



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월06일
 (11) 등록번호 10-1261887
 (24) 등록일자 2013년05월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2004-7014321
- (22) 출원일자(국제) 2003년03월12일
 심사청구일자 2008년03월12일
- (85) 번역문제출일자 2004년09월11일
- (65) 공개번호 10-2004-0095283
- (43) 공개일자 2004년11월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2003/002556
- (87) 국제공개번호 WO 2003/076631
 국제공개일자 2003년09월18일
- (30) 우선권주장
 10211088.3 2002년03월13일 독일(DE)
- (56) 선행기술조사문헌
 Oncogene, Vol.19, Pages 6550-6565 (2000.
 공개)*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 가니메드 파마슈티칼스 아게
 독일 55131 마인츠 프라일리히라트슈트라세 12
- (72) 발명자
 사힌우구르
 독일 55116 마인츠 필리프 폰 자베른 플라츠 1
 튀레시의즐렘
 독일 55116 마인츠 필리프 폰 자베른 플라츠 1
 코슬로브스키미카엘
 독일 50999 쾰른 로트데르베그 24
- (74) 대리인
 박장원

전체 청구항 수 : 총 55 항

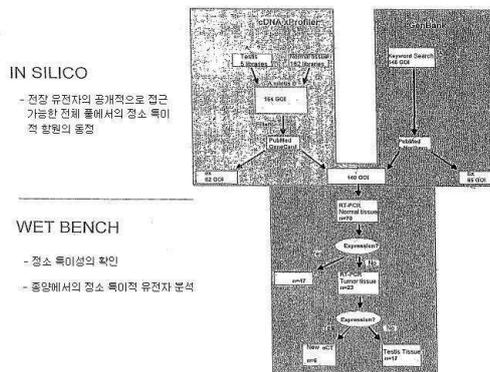
심사관 : 안규정

(54) 발명의 명칭 **종양에서 특이적으로 발현되는 유전자 산물 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 종양과 관련하여 발현되는 유전자 산물 및 이를 코딩하는 핵산의 동정에 관한 것이다. 본 발명은 상기 종양과 관련하여 발현하는 유전자 산물이 이상 발현하는 질병의 치료 및 진단에 관한 것이다. 본 발명은 또한 종양과 관련하여 발현되는 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드, 및 이들을 코딩하는 핵산에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

(i) (a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기 핵산 서열에 의하여 코딩되는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부와,

(b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,

(c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산

으로 이루어진 군 중에서 선택되는 핵산에 의하여 코딩되는 서열을 갖는 것인 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 6개 이상 포함하는 이의 일부,

(ii) 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 6개 이상 코딩하는 이의 일부,

(iii) 종양 관련 항원에 결합하는 항체,

(iv) 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산에 상보적인 안티센스 핵산,

(v) 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열을 6개 이상 포함하는 이의 일부를 발현하는 숙주 세포, 및

(vi) 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열을 6개 이상 포함하는 이의 일부와 HLA 분자 간의 분리된 복합체

로 이루어지는 군 중에서 선택된 한 가지 이상의 성분을 포함하는 암에 대한 백신화 (vaccination), 암에 대한 치료, 또는 이들 모두에 사용될 수 있는 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 (ii)의 핵산이 발현 벡터에 존재하는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 숙주 세포가 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 분비하는 것인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 숙주 세포가 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 HLA 분자를 추가적으로 발현하는 것인 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 숙주 세포가 상기 HLA 분자, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부, 또는 상기 HLA 분자와 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 모두 재조합적 방법으로 발현하는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 숙주 세포가 상기 HLA 분자를 내생적으로 발현하는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제1항, 제4항, 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 항원 제시 세포인 것인 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항체는 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 이들 항체의 단편인 것인 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 항체가 치료제 또는 진단제와 결합되어 있는 것인 약학 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥘반트, 또는 이들의 혼합물을 추가적으로 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 암은 폐종양, 유방 종양, 전립선 종양, 흑색종, 결장 종양, 결장 종양의 전이, 신장 세포암, 자궁 경부 암, 결장 암 또는 유방 암종인 것인 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제6항, 제8항, 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 종양 관련 항원이 SEQ ID NO: 22 내지 24, 58 내지 61, 81, 82로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열, 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산의 30개 이상의 서열을 포함하는 이들의 일부를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 14

(a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기 핵산 서열에 의하여 코딩되는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부와,

(b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,

(c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산

으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 서열을 갖는 종양 관련 항원을 사용하여, 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적인 발현을 특징으로 하는 질병의 진단을 위한 정보를 제공하기 위하여, 환자로부터 분리된 시료 중에서

(i) 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산 또는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 6개 이상 코딩하는 그 일부를 검출하는 것,

(ii) 종양 관련 항원 또는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 6개 이상 포함하는 그 일부를 검출하는 것,

(iii) 종양 관련 항원에 대한 항체를 검출하는 것,

(iv) 종양 관련 항원 또는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열을 6개 이상 포함하는 그 일부에 특이적인 세포 독성 또는 T 헬퍼 림프구를 검출하는 것 중 한 가지 이상을 포함하는,

(i) 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산,

(ii) 종양 관련 항원,

(iii) 상기 종양 관련 항원에 대한 항체, 및

(iv) 종양 관련 항원에 특이적인 세포 독성 또는 T 헬퍼 림프구 중 한 가지 이상을 검출하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 검출이

(i) 상기 생물학적 시료를 상기 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산 또는 그 일부, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부, 상기 항체 또는 상기 세포 독성 또는 T 헬퍼 림프구와 특이적으로 결합하는 제제와 접촉시키고,

(ii) 상기 제제와 상기 핵산 또는 그 일부, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부, 상기 항체 또는 상기 세포 독성 또는 T 헬퍼 림프구 간의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 핵산 또는 그 일부를 상기 핵산 또는 상기 그 일부에 특이적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드 프로브를 사용하여 검출하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 상기 종양 관련 항원 또는 상기 그 일부에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 검출하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 항체를 상기 항체에 특이적으로 결합하는 단백질 또는 펩타이드를 사용하여 검출하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

(a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기 핵산 서열에 의하여 코딩되는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부,

(b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,

(c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 서열을 갖는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 갖는 질병에 걸린 환자 또는 상기 질병에 걸린 것으로 의심되는 환자로부터 분리된 시료를 상기 질병이 퇴행중인지, 진행중인지 또는 시작되었는지를 측정하기 위하여

(i) 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 6개 이상 코딩하는 그 일부의 양,

(ii) 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 6개 이상 포함하는 그 일부의 양,

(iii) 종양 관련 항원에 결합하는 항체의 양,

(iv) 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열을 6개 이상 포함하는 그 일부와 MHC 분자 간의 복합체에 특이적인 세포 용해성 T 세포 또는 사이토카인 분비 T 세포의 양

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 한 가지 이상의 파라미터에 대하여 모니터링하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 핵산 또는 그 일부의 양을 상기 핵산 또는 그 일부에 특이적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드 프로브를 사용하여 모니터링하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부의 양을 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 모니터링하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 항체의 양을 상기 항체에 특이적으로 결합하는 단백질 또는 펩타이드를 사용하여 모니터링하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제16항 내지 제18항 및 제20항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드 프로브, 항체, 또는 단백질 또는 펩타이드를 검출 가능한 방법으로 표지하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제17항 또는 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항체는 모노클로날 항체, 키메라 항체 또는 인간화된 항체 또는 이들 항체의 단편인 것인 방법.

청구항 25

제14항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 질병은 암인 것인 방법.

청구항 26

제14항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 종양 관련 항원은 SEQ ID NO: 22-24, 58-61, 81, 82로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열, 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적 아미노산 서열을 30개 이상 포함하는 이들의 일부를 포함하는 것인 방법.

청구항 27

(a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기 핵산 서열에 의하여 코딩되는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부,

(b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,

(c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 서열을 가지는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 갖는 질병을 치료, 진단 또는 모니터링하기 위한 것으로서, 상기 종양 관련 항원에 결합하고 치료제 또는 진단제에 커플링되는 것이 특징인 항체.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체, 키메라 항체, 또는 인간화된 항체, 또는 이들 항체의 단편인 것인 항체.

청구항 29

(i) (a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기 핵산 서열에 의하여 코딩되는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부,

(b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,

(c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산으로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 서열을 갖는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적인 발현이 특징인 질병에 걸린 환자로부터 면역 반응성 세포를 함유하는 시료를 제공하는 것과,

(ii) 상기 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 6개 이상을 포함하는 그 일부에 대한 세포 용해성 또는 사이토카인 방출 T 세포의 생산에 유리한 조건 하에서, 상기 시료를 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 발현하는 숙주 세포와 접촉시키는 것

에 의하여 제조되어, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 발현하는 세포를 용해시키기 위하여 상기 환자 내로 도입되는,

종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적인 발현이 특징인 질병에 걸린 환자를 치료하기 위한 세포 용해성 T 세포 또는 사이토카인 방출 T 세포.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 숙주 세포가 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 HLA 분자를 재조합적으로 발현하는 것인 세포 용해성 T 세포 또는 사이토카인 방출 T 세포.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 숙주 세포가 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 HLA 분자를 내생적으로 발현하는 것인 세포 용해성 T 세포 또는 사이토카인 방출 T 세포.

청구항 32

(i) 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현이 특징인 질병과 관련하여 세포가 발현하는 핵산인,

(a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기

핵산 서열에 의하여 코딩되는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부,

(b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,

(c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산으로 이루어진 군 중에서 선택되는 핵산을 동정하는 것과,

(ii) 상기 핵산 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 6개 이상을 코딩하는 핵산의 일부를 포함하는 핵산을 사용하여 숙주 세포를 형질 감염시키는 것과,

(iii) 상기 형질 감염된 세포를 배양하여 상기 핵산을 발현시키는 것

에 의하여 제조되는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현이 특징인 질병을 갖는 환자를 치료하기 위한 형질 감염된 숙주 세포,

여기에서, 상기 형질 감염된 숙주 세포 또는 그의 추출물은 상기 질병과 관련된 환자의 세포에 대한 면역 반응을 증가시키기 위하여 환자 내로 도입된다.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 면역 응답이 B 세포 응답 또는 T 세포 응답을 포함하는 것인 형질 감염된 숙주 세포.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 면역 응답이 상기 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 아미노산 6개 이상의 서열을 포함하는 그 일부를 제시하는 숙주 세포에 특이적이거나, 또는 상기 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 아미노산 6개 이상의 서열을 포함하는 그 일부를 발현하는 환자의 세포에 특이적인 세포 용해성 또는 사이토카인 방출 T 세포의 생산을 포함하는 T 세포 응답인 것인, 형질 감염된 숙주 세포.

청구항 35

제29항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 비증식적인 것인 세포 용해성 T 세포 또는 사이토카인 방출 T 세포.

청구항 36

제32항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 비증식적인 것인 형질 감염된 숙주 세포.

청구항 37

제27항 또는 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 질병이 암인 것인 항체.

청구항 38

제29항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 질병이 암인 것인 세포 용해성 T 세포 또는 사이토카인 방출 T 세포.

청구항 39

제32항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 질병이 암인 것인 형질 감염된 숙주 세포.

청구항 40

제27항 또는 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 종양 관련 항원이 SEQ ID NO: 22 내지 24, 58 내지 61, 81, 82로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열, 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열 30개 이상을 포함하는 그 일부를 포함하는 것인 항체.

청구항 41

제29항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 종양 관련 항원이 SEQ ID NO: 22 내지 24, 58 내지 61, 81, 82로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열, 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열 30개 이상을 포함하는 그 일부를 포함하는 것인 세포 용해성 T 세포 또는 사이토카인 방출 T 세포.

청구항 42

제32항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 종양 관련 항원이 SEQ ID NO: 22 내지 24, 58 내지 61, 81, 82로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열, 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열 30개 이상을 포함하는 그 일부를 포함하는 것인 형질 감염된 숙주 세포.

청구항 43

- (a) SEQ ID NO: 20, 21, 54-57로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산,
- (b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,
- (c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 핵산.

청구항 44

SEQ ID NO: 23, 24, 58 내지 61로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된 폴리펩타이드 또는 단백질을 코딩하는 핵산.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 기재된 핵산을 포함하는 재조합 벡터.

청구항 46

제43항 또는 제44항에 기재된 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 47

제45항에 기재된 재조합 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 48

제43항에 기재된 핵산에 의하여 코딩되는 단백질 또는 폴리펩타이드.

청구항 49

SEQ ID NOs: 23, 24, 58 내지 61로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 구성된 단백질 또는 폴리펩타이드.

청구항 50

- (a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기 핵산 서열에 의하여 코딩되는 단백질 또는 폴리펩타이드의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부,
- (b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,
- (c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 핵산에 의하여 코딩되는 단백질 또는 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 항체.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 단백질 또는 폴리펩타이드가 SEQ ID NO: 22 내지 24, 58 내지 61, 81, 82로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열, 또는 상기 단백질 또는 폴리펩타이드의 연속적인 아미노산 서열 30개 이상을 포함하는 이의 일부를 포함하는 것인 항체.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체, 키메라 항체 또는 인간화된 항체 또는 이들 항체의 단편인 것인 항체.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 기재된 항체와 치료제 또는 진단제와의 콘주게이트.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 치료제 또는 진단제가 독소인 콘주게이트.

청구항 55

(a) SEQ ID NO: 19 내지 21, 54 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택된 핵산 서열로 구성된 핵산, 또는 상기 핵산 서열에 의하여 코딩되는 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산을 30개 이상 코딩하는 이의 일부,

(b) 핵산 (a)에 대하여 축퇴된 핵산과,

(c) 핵산 (a) 또는 (b)에 상보적인 핵산으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 서열을 갖는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 검출용 키트로서,

(i) 상기 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 6개 이상을 코딩하는 그 일부를 검출하기 위한 제제와,

(ii) 상기 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 6개 이상을 포함하는 그 일부를 검출하기 위한 제제와,

(iii) 상기 종양 관련 항원에 결합하는 항체를 검출하기 위한 제제와,

(iv) 상기 종양 관련 항원 또는 상기 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산 서열 6개 이상을 포함하는 그 일부와 MHC 분자 간의 복합체에 특이적인 T 세포의 검출을 위한 제제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 제제

를 1종 이상 포함하는 키트.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산의 검출을 위한 제제가 상기 핵산의 선택적인 증폭을 위한 핵산 분자인 키트.

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

- 청구항 64
삭제
- 청구항 65
삭제
- 청구항 66
삭제
- 청구항 67
삭제
- 청구항 68
삭제
- 청구항 69
삭제
- 청구항 70
삭제
- 청구항 71
삭제
- 청구항 72
삭제
- 청구항 73
삭제
- 청구항 74
삭제
- 청구항 75
삭제
- 청구항 76
삭제
- 청구항 77
삭제
- 청구항 78
삭제
- 청구항 79
삭제

- 청구항 80
삭제
- 청구항 81
삭제
- 청구항 82
삭제
- 청구항 83
삭제
- 청구항 84
삭제
- 청구항 85
삭제
- 청구항 86
삭제
- 청구항 87
삭제
- 청구항 88
삭제
- 청구항 89
삭제
- 청구항 90
삭제
- 청구항 91
삭제
- 청구항 92
삭제
- 청구항 93
삭제
- 청구항 94
삭제
- 청구항 95
삭제

- 청구항 96
삭제
- 청구항 97
삭제
- 청구항 98
삭제
- 청구항 99
삭제
- 청구항 100
삭제
- 청구항 101
삭제
- 청구항 102
삭제
- 청구항 103
삭제
- 청구항 104
삭제
- 청구항 105
삭제
- 청구항 106
삭제
- 청구항 107
삭제
- 청구항 108
삭제
- 청구항 109
삭제
- 청구항 110
삭제
- 청구항 111
삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 종양과 관련하여 발현되는 유전자 산물 및 이를 코딩하는 핵산의 동정, 상기 종양과 관련하여 발현하는 유전자 산물이 이상 발현하는 질병의 치료 및 진단, 및 종양과 관련하여 발현되는 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드, 및 이들을 코딩하는 핵산에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 통상적인 치료 방법의 완벽한 이용 및 학제적(interdisciplinary) 접근에도 불구하고, 암은 여전히 주요한 사인 중 하나이다. 보다 최근 치료 개념은 재조합 종양 백신 및 항체 요법과 같은 다른 특수한 방법을 사용하여 환자의 면역계를 전체적인 치료 개념에 통합시키는 것을 목적으로 한다. 이러한 방법의 성공을 위한 필수 조건은 그 작용 인자(effector)의 기능이 간접적으로 증진되는 환자의 면역계에 의하여 종양 특이적 또는 종양 관련 항원 또는 에피토프를 인식하는 것이다. 종양 세포는 이들의 기원인 비악성 세포와 생물학적으로 실질적으로 다르다. 이러한 차이점은 종양 발생 동안의 유전적 변형에 기인하며, 특히, 암 세포 내에서의 질적 또는 양적으로 변형된 분자 구조체의 형성을 또한 야기한다. 종양 잠복(harboring) 숙주의 특정 면역계에 의하여 인식되는 이러한 종류의 종양 관련 구조체를 종양 관련 항원(tumor-associated antigen)이라 칭한다. 종양 관련 항원의 특이적 인식은 두 개의 기능적으로 상호 연결된 단위인 세포성 및 체액성 메카니즘을 수반한다: CD4⁺ 및 CD8⁺ T 림프구가 MHC (major histocompatibility complex) 클래스 II 및 I 각각의 분자 상에 노출된 프로세싱된 항원을 인식하는 한편, B 림프구는 프로세싱되지 않은 항원에 직접 결합하는 순환 항체를 생산한다. 잠재적인 종양 관련 항원의 임상 치료적 중요성은 면역계에 의한 종양(neoplastic) 세포 상의 항원 인식이 세포 독성(cytotoxic) 작용 인자 메카니즘을 개시시키고, T 헬퍼 세포의 존재 하에서, 암 세포를 제거할 수 있다는 데 있다 (Pardoll, *Nat. Med.* 4:525-31, 1998). 따라서, 종양 면역학의 주요한 목적은 이들 구조체를 분자적으로 정의하는 것이다. 이들 항원의 분자적 특성은 오랜 기간동안 알려지지 않았었다. 적절한 클로닝 기술이 개발된 후에야, 세포독성 T 림프구 (CTL) (van der Bruggen 등, *Science* 254:1643-7, 1991)의 표적 구조체를 분석하거나 프로브로서 순환 자기 항체 (Sahin 등, *Curr. Opin. Immunol.* 9:709-16, 1997)를 사용함에 의하여 종양 관련 항원에 대하여 계통적으로 종양 cDNA 발현 라이브러리를 스크리닝하는 것이 가능해졌다. 이 때문에, cDNA 발현 라이브러리를 신선한 종양 조직으로부터 제작하고 적절한 시스템에서 단백질로서 재조합적으로 발현시켰다. 환자로부터 분리한 면역 작용 인자(immunoeffectors), 즉 종양 특이적 세포 용해(lysis) 패턴을 갖는 CTL 클론, 또는 순환 자기 항체를 사용하여 각각의 항체를 클로닝하였다.

[0003] 최근, 이러한 접근에 의하여 다수의 항원이 다양한 종양(neoplasias) 내에서 정의되었다. 여기에서, 암/정소 항

원(cancer/testis antigens, CTA) 종류가 매우 중요하다. CTA 및 이를 코딩하는 유전자 (cancer/testis genes 또는 CTG)가 이들의 특징적인 발현 패턴에 의하여 정의되어 있다 [Tureci et al, *Mol Med Today*. 3:342-9, 1997]. 이들은 정소와 생식 세포를 제외하고는 정상 조직에서 발견되지 않지만, 많은 인간 악성 종양 (malignoma)에서 종양형 특이적이지 않지만 매우 상이한 기원의 종양 실체에서 상이한 빈도로 발견된다 (Chen & Old, *Cancer J. Sci. Am.* 5:16-7, 1999). CTA에 대한 혈청 반응성 또한 건강한 대조군에서는 발견되지 않으며 종양 환자에서만 발견된다. 이러한 종류의 항원은, 특히 그 조직 분포 때문에, 면역 치료 계획에 특히 유용하며 통상적인 임상적 환자 연구에서 시험된다 (Marchand 등, *Int. J. Cancer* 80:219-30, 1999; Knuth 등, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 46:p46-51, 2000).

[0004] 그러나, 전술한 통상적인 방법으로 항원을 동정하는데 사용되는 프로브는 일반적으로 이미 암이 진행된 환자로부터 얻은 면역 작용 인자 (순환 자기항체 또는 CTL 클론)이다. 많은 데이터가 종양이, 예컨대, T 세포의 무감작화(anergization) 및 내성화(tolerization)를 야기할 수 있고, 질병의 진행 중에, 특히 효과적인 면역 인식을 일으킬 수 있는 이러한 특이성을 면역 작용 인자 레퍼토리로부터 상실시킨다는 것을 보여준다. 통상적인 환자 연구는 아직까지 상기 이미 발견되고 사용되는 종양 관련 항원의 실제 작용에 대한 어떠한 믿을 수 있는 증거도 얻지 못했다. 따라서, 자발적 면역 반응을 일으키는 단백질은 부적절한 표적 구조체라는 사실을 배제할 수 없다.

[0005] 발명의 요약

[0006] 본 발명은 암의 진단 및 치료를 위한 표적 구조체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0007] 본 발명에 있어서, 이러한 목적은 청구의 범위의 주된 내용에 의하여 달성된다.

[0008] 본 발명에 있어서, 종양과 관련하여 발현되는 항원 및 이를 코딩하는 핵산을 동정하고 제공하기 위한 계획을 추구한다. 이러한 계획은 일반적으로 성인 조직에서는 발현하지 않는(silent) 실질적으로 정소 특이적이고, 따라서 생식 세포 특이적인, 유전자가 종양 세포에서 이소적(ectopic)이고 금지된 방법으로 재활성화된다는 사실에 기초한다. 우선, 데이터 마이닝(data mining)에 의하여 모든 알려진 정소 특이적 유전자의 가능한 한 완벽한 목록을 얻은 후, 특이적 RT-PCR에 의한 발현 분석에 의하여 종양에서의 상기 유전자의 이상 활성화를 평가한다. 데이터 마이닝은 공지된 종양 관련 유전자 동정법 중 하나이다. 그러나, 통상적인 치료 계획에 있어서, 잔존 유전자가 종양 특이적이라는 전제하에서, 일반적으로 종양 조직 라이브러리로부터 정상 조직 라이브러리의 전사체(transcriptom)를 공제한다 (Schmitt 등, *Nucleic Acids Res.* 27:4251-60, 1999; Vasmatzis 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:300-4, 1998. Scheurle 등, *Cancer Res.* 60:4037-43, 2000).

[0009] 그러나, 보다 성공적인 것으로 판명된 본 발명의 개념은 모든 정소 특이적 유전자를 전자적으로 추출하고, 종양에서의 상기 유전자의 이소적 발현을 평가하기 위하여 데이터 마이닝을 이용하는 것에 기초한다.

[0010] 따라서, 하나의 측면에 있어서, 본 발명은 종양에서 특이적으로 발현하는 유전자를 동정하기 위한 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 공지의 서열 라이브러리("in silico")의 데이터 마이닝과 이어지는 실험실 시험("wet bench") 연구의 평가를 결합한 것이다.

[0011] 본 발명에 있어서, 두 가지의 상이한 바이오인포매틱 스크립트에 기초하는 결합된 방법은 암/정소 (CT) 유전자 종류의 새로운 구성원을 동정 가능하게 하였다. 이들은 단순히 정소 특이적, 생식 세포 특이적 또는 정자 특이적으로 이미 분류되어 있다. 이러한 유전자가 종양 세포에서 이상 활성화된다는 발견에 의하여 이들에 기능적 관련성을 갖는 실질적으로 신규한 특질이 부여될 수 있다. 본 발명에 있어서, 이들 종양 관련 유전자와 이에 의하여 코딩되는 유전자 산물을 면역원성 작용과 독립적으로 동정하고 제공하였다.

[0012] 본 발명에 따라서 동정된 상기 종양 관련 항원은 (a) SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74 및 85-88로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산 서열 또는 그 일부 또는 그 유도체를 포함하는 핵산, (b) 엄격한 조건 하에서 핵산 (a)와 혼성화하는 핵산, (c) 핵산 (a) 또는 (b)에 대하여 축퇴(degenerate)된 핵산 및 (d) 핵산 (a), (b) 또는 (c)에 상보적인 핵산으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 아미노산 서열을 갖는다. 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원은 SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74 및 85-88로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 아미노산을 갖는다. 보다 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원은 SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71, 75, 80-84 및 89-100으로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열 또는 그 일부 또는 그 유도체를 포함한다.

[0013] 본 발명은 개괄적으로 본 발명에 따라 동정된 종양 관련 항원 또는 그 일부, 이를 코딩하는 핵산 또는 상기 코

딩 핵산에 대하여 유도된 핵산 또는 본 발명에 따라 동정된 종양 관련 항원 또는 그 일부에 대하여 유도된 항체의 치료 및 진단에 있어서의 용도에 관한 것이다. 이러한 이용은 이들 항원, 기능적 단편, 핵산, 항체 등의 단독 뿐 아니라 이들 중 두 가지 이상의 조합과 관련있으며, 한 구체예에는 또한 진단, 치료 및 처치 대조군용의 다른 종양 관련 유전자와의 결합과 관련있다.

[0014] 치료 및/또는 진단을 위한 적합한 질병은 본 발명에 따라서 동정된 상기 종양 관련 항원 중 하나 이상이 선택적으로 발현되거나 비정상적으로 발현되는 질병이다.

[0015] 본 발명은 또한 종양 세포와 관련하여 발현되고 공지된 유전자의 변형된 스플라이싱 (스플라이스 변이체)에 의하여 생산되거나 대체적인(alternative) 오픈 리딩 프레임을 사용하는 변형된 번역(translation)에 의하여 생산되는 유전자 산물 및 핵산과 관련된 것이다. 상기 핵산은 서열 목록의 SEQ ID NO: 2-5, 20, 21, 31-33, 54-57 및 85-88에 따른 서열을 포함한다. 게다가, 상기 유전자 산물은 서열 목록의 SEQ ID NO: 7-13, 23, 24, 34-36, 58-61 및 89-100에 따른 서열을 포함한다. 본 발명의 스플라이스 변이체는 종양(neoplastic) 질병의 진단 및 치료를 위한 표적으로서 본 발명에 따라서 사용될 수 있다.

[0016] 예컨대,

[0017] - 다양한 전사 개시 부위의 사용,

[0018] - 추가적인 엑손의 사용,

[0019] - 단독 또는 두 개 이상의 엑손의 완전 또는 불완전한 스플라이싱,

[0020] - 돌연변이(새로운 공여체/수용체 서열의 생성 및 결실)에 의하여 변형된 스플라이스 조절 서열,

[0021] - 인트론 서열의 불완전한 제거와 같은 매우 다양한 메카니즘에 의하여 스플라이스 변이체가 생산된다.

[0022] 유전자의 변형된 스플라이싱에 의하여 변형된 전사체 서열(스플라이스 변이체)이 생긴다. 스플라이스 변이체의 변형된 서열 부위에서의 번역에 의하여 구조와 기능에 있어서 원래 단백질과 뚜렷하게 구별되는 변형된 단백질이 생성된다. 종양 관련 스플라이스 변이체는 종양 관련 전사체 및 종양 관련 단백질/항원을 생산할 수 있다. 이들은 종양 세포의 검출 및 종양의 치료 표적 모두를 위한 분자 표지로서 이용할 수 있다. 예컨대, 혈액, 혈청, 골수, 타액, 기관지 세척, 신체 분비 및 조직 생체 검사와 같은 종양 세포 검출을, 예컨대, 스플라이스 특이적 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 PCR 증폭에 의한 핵산 추출 후에, 본 발명에 따라서 수행할 수 있다. 본 발명에 있어서, 모든 서열 의존적 검출 시스템이 검출에 적합하다. 이들은, PCR과 별도로, 예컨대, 유전자 칩/마이크로어레이 시스템, 노던 블랏, RNase 보호 분석법 (RNase protection assays, RDA) 등이다. 모든 검출 시스템은 공통적으로 하나 이상의 스플라이스 변이체 특이적 핵산 서열과의 특이적 혼성화에 기초하여 검출한다는 특성을 갖는다. 그러나, 종양 세포는 또한 상기 스플라이스 변이체에 의하여 코딩되는 특정 에피토프를 인식하는 항체에 의하여 본 발명에 따라서 검출될 수 있다. 상기 항체는 상기 스플라이스 변이체에 특이적인 면역화 펩타이드를 사용하여 제조할 수 있다. 건강한 세포에서 우선적으로 생산되는 유전적 산물의 변이체와 뚜렷하게 구별되는 에피토프를 갖는 아미노산이 면역화에 특히 적합하다. 항체를 사용하는 종양 세포의 검출을 환자로부터 분리된 샘플 상에서 또는 정맥내 투여된 항체에 의한 화상 진단(imaging)으로서 수행할 수 있다. 진단 유용성 외에도, 새로운 또는 변형된 에피토프를 갖는 스플라이스 변이체는 면역 치료에 있어서 흥미있는 표적이다. 본 발명의 에피토프를 치료적 활성을 갖는 모노클로날 항체 또는 T 림프구의 표적화를 위하여 사용할 수 있다. 수동 면역치료에 있어서, 스플라이스 변이체 특이적 에피토프를 인식하는 항체 또는 T 림프구를 여기에 선택적으로 전달시킬 수 있다. 다른 항원의 경우에서와 같이, 이들 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드와 함께 표준 기술 (동물의 면역화, 재조합 항체의 분리를 위한 엄격한 방법)을 사용하여 항체를 또한 생성할 수 있다. 또는, 면역화를 위하여 상기 에피토프를 포함하는 올리고펩타이드 또는 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산을 사용하는 것이 가능하다. 에피토프 특이적 T 림프구의 생체외(*in vitro*) 또는 생체내(*in vivo*) 생성을 위한 다양한 기술이 공지되어 있고, 예컨대, Kessler JH, 등, 2001, Sahin 등, 1997에 상세하게 기재되어 있으며, 또한 스플라이스 변이체 특이적 에피토프를 포함하는 올리고펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 상기 올리고펩타이드 또는 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산을 사용하는 것에 기초한다. 스플라이스 변이체 특이적 에피토프를 포함하는 올리고펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산은 또한 능동 면역 치료 (백신화, 백신요법)에 있어서 약학적 활성 물질로서 사용될 수 있다.

[0023] 한 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원을 인식하고 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원 발현되거나 또는 비정상적으로 발현되는 세포에 대하여 우선적으로 선택적인 작용제(agent)를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 구체예에 있어서, 상기 작용제는 세포 사멸의 유도, 세포 성장의 감소, 사

이토카인의 분비 또는 세포막의 손상을 야기하며, 바람직하게는 종양 억제 활성을 갖는다. 다른 구체예에 있어서, 상기 작용제는 상기 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산과 선택적으로 혼성화하는 안티센스 핵산이다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 작용제는 종양 관련 항원에 선택적으로 결합하는 항체, 특히, 상기 종양 관련 항원에 선택적으로 결합하는 보체 활성화된(complement-activated) 항체이다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 작용제는 두 가지 이상의 작용제를 포함하며, 각각의 작용제는 상이한 종양 관련 항원을 인식하고, 상기 항원 중 적어도 하나는 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원이다. 인식이 반드시 상기 항원의 발현 또는 활성의 억제를 직접적으로 수반할 필요는 없다. 본 발명의 이러한 측면에 있어서, 선택적으로 종양에 한정된 상기 항원은 이러한 특정 위치에 대한 보충 작용 인자 메카니즘의 표지로서의 역할을 한다. 바람직한 예에 있어서, 상기 작용제는 HLA 분자 상의 항원을 인식하고 이러한 방법으로 표지된 세포를 용해시키는 세포독성 T 림프구이다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 작용제는 종양 관련 항원에 선택적으로 결합하여 상기 세포에 천연 또는 인공 작용 인자 메카니즘을 보충시키는 항체이다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 작용제는 상기 항원을 특이적으로 인식하는 다른 세포의 작용 인자 기능을 증진시키는 T 헬퍼 림프구이다.

[0024] 한 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원의 활성 또는 발현을 억제하는 작용제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직한 예에 있어서, 상기 작용제는 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산과 선택적으로 혼성화하는 안티센스 핵산이다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 작용제는 종양 관련 항원에 선택적으로 결합하는 항체이다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 작용제는 두 가지 이상의 작용제를 포함하며, 상기 각각의 작용제는 상이한 종양 관련 항원의 활성 또는 발현을 선택적으로 억제하는 것이고, 상기 항원 중 적어도 하나 이상은 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원이다.

[0025] 또한, 본 발명은 투여시 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원 유래의 펩타이드 에피토프와 HLA 분자 간의 복합체의 양을 선택적으로 증가시키는 작용제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 작용제는 (i) 종양 관련 항원 또는 그 일부, (ii) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산, (iii) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 발현시키는 숙주 세포, 및 (iv) 상기 종양 관련 항원 유래의 펩타이드 에피토프와 MHC 분자 간의 분리된 복합체로 이루어진 군 중에서 선택된 한 가지 이상의 성분을 함유한다. 한 구체예에 있어서, 상기 작용제는 두 가지 이상의 작용제를 포함하며, 상기 각각의 작용제는 MHC 분자와 상이한 종양 관련 항원의 펩타이드 에피토프 간의 복합체의 양을 선택적으로 증가시키는 것이고, 상기 항원 중 적어도 하나는 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원이다.

[0026] 또한, 본 발명은 (i) 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원 및 그 일부, (ii) 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산, (iii) 본 발명에 따라 동정된 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 항체, (iv) 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산과 특이적으로 혼성화하는 안티센스 핵산, (v) 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원 또는 그 일부를 발현시키는 숙주 세포, 및 (vi) 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원 또는 그 일부와 HLA 분자 간의 분리된 복합체로 이루어진 군 중에서 선택된 한 가지 이상의 성분을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0027] 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산이 발현 벡터 내에 프로모터와 기능적으로 연결되어 상기 약학 조성물 내에 포함될 수 있다.

[0028] 본 발명의 약학 조성물에 존재하는 숙주 세포는 종양 관련 항원 또는 그 일부를 분비하고 이를 표면 상에 발현시키거나, 상기 종양 관련 항원 또는 상기 그 일부에 결합하는 HLA 분자를 추가적으로 발현시킬 수 있다. 한 구체예에 있어서, 상기 숙주 세포는 HLA 분자를 내생적으로 발현시킨다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 숙주 세포는 HLA 분자 및/또는 종양 관련 항원 또는 그 일부를 재조합적 방법으로 발현시킨다. 상기 숙주 세포는 비증식적인 것이 바람직하다. 바람직한 예에 있어서, 상기 숙주 세포는 항원 제시(antigen-presenting) 세포, 특히 수지상 세포(dendritic cell), 단핵 세포 또는 대식 세포(macrophage)이다.

[0029] 본 발명의 약학 조성물에 존재하는 항체는 모노클로날 항체일 수 있다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체 또는 인간화된 항체, 천연 항체 또는 합성 항체의 단편이며, 이들 모두는 조합적 기술에 의하여 생산할 수 있다. 상기 항체는 치료 또는 진단에 유용한 작용제와 결합될 수 있다.

[0030] 본 발명의 약학 조성물에 존재하는 안티센스 핵산은, 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산에 인접한 뉴클레오타이드 6 내지 50 개의 서열, 특히, 10 내지 30 개, 15 내지 30 개 및 20 내지 30 개의 서열을 포함할 수 있다.

[0031] 또 다른 구체예에 있어서, 본 발명의 약학 조성물에 의하여 직접 또는 핵산 발현현을 통하여 제공되는 종양 관

련 항원, 또는 그 일부가 세포 표면의 MHC 분자와 결합하고, 상기 결합은 세포 독성 반응을 유발시키거나 및/또는 사이토카인 방출을 유도하는 것이 바람직하다.

[0032] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 양립 가능한 담체 및/또는 아췌반트를 함유할 수 있다. 상기 아췌반트는 사포닌, GM-CSF, CpG 뉴클레오타이드, RNA, 사이토카인 또는 케모카인 중에서 선택될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 종양 관련 항원의 선택적 발현 또는 비정상적 발현 특징을 갖는 질병의 치료에 사용되는 것이 바람직하다. 바람직한 예에 있어서, 상기 질병은 암이다.

[0033] 또한, 본 발명은 한 가지 이상의 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특징을 갖는 질병의 진단 방법 또는 치료 방법과 관련된 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료는 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0034] 한 측면에 있어서, 상기 발명은 본 발명에 의하여 동정되는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특징을 갖는 질병의 진단 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 환자로부터 분리된 생물학적 시료 내에서 (i) 상기 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산 또는 그 일부의 검출 및/또는 (ii) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부의 검출 및/또는 (iii) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 대한 항체의 검출 및/또는 (iv) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 특이적인 세포 독성 또는 T 헬퍼 림프구의 검출을 포함한다. 구체예에 있어서, 검출은 (i) 상기 생물학적 시료를 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부, 상기 항체 또는 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 특이적인 세포 독성 또는 T 헬퍼 림프구에 특이적으로 결합하는 작용제와 접촉시키고 (ii) 상기 작용제와 상기 핵산 또는 그 일부, 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부, 상기 항체 또는 상기 세포독성 또는 T 헬퍼 림프구 간의 복합체 형성을 검출하는 것을 포함한다. 구체예에 있어서, 상기 질병은 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 가지며, 그 검출은 상기 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 두 가지 이상의 핵산의 검출, 상기 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원 또는 그 일부의 검출, 상기 두 가지 이상의 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 두 가지 이상의 항체의 검출 또는 상기 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원에 특이적인 두 가지 이상의 세포 독성 또는 T 헬퍼 림프구의 검출을 포함한다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 환자로부터 분리한 생물학적 시료를 유사한 정상 생물학적 시료와 비교한다.

