



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107015009 A

(43)申请公布日 2017.08.04

(21)申请号 201611195753.8

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2008.03.03

G01N 33/74(2006.01)

(30)优先权数据

102007010834.8 2007.03.03 DE

(62)分案原申请数据

200880006990.2 2008.03.03

(71)申请人 布拉姆斯有限公司

地址 德国亨宁斯多夫

(72)发明人 A·伯格曼 N·莫根塔勒

J·帕帕索蒂里奥 J·斯特鲁克

S·安科尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张小勇

权利要求书1页 说明书8页

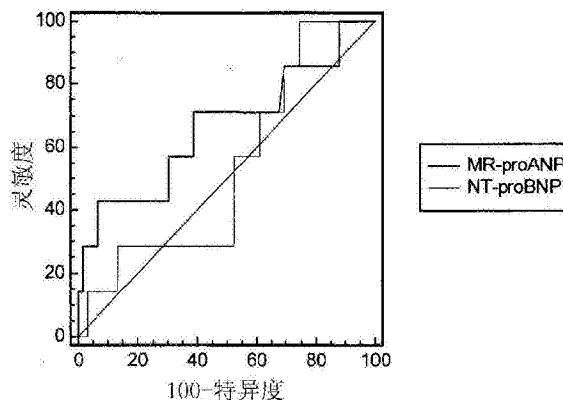
序列表2页 附图1页

(54)发明名称

借助于利尿肽对NYHA I级患者进行心功能不全的诊断和危险分层

(57)摘要

本发明涉及一种对NYHA I级患者的心功能不全进行诊断和/或危险分层和/或后果预测的方法,其中,对待测患者的标志物proANP、NT-proANP或者其片段或部分肽的测定与对待测患者的BNP、proBNP和/或NT-proBNP的测定是平行进行的。



1. 测定标志物proANP或NT-proANP或者MR-proANP (NT-proANP的AS 53-90) 的试剂与测定标志物proBNP、NT-proBNP和/或BNP的试剂在制备诊断剂中的用途,所述诊断剂用于对患者进行无症状心功能不全NYHA-Stadium I的体外诊断和/或危险分层和/或后果预测。

2. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述标志物是MR-proANP (NT-proANP的AS 53-90)。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于,所述患者的身体质量指数至少为30kg/m²。

4. 根据权利要求1至3之任一所述的用途,其用于使得能够进行临床决策,尤其是用于借助药物的进一步治疗和疗法,尤其是用在重症监护或急诊中,并且用于患者的入院。

5. 根据权利要求1至4之任一所述的用途,其用于鉴别诊断性早期识别和识别,用于严重程度的评价以及用于伴随治疗的过程评估。

6. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,借助至少一个选自下列的其他标志物对待测患者进行额外测定:炎症标志物、心血管标志物或缺血性标志物。

7. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,所述炎症标志物选自下列至少一种标志物:C-反应蛋白(CRP)、细胞因子诸如例如TNF- α 、白细胞介素诸如例如IL-6、降钙素原(1-116,3-116)和粘附分子如VCAM或ICAM。

8. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,所述心血管标志物选自下列至少一种标志物:肌酸激酶、和肽素、髓过氧化物酶、肌红蛋白、利钠肽、心肌钙蛋白、CRP和调节循环的激素(原)如胃泌素释放肽原(proGRP)、内皮素1原(proEnd)、瘦蛋白原、神经肽Y原、生长抑素原、神经肽YY原、阿黑皮素原、肾上腺髓质素原(proADM)、和肽素或各自的部分序列。

9. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,所述缺血性标志物选自下列至少一种标志物:肌钙蛋白I和T、CK-MB。

10. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,平行或者同时进行标志物测定。

11. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,所述测定是在至少一个病人样本中进行的。

12. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,所述测定在自动分析仪上进行,特别是借助于Kryptor。

