## ÖZET

**Polipeptidler ve polinükleotidler ve bunlarin ilaç ve biyolojik madde üretmek için bir ilaç hedefi olarak kullanimlari**

Bu buluş, immün ve immün olmayan bazlı terapötik ajanların üretimi ve hastalık tanısı için yeni bir hedef ile ilgilidir. Daha özel olarak, buluş, ko-stimülatör familya üyeleri olarak tahmin edilen ve akciğer kanseri, yumurtalık kanseri ve kolon kanserini içeren kanserlerde diferansiyel olarak eksprese edilen C1ORF32 antijenlerine karşı terapötik antikorlar ve tanı ve terapötik kullanımlarını sağlar. Bu antikorların B7 kostimülasyonunu modüle etmek için kullanımı da sağlanmaktadır. Bu buluş ayrıca C1ORF32'nin hücre dışı alanlarının ve bunun kanser tedavisi ve ilaç gelişimi için uygun hedefler olan varyantlarının keşfi ile de ilgilidir.

## İSTEMLER

1. C1ORF32 ektodomeni veya bunun bölümlerini veya varyantlarını bağlayan ve C1ORF32'nin karşı reseptörü ile etkileşimini bloke eden monoklonal veya poliklonal bir antikor veya bunun fragmanıdır, burada ektodomen, terapide kullanım için SEQ ID NO 147, 148 ve 299'un polipeptidlerinden ve en az %80 dizi özdeşliğine sahip bunların varyantı arasından seçilir.

2. C1ORF32 ektodomeni veya bunun bölümlerini veya varyantlarını bağlayan ve C1ORF32'nin karşı reseptörü ile etkileşimini bloke eden monoklonal veya poliklonal bir antikor veya bunun fragmanıdır, burada ektodomen, kanser tedavisinde kullanım için SEQ ID NO 147, 148 ve 299'un polipeptidlerinden ve en az %80 dizi özdeşliğine sahip bunların varyantı arasından seçilir.

3. İstem 2'ye göre antikor veya fragmandır, kanserin tedavisinde kullanım içindir, burada kanser, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri, hematolojik maligniteler ve meme, prostat, dalak, böbrek, mesane, kafa ve boyun, rahim, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas veya beyin kanseri arasından seçilir.

4. İstem 1'e göre terapide kullanım için antikor veya antikor fragmanı veya farmasötik bir bileşim içinde bulunan kanser tedavisinde kullanım için istem 2'ye göre antikor veya antikor fragmanıdır.

5. İstem 1'e göre terapide kullanım için antikor veya antikor fragmanı veya kanser tedavisinde kullanım için istem 2'ye göre antikor veya antikor fragmanıdır, burada bahsedilen antikor veya antikor fragmanı, bir enzime, bir toksine, terapötik bir ajana veya bir kemoterapötik ajana birleştirilir.

6. İstem 1'e göre terapide kullanım için antikor veya antikor fragmanı veya kanser tedavisinde kullanım için istem 2'ye göre antikor veya antikor fragmanıdır, burada bahsedilen antikor veya antikor fragmanı, bir radyoizotop, bir metal şelatör, bir floresan bileşiği, bir biyolüminesan bileşik veya bir kemilüminesan bileşiğe birleştirilir.

7. İstem 1'e göre terapide kullanım için antikor veya antikor fragmanı veya kanser tedavisinde kullanım için istem 2'ye göre antikor veya antikor fragmanıdır, burada bahsedilen antikor bir insan anti-C1ORF32 antikorudur ve burada bahsedilen antikor, bir sitotoksik ajan, bir radyotoksik ajan ve bir immünosüpresif ajan içeren bir gruptan seçilen en az bir terapötik ajan ile birlikte uygulanır.

8. İstem 1'e göre terapide kullanım için antikor veya antikor fragmanı veya kanser tedavisinde kullanım için istem 2'ye göre antikor veya antikor fragmanıdır, burada bahsedilen antikor veya antikor fragmanı, bir bir sitotoksin, bir ilaç veya bir radyotoksin arasından seçilen bir terapötik bölüme konjuge edilir, burada sitotoksin, taksol, sitokalasin B, gramisidin D, etidiyum bromid, emetin, mitomisin, etoposid, tenoposid, vinkristin, vinblastin, kolsişin, doksorubisin, daunorubisin, dihidroksi antrasin dion, mitoksantron, mitiramisin, aktinomisin D, 1-dehidrotestosteron, glukokortikoidler, prokain, tetrasin, lidokain, propranolol, puromisin ve bunların analogları veya homologları, antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, antrasiklinler, antibiyotikler, anti-mitotik ajanlar, duokarmisinler, kalikemisinler, maytansinler ve auristatinlerden oluşan gruptan seçilir.

9. İstem 8'e göre terapide kullanım veya kanser tedavisinde kullanım için antikor veya antikor fragmanıdır, burada bahsedilen antikor veya antikor fragmanı, metotreksat, 6-merkaptopürin, 6-tiyoguanin, sitarabin, 5-floroürasil dekarbazin, mekloretamin, tiyoepa klorambusil, melfalan, karmustin (BSNU), lomustin (CCNU), siklotosfamid, busulfan, dibromomannitol, streptozotosin, mitomisin C, cis-diklorodiamin platin (II) (DDP, sisplatin), daunorubisin, doksorubisin, daktinomisin, bleomisin, mitramisin, antramisin (AMC), vinkristin ve vinblastinden oluşan gruptan seçilen bir sitotoksine konjüge edilir.

10. C1ORF32 ektodomeni veya veya bunun bölümlerini veya varyantlarını bağlayan bir poliklonal veya monoklonal antikor veya bunun fragmanının kullanımıdır, burada ektodomen, SEQ ID NO 147, 148 ve 299'un polipeptidlerinden ve C1ORF32 antijenini diferansiyel olarak eksprese eden kanserlerin tanısında en az %80 dizi özdeşliğine sahip varyantlardan seçilir, burada C1ORF32 antijenini içeren B7 ile ilişkili immün ko-stimülasyon modülasyonü terapötik olarak arzu edilir.

11. İstem 10'a göre kullanımdır, burada kanserler, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri, hematolojik maligniteler ve meme, prostat, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas veya beyin kanserinden seçilir.

12. Kanser tedavisinde kullanım için veya istem 11'e göre kullanım için istem 3'e göre antikor veya antikor fragmanıdır, burada bahsedilen hematolojik maligniteler, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfomadan oluşan gruptan seçilir.

13. Kanser tedavisinde kullanım için veya istem 11'e göre kullanım için istem 3'e göre antikor veya antikor fragmanıdır, burada akciğer kanseri, skuamöz hücreli akciğer karsinomu, akciğer adenokarsinomu, karsinoid, küçük hücreli akciğer kanseri veya küçük hücreli olmayan akciğer kanserinden oluşan gruptan seçilir.

14. Kanser tedavisinde kullanım için veya istem 10'a göre kullanım için istem 2'ye göre antikor veya antikor fragmanıdır, burada kanser, metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

15. Terapide kullanım için istem 1'e göre antikor veya antikor fragmanı veya kanser tedavisinde kullanım için istem 2'ye göre antikor veya antikor fragmanı veya istem 10'a göre kullanımdır, burada ektodomen varyantları SEQ ID NO: 147, 148 ve 299 polipeptidleri ile en az %90, en az %95, 96, 97, 98 veya 99 dizi özdeşliği gösterir.

# TARİFNAME

# POLİPEPTİDLER VE POLİNÜKLEOTİDLER VE BUNLARIN İLAÇ VE BİYOLOJİK MADDE ÜRETMEK İÇİN BİR İLAÇ HEDEFİ OLARAK KULLANIMLARI

## BULUŞUN SAHASI

Bu buluş, spesifik dokularda diferansiyel olarak eksprese edilen belirli proteinlerin keşfedilmesi ve bunların terapötik ve tanı amaçlı hedefler olarak kullanımı ile ilgilidir. Daha spesifik olarak buluş, bazı kanserler tarafından diferansiyel olarak eksprese edilen bir protein C1ORF32 ve varyantları ile ilgilidir ve bu nedenle immünoterapi, kanser tedavisi ve ilaç gelişimi için uygun hedeflerdir. Bu buluş ayrıca C1ORF32'nin hücre dışı alanlarının ve immünoterapi, kanser tedavisi ve ilaç gelişimi için uygun hedefler olan varyantlarının keşfi ile de ilgilidir.

Ek olarak, bu tarifnamenin bazı proteinlerinin, B7 benzeri yapılarına dayanarak, immün kostimülasyonda bir rol oynadığına inanıldığından, tarifname ayrıca bu proteinlerin veya bu proteinleri (agonistik ve antagonistik) immün modülatörler olarak ve immün tedavi için, özellikle kanser ve otoimmün bozukluklar gibi immün ile ilişkili bozuklukların tedavisi için modüle eden ilaçların kullanımı ile ilgilidir. Aynı zamanda, buluş daha spesifik olarak, özellikle de ektodomen olmak üzere, tarifnameya ait proteinlere veya bunun çözünür veya salgılanan bir bölümüne spesifik olarak bağlanan aynı antikorları ve antikor fragmanlarını kullanan terapötik ve tanısal antikorlar ve terapiler ve tanı yöntemleri ile ilgilidir.

## BULUŞUN ALT YAPISI

Tümör antijenleri ideal olarak biyomarkörler ve ilaç hedefleri olarak konumlandırılmıştır ve bağımsız tedaviler olarak veya kanser için geleneksel tedavilerle birlikte kullanılmak üzere aktif ve pasif immünoterapi ajanları için yeni stratejilerin geliştirilmesinde kritik bir rol oynarlar. Tümör antijenleri, antijenlerin sadece normal hücrelerde eksprese ettiği ve normal dokularda eksprese edilmeyen tümör antijenleri (TSA'lar) veya antijenlerin tümör hücrelerinde aşırı eksprese edildiği, ancak yine de normal dokularda düşük seviyelerde bulunan tümörle ilişkili antijenler (TAA'lar) olarak sınıflandırılabilir.

TAA'lar ve TSA'lar, pasif (antikor) terapinin yanı sıra immün toleransını kırmak ve immün sistemi uyarmak için stratejiler kullanarak aktif immünoterapinin hedefleri olarak doğrulanır. Bu terapötik yaklaşımlarla hedeflenen antijenik epitoplar, hücre yüzeyinde bulunur, tümör dışı hücrelere kıyasla tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilir ve işlevsel aktiviteyi bloke eden, hücre proliferasyonunu inhibe eden veya hücre ölümünü indükleyen antikorlar tarafından hedeflenir.

Monoklonal antikorların test edildiği veya kanser tedavisi için kullanımda olduğu artan sayıda tümörle ilişkili antijen vardır. İnsan maligniteleri tarafından eksprese edilen yeni tümör antijenlerinin tanımlanması ve moleküler karakterizasyonu, tümör immünolojisinde aktif bir alandır. Tümörle ilişkili antijenleri immünoterapi için hedef adaylar olarak tanımlamak için genomik ve proteomik temelli yüksek verimli biyoinformatik yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır. Yeni TAA'ların veya TSA'ların tanımlanması, immün tanıma için mevcut tümör antijen hedeflerinin spektrumunu genişletir ve değiştirilmemiş veya kollu olsun, monoklonal antikorlar dahil olmak üzere, pasif immünoterapi için terapötik ajanların geliştirilmesi için yeni hedef moleküller sağlar. Bu tür yeni antijenler ayrıca, aktif veya benimseyen adoptif immünoterapi için daha etkili terapötik aşılara yol gösterebilir.

Kanser aşılaması, tümör antijenlerinin verilmesini içerir ve immün toleransı kırmak ve tümöre aktif bir T hücresi tepkisi başlatmak için kullanılır. Aşı terapisi, hastanın kendi tümör hücrelerinin aşı kaynağı olarak kullanıldığı çıplak DNA, peptidler, rekombinant protein ve tüm hücre terapisinin kullanımını içerir. Spesifik tümör antijenlerinin tanımlanması ile aşılamalar, dendritik hücre tedavisi ile daha sık yapılır, bu şekilde dendritik hücreler, ilgili protein veya peptid ile yüklenir veya vektör DNA veya RNA ile transfekte edilir.

Kanser tedavisi için anti-TAA antikorlarının ana uygulamaları, çıplak antikorla yapılan terapi, ilaçla konjuge edilmiş bir antikorla yapılan terapi ve hücresel immunite bağışıklıkla füzyon terapisidir. Keşiflerinden bu yana, antikorlar; ilaçlar, toksinler, enzimler ve radyoizotoplar gibi toksik ajanları, özellikle hastalıklı bölgeye uygulayan ve hedef dışı normal dokuları etkilenmeden bırakan "sihirli mermiler" olarak düşünülmüştür. Aslında, antikorlar ve özellikle de antikor fragmanları, radyoizotoplar, ilaçlar ve toksinler gibi sitotoksik ajanların taşıyıcıları olarak işlev görebilir. Bu tür immünokonjugatlarla immünoterapi, çıplak antikordan daha etkilidir.

Hematolojik malignitelerin tedavisinde çıplak (örneğin, Rituxan ve Campath gibi) ve konjuge antikorların (Bexxar ve Zevalin gibi) ezici başarısının aksine, katı tümörlerin immünoterapisinde sadece mütevazı bir başarı elde edilmiştir. İmmünoterapinin katı tümörlere başarılı bir şekilde uygulanmasındaki en büyük sınırlamalardan biri, serum yarı ömrünün uzamasına neden olan, ancak zayıf tümör penetrasyonu ve alımıyla sonuçlanan bozulmamış immünoglobulinin büyük moleküler boyutudur. Gerçekten de, yalnızca çok az miktarda uygulanmış antikor (%0.01 kadar düşük) tümöre ulaşmaktadır. Boyutlarına ek olarak, antikorlar, katı tümörlerin hücre yüzeyinde ekspresse edilen hedef antijenlerine ulaşmadan önce diğer engellerle karşılaşır. Engellerin bazıları, büyük tümörlerde zayıf kan akışı, vasküler endotel geçirgenliği, tümör stromasının artmış interstisyel sıvı basıncı ve heterojen antijen ekspresyonunu içerir.

Antikor mühendisliğinin gelişmesiyle birlikte, geliştirilmiş tümör penetrasyonu sergileyen küçük moleküler ağırlıklı antikor fragmanları üretilmiştir. Bu tür antikor fragmanları sıklıkla spesifik sitotoksik moleküllere konjuge edilir ve bunları selektif olarak kanser hücrelerine iletmek üzere tasarlanır. Halen, katı tümörler, immüno-konjüge edilmiş antikor fragmanlarında bile, terapi için zorlu bir mücadeledir.

Yeni optimizasyon stratejileri dalgası, katı tümörlerin yol açtığı engelleri modüle etmek için biyolojik modifiye edicilerin kullanılmasını içerir. Bu nedenle, antikorlar veya bunların konjüge edilmiş antikor fragmanları ile kombinasyon halinde, tümör kan akışını iyileştirmek, vasküler geçirgenliği arttırmak, stromal hücreleri ve hücre dışı matris bileşenlerini modüle ederek tümörün interstisyel sıvı basıncını düşürmek, hedef antijenlerin ekspresyonunu hızlandırmak ve terapötik ajanın penetrasyonu iyileştirmek ve tutulması için çeşitli ajanlar kullanılmaktadır.

Antikorlarla immünoterapi, bir sinerjik aktivite elde etmek için çeşitli biyolojik ajanlarla kombinasyonların yanı sıra kemoterapi gibi standart yöntemler ile birleştirmek için heyecan verici bir fırsatı temsil eder. Gerçekten, konjuge olmayan mAb'ler, diğer antikorlar dahil diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında daha etkilidir.

İmmünoterapiye immün sistem yanıtının bir diğer bileşeni, hücresel tepkidir, spesifik olarak - T hücresi tepkisi ve sitotoksik T hücrelerinin (CTL'ler) aktivasyonu. İmmün sistemin tümör regresyonuna aracılık etmedeki etkinliği, fizyolojik immün sürveyansı, aşılama yoluyla besleme veya T-hücrelerinin uyarılmamış transferini takiben antijene spesifik T-hücre yanıtlarının indüklenmesine bağlıdır. Tümörle ilişkili çeşitli antijenler tanımlanmış ve birçok immünoterapötik strateji test edilmiş olmasına rağmen, nesnel klinik tepkiler nadirdir. Bunun nedenleri arasında etkin immünoterapi yaklaşımlarının etkin T hücresi yanıtları üretememesi, T hücresi yanıtlarını önleyen düzenleyici hücrelerin mevcudiyeti ve tümörlerin sitolitik T hücrelerinin negatif kostimülatör moleküllerin ekspresyonu yoluyla etkisiz hale getirilmesi gibi geliştirdiği diğer kaçış mekanizmaları bulunur. Kanser için etkili bir immünoterapi, uygun tümör spesifik antijenlerin kullanılmasını; antijenik peptid, APC ve T hücresi arasındaki etkileşimin optimizasyonunu; ve immünoterapötik etkileri engelleyen negatif düzenleyici mekanizmaların aynı anda bloke edilmesini gerektirir.

T-hücresi aktivasyonu, hem koruyucu hem de patojenik immün yanıtların yönlendirilmesinde merkezi bir rol oynar ve herhangi bir kritik olay tarafından önlenebilecek veya aksatılabilecek özenle düzenlenmiş bir dizi spesifik adımın tamamlanmasını gerektirir. Naif T hücrelerinin, verimli bir şekilde aktive olabilmeleri için antijen sunan hücrelerden (APC) iki bağımsız sinyal almaları gerekir. Birincisi, Sinyal 1, antijen-spesifiktir ve T hücresi antijen reseptörleri, APC'de uygun antijen-MHC kompleksi ile karşılaştığında meydana gelir. İkinci olarak bir antijen-bağımsız sinyal (Sinyal 2), APC-eksprese edilmiş ligandını tutan bir T hücresi kostimülatör molekülünden iletilir. Kostimülatör bir sinyalin yokluğunda, T hücresi aktivasyonu, antijene spesifik bir tepkisizlik durumuna (T hücresi anerjisi olarak bilinir) yol açabilecek veya T hücresi apoptotik ölümü ile sonuçlanabilecek şekilde bozulur veya durdurulur.

Kostimülatör sinyalleri, uyarıcı (pozitif kostimülasyon) veya inhibe edici (negatif kostimülasyon veya bozuk) olabilir. Naif T hücrelerinin optimal aktivasyonu için pozitif maliyet uyarması gerekirken, efektör T hücresi işlevlerinin sonlandırılmasının yanı sıra kendime immünolojik tolerans elde edilmesi için negatif maliyet uyarımı gerekir. Kostimülatör sinyaller, özellikle pozitif kostimülatör sinyaller de B hücre aktivitesinin modülasyonunda rol oynar. Örneğin, B hücresi aktivasyonu ve germinal merkez B hücrelerinin hayatta kalması, antijen tarafından uyarılmaya ek olarak T hücresi kaynaklı sinyalleri gerektirir.

Hem pozitif hem de negatif kostimülatör sinyaller, hücre aracılı immün yanıtların düzenlenmesinde kritik rol oynar ve bu sinyallere aracılık eden moleküllerin immünomodülasyon için etkili hedefler olduğu kanıtlanmıştır. Bu bilgiye dayanarak, kostimülatör moleküllerin hedeflenmesini içeren birçok terapötik yaklaşım geliştirilmiş ve kanser ve otoimmün hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, ayrıca allojenik transplantasyonun reddedilmesinin yanı sıra bu patolojik rahatsızlığı olan kişilerde immün yanıtların her biri açılarak veya kapatılmasının önlenmesinde yararlı olduğu gösterildi.

Kostimülatör molekül çiftleri, genellikle APC'ler üzerinde eksprese edilen ligandlardan ve bunların T hücreleri üzerinde eksprese edilen konik reseptörlerinden oluşur. İyi karakterize edilmiş B7/CD28 ve CD40/CD40L kostimülatör molekülleri, birincil T hücresi aktivasyonunda kritik öneme sahiptir. Son yıllarda, B7/CD28 veya TNF/TNF-R gen familyalarına ait birkaç ilave kostimülatör molekül tanımlanmıştır. Kostimülatör TNFR familya üyelerinin etkileri genellikle CD28 familya üyelerininkinden ve birbirlerinden işlevsel, geçici veya mekansal olarak ayrılabilir. T hücresi aktivasyonunun/sağkalım sinyallerinin, farklı kostimülatörler tarafından sıralı ve geçici olarak düzenlenmesi, T hücresi sağkalımının sıkı kontrolünü korurken, yanıtın ömrünü uzatmak için işlev görebilir.

B7 familyası, immün tepkileri düzenleyen lenfositlerdeki reseptörlere bağlanan yapısal olarak ilişkili hücre yüzeyi protein ligandlarından oluşur. B7 familyası üyelerinin, genellikle CD28 ile ilişkili ailenin bir üyesi olan kendi kostimülatör reseptörleri ile etkileşimi, immün tepkilerini arttırırken, CTLA4 gibi bozuk inhibitör reseptörleri ile etkileşimi, immün tepkilerini hafifletir. B7 familyası üyeleri, %20-40 amino asit özdeşliğini paylaşır ve yapısal ve değişken ve sabit immünoglobulin alanlarıyla ilişkili tandem alanları içeren hücre dışı alanla ilişkilidir.

Halihazırda familyanın bilinen yedi üyesi vardır: B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), B7-H1 (PD-L1), B7-H2 (ICOS-L), B7-DC (PD) -L2), B7-H3 ve B7-H4, her biri benzersiz ve sıklıkla üst üste binen işlevlere sahiptir. Açıkçası, her B7 molekülü immün sistemde kendi vazgeçilmez nişini geliştirmiştir. B7 familyası üyelerinin belirli nişleri diseke edilmeye devam ettikçe tanı ve tedavi potansiyelleri daha da belirgin hale gelir. B7 süper aile üyelerinin çoğu, başlangıçta T hücresi kostimülatör molekülleri olarak tanımlandı. Bununla birlikte, daha yakın zamanlarda, T hücre yanıtlarını da engelleyebilecekleri

anlaşılmıştır. Dolayısıyla, B7 ailesi üyeleri, bir immün yanıt üzerinde zıt etkilere sahip olabilir.

İmmün sistemin normal işleyişinin merkezinde, self ve self olmayan arasında ayrım yapma yeteneği vardır, çünkü bunun yapılmaması otoimmün hastalığın başlangıcını tetikleyebilir. Otoimmün hastalıkların çoğunun, otoreaktif T hücrelerini ve/veya otoantikorları içerdiği bilinmektedir. Bu nedenle, otoreaktif lenfositleri inhibe edebilen veya ortadan kaldırabilen ajanlar umut verici bir terapötik potansiyele sahiptir. Ayrıca, böyle bir immünsüpresif aktivite sergileyen ajanların kullanımı, bir transplant alan hastalarda alloantijenlere normal immün yanıtları inhibe etmek için de faydalı olmalıdır. Bu nedenle, immün sistemin patojenlere karşı savunma kabiliyetinden ödün vermeden, uyarıcı sinyalleri modüle edebilen yeni ajanlar, bu gibi patolojik durumların tedavisi ve önlenmesi için oldukça avantajlıdır.

B7 familyası üyelerinin, self ve allo-antijenlere karşı immün yanıtları uygulamadaki önemi, B7-familya genlerinde mutasyonlu farelerde immün yetmezlik ve otoimmün hastalıkların gelişimi ile gösterilmiştir. Buna göre, B7 ligandları tarafından verilen sinyallerin manipülasyonu, otoimmünite, enflamatuar hastalıklar ve transplant reddinin tedavisinde potansiyel göstermiştir. Bu yaklaşım, en azından kısmen, oto-veya allo-reaktif T hücrelerinin nihai olarak delesyonuna dayanır, çünkü büyük olasılıkla, kostimülasyonun yokluğunda (hücrenin sağkalım genlerini indükleyen) T hücreleri, apoptoz indüksiyonuna karşı oldukça duyarlı hale gelir.

İmmün sistemi kronik hastalıkları tedavi etmek için kullanmak, immünoterapinin ana hedefidir. Aktif ve pasif immünoterapiler, kendilerini etkili terapötik stratejiler olarak kanıtlamaktadır. Monoklonal antikorlar veya reseptör Fc-füzyon proteinlerini kullanan pasif immünoterapi, rüstünü ispat etmiş ve büyük klinik başarı göstermiştir. Artan sayıda bu tür terapötik ajanlar, allogreft reddini önlemek veya otoimmün hastalıkları ve kanseri tedavi etmek için onaylanmış veya klinik deneylerde bulunur. Aktif immünoterapi (yani aşılar), normalde kendi kendini sınırlayan akut hastalıklara neden olan ve immünite ile takip eden etkenlere karşı etkili olmuştur ve insanlığı istila eden bulaşıcı hastalıkların önlenmesine yönelik çabaların ön saflarında yer almaktadır. Bununla birlikte, aktif immünoterapi, kanser veya kronik bulaşıcı hastalıklara karşı daha az etkili olmuştur, çünkü bunlar normal immün yanıtlardan kaçmak için stratejiler geliştirmiştir. Bunlar arasında, bazı tümörlerde yüksek oranda eksprese edilen ve

immün hücrelerin aracılık ettiği ataktan lokal koruma sağlayan B7-H1 ve B7-H4 gibi B7 familyasının negatif kostimülatörleri sbulunur.

İmmün sistemin tümör regresyonuna aracılık etmedeki etkinliği, fizyolojik immün sürveyansı, aşılama ile primer veya T-hücrelerinin adaptif transferinin ardından antijen spesifik T-hücresi tepkilerinin indüklenmesine bağlıdır. Tümörle ilişkili çeşitli antijenler tanımlanmış ve birçok immünoterapötik strateji test edilmiş olmasına rağmen, nesnel klinik tepkiler nadirdir. Bunun nedenleri arasında etkin immünoterapi yaklaşımlarının etkin T hücresi yanıtları üretememesi, T hücresi yanıtlarını önleyen düzenleyici hücrelerin mevcudiyeti ve tümörlerin sitolitik T hücrelerinin negatif kostimülatör moleküllere ekspresyonu yoluyla etkisiz hale getirilmesi gibi geliştirdiği diğer kaçış mekanizmaları bulunur. Kanser için etkili bir immünoterapi, uygun tümör spesifik antijenlerin kullanılmasını; antijenik peptid, APC ve T hücresi arasındaki etkileşimin optimizasyonu; ve immünoterapötik etkileri engelleyen negatif düzenleyici mekanizmaların aynı anda bloke edilmesini gerektirir.

B7 ailesinin kostimülatörleri, antitümör immün tepkilerinin aktivasyonunda ve inhibisyonunda kritik bir rol oynar. Bu molekülleri hedef alan yeni ajanlar, immün yanıtların modülasyonunda ve kanser immünoterapisinin geliştirilmesinde önemli bir kullanım bulabilir. Bu ajanlar, tümördeki antijenlerle birlikte, hastadaki antijene immün tepkisini arttırmaya yarayan bir adjuvan olarak uygulanabilir. Ek olarak, bu tür ajanlar, tümör spesifik T hücresi popülasyonlarının, tümör hücrelerine saldırmak ve öldürmek üzere genişletildiği ve yönlendirildiği adoptif immünoterapi gibi başka kanser immünoterapisinde de kullanılabilir. Böyle bir antitümör tepkisini arttırabilen ajanlar, büyük terapötik potansiyele sahiptir ve tümör immünoterapisinin önündeki engellerin üstesinden gelme girişiminde değerli olabilir.

Pasif tümör immünoterapisi, tümör spesifik antijenleri hedef almak ve kötü huylu hastalıkları normal dokuya en az hasar vermek suretiyle immün sistemin enfes özgüllüğünü ve litik yeteneğini kullanır. Tümörle ilişkili antijenleri immünoterapi için hedef aday olarak tanımlamak için birkaç yaklaşım kullanılmıştır. Yeni tümör spesifik antijenlerin tanımlanması, immün tanıma için mevcut tümör antijen hedeflerinin spektrumunu genişletir ve pasif immünoterapi için terapötik ajanların geliştirilmesi için yeni hedef moleküller sağlar. Bu tür yeni antijenler ayrıca aktif veya benimseyen immünoterapi için daha etkili terapötik aşıların yolunu gösterebilir.

Kostimülasyon blokajının klinik gelişimi, romatoid artrit için CTLA4Ig (abatacept) onayı ile meyve verdi. B7/CD28 kostimülatör yolunun rekabetçi bir inhibitörü olarak işlev gören bu çözünür füzyon proteini ayrıca sedef hastalığı ve multipl skleroz gibi diğer immün hastalıklar ve transplant reddi için klinik deneylerdedir. Belatacept ile böbrek transplantasyonu, ligandlarına, B7.1 ve B7.2'ye (sırasıyla CD80 ve CD86, sırasıyla daha fazla bağlanma afinitesine sahip olan yeniden yapılandırılmış bir CTLA4Ig) yapılan böbrek transplantasyonunda faz II klinik deneyinde ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. İki tam insan anti-CTLA4 monoklonal antikoru, Ipilimumab ve tremelimumab, CTLA4/B7 inhibe edici etkileşimi ortadan kaldırır ve HIV enfeksiyonu ile birlikte metastatik melanom ve diğer kanserler için klinik faz III'tedir. Galiksimab, romatoid artrit, sedef hastalığı ve Hodgkin olmayan lenfoma için Aşama II'de CD80'i hedef alan primatize bir monoklonal antikordur.

Kostimülasyonu engellemek için tekil ajanlar kullanan stratejilerin çoğu zaman yetersiz kaldığına dikkat etmek önemlidir. Farklı kostimülatör moleküllerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, gelecekteki stratejiler, seçilen birkaç yolun eş zamanlı blokajını veya immün hastalıklar için immünosüpresanlar veya kanser için sitotoksik ilaçlar gibi geleneksel ilaçlarla kombinasyon terapisini içerebilir.

Kanser biyolojisi ve kanser tedavisinin anlaşılmasındaki son ilerlemenin yanı sıra immün tepkilerde yer alan moleküllerin daha iyi anlaşılmasına rağmen, kanser tedavisi ve otoimmün hastalıkların tedavisi için başarı oranı düşük kalmaktadır. Bu nedenle, hem kanser hem de otoimmün bozuklukları başarılı bir şekilde tedavi edebilen yeni tedavilere karşı karşılanmamış bir ihtiyaç vardır.

## BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Tarifname, burada en az bir C1ORF32 proteini veya burada açıklanan yeni birleşme varyantlarından birini içeren yeni terapötik ve tanısal bileşimlerin yanı sıra, aynı veya bunların fragmanlarını, özellikle ektodomen veya salgılanan C1ORF32 proteinleri ve/veya ek varyantları kodlayan bu yeni C1ORF32 ek varyantları ve nükleik asit dizilerini temin etmek için ilgilidir.

Bu tarifname ayrıca, spesifik olarak C1ORF32 proteinlerine ve / veya birleşme varyantlarına spesifik olarak bağlanan ilaçların ve/veya diğer bölümlerinin C1ORF32 proteinlerine ve/veya birleşme varyantlarına bağlanmasını agonize eden veya antagonize eden ilaçların geliştirilmesinde yeni hedefler olarak bahsedilen proteinlerin, birleşme varyantlarının ve nükleik asit dizilerinin kullanılması ile de ilgilidir.

Tarifname ayrıca, en az bir C1ORF32 ile ilişkili biyolojik aktiviteyi modüle eden (agonize eden veya antagonize eden) ilaçlarla da ilgilidir. Bu ilaçlar, örneğin antikorlar, küçük moleküller, peptitler, ribozimler, antisens moleküller, siRNA'lar ve benzerlerini içerir. Bu moleküller, C1ORF32 proteinleri veya C1ORF32 DNA veya bunun bölümleri veya varyantları tarafından ortaya çıkan bir aktiviteyi doğrudan bağlayabilir veya dolaylı olarak bir C1ORF32 ilişkili aktivitesini veya moleküllerin C1ORF32'ye bağlanmasını ve bunun bölümlerini ve varyantlarını modüle edebilir, örneğin C1ORF32'nin karşı reseptörüne veya endojen ligandına bağlanmasını modüle edebilir.

Mevcut tarifnameye göre, SEQ ID NO: 147'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 21-186 rezidülerine veya SEQ ID NO: 148'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50) dizisinin 21-169 rezidülerine veya SEQ ID NO: 299'da gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 1-184 rezidülerine veya en az %80 dizi özdeşliğine, daha tercihen en az %90 dizi özdeşliğine ve hatta daha tercihen en az %95, 96, 97, 98 veya 99 dizi özdeşliğine sahip bunların varyantlarına karşılık gelen hücre dışı alanın farklı bölümlerini içeren C1ORF32 proteinlerinin ayrı bölümleri bulunur.

Mevcut tarifname ayrıca, yukarıdakilerden herhangi birini içeren farmasötik veya tanı bileşimleri ile de ilgilidir.

Mevcut tarifname ayrıca, kanser tedavisi veya önlenmesi için ve/veya C1ORF32 polipeptidinin aracılık ettiği immün kostimülasyonunun engellenmesi veya desteklenmesi için uygun olan bileşiklerle de ilgilidir.

Buluşun özel bir amacı, spesifik olarak C1ORF32 antijeninin ECD'sini veya bunun konjugatlarını veya bunların fragmanlarının bağlanmasını içeren yeni monoklonal veya poliklonal antikorlar ve antikor fragmanları ve konjugatlar geliştirmektir. Bu antikorlar,

terapötikler ve/veya tanı maddeleri (potansiyel olarak in vitro ve in vivo tanı yöntemleri) olarak potansiyel olarak faydalıdır. Özellikle, ADCC (antikora bağımlı hücresel sitotoksisite) veya CDC (kompleman bağımlı sitotoksisite) aktiviteleri yoluyla hücreleri hedefleyen antikorlar veya fragmanlar gibi immün aktifleştirici veya immün baskılayıcı antikorlar ve fragmanlar bulunur.

Buluşun diğer bir amacı, örneğin immünohistokimyasal analiz, radyo görüntüleme analizleri, in vivo görüntüleme, radyoimmüno analiz (RIA), ELISA, slot blot, rekabetçi bağlanma analizleri, florimetrik görüntüleme deneyleri, Western blot, FACS ve benzerleri dahil olmak üzere yukarıdakilerin herhangi birinin kullanımını içeren tanı yöntemleri sağlamaktır. Özellikle bu, C1ORF32 proteininin ECD'sine ve/veya konjugatlarına, bunların fragmanlarına veya varyantlarına spesifik olarak bağlanan kimerik veya insan dışı antikorları veya fragmanları kullanan analizleri içerir.

Tarifname ayrıca H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9'dan (SEQ ID NO: 50) ve bunların fragmanları, konjugatları ve varyantlarından oluşan gruptan seçilen C1ORF32 antijeninin herhangi birine karşı yeni terapötik olarak etkili poliklonal veya monoklonal antikorların rahatsızlıkların tedavisinde kullanımı ile de ilgilidir, burada C1ORF32 antijeninin veya bunun salgılanan veya çözülebilir formu veya ECD'nin ve/veya bunların bölümleri veya varyantları diferansiyel olarak eksprese edilir, tedavi edilen rahatsızlıklar, bunlarla sınırlı olmamak üzere katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojenik lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, yumurtalık, meme, prostat, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanserin içerir ve burada kanser metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

Buluşun spesifik bir amacı, C1ORF32 ECD'ye ve/veya bunların varyantlarına, konjugatlarına veya fragmanlarına karşı antikorları ve antikor fragmanlarını ve bunların varyantlarını, akciğer kanserini, özellikle küçük hücreli akciğer karsinomasını tedavi etmek ve tanılamak için kullanmaktır; burada antijen diferansiyel olarak eksprese edilir.

Tarifname ayrıca antikorların dahil olduğu immünitenin modüle edilmesinde (arttırılması veya inhibe edilmesi), C1ORF32 H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9'a

(SEQ ID NO: 50) karşı antikorlar ve antikor fragmanları ve konjugatlarının kullanımı ile de ilgilidir, antikorlar özellikle B7 ile ilişkili immün kostimülasyonunda immün kostimülasyonu aktive eder veya baskılar ve T hücresi aktivitesinin, kanser hücrelerine karşı pozitif uyarılması yoluyla ilgili terapötik uygulamaları tedavi etme yeteneğine sahiptir.

Buluşun bir başka spesifik amacı, SEQ ID NO: 147'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 21-186 rezidülerine veya SEQ ID NO: 148'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50) dizisinin 21-169 rezidülerine veya SEQ ID NO: 299'da gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 1-184 rezidülerine karşılık gelen hücre dışı alanın farklı bölümlerini içeren C1ORF32 proteinlerinin ayrı bölümlerine karşı antikorlar ve antikor fragmanları üretmektir.

Poliklonal ve monoklonal antikorlar ve bunların fragmanlarını veya bunun spesifik olarak C1ORF32 proteinlerinin ECD'sine ve/veya bunların varyantlarını ve bunların varyantlarını ECD'ye bağlayan bir antijen bağlama bölgesini içeren bir antijen bağlama fragmanını sağlamak buluşun özel bir amacıdır.

Tarifname ayrıca, bu tür antikorların ve bunların fragmanlarının, kanserin tedavisi veya önlenmesi ve/veya immün kostimülatör sistemdeki hedef aktivitesinin modüle edilmesi (aktive edilmesi veya bloke edilmesi) ile de ilgilidir.

Tarifname aynı zamanda, C1ORF32 polipeptidinin aracılık ettiği immün kostimülasyonun bloke edilmesi veya arttırılması için uygun olan, C1ORF32'ye karşı monoklonal ve poliklonal antikorların ve bunların fragmanlarının seçilmesi ile de ilgilidir.

Buluşun spesifik bir amacı, örneğin akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri gib kanserler ayrıca diğer katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil olmak üzere hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri içeren kanserlerin tedavisi ve tanısı için C1ORF32 ECD'ye veya bunun bir fragmanına veya

varyantına karşı antikorların kullanılmasıdır ve burada kanser metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

Akciğer kanseriyle ilgili olarak, hastalık skuamöz hücreli akciğer karsinomu, akciğer adenokarsinomu, karsinoid, küçük hücreli akciğer kanseri veya küçük hücreli olmayan akciğer kanserinden oluşan gruptan seçilir.

Tarifname ayrıca, kanser tedavisi veya önlenmesi için ve/veya C1ORF32 polipeptidinin aracılık ettiği immün maliyetini bloke etmek veya arttırmak için yararlı olan, herhangi bir C1ORF32 antijenini bağlayan antikorlar ve fragmanlar gibi ilaçlar dahil bileşiklerin kullanımı ile de ilgilidir.

Yukarıdakilerin herhangi birinin tedavisinde veya tanısında faydalı olan ve SEQ ID NO: 147'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 21-186 amino asit rezidülerine veya SEQ ID NO: 148'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50) dizisinin 21-169 rezidülerine veya SEQ ID NO: 299'da gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 1-184 rezidülerine spesifik olarak bağlanan terapötik ve tanısal antikorlar ve fragmanlar ve konjugatların sağlanması tercih edilen bir amaçtır.

Ayrıca, C1ORF32'ye ve yukarıda tanımlanmış olan spesifik rezidülere ve bunların fragmanlarına bağlanan antikorlar ve bunların fragmanlarının sağlanması tercih edilen bir amaçtır; burada antikor, kimerik, beşerileştirilmiş, tamamen insan bir antikordur ve/veya hedef hücreler üzerinde CDC veya ADCC aktivitelerine sahip bir antikor veya antikor fragmanıdır.

Ayrıca kimerik ve insan antikorlarını ve bunların fragmanlarını ve C1ORF32'ye ve yukarıda belirtilen spesifik rezidülere bağlananları içeren konjügatların ve bunların fragmanlarının sağlanması tercih edilen bir amaçtır.

Buluşun bir başka spesifik amacı, yukarıdaki tedavilerde ve Fab, F(ab')2, Fv veya scFv fragmanı dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere ilgili tanı yöntemlerinde faydalı olan antikor fragmanları ve konjugatları sağlamaktır.

Aynı zamanda, buluşun bir amacı, hedef antikorları ve fragmanları markörler ve bir saptanabilir markör gibi diğer efektör bölümlerine veya bir enzim, bir toksin, terapötik bir ajan veya bir kemoterapötik ajan gibi bir efektör bölümüne doğrudan veya dolaylı olarak bağlamaktır.

Tercih edilen bir uygulamada, buluşa ait antikorlar veya fragmanlar, bir radyoizotop, bir metal şelatör, bir enzim, bir floresan bileşik, bir biyolüminesan bileşik veya bir kemilüminesan bileşiğe doğrudan veya dolaylı olarak eklenebilir.

Aynı zamanda, buluşun bir amacı, buluşa ait bir antikor veya antikor fragmanının terapötik veya tanı açısından etkili bir formunu içeren farmasötik ve tanı bileşimleri sağlamaktır.

Tarifname ayrıca bir denekte C1ORF32'yi eksprese eden hücrelerin büyümesini inhibe etmekle de ilgilidir, aşağıdakileri içerir: bahsedilen deneğe H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) olarak belirtilen antijene veya C1ORF32'ye spesifik olarak bağlanan bir antikorun uygulanması.

Tarifname ayrıca, bir hastaya H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50)'ye spesifik olarak bağlanan etkili bir miktarda monoklonal bir antikorun uyfulanmasını içeren, kanserin tedavisi veya önlenmesine yönelik yöntemlerle ilgilidir.

Bu antikorların, akciğer kanserinden, özellikle de akciğer küçük hücreli karsinomdan oluşan gruptan seçilen kanserleri tedavi etmek için kullanımı tercih edilen bir amaçtır ve burada akciğer kanseri, metastatik olmayan, invasiv veya metastatiktir, burada tercihen; antikor, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9'un (SEQ ID NO: 50) hücre dışı alanı için spesifik bir antijen bağlama bölgesine sahiptir.

Buluşun bir başka uygulamasında, kanser, bunlarla sınırlı olmamak üzere katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojenik lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, yumurtalık, meme, prostat, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide,

serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanserinden oluşan gruptan seçilir ve burada kanser, metastatik olmayan, invasiz veya metastatik olabilir.

Mevcut buluşa göre, kanser tedavisinde veya önlenmesinde ve/veya C1ORF32 polipeptidinin aracılık ettiği immün yardımcı uyarının bloke edilmesi veya arttırılması için yararlı olan C1ORF32 antijenine bağlanan antikorlar ve fragmanlar, birkaç kostimülatör yolakların eşzamanlı blokaj ile birlikte veya immünosüpresanlar veya kanser için sitotoksik ilaçlar gibi geleneksel ilaçlarla kombinasyon terapisinde kullanılabilir.

Tarifname ayrıca biyolojik bir numunede veya bireyde in vitro veya in vivo H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) proteinin varlığının saptanması veya numunenin H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) polipeptidleri veya bunların bir kombinasyonu için özgüllüğe sahip bir antikorla temas ettirilmesini ve numunedeki H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 50), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) proteininin bağlanmasını saptamayı içeren analizlerle ilgilidir.

Buluşun bir başka amacı, bir hastalığın saptanması, bir hastalığın tanısı, bir hastalığın ilerlemesinin veya tedavisinin etkinliğinin veya nüksetmesinin izlenmesi veya bir hastalığa yönelik bir terapinin seçilmesi, bir H19011_1_P8'in (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) ekspresyonunun saptanmasını içeren yöntemler sağlamaktır.

İlgili bir amaçta, tespit edilen hastalıklar, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri gibi kanserler ayrıca diğer katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması gibi hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri dahil olmak üzere kapsayan kanserleri içerecektir.

Akciğer kanseri ile ilgili olarak, hastalık metastatik olmayan, invaziv veya metastatik akciğer kanseri; skuamöz hücreli akciğer karsinomu, akciğer adenokarsinomu, karsinoid, küçük hücreli akciğer kanseri veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri; akciğer metastazında aşırı ekspresyonun saptanması (vs. primer tümör); akciğer

kanserinde aşırı ekspresyonun saptanması, örneğin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, örneğin adenokarsinom, skuamöz hücre kanseri veya karsinoid veya büyük hücreli karsinom; primer akciğer kanserinden kaynaklanan, bilinmeyen kökenli bir metastazın belirlenmesi; aşağıdakiler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, akciğerde olmayan ve akciğer kökenli olmayan bir malign dokunun değerlendirilmesi: osteojenik ve yumuşak doku sarkomları; kolorektal, uterin, serviks ve korpus tümörleri; baş ve boyun, meme, testis ve tükürük bezi kanserleri; melanom; ve mesane ve böbrek tümörleri; farklı akciğer kanseri tipleri arasında ayrım yapılması, bu nedenle potansiyel olarak tedavi seçimini etkilemesi (örneğin küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan tümörler); açıklanamayan dispne ve/veya kronik öksürük ve/veya hemoptizi analizi; plevral efüzyonun kökeninin ayırıcı tanısı; akciğer kanseri ile benzer semptomları, belirti ve komplikasyonları olan ve bunlar ile akciğer kanseri arasındaki ayırıcı tanının aşağıdakileri içeren ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere klinik öneme sahip olduğu durumların tanısı: akciğer semptomları ve belirtilerinin malignant olmayan nedenleri: akciğer lezyonları ve infiltratları, hırıltı, stridor, trakeal tıkanma, özofageal bası, disfaji, tekrarlayan laringeal sinir felci, ses kısıklığı, frenik sinir felci, hemidiafragm ve Horner sendromunun yükselmesi; veya bunlarla sınırlı olmamak üzere, anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, hiperkalsemi, hipofosfatemi, hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu, yükselmiş ANP, yüksek ACTH, hipokalemi, klübe, nörolojik-miyopatik sendromlar ve tromboflebit.

Yumurtalık kanseriyle ilgili olarak, mevcut buluşa ait bileşikler, metastatik olmayan, invaziv veya metastatik yumurtalık kanserinin tanısında, tedavisinde veya prognostik değerlendirmesinde; korelasyon evresi ve malign potansiyelde; primer bir over kanserinden kaynaklanan, bilinmeyen kökenli bir metastaz tanımlanmasında; benign ve malign yumurtalık kistleri arasında ayırıcı tanıda; kısırlık nedenini tanılamak, örneğin bunun çeşitli nedenlerini ayırıcı olarak tanılanmasında; bunlarla sınırlı olmamak üzere, yumurtalıkla ilişkili markörlerin serum seviyelerini yükselten bir veya daha fazla yumurtalık dışı kanser durumunun saptanmasında: endometriyum kanseri, serviks, fallop tüpleri, pankreas, meme, akciğer ve kolon kanseri; gebelik, endometriozis, pelvik enflamatuar hastalık ve uterus fibroidleri gibi malign olmayan durumlar; over kanseri ile benzer semptomları, belirti ve komplikasyonları olan ve bunlarla sınırlı olmamakla birlikte klinik önem taşıyan durumların tanısında: iyi huylu (işlevsel) yumurtalık kisti, uterin fibroidler, endometriozis, iyi huylu yumurtalık tümörleri ve enflamatuar barsak lezyonları; anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, hiperkalsemi, iskelet veya karın ağrısı,

paraneoplastik sendrom veya assit dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere kötü huylu bir tümöre işaret eden herhangi bir durumun nedenini belirlemek için kullanılabilir.

İlgili bir yönüyle, yukarıdaki analizler, spesifik olarak H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) proteinine bağlanan antikoru kullanarak, hastalıktan etkilenen hücreleri tespit edecektir; burada analizler in vitro veya in vivo olarak RIA, ELISA, fluorimetrik deneyler, FACS, slot blot, Western blot, immünohistokimyasal deneyler, radyo görüntüleme deneyleri ve benzerlerini içerir. Tarifname ayrıca bir denekte bir hastalığın tanısına yönelik bir yöntemle de ilgilidir, denekte veya bahsedilen denekten elde edilen bir numunede aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen en az bir polipeptid veya polinükleotidin saptanmasını içerir:

SEQ ID NO: 48-50147-148, 298-302'den herhangi birinde belirtilen bir amino asit dizisini içeren bir polipeptid;

SEQ ID NO: 293 veya bunun bir homoloğu veya bir fragmanından herhangi birinin bir köprüsü, kenar bölümü, kuyruk veya baş bölümünü içeren bir polipeptid;

SEQ ID NO: 45-46'dan herhangi birinde belirtilen bir nükleik asit dizisini içeren bir polinükleotid;

SEQ ID NO: 293'ün herhangi birinin bir köprüsü, kenar bölümü, kuyruğu veya baş bölümünü içeren bir polipeptidi kodlayan bir nükleik asit dizisi içeren bir polinükleotid;

SEQ ID NO: 235, 238, 241, 244'te belirtildiği gibi bir nükleik asit dizisine sahip bir oligonükleotid.

Başka bir uygulamaya göre, tarifnamenin bir polipeptidinin saptanması, SEQ ID NO: 293'ün bir köprü, kenar bölümü, kuyruk veya baş bölümünden herhangi birini içeren bir polipeptidin bir amino asit dizisini içeren bir polipeptidin en az bir epitopuna spesifik olarak bağlanabilen bir antikorun kullanılmasını içerir. Bir uygulamaya göre, polipeptid veya polinükleotidin varlığının saptanması, hastalığın varlığını ve/veya şiddetini ve/veya ilerlemesini gösterir. Başka bir uygulamaya göre, sağlıklı bir denekte veya bundan elde edilen bir numunedekine kıyasla polinükleotid veya polipeptidin ekspresyonunda ve/veya seviyesindeki bir değişiklik hastalığın ve/veya şiddetinin ve/veya ilerleyişinin göstergesidir. Başka bir uygulamaya göre, polinükleotid veya polipeptidin ekspresyonu ve/veya seviyesi, bahsedilen denekteki veya bundan elde edilen bir numunedeki bundan önceki aşamada bulunan seviyesi ve/veya ekspresyonu ile karşılaştırıldığında hastalığın ilerlemesinin bir göstergesidir. Yine başka bir uygulamaya göre, polinükleotid veya polipeptidin ekspresyonu ve/veya seviyesindeki

varlığın ve/veya nispi değişimin saptanması, bir tedavi seçmek ve/veya hastalığın tedavisini izlemek için yararlıdır.

Buluş ayrıca aşağıdaki özel uygulamaları içerir.

Bir uygulamada buluş, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50)'den antikoru veya bunun bir fragmanı veya varyantı ve konjugatlarından seçilen herhangi bir C1ORF32 polipeptidinden birinin ortaya çıkardığı bir aktiviteyi spesifik olarak bağlayan ve/veya modüle eden bir poliklonal veya monoklonal içermektedir.

Başka bir uygulamada buluş, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) içerisinde yer alan C1ORF32 polipeptidlerinden herhangi birine spesifik olarak bağlanan bir antijen bağlama bölgesini içeren bir monoklonal veya poliklonal antikor veya bunun bir antijen bağlayıcı fragmanını veya bunun en az %80 özdeş olduğu fragmanı veya varyantı içermektedir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen antikorların veya bunların fragmanlarının herhangi birini içerir; bahsedilen antikor, H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50)'nin veya bunun bir fragman veya varyantının bir karşılıklı işlevi veya aktivitesi ile olan etkileşimini bloke eder veya inhibe eder.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen antikorların veya bunların fragmanlarının herhangi birini içerir; bahsedilen antikor, H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50)'nin veya bunun bir fragman veya varyantının bir karşılıklı işlevi veya aktivitesi ile olan etkileşimini değiştirir veya arttırır.

Başka bir uygulamada buluş, bir H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50) pozitif lenfositin en az bir lenfosit aktivitesini modüle etmek için etkili bir miktarda C1ORF32 aracılı sinyallemeyi modüle edebilen bir biyoaktif madde ile temas ettirilmesinden oluşan lenfosit aktivitesini modüle etmek için bir yöntem içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada bahsedilen ajan, bir C1ORF32 aracılı sinyallemenin bir antagonistini içerir ve bahsedilen temas, bu sinyalin aracılık ettiği lenfosit aktivitesinin zayıflamasını inhibe eder.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada bahsedilen temas, lenfosit aktivitesini arttırır.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada bahsedilen antagonist, C1ORF32 antijeninin ve bunun karşıtının işlevsel etkileşimi ile etkileşime girebilen bir bloke edici madde içerir.

Başka bir uygulamada buluş, B7 benzeri bir kostimülatör sistemdeki herhangi bir C1ORF32 proteininin herhangi birinin aktivitesini modüle ederek kanser tedavisi veya önlenmesi için uygun olan yukarıdaki antikoru veya fragmanı içerir.

Başka bir uygulamada buluş, verilen antikor veya fragmanın, T hücresi aktivitesinin kanser hücrelerine karşı negatif uyarıyı inhibe ettiği, yukarıdaki metodu içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir; buradaki kanser, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyelojenik lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması gibi hematolojik malignitelerden ve meme, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun kanseri, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik gibi yumuşak doku veya katı tümörler, cilt, pankreas, beyin kanserinden oluşan gruptan seçilir; ve kanser, metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

Başka bir uygulamada buluş, spesifik olarak amino asitlere bağlanan önceki antikorlardan veya fragmanlardan herhangi birini içerir: SEQ ID NO: 147'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 21-186 rezidüleri veya SEQ ID NO: 148'de gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50) dizisinin 21-169 rezidüleri veya SEQ ID NO: 299'da gösterilen amino asit dizisine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisinin 1-184 rezidüleri veya bunların bir varyantı veya fragmanı veya bir epitopu.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir; burada antijen bağlama bölgesi, yaklaşık 3-7 bitişik veya bitişik olmayan amino asit, daha tipik olarak en az 5 bitişik veya bitişik olmayan amino asit içerir. Bu bağlama bölgeleri, konformasyonel ve konformasyonel olmayan epitopları içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir; buradaki antikor, tamamen insan antikorudur.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir; buradaki antikor, kimerik bir antikordur.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen antikorları veya fragmanları içerir, burada antikor bir beşerileştirilmiş veya primatize edilmiş antikordur.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir; buradaki fragman, Fab, Fab', F(ab')2, F(ab'), F(ab), Fv veya scFv fragmanı ve minimum tanıma ünitesinden oluşan gruptan seçilir.

Başka bir uygulamada, buluş, önceki antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir; burada antikor veya fragman, saptanabilir bir belirtece veya bir efektör bölümüne birleştirilir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir; burada efektör bölümü, bir enzim, bir toksin, terapötik bir ajan veya bir kemoterapötik ajandır.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi birini içerir, burada saptanabilir markör bir radyoizotop, bir metal şelatör, bir enzim, bir floresan bileşik, bir biyolüminesan bileşik veya bir kemilüminesan bileşiktir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorlardan herhangi birini veya bunların bir fragmanını içeren farmasötik bir bileşim içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorları veya bunların bir fragmanını içeren farmasötik bir bileşim içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki antikorlardan veya fragmanlardan herhangi birine ihtiyaç duyan bir hastaya verilmesini ve bahsedilen immün tepkisinin

indüklenmesini veya arttırılmasını tespit etmeyi içeren bir immün tepkisini indükleme veya arttırma yöntemini içerir.

