₂. Por lo tanto, dicho compañero de unión inmunitaria puede ser un anticuerpo monoclonal o un fragmento de un anticuerpo monoclonal que tiene afinidad de unión específica.

20

El término "proteína", usado en el presente documento incluye, lipoproteínas y proteoglicanos y otros conjugados

(no proteicos) de proteínas de origen natural.

En general, todos los formatos de inmunoensayo previamente conocidos se pueden usar de acuerdo con esta invención, incluidos formatos heterogéneos y homogéneos, ensayos tipo sándwich, ensayos de competencia, ensayos ligados a enzimas, ensayos radioinmunitarios y similares. Por lo tanto, opcionalmente, dicho procedimiento se realiza como un inmunoensayo de competencia en el que dicho compañero de unión inmunitaria y un agente de competencia se incuban en presencia de dicha muestra y el agente de competencia compete con los fragmentos peptídicos en la muestra para unirse al compañero de unión inmunitaria.

Dicho agente de competencia puede ser un péptido sintético o un péptido nativo purificado formado por escisión de la proteína a la que pertenece el neoepítipo para revelar dicho neoepítipo. Por lo tanto, el péptido puede proceder del colágeno de tipo III.

Un procedimiento adecuado podría ser un inmunoensayo de competencia que utiliza anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión de anticuerpos que se unen a neoepítipos de fragmentos de cualquiera de estas proteínas o neoepítipos en fragmentos peptídicos de otras proteínas procedentes de placas ateroscleróticas. Los péptidos sintéticos seleccionados adecuadamente recubiertos sobre la superficie sólida de una placa de microtitulación podrían competir con la muestra para unirse a los anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión. Como alternativa, los fragmentos nativos purificados de una o más de estas proteínas que llevan el neoepítipo reconocido por el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión podrían usarse en la superficie sólida. Otra alternativa más es inmovilizar el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión en la superficie sólida y luego incubar conjuntamente la muestra con un péptido sintético unido apropiadamente a una molécula señal, por ejemplo, peroxidasa de rábano picante o biotina. La muestra puede ser una muestra de orina, suero, sangre, plasma u otro, por ejemplo, biopsia de placa aterosclerótica.

En determinados procedimientos preferidos, la muestra es una muestra procedente del paciente, y el procedimiento comprende además comparar el nivel determinado de dicha unión de dichos fragmentos de péptidos con valores característicos de (a) individuos sanos comparables y/o (b) una afección aterosclerótica patológica y, opcionalmente, asociar un nivel más alto del péptido medido (normalmente indicado por un nivel más alto de unión) con un grado más grave de dicha afección.

Un aspecto de la presente invención se refiere al desarrollo de anticuerpos monoclonales que reconocen neoepítipos como se describe anteriormente. Esto se puede lograr mediante la inmunización de ratones con péptidos sintéticos que se originan a partir de la secuencia de aminoácidos de la molécula de proteína en cuestión (incluidas las secuencias enumeradas anteriormente o las secuencias que terminan en ellas), la fusión de las células del bazo de ratones seleccionados a células de mieloma y la prueba de los anticuerpos monoclonales para la unión a neoepítipos en péptidos sintéticos relevantes. La especificidad para los neoepítipos se puede garantizar exigiendo reactividad con un péptido sintético y una falta de reactividad con una forma C prolongada del péptido inmunizante (para un neoepítipo C-terminal) o una forma N-terminal prolongada del péptido inmunizante (para un neoepítipo N-terminal). Los anticuerpos para los neoepítipos también se pueden evaluar para establecer una falta de capacidad de unión a la proteína nativa. Como alternativa, la especificidad para un neoepítipo se puede garantizar exigiendo que la reactividad del anticuerpo sea negativamente dependiente de la presencia de biotina u otros grupos funcionales unidos covalentemente a uno de los aminoácidos terminales.

La divulgación describe un compañero de unión inmunitaria que es específicamente inmunorreactivo con un neoepítipo formado por la escisión de dicha proteína mediante una proteasa en un sitio final en una cualquiera de las secuencias parciales establecidas anteriormente, y puede ser, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión del mismo.

La divulgación describe una línea celular que produce un anticuerpo monoclonal contra un neoepítipo C-terminal o N-terminal formado por la escisión de una proteína de placa aterosclerótica en los sitios finales de secuencias en una cualquiera de las secuencias parciales expuestas anteriormente.

La divulgación describe además un péptido que comprende un neoepítipo C-terminal o N-terminal formado por escisión de dicha proteína en una cualquiera de las secuencias parciales de estas proteínas expuestas anteriormente. Dicho péptido puede conjugarse como un hapteno a un vehículo para producir una respuesta inmunitaria a dicho péptido, o inmovilizarse a una superficie sólida o conjugarse a un marcador detectable para su uso en un inmunoensayo.

La divulgación describe además una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un péptido que comprende un neoepítipo C-terminal o N-terminal formado por escisión de dicha proteína en una cualquiera de las secuencias parciales expuestas anteriormente.

La invención comprende además un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que comprende una señal de expresión y una secuencia de codificación que codifica la expresión de un péptido que comprende un neoepítipo C-terminal o N-terminal formado por escisión de una proteína en una cualquiera de las secuencias

parciales establecidas anteriormente e incluye además una célula hospedadora transformada con dicho vector y que expresa dicho péptido.

Otro aspecto más de la divulgación se refiere a kits, que se pueden usar convenientemente para llevar a cabo los procedimientos descritos anteriormente. Dichos kits pueden incluir (1) una placa de microtitulación recubierta con péptido sintético; (2) un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a anticuerpo de la invención reactivo con dicho péptido sintético; y (3) una inmunoglobulina anti-IgG de ratón marcada. Como alternativa, dichos kits pueden incluir (1) una placa de microtitulación recubierta con fragmentos de proteínas nativas purificadas; (2) un anticuerpo monoclonal que reconoce un neopéptido en fragmentos de una cualquiera de dichas proteínas, y que reacciona con dichos fragmentos purificados; y (3) una inmunoglobulina anti-IgG de ratón marcada. Como alternativa, dichos kits pueden incluir (1) una placa de microtitulación recubierta con estreptavidina; (2) un péptido sintético unido a biotina; (3) un anticuerpo monoclonal que reconoce un neopéptido en dichos fragmentos de proteínas y reacciona con dicho péptido sintético; y (4) una inmunoglobulina anti-IgG de ratón marcada. Otra alternativa más podría ser kits que incluyen (1) una placa de microtitulación recubierta con estreptavidina; (2) un péptido sintético unido a biotina; (3) un anticuerpo monoclonal que reconoce un neopéptido en dichos fragmentos de proteínas (y que reacciona con dicho péptido sintético) y se conjuga con peroxidasa de rábano picante.

Por lo tanto, la invención incluye un kit de inmunoensayo que comprende un anticuerpo monoclonal que es específicamente inmunorreactivo con la secuencia del neopéptido N-terminal KNGETG y que no es reactivo con una versión N-prolongada de dicho péptido, y un agente de competencia que se une a dicho anticuerpo monoclonal y, opcionalmente, uno o más de un reactivo de lavado, un tampón, un reactivo de parada, un marcador enzimático, un sustrato marcador enzimático, patrones de calibración, un anticuerpo anti-ratón e instrucciones para realizar dicho inmunoensayo.

Los ensayos descritos en el presente documento son útiles en el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica en pacientes. Además, las pruebas son útiles para la evaluación de la progresión de la enfermedad y el control de la respuesta al tratamiento. Los compañeros de unión inmunitaria de la invención también pueden usarse en inmunotinción para mostrar la presencia o ubicación de productos de escisión de cualquier proteína de placa aterosclerótica descrita en el presente documento.

La invención se explicará e ilustrará adicionalmente con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra la tinción de Biglicano (aumentos 2, 4, 4 y 10 x respectivamente) usando un anticuerpo monoclonal de ratón en una muestra aórtica con lesión de tipo III.

La Figura 2 muestra la tinción de catepsina K (aumentos 2, 4, 10 y 10 x respectivamente) usando un anticuerpo monoclonal de ratón en una muestra aórtica con lesión de tipo III.

La Figura 3 muestra la tinción de Biglicano (aumentos 2, 4, 10 y 10 x respectivamente) usando un anticuerpo monoclonal de ratón en una muestra aórtica con lesión de tipo V.

La Figura 4 muestra la tinción de catepsina K (aumentos 2, 4, 10 y 10 x respectivamente) usando un anticuerpo monoclonal de ratón en una muestra aórtica con lesión de tipo V.

La Figura 5 muestra productos de escisión de biglicano generados por proteasas: MMP2, MMP3, MMP8, catepsina K, catepsina S, catepsina B y catepsina L. M = marcador Rainbow. -enz = sin digestión enzimática, ciclo en un gel en el Ejemplo 2.

Las Figuras 6 a 8 muestran los resultados del estudio de competencia obtenidos en el Ejemplo 4.

La Figura 9 muestra los resultados del estudio de competencia obtenidos en el Ejemplo 6.

Las Figuras 10 y 11 muestran los resultados del estudio de competencia obtenidos en el Ejemplo 7.

Ejemplo de referencia 1.

Para el análisis de localización de proteoglucanos y proteasas, se realizaron tinciones inmunohistoquímicas de muestras arteriales humanas procedentes de arterias descendentes coronarias izquierdas (LAD).

A continuación, se muestra la ubicación conjunta de la proteasa de catepsina K y biglicano.

La tinción inmunohistoquímica como se ve en las Figuras 1 y 2 reveló una ubicación conjunta de biglicano y catepsina K. Esto puede sugerir que biglicano es un sustrato preferido de catepsina K.

La misma tinción inmunohistoquímica se realizó en las muestras aórticas, donde se formó la placa aterosclerótica y como resultado de esta arquitectura aórtica normal se reemplazó por infiltrados de células de espuma de

macrófagos y calcificaciones. Los resultados de estas inmunotinciones se recogen en las Figuras 3 y 4.

Se mostró que la tinción inmunohistoquímica de biglicano y catepsina K se localiza conjuntamente en una lesión aterosclerótica progresiva. Estos resultados juntos generan hipótesis de sitios específicos de escisión de catepsina K en biglicano, lo que da como resultado una mayor generación de neoepítomos en lesiones ateroscleróticas. Para probar esta hipótesis, se escindió biglicano con diferentes proteasas.

Ejemplo de referencia 2.

Degradación de biglicano para la evaluación de fragmentos de degradación. El biglicano del cartílago articular bovino (B8041 - Sigma-Aldrich) se escindió mediante las siguientes proteasas: MMP2, MMP3, MMP8, Catepsina K, Catepsina S, Catepsina B y Catepsina L. Fragmentos de proteoglucanos generados por la escisión enzimática de las proteasas mencionadas anteriormente se separaron en geles NuPage® Bis-Tris al 10 % y luego se tiñeron con plata mediante "Silver Express" - kit de tinción con plata (n.º de Cat. de Invitrogen LC6100, n.º de lot. 341099). La Figura 5 representa los resultados de la separación de los derivados proteolíticos y las tinciones de biglicano y plata.

Ejemplo 3

Los ratones se inmunizaron con péptidos procedentes de colágeno de tipo III conjugados con ovoalbúmina. Los sueros se seleccionaron para determinar la reactividad con secuencias peptídicas de selección conjugadas con biotina. Se produjeron clones secretores de anticuerpos monoclonales y se seleccionaron usando las secuencias de selección. Se verificó la falta de reactividad de los clones con versiones alargadas del péptido diana que continúan con las secuencias adyacentes del colágeno de tipo III (péptido de desección) y la falta de reactividad con un péptido sin sentido. Ninguno de los clones positivos para las secuencias diana reaccionó con las secuencias alargadas o sin sentido.

Las secuencias diana, inmunógenos, secuencias de selección y secuencias de desección fueron las siguientes:

N.º:	Secuencia diana	Inmunógeno	Secuencia de selección	Secuencia de desección	n.º de ratón
NB51	KNGETG 356	KNGETGPQGPGGC-OVA	KNGETGPQGP-PG-K-Biotina	KDGETGAAGPPGK-Biotina KDGEAGAQQPPGK-Biotina PGKNGETPGPQGP-K-Biotina	278; 279; 289; 345; 346; 347
NB26	IAGITG 429	IAGITGARGLGGC-KLH	IAGITGARGL-AG-K-Biotina IAGLTGARGL-AG-K-Biotina	LGIAGITGARGL-AG-K-Biotina	146; 147; 148; 149; 156; 157;
NB52	IAGITG	IAGITGARGLGGC-OVA	IAGITGARGL-AG-K-Biotina IAGLTGARGL-AG-K-Biotina	LGIAGITGARGL-AG-K-Biotina	348; 349; 357; 358; 359;
NB27	KDGTSG 763	KDGTSGHPGPGGC-OVA	KDGTSGHPGP-IG-K-Biotina KDGSSGHPGP-IG-K-Biotina	PGKDGTSGHP-GP-K-Biotina	158; 159; 167; 168; 169; 178;
NB67	APGPLG 581	OVA-CGG-GPPGAPGPLG	Biotina-AQ-GPPGAPGPLG Biotina-AQ-GPPGSPGPLG	Biotina-DD-GPSGAEGPPG Biotina-GP-PGAPGPLGIA	167; 168; 169; 178; 179; 189;
NB68	NTGAPG 422	NTGAPGSPGV-CGG-OVA	NTGAPGSPGVSG-K-Biotina NSGSPGNPGVAG-K-Biotina	AGNTGAPGSP-GV-Biotina	234; 235; 236; 237; 238; 239;

(continuación)

NB69	AIGPSG 380	AIGPSGPAGK-GGC-OVA (808680)	AIGPSGPAGKDG-K- Biotina AIGPAGPAGKDG-K- Biotina	PGAIGPSGPAG-KD- Biotina	245; 246; 247; 248; 249; 256;
NB57	AGGFAP 781	KLH-CGG-EKAGGFAP	Biotina-CG- EKAGGFAP Biotina-CG- EKSGGFSP	Biotina-GG- EKAGGFAPYY	1; 2; 3; 4; 5; 6;

Ejemplo 4**5 Reactividad de los anticuerpos monoclonales de neopéptido de colágeno de tipo III con orina humana**

La reactividad de clones de anticuerpos monoclonales seleccionados del ejemplo 3 con orina humana se determinó en un formato de ensayo de competencia usando los péptidos inmunizantes como agente de competencia. En un procedimiento normal, se revistieron placas recubiertas con estreptavidina de 96 pocillos durante 30 minutos con 10 ng/ml de péptido de biotina en PBS-BTE a 20 °C con agitación y se lavaron 5x en tampón de lavado. Se añadieron 20 µl de muestra diluida (solución de orina o péptido). Se añadieron 100 µl de solución de anticuerpo no purificada (sobrenadante del cultivo celular) diluida como se detalla a continuación. Las placas se incubaron durante 1 hora a 20 °C con agitación a 300 rpm y luego se lavaron 5x en tampón de lavado. Se añadieron 100 µl de anticuerpo secundario-POD (1:5000) y se incubaron durante 1 hora a 20 °C con agitación a 300 rpm antes de lavar 5x en tampón de lavado. Se añadieron 100 µl de TMB y se incubaron durante 15 minutos en agitación en oscuridad a 300 rpm antes de añadir 100 µl de solución de parada. Las placas se leyeron a 450 nm en un lector ELISA con 650 nm como referencia. Por lo tanto, se produjo competencia entre el péptido en la placa y el péptido en solución para el anticuerpo y la cantidad de anticuerpo unido a la placa se determinó mediante la reacción de formación de color de peroxidasa.

Los resultados se ven en la Figura 6 para cuatro clones diferentes. Se puede ver que cada uno de los anticuerpos detecta secuencias relevantes en la orina.

Se realizaron estudios de competencia adicionales en un clon seleccionado para probar la competencia para la unión de anticuerpos entre el péptido inmunizante y el colágeno nativo de tipo III escindido *in vitro* por MMP9. Los resultados se muestran en la Figura 7 para el colágeno escindido, el péptido KNGETG y una versión alargada de esa secuencia. Se puede ver que el anticuerpo se une a la secuencia del péptido inmunizante y al colágeno escindido por la enzima, pero no a la secuencia extendida.

Se observan estudios de competencia adicionales en el mismo clon en la Figura 8, donde los agentes de competencia fueron el péptido KNGETG, suero humano, suero de rata, FCS (suero de ternera fetal) y extractos de placa aterosclerótica respectivamente. Se ve que el anticuerpo es reactivo con el péptido, el extracto de placa y el suero humano, pero no con el suero de rata o el FCS.

Ejemplo de referencia 5**Aumento de antisueros a las secuencias decorina, biglicano y versicano**

Se generaron antisueros y se obtuvieron anticuerpos monoclonales como en el Ejemplo 3, pero usando los siguientes inmunógenos, secuencias de selección y secuencias de desección:

N.º	Epítipo	Secuencia diana	Inmunógeno	Secuencia de selección	Secuencia de desección	N.º de ratón
NB62	Decorina-176N	IVIELG 91	IVIELGTNPL-GGC-KLH	IVIELGTNPL-KS-K-Biotina LVIELGKNPL-KN-K-Biotina IVVELGKNPL-TN-K-Biotina	QMIVIELGTNPLK-K-Biotina NVLVIELGKNPL-K-Biotina	7;8;9; 10;12; 13
NB63	Biglicano-108C	NNDISE 116	OVA-CGG-LDLQNNDISE	Biotina-TL-LDLQNNDISE	Biotina-LDLQNNDISELR	14;15; 16;17; 18;19
NB64	Versicano-87N	QNGNIK 143	QNGNIKIGQD-GGC-KLH	QNGNIKIGQD-YK-Biotina QDGNIGQD-YK-Biotina	VAQNGNIKIGQD-K-Biotina VAQDGNIGQD-K-Biotina	23;24 25;26; 27;28;

Ejemplo de referencia 6Reactividad del anticuerpo monoclonal de neoepítipo decorina con orina humana

Un ELISA de competencia se llevó a cabo generalmente como en el Ejemplo 5 usando un anticuerpo monoclonal no purificado antidecorina (NB62)

Los resultados se muestran en la Figura 9. La reactividad se observa contra la secuencia peptídica contra la cual se generó y seleccionó el anticuerpo y contra la orina, pero no contra la secuencia peptídica irrelevante NB18.

Ejemplo de referencia 7Reactividad del anticuerpo monoclonal de neoepítipo versicano con orina humana

Un ELISA de competencia se llevó a cabo generalmente como en el Ejemplo 5 usando dos clones de anticuerpos monoclonales no purificado antiversicano generados contra la secuencia (NB64).

Los resultados se muestran en las Figuras 10 y 11 para los respectivos clones. En cada caso, se observa reactividad contra la secuencia peptídica contra la cual se generó y seleccionó el anticuerpo y contra la orina, pero no contra la secuencia peptídica irrelevante NB18.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se indique expresamente lo contrario, la palabra 'o' se usa en el sentido de un operador que devuelve un valor verdadero cuando se cumple una o ambas condiciones, en oposición al operador 'exclusivo o' que requiere que solo se cumpla una de las condiciones. La expresión 'que comprende' se usa en el sentido de 'que incluye' en lugar de que signifique 'que consiste en'.

Lista de referencias

Becker U, Nowack H, Gay S y Timpl R. Production and specificity of antibodies against the aminoterminal region in type III collagen. *Immunology* 1976; 31(1): 57-65.

Bobryshev YV. Calcification of elastic fibers in human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2005;180:293-303.

Brown, D. C. y K. G. Vogel. "Characteristics of the *in vitro* interaction of a small proteoglycan (PG II) of bovine tendon with type I collagen". *Matrix*. 9.6 (1989): 468-78.

Cattin L, Fisicaro M, Tonizzo M, Valenti M, Danek GM, Fonda M, Da Col PG, Casagrande S, Pincetri E, Bovenzi M, y Baralle F. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Enero de 1997;17(1):91-4.

Chapman HA, Riese RJ, Shi GP. Emerging roles for cysteine proteases in human biology. *Annu.Rev.Physiol* 1997;59:63-88.

Clarkson TB, Kaplan JR. Stage of Reproductive Life, Atherosclerosis Progression and Estrogen Effects on Coronary Artery Atherosclerosis, En: Lobo RA, editor. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*, 3ª ed. San Diego: Elsevier; 2007. págs. 509-28.

Danielson, K. G., et al. "Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility". *J.Cell Biol*. 136.3 (1997): 729-43.

Dours-Zimmermann, M. T. y D. R. Zimmermann. "A novel glycosaminoglycan attachment domain identified in two alternative splice variants of human versican". *J.Biol.Chem*. 269.52 (1994): 32992-98.

Eriksen HA, Satta J, Risteli J, Veijola M, Vare P, Soini Y. Type I and type III collagen synthesis and composition in the valve matrix in aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2006;189:91-98.

Evanko, S. P., et al. "Proteoglycan distribution in lesions of atherosclerosis depends on lesion severity, structural characteristics, and the proximity of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta". *Am. J. Pathol*. 152.2 (1998): 533-46.

Funderburgh, J. L. "Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function". *Glycobiology* 10.10 (2000): 951-58.

Funderburgh, J. L., et al. "Macrophage receptors for lumican. A corneal keratan sulfate proteoglycan". *Invest Ophthalmol.Vis.Sci*. 38.6 (1997): 1159-67.

Gabay C and Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 11

de febrero de 1999;340(6):448-54.

Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.

Garrone R, Lethias C, Le Guellec D. Distribution of minor collagens during skin development. *Microsc.Res Tech.* 1997;38:407-12.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1-45.

Haraki T, Takegoshi T, Kitoh C, Wakasugi T, Saga T, Hirai JI, Aoyama T, Inazu A y Mabuchi H, Carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated vasodilation in asymptomatic Japanese male subjects amongst apolipoprotein E phenotypes. *J Intern Med.* Agosto de 2002; 252(2):114-20.

Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C y Yamamoto A, Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int.* Septiembre de 1995;45(9):635-41.

Heegaard AM, Corsi A, Danielsen CC, Nielsen KL, Jorgensen HL, Riminucci M, Young MF y Bianco P, Biglycan deficiency causes spontaneous aortic dissection and rupture in mice. *Circulation.* 29 de mayo 2007;115(21):2731-8). Epub de 14 de mayo de 2007.

Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation* 2001;104:1899-904.

Hori H, Keene DR, Sakai LY, Wirtz MK, Bächinger HP, Godfrey M, Hollister DW. Repeated helical epitopes of defined amino acid sequence in human type III collagen identified by monoclonal antibodies. *Molecular Immunology.* 1992; 29(6); 759-70.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. High triglycerides/low high-density lipoprotein cholesterol, ischemic electrocardiogram changes, and risk of ischemic heart disease. *Am Heart J* 2003;145:103-08.

Lawrie TD, Mcalpine SG, Rifkind BM, Robinson JF. Serum fatty-acid patterns in coronary-artery disease. *Lancet* 1961;1:421-24.

Katsuda S, Okada Y, Minamoto T, Oda Y, Matsui Y, Nakanishi I. Collagens in human atherosclerosis. Immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies. *Arterioscler.Thromb.* 1992;12:494-502.

Knox, S. M. y J. M. Whitelock. "Perlecan: how does one molecule do so many things?" *Cell Mol.Life Sci.* 63.21 (2006): 2435-45.

Kuller LH, Tracy RP, Shaten J y Meilahn EN, Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 15 de septiembre de 1996;144(6):537-47.

Kunz J. Matrix metalloproteinases and atherogenesis in dependence of age. *Gerontology.* 2007;53:63-73.

Kuzuya M, Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Itohara S, Iguchi A. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol* 2006;26:1120-25.

Leinonen M y Saikku P, Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect Dis.* Enero de 2002;2(1):11-7.

Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol* 2004;24:1359-66.

Lutgens, S. P., et al. "Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease". *FASEB J.* 21.12 (2007): 3029-41.

Mayne R. Collagenous proteins of blood vessels. *Arteriosclerosis.* 1986;6:585-93.

McCullagh KG, Duance VC, Bishop KA. The distribution of collagen types I, III and V (AB) in normal and atherosclerotic human aorta. *J Pathol* 1980;130:45-55.

Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D y Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular

risk factors: a population based cross sectional study.,BMJ. 27 de abril de 1996;312(7038):1061-5.

Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J y Benito P, Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31(2):71-6.

Pasceri V, Willerson JT y Yeh ET, Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells.*Circulation.* 31 de octubre de 2000;102(18):2165-8.

Register TC, Cann JA, Kaplan JR, Williams JK, Adams MR, Morgan TM et al. Effects of soy isoflavones and conjugated equine estrogens on inflammatory markers in atherosclerotic, ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1734-40.

Reynolds GD y Vance RP. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch Pathol Lab Med.* Marzo de 1987;111(3):265-9.

Ridker PM, Intrinsic fibrinolytic capacity and systemic inflammation: novel risk factors for arterial thrombotic disease. *Haemostasis.* 1997;27 Suppl 1:2-11.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE y Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 23 de marzo de 2000;342(12):836-43.

Rodriguez-Lee M, Bondjers G y Camejo G, Fatty acid-induced atherogenic changes in extracellular matrix proteoglycans. *Curr Opin Lipidol.* Octubre de 2007;18(5):546-53

Rouis M. Matrix metalloproteinases: a potential therapeutic target in atherosclerosis. *Curr Drug Targets.Cardiovasc Haematol Disord.* 2005;5:541-48.

Rudel LL, Haines J, Sawyer JK, Shah R, Wilson MS, Carr TP. Hepatic origin of cholesteryl oleate in coronary artery atherosclerosis in African green monkeys. Enrichment by dietary monounsaturated fat. *J Clin Invest* 1997; 100:74-83.

Salisbury BG y Wagner, W DJ *Biol Chem.* 10 de agosto de 1981;256(15):8050-7,'Isolation and preliminary characterization of proteoglycans dissociatively extracted from human aorta'.

Satta J, Juvonen T, Haukipuro K, Juvonen M, Kairaluoma MI. Increased turnover of collagen in abdominal aortic aneurysms, demonstrated by measuring the concentration of the aminoterminal propeptide of type III procollagen in peripheral and aortal blood samples. *J Vasc.Surg.* 1995;22:155-60.

Schaar JA, Mastik F, Regar E, den Uil CA, Gijzen FJ, Wentzel JJ et al. Current diagnostic modalities for vulnerable plaque detection. *Curr Pharm Des.* 2007;13:995-1001.

Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM y Visvikis S, Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem.* Agosto de 1995;41(8 Pt 1):1068-86.

Shin, J., J. E. Edelberg, y M. K. Hong. "Vulnerable atherosclerotic plaque: clinical implications". *Curr.Vasc.Pharmacol.* 1.2 (2003): 183-204.

Shekhonin BV, Domogatsky SP, Muzykantov VR, Idelson GL, Rukosuev VS. Distribution of type I, III, IV and V collagen in normal and atherosclerotic human arterial wall: immunomorphological characteristics. *Coll.Relat Res* 1985;5:355-68.

Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A. Pathol Anat.Histopathol.* 1992;421:277-90.

Sundstrom J, Vasan RS. Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:45-53.

Talusan, P., et al. "Analysis of intimal proteoglycans in atherosclerosis-prone and atherosclerosis-resistant human arteries by mass spectrometry". *Mol.Cell Proteomics.* 4.9 (2005): 1350-57.

Thompson D, Banks RE, Forbes MA, Storr M, Higginson J, Raynes J, Illingworth JM, Perren TJ, Selby PJ y Whicher JT, The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol.* Octubre de 1995;102(1):217-23.

Terry JG, Howard G, Mercuri M, Bond MG y Crouse JR 3rd. Apolipoprotein E polymorphism is associated with segment-specific extracranial carotid artery intima-media thickening., *Stroke.* Octubre de 1996;27(10): 1755-9.

Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN y Kuller LH, Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Junio de 1997;17(6):1121-7.

Turu MM, Krupinski J, Catena E, Rosell A, Montaner J, Rubio F et al. Intraplaque MMP-8 levels are increased in asymptomatic patients with carotid plaque progression on ultrasound. *Atherosclerosis* 2006;187:161-69.

Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P y Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells., *Circulation.* 17 de septiembre de 2002;106(12):1439-41.

Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-39.

Whitelock, J. M. y R. V. Iozzo. "Heparan sulfate: a complex polymer charged with biological activity". *Chem.Rev.* 105.7 (2005): 2745-64.

Wight, T. N. "The extracellular matrix and atherosclerosis". *Curr.Opin.Lipidol.* 6.5 (1995): 326-34.

Wight, T. N., et al. "Vascular cell proteoglycans: evidence for metabolic modulation". *Ciba Found.Symp.* 124 (1986): 241-59.

Wight TN, Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology.*Curr Opin Cell Biol.* Octubre de 2002;14(5):617-23.

Wight TN y Merrilees MJ, Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican. *Circ Res.* 14 de mayo 2004;94(9):1158-67.

Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG y Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Octubre de 1996;16(10):1250-5.

Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002;347:1916-23.

Zwaka TP, Hombach V y Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis., *Circulation.* 6 de marzo de 2001;103(9):1194-7.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Nordic Bioscience As

<120> Marcadores bioquímicos para la evaluación de riesgos de CVD

<130> P15861WO

<150> GB 0721713.6

<151> 05/11/2007

<150> GB 0722748.1

<151> 20/11/2007

<150> GB 0802814.4

<151> 15/02/2008

<160> 800

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 3396

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

```

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

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		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		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		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	500		505		510
Phe Pro Val Thr	Glu Thr Pro Leu Val Thr Ala Arg Met Ile Leu Glu	515		520		525
Ser Lys Thr Glu	Lys Lys Met Val Ser Thr Val Ser Glu Leu Val Thr	530		535		540
Thr Gly His Tyr	Gly Phe Thr Leu Gly Glu Glu Asp Asp Glu Asp Arg	545		550		555
						560

Thr Leu Thr Val Gly Ser Asp Glu Ser Thr Leu Ile Phe Asp Gln Ile
 565 570 575
 Pro Glu Val Ile Thr Val Ser Lys Thr Ser Glu Asp Thr Ile His Thr
 580 585 590
 His Leu Glu Asp Leu Glu Ser Val Ser Ala Ser Thr Thr Val Ser Pro
 595 600 605
 Leu Ile Met Pro Asp Asn Asn Gly Ser Ser Met Asp Asp Trp Glu Glu
 610 615 620
 Arg Gln Thr Ser Gly Arg Ile Thr Glu Glu Phe Leu Gly Lys Tyr Leu
 625 630 635 640
 Ser Thr Thr Pro Phe Pro Ser Gln His Arg Thr Glu Ile Glu Leu Phe
 645 650 655
 Pro Tyr Ser Gly Asp Lys Ile Leu Val Glu Gly Ile Ser Thr Val Ile
 660 665 670
 Tyr Pro Ser Leu Gln Thr Glu Met Thr His Arg Arg Glu Arg Thr Glu
 675 680 685
 Thr Leu Ile Pro Glu Met Arg Thr Asp Thr Tyr Thr Asp Glu Ile Gln
 690 695 700
 Glu Glu Ile Thr Lys Ser Pro Phe Met Gly Lys Thr Glu Glu Glu Val
 705 710 715 720
 Phe Ser Gly Met Lys Leu Ser Thr Ser Leu Ser Glu Pro Ile His Val
 725 730 735
 Thr Glu Ser Ser Val Glu Met Thr Lys Ser Phe Asp Phe Pro Thr Leu
 740 745 750
 Ile Thr Lys Leu Ser Ala Glu Pro Thr Glu Val Arg Asp Met Glu Glu
 755 760 765
 Asp Phe Thr Ala Thr Pro Gly Thr Thr Lys Tyr Asp Glu Asn Ile Thr
 770 775 780
 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
 805 810 815
 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
 Trp Thr Pro Lys Glu Ala Val Thr Pro Leu Asp Glu Gln Glu Gly
 1055 1060 1065
 Asp Gly Ser Ala Tyr Thr Val Ser Glu Asp Glu Leu Leu Thr Gly
 1070 1075 1080
 Ser Glu Arg Val Pro Val Leu Glu Thr Thr Pro Val Gly Lys Ile
 1085 1090 1095
 Asp His Ser Val Ser Tyr Pro Pro Gly Ala Val Thr Glu His Lys
 1100 1105 1110
 Val Lys Thr Asp Glu Val Val Thr Leu Thr Pro Arg Ile Gly Pro
 1115 1120 1125
 Lys Val Ser Leu Ser Pro Gly Pro Glu Gln Lys Tyr Glu Thr Glu
 1130 1135 1140
 Gly Ser Ser Thr Thr Gly Phe Thr Ser Ser Leu Ser Pro Phe Ser
 1145 1150 1155
 Thr His Ile Thr Gln Leu Met Glu Glu Thr Thr Thr Glu Lys Thr
 1160 1165 1170
 Ser Leu Glu Asp Ile Asp Leu Gly Ser Gly Leu Phe Glu Lys Pro
 1175 1180 1185
 Lys Ala Thr Glu Leu Ile Glu Phe Ser Thr Ile Lys Val Thr Val

1190	1195	1200
Pro Ser Asp Ile Thr Thr	Ala Phe Ser Ser Val	Asp Arg Leu His
1205	1210	1215
Thr Thr Ser Ala Phe Lys	Pro Ser Ser Ala Ile	Thr Lys Lys Pro
1220	1225	1230
Pro Leu Ile Asp Arg Glu	Pro Gly Glu Glu Thr	Thr Ser Asp Met
1235	1240	1245
Val Ile Ile Gly Glu Ser	Thr Ser His Val Pro	Pro Thr Thr Leu
1250	1255	1260
Glu Asp Ile Val Ala Lys	Glu Thr Glu Thr Asp	Ile Asp Arg Glu
1265	1270	1275
Tyr Phe Thr Thr Ser Ser	Pro Pro Ala Thr Gln	Pro Thr Arg Pro
1280	1285	1290
Pro Thr Val Glu Asp Lys	Glu Ala Phe Gly Pro	Gln Ala Leu Ser
1295	1300	1305
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
1565						1570					1575			
Ser	Val	Thr	Tyr	Thr	Pro	Thr	Ile	Val	Pro	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala
1580						1585					1590			
Tyr	Val	Ser	Glu	Glu	Glu	Ala	Val	Thr	Leu	Ile	Gly	Asn	Pro	Trp
1595						1600					1605			
Pro	Asp	Asp	Leu	Leu	Ser	Thr	Lys	Glu	Ser	Trp	Val	Glu	Ala	Thr
1610						1615					1620			
Pro	Arg	Gln	Val	Val	Glu	Leu	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Ile	Pro	Ile
1625						1630					1635			
Thr	Glu	Gly	Ser	Gly	Glu	Ala	Glu	Glu	Asp	Glu	Asp	Thr	Met	Phe
1640						1645					1650			
Thr	Met	Val	Thr	Asp	Leu	Ser	Gln	Arg	Asn	Thr	Thr	Asp	Thr	Leu
1655						1660					1665			
Ile	Thr	Leu	Asp	Thr	Ser	Arg	Ile	Ile	Thr	Glu	Ser	Phe	Phe	Glu
1670						1675					1680			
Val	Pro	Ala	Thr	Thr	Ile	Tyr	Pro	Val	Ser	Glu	Gln	Pro	Ser	Ala
1685						1690					1695			
Lys	Val	Val	Pro	Thr	Lys	Phe	Val	Ser	Glu	Thr	Asp	Thr	Ser	Glu
1700						1705					1710			
Trp	Ile	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Glu	Glu	Lys	Lys	Arg	Lys	Glu	Glu
1715						1720					1725			
Glu	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Ala	Ser	Thr	Phe	Glu	Val	Tyr	Ser	Ser
1730						1735					1740			
Thr	Gln	Arg	Ser	Asp	Gln	Leu	Ile	Leu	Pro	Phe	Glu	Leu	Glu	Ser
1745						1750					1755			
Pro	Asn	Val	Ala	Thr	Ser	Ser	Asp	Ser	Gly	Thr	Arg	Lys	Ser	Phe
1760						1765					1770			
Met	Ser	Leu	Thr	Thr	Pro	Thr	Gln	Ser	Glu	Arg	Glu	Met	Thr	Asp
1775						1780					1785			
Ser	Thr	Pro	Val	Phe	Thr	Glu	Thr	Asn	Thr	Leu	Glu	Asn	Leu	Gly
1790						1795					1800			

Ala	Gln	Thr	Thr	Glu	His	Ser	Ser	Ile	His	Gln	Pro	Gly	Val	Gln
1805						1810					1815			
Glu	Gly	Leu	Thr	Thr	Leu	Pro	Arg	Ser	Pro	Ala	Ser	Val	Phe	Met
1820						1825					1830			
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			
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
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
2600						2605					2610			
Asp	Asp	Ser	Thr	Gln	Val	Gln	Glu	Ile	Tyr	Glu	Ala	Ala	Val	Asn
2615						2620					2625			
Leu	Ser	Leu	Thr	Glu	Glu	Thr	Phe	Glu	Gly	Ser	Ala	Asp	Val	Leu
2630						2635					2640			
Ala	Ser	Tyr	Thr	Gln	Ala	Thr	His	Asp	Glu	Ser	Met	Thr	Tyr	Glu
2645						2650					2655			
Asp	Arg	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Met	Gly	Phe	His	Phe	Thr	Thr	Gly
2660						2665					2670			
Ile	Pro	Ala	Pro	Ser	Thr	Glu	Thr	Glu	Leu	Asp	Val	Leu	Leu	Pro
2675						2680					2685			
Thr	Ala	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Pro	Arg	Lys	Ser	Ala	Thr	Val	Ile
2690						2695					2700			
Pro	Glu	Ile	Glu	Gly	Ile	Lys	Ala	Glu	Ala	Lys	Ala	Leu	Asp	Asp
2705						2710					2715			

Met	Phe	Glu	Ser	Ser	Thr	Leu	Ser	Asp	Gly	Gln	Ala	Ile	Ala	Asp
2720						2725					2730			
Gln	Ser	Glu	Ile	Ile	Pro	Thr	Leu	Gly	Gln	Phe	Glu	Arg	Thr	Gln
2735						2740					2745			
Glu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Lys	Lys	His	Ala	Gly	Pro	Ser	Phe	Gln	Pro
2750						2755					2760			
Glu	Phe	Ser	Ser	Gly	Ala	Glu	Glu	Ala	Leu	Val	Asp	His	Thr	Pro
2765						2770					2775			
Tyr	Leu	Ser	Ile	Ala	Thr	Thr	His	Leu	Met	Asp	Gln	Ser	Val	Thr
2780						2785					2790			
Glu	Val	Pro	Asp	Val	Met	Glu	Gly	Ser	Asn	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Thr
2795						2800					2805			
Asp	Thr	Thr	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Phe	Ala	Lys	Leu	Ser	Ser	Gln
2810						2815					2820			
Thr	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr	Ile	Tyr	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ser
2825						2830					2835			
Gly	His	Thr	Glu	Ile	Pro	Gln	Pro	Ser	Ala	Leu	Pro	Gly	Ile	Asp
2840						2845					2850			
Val	Gly	Ser	Ser	Val	Met	Ser	Pro	Gln	Asp	Ser	Phe	Lys	Glu	Ile
2855						2860					2865			
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 3035	Ser Asn Asp Gln Ala 3040	Thr Val Asn Pro 3045
Val Glu Phe Asn Thr Glu 3050	Val Ala Thr Pro Pro 3055	Phe Ser Leu Leu 3060
Glu Thr Ser Asn Glu Thr 3065	Asp Phe Leu Ile Gly 3070	Ile Asn Glu Glu 3075
Ser Val Glu Gly Thr Ala 3080	Ile Tyr Leu Pro Gly 3085	Pro Asp Arg Cys 3090
Lys Met Asn Pro Cys Leu 3095	Asn Gly Gly Thr Cys 3100	Tyr Pro Thr Glu 3105
Thr Ser Tyr Val Cys Thr 3110	Cys Val Pro Gly Tyr 3115	Ser Gly Asp Gln 3120
Cys Glu Leu Asp Phe Asp 3125	Glu Cys His Ser Asn 3130	Pro Cys Arg Asn 3135
Gly Ala Thr Cys Val Asp 3140	Gly Phe Asn Thr Phe 3145	Arg Cys Leu Cys 3150
Leu Pro Ser Tyr Val Gly 3155	Ala Leu Cys Glu Gln 3160	Asp Thr Glu Thr 3165
Cys Asp Tyr Gly Trp His 3170	Lys Phe Gln Gly Gln 3175	Cys Tyr Lys Tyr 3180
Phe Ala His Arg Arg Thr 3185	Trp Asp Ala Ala Glu 3190	Arg Glu Cys Arg 3195
Leu Gln Gly Ala His Leu 3200	Thr Ser Ile Leu Ser 3205	His Glu Glu Gln 3210
Met Phe Val Asn Arg Val 3215	Gly His Asp Tyr Gln 3220	Trp Ile Gly Leu 3225
Asn Asp Lys Met Phe Glu 3230	His Asp Phe Arg Trp 3235	Thr Asp Gly Ser 3240
Thr Leu Gln Tyr Glu Asn 3245	Trp Arg Pro Asn Gln 3250	Pro Asp Ser Phe 3255
Phe Ser Ala Gly Glu Asp 3260	Cys Val Val Ile Ile 3265	Trp His Glu Asn 3270
Gly Gln Trp Asn Asp Val 3275	Pro Cys Asn Tyr His 3280	Leu Thr Tyr Thr 3285
Cys Lys Lys Gly Thr Val 3290	Ala Cys Gly Gln Pro 3295	Pro Val Val Glu 3300
Asn Ala Lys Thr Phe Gly 3305	Lys Met Lys Pro Arg 3310	Tyr Glu Ile Asn 3315
Ser Leu Ile Arg Tyr His 3320	Cys Lys Asp Gly Phe 3325	Ile Gln Arg His 3330

Leu	Pro	Thr	Ile	Arg	Cys	Leu	Gly	Asn	Gly	Arg	Trp	Ala	Ile	Pro
3335						3340					3345			
Lys	Ile	Thr	Cys	Met	Asn	Pro	Ser	Ala	Tyr	Gln	Arg	Thr	Tyr	Ser
3350						3355					3360			
Met	Lys	Tyr	Phe	Lys	Asn	Ser	Ser	Ser	Ala	Lys	Asp	Asn	Ser	Ile
3365						3370					3375			
Asn	Thr	Ser	Lys	His	Asp	His	Arg	Trp	Ser	Arg	Arg	Trp	Gln	Glu
3380						3385					3390			
Ser	Arg	Arg												
3395														

5
<210> 2
<211> 338
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 2

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

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

<210> 3
 <211> 4391
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

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

Ile Gln Glu Met Leu Leu Arg Val Ile Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser
 165 170 175
 Tyr Val Thr Ser Pro Gln Gly Phe Gln Phe Arg Arg Leu Gly Thr Val
 180 185 190
 Pro Gln Phe Pro Arg Ala Cys Thr Glu Ala Glu Phe Ala Cys His Ser
 195 200 205
 Tyr Asn Glu Cys Val Ala Leu Glu Tyr Arg Cys Asp Arg Arg Pro Asp
 210 215 220
 Cys Arg Asp Met Ser Asp Glu Leu Asn Cys Glu Glu Pro Val Leu Gly
 225 230 235 240
 Ile Ser Pro Thr Phe Ser Leu Leu Val Glu Thr Thr Ser Leu Pro Pro
 245 250 255
 Arg Pro Glu Thr Thr Ile Met Arg Gln Pro Pro Val Thr His Ala Pro
 260 265 270
 Gln Pro Leu Leu Pro Gly Ser Val Arg Pro Leu Pro Cys Gly Pro Gln
 275 280 285
 Glu Ala Ala Cys Arg Asn Gly His Cys Ile Pro Arg Asp Tyr Leu Cys
 290 295 300
 Asp Gly Gln Glu Asp Cys Glu Asp Gly Ser Asp Glu Leu Asp Cys Gly
 305 310 315 320
 Pro Pro Pro Pro Cys Glu Pro Asn Glu Phe Pro Cys Gly Asn Gly His
 325 330 335
 Cys Ala Leu Lys Leu Trp Arg Cys Asp Gly Asp Phe Asp Cys Glu Asp
 340 345 350
 Arg Thr Asp Glu Ala Asn Cys Pro Thr Lys Arg Pro Glu Glu Val Cys
 355 360 365
 Gly Pro Thr Gln Phe Arg Cys Val Ser Thr Asn Met Cys Ile Pro Ala
 370 375 380
 Ser Phe His Cys Asp Glu Glu Ser Asp Cys Pro Asp Arg Ser Asp Glu
 385 390 395 400
 Phe Gly Cys Met Pro Pro Gln Val Val Thr Pro Pro Arg Glu Ser Ile
 405 410 415
 Gln Ala Ser Arg Gly Gln Thr Val Thr Phe Thr Cys Val Ala Ile Gly
 420 425 430
 Val Pro Thr Pro Ile Ile Asn Trp Arg Leu Asn Trp Gly His Ile Pro
 435 440 445
 Ser His Pro Arg Val Thr Val Thr Ser Glu Gly Gly Arg Gly Thr Leu
 450 455 460
 Ile Ile Arg Asp Val Lys Glu Ser Asp Gln Gly Ala Tyr Thr Cys Glu
 465 470 475 480
 Ala Met Asn Ala Arg Gly Met Val Phe Gly Ile Pro Asp Gly Val Leu

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

Pro Tyr Ile Asp Ala Ser Arg Arg Phe Ser Asp Thr Cys Phe Leu Asp
 820 825 830
 Thr Asp Gly Gln Ala Thr Cys Asp Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Thr Gly
 835 840 845
 Arg Arg Cys Glu Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Glu Gly Asn Pro Ile Gln
 850 855 860
 Pro Gly Gly Lys Cys Arg Pro Val Asn Gln Glu Ile Val Arg Cys Asp
 865 870 875 880
 Glu Arg Gly Ser Met Gly Thr Ser Gly Glu Ala Cys Arg Cys Lys Asn
 885 890 895
 Asn Val Val Gly Arg Leu Cys Asn Glu Cys Ala Asp Gly Ser Phe His
 900 905 910
 Leu Ser Thr Arg Asn Pro Asp Gly Cys Leu Lys Cys Phe Cys Met Gly
 915 920 925
 Val Ser Arg His Cys Thr Ser Ser Ser Trp Ser Arg Ala Gln Leu His
 930 935 940
 Gly Ala Ser Glu Glu Pro Gly His Phe Ser Leu Thr Asn Ala Ala Ser
 945 950 955 960
 Thr His Thr Thr Asn Glu Gly Ile Phe Ser Pro Thr Pro Gly Glu Leu
 965 970 975
 Gly Phe Ser Ser Phe His Arg Leu Leu Ser Gly Pro Tyr Phe Trp Ser
 980 985 990
 Leu Pro Ser Arg Phe Leu Gly Asp Lys Val Thr Ser Tyr Gly Gly Glu
 995 1000 1005
 Leu Arg Phe Thr Val Thr Gln Arg Ser Gln Pro Gly Ser Thr Pro
 1010 1015 1020
 Leu His Gly Gln Pro Leu Val Val Leu Gln Gly Asn Asn Ile Ile
 1025 1030 1035
 Leu Glu His His Val Ala Gln Glu Pro Ser Pro Gly Gln Pro Ser
 1040 1045 1050
 Thr Phe Ile Val Pro Phe Arg Glu Gln Ala Trp Gln Arg Pro Asp
 1055 1060 1065
 Gly Gln Pro Ala Thr Arg Glu His Leu Leu Met Ala Leu Ala Gly
 1070 1075 1080
 Ile Asp Thr Leu Leu Ile Arg Ala Ser Tyr Ala Gln Gln Pro Ala
 1085 1090 1095
 Glu Ser Arg Val Ser Gly Ile Ser Met Asp Val Ala Val Pro Glu
 1100 1105 1110
 Glu Thr Gly Gln Asp Pro Ala Leu Glu Val Glu Gln Cys Ser Cys
 1115 1120 1125

Pro 1130	Pro 1130	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro 1135	Ser	Cys	Gln	Asp	Cys 1140	Asp	Thr	Gly
Tyr 1145	Thr 1145	Arg	Thr	Pro	Ser	Gly 1150	Leu	Tyr	Leu	Gly	Thr 1155	Cys	Glu	Arg
Cys 1160	Ser 1160	Cys	His	Gly	His	Ser 1165	Glu	Ala	Cys	Glu	Pro 1170	Glu	Thr	Gly
Ala 1175	Cys 1175	Gln	Gly	Cys	Gln	His 1180	His	Thr	Glu	Gly	Pro 1185	Arg	Cys	Glu
Gln 1190	Cys 1190	Gln	Pro	Gly	Tyr	Tyr 1195	Gly	Asp	Ala	Gln	Arg 1200	Gly	Thr	Pro
Gln 1205	Asp 1205	Cys	Gln	Leu	Cys	Pro 1210	Cys	Tyr	Gly	Asp	Pro 1215	Ala	Ala	Gly
Gln 1220	Ala 1220	Ala	His	Thr	Cys	Phe 1225	Leu	Asp	Thr	Asp	Gly 1230	His	Pro	Thr
Cys 1235	Asp 1235	Ala	Cys	Ser	Pro	Gly 1240	His	Ser	Gly	Arg	His 1245	Cys	Glu	Arg
Cys 1250	Ala 1250	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gly 1255	Asn	Pro	Ser	Gln	Gly 1260	Gln	Pro	Cys
Gln 1265	Arg 1265	Asp	Ser	Gln	Val	Pro 1270	Gly	Pro	Ile	Gly	Cys 1275	Asn	Cys	Asp
Pro 1280	Gln 1280	Gly	Ser	Val	Ser	Ser 1285	Gln	Cys	Asp	Ala	Ala 1290	Gly	Gln	Cys
Gln 1295	Cys 1295	Lys	Ala	Gln	Val	Glu 1300	Gly	Leu	Thr	Cys	Ser 1305	His	Cys	Arg
Pro 1310	His 1310	His	Phe	His	Leu	Ser 1315	Ala	Ser	Asn	Pro	Asp 1320	Gly	Cys	Leu
Pro 1325	Cys 1325	Phe	Cys	Met	Gly	Ile 1330	Thr	Gln	Gln	Cys	Ala 1335	Ser	Ser	Ala
Tyr 1340	Thr 1340	Arg	His	Leu	Ile	Ser 1345	Thr	His	Phe	Ala	Pro 1350	Gly	Asp	Phe
Gln 1355	Gly 1355	Phe	Ala	Leu	Val	Asn 1360	Pro	Gln	Arg	Asn	Ser 1365	Arg	Leu	Thr
Gly 1370	Glu 1370	Phe	Thr	Val	Glu	Pro 1375	Val	Pro	Glu	Gly	Ala 1380	Gln	Leu	Ser
Phe 1385	Gly 1385	Asn	Phe	Ala	Gln	Leu 1390	Gly	His	Glu	Ser	Phe 1395	Tyr	Trp	Gln
Leu 1400	Pro 1400	Glu	Thr	Tyr	Gln	Gly 1405	Asp	Lys	Val	Ala	Ala 1410	Tyr	Gly	Gly
Lys 1415	Leu 1415	Arg	Tyr	Thr	Leu	Ser 1420	Tyr	Thr	Ala	Gly	Pro 1425	Gln	Gly	Ser
Pro	Leu	Ser	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Thr	Gly	Asn	Asn	Ile	Met

1430	1435	1440
Leu Val Ala Ser Gln Pro Ala	Leu Gln Gly Pro Glu	Arg Arg Ser
1445	1450	1455
Tyr Glu Ile Met Phe Arg Glu	Glu Phe Trp Arg Arg	Pro Asp Gly
1460	1465	1470
Gln Pro Ala Thr Arg Glu His	Leu Leu Met Ala Leu	Ala Asp Leu
1475	1480	1485
Asp Glu Leu Leu Ile Arg Ala	Thr Phe Ser Ser Val	Pro Leu Val
1490	1495	1500
Ala Ser Ile Ser Ala Val Ser	Leu Glu Val Ala Gln	Pro Gly Pro
1505	1510	1515
Ser Asn Arg Pro Arg Ala Leu	Glu Val Glu Glu Cys	Arg Cys Pro
1520	1525	1530
Pro Gly Tyr Ile Gly Leu Ser	Cys Gln Asp Cys Ala	Pro Gly Tyr
1535	1540	1545
Thr Arg Thr Gly Ser Gly Leu	Tyr Leu Gly His Cys	Glu Leu Cys
1550	1555	1560
Glu Cys Asn Gly His Ser Asp	Leu Cys His Pro Glu	Thr Gly Ala
1565	1570	1575
Cys Ser Gln Cys Gln His Asn	Ala Ala Gly Glu Phe	Cys Glu Leu
1580	1585	1590
Cys Ala Pro Gly Tyr Tyr Gly	Asp Ala Thr Ala Gly	Thr Pro Glu
1595	1600	1605
Asp Cys Gln Pro Cys Ala Cys	Pro Leu Thr Asn Pro	Glu Asn Met
1610	1615	1620
Phe Ser Arg Thr Cys Glu Ser	Leu Gly Ala Gly Gly	Tyr Arg Cys
1625	1630	1635
Thr Ala Cys Glu Pro Gly Tyr	Thr Gly Gln Tyr Cys	Glu Gln Cys
1640	1645	1650
Gly Pro Gly Tyr Val Gly Asn	Pro Ser Val Gln Gly	Gly Gln Cys
1655	1660	1665
Leu Pro Glu Thr Asn Gln Ala	Pro Leu Val Val Glu	Val His Pro
1670	1675	1680
Ala Arg Ser Ile Val Pro Gln	Gly Gly Ser His Ser	Leu Arg Cys
1685	1690	1695
Gln Val Ser Gly Ser Pro Pro	His Tyr Phe Tyr Trp	Ser Arg Glu
1700	1705	1710
Asp Gly Arg Pro Val Pro Ser	Gly Thr Gln Gln Arg	His Gln Gly
1715	1720	1725
Ser Glu Leu His Phe Pro Ser	Val Gln Pro Ser Asp	Ala Gly Val
1730	1735	1740

Tyr	Ile	Cys	Thr	Cys	Arg	Asn	Leu	His	Gln	Ser	Asn	Thr	Ser	Arg
1745						1750					1755			
Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Thr	Glu	Ala	Pro	Ser	Lys	Pro	Ile	Thr	Val
1760						1765					1770			
Thr	Val	Glu	Glu	Gln	Arg	Ser	Gln	Ser	Val	Arg	Pro	Gly	Ala	Asp
1775						1780					1785			
Val	Thr	Phe	Ile	Cys	Thr	Ala	Lys	Ser	Lys	Ser	Pro	Ala	Tyr	Thr
1790						1795					1800			
Leu	Val	Trp	Thr	Arg	Leu	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Pro	Thr	Arg	Ala
1805						1810					1815			
Met	Asp	Phe	Asn	Gly	Ile	Leu	Thr	Ile	Arg	Asn	Val	Gln	Leu	Ser
1820						1825					1830			
Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Val	Cys	Thr	Gly	Ser	Asn	Met	Phe	Ala	Met
1835						1840					1845			
Asp	Gln	Gly	Thr	Ala	Thr	Leu	His	Val	Gln	Ala	Ser	Gly	Thr	Leu
1850						1855					1860			
Ser	Ala	Pro	Val	Val	Ser	Ile	His	Pro	Pro	Gln	Leu	Thr	Val	Gln
1865						1870					1875			
Pro	Gly	Gln	Leu	Ala	Glu	Phe	Arg	Cys	Ser	Ala	Thr	Gly	Ser	Pro
1880						1885					1890			
Thr	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Thr	Gly	Gly	Pro	Gly	Gly	Gln	Leu	Pro
1895						1900					1905			
Ala	Lys	Ala	Gln	Ile	His	Gly	Gly	Ile	Leu	Arg	Leu	Pro	Ala	Val
1910						1915					1920			
Glu	Pro	Thr	Asp	Gln	Ala	Gln	Tyr	Leu	Cys	Arg	Ala	His	Ser	Ser
1925						1930					1935			
Ala	Gly	Gln	Gln	Val	Ala	Arg	Ala	Val	Leu	His	Val	His	Gly	Gly
1940						1945					1950			
Gly	Gly	Pro	Arg	Val	Gln	Val	Ser	Pro	Glu	Arg	Thr	Gln	Val	His
1955						1960					1965			
Ala	Gly	Arg	Thr	Val	Arg	Leu	Tyr	Cys	Arg	Ala	Ala	Gly	Val	Pro
1970						1975					1980			
Ser	Ala	Thr	Ile	Thr	Trp	Arg	Lys	Glu	Gly	Gly	Ser	Leu	Pro	Pro
1985						1990					1995			
Gln	Ala	Arg	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Ile	Ala	Thr	Leu	Leu	Ile	Pro
2000						2005					2010			
Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Asp	Ala	Gly	Phe	Tyr	Leu	Cys	Val	Ala	Thr
2015						2020					2025			
Ser	Pro	Ala	Gly	Thr	Ala	Gln	Ala	Arg	Ile	Gln	Val	Val	Val	Leu
2030						2035					2040			

Ser 2045	Ala	Ser	Asp	Ala	Ser	Pro 2050	Pro	Pro	Val	Lys	Ile 2055	Glu	Ser	Ser
Ser 2060	Pro	Ser	Val	Thr	Glu	Gly 2065	Gln	Thr	Leu	Asp	Leu 2070	Asn	Cys	Val
Val 2075	Ala	Gly	Ser	Ala	His	Ala 2080	Gln	Val	Thr	Trp	Tyr 2085	Arg	Arg	Gly
Gly 2090	Ser	Leu	Pro	Pro	His	Thr 2095	Gln	Val	His	Gly	Ser 2100	Arg	Leu	Arg
Leu 2105	Pro	Gln	Val	Ser	Pro	Ala 2110	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr 2115	Val	Cys	Arg
Val 2120	Glu	Asn	Gly	Ser	Gly	Pro 2125	Lys	Glu	Ala	Ser	Ile 2130	Thr	Val	Ser
Val 2135	Leu	His	Gly	Thr	His	Ser 2140	Gly	Pro	Ser	Tyr	Thr 2145	Pro	Val	Pro
Gly 2150	Ser	Thr	Arg	Pro	Ile	Arg 2155	Ile	Glu	Pro	Ser	Ser 2160	Ser	His	Val
Ala 2165	Glu	Gly	Gln	Thr	Leu	Asp 2170	Leu	Asn	Cys	Val	Val 2175	Pro	Gly	Gln
Ala 2180	His	Ala	Gln	Val	Thr	Trp 2185	His	Lys	Arg	Gly	Gly 2190	Ser	Leu	Pro
Ala 2195	Arg	His	Gln	Thr	His	Gly 2200	Ser	Leu	Leu	Arg	Leu 2205	His	Gln	Val
Thr 2210	Pro	Ala	Asp	Ser	Gly	Glu 2215	Tyr	Val	Cys	His	Val 2220	Val	Gly	Thr
Ser 2225	Gly	Pro	Leu	Glu	Ala	Ser 2230	Val	Leu	Val	Thr	Ile 2235	Glu	Ala	Ser
Val 2240	Ile	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro 2245	Pro	Val	Arg	Ile	Glu 2250	Ser	Ser	Ser
Ser 2255	Thr	Val	Ala	Glu	Gly	Gln 2260	Thr	Leu	Asp	Leu	Ser 2265	Cys	Val	Val
Ala 2270	Gly	Gln	Ala	His	Ala	Gln 2275	Val	Thr	Trp	Tyr	Lys 2280	Arg	Gly	Gly
Ser 2285	Leu	Pro	Ala	Arg	His	Gln 2290	Val	Arg	Gly	Ser	Arg 2295	Leu	Tyr	Ile
Phe 2300	Gln	Ala	Ser	Pro	Ala	Asp 2305	Ala	Gly	Gln	Tyr	Val 2310	Cys	Arg	Ala
Ser 2315	Asn	Gly	Met	Glu	Ala	Ser 2320	Ile	Thr	Val	Thr	Val 2325	Thr	Gly	Thr
Gln 2330	Gly	Ala	Asn	Leu	Ala	Tyr 2335	Pro	Ala	Gly	Ser	Thr 2340	Gln	Pro	Ile
Arg 2345	Ile	Glu	Pro	Ser	Ser	Ser	Gln	Val	Ala	Glu	Gly	Gln	Thr	Leu

2345	2350	2355
Asp Leu Asn Cys Val Val	Pro Gly Gln Ser His	Ala Gln Val Thr
2360	2365	2370
Trp His Lys Arg Gly Gly	Ser Leu Pro Val Arg	His Gln Thr His
2375	2380	2385
Gly Ser Leu Leu Arg Leu	Tyr Gln Ala Ser Pro	Ala Asp Ser Gly
2390	2395	2400
Glu Tyr Val Cys Arg Val	Leu Gly Ser Ser Val	Pro Leu Glu Ala
2405	2410	2415
Ser Val Leu Val Thr Ile	Glu Pro Ala Gly Ser	Val Pro Ala Leu
2420	2425	2430
Gly Val Thr Pro Thr Val	Arg Ile Glu Ser Ser	Ser Ser Gln Val
2435	2440	2445
Ala Glu Gly Gln Thr Leu	Asp Leu Asn Cys Leu	Val Ala Gly Gln
2450	2455	2460
Ala His Ala Gln Val Thr	Trp His Lys Arg Gly	Gly Ser Leu Pro
2465	2470	2475
Ala Arg His Gln Val His	Gly Ser Arg Leu Arg	Leu Leu Gln Val
2480	2485	2490
Thr Pro Ala Asp Ser Gly	Glu Tyr Val Cys Arg	Val Val Gly Ser
2495	2500	2505
Ser Gly Thr Gln Glu Ala	Ser Val Leu Val Thr	Ile Gln Gln Arg
2510	2515	2520
Leu Ser Gly Ser His Ser	Gln Gly Val Ala Tyr	Pro Val Arg Ile
2525	2530	2535
Glu Ser Ser Ser Ala Ser	Leu Ala Asn Gly His	Thr Leu Asp Leu
2540	2545	2550
Asn Cys Leu Val Ala Ser	Gln Ala Pro His Thr	Ile Thr Trp Tyr
2555	2560	2565
Lys Arg Gly Gly Ser Leu	Pro Ser Arg His Gln	Ile Val Gly Ser
2570	2575	2580
Arg Leu Arg Ile Pro Gln	Val Thr Pro Ala Asp	Ser Gly Glu Tyr
2585	2590	2595
Val Cys His Val Ser Asn	Gly Ala Gly Ser Arg	Glu Thr Ser Leu
2600	2605	2610
Ile Val Thr Ile Gln Gly	Ser Gly Ser Ser His	Val Pro Ser Val
2615	2620	2625
Ser Pro Pro Ile Arg Ile	Glu Ser Ser Ser Pro	Thr Val Val Glu
2630	2635	2640
Gly Gln Thr Leu Asp Leu	Asn Cys Val Val Ala	Arg Gln Pro Gln
2645	2650	2655

Ala	Ile	Ile	Thr	Trp	Tyr	Lys	Arg	Gly	Gly	Ser	Leu	Pro	Ser	Arg
2660						2665					2670			
His	Gln	Thr	His	Gly	Ser	His	Leu	Arg	Leu	His	Gln	Met	Ser	Val
2675						2680					2685			
Ala	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Val	Cys	Arg	Ala	Asn	Asn	Asn	Ile	Asp
2690						2695					2700			
Ala	Leu	Glu	Ala	Ser	Ile	Val	Ile	Ser	Val	Ser	Pro	Ser	Ala	Gly
2705						2710					2715			
Ser	Pro	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Ser	Met	Pro	Ile	Arg	Ile	Glu	Ser
2720						2725					2730			
Ser	Ser	Ser	His	Val	Ala	Glu	Gly	Glu	Thr	Leu	Asp	Leu	Asn	Cys
2735						2740					2745			
Val	Val	Pro	Gly	Gln	Ala	His	Ala	Gln	Val	Thr	Trp	His	Lys	Arg
2750						2755					2760			
Gly	Gly	Ser	Leu	Pro	Ser	His	His	Gln	Thr	Arg	Gly	Ser	Arg	Leu
2765						2770					2775			
Arg	Leu	His	His	Val	Ser	Pro	Ala	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Val	Cys
2780						2785					2790			
Arg	Val	Met	Gly	Ser	Ser	Gly	Pro	Leu	Glu	Ala	Ser	Val	Leu	Val
2795						2800					2805			
Thr	Ile	Glu	Ala	Ser	Gly	Ser	Ser	Ala	Val	His	Val	Pro	Ala	Pro
2810						2815					2820			
Gly	Gly	Ala	Pro	Pro	Ile	Arg	Ile	Glu	Pro	Ser	Ser	Ser	Arg	Val
2825						2830					2835			
Ala	Glu	Gly	Gln	Thr	Leu	Asp	Leu	Lys	Cys	Val	Val	Pro	Gly	Gln
2840						2845					2850			
Ala	His	Ala	Gln	Val	Thr	Trp	His	Lys	Arg	Gly	Gly	Asn	Leu	Pro
2855						2860					2865			
Ala	Arg	His	Gln	Val	His	Gly	Pro	Leu	Leu	Arg	Leu	Asn	Gln	Val
2870						2875					2880			
Ser	Pro	Ala	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	Gly	Ser
2885						2890					2895			
Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Ala	Ser	Val	Leu	Val	Thr	Ile	Glu	Pro	Ser
2900						2905					2910			
Ser	Pro	Gly	Pro	Ile	Pro	Ala	Pro	Gly	Leu	Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr
2915						2920					2925			
Ile	Glu	Ala	Ser	Ser	Ser	His	Val	Thr	Glu	Gly	Gln	Thr	Leu	Asp
2930						2935					2940			
Leu	Asn	Cys	Val	Val	Pro	Gly	Gln	Ala	His	Ala	Gln	Val	Thr	Trp
2945						2950					2955			

Tyr	Lys	Arg	Gly	Gly	Ser	Leu	Pro	Ala	Arg	His	Gln	Thr	His	Gly
2960						2965					2970			
Ser	Gln	Leu	Arg	Leu	His	Leu	Val	Ser	Pro	Ala	Asp	Ser	Gly	Glu
2975						2980					2985			
Tyr	Val	Cys	Arg	Ala	Ala	Ser	Gly	Pro	Gly	Pro	Glu	Gln	Glu	Ala
2990						2995					3000			
Ser	Phe	Thr	Val	Thr	Val	Pro	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ser	Tyr	Arg
3005						3010					3015			
Leu	Arg	Ser	Pro	Val	Ile	Ser	Ile	Asp	Pro	Pro	Ser	Ser	Thr	Val
3020						3025					3030			
Gln	Gln	Gly	Gln	Asp	Ala	Ser	Phe	Lys	Cys	Leu	Ile	His	Asp	Gly
3035						3040					3045			
Ala	Ala	Pro	Ile	Ser	Leu	Glu	Trp	Lys	Thr	Arg	Asn	Gln	Glu	Leu
3050						3055					3060			
Glu	Asp	Asn	Val	His	Ile	Ser	Pro	Asn	Gly	Ser	Ile	Ile	Thr	Ile
3065						3070					3075			
Val	Gly	Thr	Arg	Pro	Ser	Asn	His	Gly	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ala
3080						3085					3090			
Ser	Asn	Ala	Tyr	Gly	Val	Ala	Gln	Ser	Val	Val	Asn	Leu	Ser	Val
3095						3100					3105			
His	Gly	Pro	Pro	Thr	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Trp
3110						3115					3120			
Val	Lys	Val	Gly	Lys	Ala	Val	Thr	Leu	Glu	Cys	Val	Ser	Ala	Gly
3125						3130					3135			
Glu	Pro	Arg	Ser	Ser	Ala	Arg	Trp	Thr	Arg	Ile	Ser	Ser	Thr	Pro
3140						3145					3150			
Ala	Lys	Leu	Glu	Gln	Arg	Thr	Tyr	Gly	Leu	Met	Asp	Ser	His	Ala
3155						3160					3165			
Val	Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr
3170						3175					3180			
Val	Cys	Leu	Ala	Gln	Asn	Ala	Leu	Gly	Thr	Ala	Gln	Lys	Gln	Val
3185						3190					3195			
Glu	Val	Ile	Val	Asp	Thr	Gly	Ala	Met	Ala	Pro	Gly	Ala	Pro	Gln
3200						3205					3210			
Val	Gln	Ala	Glu	Glu	Ala	Glu	Leu	Thr	Val	Glu	Ala	Gly	His	Thr
3215						3220					3225			
Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Ser	Ala	Thr	Gly	Ser	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile
3230						3235					3240			
His	Trp	Ser	Lys	Leu	Arg	Ser	Pro	Leu	Pro	Trp	Gln	His	Arg	Leu
3245						3250					3255			
Glu	Gly	Asp	Thr	Leu	Ile	Ile	Pro	Arg	Val	Ala	Gln	Gln	Asp	Ser

3260		3265		3270
Gly Gln Tyr Ile Cys Asn Ala Thr Ser Pro Ala Gly His Ala Glu				
3275		3280		3285
Ala Thr Ile Ile Leu His Val Glu Ser Pro Pro Tyr Ala Thr Thr				
3290		3295		3300
Val Pro Glu His Ala Ser Val Gln Ala Gly Glu Thr Val Gln Leu				
3305		3310		3315
Gln Cys Leu Ala His Gly Thr Pro Pro Leu Thr Phe Gln Trp Ser				
3320		3325		3330
Arg Val Gly Ser Ser Leu Pro Gly Arg Ala Thr Ala Arg Asn Glu				
3335		3340		3345
Leu Leu His Phe Glu Arg Ala Ala Pro Glu Asp Ser Gly Arg Tyr				
3350		3355		3360
Arg Cys Arg Val Thr Asn Lys Val Gly Ser Ala Glu Ala Phe Ala				
3365		3370		3375
Gln Leu Leu Val Gln Gly Pro Pro Gly Ser Leu Pro Ala Thr Ser				
3380		3385		3390
Ile Pro Ala Gly Ser Thr Pro Thr Val Gln Val Thr Pro Gln Leu				
3395		3400		3405
Glu Thr Lys Ser Ile Gly Ala Ser Val Glu Phe His Cys Ala Val				
3410		3415		3420
Pro Ser Asp Arg Gly Thr Gln Leu Arg Trp Phe Lys Glu Gly Gly				
3425		3430		3435
Gln Leu Pro Pro Gly His Ser Val Gln Asp Gly Val Leu Arg Ile				
3440		3445		3450
Gln Asn Leu Asp Gln Ser Cys Gln Gly Thr Tyr Ile Cys Gln Ala				
3455		3460		3465
His Gly Pro Trp Gly Lys Ala Gln Ala Ser Ala Gln Leu Val Ile				
3470		3475		3480
Gln Ala Leu Pro Ser Val Leu Ile Asn Ile Arg Thr Ser Val Gln				
3485		3490		3495
Thr Val Val Val Gly His Ala Val Glu Phe Glu Cys Leu Ala Leu				
3500		3505		3510
Gly Asp Pro Lys Pro Gln Val Thr Trp Ser Lys Val Gly Gly His				
3515		3520		3525
Leu Arg Pro Gly Ile Val Gln Ser Gly Gly Val Val Arg Ile Ala				
3530		3535		3540
His Val Glu Leu Ala Asp Ala Gly Gln Tyr Arg Cys Thr Ala Thr				
3545		3550		3555
Asn Ala Ala Gly Thr Thr Gln Ser His Val Leu Leu Leu Val Gln				
3560		3565		3570

Ala	Leu	Pro	Gln	Ile	Ser	Met	Pro	Gln	Glu	Val	Arg	Val	Pro	Ala
3575						3580					3585			
Gly	Ser	Ala	Ala	Val	Phe	Pro	Cys	Ile	Ala	Ser	Gly	Tyr	Pro	Thr
3590						3595					3600			
Pro	Asp	Ile	Ser	Trp	Ser	Lys	Leu	Asp	Gly	Ser	Leu	Pro	Pro	Asp
3605						3610					3615			
Ser	Arg	Leu	Glu	Asn	Asn	Met	Leu	Met	Leu	Pro	Ser	Val	Arg	Pro
3620						3625					3630			
Gln	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Val	Cys	Thr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gln	Gly
3635						3640					3645			
Lys	Val	Lys	Ala	Phe	Ala	His	Leu	Gln	Val	Pro	Glu	Arg	Val	Val
3650						3655					3660			
Pro	Tyr	Phe	Thr	Gln	Thr	Pro	Tyr	Ser	Phe	Leu	Pro	Leu	Pro	Thr
3665						3670					3675			
Ile	Lys	Asp	Ala	Tyr	Arg	Lys	Phe	Glu	Ile	Lys	Ile	Thr	Phe	Arg
3680						3685					3690			
Pro	Asp	Ser	Ala	Asp	Gly	Met	Leu	Leu	Tyr	Asn	Gly	Gln	Lys	Arg
3695						3700					3705			
Val	Pro	Gly	Ser	Pro	Thr	Asn	Leu	Ala	Asn	Arg	Gln	Pro	Asp	Phe
3710						3715					3720			
Ile	Ser	Phe	Gly	Leu	Val	Gly	Gly	Arg	Pro	Glu	Phe	Arg	Phe	Asp
3725						3730					3735			
Ala	Gly	Ser	Gly	Met	Ala	Thr	Ile	Arg	His	Pro	Thr	Pro	Leu	Ala
3740						3745					3750			
Leu	Gly	His	Phe	His	Thr	Val	Thr	Leu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Gln
3755						3760					3765			
Gly	Ser	Leu	Ile	Val	Gly	Asp	Leu	Ala	Pro	Val	Asn	Gly	Thr	Ser
3770						3775					3780			
Gln	Gly	Lys	Phe	Gln	Gly	Leu	Asp	Leu	Asn	Glu	Glu	Leu	Tyr	Leu
3785						3790					3795			
Gly	Gly	Tyr	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ala	Ile	Pro	Lys	Ala	Gly	Leu	Ser
3800						3805					3810			
Ser	Gly	Phe	Ile	Gly	Cys	Val	Arg	Glu	Leu	Arg	Ile	Gln	Gly	Glu
3815						3820					3825			
Glu	Ile	Val	Phe	His	Asp	Leu	Asn	Leu	Thr	Ala	His	Gly	Ile	Ser
3830						3835					3840			
His	Cys	Pro	Thr	Cys	Arg	Asp	Arg	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Gln
3845						3850					3855			
Cys	His	Asp	Ser	Glu	Ser	Ser	Ser	Tyr	Val	Cys	Val	Cys	Pro	Ala
3860						3865					3870			

Gly	Phe	Thr	Gly	Ser	Arg	Cys	Glu	His	Ser	Gln	Ala	Leu	His	Cys
3875						3880					3885			
His	Pro	Glu	Ala	Cys	Gly	Pro	Asp	Ala	Thr	Cys	Val	Asn	Arg	Pro
3890						3895					3900			
Asp	Gly	Arg	Gly	Tyr	Thr	Cys	Arg	Cys	His	Leu	Gly	Arg	Ser	Gly
3905						3910					3915			
Leu	Arg	Cys	Glu	Glu	Gly	Val	Thr	Val	Thr	Thr	Pro	Ser	Leu	Ser
3920						3925					3930			
Gly	Ala	Gly	Ser	Tyr	Leu	Ala	Leu	Pro	Ala	Leu	Thr	Asn	Thr	His
3935						3940					3945			
His	Glu	Leu	Arg	Leu	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Ala	Pro	Asp
3950						3955					3960			
Gly	Val	Leu	Leu	Phe	Ser	Gly	Gly	Lys	Ser	Gly	Pro	Val	Glu	Asp
3965						3970					3975			
Phe	Val	Ser	Leu	Ala	Met	Val	Gly	Gly	His	Leu	Glu	Phe	Arg	Tyr
3980						3985					3990			
Glu	Leu	Gly	Ser	Gly	Leu	Ala	Val	Leu	Arg	Ser	Ala	Glu	Pro	Leu
3995						4000					4005			
Ala	Leu	Gly	Arg	Trp	His	Arg	Val	Ser	Ala	Glu	Arg	Leu	Asn	Lys
4010						4015					4020			
Asp	Gly	Ser	Leu	Arg	Val	Asn	Gly	Gly	Arg	Pro	Val	Leu	Arg	Ser
4025						4030					4035			
Ser	Pro	Gly	Lys	Ser	Gln	Gly	Leu	Asn	Leu	His	Thr	Leu	Leu	Tyr
4040						4045					4050			
Leu	Gly	Gly	Val	Glu	Pro	Ser	Val	Pro	Leu	Ser	Pro	Ala	Thr	Asn
4055						4060					4065			
Met	Ser	Ala	His	Phe	Arg	Gly	Cys	Val	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Asn
4070						4075					4080			
Gly	Lys	Arg	Leu	Asp	Leu	Thr	Tyr	Ser	Phe	Leu	Gly	Ser	Gln	Gly
4085						4090					4095			
Ile	Gly	Gln	Cys	Tyr	Asp	Ser	Ser	Pro	Cys	Glu	Arg	Gln	Pro	Cys
4100						4105					4110			
Gln	His	Gly	Ala	Thr	Cys	Met	Pro	Ala	Gly	Glu	Tyr	Glu	Phe	Gln
4115						4120					4125			
Cys	Leu	Cys	Arg	Asp	Gly	Phe	Lys	Gly	Asp	Leu	Cys	Glu	His	Glu
4130						4135					4140			
Glu	Asn	Pro	Cys	Gln	Leu	Arg	Glu	Pro	Cys	Leu	His	Gly	Gly	Thr
4145						4150					4155			
Cys	Gln	Gly	Thr	Arg	Cys	Leu	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Ser	Gly	Pro
4160						4165					4170			
Arg	Cys	Gln	Gln	Gly	Ser	Gly	His	Gly	Ile	Ala	Glu	Ser	Asp	Trp

4175		4180		4185
His Leu Glu Gly Ser Gly Gly	Asn Asp Ala Pro Gly	Gln Tyr Gly		
4190	4195	4200		
Ala Tyr Phe His Asp Asp Gly	Phe Leu Ala Phe Pro	Gly His Val		
4205	4210	4215		
Phe Ser Arg Ser Leu Pro Glu	Val Pro Glu Thr Ile	Glu Leu Glu		
4220	4225	4230		
Val Arg Thr Ser Thr Ala Ser	Gly Leu Leu Leu Trp	Gln Gly Val		
4235	4240	4245		
Glu Val Gly Glu Ala Gly Gln	Gly Lys Asp Phe Ile	Ser Leu Gly		
4250	4255	4260		
Leu Gln Asp Gly His Leu Val	Phe Arg Tyr Gln Leu	Gly Ser Gly		
4265	4270	4275		
Glu Ala Arg Leu Val Ser Glu	Asp Pro Ile Asn Asp	Gly Glu Trp		
4280	4285	4290		
His Arg Val Thr Ala Leu Arg	Glu Gly Arg Arg Gly	Ser Ile Gln		
4295	4300	4305		
Val Asp Gly Glu Glu Leu Val	Ser Gly Arg Ser Pro	Gly Pro Asn		
4310	4315	4320		
Val Ala Val Asn Ala Lys Gly	Ser Val Tyr Ile Gly	Gly Ala Pro		
4325	4330	4335		
Asp Val Ala Thr Leu Thr Gly	Gly Arg Phe Ser Ser	Gly Ile Thr		
4340	4345	4350		
Gly Cys Val Lys Asn Leu Val	Leu His Ser Ala Arg	Pro Gly Ala		
4355	4360	4365		
Pro Pro Pro Gln Pro Leu Asp	Leu Gln His Arg Ala	Gln Ala Gly		
4370	4375	4380		
Ala Asn Thr Arg Pro Cys Pro	Ser			
4385	4390			

<210> 4
 <211> 368
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

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