13. 根据前述权利要求之任一所述的用途,其特征在于,所述测定借助于快速检验进行,特别是单参数或多参数测定。

借助于利尿肽对NYHA I级患者进行心功能不全的诊断和危险分层

[0001] 本分案申请是基于申请号为200880006990.2、申请日为2008年3月3日、申请人为“布拉姆斯股份公司”、发明名称为“借助于利尿肽对NYHA I级患者进行心功能不全的诊断和危险分层”的原始中国专利申请(原国际申请号为PCT/DE2008/000357)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种用于对NYHA I患者的心功能不全进行诊断和/或危险分层和/或后果预测的方法,其中,对待测患者的标志物proANP、或者其片段或部分肽(尤其是NT-proANP或者其片段或部分肽)的测定与对待测患者的BNP、proBNP和/或NT-proBNP的测定是平行进行的。

背景技术

[0003] 在欧洲,诊所的急诊室每年要收治约一百万具有急性呼吸窘迫症状的患者。呼吸窘迫是许多疾病的特征性症状,并且在大约35-47%的病例中是由于心功能不全而导致的(Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB, The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study, Am J Cardiol. 95 (8) (2005), pp. 948-954 and Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowa-k RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators, Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure, N Engl J Med. 347 (3) (2002), pp. 161-167)。

[0004] 患者在早期常常对心功能不全只有很小程度的察觉。如不加以医治,该病症通常会加重,并且在晚期时在休息时也会导致身体的彻底衰竭。在该阶段,包括心肌本身在内的所有身体器官供养不足可导致死亡。一旦该疾病开始发展,即使在最佳疗法下,患者的预期寿命也大大下降(每年大约死亡30%)。因此,尽早地识别心衰并坚定地明确其原因是重要的。

[0005] 为了开始适当的治疗,从而需要对在早期和在急诊和重症中已有的基础病症进行早期诊断和区分。由于非特异性症状(呼吸窘迫、咳嗽),常常使得难于对心功能不全与其他疾病进行区分和界定。

[0006] 可利用脑利钠肽(BNP或NTproBNP)的血浆浓度的测定,来提供一种测试方法,此测试方法也在日常工作中用来诊断心功能不全(Maisel et al. (supra))。在现有技术状态中,NT-proBNP被用于心功能不全的病程控制。

[0007] 在现有技术中同样也已把proANP描述为标志物。US5498524记述了proANP对非症

候性心功能不全患者进行诊断的应用。EP721105B1 记述了一种借助于对心脏病合适的抗体来确定 proANP 的方法。

[0008] 然而在现有技术中,对具有心功能不全症状的患者而言,特别是在诊断、危险分层和后果预测方面非常需要改进。

发明内容

[0009] 因此,本发明的目的是,提供一种用于对心功能不全进行诊断和/或危险分层和/或后果预测的改进方法。

[0010] 然而,利用先前所知标志物的已知诊断方法的不利之处在于,对危险患者的早期和完全检测并不能完全成功,因而对患者进行的危险分层是不充分的。因此,另一个作为本发明基础的目的是,开发出一种对心功能不全进行危险分层的方法,这种方法能够改进对危险患者特别是患者子群的检测。

[0011] 令人惊讶的是,现在事实已经证明,在测定 proANP 或者其片段或肽,尤其是在测定 NT-proANP 或者其片段或肽的同时,平行地测定 proBNP、NT-proBNP 和/或 BNP,能够改进对于心功能不全,更确切地说是对于无症状的典型心功能不全 (NYHA-Stadium I) 尤其是无症状左心室心功能不全 (NYHA-Stadium I) 的诊断、危险分层和后果预测。

[0012] 因此,上述目的得通过一种根据权利要求 1 所述的方法实现(后文称作“根据本发明的方法”)。

[0013] 因而,根据本发明的方法能够特别有利地为 NYHA I 级患者改进诊断和预测价值。

[0014] 另外,在根据本发明的特别优选的实施方案中,患者的身体质量指数 (BMI) 至少为 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。这是个额外的参数,额外明显地改进了诊断和预测价值。