Başka bir uygulamada buluş, bir hastadaki bir antijene ikincil bir immün tepkisini güçlendirmek için bir yöntem içerir; bu yöntem, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi birinin etkili miktarlarının uygulanmasını içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada antijen, bir kanser antijenidir ve hasta tercihen bir antikanser aşısı ile tedavi görmüştür.

Başka bir uygulamada buluş, C1ORF32 pozitif maligniteye sahip bir hastaya, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi birinin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren ile tedavi etme yöntemini içerir.

Başka bir uygulamada, buluş ayrıca bir kemoterapötik ajanın birlikte uygulanmasını da içeren yukarıdaki yöntemi içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada bahsedilen malignite, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyelojenik lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması gibi hematolojik malignitelerden ve meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri gibi yumuşak veya katı tümörlerden oluşan bir gruptan seçilir ve burada kanser, metastatik olmayan, invazif veya metastatiktir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada bahsedilen malignite, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri ve akciğer kanseri, yumurtalık kanseri veya kolon kanseri içeren gruptan seçilir; ve burada kanser, metastatik olmayan, invazif veya metastatiktir.

Tarifname ayrıca biyolojik bir numunede H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bir fragmanında veya varyantında varlığının saptanması için bir analiz ile ilgilidir, numunenin yukarıdaki herhangi birinin bir numunesi ile temas ettirilmesini ve numunedeki H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48),

H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bir fragmanın veya varyantının bağlanmasının saptanmasını içerir.

Başka bir uygulamada buluş, bir hastalığın saptanması, bir hastalığın tanısı, bir hastalığın ilerlemesinin veya tedavisinin etkinliğinin veya nüksünün izlenmesi veya bir hastalığa yönelik bir terapinin seçilmesi için bir H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bunların bir fragmanı veya varyantının ekpresyonunun saptanmasını içeren bir yöntem içerir.

Başka bir uygulamada buluş, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bunların bir fragmanının veya varyantının ekspresyonunun in vivo veya in vitro olarak gerçekleştirildiği önceki bir yöntemi içerir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki yöntemi içerir, burada hastalıklar akciğer kanseri, yumurtalık kanseri veya kolon kanserinden seçilir ve burada akciğer kanseri, yumurtalık kanseri veya kolon kanseri, metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

Tarifname ayrıca H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bunların bir fragman veya varyantı arasından seçilmiş bir polipeptidi eksprese eden hücrelerin büyümesini inhibe etme yöntemini içerir, yöntem: bahsedilen deneğe yukarıda belirtilen antikorların veya fragmanların herhangi uygulanmasından oluşur.

Tarifname ayrıca, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bunların bir fragman veya en az %80 dizi özdeşliğine sahip varyantını spesifik olarak bağlayan terapötik olarak etkili bir miktarda antikor veya bağlayıcı bir fragmanın uygulanmasını içeren kanseri tedavi etme veya önlemeye yönelik bir yöntemle ilgilidir.

Tarifname ayrıca, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada kanser, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyelojenik lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması gibi hematolojik malignitelerden ve meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri gibi yumuşak veya katı tümörlerden oluşan bir gruptan seçilir ve burada kanser, metastatik olmayan, invazif veya metastatiktir.

Tarifname ayrıca, yukarıdaki yöntemle de ilgilidir; burada kanser, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri veya kolon kanserinden oluşan gruptan seçilir ve burada akciğer kanseri, yumurtalık kanseri veya kolon kanseri, metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

Tarifname ayrıca yukarıdaki yöntemle de ilgilidir, burada antikor bir insan, beşerileştirilmiş veya kimerik antikor veya antijen bağlama fragmanıdır.

Tarifname ayrıca yukarıdaki yöntemle de ilgilidir, burada antikor veya fragman doğrudan veya dolaylı olarak bir efektör bölümüne birleştirilir.

Tarifname ayrıca yukarıdaki yöntemle de ilgilidir, burada efektör bir ilaç, toksin, radyonüklid, florofor ve bir enzimden seçilir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıda belirtilen yöntemi içerir; burada antikor, bahsedilen C1ORF32 polipeptidlerinden herhangi birinin hücre dışı alanı için spesifik bir antijen bağlayıcı bölgeye sahiptir.

Tarifname ayrıca H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bunların bir fragmanı veya varyantının diferansiyel ekspresyonu ile karakterize edilen tümörler veya enflamatuar bölgelerin in vivo görüntülemesi için spesifik olarak H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) veya bunların bir fragmanını veya varyantını bağlayan bir antikor veya antijen bağlayıcı fragman kullanma yöntemi ile de ilgilidir.

Tarifname ayrıca, kanser prognozunun veya bir tedavi protokolünün değerlendirilmesinde kullanılan yukarıdaki yöntem ile de ilgilidir.

Başka bir uygulamada buluş, bir denekte bir hastalığın taranması için bir yöntem içerir; yöntem denekte veya bahsedilen denekten elde edilen bir numunede, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50)'den haerhangi birinin hücre dışı alanını oluşturan bir diziyi içeren bir polipeptide en az %85 oranında homolog olan bir diziye sahip bir polipeptidin saptanmasını içerir.

Başka bir uygulamada buluş yukarıdaki yöntemi içerir, burada bir hastalık taraması, deneğin hastalığının, rahatsızlığının veya bozukluğunun veya prognozunun veya hastalığın varlığının veya şiddetinin veya bahsedilen deneğin tedavi seçiminin veya bahsedilen deneğin tedavi izlemesinin saptanmasını içerir.

Başka bir uygulamada buluş yukarıdaki yöntemi içerir, burada hastalık, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseridir ve burada akciğer kanseri, yumurtalık kanseri ve kolon kanseri metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

Başka bir uygulamada, buluş yukarıdaki yöntemi içerir, burada saptama immüno analiz ile gerçekleştirilir.

Başka bir uygulamada buluş, yukarıdaki yöntemi içerir; burada immüno analiz, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50)'den herhangi birinin hücre dışı alanını içeren bir diziye sahip olan bir polipeptid ile spesifik olarak etkileşime giren bir antikoru kullanır.

Tarifname ayrıca H19011_1_P8'e (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) spesifik bir antikorla veya bunun bahsedilen proteini eksprese eden kanser hücrelerinin apoptozunu veya lizisini ortaya çıkaran bir fragmanı veya varyantı ile ilgilidir.

Tarifname ayrıca yukarıda belirtilen antikorların veya fragmanların herhangi birine ilişkindir, burada bahsedilen apoptoz veya lizis aktivitesi, antikorun CDC veya ADCC aktivitesini içerir.

Tarifname ayrıca, yukarıda belirtilen antikorların veya fragmanların herhangi biriyle de ilgilidir; burada kanser hücreleri, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyelojenik lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması gibi hematolojik malignitelerden ve meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri gibi yumuşak veya katı tümörlerden oluşan bir gruptan seçilir.

Tarifname ayrıca, kanser hücrelerinin akciğer, yumurtalık veya kolon kanseri hücreleri olduğu, yukarıdaki antikorların veya fragmanların herhangi biri ile de ilgilidir.

## ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, kantitatif gerçek zamanlı PCR analizinin şematik bir özetini göstermektedir.

Şekil 2A-2B, H19011_1_P8 (Şekil 2A) ve H19011_1_P9 (Şekil 2B) proteinlerinin bilinen C1ORF32 proteinleri Q71H61_HUMAN ve NP_955383 (SEQ ID NO: 47) ile hizalama karşılaştırmasını göstermektedir.

Şekil 3, normal ve kanserli Kolon dokularında H19011_segl3F2R2 (SEQ ID NO: 235) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 4, normal ve kanserli akciğer dokularında H19011_seg13F2R2 (SEQ ID NO: 235) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 5A-5B, çeşitli normal dokularda H19011_seg13F2R2 (SEQ ID NO: 235) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogramı sunmaktadır. Şekil 5A, kolon numunelerinin medyanına göre her numunenin ekspresyonunu göstermektedir; Şekil 5B, akciğer numunelerinin medyanına göre her numunenin eskpresyonunu göstermektedir.

Şekil 6, normal ve kanserli akciğer dokularında H19011_seg8-13F1R1 (SEQ ID NO: 238) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 7, normal ve kanserli akciğer dokularında H19011_junc8-10seg13 (SEQ ID NO: 241) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 8, normal ve kanserli kolon dokularında H19011_junc8-10seg13 (SEQ ID NO: 241) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 9A-9B, çeşitli normal dokularda H19011_junc8-10seg13 (SEQ ID NO: 241) dizi adıyla gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom

1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır. Şekil 9A, kolon numunelerinin medyanına göre her numunenin ekspresyonunu göstermektedir; Şekil 9B, akciğer numunelerinin medyanına göre her numunenin ekspresyonunu göstermektedir.

Şekil 10, kan spesifik panelde H19011_junc8-10seg13 (SEQ ID NO: 241) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 11, normal ve kanserli akciğer dokularında H19011_junc6-10F1R1 (SEQ ID NO: 244) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 12, normal ve kanserli kolon dokularında H19011_junc6-10F1R1 (SEQ ID NO: 244) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogram sunmaktadır.

Şekil 13, rekombinant tam uzunlukta_EGFP ORF'lerin nükleotid dizilerini sunmaktadır: adayın tam uzunluk dizisine karşılık gelen gen spesifik dizi kalın işaretlenmiştir, EGFP dizisi kalın değil italiktir ve bilinen SNP/sessizlik mutasyonunun altı çizilidir. Şekil 13, C1ORF32_T8_P8_EGFP DNA'sının (1533bp) tam uzunlukta_EGFP ORF nükleik asit dizisini sunmaktadır (SEQ ID NO: 81).

Şekil 14, tam boy_EGFP füzyon proteinlerinin dizilerini sunmaktadır. Adayın proteinin tam uzunluktaki dizisine karşılık gelen spesifik dizisi kalın işaretlenmiştir, EGFP dizisi kalın değil italiktir ve bilinen SNP'ler nedeniyle modifiye edilmiş amino asitlerin altı çizilidir. Şekil 14, C1ORF32_P8_EGFP proteininin (510aa) tam uzunlukta_EGFP ORF amino asit dizisini göstermektedir (SEQ ID NO: 91).

Şekil 15, proteinlerin hücre zarına lokalizasyonunu göstermektedir: Şekil 15, C1ORF32-EGFP_T8_P8 proteininin hücresel lokalizasyonunu göstermektedir. Tüm görüntüler konfokal mikroskobun 40x objektifi kullanılarak elde edilmiştir.

Şekil 16, fare Fc'lere kaynaşmış aday proteinlerin hücre dışı alanlarının nükleotid dizilerini sunmaktadır: ECD_mFc ORF. Aday proteininin ECD dizisine karşılık gelen spesifik dizisinin kalın işaretlenmiştir, TEV bölünme bölgesi dizisinin altı çizilidir, mFc dizisinin kalın değil, italiktir ve IL6sp dizisinin kalın

italiktir. Şekil 16, C1ORF32_T8_P8_ECD_mFc DNA dizisini (1287bp) göstermektedir (SEQ ID NO: 99).

Şekil 17, ECD_mFc füzyon proteinlerinin amino asit dizisini göstermektedir. Aday proteininin ECD dizisine karşılık gelen spesifik dizisi kalın işaretlenmiştir, TEV bölünme bölgesi dizisinin altı çizilidir, mFc dizisinin kalın değil, italiktir ve IL6sp dizisi kalın italiktir. Şekil 17, C1ORF32_T8_P8_ECD_mFc amino asit dizisini (428aa) göstermektedir (SEQ ID NO: 105).

Şekil 18, eksprese edilmiş FXYD3_ECD_mFc (SEQ ID NO: 103), AI216611 ECD_mFc (SEQ ID NO: 104), C1ORF32_FCD_mFc (SEQ ID NO: 104), C1CF30_FCD_mFc (SEQ ID NO: 105), LOC253012_ECD_mFc (SEQ ID NO: 105), ILDR1_ECD_mFc (SEQ ID NO: 107), VSIG1_ECD_mFc (SEQ ID NO: 108)'nin bir western blot analizi sonuçlarını göstermektedir. Şeritler aşağıdaki gibidir: şerit 1 Moleküler ağırlık markörleri (Amersham, tam aralık ranbow, katalog numarası RPN800); şerit 2- LOC253012_ECD_mFc; şerit 3- FXYD3_ECD_mFc; şerit 4- AI216611 ECD_mFc; şerit 5- C1ORF32_ECD_mFc; şerit 6- ILDR1_ECD_mFc; şerit 7- VSIG1_ECD_mFc.

Şekil 19, Fc-kaynaşmış B7 benzeri proteinler ECD'lerin farklı zaman dilimlerinde Con A ile aktifleştirilen T hücrelerine veya dingin T hücrelerine bağlanmasını göstermektedir. Şekil 19, Fc kaynaşmış C1ORF32 ECD için bağlanma sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 20, Fc-kaynaşmış B7 benzeri protein ECD'lerin aktif T hücrelerine bağlanmasının doz yanıtını sunmaktadır. Saflaştırılmış T hücreleri 48 saat boyunca kültürlendi. Son 24 saat boyunca Con A eklendi. Hücreler daha sonra toplandı ve artan konsantrasyonlarda (3, 6, 12, 25 ve 50 µg/ml) Fc ile birleştirilmiş VSIG1, LOC253012, C1ORF32, AI216611, ILDR1 veya FXYD3 ECD'ler ile lekelendi. Negatif kontroller olarak, aynı konsantrasyonlarda fare IgG2a kullanıldı.

Şekil 21A-21B, ECD-Fc kaynaşmış proteinlerin, anti-CD3 Ab ile aktivasyon üzerine, T hücrelerinin proliferasyonu veya IL-2 sekresyonu üzerindeki etkisini göstermektedir. Şekil 21A, BrdU birleşme seviyelerini göstermektedir. Şekil 21B, IL-2 sekresyon seviyelerini göstermektedir.

Şekil 22, VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 veya C1ORF32'nin Fc-kaynaşmış ECD'lerinin lenfositlere bağlanmasını göstermektedir.

Şekil 23, ILDR1, C1ORF32 ve AI216611'in Fc-kaynaşmış ECD'lerinin CD4+ T hücrelerine bağlanmasını göstermektedir.

Şekil 24, B7 benzeri proteinlerin T hücresi aktivasyonu üzerindeki etkisini göstermektedir. "CD3", yalnızca bir kostamülatör molekül bulunmadan CD3 anlamına gelir; "CD3+B7.2", CD3+ olarak bilinen bir B7 uyarıcı kontrol, B7.2 anlamına gelir; "CD3+B7H4", bilinen bir B7 inhibitör kontrolü olan CD3 ve B7H4 anlamına gelir; "CD3+B7H3", bilinen bir B7 uyarıcı protein olan CD3 ve B7H3 anlamına gelir; "CD3+702", kaynaşmış CD3 + LOC253012-ECD-Fc anlamına gelir (SEQ ID NO: 106); "CD3 + 721", kaynaşmış CD3 + AI216611-ECD-Fc anlamına gelir (SEQ ID NO: 104); "CD3 + 754", kaynaşmış CD3 + C1ORF32-ECD-Fc anlamına gelir (SEQ ID NO: 105); "CD3 + 768", kaynaşmış CD3 + VSIG1-ECD-Fc anlamına gelir (SEQ ID NO: 108) "CD3 + 770", kaynaşmış CD3 + ILDR1-ECD-Fc anlamına gelir (SEQ ID NO: 107); "CD3 + 789", kaynaşmış CD3 + FXYD3-ECD-Fc anlamına gelir (SEQ ID NO: 103). Şekil 24A, B ve C, 3 farklı donörün 3 farklı deneyini sunmaktadır.

Şekil 25A-E, ILDR1-ECD-Fc'nin (SEQ ID NO: 107), C1ORF32-ECD-Fc'nin (SEQ ID NO: 105), AI216611-ECD-Fc'nin (SEQ ID NO: 105), LOC253012-ECD-Fc (SEQ ID NO:106), FXYD3-ECD-Fc (SEQ ID NO:103) ve VSIG1-ECD-Fc (SEQ ID NO:108)'nin dingin B hücrelerine bağlanma FACS sonuçlarını sunmaktadırç

Şekil 26A-C, ILDR1-ECD-Fc (SEQ ID NO:107), C1ORF32-ECD-Fc (SEQ ID NO:105), AI216611-ECD-Fc (SEQ ID NO:104), LOC253012-ECD-Fc (SEQ ID NO:106), FXYD3-ECD-Fc (SEQ ID NO:103) ve VSIG1-ECD-Fc (SEQ ID NO:108)'in aktive edilmiş B hücrelerine bağlanma FACS sonuçlarını sunmaktadır.

Şekil 27A-B, of ILDR1-ECD-Fc (SEQ ID NO:107), C1ORF32-ECD-Fc (SEQ ID NO:105), AI216611-ECD-Fc (SEQ ID NO:104), LOC253012-ECD-Fc (SEQ ID NO:106), FXYD3-ECD-Fc (SEQ ID NO:103) ve VSIG1-ECD-Fc (SEQ ID NO:108)'nin B lenfoma hücre hatlarına bağlanma FACS sonuçlarını sunmaktadır.

## BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Mevcut tarifname, C1ORF32 olarak adlandırılan antijenlerin herhangi biri ve karşılık gelen nükleik asit dizisi ve bunun bölümleri ve varyantları ve bunun konjugatları ve bunların terapötik veya tanısal bir hedef olarak kullanılması ile ilgilidir. Özellikle buluş, bu antijeni ve bunun ayrı bölümlerini, terapötik antikorlar için bir ilaç hedefi olarak

kullanır. Daha özel olarak, buluş, C1ORF32'nin ektodomenini bağlayan, tanı amaçlı ve terapötik poliklonal ve monoklonal antikorlar ve bunların fragmanları ve özellikle H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) antijenine bağlanan özellikle insan veya kimerik monoklonal antikorları ve bunların varyantları ve bunların immün maliyetlendirme modülasyonu ile ilgili olanlar dahil C1ORF32 tarafından ortaya konan aktiviteleri teşvik eden veya inhibe eden varyantları; örneğin, B7 ile ilgili kostamülasyon ile ilgilidir.

Bazı uygulamalarda, buluşa ait antikorlar, özel ağır ve hafif zincir germline dizilerinden türetilir ve/veya özel amino asit dizilerini içeren CDR bölgeleri gibi özel yapısal özellikleri içerir. Buluş, izole antikorlar, buluşa ait antikorları, immüno-konjugatları veya bispesifik molekülleri içeren farmasötik ve tanı bileşimlerinin yapım yöntemlerini sağlar.

Buluş aynı zamanda, C1ORF32'yi saptamak ve ayrıca, diferansiyel olarak C1ORF32'yi eksprese eden maligniteler gibi C1ORF32'nin ekspresyonu ile bağlantılı hastalıkları tedavi etmek için antikorları ve fragmanları kullanmak üzere in vitro ve in vivo yöntemlerle de ilgilidir. Buna göre, buluş ayrıca, örneğin akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri gibi kanserler, katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil olmak üzere hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri içeren malignitelerin için buluşa ait anti-C1ORF32 antikorları C1ORF32'yi modüle eden diğer ilaçların kullanılması için yöntemler sağlar ve burada kanser metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir. Tercihen bu antikorlar, kanser hücreleri gibi hedef hücrelere karşı ADCC veya CDC aktivitesine sahip olacaktır.

Mevcut buluşun daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla ilk önce bazı terimler tanımlanır. Ek tanımlar, detaylı açıklama boyunca verilmektedir.

C1ORF32 terimi, örneğin, akciğer kanserinde, özellikle akciğer küçük hücreli karsinomu gibi kanserlerdeki burada bildirilen H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45), H19011_1_T9 (SEQ ID NO: 46) transkriptlerinden herhangi biri tarafından kodlanan proteini, özellikle de H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50)'den herhangi birinde belirtilen proteinleri ve bunların diferansiyel olarak ekprese

edilen varyantları ile ilgilidir, burada kanser metastatik olmayan, invazif veya metastatik olabilir.

Tercihen, bu tür C1ORF32 varyantları, bununla birlikte en az %80 dizi özdeşliğine, daha tercihen en az %90 dizi özdeşliğine ve hatta daha da tercihen en az %95 dizi özdeşliğine sahip olacaktır.

Alan yapısına dayanan C1ORF32 proteinlerinin herhangi birinin, örneğin kanser hücrelerine karşı ortaya çıkan T hücresi tepkilerini içeren B7 immün kostimülasyonunda yer alan bir B7 protein ailesi üyesi ve örneğin bir immün kostimülasyon proteini olduğu tahmin edilir ve bu, otoimmün etkilerin tetiklenmesi gibi immünite üzerinde etkilere yol açar.

C1ORF32'nin "çözünür ektodomen (ECD)" veya "ektodomen" terimi, aşağıdaki polipeptid dizilerini veya karşılık gelen nükleik asit dizilerini (sinyal peptidi ve C1ORF32 proteininin TM'sini içermeyen) belirtir:

> H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48) rezidüleri 21 ila 186 (SEQ ID NO: 147)
IQVTVPDKKKVAMIIQPTVTRCHESTSSHQPAVVQWKFKSYCQDRMGF
SLGMSSTRAQSLSKRNLEWDPYLDCLDSRRTVRVVASKQGSTVTLGDFYRGRET
TIVHDADLQRGKLAMWGDSGLYYCHTTPDDLEGKNFGSLGLTVLEGRTGLLADL
LPSEAVEIMPE

>H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50) residues 21 to 169 (SEQ ID NO:148)
IQVTVPDKKKVAMIIQPTVTRCHESTSSHQPAVVQWKFKSYCQDRMGF
SLGMSSTRAQSLSKRNLEWDPYLDCLDSRRTVRVVASKQGSTVTLGDFYRGRET
TIVHDADLQRGKLAMWGDSGLYYCHTTPDDLEGKNFGSLGLTVLEWV

>H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) residues 1 to 184 (SEQ ID NO:299)
MDRVLLRWSLFWVLTAMVEGIQVTVPDKKKVAMIIQPTVTRCHESTSS
HQPAVVQWKFKSYCQDRMGFSLGMSSTRAQSLSKRNLEWDPYLDCLDSRRT
VRVVASKQGSTVTLGDFYRGRETTIVHDADLQRGKLAMWGDSGLYYCHTTPDDL
EGKNFGSLGLTVLEGRTGLLADLLPSEAVEIM

ve en az %80 dizi özdeşliğine, daha tercihen en az %90 dizi özdeşliğine ve daha da tercihen en az 95, 96, 97, 98 veya %99 dizi özdeşliğine sahip bunların varyantları.

"İmmün yanıt" terimi, kanserli hücreler veya otoimmün veya patolojik inflamasyon durumunda normal insan hücreleri veya dokuları ile enfekte olan istilacı patojenlerin,

insan vücudundan uzaklaştırılması, bunlara selektif hasar verilmesi veya yıkımları ile sonuçlanan, örneğin lenfositlerin, antijen sunan hücrelerin, fagositik hücrelerin, granülositlerin ve yukarıdaki hücrelerden veya karaciğerden veya dalaktan üretilen hücrelerden (antikorlar, sitokinler ve kompleman de dâhil olmak üzere) üretilen çözünebilir makromoleküllerin faaliyetine refere eder.

"Sinyal transdüksiyon yolu" terimi, hücrenin bir parçası ile başka bir parçası arasındaki aktarımda rol oynayan çeşitli sinyal transdüksiyon molekülleri arasındaki biyokimyasal ilişkiye refere eder.

Burada kullanıldığı üzere "hücre yüzeyi reseptörü" ifadesi, örneğin sinyali alabilen ve bu tür bir sinyali hücre plazmasının membranının üzerinden aktarabilen molekülleri ve molekül komplekslerini içerir.

"Antikor" terimi burada refere edildiği üzere, poliklonal ve monoklonal antikorların tamamını ve her türlü antijen bağlama parçasını (başka bir deyişle, "antijen bağlama bölgesi" ) veya tek zincirlerini içerir. "Antikor", birbirlerine disülfit bağlar ile bağlanmış en az iki ağır (H) zincir ve iki hafif (L) zincir içeren glikoprotein veya antijen bağlama bölgelerine refere eder. Her bir zincir, bir ağır zincir değişken bölgesinden (burada $V_H$ şeklinde kısaltılmıştır) ve bir ağır zincir sabit bölgesinden oluşur. Ağır zincir sabit bölge, $C_{H1}$, $C_{H2}$ ve $C_{H3}$ olmak üzere üç domenden oluşur. Hafif zincirlerden her biri, bir hafif zincir değişken bölgesinden (burada $V_L$ şeklinde kısaltılmıştır) ve bir hafif zincir sabit bölgesinden oluşur. Hafif zincir sabit bölgesi, $C_L$ alanından oluşur. $V_H$ ve $V_L$ bölgeleri ayrıca, tamamlayıcılık belirleme grupları (CDR) olarak terimleşen çok değişken gruplara bölünebilir, çatı bölgeleri (FR) olarak terimleştirilen daha korunumlu olan bölgeler ile birlikte yerleştirilir. Her bir $V_H$ ve $V_L$, FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 sırasında olmak üzere amino terminalden karboksi terminale ayarlamış, üç CDR'den ve dört FR'den oluşur. Ağır ve hafif zincirleri değişken bölgeleri, antijen ile etkileşimde bulunan bir bağlama bölgesi içerirler. Antikorların sabit bölgeleri, bağışıklık sisteminin (örneğin efektör hücreler) çeşitli hücreleri ve klasik kompleman sisteminin birinci bileşeni (Clq) de dâhil olmak üzere, konakçı dokulara ve faktörlere immünoglobulin bağlanmasında aracılık edebilir.

Burada kullanıldığı haliyle bir antikorun (veya sadece "antikor bölümü") "antijen bağlama bölümü" terimi, bir antijene (örneğin, C1ORF32 proteinleri veya C1ORF32)

spesifik olarak bağlanma kabiliyetini koruyan bir antikorun bir veya daha fazla fragmanını belirtir. Bir antikorun antijen bağlama fonksiyonunun, tam uzunlukta bir antikorun fragmanları ile gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir. Bir antikorun "antijen bağlama bölümü" terimi kapsamındaki bağlanma fragmanlarının örnekleri, (i) bir Fab fragmanı, V Işığı, V Ağır, Sabit ışık (CL) ve CH1 alanlarından oluşan bir monovalent fragmanı; (ii) bir F(ab')2 fragmanı, menteşe bölgesindeki bir disülfit köprüsü ile bağlanmış iki Fab fragmanı içeren bir bivalent fragman; (iii) VH ve CH1 alanlarından oluşan bir Fd fragmanı; (iv) bir antikorun tek bir kolunun VL ve VH alanlarından oluşan bir Fv fragmanı, (v) bir VH alanından oluşan bir dAb fragmanı (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546); ve (vi) izole edilmiş bir tamamlayıcılık belirleme bölgesi (CDR). Bununla birlikte, Fv parçasının, $V_L$ ve $V_H$ olmak üzere, iki domeninin ayrı genlerle kodlanmış olmalarına rağmen, $V_L$ ve $V_H$ bölgelerinin tek değerli moleküller (tekli zincir Fv (scFv) olarak bilinir; örneğin bakınız., Bird et al. (1988) Science. 242 :423-426; ve Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883) oluşturmak üzere eşleştiği tekli bir protein zinciri olarak oluşmalarına imkan sağlayan bir sentetik bağlayıcı ile rekombinant yöntemleri kullanılarak birleştirilebilirler. Bu tür tek zincirli antikorların, antikorun "antijen bağlama bölgesi" terimi ile kapsanması amaçlanır. Bu antikor parçaları, teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel yöntemler kullanılarak elde edilmiştir ve parçalar, dokunulmamış antikorlar olarak aynı durumda kullanılmaya yönelik olarak gözlenir.

Burada kullanıldığı haliyle, bir "izole edilmiş antikor", farklı antijenik özelliklere sahip olan büyük ölçüde başka antikorları olmayan bir antikoru (örneğin, C1ORF32 proteinlerini veya C1ORF32'yi spesifik olarak bağlayan izole edilmiş bir antikor, sırasıyla C1ORF32 proteinleri veya C1ORF32 dışındaki antijenleri spesifik olarak bağlayan antikorlardan büyük ölçüde arındırılmıştır) belirtmeyi amaçlamaktadır. C1ORF32 proteinlerini veya C1ORF32'yi spesifik olarak bağlayan izole edilmiş bir antikor, bununla birlikte, sırasıyla diğer türlerden C1ORF32 proteinleri veya C1ORF32 molekülleri gibi diğer antijenlere çapraz reaktiviteye sahip olabilir. Ayrıca, izole edilmiş bir antikor, diğer hücresel materyallerden ve/veya kimyasallardan büyük ölçüde arınmış olabilir.

Burada kullanıldığı üzere, "monoklonal antikor" veya "monoklonal antikor bileşimi" terimleri, tekli moleküler bileşimin antikor molekülerinin hazırlanışına refere ederler.

Monoklonal antikor bileşimi, belirli bir epitop için tekli bağlama özgünlüğü ve eğilimi sergiler.

Burada kullanıldığı üzere "insan antikoru" teriminin, çatı ve CDR bölgelerinin insan germ hattı immünoglobulin dizilerinden derive edildiği değişik bölgelere sahip antikorları kapsaması amaçlanır. Bununla birlikte, antikorun bir sabit bölgeye sahip olması durumunda, sabit bölge de insan germ hattı immünoglobulin dizilerinden derive edilir. Bulun insan antikorları, insan germ hattı immünoglobulin dizileri ile kodlanmamış amino asit kalıntıları içerebilir (örneğin rastgele veya bölgeye özel mutajenez *in vitro* veya somatik mutasyon *in vivo* ile başlatılan mutasyonlar). Ancak burada kullanıldığı üzere "insan antikoru" teriminin, örneğin fare gibi diğer memeli türlerinin germ hattından derive edilmiş CDR dizilerinin insan çatı dizilerinin üzerine aşılandığı antikorları kapsaması amaçlanmaz.

"İnsan monoklonal antikor" terimi, çatı ve CDR bölgelerinin insan germ hattı immünoglobulinden derive edildiği çeşitli bölgelere sahip olan tekli bağlama özgüllüğü sergileyen antikorlara refere eder. Bir düzenlemede insan monoklonal antikorlar, örneğin bir immortalize hücreye kaynaşmış hafif zincir transgeni ve insan ağır zincir transgeni içeren bir transgenik fare gibi, transgenik insan olmayan bir hayvandan elde edilmiş bir B hücresi içeren hibridoma ile oluşturulurlar.

Burada kullanıldığı üzere "rekombinant insan antikoru" terimi, (a) örneğin insan immünoglobülin genlerine veya bunlardan hazırlanmış (aşağıda ayrıca açıklanmıştır) hibrodomaya yönelik olarak transgenik veya transkromozal olan bir hayvandan (örneğin fare) izole edilmiş antikorlar, (b) örneğin transfektomadan olmak üzere, insan antikorunu belirtmek üzere dönüştürülen bir konakçı hücreden izole edilmiş antikorlar, (c) bir rekombinant, kombinasyon insan antikor kütüphanesinde izole edilen antikorlar ve (d) insan immünoglobülin gen dizilerinin diğer DNA dizilerine birleşmesini içeren herhangi bir araç ile izole edilmiş, oluşturulmuş, gösterilmiş veya hazırlanmış antikorlar gibi rekombinant araçlar ile hazırlanmış, gösterilmiş, oluşturulmuş veya izole edilmiş insan antikorlarının tamamına refere eder. Bu tür rekombinant insan antikorlar, çatı ve CDR bölgelerinin insan germ hattı immünoglobulin dizilerinden derive edildiği değişik bölgelere sahiptirler. Ancak belirli düzenlemelerde, bu tür rekombinant insan antikorlar, *in vitro* mutageneze (veya insan Ig dizilerin için insan transgenik kullanıldığında, in vivo somatik mutageneze) tabi tutulabilirler ve bu nedenle rekombinant antikorların $V_H$ ve $V_L$

bölgelerinin amino asit dizileri, insan germ hattı $V_H$ ve $V_L$ dizileri ile ilişkili iken veya bunlardan derive edilirken, insan antikor repertuarı *in vivo* içerisinde doğal olarak var olabilecek dizilerdir.

Burada kullanıldığı üzere “izotip” terimi, ağır zincir sabit bölge genleri ile kodlanmış bir antikor sınıfına (örneğin IgM veya IgG1) refere eder.

“Bir antijen tanıyan antikor” ve “bir antijene spesifik antikor” ifadeleri burada, “bir antijene spesifik olarak bağlanan antikor” teriminin yerine kullanılır.

Burada kullanıldığı haliyle "spesifik olarak insan C1ORF32 proteinlerine veya C1ORF32'ye bağlanan” bir antikorun, insan C1ORF32 proteinlerine veya C1ORF32'ye, tercihen bir KD 5X10-8 M veya daha az, daha tercihen 3X10-8M veya ve hatta tercihen 1X.10-9 M veya daha az daha azına sahip olan bir birine bağlanan bir antikoru belirtmesi amaçlanmıştır.

Burada kullanıldığı haliyle, "K-assoc" veya "Ka" terimi, belirli bir antikor-antijen etkileşiminin birleşme oranına değinmektedir, burada kullanılan "Kdiss" veya "Kd" terimleri belirli bir antikor-antijen etkileşiminin ayrışma oranına değinmektedir. Burada kullanıldığı haliyle, "KD" teriminin, Kd'nin Ka (diğer bir deyişle Kd/Ka) oranından elde edilen ve molar bir konsantrasyon (M) olarak ifade edilen ayrılma sabitine değinmesi amaçlanmaktadır. Antikorlar için KD değerleri, teknikte iyi bilinen yöntemler kullanılarak belirlenebilir. Bir antikorun KD'sini belirlemek için tercih edilen bir yöntem, yüzey Plazmon rezonansı kullanmak, tercihen bir BiacoreRTM sistemi gibi bir biyosensör sistemi kullanmaktır.

Burada kullanıldığı haliyle, bir IgG antikoru için "yüksek afiniteli" terimi, bir hedef antijen için 10-8 M veya daha az, daha tercihan 10-9 M veya daha az ve hatta daha tercihen 10 -10 M veya daha az bir KD'ye sahip bir antikoru ifade etmektedir. Ancak “yüksek afiniteli” bağlanma, diğer antikor izotipleri için değişebilir. Örneğin bir IgM izotipine yönelik “yüksek afiniteli” bağlanma, $10^{-7}$ M veya daha az, daha çok tercih edildiği üzere $10^{-8}$ M veya daha az bir KD değerine sahip bir antikora refere eder.

Burada kullanıldığı üzere “özne” terimi, herhangi bir insan veya insan olmayan hayvanı içerir. “İnsan olmayan hayvan” terimi, insan olmayan primatlar, koyun, köpek, kedi, at,

inek, tavuk, amfibi, sürüngen vb. gibi insan olmayan memeliler veya memeliler olmak üzere tüm omurgalıları içerir.

Burada kullanıldığı haliyle "kuyruk" terimi, bir ek varyantına spesifik olan bir amino asit dizisinin sonundaki bir peptid dizisini belirtir. Bu nedenle, böyle bir kuyruğa sahip bir birleşme varyantı isteğe bağlı olarak bir kimera olarak kabul edilebilir, çünkü birleşme varyantının en az bir birinci bölümü tipik olarak karşılık gelen bilinen proteinin bir bölümü ile yüksek oranda homologdur (genellikle %100 özdeştir), bu arada varyantın bir ikinci bölümü kuyruğu içerir.

Burada kullanıldığı haliyle, "baş" terimi, bir ek varyantına spesifik olan bir amino asit dizisinin başlangıcındaki bir peptid dizisini belirtir. Bu nedenle, böyle bir başa sahip bir ek varyantı isteğe bağlı olarak bir kimera olarak düşünülebilir, çünkü birleşme varyantının en az bir birinci bölümü tipik olarak karşılık gelen bilinen proteinin bir bölümü ile yüksek oranda homologdur (genellikle %100 özdeştir).

Burada kullanıldığı haliyle, "bir kenar bölümü" terimi, doğal tipte veya bilinen bir proteinde birleştirilmemiş bir birleşme varyantının iki bölümü arasındaki bir bağlantıya değinmektedir. Bir kenar isteğe bağlı olarak, örneğin bir varyantın yukarıda "bilinen protein" bölümü ile kuyruğu arasında bir birleşme nedeniyle, ve/veya yabani tip dizinin bir iç bölümü artık mevcut değilse ortaya çıkabilir, şöyle ki dizinin iki bölümü bilinen protein içerisinde bitişik değildir, ancak birleşme varyantında bitişik olduğu görülmüştür. Bir "köprü" isteğe bağlı olarak yukarıda tarif edildiği gibi bir kenar bölümü olabilir, ancak ayrıca bir varyantın bir baş ile bir "bilinen protein" bölümü arasındaki bir birleşimi veya bir varyantın bir kuyruk ile "bilinen bir protein" bölümü arasındaki bir birleşimi veya bir varyantın insersiyonu ve "bilinen protein" bölümü arasındaki bir birleşiçi içerebilir.

Bazı uygulamalarda, bir kuyruk veya bir baş veya benzersiz bir insersiyon ve bir varyantın "bilinen bir protein" bölümü arasındaki bir köprü, en az yaklaşık 10 amino asit veya bazı uygulamalarda en az yaklaşık 20 amino asit veya bazı uygulamalarda, en az yaklaşık 30 amino asit veya bazı uygulamalarda en az yaklaşık 40 amino asit içerir burada en az bir amino asit kuyruktan/baştan/insersiyondan veya en az bir amino asit bir varyantın "bilinen proteinden" bölümündendir. Bazı uygulamalarda köprü, yaklaşık 10 ila yaklaşık 40 amino asit (örneğin, 10, 11, 12, 13, 37, 38, 39, 40 amino asit

uzunluğunda veya arasında herhangi bir sayıda) arasında herhangi bir sayıda amino asit içerebilir.

Bir köprünün, her iki yönde dizi uzunluğunun ötesine uzatılamayacağına dikkat edilmelidir ve her köprü açıklamasının, köprü uzunluğunun dizisinin kendisinin ötesine geçmeyeceği şekilde okunacağı varsayılmalıdır.

Ayrıca, köprüler sürgülü pencereye ilişkin olarak aşağıdaki belirli bağlamlarda açıklanmaktadır. Örneğin, köprülerin belirli açıklamaları aşağıdaki formata sahiptir: iki kenar arasındaki bir köprü (bilinen proteinin bir bölümünün varyantta bulunmadığı) isteğe bağlı olarak aşağıdaki şekilde tarif edilebilir: CONTIG-NAME_P1'in (proteinin ismini temsil eder) bir köprü bölümü "n" uzunluğuna sahip olan bir polipeptid içerir, burada n uzunluğu en az yaklaşık 10 amino asit, isteğe bağlı olarak en az yaklaşık 20 amino asit, tercihen en az yaklaşık 30 amino asit, daha tercihen en az yaklaşık 40 amino asit ve en çok tercihen en az yaklaşık 50 amino asit uzunluğundadır, burada en az iki amino asit XX (köprünün ortasındaki 2 amino asit, kenarın her bir ucundan bir tane) içerir, aşağıdaki gibi bir yapıya sahiptir (CONTIG-NAME_P1 dizisine göre numaralandırma): 49-x ila 49 arasındaki herhangi bir amino asit numarasından başlayan bir dizi (örneğin); ve 50 + ((n-2) - x) (örneğin) amino asit numaralarından herhangi birinde sona eren bir dizi, burada x 0'dan n-2'ye kadar değişir. Bu örnekte, n'nin 10-50 amino asit uzunluğunda herhangi bir sayıda amino asit olduğu köprüleri de içerdiği de okunmalıdır. Ayrıca, köprü polipeptidi, dizinin ötesine geçemez, bu nedenle, 49-x (örneğin) 1'den küçük olmayacak şekilde, 50 + ((n-2) - x) (örneğin), toplam dizi uzunluğundan büyük olmayacak şekilde okunmalıdır.

Buluşun çeşitli açıları, aşağıdaki alt bölümlerde daha detaylı olarak açıklanır.

**NÜKLEİK ASİTLER**

Bir "nükleik asit fragmanı" veya "bir oligonükleotid" veya "bir polinükleotid", burada bir nükleik asit rezidüleri polimerini ifade etmek için birbirlerinin yerine kullanılır. Bir polinükleotid dizi, izole edilmiş ve bir RNA dizisi, bir tamamlayıcı polinükleotid dizisi (cDNA), bir genomik polinükleotid dizisi ve/veya bir kompozit polinükleotid dizisi (örneğin, yuakrıdakilerin bir kombinasyonu şeklinde) formunda sağlanan ve izole edilmiş tek veya çift sarmallı bir nükleik asit dizisi anlamına gelir.

Dolayısıyla, mevcut tarifname yukarıda açıklanan nükleik asit dizilerini; bunların fragmanları, bununla hibritleşebilen dizileri bunlara homolog diziler [örneğin, burada belirtilen nükleik asit dizilerine özdeş olan], farklı kodon kullanımına sahip benzer polipeptidleri kodlayan dizileri, doğal olarak meydana gelen veya rastgele veya hedeflenmiş bir şekilde indüklenen bir veya daha fazla nükleotidin delesyonu, insersiyonu veya sübstitüsyonu gibi mutasyonlar ile karakterize edilmiş değiştirilmiş dizileri kapsar. Mevcut tarifname ayrıca, mevcut tarifnamenin polinükleotidlerine spesifik olan dizi bölgelerini içeren (diğer bir deyişle, mevcut tarifnamenin bir polinükleotid dizisinin bir parçasını oluşturan) homolog nükleik asit dizilerini kapsar.

Polinükleotid dizilerin daha önce tanımlanamayan polipeptidleri kodladığı durumlarda, mevcut tarifname ayrıca, yukarıda açıklanan izole edilmiş polinükleotid ve ilgili nükleik asit fragmanları tarafından kodlanan yeni polipeptidleri veya bunların bölümlerini de kapsar.

Dolayısıyla, mevcut tarifname ayrıca, mevcut tarifnamenin polinükleotid dizileri tarafından kodlanan polipeptidleri de kapsar. Mevcut tarifname ayrıca, bu polipeptidlerin homologlarını da kapsar, bu homologlar, varsayılan parametreleri kullanarak Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nin (NCBI) BlastP yazılımı kullanılarak belirlenebileceği gibi aşağıda belirtilen amino asit dizilerine en az %90, en az %95, 96, 97, 98 veya %99 veya daha fazla homolog olabilir. Son olarak, bu tarifname ayrıca, doğal olarak meydana gelen veya rastgele veya hedeflenmiş bir şekilde indüklenen bir veya daha fazla amino asidin delesyonu, insersiyonu veya sübstitüsyonu gibi mutasyonları olan yukarıda tarif edilen polipeptidlerin ve polipeptidlerin fragmanlarını kapsar.

Yukarıda bahsedildiği gibi, mevcut tarifnamenin biyomoleküler dizileri, bir hastalığın tedavisi veya önlenmesi için doku veya patolojik markörler ve varsayılan ilaçlar veya ilaç hedefleri olarak etkili bir şekilde kullanılabilir.

**PEPTİTLER**

"Polipeptid", "peptit" ve "protein" terimleri, burada bir amino asit tortusu polimerine atıfta bulunmak üzere birbirlerinin yerine kullanılır. Terimler, bir veya daha fazla amino asit

rezidüsünün karşılık gelen doğal olarak oluşan bir amino asidin bir analogu veya mimetiği olduğu ve ayrıca doğal olarak oluşan amino asit polimerleri için geçerlidir. Polipeptidler, örneğin, glikoproteinler oluşturmak için karbonhidrat rezidüleri ilavesiyle modifiye edilebilir. "Polipeptid", "peptit" ve "protein" terimleri, glikoproteinleri ve ayrıca glikoprotein olmayanları içerir.

Polipeptid ürünleri, standart katı faz teknikleri kullanılarak olduğu gibi biyokimyasal olarak sentezlenebilir. Bu yöntemler arasında özel katı faz sentezi, kısmi katı faz sentezi yöntemleri, fragman yoğunlaşması, klasik çözelti sentezi bulunur. Bu yöntemler tercihen, peptid nispeten kısa olduğunda (diğer bir deyişle, 10 kDa) ve/veya rekombinant tekniklerle üretilemediğinde (diğer bir deyişle, bir nükleik asit dizisi tarafından kodlanmayan) ve dolayısıyla farklı kimya içerdiğinde kullanılır.

Katı faz polipeptid sentezi prosedürleri teknikte iyi bilinir ve ayrıca John Morrow Stewart ve Janis Dillaha Young, Solid Phase Peptide Syntheses (2nd Ed., Pierce Chemical Company, 1984) tarafından tarif edilir.

Sentetik polipeptidler, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisiyle saflaştırılabilir [Creighton T. (1983) Proteins, structures and molecular principles. WH Freeman and Co. N.Y.] ve bileşimi amino asit dizilimi ile teyit edilebilir.

Büyük miktarlarda bir polipeptidin arzu edildiği durumlarda, Methods in Enzymol. 153:516-544, Studier et al. (1990) Methods in Enzymol. 185:60-89, Brisson et al. (1984) Nature 310:511-514, Takamatsu et al. (1987) EMBO J. 6:307-311, Coruzzi et al. (1984) EMBO J. 3:1671-1680 and Brogli et al., (1984) Science 224:838-843, Gurley et al. (1986) Mol. Cell. Biol. 6:559-565 and Weissbach & Weissbach, 1988, Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, NY, Section VIII, pp 421-463.tarafından açıklanan rekombinant teknikler kullanılarak üretilebilir.

Mevcut tarifnamenin öğretilerine göre tanımlanan peptitlerin, bozunma ürünleri, sentetik peptitler veya rekombinant peptitler, ayrıca peptidomimetikler, tipik olarak, peptit analogları olan sentetik peptitler ve peptoitler ve semipeptoitler olabileceği takdir edilecektir, örneğin bunlar peptidleri daha stabil hale getirirken bir vücutta veya hücrelere nüfuz edebilecek kapasitededir modifikasyonlar içerebilir. Bu tür modifikasyonlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, N terminus modifikasyonu, C terminus

modifikasyonu, peptit bağı modifikasyonu, bunlarla sınırlı olmamak üzere, CH2-NH, CH2-S, CH2-S=O, O=C-NH, CH2-O, CH2-CH2, S=C-NH, CH=CH veya CF=CH, omurga modifikasyonları ve rezidü modifikasyonunu içerir. Peptidomimetik bileşiklerin hazırlanmasına yönelik yöntemler teknikte iyi bilinir ve örneğin Quantitative Drug Design, C.A. Ramsden Gd., Bölüm 17.2, F. Choplin Pergamon Press (1992)'de açıklanmaktadır. Bu bağlamda daha ayrıntılı bilgi aşağıda verilmektedir.

Peptid içindeki peptid bağları (-CO-NH-), örneğin N-metillenmiş bağlar (-N (CH3) -CO-), ester bağları C(R)H-C-O-O-C(R)-N), ketometilen bağları (-CO-CH2-), α-aza bağları (-NH-N (R) -CO-) ile ikame edilebilir, burada R, herhangi bir alkildir, örneğin, metil, karba bağları (-CH2-NH-), hidroksietilen bağları (-CH(OH)-CH2-), tiyoamid bağları (-CS-NH-), olefinik çift bağlar (-CH=CH-), retro amid bağları (-NH-CO-), peptid türevleridir (-N(R)-CH2-CO-), burada R, doğal olarak karbon atomunda sunulan "normal" yan zincirdir.

Bu modifikasyonlar, peptid zinciri boyunca bağların herhangi birinde ve hatta aynı anda birkaç (2-3) durumda meydana gelebilir.

Doğal aromatik amino asitler, Trp, Tyr ve Phe, Fenilglisin, TIC, naftillanin (Nol) gibi sentetik doğal olmayan asitlerle, halka metillenmiş Phe türevleri, halojenlenmiş Phe türevleri veya o-metil-Tyr sübstitüe edilebilir.

Yukarıdakilere ek olarak, mevcut tarifnamenin peptidleri ayrıca bir veya daha fazla modifiye edilmiş amino asit veya bir veya daha fazla amino asit olmayan monomer (örneğin, yağ asitleri, kompleks karbonhidratlar, vb.) içerebilir.

Burada kullanıldığı üzere aşağıda yer alan istemler bölümünde ve tarifnamede "amino asit" veya "amino asitler" teriminin, doğal olarak ortaya çıkan 20 amino asidi kapsadığı anlaşılmaktadır; genellikle in vivo post-translasyonel olarak modifiye edilen bu amino asitler, örneğin hidroksiprolin, fosfoserin ve fosfotreonini içerir; ve diğer doğal olmayan amino asitler bunlarla sınırlı olmamak üzere 2-aminoadipik asit, hidroksilizin, izodesmosin, nor-valin, nor-lösin ve ornitini içerir. Ayrıca "amino asit" terimi, hem D- hem de L-amino asitleri içerir.

**FÜZYON PROTEİNLERİ**

Bir füzyon proteini, bir immünoglobülinin sabit bir bölgesini içeren bir immünoglobülinin bir bölümü ile füzyon yoluyla bir proteinden hazırlanabilir. Daha tercihen, immünoglobülinin bölümü, isteğe bağlı olarak ve daha çok tercihen bir insan ağır zincir sabit bölgesi olan bir ağır zincir sabit bölgesi içerir. Ağır zincir sabit bölgesi en çok tercihen bir IgG ağır zincir sabit bölgesidir ve isteğe bağlı olarak ve en çok tercihen bir Fc zinciri, en çok tercihen CH2 ve CH3 alanlarını içeren bir IgG Fc fragmanıdır. Herhangi bir IgG alt tipi isteğe bağlı olarak kullanılabilmesine rağmen, IgG1 alt tipi tercih edilir. Fc zinciri isteğe bağlı olarak bilinen veya "yabani tip" bir Fc zinciri olabilir veya alternatif olarak mutasyona uğratılabilir. Sınırlayıcı olmayan, açıklayıcı, örnek mutasyon tipleri, 16 Şubat 2006'da yayınlanan US Patent Başvurusu No. 20060034852'de açıklanmaktadır. "Fc zinciri" terimi ayrıca isteğe bağlı olarak herhangi bir Fc fragmanını içerir.

IgG alt sınıfında antikor sabit bölge aracılı aktivite için önemli olan spesifik amino asit rezidülerinin birçoğu tanımlanmıştır. Bu spesifik amino asitlerin dahil edilmesi, sübstitüe edilmesi veya hariç tutulması, spesifik immünoglobulin sabit bölge aracılı aktivitesinin dahil edilmesine veya hariç tutulmasına izin verir. Ayrıca, spesifik değişiklikler örneğin aglikosilasyona ve/veya Fc zincirinde arzu edilen diğer değişikliklere neden olabilir. İsteğe bağlı olarak, aşağıda daha detaylı olarak tarif edildiği gibi arzu edilmeyen bir immün sistemi etkisi gibi arzu edilmediği düşünülen Fc fonksiyonunu bloke etmek için en azından bazı değişiklikler yapılabilir.

Füzyon proteinin aktivitesini modüle etmek için yapılabilecek Fc'ye yönelik mutasyonların sınırlayıcı olmayan, açıklayıcı örnekleri aşağıdaki değişiklikleri içerir (Kabat EA et al Sequences of Proteins of Immunological Interest. US Department of Health and Human Services, NIH, 1991'de Kabat tarafından verilen Fc dizi isimlendirmesine ilişkin olarak verilen): 220C - > S; 233-238 ELLGGP - > EAEGAP; 265D - > A, tercihen 434N -> A; 297N - > A ile kombinasyon halinde; (örneğin N-glikosilasyonu bloke etmek için); 318-322 EYKCK -> AYACA; 330-331AP -> SS; veya bunların bir kombinasyonu (bu mutasyonların ve etkilerinin bir tarifnamesi için bakınız örneğin M. Clark, "Chemical Immunol and Antibody Engineering", p. 1-31). Yukarıdaki özellikleri taşıyan Fc zinciri için yapı isteğe bağlı olarak değişir ve tercihen menteşe bölgesinin CH2 ve CH3 alanları ile bir kombinasyonunu içerir.

Yukarıdaki mutasyonlar, isteğe bağlı olarak arzu edilen özellikleri arttırmak veya alternatif olarak arzu edilmeyen özellikleri bloke etmek için uygulanabilir. Örneğin, antikorların aglikosilasyonunun, isteğe bağlı olarak arzu edilmeyen fonksiyonlar olabilen, T hücrelerinin tükenmesini bloke ederken veya sitokin salınımını tetiklerken arzu edilen bağlanma fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (bakınız, M. Clark, "Chemical Immunol and Antibody Engineering", s. 1-31). 331prolinin serin için sübstitüe edilmesi, isteğe bağlı olarak arzu edilmeyen bir işlev olarak düşünülebilecek olan, tamamlayıcıyı aktive etme kabiliyetini bloke edebilir (bakınız, M. Clark, "Chemical Immunol and Antibody Engineering", s. 1-31). Bu değişiklikle birlikte 330alaninin serinle sübstitüei, tamamlayıcıyı aktive etme yeteneğinin bloke edilmesinin arzu edilen etkisini de arttırabilir.

Rezidü 235 ve 237'nin, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisiteye (ADCC) dahil olduğu gösterilmiştir; şöyle ki, ADCC'nin arzu edilmeyen bir işlev olduğu kabul edilirse, rezidülerin bloke edilmesinin, açıklandığı gibi 233-238'den değiştirilmesi, bu tür bir aktiviteyi de bloke edebilir.

Rezidü 220 normal olarak IgGl'den Fc için bir sisteindir; bu, ağır zincirin, hafif zincir ile kovalent bir bağ oluşturduğu yerdir. İsteğe bağlı olarak, bu kalıntı herhangi bir tür kovalent bağı önlemek için bir serin olarak değiştirilebilir (bakınız M. Clark, "Chemical Immunol and Antibody Engineering", pp 1-31).

