

ÖZET

SPESİFİK OLARAK CD38'İ TANIYAN ANTİKORLAR VE BORTEZOMİB İÇEREN ANTİTÜMÖR KOMBİNASYONLARI

- 5 Farmasötik bileşim spesifik olarak CD38'i tanıyan bir antikor ve bortezomib içerir.

İSTEMLER

1. Spesifik olarak CD38'i tanıyan hümanize bir antikor ve en az bortezomib içeren farmasötik bir kombinasyondur, burada söz konusu antikor apoptoz, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) ve kompleman bağımlı sitotoksiste (CDC) aracılığıyla bir CD38⁺ hücrelerini öldürebilir ve burada söz konusu antikor en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içerir, burada söz konusu ağır zincir, amino asit dizisi SEQ ID NO: 66'yı içerir ve burada söz konusu hafif zincir, SEQ ID NO'LAR: 62 veya 64'ten oluşan bir amino asit dizisi içerir.
2. Kanserin tedavisinde kullanıma yönelik istem 1'e göre farmasötik bir kombinasyon olup, özelliği kanserin CD38 ifade etmesidir.
3. İstem 2'ye göre kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği kombinasyonun antitümör etkinliğinin %11 ila 42 T/C olmasıdır, burada T/C(%) tedavi edilenin Medyan tümör hacmi / kontrolün Medyan tümör hacmi X 100 olan orandır.
4. İstem 2'ye göre kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği kombinasyonun antitümör etkinliğinin %0 ila 10 T/C olmasıdır, burada T/C(%) tedavi edilenin Medyan tümör hacmi / kontrolün Medyan tümör hacmi X 100 olan orandır.
5. İstemler 2 ila 4'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği spesifik olarak CD38'i tanıyan antikor ve bortezomibin ayrı olarak uygulanmasıdır.
6. İstemler 2 ila 4'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği spesifik olarak CD38'i tanıyan antikor ve bortezomibin yarı-eş zamanlı olarak uygulanmasıdır.
7. İstemler 2 ila 4'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği spesifik olarak CD38'i tanıyan antikor ve bortezomib uygulamasına maksimum kombinasyon etkinliği elde etmek amacıyla bir zaman periyodu boyunca ara verilmesidir.

8. İstemler 2 ila 7'den herhangi birine göre kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği CD38 ifade eden kanserin lenfoid veya miyeloid soylu bir hematopoietik tümör olmasıdır.
- 5 9. İstem 8'e göre kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği hematolojik kanserin multipl miyelom, lösemi, akut ve kronik lenfositik lösemi, akut ve kronik lenfositik lösemi, akut ve kronik lenfoblastik lösemi, B-hücreli lenfoma, T-hücreli lenfoma, Hodgkin olmayan lenfoma; akut ve kronik miyelojenöz lösemi ve promiyelositik lösemiden oluşan gruptan seçilmesidir.
- 10 10. Aşağıdaki unsurları içeren bir üretim maddesidir:
- a) bir ambalajlama materyali
- b) spesifik olarak CD38'i tanıyan hümanize bir antikor ve en az bortezomibin bir kombinasyonu, burada söz konusu antikor apoptoz, antikor bağımlı hücre
- 15 aracılı sitotoksiste (ADCC) ve kompleman bağımlı sitotoksiste (CDC) aracılığıyla bir CD38⁺ hücrelerini öldürebilir ve burada söz konusu antikor en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içerir, burada söz konusu ağır zincir, amino asit dizisi SEQ ID NO: 66'yı içerir ve burada söz konusu hafif zincir, SEQ ID NO'LAR: 62 veya 64'ten oluşan bir amino asit dizisi içerir veya
- 20 c) bunun söz konusu kombinasyonunun kanserin tedavi edilmesine yönelik etkili olduğu belirten, söz konusu ambalajlama materyali içinde bulunan bir etiket veya kullanma talimatı.
11. En az bortezomib ile kombinasyon halinde bir CD38-ifade eden kanserin
- 25 tedavisinde kullanıma yönelik spesifik olarak CD38'i tanıyan hümanize bir antikordur, burada söz konusu antikor apoptoz, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) ve kompleman bağımlı sitotoksiste (CDC) aracılığıyla bir CD38⁺ hücrelerini öldürebilir ve burada söz konusu antikor en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içerir, burada söz konusu ağır zincir, amino asit dizisi SEQ
- 30 ID NO: 66'yı içerir ve burada söz konusu hafif zincir, SEQ ID NO'LAR: 62 veya 64'ten oluşan bir amino asit dizisi içerir.
12. İstem 11'e göre kullanıma yönelik spesifik olarak CD38'i tanıyan hümanize antikor olup, özelliği CD38 ifade eden kanserin lenfoid veya miyeloid soylu bir
- 35 hematopoietik tümör olmasıdır.

- 5 13. İstem 12'ye göre kullanıma yönelik spesifik olarak CD38'i tanıyan hümanize antikor olup, özelliği hematolojik kanserin multipl miyelom, lösemi, akut ve kronik lenfositik lösemi, akut ve kronik lenfositik lösemi, akut ve kronik lenfoblastik lösemi, B-hücreli lenfoma, T-hücreli lenfoma, Hodgkin olmayan lenfoma; akut ve kronik miyelojenöz lösemi ve promiyelositik lösemiden oluşan gruptan seçilmesidir.

TARİFNAME
SPEŞİFİK OLARAK CD38'İ TANIYAN ANTİKORLAR VE BORTEZOMİB İÇEREN
ANTİTÜMÖR KOMBİNASYONLARI

- 5 Mevcut buluş, CD38'e yönelik monoklonal antikorlar ve neoplastik hastalıkların tedavisinde terapötik olarak faydalı bortezomib kombinasyonları ile ilgilidir.

CD38, uzun bir C-terminal hücre dışı domeni ve kısa bir N-terminal sitoplazmik domeni olan bir 45 kD tür II transmembran glikoproteinidir. CD38 proteini, NAD⁺'nın siklik ADP-riboza (cADPR) dönüşümünü katalize edebilen ve ayrıca cADPR'yi ADP-riboz içine hidrolize edebilen iki fonksiyonlu bir ektoenzimdir. CD38, yukarı regüle edilir ve birçok hematopoietik malignitelere dahil edilmiştir.

Spesifik olarak CD38'i tanıyan monoklonal antikorlar 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 ve 38SB39 PCT başvuru WO2008/047242'de açıklanır. Söz konusu anti-CD38 antikorları, apoptoz indüksiyonu, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite (ADCC) ve kompleman bağımlı sitotoksisite (CDC) olmak üzere üç farklı sitotoksik mekanizma ile CD38+ hücrelerini öldürebilir. Ek olarak bu antikorlar direkt olarak, stroma hücreleri veya stroma deriveli sitokinlerin varlığı olmadan dahi CD38+ hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir. Söz konusu antikorları ve melfakan içeren antitümör kombinasyonları PCT başvuru WO2010061357 içinde açıklanmıştır.