```

Phe Gly Cys His Cys His Leu Arg Val Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly
65                               70                               75                               80

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

Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu Leu Arg Lys Asp Asp Phe Lys Gly
                        100                               105                               110

Leu Gln His Leu Tyr Ala Leu Val Leu Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys
                        115                               120                               125

Ile His Glu Lys Ala Phe Ser Pro Leu Arg Lys Leu Gln Lys Leu Tyr
                        130                               135                               140

Ile Ser Lys Asn His Leu Val Glu Ile Pro Pro Asn Leu Pro Ser Ser
145                               150                               155                               160

Leu Val Glu Leu Arg Ile His Asp Asn Arg Ile Arg Lys Val Pro Lys
                        165                               170                               175

Gly Val Phe Ser Gly Leu Arg Asn Met Asn Cys Ile Glu Met Gly Gly
                        180                               185                               190

Asn Pro Leu Glu Asn Ser Gly Phe Glu Pro Gly Ala Phe Asp Gly Leu
                        195                               200                               205

Lys Leu Asn Tyr Leu Arg Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro
                        210                               215                               220

Lys Asp Leu Pro Glu Thr Leu Asn Glu Leu His Leu Asp His Asn Lys
225                               230                               235                               240

Ile Gln Ala Ile Glu Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser Lys Leu Tyr
                        245                               250                               255

Arg Leu Gly Leu Gly His Asn Gln Ile Arg Met Ile Glu Asn Gly Ser
                        260                               265                               270

Leu Ser Phe Leu Pro Thr Leu Arg Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys
                        275                               280                               285

Leu Ala Arg Val Pro Ser Gly Leu Pro Asp Leu Lys Leu Leu Gln Val
                        290                               295                               300

Val Tyr Leu His Ser Asn Asn Ile Thr Lys Val Gly Val Asn Asp Phe
305                               310                               315                               320

Cys Pro Met Gly Phe Gly Val Lys Arg Ala Tyr Tyr Asn Gly Ile Ser
                        325                               330                               335

Leu Phe Asn Asn Pro Val Pro Tyr Trp Glu Val Gln Pro Ala Thr Phe
                        340                               345                               350