[0035] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 갖는 질병의 퇴축(regression), 경과 또는 발병의 결정 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 (i) 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산의 양, (ii) 종양 관련 항원 또는 그 일부의 양, (iii) 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 항체의 양, 및 (iv) 종양 관련 항원 또는 그 일부와 MHC 분자 간의 복합체에 특이적인 세포 용해 T 세포 또는 T 헬퍼 세포의 양으로 이루어진 군 중에서 선택된 한 가지 이상의 파라미터에 대하여, 상기 질병을 앓고 있거나 상기 질병에 걸릴 가능성이 높은 환자로부터 얻은 시료를 모니터링하는 것을 포함한다. 상기 방법은 상기 파라미터를 첫 번째 시점의 첫 번째 시료에서 측정하고, 두 번째 시점의 또 다른 시료에서 측정하는 것을 포함하며, 상기 두 시료를 비교함으로써 병의 경과를 결정한다. 구체예에 있어서, 상기 질병은 두 가지 이상의 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현의 특성을 갖는 것이며, 모니터링은 (i) 상기 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원을 코딩하는 두 가지 이상의 핵산 또는 그 일부의 양, 및/또는 (ii) 상기 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원 또는 그 일부의 양, 및/또는 (iii) 상기 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 두 가지 이상의 항체의 양, 및/또는 (iv) 상기 두 가지 이상의 서로 다른 종양 관련 항원 또는 그 일부와 MHC 분자 간의 복합체에 특이적인 두 가지 이상의 세포 용해성 T 세포 또는 T 헬퍼 세포의 양을 모니터링하는 것을 포함한다.

[0036] 본 발명에 있어서, 핵산 또는 그 일부의 검출 또는 핵산 또는 그 일부의 모니터링은 상기 핵산 또는 그 일부에 특이적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드 프로브를 사용하여 수행하거나, 상기 핵산 또는 상기 그 일부를 선택적으로 증폭시킴으로써 수행할 수 있다. 구체예에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드 프로브는 상기 핵산의 인접 뉴클레오타이드 6 내지 50 개의 서열, 특히 10 내지 30 개, 15 내지 30 개 및 20 내지 30 개의 서열을 포함한다.

[0037] 구체예에 있어서, 검출하고자 하는 종양 관련 항원 또는 그 일부는 세포내 또는 세포 표면에 존재한다. 본 발명에 있어서, 종양 관련 항원 또는 그 일부의 검출 또는 종양 관련 항원 또는 그 일부의 양의 모니터링은 상기 종양 관련 항원 또는 상기 그 일부에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 수행할 수 있다.

[0038] 또 다른 구체예에 있어서, 검출하고자 하는 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부는 MHC 분자, 특히 HLA 분자와의 복합체 형태로 존재한다.

- [0039] 본 발명에 있어서, 항체의 검출 또는 항체의 양의 모니터링은 상기 항체에 특이적으로 결합하는 펩타이드 또는 단백질을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0040] 본 발명에 있어서, 항원 또는 그 일부와 MHC 분자 간의 복합체에 특이적인 세포 용해성 T 세포 또는 T 헬퍼 세포의 검출 또는 세포 용해성 T 세포 또는 T 헬퍼 세포의 양의 모니터링은 상기 항원 또는 그 일부와 MHC 분자 간의 복합체를 제시하는 세포를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0041] 검출 및 모니터링에 사용되는 상기 폴리뉴클레오타이드 프로브, 항체, 단백질 또는 펩타이드 또는 세포는 탐지 가능한 방법으로 표지되는 것이 바람직하다. 구체예에 있어서, 상기 탐지 가능한 표지로는 방사성 표지 또는 효소 표지가 있다. MHC와 종양 관련 항원 또는 그 일부와의 복합체를 사용하는 특이적 자극에 의하여 유발되는 T 림프구의 세포 독성 활성, 사이토카인 생산 및 증식을 탐지함으로써 의하여 T 림프구를 추가적으로 검출할 수 있다. T 림프구는 또한 재조합 MHC 분자 또는 한 가지 이상의 종양 관련 항원의 특정 면역원성 단편이 로딩되어 있고 특이적 T 세포 수용체를 접촉시킴으로써 특이적 T 림프구를 동정할 수 있는 두 가지 이상의 MHC 분자의 복합체를 통하여 검출할 수 있다.
- [0042] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적인 발현 특성을 갖는 질병의 치료, 진단 또는 모니터링 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 항체를 치료제 또는 진단제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 상기 항체는 모노클로날 항체일 수 있다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체 또는 인간화된 항체 또는 천연 항체의 단편이다.
- [0043] 본 발명은 또한 본 발명에 따라 동정되는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 갖는 질병을 앓는 환자의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 (i) 상기 환자로부터 면역 반응성 세포를 포함하는 시료를 추출하고, (ii) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 대항하는 세포 용해성 T 세포의 생산에 유리한 조건 하에서, 상기 시료를 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 발현하는 숙주 세포와 접촉시키고 (iii) 세포 용해성 T 세포를 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 발현하는 세포를 용해시키기 위해 적절한 양으로 환자에 도입시키는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 종양 관련 항원에 대항하는 세포 용해성 T 세포의 T 세포 수용체를 클로닝하는 것과 관련된 것이다. 상기 수용체는 다른 T 세포로 전달될 수 있고, 이에 따라서 상기 T 세포는 원하는 특이성을 수여받게 되고, (iii) 단계에 의하여 환자내로 도입될 수 있다.
- [0044] 한 구체예에 있어서, 상기 숙주 세포는 HLA 분자를 내생적으로 발현한다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 숙주 세포는 HLA 분자 및/또는 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 재조합적으로 발현한다. 상기 숙주 세포는 비증식적인 것이 바람직하다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 숙주 세포는 항원 제시 세포, 특히 수지상 세포, 단핵 세포 또는 대식 세포이다.
- [0045] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 갖는 질병을 앓는 환자의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 (i) 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원을 코딩하고 상기 질병과 관련된 세포에 의하여 발현되는 핵산을 동정하고, (ii) 상기 핵산 또는 그 일부로 숙주 세포를 형질 감염 (transfection)시키고, (iii) 상기 형질 감염된 숙주 세포를 배양하여 상기 핵산을 발현시키고 (형질 감염률이 높은 경우, 이 단계는 필수적이지 않다), (iv) 상기 숙주 세포 또는 이의 추출물을 상기 질병과 관련된 환자의 세포와의 면역 응답을 증가시키기에 적절한 양으로 상기 환자에게 도입시키는 것을 포함한다. 상기 방법은 상기 동정된 MHC 분자를 발현하고 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 제시하는 숙주 세포를 사용하여 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 제시하는 MHC 분자를 동정하는 것을 포함한다. 상기 면역 응답은 B 세포 응답 또는 T 세포 응답을 포함할 수 있다. 또한, T 세포 응답은 종양 관련 항원 또는 그 일부를 제시하는 숙주 세포에 특이적이거나 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 발현하는 환자의 세포에 특이적인 세포 용해성 T 세포 또는 T 헬퍼 세포의 생산을 포함한다.
- [0046] 본 발명은 또한 본 발명에 따라서 동정되는 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 갖는 질병의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 (i) 상기 종양 관련 항원을 비정상적 양으로 발현하는 환자로부터 얻은 세포를 동정하고, (ii) 상기 세포 시료를 분리하고, (iii) 상기 세포를 배양하고, (iv) 상기 세포를 상기 세포에 대한 면역 응답을 유발하기에 적절한 양으로 환자에게 도입시키는 것을 포함한다.
- [0047] 본 발명에서 사용되는 숙주 세포는 비증식적이거나 비증식적으로 되는 것이 바람직하다. 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적 발현 특성을 갖는 질병은 특히 암이다.
- [0048] 본 발명은 또한 (a) SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 39, 54-57, 62, 63 및 85-88으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산 서열, 그 일부 또는 그 유도체를 포함하는 핵산, (b) 엄격한 조건 하에서 핵산 (a)와 혼성화하는 핵

산, (c) 핵산 (a) 또는 (b)에 대하여 축퇴된 핵산, (d) 핵산 (a), (b) 또는 (c)에 상보적인 핵산으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 관한 것이다. 본 발명은 또한 SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64, 65 및 89-100로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열, 그 일부 또는 그 유도체를 포함하는 폴리펩타이드 또는 단백질을 코딩하는 핵산에 관한 것이다.

- [0049] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명이 핵산의 프로모터 서열에 관한 것이다. 이들 서열은 바람직하게는 발현 벡터 내에서 다른 유전자와 기능적으로 연결되어 있어서 적절한 세포 내에서 상기 유전자의 선택적인 발현을 보장할 수 있다.
- [0050] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 재조합 핵산 분자, 특히 DNA 또는 RNA 분자에 관한 것으로, 상기 핵산 분자는 본 발명의 핵산을 포함한다.
- [0051] 본 발명은 또한 본 발명의 핵산 또는 본 발명의 핵산을 포함하는 재조합 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.
- [0052] 상기 숙주 세포는 또한 HLA 분자를 코딩하는 핵산을 포함할 수 있다. 일례에 있어서, 숙주 세포는 HLA 분자를 내생적으로 발현한다. 또 다른 구체예에 있어서, 숙주 세포는 HLA 분자 및/또는 본 발명의 핵산 또는 그 일부를 재조합적으로 발현시킨다. 상기 숙주 세포는 비증식적인 것이 바람직하다. 바람직한 예에 있어서, 상기 숙주 세포는 항원 제시 세포, 특히 수지상 세포, 단핵 세포 또는 대식 세포이다.
- [0053] 또 다른 구체예에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정된 핵산과 혼성화하고 유전자 프로브 또는 "안티센스" 분자로서 사용될 수 있는 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명에 따라서 동정된 핵산 또는 그 일부와 혼성화하는 올리고뉴클레오타이드 프라이머 또는 응답력 있는 (competent) 시료의 형태로 핵산 분자를 사용하여 본 발명에 따라서 동정된 상기 핵산과 상동인 핵산을 찾을 수 있다. PCR 증폭, 서던 및 노던 혼성화를 이용하여 상동인 핵산을 찾을 수 있다. 혼성화는 낮은 수준의 엄격한 조건하에서 수행될 수 있으며, 중간 수준의 엄격한 수준에서 수행되는 것이 보다 바람직하고, 매우 엄격한 조건에서 수행되는 것이 가장 바람직하다. 본 발명에서 "엄격한 조건 (stringent conditions)"이라 함은 폴리뉴클레오타이드 간의 특이적 혼성화를 가능하게 하는 조건을 의미하는 것이다.
- [0054] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 (a) SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 39, 54-57, 62, 63 및 85-88로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산 서열, 그 일부 또는 그 유도체를 포함하는 핵산, (b) 엄격한 조건 하에서 핵산 (a)와 혼성화하는 핵산, (c) 핵산 (a) 또는 (b)에 대하여 축퇴된 핵산, (d) 핵산 (a), (b) 또는 (c)과 상보적인 핵산으로 이루어진 군 중에서 선택된 핵산에 의하여 코딩되는 폴리펩타이드 또는 단백질에 관한 것이다. 바람직한 예에 있어서, 본 발명은 SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64, 65 및 89-100로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열, 그 일부 또는 그 유도체를 포함하는 폴리펩타이드 또는 단백질에 관한 것이다.
- [0055] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원의 면역원성 단편에 관한 것이다. 상기 단편은 인간 HLA 수용체 또는 인간 항체에 결합하는 것이 바람직하다. 본 발명의 단편은 6 개 이상, 특히 8 개 이상, 10 개 이상, 12 개 이상, 15 개 이상, 20 개 이상, 30 개 이상 또는 50 개 이상의 아미노산을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0056] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 작용제에 관한 것이다. 바람직한 예에 있어서, 상기 작용제는 항체이다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체, 인간화 항체 또는 조합적 기술에 의하여 생산된 항체이거나 항체의 단편이다. 또한, 본 발명은 (i) 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원 또는 그 일부와 (ii) 상기 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원 또는 그 일부가 결합하는 MHC 분자의 복합체에 선택적으로 결합하는 항체에 관한 것이며, 상기 항체는 단독으로 존재하는 (i) 또는 (ii)에는 결합하지 않는다. 본 발명의 항체는 모노클로날 항체일 수 있다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체 또는 인간화된 항체 또는 천연 항체의 단편이다.
- [0057] 본 발명은 본 발명의 항체 또는 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 본 발명의 작용제와 치료제 또는 진단제와의 콘주게이트에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료제 또는 진단제는 독소이다.
- [0058] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원의 발현 또는 비정상적인 발현을 탐지하기 위한 키트에 관한 것으로, 상기 키트는 (i) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산, (ii) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부, (iii) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부에 결합하는 항체, 및/또는 (iv) 상기 종양 관련 항원 또는 그 일부와 MHC 분자와의 복합체에 특이적인 T 세포의 검출을 위한 작용제를

포함한다. 일례에 있어서, 상기 핵산 또는 그 일부의 검출을 위한 작용제는 상기 핵산을 선택적으로 증폭시키기 위한 핵산 분자이며, 상기 핵산의 인접 뉴클레오타이드 6 내지 50 개, 특히, 10 내지 30 개, 15 내지 30 개 및 20 내지 30 개의 서열을 포함하는 것이다.

발명의 상세한 설명

- [0059] 본 발명은 종양 세포에서 선택적으로 발현되거나 이상 발현되고, 종양 관련 항원인 유전자를 기재한다.
- [0060] 본 발명에 있어서, 이들 유전자 또는 그 유도체는 치료적 접근을 위한 우선적 표적 구조체이다. 개념적으로, 상기 치료적 접근은 선택적으로 발현된 종양 관련 유전자 산물의 활성을 억제하는 것을 목적으로 한다. 이는, 상기 각각의 선택적 이상 발현이 종양 병원성에 기능적으로 중요하고 그 연결이 해당 세포의 선택적 손상에 의하여 이루어지는 경우에 있어서, 유용하다. 다른 치료 개념은 종양 세포에 대하여 선택적으로 세포 손상 잠재성을 갖는 작용 인자 메카니즘을 보충하는 표지로서의 종양 관련 항원을 계획한다. 이 때, 상기 표적 분자 자체의 기능 및 종양 발달에 있어서의 그의 역할은 전적으로 관계가 없다.
- [0061] 본 발명에 있어서, 핵산의 "유도체 (derivative)"는 상기 핵산 내에 단일 또는 다수의 뉴클레오타이드 치환, 결실 및/또는 부가가 존재하는 것을 의미한다. 또한, 상기 유도체라 함은 또한 뉴클레오타이드 염기, 당 또는 포스페이트 상에서의 핵산의 화학적 유도체화를 포함한다. 상기 유도체라 함은 또한 자연 발생적이지 않은 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함하는 핵산을 포함한다.
- [0062] 본 발명에 있어서, 핵산은 디옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA)인 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서, 핵산은 게놈 DNA, cDNA, mRNA, 재조합적으로 생산되고 화학적으로 합성된 분자들을 포함한다. 본 발명에 있어서, 핵산은 단일가닥 또는 이중 가닥 및 선형 또는 공유적으로 형성된 환상의 단편 분자의 형태로서 존재할 수 있다.
- [0063] 본 발명에 기재된 상기 핵산은 분리된 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서, 상기 "분리된 핵산(isolated nucleic acid)"이라 함은 핵산이 (i) 예컨대, 증합효소 연쇄 반응(PCR)에 의하여, 생체외(*in vitro*) 증폭되거나, (ii) 클로닝에 의하여 재조합적으로 생산되거나, (iii) 예컨대, 절단 및 겔-전기영동 분획에 의하여, 정제되거나, (iv) 예컨대 화학 합성에 의하여 합성된 것임을 의미한다. 분리된 핵산은 재조합 DNA 기술에 의한 조작에 사용 가능한 것이다.
- [0064] 두 핵산 서열이 서로 혼성화 가능하고 다른 하나와 안정된 이중 나선 구조를 형성할 수 있는 경우, 하나의 핵산이 다른 하나의 핵산에 대하여 상보적이라고 하며, 이 때, 상기 혼성화는 폴리뉴클레오타이드 간의 특이적 혼성화를 가능하게 하는 조건 (엄격한 조건) 하에서 수행되는 것이 바람직하다. 엄격한 조건은, 예컨대, Molecular Cloning (A Laboratory Manual, J. Sambrook 등, Editors, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory press, Cold Spring Harbor, New York, 1989) 또는 Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel 등, Editors, John Wiley & Sons, Inc., New York)에 기재되어 있으며, 예컨대, 65 °C의 혼성화 완충액 (3.5 x SSC, 0.02 % Ficoll, 0.02 % 폴리비닐피롤리돈, 0.02 % 소 혈청 알부민, 2.5 mM NaH₂PO₄ (pH 7), 0.5 % SDS, 2 mM EDTA)에서의 혼성화를 기재하고 있다. SSC는 pH 7의 0.15 M 염화나트륨/0.15 M 시트르산나트륨이다. 혼성화 후, DNA가 전달되어 있는 멤브레인을, 예컨대, 실온에서 2 x SSC로 세척하고 나서, 68 °C까지의 온도에서 0.1 내지 0.5 x SSC/0.1 x SDS로 세척한다.
- [0065] 본 발명에 있어서, 상보적 핵산은 적어도 40 %, 특히 적어도 50 %, 적어도 60 %, 적어도 70 %, 적어도 80 %, 적어도 90 % 및 바람직하게는 적어도 95 %, 적어도 98 % 또는 적어도 99% 이상의 뉴클레오타이드 상동성을 갖는다.
- [0066] 본 발명에 있어서, 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산은 단독 또는 다른 핵산, 특히 이형(heterologous) 핵산과 함께 존재할 수 있다. 바람직한 예에 있어서, 핵산은 상기 핵산에 대하여 상동 또는 이형일 수 있는 발현 제어 서열 또는 조절 서열과 기능적으로 연결되어 있다. 코딩 서열 및 조절 서열은, 이들이 상기 코딩 서열의 발현이 상기 조절 서열의 제어 또는 영향을 받도록 하는 방법으로 서로 공유적으로 연결되어 있는 경우, 서로 "기능적으로(functionally)" 연결되어 있다고 한다. 그리고 나서, 상기 코딩 서열에 기능적으로 연결된 조절 서열과 함께, 상기 코딩 서열이 기능적 단백질로 번역되는 경우, 상기 조절 서열은, 코딩 서열 내에서의 프레임 쉬프트 (frame shift) 또는 상기 코딩 서열이 원하는 단백질 또는 펩타이드로 번역되지 못하게 되는 일 없이, 상기 코딩 서열의 전사를 일으킨다.
- [0067] 본 발명에 있어서, "발현 제어 서열(expression control sequence)" 또는 "조절 서열(regulatory sequence)"이

라 함은 프로모터, 인핸서 및 유전자의 발현을 조절하는 다른 조절 인자를 포함한다. 본 발명의 구체예에 있어서, 발현 제어 서열은 조절 가능하다. 조절 서열의 정확한 구조는 종 또는 세포 유형에 따라서 다양할 것이나, 일반적으로, TATA 박스, 캡형성(capping) 서열, CAAT 서열 등과 같이, 각각 전사 및 번역의 개시에 수반되는 5' 미전사(untranscribed) 서열 및 5' 미번역(untranslated) 서열을 포함한다. 보다 구체적으로, 5' 미전사 조절 서열은 기능적으로 연결된 유전자의 전사 제어를 위한 프로모터 서열을 포함하는 프로모터 부위를 포함한다. 조절 서열은 또한 인핸서 서열 또는 상류 활성화 인자 서열을 포함한다.

[0068] 따라서, 한편으로는, 본 명세서에 설명된 상기 종양 관련 항원은 모든 발현 제어 서열 및 프로모터와 결합될 수 있다. 그러나, 또 다른 한편으로는, 본 발명에 있어서, 본 명세서에 설명된 종양 관련 유전자 산물의 프로모터는 모든 다른 유전자와 결합될 수 있다. 이는 이들 프로모터의 선택적 활성을 이용할 수 있도록 한다.

[0069] 본 발명에 있어서, 핵산은 또한 숙주 세포로부터의 상기 핵산에 의하여 코딩되는 단백질 또는 폴리펩타이드의 분비를 제어하는 폴리펩타이드를 코딩하는 다른 핵산과 함께 존재할 수 있다. 본 발명에 있어서, 핵산은 또한 코딩되는 단백질 또는 폴리펩타이드를 숙주 세포의 세포막 상에 고정시키거나(anchored), 상기 세포의 특정 세포 기관 내로 구획화시키는 폴리펩타이드를 코딩하는 다른 핵산과 함께 존재할 수 있다.

[0070] 바람직한 예에 있어서, 본 발명에 있어서, 제조할 DNA 분자는 벡터이며, 적합하게는, 예컨대, 본 발명의 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산과 같은, 핵산의 발현을 조절하는 프로모터를 갖는다. "벡터(vector)"라 함은 본 명세서에서 그의 가장 일반적인 의미로 사용되며, 상기 핵산을, 예컨대, 원핵 세포 또는 진핵 세포 내로 도입시키거나, 적절한 경우, 계놈 내로 통합시킬 수 있는 핵산을 위한 모든 중간 운반체(intermediary vehicle)를 포함한다. 이러한 종류의 벡터는 세포 내에서 복제 및/또는 발현되는 것이 바람직하다. 중간 운반체를, 예컨대, 전기영동, 미세 발사물(microprojectiles)에 의한 충격, 리포솜 투여, 아그로박테리아에 의한 전달 또는 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스를 통한 삽입에 사용하기 위하여 적응시킬 수 있다. 벡터는 플라스미드, 파지미드 또는 바이러스 계놈을 포함한다.

[0071] 본 발명에 따라서 동정된 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산을 사용하여 숙주 세포를 형질 감염시킬 수 있다. 본 명세서에서 핵산은 제조할 DNA와 RNA를 모두 의미한다. 제조할 RNA는 DNA 주형의 생체의 전사에 의하여 제조할 수 있다. 또한, 이를 적용 전에 서열 안정화, 캡형성 및 폴리아데닐화에 의하여 변형시킬 수 있다. 본 발명에 있어서, "숙주 세포(host cell)"라 함은 외래 핵산으로 형질 감염되거나 형질 전환될 수 있는 모든 세포를 의미한다. 본 발명에 있어서, 숙주세포라 함은 원핵 세포 (예컨대, *E. coli*) 또는 진핵 세포 (예컨대, 수지상 세포, B 세포, CHO 세포, COS 세포, K562 세포, 효모 세포 및 곤충 세포)를 포함한다. 인간, 마우스, 햄스터, 돼지, 염소, 영장류로부터 유래하는 세포와 같은 포유류 세포가 특히 바람직하다. 상기 세포는 다수의 조직형으로부터 유래하고 1차 세포 및 세포계를 포함할 수 있다. 구체예에 있어서, 케라틴 세포(keratinocytes), 말초혈 백혈구, 골수의 줄기 세포 및 배아 줄기 세포가 포함된다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 숙주 세포는 항원 제시 세포, 특히, 수지상 세포, 단핵 세포 또는 대식 세포이다. 핵산은 숙주 세포내에 단일 복제물 또는 둘 이상의 복제물의 형태로 존재할 수 있으며, 일례에 있어서, 숙주 세포에서 발현된다.

[0072] 본 발명에 있어서, "발현(expression)"이라 함은 그의 가장 일반적인 의미로 사용되며, RNA 또는 RNA 및 단백질의 생산을 포함한다. 이는 또한 핵산의 부분적 발현도 포함한다. 또한, 발현은 일시적 또는 지속적으로 수행될 수 있다. 포유류 세포에서의 바람직한 발현 시스템으로서 pcDNA3.1 및 pRc/CMV (Invitrogen, Carlsbad, CA) 등이 있으며, 이들은 사이토메갈로바이러스(CMV)의 인핸서-프로모터 서열 및 G418에 대하여 저항성을 부여하는 유전자 (이로 인하여 안정적으로 형질 감염된 세포주를 선별할 수 있음)와 같은 선별 표지를 포함한다.

[0073] 본 발명에서 HLA 분자가 종양 관련 항원 또는 그 일부를 제시하는 이들 경우에 있어서, 발현 벡터는 또한 상기 HLA 분자를 코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. HLA 분자를 코딩하는 핵산 서열이 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산과 동일한 발현 벡터상에 존재하거나, 두 핵산이 서로 다른 발현 벡터 상에 존재할 수 있다. 후자의 경우, 두 발현 벡터를 세포내로 동시 형질 감염시킬 수 있다. 숙주 세포가 종양 관련 항원 또는 그 일부 및 HLA 분자 모두를 발현하지 않는 경우, 이들을 코딩하는 두 핵산을 동일 발현 벡터 또는 서로 다른 발현 벡터 상에서 세포 내로 형질 감염시킨다. 세포가 이미 HLA 분자를 발현하는 경우, 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산 서열만을 세포 내로 형질 감염시킬 수 있다.

[0074] 본 발명은 또한 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산을 증폭시키기 위한 키트를 포함한다. 이러한 키트는, 예컨대, 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산과 혼성화하는 한 쌍의 증폭 프라이머를 포함한다. 상기 프라이머는 상기 핵산의 인접 뉴클레오타이드 6 내지 50 개, 특히, 10 내지 30 개, 15 내지 30 개 및 20 내지 30 개의 서열을 포함하고, 프라이머 다이머의 형성을 피하기 위하여, 증폭되지 않는 것이 바람직하다. 프라이머 중 하나는 종양 관련

항원을 코딩하는 핵산의 한 가닥과 혼성화하고, 다른 프라이머는 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산의 증폭을 가능하게 하는 배열로 상보적 가닥과 혼성화 할 것이다.

- [0075] "안티센스" 분자 또는 "안티센스" 핵산을 사용하여 핵산 발현을 조절, 특히, 감소시킬 수 있다. 본 발명에 있어서, "안티센스 분자" 또는 "안티센스 핵산"이라 함은 생리적 조건 하에서 특정 유전자를 포함하는 DNA 또는 상기 유전자의 mRNA와 혼성화하여 상기 유전자의 전사 및/또는 상기 mRNA의 번역을 억제하는, 올리고리보뉴클레오타이드 또는 올리고디옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 올리고리보뉴클레오타이드 또는 변형된 올리고디옥시리보뉴클레오타이드 등의 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 본 발명에 있어서, 상기 "안티센스 분자"는 또한 핵산 또는 그 일부를 그의 천연 프로모터에 대하여 역방향으로 포함하는 구조체를 포함한다. 핵산 또는 그 일부의 안티센스 전사체는 효소를 특정화하는 자연 발생적 mRNA와 이중 나선을 형성하여 mRNA의 축적 또는 mRNA의 활성 효소로의 번역을 방지할 수 있다. 핵산을 불활성화시키기 위하여 리보자임을 사용하는 것 또한 가능하다. 본 발명에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 인접 뉴클레오타이드 6 내지 50 개, 특히, 10 내지 30 개, 15 내지 30 개 및 20 내지 30 개의 서열을 갖고 표적 핵산 또는 그 일부와 완전히 상보적인 것이 바람직하다.
- [0076] 바람직한 예에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 번역 개시 부위, 전사 개시 부위 또는 프로모터 부위와 같은 5' 상류 부위 및 N-말단과 혼성화한다. 다른 구체예에 있어서, 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 3' 미번역 부위 또는 mRNA 스플라이싱 부위와 혼성화한다.
- [0077] 일례에 있어서, 본 발명이 올리고뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드, 디옥시리보뉴클레오타이드 또는 이들의 조합으로 이루어지며, 이들의 5' 말단의 하나의 뉴클레오타이드와 3' 말단의 다른 하나의 뉴클레오타이드는 포스포디에스테르 결합에 의하여 서로 연결되어 있다. 이들 올리고뉴클레오타이드는 통상적인 방법으로 합성되거나 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0078] 바람직한 예에 있어서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 "변형된(modified)" 올리고뉴클레오타이드이다. 여기서, 상기 올리고뉴클레오타이드는, 예컨대, 안정성 또는 치료 효율 등을 증가시키기 위하여, 그의 표적에 결합하는 능력을 손상시키지 않고, 매우 다양한 방법으로 변형시킬 수 있다. 본 발명에 있어서, "변형된 올리고뉴클레오타이드"라 함은 (i) 이들의 뉴클레오타이드 중 2 개 이상이 합성 뉴클레오타이드 간 결합 (즉, 포스포디에스테르 결합이 아닌 뉴클레오타이드 간 결합)에 의하여 서로 결합되어 있고, 및/또는 (ii) 핵산에서는 일반적으로 발견되지 않는 화학기가 상기 올리고뉴클레오타이드에 공유적으로 결합되어 있는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 상기 합성 뉴클레오타이드 결합은 포스포로티오에이트, 알킬 포스포네이트, 포스포로디티오에이트, 인산에스테르, 알킬 포스포노티오에이트, 포스포아미데이트(phosphoramidates), 카바메이트, 카보네이트, 인산트리에스테르, 아세타미데이트(acetamidates), 카복시메틸에스테르 및 펩타이드인 것이 바람직하다.
- [0079] "변형된 올리고뉴클레오타이드"라 함은 또한 공유적으로 변형된 염기 및/또는 당을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. "변형된 올리고뉴클레오타이드"는, 예컨대, 3' 위치의 수산화기 및 5' 위치의 인산기를 제외한 저분자량 유기 작용기와 공유적으로 결합하는 당 잔기를 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 예컨대, 2'-O-알킬화 리보오스 잔기 또는 리보오스 대신에 아라비노오스와 같은 다른 당을 포함할 수 있다.
- [0080] 본 발명에 개시된 단백질 및 폴리펩타이드는 분리된 것이 바람직하다. "분리된(isolated) 단백질" 또는 "분리된 폴리펩타이드"라 함은 단백질 또는 폴리펩타이드가 그의 본래 환경으로부터 분리된 것을 의미한다. 분리된 단백질 또는 폴리펩타이드는 본질적으로 정제된 상태일 수 있다. "본질적으로 정제된(essentially purified)"이라 함은 단백질 또는 폴리펩타이드가 자연 상태 또는 생체내에서 이들과 결합된 다른 물질을 본질적으로 갖지 않는 것을 의미한다.
- [0081] 이러한 단백질 및 폴리펩타이드는, 예컨대, 항체의 생산 및 면역학적 또는 진단 분석법에 사용되거나 치료제로서 사용될 수 있다. 본 발명에 개시된 단백질 및 폴리펩타이드는 조직 또는 세포 균질 파쇄액(homogenate)과 같은 생물학적 시료로부터 분리될 수 있으며, 또한, 다수의 원핵 또는 진핵 발현 시스템에서 재조합적으로 발현될 수 있다.
- [0082] 본 발명에 있어서, 단백질 또는 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열의 "유도체(derivatives)"는 아미노산 삽입 변이체, 아미노산 결실 변이체 및/또는 아미노산 치환 변이체를 포함한다.
- [0083] 아미노산 삽입 변이체는 아미노 말단 및/또는 카복시 말단 융합 및 특정 아미노산 서열 내 하나 또는 두 개 이상의 아미노산의 삽입을 포함한다. 삽입을 갖는 아미노산 서열 변이체의 경우에 있어서, 하나 이상의 아미노산

잔기가 아미노산 서열의 특정 자리에 삽입되며, 결과 생성물의 적절한 스크리닝이 가능한 무작위 삽입 또한 가능하다. 아미노산 결실 변이체는 서열로부터 하나 이상의 아미노산이 제거된 특성을 갖는다. 아미노산 치환 변이체는 서열 내 하나 이상의 잔기가 제거되고 그 자리에 다른 잔기가 삽입된 특성을 갖는다. 상동 단백질 또는 펩타이드 간의 비보존적인 아미노산 서열 내 위치에 존재하는 변형이 바람직하다. 아미노산을 소수성, 친수성, 전기 음성도, 측쇄의 부피 등과 같은 유사한 성질을 갖는 다른 아미노산으로 치환하는 것이 바람직하다 (보존적 치환). 보존적 치환은, 예컨대, 아미노산을 아래에 열거된 아미노산 군 중에서 상기 치환될 아미노산과 동일한 군의 아미노산으로 교체할 수 있다:

- [0084] 1. 작은 지방족, 비극성 또는 약간 극성인 잔기: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
- [0085] 2. 음성 하전된 잔기 및 그의 아마이드: Asn, Asp, Glu, Gln
- [0086] 3. 양성 하전된 잔기: His, Arg, Lys
- [0087] 4. 큰 지방족, 비극성 잔기: Met, Leu, Ile, Val (Cys)
- [0088] 5. 큰 방향족 잔기: Phe, Tyr, Trp.

[0089] 세 개의 잔기는, 단백질 구조에 있어서의 이들의 특수한 역할 때문에, 괄호 안에 나타내었다. Gly는 측쇄가 없는 유일한 잔기이기 때문에 사슬에 유연성을 부여한다. Pro는 사슬을 매우 제한하는 특수한 기하학적 구조를 갖는다. Cys는 디설파이드 가교를 형성할 수 있다.

[0090] 상기 아미노산 변이체는, 예컨대, 고상 합성(solid phase synthesis, Merrifield, 1964) 및 유사한 방법과 같은 공지된 펩타이드 합성 기술에 의하여, 또는 재조합 DNA 조작에 의하여 용이하게 제작할 수 있다. 치환 돌연변이를 그 서열이 알려지거나 부분적으로 알려진 DNA 내의 미리 정해진 위치에 삽입하기 위한 기술은 공지되어 있으며, 예컨대, M13 변이 유발(M13 mutagenesis)을 포함한다. 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 단백질 제조를 위한 DNA 서열의 조작은, 예컨대, Sambrook 등, (1989)에 상세하기 개시되어 있다.

[0091] 본 발명에 있어서, 단백질 또는 폴리펩타이드의 "유도체"는 또한, 탄수화물, 지질 및/또는 단백질 또는 폴리펩타이드와 같이, 효소와 관련된 모든 분자의 단일 또는 다중 치환, 결실 및/또는 부가를 포함한다. 또한, "유도체"라 함은 상기 단백질 또는 폴리펩타이드의 모든 기능적 화학 등가물로 확장될 수 있다.

[0092] 본 발명에 있어서, 종양 관련 항원의 일부 또는 단편 이들이 유도된 폴리펩타이드의 기능적 특성을 갖는다. 이러한 기능적 특성에는 항체와의 상호 작용, 다른 펩타이드 또는 단백질과의 상호 작용, 핵산의 선택적 결합 및 효소 활성 등이 있다. 특수한 성질은 HLA와 복합체를 형성하고, 적절한 경우, 면역 응답을 생성시키는 능력이다. 이러한 면역 응답은 세포 독성 또는 T 헬퍼 세포를 자극하는 것에 기초할 수 있다. 본 발명의 종양 관련 항원의 일부 또는 단편은 종양 관련 항원의 연속적인 아미노산이 6 개 이상, 특히 8 개 이상, 10 개 이상, 12 개 이상, 15 개 이상, 20 개 이상, 30 개 이상 또는 50 개 이상인 서열을 포함하는 것이 바람직하다.

[0093] 본 발명에 있어서, 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산의 일부 또는 단편은 적어도 종양 관련 항원 및/또는, 상기 정의된 바와 같은, 상기 종양 관련 항원의 일부 또는 단편을 코딩하는 핵산의 일부와 관련된 것이다.

[0094] 종양 관련 항원을 코딩하는 유전자의 분리 및 동정은 또한 한 가지 이상의 종양 관련 항원의 발현 특성을 갖는 질병의 진단을 가능하게 한다. 이러한 방법은 종양 관련 항원을 코딩하는 하나 이상의 핵산을 결정하거나 및/또는 코딩된 종양 관련 항원 및/또는 이로부터 유도된 펩타이드를 결정하는 것을 포함한다. 핵산은 표지된 프로브를 사용하는 혼성화 또는 중합효소 연쇄 반응을 포함하는 통상적인 방법으로 결정할 수 있다. 종양 관련 항원 또는 이로부터 유도된 펩타이드는 상기 항원 및/또는 펩타이드를 인식하는 것에 대하여 환자의 항혈청을 스크리닝함으로써 결정할 수 있다. 이들은 또한 상응하는 종양 관련 항원에 대한 특이성에 대하여 환자의 T 세포를 스크리닝함으로써 결정할 수도 있다.

[0095] 본 발명은 또한, 상기 종양 관련 항원의 세포 결합 파트너 및 항체를 포함하여, 본 명세서에 개시된 종양 관련 항원에 결합하는 단백질을 분리 가능하도록 한다.