"Antikor" terimi burada en geniş anlamıyla kullanılır ve spesifik olarak IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE gibi herhangi bir izotip, poliklonal antikorlar, çoklu spesifik antikorlar, kimerik antikorlar ve antikor parçalarının monoklonal antikorlarını (tam uzunluktaki monoklonal antikorlar dahil) kapsar. Tipik bir IgG antikoru, disülfid bağları aracılığıyla birleştirilen iki aynı ağır zincir ve iki aynı hafif zincir içerir. Her bir ağır ve hafif zincir bir sabit bölge ve bir değişken bölge içerir. Her bir değişken bölge, esas olarak bir antijenin bir epitopunun bağlanmasından sorumlu olan "tamamlayıcılık-belirleme bölgeleri" ("CDR'ler") veya "hiper değişken bölgeler" olarak adlandırılan üç segment içerir. Bunlar genellikle CDR1, CDR2 ve CDR3 olarak refere edilir, ardışık olarak N-terminalinden numaralandırılır. CDR'ler dışında değişken bölgelerin çok yüksek derece korunan kısımları "çerçeve bölgeler" olarak adlandırılır.

Burada kullanıldığı üzere "VH" veya "VH", bir Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' veya F(ab')₂ parçasının ağır zinciri dahil bir antikoru bir immünoglobulin ağır zincirinin değişken

bölgesine refere eder. "V_L" veya "VL" ifadesine referans, bir Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' veya F(ab')₂ parçasının hafif zinciri dahil bir antikorun immünoglobulin hafif zincirinin değişken bölgesine refere eder.

5 38SB13 antikor, SEQ ID NO: 50'den oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir ağır zincir ve SEQ ID NO:38'den oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir hafif zincir içerir, söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:1, 2 ve 3'ten oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir ve söz konusu hafif zincir SEQ ID NO'LAR:4, 5 ve 6'dan oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir.

10

38SB18 antikor, SEQ ID NO: 52'den oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir ağır zincir ve SEQ ID NO:40'tan oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir hafif zincir içerir, söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:7, 8 ve 9'dan oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir ve söz konusu hafif zincir SEQ ID NO'LAR:10, 11 ve 12'den oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir.

15

38SB19 antikor, SEQ ID NO: 54'ten oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir ağır zincir ve SEQ ID NO:42'den oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir hafif zincir içerir, söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:13, 14 (veya 81) ve 15'ten oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir ve söz konusu hafif zincir SEQ ID NO'LAR:16, 17 ve 18'den oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir.

20

38SB30 antikor, SEQ ID NO: 56'dan oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir ağır zincir ve SEQ ID NO:44'ten oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir hafif zincir içerir, söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:19, 20 ve 21'den oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir ve söz konusu hafif zincir SEQ ID NO'LAR:22, 23 ve 24'ten oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir.

25

38SB31 antikor, SEQ ID NO: 58'den oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir ağır zincir ve SEQ ID NO:46'dan oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir hafif zincir içerir, söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR: 25, 26 ve 27'den oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir ve söz konusu hafif zincir SEQ ID NO'LAR: 28, 29 ve 30'dan oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir.

30

35 38SB39 antikor, SEQ ID NO: 60'dan oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir ağır

zincir ve SEQ ID NO:48'den oluşan bir amino asit dizisine sahip en az bir hafif zincir içerir, söz konusu ağır zincir SEQ ID NO:31, 32 ve 33'ten oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir ve söz konusu hafif zincir SEQ ID NO'LAR:34, 35 ve 36'dan oluşan amino asit dizilerine sahip üç ardışık CDR içerir.

5

38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, ve 38SB39 mürin anti-CD38 antikorlarını üreten hibridoma hücre hatları sırasıyla PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668, ve PTA-7671 depolama numaraları altında 21 Haziran 2006 tarihinde Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonunda (10801 University Bid, Manassas, VA, 20110-2209, USA) depolanmıştır (WO2008/047242'de açıklanan şekilde).

10

Burada kullanıldığı üzere "hümanize antikor" terimi, insan olmayan immünooglobinden elde edilen minimal diziyi içeren bir kimerik antikora refere eder. Hümanizasyon işleminin amacı, antikorun tam antijen bağlama afinitesi ve spesifikliğı sürdürülürken bir insana yerleştirmeye yönelik olarak bir mürin antikoru gibi bir ksenojenik antikorun immünojenisiteside bir azalmadır. Hümanize antikorlar veya diğer memeliler tarafından reddedilmemeye yönelik uyarlanan antikorlar, yüzey değiştirme ve CDR greftleme gibi birkaç teknoloji kullanılarak üretilebilir. Burada kullanıldığı üzere yüzey değiştirme teknolojisi, hedef konakçının bilinen antikorlarının yüzeylerine benzemek üzere antikor değişken bölgelerin CDR olmayan yüzeylerini değiştirmek üzere bir moleküler modelleme, istatistiksel analiz ve mutajenez kombinasyonunu kullanır. CDR greftleme teknolojisi, bir insan çerçeve domeni içerisinde örneğin bir fare antikorunun tamamlayıcılık belirleme bölgelerinin süstitüe edilmesini içerir, örneğin bakınız WO 92/22653. Hümanize kimerik antikorlar büyük ölçüde veya özel olarak karşılık gelen insan antikor bölgelerinden elde edilen tamamlayıcılık belirleme bölgelerinden (CDR'ler) ve büyük ölçüde veya özel olarak bir insandan başka bir memeliden elde edilen CDR'lerden başka sabit bölgelere ve değişken bölgelere sahip olabilir.

15

20

25

30

35

Antikorun yüzeyinin değiştirilmesine yönelik stratejiler ve yöntemler ve farklı bir konakçıda antikorların immünojenisitesinin azaltılmasına yönelik diğer yöntemler US Patent 5,639,641'de açıklanır. Antikorlar, CDR-greftleme (EP 0 239 400; WO 91/09967; U.S. Pat. No'lar. 5,530, 101; ve 5,585,089), kaplama veya yüzey değiştirme (EP 0 592 106; EP 0 519 596; Padlan E. A., 1991, *Molecular Immunology* **28(4/5)**: 489-498; Studnicka G. M. et al., 1994, *Protein Engineering*, **7(6)**: 805-814; Roguska M.A. et al., 1994, PNAS, **91** : 969-973), zincir karıştırma (U.S. Pat. No. 5,565,332) ve esnek

kalıntıların tanımlanması (PCT/US2008/074381) işlemleri dahil olmak üzere çeşitli diğer teknikler kullanılarak hümanize hale getirilebilir. İnsan antikorları faz gösterim yöntemleri dahil teknikte bilinen çeşitli yöntemler ile yapılabilir. Bakınız ayrıca U.S. Pat. No.ları 4,444,887, 4,716,111, 5,545,806 ve 5,814,318; ve uluslararası patent başvuru yayın numaraları WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 ve WO 91/10741.

Mevcut buluş istemlerde tanımlanan şekildedir.