Arg Cys Val Thr Asp Arg Leu Ala Ile Gln Phe Gly Asn Tyr Lys Lys
355                               360                               365

```

<210> 5
 <211> 359
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 5

ES 2 777 948 T3

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

ES 2 777 948 T3

	Lys	Ala	Ser	Tyr	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Phe	Ser	Asn	Pro	Val	Gln	Tyr
					325					330					335	
	Trp	Glu	Ile	Gln	Pro	Ser	Thr	Phe	Arg	Cys	Val	Tyr	Val	Arg	Ser	Ala
				340					345					350		
	Ile	Gln	Leu	Gly	Asn	Tyr	Lys									
			355													
5	<210> 6 <211> 24 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 6															
	Lys	Ser	Val	Pro	Lys	Glu	Ile	Ser	Pro	Asp	Thr	Thr	Leu	Leu	Asp	Leu
	1				5					10					15	
10	Gln	Asn	Asn	Asp	Ile	Ser	Glu	Leu								
				20												
15	<210> 7 <211> 25 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 7															
	Leu	Lys	Ser	Val	Pro	Lys	Glu	Ile	Ser	Pro	Asp	Thr	Thr	Leu	Leu	Asp
	1				5					10					15	
20	Leu	Gln	Asn	Asn	Asp	Ile	Ser	Glu	Leu							
				20					25							
25	<210> 8 <211> 25 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 8															
	Glu	Asn	Ser	Gly	Phe	Glu	Pro	Gly	Ala	Phe	Asp	Gly	Leu	Lys	Leu	Asn
	1				5					10					15	
30	Tyr	Leu	Arg	Ile	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu							
				20					25							
35	<210> 9 <211> 26 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 9															
	Gly	Leu	Lys	Ser	Val	Pro	Lys	Glu	Ile	Ser	Pro	Asp	Thr	Thr	Leu	Leu
	1				5					10					15	
40	Asp	Leu	Gln	Asn	Asn	Asp	Ile	Ser	Glu	Leu						
				20					25							
40	<210> 10 <211> 20 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>															

ES 2 777 948 T3

<400> 10

Tyr Leu Arg Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu
1 5 10 15

Pro Glu Thr Leu
20

5

<210> 11

<211> 26

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 11

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

Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu Leu
20 25

15

<210> 12

<211> 26

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 12

Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu Thr Leu Asn Glu Leu His
1 5 10 15

Leu Asp His Asn Lys Ile Gln Ala Ile Glu
20 25

25

<210> 13

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 13

Lys Arg Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro
1 5 10 15

Glu Thr Leu Asn Glu Leu
20

35

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

Gln Ala Ile Glu Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser Lys Leu
1 5 10

40

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

45

<213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 15

Gln Ala Ile Glu Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser
1 5 10

5 <210> 16
<211> 19
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 16

Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu Thr Leu
1 5 10 15

Asn Glu Leu

15 <210> 17
<211> 25
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 17

Leu Lys Ala Val Pro Lys Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp
1 5 10 15

Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu Leu
20 25

25 <210> 18
<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 18

Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu Leu Arg Lys Asp
1 5 10 15

Asp Phe

35 <210> 19
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 19

Ala Ile Glu Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser Lys
1 5 10

40 <210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 20

Glu Asn Ser Gly Phe Glu Pro Gly Ala Phe Asp Gly Leu Lys Leu
1 5 10 15

50 <210> 21

ES 2 777 948 T3

<211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 21

Met Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Ser
 1 5 10

10 <210> 22
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 22

Met Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Ser
 1 5 10

20 <210> 23
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 23

Glu Leu His Leu Asp Gly Asn Lys Ile Ser Arg Val Asp Ala Ala Ser
 1 5 10 15

25 Leu

30 <210> 24
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 24

Leu Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Val Ser Pro Gly Ala Phe Thr Pro
 1 5 10 15

35 Leu Val

40 <210> 25
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 25

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

Phe Thr Pro Leu Val Lys Leu Glu Arg Leu
 20 25

45 <210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 26

ES 2 777 948 T3

	Phe	Ser	Asn	Pro	Val	Gln	Tyr	Trp	Glu	Ile	Gln	Pro	Ser	Thr	Phe	Arg
	1				5					10					15	
	Cys															
5	<210> 27															
	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 27															
10		Lys	Ser	Ser	Gly	Ile	Glu	Asn	Gly	Ala	Phe	Gln	Gly	Met	Lys	Lys
		1				5					10					15
	<210> 28															
	<211> 18															
	<212> PRT															
15	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 28															
	Lys	Ser	Ser	Gly	Ile	Glu	Asn	Gly	Ala	Phe	Gln	Gly	Met	Lys	Lys	Leu
	1				5					10					15	
	Ser Tyr															
20	<210> 29															
	<211> 13															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
25	<400> 29															
		Asn	Lys	Ile	Thr	Glu	Ile	Lys	Asp	Gly	Asp	Phe	Lys	Asn		
		1				5					10					
30	<210> 30															
	<211> 17															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
35	<400> 30															
	Gln	Gly	Leu	Pro	Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Leu	His	Leu	Asp	Gly	Asn	Lys
	1				5					10					15	
	Ile															
40	<210> 31															
	<211> 12															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 31															
45		Lys	Leu	Leu	Ala	Ser	Asp	Ala	Gly	Leu	Tyr	Arg	Cys			
		1				5					10					
	<210> 32															
	<211> 13															
	<212> PRT															
50	<213> <i>Homo sapiens</i>															

ES 2 777 948 T3

<400> 32

Leu Ala Thr Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Trp Arg Asn
1 5 10

5

<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 33

Lys Glu Thr Thr Val Leu Val Ala Gln Asn Gly Asn Ile Lys Ile
1 5 10 15

15

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 34

Ser Leu Glu Asp Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile
1 5 10

25

<210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 35

Arg Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly
1 5 10

35

<210> 36
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 36

Arg Ser Ile Glu Tyr Ser Pro Gln Leu Glu Asp Ala Gly Ser Arg Glu
1 5 10 15

40

<210> 37
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45

<400> 37

Arg Leu Glu Gly Asp Thr Leu Ile Ile Pro Arg Val
1 5 10

50

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55

<400> 38

ES 2 777 948 T3

	Glu Val Ser Glu Ala Val Val Glu Lys Leu Glu Pro Glu Tyr Arg	
	1 5 10 15	
5	<210> 39 <211> 16 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 39	
10	Arg Glu Val Ser Glu Ala Val Val Glu Lys Leu Glu Pro Glu Tyr Arg	
	1 5 10 15	
15	<210> 40 <211> 12 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 40	
20	Arg Ser Ile Glu Tyr Ser Pro Gln Leu Glu Asp Ala	
	1 5 10	
25	<210> 41 <211> 22 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 41	
	Ser Val Pro Lys Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln	
	1 5 10 15	
	Asn Asn Asp Ile Ser Glu	
	20	
30	<210> 42 <211> 23 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 42	
	Lys Ser Val Pro Lys Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu	
	1 5 10 15	
	Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu	
	20	
40	<210> 43 <211> 23 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 43	
	Asn Ser Gly Phe Glu Pro Gly Ala Phe Asp Gly Leu Lys Leu Asn Tyr	
	1 5 10 15	
	Leu Arg Ile Ser Glu Ala Lys	
	20	

ES 2 777 948 T3

<210> 44
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 44
 Leu Lys Ser Val Pro Lys Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp
 1 5 10 15
 Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu
 20
 10
 <210> 45
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 45
 Leu Arg Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro
 1 5 10 15
 Glu Thr
 20
 <210> 46
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 46
 25
 Leu Lys Ser Val Pro Lys Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp
 1 5 10 15
 Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu
 20
 30
 <210> 47
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 47
 Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu Thr Leu Asn Glu Leu His
 1 5 10 15
 Leu Asp His Asn Lys Ile Gln Ala Ile Glu
 20 25
 35
 <210> 48
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 48
 Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys
 1 5 10
 45
 <210> 49

ES 2 777 948 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 49

Leu Leu Ala Ser Asp Ala Gly Leu Tyr Arg
 1 5 10

<210> 50
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 50

Leu Ala Thr Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Trp Arg
 1 5 10

<210> 51
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 51

Glu Thr Thr Val Leu Val Ala Gln Asn Gly Asn Ile Lys
 1 5 10

<210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 52

Ser Leu Glu Asp Leu Gln Leu Thr His Asn Lys
 1 5 10

<210> 53
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 53

Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys
 1 5 10

<210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 54

Ser Ile Glu Tyr Ser Pro Gln Leu Glu Asp Ala Gly Ser Arg
 1 5 10

<210> 55
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

55

ES 2 777 948 T3

<400> 55

Leu Glu Gly Asp Thr Leu Ile Ile Pro Arg
1 5 10

5

<210> 56
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 56

Arg Ile Ser Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu
1 5 10 15

Thr Leu Asn Glu
20

15

<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 57

Ala Ile Glu Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser Lys
1 5 10

25

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 58

Ala Ile Glu Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr
1 5 10

35

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 59

Glu Ala Lys Leu Thr Gly Ile Pro Lys Asp Leu Pro Glu Thr Leu Asn
1 5 10 15

40

Glu

<210> 60
<211> 24
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45

<400> 60

ES 2 777 948 T3

Leu Lys Ala Val Pro Lys Glu Ile Ser Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp
1 5 10 15

Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu
20

<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 61

Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu Leu Arg Lys Asp Asp
1 5 10 15

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 62

Ile Glu Leu Glu Asp Leu Leu Arg Tyr Ser
1 5 10

<210> 63
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 63

Asn Ser Gly Phe Glu Pro Gly Ala Phe Asp Gly Leu Lys
1 5 10

<210> 64
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 64

Asp Glu Ala Ser Gly Ile Gly Pro Glu Val Pro Asp Asp Arg
1 5 10

<210> 65
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 65

Leu His Leu Asp Gly Asn Lys Ile Ser Arg Val Asp Ala Ala Ser
1 5 10 15

<210> 66
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 66

ES 2 777 948 T3

	Val	Asn	Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Val	Ser	Pro	Gly	Ala	Phe	Thr	Pro	Leu
	1				5					10					15	
5	<210> 67															
	<211> 24															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 67															
	Leu	Ile	Leu	Val	Asn	Asn	Lys	Ile	Ser	Lys	Val	Ser	Pro	Gly	Ala	Phe
	1				5					10					15	
10	Thr	Pro	Leu	Val	Lys	Leu	Glu	Arg								
				20												
	<210> 68															
	<211> 15															
	<212> PRT															
15	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 68															
	Ser	Asn	Pro	Val	Gln	Tyr	Trp	Glu	Ile	Gln	Pro	Ser	Thr	Phe	Arg	
	1				5					10					15	
20	<210> 69															
	<211> 13															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
25	<400> 69															
	Ser	Ser	Gly	Ile	Glu	Asn	Gly	Ala	Phe	Gln	Gly	Met	Lys			
	1				5					10						
30	<210> 70															
	<211> 16															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
35	<400> 70															
	Ser	Ser	Gly	Ile	Glu	Asn	Gly	Ala	Phe	Gln	Gly	Met	Lys	Lys	Leu	Ser
	1				5					10					15	
40	<210> 71															
	<211> 11															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 71															
45																
	Lys	Ile	Thr	Glu	Ile	Lys	Asp	Gly	Asp	Phe	Lys					
	1				5					10						
	<210> 72															
	<211> 15															
50	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 72															

ES 2 777 948 T3

	Gly	Leu	Pro	Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Leu	His	Leu	Asp	Gly	Asn	Lys	
	1				5					10					15	
5	<210> 73 <211> 14 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 73															
10	Val	Ser	Glu	Ala	Val	Val	Glu	Lys	Leu	Glu	Pro	Glu	Tyr	Arg		
	1				5					10						
15	<210> 74 <211> 15 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 74															
20	Glu	Val	Ser	Glu	Ala	Val	Val	Glu	Lys	Leu	Glu	Pro	Glu	Tyr	Arg	
	1				5					10					15	
25	<210> 75 <211> 17 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 75															
	Ser	Ile	Glu	Tyr	Ser	Pro	Gln	Leu	Glu	Asp	Ala	Ser	Ala	Lys	Glu	Phe
	1				5					10					15	
30	Arg <210> 76 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 76															
35	 Ser Val Pro Lys Glu Ile 1 5															
40	<210> 77 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 77															
45	 Asn Ser Gly Phe Glu Pro 1 5															
50	<210> 78 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 78															

ES 2 777 948 T3

		Leu Lys Ser Val Pro Lys
		1 5
5		<210> 79
		<211> 6
		<212> PRT
		<213> <i>Homo sapiens</i>
		<400> 79
10		Leu Arg Ile Ser Glu Ala
		1 5
		<210> 80
		<211> 6
		<212> PRT
15		<213> <i>Homo sapiens</i>
		<400> 80
20		Gly Leu Lys Leu Asn Tyr
		1 5
		<210> 81
		<211> 6
		<212> PRT
25		<213> <i>Homo sapiens</i>
		<400> 81
30		Leu Lys Ser Val Pro Lys
		1 5
		<210> 82
		<211> 6
		<212> PRT
		<213> <i>Homo sapiens</i>
35		<400> 82
40		Gln Cys Ser Asp Leu Gly
		1 5
		<210> 83
		<211> 6
		<212> PRT
		<213> <i>Homo sapiens</i>
45		<400> 83
50		Leu Thr Gly Ile Pro Lys
		1 5
		<210> 84
		<211> 6
		<212> PRT
		<213> <i>Homo sapiens</i>
		<400> 84
55		Arg Ile Ser Glu Ala Lys
		1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 85 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 85	Ala Ile Glu Leu Glu Asp 1 5
10	<210> 86 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 86	
15		Glu Ala Lys Leu Thr Gly 1 5
20	<210> 87 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 87	
25		Leu Lys Ala Val Pro Lys 1 5
30	<210> 88 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 88	
35		Leu Leu Asp Leu Gln Asn 1 5
40	<210> 89 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 89	
45		Ile Glu Leu Glu Asp Leu 1 5
50	<210> 90 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 90	
55		Asn Ser Gly Phe Glu Pro 1 5
	<210> 91 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 91	
		Ile Val Ile Glu Leu Gly
		1 5
10	<210> 92	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 92	
15		Asn Gly Leu Asn Gln Met
		1 5
20	<210> 93	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 93	
25		Asp Glu Ala Ser Gly Ile
		1 5
30	<210> 94	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 94	
35		Leu His Leu Asp Gly Asn
		1 5
40	<210> 95	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 95	
45		Val Asn Asn Lys Ile Ser
		1 5
50	<210> 96	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 96	
55		Leu Ile Leu Val Asn Asn
		1 5
	<210> 97	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 97	
		Ser Asn Pro Val Gln Tyr
		1 5
5	<210> 98	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 98	
		Ser Ser Gly Ile Glu Asn
		1 5
15	<210> 99	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 99	
		Lys Ile Thr Glu Ile Lys
		1 5
25	<210> 100	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 100	
30		Gly Leu Pro Pro Ser Leu
		1 5
35	<210> 101	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 101	
40		Leu Leu Ala Ser Asp Ala
		1 5
45	<210> 102	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 102	
50		Leu Ala Thr Val Gly Glu
		1 5
55	<210> 103	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 103	

ES 2 777 948 T3

		Glu Thr Thr Val Leu Val
		1 5
5	<210> 104 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 104	
10		Ser Leu Thr Val Val Lys
		1 5
15	<210> 105 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 105	
20		Glu Asn Gln Asp Ala Arg
		1 5
25	<210> 106 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 106	
30		Asn Gly Phe Asp Gln Cys
		1 5
35	<210> 107 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 107	
40		Ser Leu Glu Asp Leu Gln
		1 5
45	<210> 108 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 108	
50		Leu Lys Glu Asp Ala Val
		1 5
55	<210> 109 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 109	
		His Leu Gln His Asn Arg
		1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 110 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 110	Leu Gln His Asn Arg Leu 1 5
10	<210> 111 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 111	Ser Ile Glu Tyr Ser Pro 1 5
20	<210> 112 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 112	Leu Val Asn Phe Thr Arg 1 5
30	<210> 113 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 113	
35		Val Ser Glu Ala Val Val 1 5
40	<210> 114 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 114	
45		Glu Val Ser Glu Ala Val 1 5
50	<210> 115 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 115	
55		Ser Ile Glu Tyr Ser Pro 1 5
	<210> 116 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 116	Asn Asn Asp Ile Ser Glu	
		1 5	
10	<210> 117		
	<211> 6		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 117		
15		Arg Ile Ser Glu Ala Lys	
		1 5	
20	<210> 118		
	<211> 6		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 118		
25		Leu Arg Lys Asp Asp Phe	
		1 5	
30	<210> 119		
	<211> 6		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 119		
35		Lys Asp Leu Pro Glu Thr	
		1 5	
40	<210> 120		
	<211> 6		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 120		
45		Leu Asn Glu Leu His Leu	
		1 5	
50	<210> 121		
	<211> 6		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 121		
55		Tyr Trp Glu Val Gln Pro	
		1 5	
	<210> 122		
	<211> 6		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		

ES 2 777 948 T3

	<400> 122								
				Lys	Ile	Gln	Ala	Ile	Glu
				1				5	
5	<210> 123								
	<211> 6								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
10	<400> 123								
				Pro	Glu	Thr	Leu	Asn	Glu
				1				5	
	<210> 124								
15	<211> 6								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 124								
20									
				Leu	Leu	Arg	Tyr	Ser	Lys
				1				5	
	<210> 125								
	<211> 6								
25	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 125								
				Glu	Asp	Leu	Leu	Arg	Tyr
30				1				5	
	<210> 126								
	<211> 6								
	<212> PRT								
35	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 126								
				Asn	Asn	Asp	Ile	Ser	Glu
40				1				5	
	<210> 127								
	<211> 6								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
45	<400> 127								
				Glu	Leu	Arg	Lys	Asp	Asp
				1				5	
50	<210> 128								
	<211> 6								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
55	<400> 128								

ES 2 777 948 T3

	Asp Leu Leu Arg Tyr Ser
	1 5
5	<210> 129 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 129
10	Ala Phe Asp Gly Leu Lys
	1 5
15	<210> 130 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 130
20	Gly Thr Asn Pro Leu Lys
	1 5
25	<210> 131 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 131
30	Ser Ser Gly Ile Glu Asn
	1 5
35	<210> 132 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 132
40	Glu Val Pro Asp Asp Arg
	1 5
45	<210> 133 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 133
50	Arg Val Asp Ala Ala Ser
	1 5
55	<210> 134 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 134
	Gly Ala Phe Thr Pro Leu
	1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 135 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 135	Leu Val Lys Leu Glu Arg 1 5
10	<210> 136 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 136	Gln Pro Ser Thr Phe Arg 1 5
20	<210> 137 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 137	Ala Phe Gln Gly Met Lys 1 5
30	<210> 138 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 138	Gly Met Lys Lys Leu Ser 1 5
40	<210> 139 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 139	Lys Asp Gly Asp Phe Lys 1 5
50	<210> 140 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 140	His Leu Asp Gly Asn Lys 1 5
	<210> 141 <211> 6 <212> PRT	

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 141	
5		Cys Asp Val Met Tyr Gly 1 5
	<210> 142	
	<211> 6	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 142	
		Asn Gly Phe Asp Gln Cys 1 5
15		
	<210> 143	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20		
	<400> 143	
		Gln Asn Gly Ile Asn Lys 1 5
25		
	<210> 144	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 144	
		Ile Gly Gln Asp Tyr Lys 1 5
35		
	<210> 145	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 145	
		Gln Leu Thr His Asn Lys 1 5
45		
	<210> 146	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 146	
50		
		Val Ser Ala Ala Phe Lys 1 5
	<210> 147	
	<211> 6	
	<212> PRT	
55	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 147	

ES 2 777 948 T3

		Gly Leu Lys Ser Leu Glu
		1 5
5	<210> 148	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 148	
10		
		Glu Asp Ala Gly Ser Arg
		1 5
	<210> 149	
	<211> 6	
15	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 149	
		Glu Phe Arg Glu Val Ser
20		1 5
	<210> 150	
	<211> 6	
	<212> PRT	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 150	
		Val Ala Gln Gln Asp Ser
30		1 5
	<210> 151	
	<211> 6	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 151	
		Leu Glu Pro Glu Tyr Arg
40		1 5
	<210> 152	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 152	
		Ser Ala Lys Glu Phe Arg
		1 5
	<210> 153	
50	<211> 1466	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 153	
55		
	Met Met Ser Phe Val Gln Lys Gly Ser Trp Leu Leu Leu Ala Leu Leu	

ES 2 777 948 T3

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

ES 2 777 948 T3

Pro Pro Gly Thr Ala Gly Phe Pro Gly Ser Pro Gly Ala Lys Gly Glu
 340 345 350
 Val Gly Pro Ala Gly Ser Pro Gly Ser Asn Gly Ala Pro Gly Gln Arg
 355 360 365
 Gly Glu Pro Gly Pro Gln Gly His Ala Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly
 370 375 380
 Pro Pro Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys Gly Glu Met Gly Pro
 385 390 395 400
 Ala Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu Met Gly Ala Arg Gly Pro Pro
 405 410 415
 Gly Pro Ala Gly Ala Asn Gly Ala Pro Gly Leu Arg Gly Gly Ala Gly
 420 425 430
 Glu Pro Gly Lys Asn Gly Ala Lys Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Glu
 435 440 445
 Arg Gly Glu Ala Gly Ile Pro Gly Val Pro Gly Ala Lys Gly Glu Asp
 450 455 460
 Gly Lys Asp Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gly Ala Asn Gly Leu Pro Gly
 465 470 475 480
 Ala Ala Gly Glu Arg Gly Ala Pro Gly Phe Arg Gly Pro Ala Gly Pro
 485 490 495
 Asn Gly Ile Pro Gly Glu Lys Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Ala Pro
 500 505 510
 Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Ala Ala Gly Glu Pro Gly Arg Asp Gly
 515 520 525
 Val Pro Gly Gly Pro Gly Met Arg Gly Met Pro Gly Ser Pro Gly Gly
 530 535 540
 Pro Gly Ser Asp Gly Lys Pro Gly Pro Pro Gly Ser Gln Gly Glu Ser
 545 550 555 560
 Gly Arg Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser Gly Pro Arg Gly Gln Pro Gly
 565 570 575
 Val Met Gly Phe Pro Gly Pro Lys Gly Asn Asp Gly Ala Pro Gly Lys
 580 585 590
 Asn Gly Glu Arg Gly Gly Pro Gly Gly Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro
 595 600 605
 Gly Lys Asn Gly Glu Thr Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly
 610 615 620
 Pro Gly Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu
 625 630 635 640
 Gln Gly Leu Pro Gly Thr Gly Gly Pro Pro Gly Glu Asn Gly Lys Pro
 645 650 655

ES 2 777 948 T3

Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly Ala Pro Gly
 660 665 670
 Gly Lys Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Leu
 675 680 685
 Ala Gly Ala Pro Gly Leu Arg Gly Gly Ala Gly Pro Pro Gly Pro Glu
 690 695 700
 Gly Gly Lys Gly Ala Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Ala Gly
 705 710 715 720
 Thr Pro Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Glu Arg Gly Gly Leu Gly Ser
 725 730 735
 Pro Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Glu Pro Gly Gly Pro Gly Ala Asp
 740 745 750
 Gly Val Pro Gly Lys Asp Gly Pro Arg Gly Pro Thr Gly Pro Ile Gly
 755 760 765
 Pro Pro Gly Pro Ala Gly Gln Pro Gly Asp Lys Gly Glu Gly Gly Ala
 770 775 780
 Pro Gly Leu Pro Gly Ile Ala Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Glu Arg
 785 790 795 800
 Gly Glu Thr Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Phe Pro Gly Ala Pro Gly
 805 810 815
 Gln Asn Gly Glu Pro Gly Gly Lys Gly Glu Arg Gly Ala Pro Gly Glu
 820 825 830
 Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala Gly Pro Pro Gly Gly Ser
 835 840 845
 Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly Glu Arg Gly
 850 855 860
 Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ala Ala Gly Phe Pro Gly Ala Arg Gly Leu
 865 870 875 880
 Pro Gly Pro Pro Gly Ser Asn Gly Asn Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser
 885 890 895
 Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Asn Thr Gly
 900 905 910
 Ala Pro Gly Ser Pro Gly Val Ser Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Gln
 915 920 925
 Pro Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro
 930 935 940
 Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly
 945 950 955 960
 Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val
 965 970 975
 Lys Gly Glu Ser Gly Lys Pro Gly Ala Asn Gly Leu Ser Gly Glu Arg

ES 2 777 948 T3

980						985					990				
Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly	Leu	Pro	Gly	Leu	Ala	Gly	Thr	Ala	Gly