[0096] 본 발명에 있어서, 특정 구체에는 종양 관련 항원으로부터 유도된 "우성 음성(dominant negative)" 폴리펩타이드를 제공하는 것을 반드시 수반한다. 우성 음성 폴리펩타이드는, 세포 기관과 상호 작용함으로써, 활성 단백질이 세포 기관과 상호 작용하는 것을 방해하거나, 활성 단백질과 경쟁하여, 상기 활성 단백질의 효율을 감소시키는, 불활성 단백질이다. 예컨대, 리간드와 결합하지만 상기 리간드와 의 결합에 대한 응답으로서 어떠한 신호도 발생시키지 않는 우성 음성 수용체는 상기 리간드의 생물학적 효율을 감소시킬 수 있다. 유사하게, 일반적으로

표적 단백질과 상호 작용하지만 상기 표적 단백질을 인산화시키지 않는 음성 음성 촉매적 불활성 키나아제는 세포 신호에 대한 응답으로서의 상기 표적 단백질의 인산화를 감소시킬 수 있다. 유사하게, 유전자 조절 부위 내의 프로모터에 결합하지만 상기 유저자의 전사를 증가시키지 않는 음성 음성 전사 인자는 전사를 증가시키지 않고 프로모터 결합 부위를 차지함으로써 정상 전사 인자의 효율을 감소시킬 수 있다.

[0097] 음성 음성 폴리펩타이드의 세포내 발현 결과, 활성 단백질의 기능이 감소된다. 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는, 예컨대, 통상적인 변이 유발 방법 및 폴리펩타이드 변이체의 음성 음성 효율을 평가함으로써, 단백질의 음성 음성 변이체를 제조할 수 있을 것이다.

[0098] 본 발명은 또한 종양 관련 항원에 결합하는 폴리펩타이드와 같은 물질을 포함한다. 이러한 결합 물질은, 예컨대, 종양 관련 항원 및 종양 관련 항원과 이들의 결합 파트너와의 복합체를 검출하는 스크리닝 분석법 및 상기 종양 관련 항원 및 상기 종양 관련 항원과 이들의 결합 파트너와의 복합체의 정제에 사용될 수 있다. 이러한 물질은 또한 종양 관련 항원의 활성을, 예컨대, 이러한 항원에 결합함으로써, 억제하기 위하여 사용할 수 있다.

[0099] 따라서, 본 발명은, 예컨대, 종양 관련 항원에 선택적으로 결합할 수 있는, 항체 또는 항체 단편과 같은 결합 물질을 포함한다. 항체에는 통상적인 방법으로 생산되는 폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체 등이 있다.

[0100] 항체의 작은 부분인 파라토프 만이 항체가 자신의 에피토프에 결합하는 데 수반된다는 것이 알려져 있다 (cf. Clark, W.R. (1986), *The Experimental Foundations of Modern Immunology*, Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991), *Essential Immunology*, 7th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford). 예컨대, pFc' 및 Fc 부위는 보체 캐스케이드(cascade)의 작용 인자이지만 항원 결합에는 수반되지 않는다. pFc' 부위가 효소적으로 제거되어 있거나 pFc' 부위 없이 생산된, F(ab')₂ 단편이라고 불리는 항체는 완전한 항체의 두 항원 결합 부위를 모두 운반한다. 유사하게, Fc 부위가 효소적으로 제거되어 있거나 상기 Fc 부위 없이 생산된, Fab 단편이라고 불리는 항체는 본래 항체 분자의 한 항원 결합 부위를 운반한다. 또한, Fab 단편은 공유적으로 결합된 항체 경쇄 및, Fd라고 불리는, 상기 항체의 중쇄 부분으로 구성된다. Fd 단편은 항체 특이성의 주요한 결정 인자이며 (단일 Fd 단편은, 항체의 특이성을 변화시키지 않고, 10 개까지의 서로 다른 경쇄와 결합할 수 있음), Fd 단편은, 분리시, 에피토프에 결합하는 활성을 보유한다.

[0101] 항원 에피토프와 직접적으로 상호 작용하는 상보적 결정 부위(complementary-determining regions, CDRs)와 파라토프의 3차 구조를 유지하는 프레임워크 부위/framework regions, FRs)가 항체의 항원 결합 부분 내에 위치한다. IgG 면역글로불린의 경쇄 및 중쇄의 Fd 단편은 모두 4 개의 프레임워크 부위(FR1 내지 FR4)를 포함하며, 이들은 각각 3 개의 상보적 결정 부위(CDR1 내지 CDR3)에 의하여 분리된다. CDRs, 구체적으로, CDR3 부위, 보다 구체적으로 중쇄의 CDR3이 항체 특이성에 큰 비중으로 관여한다.

[0102] 포유류 항체의 CDR 이외의 부위는, 원 항체의 에피토프에 대한 특이성을 보유하면서, 동일하거나 상이한 특이성을 갖는 항체의 유사 부위로 대체될 수 있다는 것이 알려져 있다. 이는 인간 이외의 CDRs가 인간 FR 및 Fc/pFc' 부위에 결합하여 기능적 항체를 생산하는 "인간화된(humanized)" 항체의 개발을 가능하게 한다.

[0103] 예컨대, 국제공개공보 제92/04381호는 적어도 쥐 FR 부위의 일부가 인간 기원의 FR 부위로 대체되어 있는 인간화된 쥐의 RSV 항체의 생산 및 용도를 개시하고 있다. 항원 결합 능력을 갖는 본래 항체의 단편을 포함하는, 이러한 종류의 항체를 보통 "키메라(chimeric)" 항체라고 부른다.

[0104] 본 발명은 또한 항체의 F(ab')₂, Fab, Fv 및 Fd 단편, Fc 및/또는 FR 및/또는 CDR1 및/또는 CDR2 및/또는 경쇄-CDR3 부위가 인간 또는 인간 이외의 상동 서열로 대체되어 있는 키메라 항체, FR 및/또는 CDR1 및/또는 CDR2 및/또는 경쇄-CDR3 부위가 인간 또는 인간 이외의 상동 서열로 대체되어 있는 키메라 F(ab')₂-단편 항체, FR 및/또는 CDR1 및/또는 CDR2 및/또는 경쇄-CDR3 부위가 인간 또는 인간 이외의 상동 서열로 대체되어 있는 키메라 Fab-단편 항체, 및 FR 및/또는 CDR1 및/또는 CDR2 부위가 인간 또는 인간 이외의 상동 서열로 대체되어 있는 키메라 Fd-단편 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 "단쇄(single-chain)" 항체를 포함한다.

[0105] 본 발명은 또한 종양 관련 항원에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 포함한다. 이러한 종류의 폴리펩타이드 결합 물질은, 예컨대, 파지 디스플레이 라이브러리로서 또는 고정화된 형태로 용액내에서 간단히 제작될 수 있는 축퇴 (degenerate) 펩타이드 라이브러리에 의하여 제공될 수 있다. 마찬가지로, 하나 이상의 아미노산을 갖는 펩타이드의 조합 라이브러리를 제작하는 것이 가능하다. 비펩타이드 합성 잔기(nonpeptidic synthetic residues) 및 펩타이드의 라이브러리 또한 제작할 수 있다.

- [0106] 파지 디스플레이는 본 발명의 결합 펩타이드를 동정하는데 특히 효과적이다. 이와 관련하여, 예컨대, 4 내지 약 80 개의 아미노산 잔기 길이의 삼입물을 제공하는 파지 라이브러리를 (예컨대, M13, fd 또는 람다 파지를 사용하여) 제작한다. 그리고 나서, 종양 관련 항원에 결합하는 삼입물을 운반할 파지를 선별한다. 이러한 공정은 2 회 이상의 종양 관련 항원에 결합하는 파지의 재선별을 통하여 반복할 수 있다. 반복 수행에 의하여 특정 서열을 운반하는 파지가 농축된다. 발현된 폴리펩타이드 서열을 동정하기 위해서 DNA 서열 분석을 수행할 수 있다. 종양 관련 항원에 결합하는 서열의 최소 선형 부분을 결정할 수 있다. 효모의 "2중 하이브리드 시스템(two-hybrid system)"을 또한 종양 관련 항원에 결합하는 폴리펩타이드를 동정하는데 사용할 수 있다. 본 발명에 기재된 종양 관련 항원 또는 그의 단편은, 상기 종양 관련 항원의 펩타이드 결합 파트너를 동정하고 선별하기 위하여, 파지 디스플레이 라이브러리를 포함하는 펩타이드 라이브러리를 스크리닝하는데 사용할 수 있다. 이러한 분자는, 예컨대, 스크리닝 분석법, 정제 프로토콜, 종양 관련 항원 기능 방해 및 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 다른 목적에 사용될 수 있다.
- [0107] 상기 항체 및 다른 결합 분자는, 예컨대, 종양 관련 항원을 발현하는 조직을 동정하는데 사용될 수 있다. 항체는 또한 종양 관련 항원을 발현하는 조직 및 세포를 보여주기 위한 특정 진단 물질과 결합될 수 있다. 이들은 또한 치료적 유용 물질과 결합될 수도 있다. 상기 진단 물질에는 황산바륨, 이오세탐산(iocetamic acid), 이오파노산(iopanoic acid), 칼슘 이포데이트(calcium ipodate), 소듐 디아트리지오에이트(sodium diatrizoate), 메글루민 디아트리지오에이트(meglumine diatrizoate), 메트리즈아미드(metrizamide), 소듐 티로파노에이트(sodium tyropanoate) 및 불소-18 및 탄소-11과 같은 양전자 방출체, 요오드-123, 테크네튬-99m, 요오드-131 및 인듐 111과 같은 감마 방출체, 불소 및 가돌리늄과 같은 핵 자기 공명용 핵종(nuclides)을 포함하는 방사성 진단제 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 있어서, "치료적 유용 물질(therapeutically useful substance)"이라 함은, 원하는 바에 따라, 하나 이상의 종양 관련 항원을 발현하는 세포에 선택적으로 도입되는 모든 치료적 분자를 의미하는 것으로, 항암제, 방사성 요오드 표지된 화합물, 독소, 세포 증식 억제제 또는 세포 용해제, 등을 포함하며, 상기 항암제에는, 예컨대, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 아자티오프린(azathioprine), 벨로마이신 설페이트(bleomycin sulfate), 부설판(busulfan), 카무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 시클로스포린(cyclosporine), 시타라비딘(cytarabidine), 다카바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루빈(daunorubin), 독소루비신(doxorubicin), 택솔(taxol), 에토포시드(etoposide), 플루오로우라실(fluorouracil), 인터페론- α , 로무스틴(lomustine), 머캅토피린(mercaptopurine), 메토크세이트(methotrexate), 미토탄(mitotane), 프로카바진 HCl(procarbazine HCl), 티오구아닌(thioguanine), 빈블라스틴 설페이트(vinblastine sulfate) 및 빈크리스틴 설페이트(vincristine sulfate) 등이 있다. 다른 항암제가, 예컨대, Goodman과 Gilman의 "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (8th Edition, 1990, McGraw-Hill, Inc.), 특히 52장 [Antineoplastic Agents (Paul Calabresi and Bruce A. Chabner)]에 개시되어 있다. 독소는 포크워드 항바이러스 단백질(pokeweed antiviral protein), 콜레라 독소, 백일해 독소(pertussis toxin), 리신(ricin), 겔로닌(gelonin), 아브린(abrin), 디프테리아 외독소(diphtheria exotoxin) 또는 수도모나스(*Pseudomonas*) 외독소와 같은 단백질일 수 있다. 독소 잔기는 또한 코발트-60 등의 고에너지 방출 방사성 핵종(radionuclide)일 수 있다.
- [0108] 본 발명에 있어서, "환자(patient)"라 함은 인간, 인간 이외의 영장류 또는 다른 동물, 특히, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 또는 마우스와 래트 같은 설치류 등의 포유류를 의미한다. 특히 바람직한 구체에 있어서, 상기 환자는 인간이다.
- [0109] 본 발명에 있어서, "질병(disease)"이라 함은 종양 관련 항원이 발현되거나 비정상적으로 발현되는 모든 병적 상태를 의미하는 것이다. 본 발명에 있어서, "비정상적 발현(Abnormal expression)"은 발현이 건강한 개체의 상태와 비교하여 변형된, 특히 증가된 것을 의미한다. 발현의 증가는 10 % 이상, 특히 20 % 이상, 50 % 이상 또는 100 % 이상 증가하는 것을 의미한다. 일례에 있어서, 상기 종양 관련 항원은 질병을 앓는 개체의 조직에서만 발현하는 반면, 건강한 개체에서는 발현이 억제된다. 이러한 질병의 한 예가 암이며, 특히, 정상피종(seminomas), 흑색종(melanomas), 기형종(teratomas), 신경교종(gliomas), 결장암, 유방암, 전립선암, 자궁암, 난소암 및 폐암이다.
- [0110] 본 발명에 있어서, 생물학적 시료는 조직 시료 및/또는 세포 시료일 수 있고, 본 명세서에 기재된 다양한 방법에 사용하기 위하여, 세절채취 생검(punch biopsy)을 포함하는 조직 생검 및 혈액, 기관지 흡인물, 소변, 대변, 또는 다른 체액을 채취하는 통상적인 방법으로 얻을 수 있다.
- [0111] 본 발명에 있어서, "면역 활성 세포(immunoreactive cell)"라 함은 적절한 자극에 의하여 면역 세포(B 세포, T

헬퍼 세포 또는 세포 용해 T 세포 등)로 성숙할 수 있는 세포를 의미한다. 면역 활성 세포는 CD34⁺ 조혈 모세포(hematopoietic stem cells), 미숙 및 성숙 T 세포 및 미숙 및 성숙 B 세포를 포함한다. 종양 관련 항원을 인식하는 세포 용해성 또는 T 헬퍼 세포의 생산이 소망되는 경우, 상기 면역 활성 세포를 세포 용해성 T 세포 및 T 헬퍼 세포의 생산, 분화 및/또는 선별에 유리한 조건하에서 종양 관련 항원을 발현하는 세포와 접촉시킨다. 항원에 노출시 T 세포 전구체의 세포 용해성 T 세포로의 분화는 면역계의 클론 선택(clonal selection)과 유사하다.

[0112] 몇 가지 치료 방법, 하나 이상의 종양 관련 항원을 제시하는 암세포와 같은 항원 제시 세포의 세포 용해를 일으키는, 환자의 면역계 반응에 기초한다. 이와 관련하여, 예컨대, 종양 관련 항원과 MHC 분자의 복합체에 특이적인 자기 유래(autologous) 세포독성 T 림프구를 세포 이상을 갖는 환자에게 투여한다. 이러한 세포독성 T 림프구의 생체외(*in vitro*) 생산이 공지되어 있다. T 세포를 분화시키는 방법의 일례를 WO-A-9633265에서 찾을 수 있다. 일반적으로, 혈액 세포와 같은 세포를 함유하는 시료를 환자로부터 채취하고, 상기 세포를 복합체를 제시하고 세포 독성 T 림프구(예컨대, 수지상 세포)의 증식을 유발시킬 수 있는 세포와 접촉시킨다. 표적 세포는 COS 세포와 같이 형질 감염된 세포일 수 있다. 이러한 형질 감염된 세포는 자신의 표면에 원하는 복합체를 제시하고, 세포 독성 T 림프구와 접촉시, 후자의 증식을 촉진시킨다. 그리고 나서, 상기 클론 확장된 (clonally expanded) 자기 유래 세포 독성 T 림프구를 환자에 투여한다.

[0113] 항원 특이적 세포독성 T 림프구를 선별하는 다른 방법에 있어서, MHC 클래스 I 분자/펩타이드 복합체의 형광(fluorogenic) 테트라머를 세포 독성 T 림프구의 특정 클론을 검출하는데 사용한다 (Altman 등, *Science* 274:94-96, 1996; Dunbar 등, *Curr. Biol.* 8:413-416, 1998). 용해성 MHC 클래스 I 분자는 β_2 마이크로글로불린과 상기 클래스 I 분자에 결합하는 펩타이드 항원의 존재하의 생체외(*in vitro*)에서 접한다. MHC/펩타이드 복합체를 정제한 후 바이오틴으로 표지하였다. 바이오틴 부착된 펩타이드-MHC 복합체를 표지된 아비딘(예컨대, 피코에리트린)와 4:1의 몰비로 혼합하여 테트라머를 형성한다. 그리고 나서, 테트라머를 말초혈 또는 림프절과 같은 세포독성 T 림프구와 접촉시킨다. 상기 테트라머는 펩타이드 항원/MHC 클래스 I 복합체를 인식하는 세포 독성 T 림프구에 결합한다. 상기 테트라머에 결합하는 세포를 형광 제어(fluorescence-controlled) 세포 분류에 의하여 분류하여 반응성 세포 독성 T 림프구를 분리할 수 있다. 그리고 나서, 상기 분리된 세포 독성 T 림프구를 생체외(*in vitro*) 증식시킬 수 있다.

[0114] 입양 전이(adoptive transfer)(Greenberg, *J. Immunol.* 136(5):1917, 1986; Riddel 등, *Science* 257:238, 1992; Lynch 등, *Eur. J. Immunol.* 21:1403-1410, 1991; Kast 등, *Cell* 59:603-614, 1989)라 불리는 치료 방법에 있어서, 소망하는 복합체(예컨대, 수지상 세포)를 제시하는 세포를 치료하고자 하는 환자의 세포 독성 T 림프구와 결합시켜, 특정 세포 독성 T 림프구를 증식시킨다. 그리고 나서, 상기 증식된 세포 독성 T 림프구를 특정 복합체를 제시하는 특이한 비정상 세포 특성을 갖는 세포 이형(anomaly)을 갖는 환자에게 투여한다. 그리고 나면, 상기 세포 독성 T 림프구는 상기 비정상 세포를 용해시키고, 이에 의하여 소망하는 치료 효과가 달성된다.

[0115] 종종, 환자의 T 세포 레퍼토리 중에서, 이러한 종류의 특정 복합체에 대하여 높은 친화성을 갖는 T 세포들은 내성 발달에 의하여 소멸되기 때문에, 낮은 친화성을 갖는 T 세포만이 증식될 수 있다. 이 때, 대안으로서 T 세포 수용체 자체를 전달시킬 수 있다. 이를 위해서, 또한, 소망하는 복합체 (예컨대, 수지상 세포)를 제시하는 세포를 건강한 개체의 세포 독성 T 림프구와 결합시킨다. 그 결과, 공여체가 상기 특정 복합체와 미리 접촉하지 않았다면, 높은 친화성을 갖는 특이적 세포 독성 T 림프구를 증식시킬 수 있다. 이들 증식된 특이적 T 림프구의 높은 친화성의 T 세포 수용체를 클로닝하고, 예컨대 레트로바이러스 벡터를 사용하여, 유전자 전이를 통하여, 원하는 바와 같은 다른 환자의 T 세포내로 형질 도입시킬 수 있다. 그리고 나서, 이들 유전자 변형된 T 림프구를 사용하여 입양 전이를 수행한다 (Stanislawski 등, *Nat Immunol.* 2:962-70, 2001; Kessels 등, *Nat Immunol.* 2:957-61, 2001).

[0116] 상기 치료 측면은 환자의 비정상 세포 중 적어도 일부가 종양 관련 항원과 HLA 분자와의 복합체를 제시한다는 사실로부터 출발한다. 이러한 세포는 공지된 방법 자체로 동정할 수 있다. 복합체를 제시하는 세포가 동정되자, 이들을 세포 독성 T 림프구를 포함하는 환자로부터 추출한 시료와 조합하여 사용할 수 있었다. 상기 세포 독성 T 림프구가 상기 복합체를 제시하는 세포를 용해한다면, 종양 관련 항원이 제시되었다고 추측할 수 있다.

[0117] 입양 전이는 본 발명에 따라 적용될 수 있는 치료의 형태인 것만은 아니다. 세포 독성 T 림프구는 또한 공지된 방법 자체로 생체내(*in vivo*) 생성 가능하다. 한 가지 방법은 상기 복합체를 발현하는 비증식성 세포를 이용한다. 본 발명에서 사용되는 세포는 복합체의 제시에 필요한 하나 또는 양쪽 유전자로 형질 감염된 세포 또는 방

사선 조사된 종양 세포와 같이, 복합체 (즉, 항원 펩타이드 및 제시 HLA 분자)를 일반적으로 발현하는 세포일 수 있다. 다양한 세포형을 사용할 수 있다. 또한, 원하는 하나 또는 양쪽 유전자를 운반하는 벡터를 사용하는 것이 가능하다. 바이러스 벡터 또는 박테리아 벡터가 특히 바람직하다. 예컨대, 종양 관련 항원 또는 그 일부를 코딩하는 핵산을 특정 조직 또는 세포 유형에서의 상기 종양 관련 항원 또는 그의 단편의 발현을 제어하는 프로모터 및 인핸서 서열과 기능적으로 연결시킬 수 있다. 상기 핵산을 발현 벡터에 통합시킬 수 있다. 상기 발현 벡터는 외래 핵산을 삽입할 수 있는 비변형 염색체의 핵산, 플라스미드 또는 바이러스 게놈일 수 있다. 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산을 또한 레트로바이러스 게놈 내로 삽입하여, 핵산이 표적 조직 또는 표적 세포내로 통합시킬 수 있다. 이러한 시스템에 있어서, 백시니아 바이러스, 폭스 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스와 같은 미생물이 원하는 유전자를 운반하고, 사실상 숙주 세포를 "감염 (infect)"시킨다. 또 다른 바람직한 형태는, 예컨대, 리포솜 전달(liposomal transfer) 또는 전기 영동에 의하여 세포 내로 도입될 수 있는 재조합 RNA 형태로 종양 관련 항원을 도입하는 것이다. 얻어진 세포는 원하는 복합체를 제시하고, 나중에 증식되는 자기 유래 세포 독성 T 림프구에 의하여 인식된다.

[0118] 항원 제시 세포내로의 생체내 통합을 가능하게 하기 위하여 종양 관련 항원 또는 그 단편을 아쥘반트와 조합함으로써 유사한 효과를 얻을 수 있다. 상기 종양 관련 항원 또는 그 단편은 단백질, DNA (예컨대, 벡터 내에 포함되어), 또는 RNA로서 표현될 수 있다. 상기 종양 관련 항원은 HLA 분자에 대한 펩타이드 파트너를 생산하도록 가공되는 한편, 그의 단편은 추가적인 가공이 필요없이 제시될 수 있다. 후자는 특히, 이들이 HLA 분자에 결합할 수 있는 경우이다. 완전한 항원이 수지상 세포에 의하여 생체내에서 가공되는 투여 형태가, 효과적인 면역 응답에 요구되는 T 헬퍼 세포 응답을 생성할 수 있기 때문에, 바람직하다 (Ossendorp 등, *Immunol Lett.* 74:75-9, 2000; Ossendorp 등, *J. Exp. Med.* 187:693-702, 1998). 일반적으로, 종양 관련 항원의 유효량을, 예컨대, 피내(intradermal) 주입을 통하여, 환자에게 투여하는 것이 가능하다. 그러나, 림프절 내로 주입하는 것도 가능하다 (Maloy 등, *Proc Natl Acad Sci USA* 98:3299-303, 2001). 또한, 수지상 세포내로의 흡수를 촉진시키는 시약과 조합하여 주입하는 것도 가능하다. 종양 관련 항원은 많은 암환자의 T 세포 또는 동종이계 암 항원정(allogenic cancer antisera)과 반응하는 것이 생체내 바람직하다. 그러나, 이에 대한 자발적인 면역 응답이 미리 존재하지 않는 것들이 특히 중요하다. 명백히, 종양을 용해할 수 있는 이들 면역 응답에 대하여 유도하는 것이 가능하다 (Keogh 등, *J. Immunol.* 167:787-96, 2001; Appella 등, *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1:177-84, 1995; Wentworth 등, *Mol Immunol.* 32:603-12, 1995).

[0119] 본 발명에 개시된 약학 조성물은 또한 면역화를 위한 백신으로서 사용 가능하다. 본 발명에 있어서, "면역화 (immunization)" 또는 "백신화(vaccination)"라 함은 항원에 대한 면역 응답을 증가시키거나 활성화시키는 것을 의미한다. 종양 관련 항원 또는 이를 코딩하는 핵산의 사용에 의한 암에 대한 면역화 효과를 테스트하기 위하여 동물 모델을 사용하는 것이 가능하다. 예컨대, 인간 암세포를 마우스에 도입시켜, 암을 유발하고, 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산을 하나 이상 투여할 수 있다. 암세포에 대한 효과 (예컨대, 종양 크기의 감소)를 핵산에 의한 면역화의 유효성을 측정함으로써 측정할 수 있다.

[0120] 면역화를 위한 조성물의 일부로서, 한 가지 이상의 종양 관련 항원 또는 그의 자극 단편을 면역 응답을 유도하거나 면역 응답을 증가시키기 위한 한 가지 이상의 아쥘반트와 함께 투여한다. 아쥘반트는 항원에 통합되거나 또는 후자와 함께 투여되어 면역 응답을 강화시키는 물질이다. 아쥘반트는 항원 보유체(reservoir) (세포외적으로 또는 대식세포 내)를 제공하고, 대식세포를 활성화시키고, 특정 림프구를 자극함으로써 면역 응답을 강화시킨다. 아쥘반트는 알려져 있고, 모노포스포릴 리피드 A (MPL, SmithKline Beecham), QS21 (SmithKline Beecham), DQS21 (SmithKline Beecham; WO 96/33739), QS7, QS17, QS18 및 QS-L1 (So 등, *Mol. Cells* 7:178-186, 1997)과 같은 사포닌, 불완전 프로인드 아쥘반트(incomplete Freund's adjuvant), 완전 프로인드 아쥘반트(complete Freund's adjuvant), 비타민 E, 몬타나이드(montanide), 알루미늄(alum), CpG 올리고뉴클레오타이드 (cf. Kreig 등, *Nature* 374:546-9, 1995) 및 스쿠알렌 및/또는 토크페롤과 같은 생분해성 오일로부터 제조되는 다양한 유중수 (water-in-oil) 에멀전을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 펩타이드를 DQS21/MPL와 혼합하여 투여하는 것이 바람직하다. MPL에 대한 DQS21의 비율은 통상적으로 약 1:10 내지 10:1이고, 약 1:5 내지 5:1이 바람직하고, 약 1:1이 특히 바람직하다. 인간에 투여하기 위하여, 백신 제제는 통상적으로 DQS21 및 MPL를 약 1 µg 내지 약 100 µg 범위로 함유한다.

[0121] 환자의 면역 응답을 자극하는 다른 물질을 또한 투여할 수 있다. 예컨대, 사이토카인을, 그의 림프구에 대한 조절 특성으로 인하여, 백신화에 사용하는 것이 가능하다. 이러한 사이토카인에는, 예컨대, 백신에 대한 보호 작용을 증가시키는 것으로 나타난 인터루킨-12 (IL-12) (cf. *Science* 268:1432-1434, 1995), GM-CSF 및 IL-18 등이 있다.

- [0122] 면역 응답을 강화시켜 백신화에 사용될 수 있는 화합물이 많이 있다. 상기 화합물은 단백질 또는 핵산의 형태로 제공되는 공동 자극 분자를 포함한다. 이러한 공동 자극 분자의 예로서 수지상 세포 (DC) 상에서 발현되며 T 세포 상에 발현되는 CD28 분자와 상호 작용하는 B7-1 및 B7-2 (각각, CD80 및 CD86) 등이 있다. 이러한 상호 작용은 항원/MHC/TCR 자극된 (신호 1) T 세포에 대한 공동 자극 (신호 2)을 제공하여 상기 T 세포의 증식 및 작용 인자 기능을 증진시킨다. B7도 또한 T 세포 상에서 CTLA4 (CD152)와 반응하며, CTLA4와 B7 리간드를 수반하는 연구에 의하여 B7-CTLA4 상호 작용이 항암 면역성과 CTL 증식을 증진시키는 것으로 나타났다(Zheng, P. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(11): 6284-6289 (1998)).
- [0123] B7은 통상적으로 종양 세포에서 발현되지 않으며, 이들은 T 세포에 대하여 유효한 항원 제시 세포 (APCs)가 아니다. B7 발현의 유도에 의하여 종양 세포가 세포 독성 T 림프구의 증식 및 작용 인자의 기능을 보다 효과적으로 자극할 수 있게 된다. B7/IL-6/IL-12의 조합에 의한 공동 자극이 T 세포 집단 내의 IFN-감마 및 Th1-사이토카인 양상의 유도를 나타내며, T 세포 활성을 보다 증진시키는 결과를 가져온다 (Gajewski 등, *J. Immunol.* 154: 5637-5648 (1995)).
- [0124] 세포 독성 T 림프구의 완전한 활성화 및 완전한 작용 인자 기능은 T 헬퍼 세포 상의 CD40 리간드와 수지상 세포에 의하여 발현되는 CD40 분자 간의 상호 작용을 통한 T 헬퍼 세포의 수반을 필요로 한다 (Ridge 등, *Nature* 393:474 (1998), Bennett 등, *Nature* 393:478 (1998), Schoberger 등, *Nature* 393:480 (1998)). 이러한 공동 자극 신호의 메카니즘은 아마도 B7 생산 및 상기 수지상 세포 (항원 제시 세포)에 의한 관련된 IL-6/IL-12 생산의 증가와 관련있다. 따라서, CD40-CD40L 상호 작용은 신호 1 (항원/MHC-TCR)과 신호 2 (B7-CD28)와의 상호 작용을 보완한다.
- [0125] 수지상 세포를 자극시키기 위하여 항CD40 항체를 사용함으로써, 일반적으로 염증 반응 범위 밖이거나 비전문적 항원 제시 세포 (종양 세포)에 의하여 제시되는 종양 항원에 대한 반응이 직접적으로 증진될 것으로 기대된다. 이러한 상황에서, T 헬퍼 및 B7 공동 자극 신호는 제공되지 않는다. 이러한 메카니즘은 항원 펄스된(antigen-pulsed) 수지상 세포에 기초하는 치료법과 관련하여 또는 T 헬퍼 에피토프가 공지된 TRA 전구체에 정의되어 있지 않은 경우 사용할 수 있었다.
- [0126] 본 발명은 또한 핵산, 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 투여하는 것을 제공한다. 폴리펩타이드와 펩타이드는 공지된 방법 자체로 투여할 수 있다. 일례에 있어서, 생체외적(*ex vivo*) 방법, 즉, 세포를 환자로부터 추출하고 종양 관련 항원을 통합시키기 위하여 상기 세포를 유전자 변형시키고 상기 변형된 세포를 환자 내로 다시 도입시킴으로써, 핵산을 투여한다. 이는 일반적으로 유전자의 기능적 복제를 환자의 세포 내로 생체외적으로(*in vitro*) 도입시키고, 상기 유전자 변형된 세포를 다시 환자 내로 도입시키는 것을 포함한다. 상기 유전자의 기능적 복제는 상기 유전자가 유전자 변형된 세포에서 발현될 수 있도록 하는 조절 인자의 기능적 조절하에 있다. 형질 감염법 및 형질 도입법은 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 본 발명은 또한 표적 제어 리포솜 및 바이러스와 같은 벡터를 사용하여 생체내적으로 핵산을 투여하는 것을 제공한다.
- [0127] 바람직한 예에 있어서, 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산을 투여하기 위한 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 백시니아 바이러스 및 약독화 폭스 바이러스 등의 폭스 바이러스, 셈리키 삼림 바이러스 (Semliki Forest virus), 레트로바이러스, 신드비스 바이러스(Sindbis virus) 및 Ty 바이러스 유사 입자로 이루어진 군 중에서 선택된다. 아데노바이러스 및 레트로바이러스가 특히 바람직하다. 레트로바이러스는 통상적으로 복제 결함이 있다 (즉, 이들은 감염성 입자를 생성할 수 없다).
- [0128] 본 발명에 있어서 핵산을 생체외 또는 생체내적으로 세포 내로 도입시키기 위하여 다양한 방법을 사용할 수 있다. 이러한 종류의 방법은 핵산 CaPO₄ 침전물의 형질 감염, DEAE와 관련된 핵산의 형질 감염, 원하는 핵산을 운반하는 상기 바이러스를 사용하는 형질 감염 또는 감염, 리포솜 매개 형질 감염 등을 포함한다. 구체예에 있어서, 핵산을 특정 세포로 도입시키는 것이 바람직하다. 이러한 예에 있어서, 핵산을 세포에 투여하기 위하여 사용되는 담체 (예컨대, 레트로바이러스 또는 리포솜)는 결합된 표적 제어 분자를 가질 수 있다. 예컨대, 표적 세포 상의 표면 막 단백질에 특이적인 항체 또는 표적 세포 상의 수용체에 대한 리간드와 같은 분자를 상기 핵산 담체 내로 통합시키거나 여기에 부착시킬 수 있다. 바람직한 항체는 종양 관련 항원에 선택적으로 결합하는 항체를 포함한다. 핵산이 리포솜을 통하여 투여되는 것이 소망되는 경우, 표적 제어 및/또는 흡수를 가능하게 하기 위하여, 엔도사이토시스(endocytosis)와 관련된 표면 막 단백질에 결합하는 단백질을 리포솜 제제에 포함시킬 수 있다. 이러한 단백질로는 특정 세포 유형에 특이적인 캡시드 단백질 또는 그 단편, 흡수되는 (internalized) 단백질에 대한 항체, 세포내 자리를 어드레싱(addressing)하는 단백질 등이 있다.

- [0129] 본 발명의 치료 조성물은 약학적으로 양립 가능한 제제 형태로 투여될 수 있다. 이러한 제제는 일반적으로 약학적으로 양립 가능한 농도의 염, 완충 물질, 보존제, 담체, 아췌반트, CpG 및 사이토카인과 같은 면역 강화 물질, 및, 적절한 경우, 다른 치료 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0130] 본 발명의 상기 치료 활성 화합물은 주사 또는 주입(infusion)과 같은 통상적인 경로를 통하여 투여할 수 있다. 상기 투여는, 예컨대, 경구 투여, 정맥내 투여, 복막내 투여, 근육내 투여, 피하 투여 또는 경피적 투여일 수 있다. 항체는 폐 에어로졸에 의하여 치료적으로 투여하는 것이 바람직하다. 안티센스 핵산은 느린 정맥내 투여에 의하여 투여하는 것이 바람직하다.
- [0131] 본 발명의 조성물은 유효량으로 투여된다. "유효량(effective amount)"이라 함은 단독 또는 추가적인 용량과 함께 소망하는 반응 또는 소망하는 효과를 달성하는 양을 의미한다. 하나 이상의 종양 관련 항원 발현 특성을 갖는 특정 질병 또는 특정 증상의 치료의 경우, 상기 소망하는 반응은 상기 질병의 경과를 억제하는 것과 관계된 것이다. 이는 질병의 진행 속도를 늦추고, 특히, 질병의 진행을 중단시키는 것을 포함한다. 이러한 질병 또는 증상의 치료에 있어서의 소망하는 반응은 또한 상기 질병 또는 상기 증상의 발병을 예방하거나 발병을 지연시키는 것일 수 있다.
- [0132] 본 발명의 조성물의 유효량은 치료하고자 하는 증상, 질병의 증세, 연령, 생리적 조건, 크기 및 체중 등의 환자의 개인적 파라미터, 치료 기간, 동반되는 치료법이 있는 경우 그 유형, 투여의 특정 경로 및 유사 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0133] 본 발명의 약학 조성물은 살균 처리되고 치료적 활성 물질을 유효량으로 함유하여 소망하는 반응 또는 소망하는 효과를 발생시키는 것이 바람직하다.
- [0134] 본 발명의 조성물의 투여되는 분량은 투여 유형, 환자의 상태, 소망하는 투여 기간 등과 같은 다양한 파라미터에 따라서 달라질 수 있다. 환자에서의 반응이 초기 분량으로 불충분한 경우, 보다 많은 분량 (또는 다른 보다 국부화된 투여 경로에 의하여 달성되는 효과적으로 증가된 분량)을 사용할 수 있다.
- [0135] 일반적으로, 1 ng 내지 1 mg, 바람직하게는 10 ng 내지 100 μ g 분량의 종양 관련 항원을 제제화하고, 치료 또는 면역 응답을 발생시키거나 증가시키기 위하여 투여한다. 종양 관련 항원을 코딩하는 핵산 (DNA 및 RNA)의 투여가 소망되는 경우, 1 ng 내지 0.1 mg 분량을 제제화하고 투여한다.
- [0136] 본 발명의 약학 조성물을 일반적으로 약학적으로 양립 가능한 양 및 약학적으로 양립 가능한 조성으로 투여한다. "약학적으로 양립 가능한(pharmaceutically compatible)"이라 함은 약학 조성물의 활성 성분의 작용과 상호 작용하지 않는 비독성 물질을 의미한다. 이러한 종류의 제제는 일반적으로 염, 완충 물질, 보존제, 담체 및, 적절한 경우, 다른 치료적 활성 화합물을 함유할 수 있다. 의약품에 사용되는 경우, 상기 염은 약학적으로 양립 가능하여야 한다. 그러나, 약학적으로 양립 가능하지 않은 염은 약학적으로 양립 가능한 염을 제조하는데 사용할 수 있으며, 본 발명에 포함된다. 이러한 종류의 약리적 또는 약학적으로 양립 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, 시트르산, 포름산, 말론산, 숙신산 등의 산으로부터 제조된 것을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 약학적으로 양립 가능한 염은 또한 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염과 같은 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염으로서 제조될 수 있다.
- [0137] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 양립 가능한 담체를 함유한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 양립 가능한 담체(pharmaceutically compatible carrier)"라 함은 인간에게 투여하기에 적합한 하나 이상의 양립 가능한 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 인캡슐레이팅 물질을 의미하는 것이다. "담체(carrier)"라 함은 천연 또는 합성의 유기 또는 무기 성분으로서, 적용을 용이하게 하기 위하여 활성 성분이 결합되어 있는 것을 의미한다. 본 발명의 약학 조성물의 성분은 일반적으로 소망하는 약학적 효과를 실질적으로 손상시키는 상호 작용이 일어나지 않는 것들이다.
- [0138] 본 발명의 약학 조성물은 아세트산 염(acetic acid in a salt), 시트르산염(citric acid in a salt), 붕산염(boric acid in a salt) 및 인산염(phosphoric acid in a salt)과 같은 적절한 완충 물질을 함유할 수 있다.
- [0139] 상기 약학 조성물은 또한, 적절한 경우, 염화벤즈알코늄(benzalkonium chloride), 클로로부탄올, 파라벤 및 티메로살(thimerosal)과 같은 적절한 보존제를 함유할 수 있다.
- [0140] 상기 약학 조성물은 일반적으로 일정한 복용 형태로 제공되며, 알려진 방법 자체로 제조될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은, 예컨대, 캡슐, 타블렛, 로젠지(lozenges), 현탁액, 시럽, 엘릭서(elixir) 또는 에멀전 형태일 수 있다.