- 10 Mevcut tarifnameye ait farmasötik kombinasyonun anti-CD38 antikorları CD38'i tanıyan ve apoptoz, ADCC ve CDC yoluyla CD38⁺ hücrelerini öldüren hümanize antikorlardır. İlave bir açıda tarifnamenin hümanize antikorları stroma hücreleri veya stroma deriveli sitokinlerin yokluğunda dahi apoptoz yoluyla söz konusu CD38⁺ hücrelerini öldürebilir.
- 15 Bu tür bir hümanize antikorun bir düzenlemesi bir hümanize 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 veya 38SB39 antikoru veya bir epitop bağlama parçasıdır.

- 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 ve 38SB39 antikorlarına ait CDR'ler modelleme yoluyla tanımlanır ve bunların moleküler yapıları tahmin edilir. Dolayısıyla
- 20 bir açıda bu tarifname, SEQ ID NO'LAR: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ve 81'den oluşan gruptan seçilen bir amino asit dizisine sahip bir veya daha fazla CDR içeren hümanize antikorlar veya bunun epitop bağlama parçasıdır. Bir açıda, en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içeren 38SB13'ün hümanize bir versiyonu sağlanır,
- 25 burada söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:1, 2 ve 3 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesini içerir ve burada söz konusu hafifi zincir SEQ ID NO'LAR: 4, 5 ve 6 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesi içerir. Diğer bir açıda, en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içeren 38SB18'in hümanize bir versiyonu sağlanır, burada
- 30 söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:7, 8 ve 9 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesini içerir ve burada söz konusu hafifi zincir SEQ ID NO'LAR: 10, 11 ve 12 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesi içerir. Diğer bir açıda, en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içeren 38SB19'un hümanize bir versiyonu sağlanır, burada söz
- 35 konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:13, 14 (veya 81) ve 15 ile temsil edilen amino asit

dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesini içerir ve burada söz konusu hafifi zincir SEQ ID NO'LAR: 16, 17 ve 18 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesi içerir. Diğer bir açıda, en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içeren 38SB30'un hümanize bir versiyonu sağlanır, burada söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:19, 20 ve 21 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesini içerir ve burada söz konusu hafifi zincir SEQ ID NO'LAR: 22, 23 ve 24 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesi içerir. Diğer bir açıda, en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içeren 38SB31'in hümanize bir versiyonu sağlanır, burada söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:25, 26 ve 27 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesini içerir ve burada söz konusu hafifi zincir SEQ ID NO'LAR: 28, 29 ve 30 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesi içerir. Diğer bir açıda, en az bir ağır zincir ve en az bir hafif zincir içeren 38SB39'un hümanize bir versiyonu sağlanır, burada söz konusu ağır zincir SEQ ID NO'LAR:31, 32 ve 33 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesini içerir ve burada söz konusu hafifi zincir SEQ ID NO'LAR: 34, 35 ve 36 ile temsil edilen amino asit dizilerine sahip üç ardışık tamamlayıcılık-belirleme bölgesi içerir.

Bir açıda bu tarifname, SEQ ID NO'LAR: 66 ve 72 grubundan seçilen bir amino asit dizisine sahip bir V_H içeren hümanize antikorlar veya parçalarını sağlar. Bir düzenlemede SEQ ID NO: 66 ile temsil edilen bir amino asit dizisine sahip bir V_H içeren bir hümanize 38SB19 antikoru sağlanır. Diğer bir açıda, SEQ ID NO: 72 ile temsil edilen bir amino asit dizisine sahip bir V_H içeren bir hümanize 38SB31 antikoru sağlanır.

Bir diğer açıda bu tarifname, SEQ ID NO'LAR: 62, 64, 68, ve 70 grubundan seçilen bir amino asit dizisine sahip bir V_L içeren hümanize antikorları veya parçalarını sağlar. Bir düzenlemede SEQ ID NO'LAR: 62 ve 64 ile temsil edilen bir amino asit dizisine sahip bir V_L içeren bir hümanize 38SB19 antikoru sağlanır. Diğer bir açıda, SEQ ID NO'LAR: 68 ve 70 ile temsil edilen bir amino asit dizisine sahip bir V_L içeren bir hümanize 38SB31 antikoru sağlanır.

38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 ve 38SB39 antikorlarının hümanize versiyonlarının her birinin bir antikanser ajanı olarak özellikle avantajlı olduğu

gösterilmiştir. Hazırlanışı, fiziksel özellikleri ve faydalı farmakolojik özellikleri WO 2008/047242'de açıklanır. Genellikle, tedavi edilecek özne için ayırt edici olan faktörlere bağlı olan, insanların tedavi edilmesine yönelik kullanılan dozlar 1 ile 150 mg/kg, 10 ile 100 mg/kg veya 50 ile 100 mg/kg arasında oral olarak uygulanır veya 1 ile 150 mg/kg, 10 ile 100 mg/kg veya 50 ile 100 mg/kg arasında intravenöz olarak uygulanır.

Bortezomib, antitümör aktivitesine sahip bir boronik asit dipeptittir ([[(1R)-3-metil-1-(((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilkarbonil)amino]propanoil)amino)bütıl]boronik asit; marka adı: Velcade™) (Richardson et al., *N. Engl. J. Med.*, **352**: 2487-2498, 2005). Bortezomib, 26 S proteazomun oldukça spesifik, tersinir bir inhibitörüdür. Normal hücrelerde, proteazom ubiquitinillenmiş proteinlerin degradasyonu aracılığıyla protein ifadesi ve fonksiyonunu regüle eder; ek olarak, yanlış katlanmış proteinlerin eliminasyonuna dahil edilir. Bortezomibin etki mekanizması NF-κB, p21, p27, p53, Bid ve Bax stabilizasyonu, kaveolin-1 aktivasyonunun ve JNK aktivasyonunun ayrıca endoplazmik retikulum stres yanıtının inhibisyonunu içerir (Boccadoro et al. *Cancer Cell Int.*, **5**(1): 18, 2005). Birçok mekanizmanın dahil edilmesi olasıyken, proteazom inhibisyonu böylece pro-apoptotik yolların supresyonuna dayalı olan neoplastik hücrelerde programlanmış hücre ölümünün aktivasyonuna izin verebilir. Spesifik olarak, ajan nükleer faktör (NF)-kappaB'yi inhibe eder, böylece NF-kappaB-aracılı hücre sağkalımı, tümör büyümesi ve anjiyogenez engeller. Bortezomib dolayısıyla multipl miyelom ve mantle hücreli lenfomanın tedavi edilmesine yönelik kullanılır. Bortezomib genellikle intravenöz olarak uygulanır.

Bu noktada ve bu buluşa yönelik olarak hümanize anti-CD38 antikorlarının etkinliğinin antikanser tedavilerinde terapötik olarak faydalı olan ve hümanize anti-CD38 antikorların bir tanesi ile aynı veya bundan farklı olan bir mekanizmaya sahip olan ve mevcut buluşta bortezomib ile sınırlandırılan en az bir madde ile kombinasyon halinde uygulandığında önemli ölçüde geliştirilebildiği bulunmuştur.