[0015] 在本发明范围内,术语“心功能不全”是指心脏急性或慢性的衰竭,其不能供给组织以足够的血液,并因此不能供给组织以足够的氧气,因而无力确保在休息或负载时的组织代谢。在临床上,心功能不全在典型症状(呼吸困难、疲劳、液体潴留)存在时出现,其原因是基于心脏收缩或舒张功能失常的心功能失常。根据本发明,慢性心功能不全 (CHF) 同样包括在其中 (Kardiologie compact, herausgegeben von Christian Mewis, Reimer Riessen und Ioakim Spyridopoulos, 2. unveränderte Auflage, Thieme 2006)。心功能不全的原因可以是:心脏瓣膜缺陷(比如风湿热的晚期症状)、心肌炎(心肌炎症)、心律失常、心肌梗塞连同血压过高(高血压)和/或冠状血管动脉硬化(钙化)(冠心病)。此外,根据本发明还包括:伴有(充血性)心功能不全的高血压性心脏病,伴有(充血性)心功能不全的高血压性心脏病和肾病。本发明涉及这样罹患无症状心功能不全 (NYHA-Stadium I) 的患者。(NYHA 为纽约心脏联合会的分级 (Hoppe UC et al.: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol (2005) 94:488-509))。

[0016] 根据本发明,术语“危险分层”包括发现预后较差的患者,尤其是急诊患者和重症患者,以便对心功能不全进行更强化的诊断和治疗/处理,从而使得可能获得最有利的治疗进展。因而根据本发明的危险分层,使得对于无症状心功能不全 (NYHA-Stadium I) 患者采取有效的疗法。

[0017] 尤其有利地,尤其是在急诊和/或重症的情况下,借助于根据本发明的方法可以实现可靠的诊断或者后果预测。根据本发明的方法使得能够作出导致快速治疗成功的临床决

策。这种临床决策同样包括借助于药物的进一步治疗,用于心功能不全的治疗或疗法,如ACE抑制剂、AT1拮抗剂:血管紧张素II受体(亚型1)阻滞剂、 β 阻滞剂比索洛尔、卡维地洛、美托洛尔和奈必洛尔、血管加压素受体拮抗剂、自NYHA-分级III级的醛固酮拮抗剂、钙增敏剂(左西孟旦)。

[0018] 在进一步优选的实施方案中,根据本发明所述方法因而还涉及对无症状心功能不全(NYHA-*Stadium I*)的治疗控制。

[0019] 因此,本发明同样涉及对患者进行危险分层的方法,尤其是对患者进行危险分层以进行临床决策,尤其是在时间紧迫的重症或急诊中,以及用于患者的入院。

[0020] 在根据本发明所述方法的进一步优选实施方式中,对罹患无症状心功能不全(NYHA-*Stadium I*)的患者进行诊断,用于预测,优选用于后果预测,用于鉴别诊断性早期识别和识别,用于严重程度的评价以及用于伴随治疗的过程评估。

[0021] 在根据本发明所述方法的进一步实施方式中,从待检查病人采集体液(特别是血液,任选全血或血清),并且在体外/离体,即在人或动物的外部进行诊断。基于对标志物proANP或者其片段或肽(尤其是NT-proANP或者其片段或肽)以及对所述标志物在至少一个患者样本中的含量的确定,能够实现诊断。根据本发明,平行地对标志物proBNP、NT-proBNP和/或BNP在至少一个患者样本中的含量进行确定。

[0022] 在本发明的范围内,“proANP”(也包括NT-proANP)是指一种包括98个自由氨基酸的心钠肽的多肽/蛋白质或者其片段或部分肽。proANP的N末端片段(氨基酸1-98)是在漂移激素阿尔法-ANP(99-126,具有28氨基酸)从激素原“proANP”(氨基酸1-126,参见SEQ ID No.1)分裂出之后产生的,所述激素原“proANP”由126个氨基酸组成,其储存在且根据本发明包含在心肌细胞的分泌微粒(*Sekretgranula der myoendokrinen Zellen*)中。此外,根据本发明的这一多肽可以具有翻译后的修饰,例如乙二醇化或糖基化、脂化或者衍生化。尤其是,NT-proANP(氨基酸1-98)在血浆中极其稳定。