		995					1000					1005			
Glu	Pro	Gly	Arg	Asp	Gly	Asn	Pro	Gly	Ser	Asp	Gly	Leu	Pro	Gly	
	1010					1015					1020				
Arg	Asp	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Lys	Gly	Asp	Arg	Gly	Glu	Asn	Gly	
	1025					1030					1035				
Ser	Pro	Gly	Ala	Pro	Gly	Ala	Pro	Gly	His	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	
	1040					1045					1050				
Pro	Val	Gly	Pro	Ala	Gly	Lys	Ser	Gly	Asp	Arg	Gly	Glu	Ser	Gly	
	1055					1060					1065				
Pro	Ala	Gly	Pro	Ala	Gly	Ala	Pro	Gly	Pro	Ala	Gly	Ser	Arg	Gly	
	1070					1075					1080				
Ala	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly	Pro	Arg	Gly	Asp	Lys	Gly	Glu	Thr	Gly	
	1085					1090					1095				
Glu	Arg	Gly	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	His	Arg	Gly	Phe	Pro	Gly	
	1100					1105					1110				
Asn	Pro	Gly	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Pro	Ala	Gly	Gln	Gln	Gly	
	1115					1120					1125				
Ala	Ile	Gly	Ser	Pro	Gly	Pro	Ala	Gly	Pro	Arg	Gly	Pro	Val	Gly	
	1130					1135					1140				
Pro	Ser	Gly	Pro	Pro	Gly	Lys	Asp	Gly	Thr	Ser	Gly	His	Pro	Gly	
	1145					1150					1155				
Pro	Ile	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Arg	Gly	Asn	Arg	Gly	Glu	Arg	Gly	
	1160					1165					1170				
Ser	Glu	Gly	Ser	Pro	Gly	His	Pro	Gly	Gln	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	
	1175					1180					1185				
Pro	Pro	Gly	Ala	Pro	Gly	Pro	Cys	Cys	Gly	Gly	Val	Gly	Ala	Ala	
	1190					1195					1200				
Ala	Ile	Ala	Gly	Ile	Gly	Gly	Glu	Lys	Ala	Gly	Gly	Phe	Ala	Pro	
	1205					1210					1215				
Tyr	Tyr	Gly	Asp	Glu	Pro	Met	Asp	Phe	Lys	Ile	Asn	Thr	Asp	Glu	
	1220					1225					1230				
Ile	Met	Thr	Ser	Leu	Lys	Ser	Val	Asn	Gly	Gln	Ile	Glu	Ser	Leu	
	1235					1240					1245				
Ile	Ser	Pro	Asp	Gly	Ser	Arg	Lys	Asn	Pro	Ala	Arg	Asn	Cys	Arg	
	1250					1255					1260				
Asp	Leu	Lys	Phe	Cys	His	Pro	Glu	Leu	Lys	Ser	Gly	Glu	Tyr	Trp	
	1265					1270					1275				
Val	Asp	Pro	Asn	Gln	Gly	Cys	Lys	Leu	Asp	Ala	Ile	Lys	Val	Phe	
	1280					1285					1290				

ES 2 777 948 T3

Cys Asn Met Glu Thr Gly Glu Thr Cys Ile Ser Ala Asn Pro Leu
1295 1300 1305

Asn Val Pro Arg Lys His Trp Trp Thr Asp Ser Ser Ala Glu Lys
1310 1315 1320

Lys His Val Trp Phe Gly Glu Ser Met Asp Gly Gly Phe Gln Phe
1325 1330 1335

Ser Tyr Gly Asn Pro Glu Leu Pro Glu Asp Val Leu Asp Val Gln
1340 1345 1350

Leu Ala Phe Leu Arg Leu Leu Ser Ser Arg Ala Ser Gln Asn Ile
1355 1360 1365

Thr Tyr His Cys Lys Asn Ser Ile Ala Tyr Met Asp Gln Ala Ser
1370 1375 1380

Gly Asn Val Lys Lys Ala Leu Lys Leu Met Gly Ser Asn Glu Gly
1385 1390 1395

Glu Phe Lys Ala Glu Gly Asn Ser Lys Phe Thr Tyr Thr Val Leu
1400 1405 1410

Glu Asp Gly Cys Thr Lys His Thr Gly Glu Trp Ser Lys Thr Val
1415 1420 1425

Phe Glu Tyr Arg Thr Arg Lys Ala Val Arg Leu Pro Ile Val Asp
1430 1435 1440

Ile Ala Pro Tyr Asp Ile Gly Gly Pro Asp Gln Glu Phe Gly Val
1445 1450 1455

Asp Val Gly Pro Val Cys Phe Leu
1460 1465

<210> 154
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 154

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

Gly Pro Ala Gly
20

<210> 155
<211> 19
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 155

Lys Gly Asp Pro Gly Pro Pro Gly Ile Pro Gly Arg Asn Gly Asp Pro
1 5 10 15

Gly Ile Pro

ES 2 777 948 T3

<210> 156
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 156
 Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Val
 20
 10
 <210> 157
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 157
 Gly Glu Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly
 1 5 10 15
 Ile Pro Gly Phe Pro
 20
 20
 <210> 158
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 158
 Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Met Pro Gly Pro Arg Gly
 20
 30
 <210> 159
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 159
 Gly Ile Lys Gly His Arg Gly Phe Pro Gly Asn Pro Gly Ala Pro Gly
 1 5 10 15
 Ser Pro Gly Pro Ala Gly Gln
 20
 35
 <210> 160
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40
 <400> 160

ES 2 777 948 T3

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

Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys
20

<210> 161
<211> 25
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 161

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

Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val
20 25

<210> 162
<211> 26
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 162

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

Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys
20 25

<210> 163
<211> 26
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 163

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

Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val
20 25

<210> 164
<211> 26
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 164

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

Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu
20 25

<210> 165
<211> 26
<212> PRT

ES 2 777 948 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 165

Gly Ser Arg Gly Ala Pro Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys Gly
1 5 10 15

Glu Thr Gly Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ile
20 25

<210> 166

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 166

Pro Lys Gly Asp Ala Gly Gln Pro Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala
1 5 10 15

Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly Ile
20 25

<210> 167

<211> 27

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 167

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

Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys
20 25

<210> 168

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 168

Gly Leu Arg Gly Gly Ala Gly Pro Pro Gly Pro Glu Gly Gly Lys Gly
1 5 10 15

Ala Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Ala Gly Thr Pro Gly Leu
20 25 30

<210> 169

<211> 35

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 169

ES 2 777 948 T3

Gly His Ala Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Asn Gly
1 5 10 15

Ser Pro Gly Gly Lys Gly Glu Met Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Ala
20 25 30

Pro Gly Leu
35

<210> 170
<211> 48
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 170

Ala Gly Lys Ser Gly Asp Arg Gly Glu Ser Gly Pro Ala Gly Pro Ala
1 5 10 15

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

Pro Arg Gly Asp Lys Gly Glu Thr Gly Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ile
35 40 45

<210> 171
<211> 50
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 171

Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Thr Gly Gly Pro Pro Gly Glu Asn Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly Ala
20 25 30

Pro Gly Gly Lys Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly Glu Arg Gly Pro Pro
35 40 45

Gly Leu
50

<210> 172
<211> 21
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 172

Gly Glu Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly
1 5 10 15

Ile Pro Gly Phe Pro
20

<210> 173
<211> 24
<212> PRT

ES 2 777 948 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 173

Ala Val Gly Gly Leu Ala Gly Tyr Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ser
20

<210> 174

<211> 24

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 174

Lys Asp Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Pro
1 5 10 15

Arg Gly Asn Arg Gly Glu Arg Gly
20

<210> 175

<211> 29

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 175

Ala Val Gly Gly Leu Ala Gly Tyr Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Ser
20 25

<210> 176

<211> 29

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 176

Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val
20 25

<210> 177

<211> 31

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 177

Ala Pro Gly Ala Pro Gly Gly Lys Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

ES 2 777 948 T3

<210> 178
 <211> 32
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 178
 Ala Val Gly Gly Leu Ala Gly Tyr Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Ser Pro Gly Ser
 20 25 30
 10
 <210> 179
 <211> 22
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 179
 Ala Ile Gly Ser Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Ser Gly Pro Pro Gly Lys
 20
 20
 <210> 180
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 180
 Gly Ala Ile Gly Ser Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Val Gly
 1 5 10 15
 Pro Ser Gly Pro Pro Gly Lys
 20
 30
 <210> 181
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 181
 35
 Pro Ala Gly Gln Gln Gly Ala Ile Gly Ser Pro Gly Pro Ala Gly
 1 5 10 15
 40
 <210> 182
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 182
 Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly
 20
 45

ES 2 777 948 T3

<210> 183
 <211> 19
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 183
 Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro
 1 5 10 15
 Gln Gly Val
 10
 <210> 184
 <211> 19
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 184
 Gly Leu Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu Pro Gly
 1 5 10 15
 Leu Ala Gly
 20
 <210> 185
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 185
 Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Gln Gly Val
 20
 30
 <210> 186
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 186
 35
 Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Val Lys
 20
 40
 <210> 187
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 187

ES 2 777 948 T3

Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Gln Gly Val Lys
 20
 <210> 188
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 188
 Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Lys Asn Gly Glu Thr Gly Pro Gln Gly
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Pro Thr
 20
 <210> 189
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 189
 Gly Val Lys Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Phe Pro Gly Ala Arg Gly
 20
 <210> 190
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 190
 Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser
 1 5 10 15
 Pro Gly Pro Gln Gly Val
 20
 <210> 191
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 191
 Asn Gly Leu Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu Pro
 1 5 10 15
 Gly Leu Ala Gly Thr Ala Gly
 20
 <210> 192
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 192

Ala Val Gly Gly Leu Ala Gly Tyr Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ser
20

5

<210> 193

<211> 24

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 193

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

Ala Pro Gly Leu Met Gly Ala Arg
20

15

<210> 194

<211> 24

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 194

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

Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val
20

25

<210> 195

<211> 25

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 195

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

Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu
20 25

35

<210> 196

<211> 53

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 196

ES 2 777 948 T3

Gly Val Lys Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Phe Pro Gly Ala Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ser Asn Gly Asn
 20 25 30
 Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Pro Pro
 35 40 45
 Gly Pro Ala Gly Asn
 50

<210> 197
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 197

Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly
 1 5 10 15
 Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met
 20 25 30

<210> 198
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 198

Arg Gly Ala Pro Gly Glu Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly
 20 25 30

<210> 199
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 199

Arg Gly Ala Pro Gly Glu Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly
 20 25 30

<210> 200
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 200

ES 2 777 948 T3

Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val
 20 25
 <210> 201
 <211> 14
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 201
 Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met
 10 1 5 10
 <210> 202
 <211> 14
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 202
 Gly Gln Pro Gly Val Met Gly Phe Pro Gly Pro Lys Gly Asn
 20 1 5 10
 <210> 203
 <211> 16
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 203
 Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly
 1 5 10 15
 30 <210> 204
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 204
 Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly
 1 5 10 15
 His
 <210> 205
 40 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 205
 45 Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu Met Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly Pro
 1 5 10 15
 Ala Gly Ala

ES 2 777 948 T3

<210> 206
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 206
 Gly Glu Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly
 1 5 10 15
 Ile Pro Gly
 10
 <210> 207
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 207
 Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu Met Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Pro Ala Gly Ala
 20
 20
 <210> 208
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 208
 Gly Phe Arg Gly Pro Ala Gly Pro Asn Gly Ile Pro Gly Glu Lys Gly
 1 5 10 15
 Pro Ala Gly Glu
 20
 30
 <210> 209
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 209
 Pro Gly Ile Pro Gly Gln Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Pro Pro
 1 5 10 15
 Gly Ile Cys Glu
 20
 35
 <210> 210
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40
 <400> 210

ES 2 777 948 T3

Gly Glu Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly
 1 5 10 15
 Ile Pro Gly Phe Pro
 20
 <210> 211
 <211> 23
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 211
 Ala Val Gly Gly Leu Ala Gly Tyr Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr
 10 20
 <210> 212
 <211> 23
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 212
 Gly Val Lys Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Phe Pro Gly Ala Arg Gly Leu
 20 20
 <210> 213
 <211> 26
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 213
 Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly Ala Pro Gly Gly Lys Gly Asp Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Leu
 20 25
 30 <210> 214
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 214
 Gln Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Pro Gly Gly Asp Lys Gly Asp Thr
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu Gln
 20 25
 40 <210> 215
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 215

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

Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu Met Gly
20 25

5

<210> 216

<211> 26

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 216

Gln Gly Pro Pro Gly Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Ser Gly Pro Pro
1 5 10 15

Gly Pro Pro Gly Ala Ile Gly Pro Ser Gly
20 25

15

<210> 217

<211> 26

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 217

Pro Gly Pro Pro Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys Gly Glu Met
1 5 10 15

Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly
20 25

25

<210> 218

<211> 33

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 218

30

Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ser Asn Gly Asn Pro Gly Pro Pro
1 5 10 15

Gly Pro Ser Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Asn

35

<210> 219

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 219

Gly Lys Asn Gly Glu Thr Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly
1 5 10 15

Pro Gly Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu
20 25 30

40

ES 2 777 948 T3

<210> 220
 <211> 32
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 220
 Gly Leu Pro Gly Ile Ala Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Glu Arg Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Phe Pro Gly Ala Pro Gly Gln
 20 25 30
 10
 <210> 221
 <211> 35
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 221
 Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys Gly Glu Met Gly Pro Ala Gly
 1 5 10 15
 Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu Met Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly Pro
 20 25 30
 Ala Gly Ala
 35
 20
 <210> 222
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 222
 Pro Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys Gly Glu Met Gly Pro Ala
 1 5 10 15
 Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu Met Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly
 20 25 30
 Pro Ala Gly Ala
 35
 30
 <210> 223
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 223
 35
 Pro Pro Gly Glu Asn Gly Lys Pro Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Asp
 1 5 10 15
 Ala Gly Ala Pro Gly Ala Pro Gly Gly Lys Gly Asp Ala Gly Ala Pro
 20 25 30
 Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Leu
 35 40

ES 2 777 948 T3

<210> 224
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 224

 Gly Leu Lys Gly Glu Asn Gly Leu Pro Gly Glu Asn Gly Ala Pro Gly
 1 5 10 15

 Pro Met Gly Pro Arg Gly Ala Pro Gly Glu Arg Gly Arg Pro Gly Leu
 20 25 30

 Pro Gly Ala Ala Gly Ala
 35

 10 <210> 225
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 225

 Gly Asn Thr Gly Ala Pro Gly Ser Pro Gly Val Ser Gly Pro Lys Gly
 1 5 10 15

 Asp Ala Gly Gln Pro Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro
 20 25 30

 Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly Ile
 35 40

 20 <210> 226
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 226

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

 Ala Pro Gly Leu Arg Gly Gly Ala Gly Glu Pro Gly Lys Asn Gly Ala
 20 25 30

 Lys Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Glu
 35 40

 30 <210> 227
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 227

ES 2 777 948 T3

Gly Leu Arg Gly Gly Ala Gly Pro Pro Gly Pro Glu Gly Gly Lys Gly
 1 5 10 15
 Ala Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Ala Gly Thr Pro Gly Leu
 20 25 30
 Gln Gly Met Pro Gly Glu Arg Gly Gly Leu Gly Ser Pro Gly Pro Lys
 35 40 45
 Gly Asp
 50

<210> 228
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 228

Gly Gln Gln Gly Ala Ile Gly Ser Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly
 1 5 10 15
 Pro Val Gly Pro Ser Gly Pro Pro Gly Lys
 20 25

<210> 229
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 229

Lys Gly Asp Pro Gly Pro Pro Gly Ile Pro Gly Arg Asn Gly Asp Pro
 1 5 10 15
 Gly Ile Pro Gly Gln Pro Gly Ser
 20

<210> 230
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 230

Gly Leu Arg Gly Gly Ala Gly Pro Pro Gly Pro Glu Gly Gly Lys Gly
 1 5 10 15
 Ala Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala

20 25

<210> 231
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 231

ES 2 777 948 T3

Gly Lys Asn Gly Glu Thr Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly
 1 5 10 15
 Pro Gly Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu
 20 25 30
 <210> 232
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 232
 Gly Tyr Gln Gly Pro Pro Gly Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala
 20
 <210> 233
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 233
 Gly Val Ala Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Val
 20
 <210> 234
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 234
 Gly Asp Lys Gly Glu Pro Gly Gly Pro Gly Ala Asp Gly Val Pro Gly
 1 5 10 15
 Lys Asp Gly Pro Arg Gly Pro Thr Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Pro
 20 25 30
 Ala Gly Gln
 35
 <210> 235
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 235
 Gln Gly His Ala Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Asn
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 236
 <211> 11

ES 2 777 948 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 236
 5 Ala Gly Glu Arg Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly
 1 5 10
 <210> 237
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 237
 15 Ala Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly
 1 5 10
 <210> 238
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 238
 25 Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly Phe Asp Gly
 1 5 10
 <210> 239
 <211> 14
 30 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 239
 Gly Phe Pro Gly Ala Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ser
 1 5 10
 35 <210> 240
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 240
 Ala Gly Phe Pro Gly Ala Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 45 <210> 241
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 241
 50 Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ser Gly His Pro Gly
 1 5 10 15
 55 <210> 242
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 242

ES 2 777 948 T3

Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly Phe Asp Gly
 1 5 10

5 <210> 243
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 243

Gln Pro Gly Asp Lys Gly Glu Gly Gly Ala Pro Gly Leu Pro Gly Ile
 1 5 10 15

10 Ala

15 <210> 244
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 244

Arg Gly Asp Lys Gly Glu Thr Gly Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ile Lys
 1 5 10 15

20 Gly

25 <210> 245
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 245

Asp Gly Arg Asn Gly Glu Lys Gly Glu Thr Gly Ala Pro Gly Leu Lys
 1 5 10 15

30 Gly

35 <210> 246
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 246

Ala Gly Gln Pro Gly Asp Lys Gly Glu Gly Gly Ala Pro Gly Leu Pro
 1 5 10 15

Gly Ile Ala Gly
 20

40 <210> 247
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 247

45

ES 2 777 948 T3

Gly Gly Pro Pro Gly Glu Asn Gly Lys Pro Gly Glu Pro Gly Pro Lys
 1 5 10 15
 Gly Asp Ala
 <210> 248
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 248
 Ala Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly Phe Asp
 1 5 10 15
 Gly
 10
 <210> 249
 <211> 20
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 249
 Arg Gly Gly Ala Gly Glu Pro Gly Lys Asn Gly Ala Lys Gly Glu Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Arg Gly
 20
 <210> 250
 <211> 26
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 250
 Lys Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ala Ala Gly Phe Pro
 1 5 10 15
 Gly Ala Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly
 20 25
 30 <210> 251
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 251
 Ile Pro Gly Val Pro Gly Ala Lys Gly Glu Asp Gly Lys Asp Gly Ser
 1 5 10 15
 Pro Gly Glu Pro Gly Ala Asn Gly Leu Pro Gly
 20 25
 40 <210> 252
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 252

ES 2 777 948 T3

Gly Ala Ala Gly Phe Pro Gly Ala Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Ser Asn Gly Asn Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser Gly
 20 25
 5 <210> 253
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 10 <400> 253
 Arg Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser Gly Pro Arg Gly Gln Pro Gly Val
 1 5 10 15
 Met Gly Phe Pro Gly Pro Lys Gly Asn Asp
 20 25
 15 <210> 254
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 254
 Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys
 1 5 10 15
 Gly Glu Met Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly
 20 25
 25 <210> 255
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 255
 Ala Gly Lys Asp Gly Glu Ser Gly Arg Pro Gly Arg Pro Gly Glu Arg
 1 5 10 15
 Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly
 20 25
 30 <210> 256
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 256
 Ala Gly Ala Arg Gly Asn Asp Gly Ala Arg Gly Ser Asp Gly Gln Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ala Gly Phe Pro Gly Ser
 20 25 30
 40 <210> 257
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 257

Ser Pro Gly Val Ser Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15

Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro
20 25 30

5

<210> 258

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 258

Arg Gly Ser Asp Gly Gln Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ala
1 5 10 15

Gly Phe Pro Gly Ser Pro Gly Ala Lys Gly Glu Val Gly Pro Ala Gly
20 25 30

15

<210> 259

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 259

Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys
1 5 10 15

Gly Glu Met Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu Met Gly
20 25 30

25

<210> 260

<211> 33

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 260

Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ser Gly His Pro
1 5 10 15

Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Tyr Gln Gly Pro Pro Gly Glu Pro Gly
20 25 30

Gln

35

<210> 261

<211> 33

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 261

Phe Pro Gly Ala Pro Gly Gln Asn Gly Glu Pro Gly Gly Lys Gly Glu
1 5 10 15

Arg Gly Ala Pro Gly Glu Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala
20 25 30

40

Gly

ES 2 777 948 T3

<210> 262
 <211> 33
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 262
 Ala Gly Phe Pro Gly Ala Pro Gly Gln Asn Gly Glu Pro Gly Gly Lys
 1 5 10 15
 Gly Glu Arg Gly Ala Pro Gly Glu Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly
 20 25 30
 Val
 10
 <210> 263
 <211> 41
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 263
 Ala Gly Ala Arg Gly Asn Asp Gly Ala Arg Gly Ser Asp Gly Gln Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ala Gly Phe Pro Gly Ser Pro Gly
 20 25 30
 Ala Lys Gly Glu Val Gly Pro Ala Gly
 35 40
 20 <210> 264
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 264
 Arg Gly Ala Ala Gly Glu Pro Gly Arg Asp Gly Val Pro Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Gly Met Arg Gly Met Pro Gly Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ser Asp Gly
 20 25 30
 Lys Pro Gly Pro Pro Gly Ser Gln Gly Glu Ser Gly Arg Pro Gly Pro
 35 40 45
 Pro Gly Pro Ser Gly
 50
 30 <210> 265
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 265
 35 Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala
 1 5 10
 <210> 266
 <211> 18
 40 <212> PRT

ES 2 777 948 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 266

Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Ala Gly Thr Pro Gly Leu Gln
1 5 10 15

5 Gly Met

<210> 267

<211> 18

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 267