30

Ayrıca, ürünlerin aktivitesinin kullanılan doza bağımlı olması nedeniyle daha düşük dozların kullanılması ve toksisite olgusu azaltılırken aktivitenin artırılması mümkündür. Buluşa göre bir kombinasyonun geliştirilmiş etkinliği terapötik sinerjinin belirlenmesi ile gösterilebilir. Bir kombinasyon, maksimum tolere edilen dozda veya hayvan türlerinde

toksositeye ulaşamadığında test edilen en yüksek dozda tek başına kullanılan en iyi çalışma ajanına göre terapötik olarak üstün olması halinde terapötik sinerjiyi gösterir.

5 Bu etkinliğin miktarı, örneğin, aşağıdaki formüle göre belirlenen $\log_{10}$ hücre öldürme ile belirlenebilir:

$$\text{Log}_{10} \text{ hücre öldürme} = T - C_{(\text{gün})} / 3.32 \times T_d$$

10 burada T – C, kontrol grubunun (C) tümörleri ve tedavi edilen grubun (T) tümörlerinin önceden belirlenen bir değere (örneğin 1) ulaşması içinde gün içindeki medyan olan, tümör büyüme gecikmesini temsil eder ve Td, tümör hacminin kontrol hayvanlarında iki katına çıkması için gerekli olan gün içindeki zamanı temsil eder [T.H. Corbett et al., *Cancer*, **40**: 2660-2680 (1977); F.M. Schabel et al., *Cancer Drug Development*, Part B, *Methods in Cancer Research*, **17**: 3-51 , New York, Academic Press Inc. (1979)]. Bir
15 ürünün, $\log_{10}$ hücre öldürmenin 0.7'den daha büyük veya buna eşit olması halinde aktif olduğu düşünülür. Bir ürünün, $\log_{10}$ hücre öldürmenin 2.8'den daha büyük veya buna eşit olması halinde oldukça aktif olduğu düşünülür.

20 Kombinasyon, $\log_{10}$ hücre öldürme maksimum tolere edilen dozunda tek başına veya test edilen en yüksek dozda uygulanan en iyi bileşenin $\log_0$ hücre öldürme değerinden daha büyük olduğunda terapötik sinerjiyi gösterecektir.

Kombinasyonların solid tümörler üzerindeki etkinliği aşağıdaki şekilde deneysel olarak belirlenebilir:

25 Deneye tabi tutulan hayvanlar, genellikle fareler, subkütanöz olarak gün 0'da tümör hücreleri veya parçası ile tek taraflı veya iki taraflı olarak grefte edilir. Tümör taşıyan hayvanlar çeşitli tedavilere ve kontrollere tabi tutulmadan önce tümör boyutlarına dayanarak randomize edilir. Kemoterapi, tümörler tümör türüne bağlı olarak greftleme işleminden sonra önceden belirlenen bir boyuta ulaştığında başlar ve hayvanlar her
30 gün gözlenir. Farklı hayvan grupları, maksimum ağırlık kaybına ulaşılan ve daha sonra tam ağırlık geri kazanımı meydana gelene kadar günlük olarak tartılır. Gruplar daha sonra denemenin sonuna kadar bir haftada bir kez veya iki kez tartılır.

35 Tümörler, tümör yaklaşık olarak 750 mg'ye ulaşana kadar veya hayvan ölene kadar (bu durumda tümör 750 mg'ye ulaşmadan meydana gelmesi halinde) tümörün iki katına

çıkma zamanına bağlı olarak bir haftada 1 ila 5 kez ölçülür. Hayvanlar ötenazi veya ölümden hemen sonra otopsi yapılır.

Antitümör aktivitesi kaydedilen farklı parametrelere göre belirlenir.

5

Optimal dozlarında kullanılan hu38SB19 ve bortezomib kombinasyonları ile elde edilen sonuçlar buradan sonra örnekler olarak gösterilir.

10 Mevcut tarifname ayrıca bu nedenle buluşa göre kombinasyonları içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir.

15 Kombinasyonun oluşturduğu bileşimler, maksimum kombinasyon etkinliğini elde etmek amacıyla bir zaman periyodunda eş zamanlı olarak, yarı-eş zamanlı olarak, ayrı olarak veya ara verilerek uygulanabilir; her bir uygulamanın hızlı bir uygulama ile sürekli bir perfüzyon arasında devam süresinde değişkenlik göstermesi mümkündür. Spesifik olarak CD38'i tanıyan antikorun en az bir uygulaması ile bortezomibin en az bir uygulaması arasındaki zamanlama, yaklaşık olarak 1 ay veya daha az veya yaklaşık olarak 2 hafta veya daha az veya yaklaşık olarak 1 gün veya daha azdır.

20 Bir sonuç olarak mevcut buluşun amaçlarına yönelik olarak kombinasyonlar özel olarak bileşimlerin fiziksel birleşimi ile elde edilenler ile değil aynı zamanda bir zaman periyodunda eş zamanlı veya aralıklı olabilen ayrı bir uygulamaya izin verenler ile sınırlandırılmaz.

25 Tarifnameye göre bileşimler tercihen parental olarak uygulanabilen bileşimlerdir. Bununla birlikte bu bileşimler lokalize bölgeler terapiler durumunda oral olarak, subkütanöz olarak veya intraperitoneal olarak uygulanabilir.

30 Parental uygulamaya yönelik bileşimler genellikle, kullanım zamanında isteğe bağlı olarak gerekli olduğu kadar hazırlanabilen farmasötik olarak kabul edilebilir, steril solüsyonlar veya süspansiyonlardır. Aköz olmayan solüsyonlar veya süspansiyonların hazırlanmasına yönelik olarak zeytinyağı, susam yağı veya sıvı petrol gibi doğal bitkisel yağlar veya etil oleat gibi enjekte edilebilir organik esterler kullanılabilir. Steril aköz solüsyonlar su içinde bir ürün solüsyonundan oluşabilir. Aköz solüsyonlar, pH değerinin uygun şekilde ayarlanması ve solüsyonun örneğin yeterli bir sodyum klorid veya glukoz miktarı ile izotonik hale getirilmesi şartıyla intravenöz uygulama için uygundur.

35

Sterilizasyon işlemi, ısıtma yoluyla veya bileşimi olumsuz şekilde etkilemeyen herhangi bir diğer şekilde gerçekleştirilebilir. Kombinasyonlar ayrıca lipozomlar formunu veya siklodekstrinler veya polietilen glikoller olarak taşıyıcılar ile ilişkili formu olabilir.

- 5 Oral, subkütanöz veya intraperitoneal uygulamaya yönelik bileşimler tercihen aköz süspansiyonlar veya solüsyonlar olabilir.
- Buluşa göre kombinasyonlarda bileşenlerinin uygulanması bir zaman periyodunda eş zamanlı, ayrı veya aralıklı olabilir, hümanize anti-CD38 antikor miktarının kombinasyonun ağırlığınca %10 ila 90 arasında bulunması özellikle avantajlıdır, bu
- 10 bileşenin ilişkili maddenin yapısı, aranan etkinlik ve tedavi edilecek kanserin yapısına göre değişkenlik göstermesi mümkündür.