Yukarıdaki kalıntı 265 ve 434'teki değişiklikler isteğe bağlı olarak immün sistem fonksiyonları ile ilgili Fc'nin arzu edilmeyen işlevselliğini bloke edebilen Fc reseptörüne bağlanmayı azaltmak veya bloke etmek için uygulanabilir (bakınız "Binding site on Human IgG1 for Fc Receptors", Shields et al, Vol 276, pp 6591-6604, 2001).

Yukarıdaki değişiklikler sadece isteğe bağlı değişikliklerin açıklamaları olarak düşünülmüştür ve hiçbir şekilde sınırlayıcı olmaları amaçlanmamıştır. Ayrıca, yukarıdaki tarifname, sadece tek bir hipotez ile sınırlandırılmak istenmeksizin, tanımlayıcı amaçlar için sağlanmıştır.

**GRUPLARIN EKLENMESİ**

Eğer bir protein bir lineer molekül ise, lineer molekül üzerinde kimyasal modifikasyona

duyarlı veya uygun olan çeşitli noktalara çeşitli işlevsel gruplar yerleştirmek mümkündür. İşlevsel gruplar, proteinin lineer formlarının terminusuna eklenebilir. Bazı uygulamalarda işlevsel gruplar, stabilite, penetrasyon (hücresel membranlar ve/veya doku bariyerleri yoluyla), doku lokalizasyonu, etkinlik, azaltılmış klerans, azalmış toksisite, gelişmiş selektiflik, hücresel pompalar tarafından atılmaya karşı arttırılmış direnç ve benzerleri dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya daha fazla özellik ile ilgili olarak proteinin aktivitesini geliştirir. Kolaylık açısından ve sınırlama olmaksızın, buluşun bileşimlerinde yer alan dizilerden birinin serbest N-terminusu, bileşimin N-terminusu olarak adlandırılacaktır ve dizinin serbest C-terminusu bileşimin C-terminusu olarak kabul edilecektir. Dizilerin C-terminusu veya N-terminusu veya her ikisi de sırasıyla bir karboksilik asit işlevsel grubuna veya bir amin işlevsel grubuna bağlanabilir.

Uygun işlevsel grupların sınırlayıcı olmayan örnekleri, Green and Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Chapters 5 and 7, 1991'de tarif edilmiştir.

Tercih edilen koruyucu gruplar, bir hücreye bağlanmış aktif içeriğin taşınmasını örneğin, hidrofilikliği azaltarak ve aktif içeriğin lipofilikliğini artırarak kolaylaştıranlardır, bunlar "hücresel membranlar boyunca taşınmak üzere bir mülekül bölümü" için bir örnek teşkil etmektedir.

Bu bölümler isteğe bağlı olarak ve tercihen hücre içinde hidrolizle veya enzimatik olarak in vivo olarak ayrılabilir. (Ditter et al., J. Pharm. Sci. 57:783 (1968); Ditter et al., J. Pharm. Sci. 57:828 (1968); Ditter et al., J. Pharm. Sci. 58:557 (1969); King et al., Biochemistry 26:2294 (1987); Lindberg et al., Drug Metabolism and Disposition 17:311 (1989); ve Tunek et al., Biochem. Pharm. 37:3867 (1988), Anderson et al., Arch. Biochem. Biophys. 239:538 (1985) and Singhal et al., FASEB J. 1:220 (1987)). Hidroksil koruma grupları arasında esterler, karbonatlar ve karbamat koruma grupları bulunur. Amin koruma grupları, N-terminal koruma grupları için yukarıda tarif edildiği gibi alkoksi ve ariloksi karbonil gruplarını içerir. Karboksilik asit koruma grupları, C-terminal koruma grupları için yukarıda tarif edildiği gibi alifatik, benzilik ve aril esterleri içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bir bileşimindeki bir veya daha fazla glutamik asit veya aspartik asit rezidüsünın yan zincirindeki karboksilik asit grubu, tercihen bir metil, etil, benzil veya sübstitüe edilmiş benzil ester ile, daha tercihen bir benzil ester halinde korunur.

N-terminal koruma gruplarının sınırlayıcı olmayan, açıklayıcı örnekleri arasında, asil grupları (-CO-R1) ve alkoksi karbonil veya ariloksi karbonil grupları (-CO-O-R1) bulunur; burada R1, bir alifatik, sübstitüe edilmiş alifatik, benzil, sübstitüe edilmiş benzil, aromatik veya sübstitüe edilmiş bir aromatik gruptur. Asil gruplarının spesifik örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, asetil, (etil) -CO-, n-propil-CO-, izo-propil-CO-, n-butil-CO-, sec-butil-CO-, t-butil-CO-, heksil, lauroil, palmitoil, miristoil, stearil, oleoil fenil-CO-, ikameli fenil-CO-, benzil-CO- ve sübstitüe edilmiş benzil)-CO- bulunur. Alkoksi karbonil ve ariloksi karbonil gruplarının örnekleri arasında CH3-O-CO-, (etil)-O-CO-, n-propil-O-CO-, izo-propil-O-CO-, n-butil-O-CO-, sec-butil-O-CO-, t-butil-O-CO-, fenil-O-CO-, sübstitüe edilmiş fenil-O-CO- ve benzil-O-CO-, (sübstitüe edilmiş benzil)-O-CO-, Adamantan, naftalen, miristolil, toluen, bifenil, sinnamoil, nitrobenzoy, toluoil, furoil, benzoil, sikloheksan, norbornan veya Z-kaproik bulunur. N-asilasyonu kolaylaştırmak için molekülün N-terminalinde bir ila dört glisin kalıntısı bulunabilir.

Bileşiğin C-ucundaki karboksil grubu, örneğin, bir amid (diğer bir deyişle, C-terminusundaki hidroksil grubu $NH_2$, $-NHR_2$ ve $-NR_2R_3$ile değiştirilir) veya ester (diğer bir deyişle, C-terminusundaki hidroksil grubu -OR2 ile değiştirilir) içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan bir grup tarafından korunabilir. $R_2$ ve $R_3$ isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde bir alifatik, sübstitüe edilmiş alifatik, benzil, sübstitüe edilmiş benzil, aril veya sübstitüe edilmiş bir aril grubudur. Ek olarak, nitrojen atomuyla birlikte alındığında, $R_2$ ve $R_3$ isteğe bağlı olarak nitrojen, oksijen veya sülfür gibi yaklaşık 0-2 ek heteroatomu olan bir C4 ila C8 heterosiklik halka oluşturabilir. Sınırlayıcı olmayan heterosiklik halkaların uygun örnekleri arasında piperidinil, pirolidinil, morfolino, tiyomorfolino veya piperazinil bulunur. C-terminali koruma gruplarının örnekleri arasında bunlarla sınırlı olmamakla birlikte $-NH_2$, $-NHCH_3$ , $-N(CH_3)_2$, -NH(etil), $-N(etil)_2$, -N(metil) (etil), -NH(benzil), -N(C1-C4 alkil) (benzil), -NH(fenil), -N(C1-C4 alkil) (fenil), $-OCH_3$ , -O-(etil), -O-(n-propil), -O-(n-butil), -O-(izo-propil), -O-(sec- butil), -O-(t-butil), -O-benzil and -O-fenil bulunur.

**KİMYASAL MODİFİKASYONLAR**

Mevcut buluşta, buluşa ait bir proteinin herhangi bir bölümü, isteğe bağlı olarak kimyasal olarak modifİye edilebilir, diğer bir deyişle işlevsel grupların eklenmesiyle modifiye edilebilir. Örneğin, doğal dizide görünen yan amino asit rezidüleri isteğe bağlı

olarak modifiye edilebilir, ancak aşağıda açıklandığı gibi, alternatif olarak yan amino asit rezidülerinin yanı sıra veya bunların yerine proteinin diğer kısımları isteğe bağlı olarak modifiye edilebilir. Modifikasyon, örneğin kimyasal olarak modifiye edilmiş bir amino asit ilave edilerek, kimyasal bir sentetik proses takip edilirse, isteğe bağlı olarak, molekülün sentezi sırasında yapılabilir. Bununla birlikte, bir amino asidin molekülde zaten mevcut olması durumunda kimyasal modifikasyon ("yerinde" modifikasyon) da mümkündür.

Molekülün dizi bölgelerinin herhangi birinin amino asidi isteğe bağlı olarak aşağıdaki örnek modifikasyon tiplerinden herhangi birine göre (kavramsal olarak "kimyasal olarak modifiye edilmiş" olarak görüntülenen peptide) modifiye edilebilir. Sınırlayıcı olmayan örnek modifikasyon türleri arasında karboksimetilasyon, asilasyon, fosforilasyon, glikosilasyon veya yağlı asilasyon bulunur. Eter bağları isteğe bağlı olarak serin veya treonin hidroksili bir şekerin hidroksiline bağlamak için kullanılabilir. Amid bağları isteğe bağlı olarak glutamat veya aspartat karboksil gruplarını bir şeker üzerindeki bir amino gruba bağlamak için kullanılabilir (Garg and Jeanloz, Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, Vol. 43, Academic Press (1985); Kunz, Ang. Chem. Int. Ed. English 26:294-308 (1987)). Asetal ve ketal bağlar isteğe bağlı olarak amino asitler ve karbonhidratlar arasında da oluşturulabilir. Yağ asidi asil türevleri isteğe bağlı olarak örneğin bir serbest amino grubunun (örneğin lizinin) asilasyonu ile yapılabilir (Toth et al., Peptides: Chemistry, Structure and Biology, Rivier and Marshal, eds., ESCOM Publ., Leiden, 1078-1079 (1990)).

Burada kullanıldığı haliyle, "kimyasal modifikasyon" terimi, bir protein veya peptide referans verildiğinde, amino asit rezidülerinden en az birinin, proses veya diğer post-translasyonel modifikasyonlar veya teknikte iyi bilinen kimyasal modifikasyon teknikleri gibi doğal proseslerle modifiye edildiği bir proteini veya peptidi ifade etmektedir. Bilinen sayısız modifikasyon örnekleri tipik olarak bunlarla sınırlı olmamak üzere şunları içerir: asetilasyon, asilasyon, amidasyon, ADP-ribosilasyon, glikosilasyon, GPI ankor oluşumu, bir lipidin veya lipit türevinin kovalent eklenmesi, metilasyon, miristilleme, pegilasyon, prenilasyon, fosforilasyon, miristil Ubikuitination veya benzeri herhangi bir proses.

Diğer modifikasyon türleri isteğe bağlı olarak PCT Başvurusu No. WO 2006/050262'de açıklandığı gibi bir protein gibi biyolojik bir moleküle bir sikloalkan bölümünün

eklenmesini içerir. Bu bölümler biyomoleküller ile kullanım için tasarlanmıştır ve isteğe bağlı olarak proteinlere çeşitli özellikler kazandırmak için kullanılabilir.

Ayrıca isteğe bağlı olarak bir protein üzerindeki herhangi bir nokta modifiye edilebilir. Örneğin, bir protein üzerindeki bir glikosilasyon bölümünün pegilasyonu isteğe bağlı olarak PCT Başvuru No. WO 2006/050247'de açıklandığı gibi gerçekleştirilebilir. Bir veya daha fazla polietilen glikol (PEG) grubu isteğe bağlı olarak O-bağlı ve/veya N-bağlı glikosilasyona eklenebilir. PEG grubu isteğe bağlı olarak dallanmış veya doğrusal olabilir. İsteğe bağlı olarak, herhangi bir suda çözünür polimer, bir glikosil bağlayıcı vasıtasıyla bir protein üzerindeki bir glikosilasyon yerine eklenebilir.

**DEĞİŞTİRİLEN GLİKOSİLASYON**

Buluşun proteinleri, değiştirilmiş bir glikosilasyon düzenine sahip olacak şekilde modifiye edilebilir (diğer bir deyişle, orijinal veya doğal glikosilasyon paterninden değiştirilmiş). Burada kullanılan "değiştirilmiş", silinmiş bir veya daha fazla karbonhidrat öolekül bölümüne sahip olmak ve/veya orijinal proteine eklenmiş en az bir glikosilasyon yerine sahip olmak anlamına gelir.

Proteinlerin glikosilasyonu tipik olarak N-bağlı veya O-bağlıdır. N-bağlı, karbonhidrat bölümünün bir asparagin rezidüsünüm yan zincirine eklenmesi anlamına gelir. X'in prolin hariç herhangi bir amino asit olduğu tripeptid dizileri, asparagin-X-serin ve asparagin-X-treonin, karbonhidrat bölümünün asparajin yan zincirine enzimatik bağlanması için tanıma dizileridir. Bu nedenle, bu tripeptid dizilerinden herhangi birinin bir polipeptidde varlığı, potansiyel bir glikosilasyon yeri yaratır. O-bağlı glikosilasyon, N-asetilgalaktosamin, galaktoz veya ksiloz şekerlerinden birinin, bir hidroksiamino aside, en yaygın olarak serin veya treonine bağlanmasını ifade eder, ancak 5-hidroksiprolin veya 5-hidroksilisin de kullanılabilir.

Buluşun proteinlerine glikosilasyon yerlerinin eklenmesi, proteinin amino asit dizisinin yukarıda tarif edilen tripeptit dizilerinden birini veya daha fazlasını içerecek şekilde değiştirilmesi (N-bağlı glikosilasyon bölgeleri için) uygun şekilde gerçekleştirilir. Değiştirme, orijinal protein dizisindeki (O-bağlı glikosilasyon bölgeleri için) bir veya daha fazla serin veya treonin rezidüsünün eklenmesi veya sübstitüe edilmesi ile de

yapılabilir. Protein amino asit dizisi, DNA seviyesinde değişiklikler getirilerek de değiştirilebilir.

Proteinler üzerindeki karbonhidrat bölümlerinin sayısını arttırmanın bir başka yolu, glikozitlerin proteinin amino asit rezidülerine kimyasal veya enzimatik olarak bağlanmasıdır. Kullanılan bağlanma moduna bağlı olarak, şekerler (a) arginin ve histidine, (b) serbest karboksil gruplarına, (c) sisteinin olanlar gibi serbest sülfhidril gruplarına, (d) serin, treonin veya hidroksiprolin gibi serbest hidroksil gruplarına, (e) fenilalanin, tirozin veya triptofan gibi aromatik rezidülere veya (f) glutamin amid grubuna eklenebilir. Bu yöntemler WO 87/05330 ve Aplin ve Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., 22: 259-306 (1981)'de açıklanmaktadır.

Buluşa ait proteinler üzerinde mevcut olan herhangi bir karbonhidrat bölümünün çıkarılması, kimyasal veya enzimatik olarak gerçekleştirilebilir. Kimyasal glikosilasyon, proteinin triflorometansülfonik aside veya eşdeğer bir bileşiğe maruz kalmasını gerektirir. Bu muamele, bağlayıcı asit (N-asetilglukosamin veya N-asetilgalaktozamin) hariç, çoğu veya tüm şekerin kelvajına neden olur ve amino asit dizisini intakt bırakır.

Kimyasal deglikosilasyon, Hakimuddin et al., Arch. Biochem. Biophys., 259: 52 (1987); ve Edge et al., Anal. Biochem., 118: 131 (1981) tarafından açıklanmaktadır. Protaklar üzerinde karbonhidrat bölümlerinin enzimatik bölünmesi, Thotakura et al., Meth. Enzymol., 138: 350 (1987) tarafından tarif edildiği gibi çeşitli endo ve ekzo-glikosidazların kullanılmasıyla sağlanabilir.

## TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Yukarıda bahsedildiği gibi, bu tarifnamenin C1ORF32 proteinleri veya C1ORF32 proteinleri ve polipeptitleri veya nükleik asit dizisi veya bunların fragmanları, özellikle C1ORF32 proteinlerine ve / veya ek varyantlarına spesifik olarak bağlanan ilaçların yanı sıra özellikle ektodomen veya salgılanan C1ORF32 proteinleri ve / veya diğer grupların C1ORF32 proteinlerine ve / veya birleşme varyantlarına bağlanmasını agonize eden veya antagonize eden ilaçlar ve / veya en az bir C1ORF32 ile ilişkili biyolojik aktiviteyi modüle eden (agonize veya antagonize eden) ilaçları (bu tür ilaçlar, örneğin antikorları, küçük moleküller, peptitler, ribozimler, antisens moleküller, siRNA'lar ve benzerlerini içerir), bunlarla sınırlı olmamak üzere, katı olmayan ve katı

tümörler, sarkomlar, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil olmak üzere hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanserinin tedavisi için kullanılabilir ve burada kanser, metastatik olmayan, invaziv veya metastatiktir.

Dolayısıyla, mevcut buluşun ilave bir yönüne göre, bunlarla sınırlı olmamak üzere, katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar dahil kanser, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyelojen lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil ancak bunlarla sınırlı olmayan, meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanserinin kanser tedavisi için bir yöntem sağlanmıştır ve burada kanser metastatik olmayan, invaziv veya metastatik olabilir ve/veya bir denekte C1ORF32 polipeptidinin aracılık ettiği immün kostimülasyonunu bloke etmek veya desteklemek için kullanılır.

Mevcut buluşa göre olan denek, yukarıda tarif edilen hastalık, bozukluk veya rahatsızlıklardan biri ile tanılanmış veya alternatif olarak, bunlarla sınırlı olmamak üzere, katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar dahil kanser, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyelojen lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil ancak bunlarla sınırlı olmayan, meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri dahil en az bir tür kanser ile predispoze edilen bir memeli, tercihen bir insandır.

Burada kullanıldığı haliyle, "tedavi etme" terimi, yukarıda tarif edilen hastalıkların, rahatsızlıkların veya rahatsızlıkların zararlı etkilerini önlemek, iyileştirmek, tersine çevirmek, hafifletmek, azaltmak, minimize etmek, bastırmak veya durdurmak anlamına gelir.

Mevcut buluşa göre yukarıda tarif edilen hastalıkların tedavisinin, teknikte bilinen diğer tedavi yöntemleriyle birleştirilebileceği takdir edilecektir (diğer bir deyişle, kombinasyon terapisi). Dolayısıyla, bu buluşun ajanlarını kullanarak malignitelerin tedavisi, örneğin radyasyon terapisi, antikor terapisi ve/veya kemoterapi ile birleştirilebilir.

Yukarıda bahsedildiği gibi ve bunu izleyen Örnekler bölümünde, mevcut buluşun bu yönünün biyomoleküler dizileri, yabani tip gen ürününün (bilinen protein) değişmiş aktivitesinin veya ekspresyonunun, hastalığa, bozukluğa veya durumun başlamasına veya ilerlemesine katkıda bulunduğu bilindiği hastalıkların, bozuklukların veya rahatsızlıkların tedavisinde değerli terapötik araçlar olarak kullanılabilir. Örneğin, bir hastalığın bir membran bağlı reseptörün aşırı ekspresyonundan kaynaklandığı takdirde, bunun çözünür bir varyantı, ligandın bağlanması için reseptör ile rekabet eden ve böylece reseptörden gelen sinyalin sonlandırılması için bir antagonist olarak kullanılabilir.

**Anti-C1ORF32, Antikorlar**

Özel germline dizilerine, homolog antikorlarına, konservatif modifikasyonlara sahip antikorlara, tasarlanmış ve modifiye edilmiş antikorlara sahip olanlar dahil olmak üzere, buluşa ait antikorlar, antikorların belirli işlevsel özellikleri veya yönleri ile karakterize edilir. Örneğin, antikorlar spesifik olarak insan C1ORF32'ye bağlanır. Tercihen, buluşa ait bir antikor, örneğin 10-8 M veya daha az veya 10-9 M veya daha az veya hatta 10 -10 M veya daha az bir KD ile yüksek afiniteye sahip karşılık gelen C1ORF32'ye bağlanır. Buluşun antiC1ORF32 antikorları tercihen aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını gösterir:

(i) 5.X10 -8 M veya daha az bir KD ile karşılık gelen insan C1ORF32'ye bağlanır;

(ii) B7 immün kostimülasyonunu ve ilgili aktiviteleri (arttırır veya inhibe eder) ve bunun gibi antitümör immünitesi ve otoimmünitesinde yer alan T hücresi tepkilerini gibi işlevleri modüle eder, ve/veya

(iii) örneğin akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri dahil olmak üzere kanser hücreleri tarafından eksprese edilen C1ORF32 antijenine bağlanır, ancak normal hücrelere büyük ölçüde bağlanmaz. Ek olarak, tercihen bu antikorlar ve bunların konjugatları, selektif bir şekilde bu tür kanser hücrelerinin öldürülmesini sağlamada ve otoimmünite ve kanserde yer alan immün tepkileri modüle etmek için etkili olacaktır.

Daha tercihen, antikor, 3X10 -8 M veya daha düşük bir KD'ye sahip veya 1X10 -9 M veya daha düşük bir KD'ye sahip veya 0.1.X10 -9 M veya daha düşük bir KD'ye sahip

veya 0.05.X10 -9 M veya daha düşük bir KD'ye sahip veya 1X10 -9 ve 1X10-11 M arasında bir KD değerine sahip karşılık gelen insan C1ORF32 antijenine bağlanır.

Antikorların C1ORF32'ye bağlanma kabiliyetini değerlendirmek için standart analizler, örneğin ELISA, Western blotlar ve RIA'lar dahil olmak üzere teknikte bilinmektedir. Uygun analizler Örneklerde detaylı olarak tarif edilmiştir. Antikorların bağlanma kinetiği (örneğin bağlanma afinitesi), Biacore analizi gibi teknikte bilinen standart analizlerle de değerlendirilebilir.

Antikorlardan anti-C1ORF32 antikor dizilerin üretilmesi üzerine, C1ORF32'ye bağlanabilir VH ve VL dizileri, buluşun diğer anti-C1ORF32 bağlayıcı moleküllerini oluşturmak için "karıştırılabilir ve eşleştirilebilir". Bu tür "karıştırılan ve eşleştirilen" antikorların C1ORF32 bağlanması, yukarıda tarif edilen bağlanma deneyleri kullanılarak test edilebilir. (örneğin, ELISA'lar). Tercihen, VH ve VL zincirleri karıştırıldığında ve eşleştirildiğinde, belirli bir VH/VL eşleşmesinden elde edilen bir VH dizisi yapısal olarak benzer bir VH dizisi ile değiştirilir. Benzer şekilde, tercihen belirli bir VH/VL eşleşmesinden gelen bir VL dizisi, yapısal olarak benzer bir VL dizisi ile yer değiştirilir. Örneğin, homolog antikorların VH ve VL dizileri karıştırma ve eşleştirme için özellikle uygundur.

**ÖZEL GERMLİNE DİZİLERİNE SAHİP ANTİKORLAR**

Bazı uygulamalarda buluşa ait bir antikor, belirli bir germline ağır zincir immünoglobulin geninden bir ağır zincir değişken bölgesi ve/veya belirli bir germline hafif zincir immünoglobulin geninden bir hafif zincir değişken bölgesini içerir.

Burada kullanıldığı haliyle, bir insan antikoru, eğer antikorun değişken bölgeleri insan germline immünoglobülin genlerini kullanan bir sistemden elde edilmişse, "bir ürün" veya belirli bir germline dizisinden "türetilmiş" olan ağır veya hafif zincir değişken bölgeleri içermektedir. Bu tür sistemler, insan immünoglobülin genlerini taşıyan, transgenik bir farenin ilgili antijen ile immünize edilmesini veya ilgili antijen ile faj üzerinde görüntülenen bir insan immünoglobulin gen kütüphanesinin taranmasını içerir. Bir insan germline immünoglobulin dizisinin "ürünü" veya "türetilmiş" bir insan antikoru, insan antikorunun amino asit dizisinin insan germline immünoglobulinlerin amino asit dizileri ile karşılaştırılması ve insan antikorunun sırasına en yakın dizideki (diğer bir

deyişle, en büyük % özdeşlik) insan germline immünoglobulininin seçilmesi ile tanımlanabilir.

Belirli bir insan germline immünoglobülin dizisinin "ürünü" veya "türetilmiş" bir insan antikoru, örneğin doğal olarak oluşan somatik mutasyonlar veya yer yönelimli mutasyonun kasıtlı dahil edilmesi nedeniyle, germline dizisine kıyasla amino asit farklılıkları içerebilir. Bununla birlikte, seçilmiş bir insan antikoru tipik olarak, bir insan germ hattı immünoglobulin geni tarafından kodlanan bir amino asit dizisine amino asit dizisinde en az %90 özdeştir ve diğer türlerin (örneğin, murin germline dizileri) germline immünoglobulin amino asit dizilerine kıyasla insan antikorunu insan olarak tanımlayan amino asit rezidüleri içerir. Bazı durumlarda, bir insan antikoru, germline immünoglobulin geni tarafından kodlanan amino asit dizisine, amino asit dizisinde en az % 95, 96, 97, 98 veya 99 veya hatta en az %96, %97, %98 veya %99 özdeştir. Tipik olarak, belirli bir insan germline dizisinden türetilmiş bir insan antikoru, insan germline immünoglobulin geni tarafından kodlanan amino asit dizisinden 10'dan fazla amino asit farkı göstermeyecektir. Bazı durumlarda insan antikoru, germline immünoglobulin geni tarafından kodlanan amino asit dizisinden en fazla 5, hatta 4, 3, 2 veya 1 amino asit farkı göstermeyebilir.

**HOMOLOG ANTİKORLAR**

Yine bir başka uygulamada, buluşa ait bir antikor, tercih edilen antiC1ORF32 antikorlarının izole edilmiş anti-C1ORF32 amino asit dizilerine homolog olan amino asit dizilerini içeren ağır ve hafif zincir değişken bölgeleri içerir, burada antikorlar, parent anti-C1ORF32 antikorlarının arzu edilen işlevsel özelliklerin korunmasını sağlar.

Burada kullanıldığı haliyle, iki amino asit dizisi arasındaki homoloji yüzdesi, iki dizi arasındaki yüzde özdeşliğe eşittir. İki dizi arasındaki özdeşlik yüzdesi, iki dizinin optimal hizalanması için dahil edilmesi gerekn boşlukların sayısını ve boşlukların uzunluğunu dikkate alarak, diziler tarafından paylaşılan özdeş konumların sayısının bir fonksiyonudur (diğer bir deyişle, % homoloji = özdeş konumların sayısı/toplam konumların toplamı X 100). Dizilerin karşılaştırılması ve iki dizi arasındaki yüzde özdeşliğin belirlenmesi, aşağıdaki sınırlayıcı olmayan örneklerde tarif edildiği gibi bir matematiksel algoritma kullanılarak gerçekleştirilebilir.

İki amino asit dizisi arasındaki özdeşlik yüzdesi, ALIGN programına (versiyon 2.0), dahil edilen E. Meyers ve W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17 (1988)) algoritması ile ve bir PAM120 ağırlık rezidü tablosu, 12'lik bir boşluk uzunluğu cezası ve 4'lük bir boşluk cezası kullanılarak belirlenebilir. Ek olarak, iki amino asit dizisi arasındaki yüzde özdeşliği Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)) algoritması kullanılarak belirlenebilir ve bir Blossum 62 matrisi veya bir PAM250 matrisi ve 16, 14, 12, 10, 8, 6 veya 4 boşluk ağırlığı ve 1, 2, 3, 4, 5 veya 6 uzunluk ağırlığı kullanılarak GCG yazılım paketinde (ticari olarak temin edilebilir) GAP programı ile birleştirilir.

Ayrıca veya alternatif olarak mevcut buluşun protein dizileri ayrıca, örneğin ilişkili dizileri tanımlamak üzere halka açık veri tabanlarında araştırma yapmak amacıyla bir "analiz dizisi" olarak kullanılabilir. Bu araştırmalar, Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10'daki XBLAST programı (versiyon 2.0) kullanılarak gerçekleştirilebilir. BLAST protein araştırmaları, buluşun antikor molekülleri ile homolog olan amino asit dizilerini elde etmek amacıyla XBLAST programı, skor = 50, kelime uzunluğu =3 ile gerçekleştirilebilir. Karşılaştırma amaçlarına yönelik boşluklu hizalamalar elde etmek üzere Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402'de açıklanan Boşluklu BLAST kullanılabilir. BLAST ve Boşluklu BLAST programları kullanılırken ilgili programların (örneğin XBLAST ve NBLAST) varsayılan parametreleri kullanılabilir.

**Konservatif Modifikasyonlara Sahip Antikorlar**

Bazı uygulamalarda buluşa ait bir antikor, CDR1, CDR2 ve CDR3 dizileri içeren bir ağır zincir değişken bölgesi ve CDR1, CDR2 ve CDR3 dizileri içeren bir hafif zincir değişken bölgesi içerir; burada bu CDR dizilerinin bir veya daha fazlası, buradaki yöntemler kullanılarak izole edilen ve üretilen tercih edilen anti-C1ORF32 antikorları veya bunun konservatif modifikasyonlarına dayanan belirli amino asit dizilerini içerir ve burada antikorlar, buluşa ait anti-C1ORF32 antikorlarının arzu edilen fonksiyonel özelliklerini korurlar.

Çeşitli uygulamalarda anti-C1ORF32 antikoru, örneğin insan antikorları, beşerileştirilmiş antikorlar veya kimerik antikorlar olabilir.

Burada kullanıldığı üzere "konservatif dizi modifikasyonları", amino asit dizisini içeren antikorun bağlama karakteristiklerini önemli ölçüde etkilemeyen veya değiştirmeyen

amino asit modifikasyonlarına refere eder. Bu tür konservatif modifikasyonlar, amino asit ornatımlarını, eklemelerini ve silmelerini içerir. Modifikasyonlar, bölgesel yönlendirilmiş mutagenez ve PCR aracılı mutagenez gibi teknikte bilinen standart teknikler ile buluşun antikoruna eklenebilir. Konservatif amino asit ornatımları, amino asit kalıntısının, benzer bir yan zincire sahip amino asit kalıntısı ile değiştirildiği ornatımlardır. Benzer yan zincirlere sahip amino asitlerin aileleri, teknikte tanımlanmıştır. Bu aileler, bazik yan zincirleri (örneğin lizin, arjinin, histidin), asidik yan zincirleri (örneğin aspartik asit, glutamik asit), yüksüz polar yan zincirleri (örneğin glisin, asparajin, glutamin, serin, treonin, tirozin, sistein, triptofan), polar olmayan yan zincirleri (örneğin alanin, valin, lösin, izolösin, prolin, fenilalanin, metiyonin), beta dallanmış yan zincirleri (örneğin treonin, valin, izolösin) ve aromatik yan zincirleri (örneğin tirozin, fenilalanin, triptofan, histidin) amino asitleri içerir. Dolayısıyla buluş antikorunun CDR bölgelerindeki bir veya birkaç amino asit kalıntısı, aynı yan zincir ailesinden elde edilen diğer amino asit kalıntıları ile değiştirilebilir ve değiştirilmiş antikor, burada açıklanan fonksiyonel analizler kullanılarak muhafaza edilmiş fonksiyon (yani yukarıda (c) ila (j)'de bahsedilen fonksiyonlar) yönünden test edilebilir.

**Buluşun Anti-C1ORF32 Antikorları ile Aynı Epitopa Bağlanan Antikorlar**

Başka bir uygulamada, buluş, B7 kostimülasyonunun modülasyonu ve ilgili fonksiyonlar gibi arzu edilen işlevsel özelliklere sahip olan insan C1ORF32'de tercih edilen epitoplara bağlanan antikorlar sunar. Arzu edilen epitop özgüllüğü olan diğer antikorlar seçilebilir ve arzu edilen antikorlarla C1ORF32 antijenine bağlanma için çapraz rekabet yeteneğine sahip olacaktır.

**TASARLANMIŞ VE MODİFİYE EDİLMİŞ ANTİKORLAR**

Buluşun bir antikoru ayrıca, modifiye edilmiş bir antikorun, başlangıç antikorundan değiştirilmiş özelliklere sahip olabilen, modifiye edilmiş bir antikoru yapılandırmak için bir antiC1ORF32 antikor başlangıç materyalinden türetilmiş bir VH ve/veya VL dizilerinden birine veya daha fazlasına sahip bir antikor kullanılarak hazırlanabilir. Bir antikor, örneğin bir veya daha fazla CDR bölgesi içinde ve/veya bir veya daha fazla çerçeve bölgesi içinde, bir veya daha fazla değişken bölge (diğer bir deyişle, VH ve/veya VL) içindeki bir veya daha fazla rezidü değiştirilerek tasarlanabilir. Ek olarak

veya alternatif olarak bir antikor, örneğin antikorun efektör fonksiyonlarını değiştirmek için sabit bölgelerdeki rezidüleri modifiye ederek tasarlanabilir.

Gerçekleştirilebilecek bir değişken bölge tasarım türü, CDR aşılamadır. Antikorlar, hedef altı antijenlerle ağırlıklı olarak altı ağır ve hafif zincir tamamlayıcılık belirleme bölgesinde (CDR'ler) bulunan amino asit rezidüleri yoluyla etkileşime girer. Bu nedenle, CDR'ler içindeki amino asit dizileri, bireysel antikorlar arasında CDR'ler dışındaki dizilerden daha çeşitlidir. CDR dizileri çoğu antikor-antijen etkileşimlerinden sorumlu olduğu için, farklı özelliklere sahip farklı bir antikordan çerçeve dizileri üzerine aşılanmış spesifik doğal olarak oluşan antikordan CDR dizileri içeren ekspresyon vektörlerini oluşturarak spesifik doğal olarak oluşan antikorların özelliklerini taklit eden rekombinant antikorları eksprese etmek mümkündür (bakınız örneğin, Riechmann, L. et al. (1998) Nature 332:323-327; Jones, P. et al. (1986) Nature 321:522-525; Queen, C. et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Bakınız. U.S.A. 86:10029-10033; U.S. Pat. No. 5,225,539 to Winter, ve U.S. Pat. No. 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 and 6,180,370 to Queen et al.).

Uygun çatı dizileri, halka açık DNA veri tabanlarından veya germ hattı antikor gen dizilerini içeren yayınlanmış referanslardan elde edilebilir. Örneğin insan ağır ve hafif zincir değişken bölge genlerine yönelik germ hattı DNA dizileri, "VBase" insan germ hattı dizisi veri tabanında (İnternette bulunabilir) ve Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Yayın No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al. (1992) "The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops" J. Mol. Biol. 227:776-798; ve Cox, J. P. L. et al. (1994) "A Directory of Human Germ-line VH Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24:827-836'da bulunabilir.

Bir başka değişken bölge modifikasyonu türü, VH ve/veya VL CDR1, CDR2 ve/veya CDR3 bölgeleri içindeki amino asit rezidülerini mutasyona uğratmak ve böylece ilgili antikorun bir veya daha fazla bağlanma özelliğini (örneğin, afinitesini) iyileştirmektir. Mutasyonları tanıtmak için yere yönelik mutajenez veya PCR aracılı mutajenez gerçekleştirilebilir ve antikor bağlanması veya ilgili diğer işlevsel özellik üzerindeki etki uygun in vitro veya in vivo analizlerde değerlendirilebilir. Tercihen konservatif modifikasyonlar (yukarıda tartışıldığı gibi) yapılır. Mutasyonlar amino asit

sübstitüsyonları, ilaveleri veya delesyonları olabilir, fakat tercihen sübstitüsyonlardır. Ayrıca, tipik olarak, bir CDR bölgesi içindeki bir, iki, üç, dört veya beş rezidüden daha fazlası değiştirilmez.

Buluşun geliştirilmiş antikorları, modifikasyonların, örneğin antikorun özelliklerini geliştirmek amacıyla $V_H$ ve/veya $V_L$'deki çatı kalıntılarında yapıldığı antikorları içerir. Tipik olarak bu tür çatı modifikasyonları, antikorun immünojenikliğini azaltmak amacıyla yapılır. Örneğin bir yaklaşım, "bir veya birkaç çatı kalıntısının karşılık gelen germ hattı dizisine doğru "geri mutasyona" uğratılmasıdır. Daha spesifik olarak somatik mutasyona uğramış bir antikor, antikorun derive edildiği germ hattı dizisinden farklı olan çatı kalıntılarını içerebilir. Bu tür kalıntılar, antikor çatı dizilerinin, antikorun derive edildiği germ hattı dizileri ile karşılaştırılması yoluyla tanımlanabilir.

Çatı veya CDR bölgelerinde yapılan modifikasyonlara ek veya alternatif olarak buluş antikorları, tipik olarak serum yarılanma ömrü, kompleman bağlanması, Fc reseptör bağlanması ve/veya antijene bağımlı hücresel sitotoksisite gibi antikorun bir veya birkaç fonksiyonel özelliğini değiştirmek üzere Fc bölgesinde modifikasyonlar içerecek şekilde geliştirilebilir. Ayrıca buluşun bir antikoru, kimyasal olarak modifiye edilebilir (örneğin bir veya birkaç kimyasal kısım, antikora bağlanabilir) veya yine antikorun bir veya birkaç fonksiyonel özelliğini değiştirmek amacıyla glikozilasyonunu değiştirecek şekilde modifiye edilebilir. Bu tür uygulamalar aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Fc bölgesindeki rezidülerin numaralandırılması, Kabat'ın EU endeksine aittir.

Bir düzenlemede CH1'in menteşe bölgesi, menteşe bölgesindeki sistein kalıntılarının sayısı değiştirilecek örneğin arttırılacak veya azaltılacak şekilde modifiye edilir. Bu yaklaşım ayrıca, Bodmer et al. tarafından U.S. Pat. No. 5,677,425'te açıklanır. CH1'in menteşe bölgesindeki sistein kalıntılarının sayısı örneğin hafif ve ağır zincirlerin birleşmesini kolaylaştırmak veya antikor stabilitesini arttırmak veya azaltmak amacıyla değiştirilir.

Bir başka düzenlemede bir antikorun Fc menteşe bölgesi, antikorun biyolojik yarılanma ömrü azaltılacak şekilde mutasyona uğratılır. Daha spesifik olarak bir veya birkaç amino asit mutasyonu, Fc-menteşe parçasının CH2-CH3 bölgesi ara yüzey bölgesine eklenir ve böylece antikor, doğal Fc-menteşe bölgesi SpA bağlamasına göre bozulmuş

Stafilokok protein A (SpA) bağlanmasına sahip olur. Bu yaklaşım Ward et al. tarafından daha detaylı olarak U.S. Pat. No. 6,165,745'te açıklanır.

Bir diğer düzenlemede antikor, biyolojik yarılanma ömrü arttırılacak şekilde modifiye edilir. Çeşitli yaklaşımlar mümkündür. Örneğin aşağıdaki mutasyonlardan bir veya birkaçı eklenebilir: Ward'a ait U.S. Patent No. 6,277,375'te açıklandığı üzere T252L, T254S, T256F. Alternatif olarak biyolojik yarılanma ömrünü arttırmak amacıyla antikor, Presta et al. tarafından U.S. Pat. No. 5,869,046 ve 6,121,022'de açıklandığı üzere CH1 veya CL bölgesinde bir IgG'nin Fc bölgesinin CH2 bölgesine ait iki ilmekten alınan bir kurtarma reseptörü bağlama epitopunu içerecek şekilde değiştirilebilir.

Diğer düzenlemelerde Fc bölgesi, antikorun efektör fonksiyonlarını değiştirmek üzere en az bir amino asit kalıntısının farklı bir amino asit kalıntısı ile değiştirilmesi yoluyla değiştirilir. Örneğin amino asit kalıntılarından 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 ve 322 seçilen bir veya birkaç amino asit, antikor efektör liganda yönelik değiştirilmiş bir afiniteye sahip olacak ancak ana antikorum antijen bağlama yeteneğini muhafaza edecek şekilde farklı bir amino asit kalıntısı ile değiştirilebilir. Kendisine yönelik afinitenin değiştirildiği efektör ligand örneğin bir Fc reseptörü veya komplemanın C1 bileşeni olabilir. Bu yaklaşım, her ikisinin de Winter vd.'ye ait olduğu U.S. Pat. No. 5,624,821 ve 5,648,260'ta daha detaylı olarak açıklanır.

Bir başka örnekte amino asit kalıntılarından 329, 331 ve 322 seçilen bir veya birkaç amino asit, antikor değiştirilmiş C1q bağlama özelliğine ve/veya azalmış veya ortadan kaldırılmış komplemana bağımlı sitotoksisiteye (CDC) sahip olacak şekilde farklı bir amino asit kalıntısı ile değiştirilebilir. Bu yaklaşım, Idusogie et al. tarafından U.S. Pat. No. 6,194,551'de daha detaylı olarak açıklanır.

Bir diğer örnekte amino asit pozisyonları 231 ve 239'daki bir veya birkaç amino asit kalıntısı, bu şekilde antikorun komplemanı bağlama yeteneğini değiştirmek amacıyla değiştirilir. Bu yaklaşım, Bodmer et al. tarafından PCT Yayını WO 94/29351'de detaylı olarak açıklanır.

Bir başka örnekte Fc bölgesi, antikorun antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteye (ADCC) aracılık etme yeteneğini arttırmak ve/veya bir Fcγ reseptörüne yönelik antikorun afinitesini arttırmak üzere aşağıdaki pozisyonlarda bir veya birkaç amino asidin

modifiye edilmesi ile modifiye edilir: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 veya 439. Bu yaklaşım, Presta'ya ait PCT yayın WO 00/42072'de daha fazla açıklanır. Dahası, Fc gramer, Fc gama RII, Fc gamaRIII ve FcRn için insan IgGl'sindeki bağlanma bölgeleri eşleştirilmiş ve geliştirilmiş bağlanma ile varyantlar tarif edilmiştir (bakınız Shields, RL et al., (2001) J. Biol. Chem. 276: 6591-6604). 256, 290, 298, 333, 334 ve 339 pozisyonlarındaki spesifik mutasyonların FcyRIII'ye bağlanmayı iyileştirdiği gösterilmiştir. Ek olarak, aşağıdaki kombinasyon mutantlarının Fcgama.RIII bağlanmasını geliştirdiği gösterilmiştir: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A ve S298A/E333A/K334A.

Bir başka düzenlemede bir antikorun glikozilasyonu modifiye edilir. örneğin bir aglikozile antikor (*diğer bir deyişle* glikozilasyondan yoksun antikor) yapılabilir. Glikozilasyon, örneğin antijene yönelik antikorun afinitesini arttırmak üzere değiştirilebilir. Bu tür karbonhidrat modifikasyonları, örneğin antikor dizisi içerisinde glikozilasyonun bir veya birkaç bölgesinin değiştirilmesi ile elde edilebilir. Örneğin bir veya birkaç amino asit ornatımları yapılabilir. Böylece bu bölgedeki glikozilasyonu elimine etmek üzere bir veya birkaç değişken bölgesi glikozilasyon bölgesinin eliminasyonu ile sonuçlanan bir veya birkaç amino asit ornatımı yapılabilir. Bu tür aglikozilasyon, antikorun antijene yönelik afinitesini arttırabilir. Bu tür bir yaklaşım, Co vd.'ye ait U.S. Pat. No. 5,714,350 ve 6,350,861'de daha detaylı olarak açıklanır.

Ek veya alternatif olarak, azalmış miktarlarda fukozil kalıntılarına sahip bir hipofukozile antikor veya artmış iki parçaya bölen GlcNac yapılarına sahip bir antikor gibi değiştirilmiş türde bir glikozilasyona sahip bir antikor yapılabilir. Bu tür değiştirilmiş glikozilasyon örneklerinin, antikorların ADCC yeteneğini arttırdığı gösterilmiştir. Bu tür karbonhidrat modifikasyonları, örneğin değiştirilmiş glikozilasyon mekanizması ile bir konakçı hücrede antikorun ifade edilmesi ile elde edilebilir. Buluşun rekombinant antikorlarını ifade eden ve böylece değiştirilmiş glikozilasyona sahip bir antikoru üreten konakçı hücreler olarak değiştirilmiş glikozilasyon mekanizmasına sahip hücreler teknikte açıklanır. Örneğin, Ms704, Ms705 ve Ms709 hücre hatları fukosiltransferaz genini, FUT8'i (alfa (1,6) fukosiltransferazı) içermez, şöyle ki Ms704, Ms705 ve Ms709 hücre hatlarında eksprese edilen antikorlar karbonhidratlarda fukoz içermez. Ms704,

Ms705 ve Ms709 FUT8 .-/- hücre hatları, FUT8 geninin CHO/DG44 hücrelerinde iki yer değiştime vektörü kullanılarak hedeflenen bozulma ile oluşturulur (bakınız, U.S. Patent Yayın No. 20040110704 by Yamane et al. and Yamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol Bioeng 87:614-22). Başka bir örnekte, Hanai et al., EP 1,176,195 bir fukosil transferazı şifreleyen işlevsel olarak parçalanmış bir FUT8 genine sahip bir hücre hattını tarif eder, şöyle ki böyle bir hücre hattında eksprese edilen antikorlar alfa 1,6'ya bağlı enzimi azaltarak veya ortadan kaldırarak hipofuosilasyon sergilerler. Hanai et al. ayrıca antikorun Fc bölgesine bağlanan veya enzim aktivitesine sahip olmayan, örneğin sıçan miyelom hücre hattı YB2/0 (ATCC CRL 1662) N-asetilglukosamine fukoz eklemek için düşük enzim aktivitesine sahip hücre hatlarını tarif eder. Presta tarafından yayınlanan PCT Yayını WO 03/035835, Asn (297) ile bağlanmış karbonhidratlara fukoz bağlama kabiliyetine sahip olan ve aynı zamanda bu konakçı hücrede eksprese edilen antikorların hipofosilasyonu ile sonuçlanan, azalan bir CHO hücre hattını, Lec13 hücrelerini tarif eder (ayrıca bakınız Shields, R. L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740). Umana et al., tarafından PCT Yayını WO 99/54342. glikoprotein modifiye edici glikosil transferazları (örneğin beta (1,4)-N-asetilglukozaminiltransferaz III (GnTIII)) eksprese etmek için tasarlanan hücre hatlarını tarif eder, şöyle ki, tasarlanmış hücre hatlarında eksprese edilen antikorlar, antikorlar artan ADCC aktivitesi ile sonuçlanan artan GlcNac yapılarını arttırır (ayrıca bakınız Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17:176-180). Alternatif olarak, antikorun fukoz rezidüleri, bir fukosidaz enzimi kullanılarak parçalanabilir. Örneğin, fukosidaz alfa-L-fukosidaz, fukosil rezidülerini antikorlardan uzaklaştırır (Tarentino, A.L. et al. (1975) Biochem. 14: 5516-23).

Bu buluşta öngörülen antikorların bir başka modifikasyonu, pegilasyondur. Bir antikor, örneğin antikorun biyolojik (örneğin serum) yarılanma ömrünü arttırmak için pegilatlanabilir. Bir antikoru pegilatlamak için, antikor veya bunun fragmanı, tipik olarak, bir veya daha fazla PEG grubunun antikor veya antikor fragmanına bağlandığı koşullar altında, PEG'in reaktif bir esteri veya aldehit türevi gibi polietilen glikol (PEG) ile reaksiyona sokulur. Tercihen, pegilasyon, bir reaktif PEG molekülü (veya benzer bir reaktif suda çözünür polimer) ile bir asilasyon reaksiyonu veya bir alkilasyon reaksiyonu yoluyla gerçekleştirilir. Burada kullanılan "polietilen glikol" terimi, mono (C1-C10) alkoksi veya ariloksi-polietilen glikol veya polietilen glikol-maleimit gibi diğer proteinleri türetmek için kullanılan PEG formlarının herhangi birini kapsamayı amaçlar. Bazı uygulamalarda, pegilatlanacak antikor bir aglikosile edilmiş antikordur.

Pegilatlama proteinleri için yöntemler teknikte bilinir ve buluşa ait antikorlara uygulanabilir. Bakınız örneğin, EP 0 154 316 by Nishimura et al. and EP 0 401 384 by Ishikawa et al.

## ANTİKORLARI TASARLAMA YÖNTEMLERİ

Yukarıda tartışıldığı gibi, burada açıklanan VH ve VK dizilerine sahip olan anti-C1ORF32 antikorları, sırasıyla VH ve/veya VL dizilerini veya bunlara eklenmiş sabit bölgeleri değiştirerek yeni anti-C1ORF32 antikorları oluşturmak için kullanılabilir. Bu nedenle, buluşun bir başka yönünde, buluşa ait bir anti-C1ORF32 antikorunun yapısal özellikleri, buluşa ait antikorların, örneğin insan C1ORF32'ye bağlanma gibi en az bir işlevsel özelliğini koruyan yapısal olarak ilgili anti-C1ORF32 antikorları oluşturmak için kullanılır. Örneğin, bir C1ORF32 antikorunun bir veya daha fazla CDR bölgesi veya bunların mutasyonları, yukarıda tartışıldığı gibi buluşun ilave, rekombinant olarak tasarlanan anti-C1ORF32 antikorlarını oluşturmak için bilinen çerçeve bölgeleri ve/veya diğer CDR'ler ile rekombinant olarak birleştirilebilir. Diğer modifikasyon türleri, önceki bölümde açıklananları içerir. Tasarım yöntemi için başlangıç materyali, burada sağlanan VH ve/veya VK dizilerinden biri veya daha fazlası veya bunların bir veya daha fazla CDR bölgesidir. Tasarlanmış antikoru oluşturmak için, burada sağlanan VH ve/veya VK dizilerinden birine veya daha fazlasına veya bunun bir veya daha fazla CDR bölgesine sahip bir antikorun fiilen hazırlanması (diğer bir deyişle, bir protein olarak eksprese edilmesi) gerekmez. Aksine, dizilerdeki bilgiler, orijinal dizilerden türetilmiş bir "ikinci nesil" dizileri oluşturmak için başlangıç malzemesi olarak kullanılır ve daha sonra "ikinci nesil" diziler bir protein olarak hazırlanır ve eksprese edilir.

Standart moleküler biyoloji teknikleri, değiştirilmiş antikor dizisini hazırlamak ve ifade etmek üzere kullanılabilir.

Tercihen, değiştirilmiş antikor dizileri tarafından kodlanan antikor, sırasıyla anti-C1ORF32 antikorlarının burada sağlanan yöntemler ve dizilerle üretilen fonksiyonel özelliklerinden birini, bir kısmını veya tümünü tutan bir antikordur ve işlevsel özellikler arasında, belirli bir KD seviyesi veya daha düşük olan C1ORF32 antijenine bağlanma ve/veya B7 kostimülasyonunu modüle etme ve/veya C1ORF32 antijenini eksprese eden akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri gibi arzu edilen hedef hücrelere selektif olarak bağlanma bulunur.

Değiştirilmiş antikorların fonksiyonel özelliği, teknikte erişilebilir olan ve/veya burada açıklanan standart analizler kullanılarak değerlendirilebilir.

Buluşun tasarım antikorlarının bazı uygulamalarında, mutasyonlar, bir anti-C1ORF32 antikor kodlama dizisinin tamamı veya bir bölümü boyunca rastgele veya selektif bir şekilde dahil edilebilir ve ortaya çıkan modifiye antiC1ORF32 antikorları, bağlanma aktivitesi ve/veya arzu edilen diğer işlevsel özellikleri için taranabilir.

Mutasyon yöntemleri, teknikte açıklanmıştır. Örneğin Short'a ait PCT Yayın WO 02/092780, doygunluk mutagenezi, sentetik ligasyon birleşmesi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak antikor mutasyonlarının oluşturulması ve taranmasına yönelik yöntemleri açıklar. Alternatif olarak Lazar vd.'ye ait PCT Yayın WO 03/074679, antikorların fizikokimyasal özelliklerini optimize etmek üzere sayısal tarama yöntemlerini kullanma yöntemlerini açıklar.

**BULUŞUN ANTİKORLARINI KODLAYAN NÜKLEİK ASİT MOLEKÜLLERİ**

Tarifnamenın bir başka yönü, buluşa ait antikorları kodlayan nükleik asit molekülleri ile ilgilidir. Nükleik asitler tüm hücrede, bir hücre lizatında veya kısmen saflaştırılmış veya esas olarak saf bir formda bulunabilir. Bir nükleik asit, teknikte iyi bilinen alkalin/SDS işlemi, CsCl bantlama, kolon kromatografi, agaroz jel elektroforez de dahil olmak üzere, standart teknikler ile örneğin diğer hücresel nükleik asitler veya proteinler gibi, başka hücresel bileşenlerden veya kontaminantlardan saflaştırıldığında, "izole" veya "büyük oranda saf" olur. Bakınız, F. Ausubel, vd, ed. (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York. Tarifnamenın bir nükleik asidi, örneğin DNA veya RNA olabilir ve intronik diziler içerebilir veya içermeyebilir. Tercih edilen bir uygulamada, nükleik asit bir cDNA molekülüdür.

Tarifnamenin nükleik asitleri, standart moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak elde edilebilir. Hibridomlarla eksprese edilen antikorlar (örneğin, aşağıda tarif edildiği gibi insan immünoglobulin genlerini taşıyan transgenik farelerden hazırlanan hibridomlar) için, hibridom tarafından yapılan antikorun hafif ve ağır zincirlerini kodlayan cDNA'lar standart PCR amplifikasyonuyla veya cDNA klonlama teknikleriyle elde edilebilir.

İmmünoglobulin gen kütüphanesinden (örneğin faz görüntüleme teknikleri) elde edilen antikorlara yönelik olarak, antikor kodlayan nükleik asit kütüphaneden geri alınabilir.

VH ve VL bölümlerini kodlayan DNA parçaları elde edildiğinde, bu DNA parçaları, örneğin değişken bölgesine sahip genleri tam uzunlukta antikor zincirli genlere, Fab parçalı genlere veya scFv genine dönüştürmek üzere, standart rekombinant DNA teknikleri kullanılarak ayrıca işlenebilirler. Bu manipülasyonlarda, örneğin bir antikor sabit bölgesi veya esnek bağlayıcı gibi, VL- veya VH kodlayan DNA parçası, başka bir parçayı kodlayan DNA parçasına işlevsel olarak bağlanır.

Bu bağlamda kullanılan "işlevsel olarak bağlı" terimi ile, amino asit dizilerinin çatıda kalan iki DNA parçası tarafından kodlanacağı şekilde iki DNA parçasının birleştirilmesi kastedilir.

VH bölgesini kodlayan izole edilmiş DNA, VH-kodlayan DNA'nın ağır zincir sabit bölgelerini (CH1, CH2 ve CH3) kodlayan DNA molekülüne işlevsel olarak bağlanmasıyla, tam uzunlukta ağır zincirli gene dönüştürülebilir. İnsan ağır zincir sabit bilgeli genlerin dizileri teknikte bilinir (bakınız, örneğin Kabat, E. A., el al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) ve bu bölgeleri kapsayan DNA parçaları standart PCR amplifikasyonu ile elde edilebilirler. Ağır zincir sabit bölge, tercihen IgG1 veya IgG4 sabit bölgesi olmak üzere IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM veya IgD sabit bölgesi olabilir. Bir Fab parçası ağır zincir genine yönelik olarak VH-kodlayan DNA işlevsel olarak, sadece ağır zincir CH1 sabit bölgesini kodlayan DNA'ya bağlanabilir.