[0141] 비경구 투여에 적합한 조성물은 일반적으로, 수용자의 혈액과 등장인 것이 바람직한, 활성 화합물의 살균 수성 또는 비수성 제제를 포함한다. 양립 가능한 담체 및 용매의 예로서, 링거액 또는 염화나트륨 등장액이 있다. 또한, 일반적으로 살균된 고정유(fixed oil)를 용액 또는 현탁액 매질로서 사용할 수 있다.

[0142] 이하, 본 발명은 후술하는 도면 및 실시예에 의하여 보다 상세히 설명할 것이나, 이들 도면 및 실시예는 단지 예시적인 목적으로 사용될 뿐이며 본 발명을 한정하는 것은 아니다. 발명의 상세한 설명 및 실시예에 의하여, 본 발명에 포함되는 유사한 다른 구체예들도 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 이해할 수 있을 것이다.

실시예

[0157] **재료 및 방법**

[0158] "인 실리코 클로닝(*in silico* cloning)", "전자적 클로닝(electronic cloning)" 및 "가상 클로닝(virtual cloning)"이라 함은, 단독적으로, 모의 실험실 시험 과정에서도 또한 사용되는, 데이터베이스에 기초한 방법의 사용을 의미한다.

[0159] 다른 의미로 명시적으로 정의되지 않는 한, 모든 다른 단어 또는 표현은 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의하여 이해되는 바와 같이 사용된다. 기재된 기술 및 방법은 알려진 방법 자체에 의하여 수행되며, 예컨대, Molecular Cloning [Sambrook 등, Laboratory Manual, 2nd Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.] 등에 기재되어 있다. 키트 및 시약의 사용을 포함하는 모든 방법은 제조자의 사용 설명서에 따라서 수행할 수 있다.

[0160] **eCT (전자적으로 클로닝된 암/정소 유전자)의 결정을 위한 데이터 마이닝 기초 방법**

[0161] 두 가지의 *in silico* 방법, 즉, GenBank 키워드 검색 및 cDNAX프로파일러(cDNAXProfiler)을 조합하였다 (도 1). NCBI ENTREZ 검색과 복구 시스템(Retrieval System) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez>)을 사용하여, 정소 조직에서 특이적으로 발현하는 것으로 주석이 달린 후보 유전자에 대한 GenBank 검색을 수행하였다 (Wheeler 등, *Nucleic Acids Research* 28:10-14, 2000).

[0162] 키워드로 "정소 특이적 유전자(testis-specific gene)", "정자 특이적 유전자(sperm-specific gene)" "정원세포 특이적 유전자(spermatogonia-specific gene)"를 사용하는 질문을 수행하여, 후보자 유전자 (GOI, genes of interest)를 데이터베이스로부터 추출하였다. 상기 검색은, 생물체에 관해서는 "호모 사피엔스(homo sapience)", 분자 유형에 관해서는 "mRNA"라는 한정을 사용하여, 이들 데이터베이스의 총정보 중 일부로 한정하여 수행하였다.

[0163] 발견된 GOI 목록을 동일한 서열에 대해서 상이한 이름을 결정하고 이러한 잉여성(redundancy)을 소거하여 큐레이팅하였다(curated).

[0164] 키워드 검색으로 얻은 모든 후보자 유전자를 "전자 노던(electronic Northern, eNorthern)" 방법에 의하여 그들의 조직 분포에 대하여 차례로 연구를 수행하였다. 상기 eNorthern은 EST (발현된 서열 태그, expressed sequence tag) 데이터베이스 (Adams 등, *Science* 252:1651, 1991) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>)에 의한 GOI 서열의 정렬에 기초한다. 상기 GOI와 상동인 것으로 나타난 각각의 EST의 조직 기원을 결정할 수 있고, 이러한 방법으로 모든 EST의 합계에 의하여 GOI의 조직 분포를 예비적으로 평가한다. 태반 및 태아 조직을 제외하고 정소 이외의 정상 세포로부터 유래하는 EST에 대하여 상동성을 갖지 않는 GOI 만을 사용하여 추가적인 연구를 수행하였다. 이러한 평가는 또한 공지된 도메인이 잘못 주석이 달린 cDNA 라이브러리를 포함하고 있다는 것을 고려한 것이다 (Scheurle 등, *Cancer Res.* 60:4037-4043, 2000) (www.fau.edu/cmbb/publications/cancergenes6.htm).

[0165] 사용된 두 번째 데이터마이닝법은 NCBI Cancer Genome Anatomy Project (<http://cgap.nci.nih.gov/Tissues/xProfiler>)의 cDNAXProfiler이다 (Hillier 등, *Genome Research* 6:807-828, 1996; Pennisi, *Science* 276:1023-1024, 1997). 이는 데이터베이스에 축적된 전사체(transcriptomes) 풀(pool)이 논리 연산자에 의하여 서로 연관되도록 할 수 있다. 혼합 라이브러리를 제외하고, 정소로부터 제조된 모든 발현 라이브러리가 할당된 풀 A를 정의하였다. 정소, 난소 또는 태아 조직을 제외한 정상 조직으로부터 제조된 모든 cDNA 라이브러리를 풀 B에 할당하였다. 일반적으로, 모든 cDNA 라이브러리를 기본적인 제작 방법에 관계없이 사용하였으며, 단, 1000보다 큰 사이즈를 갖는 것들만 허용하였다. BUT NOT 연산자에 의하여 풀 B를 풀 A로부터 디지털 방식으로 공제하였다. 이러한 방식으로 발견된 GOI 세트에 대하여 또한 eNorthern 연구를 수

행하였으며, 문헌적 검색에 의하여 확인하였다.

- [0166] 이러한 조합된 데이터마이닝은 공지된 도메인 내의 모든 약 13,000 전장 유전자를 포함하고, 이들 유전자들 중에서 잠재적 정소 특이적 발현을 갖는 총 140 유전자를 예측한다. 후자 중에서 25 유전자는 CT 유전자 클래스 중에서 이미 알려진 유전자이며, 이는 본 방법의 효율을 강조하는 것이다.
- [0167] 모든 다른 유전자를 특이적 RT-PCR에 의하여 정상 조직에서 일차적으로 평가하였다. 정소 이외의 정상 조직에서 발현하는 것으로 증명된 모든 GOI는 오류-포지티브(false-positive)로서 간주되어야 하였으며, 추가적 연구로부터 제외시켰다. 잔존하는 것들을 광범위하게 다양한 종양 조직의 커다란 패널에서 연구하였다. 여기서 하기에 설명되는 항원이 종양 세포에서 이소적으로 활성화된다는 것을 증명하였다.
- [0168] **RNA 추출, 폴리-d(T) 프라이밍(primed) cDNA의 제작 및 RT-PCR 분석**
- [0169] 카오트로픽제(chaotropic agent)로서 구아니듐 이소티오시아네이트를 사용하여 천연 조직 물질로부터 전체 RNA를 추출하였다 (Chomczynski & Sacchi, *Anal. Biochem.* 162:156-9, 1987). 산성 페놀로 추출하고 이소프로판올로 침전시킨 후, 상기 RNA를 DEPC 처리된 물에 용해시켰다.
- [0170] 제조자의 사용 설명서를 따라서, Superscript II (Invitrogen)을 사용하여, 20 ml의 반응 혼합물에서, 전체 RNA 2 내지 4 μ g으로부터 첫 번째 가닥 cDNA 합성을 수행하였다. 프라이머로서 dT(18) 올리고뉴클레오타이드를 사용하였다. cDNA의 보존 및 특질을 PCR 30 회에 의한 p53의 증폭에 의하여 조사하였다 (센스 CGTGAGCGCTTCGAGATGTTCCG, 안티센스 CCTAACCAGCTGCCCAACTGTAG, 혼성화 온도 67 $^{\circ}$ C).
- [0171] 첫 번째 가닥 cDNA의 집적소(archive)를 많은 정상 조직 및 종양 본체(entities)로부터 제작하였다. 발현 연구를 위하여, 이들 cDNA 0.5 ml를, GOI 특이적 프라이머(아래 참조) 및 HotStarTaq DNA 중합효소 (Qiagen) 1 U를 사용하여, 30 ml의 반응 혼합물에서 증폭시켰다. 각각의 반응 혼합물은 dNTPs 0.3 mM, 각각의 프라이머 0.3 mM 및 10 x 반응 완충물 3 ml을 함유하였다.
- [0172] 상기 프라이머는 서로 다른 두 개의 엑손에 위치하도록 선택하였으며, 오류-포지티브 결과에 대한 원인인 게놈 DNA의 오염에 의한 간섭의 배제를 주형인 비가역적(nonreverse) 전사된 DNA를 테스트하여 확인하였다. 95 $^{\circ}$ C에서 15 분 후, HotStarTaq DNA 중합효소를 활성화시키기 위하여, PCR 35 회를 수행하였다 (94 $^{\circ}$ C에서 1 분, 특정 혼성 온도에서 1 분, 72 $^{\circ}$ C에서 2 분 및 72 $^{\circ}$ C에서 6 분동안 최종적으로 신장시킴).
- [0173] 이러한 반응물 20 μ l을 분류하고 브롬화에티듐 염색된 아가로오스 겔 상에서 분석하였다.
- [0174] 아래의 프라이머를 사용하여 표시된 혼성화 온도에서의 해당 항원의 발현을 분석하였다.
- [0175] LDH-C (67 $^{\circ}$ C)
- [0176] 센스 TGCCGTAGGCATGGCTTGTGC, 안티센스 CAACATCTGAGACACCATTCC
- [0177] TPTE (64 $^{\circ}$ C)
- [0178] 센스 TGGATGTCACCTCTCATCCTTG, 안티센스 CCATAGTTCCTGTTCTATCTG
- [0179] TSBP (63 $^{\circ}$ C)
- [0180] 센스 TCTAGCACTGTCTCGATCAAG, 안티센스 TGTCTCTTGGTACATCTGAC
- [0181] MS4A12 (66 $^{\circ}$ C)
- [0182] 센스 CTGTGTCAGCATCCAAGGAGC, 안티센스 TTCACCTTGCCAGCATGTAG
- [0183] BRC01 (60 $^{\circ}$ C)
- [0184] 센스 CTTGCTCTGAGTCATCAGATG, 안티센스 CACAGAATATGAGCCATACAG
- [0185] TPX1 (65 $^{\circ}$ C)
- [0186] 센스 TTTTGTCTATGGTGTAGGACC, 안티센스 GGAATGGCAATGATGTTACAG
- [0187] **무작위 헥사머 프라이밍된(hexamer-primed) cDNA의 제작 및 정량적 실시간(quantitative real time) PCR**
- [0188] LDHC 발현을 실시간 PCR에 의하여 정량 분석하였다.
- [0189] ABI PRISM Sequence Detection System (PE Biosystems, USA)을 사용하는 정량적 실시간 PCR의 원리는 형광 리

포터 염료의 방출을 통하여 PCR 산물을 직접적이고 특이적으로 검출하기 위하여 Taq DNA 중합효소의 5'-3' 엑소 뉴클레아제(exonuclease) 활성을 이용한다. 센스 프라이머 및 안티센스 프라이머 외에도, 상기 PCR은 PCR 산물의 서열과 혼성화하는 이중 형광 표지된 프로브(TaqMan probe)를 사용한다. 상기 프로브는 리포터 염료 (예컨대, FAM)가 결합된 표지된 5'와 소광(quencher) 염료 (예컨대, TAMRA)와 결합된 3'이다. 상기 프로브가 본래 상태라면, 소광제에 대한 리포터의 공간적 접근성이 리포터 형광의 방출을 억제한다. 상기 프로브가 PCR 동안에 PCR 산물과 혼성화한다면, 상기 프로브는 Taq DNA 중합효소의 5'-3' 엑소뉴클레아제 활성에 의하여 절단되고 리포터 형광의 억제가 제거된다. 표적 증폭의 결과로서의 리포터 형광의 증가는 각각의 PCR 순환 후에 측정하며 정량화에 사용한다. 표적 유전자의 발현은 연구하고자 하는 조직에서 지속적으로 발현하는 대조군 유전자의 발현에 대하여 상대적으로 또는 절대적으로 정량화한다. LDHC 발현을, 상기 시료를 "하우스키핑 (housekeeping)" 유전자인 18s RNA에 대하여 표준화시킨 후, $\Delta\Delta-C_t$ 법 (PE Biosystems, USA)을 사용하여 계산하였다. 상기 반응은 이중 혼합물에서 수행하였고 두 번 측정하였다. High Capacity cDNA Archive Kit (PE Biosystems, USA)를 사용하여 cDNA를 합성하고, 제조자의 사용 설명서에 따라서 핵사머 프라이머를 합성하였다. 각각의 경우에 있어서, 희석된 cDNA 5 μ l를 총부피 25 μ l로 PCR에 사용하였다: 센스 프라이머 (GGTGTCACCTTCTGTCCTTCCT) 300 nM; 안티센스 프라이머 (CGGCACCAGTTCCAACAATAG) 300 nM; TaqMan 프로브 (CAAAGGTTCTCCAATGT) 250 nM; 센스 프라이머 18s RNA 50 nM; 안티센스 프라이머 18s RNA 50 nM; 18s RNA 시료 250 nM; 12.5 μ l TaqMan Universal PCR Master Mix; 최초 변성 95 $^{\circ}$ C (10 분); 95 $^{\circ}$ C (15 초); 60 $^{\circ}$ C (1 분); 40 회. 엑손 1과 엑손 2의 경계를 넘는 128 bp 산물의 증폭에 의하여, 본 명세서에 개시된 모든 LDHC 스플라이스 변이체를 상기 정량화에 포함시켰다.

[0190] **클로닝 및 서열 분석**

[0191] 통상적인 방법에 의하여 전장 유전자와 유전자 단편을 클로닝하였다. pfu 프루프리딩 중합효소(Stratagene)을 사용하여 대응 항원을 증폭시켜서 상기 서열을 결정하였다. PCR 완료 후, 제조자의 사용 설명서에 따라서 상기 단편을 TOPO-TA 벡터내로 클로닝하기 위하여, 상기 증폭체(amplicon) 끝을 HotStarTaq DNA 중합효소를 사용하여 연결하였다. 상업적 시설에서 서열 분석을 수행하였다. 상기 서열은 통상적인 예측 프로그램 및 알고리즘에 의하여 분석하였다.

[0192] **실시예 1: 신규한 중앙 항원인 LDH C의 동정**

[0193] LDH C (SEQ ID NO:1) 및 그의 번역 산물 (SEQ ID NO:6)은 락테이트 탈수소 효소 계통의 정소 특이적 동질 효소 (isoenzyme)로서 설명되어 있다. 상기 서열은 GenBank에 공지되어 있다 (accession number: NM_017448). 상기 효소는 140 kDa 분자량을 갖는 호모테트라머를 형성한다 (Goldberg, E. 등, *Contraception* 64(2):93-8, 2001; Cooker 등, *Biol. Reprod.* 48(6):1309-19, 1993; Gupta, G.S., *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 34(6):361-85, 1999).

[0194] 어디에서나 보편적으로 발견되는 관련 동질 효소 LDH A 및 LDH B를 교차 증폭시키지 않으며, 정소 특이적인 것으로 전술된 LDH C 원형 서열 NM_017448에 기초한 프라이머 쌍 (5'-TGCCGTAGGCATGGCTGTGC-3' 5'-CAACATCTGAGACACCATTC-3')을 이용하는 발현 분석을 위한 RT-PCR 연구는, 본 발명에 있어서, 테스트된 모든 정상 조직에서 발현이 일어나지 않음을 확인하였으며, 체세포에서의 상기 항원의 엄격산 전사 억제가 중앙에의 경우에는 제거되었음을 보여주었다 (표 1 참조). CT 유전자에 전형적으로 전술된 바와 같이, LDH C는 많은 중앙 본체(entities)로 발현되었다.

표 1

[0195] 중앙에서의 LDHC의 발현

조직	테스트된 총 수	양성	%
흑색종 (Melanoma)	16	7	44
유방 암종 (Mammary carcinomas)	20	7	35
대장 종양 (Colorectal tumors)	20	3	15
전립선 암종 (Prostate carcinomas)	8	3	38
기관지 암종 (Bronchial carcinomas)	17	8	47
신장 세포 암종 (Kidney cell carcinomas)	7	4	57
난소 암종 (Ovarian carcinomas)	7	3	43
갑상선 암종 (Thyroid carcinomas)	4	1	25
자궁 경부 암종 (Cervical carcinomas)	6	5	83

흑색종 세포계 (Melanoma cell lines)	8	5	63
기관지 암종 세포계 (Bronchial carcinoma cell lines)	6	2	33

- [0196] 상기의 PCR 프라이머를 사용하여 얻어진 증폭 산물의 예상 크기는 824 bp이다. 그러나, 본 발명에 있어서, 다수의 추가적인 밴드의 증폭이 종양에서 관찰되었으며, 정소에서는 관찰되지 않았다. 이는 대체적(alternative) 스플라이스 변이체의 존재를 나타내는 것이기 때문에, 완전한 개방 해독틀(complete open reading frame)을 LDH-C 특이적 프라이머 (5'-TAGCGCCTCAACTGTCGTTGG-3', 5'-CAACATCTGAGACACCATTCC-3')를 사용하여 증폭시키고, 독립적인 전장 클론을 서열 분석하였다. SEQ ID NO:1에 기재된 LDH C 서열의 원형 ORF 및 염색체 11 상의 게놈 서열과의 정렬에 의하여 추가적 스플라이스 변이체 (SEQ ID NO:2 내지 5)를 확인하였다. 상기 대체적 스플라이스는 엑손 3 (SEQ ID NO:2), 두 개의 엑손 3 및 4 (SEQ ID NO:3), 엑손 3, 6 및 7 (SEQ ID NO:4) 또는 엑손 7 (SEQ ID NO:5)의 결여를 초래한다 (도 2 참조).
- [0197] 이들 신규한 스플라이스 변이체는 오직 종양에서만 생성되었고, 정소에서는 생성되지 않았다. 대체적 스플라이싱은 해독틀의 변화를 가져오고, SEQ ID NO:7 내지 13 (SEQ ID NO:7에 대한 ORF: SEQ ID NO:2의 뉴클레오타이드 위치 59-214 및, 각각, SEQ ID NO:4; SEQ ID NO:8에 대한 ORF: SEQ ID NO:2의 뉴클레오타이드 위치 289-939; SEQ ID NO:9에 대한 ORF: SEQ ID NO:3의 뉴클레오타이드 위치 59-196; SEQ ID NO:10에 대한 ORF: SEQ ID NO:3의 뉴클레오타이드 위치 535-765; SEQ ID NO:11에 대한 ORF: SEQ ID NO:4의 뉴클레오타이드 위치 289-618; SEQ ID NO:12의 ORF: SEQ ID NO:4의 뉴클레오타이드 위치 497-697; SEQ ID NO:13에 대한 ORF: SEQ ID NO:5의 뉴클레오타이드 위치 59-784)에 나타난 아미노산 서열을 코딩하는 새로운 가능한 ORFs를 발생시킨다 (도 2 및 3 참조). 미숙한 종결은 별도로 하고, 코딩되는 단백질질을 N-말단 및 C-말단 모두에서 절단되도록 하기 위하여 대체적 개시 코돈을 이용하는 것 또한 가능하다.
- [0198] SEQ ID NO:8 및 SEQ ID NO:10은 원형 단백질의 절단된 부분을 나타내며, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 및 SEQ ID NO:13의 단백질 서열은 추가적으로 변형되고 종양 특이적 에피토프(도 3에 굵은 체로 표시)만을 포함한다. 종양 특이적 에피토프를 유발시킬 수 있는 펩타이드 부위는 다음과 같다 (프레임 쉬프트에 의하여 생성된 정확히 종양 특이적인 부위를 밑줄 그어 표시하였다):
- [0199] SEQ ID NO:14: GAVGMACAISILKITVYLQTPE (SEQ ID NO:7 중 일부)
- [0200] SEQ ID NO:15: GAVGMACAISILKWIF (SEQ ID NO:9 중 일부)
- [0201] SEQ ID NO:16: GWIIGEHGDSSGIWNKRRTLSQYPLCLGAEWCLRCEN (SEQ ID NO:11 중 일부)
- [0202] SEQ ID NO:17: MVGLLENMVILVGLYGIKEELFL (SEQ ID NO:12 중 일부)
- [0203] SEQ ID NO:18: EHWKNIHKQVIQRDYME (SEQ ID NO:13 중 일부)
- [0204] 이들 부위는 MHC I 또는 MHC II 분자 상에서 T 림프구에 의하여 인식되며 정확한 종양 특이적 응답을 유발할 수 있는 에피토프를 잠재적으로 포함할 수 있다.
- [0205] 예측된 단백질이 모두, 혐기성 해당(glycolysis)의 마지막 단계를 의미하는, 피루베이트의 락테이트로의 NADH 의존적 대사를 위한 촉매적 락테이트 탈수소 효소 도메인을 갖는 것은 아니다. 이러한 도메인은 락테이트 탈수소 효소로서의 효소적 기능에 요구되는 것이다 (도 3에 네모틀로 표시). 예컨대, TMpred 및 pSORT (Nakai & Kanehisa, 1992)를 이용하는, 다른 분석에 의하여, 추정 단백질의 서로 다른 세포 하부 위치화를 예측한다.
- [0206] 본 발명에 있어서, 발현 정도를 특이적 프라이머-시료 세트를 사용하는 실시간 PCR에 의하여 정량화하였다. 증폭체(amplicon)가 엑손 1과 엑손 2 간의 접합점에 존재하여 모든 변이체 (SEQ ID NO:1 내지 5)를 검출한다. 또한, 이러한 연구에 의하여 정소를 제외한 모든 정상 조직에서 어떠한 전사체도 검출되지 않는다. 이들에 의하여, 종양에서 상당한 수준의 발현이 있음을 확인한다 (도 4 참조).
- [0207] LDHC 특이적 폴리클로날 항체를 가장 N-말단 부위 MSTVKEQLIEKLIEDDENSQ (SEQ ID NO:80)로부터 펩타이드를 선택하여 본 발명에 따라서 생산하였다. LDHC 특이적 항체를 상기 펩타이드를 이용하여 래빗에서 생산하였다. 이어지는 단백질 발현에 대한 연구에 의하여, 정소 및 다양한 종양에서의 선택적 LDHC 발현을 확인하였다. 또한, 본 발명에 따른 면역 조직학적 연구에 의하여, 미토콘드리아에서의 LDHC의 사이토크롬 C와의 독특한 공동 위치화를 밝혔다. 이는 LDHC가 종양의 호흡쇄에 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 보여주는 것이다.

[0208] 실시예 2: 신규한 종양 항원인 TPTE의 동정

[0209] TPTE 전사체 (SEQ ID NO:19) 및 이의 번역 산물 (SEQ ID NO:22)의 서열은 GenBank에 공지되어 있다 (accession number NM_013315) [Walker, S.M. 등, *Biochem. J.* 360(Pt 2):277-83, 2001; Guipponi M. 등, *Hum. Genet.* 107(2):127-31, 2000; Chen H. 등, *Hum. Genet.* 105(5):399-409, 1999]. TPTE는 가능한 막통과 티로신포스파타아제를 코딩하는 유전자로 기재되어 있으며, 21번, 13번, 15번, 22번 및 Y 염색체의 동원체 주변 부위에 위치하는 정소 특이적 발현 특성을 갖는다 (Chen, H. 등, *Hum. Genet.* 105:399-409, 1999). 본 발명에 따른 정렬 연구에 의하여, 3번 및 7번 염색체 상의 상동 게놈 서열을 추가적으로 밝혔다.

[0210] 본 발명에 있어서, PCR 프라이머 (5'-TGGATGTCACCTCATCCTTG-3' 및 5'-CCATAGTTCCTGTTCTATCTG-3')를 TPTE (SEQ ID NO:19) 서열에 기초하여 생성하고, 많은 인간 조직에서 RT-PCR 분석에 사용하였다 (95 °C 15 분; 94 °C 1 분; 63 °C 1 분; 72 °C 1 분; 35 회). 정상 조직에서의 발현은 정소에 국한된 것으로 나타났다. 다른 eCT에 대하여 설명한 바와 같이, TPTE 변이체는 본 발명에 있어서 많은 조직에서 이소적으로 활성화되는 것으로 나타났다 (표 2 참조). 본 발명에 있어서, 정소 조직 및 종양 조직에서 발현하고 프레임 쉬프트가 일어나 서열 부위가 변경된, 추가적인 TPTE 스플라이스 변이체를 동정하였다 (SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56 및 SEQ ID NO:57) (도 5).

표 2

[0211] 종양에서의 TPTE의 발현

조직	테스트된 총 수	양성	%
흑색종	18	9	50
유방 암종	20	4	20
대장 종양	20	0	0
전립선 암종	8	3	38
기관지 암종	23	9	39
신장 세포 암종	7	0	0
난소 암종	7	2	29
갑상선 암종	4	0	0
자궁 경부 암종	6	1	17
흑색종 세포계	8	4	50
기관지 암종 세포계	6	2	33
포유류 암종 세포계	5	4	80

[0212] 상기 TPTE 게놈 서열은 24 엑손 (accession number NT_029430)을 포함한다. SEQ ID NO:19의 전사체는 이들 엑손 모두를 포함한다. SEQ ID NO:20의 스플라이스 변이체는 엑손 7을 편집(splicing out)하여 제작된다. SEQ ID NO:21의 스플라이스 변이체는 엑손 15 하류 쪽 인트론의 부분적 결합을 나타낸다. SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56 및 SEQ ID NO:57의 변이체들이 나타내는 바와 같이, 엑손 18, 19, 20 및 21을 편집(splicing out)하는 것 또한 대체적(alternative)으로 가능하다.

[0213] 이러한 대체적 스플라이싱은, 원칙적으로 해독틀을 유지하면서, 코딩되는 단백질의 변형을 유발한다 (도 6). 예컨대, SEQ ID NO:20 (SEQ ID NO:23)의 서열에 의하여 코딩되는 번역 산물은 SEQ ID NO:22의 서열과 비교하여 13 아미노산 결실을 갖는다. SEQ ID NO:21 (SEQ ID NO:24)의 서열에 의하여 코딩되는 번역 산물은 분자의 중앙 부위에 추가적인 삽입을 운반하여 다른 변이체와 14 아미노산이 상이하다.

[0214] 변이체 SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56 및 SEQ ID NO:57의 번역 산물, 즉, 단백질 SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60 및 SEQ ID NO:61을 유사하게 변형시킨다.

[0215] 기능적 도메인을 예측하기 위한 분석에 의하여, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:58 및 SEQ ID NO:60에 대한 티로신포스파타아제 도메인이 존재함을 밝혔지만, SEQ ID NO:59 및 SEQ ID NO:61에 대한 것은 존재하지 않는 것으로 나타났다. 모든 변이체에 대하여, 3 내지 4 막통과 도메인을 예측하였다 (도 6).

[0216] 특이적 항체를 사용하는 TPTE 항원 발현 분석에 의하여, 정소 및 다수의 상이한 종양에서의 선택적 발현을 확인하였다. 공동 위치화 연구는 또한 본 발명에 있어서 TPTE가 종양 세포의 세포 표면에 클래스 I 면역 글로불린과 함께 위치하고 있음을 밝혔다. 이미, TPTE은 골지(Golgi) 관련 단백질로서 설명되어 있다. TPTE이 종양 세포의 세포 표면에서 발현하기 때문에, 이러한 종양 항원은 본 발명에 있어서 진단적 또는 치료적 모노클로날 항체의

개발을 위한 우수한 표적으로서 적합하다. 예측되는 TPTE의 막 위상(topology)에 의하여, 세포의 노출되는 부위가 본 발명의 목적에 특히 적합하다. 본 발명에 있어서, 이는 켈타이드 FTDSKLYIPLEYRS (SEQ ID NO:81)와 FDIKLLRNIPRWT (SEQ ID NO: 82)를 포함한다. 또한, TPTE는 종양 세포의 이동(migration)을 촉진시키는 것으로 나타났다. 이를 위하여, 진핵 세포의 프로모터의 조절 및 조절 세포 하에서 TPTE로 형질 감염된 종양 세포를 "보이덴 챔버(Boyden chamber)" 이동 실험에서, 이들이 유도된 이동성을 보이는지 여부에 대하여 시험하였다. 본 발명에 있어서, TPTE 형질 감염된 세포는, 4 개의 독립적인 시험에서, 현저하게 (3 배) 증가된 이동성을 보여주었다. 이러한 기능적 데이터는 TPTE가 종양의 전이에 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다. 따라서, 본 발명에 따라서, 예컨대, 발현 백터 또는 레트로바이러스에 의한 서로 다른 RNA 간섭 (RNAi) 방법, 안티센스 RNA를 사용하거나 소분자를 사용하여, 종양 세포 내에서 내생 TPTE 활성을 억제하는 처리에 의하여, 전이를 감소시켜 매우 중요한 치료적 효과를 거둘 수 있었다. 종양에서의 포스포타아제의 활성, 증가된 이동성 및 증가된 전이 형성 간의 인과 관계가 최근 PTEN 티로신포스포타아제에 대하여 확립되었다 (Iijima and Devreotes Cell 109:599-610, 2002).

[0217] 실시예 3: 새로운 종양 항원인 TSBP의 동정

[0218] 본 발명에서 사용된 전자 클로닝 방법에 의하여 TSBP (SEQ ID NO:29)와 이로부터 유도된 단백질 (SEQ ID NO:30)을 생산하였다. 상기 유전자는 이미 정소 특이적으로 조절되는 것으로 설명되어 있다 (accession number NM_006781). 상기 유전자는 염기성 단백질을 코딩하고 MHC 복합체 (C6orf10)을 코딩하는 서열과 인접하여 6번 염색체 상에 위치할 것으로 예상된다 (Stammers M. 등, *Immunogenetics* 51(4-5):373-82, 2000). 본 발명에 있어서, 이미 설명된 서열은 맞지 않는 것으로 나타났다. 본 발명의 서열은 공지된 서열과 실질적으로 다르다. 본 발명에 있어서, 3 개의 상이한 스플라이싱 변이체를 클로닝하였다. 본 발명에서 발견된 TSBP 변이체의 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO:31, SEQ ID NO: 32 및 SEQ ID NO:33)에 있어서의 차이점을 도 7에 나타내었다 (다른 부분을 굵은체로 표시). 이들은 프레임 쉬프트를 유발하여 본 발명에서 발견되는 TSBP 변이체에 의하여 코딩되는 단백질 (SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 및 SEQ ID NO:36)이 이전에 기술된 단백질 (SEQ ID NO:30)과 실질적으로 달라지게 된다 (SEQ ID NO:30) (도 8).

[0219] 본 발명에 있어서, 이 항원이 정상 조직에서 엄격하게 전사 억제된다는 것을 확인하였다 (PCR 프라이머 5'-TCTAGCACTGICTCGATCAAG-3' 및 5'-TGTCCTCTGGTACATCTGAC-3'). 그러나, 연구된 25 정상 조직에 있어서, TSBP는, 정소는 별론으로 하고, 정상 림프절 조직에서 발현하였다. 본 발명에 있어서, 종양에서의 TSBP의 이소적 활성화 또한 탐지되었으며, 따라서, 이는 종양 표지 또는 종양 관련 항원으로 자격이 있다 (표 3).

[0220] TSBP 발현은 초기 종양 조직에서 발견되지만, 해당 종양 본체의 영구적 세포계에서는 발견되지 않는다. 또한, 상기 유전자는 동맥에서 특이적으로 발현하고 혈관 형태 형성(morphogenesis)에 수반되는 Notch 4에 바로 인접하여 있다. 이들은 상기 유전자가 특이적 내피 세포에 대한 표지라는 표시이다. 따라서, TSBP는 종양 내피 및 신혈관(neovascular) 표적화에 대한 잠재적 표지로서의 역할을 할 수 있다.

[0221] 결론적으로, TSBP 프로모터를 림프절에서의 선택적인 발현이 소망되는 다른 유전자 산물로 클로닝할 수 있다.

[0222] 특이적 항원을 사용하여 SBP 항원 발현을 분석하여, 정소 및 림프절 뿐 아니라 흑색종 및 기관지 암중에서의 선택적인 위치화를 확인하였다. 또한, GFP 표지된 TSBP를 사용하는 면역 조직학적 연구에 의하여 독특한 핵주위 축적을 밝혔다.

표 3

[0223] 종양에서의 TSBP의 발현

조직	테스트된 총 수	양성	%
흑색종	12	2	16
유방 암중	15	0	-
대장 종양	15	0	-
전립선 암중	8	0	-
기관지 암중	7	17	41
신장 세포 암중	7	0	-
난소 암중	7	0	-
갑상선 암중	4	0	-
자궁 경부 암중	6	0	-
흑색종 세포계	8	0	-

기관지 암종 세포계	6	0	-
------------	---	---	---

[0224] 실시예 4: 신규한 종양 항원인 MS4A12의 동정

[0225] MS4A12 (SEQ ID NO:37, accession number NM_017716)와 이의 번역 산물 (SEQ ID NO:38)이 B 세포 특이적 항원 CD20, 조혈 세포 특이적 단백질 HTm4 및 고친화성 IgE 수용체의 β 사슬과 관련된 다중 유전자족(multigene family)의 구성원으로서 기술되어 있다. 모든 유전자족 구성원은 적어도 4 개의 잠재적 막통과 도메인을 갖고 C-말단 및 N-말단이 모두 세포질 내에 있다는 특성을 갖는다 (Liang Y. 등, *Immunogenetics* 53(5):357-68, 2001; Liang Y. & Tedder, *Genomics* 72(2):119-27, 2001). 본 발명에 있어서, MS4A12에 대하여 RT-PCR 연구를 수행하였다. 공지된 MS4A12 서열 (NM_017716)에 기초하여 프라이머를 선택하였다 (센스: CTGTGTCAGCATCCAAGGAGC, 안티센스: TTCACCTTTGCCAGCATGTAG). 시험된 조직에 있어서, 정소, 결장 (6/8) 및 대장 암종 (colon-Ca's) (16/20) 및 결장 전이 (12/15)에서만 발현이 검출되었다 (도 9).

[0226] 결장 전이에 있어서의 높은 발생률에 의하여 TSBP은 흥미있는 진단 및 치료 표적이 된다. 본 발명에 있어서, 단백질 서열 GVAGQDYWAVLSGKG (SEQ ID NO:83)를 포함하는 예측된 세포외 부위는 모노클로날 항체와 작은 화학적 억제제를 생산하는데 특히 적합하다. 본 발명에 있어서, 세포막에서의 MS4A12 단백질의 세포내 위치화 공초점 면역 형광에서의 플라즈마 멤브레인 표지를 사용하는 형광 중첩(superposition)에 의하여 확인하였다.

표 4

[0227] 종양 조직에서의 MS4A12 발현 및 대장 암종 및 전이

회장	+
결장	+
간	-
폐	-
림프절	-
위	-
비장	-
부신	-
신장	-
식도	-
난소	-
직장	+
정소	+
흉선	-
피부	-
유방	-
췌장	-
PBMC	-
PBMC act.	-
전립선	-
갑상선	-
난관(Tube)	-
자궁	-
대뇌	-
소뇌	-
대장 종양	16/20
대장 종양 전이	12/15

[0228] 따라서, MS4A12는 정상 결장 내피에 대하여 세포막 위치 분화 항원이며, 또한 대장 종양 및 전이에서도 발현한다.

[0229] 실시예 5: 신규한 항원인 BRC01의 동정

[0230] BRC01 및 이의 번역 산물은 이전에 기술되어 있지 않다. 본 발명의 데이터 마이닝법에 의하여 EST (expressed sequence tag) AI668620이 제작되었다. 발현 분석을 위하여 특정 프라이머 (센스: CTTGCTCTGAGTCATCAGATG, 안

티센스: CACAGAATATGAGCCATACAG)를 사용하는 RT-PCR 연구를 수행하였다. 본 발명에 있어서, 정소 조직에서 뿐만 아니라 정상 유선에서의 특이적으로 발현이 발견되었다 (Table 5). 다른 모든 조직에 있어서, 이 항원은 전사 억제된다. 이것은 유선 종양에서도 마찬가지로 검출된다 (20 중에서 20). BRC01는 정상 유선 조직에서의 발현과 비교하여 유방 종양에서 뚜렷하게 과발현한다 (도 10).