[0023] 在本发明的范围内,片段和部分肽可尤其涉及NT-proANP(1-98)和proANP(1-126)中的氨基酸50-90的中间部分,根据本发明尤其优选的是NT-proANP(1-98)的氨基酸53-90的片段或部分肽(也被称作MR-proANP,参见W02004046181以及SEQ ID No.1)。在W02004046181A1(BRAHMS股份公司)中公开了一种合适的检验。此外优选NT-proANP(氨基酸1-98)。根据本发明,片段(α)-ANP(氨基酸99-126)也包括在内。

[0024] 在本发明的范围内,BNP(氨基酸77-108)是指B型利钠肽,其从激素原proBNP(氨基酸1-108,参见SEQ ID No.2)分裂而出,在此分裂过程中同时产生NT-proBNP(氨基酸1-76)。根据本发明优选NT-proBNP。

[0025] “平行测定”是指同时地实施测定或者使测定之间至少能够具有足够的关联或者能够进行组合评价。

[0026] 在进一步的实施方案中,对proANP、NT-proANP或者其片段或部分肽与对BNP、proBNP和/或NT-proBNP的平行测定额外地借助其他标志物进行,即优选地这样的标志物,这些标志物已指示心功能不全,并在根据本发明的方法中能够产生标志物组合的综合效果。

[0027] 由此,本发明涉及一种根据本发明方法的这样的实施方式,其中借助至少一个选自下列的其它标志物对待测患者额外进行该测定:炎症标志物、心血管标志物或缺血性标

志物。

[0028] 根据本发明,炎症标志物可以选自下列至少一种标志物:C-反应蛋白(CRP)、细胞因子(Cytokinen)诸如例如TNF- α 、白细胞介素诸如例如IL-6、降钙素原(1-116,3-116)和粘附分子如VCAM或者ICAM;心血管标志物选自下列至少一种标志物:肌酸激酶、髓过氧化物酶、和肽素、肌红蛋白、心肌钙蛋白、CRP。此外,同样理解来调节循环的激素(原),特别是如胃泌素释放肽原(proGRP)、内皮素原(proEnd)、瘦蛋白原、神经肽Y原、生长抑素原、神经肽YY原、阿黑皮素原、肾上腺髓质素原(proADM)、和肽素或各自的部分序列。

[0029] 缺血性标志物可以选自下列至少一种标志物:肌钙蛋白I和T、CK-MB。

[0030] 在本发明的进一步实施方式中,可以通过平行地或同时地测定标志物(例如,96孔或更多孔的多重滴定板)来实施根据本发明的方法,其中该测定在至少一个病人样品上进行。

[0031] 此外,根据本发明的方法及其测定可以在自动分析仪上进行,特别是借助Kryptor(<http://www.kryptor.net/>)进行。

[0032] 在另一实施方式中,根据本发明的方法及其测定可以通过快速检验(例如免疫层析)进行,优选以多参数测定。

[0033] 另一发明对象涉及利用标志物proANP或者NT-proANP或者其片段和部分肽,并平行地对待测患者进行标志物proBNP、NT-proBNP和/或BNP的测定,用于对无症状心功能不全(NYHA-Stadium I)进行体外诊断和/或危险分层和/或后果预测。MR-proANP是优选的片段或部分肽。根据本发明的应用同样涉及其它上述的实施方式。

具体实施方式

[0034] 利用下列的实施例和附图对本发明进行更详细的解释,但本发明不限于这些实施例和附图。

[0035] 实施例和附图:

[0036] 实施例1:

[0037] NYHA-分级1的患者:受试者工作特性,用于存活/死亡的分析(ROC,用于Windows的软件Statview 5.0(Abacus,Concepts,Berkley,Canada und MedCalc,Broekstraat,Mariakerke,Belgien))。