VL bölgesini kodlayan izole edilmiş DNA'lar, VL-kodlayan DNA'yı hafif zincir sabit bölgesini CL, kodlayan başka bir DNA molekülüne işlevsel olarak bağlayarak iki tam uzunlukta hafif zincirli bir gene (ve bir Fab hafif zincir genine) dönüştürülebilir. İnsan hafif zincir sabit bölgesinin dizileri teknikte bilinir (bakınız örneğin Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) ve bu bölgeleri kapsayan DNA parçaları, standart PCR amplifikasyonu ile elde edilebilirler. Hafif zincir sabit bölge, tercihen bir kappa sabit bölgesi olmak üzere, kappa veya lambda sabit bölgesi olabilir.

Bir scFv geni oluşturmak üzere, VH- ve VL-kodlayan DNA parçaları, örneğin amino asit dizisini $(Gly_4$ -$Ser)_3$ kodlayan gibi, esnek bir bağlayıcıyı kodlayan bir başka parçaya operatif olarak bağlanır ve böylece VH ve VL dizileri, bu VL ve VH dizileri esnek bağlayıcı aracılığıyla birleştirilmek üzere kesintisiz tek-zincirli protein olarak ifade edilebilir (bakınız örneğin Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554).

**Buluşun Anti-C1ORF32 Monoklonal Antikorlarının Üretimi**

Buluşun monoklonal antikorları (mAb'ler), örneğin Kohler ve Milstesin'in (1975) Nature 256:495) somatik hücre melezleştirme tekniği gibi klasik monoklonal antikor metodolojisi de dahil olmak üzere birçok teknik ile üretilebilirler. Temelde somatik hücre melezleme prosedürleri tercih edilmesine rağmen, örneğin B lenfositlerin viral veya onkojenik dönüşümü gibi, monoklonal antikor üretilmesine yönelik başka teknikler de kullanılabilir.

Hibrodomaları hazırlamaya yönelik tercih edilen bir hayvan sistemi mürin sistemidir. Farede hibridoma üretimi, çok iyi yerleşmiş bir prosedürdür. Füzyon için bağışıklık kazandırılmış splenositlerin izolasyonuna yönelik bağışıklık kazandırma protokolleri ve teknolojileri teknikte bilinir. Ayrıca füzyon parçaları (örneğin mürin miyelom hücreleri) ve füzyon prosedürleri de bilinir.

Mevcut buluşun kimerik veya insanlaştırılmış antikorları, yukarıda açıklanan şekilde hazırlanmış mürin monoklonal antikorunun dizisine dayanılarak hazırlanabilir. Ağır ve hafif zincir immünoglobulinleri kodlayan DNA, ilgili mürin hibridomadan elde edilebilir ve standart moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak mürin olmayan (örneğin insan) immünoglobulin dizileri içerecek şekilde tasarlanabilirler. Örneğin bir kimerik antikor üretmek üzere, mürin değişken bölgeleri teknikte bilinen yöntemler kullanılarak insan sabit bölgelerine bağlanabilirler (bakınız örneğin Cabilly vd.'ye ait U.S. Pat. No. 4,816,567). İnsanlaştırılmış bir antikor üretmek üzere, mürin CDR bölgeleri teknikte bilinen yöntemler kullanılarak insan yapısına yerleştirilebilir (bakınız, örneğin Winter'a ait U.S. Pat. No. 5,225,539 ve Queen vd.'ye ait U.S. Pat. No. 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 ve 6,180,370).

Tercih edilen bir uygulamada, buluşa ait antikorlar, insan monoklonal antikorlarıdır. VSIG1'e karşı yönlendirilen bu tür insan monoklonal antikorları, fare sisteminden ziyade insan immün sisteminin parçalarını taşıyan transgenik veya transkromozomik fareler kullanılarak üretilebilir. Bu transgenik ve transkromozomik fareler, burada sırasıyla HuMAb Mouse RTM ve KM Mouse RTM olarak adlandırılan fareleri içerir ve burada toplu olarak "insan Ig fareleri" olarak adlandırılır. HuMAb Fare TM (Medarex. Inc.), yeniden düzenlenmemiş insan ağırlığını (.mu. ve.gama) kappa hafif zinciri immüglobin dizilerini endojen.mu. ve kappa zincir lokuslarını inaktive eden hedeflenen mutasyonlarla ile birlikte kodlayan insan immünoglobülin gen asilleri içerir (bakınız örneğin, Lonberg et al., (1994) Nature 368 (6474): 856-859). Buna göre, fareler, fare IgM veya p.kappa'nın azaltılmış ekspresyonunu sergiler ve immünizasyona yanıt olarak, eklenen insan ağır ve hafif zincir transgenleri, yüksek afiniteli insan IgGkappa monoklonal üretmek için sınıf değiştirme ve somatik mutasyona uğrar (Lonberg, N. et al. (1994), supra; reviewed in Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg, N. and Huszar, D. (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93, ve Harding, F. and Lonberg, N. (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546). HuMab Mouse RTM'nin ve bu tür fareler tarafından taşınan genomik modifikasyonların hazırlanması ve kullanımı ayrıca Taylor, L. et al. (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen, J. et al. (1993) International Immunology 5:647-656; Tuaillon et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:3720-3724; Choi et al. (1993) Nature Genetics 4:117-123; Chen, J. et al. (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuaillon et al. (1994) J. Immunol. 152:2912-2920; Taylor, L. et al. (1994) International Immunology 6:579-591; ve Fishwild, D. et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851. bakınız ayrıca, U.S. Pat. No. 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; ve 5,770,429; all to Lonberg and Kay; U.S. Pat. No. 5,545,807 to Surani et al.; PCT Yayın no. WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884and WO 99/45962, all to Lonberg and Kay; ve PCT Yayın No. WO 01/14424 to Korman et al.'da açıklanmaktadır.

Bir başka düzenlemede buluşun insan antikorları, örneğin bir insan hafif zincir transkromozumu ve bir insan ağır zincir transgeni taşıyan bir fare gibi transgenler ve transkromozolar üzerinde insan immünoglobulin dizileri taşıyan fareler kullanılarak

yükseltilebilirler. Burada "KM fareleri TM" olarak adlandırılan bu tür fareler, Ishida et al., ait PCT Yayını WO 02/43478'de detaylı olarak tarif edilmiştir.

Yine, insan immünoglobulin genlerini eksprese eden alternatif transgenik hayvan sistemleri teknikte mevcuttur ve anti-VSIG1 antikorlarını yükseltmek için kullanılabilir. Örneğin, Xenomouse (Abgenix, Inc.) olarak adlandırılan alternatif bir transgenik sistem kullanılabilir; bu tür fareler, örneğin, Kucherlapati et al.'a ait US Pat. 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 ve 6,162,963'de açıklanmaktadır.

Ayrıca, insan immünoglobulin genlerini eksprese eden alternatif transkromozomik hayvan sistemleri teknikte mevcuttur ve buluşa ait ani-C1ORF32 antikorlarını yükseltmek için kullanılabilir. Örneğin, hem bir insan ağır zincir transkromozomunu hem de "TC fareleri" olarak adlandırılan bir insan hafif zincir transkromozomunu taşıyan fareler kullanılabilir; bu tür fareler Tomizuka et al. (2000) Proc. Natl. Acad Sci. ABD 97: 722-727'de açıklanmaktadır. Ayrıca, insan ağır ve hafif zincir transkromozomlarını taşıyan inekler, teknikte tarif edilmiştir (Kuroiwa et al., (2002) Nature Biotechnology 20: 889-894) ve anti-VSIGI antikorlarını yükseltmek için kullanılabilir.

Buluşa ait insan monoklonal antikorları, insan immünoglobülin genlerinin kütüphanelerinin taranması için faj gösterim yöntemleri kullanılarak da hazırlanabilir. İnsan antikorlarını izole etmek için bu faj gösterim yöntemleri, teknikte bilinmektedir. Örneğin bakınız: Ladner et al'a ait U.S. Pat. No. 5,223,409; 5,403,484; ve Dower et al'a ait 5,571,698; U.S. Pat. No. 5,427,908 ve 5,580,717; McCafferty et al'a ait U.S. Pat. No. 5,969,108 ve 6,172,197 ve Griffiths et al'a ait U.S. Pat. No. 5,885,793; 6,521,404; 6,544,73 1; 6,555,313; 6,582,915 and 6,593,081.

Buluşun insan monoklonal antikorları ayrıca, insan antikor yanıtının bağışıklık kazandırma işlemi üzerine üretilebileceği şekilde insan immün hücrelerinin yeniden oluşturulduğu SCID fareleri kullanılarak hazırlanabilirler. Bu tür fareler, örneğin Wilson vd.'ye ait U.S. Pat. No. 5,476,996 ve 5,698,767'de açıklanırlar.

**İNSAN IG FARE İMMÜNIZASYONU**

İnsan Ig fareleri, buluşun insan antikorlarını yükseltmek için kullanıldığında, bu tür fareler, Lonberg, N. et al. (1994) Nature 368(6474): 856-859; Fishwild, D. et al. (1996)

Nature Biotechnology 14: 845-851; ve PCT Yayın WO 98/24884 and WO 01/14424'te açıklandığı gibi, saflaştırılmış veya zenginleştirilmiş bir C1ORF32 antijeni ve/veya rekombinant C1ORF32 veya bir C1ORF32 füzyon proteini ile immünize edilebilir. Tercihen, birinci infüzyonda fareler 6-16 haftalık olacaktır. Örneğin, insan Ig farelerini intraperitonal olarak immünize etmek için saflaştırılmış veya rekombinant bir preparasyon (5-50.mu.g) C1ORF32 antijeni kullanılabilir.

Başkaları tarafından çeşitli antijenlerle yapılan önceki deneyimler, transgenik farelerin, başlangıçta tamamlanmış Freund adjuvanında antijen ile intraperitoneal (IP), ardından her hafta tamamlanmamış Freund adjuvanında antijenle birlikte antijen ile intraperitoneal olarak (IP) immünize edildiğinde tepki gösterdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, Freund'un dışındaki adjuvanların da etkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, adjuvanın yokluğunda bütün hücrelerin yüksek oranda immünojenik olduğu bulunmuştur. İmmün tepkisi, bağışıklık kazandırma protokolü boyunca, retroorbital kanamalarla elde edilen plazma numuneleriyle izlenebilir. Plazma ELISA ile taranabilir (aşağıda tarif edildiği gibi) ve füzyonlar için yeterli titre anti-C1ORF32 insan immünoglobülinli fareler kullanılabilir. Fareler, kurban edilmeden ve dalağın çıkarılmasından 3 gün önce antijen ile intravenöz olarak arttırılabilir. Her immünizasyon için 2-3 füzyon yapılması gerekebilir. 6 ila 24 fare tipik olarak her bir antijen için immünize edilir. Genellikle hem HCo7 hem de HCo12 suşları kullanılır. Ek olarak, hem HCo7 hem de HCo12 transgeninin iki farklı insan ağır zincir transgenine (HCo7/HCo 12) sahip olan tek bir fareye birleştirilebilir. Alternatif olarak veya ek olarak, KM Fare. RTM. suşu kullanılabilir.

**BULUŞUN İNSAN MONOKLONAL ANTİKORLARINI ÜRETEN HİBRİDOMLARIN ÜRETİMİ**

Buluşun insan monoklonal antikorlarını üreten hibridomalar oluşturmak üzere, immünize edilmiş farelerden splenositler ve/veya lenf düğümü hücreleri izole edilebilir ve örneğin bir fare miyelom hücre çizgisi gibi immortalize edilmiş uygun bir hücre çizgisine kaynaştırılabilir. Ortaya çıkan hibridomalar, antijen-spesifik antikorların üretimine yönelik olarak incelenebilirler. Örneğin immünize dilmiş bir fareden alınan splenik lenfositlerin tek hücre süspansiyonları, %50 PEG ile salgılama yapmayan fare miyelom hücre (ATCC, CRL 1580) P3X63-Ag8.653 sayısının altıda biri kadarıyla kaynaştırılabilir. Hücreler, düz tabanlı bir mikrotitre plakasında yaklaşık 2 x 10-5

seviyesinde kaplanır, ardından %20 fetal Klon Serumu, %18 "653" şartlandırılmış ortam, %5 origen (IGEN), 4 mM L -glutamin, 1 mM sodyum piruvat, 5 mM HEPES, 0.055 mM 2-merkaptoetanol, 50 birim/ml penisilin, 50 mg/ml streptomisin, 50 mg/ml gentamisin ve 1X HAT (Sigma; HAT, füzyondan 24 saat sonra ilave edilir) içeren selektif ortamda iki haftalık inkübasyon yapılır. Yaklaşık iki hafta sonra hücreler, HAT'nin HT ile yer değiştirdiği bir ortamda kültürlenebilir. Bireysel hücreler akabinde, insan monoklonal IgM ve IgG antikorlarına yönelik olarak ELISA ile incelenebilirler. Aşırı hibridoma üretiminin olması durumunda, ortam genellikle 10-14 gün sonra gözlemlenir. Hibridomaları salgılayan antikor, yeniden kalıplanabilir, izlenebilir ve insan IgG için olumlu olası durumunda, monoklonal antikorlar en az iki defa seyreltme işlemi kısıtlanarak alt klonlama işlemine tabi tutulabilirler. Stabil alt klonlar akabinde, karakterizasyon için doku kültürü ortamında küçük miktarlarda antikor oluşturmak üzere *in vitro* olarak kültürlenebilirler.

İnsan monoklonal antikorları saflaştırmak üzere, seçilmiş hibridomalar monoklonal antikor saflaştırma işlemine yönelik iki litrelik döner şişelerde büyütülebilirler. Üst fazlar, protein A-Sepharose (Pharmacia, Piscataway, N.J.) ile afinite kromatografisinden önce filtrelenebilirler ve konsantre edilebilirler. Ayrıştırılmış IgG, saflık elde etmek üzere jel elektroforezi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile kontrol edilebilir. Tampon solüsyon, PBS'nin içerisinde değiştirilebilir ve konsantrasyon 1.43'lük sönüm kat sayısı kullanılarak OD280 ile belirlenebilir. Monoklonal antikorlar, alikuotlara bölünebilir ve -80 derecede saklanabilir.

**BULUŞUN MONOKLONAL ANTİKORLARINI ÜRETEN TRANSFEKTOMALARIN ÜRETİMİ**

Buluşun antikorları ayrıca, örneğin teknikte olduğu gibi iyi bilinen (örneğin Morrison, S. (1985) Science 229:1202) gen transfeksiyonu yöntemleri ve rekombinant DNA tekniklerinin bir kombinasyonu kullanılarak bir konak hücre transfektomasının içerisinde üretilebilirler.

Örneğin antikorları veya bunların antikor parçalarını ifade etmek üzere, hafif ve ağır zincirleri tam uzunlukta veya kısmen kodlayan DNA'lar, standart moleküler biyoloji teknikleri (örneğin ilgili antikoru ifade eden bir hibridoma kullanılarak PCR amplifikasyonu veya cDNA klonlama işlemi) ile elde edilebilirler ve DNA'lar, genlerin

transkripsiyonel ve translasyon kontrol dizilerine işlevsel olarak bağlanacakları şekilde ifade vektörlerine yerleştirilebilirler. Bu bağlamda "işlevsel olarak bağlı" terimi ile antikor geninin, vektörün içerisindeki transkripsiyonel ve translasyonal kontrol dizilerinin, antikor geninin transkripsiyonunu ve translasyonunu düzenleme fonksiyonlarına hizmet edecekleri şekilde bir vektörün içerisine bağlanması anlamına gelir. İfade vektörü ve ifade kontrol dizileri, kullanılan ifade konak hücresi ile uyumlu olacak şekilde seçilir. Antikor hafif zincir geni, ayrı bir vektöre yerleştirilebilir veya daha tipik bir şekilde, her iki gen aynı ifade vektörünün içerisine konulur. Antikor genler, standart yöntemler (örneğin restriksiyon yerinin bulunmaması durumunda antikor gen parçası ve vektörü üzerindeki tamamlayıcı restriksiyon yerlerinin ligasyonu veya künt uç ligasyonu) ile ifade vektörünün içerisine yerleştirilirler. Burada tarif edilen antikorların hafif ve ağır zincir değişken bölgeleri, herhangi bir antikor izotipinin tam uzunluktaki antikor genlerini, hali hazırda arzu edilen izotipin ağır zincir sabit ve hafif zincir sabit bölgelerini kodlayan ekspresyon vektörlerine ekleyerek VH segment, vektör içindeki CH segmentlerine işlevsel olarak bağlancak ve VK segment, vektör içindeki CL segmentine işlevsel olarak bağlanacak şekilde kullanılabilir. Buna ek olarak veya alternatif olarak, rekombinant ifade vektörü, konak hücreden antikor zincirinin salgılanmasını kolaylaştıracak sinyal peptidi kodlayabilir. Antikor zinciri, sinyal peptidinin antikor zincir geninin amino ucuna çerçeve içine bağlanabileceği şekilde vektörün içerisine klonlanabilir. Sinyal peptidi, immünoglobulin sinyal peptidi veya heterolog sinyal peptidi (örneğin immünoglobulin olmayan proteinden bir sinyal peptidi) olabilir.

Antikor zinciri genlerine ek olarak, rekombinant ekspresyon vektörleri, bir konakçı hücrede antikor zinciri genlerinin ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici diziler taşır. "Düzenleyici dizi" terimi, antikor zinciri genlerinin transkripsiyonunu veya translasyonunu kontrol eden promotörleri, arttırıcıları ve diğer ekspresyon kontrol elemanlarını (örneğin, poliadenilasyon sinyalleri) içermeyi amaçlar. Bu tür düzenleyici diziler örneğin Goeddel'de (Gen Expression Technology. Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Kaliforniya. (1990)) açıklanmaktadır. Teknikte uzman kişiler tarafından, düzenleyici dizilerin seçimi de dahil olmak üzere ekspresyon vektörünün tasarımının, dönüştürülecek konakçı hücrenin seçimi, arzu edilen protein ekspresyonunun seviyesi, vb. gibi faktörlere bağlı olabileceği takdir edilecektir. Memeli konakçı hücre ekspresyonu için tercih edilen düzenleyici diziler, memeli hücrelerinde sitomegalovirüs (CMV), Simian Virüsü 40 (SV40), adenovirüs (mesela adenovirüsten türetilmiş arttırıcılar) majör geç promotör (AdMLP) ve polyoma gibi yüksek seviyelerde

protein ekspresyonunu yönlendiren viral elemanları içerir. Alternatif olarak, ubikuitin promotörü veya beta-globin promotörü gibi viral olmayan düzenleyici diziler kullanılabilir. Ayrıca, SV40 erken promotöründen dizileri ve insan T hücresi lösemi virüsü tip 1'in uzun terminal tekrarını içeren promoter sistemi (Takebe, Y. et al. (1988) Mol. Cell. Biol. 8: 466-472) gibi SR alfa gibi farklı kaynaklardan dizilerden oluşan düzenleyici elementler kullanılabilir.

Antikor zinciri genlerine ve düzenleyici dizilere ek olarak, rekombinant ekspresyon vektörleri, konakçı hücrelerde vektörün çoğalmasını düzenleyen diziler (örneğin, Çoğalmanın kökenleri) ve seçilebilir markör genleri gibi ilave diziler taşıyabilir. Seçilebilir markör geni, vektörün uygulandığı konak hücrelerin seçimini kolaylaştırır (bakınız örneğin tamamı Axel vd.'ye ait olan U.S. Pat. No'ları. 4,399,216, 4,634,665 ve 5,179,017). Örneğin tipik olarak seçilebilir bir markör geni, vektörün uygulanacağı konak hücrenin üzerinde G418, higromisin veya metotreksat gibi ilaçara karşı direnç kazandırır. Tercih edilen seçilebilir markör genler, dihidrofolat redüktaz (DHFR) genini (metotreksat seçimi/amplifikasyonu ile dhfr-konak hücrelerde kullanılmaya yönelik) ve neo geni (G418 seçimine yönelik) içerir.

Hafif ve ağır zincirlerin ifadesine yönelik olarak ağır ve hafif zincirleri kodlayan ifade vektörleri, standart yöntemler ile transfekte edilir. "Transfeksiyon" teriminin değişik formlarının, örneğin elektroporasyon, kalsiyum-fosfat presipitasyonu veya DEAE-dekstran transfeksiyonu ve benzeri gibi, prokaryotik veya ökaryotik konak hücrenin içerisine ekzojen DNA'nın uygulanmasına yönelik teknikte genellikle kullanılan çok çeşitli teknikleri kapsaması amaçlanır. Teorik olarak buluşun antikorlarını prokaryotik veya ökaryotik konak hücrelerde ifade etmek mümkün olmasına rağmen, antikorların ökaryotik hücrelerdeki ve daha çok tercih edildiği üzere memelilerin konak hücrelerindeki ifadesi en çok tercih edilendir, bunun nedeni, ökaryotik hücrelerin bu tür ökaryotik hücrelerin düzgün bir şekilde katlanmış ve immünolojik olarak aktif antikoru toplama ve salgılama olasılığı prokaryotik hücrelerden daha fazla olmasıdır. Antikor genlerinin prokaryotik ifadesinin, yüksek verimliliğe sahip aktif antikorların üretimine yönelik olarak etkisiz oldukları belirtilmiştir (Boss, M. A. ve Wood, C. R. (1985) Immunology Today 6:12-13).

Buluşun rekombinant antikorlarını ifade etmeye yönelik tercih edilen memeli konakçı hücreler, Çin Hamster Over (CHO hücreleri), (R. J. Kaufman ve P. A. Sharp (1982)

Mol. Biol. 159:601-621'de açıklanana benzer bir DHFR seçilebilir markör ile kullanılan Urlaub ve Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220'de açıklanmış dhfr-CHO hücreleri de dâhil olmak üzere), NSO miyelom hücrelerini, COS hücreleri ve SP2 hücrelerini içerir. Özellikle NSO miyelom hücreleri ile kullanılmaya yönelik olarak tercih edilen başka ifade sistemi WO 87/04462, WO 89/01036 ve EP 338,841'de açıklanan GS gen ifadesi sistemidir. Antikor genlerini kodlayan rekombinant ifade vektörlerinin, bir memelinin konak hücrelerine uygulanmaları durumunda antikorlar, daha çok tercihen konak hücrelerin üretildiği kültür ortamına antikorların salgılanmasına yönelik olarak veya konak hücrelerdeki antikorun ifadesine imkan sağlayacak yeterli sürede konak hücreleri kültürleyerek üretilirler. Antikorlar, standart protein saflaştırma yöntemleri kullanılarak kültür ortamında çıkarılabilirler.

**ANTİ22JENE BAĞLANAN ANTİKORUNUN KARAKTERİZASYONU**

Buluşa ait antikorlar, örneğin standart ELISA ile C1ORF32'ye bağlanma için test edilebilir. Kısaca, mikrotitre plakaları, saflaştırılmış C1ORF32 ile, PBS içerisinde 0.25 mu.g/ml'de kaplanır ve daha sonra PBS içerisinde %5 bovin serum albümini ile bloke edilir. Antikor seyretileri (örneğin, C1ORF32'den immünize edilmiş farelerden plazma seyretileri) her bir kuyucuğa eklenir ve 1-2 saat 37 °C'de inkübe edilir. Plakalar PBS/Tween ile yıkanır ve daha sonra sekonder reaktif ile inkübe edilir (örneğin, insan antikorları, 37 °C'de 1 saat boyunca alkalin fosfataza konjüge edilmiş bir keçi anti-insan IgG Fc spesifik poliklonal reaktif). Yıkandıktan sonra plakalar, pNPP substratı (1 mg/ml) ile geliştirildi ve 405-650 OD'de analiz edildi. Tercihen, en yüksek titreleri geliştiren fareler füzyonlar için kullanılacaktır.

Yukarıda tarif edildiği gibi bir ELISA analizi, C1ORF32 immünojeniyle pozitif reaktivite gösteren hibridomları taramak için de kullanılabilir. C1ORF32'ye yüksek avidite ile bağlanan hibridomlar alt klonlanır ve ayrıca karakterize edilir. Ana hücrelerin reaktivitesini koruyan her hibridomdan bir klon (ELISA ile), - 140 °C'de saklanan 5-10 flakon hücre bankası yapmak ve antikor saflaştırması için seçilebilir.

Anti-C1ORF32 antikorlarını saflaştırmak için, seçilen hibridomlar, monoklonal antikor saflaştırması için iki litrelik spinner şişelerinde büyütülebilir. Süpernatantlar, protein A-Sepharose (Pharmacia, Piscataway, N.J.) ile afinite kromatografisinden önce filtre edilebilir ve konsantre edilebilir. Elüte edilen IgG, saflığı sağlamak için jel elektroforezi

ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile kontrol edilebilir. Tampon çözeltisi PBS içinde değiştirilebilir ve konsantrasyon, 1.43 sönme katsayısı kullanılarak OD280 ile belirlenebilir. Monoklonal antikorlar alikotlanabilir ve -80 °C'de saklanabilir.

Seçilen anti-C1ORF32 monoklonal antikorlarının, benzersiz epitoplara bağlanıp bağlanmadığını belirlemek için, her bir antikor, ticari olarak temin edilebilir reaktifler (Pierce, Rockford, Ill.) kullanılarak biyotinile edilebilir. Etiketlenmemiş monoklonal antikorlar ve biyotinile edilmiş monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan rekabet çalışmaları, yukarıda tarif edildiği gibi C1ORF32 kaplı ELISA plakaları kullanılarak gerçekleştirilebilir. Biyotinile edilmiş mAb bağlanması, bir strep-avidin-alkalin fosfataz probu ile saptanabilir.

Saflaştırılmış antikorların izotipini belirlemek için, izotip ELISA'lar, belirli bir izotip antikorlarına spesifik reaktifler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Örneğin, bir insan monoklonal antikorunun izotipini belirlemek için, 4 °C'de gece boyunca 1 mu.g/ml anti-insan immünoglobülin ile kaplanabilir. %1 BSA ile bloke edildikten sonra, plakalar 1 mug/ml veya daha az test monoklonal antikoru veya saflaştırılmış izotip kontrolleri ile ortam sıcaklığında bir ila iki saat süre ile reaksiyona sokulur. Kuyucuklar daha sonra insan IgGl veya insan IgM spesifik alkalin fosfataz konjüge edilmiş problarla reaksiyona sokulabilir. Plakalar yukarıda açıklandığı gibi geliştirilir ve analiz edilir.

Anti-C1ORF32 insan IgG'leri, sırasıyla Western blot ile C1ORF32 antijeni ile reaktivite için test edilebilir. Kısaca, C1ORF32 antijeni hazırlanabilir ve sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezine tabi tutulabilir. Elektroforezden sonra, ayrılan antijenler nitroselüloz membranlara aktarılır, %10 fetal dana serumu ile bloke edilir ve test edilecek monoklonal antikorlarla problanır. İnsan IgG bağlanması, anti-insan IgG alkalin fosfataz kullanılarak saptanabilir ve BCIP/NBT substrat tabletleri ile geliştirilebilir (Sigma Chem. Co., St. Louis, Mo.).

**KONJUGATLAR VEYA İMMÜNOKONJUGATLAR**

Başka bir yönüyle, mevcut buluş, bir sitotoksin, bir ilaç (örneğin bir immünosupresan) veya bir radyotoksin gibi terapötik bir kısma konjuge edilmiş bir anti-C1ORF32 antikoru veya bunun bir fragmanını içeren immüno-konjügatları içerir. Bu gibi konjugatlar burada "immüno-konjügatlar" olarak adlandırılır. Bir veya daha fazla sitotoksin içeren

immünokonjugatlar, "immünotoksinler" olarak adlandırılır. Bir sitotoksin veya sitotoksik ajan, hücrelere zararlı (örneğin, öldüren) herhangi bir ajan içerir. Örnekler, taksol, sitokalasin B, gramisidin D, etidyum bromid, emetin, mitomisin, etoposid, tenoposid, vinkristin, vinblastin, kolkisin, doksorubisin, daunorubisin, dihidroksi antrasin dion, mitoksantron, mitramisin, aktinomisin D, 1-dehidrotestosteron, glukokortikoidler, prokain, tetrakain, lidokain, propranolol ve püromisin ve analoglar veya bunların homologlarını içerir. Terapötik ajanlar ayrıca, örnek olarak antimetabolitler (*örneğin* metotreksat, 6-merkaptopürin, 6-tioguanin, sitarabin, 5-florourasil dekarbazin), alkile edici ajanları (*örneğin* mekloretamin, tioepa klorambusil, melfalan, karmustin (BSNU) ve lomustin (CCNU), siklolotosfamid, busulfan, dibromomannitol, streptozotosin, mitomisin C ve cis-diklorodiamin platinyum (II) (DDP) sisplatin), antrasiklinleri (*örneğin* daunorubisin (önceden daunomisin) ve doksorubisin), antikorları (örneğin daktinomisin (önceden aktinomisin), bleomisin, mitramisin ve antramisin (AMC)) ve anti-mitotik ajanları (örneğin vinkristin ve vinblastin) içerir.

Buluşun bir antikoruna konjuge edilebilecek terapötik ajanların tercih edilen diğer örnekleri, duokarmisinleri, kalikeamisinleri, maytansinleri ve auristatinleri ve bunların derivelerini içerir. Kalikeamisin antikor konjugatının bir örneği, ticari olarak temin edilebilir (Mylotarg.TM.; Wyeth).

Sitoksinler, teknikte mevcut olan bağlama teknikleri kullanılarak buluşun antikorlarına konjuge edilebilirler. Bir sitotoksini bir antikora konjuge etmeye yönelik kullanılan bağlayıcı tiplerinin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, hidrazonlar, tiyoeterler, esterler, disülfidler ve peptit içeren bağlayıcılar içerir. Bağlayıcı, lizozomal parçalanma içerisinde düşük pH ile klevaja uygun olacak şekilde veya örneğin katepsinler (örneğin katespinler B, C, D) gibi tercihen tümör dokularında ifade edilen proteazlar da dâhil olmak üzere proteazlar yoluyla klevaja uygun olacak şekilde seçilebilir.

Terapötik ajanları antikorlara konjuge etmeye yönelik yöntem, bağlayıcı ve sitotoksin tipleri için ayrıca, Saito, G. et al. (2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55:199-215; Trail, P.A. et al. (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212; Allen, T.M. (2002) Nat. Rev. Cancer 2:750-763; Pastan, I. ve Kreitman, R. J. (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3:1089-1091; Senter, P.D. ve Springer, C.J. (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53:247-264'e bakınız.

Mevcut buluşun antikorları ayrıca, radyoimmünokonjugatlar olarak da anılan, sitotoksik radyofarmasötikler üretmek üzere bir radyoaktif izotopa konjuge edilebilirler. Tanı amaçlı veya terapötik olarak kullanım için antikorlara konjuge edilebilecek radyoaktif izotopların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, iyot 131, indiyum 111, itriyum 90 ve lutetium 177'yi içerir. Radyo-immünokonjügatların örnekleri, Zevalin™ (IDEC Pharmaceuticals) ve Bexxar™ (Corixa Pharmaceuticals) dahil olmak üzere ticari olarak temin edilebilir ve buluşa ait antikorları kullanarak radyoimmüno-konjügatları hazırlamak için benzer yöntemler kullanılabilir.

Buluşun antikor konjugatları, verilen biyolojik tepkiyi değiştirmek üzere kullanılabilirler ve ilaç kısmı, klasik kimyasal terapötik ajanlarla sınırlı olarak anlaşılmamalıdır. Örneğin ilaç kısmı, istenilen biyolojik aktiviteyi işleyen bir protein veya polipeptidi olabilir. Bu tür proteinler, abrin, risin A, psödomonas ekzotoksin veya difteri toksin gibi enzimatik olarak aktif bir toksin veya aktif bir parçasını; tümör nekroz faktörü veya interferon-.gamma gibi bir proteini; veya örneğin lenfokinler, interlökin-1 ("IL-1"), interlökin-2 ("IL-2"), interlökin-6 ("IL-6"), granülosit makrafaj koloni uyarıcı faktör ("GM-CSF"), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör ("G-CSF") veya diğer büyüme faktörleri gibi biyolojik tepkime düzenleyicilerini içerir.

Bu tür terapötik kısımları antikorlara konjuge etmeye yönelik teknikler iyi bilinmektedir, bakınız örneğin Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy içinde, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", Controlled Drug Delivery (2nd Ed.) içinde, Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications içinde, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy içinde, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985) ve Thorpe et al., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", Immunol. Rev., 62:119-58 (1982).

**BİSPESİFİK MOLEKÜLLER**

Başka bir yönüyle mevcut buluş, buluşa ait bir anti-C1ORF32 antikoru veya bunun bir fragmanını içeren bispesifik moleküllere sahiptir. Buluşa ait bir antikor veya bunun antijen bağlayıcı bölümleri, iki farklı bağlanma bölgesi veya hedef moleküle bağlanan en az bir bispesifik molekülü oluşturmak üzere başka bir işlevsel moleküle, örneğin başka bir peptit veya proteinden (örneğin bir reseptör için başka bir antikor veya ligand) türetilebilir veya bağlanabilir. Buluşun antikoru aslında ikiden fazla farklı bağlanma bölgesine ve/veya hedef moleküle bağlanan multispesifik moleküller üretmek için birden fazla başka işlevsel molekülden türetilebilir veya bağlanabilir; bu tür multispesifik moleküllerin burada kullanılan "bispesifik molekül" terimi ile kapsanması amaçlanmıştır. Buluşun bispesifik molekülünü üretmek üzere, buluşun bir antikoru örneğin başka bir antikor, antikor parçası, peptit veya bağlayıcı mimetik gibi bir veya daha fazla bağlama moleküllerine, bispesifik molekül ortaya çıkacak şekilde fonksiyonel olarak (örneğin kimyasal kuplaj, genetik füzyon, kovalent olamayan birleşme veya başka bir şekilde) bağlanabilir.

Buna göre mevcut buluş, C1ORF32 için en az bir birinci bağlama özgüllüğü ve ikinci bir hedef epitop için ikinci bir bağlama özgüllüğünü içeren bispesifik molekülleri içerir. Buluşun özel bir uygulamasında, ikinci hedef epitop bir Fc reseptörü, örneğin, insan Fc gama RI (CD64) veya bir insan Fc alfa reseptörüdür (CD89). Bu nedenle, buluş, hem Fc gama. R, Fc alfa R veya Fc epsilon R eksprese eden efektör hücrelerine (örneğin, monositler, makrofajlar veya polimorfonükleer hücreler (PMN'ler)) bağlanabilir hem de C1ORF32 eksprese eden hücreleri hedefleyebilir. Bu bispesifik moleküller, efektör hücreye hücreleri eksprese eden C1ORF32'yi hedefler ve örneğin bir C1ORF32 eksprese eden hücrelerin fagositozu, antikora bağlı hücreye bağlı sitotoksisite (ADCC), sitokin salınımı veya süperoksit anyonunun üretilmesi gibi Fc reseptörü aracılı efektör hücre aktivitelerini tetikler.

Bispesifik molekülün multispesifik olduğu buluşun bir uygulamasında, molekül ayrıca bir Fcy bağlama özgüllüğüne ve bir anti-6f bağlama özgüllüğüne ek olarak üçüncü bir bağlama özgüllüğü içerebilir. Bir uygulamada, üçüncü bağlanma özgüllüğü, sitotoksik aktiviteye katılan bir yüzey proteinine bağlanan ve böylece hedef hücreye karşı immün tepkisini artıran bir anti-arttırıcı faktör (EF) bölümü, örneğin bir moleküldür.

"Gelişim karşıtı faktör parçası" bir antikor, fonksiyonel antikor parçası veya örneğin bir antijen veya reseptör gibi söz konusu moleküle bağlanan ve sonunda $F_c$ reseptörüne

veya hedef hücre antijenine yönelik bağlanma determinantlarının etkisinde gelişim olması neden olan bir ligand olabilir. "Gelişim karşıtı faktör parçası", bir Fc reseptörüne veya hedef hücre antijenini bağlayabilir. Alternatif olarak, gelişim karşıtı faktör parçası, birinci ve ikinci bağlama özgünlüklerinin bağlandığı oluşumdan farklı bir oluşuma bağlanabilir. Örneğin gelişim karşıtı faktör parçası bir sitotoksik T-hücresini (örneğin CD2, CD3, CD8, CD28, CD4, CD40, ICAM-1 veya hedef hücreye karşı artırılmış bağışıklık tepkisi ile sonuçlanan başak bir bağışıklık hücresi yoluyla) bağlayabilir.

Bir uygulamada buluşa ait bispesifik moleküller, örneğin bir Fab, Fab', F(ab'), sub.2, Fv veya bir tek zincirli Fv dahil olmak üzere en az bir antikor veya bunun bir antikor fragmanını içeren bir bağlayıcı özgüllük içerir. Antikor ayrıca bir hafif zincir veya ağır zincir dimer veya Ladner et al. U.S. Pat. No. 4,946,778'de tarif edildiği gibi Fv veya tek zincirli bir yapı gibi herhangi bir minimal fragman olabilir.

Bir uygulamada, bir Fcy reseptörü için bağlanma özgüllüğü, bağlanması insan immünoglobulin G (IgG) tarafından bloke edilmeyen bir monoklonal antikor tarafından sağlanır. Burada kullanıldığı şekliyle "IgG reseptörü" terimi, kromozom 1 üzerinde bulunan sekiz.gama zincir genlerinden herhangi birine karşılık gelir. Bu genler, üç Fc.gama reseptör sınıfı halinde gruplandırılmış toplam oniki transmembran veya çözünür reseptör izoformunu kodlar: Fc gama R1 (CD64), Fc gama RII (CD32) ve Fc gama.RIII (CD 16). Tercih edilen bir uygulamada, Fc gama. reseptör, bir insan yüksek afiniteli Fc.gama RI'dir. İnsan Fc gamaRI, monomerik IgG'ye karşı yüksek afinite gösteren 72 kDa bir moleküldür (10 8-10 -9 M.-1).

Tercih edilen bazı anti-Fc gamalarının üretimi ve karakterizasyonu. monoklonal antikorlar Fanger et al. PCT Yayını WO 88/00052'de ve US Patent No. 4,954,617'de açıklanmaktadır. Bu antikorlar, Fc.gama reseptör bağlanma bölgesinden farklı bir bölgede Fc.gamaR1, FcyRII veya FcyRIII'nin bir epitopuna bağlanır ve dolayısıyla bağlanmaları, IgG'nin fizyolojik seviyeleri ile büyük ölçüde engellenmemektedir. Bu buluşta faydalı spesifik anti-Fc.gamaRI antikorları, mAb 22, mAb 32, mAb 44, mAb 62 ve mAb 197'dir. MAb 32 üreten hibridom, Amerikan Tür Kültür Koleksiyonundan ATCC Erişim No. HB9469'dan temin edilebilir. Diğer uygulamalarda, anti-Fcy reseptörü antikoru, beşerileştirilmiş bir monoklonal antikor 22 (H22) formudur. H22 antikorunun üretimi ve karakterizasyonu Graziano, R.F. et al. (1995) J. Immunol. 155 (10): 4996-5002 ve PCT Yayını WO 94/10332'de açıklanmaktadır. H22 antikoru üreten hücre

hattı, HAO22CLI ismi altında Amerikan Tür Kültür Koleksiyonunda depolanır ve erişim no. CRL 11177'dir.

Yine başka tercih edilen uygulamalarda, bir Fc reseptörü için bağlanma özgüllüğü bir insan IgA reseptörüne, örneğin bir Fc-alfa reseptörüne (Fc al.RI (CD89)) bağlanan bir antikorla sağlanır; tercihen insan immünoglobulin A (IgA) ile bloke edilmez. "IgA reseptörü" terimi, 19 kromozomu üzerine yerleştirilmiş bir alfa geninin (Fc alfa) gen ürününü içermeyi amaçlar. Bu genin, 55 ila 10 kDa'da birkaç alternatif olarak eklenmiş transmembran izoformunu kodladığı bilinmektedir.

Fc.alpha.RI (CD89), monositler/makrofajlar, eozinofilik ve nötrofilik granülositler üzerinde temel olarak eksprese edilir, ancak efektör olmayan hücre popülasyonları üzerinde ekprese edilmez. Fc alfa RI, hem IgA1 hem de IgA2 için orta afiniteye (yaklaşık 5X10-7 M-1) sahiptir; bu, G-CSF veya GM-CSF gibi sitokinlere maruz kalması üzerine artar (Morton, H. C. et al. (1996) Critical Reviews in Immunology 16:423-440). IgA ligandı bağlama alanı dışında FcRI'yı bağlayan A3, A59, A62 ve A77 olarak tanımlanan dört FcaRI'ya spesifik monoklonal antikor tarif edilmiştir (Monteiro, RC et al. (1992) J. Immunol. 148: 1764).

Fc. alfa. RI ve Fc gama. RI, buluşun bispesifik moleküllerinde kullanım için tercih edilen tetikleme reseptörleridir, çünkü bunlar (1) esas olarak immün efektör hücreler, örneğin monositler, PMN'ler, makrofajlar ve dendritik hücreler üzerinde ekprese edilir; (2) yüksek seviyelerde eksprese edilir (örneğin, hücre başına 5.000-100.000); (3) sitotoksik aktivitelerin aracılarıdır (örneğin, ADCC, fagositoz); (4) self-antijenleri de içeren antijenlerin kendilerini hedefleyen geliştirilmiş antijen sunumuna aracılık eder.

İnsan monoklonal antikorlar tercih edilirken, bispesifik moleküllerde kullanılan diğer moleküller mürin, kimerik ve insanlaştırılmış monoklonal antikorlardır.

Mevcut buluşun bispesifik molekülleri, teknikte bilinen yöntemleri kullanarak, örneğin anti-FcR ve antiC1ORF32 bağlama özelliklerini oluşturan bileşik bağlama spesifikasyonlarının konjüge edilmesiyle hazırlanabilir. Örneğin, bispesifik molekülün her bağlanma özgüllüğü ayrı olarak üretilebilir ve daha sonra birbirine bağlanabilir. Bağlanma özellikleri proteinler veya peptitler olduğunda, kovalent konjügasyon için çeşitli bağlama veya çapraz bağlama maddeleri kullanılabilir. Çapraz bağlama

maddelerinin örnekleri arasında protein A, karbodiimid, N-süksinimidil-S-asetil-tiyoasetat (SATA), 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB), o-fenilenedimaleimit (oPDM), N-süksinimidil-3-(2-piridilditio)propiyonat (SPDP) ve sülfosüksinimidil 4-(N-maleimidometil) siklohaksan-1-karboksilat (sulfo-SMCC) bulunur (bakınız örneğin, Karpovsky et al. (1984) J. Exp. Med. 160:1686; Liu, M A et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648). Diğer yöntemler Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan et al. (1985) Science 229:81-83), and Glennie et al. (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375)'da açıklananlardır. Tercih edilen konjugasyon ajanları, her ikisi de Pierce Chemical Co.'dan (Rockford, 111.) temin edilebilen SATA ve sulfo-SMCC'dir.

Bağlama özgünlükleri antikorlar olduğunda, iki ağır zincirin C-ucu menteşe bölgelerinin sülfhidril bağlanması yoluyla konjuge edilebilirler. Özelikle tercih edilen bir düzenlemede menteşe bölgesi, konjugasyon öncesinde, tercihen bir olmak üzere sülfhidril kalıntıların tek sayılarını içerecek şekilde modifiye edilir.

Alternatif olarak, her iki bağlama özgüllüğü aynı vektörde kodlanabilir ve aynı konak hücrede eksprese edilebilir ve birleştirilebilir. Bu yöntem, bispesifik molekülün bir mAbXmAb, mAbXFab, FabXF(ab')2 veya ligandXFab füzyon proteini olduğu durumlarda özellikle faydalıdır. Buluşa ait bir bispesifik molekül, bir tek zincirli antikor ve bir bağlayıcı determinant içeren tek bir zincir molekülü veya iki bağlayıcı determinant içeren bir tek zincirli bispesifik molekül olabilir. Bispesifik moleküller, en az iki tek zincir molekülü içerebilir. Bispesifik moleküllerin hazırlanmasına yönelik yöntemler örneğin U.S. Pat. No. 5,260,203; U.S. Pat. No. 5,455,030; U.S. Pat. No. 4,881,175; U.S. Pat. No. 5,132,405; U.S. Pat. No. 5,091,513; U.S. Pat. No. 5,476,786; U.S. Pat. No. 5,013,653; U.S. Pat. No. 5,258,498; ve U.S. Pat. No. 5,482,858'de açıklanmaktadır.

Bispesifik moleküllerin spesifik hedeflerine bağlanmaları, örneğin enzime bağlı bağışıklık analizi (ELISA), radyoimmünoanaliz (RIA), FACS analizi, biyoanaliz (*örneğin* büyüme inhibisyonu) veya Western Blot analizi gibi analizlerle doğrulanabilir. Bu analizlerin her biri genellikle, ilgili komplekse özgü işaretlenmiş bir reaktif (örneğin bir antikor) kullanarak özellikle ilgili protein-antikor komplekslerinin varlığını saptarlar. Örneğin FcR-antikor kompleksleri, antikor-FcR komplekslerini tanıyan ve spesifik olarak bunlara bağlanan enzime bağlı bir antikor veya antikor parçası kullanılarak saptanabilirler. Alternatif olarak kompleksler, başka birçok immünoanaliz kullanılarak saptanabilirler. Örneğin bir antikor radyoaktif olarak işaretlenebilir ve

radyoimmünoanaliz (RIA) kullanılabilir (bakınız, örneğin Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, Mart 1986). Radyoaktif izotop, bir gama sayacı veya bir sintilasyon sayacı veya otoradyografi kullanımı gibi yollarla saptanabilir.

**FARMASÖTİK BİLEŞİMLER**

Başka bir yönüyle, mevcut buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile birlikte formüle edilmiş, mevcut buluşun bir veya bir monoklonal antikor kombinasyonunu veya bunun antijen bağlayıcı bölümlerini içeren bir bileşim, örneğin bir farmasötik bileşim sunar. Bu tür bileşimler, bir veya bir (örneğin, iki veya daha fazla farklı) antikorun kombinasyonunu veya buluşa ait immüno-konjügatları veya bispesifik moleküllerini içerebilir. Örneğin, buluşun bir farmasötik bileşimi, hedef antijen üzerindeki farklı epitoplara bağlanan veya tamamlayıcı aktivitelere sahip olan antikorların (veya immüno-konjügatlar veya bispesifiklerin) bir kombinasyonunu içerebilir.

Dolayısıyla, mevcut buluş, mevcut buluşa göre terapötik olarak etkili bir miktarda terapötik ajan içeren bir farmasötik bileşime sahiptir.

Mevcut buluşa göre farmasötik bileşim ayrıca tercihen, katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut lenfositik dahil olmak üzere bunlarla sınırlı olmayan kanserler, miyeloid lösemi, kronik miyelojen lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil olmak üzere bunlarla sınırlı olmayan hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer kemik, cilt, pankreas, beyin kanserlerinin tedavisi için kullanılır ve burada kanser, metastatik olmayan, invaziv veya metastatik olabilir.

"Tedavi", hem terapötik tedaviye hem de profilaktik veya önleyici önlemlere karşılık gelir. Tedaviye gereksinim duyanlar, halihazırda bozukluğa sahip olanları ve bozukluğun önleneceği hastaları da içerir. Bu nedenle, burada tedavi edilecek olan memelinin, bozukluğa sahip olduğu tanılanmış olabilir veya bozukluğa yatkın olabilir veya duyarlı olabilir. Tedavi amacıyla "memeli", insanlar, ev hayvanları ve çiftlik hayvanları ve hayvanat bahçesi, spor hayvanları veya köpekler, atlar, kediler, inekler,

vb. gibi evcil hayvanlar dahil olmak üzere bir memeli olarak sınıflandırılan herhangi bir hayvanı belirtir. Tercihen, memeli bir insandır.

"Terapötik olarak etkili miktar" terimi, bu buluşa uygun bir memelideki bir hastalığı veya rahatsızlığı tedavi etmede etkili olan bir ajan miktarını belirtir.

Mevcut buluşa ait terapötik ajanlar, deneğe tek başına veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile karıştırıldıkları farmasötik bir bileşimin bir bölümü olarak sağlanabilir.

Buluşun farmasötik bileşimleri ayrıca kombinasyon terapisinde, diğer bir deyişle diğer ajanlarla kombine edilerek de uygulanabilir. Örneğin, kombinasyon terapisi, bir anti-C1ORF32 antikoru veya C1ORF32 antijeninin ektodomenini içeren bir çözünür polipeptid konjugatı veya bir peptid, ribozim, siRNA veya başka bir küçük molekülü içeren mevcut buluşa göre bir C1ORF32 modüle edici ajan veya en az bir terapötik veya immün modülatör ajan ile kombine edilebilen C1ORF32'yi bağlayan başka bir ilaç içerebilir. Kombinasyon terapisinde kullanılabilecek terapötik ajanların örnekleri, buluşun antikorlarının kullanımları bölümünde aşağıda daha detaylı olarak tarif edilmiştir.

Burada kullanıldığı üzere, “farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı” ifadesi, her türlü tüm solventleri, dispersiyon ortamını, kaplamaları, antibakteriyel ve antifungal ajanları, fizyolojik olarak uyumlu izotonik, absorpsiyon erteleme ajanlarını ve benzerini içerir. Tercihen taşıyıcı, intravenöz, intramüsküler, subkütanoz, parenteral, spinal veya epidermal (örneğin enjeksiyon veya infüzyon ile) uygulamaya uyumludur. Uygulama yoluna bağlı olarak, örneğin antikor, immünokonjugat veya bispesifik molekül gibi bir aktif bileşen, asit olaylarından ve bileşiği inaktive edebilecek diğer doğal koşullardan bileşiği korumak üzere bir materyalde kaplanabilir. Buluşun farmasötik bileşimleri, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar içerebilir. “Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz” ifadesi, ana bileşiğin istenilen biyolojik aktivitesini barındıran ve istenmeyen herhangi bir toksikolojik etkiyi (bakınız, örneğin Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19) vermeyen bir tuza refere eder. Bu tür tuzların örnekleri, ilave asit tuzlarını ve ilave baz tuzlarını içerir. İlave asit tuzları, alifatik mono- ve dikarboksilik asitler, fenil-ornatılmış alkanoik asitler, hidroksi alkanoik asitler, aromatik asitler, alifatik, aromatik sülfonik asitler ve benzeri gibi toksik olmayan organik asitlerin yanı sıra

hidroklorik, nitrik, fosforik, sülfürik, hidrobromik, hidroiyodik, fosforlu ve benzeri gibi toksik olmayan inorganik asitlerden derive edilmiş olanları içerir. İlave baz tuzları, N,N'-dibenziletilendiamin, N-metilglukamin, kloroprokain, kolin, dietanolamin, etilendiamin, prokain ve benzeri gibi toksik olmayan organik aminlerden derive edilenlerin yanı sıra sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum gibi toprak alkali metallerden derive edilenleri içerir.

Buluşun farmasötik bileşimi ayrıca, farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidan içerebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidan örnekleri şunları içerir: (1) askorbik asit, sistein hidroklorid, sodyum bisülfat, sodyum metabisülfit, sodyum sülfit ve benzeri gibi suda çözünebilir antioksidanlar; (2) askorbil palmitat, bütillenmiş hidroksianiso (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), lesitin, propil gallat, alfa-tokoferol ve benzeri gibi yağda çözünebilir antioksidanlar; ve (3) sitrik asit, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), sorbitol, tartarik asit, fosforik ve benzeri gibi metal şelatlama ajanları.

Buluşun farmasötik bir bileşimi ayrıca farmasötik olarak kabul edilebilir bir anti-oksidan içerebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidanların örnekleri aşağıdakileri içerir: (1) askorbik asit, sistein hidroklorür, sodyum bisülfat, sodyum metabisülfit, sodyum sülfit ve benzerleri gibi suda çözünür antioksidanlar; (2) askorbil palmitat, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitolüen (BHT), lesitin, propil gallat, alfa-tokoferol ve benzerleri gibi yağda çözünen antioksidanlar; ve (3) sitrik asit, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), sorbitol, tartarik asit, fosforik asit ve benzeri gibi metal şelatlama maddeleri. Buluşun farmasötik bileşiminde kullanılabilecek uygun aköz ve aköz olmayan taşıyıcı örnekleri, su, etanol, polioller (örneğin gliserol, propilen glikol, polietilen glikol ve benzeri) ve uygun karışımlarını, zeytinyağı gibi bitkisel yağları ve etil oleat gibi enjekte edilebilir organik esterleri içerir. Uygun akışkanlık, örneğin lesitin gibi kaplama materyalleri ile, dispersiyonların oluşması durumunda gerekli partikül büyüklüğünün sağlanmasıyla ve sürfaktanların kullanımı ile sağlanabilir.

Bu bileşimler ayrıca, koruyucular, ıslatma ajanları, emülsifiye edici ajanlar ve dağıtma ajanları gibi adjuvanları içerebilirler. Mikroorganizmaların varlığının korunması, *yukarıda geçen*, sterilizasyon prosedürleri ile ve örneğin paraben, klorobütanol, fenol sorbik asit ve benzeri gibi çeşitli antibakteriyel ve antifungal ajanların inklüzyonu ile sağlanabilir. Ayrıca, bileşiklerin içerisinde şeker ve sodyum klorid gibi izotonik ajanların

dâhil edilmesi istenen bir durumdur. Bununla birlikte, enjekte edilebilir farmasötik formun uzatılmış absorpsiyonu, alüminyum monostearat ve jelatin gibi absorpsiyonu geciktiren inklüzyon ajanlarını beraberinde getirebilir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, steril enjekte edilebilir solüsyonların ve dispersiyonun ekstamporane hazırlanışına yönelik steril aköz solüsyonları veya dispersiyonları ve steril tozları içerir. Bu tür ortam ve araçların farmasötik olarak aktif maddelere yönelik olarak kullanılması teknikte bilinir. Herhangi bir geleneksel ortamın veya ajanın aktif içerik ile uyumsuz olması durumu dışında, bunların buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanımı ön görülür. Ayrıca, destekleyici aktif bileşikler de bileşimlere dahil edilebilir.