[0231] EST 콘택(contigs) (다음의 EST들이 포함됨: AW137203, BF327792, BF327797, BE069044 및 BF330665), 1500 bp 이상의 이 전사체를 본 발명에 따라서 전자적 전장 클로닝 (SEQ ID NO:39)에 의하여 클로닝하였다. 염색체 10p11-12에 대하여 서열을 지도화하였다. 동일한 부위에서, 바로 인접하여, 유방 분화 항원에 대한 유전자, NY-BR-1이 이미 기술되어 있다 (NM_052997; Jager, D. 등, *Cancer Res.* 61(5):2055-61, 2001).

표 5

[0232] 정상 조직 및 유방 종양에서의 BRC01의 발현

회장	-
결장	-
간	-
폐	-
림프절	-
위	-
비장	-
부신	-
신장	-
식도	-
난소	-
직장	-
정소	+
흉선	-
피부	-
유방	+
췌장	-
PBMC	-
PBMC act.	-
전립선	-
갑상선	-
난관	-
자궁	-
대뇌	-
소뇌	-
유방 압종	++ (20/20)

[0233] matched pair, 유방 압종 및 인접 정상 조직) 연구에 의하여 정상 조직과 비교하여 유방 압종의 70%에서 BRC01이 과발현함을 밝혔다.

[0234] 따라서, BRC01은 유방 종양에서 과발현하는 정상 유선 내피에 대한 새로운 분화 항원이다.

[0235] 실시예 6: 신규한 종양 항원인 TPX1의 동정

[0236] TPX1 (Acc. No. NM_003296; SEQ ID NO: 40) 및 이의 번역 산물 (SEQ ID NO:41)의 서열이 알려져 있다. 상기 항원은 이미 정소 특이적인 것으로, 즉, 정자의 아크로솜(acrosome) 및 외부 섬유 요소로서 기재되어 있다. 이미, 정자가 세르톨리 세포(Sertoli cell)에 부착시에 접착 분자로서 수반되는 것이 상기 항원 덕분이라고 알려져 있다 (O'Bryan, M.K. 등, *Mol. Reprod. Dev.* 58(1):116-25, 2001; Maeda, T. 등, *Dev. Growth Differ.* 41(6):715-22, 1999). 본 발명은 최초로 고형암에서의 TPX1의 이상 발현을 밝혔다 (표 6). TPX1와 호중구(neutrophile) 특이적 매트릭스 당단백질 SGP 28 (Kjeldsen 등, *FEBS Lett* 380:246-259, 1996) 간의 현저한 아미노산 상동성 때문에, 펩타이드 SREVTNAQR (SEQ ID NO:84)를 포함하는 TPX1 특이적 단백질 서열이 본 발명에 있어서 진단 및 치료 분자를 제조하는데 적합하다.

표 6

종양에서의 TPX1의 발현

[0237]

조직	테스트된 총 수	양성	%
흑색종	16	1	6
유방 암종	20	3	15
대장 종양	20	0	0
전립선 암종	8	3	37
기관지 암종	17	2	11
신장 세포 암종	7	1	14
난소 암종	7	1	14
갑상선 암종	4	0	0
자궁 경부 암종	6	1	16
흑색종 세포계	8	2	25
기관지 암종 세포계	6	1	16

실시예 7: 신규한 종양 유전자 산물인 BRC02의 동정

[0238]

[0239] BROC2 및 그의 번역 산물은 이전에 공지되어 있지 않다. 본 발명의 방법에 의하여 ESTs (expressed sequence tag) BE069341, BF330573 및 AA601511를 제작하였다. 특정 프라이머 (센스: AGACATGGCTCAGATGTGCAG, 안티센스: GGAAATTAGCAAGGCTCTCGC)를 사용하는 RT-PCR에 연구를 수행하여 발현 분석을 하였다. 본 발명에 있어서, 정소 조직 뿐 아니라 정상 유선에서도 특이적 발현이 관찰되었다 (표 7). 모든 다른 조직에 있어서, 이 유전자 산물은 전사 억제된다. 이는 유선 종양에서도 유사하게 검출된다. EST 콘택 (다음의 ESTs이 포함됨: BF330573, AL044891 및 AA601511)을 사용하여, 전자적 전장 클로닝에 의하여 본 발명에 따라서 1300 bp의 상기 전사체를 클로닝하였다 (SEQ ID 62). 염색체 10p11-12에 대하여 서열을 지도화하였다. 동일한 부위에서, 바로 인접하여, 유방 분화 유전자 산물을 코딩하는 유전자, NY-BR-1이 이미 개시되어 있으며 (NM_052997; Jager, D. 등, *Cancer Res.* 61(5):2055-61, 2001), 여기에, 상기 실시예 6에 기재된 BRC01이 위치한다. 본 발명에 있어서, 다른 유전자 분석에 의하여 SEQ ID NO:62 하에 열거된 서열이, 이전에 기재된 바 없는, NY-BR-1 유전자의 3' 미번역 부위를 나타낸다는 것을 확인하였다.

표 7

정상 조직과 유방 종양에서의 BRC02의 발현

[0240]

조직	발현
정소	+
유방	+
피부	-
간	-
전립선	-
흉선	-
뇌	-
폐	-
림프절	-
비장	-
부신	-
난소	-
백혈구	-
결장	-
식도	-
자궁	-
골격근	-
부고환	-
방광	-
신장	-
유방 암종	+

[0241] BRC02은 정상 유선 내피에 대한 신규한 분화 유전자 산물이며, 또한 유방 종양에서도 발현된다.

[0242] **실시예 8: 신규한 종양 유전자 산물인 PCSC의 동정**

[0243] PCSC (SEQ ID NO:63) 및 이의 번역 산물은 이전에 기재되어 있는 바가 없다. 본 발명의 데이터마이닝법에 의하여 EST (expressed sequence tag) BF064073를 제조하였다. 특이적 프라이머 (센스: TCAGGTATCCCTGCTCTTAC, 안티센스: TGGGCAATTCTCTCAGGCTTG)를 사용하여 RT-PCR 연구를 수행하여 발현을 분석하였다. 본 발명에 있어서, 정상 결장 뿐 아니라 결장 암종에서도 특이적 발현이 관찰되었다 (표 5). 다른 모든 조직에서, 이 유전자 산물은 전사 억제된다. PCSC는 두 개의 추정 ORFs (SEQ ID 64 및 SEQ ID 65)를 코딩한다. SEQ ID 64의 서열 분석 결과, CXC 사이토카인과 구조적 상동성을 갖는 것으로 나타났다. 또한, 4 개의 대체적 PCSC cDNA 단편을 클로닝하였다 (SEQ ID NO:85 내지 88). 본 발명에 있어서, 각각의 경우에서, 각 cDNA는 SEQ ID NO:89 내지 100의 서열을 갖는 폴리펩타이드를 코딩하는 3 개의 추정 ORFs를 포함한다.

표 8

[0244] **정상 조직 및 대장 암종에서의 PCSC의 발현**

회장	+
결장	+
간	-
폐	-
림프절	-
위	-
비장	-
부신	-
신장	-
식도	-
난소	-
직장	+
정소	-
흉선	-
피부	-
유방	-
췌장	-
PBMC	-
PBMC act.	-
전립선	-
갑상선	-
난관	-
자궁	-
대뇌	-
소뇌	-
대장 종양	19/20
대장 종양 전이	15/15

[0245] 따라서, PCSC는 정상 결장 내피에 대한 분화 항원이며, 또한, 대장 종양 및 모든 결장 전이 연구에서도 발현된다. 본 발명에 있어서, 모든 대장 전이에서 검출되는 PCSC 발현으로 인하여 상기 종양 항원은 전이 결장 종양의 예방 및 치료를 위한 매우 중요한 표적이 된다.

[0246] **실시예 9: 신규한 종양 항원인 SGY-1의 동정**

[0247] SGY-1 전사체의 서열 (SEQ ID NO:70) 및 이의 번역 산물의 서열 (SEQ ID NO:71)은 GenBank에 공지되어 있다 (accession number AF177398) (Krupnik 등, *Gene* 238, 301-313, 1999). Soggy-1은 Wnt 단백질족의 길항제 및 억제제로서 작용하는 디코프(Dickkopf) 단백질족의 구성원으로 이미 기재되어 있다. 상기 Wnt 단백질은 배 발생 중에 차례로 중요한 기능을 갖는다. 본 발명에 있어서, SGY-1의 서열 (SEQ ID NO:70)에 기초하여, PCR 프라이머 (5'-CTCCTATCCATGATGCTGACG-3' 및 5'-CCTGAGGATGTACAGTAAGTG-3')를 제작하고, 많은 인간 조직에서 RT-PCR 분석

(95 ℃ 15 분; 94 ℃ 1 분; 63 ℃ 1 분; 72 ℃ 1 분; 35 회)하는데 사용하였다. 정상 조직에서의 발현은 정소에 국한되지 않는것으로 나타났다. 다른 eCT에 대하여 기재된 바와 같이, 본 발명에 있어서, SGY-1는 많은 인간 조직에서 이소적으로 활성화되는 것으로 나타났다 (표 9).

표 9

[0248] 종양에서의 SGY-1의 발현

조직	테스트된 총 수	양성	%
흑색종	16	4	25
유방 암종	20	4	20
대장 종양	20	0	0
전립선 암종	8	1	13
기관지 암종	32	3	18
신장 세포 암종	7	0	0
난소 암종	7	4	57
갑상선 암종	4	0	0
자궁 경부 암종	6	2	33
흑색종 세포계	8	2	25
기관지 암종 세포계	6	2	33
포유류 암종 세포계			

[0249] 실시예 10: 신규한 종양 항원인 MORC의 동정

[0250] MORC 전사체 서열 (SEQ ID NO:74) 및 이의 번역 산물 서열 (SEQ ID NO:75)은 GenBank에 공개되어 있다 (accession number XM_037008) (Inoue 등, *Hum Mol Genet. Jul;8(7):1201-7, 1999*).

[0251] MORC는 본래 정자 형성(spermatogenesis)에 수반되는 것으로 기재되어 있었다. 마우스에서 이 단백질을 변이시킨 결과 생식선이 발달하지 않았다.

[0252] 본 발명에 있어서, MORC 서열 (SEQ ID NO:74)에 기초하여, PCR 프라이머 (5'-CTGAGTATCAGCTACCATCAG-3' 및 5'-TCTGTAGTCCTTCACATATCG-3')를 제조하고, 다수의 인간 조직에서의 RT-PCR 분석 (95 ℃ 15 분; 94 ℃ 1 분; 63 ℃ 1 분; 72 ℃ 1 분; 35 회)에 사용하였다. 정상 조직에서의 발현은 정소에 국한되지 않는 것으로 나타났다. 다른 eCT에 대하여 기재된 바와 같이, 본 발명에 있어서, MORC는 다수의 종양 조직에서 이소적으로 활성화하는 것으로 나타났다 (표 10).

표 10

[0253] 종양에서의 MORC의 발현

조직	테스트된 총 수	양성	%
흑색종	16	3	18
유방 암종	20	0	0
대장 종양	20	0	0
전립선 암종	8	0	0
기관지 암종	17	3	18
신장 세포 암종	7	0	0
난소 암종	7	1	14
갑상선 암종	4	0	0
자궁 경부 암종	6	0	0
흑색종 세포계	8	1	12
기관지 암종 세포계	6	1	17

도면의 간단한 설명

[0143] 도 1: eCT의 클로닝을 개략적으로 나타낸 것. 상기 방법은 데이터베이스에서 후보자 유전자 (GOI="Genes of interest")를 동정하고, RT-PCR에 의하여 상기 유전자를 테스트하는 것을 포함한다.

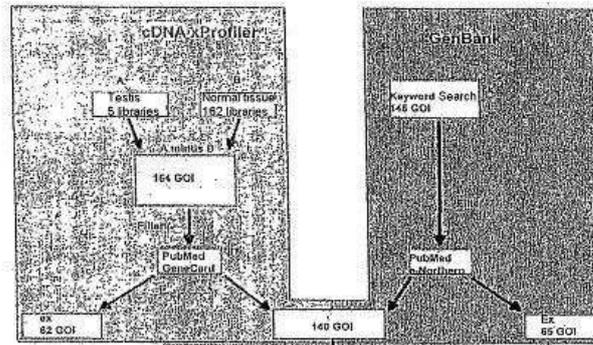
- [0144] **도 2: LDH C의 스플라이싱.** 대체적인(alternative) 스플라이싱에 의하여, 엑손 3 (SEQ ID NO:2), 두 개의 엑손 3 및 4 (SEQ ID NO:3), 엑손 3, 6 및 7 (SEQ ID NO:4) 및 엑손 7 (SEQ ID NO:5)이 결실된다. ORF = 개방 해독 틀(open reading frame), aa = 아미노산.
- [0145] **도 3: 가능한 LDH-C 단백질의 정렬.** SEQ ID NO:8 및 SEQ ID NO:10은 원형 단백질 (SEQ ID NO:6)의 절단된 부분이다. 단백질 서열 SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 및 SEQ ID NO:13는 추가적으로 변형되고 종양 특이적 에피토프만을 함유한다 (굵은체로 표시). 촉매 중심을 네모틀 안에 표시하였다.
- [0146] **도 4: 실시간 PCT에 의한 다양한 조직에서의 LDH C의 정량 분석.** 전사체가 정소를 제외한 정상 조직에서는 탐지되지 않았지만, 종양에서는 상당한 수준의 발현이 탐지되었다.
- [0147] **도 5: TPTE 변이체의 엑손 조성.** 본 발명에 있어서, 정소 조직 및 종양에서 발현하고 프레임 쉬프트가 일어나서 서열 부위가 변형된 스플라이스 변이체 (SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57)를 동정하였다.
- [0148] **도 6: 가능한 TPTE 단백질의 정렬.** 대체적인 스플라이싱은 해독틀은 원칙적으로 보존하면서 코딩되는 단백질의 변경을 초래한다. 추정되는 막통과 도메인을 굵은체로 표시하고, 촉매 도메인을 네모칸으로 표시하였다.
- [0149] **도 7: 핵산 수준에서의 TSBP 변이체의 정렬.** 공지된 서열 (NM_006781, SEQ ID NO: 29)에 대한 본 발명에 있어서 발견되는 TSBP 변이체의 핵산 서열(SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33)의 차이점을 굵은체로 표시하였다.
- [0150] **도 8: 단백질 수준에서의 TSBP 변이체의 정렬.** 본 발명에서 발견되는 TSBP 변이체에 의하여 코딩되는 단백질 (SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36)에 있어서, 프레임 쉬프트가 이전에 개시된 단백질 (SEQ ID NO:30, NM_006781)과의 실질적인 차이를 야기시키며 이를 굵은체로 나타내었다.
- [0151] **도 9: MS4A12에 대한 RT-PCR.** 테스트된 조직 중에서 정소, 결장 및 결장 암종 (colon ca's)에서만 발현이 검출되었다. 나타난 6 개의 간 조직 시료 중 하나에서, 상기 샘플이 결장 암종 전이의 침투를 받았기 때문에, MS4A12에 대하여 양성 검출(positive detection)을 수행하였다. 이후의 연구 역시 결장 암종 전이에서의 구별되는 발현을 보여주었다.
- [0152] **도 10: BRC01에 대한 RT-PCR.** BRC01은 포유류의 정상 유선 조직에서의 발현과 비교하여 유방 종양에서 뚜렷하게 과발현한다.
- [0153] **도 11: MORC, TPX1, LDHC, SGY-1에 대한 RT-PCR.** 다양한 정상 조직의 연구에 의하여 정소에서만 발현함이 밝혀졌다(1 피부, 2 소장, 3 결장, 4 간, 5 폐, 6 위, 7 유방, 8 신장, 9 난소, 10 전립선, 11 갑상선, 12 백혈구, 13 흉선, 14 음성 대조군, 15 정소). 종양 시험 (1-17 폐 종양, 18-29 흑색종, 30 음성 대조군, 31 정소)에 의하여 각각의 eCT에 대하여 상이한 빈도로 상기 종양에서 이소적으로 발현함을 밝혔다.
- [0154] **도 12: MCF-7 유방암 세포계에서의 LDHC의 미토콘드리아 위치화.** MCF-7 세포를 LDHC 발현 플라스미드로 일시적으로 형질 감염시켰다. LDHC 특이적 항체를 사용하여 항원을 검출하였고, 미토콘드리아 호흡쇄 효소 (mitochondrial respiratory chain enzyme) 사이토크롬 C-산화 효소와의 독특한 공동 위치화(colocalization)를 나타내었다.
- [0155] **도 13: TPTE의 예상 위상 기하학 및 MCF-7 세포의 세포 표면 상의 세포 하부(subcellular) 위치화.** 원편의 다이어그램은 4 개의 추정 TPTE 막통과 도메인 (화살표)을 나타낸 것이다. MCF-7 세포를 TPTE 발현 플라스미드를 사용하여 일시적으로 형질 감염시켰다. TPTE 특이적 항체를 사용하여 항원을 검출하였고, 세포 표면 상에 위치하는 MHC I 분자와의 독특한 공동 위치화를 나타내었다.
- [0156] **도 14: 세포막 상의 MS4A12 위치화.** 종양 세포를 GFP-표지된 MS4A12 구조체를 사용하여 일시적으로 형질 감염시키고, 공초점 면역형광 현미경으로 플라스마 멤브레인 표지와 완벽한 공동 위치화를 나타내었다.

도면

도면1

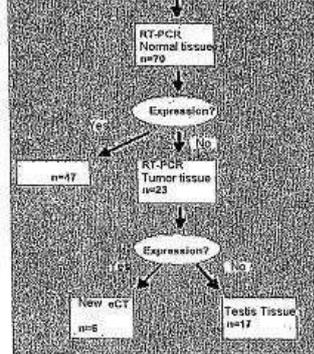
IN SILICO

- 정상 유전자의 공개적으로 접근 가능한 전체 풀에서의 정소 특이적 항원의 동정

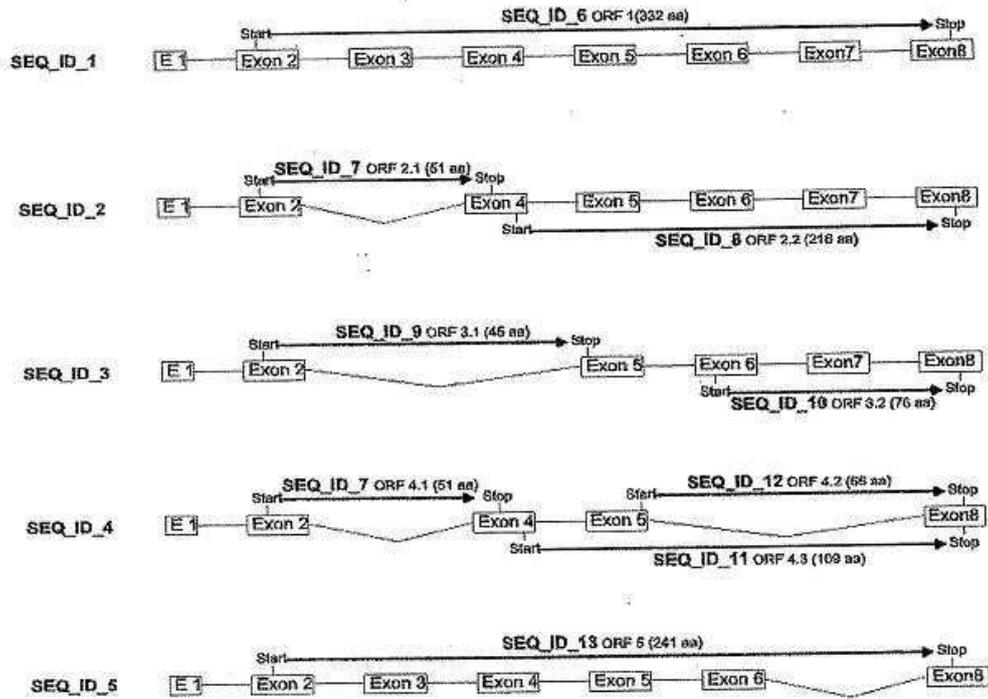


WET BENCH

- 정소 특이성의 확인
- 종양에서의 정소 특이적 유전자 분석



도면2

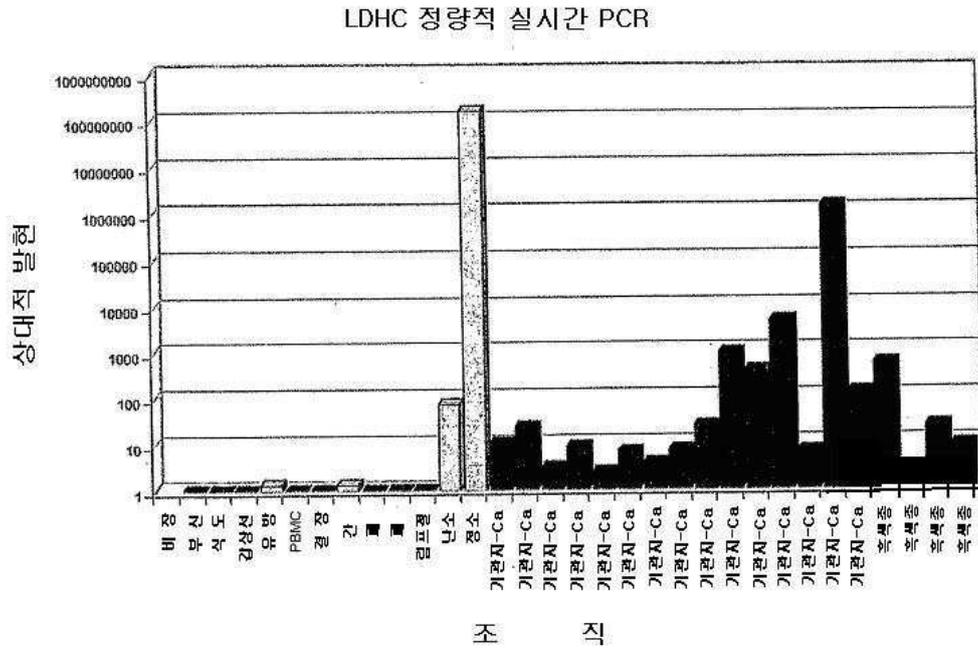


도면3

SEQ_ID_6	MSTVSRQLIERLIEDDENSQCKITIVGTGAVGNACAYSTIMKDLADELALVDVALDKLNGFMDLQHGSLFFSTSEITSGKDYTSVSAHQPIVIVTAGARQ	100
SEQ_ID_13	MSTVSRQLIERLIEDDENSQCKITIVGTGAVGNACAYSTIMKDLADELALVDVALDKLNGFMDLQHGSLFFSTSEITSGKDYTSVSAHQPIVIVTAGARQ	100
SEQ_ID_7	MSTVSRQLIERLIEDDENSQCKITIVGTGAVGNACAYSTIMKDLADELALVDVALDKLNGFMDLQHGSLFFSTSEITSGKDYTSVSAHQPIVIVTAGARQ	51
SEQ_ID_9	MSTVSRQLIERLIEDDENSQCKITIVGTGAVGNACAYSTIMKDLADELALVDVALDKLNGFMDLQHGSLFFSTSEITSGKDYTSVSAHQPIVIVTAGARQ	45
SEQ_ID_8	-----	
SEQ_ID_11	-----	
SEQ_ID_10	-----	
SEQ_ID_12	-----	
SEQ_ID_5	QEGETRLALVDQHNVAIMSEIIPALVHYSPPDCKILVSNPVDILTYIVKISGLPVTRVIGSGCNLDSARFYLIGEKLGVIHPTSCHGWI	200
SEQ_ID_13	QEGETRLALVDQHNVAIMSEIIPALVHYSPPDCKILVSNPVDILTYIVKISGLPVTRVIGSGCNLDSARFYLIGEKLGVIHPTSCHGWI	200
SEQ_ID_7	-----	
SEQ_ID_9	-----	
SEQ_ID_8	-----MRSIIPALVHYSPPDCKILVSNPVDILTYIVKISGLPVTRVIGSGCNLDSARFYLIGEKLGVIHPTSCHGWI	84
SEQ_ID_11	-----MESIIPALVHYSPPDCKILVSNPVDILTYIVKISGLPVTRVIGSGCNLDSARFYLIGEKLGVIHPTSCHGWI	84
SEQ_ID_10	-----	
SEQ_ID_12	-----	
SEQ_ID_6	WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHWKNIHQVQSAYREIKLGGYTSNAIGLSVMDLVGSIKMLRVRVHPVSTWVGLYGIKSELPFPIPCVLGRNGV	300
SEQ_ID_13	WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHWKNIHQVQSAYREIKLGGYTSNAIGLSVMDLVGSIKMLRVRVHPVSTWVGLYGIKSELPFPIPCVLGRNGV	241
SEQ_ID_7	-----	
SEQ_ID_9	-----	
SEQ_ID_8	WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHWKNIHQVQSAYREIKLGGYTSNAIGLSVMDLVGSIKMLRVRVHPVSTWVGLYGIKSELPFPIPCVLGRNGV	184
SEQ_ID_11	WKKRRTLSQVPECLGAWKLCACCEN-----	109
SEQ_ID_10	-----MDLVGSIKMLRVRVHPVSTWVGLYGIKSELPFPIPCVLGRNGV	44
SEQ_ID_12	-----MVGLLERMVIVAGLYGIKSELPFPIPCVLGRNGV	34
SEQ_ID_6	SDVVRINLNSSEELPKKSAETLWNIQKDLIF	332
SEQ_ID_13	-----	
SEQ_ID_7	-----	
SEQ_ID_9	-----	
SEQ_ID_8	SDVVRINLNSSEELPKKSAETLWNIQKDLIF	216
SEQ_ID_11	-----	
SEQ_ID_10	SDVVRINLNSSEELPKKSAETLWNIQKDLIF	76
SEQ_ID_12	SDVVRINLNSSEELPKKSAETLWNIQKDLIF	66

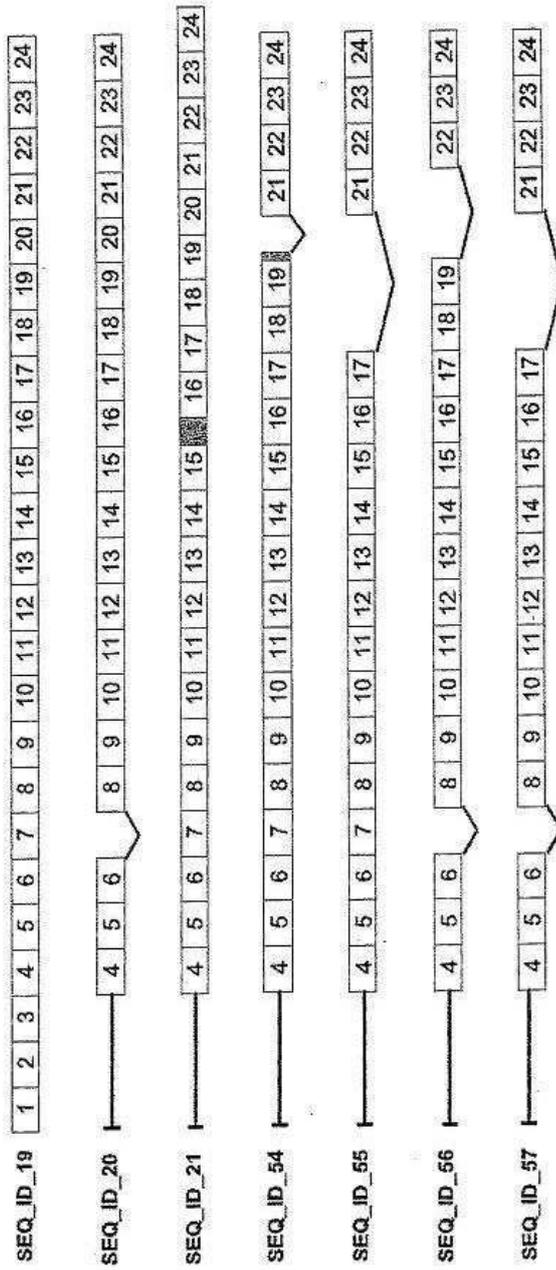
락테이트 탈수소효소 활성 부위 (네모안)
 중앙 특이적 에피토프 (굵은체)

도면4



도면5

TPTC 스펙트럼 변이체



도면6

SEQ_ID_19	MNESPDPTDLAGVYIELGPNDSPTSEFRGATEAPAKESPHTESEFGAARVSPITSESVL	60
SEQ_ID_20	MNESPDPTDLAGVYIELGPNDSPTSEFRGATEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_21	MNESPDPTDLAGVYIELGPNDSPTSEFRGATEAPAKESPHTESEFGAARVSPITSESVL	60
SEQ_ID_58	MNESPDPTDLAGVYIELGPNDSPTSEFRGATEAPAKESPHTESEFGAARVSPITSESVL	60
SEQ_ID_59	MNESPDPTDLAGVYIELGPNDSPTSEFRGATEAPAKESPHTESEFGAARVSPITSESVL	60
SEQ_ID_60	MNESPDPTDLAGVYIELGPNDSPTSEFRGATEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_61	MNESPDPTDLAGVYIELGPNDSPTSEFRGATEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_19	ARLSRFEVEDAENVASYDSKIKKIVBSIVSSFAKGLFGVFLVLDVTHLADLIITDGRK	120
SEQ_ID_20	ARLSRFEVEDAENVASYDSKIKKIVBSIVSSFAKGLFGVFLVLDVTHLADLIITDGRK	102
SEQ_ID_21	ARLSRFEVEDAENVASYDSKIKKIVBSIVSSFAKGLFGVFLVLDVTHLADLIITDGRK	120
SEQ_ID_58	ARLSRFEVEDAENVASYDSKIKKIVBSIVSSFAKGLFGVFLVLDVTHLADLIITDGRK	120
SEQ_ID_59	ARLSRFEVEDAENVASYDSKIKKIVBSIVSSFAKGLFGVFLVLDVTHLADLIITDGRK	120
SEQ_ID_60	ARLSRFEVEDAENVASYDSKIKKIVBSIVSSFAKGLFGVFLVLDVTHLADLIITDGRK	102
SEQ_ID_61	ARLSRFEVEDAENVASYDSKIKKIVBSIVSSFAKGLFGVFLVLDVTHLADLIITDGRK	102
SEQ_ID_19	YFLEYSRISLALALFFIMVILRVVPERQQYFSDLNILDEALIVILLVWVYKIFD	180
SEQ_ID_20	YFLEYSRISLALALFFIMVILRVVPERQQYFSDLNILDEALIVILLVWVYKIFD	162
SEQ_ID_21	YFLEYSRISLALALFFIMVILRVVPERQQYFSDLNILDEALIVILLVWVYKIFD	180
SEQ_ID_58	YFLEYSRISLALALFFIMVILRVVPERQQYFSDLNILDEALIVILLVWVYKIFD	180
SEQ_ID_59	YFLEYSRISLALALFFIMVILRVVPERQQYFSDLNILDEALIVILLVWVYKIFD	180
SEQ_ID_60	YFLEYSRISLALALFFIMVILRVVPERQQYFSDLNILDEALIVILLVWVYKIFD	162
SEQ_ID_61	YFLEYSRISLALALFFIMVILRVVPERQQYFSDLNILDEALIVILLVWVYKIFD	162
SEQ_ID_19	IKLLRNIPRWTELLRLRLILRLRIFHLPHQRQLEKLIARRVSENKRYTRDGFDLDT	240
SEQ_ID_20	IKLLRNIPRWTELLRLRLILRLRIFHLPHQRQLEKLIARRVSENKRYTRDGFDLDT	222
SEQ_ID_21	IKLLRNIPRWTELLRLRLILRLRIFHLPHQRQLEKLIARRVSENKRYTRDGFDLDT	240
SEQ_ID_58	IKLLRNIPRWTELLRLRLILRLRIFHLPHQRQLEKLIARRVSENKRYTRDGFDLDT	240
SEQ_ID_59	IKLLRNIPRWTELLRLRLILRLRIFHLPHQRQLEKLIARRVSENKRYTRDGFDLDT	240
SEQ_ID_60	IKLLRNIPRWTELLRLRLILRLRIFHLPHQRQLEKLIARRVSENKRYTRDGFDLDT	222
SEQ_ID_61	IKLLRNIPRWTELLRLRLILRLRIFHLPHQRQLEKLIARRVSENKRYTRDGFDLDT	222
SEQ_ID_19	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNP IREVVFLOKRRHRYAVYVNLCS-----	286
SEQ_ID_20	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNP IREVVFLOKRRHRYAVYVNLCS-----	268
SEQ_ID_21	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNP IREVVFLOKRRHRYAVYVNLCSMYITLYCATVORQ	300
SEQ_ID_58	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNP IREVVFLOKRRHRYAVYVNLCS-----	286
SEQ_ID_59	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNP IREVVFLOKRRHRYAVYVNLCS-----	286
SEQ_ID_60	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNP IREVVFLOKRRHRYAVYVNLCS-----	268
SEQ_ID_61	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNP IREVVFLOKRRHRYAVYVNLCS-----	268
SEQ_ID_19	---BRAYDPKRFNRRVVRIMIDDBNVFLHQWVVFKEVNEHMAQOLENIVAIHCKGGT	342
SEQ_ID_20	---BRAYDPKRFNRRVVRIMIDDBNVFLHQWVVFKEVNEHMAQOLENIVAIHCKGGT	324
SEQ_ID_21	ITARBRAVDKRFNRRVVRIMIDDBNVFLHQWVVFKEVNEHMAQOLENIVAIHCKGGT	360
SEQ_ID_58	---BRAYDPKRFNRRVVRIMIDDBNVFLHQWVVFKEVNEHMAQOLENIVAIHCKGGT	342
SEQ_ID_59	---BRAYDPKRFNRRVVRIMIDDBNVFLHQWVVFKEVNEHMAQOLENIVAIHCKGGT	342
SEQ_ID_60	---BRAYDPKRFNRRVVRIMIDDBNVFLHQWVVFKEVNEHMAQOLENIVAIHCKGGT	324
SEQ_ID_61	---BRAYDPKRFNRRVVRIMIDDBNVFLHQWVVFKEVNEHMAQOLENIVAIHCKGGT	324
SEQ_ID_19	DRGTG/CAPLIASEICSTAKESLYFGERRTQTHSEKFGVETPSQRYVAYFAQVEH	402
SEQ_ID_20	DRGTG/CAPLIASEICSTAKESLYFGERRTQTHSEKFGVETPSQRYVAYFAQVEH	384
SEQ_ID_21	DRGTG/CAPLIASEICSTAKESLYFGERRTQTHSEKFGVETPSQRYVAYFAQVEH	420
SEQ_ID_58	DRGTG/CAPLIASEICSTAKESLYFGERRTQTHSEKFGVETPSQRYVAYFAQVEH	396
SEQ_ID_59	DRGTG/CAPLIASEICSTAKESLYFGERRTQTHSEKFGVETPSQRYVAYFAQVEH	342
SEQ_ID_60	DRGTG/CAPLIASEICSTAKESLYFGERRTQTHSEKFGVETPSQRYVAYFAQVEH	376
SEQ_ID_61	DRGTG/CAPLIASEICSTAKESLYFGERRTQTHSEKFGVETPSQRYVAYFAQVEH	324
SEQ_ID_19	LYNWHLPFRILFIRHFIYSIERYVRLDKIQIEMERKVVFTISLGRCSVLNITTDKI	462
SEQ_ID_20	LYNWHLPFRILFIRHFIYSIERYVRLDKIQIEMERKVVFTISLGRCSVLNITTDKI	444
SEQ_ID_21	LYNWHLPFRILFIRHFIYSIERYVRLDKIQIEMERKVVFTISLGRCSVLNITTDKI	480
SEQ_ID_58	-----YVRDLKIQIEMERKVVFTISLGRCSVLNITTDKI	378
SEQ_ID_59	-----YVRDLKIQIEMERKVVFTISLGRCSVLNITTDKI	381
SEQ_ID_61	-----YVRDLKIQIEMERKVVFTISLGRCSVLNITTDKI	361
SEQ_ID_19	LIDVFDGPPDYDQVAVQFFYSNLPTYYNCSFYFWLHTSFTEHNRALYLPNELDLNRKQ	522
SEQ_ID_20	LIDVFDGPPDYDQVAVQFFYSNLPTYYNCSFYFWLHTSFTEHNRALYLPNELDLNRKQ	504
SEQ_ID_21	LIDVFDGPPDYDQVAVQFFYSNLPTYYNCSFYFWLHTSFTEHNRALYLPNELDLNRKQ	540
SEQ_ID_58	LIDVFDGPPDYDQVAVQFFYSNLPTYYNCSFYFWLHTSFTEHNRALYLPNELDLNRKQ	498
SEQ_ID_59	LIDVFDGPPDYDQVAVQFFYSNLPTYYNCSFYFWLHTSFTEHNRALYLPNELDLNRKQ	438
SEQ_ID_60	LIDVFDGPPDYDQVAVQFFYSNLPTYYNCSFYFWLHTSFTEHNRALYLPNELDLNRKQ	441
SEQ_ID_61	LIDVFDGPPDYDQVAVQFFYSNLPTYYNCSFYFWLHTSFTEHNRALYLPNELDLNRKQ	421
SEQ_ID_19	ARRIYPSDFAVELLFGERMYSSEVAVGSD	551
SEQ_ID_20	ARRIYPSDFAVELLFGERMYSSEVAVGSD	531
SEQ_ID_21	ARRIYPSDFAVELLFGERMYSSEVAVGSD	569
SEQ_ID_58	ARRIYPSDFAVELLFGERMYSSEVAVGSD	469
SEQ_ID_59	ARRIYPSDFAVELLFGERMYSSEVAVGSD	470
SEQ_ID_60	ARRIYPSDFAVELLFGERMYSSEVAVGSD	470
SEQ_ID_61	ARRIYPSDFAVELLFGERMYSSEVAVGSD	450