- Buluşa göre kombinasyonlar özellikle aşağıdakiler dahil (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) birkaç kanser türünün tedavisinde faydalıdır: karsinom ve
- 15 adenokarsinom, mesane, meme, kolon, baş ve boyun, prostat, böbrek, karaciğer, mide, serviks, tiroid ve deri karsinomları dahil ve skuamöz hücreli karsinom dahil; lenfoid soylu hematopoietik tümörler, multipl miyelom, lösemi, akut ve kronik lenfositik (veya lenfoid) lösemi, akut ve kronik lenfoblastik lösemi, B-hücreli lenfoma, T-hücreli lenfoma, Hodgkin olmayan lenfoma (örneğin Burkitt) dahil; miyeloid soylu hematopoietik
- 20 tümörler, akut ve kronik miyelojenöz (miyeloid veya miyelositik) lösemiler ve promiyelositik lösemi dahil; mezenkimal kökenli tümörler, fibrosarkom, osteosarkom ve rabdomiyosarkom dahil; merkezi ve periferik sinir sistemi tümörleri, astrositom, nöroblastom, gliyom ve schwannomlar dahil ve diğer tümörler, melanom, teratokarsinom, kserodermi pigmentosum, keratoakantom ve seminom dahil ve
- 25 CD38'in ifade edildiği henüz belirlenmediği diğer kanserler. Bunlar çoğunlukla, tarifnameye ait anti-CD38 antikorlarının benzersiz bir hareket mekanizmasına sahip olması nedeniyle lösemi, lenfoma ve yaygın şekilde kullanılan antikanser ajanlarına dirençli kanserlerin tedavi edilmesine yönelik faydalıdır.

- 30 Bir düzenlemede kombinasyonunun antitümör etkinliği yaklaşık %11-42 T/C'dir. T/C(%), tedavi edilenin Medyan tümör hacmi / kontrolün Medyan tümör hacmi X 100 olan oranıdır.

Diğer bir düzenlemede kombinasyonunun antitümör etkinliği yaklaşık %0-10 T/C'dir.

Dolayısıyla, buluşun bir açısı kanserin tedavisinde kullanıma yönelik yukarıdaki kombinasyonlardır. Diğer bir açıda, tarifname ayrıca kanserin tedavisine yönelik bir ilacın üretilmesine yönelik olarak yukarıdaki kombinasyonların kullanımını kapsar.

- 5 Burada açıklanan diğer bir düzenleme aşağıdaki unsurları içeren bir üretim maddesidir:
- a) bir ambalajlama materyali
 - b) spesifik olarak CD38'i tanıyan bir antikor ve en az bortezomibin bir kombinasyonu, burada söz konusu antikor apoptoz, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite (ADCC) ve kompleman bağımlı sitotoksosite (CDC) yoluyla
 - 10 bir CD38⁺ hücrelerini öldürebilir ve
 - c) bunun söz konusu kombinasyonunun kanserin tedavi edilmesine yönelik etkili olduğu belirten, söz konusu ambalajlama materyali içinde bulunan bir etiket veya kullanma talimatı.

15 **Örnek:**

Bu örnekte tümör büyüme inhibisyonuna yönelik buluşa ait bir anti-CD38 antikor/bortezomib kombinasyonunun etkinliği in vivo gösterilmiştir.

20 **Test Maddesi Uygulaması:**

- Hu38SB19 ve Bortezomib tedavileri hücre inokülasyonundan otuz dört gün sonra başlatılmıştır ve dozlar, dozlama öncesinde alınan son ölçümden belirlenen ayrı hayvanların vücut ağırlıklarına bağlı olarak hesaplanmıştır. PBS ve hu38SB19
- 25 antikorunun uygulaması intraperitoneal (IP) enjeksiyonu yoluyla ve bortezomib intravenöz (IV) enjeksiyon aracılığıyla 27 kalibre, ½ inç olan bir iğne ile donatılan 1.0 mL'lik bir şırınga kullanılarak kuyruk damarı vasıtasıyla gerçekleştirilmiştir.

Spesifik Çalışma Tasarımı:

- 30 NCI-H929 multipl miyelom subkütanöz ksenograft modeli fare başına 1×10^7 hücre olan subkütanöz enjeksiyon aracılığıyla dişi CB.17 SCID farelerde başlatılmıştır, 0.1 ml serum-içermeyen kültür ortamında süspanse edilmiştir.

- 35 Tümör hücre inokülasyonundan otuz-üç gün sonra, altmış-dört fare tümör hacmi

aracılığıyla 8 gruba (n=8) randomize edilmiştir. Tümör hacimleri 86.7 ila 355.2 (189.0 ± 74.3 , Medyan $\pm$ SD) mm^3 arasında olmuştur. Farelerin vücut ağırlıkları 17.2 ila 22.4 (19.4 ± 1.1 , Medyan $\pm$ SD) gram arasında olmuştur. Her gruptaki fareler kulaktaki bir delik ile tanımlanmıştır.

5

Tedavi grupları PBS kontrolü (200 μl /fare/tedavi), hu38SB19 antikoru (5.0 mg/kg/tedavi), bortezomib (1.0, 0.6 ve 0.4 mg/kg/tedavi) ve hu38SB19 ile üç kombinasyon grubu (5.0 mg/kg/tedavi) ve bortezomib (1.0, 0.6 ve 0.4 mg/kg/tedavi) içermiştir. PBS, hu38SB19 ve bortezomib bir hafta boyunca haftada iki kez uygulanmıştır (toplamda 2 tedavi boyunca günler 34 ve 37). Tedaviler tümör hücrelerinin inokülasyonu sonrasında 34'üncü günde başlatılmıştır.

10

15

Tümör hacimleri bir kaliper kullanılarak üç boyutlu olarak haftada bir ila iki kez ölçülmüştür. Tümör hacmi aşağıdaki formül kullanılarak mm^3 (veya mg) cinsinden ifade edilmiştir:

$$V = \text{Uzunluk} \times \text{Genişlik} \times \text{Yükseklik} \times \frac{1}{2}.$$

20

Vücut ağırlıkları test ajanı toksisitesinin yaklaşık bir indeksi olarak haftada iki kez ölçülmüştür. Tümör hacmi ve vücut ağırlığı Labcat yazılımı aracılığıyla belirlenmiştir ve kaydedilmiştir.