Terapötik ajanlar tipik olarak, steril ve üretim ve depolama koşulları altında stabil olmak zorundadırlar. Bileşim, solüsyon, mikroemülsiyon, lipozom veya yüksek ilaç konsantrasyonuna uygun olarak düzenlenmiş başka bir yapıda formüle edilebilir. Taşıyıcı bir solvent veya örneğin su, etanol, poliol (örneğin gliserol, propilen glikol, sıvı polietilen glikol ve benzeri) ve bunların uygun karışımlarını içeren dispersiyon ortamı olabilir. Uygun akışkanlık, örneğin lisitin gibi bir kaplama materyalinin kullanımı ile, dispersiyonların oluşması durumunda gerekli partikül büyüklüğünün sağlanmasıyla ve sürfaktanların kullanımı ile sağlanabilir. Birçok durumda bileşimlerin, örneğin şekerler, mannitol, sorbitol veya sodyum klorid gibi polialkoller gibi izotonik ajanları içermesi tercih edilir. Enjekte edilebilir farmasötik formun uzatılmış absorpsiyonu, alüminyum monostearat ve jelatin gibi absorpsiyonu geciktiren inklüzyon ajanlarını beraberinde getirebilir. Steril enjekte edilebilir solüsyonlar, sterilizasyon mikrofiltrasyon işleminin takip ettiği gerektiği şekilde yukarıda listelenmiş bir içerik veya bunların kombinasyonları ile uygun bir solvente içerisinde gereken miktarda aktif bileşeni birleştirerek hazırlanabilir akabinde sterilizasyon mikrofiltrasyon işlemi gerçekleştirilir. Dispersiyonlar genellikle, aktif bileşeni, ana dispersiyon ortamını ve yukarıda listelenenlerden gerekli diğer bileşenleri içerenleri içeren bir steril araca katarak hazırlanırlar. Steril enjekte edilebilir solüsyonların hazırlanmasına yönelik steril tozların olması durumunda, tercih edilen hazırlama yöntemleri, vakum ile kurutma ve herhangi bir istenilen önceden steril-filtrelenmiş solüsyonundan herhangi bir ek bileşene ek olarak aktif bileşenin bir tozunu veren dondurarak kurutma (liyofilizasyon) işlemleridir.

Steril enjekte edilebilir çözeltiler, aktif bileşiği, arzu edilen miktarda yukarıda belirtilen

bileşenlerin bir kombinasyonu ile veya uygun bir çözücünün içine uygun bir miktarda, ardından sterilizasyon mikro filtrasyon yapılacak şekilde dahil etmek suretiyle hazırlanabilir. Genel olarak, dispersiyonlar aktif bileşik bir bazik dispersiyon ortamı ve yukarıda sayılanlardan gerekli diğer bileşenler içeren steril bir vehiküle dahil edilerek hazırlanır. Steril enjekte edilebilir çözeltilerin hazırlanması için steril tozlar söz konusu olduğunda, tercih edilen hazırlama yöntemleri, aktif içeriğin bir tozunu artı daha önce steril olarak filtrelenmiş bir çözeltiden arzu edilen herhangi bir ilave içeriği veren vakumlu kurutma ve dondurularak kurutmadır (liyofilizasyon) .

Tek dozajlık bir form oluşturmak üzere bir taşıyıcı materyal ile kombine edilebilecek aktif bileşenin miktarı, tedavi edilen özneye ve özel bir uygulama moduna bağlı olarak değişecektir. Tek dozajlık bir form oluşturmak üzere bir taşıyıcı materyal ile kombine edilebilecek aktif bileşenin miktarı genellikle, terapötik etki yaratacak bir bileşimin miktarı kadardır. Genellikle yüzde yüzlük bir değerin dışında bu miktar, tercihen bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile kombinasyon halindeki aktif bileşen, yaklaşık yüzde 0.1 ila yaklaşık yüzde 70 arasında, daha da çok tercihen yaklaşık yüzde 1 ila yaklaşık yüzde 30 arasında olmak üzere aktif bileşenin yaklaşık yüzde 0.01 ila yaklaşık yüzde doksan dokuzu arasında değişecektir.

Dozaj rejimleri, istenilen optimum yanıtı (örneğin bir terapötik yanıt) sağlayacak şekilde ayarlanır. Örneğin tek bir kapsül uygulanabilir, zamanla bölünmüş birkaç doz halinde uygulanabilir veya doz, orantılı olarak azaltılabilir veya terapötik durumunun aciliyet durumları ile belirtildiği şekilde artırılabilir. Özellikle, uygulama kolaylığı ve dozajın değişmezliği açısından parenteral bileşimlerin dozaj birimi formunda formüle edilmesi avantajlıdır. Burada kullanıldığı üzere dozaj birimi formu, tedavi edilecek öznelerin bölünmez dozajlarının fiziksel olarak ayrılmasına refere eder; her bir birim, gerekli farmasötik taşıyıcı ile bağlantılı olarak istenilen terapötik etkiyi oluşturmak üzere aktif bileşenin önceden belirlenmiş bir miktarını içerir. Buluşun dozaj birimi formlarına yönelik spesifikasyon, (a) elde edilecek aktif bileşiğin ve özel terapötik etkinin özgün özellikleri ve (b) bireylerde sensitivitenin tedavisine yönelik bu tür bir aktif bileşenin bileştirme doğasından gelen kısıtlamalar yoluyla belirlenir ve direkt olarak bunlara bağlıdır.

Antikorun uygulanmasına yönelik dozajlar, daha genel olarak konakçı vücudun 0.01'i ila 5 mg/kg'ı arasında olmak üzere, yaklaşık 0.0001 ila 100 mg/kg arasında değişir.

Örnek olarak dozajlar, 0.3 mg/kg vücut ağırlığı, 1mg/kg vücut ağırlığı, 3 mg/kg vücut ağırlığı, 5mg/kg vücut ağırlığı veya 10 mg/kg vücut ağırlığı veya 1-10 mg/kg aralığında olabilir. Örnek bir tedavi rejimi, hafta bir, her iki hafta bir, her üç hafta bir, her dört haftada bir, ayda bir, her üç ayda veya üç ila 6 ayda bir uygulamayı gerektirir. Bir anti-VSIGI antikoru için tercih edilen dozaj rejimleri, intravenöz uygulama yoluyla 1 mg/kg vücut ağırlığı veya 3 mg/kg vücut ağırlığı içerir; antikor, aşağıdaki dozaj programlarından birini kullanarak verilir: (i) altı doz için dört haftada bir, sonra her üç ayda bir; (ii) üç haftada bir; (iii) 3 mg/kg vücut ağırlığı bir kez, ardından her üç haftada bir 1 mg/kg vücut ağırlığı.

Bazı yöntemlerde, farklı bağlama özgünlüğüne sahip iki veya daha fazla monoklonal antikor aynı anda uygulanır bu durumda uygulanan her bir antikorun dozajı belirtilen aralıklara denk gelir. Antikor genellikle, birçok durumda uygulanır. Tekli dozajlar arasındaki aralıklar, örneğin haftalık aylık, üç aylık veya yıllık olabilir. Aralıklar ayrıca, hastadaki hedef antijene antikorun kan seviyelerinin ayarlanmasıyla belirtildiği şekilde düzensiz de olabilir. Bazı yöntemlerde dozaj, yaklaşık 1-1000 mug/ml ve bazı yöntemlerde yaklaşık 25-300. mu.g/ml plazma antikoru konsantrasyonuna ulaşmak için ayarlanır.

Alternatif olarak antikor, sürekli salınımlı formülasyon olarak uygulanabilir, bu durumda daha seyrek bir uygulama gerekir. Dozaj ve sıklık, antikorun hastaki yarı ömrüne bağlı olarak değişir. Genellikle insan antikorlar, en uzun ömrü gösterirler, bunu akabinde insanlaştırılmış antikorlar, kimerik antikorlar ve insan olmayan antikorlar takip eder. Uygulama dozajı ve sıklığı, tedavinin profilaktik mi yoksa terapötik mi olduğuna bağlı olarak değişir. Profilaktik uygulamalarda, uzun bir süre boyunca nispeten sık olmayan aralıklarda oldukça düşük bir dozaj uygulanır. Bazı hastalar, yaşamlarının geri kalan kısmında tedaviyi almaya devam ederler. Terapötik uygulamalarda bazen hastalık azaltılana veya sonlanana kadar veya tercihen hasta hastalık semptomunun kısmi veya tam bir iyileşmesini gösterene kadar, nispeten kısa aralıklarda oldukça yüksek bir dozaj gerekir. Bundan sonra hastaya profilaktik bir rejim uygulanabilir.

Buluşun farmasötik bileşimlerindeki aktif bileşenin gerçek dozaj seviyeleri, hastaya zehirli olmayacak şekilde, belirli bir hastaya, bileşime ve uygulama moduna yönelik olarak istenilen terapötik tepkiyi elde etmek üzere etkili olan aktif bileşenin bir miktarını elde etmek için çeşitlendirilebilir. Seçilen dozaj seviyesi, mevcut buluşun uygulanan

belirli bileşimleri veya esteri, tuzu veya amidi, uygulama yolu, uygulama zamanı, uygulanan belirli bir bileşiğin atılım oranı, tedavi süresi, kullanılan özel bileşimlerle kombinasyon halinde kullanılan diğer ilaçlar, bileşimler ve/veya materyaller, tedavi edilen hastanın yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, durumu, genel sağlığı ve tıbbi tekniklerde iyi bilinen benzer durumlar da dahil olmak üzere pek çok farmakokinetik faktöre bağlı olacaktır.

Buluşa ait anti-C1ORF32 antikorunun "terapötik olarak etkili bir dozu", tercihen hastalık semptomlarının şiddetinde bir azalma, hastalık semptomsuz sürelerin sıklığında ve süresinde bir artış, yaşam süresinde bir artış, hastalık remisyonunda bir artış veya hastalık rahatsızlığından dolayı bozulma veya sakatlığın önlenmesine neden olur. Örneğin, C1ORF32 pozitif tümörlerin, örneğin, akciğer tümörlerinin, yumurtalık tümörlerinin ve kolon tümörlerinin tedavisi için, "terapötik olarak etkili bir dozaj", tercihen hücre büyümesini veya tümör büyümesini, tedavi edilmemiş deneklere göre, en az yaklaşık %20, daha tercihen en az yaklaşık %40, daha da tercihen en az yaklaşık %60 ve hatta daha da tercihen en az yaklaşık %80 oranında inhibe eder. Bir bileşiğin tümör büyümesini inhibe etme kabiliyeti, insan tümörlerinde etkinliği öngören bir hayvan model sisteminde değerlendirilebilir. Alternatif olarak, bir bileşimin bu özelliği, bileşimin inhibe etme kabiliyetini, bu alanda uzman doktorun bildiği testlerle in vitro inhibe etme kabiliyetini inceleyerek değerlendirilebilir. Terapötik bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarı bir denekte tümör boyutunu küçültebilir veya semptomları hafifletebilir. Teknikte sıradan uzmanlığa sahip bir kişi, deneğin büyüklüğü, deneğin semptomlarının şiddeti ve seçilen özel bileşim veya uygulama yolu gibi faktörlere dayanarak bu miktarları belirleyebilir.

Mevcut buluşun bir bileşimi, teknikte bilinen birçok yöntemin biri veya daha fazlası kullanılarak bir veya daha fazla uygulama yolu vasıtasıyla uygulanabilir. Teknikte uzman bir kişi, uygulama yolunun ve/veya modunun istenilen sonuçlara bağlı olarak değişeceğini bilecektir. Buluşun antikorlarına yönelik tercihe edilen uygulama yolları, intravenöz, intramüsküler, intradermal, intraperitoneal, subkütanoz, spinal veya örneğin enjeksiyon veya infüzyon gibi diğer parenteral uygulama yollarını kapsar. Burada kullanıldığı üzere “parenteral uygulama” ifadesi, genellikle enjeksiyon ile olmak üzere enteral ve topikal uygulamadan başka uygulama modları anlamına gelir ve bunlarla sınırlı olmaksızın, intravenöz, intramüsküler, intraarteriyel, intratekal, intrakapsüler, intraorbital, intrakardiyal, intradermal, intraperitoneal, transtrakeal, subkütanoz,

subkütiküler, intraartiküler, subkapsüler, subaraknoid, intraspinal, epidural ve intrasternal enjeksiyon ve infüzyon uygulama modlarını içerir.

Alternatif olarak, bir antikor veya bir C1ORF32 ilacı veya molekülü ve bunların bir C1ORF32 antijen aktivitesini modüle eden konjugatları ve bunların kombinasyonları, örneğin intranazal, oral, vajinal, rektal, dilaltı veya topikal olarak topikal, epidermal veya mukozal bir uygulama yolu ile parenteral olmayan bir yolla uygulanabilir.

Aktif bileşikler, implantlar, transdermal yamalar ve mikroenkapsüle edilmiş dağıtım sistemleri de dâhil olmak üzere, örneğin bir kontrollü salınım formülasyonu gibi bileşiği hızlı bir salınıma karşı koruyacak taşıyıcılar ile hazırlanabilir. Örneğin etilen vinil asetat, polianhidridler, poliglikolik asit, kollajen, poliortoesterler ve polilaktik asit gibi biyolojik olarak parçalanan, biyouyumlu polimerler kullanılabilir. Bu tür formülasyonların hazırlanışına yönelik birçok yöntem patentlidirler ve genellikle teknikte uzman kişilerce bilinirler. Bakınız, *örneğin* Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Terapötik bileşimler, teknikte bilinen tıbbi cihazlarla uygulanabilir. Örneğin, tercih edilen bir uygulamada, buluşa ait terapötik bir bileşim, US Patent No. 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; veya 4,596,556'da açıklanan cihazlar gibi bir iğneli hipodermik enjeksiyon cihazı ile uygulanabilir. Mevcut buluşta yararlı olan iyi bilinen implant ve modül örnekleri şunları içerir: US Pat. 4,487,603'te, ilacı kontrollü bir oranda vermek için implante edilebilir bir mikro-infüzyon pompası açıklanmaktadır; US Pat. 4,486,194'de, ilaçların cilt yoluyla tatbik edilmesi için terapötik bir cihaz açıklanmaktadır; US Pat. 4.447.233'te, ilacı kesin bir infüzyon hızında vermek için bir ilaç infüzyon pompası açıklanmaktadır; US Pat. 4,447,2242'de sürekli ilaç dağıtımı için değişken akışla yerleştirilebilir bir infüzyon aparatı açıklanmaktadır; US Pat. 4,439,196'da, çok hazneli bölmelere sahip olan bir ozmotik ilaç dağıtım sistemi açıklanmaktadır; ve US Pat. 4,475,196'da, bir ozmotik ilaç dağıtım sistemi açıklanmaktadır. Bu tür başka implantlar, uygulama sistemleri ve modüller, teknikte uzman kişilerce bilinmektedir.

Bazı uygulamalarda, buluşa ait antikorlar, in vivo olarak uygun dağılımın sağlanması için formüle edilebilir. Örneğin, kan-beyin bariyeri (BBB) birçok yüksek hidrofilik bileşiği dışlar. Buluşun terapötik bileşiklerinin BBB'yi (arzu edildiğinde) geçmesini sağlamak

için örneğin lipozomlar halinde formüle edilebilirler. Lipozom üretme yöntemleri için bakınız örneğin, U.S. Pat. No. 4,522,811; 5,374,548; ve 5,399,331. Lipozomlar, selektif olarak spesifik hücrelere veya organlara aktarılan ve böylelikle hedeflenen ilaç dağıtımını pekiştiren bir veya daha fazla kısmı içerebilir (bakınız, örneğin V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685). Örnek hedefleme kısımları, folat veya biyotin (bakınız, örneğin Low et al.'a ait U.S. Pat. No. 5,416,016); mannositler (Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); antikorlar (P. G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357:140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); sürfaktan protein A reseptörünü (Briscoe et al. (1995) Am. J Physiol. 1233:134); p120 (Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:9090) içerir; bakınız ayrıca K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273.

## C1ORF32 ANTİJENİ VE KARŞILIK GELEN POLİNÜKLEOTİDLERİN TANISAL KULLANIMI

Bazı uygulamalara göre, mevcut buluşa göre tanı analizini gerçekleştirmek için bir denekten (hastadan) alınan numune, kan, serum, idrar, plazma, prostatik sıvı, seminal sıvı, meni, derinin dış salgıları, solunum, bağırsak ve genitoüriner yollar, gözyaşı, beyin omurilik sıvısı, balgam, tükürük, süt, periton sıvısı, plevral sıvı, kist sıvısı, meme duktal sisteminin salgıları (ve/veya bunun lavajı), bronko alveolar lavajı, üreme sisteminin lavajı ve vücudun veya vücut sisteminin herhangi bir bölümünün lavajı; izole edilmiş hücreler veya dokular dahil olmak üzere herhangi bir organ örneklerini içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan bir vücut sıvısı veya sekresyondan oluşan gruptan seçilir; burada hücre veya doku, akciğer, kolon, yumurtalık ve/veya göğüs dokusundan seçilen fakat bunlarla sınırlı olmayan bir organdan dışkı veya doku örneği veya bunların herhangi bir kombinasyonundan elde edilebilir. Bazı uygulamalarda, terim in vivo hücre kültürü bileşenlerinin örneklerini kapsar. Tanı analizive tabi tutulmadan önce, numune isteğe bağlı olarak uygun bir eluant ile seyreltilebilir.

Bazı uygulamalarda, mevcut tarifnamenin kapsamındaki "markör" ifadesi, yukarıda tarif edilen hastalıklardan veya rahatsızlıklarıdan birine sahip olmayan deneklerden alınan karşılaştırılabilir bir numune ile karşılaştırılarak, burada tarif edilen hastalıklar veya rahatsızlıklardan birine sahip olan hastalardan (deneklerden) alınan bir numunede

diferansiyel olarak bulunan bir nükleik asit fragmanını, bir peptidi veya bir polipeptidi ifade eder.

Bazı uygulamalarda, "polipeptid" teriminin, en az 2 ila birkaç bin veya daha fazla amino asit içeren bir molekülü ifade ettiği anlaşılmalıdır. "Polipeptid" teriminin, diğerleri arasında doğal peptidleri (ya bozunma ürünleri, sentetik olarak sentezlenmiş peptidler veya rekombinant peptidler), peptoidler ve semipeptoidler veya peptid analogları gibi peptidomimetikleri içerdiği anlaşılmalıdır ve örneğin, diğerlerinin yanı sıra, peptidleri bir vücutta iken daha stabil hale getiren veya hücrelere nüfuz edebilen daha fazla veya teknikte uzman kişilerce takdir edilecek diğerlerini içeren herhangi bir arzu edilebilir modifikasyon içerebilir. Bu modifikasyonlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, N terminus modifikasyonu, C terminus modifikasyonu, peptit bağı modifikasyonu, omurga modifikasyonu, rezidü modifikasyonu veya başkalarını içerir. Bu tür peptitlerin polipeptitler içerisine dahil edilmesi, burada dizilenmiş listede sağlananlar gibi, burada tarif edilen polipeptidlerle bir polipeptit özdeşlik paylaşımı üretebilir.

Bazı uygulamalarda, "diferansiyel olarak mevcut" ifadesi, burada tarif edilen hastalıklardan veya rahatsızlıklardan birine sahip olmayanlar hastalardan alınan karşılaştırılabilir bir numuneye kıyasla, burada tarif edilen hastalıklardan veya rahatsızlıklardan birine sahip olan hastalardan alınan bir numunede bulunan bir belirtecin nicelik veya kalitesindeki farklılıkları ifade eder. Örneğin, bir numunedeki nükleik asit fragmanının miktarı, örneğin hibritleştirme ve/veya NAT bazlı analizlerde ölçüldüğü gibi diğer numunelerdeki nükleik asit fragmanının miktarından önemli ölçüde farklı ise, iki numune arasında isteğe bağlı olarak diferansiyel olarak bir nükleik asit fragmanı bulunabilir. Bir numunedeki polipeptid miktarı, diğer numunedeki polipeptid miktarından önemli ölçüde farklı ise, iki numune arasında diferansiyel olarak bir polipeptid bulunur. Bir örnekte markörün saptanabilir olması ve diğerinde saptanamaz olması durumunda, böyle bir markörün diferansiyel olarak mevcut olduğu düşünülmelidir. İsteğe bağlı olarak, nispi olarak düşük bir miktarda yukarı yönde regülasyon, burada tarif edildiği gibi markör olarak işlev görebilir. Tekniltesıradan uzmanlığa sahip bir kişi, markörlerin bu gibi nispi seviyelerini kolayca belirleyebilir; aşağıdaki her bir markör için aşağıda daha fazla açıklama sağlanmıştır.

Bazı uygulamalarda, "tanı" ifadesi, patolojik bir durumun varlığını veya doğasını tanımlamak anlamına gelir. Tanı yöntemleri hassasiyet ve özgüllüklerinde farklılık

gösterir. Tanı analizinin "hassasiyeti" testi pozitif çıkan hastalıklı bireylerin yüzdesidir ("gerçek pozitiflerin" yüzdesi). Test tarafından tespit edilmeyen hastalıklı bireyler "yanlış negatiflerdir". Hastalık göstermeyen ve testte negatif sonuç veren deneklere "gerçek negatifler" denir. Bir tanı analizinin "özgüllüğü", 1 eksi yanlış pozitif oranıdır, "yanlış pozitif" oranın, testi pozitif çıkan ancak hastalığı olmayanların oranı olarak tanımlanmaktadır. Belirli bir tanı yöntemi bir durumun kesin bir tanısını sağlayamayabilirken, yöntemin tanıya yardımcı olacak pozitif bir gösterge sağlaması yeterlidir.

Bazı uygulamalarda, "kalitatif" ifadesi, burada tarif edildiği gibi bir polinükleotid veya polipeptidin ekspresyon seviyelerindeki farklılıklara referans verildiğinde, ekspresyonun varlığına karşı varlığını veya bazı uygulamalarda, ekspresyonun zamansal düzenlemesini veya bazı uygulamalarda ekspresyonun zamanlamasını veya bazı uygulamalarda eksprese edilen moleküle translasyon sonrası herhangi bir modifikasyonu belirtir ve diğerleri, teknikte uzman bir kişi tarafından takdir edilebilir. Bazı uygulamalarda, "kantitatif" ifadesi burada tarif edildiği gibi bir polinükleotid veya polipeptidin ekspresyon seviyelerindeki farklılıklara referans verildiğinde, teknikte bilinen herhangi bir yolla belirlendiği üzere, ekspresyon miktarındaki mutlak farklılıkları veya diğer uygulamalarda, istatistiksel olarak anlamlı olabilecek nispi farklılıkları veya bazı uygulamalarda, bir bütün olarak veya uzun bir süre boyunca vb. göz önüne alındığında vb. ekpresyondaki farklılıklar yönündeki bir eğilimi belirtir.

Bazı uygulamalarda "tanılama" terimi, bir hastalığın veya semptomun sınıflandırılmasını, hastalığın şiddetini belirlemeyi, hastalığın ilerlemesini izlemeyi, bir hastalığın sonucunu ve/veya iyileşme beklentilerini tahmin etmeyi belirtir. "Saptama" terimi ayrıca isteğe bağlı olarak yukarıdakilerin herhangi birini içerebilir.

Mevcut buluşa göre bir hastalığın tanılaması, bazı uygulamalarda, denekten elde edilen biyolojik bir numunede, mevcut buluşun bir polipeptid seviyesinin belirlenmesiyle etkilenebilir, burada belirlenen seviye, hastalığa yatkınlık veya hastalığın varlığı veya yokluğu ile bağıntılı olabilir. Ayrıca "denekten elde edilen biyolojik bir numune"nin isteğe bağlı olarak aşağıda daha detaylı olarak tarif edildiği gibi denekten fiziksel olarak çıkarılmayan bir numune içerebileceği de belirtilmelidir.

Bazı uygulamalarda, "seviye" terimi, RNA ve/veya proteinin ekspresyon seviyelerini veya bir markörün DNA kopya sayısını belirtir.

Tipik olarak, denekten elde edilen biyolojik bir numunedeki markörün seviyesi, sağlıklı bir kişiden elde edilen benzer bir numunedeki (burada tarif edilen) biyolojik numunelerin örnekleri) aynı markörün seviyesinden farklıdır (diğer bir deyişle, arttırılmış veya azaltılmış).

Denekteki ilgili markörün DNA, RNA ve/veya polipeptidinin seviyesini belirlemek için biyolojik numuneyi, denekten biyolojik olarak toplamak içim çok sayıda iyi bilinen doku veya sıvı toplama yöntemi kullanılabilir.

Örnekler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, ince iğne biyopsisi, iğne biyopsisi, çekirdek iğne biyopsisi ve cerrahi biyopsisi (örneğin, beyin biyopsisi) ve lavaj bulunur. Kullanılan prosedürden bağımsız olarak, bir biyopsi/numune alındıktan sonra, merkerin seviyesi belirlenebilir ve böylece bir tanı konulabilir.

Aynı markörün aynı orjinin normal dokulardaki seviyesinin belirlenmesi, tercihen normal dokuların aksine markörün yüksek bir ekspresyonunu ve/veya amplifikasyonunu ve/veya azaltılmış bir ekspresyonunu saptamak için gerçekleştirilir.

Bazı uygulamalarda, bir markörün "test miktarı" terimi, bir deneğin numunesindeki belirli bir hastalığın veya rahatsızlığın tanısı ile tutarlı olan bir markörün miktarına karşılık gelir. Bir test miktarı mutlak miktarda (örneğin mikrogram/ml) veya nispi miktarda (örneğin sinyallerin nispi yoğunluğu) olabilir.

Bazı uygulamalarda, bir markörün "kontrol miktarı" terimi, bir markörün test miktarıyla karşılaştırılacak herhangi bir miktar veya miktar aralığında olabilir. Örneğin, bir markörün kontrol miktarı, belirli bir hastalığı veya rahatsızlığı olan bir hastada veya böyle bir hastalığı veya rahatsızlığı olmayan bir insanda bulunan bir markörün miktarı olabilir. Bir kontrol miktarı mutlak miktarda (örneğin, mikrogram/ml) veya nispi bir miktarda (örneğin sinyallerin nispi yoğunluğu) olabilir.

Bazı uygulamalarda, "saptaöa" terimi, saptanacak nesnenin varlığını, yokluğunu veya miktarını tanımlamayı belirtir.

Bazı uygulamalarda, "etiket" terimi, spektroskopik, foto kimyasal, biyokimyasal, immünokimyasal veya kimyasal araçlarla tespit edilebilen herhangi bir bölümünü veya maddeyi içerir. Örneğin, faydalı etiketler 32P, 35S, floresan boyalar, elektron-yoğun reaktifler, enzimler (örneğin, bir ELISA'da yaygın şekilde kullanıldığı gibi), biyotin-streptavadin, dioksigenin, haptenler ve antisera veya monoklonal antikorların mevcut olduğu proteinleri veya bir hedefe tamamlayıcı bir diziye sahip nükleik asit moleküllerini içerir. Etiket genellikle, bir numunedeki bağlı etiket miktarını ölçmek için kullanılabilecek bir radyoaktif, kromojenik veya floresan sinyali gibi ölçülebilir bir sinyal üretir. Etiket, kovalent olarak veya iyonik, van der Waals veya hidrojen bağları, örneğin radyoaktif nükleotidlerin veya streptavadin tarafından tanınan biyotinile edilmiş nükleotidlerin dahil edilmesi yoluyla bir primer veya sondaya dahil edilebilir veya eklenebilir. Etiket doğrudan veya dolaylı olarak saptanabilir. Dolaylı saptama, ikinci bir etiketin birinci etikete doğrudan veya dolaylı olarak bağlanmasını içerebilir. Örneğin, etiket, streptavadin için bir bağlama partneri olan biotin veya spesifik olarak hibritleşebileceği tamamlayıcı bir dizi için bağlama partneri olan bir nükleotid dizisi gibi bir bağlayıcı partnere ait ligand olabilir. Bağlama partnerinin kendisi doğrudan saptanabilir, örneğin, bir antikorun kendisi bir floresan molekülü ile etiketlenebilir. Bağlanma partneri ayrıca dolaylı olarak saptanabilir, örneğin tamamlayıcı bir nükleotid dizisine sahip olan bir nükleik asit, sırayla diğer etiketli nükleik asit molekülleri ile hibridizasyon yoluyla saptanabilen dallanmış bir DNA molekülünün bir parçası olabilir (bakınız, örneğin, P. D. Fahrlander and A. Klausner, Bio/Technology 6:1165 (1988)). Sinyalin miktar tayini, örneğin, sintilasyon sayımı, densitometri veya akış sitometrisi ile elde edilir.

İsteğe bağlı olarak ve tercihen immüno analizlerle kullanım için örnek teşkil eden saptanabilir etiketler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere manyetik boncuklar, floresan boyalar, radyo etiketler, enzimler (örneğin, yaban turpu peroksit, alkalen fosfataz ve bir ELISA'da yaygın olarak kullanılan diğerleri) ve kolloidal altın veya renkli cam veya plastik boncuklar gibi kalorimetrik etiketler bulunur. Alternatif olarak, numunedeki markör, dolaylı bir analiz kullanılarak saptanabilir, burada örneğin ikinci bir etiketli antikor, bağlı marköre spesifik antikoru saptamakiçin kullanılır ve/veya bir rekabet veya inhibisyon analizinde; markörün farklı bir epitopuna bağlanan monoklonal antikor, karışımla aynı anda inkübe edilir.

"İmmüno analiz", bir antijeni spesifik olarak bağlamak için bir antikor kullanan bir analizdir. İmmüno analiz, antijeni izole etmek, hedeflemek ve/veya ölçmek için belirli bir antikorun spesifik bağlanma özelliklerinin kullanılması ile karakterize edilir.

Bir antikora "spesifik olarak (veya selektif olarak) bağlanma" veya bir protein veya peptide (veya başka bir epitopa) referans verildiğinde "ile spesifik olarak (veya selektif olarak) ile immüno-reaktif" veya "spesifik olarak etkileşime girer veya bağlanır" terimleri bazı uygulamalarda; heterojen bir protein popülasyonunda ve diğer biyolojik maddelerde proteinin varlığını belirleyen bir bağlanma reaksiyonunu ifade eder. Dolayısıyla, belirlenmiş immüno analiz koşulları altında, belirtilen antikorlar, arka plandan (spesifik olmayan sinyal) en az iki kat daha fazla olan belirli bir proteine bağlanır ve numunede bulunan diğer proteinlere önemli miktarda bağlanmaz. Bu şartlar altında bir antikora spesifik bağlanma, belirli bir protein için özgüllüğü için seçilen bir antikor gerektirebilir. Örneğin, sıçan, fare veya insan gibi spesifik türlerden seminal baz proteine yükseltilmiş poliklonal antikorlar, yalnızca polimorfik varyantlar ve aleller hariç, diğer proteinlerle değil, seminal baz protein ile spesifik olarak seminal bazik protein ile immüno-reaktif olan poliklonal antikorları elde etmek için seçilebilir. Bu seçim, diğer türlerden seminal bazik protein molekülleri ile çapraz reaksiyona giren antikorların çıkarılmasıyla başarılabilir. Belirli bir protein ile spesifik olarak immüno-reaktif antikorları seçmek için çeşitli immünolojik test formatları kullanılabilir. Örneğin, katı faz ELISA immüno analizler, bir protein ile spesifik olarak immüno-reaktif olan antikorları seçmek için rutin olarak kullanılır (bakınız örneğin, Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988), spesifik immünoreaktivitenin belirlenmesi için immüno analiz formatları ve koşullarının tanımı). Tipik olarak spesifik veya selektif bir reaksiyon, arka plan sinyali veya gürültüsünün en az iki katı ve daha tipik olarak arka planın 10 ila 100 katı olacaktır.

Bir başka uygulamada, bu tarifname, bir biyolojik numunedeki polipeptidleri saptamak için bir yöntem sunar, yöntem aşağıdakileri içerir: bir biyolojik numunenin bir polipeptidi spesifik olarak tanıyan bir antikorla temas ettirilmesi ve bahsedilen etkileşimin saptanması; burada bir etkileşimin varlığı, biyolojik numunedeki bir polipeptidin varlığı ile ilişkilidir.

Mevcut buluşun bazı uygulamalarında, burada tarif edilen polipeptidler, bir hastalığın ve/veya gösterge niteliğindeki bir rahatsızlığın tanısı için sınırlayıcı olmayan markör

örnekleridir. Her markör, prognoz, tahmin, tarama, erken tanı, ilerlemenin belirlenmesi, tedavi seçimi ve bir hastalığın tedavisinin izlenmesi ve/veya gösterge niteliğindeki bir rahatsızlık dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çeşitli kullanımlar için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir.

İlgili bir nesnede, tespit edilen hastalıklar katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar gibi kanserler, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri gibi kanserleri içerir ve kanser metastatik olmayan, invazif veya metastatik olabilir.

Her bir polipeptid/polinükleotid, bunlarla sınırlı olmamak üzere, yukarıda da belirtildiği gibi prognoz, tahmin, tarama, erken tanı, ilerlemenin belirlenmesi, tedavi seçimi ve bir hastalığın tedavisinin izlenmesi ve/veya gösterge niteliğindeki bir rahatsızlık dahil çeşitli kullanımlar için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir.

Bu türlü bir kombinasyon isteğe bağlı olarak markörlerin herhangi bir alt kombinasyonunu ve/veya en az bir başka markör, örneğin bilinen bir markör içeren bir kombinasyon içerebilir. Ayrıca, bu türlü bir kombinasyon isteğe bağlı olarak ve tercihen yukarıda tarif edildiği gibi, burada tarif edilen herhangi bir markörün, burada tarif edilen herhangi bir marköre ve/veya bilinen diğer herhangi bir marköre ve/veya başka bir marköre kantitatif veya yarı kantitatif bir ölçüm arasındaki oranın belirlenmesi ile ilgili olarak kullanılabilir.

Mevcut buluşun diğer uygulamalarına göre, markörler isteğe bağlı olarak CEA, CA15-3, Beta-2-mikroglobulin, CA19-9, TPA dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere akciğer kanseri için bilinen markörler ile birlikte ve/veya burada tarif edilen varyant markör için bilinen proteinlerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

Mevcut buluşun diğer uygulamalarına göre, markörler isteğe bağlı olarak tek başına veya CEA, CA125 (Mucin 16), CA72-4TAG, CA-50, CA 54-61, CA-195 ve CA 19-9 dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, yumurtalık kanseri için bilinen markörlerle

kombinasyon halinde, CA-125 ile kombinasyon halinde ve/veya burada tarif edilen varyant markör için bilinen proteinlerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

Mevcut buluşun başka uygulamalarına göre, markörler isteğe bağlı olarak CEA, CA19-9, CA50 dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere kolon kanseri için bilinen markörler ile kombinasyon halinde veya/veya burada tarif edilen varyant markör için bilinen proteinlerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

Mevcut tarifnamenin bazı uygulamalarında, bir hastalığın veya rahatsızlığın tanısı için yöntemler, kullanımlar, cihazlar ve deneyler sağlanmıştır. İsteğe bağlı olarak çok sayıda markör kullanılabilir. Çok sayıda markör isteğe bağlı olarak burada tarif edilen bir markörü ve/veya bir veya daha fazla bilinen markörü içerebilir. Çok sayıda markör tercihen daha sonra hastalık veya rahatsızlıkla korele edilir. Örneğin, bu tür bir korelasyon isteğe bağlı olarak birden fazla markörün konsantrasyonunun belirlenmesini ve her markör konsantrasyonunun bir eşik seviyesine tek tek karşılaştırılmasını içerebilir. İsteğe bağlı olarak, eğer markör konsantrasyonu eşik seviyesinin üstünde veya altındaysa (marköre ve/veya yapılan tanısal teste bağlı olarak), markör konsantrasyonu hastalık veya rahatsızlıkla korele edilir. İsteğe bağlı olarak ve tercihen, çok sayıda markör konsantrasyonu, hastalık veya hastalıkla korele edilir.

Alternatif olarak, bu tür bir korelasyon isteğe bağlı olarak her bir markörün konsantrasyonunun belirlenmesini, her markörün konsantrasyonuna dayanarak tek bir endeks değerinin hesaplanmasını ve endeks değerinin bir eşik seviyeyle karşılaştırılmasını içerebilir.

Alternatif olarak ayrıca, bu tür bir korelasyon isteğe bağlı olarak markörlerin en az birinde geçici bir değişimin belirlenmesini içerebilir ve burada geçici değişim korelasyon adımında kullanılır.

Alternatif olarak ayrıca, bu tür bir korelasyon isteğe bağlı olarak, çok sayıda markörün en az "X" sayısının önceden belirlenmiş bir aralık dışında ve/veya bir eşiğin üstünde veya altında (yukarıda tarif edildiği gibi) bir konsantrasyona sahip olup olmadığını belirlemeyi içerebilir. "X" değeri isteğe bağlı olarak bir markör, çok sayıda markör veya markörlerin tümü olabilir; alternatif olarak veya ek olarak, "X" için sayıma herhangi bir markör dahil etmek yerine, çok sayıda markörün bir veya daha fazla spesifik

markörünün isteğe bağlı olarak hastalık veya rahatsızlıkla (bir aralık ve/veya eşiğe göre)korele edilmesi gerekli olabilir.

Alternatif olarak ayrıca, bu tür bir korelasyon isteğe bağlı olarak iki markör için markör konsantrasyonlarının bir oranın bir aralık dışında ve/veya bir eşiğin üstünde veya altında olup olmadığını belirlemeyi içerebilir. İsteğe bağlı olarak, oran eşik seviyesinin üstünde veya altındaysa ve/veya aralık dışındaysa, oran hastalık veya durumla rahatsızlıkla korele edilir.

İsteğe bağlı olarak, bu korelasyonun iki veya daha fazlasının bir kombinasyonu, tek bir panel ile ve/veya çok sayıda panel arasındaki korelasyon için kullanılabilir.

İsteğe bağlı olarak, yöntem normal deneklerle karşılaştırıldığında en az %85 özgüllükte en az %70 duyarlılığa sahip bir hastalığı veya rahatsızlığı ayırt eder. Burada kullanıldığı gibi hassasiyet, mevcut toplam pozitif numune sayısından tespit edilen pozitif (hastalıklı) numunelerin sayısına ilişkindir; özgüllük, mevcut toplam negatif numune sayısından tespit edilen gerçek negatif (hastalıksız) numunelerin sayısıyla ilgilidir. Tercihen, yöntem normal deneklerle karşılaştırıldığında en az %90 spesifiklikte en az %80 duyarlılığa sahip bir hastalığı veya rahatsızlığı ayırt eder. Daha tercihen, yöntem normal deneklerle karşılaştırıldığında en az %90 spesifiklikte en az %90 duyarlılığa sahip bir hastalığı veya rahatsızlığı ayırt eder. Daha da tercihen, hastalık veya rahatsızlık semptomlarını taklit eden semptomlar sergileyen hastalarla karşılaştırıldığında, en az %85 spesifiklikte en az %70 duyarlılığa sahip bir hastalığı veya rahatsızlığı ayırt eder.

Bir markör panel, teknikte uzman kişilerce iyi bilinen bir çok şekilde analiz edilebilir. Örneğin, bir panelin her üyesi "normal" bir değerle veya belirli bir sonucu belirten bir değerle karşılaştırılabilir. Özel bir tanı/prognoz, her bir markörün bu değerle karşılaştırılmasına bağlı olabilir; alternatif olarak, yalnızca bir markör alt kümesi normal aralığın dışındaysa, bu alt küme belirli bir tanı/prognozun göstergesi olabilir. Bu alanda uzman olan kişiler ayrıca, tanı markörlerinin, ayırıcı tanı markörlerinin, prognostik markörlerin, başlangıç süresi markörlerinin, hastalık veya rahatsızlık farklılaştırıcı markörlerin, vb. tek bir analizde veya cihazda kombine edilebileceğini anlayacaktır. Markörler ayrıca, örneğin, markörlere farklı amaçlar için farklı bir eşik veya farklı bir ağırlıklandırma faktörü uygulayarak birçok amaç için de kullanılabilir.

Bir uygulamada, paneller aşağıdaki amaçlar için markörler içerir: bir hastalığın tanısı; hastalık akut fazdaysa ve/veya hastalığın akut atağı olmuşsa, hastalığın tanısı ve endikasyonu; hastalığın akut olmayan bir fazda olup olmadığı ve/veya hastalığın akut olmayan bir atağı olmuşsa, hastalığın tanısı ve endikasyonu; akut ve akut olmayan fazların veya atakların bir kombinasyonunun meydana gelip gelmediğinin belirtilmesi; bir hastalığın tanısı ve sonraki olumsuz sonuçların prognozu; bir hastalığın tanısı ve akut veya akut olmayan bir faz veya atağın prognozu; hastalık ilerlemesi (örneğin kanser için, böyle bir ilerleme, örneğin metastazın ortaya çıkması veya nüksetmesini içerebilir).

Yukarıdaki tanılar isteğe bağlı olarak, bir veya daha fazla benzer veya aynı semptomları gösterebilen hastalıklar dahil olmak üzere, onu diğer hastalıklardan ayırmak için hastalığın ayırıcı tanısını da içerebilir.

Bazı uygulamalarda, bir veya daha fazla tanısal veya prognostik gösterge, sadece göstergelerin varlığında veya yokluğunda bir rahatsızlığa veya hastalığa bağıntılıdır. Diğer uygulamalarda, bir tanı veya prognostik göstergenin eşik seviyeleri belirlenebilir ve bir hasta numunesindeki göstergelerin seviyesi basitçe eşik seviyelerle karşılaştırılabilir. Tanısal ve/veya prognostik bir testin duyarlılığı ve özgüllüğü, testin sadece analitik "kalitesinden" daha fazlasına bağlıdır - aynı zamanda anormal bir sonucu neyin oluşturduğunun tanımına da bağlıdır. Uygulamada, Alıcı Çalışma Karakteristiği eğrileri veya "ROC" eğrileri tipik olarak "normal" ve "hastalık" popülasyonlarında bir değişkenin değerinin nispi sıklığına göre çizilmesi ve/veya tedavi sırasında ve/veya tedavi sırasında ve/veya tedaviden sonra bir denekten elde edilen sonuçların karşılaştırılmasıyla hesaplanır.

Mevcut tarifnamenin uygulamalarına göre, C1ORF32 proteini, polinükleotid veya bunun bir fragmanı, yukarıda detaylı olarak belirtildiği gibi hastalık ve/veya gösterge niteliğinde bir rahatsızlığın saptanması için bir biyomarkör olarak gösterilebilir.

Hali hazırda başka uygulamara göre, mevcut tarifname isteğe bağlı olarak ve tercihen burada tarif edildiği gibi C1ORF32'ye karşılık gelen bir nükleik asit dizisi tarafından kodlanan herhangi bir amino asit dizisini veya bunun fragmanını kapsar. Böyle bir

amino asit dizisine veya bunun fragmanına ilişkin herhangi bir oligopeptit veya peptit isteğe bağlı olarak (ayrıca veya alternatif olarak) bir biyomarkör olarak kullanılabilir.

**İMMÜNO ANALİZLER**

Bir numunedeki markörleri kalitatif veya kantitatif olarak saptamak ve analiz etmek için bir immüno analiz kullanılabilir. Bu yöntem aşağıdakileri içerir: bir marköre spesifik olarak bağlanan bir antikor sağlanması; bir numunenin antikorla temas ettirilmesi; ve numunedeki marköre bağlı bir antikor kompleksinin varlığının saptanması.

Özel olarak bir marköre bağlanan bir antikor hazırlamak için saflaştırılmış protein markörleri kullanılabilir. Spesifik olarak bir protein marköre bağlanan antikorlar, teknikte bilinen herhangi bir uygun yöntem kullanılarak hazırlanabilir.

Antikorun sağlanmasından sonra, bir dizi iyi bilinen immünolojik bağlanma analizinin herhangi biri kullanılarak bir markör saptanabilir ve/veya ölçülebilir. Yararlı deneyler, örneğin, enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA), bir radyoimmün deneyi (RIA), bir Western blot deneyi veya bir yarık leke deneyi gibi bir enzim immün deneyidir (EIA) (bakınız örneğin US Patent No. 4,366,241; 4,376,110; 4,517,288 ve 4,837,168). Genel olarak, bir denekten elde edilen bir numune, markörü spesifik olarak bağlayan antikor ile temas ettirilebilir.

İsteğe bağlı olarak, antikor bir numuneyle temas etmeden önce, kompleksin yıkanmasını ve daha sonra izole edilmesini kolaylaştırmak için katı bir desteğe sabitlenebilir. Katı desteklerin örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, örneğin bir mikrotitre plakası, bir çubuk, bir boncuk veya bir mikro boncuk şeklinde cam veya plastik bulunur. Antikorlar ayrıca katı bir desteğe bağlanabilir.

Numunenin antikorlarla inkübe edilmesinden sonra, karışım yıkanır ve oluşan antikor-markör kompleksi saptanabilir. Bu, yıkanmış karışımın bir saptama reaktifi ile inkübe edilmesiyle gerçekleştirilebilir. Alternatif olarak, numunedeki markör, dolaylı bir analiz kullanılarak tespit edilebilir, burada örneğin ikinci bir etiketli antikor, marköre spesifik antikoru saptamak için kullanılır ve/veya bir rekabet veya inhibisyon analizinde; markörün farklı bir epitopuna bağlanan monoklonal antikor, karışımla aynı anda inkübe edilir.

Analizler boyunca, her bir reaktif kombinasyonundan sonra inkübasyon ve/veya yıkama adımları gerekli olabilir. İnkübasyon adımları, yaklaşık 5 saniye ila birkaç saat, tercihen yaklaşık 5 dakika ila yaklaşık 24 saat arasında değişebilir. Bununla birlikte, inkübasyon süresi test formatına, marköre, çözelti hacmine, konsantrasyonlara ve benzerlerine bağlı olacaktır. Genellikle deneyler, 10 °C ila 40 °C gibi bir sıcaklık aralığında gerçekleştirilebilse de, ortam sıcaklığında gerçekleştirilir.

İmmüno analiz, bir denekten bir numunedeki bir markörün test miktarını belirlemek için kullanılabilir. İlk önce, bir numunedeki bir markörün test miktarı yukarıda açıklanan immünolojik test yöntemleri kullanılarak saptanabilir. Örnekte bir markör mevcutsa, markörü yukarıda tarif edilen uygun inkübasyon koşulları altında spesifik olarak bağlayan bir antikor ile bir antikor markör kompleksi oluşturacaktır. Bir antikor markör kompleksinin miktarı isteğe bağlı olarak bir standarda göre belirlenebilir. Yukarıda belirtildiği gibi, markör test miktarının, ölçü birimi kontrol miktarı ve/veya sinyalle karşılaştırılabildiği sürece mutlak birimler halinde ölçülmesine gerek yoktur.

Radyo-immüno analiz (RIA): Bir versiyonda, bu yöntem arzu edilen substratı içerir ve aşağıda detaylı olarak verilen yöntemler agaroz taneleri gibi çökeltilebilir bir taşıyıcı üzerinde immobilize edilmiş spesifik bir antikor ve radyo-etiketli antikor bağlayıcı protein (örneğin, 1125 ile etiketlenmiş protein A) ile çökeltilmesini içerir. Çöken peletteki sayım, substrat miktarıyla orantılıdır.

RIA'nın alternatif bir versiyonunda, etiketli bir substrat ve etiketlenmemiş bir antikor bağlayıcı protein kullanılır. Bilinmeyen miktarda substrat içeren bir numune, farklı miktarlarda eklenir. Etiketli substrattan çökelmiş sayımların azalması, eklenen numunedeki substrat miktarı ile orantılıdır.

Enzim bağlantılı immünosorbent analizi (ELISA): Bu yöntem, bir mikrotitre plakası gibi bir yüzeye bir protein substratı içeren bir örneğin (sabit hücreler veya proteinli bir çözelti) sabitlenmesini içerir. Bir enzime bağlı bir substrata spesifik antikor uygulanır ve substrata bağlanmasına izin verilir. Antikorun varlığı daha sonra antikora bağlı enzimi kullanan bir kolorimetrik reaksiyonla saptanır ve ölçülür. Bu yöntemde yaygın olarak kullanılan enzimler arasında yabanturpu peroksidaz ve alkalin fosfataz bulunur. Eğer iyi kalibre edilmiş ve lineer cevap aralığındaysa, numunede bulunan substrat miktarı

üretilen renk miktarı ile orantılıdır. Nicel doğruluğu arttırmak için genellikle bir substrat standardı kullanılır.

Western blot: Bu yöntem, bir substratın diğer proteinden bir akrilamid jel vasıtasıyla ayrılmasını ve ardından substratın bir membrana (örneğinnaylon veya PVDF) aktarılmasını içerir. Substratın varlığı daha sonra, substrata spesifik antikorlar tarafından saptanır; bunlar sırasıyla antikor bağlama reaktifleri tarafından saptanır. Antikor bağlama reaktifleri, örneğin, protein A veya diğer antikorlar olabilir. Antikor bağlama reaktifleri, yukarıda açıklandığı gibi radyo-etiketli veya enzim bağlı olabilir. Algılama, otoradyografi, kolorimetrik reaksiyon veya kemilüminesans olabilir. Bu yöntem, hem bir substrat miktarının miktarının tayininin hem de özdeşliğinin, elektroforez sırasında akrilamid jel içindeki bir migrasyon mesafesinin göstergesi olan membran üzerindeki nispi bir pozisyonla belirlenmesine izin verir.

İmmünohistokimyasal analiz: Bu yöntem, sabit hücrelerde substrat spesifik antikorlar tarafından yerinde bir substratın saptanmasını içerir. Substrata spesifik antikorlar, enzime bağlı veya floroforlara bağlı olabilir. Saptama, mikroskobi ve subjektif değerlendirme ile yapılır. Enzime bağlı antikorlar kullanılıyorsa, bir kolorimetrik reaksiyon gerekebilir.

Floresansla aktifleştirilmiş hücre sıralama (FACS): Bu yöntem, hücrelere substrat spesifik antikorlar tarafından yerinde bir substratın saptanmasını içerir. Substrat spesifik antikorlar, floroforlara bağlanır. Saptama, her bir hücreden yayılan ışığın dalga boyunu bir ışık ışınından geçerken okuyan bir hücre sıralama makinesi aracılığıyla yapılır. Bu yöntem aynı anda iki veya daha fazla antikor kullanabilir.

**RADYO GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

Bu yöntemler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) yer almaktadır. Bu tekniklerin her ikisi de invazivdir olmayan ve örneğin, kanserli hücreleri saptamak gibi çok çeşitli doku olaylarını ve/veya fonksiyonlarını saptamak ve/veya ölçmek için kullanılabilir. PET'in aksine, SPECT isteğe bağlı olarak aynı anda iki etiketle kullanılabilir. SPECT'in, örneğin maliyet ve kullanılabilecek etiket türleriyle ilgili başka

avantajları da vardır. Örneğin US Patenti No. 6,696,686, meme kanserinin saptanması için SPECT kullanımını tarif eder.

**TERANOSTİK:**

Teranostik terimi, hastalığı tanılamak için tanı testinin kullanımını, tanı testinin sonuçlarına göre doğru tedavi rejimini seçmeyi ve/veya tanı testinin sonuçlarına göre hastanın tedaviye cevabını izlemeyi tarif eder. Teranostik testler, hastaları kendilerine özellikle yarar sağlayacak ve yan etkilere neden olma ihtimali olmayan tedaviler için seçmek için kullanılabilir. Ayrıca bireysel hastalarda tedavi etkinliğinin erken ve objektif bir göstergesi olabilir, böylece (gerekirse) tedavi minimum gecikmeyle değiştirilebilir. Örneğin: DAKO ve Genentech birlikte meme kanserinin tedavisi için HercepTest ve Herceptin'i (trastuzumab) yarattı, bu yeni terapötik ilaç ile aynı anda onaylanan ilk teranostik testtir. HercepTest'e (bir immünohistokimyasal test) ek olarak, geleneksel klinik kimya, immünolojik test, hücre bazlı teknolojiler ve nükleik asit testleri kullanan diğer teranostik testler geliştirilmektedir. PPGx yakın zamanda TPMT (tiyopurin S-metiltransferaz) testini başlattı ve bu, doktorların lösemi tedavisinde kullanılan bir ajan olan 6-merkaptopürine karşı potansiyel ölümcül advers reaksiyon riski taşıyan hastaları saptamalarını sağladı. Ayrıca, Nova Molecular, Alzheimer hastalığı hastalarının kolinomimetik tedavilere verdiği yanıtları tahmin etmek için apolipoprotein E geninin SNP genotiplemesine öncülük etti ve halihazırda bu endikasyon için yeni ilaçların klinik denemelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, teranostik alanı, bir hastanın bir tedaviye yanıtını öngören tanısal test bilgilerinin kesişimini temsil etmekte ve bu hasta için uygun tedavinin seçimini göstermektedir.

**VEKİL MARKÖRLER:**

Bir vekil markör, bir laboratuarda ve/veya hasta üzerindeki bir fiziksel işarete veya semptoma göre saptanabilen ve terapötik denemelerde klinik olarak anlamlı bir son nokta yerine geçecek şekilde kullanılan bir markördir. Vekil markör, bir hastanın tedavinin etkisini öngörmesi beklenen bir hissi, işlevi veya sağkalımının doğrudan bir ölçüsüdür. Vekil markörlere olan ihtiyaç, esasen bu markörlerin, bir tedavinin klinik son noktalar olarak adlandırılan bir hasta üzerindeki etkisi açısından, ilgilenilen son noktalardan daha erken, daha uygun veya daha sık olarak ölçülebildiği zaman ortaya çıkar. İdeal olarak, bir vekil markör biyolojik olarak mantıklı olmalı, hastalığın

ilerlemesini öngörmeli ve standartlaştırılmış analizlerle ölçülebilir olmalıdır (geleneksel klinik kimya, immünolojik test, hücre bazlı teknolojiler, nükleik asit testleri ve görüntüleme yöntemleri dahil ancak bunlarla sınırlı değildir).

Vekil uç noktalar, öncelikle kardiyovasküler alanda kullanılmıştır. Örneğin, antihipertansif ilaçlar, kan basıncını düşürmedeki etkinliklerine göre onaylanmıştır. Benzer şekilde, geçmişte, kolesterol düşürücü ajanlar, aterosklerotik kalp hastalığından mortaliteyi azalttığına dair doğrudan kanıtlara değil, serum kolesterolünü azaltma yeteneklerine dayanarak onaylanmıştır. Kolesterol seviyelerinin ölçümü, artık aterosklerozun kabul edilen bir vekil markördir. Ek olarak, halihazırda HIV çalışmalarında yaygın olarak kullanılan iki vekil markör, CD4+ T hücre sayıları ve kantitatif plazma HIV RNA'dır (viral yük). Bu tarifnamenin bazı uygulamalarında, polipeptid/polinükleotid ekspresyon modeli, teknikte uzman bir kişinin takdir edeceği gibi, belirli bir hastalık için bir vekil markör olarak hizmet edebilir.