Asn Gly Leu Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu Pro
1 5 10 15

15 Gly Leu

<210> 268

<211> 20

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 268

Met Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ala Asn Gly Ala Pro
1 5 10 15

Gly Leu Arg Gly
20

25 <210> 269

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 269

Asn Gly Leu Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Leu Pro
1 5 10 15

Gly Leu Ala Gly
20

35 <210> 270

<211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 270

40 Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser
20

<210> 271

<211> 29

<212> PRT

45 <213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 271

Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val
20 25

5 <210> 272

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10 <400> 272

Arg Gly Gly Ala Gly Pro Pro Gly Pro Glu Gly Gly Lys Gly Ala Ala
1 5 10 15

Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Ala Gly Thr Pro Gly Leu Gln Gly
20 25 30

<210> 273

15 <211> 30

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 273

20

Ser Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Gln Pro Gly Glu Lys Gly Ser Pro
1 5 10 15

Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly Ile
20 25 30

<210> 274

25 <211> 31

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 274

Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly
20 25 30

30

<210> 275

<211> 37

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 275

Ala Val Gly Gly Leu Ala Gly Tyr Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Ser Pro Gly Ser
20 25 30

Pro Gly Tyr Gln Gly
35

40

<210> 276

<211> 40

ES 2 777 948 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 276

5

Glu Pro Gly Pro Gln Gly His Ala Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Pro
1 5 10 15
Pro Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys Gly Glu Met Gly Pro Ala
20 25 30
Gly Ile Pro Gly Ala Pro Gly Leu
35 40

<210> 277

<211> 12

10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 277

15

Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly
1 5 10

<210> 278

<211> 17

20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 278

Arg Gly Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ala Ala Gly Phe Pro Gly Ala Arg
1 5 10 15
Gly

25

<210> 279

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 279

Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg
1 5 10 15
Gly

35

<210> 280

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 280

Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro
1 5 10 15
Gly Pro Gln Gly
20

45

<210> 281

ES 2 777 948 T3

<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 281

Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro
1 5 10 15
Gly Pro Arg Gly
20

10 <210> 282
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 282

Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro
1 5 10 15
Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly
20

20 <210> 283
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 283

Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg
1 5 10 15
Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly
20

25 <210> 284
<211> 24
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*

<400> 284

Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Asn Gly Ser Pro Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gly Glu Met Gly Pro Ala Gly Ile
20

35 <210> 285
<211> 24
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*

<400> 285

Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe
1 5 10 15
Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly
20

ES 2 777 948 T3

<210> 286
 <211> 26
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 286
 Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly
 20 25
 10
 <210> 287
 <211> 26
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 287
 Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg
 1 5 10 15
 Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly
 20 25
 20
 <210> 288
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 288
 Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro
 1 5 10 15
 Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly
 20 25
 30
 <210> 289
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 289
 35
 Gly Arg Pro Gly Leu Pro Gly Ala Ala Gly Ala Arg Gly Asn Asp Gly
 1 5 10 15
 Ala Arg Gly Ser Asp Gly Gln Pro Gly Pro Pro Gly Pro
 20 25
 <210> 290
 <211> 29
 <212> PRT
 40 <213> *Homo sapiens*
 <400> 290
 Asn Gly Ala Pro Gly Pro Met Gly Pro Arg Gly Ala Pro Gly Glu Arg
 1 5 10 15
 Gly Arg Pro Gly Leu Pro Gly Ala Ala Gly Ala Arg Gly
 20 25
 45

ES 2 777 948 T3

<210> 291
 <211> 29
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 291
 Ala Gly Ser Arg Gly Ala Pro Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys
 1 5 10 15
 Gly Glu Thr Gly Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ile Lys Gly
 20 25
 10
 <210> 292
 <211> 32
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 292
 Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly Glu Ser Gly Lys Pro Gly Ala Asn Gly
 20 25 30
 20
 <210> 293
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 293
 Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly Glu Ser Gly Lys Pro Gly Ala Asn Gly
 20 25 30
 Leu Ser
 30
 <210> 294
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 294
 35
 Pro Gly Pro Pro Gly Ser Asn Gly Asn Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser
 1 5 10 15
 Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Asn Thr Gly
 20 25 30
 Ala Pro Gly Ser Pro
 35
 40
 <210> 295
 <211> 35
 <212> PRT

ES 2 777 948 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 295

Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg
1 5 10 15
Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly Glu Ser Gly Lys Pro Gly
20 25 30
Ala Asn Gly
35

<210> 296

<211> 38

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 296

Arg Gly Ala Pro Gly Glu Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala
1 5 10 15
Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly
20 25 30
Val Lys Gly Glu Arg Gly
35

<210> 297

<211> 40

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 297

Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala
1 5 10 15
Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly
20 25 30
Gly Pro Gly Ala Ala Gly Phe Pro
35 40

<210> 298

<211> 48

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 298

Lys Ser Gly Asp Arg Gly Glu Ser Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala
1 5 10 15
Pro Gly Pro Ala Gly Ser Arg Gly Ala Pro Gly Pro Gln Gly Pro Arg
20 25 30
Gly Asp Lys Gly Glu Thr Gly Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ile Lys Gly
35 40 45

<210> 299

ES 2 777 948 T3

<211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 299
 Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly
 1 5 10
 10 <210> 300
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 300
 Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly
 1 5 10
 20 <210> 301
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 301
 Gly Pro Gln Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Thr Gly Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 30 <210> 302
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 302
 Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg
 1 5 10 15
 Gly
 40 <210> 303
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 303
 Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Gln Gly Val
 20
 50 <210> 304
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 55 <400> 304

ES 2 777 948 T3

Gly Gly Pro Pro Gly Glu Asn Gly Lys Pro Gly Glu Pro Gly Pro Lys
 1 5 10 15
 Gly Asp Ala Gly Ala Pro Gly
 20
 <210> 305
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 305
 Ala Pro Gly Phe Arg Gly Pro Ala Gly Pro Asn Gly Ile Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Lys Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly
 20
 <210> 306
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 306
 Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro
 1 5 10 15
 Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly
 20 25
 <210> 307
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 307
 Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro
 1 5 10 15
 Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly
 20 25
 <210> 308
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 308
 Arg Gly Ala Pro Gly Phe Arg Gly Pro Ala Gly Pro Asn Gly Ile Pro
 1 5 10 15
 Gly Glu Lys Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly
 20 25
 <210> 309
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 309

Arg Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro
1 5 10 15

Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly
20 25

5 <210> 310
<211> 29
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 310

Arg Gly Pro Val Gly Pro Ser Gly Pro Pro Gly Lys Asp Gly Thr Ser
1 5 10 15

Gly His Pro Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly
20 25

15 <210> 311
<211> 27
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 311

Ala Pro Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys Gly Glu Thr Gly Glu
1 5 10 15

Arg Gly Ala Ala Gly Ile Lys Gly His Arg Gly
20 25

25 <210> 312
<211> 29
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 312

Arg Gly Ala Pro Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys Gly Glu Thr
1 5 10 15

30 Gly Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ile Lys Gly His Arg Gly
20 25

<210> 313
<211> 32
<212> PRT
35 <213> *Homo sapiens*

<400> 313

Arg Gly Phe Pro Gly Asn Pro Gly Ala Pro Gly Ser Pro Gly Pro Ala
1 5 10 15

40 Gly Gln Gln Gly Ala Ile Gly Ser Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly
20 25 30

<210> 314
<211> 29
<212> PRT

ES 2 777 948 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 314

Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe
1 5 10 15

Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly Phe Asp Gly Arg Asn
20 25

<210> 315

<211> 33

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 315

Asp Ala Gly Gln Pro Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro
1 5 10 15

Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg
20 25 30

Gly

<210> 316

<211> 35

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 316

Arg Gly Pro Thr Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Gln Pro
1 5 10 15

Gly Asp Lys Gly Glu Gly Gly Ala Pro Gly Leu Pro Gly Ile Ala Gly
20 25 30

Pro Arg Gly
35

<210> 317

<211> 35

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 317

Lys Gly Asp Ala Gly Gln Pro Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln
1 5 10 15

Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly
20 25 30

Ala Arg Gly
35

<210> 318

<211> 33

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 318

ES 2 777 948 T3

	Arg Asn Gly Glu Lys Gly Glu Thr Gly Ala Pro Gly Leu Lys Gly Glu	
	1 5 10 15	
	Asn Gly Leu Pro Gly Glu Asn Gly Ala Pro Gly Pro Met Gly Pro Arg	
	20 25 30	
	Gly	
5	<210> 319	
	<211> 35	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 319	
	Ala Pro Gly Phe Arg Gly Pro Ala Gly Pro Asn Gly Ile Pro Gly Glu	
	1 5 10 15	
	Lys Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg	
	20 25 30	
10	Gly Ala Ala	
	35	
	<210> 320	
	<211> 35	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 320	
	Arg Gly Ala Pro Gly Phe Arg Gly Pro Ala Gly Pro Asn Gly Ile Pro	
	1 5 10 15	
	Gly Glu Lys Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly	
	20 25 30	
	Pro Arg Gly	
	35	
20	<210> 321	
	<211> 35	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 321	
	Arg Gly Ser Pro Gly Glu Arg Gly Glu Thr Gly Pro Pro Gly Pro Ala	
	1 5 10 15	
	Gly Phe Pro Gly Ala Pro Gly Gln Asn Gly Glu Pro Gly Gly Lys Gly	
	20 25 30	
	Glu Arg Gly	
	35	
30	<210> 322	
	<211> 38	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 322	

ES 2 777 948 T3

Gly His Ala Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Asn Gly
1 5 10 15

Ser Pro Gly Gly Lys Gly Glu Met Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Ala
20 25 30

Pro Gly Leu Met Gly Ala
35

<210> 323
<211> 38
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 323

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

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

Leu Ser Gly Glu Arg Gly
35

<210> 324
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 324

Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 325

Ile Pro Gly Phe Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly
1 5 10

<210> 326
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 326

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

<210> 327
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 327

ES 2 777 948 T3

Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr
1 5 10 15

Gly Ala Arg Gly
20

5 <210> 328
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 328

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

Gly Pro Arg Gly
20

15 <210> 329
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 329

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

Gly Pro Ala Gly Ala Asn Gly
20

20 <210> 330
<211> 24
<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 330

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

Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly Glu
20

30 <210> 331
<211> 26
<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 331

Lys Gly Ser Pro Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu
1 5 10 15

Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly
20 25

40 <210> 332
<211> 24
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 332

Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Pro Ala Gly Ile Pro Gly Phe
1 5 10 15

Pro Gly Met Lys Gly His Arg Gly
20

5

<210> 333

<211> 24

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 333

Lys Asp Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Pro
1 5 10 15

Arg Gly Asn Arg Gly Glu Arg Gly
20

15

<210> 334

<211> 26

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 334

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

Gly Pro Arg Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly
20 25

25

<210> 335

<211> 27

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 335

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

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

35

<210> 336

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 336

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

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

40

ES 2 777 948 T3

<210> 337
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 337

Arg Gly Leu Ala Gly Pro Pro Gly Met Pro Gly Pro Arg Gly Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Gln Gly Val Lys Gly Glu Ser Gly Lys Pro Gly Ala Asn Gly
 20 25 30
 Leu Ser

10 <210> 338
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 338

Pro Gly Pro Pro Gly Ser Asn Gly Asn Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser
 1 5 10 15
 Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Asn Thr Gly
 20 25 30
 Ala Pro Gly Ser Pro
 35

20 <210> 339
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 339

Arg Gly Ala Pro Gly Glu Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly
 20 25 30
 Val Lys Gly Glu Arg Gly
 35

30 <210> 340
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 340

Lys Ser Gly Asp Arg Gly Glu Ser Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala
 1 5 10 15
 Pro Gly Pro Ala Gly Ser Arg Gly Ala Pro Gly Pro Gln Gly Pro Arg
 20 25 30
 Gly Asp Lys Gly Glu Thr Gly Glu Arg Gly Ala Ala
 35 40

35

ES 2 777 948 T3

<210> 341
 <211> 53
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 341
 Arg Gly Ala Pro Gly Glu Lys Gly Glu Gly Gly Pro Pro Gly Val Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Pro Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly
 20 25 30
 Val Lys Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ala Ala Gly Phe
 35 40 45
 Pro Gly Ala Arg Gly
 50
 10
 <210> 342
 <211> 6
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 342
 Ala Ile Gly Pro Ser Gly
 1 5
 20
 <210> 343
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 343
 Gly Ile Pro Gly Ala Pro
 1 5
 30
 <210> 344
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 344
 35
 Ile Lys Gly His Arg Gly
 1 5
 <210> 345
 <211> 6
 40 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 345
 Val Lys Gly Glu Ser Gly
 1 5
 45
 <210> 346
 <211> 6
 <212> PRT

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 346	
5		His Ala Gly Ala Gln Gly 1 5
	<210> 347	
	<211> 6	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 347	
15		Asp Gly Thr Ser Gly His 1 5
	<210> 348	
	<211> 6	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 348	
25		Ile Gly Ser Pro Gly Pro 1 5
	<210> 349	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 349	
35		Leu Ser Gly Glu Arg Gly 1 5
	<210> 350	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 350	
45		Val Lys Gly Glu Arg Gly 1 5
	<210> 351	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 351	
50		Gly Ala Arg Gly Leu Ala 1 5
	<210> 352	
	<211> 6	
	<212> PRT	
55	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 352	

ES 2 777 948 T3

		Gly Ala Pro Gly Glu Lys
		1 5
5	<210> 353 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 353	
10		
		Ile Lys Gly Pro Ala Gly
		1 5
15	<210> 354 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 354	
20		
		Gly Ile Pro Gly Gln Pro
		1 5
25	<210> 355 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 355	
30		
		Gly Pro Pro Gly Pro Thr
		1 5
35	<210> 356 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 356	
40		
		Lys Asn Gly Glu Thr Gly
		1 5
45	<210> 357 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 357	
50		
		Leu Lys Gly Glu Asn Gly
		1 5
55	<210> 358 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 358	
		Gly Asp Pro Gly Pro Pro
		1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 359 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 359	Gly Asp Pro Gly Pro Pro 1 5
10	<210> 360 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 360	
20	<210> 361 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Phe Pro Gly Ala Arg Gly 1 5
25	<400> 361	
30	<210> 362 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Asp Lys Gly Glu Thr 1 5
35	<400> 362	
40	<210> 363 <400> 363 000	
45	<210> 364 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 364	
50	<210> 365 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Pro Pro Gly Pro Pro 1 5
55	<400> 365	

ES 2 777 948 T3

		Gly Ala Ala Gly Glu Pro
		1 5
5	<210> 366 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 366	
10		Gly Leu Ser Gly Glu Arg
		1 5
15	<210> 367 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 367	
20		Ile Ala Gly Ile Thr Gly
		1 5
25	<210> 368 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 368	
30		Pro Gly Phe Pro Gly Met
		1 5
35	<210> 369 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 369	
40		Gly Ile Ala Gly Ile Thr
		1 5
45	<210> 370 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 370	
50		Gly Ala Arg Gly Leu Ala
		1 5
55	<210> 371 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 371	
		Gly Leu Ala Gly Pro Pro
		1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 372 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 372	Gly Pro Pro Gly Val Ala 1 5
10	<210> 373 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 373	Gly Pro Ala Gly Ile Pro 1 5
20	<210> 374 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 374	Pro Gly Pro Pro Gly Ile 1 5
30	<210> 375 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 375	Gly Ala Pro Gly Pro Gln 1 5
40	<210> 376 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 376	Gly Asp Ala Gly Gln Pro 1 5
50	<210> 377 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 377	
55		His Ala Gly Ala Gln Gly 1 5
	<210> 378 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 378	
		Gly Pro Pro Gly Ala Pro
		1 5
10	<210> 379	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 379	
15		Gly Leu Ala Gly Pro Pro
		1 5
20	<210> 380	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 380	
25		Ala Ile Gly Pro Ser Gly
		1 5
30	<210> 381	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 381	
35		Gly Pro Pro Gly Pro Ala
		1 5
40	<210> 382	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 382	
45		Ser Pro Gly Pro Ala Gly
		1 5
50	<210> 383	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 383	
55		Ala Ala Gly Thr Pro Gly
		1 5
	<210> 384	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 384	
		Thr Ser Gly His Pro Gly 1 5
5	<210> 385 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 385	
		Pro Ser Gly Pro Pro Gly 1 5
15	<210> 386 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 386	
		Pro Gly Leu Met Gly Ala 1 5
25	<210> 387 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 387	
30		Ser Pro Gly Pro Gln Gly 1 5
35	<210> 388 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 388	
40		Pro Pro Gly Pro Pro Gly 1 5
45	<210> 389 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 389	
50		Gly Ala Ile Gly Pro Ser 1 5
55	<210> 390 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 390	

ES 2 777 948 T3

		Pro Pro Gly Pro Ala Gly
		1 5
5	<210> 391 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 391	
10		Ser Pro Gly Pro Lys Gly
		1 5
15	<210> 392 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 392	
20		Pro Pro Gly Pro Ala Gly
		1 5
25	<210> 393 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 393	
30		Leu Pro Gly Pro Pro Gly
		1 5
35	<210> 394 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 394	
40		Gly Ala Pro Gly Leu Lys
		1 5
45	<210> 395 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 395	
50		Gly Leu Pro Gly Pro Pro
		1 5
55	<210> 396 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 396	
		Gly Pro Pro Gly Ile Lys
		1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 397 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 397	Gly Pro Pro Gly Val Ala 1 5
10	<210> 398 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 398	Thr Pro Gly Leu Gln Gly 1 5
20	<210> 399 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 399	Gly Thr Pro Gly Leu Gln 1 5
30	<210> 400 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 400	
35		Gly Phe Pro Gly Ala Arg 1 5
40	<210> 401 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 401	
45		Gln Pro Gly Pro Pro Gly 1 5
50	<210> 402 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 402	
55	<210> 403 <211> 6 <212> PRT	Thr Gly Ala Pro Gly Ser 1 5

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 403	
5		Ser Pro Gly Pro Gln Gly 1 5
	<210> 404	
	<211> 6	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 404	
		Gly Pro Ala Gly Pro Arg 1 5
15		
	<210> 405	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20		
	<400> 405	
		Ala Pro Gly Leu Met Gly 1 5
25		
	<210> 406	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 406	
		Gly Asn Arg Gly Glu Arg 1 5
35		
	<210> 407	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 407	
		Thr Gly Ala Pro Gly Ser 1 5
45		
	<210> 408	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 408	
50		
		Gly Asp Pro Gly Pro Pro 1 5
55		
	<210> 409	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 409		Arg Gly Leu Ala Gly Pro
			1 5
5	<210> 410 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 410		Ser Arg Gly Ala Pro Gly
			1 5
15	<210> 411 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 411		Gly Lys Ser Gly Asp Arg
			1 5
25	<210> 412 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 412		Val Gly Gly Leu Ala Gly
30			1 5
35	<210> 413 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 413		Ala Ile Gly Ser Pro Gly
40			1 5
45	<210> 414 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 414		Gly Leu Ala Gly Pro Pro
50			1 5
55	<210> 415 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 415		

ES 2 777 948 T3

		Arg Gly Leu Ala Gly Pro
		1 5
5	<210> 416 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 416	
10		Lys Gly Glu Ser Gly Lys
		1 5
15	<210> 417 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 417	
20		Ile Ala Gly Ile Thr Gly
		1 5
25	<210> 418 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 418	
30		Pro Gly Ala Pro Gly Leu
		1 5
35	<210> 419 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 419	
40		Glu Arg Gly Leu Pro Gly
		1 5
45	<210> 420 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 420	
50		Ile Asn Gly Ser Pro Gly
		1 5
55	<210> 421 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 421	
		Leu Pro Gly Ile Ala Gly
		1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 422 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 422	Asn Thr Gly Ala Pro Gly 1 5
10	<210> 423 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 423	
15	<210> 424 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 424	Leu Arg Gly Gly Ala Gly 1 5
20	<210> 425 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 425	
25	<210> 426 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 426	Gly His Ala Gly Ala Gln 1 5
30	<210> 427 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 427	
35	<210> 428 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 428	Gly Phe Pro Gly Ala Arg 1 5
40	<210> 429 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 429	
45	<210> 430 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 430	Gly Arg Asn Gly Glu Lys 1 5
50	<210> 431 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 431	
55	<210> 432 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 432	Gly Glu Arg Gly Ser Pro 1 5
60	<210> 433 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 433	

ES 2 777 948 T3

		Gly Lys Asp Gly Glu Ser 1 5
5	<210> 429 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 429	
		Ile Ala Gly Ile Thr Gly 1 5
15	<210> 430 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 430	
20		Gly Pro Lys Gly Asp Ala 1 5
25	<210> 431 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 431	
30		Gly Ser Pro Gly Gly Pro 1 5
35	<210> 432 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 432	
40		Gly Leu Pro Gly Pro Pro 1 5
45	<210> 433 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 433	