도면7a

1 SEQ_31	ATGACAGCTTGGAAATACTTTGGCTGTCACTCCGACTCTACTGGGACTTGCCATCCCTGGCTATTTTGTTAACAAGATGGGCACGATGT	90
2 SEQ_32	ATGACAGCTTGGAAATACTTTGGCTGTCACTCCGACTCTACTGGGACTTGCCATCCCTGGCTATTTTGTTAACAAGATGGGCACGATGT	90
3 SEQ_33	ATGACAGCTTGGAAATACTTTGGCTGTCACTCCGACTCTACTGGGACTTGCCATCCCTGGCTATTTTGTTAACAAGATGGGCACGATGT	90
4 SEQ_29	ATGACAGCTTGGAAATACTTTGGCTGTCACTCCGACTCTACTGGGACTTGCCATCCCTGGCTATTTTGTTAACAAGATGGGCACGATGT	90
1 SEQ_31	AAGCAAAAGTGAATGTATATCTCCAGATACAGTTCAGAACAAAGTGTAGACTTCTGGACTATGAGGATGGTAGAGGATCCGACATGCA	180
2 SEQ_32	AAGCAAAAGTGAATGTATATCTCCAGATACAGTTCAGAACAAAGTGTAGACTTCTGGACTATGAGGATGGTAGAGGATCCGACATGCA	180
3 SEQ_33	AAGCAAAAGTGAATGTATATCTCCAGATACAGTTCAGAACAAAGTGTAGACTTCTGGACTATGAGGATGGTAGAGGATCCGACATGCA	180
4 NM_006781	AAGCAAAAGTGAATGTATATCTCCAGATACAGTTCAGAACAAAGTGTAGACTTCTGGACTATGAGGATGGTAGAGGATCCGACATGCA	180
1 SEQ_31	TATTCAACACAAAGTGACACTTCAATGTATAACCCAGAGAGATCCAAAA -GAGATTACACACCAATCAACCACTCTCTAGCACTGTCTCG	269
2 SEQ_32	TATTCAACACAAAGTGACACTTCAATGTATAACCCAGAGAGATCCAAAA -GAGATTACACACCAATCAACCACTCTCTAGCACTGTCTCG	269
3 SEQ_33	TATTCAACACAAAGTG -AGAGATCCAAAA -GAGATTACACACCAATCAACCACTCTCTAGCACTGTCTCG	248
4 SEQ_29	TAT -CAACACAAAGTGACACTTCAATGTATAACCCAGAGAGATCCAAAA -GAGATTACACACCAATCAACCACTCTCTAGCACTGTCTCG	269
1 SEQ_31	ATCAAGTATTGCTTTACTTCAAGGATCCATGAGTAGTATAAAATGTTTACAAACACTGAAGAACCTCCTCCAGAACTCCAGGAGCCAT	359
2 SEQ_32	ATCAAGTATTGCTTTACTTCAAGGATCCATGAGTAGTATAAAATGTTTACAAACACTGAAGAACCTCCTCCAGAACTCCAGGAGCCAT	359
3 SEQ_33	ATCAAGTATTGCTTTACTTCAAGGATCCATGAGTAGTATAAAATGTTTACAAACACTGAAGAACCTCCTCCAGAACTCCAGGAGCCAT	338
4 SEQ_29	ATCAAGTATTGCTTTACTTCAAGGATCCATGAGTAGTATAAAATGTTTACAAACACTGAAGAACCTCCTCCAGAACTCCAGGAGCCAT	359
1 SEQ_31	GATGCAATTCACAGCCCTTATTCOCGGAGCTACAGGACCTATCAAGCTCTCTCAAAAAACCAATGTGCAAACTCCAGGACCTATTGTACA	449
2 SEQ_32	GATGCAATTCACAGCCCTTATTCOCGGAGCTACAGGACCTATCAAGCTCTCTCAAAAAACCAATGTGCAAACTCCAGGACCTATTGTACA	449
3 SEQ_33	GATGCAATTCACAGCCCTTATTCOCGGAGCTACAGGACCTATCAAGCTCTCTCAAAAAACCAATGTGCAAACTCCAGGACCTATTGTACA	428
4 SEQ_29	GATGCAATTCACAGCCCT -TATTCTTGGAGCTACAGGACCTATCAAGCTCTCTCAAAAAACCAATGTGCAAACTCCAGGACCTATTGTACA	448
1 SEQ_31	ATATCTGGATCCAAATG-----CTGGTCCACTTCAGCACCCCGGGTCCACCCATGGCACCATAATAT	515
2 SEQ_32	ATATCTGGATCCAAATG-----CTGGTCCACTTCAGCACCCCGGGTCCACCCATGGCACCATAATAT	539
3 SEQ_33	ATATCTGGATCCAAATG-----CTGGTCCACTTCAGCACCCCGGGTCCACCCATGGCACCATAATAT	494
4 SEQ_29	ATATC -TGGATCCAAATGTCAGATCGCATC -TCACACAACTACGTGTC -ACCTTCAGCACCC -CGGGTC -ACCCATGGCACCATAATAT	533
1 SEQ_31	TTCCACAGAGAACCCGCAAGTCAAGTGGCAGCAGCTATAATATTTCCGAGAGACTGCAAGAAATCCCTCAAGTTCACACTATGGACAGTTC	605
2 SEQ_32	TTCCACAGAGAACCCGCAAGTCAAGTGGCAGCAGCTATAATATTTCCGAGAGACTGCAAGAAATCCCTCAAGTTCACACTATGGACAGTTC	629
3 SEQ_33	TTCCACAGAGAACCCGCAAGTCAAGTGGCAGCAGCTATAATATTTCCGAGAGACTGCAAGAAATCCCTCAAGTTCACACTATGGACAGTTC	584
4 SEQ_29	TTCCACAGAGAACCCGCAAGTCAAGTGGCAGCAGCTATAATATTTCCGAGAGACTGCAAGAAATCCCTCAAGTTCACACTATGGACAGTTC	602

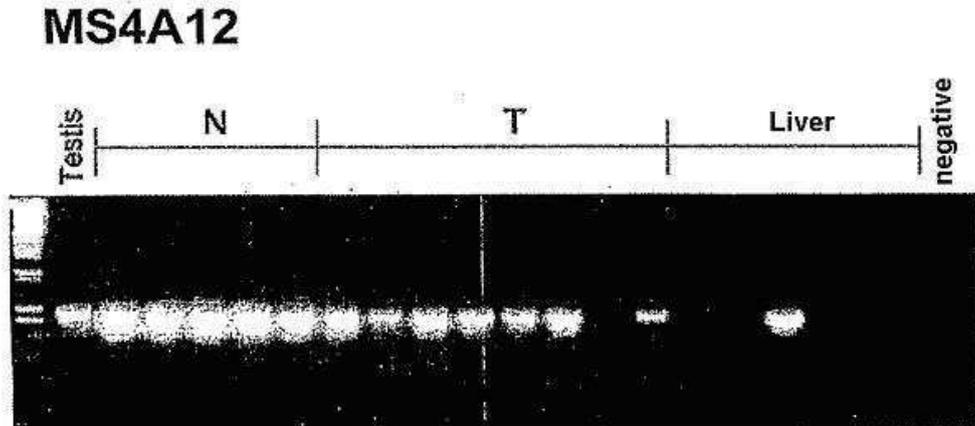
도면7b

1 SEQ_31	TGGAAAAATCACACTGACTCCCTGTGGTTATATTAACAGGTTACATGGATGAAGACTTGCAAAAAATCTTGTTCAAAAATCCAGATTTCT	695
2 SEQ_32	TGGAAAAATCACACTGACTCCCTGTGGTTATATTAACAGGTTACATGGATGAAGACTTGCAAAAAATCTTGTTCAAAAATCCAGATTTCT	719
3 SEQ_33	TGGAAAAATCACACTGACTCCCTGTGGTTATATTAACAGGTTACATGGATGAAGACTTGCAAAAAATCTTGTTCAAAAATCCAGATTTCT	674
4 SEQ_29	TGGAAAAATCACACTGACTCCCTGTGGTTATATTAACAGGTTACATGGATGAAGACTTGCAAAAAATCTTGTTCAAAAATCCAGATTTCT	692
1 SEQ_31	AAAAATGCGGGCCTGCAAGGCTCCAGATAGCCGAG AAGAAATCAAGGAAGCA -CTAAGAAATGACATCATTTTACGAATTTCTGTGAG	784
2 SEQ_32	AAAAATGCGGGCCTGCAAGGCTCCAGATAGCCGAG AAGAAATCAAGGAAGCA -CTAAGAAATGACATCATTTTACGAATTTCTGTGAG	808
3 SEQ_33	AAAAATGCGGGCCTGCAAGGCTCCAGATAGCCGAG AAGAAATCAAGGAAGCA -CTAAGAAATGACATCATTTTACGAATTTCTGTGAG	763
4 SEQ_29	AAAAATGCGGGCCTGCAAGGCTCCAGATAGCCGAG AAGAAATCAAGGAAGCA -TAGCCGAGAAATCAAGGAAGCACTAAGAAATGACATCATTTTACGAATTTCTGTGAG	781
1 SEQ_31	AATCCTTGAATCAGCACACATAAAGGAGCCAGAAAGAGAAAGGCAAGGCACTGATTTAGAGAAAGCAAAAATAGGAAATGGAGGTCAGGG	874
2 SEQ_32	AATCCTTGAATCAGCACACATAAAGGAGCCAGAAAGAGAAAGGCAAGGCACTGATTTAGAGAAAGCAAAAATAGGAAATGGAGGTCAGGG	898
3 SEQ_33	AATCCTTGAATCAGCACACATAAAGGAGCCAGAAAGAGAAAGGCAAGGCACTGATTTAGAGAAAGCAAAAATAGGAAATGGAGGTCAGGG	853
4 SEQ_29	AATCCTTGAATCAGCACACATAAAGGAGCCAGAAAGAGAAAGGCAAGGCACTGATTTAGAGAAAGCAAAAATAGGAAATGGAGGTCAGGG	871
1 SEQ_31	TAGACAGTGCAGCTGGAAATCCAAAAAGCAGAGAAACCCAACTATAAATCAGTGA -GATGAGTATACCACAGGACAGGGAGCCCAATA	963
2 SEQ_32	TAGACAGTGCAGCTGGAAATCCAAAAAGCAGAGAAACCCAACTATAAATCAGTGA -GATGAGTATACCACAGGACAGGGAGCCCAATA	987
3 SEQ_33	TAGACAGTGCAGCTGGAAATCCAAAAAGCAGAGAAACCCAACTATAAATCAGTGA -GATGAGTATACCACAGGACAGGGAGCCCAATA	942
4 SEQ_29	TAGACAGTGCAGCTGGAAATCCAAAAAGCAGAGAAACCCAACTATAAATCAGTGA -GATGAGTATACCACAGGACAGGGAGCCCAATA	961
1 SEQ_31	AAGAAAGTGTGTGATGTATCCAAAGGAGCAGGAGTCCCAAGTAAAGAGAGTGTAGTCAAGTGTCCAAAAGGCAAGAGCCCAAGTA	1053
2 SEQ_32	AAGAAAGTGTGTGATGTATCCAAAGGAGCAGGAGTCCCAAGTAAAGAGAGTGTAGTCAAGTGTCCAAAAGGCAAGAGCCCAAGTA	1077
3 SEQ_33	AAGAAAGTGTGTGATGTATCCAAAGGAGCAGGAGTCCCAAGTAAAGAGAGTGTAGTCAAGTGTCCAAAAGGCAAGAGCCCAAGTA	1032
4 SEQ_29	AAGAAAGTGTGTGATGTATCCAAAGGAGCAGGAGTCC -AAGTAAAGAGAGTGTAGTCAAGTGTCCAAAAGGCAAGAGCCCAAGTA	1050
1 SEQ_31	ACGAGAGTGGGTTGGTTGTAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAGAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1143
2 SEQ_32	ACGAGAGTGGGTTGGTTGTAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAGAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1167
3 SEQ_33	ACGAGAGTGGGTTGGTTGTAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAGAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1122
4 SEQ_29	ACGAGAGTGGGTTGGTTGTAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAGAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1140
1 SEQ_31	AAGAAGAGTCACTGTGGTCTCAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAAAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1233
2 SEQ_32	AAGAAGAGTCACTGTGGTCTCAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAAAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1257
3 SEQ_33	AAGAAGAGTCACTGTGGTCTCAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAAAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1212
4 SEQ_29	AAGAAGAGTCACTGTGGTCTCAAGGAGCAGGAAAGCCAGGTAAAGAGAGTGTAGATGGTGTGCCAAGAAAGCAGGAAATCCCAAGTA	1230

도면8

1	SEQ_36	MTVLEITLAVILTELLGLAIIALLTRWARCKRQSEMYISRYSSQSARLLDYEDGRGSRHAYSTQS -----ZRSKRDYTPPTNSLALSR	83
2	SEQ_34	MTVLEITLAVILTELLGLAIIALLTRWARCKRQSEMYISRYSSQSARLLDYEDGRGSRHAYSTQSDTSTYOMRERSKRDITTEGNSLALSR	90
3	SEQ_35	MTVLEITLAVILTELLGLAIIALLTRWARCKRQSEMYISRYSSQSARLLDYEDGRGSRHAYSTQSDTSCDHRERSKRDITTEGNSLALSR	90
4	NM_006781	MTVLEITLAVILTELLGLAIIALLTRWARCKRQSEMYISRYSSQSARLLDYEDGRGSRHAYSTQSDTSCDHRERSKRDITTEGNSLALSR	90
1	SEQ_36	SSIALPQGSMSSIKCLQTTTEFFSRTAGAMMQFTAPIPGATGPEHISQKTIYQTFPGDIVQYFGSN-----AGPPSAPRGPFMAPIII	165
2	SEQ_34	SSIALPQGSMSSIKCLQTTTEFFSRTAGAMMQFTAPIPGATGPIKLSQPTIYQTFPGDIVQYFGSN-----AGPPSAPRGPFMAPIII	172
3	SEQ_35	SSIALPQGSMSSIKCLQTTTEFFSRTAGAMMQFTAPIPGATGPIKLSQPTIYQTFPGDIVQYFGPNVRSHPITIRGPPSAPRGPFMAPIII	180
4	NM_006781	SSIALPQGSMSSIKCLQTTTEFFSRTAGAMMQFTAPIPGATGPIKLSQPTIYQTFPGDIVQYFGPNVRSHPITIRGPPSAPRGPFMAPIII	178
1	SEQ_36	SQRTASQLAAPIIISQRTARIPOVHTMDSGKITITLTPVVILTGIMDEELARKSCSKIQLLKCGGTARSQNSRSEBKALNDIIFPTMSVE	255
2	SEQ_34	SQRTASQLAAPIIISQRTARIPOVHTMDSGKITITLTPVVILTGIMDEELARKSCSKIQLLKCGGTARSQNSRSEBKALNDIIFPTMSVE	262
3	SEQ_35	SQRTASQLAAPIIISQRTARIPOVHTMDSGKITITLTPVVILTGIMDEELARKSCSKIQLLKCGGTARSQNSRSEBKALNDIIFPTMSVE	270
4	NM_006781	SQRTASQLAAPIIISQRTARIPOVHTMDSGKITITLTPVVILTGIMDEELARKSCSKIQLLKCGGTARSQIAEKKTRKQIANDIIFPTMSVE	261
1	SEQ_36	SLESAHIKEPEREGGTDLEKDKIGHEVYKVDSDAGIPRQEPQLKISEMSIPQSQGAQIKKESVDVPRGQESQVKKSESQVPEKQEAQVT	345
2	SEQ_34	SLESAHIKEPEREGGTDLEKDKIGHEVYKVDSDAGIPRQEPQLKISEMSIPQSQGAQIKKESVDVPRGQESQVKKSESQVPEKQEAQVT	352
3	SEQ_35	SLESAHIKEPEREGGTDLEKDKIGHEVYKVDSDAGIPRQEPQLKISEMSIPQSQGAQIKKESVDVPRGQESQVKKSESQVPEKQEAQVT	360
4	NM_006781	SLESAHIKEPEREGGTDLEKDKIGHEVYKVDSDAGIPRQEPQLKISEMSIPQSQGAQIKKESVDVPRGQESQVKKSESQVPEKQEAQVT	351
1	SEQ_36	KSGLVVLKGGQAQVEKSEMGVPRQESQVKKESQVSKGQEAQVKKRESVVLKGGQAQVEKSELKVPKGGQVEKTEADVFKEQEVQEK	435
2	SEQ_34	KSGLVVLKGGQAQVEKSEMGVPRQESQVKKESQVSKGQEAQVKKRESVVLKGGQAQVEKSELKVPKGGQVEKTEADVFKEQEVQEK	442
3	SEQ_35	KSGLVVLKGGQAQVEKSEMGVPRQESQVKKESQVSKGQEAQVKKRESVVLKGGQAQVEKSELKVPKGGQVEKTEADVFKEQEVQEK	450
4	NM_006781	KSGLVVLKGGQAQVEKSEMGVPRQESQVKKESQVSKGQEAQVKKRESVVLKGGQAQVEKSELKVPKGGQVEKTEADVFKEQEVQEK	441
1	SEQ_36	KSEAGVLRGPEESQVNRTEVSVPETLESQVKKSESGVLRGQEAQVEKESFEDKGNNDKEKERDAEKDPNKKERKDKNTKGGKDKVVRGKR	525
2	SEQ_34	KSEAGVLRGPEESQVNRTEVSVPETLESQVKKSESGVLRGQEAQVEKESFEDKGNNDKEKERDAEKDPNKKERKDKNTKGGKDKVVRGKR	532
3	SEQ_35	KSEAGVLRGPEESQVNRTEVSVPETLESQVKKSESGVLRGQEAQVEKESFEDKGNNDKEKERDAEKDPNKKERKDKNTKGGKDKVVRGKR	540
4	NM_006781	KSEAGVLRGPEESQVNRTEVSVPETLESQVKKSESGVLRGQEAQVEKESFEDKGNNDKEKERDAEKDPNKKERKDKNTKGGKDKVVRGKR	531
1	SEQ_36	ESEINSEKSRGSRKAKANTGRKYNKVVVE-----	554
2	SEQ_34	ESEINSEKSRGSRKAKANTGRKYNKVVVE-----	561
3	SEQ_35	ESEINSEKSRGSRKAKANTGRKYNKVVVE-----	569
4	NM_006781	ESEINSEKSRGSRKAKANTGRKYNKVVVE-----	568

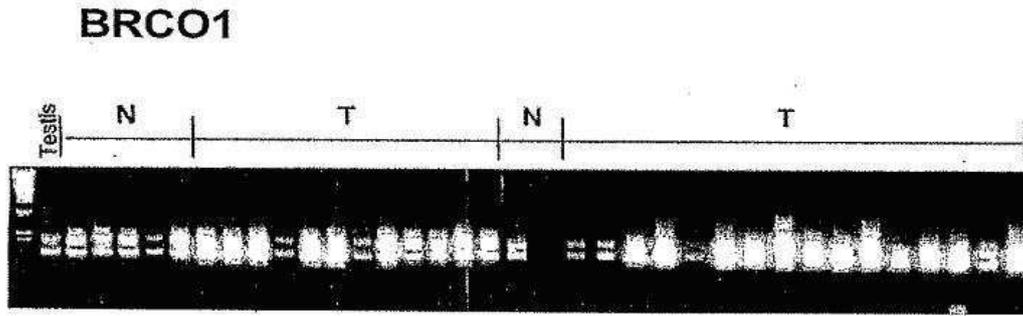
도면9



N 결장, 정상

T 대장 종양

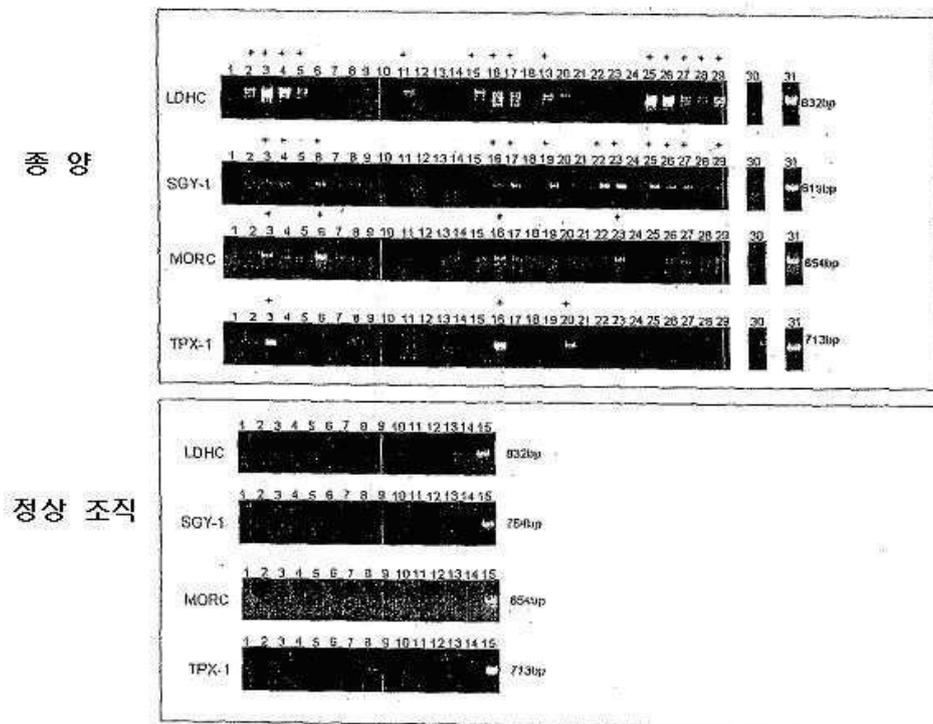
도면10



N 유방, 정상

T 유방 종양

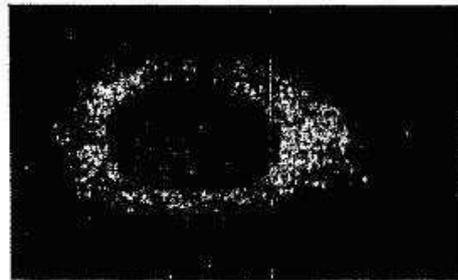
도면11



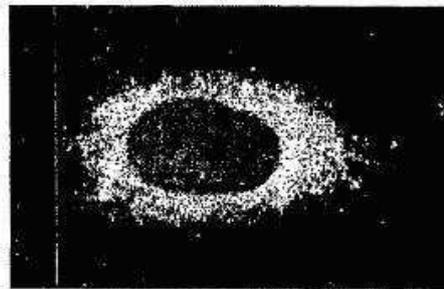
도면12



항 LDHC

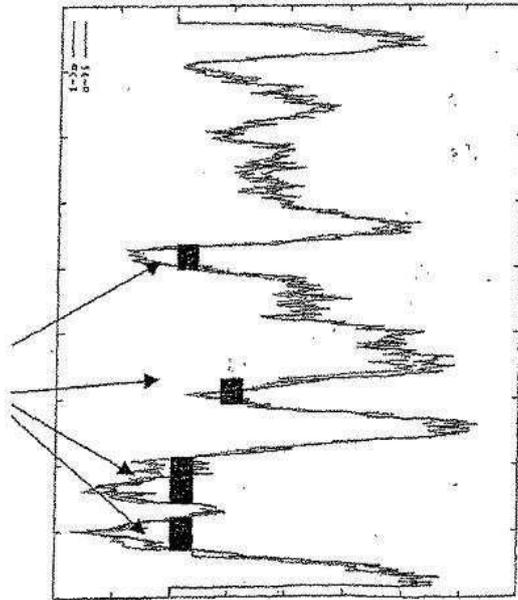
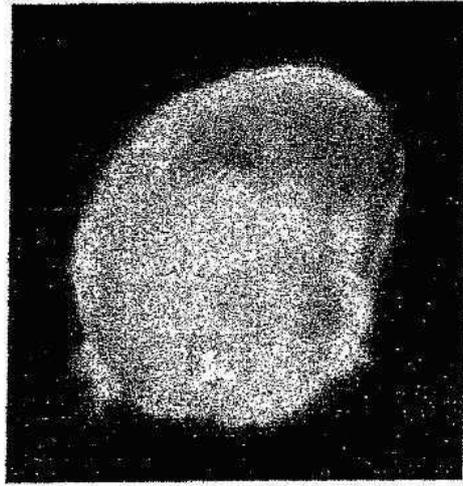


항 사이토크롬 C



중첩 (Superposition)

도면13



도면14



서열목록

- <110> Sahin Dr., Ugur
Tureci Dr., Ozlem
Koslowski Dr., Michael
- <120> Differentiell in Tumoren exprimierte Genprodukte und deren
Verwendung
- <130> 342-3PCT
- <160> 100
- <170> PatentIn version 3.1
- <210> 1
- <211> 1171
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens

- <400> 1
ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60

gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120

taaaattact attgttggaa ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180

gaaggatttg gctgatgaac ttgcccttgt tgatgttgca ttggacaaac tgaagggaga 240

aatgatggat cttcagcatg gcagtcctttt ctttagtact tcaaagatta cttctggaaa 300

agattacagt gtatctgcaa actccagaat agttattgtc acagcaggtg caaggcagca 360

ggaggggaga actcgccttg ccctggcca acgtaatgtg gctataatga aatcaatcat 420

tcttgccata gtccattata gtcctgattg taaaattctt gttgtttcaa atccagtgga 480

tattttgaca tatatagtct ggaagataag tggttacct gtaactcgtg taattggaag 540

tggttgtaat ctagactctg cccgtttccg ttacctaatt ggagaaaagt tgggtgtcca 600

ccccacaagc tgccatggtt ggattattgg agaacatggt gattctagtg tgccttatg 660

gagtggggtg aatgttgctg gtgttgctct gaagactctg gaccctaaat taggaacgga 720

ttcagataag gaacactgga aaaatatcca taaacaagtt attcaaagt cctatgaaat 780

tatcaagctg aaggggtata cctcttgggc tattggactg tctgtgatgg atctgtagg 840

atccattttg aaaaatctta ggagagtgca cccagtttcc accatggtta agggattata 900

tggaataaaa gaagaactct ttctcagtat cccttgtgtc ttggggcgga atggtgtctc 960

agatgttgtg aaaattaact tgaattctga ggaggaggcc cttttcaaga agagtgcaga 1020

aacactttgg aatattcaaa aggatctaat attttaaatt aaagccttct aatgttccac 1080

tgtttggaga acagaagata gcagctgtg tattttaaat ttgaaagta ttttcattga 1140

tcttaaaaaa taaaacaaa ttggagacct g 1171

<210> 2
 <211> 1053
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 2

ctgtcgttgg tgtatTTTTc tggTgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60

gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120

taaaattact attgttggaa ctggTgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180

gaagattaca gtgtatctgc aaactccaga atagttattg tcacagcagg tgcaaggcag 240

caggagggag aaactcgctt tgccctggTc caacgtaatg tggtataat gaaatcaatc 300

attcctgcca tagtccatta tagtctgat tgtaaaattc ttgttgttTc aaatccagtg 360

gatattttga catatatagt ctggaagata agtggcttac ctgtaactcg tgtaattgga 420

agtggttgta atctagactc tgccctttTc cgttacctaa ttggagaaaa gttgggtgtc 480

cacccacaa gctgccatgg ttggattatt ggagaacatg gtgattctag tgtgccctta 540

tggagtgggg tgaatgttgc tggTgttgcT ctgaagactc tggaccctaa attaggaacg 600

gattcagata aggaacactg gaaaaataTc cataaacaag ttattcaaag tgctatgaa 660

attatcaagc tgaaggggta tacctcttgg gctattggac tgtctgtgat ggatctggta 720

ggatccattt tgaaaaatct taggagagtG caccagttt ccaccatggt taagggatta 780

tatggaataa aagaagaact ctttctcagt atcccttgtg tcttggggcg gaatggtgtc 840

tcagatgttg tgaaaattaa cttgaattct gaggaggagg cctttttcaa gaagagtgca 900

gaaacacttt ggaatattca aaaggatcta atattttaaa ttaaagcctt ctaatgttcc 960

actgtttgga gaacagaaga tagcaggctg tgtattttaa attttgaaag tattttcatt 1020

gatcttaaaa aataaaaaca aattggagac ctg 1053

<210> 3
 <211> 879
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ctgtcgttgg tgtatTTTTc tggTgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaat 60

gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120

taaaattact attgttggaa ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180

gaagtggata ttttgacata tatagtctgg aagataagtg gcttacctgt aactcgtgta 240

attggaagtg gttgtaatct agactctgcc cgtttccggt acctaattgg agaaaagttg 300

ggtgtccacc ccacaagctg ccatggttgg attattggag aacatggtga ttctagtgtg 360

cccttatgga gtgggtgaa tgttctgtgt gttgctctga agactctgga ccctaaatta 420

ggaacggatt cagataagga acactggaaa aatatccata aacaagtat tcaaagtgcc 480

tatgaaatta tcaagctgaa ggggtatacc tcttgggcta ttggactgtc tgtgatggat 540

ctggtaggat ccattttgaa aaatcttagg agagtgcacc cagtttccac catggttaag 600

ggattatatg gaataaaaga agaactcttt ctcagtatcc cttgtgtctt ggggcggaat 660

ggtgtctcag atgttgtgaa aattaacttg aattctgagg aggaggccct tttcaagaag 720

agtcagaaa cactttggaa tattcaaaag gatctaatat tttaaattaa agccttctaa 780

tgttccactg tttggagaac agaagatagc aggctgtgta ttttaaattt tgaagtatt 840

ttcattgatc ttaaaaaata aaaacaatt ggagacctg 879

<210> 4

<211> 811

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ctgtcgttgg tgtatTTTTc tggTgtcaCT tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60

gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120

taaaattact attgttggaa ctggTgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180

gaagattaca gtgtatctgc aaactccaga atagttattg tcacagcagg tgcaaggcag 240

caggagggag aaactgcct tgccttggTc caacgtaatg tggtataat gaaatcaatc 300

attcctgcca tagtccatta tagtctgat tgtaaaattc ttgttgttTc aaatccagtg 360

gatatttTga catatatagt ctggaagata agtggcttac ctgtaactcg tgtaattgga 420

agtggTtTga atctagactc tgcccgttTc cgttacctaa ttggagaaaa gtTgggtgtc 480

cacccacaa gctccatgg ttggattatt ggagaacatg gtgattctag tgggattata 540

tggaataaaa gaagaactct ttctcagtat cccttTgtc ttggggcgga atggtgtctc 600

agatgtTgtg aaaattaact tgaattctga ggaggaggcc ctttTcaaga agagtgcaga 660

aacacttTgg aatattcaaa aggatctaat atttTaaatt aaagccttct aatgttccac 720

tgttTggaga acagaagata gcaggctgtg tatttTaaat ttTgaaagta ttttattgga 780

tcttaaaaaa taaaaacaaa ttggagacct g 811

- <210> 5
- <211> 1047
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens

<400> 5

ctgtcgttgg tgtatTTTTc tggTgtcaCT tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60

gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120

taaaattact attgttggaa ctggTgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180

gaaggatttg gctgatgaac ttgcccttgt tgatgttgca ttggacaaac tgaagggaga 240

aatgatggat cttcagcatg gcagtccttt ctttagtact tcaaagatta cttctggaaa 300

agattacagt gtatctgcaa actccagaat agttattgtc acagcaggtg caaggcagca 360

ggaggggaaa actcgccttg ccctggcca acgtaatgtg gctataatga aatcaatcat 420

tcctgccata gtccattata gtcctgattg taaaattctt gttgtttcaa atccagtgga 480

tattttgaca tatatagtct ggaagataag tggttacct gtaactcgtg taattggaag 540

tggttgtaat ctgactctg cccgtttccg ttacctaatt ggagaaaagt tgggtgtcca 600

ccccacaagc tgccatggtt ggattattgg agaacatggt gattctagtg tgccttatg 660

gagtggggtg aatgttgctg gtgttgctct gaagactctg gaccctaaat taggaacgga 720

ttcagataag gaacactgga aaaatatecca taaacaagtt attcaaaggg attatatgga 780

ataaaaagaag aactctttct cagtatccct tgtgtcttgg ggcggaatgg tgtctcagat 840

gttgtgaaaa ttaacttgaa ttctgaggag gaggcccttt tcaagaagag tgcagaaaca 900

ctttggaata ttcaaaagga tctaataatt taaattaaag ccttctaag ttccactggt 960

tggagaacag aagatagcag gctgtgtatt taaattttg aaagtatgtt cattgatctt 1020

aaaaaataaa aacaattgg agacctg 1047

<210> 6
 <211> 332
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Asp Leu Ala Asp Glu Leu
 35 40 45

Ala Leu Val Asp Val Ala Leu Asp Lys Leu Lys Gly Glu Met Met Asp
 50 55 60

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

Lys Asp Tyr Ser Val Ser Ala Asn Ser Arg Ile Val Ile Val Thr Ala
 85 90 95

Gly Ala Arg Gln Gln Glu Gly Glu Thr Arg Leu Ala Leu Val Gln Arg
 100 105 110

Asn Val Ala Ile Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser
 115 120 125

Pro Asp Cys Lys Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr
 130 135 140

Tyr Ile Val Trp Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly
 145 150 155 160

Ser Gly Cys Asn Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu
 165 170 175

Lys Leu Gly Val His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu
 180 185 190

His Gly Asp Ser Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly
 195 200 205

Val Ala Leu Lys Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys
 210 215 220

Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Ser Ala Tyr Glu
 225 230 235 240

Ile Ile Lys Leu Lys Gly Tyr Thr Ser Trp Ala Ile Gly Leu Ser Val

245 250 255

Met Asp Leu Val Gly Ser Ile Leu Lys Asn Leu Arg Arg Val His Pro
 260 265 270

Val Ser Thr Met Val Lys Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Glu Glu Leu Phe
 275 280 285

Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn Gly Val Ser Asp Val Val
 290 295 300

Lys Ile Asn Leu Asn Ser Glu Glu Glu Ala Leu Phe Lys Lys Ser Ala
 305 310 315 320

Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu Ile Phe
 325 330

<210> 7
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Ile Thr Val Tyr Leu Gln
 35 40 45

Thr Pro Glu
 50

<210> 8
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser Pro Asp Cys Lys

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Trp Ile Phe
 35 40 45

<210> 10
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Met Asp Leu Val Gly Ser Ile Leu Lys Asn Leu Arg Arg Val His Pro
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn Gly Val Ser Asp Val Val
 35 40 45

Lys Ile Asn Leu Asn Ser Glu Glu Glu Ala Leu Phe Lys Lys Ser Ala
 50 55 60

Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu Ile Phe
 65 70 75

<210> 11
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser Pro Asp Cys Lys
 1 5 10 15

Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr Tyr Ile Val Trp
 20 25 30

Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly Ser Gly Cys Asn
 35 40 45

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

His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu His Gly Asp Ser
 65 70 75 80

Ser Gly Ile Ile Trp Asn Lys Arg Arg Thr Leu Ser Gln Tyr Pro Leu
 85 90 95

Cys Leu Gly Ala Glu Trp Cys Leu Arg Cys Cys Glu Asn
 100 105

<210> 12
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Met Val Gly Leu Leu Glu Asn Met Val Ile Leu Val Gly Leu Tyr Gly
 1 5 10 15

Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn
 20 25 30

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

Leu Phe Lys Lys Ser Ala Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu
 50 55 60

Ile Phe
 65

<210> 13
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13
Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
1 5 10 15
Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
20 25 30
Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Asp Leu Ala Asp Glu Leu
35 40 45
Ala Leu Val Asp Val Ala Leu Asp Lys Leu Lys Gly Glu Met Met Asp
50 55 60
Leu Gln His Gly Ser Leu Phe Phe Ser Thr Ser Lys Ile Thr Ser Gly
65 70 75 80
Lys Asp Tyr Ser Val Ser Ala Asn Ser Arg Ile Val Ile Val Thr Ala
85 90 95
Gly Ala Arg Gln Gln Glu Gly Glu Thr Arg Leu Ala Leu Val Gln Arg
100 105 110
Asn Val Ala Ile Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser
115 120 125
Pro Asp Cys Lys Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr
130 135 140
Tyr Ile Val Trp Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly
145 150 155 160
Ser Gly Cys Asn Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu
165 170 175
Lys Leu Gly Val His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu
180 185 190
His Gly Asp Ser Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly
195 200 205
Val Ala Leu Lys Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys
210 215 220

Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Arg Asp Tyr Met
 225 230 235 240