**BULUŞUN KULLANIMLARI VE YÖNTEMLERİ**

Buluşa uygun C1ORF32 ilaçları, özellikle antikorlar, özellikle insan antikorları, antikor bileşimleri ve mevcut buluşa ait yöntemler, C1ORF32 antijenine bağlı bozuklukların tanı ve tedavisini içeren sayısız in vitro ve in vivo tanı ve tedavi edici yararlara sahiptir, burada immün kostimülasyon modülasyonu, örneğin C1ORF32 antijenini içeren B7 ile ilişkili immün kostimülatör modülasyonu terapötik olarak arzu edilir. Belirtildiği gibi, bu rahatsızlıklar arasında özellikle akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, invaziv ve metastatik formları içeren kolon kanseri gibi C1ORF32 antijenini diferansiyel olarak eksprese eden kanserleri içerir, burada B7'yi içeren gibi kostimülasyon modülasyonu terapötik olarak arzu edilir. Bahsedilen anti-C1ORF32 antikorları, B7 kaynaklı T hücresi aktivitesinin kanser hücrelerine karşı negatif uyarılmasını önleyebilir ve/veya T hücresi aktivitesinin pozitif uyarılmasını önleyebilir. Bu tür antikorlar, katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar gibi kanserler, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik miyelojenik lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere,hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri gibi rahatsızlıların tedavisinde kullanılabilir ve burada kanser metastatik olmayan, invazif veya metastatik olabilir.

Örneğin, bu moleküller kültürdeki hücrelere, in vitro veya ex vivo veya insan deneklere, örneğin in vivo olarak çeşitli rahatsızlıkların tedavisi, önlenmesi ve tanısı için uygulanabilir. Tercih edilen denekler, C1ORF32 antijenini eksprese eden hücreler ve C1ORF32 aktivitesine sahip olan hücrelerin aracılık ettiği bozuklukları olan insan hastaları içerir. Yöntemler, H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), H19011_1_P9'u (SEQ ID NO: 50) spesifik olarak bağlayan antikorlar kullanarak anormal C1ORF32 antijen ekspresyonu ile bağlantılı bir bozukluğu olan insan hastalarını tedavi etmek için özellikle uygundur.

Buluşa göre C1ORF32 ilaçları, başka bir ajanla birlikte uygulanır; ikisi, sırayla veya aynı anda uygulanabilir.

Buluşa ait antikorların C1ORF32'ye spesifik bağlanması göz önüne alındığında, buluşa ait antikorlar, hücrelerin yüzeyi üzerindeki C1ORF32 ekspresyonunu spesifik olarak saptamak için kullanılabilir ve ayrıca immünoafinite saflaştırması yoluyla C1ORF32 antijenini saflaştırmak için kullanılabilir.

Ayrıca, çeşitli tümör hücrelerinde C1ORF32'nin ekspresyonu göz önüne alındığında, insan antikorları, antikor bileşimleri ve mevcut buluşun yöntemleri, örneğin, belirtildiği gibi akciğer kanseri ve yumurtalık kanseri gibi C1ORF32 antijenini ekprese eden tümör hücrelerinin varlığı ile karakterize edilen bir hastalık olarak, bir tümörijenik bozukluğa sahip bir deneğin tedavisi için kullanılabilir.

Bir uygulamada buluşa ait antikorlar (örneğin, insan monoklonal antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller ve bileşimler), buluşa ait C1ORF32 seviyelerini veya membran yüzeyinde C1ORF32 içeren hücrelerin seviyelerini saptamak üzere kullanılabilir burada seviye bazı hastalık belirtileri ile ilişkili olabilir. Alternatif olarak, antikorlar, bazı hastalık semptomlarının önlenmesi veya iyileştirilmesiyle bağlantılı olabilen C1ORF32 işlevini inhibe etmek veya bloke etmek için kullanılabilir, böylece C1ORF32'yi hastalığın bir aracı olarak gösterir. Bu, bir karşılık gelen antikor ve C1ORF32 arasında bir kompleksin oluşumuna izin veren koşullar altında antiC1ORF32 antikoruna sahil bir kontrol numunesi ile bir numune ve temas ettirilerek elde edilebilir. Antikor ve C1ORF32 arasında oluşan herhangi bir kompleks, numunede ve kontrolde saptanır ve karşılaştırılır.

Başka bir uygulamada buluşa ait antikorlar (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller ve bileşimler), in vitro terapötik veya diagnostik kullanım ile bağlantılı bağlanma aktivitesi için başlangıçta test edilebilir. Örneğin, buluşa ait bileşimler, düşük sitometrik analizler kullanılarak test edilebilir.

Buluşa ait antikorlar (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller, immüno-konjügatlar ve bileşimler), C1ORF32 ile ilgili hastalıkların tedavisi ve tanısında ilave faydaya sahiptir. Örneğin, insan monoklonal antikorları, multispesifik veya bispesifik moleküller ve immüno-konjügatlar, aşağıdaki biyolojik aktivitelerden birini veya daha fazlasını in vivo veya in vitro olarak ortaya çıkarmak için kullanılabilir: C1ORF32 eksprese eden bir hücrenin büyümesini inhibe etmek ve/veya öldürmek; insan efektör hücrelerin varlığında C1ORF32 eksprese eden bir hücrenin fagositozuna veya ADCC'sine aracılık etmek veya C1ORF32'ye bağlanan C1ORF32 ligandını bloke etmel.

Özel bir uygulamada, antikorlar (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller ve bileşimler), çeşitli C1ORF32 ile ilişkili hastalıkların tedavisi, önlenmesi veya tanısı için in vivo olarak kullanılır. C1ORF32 ile ilişkili hastalıkların örnekleri arasında, diğerleri arasında, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kolon kanseri, diğer katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar gibi kanserler, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut lenfositik lösemi. miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması dahil olmak üzere hematolojik maligniteler, meme kanseri, prostat, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks, karaciğer, kemik, cilt, pankreas beyin kanseri sayılabilir ve burada kanser, metastatik olmayan, invazif veya metastatik olabilir.

Buluşa ait antikor bileşimlerinin (örneğin, insan monoklonal antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller ve immüno-konjügatlar) in vivo ve in vitro olarak uygulanması için uygun yollar, teknikte iyi bilinir ve sıradan uzman kişilerce seçilebilir. Örneğin, antikor bileşimleri enjeksiyonla (örneğin, intravenöz veya subkutan) uygulanabilir. Kullanılan moleküllerin uygun dozajları deneğin yaşına ve ağırlığına ve antikor bileşiminin konsantrasyonuna ve/veya formülasyonuna bağlı olacaktır.

Daha önce tarif edildiği gibi, buluşa ait insan anti-C1ORF32 antikorları, bir veya daha fazla terapötik ajan, örneğin, bir sitotoksik ajan, bir radyotoksik ajan veya bir immünosüpresif ajan ile birlikte uygulanabilir. Antikor, ajana bağlanabilir (immünokompleks olarak) veya ajandan ayrı olarak uygulanabilir. İkinci durumda (ayrı uygulama), antikor ajandan önce, sonra veya eşzamanlı olarak uygulanabilir veya diğer bilinen tedavilerle, örneğin, bir anti-kanser terapisiyle, örneğin, radyasyonla birlikte uygulanabilir. Bu tür terapötik ajanlar, diğerleri arasında, doksorubisin (adriamisin), sisplatin bleomisin sülfat, karbüsin, klorambüksil ve siklofosfamid hidroksiüre gibi kendi başlarına sadece toksik veya subtoksik olan seviyelerde etkili olan anti-neoplastik ajanları içerir. Sisplatin her dört haftada bir 100 mg/doz olarak intravenöz olarak uygulanır ve adriamisin, 21 günde bir defa 60-75 mg/ml'lik bir doz olarak intravenöz olarak uygulanır. Mevcut buluşa ait insan anti-C1ORF32 antikorlarının veya bunların antijen bağlayıcı fragmanlarının, kemoterapötik ajanlarla birlikte uygulanması, insan tümör hücrelerine sitotoksik etki sağlayan farklı mekanizmalarla çalışan iki anti-kanser ajanını sağlar. Bu birlikte uygulama ilaçlara direnç gelişimi veya tümör hücrelerinin antijenikliğindeki bir değişiklik nedeniyle onları antikor ile reaktif olmayan hale getirebilecek problemleri çözebilir.

Hedefe spesifik efektör hücreler, örneğin, buluşa ait bileşimlere (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller) bağlı efektör hücreler de terapötik ajanlar olarak kullanılabilir. Hedefleme için efektör hücreler, makrofajlar, nötrofiller veya monositler gibi insan lökositleri olabilir. Diğer hücreler eozinofilleri, doğal öldürücü hücreleri ve diğer IgG veya IgA reseptörü taşıyan hücreleri içerir. Arzu edilirse, tedavi edilecek olan maddeden efektör hücreler elde edilebilir. Hedefe spesifik efektör hücreler, fizyolojik olarak kabul edilebilir bir çözelti içinde bir hücre süspansiyonu olarak uygulanabilir. Uygulanan hücre sayısı 10 ila 8 ila 10 ila 9 arasında olabilir, ancak terapötik amaca bağlı olarak değişecektir. Genel olarak, hedef hücrede lokalizasyon elde etmek için, örneğin C1ORF32 eksprese eden bir tümör hücresi ve örneğin fagositoz tarafından hücre öldürülmesini etkilemek için bu miktar yeterli olacaktır. Uygulama yolları da değişebilir.

Hedefe spesifik efektör hücrelerle tedavi, hedef hücrelerin çıkarılması için diğer tekniklerle birlikte yapılabilir. Örneğin, buluşa ait bileşimleri (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller) ve/veya bu bileşimlerle donanmış efektör hücrelerini kullanan anti-tümör terapisi, kemoterapi ile birlikte kullanılabilir. Ek olarak, iki

farklı sitotoksik efektör popülasyonunu tümör hücresi reddine doğru yönlendirmek için kombinasyon immünoterapisi kullanılabilir. Örneğin, anti-Fc-gama RI veya anti-CD3'e bağlı anti-C1ORF32 antikorları, IgG- veya IgA-reseptöre spesifik bağlayıcı ajanlarla birlikte kullanılabilir.

Buluşun bispesifik ve multispesifik molekülleri, hücre yüzeyindeki reseptörlerin kapaklanması ve ortadan kaldırılması gibi efektör hücrelerde FcgamaR veya FcgamaR seviyelerini modüle etmek için de kullanılabilir. Anti-Fc reseptörlerinin karışımları da bu amaç için kullanılabilir.

Tamamlayıcıya bağlanan IgGI, -2 veya -3 veya -3 veya IgM'den bölümler gibi buluşun tamamlayıcı bağlanma bölgelerine sahip olan bileşimler (örneğin, insan antikorları, çok spesifik ve bispesifik moleküller ve immünokonjugatlar) tamamlayıcı varlığında kullanılabilir. Bir uygulamada, buluşun bir bağlayıcı maddesi ile hedef hücreleri içeren bir hücre popülasyonunun ex vivo tedavisi ve uygun efektör hücreler, tamamlayıcı veya serum içeren tamamlayıcı ilavesiyle desteklenebilir. Buluşun bir bağlayıcı maddesiyle kaplanmış hedef hücrelerin fagositozu, tamamlayıcı proteinlerin bağlanmasıyla geliştirilebilir. Başka bir uygulamada, buluşun bileşimleri (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller) ile kaplanmış hedef hücreler ayrıca tamamlayıcı ile parçalanabilir. Yine bir başka uygulamada, buluşun bileşimleri tamamlayıcıyı aktifleştirmez.

Buluşa ait bileşimler (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller ve immüno-konjügatlar), ayrıca, tamamlayıcı ile birlikte uygulanabilir. Buna göre, buluş kapsamında insan antikorları, multispesifik veya bispesifik moleküller ve serum veya tamamlayıcı içeren bileşimler bulunur. Bu bileşimler, tamamlayıcının insan antikorlarına, multispesifik veya bispesifik moleküllere yakın olması açısından avantajlıdır. Alternatif olarak, buluşa ait insan antikorları, multispesifik veya bispesifik moleküller ve tamalayıcı veya serum, ayrı olarak uygulanabilir.

Buna göre, buluşa ait antikor bileşimleri ile tedavi edilen hastalar, ilave olarak (buluşa ait bir insan antikorunun uygulanmasından önce, aynı anda veya sonrasında) insan antikorlarının terapötik etkisini arttıran veya çoğaltan sitotoksik veya radyotoksik bir ajan gibi başka bir terapötik ajan ile uygulanabilir.

Başka uygulamalarda denek ayrıca, örneğin, deneğin bir sitokin ile tedavi edilmesiyle Fcy veya Fcy reseptörlerinin ekspresyonunu veya aktivitesini modüle eden, diğer bir deyişle geliştiren veya inhibe eden bir ajan ile tedavi edilebilir. Multispesifik molekül ile tedavi sırasında uygulama için tercih edilen sitokinler, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interferon-gama (IFN-gama) ve tümör nekroz faktörü (TNF) içerir.

Buluşun bileşimleri (örneğin, insan antikorları, multispesifik ve bispesifik moleküller) ayrıca örneğin bu hücrelerin etiketlenmesi için Fc gama R veya C1ORF32'yi eksprese eden hücreleri hedeflemek için kullanılabilir. Bu türlü bir kullanım için, bağlayıcı madde saptanan bir moleküle bağlanabilir. Dolayısıyla buluş, FcgamaR veya C1ORF32 antijeni gibi Fc reseptörlerini ex vivo veya in vitro eksprese eden hücrelerin lokalize edilmesine yönelik yöntemler sunar. Saptanabilir etiket, örneğin, bir radyoizotop, bir floresan bileşiği, bir enzim veya bir enzim ko-faktörü olabilir.

Özel bir uygulamada, buluş, bir numunedeki C1ORF32 antijeninin varlığını saptamak için . veya C1ORF32 antijen miktarının ölçülmesi için yöntemler sağlar, numunenin ve bir kontrol numunesinin, bir insan monoklonal antikoru veya özellikle antikor veya bunun bir bölümü ve C1ORF32 arasında bir kompleksin oluşumuna izin veren koşullar altında C1ORF32'ye bağlanan bunun bir antijen bağlanma bölümü ile temas ettirilmesini içerir. Bir kompleksin oluşumu daha sonra saptanır, burada kontrol numunesi ile karşılaştırıldığında numune arasındaki fark kompleksi oluşumu, numunede C1ORF32 antijeninin varlığını gösterir. Özellikle belirtildiği gibi, buluş, in vitro ve in vivo C1ORF32 antijeninin immüno analizler, radyoimmün analizler, radyo analizler, radyoaktif analizler, ELISA'lar, Western blot, FACS, slot blot, immünohistokimyasal analizler ve teknikteki uzmanlar tarafından iyi bilinen diğer deneyleri kapsar.

Başka uygulamalarda buluş, bir denekte bir C1ORF32 aracılı bozukluğun, örneğin katı olmayan ve katı tümörler, sarkomlar gibi kanser, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi. akut miyelojen lösemi, kronik miyelojen lösemi, multipl miyelom, Hodgkin lenfoması, Hodgkin olmayan lenfoması hematolojik maligniteler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, meme kanseri, prostat, akciğer, yumurtalık, kolon, dalak, böbrek, mesane, baş ve boyun, uterus, testis, mide, serviks karaciğer, kemik, cilt, pankreas, beyin kanseri gibi bir kanserin tedavisi için yöntemler sunar ve burada

kanser metastatik olmayan, invaziv veya metastatik olabilir ve immün kostimülasyon modülasyonu. bunun içerdiği, anti-C1ORF32 antikorları veya çözünür C1ORF32 antijen konjugatları veya bir veya daha fazla C1ORF32 biyolojik aktivitesini hedefleyen ve modüle eden (teşvik eden veya inhibe eden) diğer ilaçlar kullanılarak C1ORF32'nin terapötik olarak arzu edildiği herhangi bir rahatsızlığı tedavi etme yöntemler sunar.

Anti-C1ORF32 antikorunu, çözünür C1ORF32 antijen konjugatını veya C1ORF32 antijenini veya bunun bir bölümünü hedefleyen bir başka ilacı kullanarak, C1ORF32 antijeninin bu tür aktiviteleri indükleme kabiliyeti inhibe edilir veya destekleyebilir ve dolayısıyla ilişkili bozukluğu tedavi edilir. Çözünebilir C1ORF32 antijeni veya antijen konjugatı veya anti-C1ORF32 antikoru veya bileşim veya ClORF32'yi hedef alan ve modüle eden başka bir ilacı içeren fragman tek başına veya başka bir terapötik ajan, örneğin, C1ORF32 antijen aracılı hastalığı tedavi etmek veya önlemek için antikor bileşimi ile birlikte veya sinerjistik olarak etkiyen bir sitotoksik veya bir radyotoksik ajan ile birlikte uygulanabilir.

Yine bir başka uygulamada, buluşa ait immüno-konjügatlar, bileşiklerin (örneğin, terapötik ajanlar, etiketler, sitotoksinler, radyotoksinler immüno-baskılayıcılar, vb.), bu gibi bileşiklerin antikora bağlanmasıyla C1ORF32 hücre yüzey reseptörlerine sahip hücrelere hedeflenmesi için kullanılabilir. Dolayısıyla, buluş ayrıca C1ORF32 eksprese eden hücrelerin (örneğin, bir radyoizotop, bir floresan bileşik, bir enzim veya bir enzim ko-faktörü gibi saptanabilir bir etiket ile) ex vivo veya in vivo lokalizasyonu için yöntemler sunar. Alternatif olarak, immünokonjugatlar, C1ORF32 antijenine sitotoksinleri veya radyotoksinleri hedefleyerek C1ORF32 hücre yüzey reseptörlerine sahip hücreleri öldürmek için kullanılabilir.

Mevcut buluş ayrıca, normal ve kanserli dokularda C1ORF32 antijenini, alanlarını ve ekspresyon verilerini kodlayan bir DNA transkriptinin aşağıdaki dizi karakterizasyonu ve bunlara tamamen insan antikorlarının üretimini tarif eden isabetli örnekleriyle açıklanmaktadır. Bu bilgi ve örnekler açıklayıcıdır ve daha fazla sınırlayıcı olarak yorumlanmamalıdır.

**ÖRNEKLER**

**ÖRNEK 1 :**

**TARİFNAMENIN PROTEİNLERİNİ KODLAYAN RNA'NIN EKSPRESYONUNU ANALİZ ETMEK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER**

Mevcut buluşun hedefleri, çeşitli kanserli ve kanserli olmayan doku numunelerinde ekspresyonları açısından ve/veya çeşitli immün hücrelerinin ve hematolojik malignite numunelerinin ve hücre hatları ve bunların yanı sıra normal dokuların birkaç numunesinin bulunduğu geniş bir insan numuneleri panelinde ekspresyonu ile ilgili olarak test edilmiştir. QRT-PCR analizi için kullanılan kan spesifik RNA numunelerinin listesi, aşağıdaki Tablo 1'de verilmektedir. Normal doku panelinde kullanılan numunelerin bir açıklaması Tablo 2'de verilmektedir. Akciğer kanseri test panelinde kullanılan numunelerin bir açıklaması aşağıdaki Tablo 3'te verilmektedir. Yumurtalık kanseri test panelinde kullanılan numunelerin bir açıklaması, aşağıdaki Tablo 4'te verilmektedir. Kolon kanseri test panelinde kullanılan numunelerin bir açıklaması aşağıdaki Tablo 5'te verilmektedir. Tablo 3, 4 ve 5'in anahtarları sırasıyla tablo 3_1, 4_1 ve 5_1'de verilmektedir. Testler daha sonra aşağıdaki "Malzemeler ve Deney Prosedürleri" bölümünde tarif edildiği gibi yapılmıştır.

Tablo 1 Kan spesifik paneldeki numuneler

| Kan paneli örneği | Açıklama | Organ/ Hücre Türü | Tümor Türü |
|---|---|---|---|
| 1_PBMC2 | PBMC'ler | kan türevi hücreler | |
| 2_PBMC3 | PBMC'ler | kan türevi hücreler | |
| 3_Bcell1 | B hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 4_Bcell2 | B hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 5_J_Bcell | B hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 6_K_Bcells_act | B hücreleri aktive | kan türevi hücreler | |

| Kan paneli örneği | Açıklama | Organ/ Hücre Türü | Tümor Türü |
|---|---|---|---|
| 7_Tcell1 | T hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 8_Tcell2 | T hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 9_M_CD8 | CD4+ T hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 10_G_CD4_unt | CD8+ T hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 11_H_CD4_Beads | CD4+ w Aktivasyon boncukları | kan türevi hücreler | |
| 12_I_CD4_Beads_IL12 | CD4 w aktivasyon Boncukları +IL12 | kan türevi hücreler | |
| 13_95_CD4+CD25- | CD4+CD25- | kan türevi hücreler | |
| 15_NK | NK hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 16_CD34+_1548 | CD34+(PCBM1548) | kan türevi hücreler | |
| 17_CD34+_1028 | CD34+(PCBM1028) | kan türevi hücreler | |
| 18_PMN | PMN'ler | kan türevi hücreler | |
| 19_A_Mono | Monositler | kan türevi hücreler | |
| 20_B_Macro_imma | Makrofaj immatür | kan türevi hücreler | |
| 21_C_Macro_mat | Makrofaj matür | kan türevi hücreler | |

| Kan paneli örneği | Açıklama | Organ/ Hücre Türü | Tümor Türü |
|---|---|---|---|
| 22_D_DCs_immat | DC immatür | kan türevi hücreler | |
| 23_E_DCs_mat_LPS | DC matür LPS | kan türevi hücreler | |
| 24_F_DCs_mat_CK | DC matür CK | kan türevi hücreler | |
| 25_L_DCs+T | DC +T hücreleri | kan türevi hücreler | |
| 26_Lym1 | 13987A1 | Lenf Düğümü | Lenfoma |
| 27_Lym2 | 43594B1 | Kas | Lenfoma |
| 28_Lym3 | 65493A1 | Testis | Lenfoma |
| 29_MalLym3 | 75894A1 | Beyin | Lenfoma |
| 30_NonHod_SCLym | 83325A1 | Lenf Düğümü | NHL Küçük Hücre |
| 31_NonHod_FolLym | 76943A1(5 tüp) | Lenf Düğümü | NHL Foliküler |
| 32_Lym_Fol_GI | CN_4_ASRBNA35 | | NHL Foliküler Derece I (Küçük Hücre) |
| 33_Lym_Fol_GII | CN_1_113GHA8J | | NHL Foliküler Derece II (karışık Küçük & Büyük Hücre) |
| 34_Lym_FoL_GIII | CN_8_VXML6AXI | | NHL Foliküler Derece III (Büyük Hücre) |
| 35_MalLym1 | 76218B1 | Testis | NHL Büyük |

| Kan paneli örneği | Açıklama | Organ/ Hücre Türü | Tümor Türü |
|---|---|---|---|
| 36_MalLym2 | 76102A1 | Lenf Düğümü | NHL Büyük Hücre |
| 37_Lym_DifBCell1 | CN_2_4HDLNA2R | | NHL Yaygın Büyük B-Hücre |
| 38_Lym_DifBCell2 | CN_3_4M4S7AAM | | NHL Yaygın Büyük B-Hücre |
| 39_Lym_DifBCell3 | CN_5_HEODOAR2 | | NHL Yaygın Büyük B-Hücre |
| 40_NonHod_Lym1 | 77332A1(5 tüp) | Kolon | NHL Yaygın Büyük B-Hücre |
| 41_MalLym4 | 76161A1 | Dalak | NHL Yaygın Büyük B-Hücre |
| 42_Lym_MantleCell1 | CN_6_MAE47AOY | | NHL Mantle Hücre |
| 43_Lym_MantleCell2 | CN_7_VJU9OAO9 | | NHL Mantle Hücre |
| 44_NonHod_Lym2 | 95377A1(5 tüp) | Dalak | NHL |
| 45_THP_1 | THP-1 | monositler | AML hücre hattı |
| 46_KG_1 | KG-1 | miyeloblast | AML hücre hattı |
| 47_BDCM | BDCM | B ve DC benzeri | AML hücre hattı |
| 48_CESS | CESS | lenfoblastlar | AML hücre hattı |
| 49_HL60 | HL60 | miyeloblast | AML hücre hattı |
| 50_K562 | K562 | lenfoblastlar | CML hücre hattı |
| 51_Jurkat | Jurkat | T lenfoblastlar | T ALL hücre hattı |

| Kan paneli örneği | Açıklama | Organ/ Hücre Türü | Tümor Türü |
|---|---|---|---|
| 52_GA10 | GA10 | B lenfoblastlar | Burkitts Lenfoma hücre hattı |
| 53_RAMOS | RAMOS | B lenfoblastlar | Burkitts Lenfoma hücre hattı |
| 54_RAJI | RAJI | B lenfoblastlar | Burkitts Lenfoma hücre hattı |
| 55_Daudi | Daudi | B lenfoblastlar | Burkitts Lenfoma hücre hattı |
| 56_NL564 | -NL564 | B lenfoblastlar | EBV transformed hücre hattı |
| 57_NL553 | NL553 | B lenfoblastlar | EBV dönüştürülmüş hücre hattı |
| 58_SKW6.4 | SKW6.4 | B hücre lenfoblastlar | EBV dönüştürülmüş hücre hattı |
| 59_NCI_H929 | NCI-H929 | B lenfoblastlar | Multipl Miyelom hücre hattı |
| 60_MC/CAR | MC/CAR | B lenfoblastlar | Multipl Miyelom hücre hattı |
| 61_U266 | U266 | B lenfoblastlar | Multipl Miyelom hücre hattı |
| 62_RPMI8226 | RPMI8226 | B lenfoblastlar | Multipl Myelom hücre hattı |
| 63_IM_9 | IM-9 | B lenfoblastlar | Multipl Myelom hücre hattı |
| 64_cereN | serebellum normal | serebellum normal | |

| Kan paneli örneği | Açıklama | Organ/ Hücre Türü | Tümor Türü |
|---|---|---|---|
| 65_kidneyN1 | böbrek normal | böbrek normal | |
| 66_kidneyN2 | böbrek normal | böbrek normal | |
| 67_KidneyN3 | böbrek normal | böbrek normal | |
| 68_colonN1 | böbrek normal | böbrek normal | |
| 69_colonN2 | böbrek normal | böbrek normal | |
| 70_stomN | mide normal | mide normal | |
| 71_liverN | karaciğer normal | karaciğer normal | |
| 72_lungN1 | akciğer normal | akciğer normal | |
| 73_lungN2 | akciğer normal | akciğer normal | |
| 74_small intestineN | ince bağırsak | ince bağırsak | |
| 75_brainN | beyin normal karışım | beyin normal karışım | |
| 76_heartN | kalp normal karışım | kalp normal karışım | |

Tablo 2:

Normal paneldeki doku numuneleri:

| Numune ismi | Kaynak | Numune id(GCI)/vaka id (Asterand) Lot no. | Doku id (GCI)/Numune id (Asternd) | Numune id (Asterand)/ RNA id (GCI) |
|---|---|---|---|---|
| 1-(7)-Bc-Rektum | Biochain | A610297 | | |
| 2-(8)-Bc-Rektum | Biochain | A610298 | | |
| 3-GC-Kolon | GCI | CDSUV | CDSUVNR3 | |
| 4-As-Kolon | Asterand | 16364 | 31802 | 31802B1 |
| 5-As-Kolon | Asterand | 22900 | 74446 | 74446B1 |
| 6-GC-İnce bağırsak | GCI | V9L7D | V9L7DN6Z | |
| 7-GC-İnce bağırsak | GCI | M3GVT | M3GVTN5R | |
| 8-GC-İnce bağırsak | GCI | 196S2 | 196S2AJN | |
| 9-(9)-Am-Mide | Ambion | 110P04A | | |
| 10-(10)-Bc-Mide | Biochain | A501159 | | |
| 11-(11)-Bc-Özofagus | Biochain | A603814 | | |
| 12-(12)-Bc-Özofagus | Biochain | A603813 | | |
| 13-As-Pankreas | Asterand | 8918 | 9442 | 9442C1 |
| 14-As-Pankreas | Asterand | 10082 | 11134 | 11134B1 |
| 16-As- | Asterand | 7916 | 7203 | 7203B1 |

Normal paneldeki doku numuneleri:

| Numune ismi | Kaynak | Numune id(GCI)/vaka id (Asterand) Lot no. | Doku id (GCI)/Numune id (Asternd) | Numune id (Asterand)/ RNA id (GCI) |
|---|---|---|---|---|
| Karaciğer | | | | |
| 17-(28)-Am-Mesane | Ambion | 071P02C | | |
| 18-(29)-Bc-Mesane | Biochain | A504088 | | |
| 19-(64)-Am-Böbrek | Ambion | 111P0101B | | |
| 20-(65)-Cl-Böbrek | Clontech | 1110970 | | |
| 21-(66)-Bc-Böbrek | Biochain | A411080 | | |
| 22-GC-Böbrek | GCI | N1EVZ | N1EVZN91 | |
| 23-GC-Böbrek | GCI | BMI6W | BMI6WN9F | |
| 25-(43)-Bc-Adrenal | Biochain | A610374 | | |
| 26-(16)-Am-Akciğer | Ambion | 111P0103A | | |
| 28-As-Akciğer | Asterand | 9078 | 9275 | 9275B1 |
| 29-As-Akciğer | Asterand | 6692 | 6161 | 6161A1 |
| 30-As-Akciğer | Asterand | 7900 | 7180 | 7180F1 |

Normal paneldeki doku numuneleri:

| Numune ismi | Kaynak | Numune id(GCI)/vaka id (Asterand) Lot no. | Doku id (GCI)/Numune id (Asternd) | Numune id (Asterand)/ RNA id (GCI) |
|---|---|---|---|---|
| 31-(75)-GC-Yumurtalık | GCI | L629FRV1 | | |
| 32-(76)-GC-Yumurtalık | GCI | DWHTZRQX | | |
| 33-(77)-GC-Yumurtalık | GCI | FDPL9NJ6 | | |
| 34-(78)-GC-Yumurtalık | GCI | GWXUZN5M | | |
| 36-GC-serviks | GCI | E2P2N | E2P2NAP4 | |
| 38-(26)-Bc-Uterus | Biochain | A504090 | | |
| 39-(30)-Am-Plasen | Ambion | 021P33A | | |
| 40-(32)-Bc-Plasen | Biochain | A411073 | | |
| 41-GC-Meme | GCI | DHLR1 | | |
| 42-GC-Meme | GCI | TG6J6 | | |
| 43-GC-Meme | GCI | E6UDD | E6UDDNCF | |
| 44-(38)-Am-Prostat | Ambion | 25955 | | |
| 45-Bc- | Biochain | A609258 | | |

Normal paneldeki doku numuneleri:

| Numune ismi | Kaynak | Numune id(GCI)/vaka id (Asterand) Lot no. | Doku id (GCI)/Numune id (Asternd) | Numune id (Asterand)/ RNA id (GCI) |
|---|---|---|---|---|
| Prostat | | | | |
| 46-As-Testis | Asterand | 13071 | 19567 | 19567B1 |
| 47-As-Testis | Asterand | 19671 | 42120 | 42120A1 |
| Numune adı | Kaynak | Numune id(GCI)/vaka id (Asterand) Lot no. | Doku id (GCI)/Numune id (Asternd) | Numune id (Asterand)/ RNA id (GCI) |
| 49-GC-Arteri | GCI | YGTVY | YGTVYAIN | |
| 50-TH-Kan-PBMC | Tel-Hashomer | 52497 | | |
| 51-TH-Kan-PBMC | Tel-Hashomer | 31055 | | |
| 52-TH-Kan-PBMC | Tel-Hashomer | 31058 | | |
| 53-(54)-Ic-Dalak | Ichilov | CG-267 | | |
| 54-(55)-Am-Dalak | Ambion | 111P0106B | 54-(55)-Am-Spleen | Ambion |
| 56-(58)-Am-Timüs | Ambion | 101P0101A | | |
| 57-(60)-Bc-Tiroid | Biochain | A610287 | | |
| 58-(62)-Ic-Tiroid | Ichilov | CG-119-2 | | |
| 59-Gc- | GCI | NNSMV | NNSMVNJC | |

Normal paneldeki doku numuneleri:

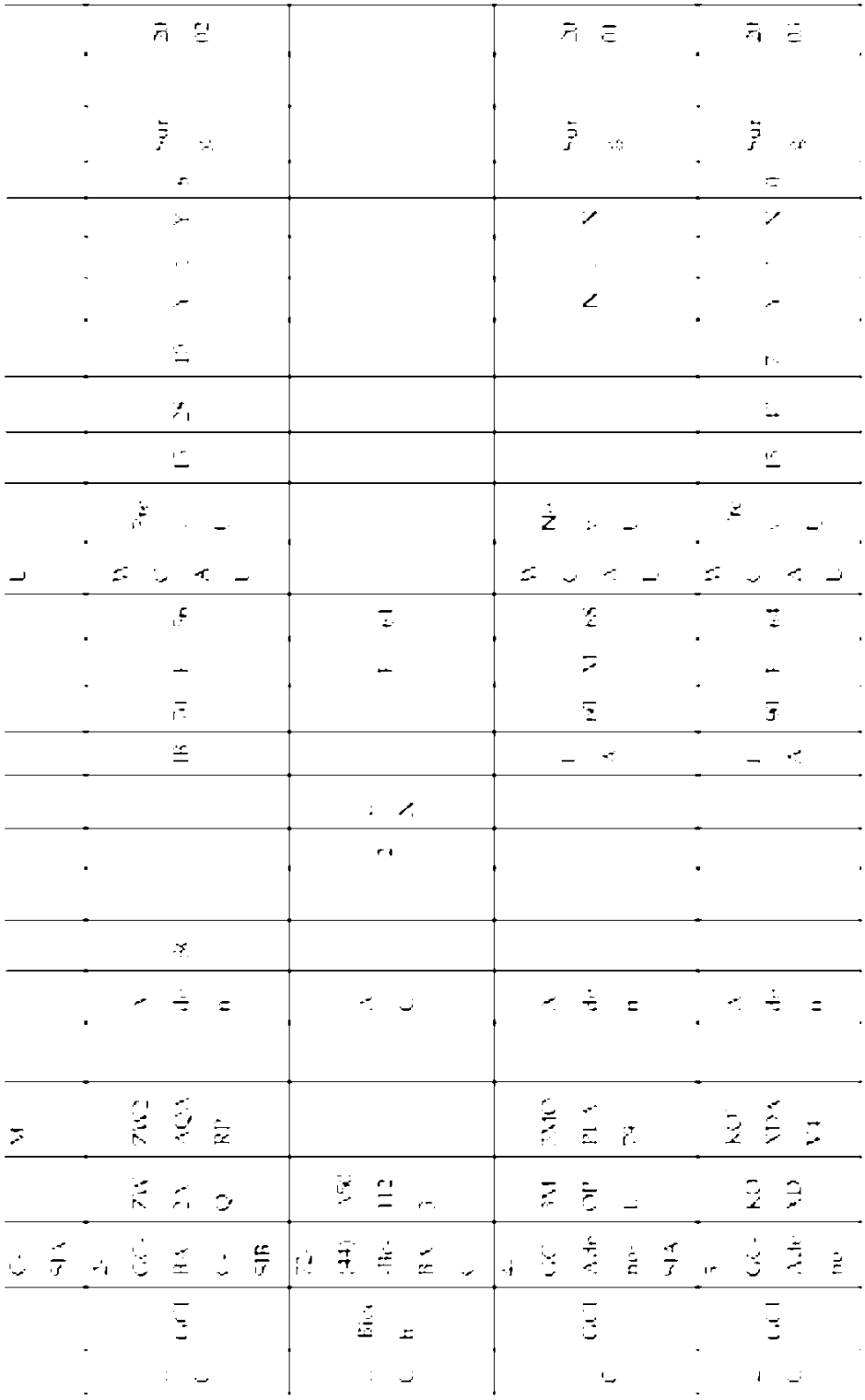
| Numune ismi | Kaynak | Numune id(GCI)/vaka id (Asterand) Lot no. | Doku id (GCI)/Numune id (Asternd) | Numune id (Asterand)/ RNA id (GCI) |
|---|---|---|---|---|
| Tükürük bezi | | | | |
| 60-(67)-Ic-Serebellum | Ichilov | CG-183-5 | | |
| 61-(68)-Ic-Serebellum | Ichilov | CG-212-5 | | |
| 62-(69)-Bc-Beyin | Biochain | A411322 | | |
| 63-(71)-Bc-Beyin | Biochain | A411079 | | |
| 64-(72)-Ic-Beyin | Ichilov | CG-151-1 | | |
| 65-(44)-Bc-Kalp | Biochain | A411077 | | |
| 66-(46)-Ic-Kalp | Ichilov | CG-227-1 | | |
| 67-(45)-Ic-Kalp (Fibrotik) | Ichilov | CG-255-9 | | |
| 68-GC-İskelet kası | GCI | T8YZS | T8YZSN7O | |
| 69-GC-İskelet kası | GCI | Q3WKA | Q3WKANCJ | |
| 70-As-İskelet kası | Asterand | 8774 | 8235 | 8235G1 |
| 71-As- | Asterand | 8775 | 8244 | 8244A1 |

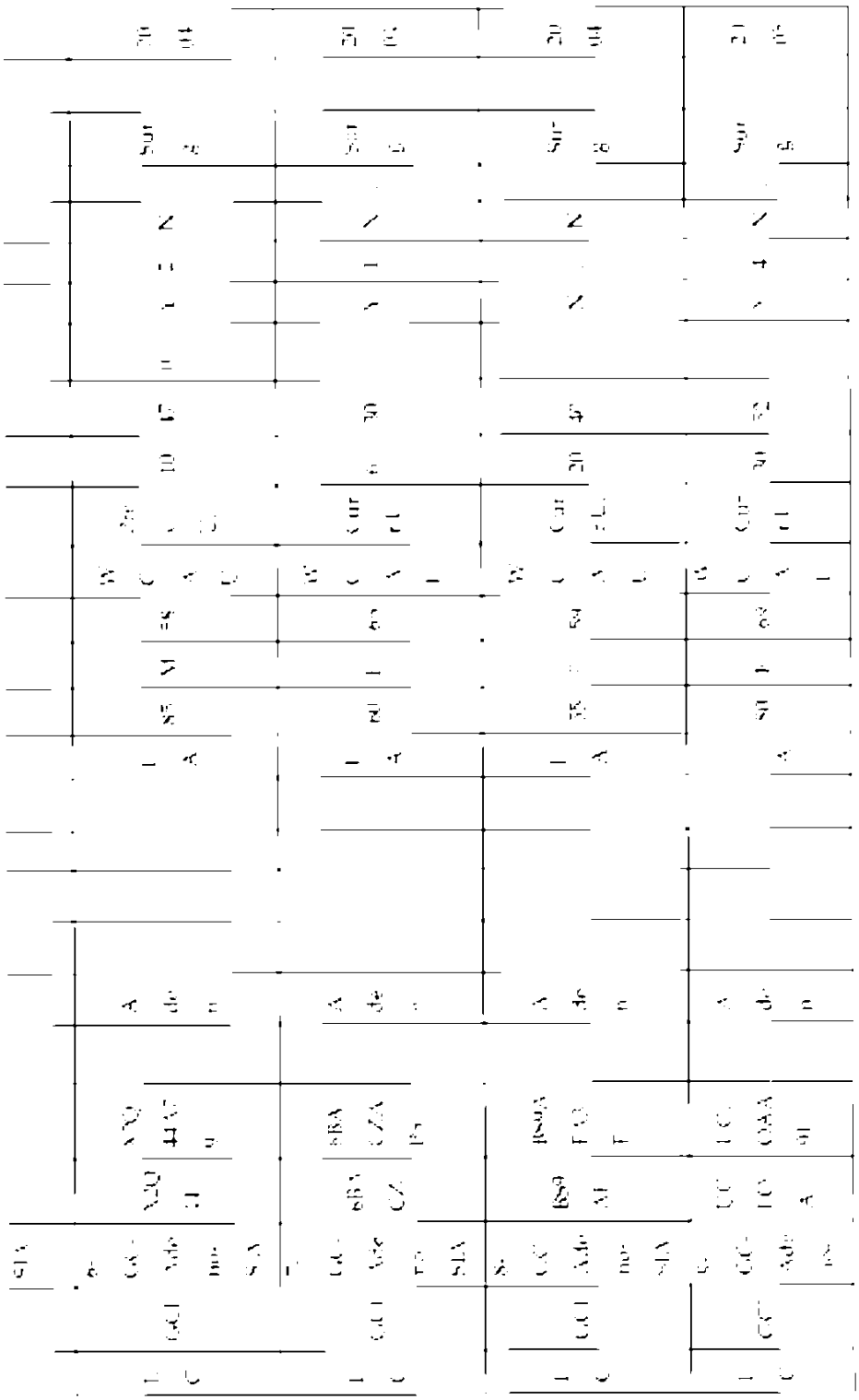
Normal paneldeki doku numuneleri:

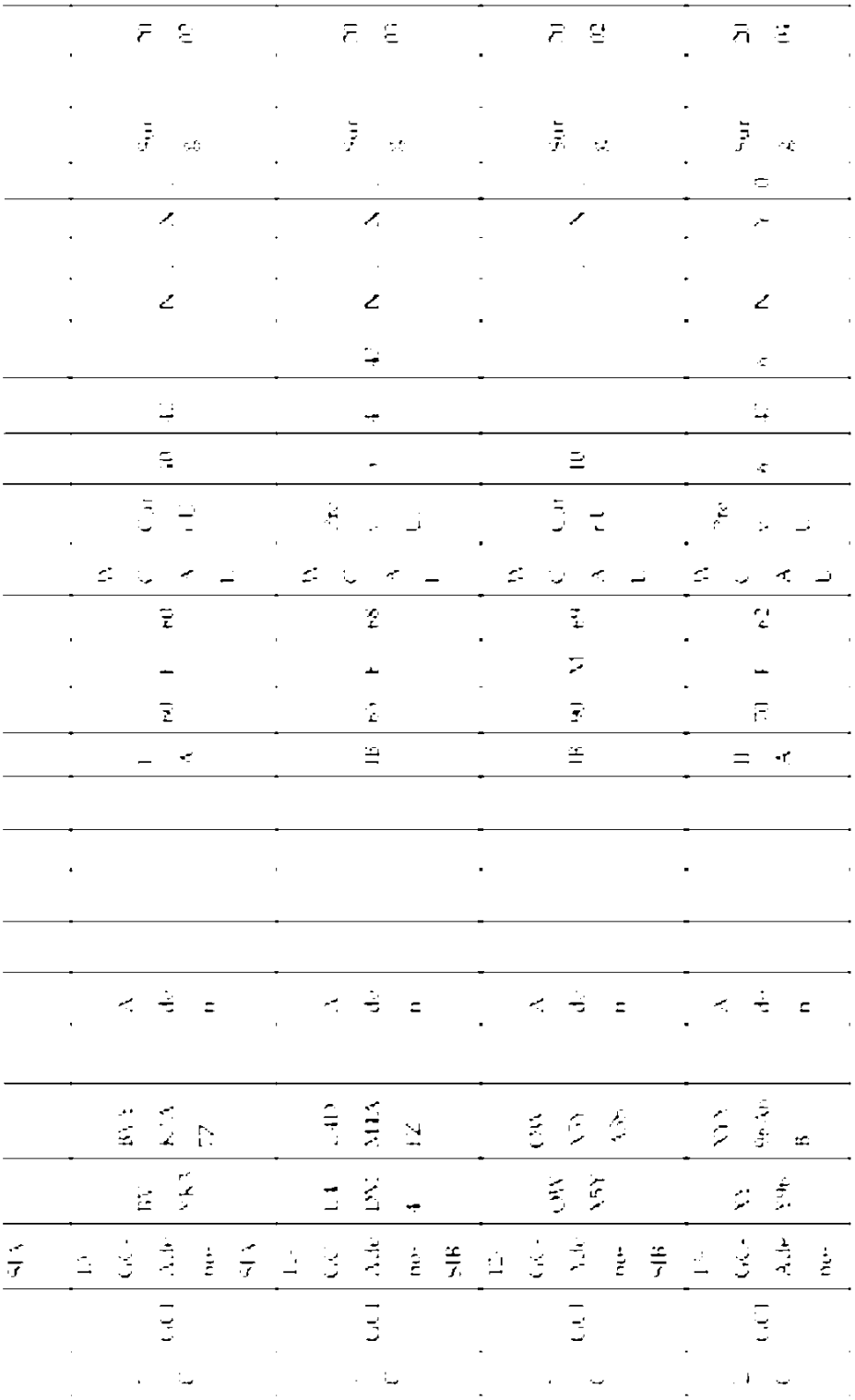
| Numune ismi | Kaynak | Numune id(GCI)/vaka id (Asterand) Lot no. | Doku id (GCI)/Numune id (Asternd) | Numune id (Asterand)/ RNA id (GCI) |
|---|---|---|---|---|
| İskelet kası | | | | |
| 72-As-İskelet kası | Asterand | 10937 | 12648 | 12648C1 |
| 73-As-İskelet kası | Asterand | 6692 | 6166 | 6166A1 |

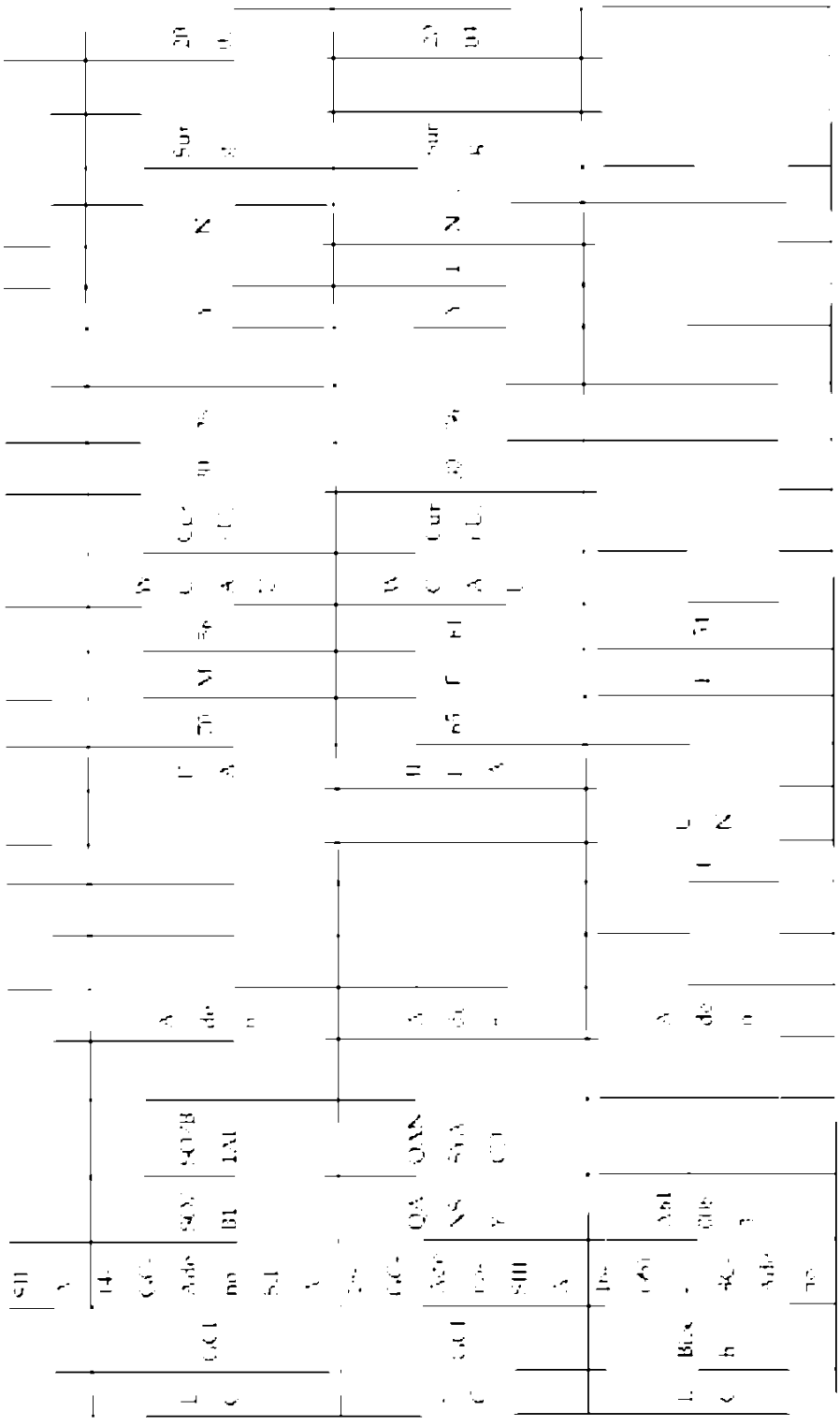
Tablo 3: Akciğer kanseri test paneli

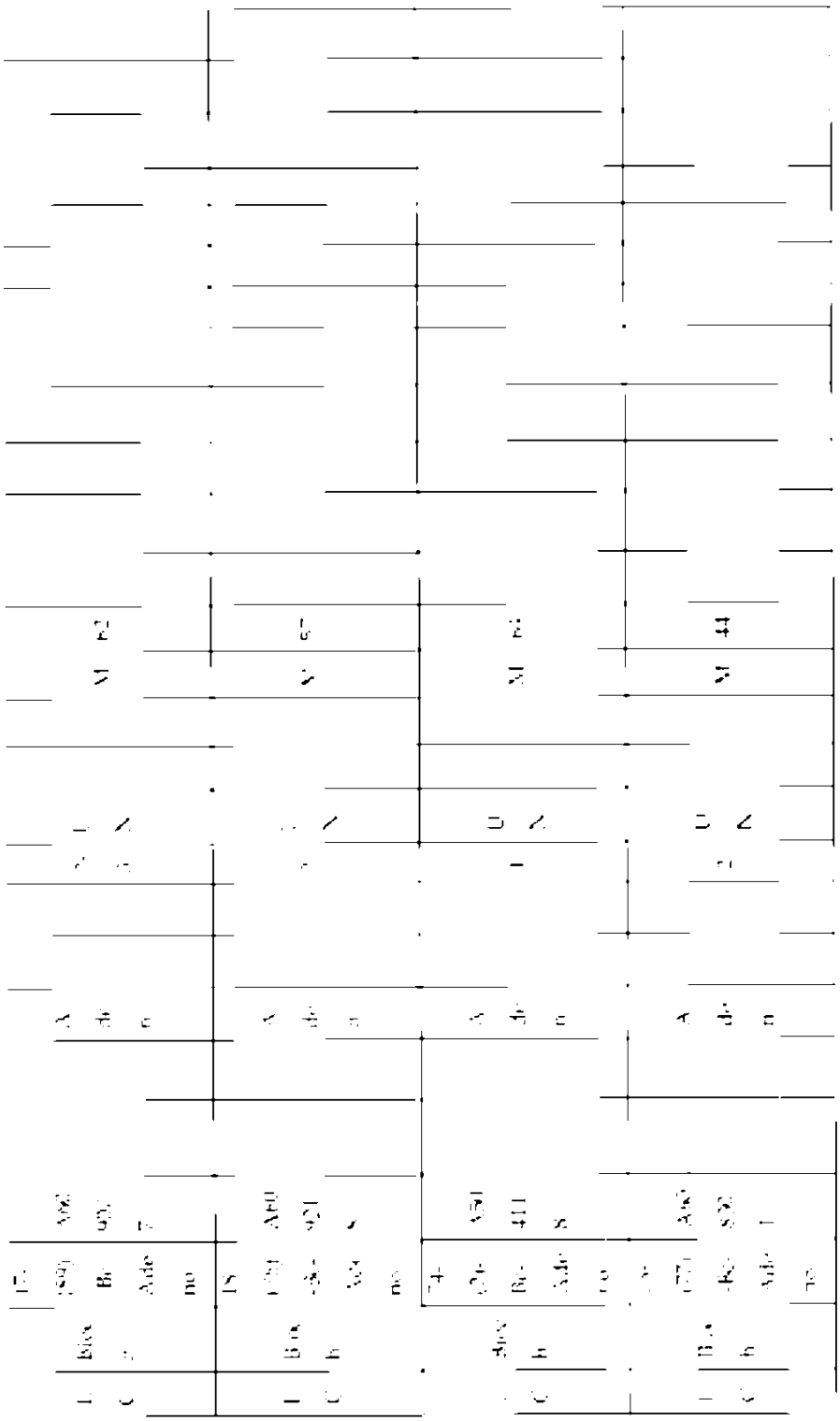
| Doku- | Kaynak / Dagıtım | Numune Adı | Numune id (GCI) / vaka id (Aster-and)/lot no (Eski numuneler) | DOKU ID (GCI)/ numune ID (Asterand) | RNA ID (GCI) / Numune ID (Asterand) | Diag | Tanı Açık-laması | Numune Konumu | Gr | TNM | CS | Tum % | Gen | yaş | Ethnic B | Sıgara İçme Durumu | # Cig. Per day | # of Y. Use of Tobacco | # Y. off Tobac-co | Smpl Y? | Smpl | DrAl | # Dr | Duzel-me Turu | Ölum Neden | Exc. Y. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. C | GCI | 1-GCBA | 7Z9V4 | 7Z9V4AY | | Aden | BC | | | | IA | 80 | F | 63 | WCA | Prev U. | 20 | 15 | 27 | N | Y | | 0 | Surg | | 2001 |