Sonuçlar:

25

hu38SB19 antikoru ve bortezomibin tek başına ve kombinasyon halinde anti-tümör aktivitesi, subkütanöz NCI-H929 tümör ksenogreftları, bir insan multipl miyelom modeli taşıyan dişi SCID farelerde değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki uç noktalar kullanılmıştır:

30

Toksosite, $\geq$ %20 vücut ağırlığı kaybı veya $\geq$ %10 ilaç ölümünü indükleyen dozajlarda belirtilmiştir,
Antitümör etkinliği aşağıdaki unsurun hesaplanması aracılığıyla belirlenmiştir:

$$T/C(\%) = \text{Tedavi edilenin medyan tümör hacmi} / \text{Kontrolün medyan tümör hacmi} \times 100,$$

burada bir $T/C \leq \%42$ durumu, anti-tümör aktivitesinin minimum seviyesidir. $T/C < \%10$ yüksek bir anti-tümör aktivitesi seviyesi olarak düşünülür;

5
$$\log_{10} \text{ hücre öldürme} = (\text{gün cinsinden } T-C \text{ değeri}) / (3.32 \times \text{gün cinsinden } T_d)$$

burada T, C ve T_d yukarıda tanımlandığı gibidir. Log hücre öldürme < 0.7 durumuna yönelik herhangi bir antitümör aktivitesi belirtilmemiştir.

- 10 Tümersüz Hayatta Kalanlar (TFS): çalışmanın bütün devam süresi (son tedaviden sonra >100 gün) boyunca el ile muayene sınırının (63 mg) altındaki tam regresyona karşılık gelir.

- 15 Terapötik Sinerjizm: bir kombinasyon, çalışmanın en iyi tek ajanından daha aktif olması halinde terapötik sinerjizme sahiptir.

Hu38SB19 antikoru tek başına 5.0 mg/kg/enjeksiyonda $\%41$ olan bir $\%T/C$ ile ve 0.5 olan bir $\log_{10}$ hücre öldürme ile marjinal anti-tümör aktivitesine sahip olmuştur (bakınız Tablo 1).

- 20 Benzer şekilde, bortezomib tek başına sırasıyla $\%45$ ve 75 olan T/C ve 0.1 ve 0.3 olan $\log_{10}$ hücre öldürme ile 0.4 ve 0.6 mg/kg/enjeksiyon olan dozlara yönelik inaktif olmuştur. 0.6 mg/kg/enjeksiyonda herhangi bir TFS gözlemlenmezken, tek bir TFS 0.4 mg/kg/enjeksiyon ile elde edilmiştir. Yalnızca, en yüksek dozla test edilen bortezomib
- 25 (1.0 mg/kg/enjeksiyon) bir şekilde elde edilen $\%15$ olan bir $\%T/C$ ve 2 TFS ile aktif olmuştur; ancak, $\log_{10}$ hücre öldürme yalnızca 0.6 olmuştur.

- Diğer yandan, hu38SB19 antikoru (5.0 mg/kg/enjeksiyon) ve bortezomib kombinasyonu en düşük dozlarda dahi aktiftir. Aslında, huSB3819'un 0.4 ve 0.6 mg/kg/enjeksiyon ile
- 30 uygulanması durumunda, $\%T/C$ sırasıyla $\%8.7$ ve 11 'dir. Her iki durumda, $\log_{10}$ hücre öldürme yaklaşık 1 (sırasıyla 0.9 ve 1.5 .) olmuştur ve 8 fareden 3 TFS kombinasyonlar ile elde edilmiştir.

Dolayısıyla, hu38SB19 antikoru (5 mg/kg/enjeksiyon) ve bortezomib (0.4 , 0.6 ve 1.0

mg/kg/enjeksiyon) kombinasyonu, çalışmanın en iyi tek ajanından (bortezomib) daha fazla aktivite göstermiştir.

5 hu38SB19 antikoru ve bortezomib kombinasyonunun terapötik sinerjizm gösterdiği sonucuna varılır.

Tablo I: SCID farelerinde implante edilen multipl miyelom NCI-H929'a karşı hu38SB19 ve bortezomib kombinasyonu

Ajan, yöntem	mg/kg/ Enjeksi yon cinsind en dozaj (toplam doz)	Gün cinsin den progra m	En düşük nokta a fare Gün başına cinsin % cinsin den			%T/ C	Gün cinsin den C	log T- öldür me	176'ı ncı günd e TFS	Açıklam alar	
			cinsin den ortala ma vücut ağırlığı kaybı (en düşük nokta günü)	den ortala ma vücut ağırlığı kaybı (en düşük nokta günü)	medya n tümörü n 750mg' ye ulaşma süresi						
PBS			*		62						
Hu38SB 19, IP	5 (10)	34, 37	*		92	41	30	0.5	2/8	Çok Aktif	Az
	1.0 (2.0)	34, 37	7.0 (d36)		99	15	37	0.6	2/8	Aktif	
Bortezo mib, IV	0.6 (1.2)	34, 37	0.6 (d40)		80	45	18	0.3	0/8	İnaktif	
	0.4 (0.8)	34, 37	0.8		69	74	7	0.1	1/8	İnaktif	

Ajan, yöntem	mg/kg/ Enjeksi yon cinsind en dozaj (toplam doz)	Gün cinsin den progra m	En düşük nokta a fare Gün başına cinsin % den		%T/ C	Gün cinsin den C	log hücre T- öldür me	176'ı ncı günd e TFS	Açıklam alar
			cinsin den ortala ma vücut ağırlığı kaybı (en düşük nokta günü) (d36)	den medya n tümörü n 750mg' ye ulaşma süresi					
Hu38SB 19, IP	5 (10) & 1.0 (2.0)	34, 37	7.5 (d36)	142	0	80	1.2	6/8	Oldukça Aktif
& bortezo mib,	5(10) & 0.6 (1.2)	34, 37	2.0 (d40)	156	11	94	1.5	3/8	Aktif
IV	5(10) & 0.4 (0.8)	34, 37	4.7 (d40)	122	8.7	60	0.9	3/8	Oldukça Aktif

sc. 1.0×10^7 hücre/fare implante edilen NCI-H929 tümör hücreleri. Tümörün iki katına çıkma süresi = 19.5 gün. Terapi başlangıcından medyan tümör boyutu= 153 -201 mg., T-C = tümör büyüme gecikmesi, TFS = tümörsüz hayatta kalanlar. Formülasyonlar: hu38SB19 = Ca^{2+} ve Mg^{2+} olmadan fosfat tamponlu salin, pH7.4, bortezomib = su içinde %5 glukoz.

DİZİ LİSTESİ

<110> SANOFI-AVENTIS

<120> SPESİFİK OLARAK CD38'İ TANIYAN ANTİKORLAR VE BORTEZOMİB
İÇEREN ANTİTÜMÖR KOMBİNASYONLARI

<130> FR2010-069 PCT

5

<160> 81

<170> PatentIn versiyon 3.3

<210> 1

< 211> 5

< 212> PRT

10

< 213> Mus sp.

<400> 1

Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 2

< 211> 17

15

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

20

< 211> 5

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

25

<210> 4

< 211> 15

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 4

30

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 5

< 211> 7

< 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 5
 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 5 <210> 6
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 6
 Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5
 10 <210> 7
 < 211> 5
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 7
 Asn Ser Gly Met Asn
 1 5
 <210> 8
 < 211> 17
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 8
 Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 9
 < 211> 5
 25 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 9
 Arg Gly Phe Val Tyr
 1 5
 <210> 10
 30 < 211> 15
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.