Glu

<210> 14
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 Gly Ala Val Gly Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Ile Thr
 1 5 10 15

Val Tyr Leu Gln Thr Pro Glu
 20

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

<400> 15
 Gly Ala Val Gly Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Trp Ile
 1 5 10 15

Phe

<210> 16
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 Gly Trp Ile Ile Gly Glu His Gly Asp Ser Ser Gly Ile Ile Trp Asn
 1 5 10 15

Lys Arg Arg Thr Leu Ser Gln Tyr Pro Leu Cys Leu Gly Ala Glu Trp

20

25

30

Cys Leu Arg Cys Cys Glu Asn
35

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

<400> 17
Met Val Gly Leu Leu Glu Asn Met Val Ile Leu Val Gly Leu Tyr Gly
1 5 10 15

Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu
20

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18
Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Arg Asp Tyr Met
1 5 10 15

Glu

<210> 19
<211> 2168
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 19
gaatccgagg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt ttctgacca acagttacce 60

agcgccggac tcgctgcgcc ccggcggtc tagggacccc eggcgctac acttagctcc 120

gcgcccgaga gaatgttggg ccgacgacac aagacctcag acttgtgtta ttctagcagc 180

tgaacacacc ccaggctctt ctgaccggca gtggctctgg aagcagtctg gtgtatagag 240

ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatggtcca 300

cccacaaatg aattatcagg agtgaacca gaggcacgta tgaatgaaag tctgatccg 360

actgacctgg cgggagtcac cattgagctc ggccccaatg acagtccaca gacaagtgaa 420

tttaaaggag caaccgagga ggcacctgca aaagaaagcc cacacacaag tgaatttaa 480

ggagcagccc ggggtgcacc tatcagttaa agtgtgttag cacgactttc caagtttgaa 540

gttgaagatg ctgaaaatgt tgcttcatac gacagcaaga ttaagaaaat tgtgcattca 600

attgtatcat cctttgcatt tggactatct ggagttttcc tggcttact ggatgtcact 660

ctcatccttg ccgacctaat tttcactgac agcaaacctt atattccttt ggagtatcgt 720

tctatttctc tagctattgc cttatTTTT ctcatggatg ttcttcttcg agtatttgta 780

gaaaggagac agcagtatct ttctgactta ttaacattt tagatactgc cattattgtg 840

attcttctgc tggttgatgt cgtttacatt ttttttgaca ttaagttgct taggaatatt 900

cccagatgga cacatttact tgcacttcta cgacttatta ttctgttaag aatttttcat 960

ctgtttcatc aaaaaagaca acttgaaaag ctgataagaa ggcgggtttc agaaaacaaa 1020

aggcgataca caagggatgg atttgacctc gacctcactt acgttacaga acgtattatt 1080

gctatgtcat ttccatcttc tgggaaggcag tctttctata gaaatccaat caaggaagtt 1140

gtgcggtttc tagataagaa acaccgaaac cactatcgag tctacaatct atgcagtgaa 1200

agagcttacg atcctaagca cttccataat agggctgcta gaatcatgat tgatgatcat 1260

aatgtcccca ctctacatca gatggtgggt ttaccaagg aagtaaatga gtggatggct 1320

caagatcttg aaaacatcgt agcgattcac tgtaaaggag gcacagatag aacaggaact 1380

atggtttgtg ccttccttat tgcctctgaa atatgttcaa ctgcaaagga aagcctgtat 1440

tatthttggag aaaggcgaac agataaaacc cacagcgaaa aatttcaggg agtagaaact 1500

ccttctcaga agagatatgt tgcataattht gcacaagtga aacatctcta caactggaat 1560

ctccctccaa gacggatact cthttataaaa cacttcatta thttattcgat tctctgttat 1620

gtacgtgatc taaaaatcca aatagaaatg gagaaaaagg ttgtctthtc cactatthca 1680

thtaggaaat gthcggthact tgataacatt acaacagaca aaatattaat tgatgtatthc 1740

gacggthccac ctctgtatga tgatgtgaaa gtgcagthttt thtatttcgaa thttcttaca 1800

tactatgaca atthgtctatt thtactthctgg thgcacacat cththtattga aaataacagg 1860

ctthtatctac caaaaaatga atthggataat ctacataaac aaaaagcacg gagaattht 1920

ccatcagatt thgccgtgga gatactthttt ggcgagaaaa tgactthccag tgatgtthgta 1980

gctggatccg atthaagtata gctccccctt cccctthctgg gaaagaatta thttctthtc 2040

aacctgcca catgthcata thtcttaaat ctatctaaa thgtthccctg aagthttht 2100

thtatgthttht atatgthttht acatgthctt caataaatct attacatata tataaaaaa 2160

aaaaaaa 2168

<210> 20
 <211> 2114
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 20
 gaatccgagg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt thctgacca acagthtacc 60

agcgccggac thctgthgcc ccggcgthctc tagggacccc cgthgthctac acttagthctc 120

gcgcccgaga gaatgttga cgcacgacac aagacctcag acttgtgtta ttctagcagc 180

tgaacacacc ccaggctctt ctgaccggca gtggctctgg aagcagtctg gtgtatagag 240

ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatgttcca 300

cccacaaatg aattatcagg agtgaacca gaggcacgta tgaatgaaag tctgatccg 360

actgacctgg cgggagtcat cattgagctc ggccccaatg acagtccaca gacaagtga 420

tttaaaggag caaccgagga ggcacctgcg aaagaaagtg tgttagcacg actttccaag 480

tttgaagttg aagatgctga aatgttgct tcatatgaca gcaagattaa gaaaattgtg 540

cattcaattg tatcatcctt tgcatttga ctatttggag ttttctggt ctactggat 600

gtcactctca tctttgccga cctaattttc actgacagca aactttatat tctttggag 660

tatcgttcta tttctctagc tattgcctta tttttctca tggatgttct tcttcgagta 720

ttttagaaa ggagacagca gtatTTTTct gacttattta acattttaga tactgccatt 780

attgtgattc ttctgctggt tgatgctggt tacatttttt ttgacattaa gttgcttagg 840

aatattccca gatggacaca tttacttcga ctctacgac ttattattct gtaagaatt 900

tttcatctgt ttcatcaaaa aagacaactt gaaaagctga taagaaggcg gtttcagaa 960

aacaaaaggc gatacacaag ggatggattt gacctagacc tcacttacgt tacagaact 1020

attattgcta tgcatttcc atcttctgga aggcagtctt tctatagaaa tccaatcaag 1080

gaagttgtgc ggtttctaga taagaaacac cgaaccact atcgagtcta caatctatgc 1140

agtgaaagag cttacgatcc taagcacttc cataataggg tcgttagaat catgattgat 1200

gatcataatg tcccactct acatcagatg gtggttttca ccaaggaagt aatgagtgg 1260

atggctcaag atcttgaaaa catcgtagcg attcactgta aaggaggcac agatagaaca 1320

ggaactatgg ttgtgcctt ccttattgcc tctgaaatat gttcaactgc aaaggaaagc 1380

ctgtattatt ttggagaaag gcgaacagat aaaaccaca gcgaaaaatt tcaggaggta 1440

gaaactcctt ctcaagag atattgtgca tttttgcac aagtgaaca tctctacaac 1500

tggaatctcc ctccaagacg gatactcttt ataaaact tcattattta ttcgattcct 1560

cgttatgtac gtgatctaaa aatccaaata gaaatggaga aaaaggttgt cttttcact 1620

atctcattag gaaaatgttc ggtacttgat aacattaca cagacaaaat attaattgat 1680

gtattcgacg gtccacctct gtatgatgat gtgaaagtgc agtttttcta ttcgaatctt 1740

cctacatact atgacaattg ctcatcttac ttctggtgc acacatcttt tattgaaaat 1800

aacaggcttt atctacaaa aatgaattg gataatctac ataaacaaa agcacggaga 1860

atctatccat cagatcttgc cgtggagata ctttttggcg agaaaatgac ttccagtgat 1920

gtgtagctg gatccgatta agtatagctc ccccttcccc ttctgggaaa gaattatgtt 1980

ctttccaacc ctgccacatg ttcataatc ctaaactat cctaaatgtt ccttgaagt 2040

atctatttat gtttatatat gtttatacat gttcttcaat aaatctatta catatatata 2100

aaaaaaaaaaaa 2114

<210> 21
 <211> 2222
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 gaatccgagg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt ttctgacca acagttaccc 60

agcgccggac tcgtctgcc cggcggtctc tagggacccc cggcgcctac acttagctcc 120

gcgcccgaga gaatgttga cgcacgacac aagacctcag acttgtgtta ttctagcagc 180

tgaacacacc ccaggctctt ctgaccggca gtggctctgg aagcagtctg gtgtatagag 240

ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatggtcca 300

cccacaaatg aattatcagg agtgaacca gaggcacgta tgaatgaaag tctgatccg 360

actgacctgg cgggagtcat cattgagctc ggcccacatg acagtccaca gacaagtgaa 420

tttaaaggag caaccgagga ggcacctgcg aaagaaagcc cacacacaag tgaatttaa 480

ggagcagccc ggggtgcacc tatcagtgaag agtgtgttag cacgactttc caagtttga 540

gttgaagatg ctgaaaatgt tgcttcatac gacagcaaga ttaagaaaat tgtgcattca 600

attgtatcat cctttgcatt tggactattt ggagttttcc tggcttact ggatgtcact 660

ctcatccttg ccgacctaat tttcactgac agcaaacctt atattccttt ggagtatcgt 720

tctatttctc tagctattgc cttatttttt ctcatggatg ttcttcttcg agtatttga 780

gaaaggagac agcagtattt ttctgactta ttaacattt tagatactgc cattattgtg 840

attcttctgc tggttgatgt cgtttacatt ttttttgaca ttaagttgct taggaatatt 900

cccagatgga cacatttact tgcacttcta cgacttatta ttctgttaag aatttttcat 960

ctgtttcatc aaaaaagaca acttgaaaag ctgataagaa ggcgggtttc agaaaacaaa 1020

aggcgataca caaggatgg atttgaccta gacctcactt acgttacaga acgtattatt 1080

gctatgtcat ttccatcttc tggaaggcag tctttctata gaaatccaat caaggaagtt 1140

gtgcggtttc tagataagaa acaccgaaac cactatcgag tctacaatct atgcagtatg 1200

tacattactc tatattgtgc tactgtagat agaaaacaga ttactgcacg tgaagagct 1260

tacgatccta agcacttcca taataggttc gttagaatca tgattgatga tcataatgtc 1320

cccactctac atcagatggt ggTTTTcacc aaggaagtaa atgagtggat ggctcaagat 1380

cttgaaaaca tcgtagcgat tcactgtaaa ggaggcacag atagaacagg aactatggtt 1440

tgtgccttcc ttattgctc tgaaatatgt tcaactgcaa aggaaagcct gtattatTTT 1500

ggagaaaggc gaacagataa aaccacagc gaaaaattc agggagtaga aactccttct 1560

cagaagagat atgttgcata tTTTgcacaa gtgaaacatc tctacaactg gaatctcct 1620

ccaagacgga tactctttat aaaacacttc attatttatt cgattcctcg ttatgtacgt 1680

gatctaaaaa tccaaataga aatggagaaa aagttgtct tttccactat ttcattagga 1740

aaatgttcgg tacttgataa cattacaaca gacaaaatat taattgatgt attcgacggt 1800

ccacctctgt atgatgatgt gaaagtgcag tTTTctatt cgaatcttcc tacatactat 1860

gacaattgct cattttactt ctggttgcac acatctTTTa ttgaaaataa caggctttat 1920

ctacaaaaaa atgaattgga taatctacat aaacaaaaag cacggagaat ttatccatca 1980

gattttgccg tggagatact tTTTggcgag aaaatgactt ccagtgatgt tntagctgga 2040

tccgattaag tatagctccc ctttcccctt ctgggaaaga attatgttct tccaaccct 2100

gccacatggt catatctct aatctatcc taatgttcc cttgaagtat ttatttatgt 2160

ttatatatgt ttatacatgt tcttcaataa atctattaca tatatataa aaaaaaaaaa 2220

aa 2222

<210> 22
 <211> 551
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu

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

Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255

Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270

Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285

Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300

Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320

Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335

His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe
 340 345 350

Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr
 355 360 365

Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly
 370 375 380

Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val
 385 390 395 400

Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile
 405 410 415

Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys
 420 425 430

Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile
 450 455 460

Asp Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe
 465 470 475 480

Phe Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe
 485 490 495

Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys
 500 505 510

Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro
 515 520 525

Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser
 530 535 540

Asp Val Val Ala Gly Ser Asp
 545 550

<210> 23
 <211> 533
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95

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

Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125

Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140

Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160

Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175

Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190

Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205

Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220

Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240

Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255

His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270

Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285

His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300

Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320

Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe Leu Ile
 325 330 335

Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr Phe Gly
 340 345 350

Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly Val Glu
 355 360 365

Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val Lys His
 370 375 380

Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile Lys His
 385 390 395 400

Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln
 405 410 415

Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys
 420 425 430

Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val
 435 440 445

Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr
 450 455 460

Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu
 465 470 475 480

His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu
 485 490 495

Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp
 500 505 510

Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val
 515 520 525

Val Ala Gly Ser Asp
 530

- <210> 24
- <211> 569
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 24

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

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45

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

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220

Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240

Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255

Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270

Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Met Tyr
 275 280 285

Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Thr Val Asp Arg Lys Gln Ile Thr Ala Arg
 290 295 300

Glu Arg Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile
 305 310 315 320

Met Ile Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe
 325 330 335

Thr Lys Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val
 340 345 350

Ala Ile His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys
 355 360 365

Ala Phe Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu
 370 375 380

Tyr Tyr Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe
 385 390 395 400

Gln Gly Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala
 405 410 415

Gln Val Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu
 420 425 430

Phe Ile Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp
 435 440 445

Leu Lys Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile
 450 455 460

Ser Leu Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile

tggatgtcac tctcatcctt g	21
<210> 28	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Kunstliche Sequenz	
<400> 28	
ccatagttcc tgttctatct g	21
<210> 29	
<211> 2192	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 29	
agctcagctg ggagcgcaga ggctcacgcc tgtaatecca tcatttgctt aggtctgatc	60
aatctgctcc acacaatttc tcaigtatcc tctgcatctc tgectacaag ggctccctg	120
acaccaagt tcatattgct cagaaacagt gaacttgagt ttttcgtttt accttgatct	180
ctctctgaca aagaaatcca gatgatgcaa cacctgatga agacaataca tggaaaatga	240
cagtcttggg aataactttg gctgcatcc tgactctact gggacttgcc atcctggcta	300
ttttgtaac aagatgggca cgacgtaagc aaagtgaat gtatatctcc agatacagtt	360
cagaacaaag tgctagactt ctggactatg aggatggtag aggatcccga catgcatatc	420
aacacaaagt gacacttcat atgataaccg agagagatcc aaaaagagat tacacacat	480
caaccaactc tctagcactg tctcgatcaa gtattgcttt acctcaagga tccatgagta	540
gtataaatg tttacaaaca actgaagaac ctcttccag aactgcagga gccatgatgc	600
aattcacage cctattcccg gagctacagg acctatcaag ctctctcaaa aaaccattgt	660
gcaaactcca ggacctattg tacaatatct ggatccaatg tcagatcgca tctcacacaa	720

tcactggtea ccttcagcac ccgcggtcac ccatggcacc cataataatt tcacagagaa 780

ccgcaagtca gctggcagca cctataagaa tacctcaagt tcacactatg gacagttctg 840

gaaaaatcac actgactcct gtgggtatat taacaggtta catggacgaa gaacttcgaa 900

aaaaatcttg ttccaaaatc cagattctaa aatgtggagg cactgcaagg tctcagatag 960

ccgagaagaa aacaaggaag caactaaaga atgacatcat atttacgaat tctgtagaat 1020

ccttgaatc agcacacata aaggagccag aaagagaagg aaaaggcact gatttagaga 1080

aagacaaaat aggaatggag gtcaaggtag acagtgcgc tggaatacca aaaagacagg 1140

aaaccaact aaaaatcagt gaagatgagt ataccacaag gacagggagc ccaaataaag 1200

aaaagtgtg cagatgtacc aaggagcag gagtccaagt aaagaagagt gagttaggtg 1260

tcccaaaagg acaagaagcc caagtaacga agagtgggtt ggttgactg aaaggacagg 1320

aagcccaggt agagaagagt gagatgggtg tgccaagaag acaggaatcc caagtaaga 1380

agagttagtc tgggtgtctca aaggacagc aagcccaggt aaagaagagg gagttagttg 1440

tactgaaagg acaggaagcc caggtagaga agagttagtt gaaggtacca aaaggacaag 1500

aaggccaagt agagaagact gaggcagatg tgccaagga acaagaggtc caagaaaaga 1560

agagttaggc aggtgtactg aaaggaccag aatccaagt aaagaacact gaggttagtg 1620

taccagaaac actggaatcc caagtaaga agagttagtc aggtgtacta aaaggacagg 1680

aagccaaga aaagaaggag agttttgagg ataaaggaaa taatgataaa gaaaaggaga 1740

gagatgcaga gaaagatcca aataaaaaag aaaaaggtga caaaaacaca aaagtgaca 1800

aaggaaagga caaagttaaa ggaaagagag aatcagaaat caatggtgaa aatcaaaag 1860

gctcgaaaag gcgaaggcaa atacaggaag gaagtacaac aaaaaagtgg aagagtaagg 1920
 ataaatTTTT taaaggccca taagacaagt gattattatg attcccatatc tccagataca 1980
 aaccatatcc cagccattgc ctaaacagat tacaattata aaatcccttt catcttcata 2040
 tcacagtttc tgctcttcag aagtttcacc ctttttaatc tctcagccac aaacctcagt 2100
 tccaatattg ttataagtta agacgtatat gattccgtca agaaagactg gatactttct 2160
 gaagtaaaac attttaatta aagaaaaaaa aa 2192

<210> 30
 <211> 568
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30
 Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Arg Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Gln His Lys
 50 55 60

Val Thr Leu His Met Ile Thr Glu Arg Asp Pro Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95

Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro
 100 105 110

Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Leu Phe Pro
 115 120 125

Glu Leu Gln Asp Leu Ser Ser Ser Leu Lys Lys Pro Leu Cys Lys Leu
 130 135 140

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

Thr Ile Thr Gly His Leu Gln His Pro Arg Ser Pro Met Ala Pro Ile
 165 170 175

Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile Arg Ile
 180 185 190

Pro Gln Val His Thr Met Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr Pro
 195 200 205

Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr Met Asp Glu Glu Leu Arg Lys Lys Ser
 210 215 220

Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln
 225 230 235 240

Ile Ala Glu Lys Lys Thr Arg Lys Gln Leu Lys Asn Asp Ile Ile Phe
 245 250 255

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

Arg Glu Gly Lys Gly Thr Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu
 275 280 285

Val Lys Val Asp Ser Asp Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln
 290 295 300

Leu Lys Ile Ser Glu Asp Glu Tyr Thr Thr Arg Thr Gly Ser Pro Asn
 305 310 315 320

Lys Glu Lys Cys Val Arg Cys Thr Lys Arg Thr Gly Val Gln Val Lys
 325 330 335

Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys
 340 345 350

Ser Gly Leu Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser
 355 360 365

Glu Met Gly Val Pro Arg Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln
 370 375 380

Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser
 385 390 395 400

Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys
 405 410 415

Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val
 420 425 430

Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu
 435 440 445

Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu
 450 455 460

Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly
 465 470 475 480

Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn
 485 490 495

Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu
 500 505 510

Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys
 515 520 525

Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys
 530 535 540

Arg Arg Arg Gln Ile Gln Glu Gly Ser Thr Thr Lys Lys Trp Lys Ser
 545 550 555 560

Lys Asp Lys Phe Phe Lys Gly Pro
 565

<210> 31
 <211> 1686
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

atgacagtct tgaaataac ttggctgtc atcctgactc tactgggact tgccatcctg	60
gctatittgt taacaagatg ggcacgatgt aagcaaagtg aaatgtatat ctccagatac	120
agttcagaac aaagtgctag acttctggac tatgaggatg gtagaggatc ccgacatgca	180
tattcaacac aaagtgacac ttcatatgat aaccgagaga gatccaaaag agattacaca	240
ccatcaacca actctctagc actgtctcga tcaagtattg ctttacctca aggatccatg	300
agtagataa aatgtttaca aacaactgaa gaacctcctt ccagaactgc aggagccatg	360
atgcaattca cagccctat tcccggagct acaggaccta tcaagctctc tcaaaaaacc	420
attgtgcaaa ctccaggacc tattgtacaa tatcctggat ccaatgctgg tccaccttca	480
gcaccccgcg gtccacccat ggcacccata ataatttcac agagaaccgc aagtcagctg	540
gcagcaccta taataatttc gcagagaact gcaagaatac ctcaagtcca cactatggac	600
agttctggaa aaatcacact gactcctgtg gttatattaa caggttacat ggatgaagaa	660
cttgcaaaaa aatcttgctc caaaatccag attctaaaat gtggaggcac tgcaaggtct	720
cagaatagcc gagaagaaaa caaggaagca ctaaagaatg acatcatatt tacgaattct	780
gtagaatcct tgaatcagc acacataaag gagccagaaa gagaaggaaa aggcactgat	840
ttagagaaa acaaaatagg aatggaggtc aaggtagaca gtgacgctgg aatacaaaaa	900
agacaggaaa cccaactaaa aatcagtgag atgagtatac cacaaggaca gggagcccaa	960
ataaagaaaa gtgtgtcaga tgtaccaaga ggacaggagt cccaagtaa gaagagtgag	1020
tcaggtgtcc caaaaggaca agaagcccaa gtaacgaaga gtgggttggg tgtactgaaa	1080

ggacaggaag cccaggtaga gaagagtgag atgggtgtgc caagaagaca ggaatcccaa	1140
gtaaagaaga gtcagtctgg tgtctcaaag ggacaggaag cccaggtaaa gaagaggag	1200
tcagttgtac tgaaaggaca ggaagcccag gtagagaaga gtgagttgaa ggtaccaaaa	1260
ggacaagaag gccaaagtaga gaagactgag gcagatgtgc caaaggaaca agaggtccaa	1320
gaaaagaaga gtgaggcagg tgtactgaaa ggaccagaat cccaagtaaa gaactgag	1380
gtgagtgtac cagaaacact ggaatcccaa gtaaagaaga gtgagtcagg tgtactaaaa	1440
ggacaggaag cccaagaaaa gaaggagagt tttgaggata aaggaaataa tgataaagaa	1500
aaggagagag atgcagagaa agatccaaat aaaaaagaaa aaggtgacaa aaacacaaaa	1560
ggtgacaaag gaaaggacaa agttaaagga aagagagaat cagaaatcaa tggtgaaaaa	1620
tcaaaaggct cghaaagggc gaagcgaat acaggaagga agtacaacaa aaaagtggaa	1680
gagtaa	1686
<210> 32	
<211> 1710	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 32	
atgacagtct tggaataaac tttgctgtc atcctgactc tactgggact tgccatcctg	60
gctattttgt taacaagatg ggcacgacgt aagcaaagtg aatgcatat ctccagatac	120
agttcagaac aaagtgctag acttctggac tatgaggatg gtagaggatc ccgacatgca	180
tattcaacac aaagtgacac ttcatgtgat aaccgagaga gatccaaaag agattacaca	240
ccatcaacca actctctagc actgtctega tcaagtattg ctttacctca aggatccatg	300
agtagtataa aatgtttaca aacaactgaa gaacttcctt ccagaactgc aggagccatg	360

atgcaattca cagcccctat tcccggagct acaggaccta tcaagctctc tcaaaaaacc 420

attgtgcaaa ctccaggacc tattgtacaa tatcctggac ccaatgtcag atcgcatcct 480

cacacaatca ctggtccacc ttcagcacc cgcggtccac ccatggcacc cataataatt 540

tcacagagaa ccgcaagtca gctggcagca cctataataa tttcgagag aactgcaaga 600

atacctcaag ttcacactat ggacagttct ggaaaaacca cactgactcc tgtggttata 660

ttaacaggtt acatggaiga agaacttgca aaaaaatctt gttccaaaat ccagattcta 720

aatgtggag gcaactgcaag gtctcagaat agccgagaag aaaacaagga agcactaaag 780

aatgacatca tatttacgaa ttctgtagaa tccttgaat cagcacacat aaaggagcca 840

gaaagagaag gaaaaggcac tgatttagag aaagacaaaa taggaatgga ggtcaaggta 900

gacagtgcg ctggaatacc aaaaagacag gaaaccaac taaaaatcag tgagatgagt 960

ataccacaag gacagggagc ccaataaag aaaagtgtgt cagatgtacc aagaggacag 1020

gagtccaag taaagaagag tgagttaggt gtcccaaaag gacaagaagc ccaagtaacg 1080

aagagtgggt tggttgtact gaaaggacag gaagcccagg tagagaagag tgagatgggt 1140

gtgccaagaa gacaggaatc ccaagtaaag aagagtcagt ctggtgtctc aaaggacag 1200

gaagcccagg taaagaagag ggagtcagtt gtactgaaag gacaggaagc ccaggtagag 1260

aagagtgagt tgaaggtacc aaaaggacaa gaaggccaag tagagaagac tgaggcagat 1320

gtgccaagg aacaagaggt ccaagaaaag aagagtgagg caggtgtact gaaaggacca 1380

gaatccaag taaagaacac tgaggtgagt gtaccagaaa cactggaatc ccaagtaaag 1440

aagagtgagt caggtgtact aaaaggacag gaagccaag aaaagaagga gagttttgag 1500

gataaaggaa ataatgataa agaaaaggag agagatgcag agaaagatcc aaataaaaaa 1560

gaaaaagggtg acaaaaaacac aaaagggtgac aaaggaaagg acaaagttaa aggaaagaga 1620

gaatcagaaa tcaatgggtga aaaatcaaaa ggctcgaaaa gggcgaaggc aaatacagga 1680

aggaagtaca acaaaaaagt ggaagagtaa 1710

<210> 33
 <211> 1665
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 33
 atgacagtct tggaaataac tttggctgic atcctgactc tactgggact tgccatcctg 60

gctattttgt taacaagatg ggcacgatgt aagcaaagtg aaatgtatat ctccagatac 120

agttcagaac aaagtgctag acttctggac tatgaggatg gtagaggatc cgcacatgca 180

tattcaacac aaagtgagag atccaaaaga gattacacac catcaaccaa ctctctagca 240

ctgtctcgat caagtattgc tttacctcaa ggatccatga gtagtataaa atgtttacia 300

acaactgaag aacctccttc cagaactgca ggagccatga tgcaattcac agcccctatt 360

cccggagcta caggacctat caagctctct caaaaaacca ttgtgcaaac tccaggacct 420

attgtacaat atcctggatc caatgctggt ccaccttcag caccccgcgg tccacctatg 480

gcaccataa taatttcaca gagaaccgca agtcagctgg cagcacctat aataatttcg 540

cagagaactg caagaatacc tcaagttcac actatggaca gttctggaaa aatcacactg 600

actcctgtgg ttatattaac aggttacatg gatgaagaac ttgcaaaaaa atcttgttcc 660

aaaatccaga ttctaaaatg tggaggcact gcaaggcttc agaatagccg agaagaaaac 720

aaggaagcac taaagaatga catcatattt acgaattctg tagaatcctt gaaatcagca 780

cacataaagg agccagaaag agaaggaaaa ggactgatt tagagaaaga caaatagga 840
atggaggtca aggtagacag tgacgtgga ataccaaaaa gacaggaac ccaactaaaa 900
atcagtgaga tgagtatacc acaaggacag ggagcccaaa taaagaaaag tgtgtcagat 960
gtaccaagag gacaggagtc ccaagtaaag aagagtgagt caggtgtccc aaaaggacaa 1020
gaagcccaag taacgaagag tgggttggtt gtactgaaag gacaggaagc ccaggtagag 1080
aagagtgaga tgggtgtgcc aagaagacag gaatccaag taaagaagag tcagtctggt 1140
gtctcaaagg gacaggaagc ccaggtaaag aagagggagt cagttgtact gaaaggacag 1200
gaagcccagg tagagaagag tgagttgaag gtacccaaaag gacaagaagg ccaagttagag 1260
aagactgagg cagatgtgcc aaaggaacaa gaggtccaag aaaagaagag tgaggcaggt 1320
gtactgaaag gaccagaatc ccaagtaaag aacctgagg tgagtgtacc agaaactg 1380
gaatccaag taaagaagag tgagtcaggt gtactaaaag gacaggaagc ccaagaaaag 1440
aaggagagtt ttgaggataa aggaaataat gataaagaaa aggagagaga tgcagagaaa 1500
gatccaaata aaaaagaaaa aggtgacaaa aacacaaaag gtgacaaagg aaaggacaaa 1560
gttaaaggaa agagagaatc agaatcaat ggtgaaaaat caaaggctc gaaagggcg 1620
aaggcaata caggaaggaa gtacaacaaa aaagtggaag agtaa 1665

<210> 34
<211> 561
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34
Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Cys Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60

Ser Asp Thr Ser Tyr Asp Asn Arg Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95

Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro
 100 105 110

Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro
 115 120 125

Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr
 130 135 140

Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr Pro Gly Ser Asn Ala Gly Pro Pro Ser
 145 150 155 160

Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr
 165 170 175

Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg
 180 185 190

Ile Pro Gln Val His Thr Met Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr
 195 200 205

Pro Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys
 210 215 220

Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser
 225 230 235 240

Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn Lys Glu Ala Leu Lys Asn Asp Ile Ile

Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn
 485 490 495

Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys
 500 505 510

Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val
 515 520 525

Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser
 530 535 540

Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr Gly Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu
 545 550 555 560

Glu

- <210> 35
- <211> 569
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 35
 Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Arg Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met His Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60

Ser Asp Thr Ser Cys Asp Asn Arg Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95

Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Leu

Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro
 340 345 350

Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys Ser Gly Leu Val Val Leu Lys
 355 360 365

Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Met Gly Val Pro Arg Arg
 370 375 380

Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln
 385 390 395 400

Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser Val Val Leu Lys Gly Gln Glu
 405 410 415

Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly
 420 425 430

Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln
 435 440 445

Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val
 450 455 460

Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys
 465 470 475 480

Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys
 485 490 495

Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp
 500 505 510

Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys
 515 520 525

Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile
 530 535 540

Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr Gly
 545 550 555 560

Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu Glu
 565

<210> 36
 <211> 554
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Cys Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60

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

Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile
 85 90 95

Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala
 100 105 110

Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys
 115 120 125

Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr
 130 135 140

Pro Gly Ser Asn Ala Gly Pro Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met
 145 150 155 160

Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro
 165 170 175

Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg Ile Pro Gln Val His Thr Met
 180 185 190

Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr Pro Val Val Ile Leu Thr Gly
 195 200 205

Tyr Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile
 210 215 220

Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn
 225 230 235 240

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

Leu Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro Glu Arg Glu Gly Lys Gly Thr
 260 265 270

Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu Val Lys Val Asp Ser Asp
 275 280 285

Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln Leu Lys Ile Ser Glu Met
 290 295 300

Ser Ile Pro Gln Gly Gln Gly Ala Gln Ile Lys Lys Ser Val Ser Asp
 305 310 315 320

Val Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val
 325 330 335

Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys Ser Gly Leu Val Val Leu
 340 345 350

Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Met Gly Val Pro Arg
 355 360 365

Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly
 370 375 380

Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser Val Val Leu Lys Gly Gln
 385 390 395 400

Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu
 405 410 415

Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val Pro Lys Glu Gln Glu Val
 420 425 430

Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln
 435 440 445

Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val
 450 455 460

Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys
 465 470 475 480

Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg
 485 490 495

Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr
 500 505 510

Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu
 515 520 525

Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr
 530 535 540

Gly Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu Glu
 545 550

<210> 37
 <211> 1182
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 37
 acacaggttg gacagagaa agaggaaaca tagaggtgcc aaaggaaca agacataatg 60
 atgtcatcca agccaacaag ccatgctgaa gtaaatgaaa ccataccaa cccttaccca 120
 ccaggcagct ttatggctcc tggatttcaa cagcctctgg gttcaatcaa ctagaaaac 180
 caagctcagg gtgctcagcg tgctcagccc tacggcatca catctccggg aatctttgct 240
 agcagtcaac cgggtcaagg aaatatacaa atgataaatc caagtgtggg aacagcagta 300

atgaacttta aagaagaagc aaagcacta ggggtgatcc agatcatggt tggattgatg 360

cacattgggt ttggaattgt tttgtgttta atatccttct ctttagaga agtattaggt 420

tttgctcta ctgctgttat tgggggatac ccattctggg gtggccttcc ttttattatc 480

tctggctctc tctctgtgtc agcatccaag gagctttccc gttgtctggt gaaaggcagc 540

ctgggaatga acattgttag ttctatcttg gccttcattg gagtgattct gctgctggtg 600

gatatgtgca tcaatggggg agctggccaa gactactggg ccgtgcttcc tggaaaaggc 660

atccagcca cgctgatgat cttctccctc ttggagtctc tcgtagcttg tgccacagcc 720

cattttgcca accaagcaaa caccacaacc aatatgctg tcttggttat tccaaatag 780

tatgaaagca accctgtgac accagcgtct tcttcagctc ctcccagatg caacaactac 840

tcagctaattg ccctaaata gtaaaagaaa aaggggtatc agtctaactc catggagaaa 900

aactacttgc aaaaacttct taagaagatg tcttttatg tctacaatga tttctagtct 960

ttaaaaactg tgtttgatg ttgtttttag gttggctgct aatgatggct gtatctccct 1020

tcactgtctc ttctacatt accactacta catgctggca aaggtgaagg atcagaggac 1080

tgaaaaatga ttctgcaact ctcttaaagt tagaaatggt tctgttcata ttacttttcc 1140

cttaataaaa tgcattaga aacaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1182

<210> 38
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 Met Met Ser Ser Lys Pro Thr Ser His Ala Glu Val Asn Glu Thr Ile
 1 5 10 15

Pro Asn Pro Tyr Pro Pro Gly Ser Phe Met Ala Pro Gly Phe Gln Gln

Arg Cys Asn Asn Tyr Ser Ala Asn Ala Pro Lys
 260 265

<210> 39
 <211> 1948
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 gcacgaggtt ttgaggacca gcaacacagc aatacttcca gatctccata taacctctgt 60

 tcatttggga ggggctttgt attttcaaca ggagagtcca aagttcattt ttttttcagc 120

 aactacagtt ctaagtgaat tctattttta ttgatacatg gtattttaca tgtttatggg 180

 atacatatga gtcataatct attttaaata ataccttagt gttgtaaaat caacagtgct 240

 ttttaaaga aatatacctt gttattatc ccacatgtgt ctccagaagt acagcttgaa 300

 caaatccacc ttctgtggac caagcaccac cctgggcatt tctagcatga gcaaaatcca 360

 aggtcctggc tggactccag agatgctatt tacctcagaa gcatgacaat aggaggcaga 420

 aggagcaggc aaatccaagt cttttcttgt agtttccttg tttggggagg aaaagttgag 480

 ttttactatt atggaaaaga aacaggaaat agagacagac aaagagatat gacaatacag 540

 tcttgcacc cagatactca ttccaccia ccattccatg catttgttt gaatatataa 600

 gtatgtacat aaaggtaggc actctcaagt ccatcagggc ttggctgtcc actgtttttg 660

 aagttccaga atgtttttgc taagttgagg aaatacaaaa tcaggactat gaaaattatg 720

 gtatatattg atgtgtcaca gaacacagat gtacataat aaagatgtgt aagattatat 780

 atataacttg tigtacacc tacctcatct ggggataaca cctcaagttt aattttgagg 840

 cttgggtcaa tcgtgttcc ctccctttc ataggtctc tatgagatat tgtcatagat 900

tccatgttat gcaatagcca tagaatatga catctctcta tgataattct atattacttt 960

aattgctgca cagaagtcca ttgtatgtaa gtgccacagt atattataga tcttcttggtg 1020

ggacatctat ttctagttta tgtgatagta tagcacittc atgaatgttc ttgtacttga 1080

tctttacaca ttttcttttt tccttaggat gaattctgag agatgtaatt gatggggcaa 1140

aatgtactca ctgtttgagg tttgaattt ttccatcaaa agctggtact ctgtgttttt 1200

taagacaaag agcaaatcct ccctgccag gattgacttt tggctctttt ttttcaaac 1260

tcactgcttt ttggtttagt tgtcataaaa tgccaagcac catgaacagg gctccatgaa 1320

ggggctcaga ggtaggaggg ctgtgattag gagaaggctt ggactgatgg gcaatttgag 1380

tgctcagaat tagagtgagg ggggtgggggt gctgcagga cagatgctgg ggaaagacac 1440

ctgaagggc aaaggagca acaatggctg cagtacatgt ggctttcag ctagcgcaga 1500

ggatggaaac cagagtgggc tgatgattgg atgccaggcc tgagccagca actgtgatcc 1560

tgagctgtgc acacttctgg ttgggattat ttctggtttc tacttctgt ttgaagatgt 1620

ggcatggaga gtgctctgct ttgacctgaa gtattttacc taccctcagt ctcaggacac 1680

tgttgatgga attaaggcca agcacatctg caaaaaagac attgctggag gaggtgcaaa 1740

gagctggaaa ccaagtctcc agtctggga aaagcagtgg tatggaaaag caatggaaag 1800

agcattttga aaatgccatt ccactgtttt ctggccttta tgatttctgc tgagaaatcc 1860

actgttagtc tgatggggtc tccttcatag caccaatgac ctgaagagcc ttgttgaagg 1920

aagactccat ctgatgactc agagcaag 1948

<210> 40
 <211> 1406
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

cggtagagagg ggcgcgcagc agcagctcct caacgccgca acgcgccggc ccaactgcag 60
 gaaggtctgt gctctggagc cagggtaaat ggttataaaa ttatacacca tggccctcct 120
 aaagacactc taggaaaacc atgtcatcct gatcttaaaa cacctgcaag aaagagcaca 180
 gtacttcacc attaataaag tagatatttc atcctgtctca gaaaaccaac atttcagca 240
 atggctttac taccggtgtt gtttctggtt actgtgtctgc ttccatcttt acctgcagaa 300
 ggaaaggatc ccgcttttac tgctttgtta accaccagc tgcaagtga aaggagatt 360
 gtaaataaac acaatgaact aaggaaagca gtctctccac ctgccagtaa catgctaag 420
 atggaatgga gcagagaggt aacaacgaat gcccaaagggt gggcaaacaa gtgcacttta 480
 caacatagtg atccagagga ccgcaaaacc agtacaagat gtggtgagaa tctctatag 540
 tcaagtgacc ctacttctg gtcttctgca atccaaagct ggtatgacga gatcctagat 600
 tttgtctatg gtgtaggacc aaagagtccc aatgcagttg ttggacatta tactcagctt 660
 gtttggtact cgacttacca ggtaggctgt ggaattgcct actgtcccaa tcaagatagt 720
 ctaaaatact actatgtttg ccaatattgt cctgctggta ataataatgaa tagaaagaat 780
 accccgtacc aacaaggaac acctgtgcc ggttgcctg atgactgtga caaaggacta 840
 tgcaccaata gttgccagta tcaagatctc ctaagtaact gtgattcctt gaagaatata 900
 gctggctgtg aacatgagtt actcaaggaa aagtgaagg ctacttcctt atgtgagaac 960
 aaaatttact gatttaccta gtgagcattg tgcaagactg catggataag ggctgcatca 1020
 ttaattgcg acataccagt ggaaattgia tgtatgttag tgacaaattt gatttcaaag 1080

agcaatgcat cttctccccc agatcatcac agaatcact ttcaggcaat gatttacaaa 1140
 agtagcatag tagatgatga caactgtgaa ctctgacata aatttagtgc ttataacga 1200
 actgaatcag gttgaggatt ttgaaaactg tataaccata ggatttaggt cactaggact 1260
 ttggatcaaa atggatgcatt acgtatttcc tgaacatgc taaagaagaa gactgtaaca 1320
 tcattgcat tcctactacc tgagttttta cttgcataaa caataaatc aaagctttac 1380
 atctgcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1406