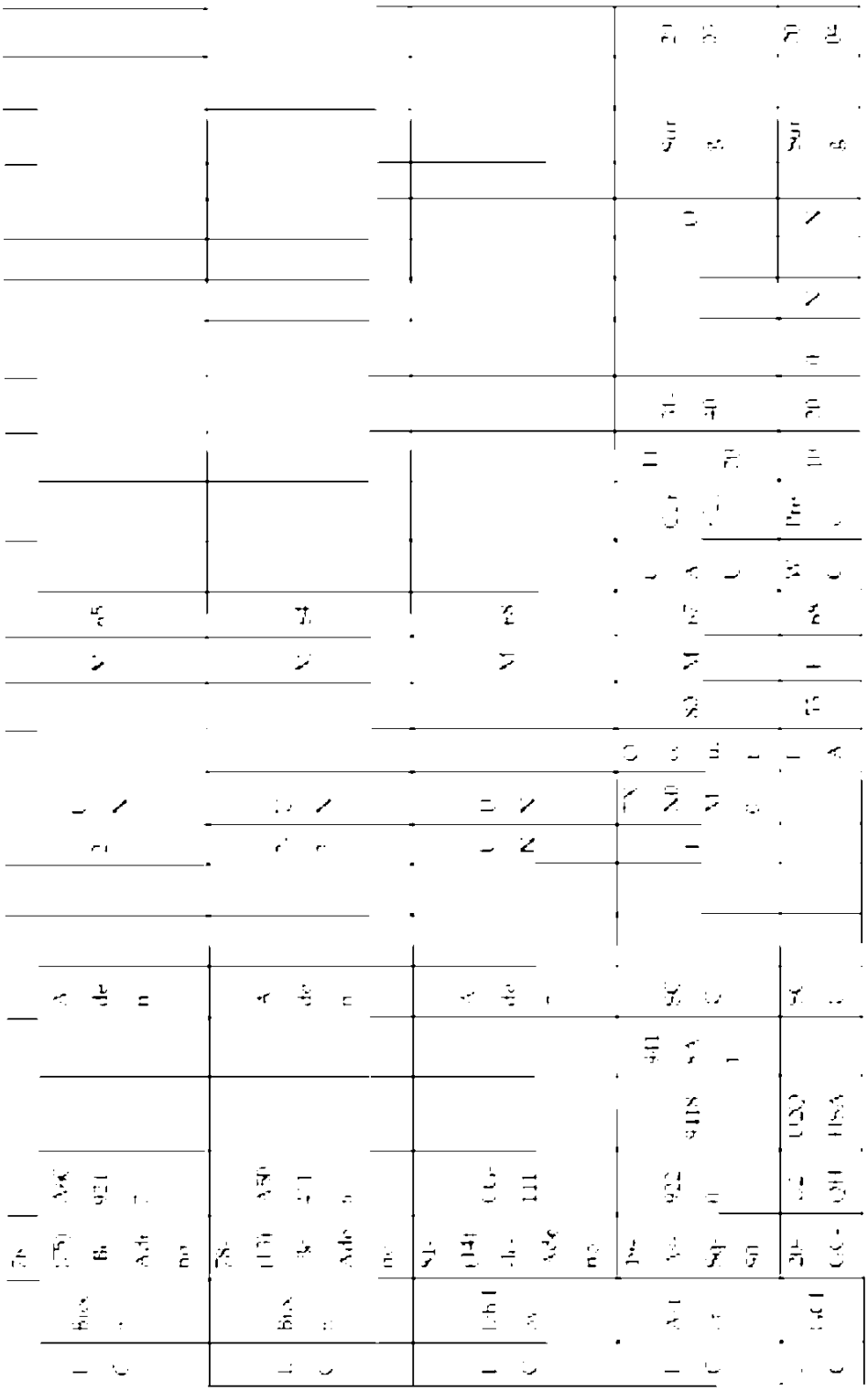


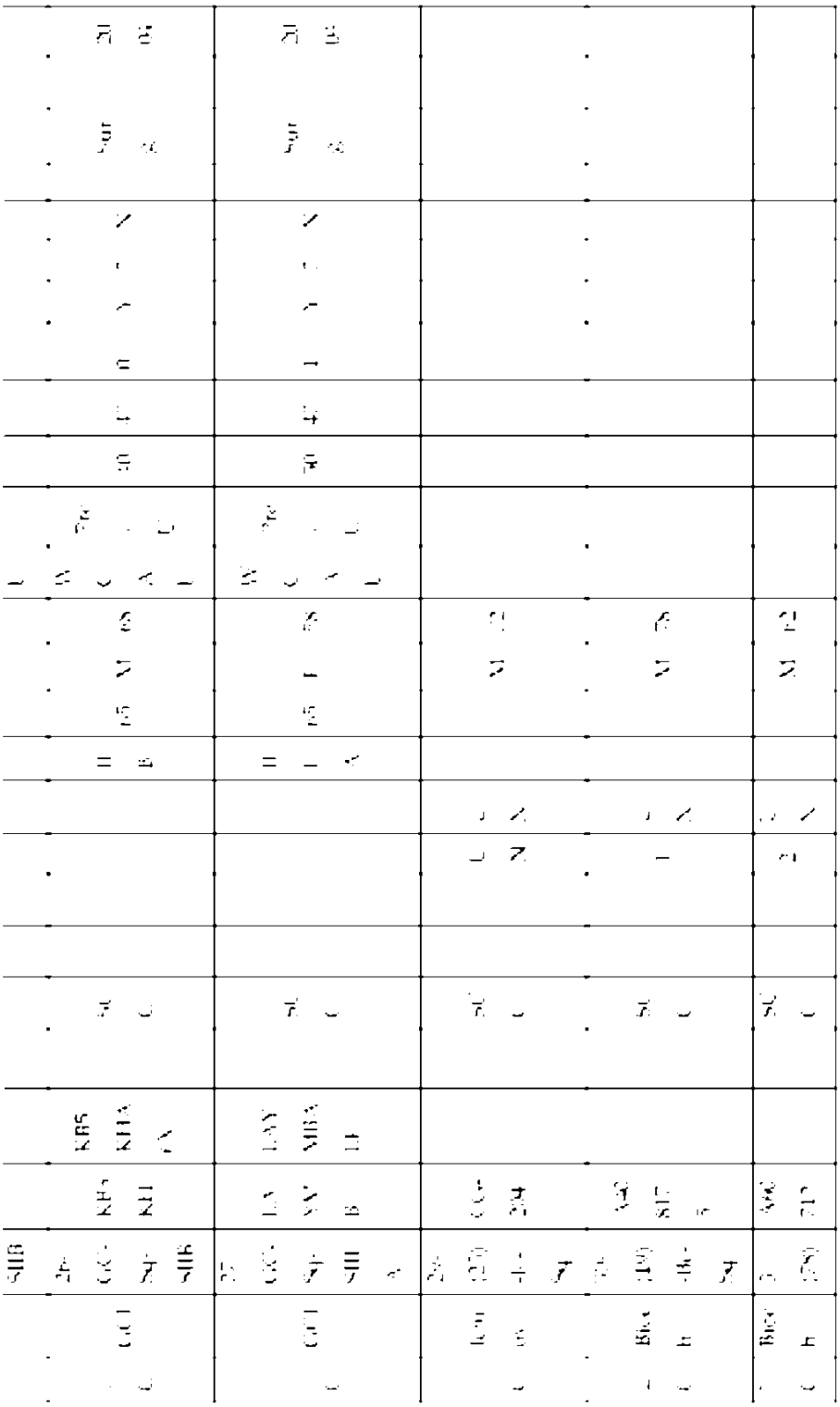


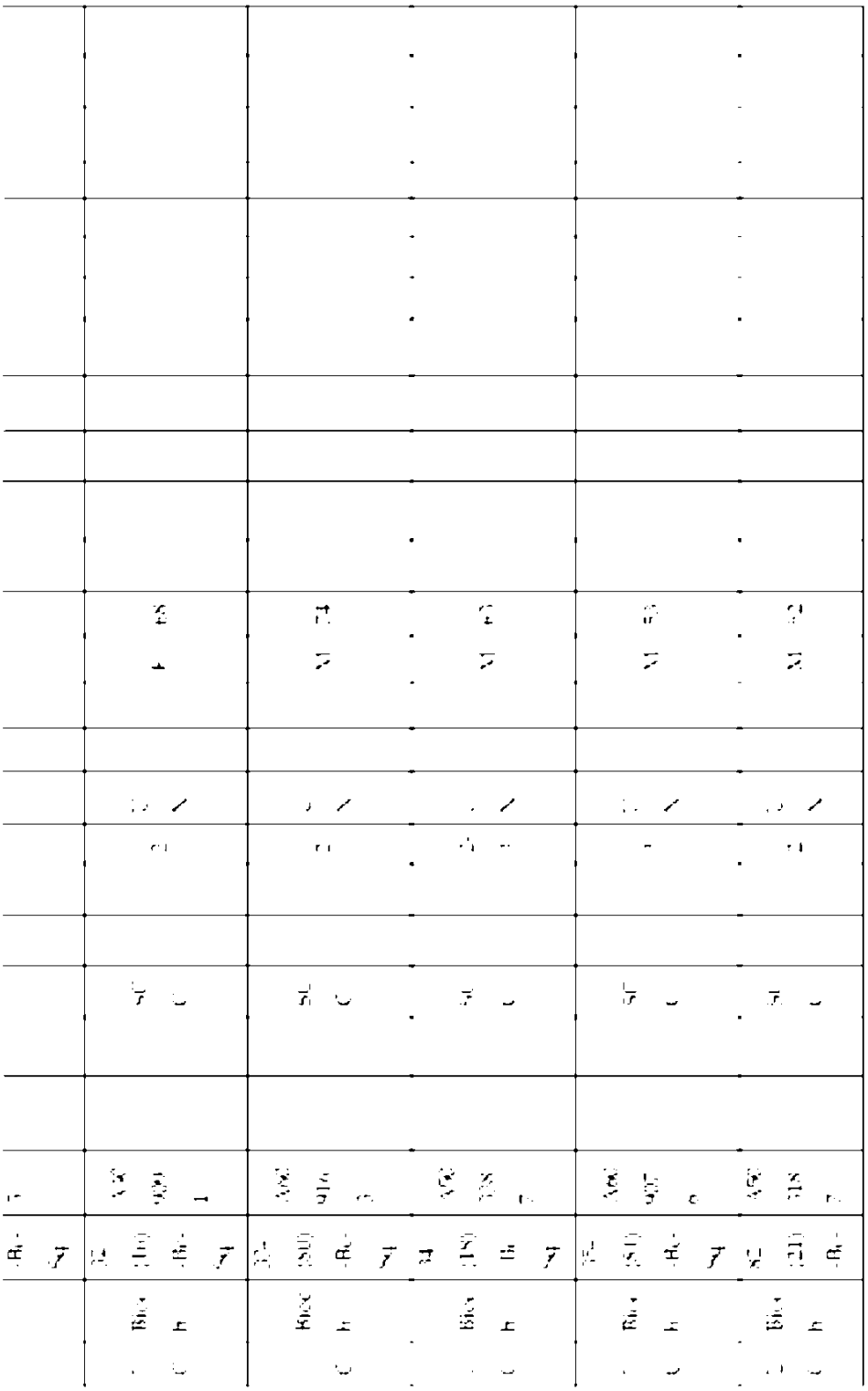


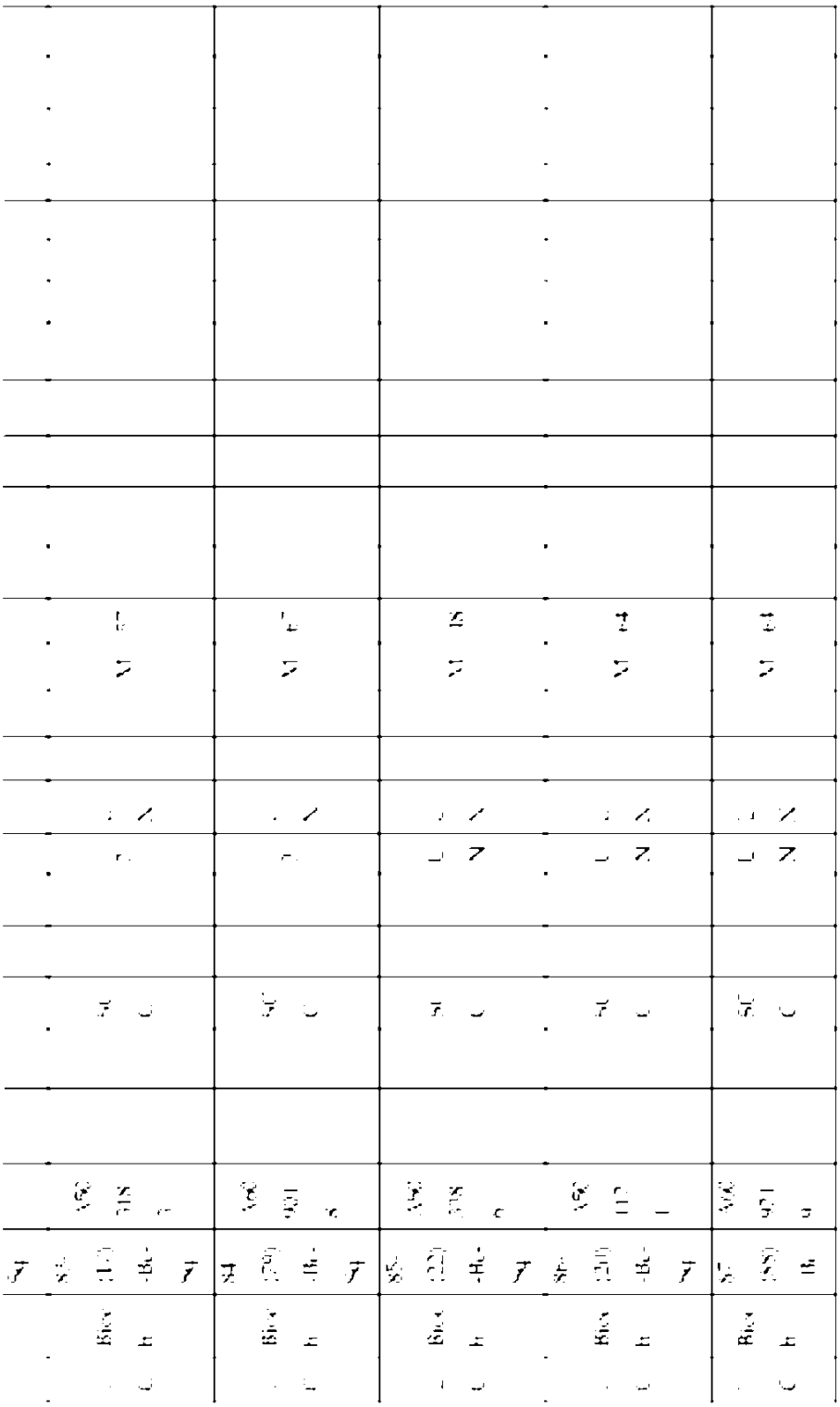


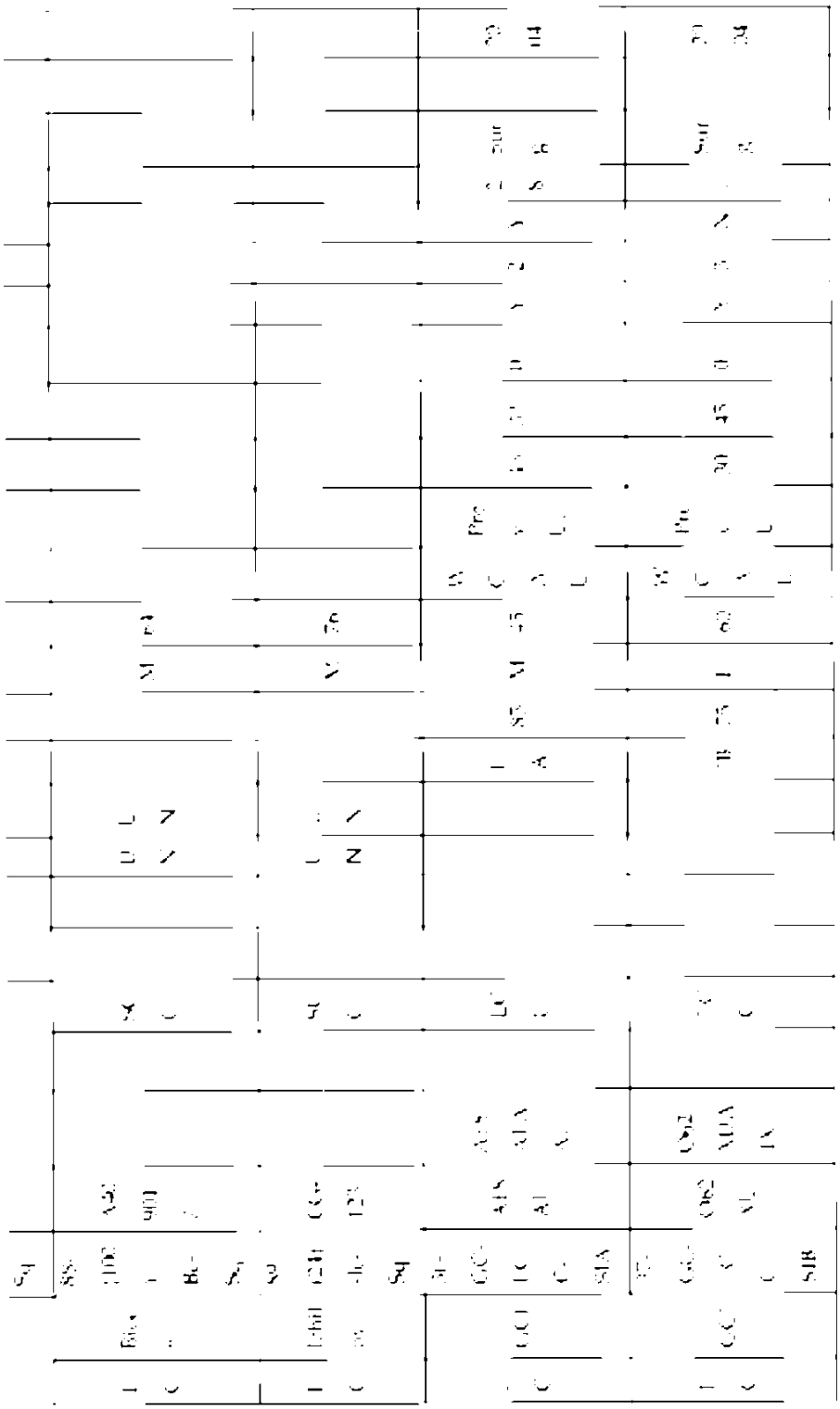


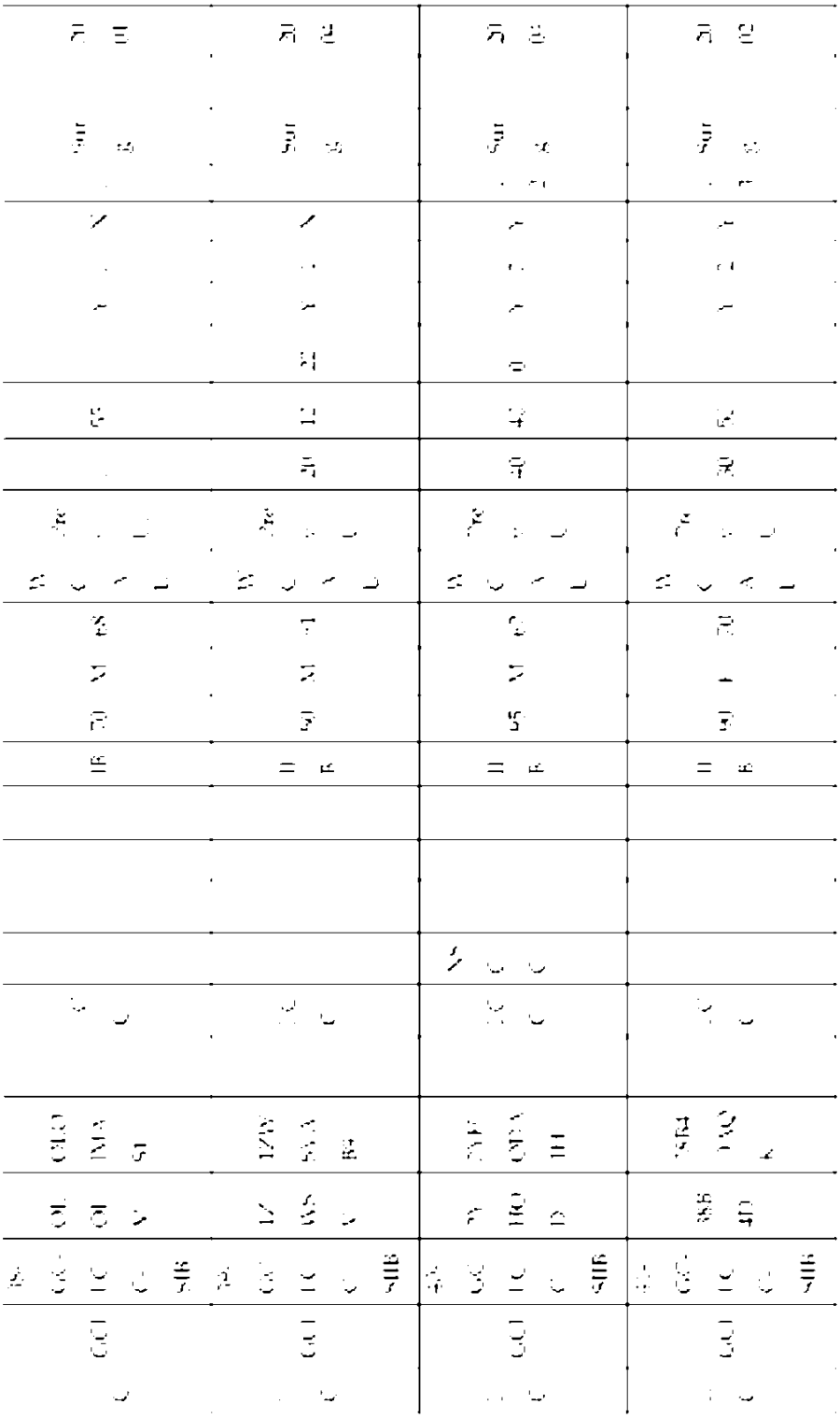


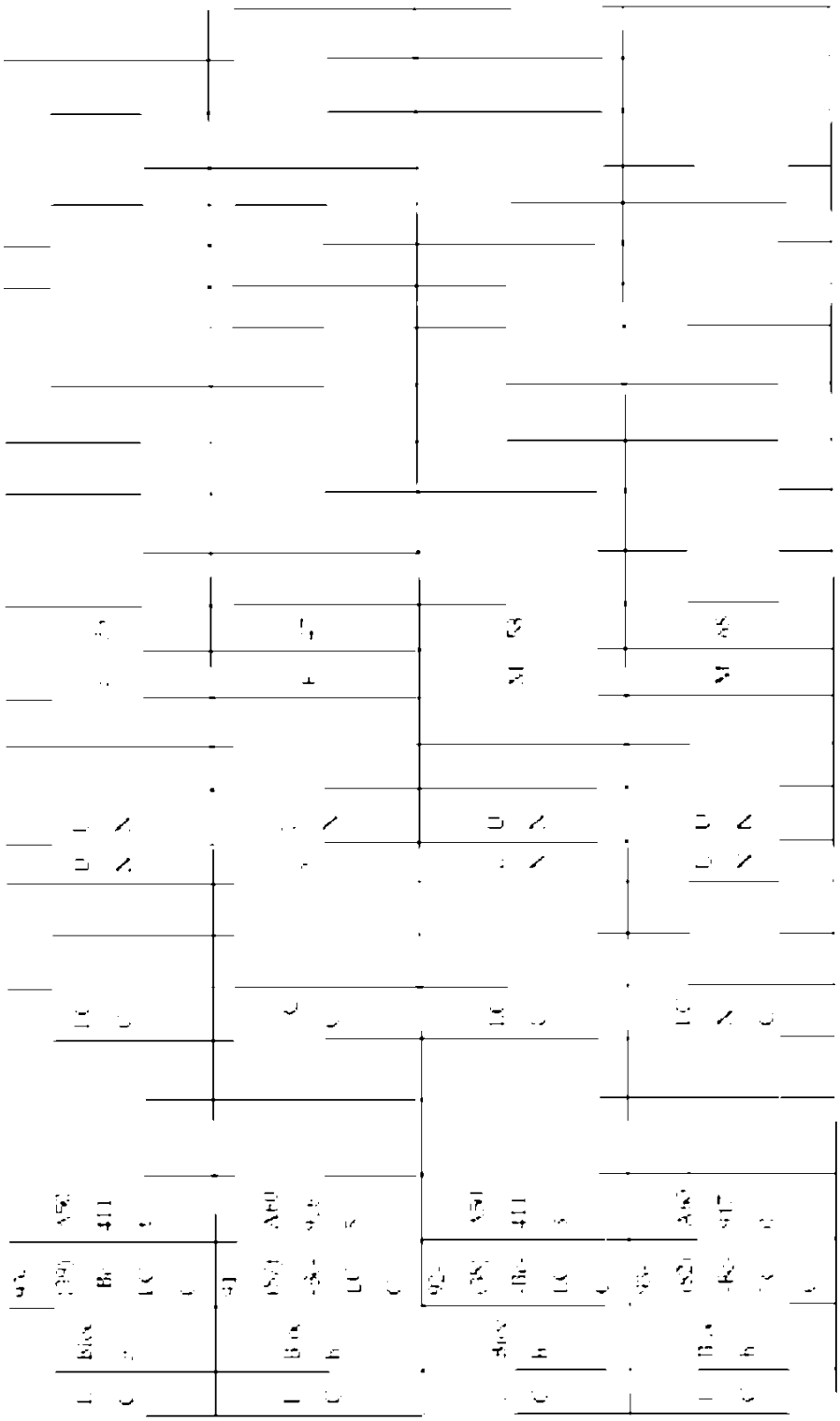


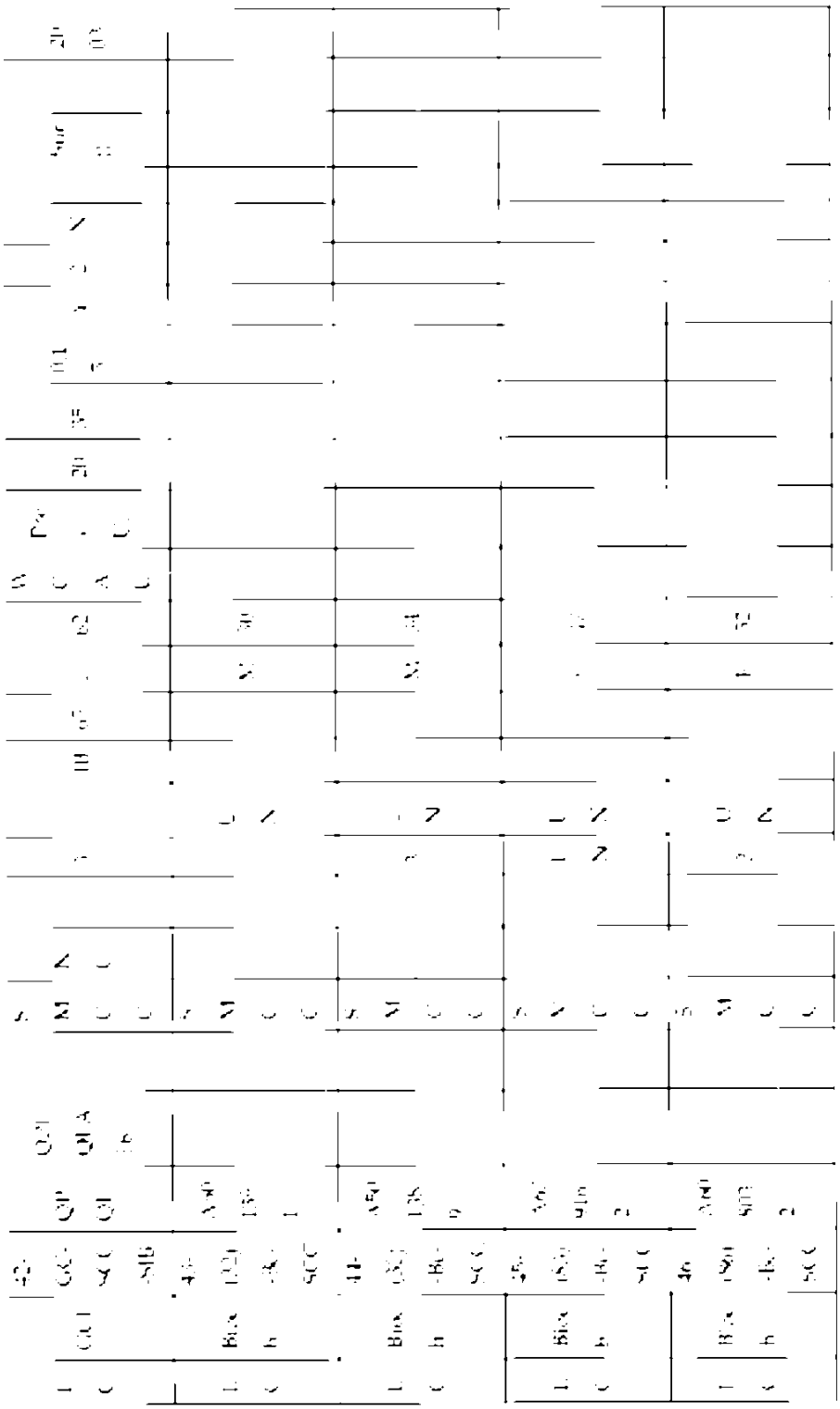


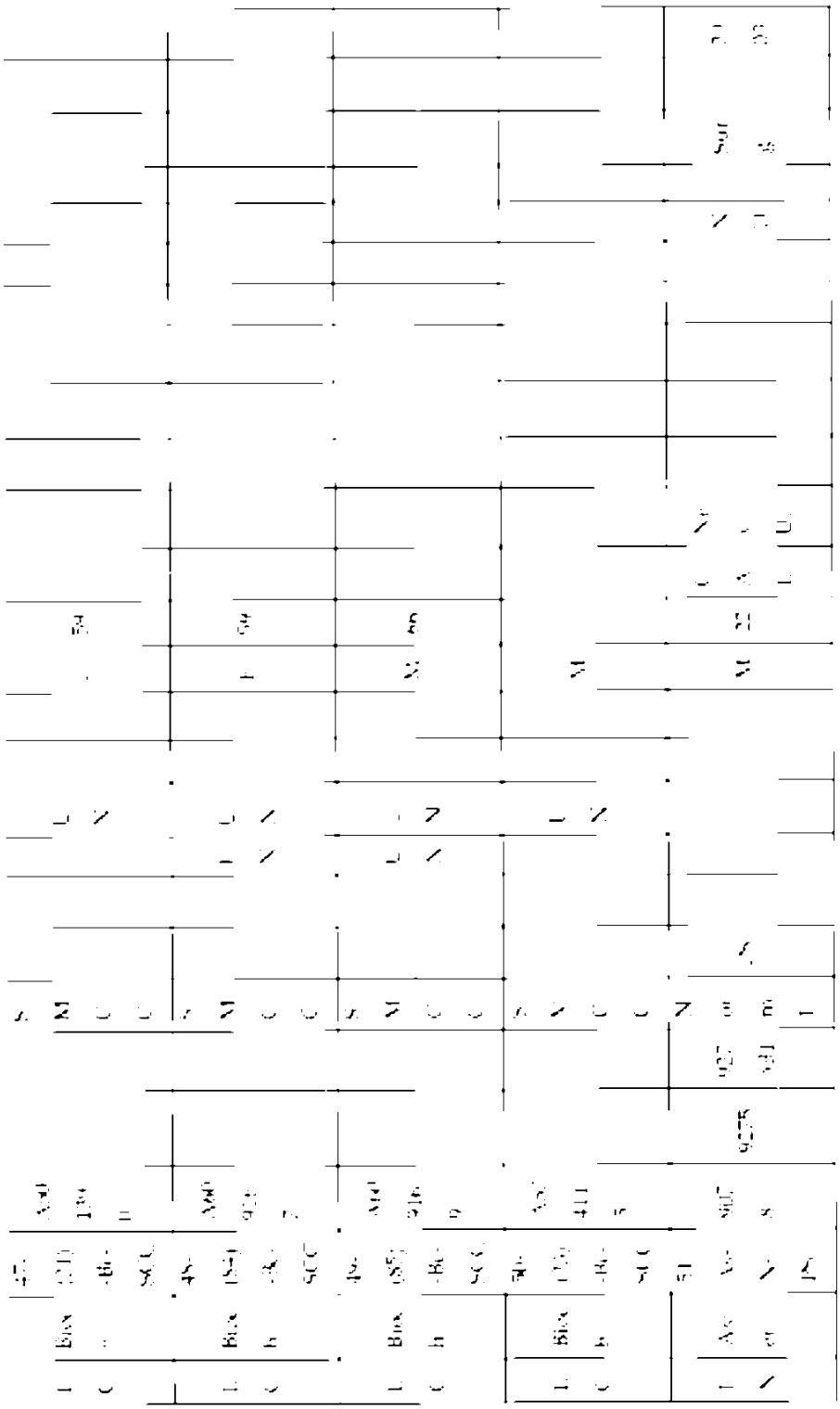


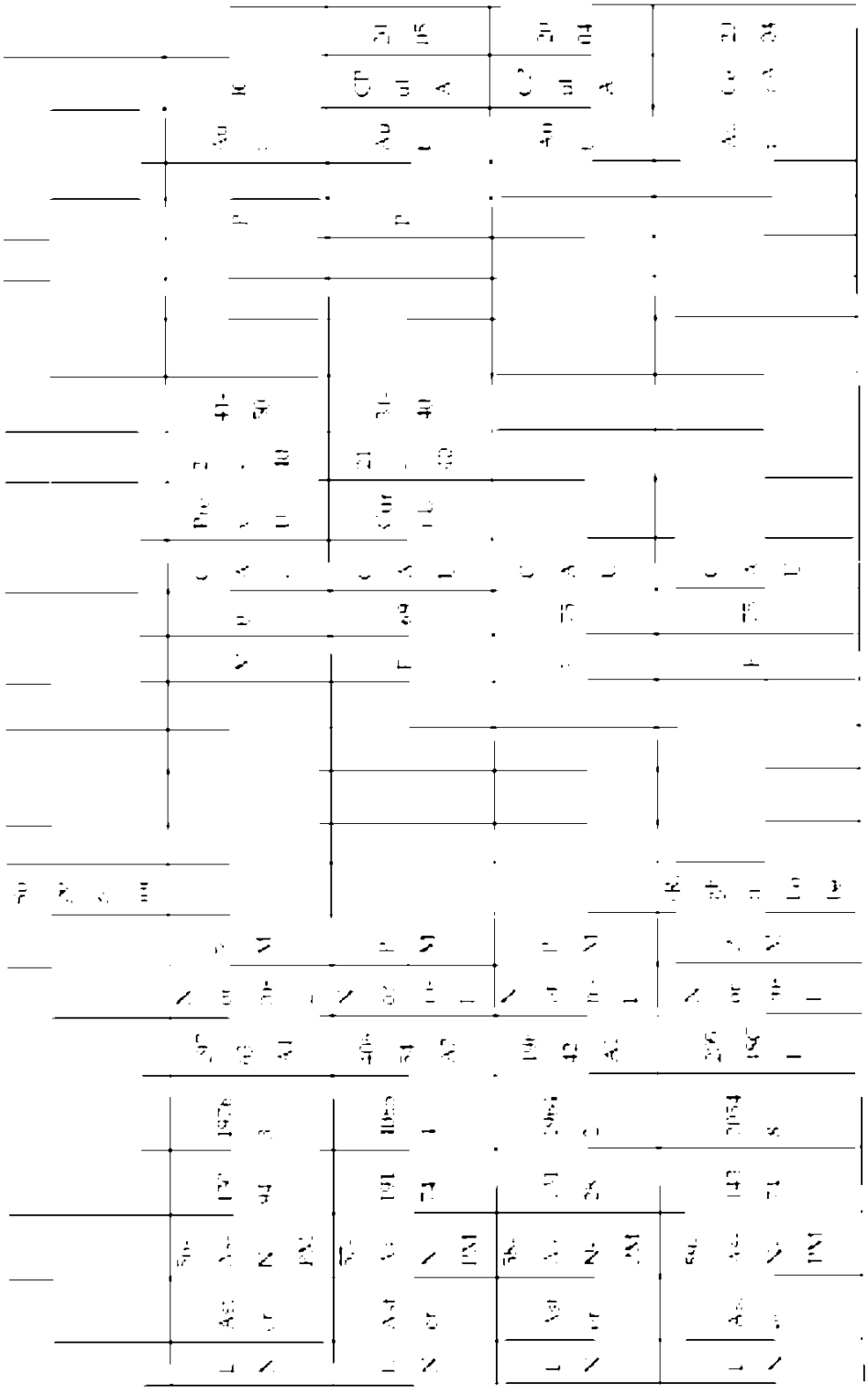


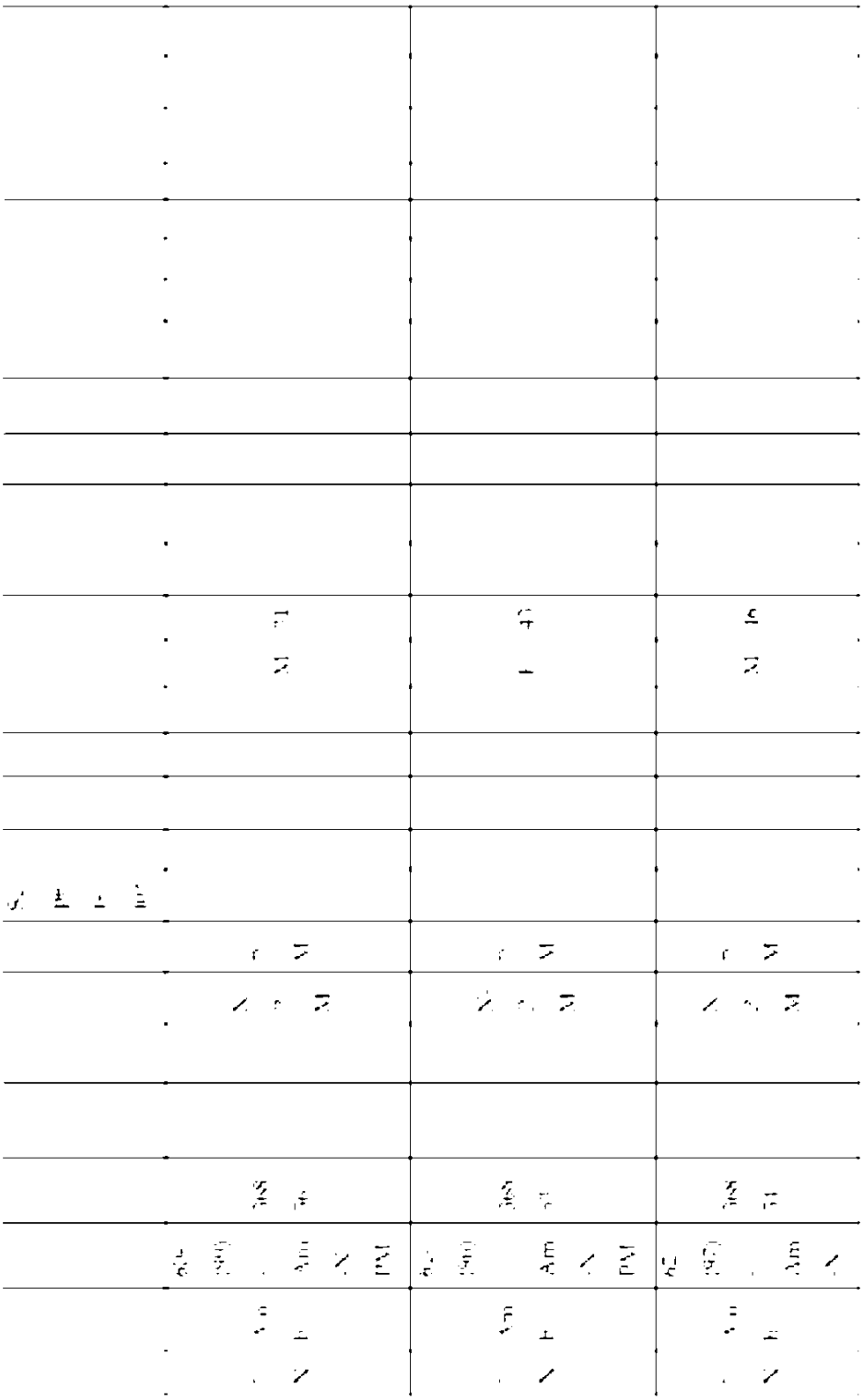


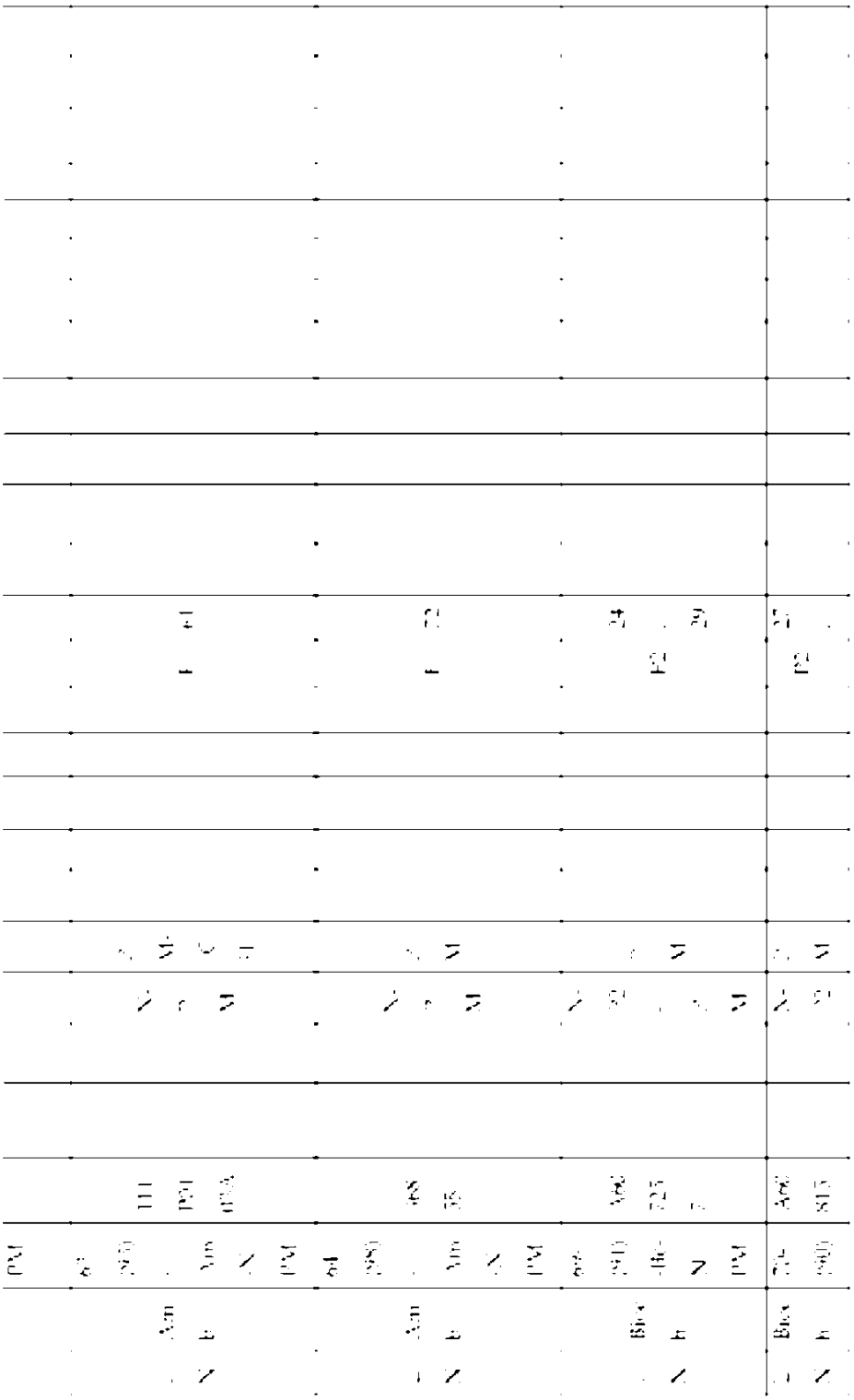


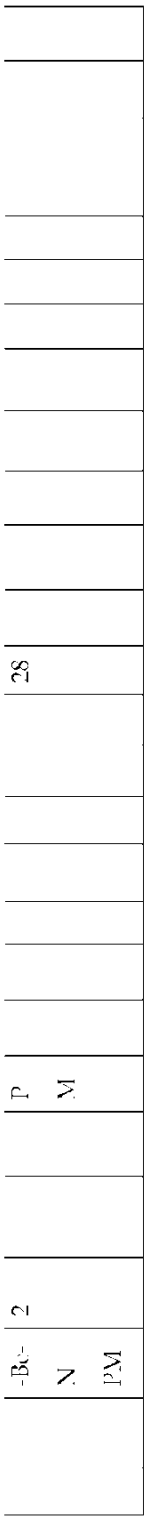













Tablo 3_1

| Anahtar | Tam İsim |
|---|---|
| # Cig. Per day | Günlük Sigara Adedi |

| Anahtar | Tam İsim |
|---|---|
| # Dr | İçki Adedi |
| # of Y. Use of Tobacco | Tütün Kullanılan Yıl Adedi |
| # Y. off Tobacco | Tütün Kullanılmayan Yıl Adedi |
| AC | Alveolus karsinomu |
| Aden | ADENOKARSİNOMU |
| Amb | Ambion |
| Aster | Asterand |
| Aut | Otopsi |
| BC | BRONŞİOLOALVEOLER KARSİNOM |
| Bioch | Biozincir |
| C | Mevcut kullanım |
| CA | KALP DURMASI |
| CAU | Kafkas |
| Cer A | Serebrovasküler olay |
| CPul A | Kardiyopulmoner arest |
| CS | Kanser Aşaması |
| Curr U. | Mevcut kullanım |
| Diag | Tanı |
| Dr Al | Alkol alımı? |
| Exc Y. | Eksizyon Yılı |
| Gen | Cinsiyet |
| Gr | Derece |
| Height | HT |
| IC | İskemik kardiyomiyopati |
| LC | Akciğer kanseri |

| Anahtar | Tam İsim |
|---|---|
| LCC | BÜYÜK HÜCRE KARSİNOMASI |
| LCNC | Büyük Hücre Nöroendokrin Karsinomu |
| LN | Akciğer Normal |
| MCE | Masif beyin ödemi |
| N | Yok hayır |
| NC | NÖROENDOKRİN KARSİNOM |
| Nev. U. | Hiç kullanılmamış |
| Norm-L | Normal akciğer |
| N-P2-PM | Normal (Havuz 2) -PM |
| N-PM | Normal PM |
| NSCC... | SARKOMATÖZ TRANSFORMASYON İLE KÜÇÜK OLMAYAN HÜCRELİ KARCİNOM |
| NU | Hiç kullanılmamış |
| O | Arada bir kullanım |
| P | Önceki kullanım |
| P2 | Havuz 2 |
| Prev U. | Önceki kullanım |
| SCC | Skuamöz hücre karsinoması |
| Sm P Y? | Evdeki insanlar son 15 yılda sigara içtiler mi? |
| Sm ppl | Evet ise kaç tane? |
| SMCC | Küçük Hücreli Karsinom |
| SMOKE_GROWING_UP | İnsanlar siz büyürken evde sigara içtiler mi? |
| Surg | Cerrahi |
| Tum % | Tümör Yüzdesi |
| WCAU | Beyaz Kafkas |

| Anahtar | Tam İsim |
| --- | --- |
| Y | Evet |

Tablo 5:

Kolon kanseri test paneli

| Doku | Kaynak/ Dagitim | Numune Adı | Numune id (GCI) / vaka id (Asterand) /lot no. (eski numuneler) | DOKU ID / (GCI)// numune ID (Asterand) | Numune (Asterand) | Diag | Tanı Açıklaması | Numune Konumu | Gr | TNM | CS | CS2 | Tumor % | Cinsiyet | Yaş | Ethnic B | Alkol Durumu | Dr. per day | Alc. Dur. | Düzelme Türü | Exc. Y. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CC | Asterand | 1-As-AdenS0 | 18036 | 31312 | 3131 2B1 | Aden | | Cec | 3 | TX N0 M0 | 0 | | 80 | F | 13 | CAU | NU | | | Auto | 2004 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C C | C Cl | 2-IQD GC-Adenosine | IQD 18 | IQDH8 ADT | Acetyl | | Dihydro C | | Duplex A | 52 | F | 34 | WC AU | Y | 4 | | Surg | | |
| C C | Ichnlosy | 3-(7-Ic-Adenosine | CG-235 | | AI | | Rectum | L N | I | Duplex A | | F | 60 | | | | | | |
| C C | CCI | 4-GC-Adenosine | NTAI 8 | NTAI8 AQIC | Acetyl | | Cyc | | I | Duplex B1 | 80 | M | 33 | WC AU | Y | | | Surg | |
| C C | C Cl | 5-GC-Adenosine | ARA2 2 | ARA2P AQA | Acetyl | | Rectum Low Anr | | I | Duplex B1 | 20 | F | 40 | WC AU | Y | 9 | | Surg | |
| C C | Ichnlosy | 6-(20)-GC- | 249 | | LA | | | 3 | II A | Duplex | | M | 36 | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ic<br>Ade<br>ro8I<br>IA | | | | | | | B2 | | | | | | | | |
| C<br>C | GCI | 7-<br>GC-<br>Ade<br>ro8I<br>IA | AF1S<br>6 | AF1S6<br>AFb | Ac<br>ca | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 75 | M | 39 | WC<br>AL | N | 7 | | Surg |
| C<br>C | GCI | 8-<br>GC-<br>Ade<br>ro8I<br>IA | 5CYD<br>K | 5CYDK<br>AcS | Ac<br>ca | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 63 | M | 41 | WC<br>AL | N | . | | Surg |
| C<br>C | GCI | 9-<br>GC-<br>Ade<br>ro8I<br>IA | XKSI<br>S | XKSIS<br>AF7 | Ac<br>ca | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 65 | M | 48 | WC<br>AL | Y | 10 | | Surg |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C<br>C | C.Cl | 10<br>GC-<br>Ade<br>-o5l<br>IA | 3HR7<br>S | KHKC8<br>ASQ | Ac<br>en | | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 65 | F | 50 | WC<br>AC | N | . | | Surg |
| C<br>C | C.Cl | 11-<br>GC-<br>Ade<br>-o5l<br>IA | 2HB8I<br>Y | HK8FA<br>AS1 | Ac<br>en | | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 65 | M | 55 | WC<br>AU | N | . | | Surg |
| C<br>C | KInI<br>ox | 12-<br>(221-<br>Ade<br>-o5l<br>I | CC-<br>228C | | Ac<br>en | | 2 | | II<br>A | Du<br>se<br>B | | F | 55 | | | | | |
| C<br>C | C.Cl | 3-<br>GC-<br>Ade<br>-o5l | X8C7<br>X | X8C7X<br>ATL | Ac<br>en | | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 40 | M | 50 | WC<br>AC | N | . | | Surg |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | IA | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C<br>C | GCI | 24-<br>UC-<br>Ade<br>rosl<br>IA | HCP6<br>X | HCP6K<br>AS/ | | Ac<br>cy | | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2. | 80 | M | 58 | WC<br>AU | Y | 4 | | Surg | |
| C<br>C | C CI | 76<br>GC-<br>Ade<br>rosl<br>IA | /X1A<br>, | /X1X<br>AXA | | Ac<br>cy | | | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 90 | M | nH | WC<br>AU | Y | 4 | | Surg | |
| C<br>C | Asse<br>rcise | Jo-<br>As-<br>Ade<br>rosl<br>IA | 17913 | 31176 | 3117<br>6A1 | Ac<br>cy | | 2-<br>3 | TS<br>NC<br>M0 | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | 80 | F | 64 | CA<br>L | ecc | 1<br>dr2<br>ths<br>/w<br>ee<br>k | 2 -<br>48<br>ve<br>ars | A( 3<br>0 | 20<br>04 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C<br>C | Ichil<br>os | 17-<br>(1)-<br>Ic-<br>Ade<br>no8]<br>IA | CG<br>335 | | | Ac<br>en | Ca 2 | | II<br>A | Du<br>se<br>B2 | F | 66 | |
| C<br>C | Asse<br>rtaed | 19-<br>As-<br>Ade<br>no8]<br>IA | 12772 | 18885 | 1888<br>5A1 | Ac<br>en | med 2<br>um | 13<br>NX<br>M0 | II<br>A | Du 60<br>se<br>B2 | F | 67 CA NU<br>U<br>Surg | 20<br>04 |
| C<br>C | GCI | 20-<br>GC-<br>Ade<br>no8]<br>IA | FYXP | IFYXP<br>AMP | | Ac<br>en | | | II<br>A | Du 80<br>se<br>B2 | F | 68 WC Y<br>AU<br>Surg | |
| C<br>C | GCI | 21-<br>GC<br>Ade | QIXW<br>9 | QIXW9<br>ASR | | Ac<br>en | | | II<br>A | Du 90<br>se<br>B2 | F | 69 WC N<br>AU<br>Surg | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | no81 IA | | | | | | | | | |
| C C | Ichil os | 22- (28( Ic- Ade no81 IA | CG- 284 | | Ad en | | sig ma | 2 | II A | Du se B2 | F | [illegible] |
| C C | Ichil os | 23- (10( Ic- Ade no81 IA | CG- 311 | | Ad en | | Sig Co | 1- 2 | e II A | Du se B2 | M | 88 |
| C C | Ichil os | 24- (14( Ic- Ade no81 | CG- 222 (21 | | WT Ad en | | Rect um | | III | Du se C | F | 49 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ade<br>no8l<br>V | | | | | | | | |
| C<br>C | Ichil<br>os | 71<br>(16)<br>le-<br>Ade<br>no | CG<br>278C | Ad<br>en | ? | | U 8C<br>N | F | 60 | |
| C<br>C | Ichil<br>os | 72<br>(1)-<br>h<br>Ade<br>no | CG<br>27n | Ca<br>c | 3 | | U 7·<br>N | M | 64 | |
| C<br>C | Ichil<br>os | 73-<br>(171-<br>le-<br>Ade<br>no | CG<br>163 | Ad<br>en | Rect 2<br>um | | U<br>N | M | 73 | |
| C | Ichil | 74 | CG | Ad | Cul 2 | | U | F | 80 | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C | os | (5)- le- Ade na | 3/8 | en | 6/g | | N | | |
| C C | Ichl os | 75- (2)- le- Ade na | CG- 5/9 | Ac en | | 3 | U N | F | 88 |
| C C | Ichl os | 76- (18)- le- Ade na | CG- 22C | Ac en | | U N | U N | N A | N A |
| C C | Ichl os | 78- (21)- le- Ade na | CG- 18C | Ac en | | U N | U N | N A | N A |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C C | lehil os | 79- CG-12 (24)- le- Ade na | Ad en | | U N | | U N | N A | N A | |
| C C | lehil os | 80- CG-2 (25)- le- Ade na | Ad en | | U N | | U N | N A | N A | |
| C C | broc ham | 82- A60b2 (61)- 58 Be- Ade na | Ad en Ur en | | 2 | | U N | M | 31 | |
| C C | broc ham | 83- A6091 (57)- 5? Be Ade | Ad en | | 3 | | U N | F | 45 | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | rp | | | | | | | | |
| C<br>C | biog<br>hain | S4- Ab091<br>(5rd- 48<br>Bg-<br>Ade<br>rp | Ad<br>en | | 2 | | U 40<br>N | F | 48 | |
| C<br>C | biog<br>hain | S5- Ab091<br>(55( 61<br>Bg<br>Ade<br>rp | Ad<br>en | | 3 | | U<br>N | F | 55 | |
| C<br>C | biog<br>hain | S6 Ab091<br>(54( 42<br>Bg<br>Ade<br>rp | Ad<br>en | | 3 | | U<br>N | M | 53 | |
| C<br>C | biog<br>hain | S7 Ab090<br>(59( 59<br>B | Ad<br>en,<br>Ule | | 1 | | U<br>N | M | 58 | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ade<br>ra | er | | | | | | | |
| C<br>C | bioc<br>ham | 88- AnD95<br>60(1- 58<br>Be-<br>Ade<br>ra | Ad<br>en<br>Ule<br>er | | 2 | | U<br>N | M | 67 | |
| C<br>C | bioc<br>ham | 89- AnD91<br>(55(- 41<br>Be-<br>Ade<br>ra | Ad<br>en | | 3 | | I<br>N | M | 68 | |
| C<br>C | bioc<br>ham | 90- AnD91<br>(58( 52<br>Be-<br>Ade<br>ra | Ad<br>en | | 1 | | U<br>N | M | 73 | |
| CP | GCI | 40- 2G3O IEG3OY<br>GC- Y NPs | Ts<br>Ad | | Rl<br>Co | | | F | 38 WC Y I Surg<br>AE | |