<400> 10
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 11
 < 211> 7
 5 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 11
 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 12
 10 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 12
 Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
 1 5
 15 <210> 13
 < 211> 5
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 13
 20 Asp Tyr Trp Met Gln
 1 5
 <210> 14
 < 211> 17
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 25 <400> 14
 Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 15
 < 211> 11
 < 212> PRT
 30 < 213> Mus sp.
 <400> 15
 Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 16
 < 211> 11
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 5 <400> 16
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
 1 5 10
 <210> 17
 < 211> 7
 < 212> PRT
 10 < 213> Mus sp.
 <400> 17
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
 1 5
 <210> 18
 < 211> 9
 15 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 18
 Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 19
 20 < 211> 5
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 19
 Gly Ser Trp Met Asn
 1 5
 25 <210> 20
 < 211> 17
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 20
 Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg
 1 5 10 15
 30 Asp
 <210> 21
 < 211> 10

< 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 21
 Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10
 5 <210> 22
 < 211> 11
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 22
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 10 <210> 23
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 15 <400> 23
 Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr
 1 5
 <210> 24
 < 211> 9
 < 212> PRT
 20 < 213> Mus sp.
 <400> 24
 Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 25
 < 211> 5
 25 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.
 <400> 25
 Ser Tyr Thr Leu Ser
 1 5
 <210> 26
 30 < 211> 17
 < 212> PRT
 < 213> Mus sp.

<400> 26

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

5

<210> 27

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 27

10

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

15

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29

< 211> 7

< 212> PRT

20

< 213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 30

< 211> 9

25

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 31

30

< 211> 5

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 31
 Asn Phe Gly Met His
 1 5
 <210> 32
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 32
 Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 33
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 33
 Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 15 <210> 34
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 34
 20 Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
 1 5 10
 <210> 35
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 25 <400> 35
 Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser
 1 5
 <210> 36
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> Mus sp.
 <400> 36
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 37

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus sp.

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 37

```

aac att gtg ctg acc aac tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg      48
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1      5      10      15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat      96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gln Ile Tyr
      20      25      30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aac cca gga cag cca ccc     144
Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
      35      40      45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc     192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala
      50      55      60

agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aac gag ttc acc ctc acc att gat     240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
      65      70      75      80

cct gtc gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat     288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
      85      90      95

gag gat cca ttc acg ttc ggc tgg ggg aac aag ttg gaa ata aaa cgg     336
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      100      105      110

```

10

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 38

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
 20 25 30

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
 85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

5

<210> 39

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220>

10

<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 39

gac att gta ctg acc aac tct cca gct tct tgg gct gtg tct cta ggg	48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
caq agg gcc acc ata tcc tgg aga gac agt gag agt gtt gct att tat	96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr	
20 25 30	
ggc aat agt ttt ctg aac tgg ttc caq caq aac ccg qga cag cca ccc	144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35 40 45	
aaa ctg ctg atc tat agt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc	192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50 55 60	
agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aac gac ttc acc ctg acc att aat	240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
65 70 75 80	
ccg gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat	288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn	
85 90 95	
gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg	336
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105 110	

<210> 40

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 40

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

<210> 41

<211> 324

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<220>

< 221> CDS

5

< 222> (1)..(324)

<400> 41

```

gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc acc tca gtt gga      48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1      5      10      15

gac agg gtc agc atc acc tgc cag gcc agt cag gat gtg agt act gtt      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20     25     30

gtg gcc tgg tat cca cag aaa cca gga cca tct cct aaa cga ctg att     144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
35     40     45

tac tgg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act gcc     192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50     55     60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt glg cag gat     240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65     70     75     80

gaa gac cag gca gtt tat taa tgt cag caa cat tat agt cct cag tac     288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85     90     95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg                       324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100    105

```

<210> 42

< 211> 108

10

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 42

```

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
35           40           45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65           70           75           80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100          105

```

<210> 43

<211> 324

5

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

10

<400> 43

```

gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc tgg tcc ada tca gtc gga      48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act ggt      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
20           25           30

gtt gcc tgg ttc cac cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att     144
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35           40           45

tat tgg gca tcc cac agg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc     192
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50           55           60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag ggt     240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65           70           75           80

gaa gac ctg gaa gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc aag     288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
85           90           95

```

aag ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
 100 105

324

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
 : 5 10 15

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

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

Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
 100 105

<210> 45

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 45

gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
 : 5 10 15

48

gac agg gtc agc atc acc tgc asg gcc agt cag gtt gtg ggt agt ggt
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30

96

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

144

5

10

15

```

tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc      192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
   50                      55                      60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
   65                      70                      75                      80

gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac      288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
                      85                      90                      95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg                      324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                      100                      105

```

<210> 46

< 211> 108

5

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 46

```

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
:      5                      10                      15

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
      50                      55                      60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      100                      105

```

<210> 47

10

< 211> 324

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<220>

< 221> CDS

15

< 222> (1)..(324)

<400> 47

```

gac att gtg atg acc aag tct cca aaa ttc atg tcc aca tca gta gga      48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1      5      10      15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag ggc agt cag aat gtg ggt act aat      96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
      20      25      30

gtt gcc tgg tat cca cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att     144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
      35      40      45

tat tgg ggg tcc tcc cgg tcc agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc     192
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
      50      55      60

agt gga tct ggg aca att ttc act ctg acc atc aac aat gtg cag tat     240
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
      65      70      75      80

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctg     288
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
      85      90      95

aag ttc ggc tgg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg                       324
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      100      105

```

<210> 48

<211> 108

5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 48

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1      5      10      15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20      25      30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
35      40      45

Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50      55      60

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100      105

```

<210> 49

10

<211> 342

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<220>

< 221> CDS

5 < 222> (1)..(342)

<400> 49

```

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag      48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct gag tat acc ctg aca agc tac      96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
          20           25           30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg     144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
          35           40           45

ggc tgg ata aac acc tcc act gga gaa cca acc tat gct gat gac ttt     192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
          50           55           60

aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt     240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
          65           70           75           80

ttg cag atc aac aac ctg aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tat     288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
          85           90           95

gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc aaa ggg act ctg gtc act gtc     336
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
          100          105          110

tct gca
Ser Ala

```

<210> 50

< 211> 114

10 < 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 50

```

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
          35           40           45

```

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala

<210> 51

<211> 342

5 <212> DNA

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(342)

10 <400> 51

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag atg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct gga tat acc ttc aca aac tct 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttc gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc cca ggg act ctg gta act gtc 336
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

tct gca 342
Ser Ala

<210> 52

<211> 114

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 52

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ala

5

<210> 53

< 211> 360

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<220>

10

< 221> CDS

< 222> (1)..(360)

<400> 53

cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15

tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct gga tac acc ttt act gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

```

ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc      192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
   50                      55                      60

aag ggc aag gcc aca ttg act ggg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac      240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
   65                      70                      75                      80

atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct ggg gtc tat tac tgt      288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                      85                      90                      95

gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa      336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
                      100                      105                      110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
                      115                      120

```

<210> 54

<211> 120

5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 54