[0038] 从患者血浆中分离出MR-proANP,并在-80度温度下冷冻。采用根据BRAHMS股份公司的W02004046181的夹心法(LIA)来探测MR-proANP(Morgenthaler et al.Immunoluminometric assay fort he midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma,Clin.Chem,2004;50:234-236)。

[0039] NT-proBNP通过ELICIA(罗氏诊断,Penzberg,德国)确定。

[0040] 受检者人数n=66,其中7人死亡。

[0041] 图1显示了MR-proANP=0.665和NT-proBNP=0.533的曲线(AUC)下的区域。

[0042] MR-proANP:0.665-0.5(不显著):0.165

[0043] NT-proBNP:0.533-0.5(不显著):0.033

[0044] 0.165/0.033=5

[0045] 与此相应,相较于NYHA-分级1中患者子群中的NT-proBNP,MR-proANP得到提高了5

倍的诊断价值(考虑存活/死亡)。

[0046] 实施例2:

[0047] 与借助于Cox-回归法的NT-proBNP相比,MR-proANP的预测价值提高了。

[0048] 单变量分析:

[0049] 过程:在NYHA-I患者子群中,计算两种标志物(MR-proANP und NT-proBNP)的中值;NT-proBNP的中值比MR-proANP的中值高3.7倍。因此在Cox-分析中计算出,较于MR-proANP的风险比,NT-proBNP的风险比是3.7倍大小的浓度增长。

[0050] 单变量Cox比例风险分析的结果:

[0051]

标志物	卡方分布	风险比(95%置信区间)	P 值
MR-proANP (每100 pmol/L 升高)	6.758	2.517 (1.255-5.047)	0.009
NT-proBNP(370 pg/mL Anstieg)	0.383	1.107 (0.803-1.525)	0.536

[0052] 与NT-proBNP没有得到显著的结果($p=0.536$)无关,相比于NT-proBNP的风险比1.107,MR-proANP的风险比为2.517,说明其在NYHA-I级患者的子群中有了改善。1.000的风险比意味着,每个浓度单元下死亡的风险没有增加。对于MR-proANP而言,风险比为2.517意味着,每单位(这里为100pmol/L)中死亡的风险增加了151.7%。与NT-proBNP相比,风险增高了14.2倍。

[0053] 多变量模型:

[0054]

标志物	卡方分布	风险比(95%置信区间)	P 值
LN MR-proANP:	5.861	25.554 (1.854-352.272)	0.015
LN NT-proBNP:	2.093	0.429 (0.136-1.350)	0.148
年龄	1.673	0.943 (0.863-1.031)	0.196

[0055] 结果再次说明,在应用MR-proANP时有了改善,因为在采用NT-proBNP和年龄作为预测死亡的唯一独立变量的模型中,在NYHA-I级患者子群中,它保持不变($p=0.015$)。

[0056] 实施例3:

[0057] 身体质量指数(BMI) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 的患者:与借助于Cox-回归法的NT-proBN相比,阐

述了MR-proANP提高的预测价值(受检者人数:n=114;其中36名患者死亡)

[0058] 单变量分析:

[0059] 过程:在身体质量指数(BMI) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 的患者子群中,计算两种标志物(MR-proANP和NT-proBNP)的中值,由此得到NT-proBNP的中值比MR-proANP的中值高5倍。因此在Cox-分析中计算出,与MR-proANP相比,NT-proBNP的风险比是5倍大小的浓度增长。

[0060] 单变量Cox比例风险分析的结果:

[0061]

标志物	卡方分布	风险比(95%置信区间)	P 值
MR-proANP (100 pmol/L 升高)	14.414	1.503 (1.217-1.855)	<0.0001
NT-proBNP (500 pg/mL 升高)	0.662	1.024 (0.963-1.094)	0.416

[0062] 与NT-proBNP没有得到显著的结果($p=0.416$)无关,相比于NT-proBNP的风险比1.024,MR-proANP具有风险比1.503说明其在身体质量指数 ≥ 30 的患者子群中的优越性。1.000的风险比意味着,每浓度单元下死亡的风险没有增加。对于MR-proANP而言,风险比为1.503相应地意味着,每单位(这里为100pmol/L)中死亡的风险增加了50.3%。与NT-proBNP相比,风险增高了21倍。