50		Ser Gly Asp Arg Gly Glu 1 5
55	<210> 434 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 434	
		Gly Leu Ala Gly Pro Pro 1 5
	<210> 435 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 435	
		Gly Ala Pro Gly Phe Arg 1 5
10	<210> 436 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 436	
15		Gly Phe Pro Gly Asn Pro 1 5
20	<210> 437 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 437	
25		Asn Gly Glu Lys Gly Glu 1 5
30	<210> 438 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 438	
35		Gly Leu Ala Gly Pro Pro 1 5
40	<210> 439 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 439	
45		Gly Ile Thr Gly Ala Arg 1 5
50	<210> 440 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 440	
55		Asp Gly Thr Ser Gly His 1 5
	<210> 441 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 441	

ES 2 777 948 T3

		Gly Pro Pro Gly Ser Asn
		1 5
5	<210> 442 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 442	
10		Asn Gly Asp Pro Gly Ile
		1 5
15	<210> 443 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 443	
20		Pro Gly Pro Gln Gly Val
		1 5
25	<210> 444 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 444	
30		Ile Pro Gly Ala Pro Gly
		1 5
35	<210> 445 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 445	
40		Ser Pro Gly Pro Gln Gly
		1 5
45	<210> 446 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 446	
50		Gly Ser Pro Gly Pro Ala
		1 5
55	<210> 447 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 447	
		Gln Gly Pro Pro Gly Pro
		1 5
	<210> 448 <211> 6 <212> PRT	

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 448	
5		Ile Pro Gly Phe Pro Gly 1 5
	<210> 449	
	<211> 6	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 449	
15		Gly Pro Ala Gly Ile Pro 1 5
	<210> 450	
	<211> 6	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 450	
25		Phe Pro Gly Ala Arg Gly 1 5
	<210> 451	
	<211> 6	
	<212> PRT	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 451	
35		Gly Ile Pro Gly Ala Pro 1 5
	<210> 452	
	<211> 6	
	<212> PRT	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 452	
45		Glu Arg Gly Pro Pro Gly 1 5
	<210> 453	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 453	
55		Pro Ser Gly Pro Pro Gly 1 5
	<210> 454	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 454	

ES 2 777 948 T3

		Gly Pro Pro Gly Ile Asn
		1 5
5	<210> 455 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 455	
10		Gly Thr Ser Gly His Pro
		1 5
15	<210> 456 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 456	
20		Gly Leu Pro Gly Ile Ala
		1 5
25	<210> 457 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 457	
30		Gly Ala Asn Gly Leu Pro
		1 5
35	<210> 458 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 458	
40		Thr Ala Gly Phe Pro Gly
		1 5
45	<210> 459 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 459	
50		Glu Gly Gly Pro Pro Gly
		1 5
55	<210> 460 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 460	
		Pro Gln Gly Leu Pro Gly
		1 5
	<210> 461 <211> 6 <212> PRT	

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 461	
5		Ala Pro Gly Pro Leu Gly 1 5
	<210> 462	
	<211> 6	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 462	
15		Gly Ser Pro Gly Pro Gln 1 5
	<210> 463	
	<211> 6	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 463	
25		Gly Ala Ala Gly Ala Arg 1 5
	<210> 464	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 464	
35		Gly Val Lys Gly Glu Arg 1 5
	<210> 465	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 465	
45		Gly Asp Ala Gly Ala Pro 1 5
	<210> 466	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 466	
50		Arg Gly Phe Asp Gly Arg 1 5
	<210> 467	
	<211> 6	
	<212> PRT	
55	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 467	
		Gly Leu Ser Gly Glu Arg 1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 468 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 468	Gly Ser Pro Gly Pro Gln 1 5
10	<210> 469 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 469	Gly Val Lys Gly Glu Arg 1 5
20	<210> 470 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 470	Leu Ala Gly Pro Pro Gly 1 5
30	<210> 471 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 471	Thr Gly Ala Arg Gly Leu 1 5
40	<210> 472 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 472	Lys Gly Asp Ala Gly Gln 1 5
50	<210> 473 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 473	Leu Gln Gly Leu Pro Gly 1 5
	<210> 474 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 474	
		Ile Ala Gly Ile Thr Gly
5		1 5
	<210> 475	
	<211> 6	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 475	
		Ala Gly Gln Gln Gly Ala
		1 5
15	<210> 476	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 476	
		Leu Ala Gly Pro Pro Gly
		1 5
	<210> 477	
25	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 477	
30		Gly Leu Ser Gly Glu Arg
		1 5
	<210> 478	
	<211> 6	
35	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 478	
		Val Lys Gly Glu Arg Gly
40		1 5
	<210> 479	
	<211> 6	
	<212> PRT	
45	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 479	
		Ile Lys Gly Pro Ala Gly
50		1 5
	<210> 480	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 480	
		Glu Arg Gly Leu Pro Gly
		1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 481 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 481	Val Gly Gly Leu Ala Gly 1 5
10	<210> 482 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 482	Gly Pro Pro Gly Glu Pro 1 5
20	<210> 483 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 483	Ile Asn Gly Ser Pro Gly 1 5
30	<210> 484 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 484	
35		Leu Met Gly Ala Arg Gly 1 5
40	<210> 485 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 485	
45		Lys Asn Gly Glu Thr Gly 1 5
50	<210> 486 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 486	
55		Gly Glu Arg Gly Ala Pro 1 5
	<210> 487 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 487	
5		Pro Gly Pro Pro Gly Pro 1 5
	<210> 488 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 488	
		Gly Gln Pro Gly Asp Lys 1 5
15	<210> 489 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 489	
		Pro Gly Val Pro Gly Ala 1 5
25	<210> 490 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 490	
		Gly Ala Arg Gly Asn Asp 1 5
35	<210> 491 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 491	
40		Pro Gly Ala Pro Gly Gln 1 5
45	<210> 492 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 492	
50		Gly Pro Pro Gly Pro Pro 1 5
55	<210> 493 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 493	

ES 2 777 948 T3

		Ile Ala Gly Ile Thr Gly
		1 5
5	<210> 494 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 494	
10		Gly Pro Ala Gly Ile Pro
		1 5
15	<210> 495 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 495	
20		Gly Pro Pro Gly Pro Pro
		1 5
25	<210> 496 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 496	
30		Arg Pro Gly Leu Pro Gly
		1 5
35	<210> 497 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 497	
40		Gly Pro Pro Gly Ser Asn
		1 5
45	<210> 498 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 498	
50		Pro Gly Phe Pro Gly Met
		1 5
55	<210> 499 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 499	
		Gly Pro Pro Gly Glu Asn
		1 5
	<210> 500 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 500	
		Gly Leu Pro Gly Pro Pro 1 5
10	<210> 501 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 501	
15		Pro Gly Pro Pro Gly Ile 1 5
20	<210> 502 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 502	
25		Pro Gly Phe Arg Gly Pro 1 5
30	<210> 503 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 503	
35		Gly Ile Ala Gly Ile Thr 1 5
40	<210> 504 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 504	
45		Gly Ile Pro Gly Ala Pro 1 5
50	<210> 505 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 505	
55		Gly Ile Thr Gly Ala Arg 1 5
	<210> 506 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 506	

ES 2 777 948 T3

		Gly	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys
		1				5	
5	<210> 507 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 507						
10		Ser	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly
		1				5	
15	<210> 508 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 508						
20		Pro	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly
		1				5	
25	<210> 509 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 509						
30		Glu	Arg	Gly	Pro	Pro	Gly
		1				5	
35	<210> 510 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 510						
40		Ala	Pro	Gly	Leu	Arg	Gly
		1				5	
45	<210> 511 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 511						
50		Gly	Pro	Ala	Gly	Pro	Pro
			1				5
55	<210> 512 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 512						
		Ser	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly
		1				5	

ES 2 777 948 T3

5	<210> 513 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 513	Leu Ala Gly Pro Pro Gly 1 5
10	<210> 514 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 514	Phe Pro Gly Pro Lys Gly 1 5
20	<210> 515 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 515	Pro Pro Gly Pro Ala Gly 1 5
30	<210> 516 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 516	
35		Leu Pro Gly Ala Ala Gly 1 5
40	<210> 517 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 517	
45		Ile Pro Gly Gln Pro Gly 1 5
50	<210> 518 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 518	
		Gly Ala Pro Gly Pro Ala 1 5
55	<210> 519 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 519	
		Gly His Arg Gly Phe Asp 1 5
5	<210> 520 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 520	
		Pro Gly Pro Lys Gly Asp 1 5
15	<210> 521 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 521	
		Gly Pro Pro Gly Pro Ser 1 5
25	<210> 522 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 522	
30		Pro Pro Gly Ala Pro Gly 1 5
35	<210> 523 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 523	
40		Gly Glu Val Gly Pro Ala 1 5
45	<210> 524 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 524	
50		Gly Ala Pro Gly Leu Arg 1 5
55	<210> 525 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 525	
		Gly Pro Gln Gly Val Lys 1 5
	<210> 526	

ES 2 777 948 T3

	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 526	
		Gly Met Pro Gly Pro Arg
		1 5
10	<210> 527	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 527	
15		
		Gly Ala Ala Gly Ile Lys
		1 5
20	<210> 528	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 528	
25		
		Pro Gly Ala Ala Gly Phe
		1 5
30	<210> 529	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 529	
35		
		Gly Pro Ala Gly Glu Arg
		1 5
40	<210> 530	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 530	
45		
		Gly Ile Ala Gly Pro Arg
		1 5
50	<210> 531	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 531	
55		
		Thr Gly Ala Arg Gly Leu
		1 5
60	<210> 532	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 532	

ES 2 777 948 T3

		Val Lys Gly Glu Ser Gly
		1 5
5	<210> 533 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 533	
10		Thr Gly Glu Arg Gly Ala
		1 5
15	<210> 534 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 534	
20		Glu Arg Gly Leu Pro Gly
		1 5
25	<210> 535 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 535	
30		Ile Thr Gly Ala Arg Gly
		1 5
35	<210> 536 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 536	
40		Glu Arg Gly Leu Pro Gly
		1 5
45	<210> 537 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 537	
50		Pro Gly Ala Pro Gly Gly
		1 5
55	<210> 538 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 538	
		Gly Pro Pro Gly Val Ala
		1 5
	<210> 539 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 539	
		Gly Leu Ala Gly Pro Pro
		1 5
10	<210> 540	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 540	
15		Val Gly Gly Leu Ala Gly
		1 5
20	<210> 541	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 541	
25		Ser Pro Gly Ala Gln Gly
		1 5
30	<210> 542	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 542	
35		Gln Pro Gly Val Met Gly
		1 5
40	<210> 543	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 543	
45		Ile Pro Gly Ala Pro Gly
		1 5
50	<210> 544	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 544	
55		Val Lys Gly Glu Arg Gly
		1 5
	<210> 545	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 545	

ES 2 777 948 T3

		Gly Pro Pro Gly Ile Asn
		1 5
5	<210> 546 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 546	
10		Gly Ile Asn Gly Ser Pro
		1 5
15	<210> 547 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 547	
20		Leu Arg Gly Gly Ala Gly
		1 5
25	<210> 548 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 548	
30		Tyr Gln Gly Pro Pro Gly
		1 5
35	<210> 549 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 549	
40		Gly Ile Pro Gly Phe Pro
		1 5
45	<210> 550 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 550	
50		Phe Pro Gly Met Lys Gly
		1 5
55	<210> 551 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 551	
		Gly Pro Pro Gly Glu Asn
		1 5
	<210> 552	

ES 2 777 948 T3

	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 552	
		Ala Ala Gly Phe Pro Gly
		1 5
10	<210> 553	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 553	
15		
		Pro Gly Val Ser Gly Pro
		1 5
20	<210> 554	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 554	
25		
		Gly Phe Pro Gly Ala Pro
		1 5
30	<210> 555	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 555	
35		
		Gly Leu Ser Gly Glu Arg
		1 5
40	<210> 556	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 556	
45		
		Gly Gly Ala Gly Pro Pro
		1 5
50	<210> 557	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 557	
55		
		Val Gly Gly Leu Ala Gly
		1 5
60	<210> 558	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 558	

ES 2 777 948 T3

		Gly Leu Ala Gly Pro Pro
		1 5
5	<210> 559 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 559	
10		Pro Gly Pro Pro Gly Ile
		1 5
15	<210> 560 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 560	
20		Gly Ala Pro Gly Pro Met
		1 5
25	<210> 561 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 561	
30		Gly Ala Arg Gly Leu Ala
		1 5
35	<210> 562 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 562	
40		Gly Leu Ala Gly Pro Pro
		1 5
45	<210> 563 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 563	
50		Pro Gly Phe Arg Gly Pro
		1 5
55	<210> 564 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 564	
		Gly Pro Val Gly Pro Ser
		1 5
	<210> 565 <211> 6 <212> PRT	

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 565	
5		Ala Gly Gln Pro Gly Glu 1 5
	<210> 566	
	<211> 6	
10	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 566	
15		Gly Ala Pro Gly Phe Arg 1 5
	<210> 567	
	<211> 6	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 567	
25		Pro Gly Phe Pro Gly Met 1 5
	<210> 568	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 568	
35		Gly Leu Ala Gly Pro Pro 1 5
	<210> 569	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 569	
		Ser Gly Asp Arg Gly Glu 1 5
	<210> 570	
	<211> 6	
45	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 570	
50		Ala Gly Ile Pro Gly Phe 1 5
	<210> 571	
	<211> 6	
	<212> PRT	
55	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 571	

ES 2 777 948 T3

		Glu Arg Gly Ala Ala Gly
		1 5
5	<210> 572 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 572	
10		Pro Gly Pro Pro Gly Thr
		1 5
15	<210> 573 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 573	
20		His Pro Gly Ser Pro Gly
		1 5
25	<210> 574 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 574	
30		Ser Pro Gly Pro Gln Gly
		1 5
35	<210> 575 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 575	
40		Gly Leu Ala Gly Thr Ala
		1 5
45	<210> 576 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 576	
50		Gly Pro Pro Gly Pro Gln
		1 5
55	<210> 577 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 577	

ES 2 777 948 T3

		Gly Phe Pro Gly Met Lys
		1 5
5	<210> 578 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 578	
10		Glu Lys Gly Pro Ala Gly
		1 5
15	<210> 579 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 579	
20		Pro Gly Pro Gln Gly Leu
		1 5
25	<210> 580 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 580	
30		Phe Pro Gly Ala Pro Gly
		1 5
35	<210> 581 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 581	
40		Ala Pro Gly Pro Leu Gly
		1 5
45	<210> 582 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 582	
50		Gly Phe Pro Gly Met Lys
		1 5
55	<210> 583 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 583	
		Pro Gly Leu Pro Gly Ile
		1 5
	<210> 584 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 584	
5		Gly His Arg Gly Phe Asp 1 5
	<210> 585	
	<211> 6	
10	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 585	
15		Pro Gly Pro Lys Gly Asn 1 5
	<210> 586	
	<211> 6	
20	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 586	
25		Gly Glu Val Gly Pro Ala 1 5
	<210> 587	
	<211> 6	
	<212> PRT	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 587	
35		Gly Pro Pro Gly Pro Ser 1 5
	<210> 588	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 588	
45		Gly Leu Pro Gly Leu Ala 1 5
	<210> 589	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 589	
50		Gly Ser Pro Gly Tyr Gln 1 5
	<210> 590	
	<211> 6	
55	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 590	

ES 2 777 948 T3

		Glu Met Gly Pro Ala Gly
		1 5
5	<210> 591 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 591	
10		Gly Lys Pro Gly Ala Asn
		1 5
15	<210> 592 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 592	
20		Gly Met Pro Gly Pro Arg
		1 5
25	<210> 593 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 593	
30		Gly Ile Thr Gly Ala Arg
		1 5
35	<210> 594 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 594	
40		Ala Gly Pro Arg Gly Ala
		1 5
45	<210> 595 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 595	
50		Gly Pro Ala Gly Ala Asn
		1 5
55	<210> 596 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 596	
		Gly Lys Pro Gly Ala Asn
		1 5
	<210> 597 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 597	
5		Gly Phe Pro Gly Ala Arg 1 5
	<210> 598	
	<211> 6	
10	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 598	
		Ile Ala Gly Ile Thr Gly 1 5
15		
	<210> 599	
	<211> 6	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 599	
		Ile Thr Gly Ala Arg Gly 1 5
25		
	<210> 600	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 600	
		Leu Arg Gly Gly Ala Gly 1 5
35		
	<210> 601	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 601	
		Val Gly Gly Leu Ala Gly 1 5
45		
	<210> 602	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 602	
50		
		Ala Gly Pro Pro Gly Met 1 5
55		
	<210> 603	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 603	

ES 2 777 948 T3

		Pro Gln Gly Pro Pro Gly
		1 5
5	<210> 604 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 604	
10		Ser Pro Gly Gly Lys Gly
		1 5
15	<210> 605 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 605	
20		Gly Ala Pro Gly Glu Lys
		1 5
25	<210> 606 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 606	
30		Ile Lys Gly Pro Ala Gly
		1 5
35	<210> 607 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 607	
40		Phe Arg Gly Pro Ala Gly
		1 5
45	<210> 608 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 608	
50		Asp Ala Gly Ala Pro Gly
		1 5
55	<210> 609 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 609	
		Gly Leu Pro Gly Pro Pro
		1 5
	<210> 610 <211> 6 <212> PRT	

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 610	
5		Pro Gly Glu Asn Gly Lys 1 5
	<210> 611	
	<211> 6	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 611	
15		Gln Gln Gly Ala Ile Gly 1 5
	<210> 612	
	<211> 6	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 612	
25		Val Ala Gly Pro Pro Gly 1 5
	<210> 613	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 613	
		Pro Gly Met Lys Gly His 1 5
35	<210> 614	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 614	
		Pro Gly Asp Lys Gly Glu 1 5
45	<210> 615	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 615	
50		Gly Ser Asp Gly Gln Pro 1 5
	<210> 616	
	<211> 6	
	<212> PRT	
55	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 616	
		Gly Ala Arg Gly Asn Asp 1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 617 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 617	Gly Ala Arg Gly Pro Pro 1 5
10	<210> 618 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 618	
20	<210> 619 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Pro Lys Gly Asp Ala 1 5
25	<400> 619	
30	<210> 620 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Pro Gly Pro Gln Gly His 1 5
35	<400> 620	
40	<210> 621 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Ile Thr Gly Ala Arg 1 5
45	<400> 621	
50	<210> 622 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Ser Arg Gly Ala Pro 1 5
55	<400> 622	
60	<210> 623 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Ala Pro Gly Glu Lys 1 5

ES 2 777 948 T3

	<400> 623		Pro Gln Gly Leu Gln Gly
			1 5
5	<210> 624 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 624		Lys Gly Ser Pro Gly Ala
			1 5
15	<210> 625 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 625		Pro Gly Pro Gln Gly Pro
			1 5
25	<210> 626 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 626		Gly Pro Thr Gly Pro Ile
30			1 5
35	<210> 627 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 627		Gly Ser Pro Gly Glu Arg
40			1 5
45	<210> 628 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 628		Gly Ser Pro Gly Ala Gln
50			1 5
55	<210> 629 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 629		Gly Leu Ala Gly Pro Pro
			1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 630 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 630	Gly Ala Pro Gly Glu Lys 1 5
10	<210> 631 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 631	
15	<210> 632 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 632	Gly Met Pro Gly Pro Arg 1 5
20	<210> 633 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 633	
25	<210> 634 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 634	Pro Gly Pro Leu Gly Ile 1 5
30	<210> 635 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 635	
35	<210> 636 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 636	Gly Asn Arg Gly Glu Arg 1 5
40	<210> 637 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 637	
45	<210> 638 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 638	Pro Ser Gly Pro Pro Gly 1 5
50	<210> 639 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 639	
55	<210> 640 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 640	Gly Leu Pro Gly Leu Ala 1 5
60	<210> 641 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 636	
5	<210> 637 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Pro Gly Pro Pro Gly Thr 1 5
10	<400> 637	
15	<210> 638 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Pro Pro Gly Pro Gln 1 5
20	<400> 638	
25	<210> 639 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Phe Pro Gly Met Lys Gly 1 5
30	<400> 639	
35	<210> 640 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Pro Pro Gly Ile Cys 1 5
40	<400> 640	
45	<210> 641 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Pro Pro Gly Ile Cys 1 5
50	<400> 641	
55	<210> 642 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	Gly Ala Pro Gly Leu Met 1 5
	<400> 642	
		Glu Pro Gly Pro Arg Gly 1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 643 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 643	Gly His Arg Gly Phe Asp 1 5
10	<210> 644 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 644	
15		Gly Ala Ala Gly Ile Lys 1 5
20	<210> 645 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 645	
25		Gly Glu Pro Gly Pro Arg 1 5
30	<210> 646 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 646	
35		Gly Ile Pro Gly Ala Pro 1 5
40	<210> 647 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 647	
45		Gly Ala Pro Gly Leu Met 1 5
50	<210> 648 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 648	
55		Thr Gly Ala Arg Gly Leu 1 5
60	<210> 649 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 777 948 T3

	<400> 649					
		Met	Pro	Gly	Pro	Arg Gly
		1				5
5	<210> 650					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> <i>Homo sapiens</i>					
10	<400> 650					
		Gly	Met	Lys	Gly	His Arg
		1				5
15	<210> 651					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> <i>Homo sapiens</i>					
20	<400> 651					
		Gly	Pro	Gln	Gly	Val Lys
		1				5
25	<210> 652					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> <i>Homo sapiens</i>					
	<400> 652					
30		Pro	Gly	Ala	Asn	Gly Leu
		1				5
35	<210> 653					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> <i>Homo sapiens</i>					
	<400> 653					
40		Gly	Thr	Gly	Gly	Pro Pro
		1				5
45	<210> 654					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> <i>Homo sapiens</i>					
	<400> 654					
50		Gly	Pro	Pro	Gly	Pro Arg
		1				5
55	<210> 655					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> <i>Homo sapiens</i>					
	<400> 655					
		Gly	Gly	Lys	Gly	Glu Arg
		1				5
	<210> 656					

ES 2 777 948 T3

<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 656

Pro Gln Gly Val Lys Gly
1 5

10 <210> 657
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 657

Pro Gly Ala Asn Gly Leu
1 5

20 <210> 658
<211> 161
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 658

Met Glu Lys Leu Leu Cys Phe Leu Val Leu Thr Ser Leu Ser His Ala
1 5 10 15

Phe Gly Gln Thr Asp Met Ser Arg Lys Ala Phe Val Phe Pro Lys Glu
20 25 30

Ser Asp Thr Ser Tyr Val Ser Leu Lys Ala Pro Leu Thr Lys Pro Leu
35 40 45

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

Arg Gly Thr Val Phe Ser Arg Met Pro Pro Arg Asp Lys Thr Met Arg
65 70 75 80

Phe Phe Ile Phe Trp Ser Lys Asp Ile Gly Tyr Ser Phe Thr Val Gly
85 90 95

Gly Ser Glu Ile Leu Phe Glu Val Pro Glu Val Thr Val Ala Pro Val
100 105 110

His Ile Cys Thr Ser Trp Glu Ser Ala Ser Gly Ile Val Glu Phe Trp
115 120 125

Val Asp Gly Lys Pro Arg Val Arg Lys Ser Leu Lys Lys Gly Tyr Thr
130 135 140

Val Gly Ala Glu Ala Ser Ile Ile Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ser Phe
145 150 155 160

25 Gly

<210> 659
<211> 317
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*

<400> 659

ES 2 777 948 T3

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

<210> 660