```

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

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

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
   35           40           45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
   50           55           60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
   65           70           75           80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                      85                      90                      95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
                      100                      105                      110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
                      115                      120

```

<210> 55

10

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220>

< 221> CDS

< 222> (1)..(357)

<400> 55

```

cag gtc cag tta cag aag tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg ggc      48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1          5          10          15

tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc      96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
20        25        30

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att     144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35        40        45

gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc     192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50        55        60

agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac     240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65        70        75        80

atg cag ctg agc agc ctg acc tct gtg gac tct ggc gtc tat ttt tgt     288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85        90        95

tcg aga tgg ggg aca ttt acc cgg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc     336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100       105       110

acc act ctg aca gtc tcc tca                                         357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

```

5

<210> 56

< 211> 119

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

10

<400> 56

```

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

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

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35        40        45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50        55        60

```

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 57

<211> 351

5 <212> DNA

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(351)

10 <400> 57

gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctg tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

acc ctg tct tgg gtt ggc cag act cag gag acg agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa gcc acc act 336
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 58

<211> 117

< 212> PRT

< 213> Mus sp.

<400> 58

```

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

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

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
35      40      45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50      55      60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Cys Tyr Cys
85      90      95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100     105     110

Leu Thr Val Ser Ser
115

```

5

<210> 59

< 211> 360

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<220>

10

< 221> CDS

< 222> (1)..(360)

<400> 59

```

aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg      48
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15

acc egg aaa ctg tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt      96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20      25      30

gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc      144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45

gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg      192
Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val

```

50	55	60	
aaq ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc	240		
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe			
65 70 75 80			
ctg cca atg acc agt cta agg tct gag gac aag gcc atg tat tac tgt	288		
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
85 90 95			
qca aga tcc tac tat gat ttc qgg gcc tgg tct gct tcc tgg gcc cca	336		
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln			
100 105 110			
qgg act ctg gtc act gtc tct qca	360		
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala			
115 120			

<210> 60

<211> 120

5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 60

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

<210> 61

10

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

< 221> CDS

< 222> (1)..(324)

<400> 61

```

gat atc gta atg acc cag tcc ccc ctg agt atg agt acc tcc ctg gga      48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1      5      10      15

```

```

gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc      96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20     25     30

```

```

gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg cca tca ccc aga cgt ctg atc      144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35     40     45

```

```

tac tca gca tca tac cgt taa atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc      192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50     55     60

```

```

cct gcc gct gcc acc gat ttc acc ttt acc act agt tcc gtc cag gcc      240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65     70     75     80

```

```

gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac      288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85     90     95

```

```

act ttc ggg gga ggg act aag ctg gaa atc aaa cgt      324
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100    105

```

5

<210> 62

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Homo sapiens

10

<400> 62

```

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

```

```

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

```

```

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35     40     45

```

```

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50     55     60

```

```

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65     70     75     80

```

```

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

```

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 63

<211> 324

5 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

10 <400> 63

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

gtt gca tgg tat caa caa aag cca gcc caa tca ccc aqa cgg ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

tac tca gct tct taa cga taa atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Cys Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act acc tca tcc gta caa gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gta tat taa tgc cag caa cat tat tcc caa ccc tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 64

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

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile

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

<210> 65

<211> 360

5

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(360)

10

<400> 65

cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act	48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr	
1 5 10 15	
tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac	96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20 25 30	
tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc atg gag tgg att	144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt	192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
50 55 60	
caa ggc aag gca acc att act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac	240
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr	
65 70 75 80	
atg cat atg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt	288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc atg gat tac tgg ggc cag	336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln	
100 105 110	
ggc acc agt gtc acc atg agc agc	360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
115 120	

<210> 66

<211> 120

< 212> PRT

< 213> Homo sapiens

<400> 66

```

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

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

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35     40     45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50     55     60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65     70     75     80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100    105    110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115      120

```

5

<210> 67

< 211> 324

< 212> DNA

< 213> Homo sapiens

<220>

10

< 221> CDS

< 222> (1)..(324)

<400> 67

```

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc      48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
1      5      10      15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20     25     30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc     144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc     192

```

```

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50                      55                      60
acc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65                      70                      75                      80
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac      288
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85                      90                      95
acc ttt ggc ggc gga acc aag ctg gag atc aag cgt      324
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys Arg
100                      105

```

<210> 68

<211> 108

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

```

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

```

<210> 69

10

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

15

<222> (1)..(324)

<400> 69

```

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc      48

```

```

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

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gac tcc cag gtg gtg ggc tcc gac      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20      25      30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc      144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35      40      45

tcc tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc      192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
50      55      60

tcc gcc agc gcc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65      70      75      80

gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac      288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85      90      95

acc ttt gcc gcc gga aca aag ctg gag atc aag cgt      324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100      105

```

<210> 70

<211> 108

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

```

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
50      55      60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100      105

```

<210> 71

10

<211> 351

< 212> DNA

< 213> Homo sapiens

<220>

< 221> CDS

5

< 222> (1)..(351)

<400> 71

```

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc      48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1      5      10
tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac      96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20     25     30
acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg     144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35     40     45
gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg     192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50     55     60
aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac     240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65     70     75
ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt     288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85     90     95
acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag gcc acc aca     336
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100    105    110
ctg acc glg tcc tcc
Leu Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 72

< 211> 117

10

< 212> PRT

< 213> Homo sapiens

<400> 72

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20     25     30
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35     40     45

```

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

< 211> 36

5 < 212> DNA

< 213> Mus sp.

<400> 73

ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt ttggc 36

<210> 74

10 < 211> 32

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<400> 74

ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32

15 <210> 75

< 211> 32

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<220>

20 < 221> çeşitli_özellik

< 222> (1)..(32)

< 223> karışık bazlar aşağıdaki şekilde tanımlanır: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75

25 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

<210> 76

< 211> 35

< 212> DNA
 < 213> Mus sp.
 <220>
 < 221> çeşitli_özellik
 5 < 222> (1)..(35)
 < 223> karışık bazlar aşağıdaki şekilde tanımlanır: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T,
 K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
 <400> 76
 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35
 10 <210> 77
 < 211> 31
 < 212> DNA
 < 213> Mus sp.
 <220>
 15 < 221> çeşitli_özellik
 < 222> (1)..(31)
 < 223> karışık bazlar aşağıdaki şekilde tanımlanır: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T,
 K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
 <400> 77
 20 ggagctcgay attgtgmts a cmcarwctmc a 31
 <210> 78
 < 211> 46
 < 212> DNA
 < 213> Mus sp.
 25 <400> 78
 tatagagctc aagcttgat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc 46
 <210> 79
 < 211> 21
 < 212> DNA
 30 < 213> Mus sp.
 <400> 79
 atggagtcac agattcaggt c 21
 <210> 80
 < 211> 32

< 212> DNA

< 213> Mus sp.

<400> 80

ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

5

<210> 81

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Yapay

<220>

10

< 223> hümanize

<400> 81

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

15