[0063] 多变量模型:

[0064]

标志物	卡方分布	风险比(95%置信区间)	P 值
LN MR-proANP:	7.198	2.776 (1.317-5.854)	0.007
LN NT-proBNP:	0.005	0.985 (0.644-1.506)	0.943

[0065] 结果再次说明了MR-proANP的预后值的升高,因为在采用NT-proBNP作为预测死亡的独立变量的模型中,在身体质量指数 ≥ 30 的患者子群中,它保持不变($p=0.007$)。与此相反,NT-proBNP不是独立变量。

[0066] 表1:在不同时间点MR-proANP和NT-proBNP的AUC一览

[0067]

		6个月	12个月	18个月	24个月	36个月	48个月
	危险患者	470	406	244	187	144	43
	死亡患者	55	89	117	129	150	160
MR-proANP	AUC(95%置信区间)	0.75 (0.72-0.79)	0.74 (0.70-0.78)	0.78 (0.73-0.82)	0.79 (0.74-0.84)	0.79 (0.74-0.84)	0.79 (0.74-0.84)
	优化取舍点 (pmol/L)	296	296	295	295	267	295
	灵敏度 (95%置信区间)	80.0 (67.0-89.6)	74.2 (63.6-80.5)	72.6 (63.6-80.5)	71.3 (62.7-78.9)	74.1 (66.0-81.2)	68.0 (59.9-75.4)
	特异度 (95%置信区间)	63.8 (59.3-68.2)	66.3 (61.4-70.8)	71.5 (65.5-77.1)	74.9 (68.0-80.9)	71.0 (63.1-78.0)	77.8 (70.1-84.3)
NT-proBNP	AUC(95%置信区间)	0.74 (0.70-0.78)	0.75 (0.71-0.79)	0.76 (0.71-0.80)	0.76 (0.71-0.81)	0.75 (0.70-0.80)	0.75 (0.69-0.80)
	优化取舍点 (pg/mL)	4083	4046	4046	1770	2498	2015
	灵敏度 (95%置信区间)	61.8 (47.7-74.6)	58.4 (47.5-68.8)	54.7 (45.2-63.9)	76.0 (67.7-83.0)	64.7 (56.2-72.7)	68.0 (59.9-75.4)
	特异度 (95%置信区间)	80.0(76.1-83.5)	82.3(78.2-85.9)	85.8(80.8-89.9)	64.2(56.8-71.0)	74.2(66.6-80.9)	69.4(61.2-76.8)
	p 值(在各ROC之间)	0.63	0.71	0.46	0.12	0.08	0.03

[0068] Specificity=特异度,Sensitivity=灵敏度

[0069] 表2:在心功能不全的不同阶段用于预测存活的MT-proANP和NT-proBNP的Cox比例风险分析

[0070]

疾病严重度	NT-proBNP (per 1000pg/mL 增加) (n=774)			MR-proANP (per 10Cpmol/L 增加) (n=774)			Joint Chi Square	Added Prognostic Power *
	Chi Square	RR (95%CI)	P	Chi Square	RR (95%CI)	P		
NYHA I (轻度)	0.38	1.32 (0.55-3.13)	0.54	6.76	2.52 (1.26-5.05)	0.0093	7.16	1679%
NYHA II&III (中等)	70.5	1.11 (1.08-1.14)	0.0001	105.0	1.19 (1.15-1.23)	0.0001	106.6	49%
NYHA IV (严重)	5.14	1.03 (1.00-1.05)	0.023	6.65	1.09 (1.02-1.15)	0.0099	7.77	29%

[0071] *=对于MR-proANP的额外的预测价值

[0072] 受检者人数n=774

[0073] Disease Severity:疾病严重度,RR:风险比,increase:增加

[0074] 表3:纽约心脏协会(NYHA)分级

[0075] NYHA I:体力活动不受限制。日常体力活动不引起过度疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