<211> 17

<212> PRT

ES 2 777 948 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 660

Ala Lys Val Glu Gln Ala Val Glu Thr Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg

1 5 10 15

Gln

<210> 661

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 661

Ala Lys Val Glu Gln Ala Val Glu Thr Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg

1 5 10 15

Gln

<210> 662

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 662

Val Ala Glu Val Arg Ala Lys Leu Glu Glu Gln Ala Gln Gln Ile Arg

1 5 10 15

<210> 663

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 663

Ala Lys Val Glu Gln Ala Val Glu Thr Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg

1 5 10 15

Gln

<210> 664

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 664

Ala Met Leu Gly Gln Ser Thr Glu Glu Leu Arg Val Arg

1 5 10

<210> 665

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 665

Glu Gln Ala Val Glu Thr Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg Gln

1 5 10

ES 2 777 948 T3

<210> 666
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 666
 Arg Gln Gln Thr Glu Trp Gln Ser Gly Gln Arg Trp Glu Leu
 1 5 10
 10 <210> 667
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 667
 Leu Ala Val Tyr Gln Ala Gly Ala Arg Glu Gly Ala Glu Arg Gly Leu
 1 5 10 15
 Ser Ala
 20 <210> 668
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 668
 Arg Ala Lys Leu Glu Glu Gln Ala Gln Gln Ile Arg Leu
 1 5 10
 30 <210> 669
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 669
 Ala Lys Leu Glu Glu Gln Ala Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala
 1 5 10
 35 <210> 670
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 670
 Ala Lys Val Glu Gln Ala Val Glu Thr Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg
 1 5 10 15
 Gln
 45 <210> 671
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 671
 Lys Val Glu Gln Ala Val Glu Thr Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg Gln
 1 5 10 15
 55 <210> 672

ES 2 777 948 T3

<211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 672
 Glu Gln Ala Val Glu Thr Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg Gln
 1 5 10
 10 <210> 673
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 673
 Asp Glu Val Lys Glu Gln Val Ala Glu Val Arg Ala Lys Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 20 <210> 674
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 674
 Lys Glu Ser Asp Thr Ser Tyr Val Ser Leu Lys Ala Pro Leu Thr Lys
 1 5 10 15
 30 <210> 675
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 675
 Gly Gly Asn Phe Glu Gly Ser Gln Ser Leu Val Gly Asp Ile Gly Asn
 1 5 10 15
 40 <210> 676
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 676
 Ala Leu Lys Tyr Glu Val Gln Gly Glu Val Phe Thr Lys Pro Gln Leu
 1 5 10 15
 50 <210> 677
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 55 <400> 677
 Gly Ile Val Glu Phe Trp Val Asp Gly Lys Pro Arg Val Arg
 1 5 10
 60 <210> 678
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 65 <400> 678

ES 2 777 948 T3

	Arg	Lys	Ala	Phe	Val	Phe	Pro	Lys	Glu	Ser						
	1				5					10						
5	<210> 679 <211> 16 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 679															
10	Lys	Tyr	Glu	Val	Gln	Gly	Glu	Val	Phe	Thr	Lys	Pro	Gln	Leu	Trp	Pro
	1				5					10				15		
15	<210> 680 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 680															
20	Asp	Ser	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Glu	Gly	Ser	Gln	Ser	Leu			
	1				5					10						
25	<210> 681 <211> 12 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 681															
30	Asp	Phe	Val	Leu	Ser	Pro	Asp	Glu	Ile	Asn	Thr	Ile				
			1			5						10				
35	<210> 682 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 682															
40	Ser	Leu	Lys	Lys	Gly	Tyr	Thr	Val	Gly	Ala	Glu	Ala	Ser			
	1				5					10						
45	<210> 683 <211> 12 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 683															
50	Ala	Phe	Gly	Gln	Thr	Asp	Met	Ser	Arg	Lys	Ala	Phe				
	1				5					10						
55	<210> 684 <211> 14 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 684															
60	Ser	Leu	Lys	Lys	Gly	Tyr	Thr	Val	Gly	Ala	Glu	Ala	Ser	Ile		
	1				5					10						
60	<210> 685															

ES 2 777 948 T3

<211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 685
 Gly Glu Val Phe Thr Lys Pro Gln Leu Trp Pro
 1 5 10
 10 <210> 686
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 686
 Ser Ile Ile Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ser Phe Gly Gly Asn Phe
 1 5 10 15
 20 <210> 687
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 687
 Lys Tyr Glu Val Gln Gly Glu Val Phe Thr Lys Pro Gln Leu
 1 5 10
 30 <210> 688
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 688
 Lys Val Glu Gln Ala Val
 1 5
 40 <210> 689
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 689
 Ala Glu Val Arg Ala Lys
 1 5
 50 <210> 690
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 55 <400> 690
 Met Leu Gly Gln Ser Thr
 1 5
 60 <210> 691
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 65 <400> 691

ES 2 777 948 T3

		Gln	Ala	Val	Glu	Thr	Glu
		1				5	
5	<210> 692 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 692						
10		Gln	Gln	Thr	Glu	Trp	Gln
		1				5	
15	<210> 693 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 693						
20		Ala	Val	Tyr	Gln	Ala	Gly
		1				5	
25	<210> 694 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 694						
30		Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Gln
		1				5	
35	<210> 695 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 695						
40		Lys	Leu	Glu	Glu	Gln	Ala
		1				5	
45	<210> 696 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 696						
50		Val	Glu	Gln	Ala	Val	Glu
		1				5	
55	<210> 697 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 697						
		Gln	Ala	Val	Glu	Thr	Glu
		1				5	
	<210> 698 <211> 6						

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 698	
		Glu Val Lys Glu Gln Val
		1 5
10	<210> 699	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 699	
15		Ala Phe Val Phe Pro Lys
		1 5
20	<210> 700	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 700	
25		Tyr Glu Val Gln Gly Glu
		1 5
30	<210> 701	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 701	
35		Lys Ala Phe Val Phe Pro
		1 5
40	<210> 702	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 702	
45		Ser Phe Gly Gly Asn Phe
		1 5
50	<210> 703	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 703	
55		Phe Val Leu Ser Pro Asp
		1 5
	<210> 704	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 704	

ES 2 777 948 T3

		Leu Lys Lys Gly Tyr Thr
		1 5
5	<210> 705 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 705	
10		Phe Gly Gln Thr Asp Met
		1 5
15	<210> 706 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 706	
20		Leu Lys Lys Gly Tyr Thr
		1 5
25	<210> 707 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 707	
30		Ile Ile Leu Gly Gln Glu
		1 5
35	<210> 708 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 708	
40		Tyr Glu Val Gln Gly Glu
		1 5
45	<210> 709 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 709	
50		Leu Lys Tyr Glu Val Gln
		1 5
55	<210> 710 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 710	
		Ile Val Glu Phe Trp Val
		1 5
	<210> 711 <211> 6	

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 711	
		Glu Ser Asp Thr Ser Tyr
		1 5
10	<210> 712	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 712	
15		Gly Asn Phe Glu Gly Ser
		1 5
20	<210> 713	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 713	
25		Thr Glu Pro Glu Pro Glu
		1 5
30	<210> 714	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 714	
35		Thr Glu Pro Glu Pro Glu
		1 5
40	<210> 715	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 715	
45		Glu Gln Ala Gln Gln Ile
		1 5
50	<210> 716	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 716	
55		Thr Glu Glu Leu Arg Val
		1 5
	<210> 717	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 717	

ES 2 777 948 T3

		Pro Glu Pro Glu Leu Arg
		1 5
5	<210> 718 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 718	
10		Ser Gly Gln Arg Trp Glu
		1 5
15	<210> 719 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 719	
20		Glu Gly Ala Glu Arg Gly
		1 5
25	<210> 720 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 720	
30		Gln Ala Gln Gln Ile Arg
		1 5
35	<210> 721 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 721	
40		Gln Gln Ile Arg Leu Gln
		1 5
45	<210> 722 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 722	
50		Glu Pro Glu Pro Glu Leu
		1 5
55	<210> 723 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 723	
		Pro Glu Pro Glu Leu Arg
		1 5
	<210> 724 <211> 6 <212> PRT	

ES 2 777 948 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 724	
5		Glu Val Arg Ala Lys Leu 1 5
	<210> 725	
	<211> 7	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 725	
		Lys Ala Phe Val Phe Pro Lys 1 5
15		
	<210> 726	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20		
	<400> 726	
		Ala Phe Val Phe Pro Lys 1 5
25		
	<210> 727	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 727	
		Lys Pro Gln Leu Trp Pro 1 5
35		
	<210> 728	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 728	
40		
		Phe Val Phe Pro Lys Glu 1 5
45		
	<210> 729	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 729	
50		
		Pro Asp Glu Ile Asn Thr 1 5
55		
	<210> 730	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 730	
		Asp Met Ser Arg Lys Ala 1 5

ES 2 777 948 T3

5	<210> 731 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 731	Val Gly Ala Glu Ala Ser 1 5
10	<210> 732 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 732	Lys Pro Gln Leu Trp Pro 1 5
20	<210> 733 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 733	Asp Ser Phe Gly Gly Asn 1 5
30	<210> 734 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 734	Val Phe Thr Lys Pro Gln 1 5
40	<210> 735 <211> 757 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 735	

ES 2 777 948 T3

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

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

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

Gly Ala Leu Gly Gly Gly Ala Leu Gly Pro Gly Gly Lys Pro Leu Lys
50 55 60

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

Ala Phe Pro Ala Val Thr Phe Pro Gly Ala Leu Val Pro Gly Gly Val
85 90 95

Ala Asp Ala Ala Ala Ala Tyr Lys Ala Ala Lys Ala Gly Ala Gly Leu
100 105 110

Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Gly Leu Gly Val Ser Ala Gly Ala Val
115 120 125

Val Pro Gln Pro Gly Ala Gly Val Lys Pro Gly Lys Val Pro Gly Val
130 135 140

Gly Leu Pro Gly Val Tyr Pro Gly Gly Val Leu Pro Gly Ala Arg Phe
145 150 155 160

Pro Gly Val Gly Val Leu Pro Gly Val Pro Thr Gly Ala Gly Val Lys
165 170 175

Pro Lys Ala Pro Gly Val Gly Gly Ala Phe Ala Gly Ile Pro Gly Val
180 185 190

Gly Pro Phe Gly Gly Pro Gln Pro Gly Val Pro Leu Gly Tyr Pro Ile
195 200 205

Lys Ala Pro Lys Leu Pro Gly Gly Tyr Gly Leu Pro Tyr Thr Thr Gly
210 215 220

Lys Leu Pro Tyr Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Val Ala Gly Ala Ala Gly
225 230 235 240

Lys Ala Gly Tyr Pro Thr Gly Thr Gly Val Gly Pro Gln Ala Ala Ala
245 250 255

Ala Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala Lys Phe Gly Ala Gly Ala Ala Gly
260 265 270

Val Leu Pro Gly Val Gly Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Ala
275 280 285

Ile Pro Gly Ile Gly Gly Ile Ala Gly Val Gly Thr Pro Ala Ala Ala

ES 2 777 948 T3

290		295		300
Ala Ala Ala Ala Ala	Ala Ala Lys Ala Ala	Lys Tyr Gly Ala Ala Ala		
305	310	315		320
Gly Leu Val Pro	Gly Gly Pro Gly Phe	Gly Pro Gly Val Val Gly Val		
	325	330		335
Pro Gly Ala Gly	Val Pro Gly Val	Gly Val Pro Gly Ala Gly Ile Pro		
	340	345		350
Val Val Pro Gly	Ala Gly Ile Pro Gly Ala Ala Val	Pro Gly Val Val		
	355	360		365
Ser Pro Glu Ala	Ala Ala Lys Ala Ala Lys Tyr Gly			
	370	375		380
Ala Arg Pro Gly	Val Gly Val Gly Ile	Pro Thr Tyr Gly Val Gly		
	385	390		395
Ala Gly Gly Phe	Pro Gly Phe Gly Val	Gly Val Gly Gly Ile Pro Gly		
	405	410		415
Val Ala Gly Val	Pro Ser Val Gly Gly Val	Pro Gly Val Gly Gly Val		
	420	425		430
Pro Gly Val Gly	Ile Ser Pro Glu Ala Gln Ala Ala Ala Ala Lys			
	435	440		445
Ala Ala Lys Tyr	Gly Val Gly Thr Pro Ala Ala Ala Ala Ala Lys Ala			
	450	455		460
Ala Ala Lys Ala	Ala Gln Phe Gly Leu Val	Pro Gly Val Gly Val Ala		
	465	470		475
Pro Gly Val Gly	Val Ala Pro Gly Val	Gly Val Ala Pro Gly Val Gly		
	485	490		495
Leu Ala Pro Gly	Val Gly Val Ala	Pro Gly Val Gly Val Ala Pro Gly		
	500	505		510
Val Gly Val Ala	Pro Gly Ile Gly Pro Gly Gly Val	Ala Ala Ala Ala		
	515	520		525
Lys Ser Ala Ala	Lys Val Ala Ala Lys Ala Gln Leu Arg Ala Ala Ala			
	530	535		540
Gly Leu Gly Ala	Gly Ile Pro Gly Leu Gly Val Gly Val Gly Val Pro			
	545	550		555
Gly Leu Gly Val	Gly Ala Gly Val Pro	Gly Leu Gly Val Gly Ala Gly		
	565	570		575
Val Pro Gly Phe	Gly Ala Gly Ala Asp Glu Gly Val Arg Arg Ser Leu			
	580	585		590
Ser Pro Glu Leu	Arg Glu Gly Asp Pro Ser Ser Ser Gln His Leu Pro			
	595	600		605
Ser Thr Pro Ser	Ser Pro Arg Val Pro Gly Ala Leu Ala Ala Ala Lys			
	610	615		620

ES 2 777 948 T3

Ala Ala Lys Tyr Gly Ala Ala Val Pro Gly Val Leu Gly Gly Leu Gly
625 630 635 640

Ala Leu Gly Gly Val Gly Ile Pro Gly Gly Val Val Gly Ala Gly Pro
645 650 655

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Gln Phe
660 665 670

Gly Leu Val Gly Ala Ala Gly Leu Gly Gly Leu Gly Val Gly Gly Leu
675 680 685

Gly Val Pro Gly Val Gly Gly Leu Gly Gly Ile Pro Pro Ala Ala Ala
690 695 700

Ala Lys Ala Ala Lys Tyr Gly Ala Ala Gly Leu Gly Gly Val Leu Gly
705 710 715 720

Gly Ala Gly Gln Phe Pro Leu Gly Gly Val Ala Ala Arg Pro Gly Phe
725 730 735

Gly Leu Ser Pro Ile Phe Pro Gly Gly Ala Cys Leu Gly Lys Ala Cys
740 745 750

Gly Arg Lys Arg Lys
755

<210> 736
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 736

Ala Arg Pro Gly Val Gly Val Gly Gly Ile Pro Thr Tyr Gly Val Gly
1 5 10 15

Ala Gly Gly Phe
20

<210> 737
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 737

Gly Leu Pro Tyr Thr Thr Gly Lys Leu Pro Tyr Gly Tyr Gly Pro Gly
1 5 10 15

Gly

<210> 738
<211> 25
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 738

ES 2 777 948 T3

Gly Val Ala Pro Gly Val Gly Val Ala Pro Gly Val Gly Val Ala Pro
1 5 10 15

Gly Ile Gly Pro Gly Gly Val Ala Ala
20 25

<210> 739
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 739

Gly Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Ala Ile Pro Gly Ile Gly
1 5 10 15

Gly Ile Ala Gly Val Gly Thr
20

<210> 740
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 740

Gly Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Ala Ile Pro Gly Ile Gly
1 5 10 15

Gly Ile Ala Gly Val Gly Thr
20

<210> 741
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 741

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

<210> 742
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 742

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

<210> 743
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 743

Arg Pro Gly Val Gly Val
1 5

<210> 744
<211> 6

ES 2 777 948 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 744	
		Leu Pro Tyr Thr Thr Gly
		1 5
10	<210> 745	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 745	
15		Val Ala Pro Gly Val Gly
		1 5
20	<210> 746	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 746	
25		Gly Ala Gly Val Pro Gly
		1 5
30	<210> 747	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 747	
35		Val Gly Ile Ser Pro Glu
		1 5
40	<210> 748	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 748	
45		Arg Pro Gly Val Gly Val
		1 5
50	<210> 749	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 749	
55		Leu Pro Tyr Thr Thr Gly
		1 5
	<210> 750	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 750	

ES 2 777 948 T3

		Gly Val Gly Ala Gly Gly
		1 5
5	<210> 751 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 751	
10		Tyr Gly Tyr Gly Pro Gly
		1 5
15	<210> 752 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 752	
20		Gly Pro Gly Gly Val Ala
		1 5
25	<210> 753 <211> 6 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 753	
30		Gly Ile Ala Gly Val Gly
		1 5
35	<210> 754 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 754	
40		Lys Asn Gly Glu Thr Gly Pro Gln Gly Pro Gly Gly Cys
		1 5 10
45	<210> 755 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 755	
50		Lys Asn Gly Glu Thr Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Lys
		1 5 10
55	<210> 756 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 756	
		Lys Asp Gly Glu Thr Gly Ala Ala Gly Pro Pro Gly Lys
		1 5 10
	<210> 757	

ES 2 777 948 T3

<211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 757
 Lys Asp Gly Glu Ala Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Lys
 1 5 10
 10 <210> 758
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 758
 Pro Gly Lys Asn Gly Glu Thr Pro Gly Pro Gln Gly Pro Lys
 1 5 10
 20 <210> 759
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 759
 25 Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Gly Gly Cys
 1 5 10
 30 <210> 760
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 760
 35 Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Lys
 1 5 10
 40 <210> 761
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 761
 Ile Ala Gly Leu Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Lys
 1 5 10
 45 <210> 762
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 762
 Leu Gly Ile Ala Gly Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Ala Gly Lys
 1 5 10 15
 55 <210> 763
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 763

ES 2 777 948 T3

		Lys Asp Gly Thr Ser Gly
		1 5
5	<210> 764	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 764	
		Lys Asp Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Pro Gly Gly Cys
		1 5 10
15	<210> 765	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 765	
20		Lys Asp Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Pro Ile Gly Lys
		1 5 10
25	<210> 766	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 766	
30		Lys Asp Gly Ser Ser Gly His Pro Gly Pro Ile Gly Lys
		1 5 10
35	<210> 767	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 767	
40		Pro Gly Lys Asp Gly Thr Ser Gly His Pro Gly Pro Lys
		1 5 10
45	<210> 768	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 768	
50		Cys Gly Gly Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly
		1 5 10
55	<210> 769	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 769	
		Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly
		1 5 10

ES 2 777 948 T3

<210> 770
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 770
 Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Pro Leu Gly
 1 5 10
 10
 <210> 771
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 771
 Asp Asp Gly Pro Ser Gly Ala Glu Gly Pro Pro Gly
 1 5 10
 20
 <210> 772
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 772
 Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Leu Gly Ile Ala
 1 5 10
 30
 <210> 773
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 773
 Asn Thr Gly Ala Pro Gly Ser Pro Gly Val Cys Gly Gly
 1 5 10
 35
 <210> 774
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40
 <400> 774
 Asn Thr Gly Ala Pro Gly Ser Pro Gly Val Ser Gly Lys
 1 5 10
 45
 <210> 775
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50
 <400> 775
 Asn Ser Gly Ser Pro Gly Asn Pro Gly Val Ala Gly Lys
 1 5 10
 55
 <210> 776
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 777 948 T3

<400> 776

Ala Gly Asn Thr Gly Ala Pro Gly Ser Pro Gly Val
1 5 10

5 <210> 777
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 777

Ala Ile Gly Pro Ser Gly Pro Ala Gly Lys Gly Gly Cys
1 5 10

15 <210> 778
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 778

Ala Ile Gly Pro Ser Gly Pro Ala Gly Lys Asp Gly Lys
1 5 10

25 <210> 779
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 779

30 Ala Ile Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Lys Asp Gly Lys
1 5 10

35 <210> 780
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 780

40 Pro Gly Ala Ile Gly Pro Ser Gly Pro Ala Gly Lys Asp
1 5 10

45 <210> 781
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 781

Ala Gly Gly Phe Ala Pro
1 5

50 <210> 782
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55 <400> 782

Cys Gly Gly Glu Lys Ala Gly Gly Phe Ala Pro
1 5 10

<210> 783

ES 2 777 948 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 783
 Cys Gly Glu Lys Ala Gly Gly Phe Ala Pro
 1 5 10
 10 <210> 784
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 784
 Cys Gly Glu Lys Ser Gly Gly Phe Ser Pro
 1 5 10
 20 <210> 785
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 785
 Gly Gly Glu Lys Ala Gly Gly Phe Ala Pro Tyr Tyr
 1 5 10
 25 <210> 786
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 786
 Gln Asn Gly Asn Ile Lys
 1 5
 35 <210> 787
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 787
 Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Gly Gly Cys
 1 5 10
 45 <210> 788
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 788
 Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Ser Lys
 1 5 10
 55 <210> 789
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 789

ES 2 777 948 T3

	Leu Val Ile Glu Leu Gly Gly Asn Pro Leu Lys Asn Lys
	1 5 10
5	<210> 790 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
	<400> 790
10	Ile Val Val Glu Leu Gly Gly Asn Pro Leu Thr Asn Lys
	1 5 10
15	<210> 791 <211> 14 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
	<400> 791
20	Gln Met Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Lys
	1 5 10
25	<210> 792 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
	<400> 792
30	Asn Val Leu Val Ile Glu Leu Gly Gly Asn Pro Leu Lys
	1 5 10
35	<210> 793 <211> 13 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
	<400> 793
40	Cys Gly Gly Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu
	1 5 10
45	<210> 794 <211> 12 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
	<400> 794
50	Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu
	1 5 10
55	<210> 795 <211> 12 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
	<400> 795
	Leu Asp Leu Gln Asn Asn Asp Ile Ser Glu Leu Arg
	1 5 10
	<210> 796 <211> 16

ES 2 777 948 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 796

5 Gln Asn Gly Asn Ile Lys Ile Gly Gln Asp Gly Gly Cys Lys Leu His
 1 5 10 15

<210> 797

<211> 12

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 797

15 Gln Asn Gly Asn Ile Lys Ile Gly Gln Asp Tyr Lys
 1 5 10

<210> 798

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 798

25 Gln Asp Gly Asn Ile Lys Ile Gly Gln Asp Tyr Lys
 1 5 10

<210> 799

<211> 13

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 799

 Val Ala Gln Asn Gly Asn Ile Lys Ile Gly Gln Asp Lys
 1 5 10

35 <210> 800

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40 <400> 800

 Val Ala Gln Asp Gly Asn Ile Lys Ile Gly Gln Asp Lys
 1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de bioensayo para la cuantificación de fragmentos peptídicos que comprende un neoepítipo formado por **escisión** de colágeno de tipo III mediante MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13, Catepsina K, Catepsina S, ADAMTS1, ADAMTS4 o ADAMTS8, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto una muestra que comprende dichos fragmentos peptídicos con un anticuerpo monoclonal que tiene afinidad de unión específica por dicho neoepítipo y determinar el nivel de unión de dicho anticuerpo monoclonal a fragmentos peptídicos en dicha muestra, en el que dicho anticuerpo monoclonal no es reactivo con el colágeno de tipo III inalterado,
- en el que dicho anticuerpo monoclonal tiene una afinidad de unión específica por la secuencia del neoepítipo N-terminal KNGETG y no es reactivo con una versión N-prolongada de dicho péptido.
2. Un procedimiento reivindicado en la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento se realiza como un inmunoensayo de competencia en el que dicho anticuerpo monoclonal y un agente de competencia se incuban en presencia de dicha muestra y el agente de competencia compite con los fragmentos peptídicos en la muestra para unirse al anticuerpo monoclonal.
3. Un procedimiento reivindicado en la reivindicación 2, en el que dicho agente de competencia es un péptido sintético o es un péptido nativo purificado formado por escisión de la proteína de la que proviene dicho epítipo para revelar dicho neoepítipo.
4. Un procedimiento reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la muestra es una muestra de orina, suero, sangre o plasma.
5. Un procedimiento reivindicado en cualquier reivindicación precedente, en el que la muestra es una muestra procedente de un paciente, comprendiendo dicho procedimiento además comparar el nivel determinado de dicha unión de dichos fragmentos peptídicos con valores característicos de (a) individuos sanos comparables y/o (b) una afección aterosclerótica patológica.
6. Un anticuerpo monoclonal contra un neoepítipo N-terminal formado por escisión mediante proteinasa de colágeno de tipo III, siendo el anticuerpo específicamente inmunorreactivo con la secuencia de neoepítipo N-terminal KNGETG y siendo no reactivo con una versión N-prolongada de dicho péptido.
7. Una línea celular que produce un anticuerpo monoclonal reivindicado en la reivindicación 6.
8. Un kit de inmunoensayo que comprende un anticuerpo monoclonal reivindicado en la reivindicación 6, y un agente de competencia que se une a dicho anticuerpo monoclonal y, opcionalmente, uno o más de un reactivo de lavado, un tampón, un reactivo de parada, un marcador enzimático, un sustrato marcador enzimático, patrones de calibración, un anticuerpo anti-ratón e instrucciones para realizar un ensayo usando dicho kit.

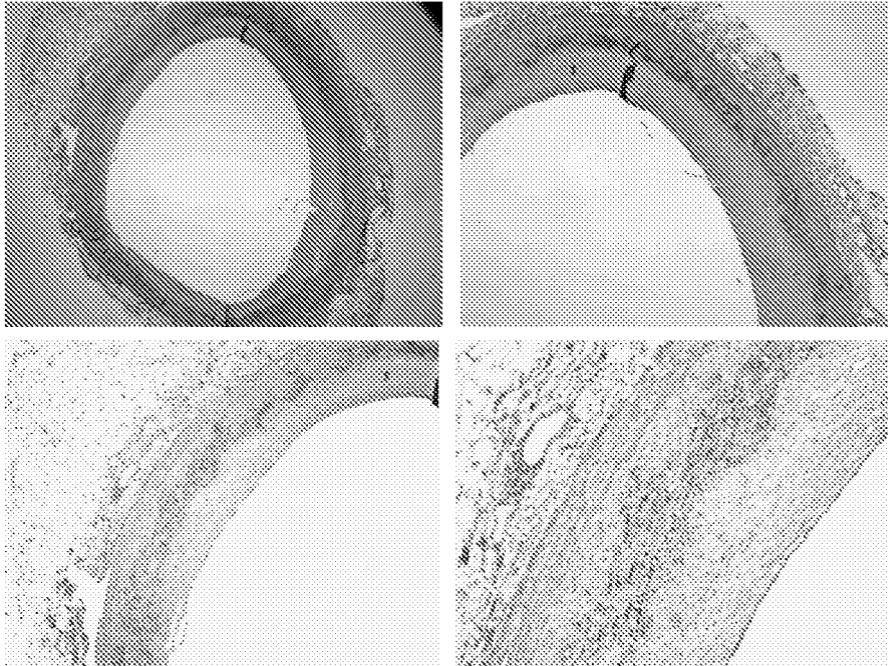


Figura 1

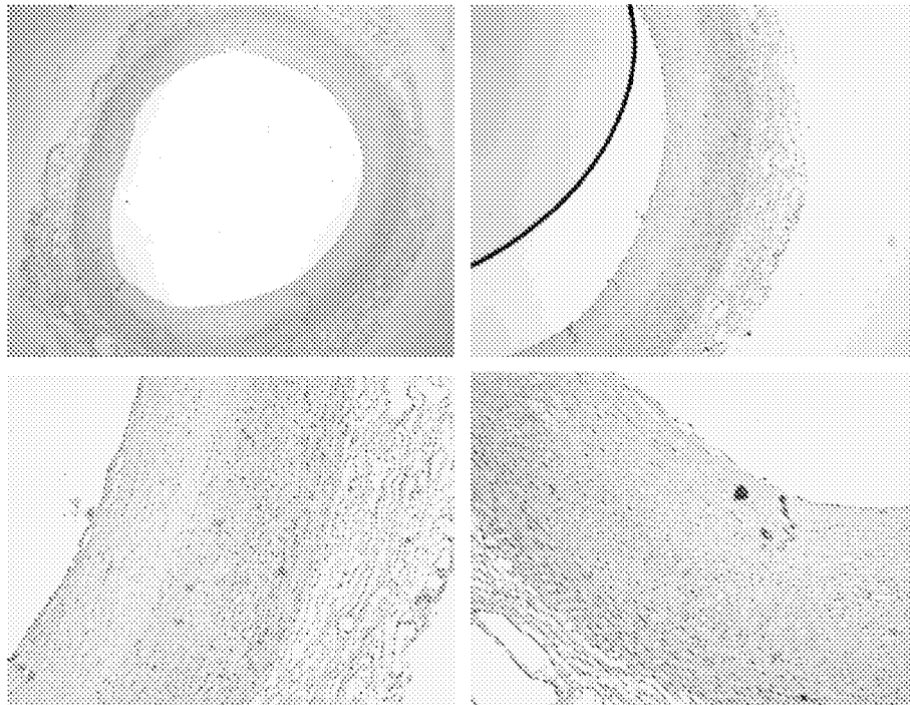


Figura 2

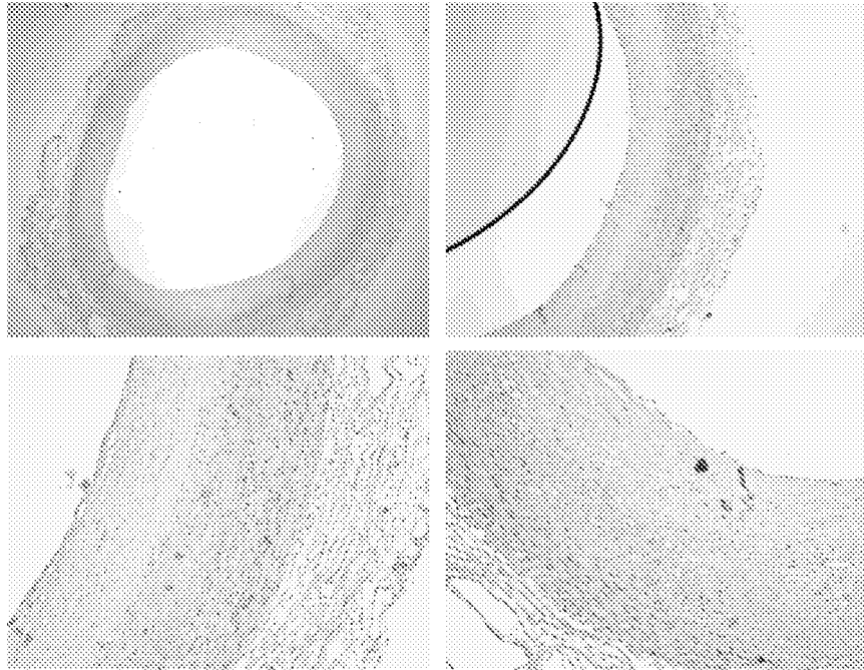


Figura 3

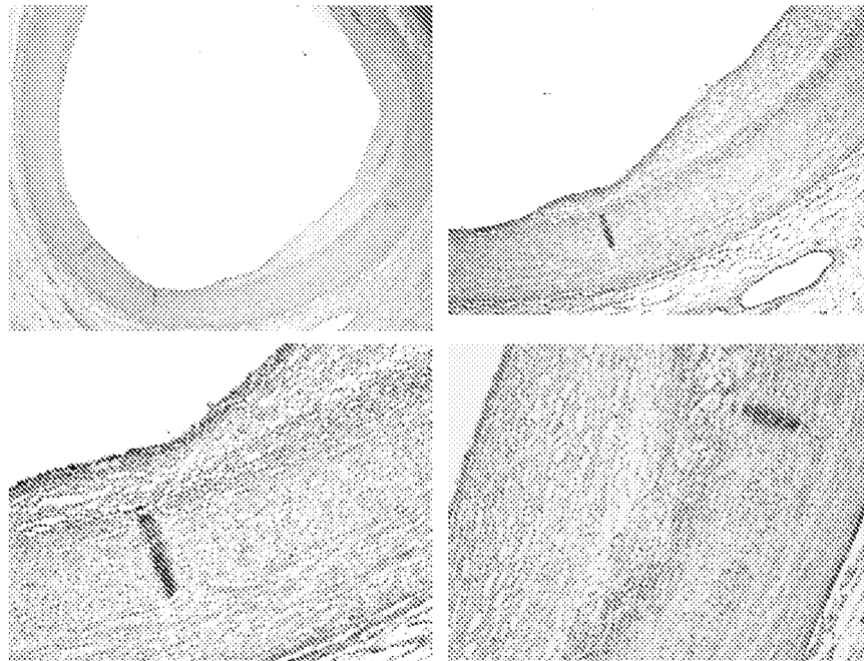


Figura 4

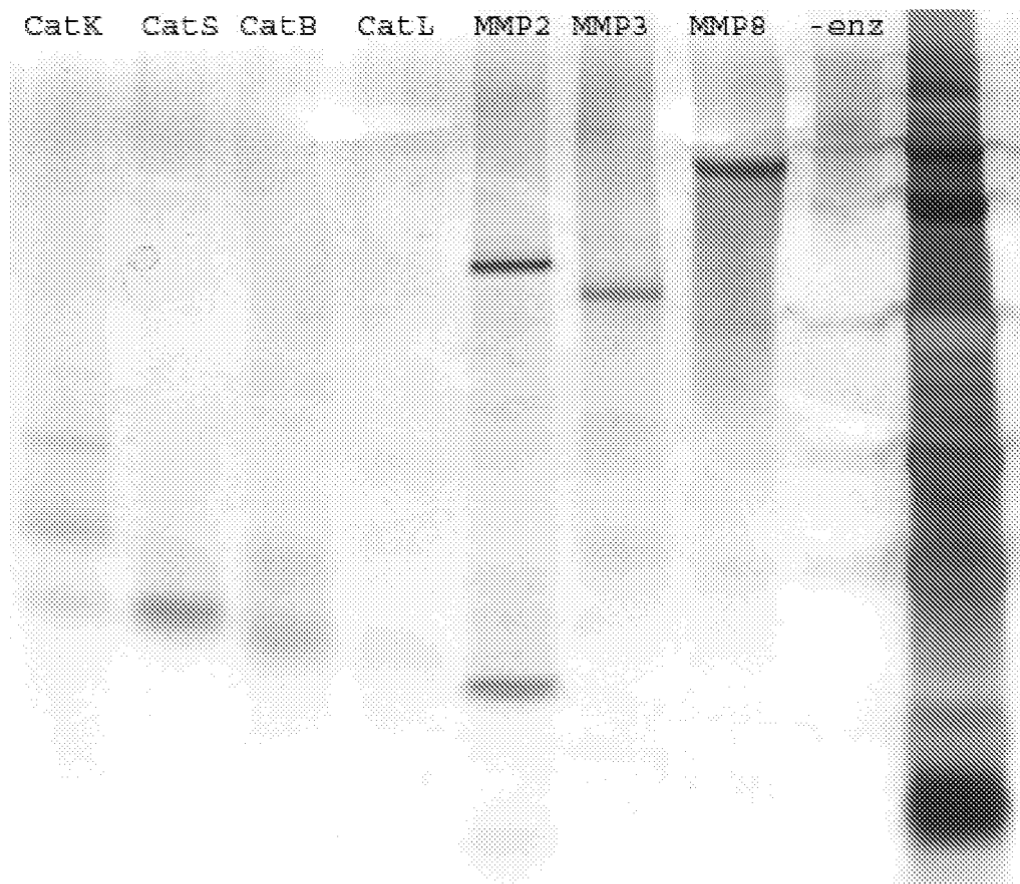


Figura 5

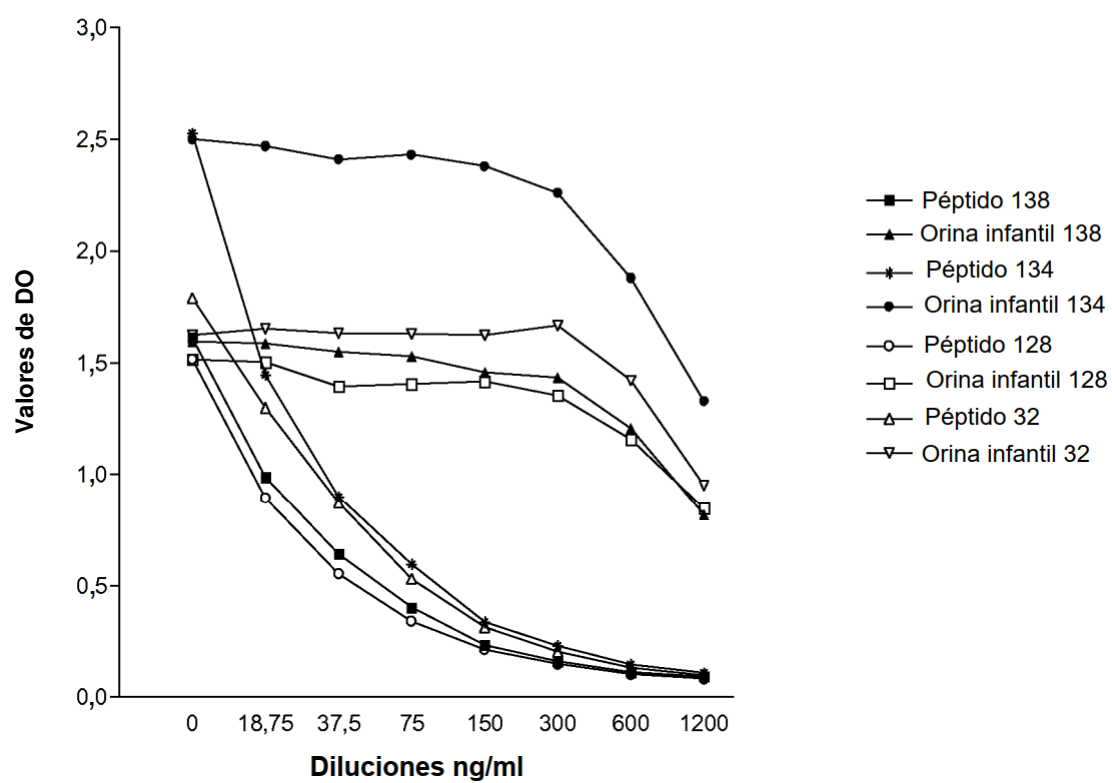


Figura 6

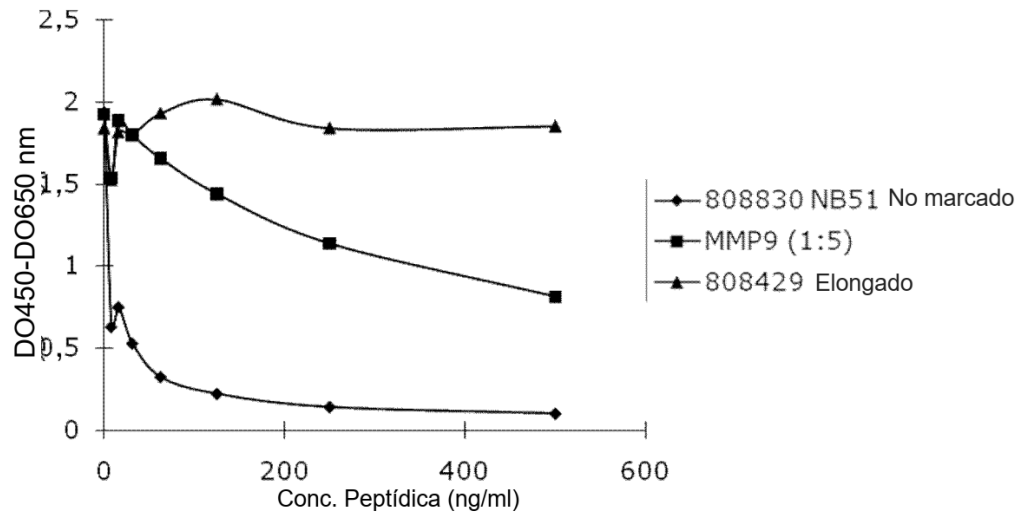


Figura 7

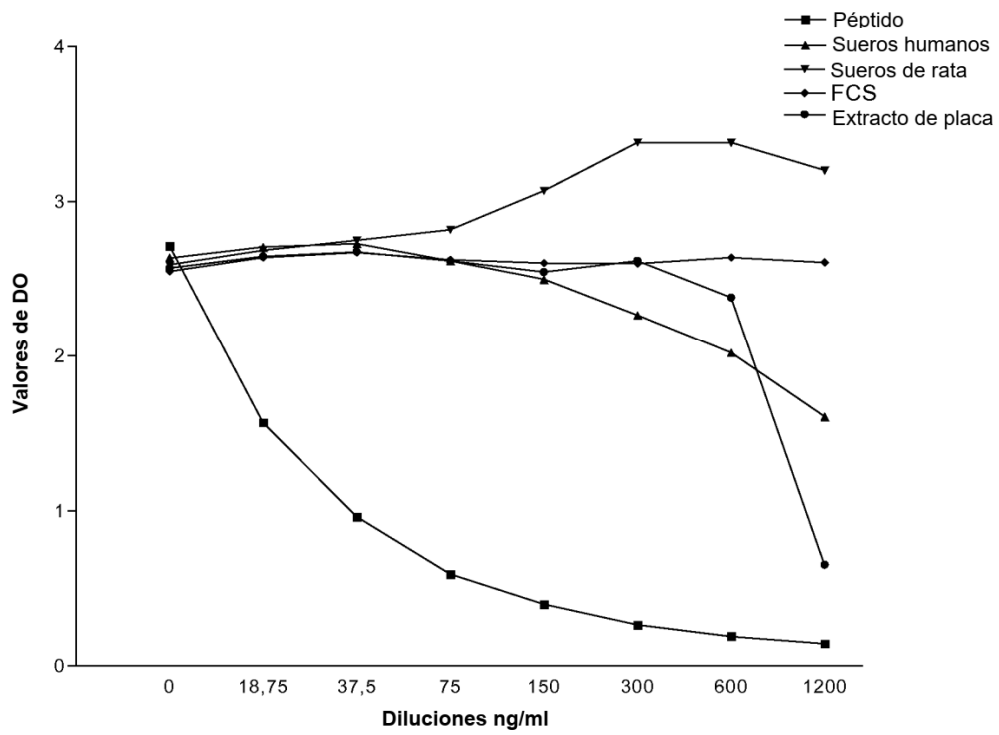


Figura 8

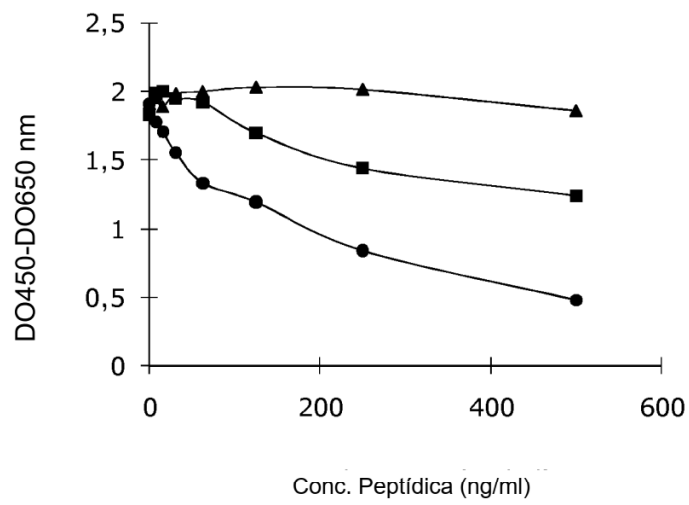


Figura 9

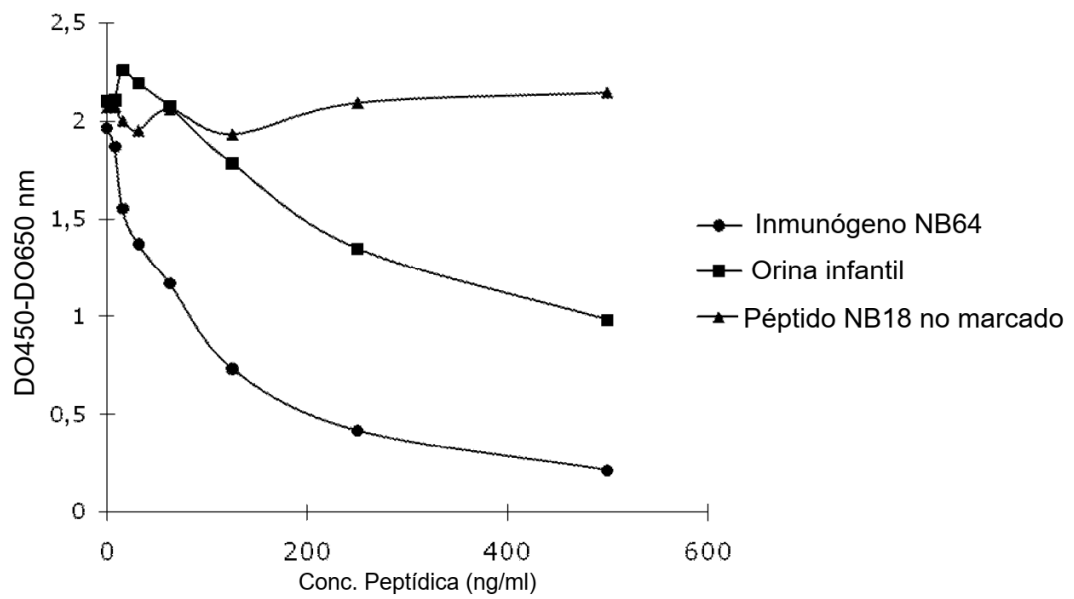


Fig 10

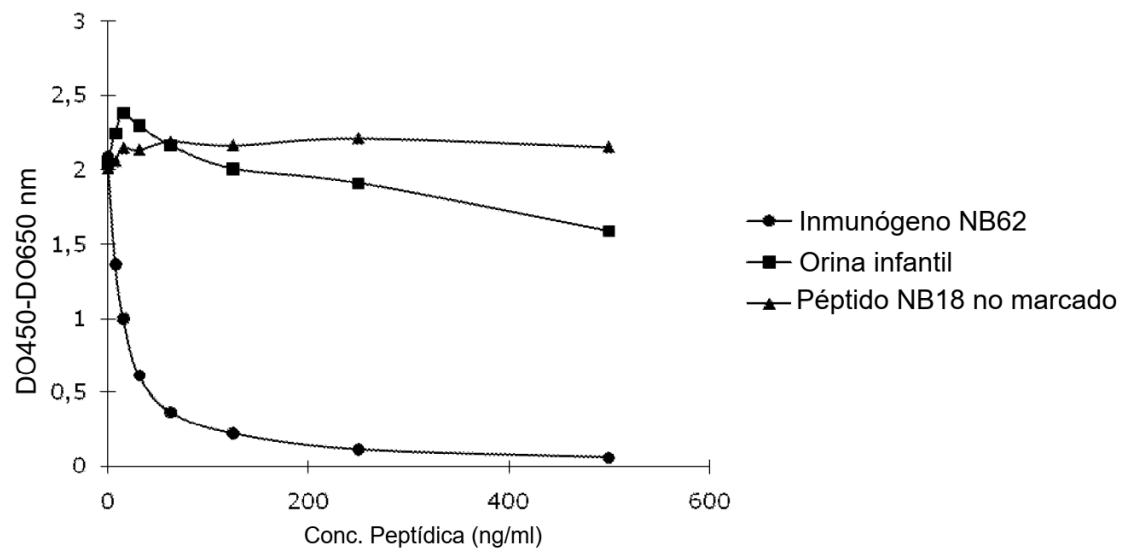


Fig 11