<210> 41
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 Met Ala Leu Leu Pro Val Leu Phe Leu Val Thr Val Leu Leu Pro Ser
 1 5 10 15
 Leu Pro Ala Glu Gly Lys Asp Pro Ala Phe Thr Ala Leu Leu Thr Thr
 20 25 30
 Gln Leu Gln Val Gln Arg Glu Ile Val Asn Lys His Asn Glu Leu Arg
 35 40 45
 Lys Ala Val Ser Pro Pro Ala Ser Asn Met Leu Lys Met Glu Trp Ser
 50 55 60
 Arg Glu Val Thr Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Asn Lys Cys Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln His Ser Asp Pro Glu Asp Arg Lys Thr Ser Thr Arg Cys Gly Glu
 85 90 95
 Asn Leu Tyr Met Ser Ser Asp Pro Thr Ser Trp Ser Ser Ala Ile Gln
 100 105 110
 Ser Trp Tyr Asp Glu Ile Leu Asp Phe Val Tyr Gly Val Gly Pro Lys
 115 120 125

Ser Pro Asn Ala Val Val Gly His Tyr Thr Gln Leu Val Trp Tyr Ser
 130 135 140

Thr Tyr Gln Val Gly Cys Gly Ile Ala Tyr Cys Pro Asn Gln Asp Ser
 145 150 155 160

Leu Lys Tyr Tyr Tyr Val Cys Gln Tyr Cys Pro Ala Gly Asn Asn Met
 165 170 175

Asn Arg Lys Asn Thr Pro Tyr Gln Gln Gly Thr Pro Cys Ala Gly Cys
 180 185 190

Pro Asp Asp Cys Asp Lys Gly Leu Cys Thr Asn Ser Cys Gln Tyr Gln
 195 200 205

Asp Leu Leu Ser Asn Cys Asp Ser Leu Lys Asn Thr Ala Gly Cys Glu
 210 215 220

His Glu Leu Leu Lys Glu Lys Cys Lys Ala Thr Cys Leu Cys Glu Asn
 225 230 235 240

Lys Ile Tyr

<210> 42
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 42
 tctagcactg tctgatcaa g 21

<210> 43
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 43
 tgtcctcttg gtacatctga c 21

<210> 44
 <211> 21

<212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 44
 ctgtgtcagc atccaaggag c 21

<210> 45
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 45
 ttcacctttg ccagcatgta g 21

<210> 46
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 46
 cttgctctga gtcacagat g 21

<210> 47
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 47
 cacagaatat gagccataca g 21

<210> 48
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 48
 ggtgtcactt ctgtgccttc ct 22

<210> 49
 <211> 21
 <212> DNA

<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	49	
	cggcaccagt tccaacaata g	21
<210>	50	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	50	
	caaaggttct ccaaatgt	18
<210>	51	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	51	
	tagcgctca actgtcgttg g	21
<210>	52	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	52	
	cgtgagcgct tcgagatggtt ccg	23
<210>	53	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	53	
	ccctaaccagc tgcccaactg tag	23
<210>	54	
<211>	1550	
<212>	DNA	

<213> Homo sapiens

<400> 54

atgaatgaaa gtctgatcc gactgacctg gcgggagtca tcattgagct cggccccaat	60
gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagc	120
ccacacacaa gtgaatttaa aggagcagcc cgggtgtcac ctatcagtga aagtgtgta	180
gcacgacttt ccaagtttga agttgaagat gctgaaaatg ttgcttcata tgacagcaag	240
attaagaaaa ttgtgattc aattgtatca tcctttgcat ttggactatt tggagttttc	300
ctggtcttac tggatgtcac tctcatcctt gccgacctaa ttttactga cagcaaactt	360
tatattcctt tggagtatcg ttctatttct ctagctattg ccttattttt tctcatggat	420
gttcttcttc gagtatttgt agaaaggaga cagcagtatt tttctgactt attaacatt	480
ttagatactg ccattattgt gattcttctg ctggttgatg tegtttacat ttttttgac	540
attaagttgc ttaggaatat tcccagatgg acacatttac ttcgacttct acgacttatt	600
attctgttaa gaatthttca tctgtttcat caaaaaagac aacttgaaaa gctgataaga	660
aggcgggttt cagaaaacaa aaggcgatac acaagggatg gatttgacct agacctcact	720
tacgttacag aacgtattat tgctatgtca tttccatctt ctggaaggca gtctttctat	780
agaaatccaa tcaaggaagt tgtgcggttt ctagataaga aacaccgaaa ccactatcga	840
gtctacaatc tatgcagtga aagagcttac gatcctaagc acttcataa tagggtcgtt	900
agaatcatga ttgatgatca taatgtcccc actctacatc agatgggtgt tttaccaag	960
gaagtaaatg agtggatggc tcaagatctt gaaaacatcg tagcgattca ctgtaaagga	1020
ggcacagata gaacaggaac tatggtttgt gccttctta ttgcctctga aatatgttca	1080

actgcaaagg aaagcctgta ttatTTTgga gaaaggcgaa cagataaac ccacagcgaa 1140

aaatttcagg gagtagaac tccttctcag gttatgtacg tgatctaaaa atccaaatag 1200

aatggagaa aaaggttgc ttttccacta tttcattagg aaaatgttcg gtacttgata 1260

acattacaac agacaaaata ttaattgatg tattcgacgg tccacctctg tatgatgatg 1320

tgaaagtgca gtttttctat tcgaatcttc ctacatacta tgacaattgc tcattttact 1380

tctggttga cacatctttt attgaaaata acaggcttta tctacaaaa aatgaattgg 1440

ataatctaca taaacaaaa gcacggagaa tttatccatc agatTTTgcc gtggagatac 1500

TTTTTggcga gaaaatgact tccagtgatg ttgtagctgg atccgattaa 1550

<210> 55
 <211> 1407
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 55
 atgaatgaaa gtctgtatcc gactgacctg gcgggagtca tcattgagct cggccccaat 60

gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagc 120

ccacacacaa gtgaatttaa aggagcagcc cgggtgtcac ctatcagtga aagtgtgta 180

gcacgacttt ccaagtttga agttgaagat gctgaaaatg ttgcttcata tgacagcaag 240

attaagaaaa ttgtgcatc aattgtatca tcctttgcat ttggactatt tggagttttc 300

ctggtcttac tggatgtcac tctcatcctt gccgacctaa ttttactga cagcaaactt 360

tatattcctt tggagtatcg ttctatttct ctagctattg ccttattttt tctcatggat 420

gttcttcttc gagtatttgt agaaaggaga cagcagtatt tttctgactt atttaacatt 480

ttagatactg ccattattgt gattcttctg ctggttgatg tcgtttacat ttttttgac 540

attaagtgc ttaggaatat tcccagatgg acacatttac ttegacttct acgacttatt 600

attctgttaa gaatthttca tctgtttcat caaaaaagac aacttgaaaa gctgataaga 660

aggcgggttt cagaaaacaa aaggcgatac acaagggatg gatttgacct agacctcact 720

tacgttacag aacgtattat tgctatgtca tttccatctt ctggaaggca gcttttctat 780

agaaatccaa tcaaggaagt tgtgcggttt ctagataaga aacaccgaaa cactatcga 840

gctacaatc tatgcagiga aagagcttac gatcctaagc acttccataa tagggtcgtt 900

agaatcatga ttgatgatca taatgtcccc actctacatc agatggtggt tttaccaag 960

gaagtaaatg agtggatggc tcaagatctt gaaaacatcg tagcgattca ctgtaaagga 1020

ggcacaggtt atgtacgtga tctaaaaatc caaatagaaa tggagaaaaa gtttgtcttt 1080

tccactatth cattaggaat atgttcggta cttgataaca ttacaacaga caaatatta 1140

attgatgtat tgcacgttcc acctctgtat gatgatgtga aagtgcagtt tttctattcg 1200

aatcttctca catactatga caattgctca ttttacttct ggttgcacac atcttttatt 1260

gaaaataaca ggctttatct accaaaaaat gaattggata atctacataa acaaaaagca 1320

cggagaatth atccatcaga ttttgccgtg gagatactth ttggcgagaa aatgacttcc 1380

agtgatgttg tagctggatc cgattaa 1407

<210> 56
 <211> 1413
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 56
 atgaatgaaa gtctgatcc gactgacctg gcgggagtca tcattgagct cggccccaat 60

gacagttcac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagt 120

gtgttagcac gactttccaa gtttgaagtt gaagatgctg aaaatgttgc ttcataatgac 180

agcaagatta agaaaattgt gcattcaatt gtatcatcct ttgcatttgg actatttggg 240

gttttcttgg tcttactgga tgtcactctc atccttgccg acctaat ttt cactgacagc 300

aaactttata ttcctttgga gtatcgttct atttctctag ctattgcctt attttttctc 360

atggatgttc ttcttcgagt attttagaa aggagacagc agtat ttttc tgacttattt 420

aacattttag atactgccat tatttgatt ctctgctgg ttgatgctg ttacattttt 480

tttgacatta agttgcttag gaatattccc agatggacac atttacttcg acttctacga 540

cttattattc tgtaagaat ttttcatctg tttcatcaaa aaagacaact tgaaaagctg 600

ataagaaggc gggtttcaga aaacaaaagg cgatacaca gggatggatt tgacctagac 660

ctcacttacg ttacagaacg tattattgct atgtcatttc catcttctgg aaggcagtct 720

ttctatagaa atccaatcaa ggaagtgtg cggtttctag ataagaaaca cggaaaccac 780

tatcgagtct acaatctatg cagtgaaga gcttacgac ctaagcactt ccataatagg 840

gtcgttagaa tcatgattga tgatcataat gtccccactc tacatcagat ggtggttttc 900

accaaggaag taaatgagtg gatggctcaa gatcttgaac acatcgtac gattcactgt 960

aaaggaggca cagatagaac aggaactatg gtttgtgct tctttattgc ctctgaata 1020

tgttcaactg caaaggaaag cctgtattat tttggagaaa ggccaacaga taaaaccac 1080

agcgaaaaat ttcaggaggt agaaactcct tctgtacttg ataacattac aacagacaaa 1140

atattaattg atgtattcga cggccacct ctgtatgatg atgtgaaagt gcagtttttc 1200

tattcgaate ttctacata ctatgacaat tgetcatttt acttctggtt gcacacatct 1260

tttattgaaa ataacaggct ttatctacca aaaaatgaat tggataatct acataaacia 1320

aaagcacgga gaatttatcc atcagatttt gccgtggaga tactttttgg cgagaaaatg 1380

acttcagtg atgtttagc tggatccgat taa 1413

<210> 57
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 57
 atgaatgaaa gtctgatcc gactgacctg gcgggagtc t cattgagct cggcccaat 60

gacagtccac agacaagtga atttaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagt 120

gtgtagcac gactttcaa gtttgaagt gaagatgctg aaaatgttc ttcatatgac 180

agcaagatta agaaaattgt gcattcaatt gtatcatcct ttgcatttgg actatttga 240

gttttctgg tcttactgga tgtcactctc atccttgccg acctaat ttt cactgacagc 300

aaactttata ttcttttga gtatcgttct atttctctag ctattgcctt atttttctc 360

atggatgttc ttcttcgagt attttagaa aggagacagc agtat tttc tgacttattt 420

aacattttag atactgcat tatttgatt ctctgctgg ttgatgctg ttacattttt 480

tttgacatta agttgcttag gaatattccc agatggacac atttacttcg acttctacga 540

cttattattc tgtaagaat tttcatctg tttcatcaaa aaagacaact tgaaaagctg 600

ataagaaggc gggtttcaga aaacaaaagg cgatacacia gggatggatt tgacctagac 660

ctcacttacg ttacagaacg tattattgct atgtcatttc catcttctgg aaggcagctc 720

ttctatagaa atccaatcaa ggaagttgtg cggtttctag ataagaaaca cggaaaccac 780

tatcgagtct acaatctatg cagtgaaaga gcttacgafc ctaagcactt ccataatagg 840

gtcgttagaa tcatgattga tgatcataat gtccccactc tacatcagat ggtggttttc 900

accaaggaag taaatgagtg gatggctcaa gatcttgaaa acatcgtagc gattcactgt 960

aaaggaggca caggttatgt acgtgatcia aaaatccaaa tagaaatgga gaaaaaggtt 1020

gtcttttcca ctatttcatt aggaaaatgt tcggtacttg ataacattac aacagacaaa 1080

atattaattg atgtattcga cgggccacct ctgtatgatg atgtgaaagt gcagtttttc 1140

tattcgaatc ttctacata ctatgacaat tgctcatfff acttctggtt gcacacatct 1200

tttattgaaa ataacaggct ttatctacca aaaaatgaat tggataatct acataaacia 1260

aaagcacgga gaatttatcc atcagatfff gccgtggaga tactttttgg cgagaaaatg 1320

acttccagtg atgtttagc tggatccgat taa 1353

<210> 58
 <211> 395
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 58
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45

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

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220

Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240

Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255

Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270

Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285

Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300

Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320

Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335

His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe
 340 345 350

Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr
 355 360 365

Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly
 370 375 380

Val Glu Thr Pro Ser Gln Val Met Tyr Val Ile
 385 390 395

<210> 59
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45

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

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220

Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240

Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255

Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270

Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285

Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300

Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320

Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335

His Cys Lys Gly Gly Thr Gly Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln Ile
 340 345 350

Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys Cys
 355 360 365

Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val Phe
 370 375 380

Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr Ser
 385 390 395 400

Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu His
 405 410 415

Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu Leu
 420 425 430

Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp Phe
 435 440 445

Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val Val
 450 455 460

Ala Gly Ser Asp
 465

<210> 60
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95

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

Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125

Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140

Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160

Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175

Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190

Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205

Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220

Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240

Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255

His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270

Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285

His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300

Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320

Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe Leu Ile
 325 330 335

Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr Phe Gly
 340 345 350

Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly Val Glu
 355 360 365

Thr Pro Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp
 370 375 380

Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe
 385 390 395 400

Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp
 405 410 415

Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn
 420 425 430

Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser
 435 440 445

Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp
 450 455 460

Val Val Ala Gly Ser Asp
 465 470

- <210> 61
- <211> 450
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 61
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95

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

Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125

Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140

Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160

Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175

Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190

Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205

Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220

Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240

Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255

His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270

Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285

His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300

Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320

Lys Gly Gly Thr Gly Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln Ile Glu Met
 325 330 335

Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys Cys Ser Val
 340 345 350

Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val Phe Asp Gly
 355 360 365

Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr Ser Asn Leu
 370 375 380

Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu His Thr Ser
 385 390 395 400

Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu Leu Asp Asn
 405 410 415

Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp Phe Ala Val
 420 425 430

Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val Val Ala Gly
 435 440 445

Ser Asp
 450

<210> 62
 <211> 1299
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

cgcccttaga catggctcag atgtgcagcc acagtgagct tctgaacatt tcttctcaga 60

ctaagctctt acacacagtt gcagttgaaa gaaagaattg cttgacatgg ccacaggagc 120

aggcagcttc ctgcagacat gacagtcaac gcaaaactcat gtcactgtgg gcagacacat 180

gtttgcaaag agactcagag ccaaacaagc aactcaatg tgctttgccc aaatttacce 240

attaggtaaa tcttccctcc tccaagaag aaagtggaga gagcatgagt cctcacatgg 300

gaacttgaag tcagggaat gaaggtcac caattattg tgcattgggtt taagttttcc 360

ttgaaattaa gttcaggttt gtctttgtgt gtaccaatta atgacaagag gttagataga 420

agtatgctag atggcaaaga gaaatatggt ttgtgtcttc aattttgcta aaaataacce 480

agaacatgga taattcattt attaattgat ttggtaagc caagtcctat ttggagaaaa 540

ttaatagttt ttctaaaaaa gaattttctc aatcacct ggcttgataa catttttctc 600

cttcgagttc ctttttctgg agtttaacaa acttgttctt tacaataga ttatattgac 660

tacctctcac tgatgttatg atattagttt ctattgctta ctttgtattt ctaattttag 720

gattcacaat ttagctggag aactattttt taacctgttg cacctaaaca tgattgagct 780

agaagacagt ttaccatat gcatgcattt tctctgagtt atattttaa atctatacat 840

ttctcctaaa tatggaggaa atcactggca tcaaatgcca gtctcagacg gaagacctaa 900

agcccatctc tggcctggag ctacttggct ttgtgacctt tggtaggca taagtgtctt 960

gagtttgtgt gcctctttt gtaaaatgag ggtttgactt aatcagtgat tttcatagct 1020

taaaattttt ttgaagaaca gaactttttt taaaacagt tagatgcaac catattatat 1080

aaaacagaac agatacaagt agagctaact tgctaaagaa aggatggagg ctctgaagct 1140
 gtgacttcat tatcccttaa tactgctaig tcctctgtag taccttagat ttctatggga 1200
 catcgittaa aaactattgt ttatgcgaga gccttgctaa tttcctaaaa attgtggata 1260
 cattttttct cccatgata attttctcac ctctattt 1299

<210> 63
 <211> 405
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 gcacaaggcc tgctcttact ccaaaaagat ggaccagggt ccgaaggggc actgccactg 60
 tggggggcat ggccatctc caggctactg cgggcccacc cctggccatg gccaggggcc 120
 ctgcgggcca cccccacca tggctcaggg cctgcccggc caccctctgg ccatggccca 180
 ggccctgcg ggccaccccc ccaccatggt ccagggcctt gcggcctcc cctggccat 240
 ggcccaggtc acccaccccc tggccacat cactgaggaa gtagaagaaa acaggacaca 300
 agatggcaag cctgagagaa ttgccagct gacctggaat gaggcctaaa ccacaatctt 360
 ctcttctaa taacagcct cctagaggcc acattctatt ctgta 405

<210> 64
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64
 Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly His Cys Gly Pro Pro Pro Gly His Gly Pro Gly Pro Cys
 20 25 30
 Gly Pro Pro Pro Thr Met Val Gln Gly Pro Ala Gly His Pro Leu Ala

<210>	67	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	67	
	ggaaattagc aaggctctcg c	21
<210>	68	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	68	
	tcaggtattc cctgctctta c	21
<210>	69	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	69	
	tgggcaattc tctcaggctt g	21
<210>	70	
<211>	908	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	70	
	aaaattcggc acgaggccgg gctgtggtct agcataaagg cggagcccag aagaaggggc	60
	ggggtatggg agaagcctcc ccacctgcc cgcgaaggcg gcactctgctg gtctctgctgc	120
	tgctctctc taccctggtg atcccctccg ctgcagctcc tatccatgat getgacgcc	180
	aagagagctc cttaggtctc acaggcctcc agagcctact ccaaggcttc agccgacttt	240

tcttgaagg taacctgctt cggggcatag acagcttatt ctctgcccc atggacttcc 300

ggggcctccc tgggaactac cacaaaggagg agaaccagga gcaccagctg gggaacaaca 360

ccctctccag ccacctccag atcgacaaga tgaccgacaa caagacagga gaggtgctga 420

tctccgagaa tgggtggca tccattcaac cagcggaggg gagcttcgag ggtgatttga 480

aggtaccag gatggaggag aaggaggccc tggtagccat ccagaagcc acggacagct 540

tccacacaga actccatccc cgggtggcct tctggatcat taagctgcca cggcggaggt 600

cccaccagga tgcctggag ggcggccact ggctcagcga gaagcgacac cgctgcagg 660

ccatccggga tggactccgc aaggggacc acaaggacgt cctagaagag gggaccgaga 720

gtcctccca ctccagctg tcccccgaa agaccactt actgtacatc ctccagcct 780

ctcggcagct gtaggggtgg ggaccgggga gcacctgcct gtagcccca tcagaccctg 840

ccccagcac catatgaaa taaagtctt tcttacatc aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaa 908

<210> 71
 <211> 242
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 Met Gly Glu Ala Ser Pro Pro Ala Pro Ala Arg Arg His Leu Leu Val
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Ser Thr Leu Val Ile Pro Ser Ala Ala Ala Pro
 20 25 30

Ile His Asp Ala Asp Ala Gln Glu Ser Ser Leu Gly Leu Thr Gly Leu
 35 40 45

Gln Ser Leu Leu Gln Gly Phe Ser Arg Leu Phe Leu Lys Gly Asn Leu

<400>	72	
ctcctatcca	tgatgctgac	g 21
<210>	73	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Kunstliche Sequenz	
<400>	73	
cctgaggatg	tacagtaagt	g 21
<210>	74	
<211>	2987	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	74	
tttccagcgc	agggtggcat	tcagagcctta cacatctgtt ctgtatttta acctatggat 60
gagaatattc	attcaagcca	agagagttaa aactaaacat ctttgctatt gcctctacag 120
accagaaag	tatctttatg	tcacatcttc ttttaaagga gcatttaaag atgaagttaa 180
aaaggcagaa	gaagcagtaa	agattgctga atccatattg aaagaagcac aatcaaagt 240
aaaccagtgt	gacagaacct	ctttatcttc tgccaaggat gtattacaga gagctttgga 300
agatgtagaa	gcaaagcaaa	agaatcttaa agagaaacaa agagaattaa aacagcaag 360
aacgctctcc	ctgttctatg	gagtgaacgt agaaaaccga agccaagctg gaatgttcat 420
ttacagtaat	aaccgtttga	tcaaaatgca tgaaaaagtg ggctcacagt tgaactgaa 480
gtccttactt	ggcgcaggcg	tggttggaaat tgtaataata cccttggagg tcatggaacc 540
atcccataat	aacaggaat	ttctcaatgt ccaagagtat aatcatctac taaaagtcat 600
gggacagtac	ttggtccagt	actgtaagga caccggcatc aataatagaa atttaacatt 660

gttttgcaat gaatttgcat accagaatga catcgatgag gagaaacctt taaattcttt 720

tcaatatcaa agaagacaag ccatgggtat cccattcatc atacaatgtg atctttgtct 780

taaattggaga gtcttgctt cctctactaa ttatcaggaa aaagaatctt ttgacatttg 840

gatttggtct aataatccca accgcttggg aaacagttgt catcaggtag aatgtctacc 900

ttccatccca ctgggcacca tgagcacaat atcacatca aaaaatgaga aagagaagca 960

acttagagag tcggtcataa agtatcaaaa tagactggca gaacagcagc cacagcctca 1020

atttatacca gtggacgaaa tcaactgtcac ttccacctgc ctaacttcag cacataagga 1080

aaataccaaa acccagaaaa tcaggctttt gggcagatgac ttgaagcatg aatctctttc 1140

atcttttgag ctttcagcga gccgtagagg acagaaaaga aacatagaag agacagactc 1200

tgatgtagag tatatttcag aaacaaaaat tatgaaaag tctatggagg agaaaatgaa 1260

ctctcaacag cagagaattc cagtagctct gccagaaaat gtcaaaactag ctgagagatc 1320

ccagagaagt cagattgcta atattaccac tgtctggaga gctcaaccaa ctgaagggtg 1380

cctgaagaat gcccaggccg cttcttggga aatgaaaagg aagcagagtc tgaactttgt 1440

agaggaatgt aaggtattga ctgaagatga gaacacgagt gattcagata taatcctggt 1500

ttcagataaa agcaaacctg atgtttcatt gaaacaagaa aaaaaggaaa ttctctttt 1560

aaaccaagaa aaacaggagc tgtgcaatga tgttctagca atgaaaagaa gctcttcatt 1620

acctagctgg aaaagcttgc tcaatgtgcc gatggaagat gtgaatctaa gtctctggaca 1680

catagccaga gtttctgtga gtggcagttg taaagttgct tcttcgccag cgtcttctca 1740

aagcacacct gtcaaggaaa cagtgagaaa actgaagtct aagttaaggg agattcttct 1800

gtattttttt cctgagcatc agctaccatc agaattggaa gaacctgcat taagttgtga 1860

gctggagcag tgcccagagc agatgaacaa aaagctgaaa atgtgtttca accagataca 1920

gaatacttac atggtccaat atgaaaaaaaa aataaagagg aaattgcagt ccattatcta 1980

tgattcaaat acaagaggaa tacataatga aatctctctg gggcaatgtg aaaataaaag 2040

aaaaatctct gaggataagc tgaagaatct tcgtataaaa ctggcactat tgttcagaa 2100

actccaactg ggigtccag aaggtagact ggagcagact gacacttatt tagaagcttt 2160

gcttaaagaa gataatcttc tcttcagaa caatttaaat aaagtaacta tagatgcaag 2220

acatagactc cctttagaaa aaaatgaaaa gacttcggaa aattaagtca gagatggtat 2280

taccttttaa aaaatgctaa taagaaaatt ggaagattct tttaaaaatt tttctttttt 2340

gttgttgta ctgtaaagtc tattctgttt aacaataaga aataagaaat aatttttttc 2400

aaataagaaa attgtgtact ctagaatgg agaccgattt acaatttatg tattecctaa 2460

tccaattate taaatcttcc tttctttca gaaatattaa taatatctag agttctctaa 2520

ttttcatgtg agctactgaa aaaaatgaaa atgtcactca agcttaactt tigtatttcc 2580

ttaaaagatt gttattgtaa ttttgttatt ccttaaaaac atttaaaagc agattttttc 2640

aaaatcgata tgaagaggac tacagaatca cctcctcttg aagatattga aaaagaaaga 2700

cattatgccc tttctccact atagccaaca ctcagtcaag cagaaaatac aaatccccc 2760

aaaactttga gacatagctt atataatfff attatttagt catagtaaaa gaataaatct 2820

cctaagcata atatgtatac atattacaca tatgtaaaaa ttgttgtttt acatttacat 2880

atagctaaag aagtatgttt ttacactttt cttgataagt gttttttttt tgtttagaaa 2940

tgtctgaaac tttagacaaa aacagtaaaa catttaatat tcatttg 2987

<210> 75
 <211> 735
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 75
 Met Arg Ile Phe Ile Gln Ala Lys Arg Val Lys Thr Lys His Leu Cys
 1 5 10 15

Tyr Cys Leu Tyr Arg Pro Arg Lys Tyr Leu Tyr Val Thr Ser Ser Phe
 20 25 30

Lys Gly Ala Phe Lys Asp Glu Val Lys Lys Ala Glu Glu Ala Val Lys
 35 40 45

Ile Ala Glu Ser Ile Leu Lys Glu Ala Gln Ile Lys Val Asn Gln Cys
 50 55 60

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

Glu Asp Val Glu Ala Lys Gln Lys Asn Leu Lys Glu Lys Gln Arg Glu
 85 90 95

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

Asn Arg Ser Gln Ala Gly Met Phe Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Leu Ile
 115 120 125

Lys Met His Glu Lys Val Gly Ser Gln Leu Lys Leu Lys Ser Leu Leu
 130 135 140

Gly Ala Gly Val Val Gly Ile Val Asn Ile Pro Leu Glu Val Met Glu
 145 150 155 160

Pro Ser His Asn Lys Gln Glu Phe Leu Asn Val Gln Glu Tyr Asn His
 165 170 175

Leu Leu Lys Val Met Gly Gln Tyr Leu Val Gln Tyr Cys Lys Asp Thr
 180 185 190

Gly Ile Asn Asn Arg Asn Leu Thr Leu Phe Cys Asn Glu Phe Gly Tyr

Trp Arg Ala Gln Pro Thr Glu Gly Cys Leu Lys Asn Ala Gln Ala Ala
 435 440 445

Ser Trp Glu Met Lys Arg Lys Gln Ser Leu Asn Phe Val Glu Glu Cys
 450 455 460

Lys Val Leu Thr Glu Asp Glu Asn Thr Ser Asp Ser Asp Ile Ile Leu
 465 470 475 480

Val Ser Asp Lys Ser Asn Thr Asp Val Ser Leu Lys Gln Glu Lys Lys
 485 490 495

Glu Ile Pro Leu Leu Asn Gln Glu Lys Gln Glu Leu Cys Asn Asp Val
 500 505 510

Leu Ala Met Lys Arg Ser Ser Ser Leu Pro Ser Trp Lys Ser Leu Leu
 515 520 525

Asn Val Pro Met Glu Asp Val Asn Leu Ser Ser Gly His Ile Ala Arg
 530 535 540

Val Ser Val Ser Gly Ser Cys Lys Val Ala Ser Ser Pro Ala Ser Ser
 545 550 555 560

Gln Ser Thr Pro Val Lys Glu Thr Val Arg Lys Leu Lys Ser Lys Leu
 565 570 575

Arg Glu Ile Leu Leu Tyr Phe Phe Pro Glu His Gln Leu Pro Ser Glu
 580 585 590

Leu Glu Glu Pro Ala Leu Ser Cys Glu Leu Glu Gln Cys Pro Glu Gln
 595 600 605

Met Asn Lys Lys Leu Lys Met Cys Phe Asn Gln Ile Gln Asn Thr Tyr
 610 615 620

Met Val Gln Tyr Glu Lys Lys Ile Lys Arg Lys Leu Gln Ser Ile Ile
 625 630 635 640

Tyr Asp Ser Asn Thr Arg Gly Ile His Asn Glu Ile Ser Leu Gly Gln
 645 650 655

Cys Glu Asn Lys Arg Lys Ile Ser Glu Asp Lys Leu Lys Asn Leu Arg
 660 665 670

Ile Lys Leu Ala Leu Leu Leu Gln Lys Leu Gln Leu Gly Gly Pro Glu
 675 680 685

Gly Asp Leu Glu Gln Thr Asp Thr Tyr Leu Glu Ala Leu Leu Lys Glu
 690 695 700

Asp Asn Leu Leu Phe Gln Asn Asn Leu Asn Lys Val Thr Ile Asp Ala
 705 710 715 720

Arg His Arg Leu Pro Leu Glu Lys Asn Glu Lys Thr Ser Glu Asn
 725 730 735

<210> 76
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 76
 ctgagtatca gctaccatca g 21

<210> 77
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 77
 tctgtagtcc ttcacatatic g 21

<210> 78
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 78
 ttttgcctat ggtgtaggac c 21

<210> 79
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Kunstliche Sequenz

<400> 79
ggaatggcaa tgatgttaca g

21

<210> 80
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80
Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln
20

<210> 81
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81
Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
1 5 10

<210> 82
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82
Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr
1 5 10

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83
Gly Val Ala Gly Gln Asp Tyr Trp Ala Val Leu Ser Gly Lys Gly

1	5	10	15	
<210>	84			
<211>	10			
<212>	PRT			
<213>	Homo sapiens			
<400>	84			
Ser Arg Glu Val Thr Thr Asn Ala Gln Arg				
1 5 10				
<210>	85			
<211>	216			
<212>	DNA			
<213>	Homo sapiens			
<400>	85			
tgctcttact caaaaaagat ggaccacagg cctgcgggc cteccctgg ccatggccca				60
ggtcacccac ccctgtgcc acatcactga ggaagtagaa gaaaacagga cacaagatgg				120
caagcctgag agaattgccc agctgacctg gaaggaggcc taaaccgcaa tattctcttc				180
ctaataaaca gcctcctaga ggccacattc tattct				216
<210>	86			
<211>	227			
<212>	DNA			
<213>	Homo sapiens			
<400>	86			
tgctcttact caaaaaagat ggaccacagg ccgaaggggc actgccactg tggggggcat				60
ggccatcctc caggtcacc acccctggt ccacatcact gaggaagtag aagaaaacag				120
gacacaagat ggcaagcctg agagaattgc ccagctgacc tggaatgagg cctaaaccac				180
aatcttctct tctaataaaa cagcctccta gagccacat tctattc				227
<210>	87			

<211> 261
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 87
 tgctcttact ccaaaaagat ggaccaggt ccgaagggc actgccactg tggggggcat 60
 ggccatcctc caggtcactg cgggcctccc cctggccatg gcccaggtca cccaccctc 120
 ggtccacatc actgaggaag tagaagaaaa caggacacaa gatggcaagc ctgagagaat 180
 tgcccagctg acctggaatg aggcctaaac cacaatcttc tcttcctaat aaacagcctc 240
 ctagaggcca cattctattc t 261

<210> 88
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 88
 tgctcttact ccaaaaagat ggaccaggt ccgaagggc actgccactg tggggggcat 60
 ggccatcctc caggtcactg cgggccacc cccaccatg gtccagggcc ctgcgggcca 120
 cccccacc atgtccagg gccctgctggg cctcccctg gccatggccc aggtcaccca 180
 ccccctggtc cacatcactg aggaagtaga agaaaacagg acacaagatg gcaagcctga 240
 gagaattgcc cagctgacct ggaatgaggc ctaaaccaca atcttctctt cctaataaac 300
 agcctcctag aggccacatt ctattct 327

<210> 89
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 89
 Leu Leu Leu Gln Lys Asp Gly Pro Arg Ala Leu Arg Ala Ser Pro Trp

Gly Ala Trp Pro Ser Ser Arg Ser Pro Thr Pro Trp Ser Thr Ser Leu
 20 25 30

Arg Lys

<210> 93
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 93
 Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
 1 5 10 15

Pro Pro Gly His Pro Pro Pro Gly Pro His His
 20 25

<210> 94
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94
 Met Ala Ile Leu Gln Val Thr His Pro Leu Val His Ile Thr Glu Glu
 1 5 10 15

Val Glu Glu Asn Arg Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu Arg Ile Ala Gln
 20 25 30

Leu Thr Trp Asn Glu Ala
 35

<210> 95
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95
 Leu Leu Leu Gln Lys Asp Gly Pro Arg Ser Glu Gly Ala Leu Pro Leu

<210> 98
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 98
 Leu Leu Leu Gln Lys Asp Gly Pro Arg Ser Glu Gly Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

Trp Gly Ala Trp Pro Ser Ser Arg Ser Leu Arg Ala Thr Pro Pro Pro
 20 25 30

Trp Ser Arg Ala Leu Arg Ala Thr Pro Pro Pro Trp Ser Arg Ala Leu
 35 40 45

Arg Ala Ser Pro Trp Pro Trp Pro Arg Ser Pro Thr Pro Trp Ser Thr
 50 55 60

Ser Leu Arg Lys
 65

<210> 99
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 99
 Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
 1 5 10 15

Pro Pro Gly His Cys Gly Pro Pro Pro His His Gly Pro Gly Pro Cys
 20 25 30

Gly Pro Pro Pro His His Gly Pro Gly Pro Cys Gly Pro Pro Pro Gly
 35 40 45

His Gly Pro Gly His Pro Pro Pro Gly Pro His His
 50 55 60

<210> 100
 <211> 71
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

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

Gly Pro Ala Gly His Pro Pro Thr Met Val Gln Gly Pro Ala Gly Leu
 20 25 30

Pro Leu Ala Met Ala Gln Val Thr His Pro Leu Val His Ile Thr Glu
 35 40 45

Glu Val Glu Glu Asn Arg Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu Arg Ile Ala
 50 55 60

Gln Leu Thr Trp Asn Glu Ala
 65 70