[0076] NYHA II:体力活动轻度受限。休息时无症状,但日常活动即可引起疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

[0077] NYHA III:体力活动高度受限。休息时无症状,轻于日常的活动即可引起疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

[0078] NYHA IV:在所有体力活动及休息时都有症状。限于卧床。

序列表

<110> 布拉姆斯股份公司
 <120> 借助于利尿肽对NYHA I级患者进行心功能不全的诊断和危险分层
 <130> IIC62848
 <140> PCT/DE2008/000357
 <141> 2008-03-03
 <150> DE10 2007 010 834.8
 <151> 2007-03-03
 <160> 2
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 1
 Asn Pro Met Tyr Asn Ala Val Ser Asn Ala Asp Leu Met Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Asn Leu Leu Asp His Leu Glu Glu Lys Met Pro Leu Glu Asp Glu Val
 20 25 30
 Val Pro Pro Gln Val Leu Ser Glu Pro Asn Glu Glu Ala Gly Ala Ala
 35 40 45
 Leu Ser Pro Leu Pro Glu Val Pro Pro Trp Thr Gly Glu Val Ser Pro
 50 55 60
 Ala Gln Arg Asp Gly Gly Ala Leu Gly Arg Gly Pro Trp Asp Ser Ser
 65 70 75 80
 Asp Arg Ser Ala Leu Leu Lys Ser Lys Leu Arg Ala Leu Leu Thr Ala
 85 90 95
 Pro Arg Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg
 100 105 110
 Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 115 120 125
 <210> 2
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 2
 His Pro Leu Gly Ser Pro Gly Ser Ala Ser Asp Leu Glu Thr Ser Gly
 1 5 10 15

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

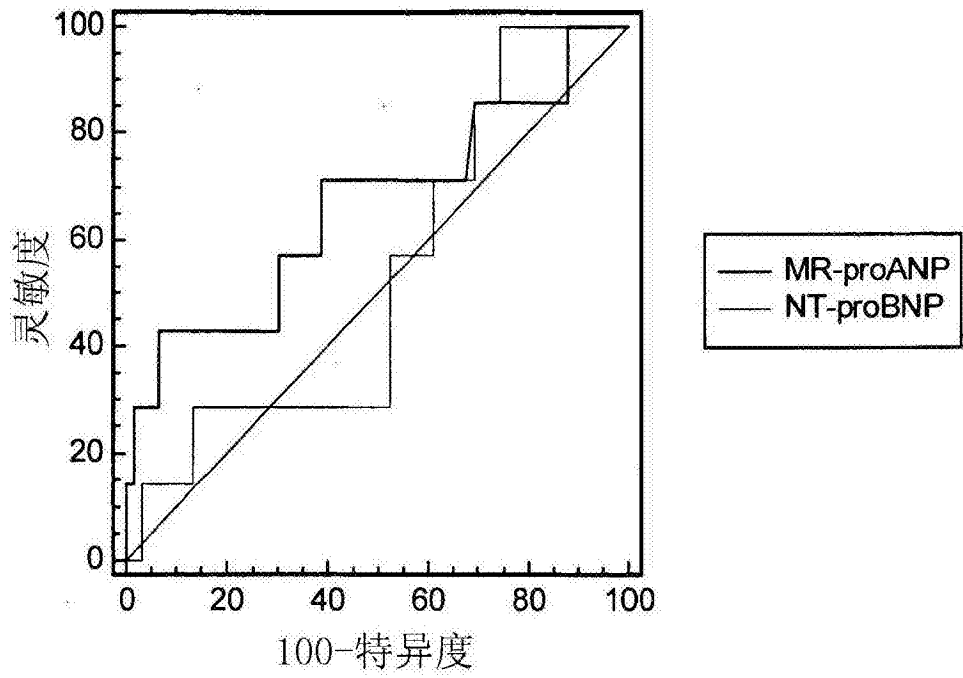


图1