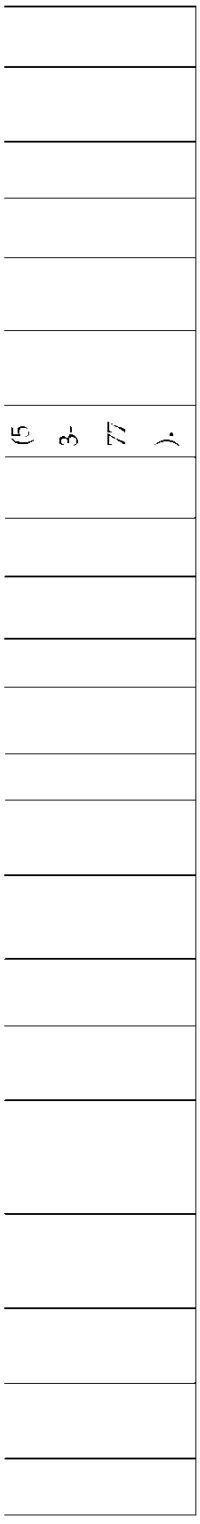
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CB | CCI | Ben<br>41<br>GC<br>Ben | GKB<br>Y | GKIPS<br>AV4 | | en<br>IS<br>Ac<br>en<br>HC<br>D | | Pros<br>I<br>Cn | | | | F | 75 | WC<br>AU | N | | Surg | |
| C<br>N | CCI | 42-<br>GC-<br>N<br>PS | AGV<br>TC | AGVIC<br>NK7 | | NC | PIV | | | | 0 | M | 45 | WC<br>AU | N | | Surg | |
| C<br>N | Asse<br>ssed | 1D-<br>As-<br>N<br>PS | 8976 | 9153 | 9153<br>B1 | NC | | | | | 0 | F | 56 | CA<br>I | NU | | Surg | 20<br>02 |
| C<br>N | CCI | 44-<br>GC-<br>N<br>PS | 2GBO<br>Y | IGBOY<br>N7S | | NC | | R1<br>Cn | | | 0 | F | 38 | WC<br>AU | Y | 1 | Surg | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C N | CCI | 45- GC- N PS | S9035 X | K90YX N4F | | NC | Dis w/P PIV | I I Cn | | | 0 | F | 50 | WC AU | N | Surg | |
| C N | Aste rase | 46- As- N PS | 23024 | 74445 | 7444 5B1 | NC | Chr Dis | | | | 0 | F | 52 | CA U | Occ | Surg | 20 05 |
| C N | Aste rase | 47- As- N PS | 23019 | 71110 | 7141 0B2 | NC | Chr Dis | | | | 0 | F | 52 | CA U | occ | Surg | 20 05 |
| C N | CCI | 48- GC N PS | G7HX | G7HXA X7 | | NC | Dis w/D IV | Sig Cn | | | 0 | M | [illegible] | WC AU | N | Surg | |
| C N | Aste rase | 49- As- N | 22800 | 74446 | 7444 6B1 | NC | AD w/A F | | | | 0 | M | 54 | CA U | Cur U | Surg | 20 05 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | | CC<br>N<br>PS | | | N V | | | Dis s | Co | | | | | AL | | |
| C<br>N | C-Cl | 60-<br>GC-<br>N<br>PS | 2KL S<br>O | PKL8S<br>AI3 | | NC | | Dis s.<br>Chr<br>Div<br>... | S g<br>Co | | | 1 | F | 69 | WC<br>AL | N | Surg | |
| C<br>N | Asso<br>ciat | 61-<br>As-<br>N<br>PS | 22903 | 74632 | 7115<br>2B1 | NC | | MI<br>w/M<br>I | | | | 2 | M | 71 | CA<br>L | Occ | Surg | 20<br>05 |
| C<br>N | Asso<br>ciat | 62-<br>As-<br>N<br>PS | 16361 | 31802 | 3180<br>2B1 | NC | | I C | | | | 3 | F | 74 | WC<br>AL | Occ | Surg | 20<br>04 |
| C<br>N | Inac<br>tiva | 63-<br>603-<br>Be-<br>N | A6071<br>15 | | | N-<br>PM | | PM | | | | | M | 21 | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PM | | | | | | | | |
| C N | Am bion | 64- 571- Am- N PM | 07HP1 0B | N- PM | PM | | | | F | 34 |
| C N | bioc hain | 65- 6061 Bz N PM | A6092 67 | N- PM | PM | | | | M | 58 |
| C N | bioc hain | 66 6031 Bz N PM | A6092 69 | N PM | PM | | | | M | 67 |
| C N | bioc hain | 67 6021 B. | A6082 73 | N PM | PM | | | | M | 66 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N PM | | | | | | | | |
| C N | bio: ham | 68- (04) Bc- N PM | A6093 61 | N- PM | PM | | | | F | 68 |
| C N | bio: ham | 69- (51)- Bc- N PM | A5011 5e | N- PM | PM | | | | M | 78 |
| C N | bio: ham | 70- (07)- Bc- N PM | A4065 29-A 41107 8 | N- PM P10 | PM | | | | F& M | M (2 6- .S : & F |




Tablo 5_1

| Anahtar | Tam İsim |
| --- | --- |
| CC | Kolon kanseri |

| Anahtar | Tam İsim |
|---|---|
| CB | Kolon Benign |
| CN | Kolon Normal |
| WT | Ağırlık |
| HT | Yükseklik |
| Aden | Adenokarsinom |
| AI | Adenokarsinom intramukozal |
| UA | Ülserasyonlu adenokarsinom |
| WP Aden | İyi polipoid adeokarsinom |
| MA | Musinöz denokarsinomu |
| TA | Tübüler adenokarsinom |
| Carc | Kanser |
| TS Aden | TÜBÜLOVİLLÖZ ADENOMA |
| TS Aden HGD | YÜKSEK DERECE DİSPLAZİ ile TÜBÜLOVİLLÖZ ADENOM |
| NC | Normal Kolon |
| N-PM | Normal pm |
| N-PM P10 | Normal PM (Havuz 10) |
| Diag | Tanı |
| Div | Divertikülit |
| Divs w/F DIV | Fokal Divertikül ile Divertiküloz |
| Chr Divs | Kronik divertiküloz |
| Divs w/DIV... | DERSTİKÜLİT VE FOKAL BESLEME FORMASYONLU DİVERTİKÜLOZ; MALİGNİTE YOK |
| AD w/AF | Apse oluşumu ile akut divertikülit |
| CU | ÇEKAL ÜLSERASYON |

| Anahtar | Tam İsim |
|---|---|
| Divs, PA | DİTRTİKÜLOZ VE PERİKOLİK APSE |
| Tub Aden | TÜBÜLER ADENOMA |
| Div/Chr Infl | DİTRTİKÜLOZ/KRONİK İNFLAMASYON |
| Chr Div | KRONİK DİVERTİKÜLİT |
| Ext Divs | YOĞUN DİVERTİKÜLOZ |
| Divs, Chr Div... | DERSTİKÜLOZ VE KRONİK DERSTİKÜLİT, SEROSAL FİBROZ VE KRONİK SEROZİT |
| MU w/MI | Duvar enflamasyonu ile mukozal ülserasyon |
| UC | Ülseratif kolit |
| Cec | körbağırsak |
| Dis C | DISTAL KOLON |
| Ret, Low Ant | RETROSIGMOID, DÜŞÜK ANTERIOR |
| Rect Col | Rektosigmoidal kolon |
| Sig col | Sigmod kolonu |
| Col Sig | Kolon Sigma |
| RT Col | SAĞ KOLON |
| Prox T Col | RPOKSİMAL TRANSVERS KOLON |
| LT Col | Sol Kolon |
| Gr | Derece |
| CS | Kanser Aşaması |
| Ethnic B | Etnik köken |
| NU | Hiç kullanılmamış |
| Occ | Fırsat |
| Cur U | Mevcut kullanım |
| Dr. per day | Günlük içim |

| | |
|---|---|
| Anahtar | Tam İsim |
| Alc. Dur. | Alkol Kullanım Süresi |
| Auto. | Otopsi |
| Surg. | Cerrahi |
| Exc. Y. | Eksizyon Yılı |

**Ekspresyon Veri RNA Preparasyonu Elde Etmek İçin Kullanılan Malzemeler ve Deneysel Prosedürler -**

RNA, ABS (Wilmington, DE 19801, USA, http://www.absbioreagents.com), BioChain Inst. Inc. (Hayward, CA 94545 USA www.biochain.com), yumurtalık numuneleri için GOG- Pediatic Cooperative Human Tissue Network, Gynecologic Oncology Group Tissue Bank, Children Hospital of Columbus (Columbus OH 43205 USA), Clontech (Franklin Lakes, NJ USA 07417, www.clontech.com), Ambion (Austin, TX 78744 USA, http://www.ambion.com), Asternad (Detroit, MI 48202-3420, USA, www.asterand.com) ve Genomics Collaborative Inc.a Division of Seracare'den (Cambridge, MA 02139, USA, www.genomicsinc.com) elde edildi. Alternatif olarak, üreticinin talimatlarına göre, TRI-Reaktif (Moleküler Araştırma Merkezi) kullanılarak kan hücrelerinden, hücre hattından veya doku örneklerinden RNA üretildi. Doku ve RNA numunleri hastalardan veya postmortemden alındı. Toplam RNA numunelerinin çoğuna DNasel (Ambion) ile muamele edildi.

RT PCR - Saflaştırılmış RNA (2-10 µg), toplam 31.2 ila 156 µl'lik bir hacimde 300-1500 ng Rastgele Hexamer primerleri (Invitrogen) ve 500 µM dNTP ile karıştırıldı. Karışım 5 dakika 65 °C'de inkübe edildi ve sonra hızlı bir şekilde buz üzerinde soğutuldu. Daha sonra, 10-50 µl 5X Superscript II birinci iplik tamponu (Invitrogen), 4.8 ila 24 µl 0.1M DTT ve 80-400 ünite RNasin (Promega) ilave edildi ve karışım, 10 dakika boyunca 25 °C'de inkübe edildi, ardından 2 dakika daha 42 °C'de inkübasyon takip etti. Daha sonra, 2-10 µl (400-2000 birim) Superscript II (Invitrogen) ilave edildi ve reaksiyon (50-250 µl nihai hacim), 42 °C'de 50 dakika süreyle inkübe edildi ve daha sonra 70 °C'de 15 dakika boyunca inaktive edildi. Elde edilen cDNA, TE tamponunda 1:20 seyreltildi (10 mM Tris pH = 8, 1 mM EDTA pH = 8).

Aşağıda açıklandığı gibi gerçekleştirilen Gerçek Zamanlı RT-PCR analizi, yukarıda açıklandığı gibi hazırlanan cDNA (5 µl), SYBR Green I testini kullanarak Gerçek Zamanlı PCR reaksiyonlarında (20 µl nihai hacim) spesifik primer ve UNG Enzimi (Eurogentech veya ABI veya Roche) (PE Applied Biosystem) ile birlikte bir şablon olarak kullanıldı. Amplifikasyon şu şekilde gerçekleştirildi: 2 dakika boyunca 50 °C, 10 dakika boyunca 95 °C ve daha sonra 15 saniye boyunca 95 °C'de 40 döngü, ardından ayrılma aşamasını takiben 1 dakika boyunca 60 °C devam etmiştir. Saptama PE Applied Biosystem SDS 7000 kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyonların bir eşik seviyeli floresans seviyesine (Ct = Eşik Döngüsü, aşağıda detaylı olarak tarif edilmiştir) ulaşıldığı döngü kaydedildi ve RT reaksiyonlarında nispi transkript miktarını hesaplamak için kullanıldı. Nispi miktar, Q=verimlilik^-Ct denklemi kullanılarak hesaplandı. PCR reaksiyonunun etkinliği, birkaç ters transkripsiyon (RT) reaksiyonunun farklı dilüsyonları kullanılarak oluşturulan standart bir eğriden hesaplandı. RT reaksiyonundaki doğal farklılıkları en aza indirmek için, ortaya çıkan nispi miktarlar, aşağıdaki şekilde hesaplanan bir normalizasyon faktörü kullanılarak normalleştirildi:

Her panelde birkaç housekeeping (HSKP) geninin ekspresyonu kontrol edildi. Yukarıda açıklandığı gibi hesaplanan her bir numunedeki her temizlik geninin nispi miktarı (Q), "MED'e nispi Q rel" elde etmek için tüm panel numunelerinde bu genin medyan miktarı ile bölünmüştür. Daha sonra, her numune için seçilen housekeeping genlerinin " MED'e nispi Q rel" medyan değeri hesaplandı ve daha sonraki hesaplamalar için bu örneğin normalizasyon faktörü olarak kullanıldı. Kantitatif gerçek zamanlı PCR analizinin şematik özeti, Şekil 1'de sunulmuştur. Gösterildiği gibi, x ekseni döngü sayısını gösterir. CT = Eşik Döngü noktası, amplifikasyon eğrisinin deneyde ayarlanan floresans eşiğini geçtiği döngüdür. Bu nokta, PCR ürünleri sinyalinin arka plan seviyesinin üstünde (pasif boya ROX) ve hala Geometrik/Üstel fazdadır (gösterildiği gibi, floresans seviyesi ölçüm eşiğini geçtiğinde, geometrik olarak artan bir faza sahip olduğu hesaplanmış bir döngü numarasıdır, bunu ölçümlerin en doğru olduğu sırada, ardından bir doğrusal faz ve bir plato fazı izler; nicel ölçümler için, son iki faz doğru ölçümler sağlamaz). Y ekseni normalleştirilmiş raportör floresansını gösterir. Bu tür bir analizin nispi kantifikasyon sağladığı belirtilmelidir.

Her RT numunesi için, spesifik amplikonun ekspresyonu, yukarıdaki bölümde açıklandığı gibi farklı housekeeping genlerinin ekspresyonundan hesaplanan normalizasyon faktörüne normalleştirildi.

Bu housekeeping genleri, her panel için farklıdır. Kolon paneli için - HPRT1 (Gen Bankası Erişim No. NM_000194 (SEQ ID NO: 118); amplikon - HPRT1-amplikon (SEQ ID NO: 181)), PBGD (Gen Bankası Erişim No. BC019323 (SEQ ID NO: 117); amplikon - PBGD-amplikon (SEQ ID NO: 178)) ve G6PD (Gen Bankası Erişim No. NM_000402 (SEQ ID NO: 119); G6PD amplikon (SEQ ID NO: 184)). Akciğer paneli için - HPRT1 (Gen Bankası Erişim No. NM_000194 (SEQ ID NO: 118); amplikon - HPRT1-amplikon (SEQ ID NO: 181)), PBGD (Gen Bankası Erişim No. BC019323 (SEQ ID NO: 117); amplikon - PBGD-amplikon (SEQ ID NO: 178)), SDHA (Gen Bankası Erişim No. NM_004168 (SEQ ID NO: 116); amplikon - SDHA-amplikon (SEQ ID NO: 175)) ve Ubikuitin (Gen Bankası Erişim No. ID NO: 115); amplikon - Ubikuitin-amplikon (SEQ ID NO: 172)). Yumurtalık paneli için - SDHA (Gen Bankası Erişim No. NM_004168 (SEQ ID NO: 116); amplikon - SDHA-amplikon (SEQ ID NO: 175)), HPRT1 (Gen Bankası Erişim No. NM_000194 (SEQ ID NO: 118); HPRT1-amplikon (SEQ ID NO: 181)) ve G6PD (Gen Bankası Erişim No. NM_000402 (SEQ ID NO: 119); G6PD amplikon (SEQ ID NO: 184)). Normal panel için - SDHA (Gen Bankası Erişim No. NM_004168 (SEQ ID NO: 116); amplikon - SDHA-amplikon (SEQ ID NO: 175)), Ubikuitin (Gen Bankası Erişim No. BC000449 (SEQ ID NO: 115); amplikon - Ubikuitin-amplikon (SEQ ID NO: 172)) ve TATA kutusu (Gen Bankası Erişim No. NM_003194 (SEQ ID NO: 114); TATA amplikon (SEQ ID NO: 169)). Kan paneli için - HSB1L_HUMAN (Erişim No. Q9Y450) (SEQ ID NO: 109), DHSA_HUMAN (SEQ ID NO: 110) (Erişim No P31040), SFRS4_HUMAN (SEQ ID NO: 111) (Erişim No Q08170) ve SLC25A3 (Erişim No Q7Z7N7) (SEQ ID NO: 112).

Tüm kan paneli örneklerinde ölçülen housekeeping genlerinin dizileri aşağıdaki gibidir:

HSB1L_HUMAN (SEQ ID NO: 109) (Erişim No. Q9Y450)

T05337_seg30-34F1-İleri primer (SEQ ID NO: 152):

GCTCCAGGCCATAAGGACTTC

T05337_seg30-34R1 (SEQ ID NO: 153)-Geri primer:

CAGCTTCAAACTCTCCCCTGC

Amplikon (SEQ ID NO: 154):

GCTCCAGGCCATAAGGACTTCATTCCAAATATGATTACAGGAGCAGCCCAC

GCGGATGTAGCTGTTTTAGTTGTACATCCACTCAGGGGAGAGTTTGAAGCT

C,

DHSA_HUMAN (SEQ ID NO: 110) (Erişim No P31040)

M78124_seg45-48F1 (SEQ ID NO: 155)-İleri primer:

TTCCTTGCCAGGACCTAGAG

M78124_seg45-48R1-Geri primer (SEQ ID NO:156):

CATAAACCTTTCGCCTTGAC

Amplikon (SEQ ID NO: 157):

TTCCTTGCCAGGACCTAGAGTTTGTTCAGTTCCACCCCACAGGCATATATGG
TGCTGGTTGTCTCATTACGGAAGGATGTCGTGGAGAGGGAGGCATTCTCATT
AACACTCAAGGCCAAAGGTTTATG

SFRS4_HUMAN (SEQ ID NO: 111) (Erişim No Q08170)

HUMSRP75Aseg30-33F1 (SEQ ID NO: 158)- İleri primer:

AATTTGTCAAGTCGGTGCAGC

HUMSRP75Aseg30-33R1 (SEQ ID NO: 159)- Geri primer:

TCACCCCTTCATTTTTGCGT

Amplikon (SEQ ID NO: 160):

AATTTGTCAAGTCGGTGCAGCTGGCAAGACCTAAAGGATTATATGCGTCAC
GCAGGAGAAGTGACTTATGCAGATGCTCACAAGCGCACGCAAAAATGAAGG
GGTGA

SLC25A3 (Erişim No Q7Z7N7) (SEQ ID NO: 112)

SSMPCPseg24-25-29F1- İleri primer (SEQ ID NO:161):

CCCAAAATGTATAAGGAAGAAGGC

SSMPCPseg24-25-29R1- Geri primer (SEQ ID NO:162):

TTCAAAGCAGGCGAACTTCA

Amplikon (SEQ ID NO: 163):

CAGCCAGGTTATGCCAACACTTTGAGGGATCCAGCTCCCAAAATGTATAAG
GAAGAAGGCCTAAAAGCATTCTACAAGGGGGTTGCTCCTCTCTGGATGAGA
CAGATACCATACACCATGATGAAGTTCCCTGCTTTGA

Normal doku numuneleri panelindeki tüm örneklerde ölçülen housekeeping genlerinin dizileri aşağıdaki gibidir:

TATA kutusu (Gen Bankası Erişim No. NM_003194 (SEQ ID NO: 114)),

TATA kutusu İleri primer (SEQ ID NO:167): CGGTTTGCTGCGGTAATCAT

TATA kutusu Geri primer (SEQ ID NO:168): TTTCTTGCTGCCAGTCTGGAC

TATA kutusu -Amplikon (SEQ ID NO: 169):

CGGTTTGCTGCGGTAATCATCAGGATAAGAGACCCACGAACCACGGCACT
GATTTTCAGTTCTGGGAAAATCGTGTGCACAGGAGCCAAGAGTCAAGAAC
ACTCCAGACTGGCAGCAAGAAA

Ubikuitin (Gen Bankası Erişim No. BC000449 (SEQ ID NO: 115))
Ubiquitn İleri primer (SEQ ID NO:170): ATTTGGGTCGCGGTTCTTG
Ubikuitin Geri primer (SEQ ID NO:171): TGCCTTGACATTCTCGATGGT
Ubikuitin-Amplikon (SEQ ID NO: 172)
ATTTGGGTCGCGGTTCTTGTTTGTGCATCGCCGTGGGTCACCTTGACA
ATGCAGATCTTCGTCAAGACACTCACTGGTAAGACCATCACCCTCGAGG
TTGAGCCCAGTGACACCATCGAGAATGTCAAGGCA
SDHA (Gen Bankası Erişim No. NM_004168 (SEQ ID NO: 116))
SDHA İleri primer (SEQ ID NO:173): TGGGAACAAGAGGGCATCTG
SDHA Geri primer (SEQ ID NO:174): CCACCACTGCATCAAATTCATG
SDHA-Amplikon (SEQ ID NO:175):
TGGGAACAAGAGGGCATCTGCTAAAGTTTCACATTCCATTTCTGCTCAGTAT
CCAGTAGTGGATCATGAATTGATGCAGTGGTGG

Tüm kanser örneklerinde ölçülen housekeeping genlerinin primerleri ve amplikonları için diziler aşağıda listelenmiştir. Kolon paneli için - HPRT1, PBGD ve G6PD kullanılmıştır. Akciğer paneli için - PBGD, HPRT1, Ubikuitin ve SDHA kullanılmıştır. Yumurtalık paneli için - HPRT1, SDHA ve G6PD kullanılmıştır.

SDHA (Gen Bankası Erişim No. NM_004168 (SEQ ID NO: 116):
SDHA İleri primer (SEQ ID NO:173): TGGGAACAAGAGGGCATCTG
SDHA Geri primer (SEQ ID NO:174): CCACCACTGCATCAAATTCATG
SDHA-Amplikon (SEQ ID NO: 175):
TGGGAACAAGAGGGCATCTGCTAAAGTTTCACATTCCATTTCTGCTCAGTAT
CCAGTAGTGGATCATGAATTGATGCAGTGGTGG
PBGD (Gen Bankası Erişim No. BC019323 (SEQ ID NO: 117)),
PBGD İleri primer (SEQ ID NO:176): TGAGAGTGATTCGCGTGGG
PBGD Geri primer (SEQ ID NO:177): CCAGGGTACGAGGCTTTCAAT
PBGD-Amplikon (SEQ ID NO:178):
TGAGAGTGATTCGCGTGGGTACCCGCAAGAGCCAGCTTGCTGGCATACAGA
CGGACAGTGTGCTGGCAACATTCAAAGCCTCGTACCCTCG
HPRT1 (Gen Bankası Erişim No. NM_000194 (SEQ ID NO: 118)),
HPRT1 İleri primer (SEQ ID NO:179): TGACACTGGCAAAACAATGCA
HPRT1 Geri primer (SEQ ID NO:180): GGTCCTTTTCACCAGCAAGCT
HPRT1-Amplikon (SEQ ID NO:181):
TGACACTGGCAAAACAATGCAGACTTTGCTTTCCTTGGTCAGGCAGTATAA
TCCAAAGATGGTCAAGGTCGCAAGCTTCCTGAAAAGGACC

G6PD (Gen Bankası Erişim No. NM_000402 (SEQ ID NO: 119))

G6PD İleri primer (SEQ ID NO:182): gaggccgtcaccaagaacat

G6PD Geri primer (SEQ ID NO:183): ggacagccggtcagagctc

G6PD-Amplikon (SEQ ID NO: 184):

gaggccgtcaccaagaacatttccgagtcctgcatgagccagtaggctggaacgcatcatgtggagaagccctc

gggaggccctgcagctctgaccggcgtcc

Ubikuitin (Gen Bankası Erişim No. BC000449 (SEQ ID NO: 115))

Ubikuitin İleri primer (SEQ ID NO: 170): ATTTGGGTCGCGGTTCTTG

Ubikuitin Geri primer (SEQ ID NO:171): TGCCTTGACATTCTCGATGGT

Ubikuitin Amplikon (SEQ ID NO: 172):

ATTTGGGTCGCGGTTCTTGTTTGTGCCATCCGCTGTGATCGTCACTTGACAATGC

ACATCTTCGTGAAGACTCTGACTGGTAAGACCATCACCCTCGAGG

TTGACCCCAGTGACACCATCGAGAATGTCAAGGCA

Açıklanan proteinlerin ekspresyon şablonunu tahmin etmek için kullanılan başka bir metodoloji MED keşif motoruydu:

MED, halka açık gen ekspresyon verilerinin toplanması, normalizasyon, tarifname ve çeşitli sorguların performansı için bir platformdur. En yaygın kullanılan Affymetrix mikrodizilerinden gelen ekspresyon verileri, Gene Expression Omnibus'tan (GEO - www.ncbi.nlm.nih.gov/GEO) indirilir. Veriler yüzde 95'i sabit bir değere (normalize edilmiş ekspresyon=1200) ayarlayarak multiplikatif olarak normalize edilir ve gürültü %30'dan 0'a ayarlanarak filtrelenir. Deneyler, doku ve durumu tanımlamak için önce otomatik olarak, sonra manuel olarak açıklanır ve çipler, bu açıklamaya göre ve her çipin genlerinin bu gruptaki genlerin toplam ekspresyon paterninin genel ortalama ekspresyon modeliyle karşılaştırılmasıyla bu gruplamanın çapraz doğrulanmasına göre gruplandırılır. Her gruptaki her prob, gruba dahil olan tüm çiplerde bu prob setinin ekspresyonun ortancası olan bir ekspresyon değeri atanmıştır. Belirli bir grup içindeki tüm probların ekspresyon vektörü o grubun sanal çipidir ve tüm bu sanal çiplerin toplanması sanal bir paneldir. Panel (veya alt paneller), gerekli davranışa sahip probları tanımlamak için sorgulanabilir (örneğin, bir alt doku setlerinde spesifik ekspresyon veya hastalık ve sağlıklı dokular arasında diferansiyel ekspresyon). Bu prob setleri, daha sonraki analizler için, prob-seviye eşleştirme kullanılarak LEADS contig'lerine ve RefSeq'lere (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/) bağlanır.

İndirilen Affymetrix platformları HG-U95A ve HG-U133 ailesidir (A, B, A2.0 ve PLUS 2.0). Daha sonra üç sanal panel oluşturuldu: U95 ve U133 Plus 2.0, ilgili platformlara ve HG-U133A, HG-U133A2.0 ve HG-U133 PLUS 2.0+ için ortak prob seti kullanan U133'e dayanır.

MED keşif motorunun sonuçları, saçılım grafiklerinde sunulmuştur. Saçılım grafiği, belirli bir panelin (grupların toplanması) kompakt bir gösterimidir. Y ekseni (normalize edilmiş) ekspresyondur ve x ekseni paneldeki grupları tanımlar. Her grup için, medyan ekspresyonu katı bir markör ile temsil edilir ve gruptaki farklı çiplerin ekspresyon değerleri kısa çizgilerle gösterilir ("-"). Gruplar şu şekilde sıralanır ve işaretlenir - "Diğer" gruplar (örneğin, iyi huylu, kanser dışı hastalıklar, vb.) bir üçgen, tedavi edilmiş hücreler bir kare ile, Normal bir daire ile, Eşleşmiş bir çarpı ile ve kanser bir baklava ile gösterilir. Her gruptaki çiplerin sayısı aynı zamanda ismine bitişik olarak yazılmıştır.

**ÖRNEK 6**

**CLUSTER H19011_1 AÇIKLAMASI**

Mevcut tarifname, C1ORF32 polipeptidleri, yeni birleşme varyantları ve bunlara dayanan tanılama ve terapötikler ile ilgilidir.

Küme H19011_1 (dahili ID 76432827), adları sırasıyla Tablo 91 ve 92'de verilen 2 transkript ve 5 ilgili segmente sahiptir. Seçilen protein varyantları tablo 93'te verilmiştir.

Tablo 91 – İlgili transkriptler

| Transkript İsmi |
|---|
| H19011_1_T8 (SEQ ID NO:45) |
| H19011_1_T9 (SEQ ID NO:46) |

Tablo 92 – İlgili Segmentler

| Segment İsmi |
|---|
| H19011_1_N13 (SEQ ID NO:129) |
| H19011_1_N8 (SEQ ID NO:130) |

| Segment İsmi |
|---|
| H19011_1_N10 (SEQ ID NO:131) |
| H19011_1_N11 (SEQ ID NO:132) |
| H19011_1_N12 (SEQ ID NO:133) |

Tablo 93 – İlgili Proteinler

| Protein İsmi | Karşılık Gelen Transkriptler |
|---|---|
| H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) | H19011_1_T8 (SEQ ID NO:45) |
| H19011_1_P9 (SEQ ID NO:50) | H19011_1_T9 (SEQ ID NO:46) |

Bu diziler, bilinen protein hipotetik proteini LOC387597'nin (RefSeq erişim tanımlayıcısı NP_955383 (SEQ ID NO: 47), synonimler: C1ORF32, NP_955383; LISCH-benzeri; RP4-782G3.2; dJ782G3.1) varyantlarıdır; burada önceden bilinen protein olarak ifade edilir.

C1ORF32, kromozom 1'in açıklamasında hesaplama yoluyla keşfedilen varsayımsal bir proteindir (Gregory SG ve diğ. 2006, Nature 441 (7091) 315-321). En yakın açıklamalı homolog, immünoglobulin süper familyasının bir alt familyası olan LISCH7 familyasına aittir. Bu familyanın açıklamalı üyelerinden biri, trigliserit bakımından zengin lipoproteinin kandan temizlenmesinde muhtemel bir rolü olan lipolizle uyarılmış lipoprotein reseptörüdür (Swissprot erişim Q86X29'a tarifname). Heidi Schulz ("Towards a comprehensive description of the human retinal transcriptome: identification and characterization of differentially expressed genes", PhD thesis, University of Würzburg, 2003), aralarında C1ORF32'nin de bulunduğu birkaç C1ORF genini ve proteinini açıklar. C1ORF32, bir iç, transmembran ve dış alana sahip olan bir zar proteini olarak tanımlanmaktadır. Gen/proteinin biyolojik aktivitesi açıklanmamıştır. Belge, C1ORF32'nin retinada yüksek oranda eksprese edildiğini gösterir. Bir dizi hizalamasına dayanan Schulz, C1ORF32'nin, lipit homeostazında rol oynayan, LISCH7 protein familyasının potansiyel bir üyesi olduğunu ileri sürer.

Mevcut tarifnameye göre, C1ORF32'nin, bilinen diğer B7 üyeleri gibi, bir tip I membran proteini olmasına ek olarak, bir IgV alanının varlığına dayanan yeni bir B7/CD28 üyesi olduğu tahmin edilmiştir. Ayrıca, yabani tip C1ORF32 ile sadece ilk 5 ekzonu paylaşan

iki alternatif olarak eklenmiş varyant (H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48) ve H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50)), bilinen ekzonlarının boyutlarında ve bu ekzonlarda B7 ailesi üyeleri ve IgV ve transmembran bölgelerinin pozisyonuna benzerdir. Ek olarak, mevcut tarifnamede küçük hücreli akciğer kanserinde aşırı eksprese edilmek üzere C1ORF32 gösterilmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi, küme H19011 yukarıda Tablo 91'de listelenen 2 transkripte sahiptir. Bu transkriptler, protein varsayımsal protein LOC387597'nin (SEQ ID NO: 47) varyantları olan proteinleri kodlamaktadır. Her varyant proteininin bir açıklaması şimdi sağlanmıştır.

Varyant proteini H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), transkript H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45) tarafından kodlanan bir amino asit dizisine sahiptir. Daha önce yayınlanmış bir veya daha fazla protein dizisine hizalama, Şekil 2A'da gösterilmektedir. Varyant proteinin bu gibi hizalanmış her bir protein ile ilişkisinin kısa bir açıklaması aşağıdaki gibidir:

H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48) ve bilinen proteinler Q71H61_HUMAN ve NP_955383 (SEQ ID NO: 47) arasındaki karşılaştırma raporu (Şekil 2A):

A. H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48) için kodlayan izole edilmiş kimerik bir polipeptid şunları içerir; en az %90 oranında aşağıdakine homolog olan bir birinci amino asit dizisi

MDRVLLRWISLFWLTAMVEGLQVTVPDKKKVAMLFQPTVLRCHFSTSSHQPA
V
VQWKFKSYCQDRMGESLGMSSTRAQSLSKRNLEWDPYLDCLDSRRTVRVV
ASK
QGSTVTLGDFYRGREITIVHDADLQIGKLMWGDSGLYYCIITTPDDLEGKNE

Q71H61_HUMAN ve NP_955383 bilinen proteinlerin 1 - 158 amino asitlerine karşılık gelir (SEQ ID NO: 47), bu aynı zamanda H19011_1_P8'in (SEQ ID NO:48) 1 - 158 amino asitlerine de karşılık gelir, H19011_1_P8'deki (SEQ ID NO:48) amino asit 159'a karşılık gelen bir köprüleme amino asit G, bilinen proteinler Q71H61_HUMAN ve NP-955383'ün (SEQ ID NO: 47) amino asitlerine 160 - 160 karşılık gelen S'ye en az %90 homolog olan ikinci bir amino asit dizisi, bu aynı zamanda H19011_1_P8'in (SEQ ID NO:48) 160 - 160 amino asitlerine de karşılık gelir, H19011_1_P8'in (SEQ ID NO:48) 161 - 162 amino asidine karşılık gelen köprüleme amino asitleri LG, üçüncü bir amino asit dizisi

LLVLGRTGLLADLLPSFAVEIMPEWVFVGLVLLGVFLFFVLVGICWCQCCPHS CC CYVRCPCCPDS'ye %90 homologdur, Q71H61_HUMAN ve NP_955383 (SEQ ID NO: 47) bilinen proteinlerin 163 - 229 amino asitlerine karşılık gelir, bu aynı zamanda H19011_1_P8'in (SEQ ID NO:48)163 - 229 amino asitlerine de karşılık gelir, H19011_1_P8'in (SEQ ID NO: 48) 230 amino asidine karşılık gelen bir köprü amino asidi W, dördüncü bir amino asit dizisi, bilinen Q71H61_HUMAN ve NP_955383 (SEQ ID NO: 47) aynı zamanda H19011_1_P8'in 231 - 234 amino asitlerine de karşılık gelir ve 235 - 254 amino asitlerine karşılık gelen H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48) CEYSDRWGDRAIERNVYLST (SEQ ID NO: 293) dizisinden oluşan bir polipeptide en az %70, isteğe bağlı olarak en az %80, tercihen en az % 85, daha tercihen en az %90 ve en çok tercihen en az %95, 96, 97, 98 veya 99 homolog olan beşinci bir amino asit dizisi, burada bahsedilen birinci amino asit dizisi, köprüleme amino asidi, ikinci amino asit dizisi, köprüleme amino asidi, üçüncü amino asit dizisi, köprüleme amino asidi, dördüncü amino asit dizisi ve beşinci amino asit dizisi bitişik ve ardışık sıradadır.

B. H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48) kenar bölümünü kodlayan izole edilmiş bir polipeptid, en az %70, isteğe bağlı olarak en az yaklaşık %80, tercihen en az yaklaşık %85, daha çok tercihen en az yaklaşık %90 ve en çok tercihen en az yaklaşık %95, 96, 97, 98 veya 99 CEYSDRWGDRAIERNVYLST (SEQ ID NO: 293) H19011_1_P8 (SEQ ID NO:48) dizisine homolog bir amino asit dizisi içerir.

Varyant proteinin lokalizasyonu, SignalP ve diğer özel programlardan analizler de dahil olmak üzere bir dizi farklı yazılım program ve analizinden elde edilen sonuçlara göre belirlenmiştir. Varyant proteinin hücre ile ilgili olarak aşağıdaki şekilde konumlandırıldığına inanılmaktadır: membran.

Varyant proteini H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48) ayrıca Tablo 94'te listelenen aşağıdaki sessiz SNP'lere (Tek Nükleotid Polimorfizmleri) sahiptir (listelenen alternatif amino asitlerle (SEQ ID NO: 48), amino asit dizisindeki pozisyonlarına göre verilmiştir). Üretilen alternatif amino asitlerle bu tür bir çıkarım dizisinin bir örneği (aşağıdaki SNP'lerin bir bölümü kullanılarak) H19011_1_P8_V1 (SEQ ID NO: 49) adı altında verilmiştir.

Tablo 94 - Amino asit mutasyonları

| Amino asit dizisindeki SNP pozisyonları | Alternatif amino asitler |
|---|---|
| 159 | G -> D |
| 161 | L -> V |
| 162 | G -> E |
| 202 | V -> D |
| 202 | V -> G |
| 230 | W -> C |

Varyant protein, InterPro kullanılarak belirlendiği şekilde aşağıdaki alanlara sahiptir. Alanlar Tablo 95'te açıklanmıştır:

Tablo 95 - InterPro alanları

| Alan açıklaması | Analiz türü | Protein pozisyonları |
|---|---|---|
| LISCH7 | HMMP fam | 186-234 |
| IG | SMAR T | 27-166 |

Varyant proteini H19011_1_P8 (SEQ ID NO: 48), kodlama bölümünün 181 pozisyonunda başladığı ve 942 pozisyonunda sona erdiği transkript H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45) tarafından kodlanır. Transkript, aşağıdaki SNP'leri de Tablo 96'da listelenen şekilde içerir (listelenen alternatif nükleik asit ile, nükleotid dizisindeki pozisyonlarına göre verilmiştir).

Tablo 96 - Nükleik asit SNP'leri

| Polimorfizm | Nükleotid dizisindeki SNP pozisyonları |
|---|---|
| G->A | 656 |
| C->G | 661 |
| G->A | 665 |
| T -> A | 785 |
| T -> G | 785 |

| Polimorfizm | Nükleotid dizisindeki SNP pozisyonları |
|---|---|
| G -> C | 870 |

Protein H19011_1_P8'in genomik yapısı (SEQ ID NO: 48) (proteinin hücre dışı bölgesiyle ilgili olan ekzonların sayısı, bu ekzonların uzunluğu, intronların yerleştirildiği kodonun çerçevesi ve protein yapısındaki ve gen yapısındaki alanlar), Tablo 97'de verilen B7/ kostimülatör protein ailesinin ligandlarına özgüdür.

Tablo 97 - genomik yapı ve protein özellikleri

| Ekzon sayısı | Ekzon Uzunluğu | Amino-Asitler | Ekzonda protein özelliği |
|---|---|---|---|
| 1 | 46 | 1-15 | Sinyal Peptidi |
| 2 | 333 | 16-126 | IgV alanı |
| 3 | 120 | 127-166 | IgC2 alanı |
| 4 | 57 | 167-185 | |
| 5 | 206 | 186-254 | Trans-membran bölgesi |

Varyant proteini H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50), transkript H19011_1_T9 (SEQ ID NO: 46) tarafından kodlanan bir amino asit dizisine sahiptir. Daha önce yayınlanmış bir veya daha fazla protein dizisine hizalama, Şekil 2B'de gösterilmiştir. Varyant proteinin bu gibi hizalanmış her bir protein ile ilişkisinin kısa bir açıklaması aşağıdaki gibidir:
H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) ve bilinen proteinler Q71H61_HUMAN ve NP_955383 (SEQ ID NO: 47) arasındaki karşılaştırma raporu (Şekil 2B):

A. H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) için kodlanan izole edilmiş kimerik bir polipeptid, en az %90 oranında aşağıdakine homolog olan bir birinci amino asit dizisi
MDRVLLRWISLFWLTAMVEGLQVTVPDKKKVAMLFQPTVLRCHFSTSSHQPA
V
VQWKFKSYCQDRMGESLGMSSTRAQSLSKRNLEWDPYLDCLDSRRTVRVV
ASK
QGSTVTLGDFYRGREITIVHDADLQIGKLMWGDSGLYYCIITTPDDLEGKNE,
Q71H61_HUMAN ve NP_955383 bilinen proteinlerin 1 - 158 amino asitlerine karşılık gelir (SEQ ID NO: 47), bu aynı zamanda H19011_1_P8'in (SEQ ID

NO:48) 1 - 158 amino asitlerine de karşılık gelir, H19011_1_P8'deki (SEQ ID NO:48) amino asit 159'a karşılık gelen bir köprüleme amino asit G, bilinen proteinler Q71H61_HUMAN ve NP-955383'ün (SEQ ID NO: 47) amino asitlerine 160 - 160 karşılık gelen S'ye en az %90 homolog olan ikinci bir amino asit dizisi, bu aynı zamanda H19011_1_P8'in (SEQ ID NO:48) 160 - 160 amino asitlerine de karşılık gelir, H19011_1_P8'in (SEQ ID NO:48) 161 - 162 amino asidine karşılık gelen köprüleme amino asitleri LG, üçüncü bir amino asit dizisi LLVL'ye %90 homologdur, Q71H61_HUMAN ve NP_955383 (SEQ ID NO: 47) bilinen proteinlerin 163 - 166 amino asitlerine karşılık gelir, bu aynı zamanda H19011_1_P9'un (SEQ ID NO: 50) 163 - 166 amino asitlerine de karşılık gelir, dördüncü bir amino asit dizisi, EWVFVGLVLLGVFLFFVLVGICWCQCCPHSCCCYVRCPCCPDSC'ye %90 homologdur, aynı zamanda bilinen proteinler Q71H61_HUMAN ve NP_955383 2'nin (SEQ ID NO: 47) 186-229 amino asitlerine karşılık gelir, aynı zamanda H19011_1_P9'un (SEQ ID NO:50) 167-210 amino asitlerine karşılık gelir, H19011_1_P9'un (SEQ ID NO:50) amino asit 211'e karşılık gelen bir köprüleme amino asiti W, beşinci bir amino asit dizisi, bilinen proteinler Q71H61_HUMAN ve NP_955383'ün (SEQ ID NO: 47) 231 - 234 amino asitlerine karşılık gelen CPQA'ya en az %90 oranında homologdur; bu, aynı zamanda H19011_1_P9'un (SEQ ID NO: 50) 212-215 amino asitlerine karşılık gelir, H19011_1_P9'nin (SEQ ID NO:50), 216-235 amino asitlerine karşılık gelen CEYSDRWGDRAIERNVYLST (SEQ ID NO: 293) dizisine sahip bir polipeptide en az %70, isteğe bağlı olarak en az %80, tercihen en az % 85, daha tercihen en az %90 ve en çok tercihen en az %95, 96, 97, 98 veya 99 homolog olan altıncı bir amino asit dizisi, burada bahsedilen birinci amino asit dizisi, köprüleme amino asidi, ikinci amino asit dizisi, köprüleme amino asidi, üçüncü amino asit dizisi, dördüncü amino asit dizisi, köprüleme amino asidi, beşinci amino asit dizisi ve altıncı amino asit dizisi bitişik ve ardışık sıradadır.

B. "n" uzunluğundaki bir polipeptidi içeren, H19011_1_P9'un bir kenar bölümünü kodlayan izole edilmiş kimerik bir polipeptid (SEQ ID NO: 50), burada n en az yaklaşık 10 amino asit uzunluğunda, isteğe bağlı olarak en az yaklaşık 20 amino asit uzunluğunda, tercihen en az yaklaşık 30 amino asit uzunluğunda, daha tercihen en az yaklaşık 40 amino asit uzunluğunda ve en çok tercihen en az yaklaşık 50 amino asit uzunluğundadır, burada en az iki amino aşağıdaki

yapıya sahip bir LE içerir: 166-x ila 166 arasındaki herhangi bir amino asit sayısından başlayan ve x'in 0 ila n-2 arasında değiştiği 167 + ((n-2) - x) amino asit numaralarından herhangi birinde sona eren bir dizi.

C. H19011_1_P9'un (SEQ ID NO: 50) bir kenar bölümünü kodlayan izole edilmiş bir polipeptid, H19011_1_P9'un (SEQ ID NO: 50) CEYSDRWGDRAIERNVYLST (SEQ ID NO: 293) en az %70, isteğe bağlı olarak en az yaklaşık %80, tercihen en az yaklaşık %85, daha tercihen en az yaklaşık %90 ve en çok tercihen en az yaklaşık %95, 96, 97, 98 veya 99 homolog.

Protein varyantının lokalizasyonu, SignalP ve diğer özel programlardan analizler de dahil olmak üzere, bir dizi farklı yazılım programından ve analizinden elde edilen sonuçlara göre belirlendi. Protein varyantının hücre ile ilgili olarak aşağıdaki şekilde konumlandırıldığına inanılmaktadır: membran.

Varyant proteini H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50) ayrıca, Tablo 98'de listelendiği gibi aşağıdaki sessiz olmayan SNP'lere (Tek Nükleotid Polimorfizmleri) sahiptir (listelenen alternatif amino asitlerle (SEQ ID NO: 50), amino asit dizisindeki pozisyonlarına göre verilmiştir).

Tablo 98 - Amino asit mutasyonları

| Amino asit dizisindeki SNP pozisyonları | Alternatif amino asitler |
|---|---|
| 159 | G -> D |
| 161 | L -> V |
| 162 | G -> E |
| 183 | V -> D |
| 183 | V -> G |
| 211 | W -> C |

Varyant proteini H19011_1_P9 (SEQ ID NO: 50), kodlama bölümünün 181 pozisyonunda başladığı ve 885'de sona erdiği transkript H19011_1_T9 (SEQ ID NO: 46) tarafından kodlanır. Transkript, aşağıdaki SNP'leri de Tablo 99'da listelendiği gibi

içerir (listelenen alternatif nükleik asit ile, nükleotid dizisindeki pozisyonlarına göre verilmiştir).

Tablo 99 - Nükleik asit SNP'leri

| Polimorfizm | Nükleotid dizisindeki SNP pozisyonları |
|---|---|
| G->A | 656 |
| C->G | 661 |
| G->A | 665 |
| T -> A | 728 |
| T -> G | 728 |
| G -> C | 813 |

Yukarıda belirtildiği gibi, küme H19011 yukarıda Tablo 92'de listelenen 5 segmente sahiptir. Bu segmentler, özel olarak ilgi alanında oldukları için ayrı ayrı tarif edilen nükleik asit dizilerinin bölümleridir. Her bölümün açıklaması şimdi verilmektedir.

Segment kümesi H19011_1_N13 (SEQ ID NO: 129) 3 kitaplık tarafından desteklenmektedir. Kütüphanelerin sayısı daha önce tarif edildiği şekilde belirlendi. Bu segment aşağıdaki transkriptlerde bulunabilir: H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45) ve H19011_1_T9 (SEQ ID NO. 46). Aşağıdaki Tablo 100, her bir transkript üzerinde bu segmentin başlangıç ve bitiş pozisyonunu tarif etmektedir.

Tablo 100 - Transkriptlerde Segmentin Konumu

| Transkript ismi | Segment başlama pozisyonu | Segment bitiş pozisyonu |
|---|---|---|
| H19011_1_T8 (SEQ ID NO:45) | 884 | 1407 |
| H19011_1_T9 (SEQ ID NO:46) | 827 | 1350 |

Yukarıdaki kümelenmeyle ilgili kısa segmentler de sağlanmıştır. Bu segmentlerin uzunluğu yaklaşık 120 temel noktaya kadardır ve ayrı bir açıklamaya dahil edilir.

Segment kümesi H19011_1_N8 (SEQ ID NO: 130) 4 kitaplık tarafından desteklenmektedir. Kütüphanelerin sayısı daha önce tarif edildiği şekilde belirlendi. Bu segment aşağıdaki transkriptlerde bulunabilir: H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45). Aşağıdaki Tablo 101, her bir transkript üzerinde bu segmentin başlangıç ve bitiş pozisyonunu tarif etmektedir.

Tablo 101 - Transkriptlerde Segmentin Konumu

| Transkript ismi | Segment başlama pozisyonu | Segment bitiş pozisyonu |
|---|---|---|
| H19011_1_T8 (SEQ ID NO:45) | 680 | 736 |

Segment kümesi H19011_1_N10 (SEQ ID NO: 131) 5 kitaplık tarafından desteklenmektedir. Kütüphanelerin sayısı daha önce tarif edildiği şekilde belirlendi. Bu segment aşağıdaki transkriptlerde bulunabilir: H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45) ve H19011_1_T9 (SEQ ID NO: 46). Aşağıdaki Tablo 102, her bir transkript üzerinde bu segmentin başlangıç ve bitiş pozisyonunu tarif etmektedir.

Tablo 102 - Transkriptlerde Segmentin Konumu

| Transkript ismi | Segment başlama pozisyonu | Segment bitiş pozisyonu |
|---|---|---|
| H19011_1_T8 (SEQ ID NO:45) | 737 | 797 |
| H19011_1_T9 (SEQ ID NO:46) | 680 | 740 |

H19011_1_N11 segment kümesi (SEQ ID NO: 132) 3 kitaplık tarafından desteklenmektedir. Kütüphanelerin sayısı daha önce tarif edildiği şekilde belirlendi. Bu segment aşağıdaki transkriptlerde bulunabilir: H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45) ve H19011_1_T9 (SEQ ID NO. 46). Aşağıdaki Tablo 103, her bir transkript üzerinde bu segmentin başlangıç ve bitiş pozisyonunu tarif etmektedir.

Tablo 103 - Transkriptlerde Segmentin Konumu

| Transkript ismi | Segment başlama pozisyonu | Segment bitiş pozisyonu |
|---|---|---|
| H19011_1_T8 (SEQ ID NO:45) | 798 | 863 |
| H19011_1_T9 (SEQ ID NO:46) | 741 | 806 |

Segment kümesi H19011_1_N12 (SEQ ID NO: 133) 5 kitaplık tarafından desteklenmektedir. Kütüphanelerin sayısı daha önce tarif edildiği şekilde belirlendi. Bu segment aşağıdaki transkriptlerde bulunabilir: H19011_1_T8 (SEQ ID NO: 45) ve H19011_1_T9 (SEQ ID NO. 46). Aşağıdaki Tablo 104, her bir transkript üzerinde bu segmentin başlangıç ve bitiş pozisyonunu tarif etmektedir.

Tablo 104 - Transkriptlerde Segmentin Konumu

| Transkript ismi | Segment başlama pozisyonu | Segment bitiş pozisyonu |
|---|---|---|
| H19011_1_T8 (SEQ ID NO:45) | 864 | 883 |
| H19011_1_T9 (SEQ ID NO:46) | 807 | 826 |

Normal ve kanserli akciğer dokularında normal ve kanserli kolon dokularında H19011_seg13F2R2 (SEQ ID NO: 235) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptleri ekspresyonu

C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, seg13 - H19011_seg13F2R2 (SEQ ID NO: 235) amplikon ve primerler H19011_seg13R2 (SEQ ID NO: 233) ve H19011_seg13R2 (SEQ ID NO: 233) ve H19011_seg13R2 (SEQ ID NO: 233) ile tanımlanabilen transkriptlerin ekspresyonu; kolon paneli, akciğer paneli ve normal panel üzerinde gerçek zamanlı PCR ile ölçülmüştür. Kullanılan numuneler, sırasıyla Tablo 5, Tablo 3 ve Tablo 2'de detaylandırılmıştır. Her RT numunesi için, yukarıdaki

amplikonun ekpresyonu, Örnek 1'de tarif edildiği gibi ekspresyondan veya birkaç housekeeping geninden hesaplanan normalizasyon faktörüne normalleştirildi.

Kolon paneli - Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra normal numunelerin miktarlarının ortancası ile bölünmüştür (numune numaraları 42-70, yukarıdaki Tablo 5). Daha sonra bu oranın tersi hesaplandı, medyan veya normal numunelere göre her numune için bir değer veya aşağı yönde regülasyonu elde etmek için hesaplandı.

Şekil 3, normal örneklere göre kanserli Kolon numunelerinde yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptlerinin aşağı regülasyonunu gösteren bir histogramdır.

Şekil 3'ten açıkça görüleceği gibi, kanser örneklerinde yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu, kanserli olmayan numunelere göre anlamlı şekilde daha düşüktü (numune numaraları 42-70, yukarıdaki Tablo 5). 55 adenokarsinom numunesinin 17'sinde özellikle aşağı regülasyon en az 6 kat bulunmuştur.

Bu sonuçların anlamlılığını doğrulamak için aşağıda açıklandığı gibi istatistiksel analiz uygulandı. Kolon kanseri numunelerinde normal doku numunelerine karşı yukarıdaki amplikon tarafından saptanabilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyon seviyelerindeki fark için P değeri, T testi ile 9.36e-004 olarak belirlendi.

Kesin Fisher testi ile kontrol edilen 6 kat aşağı yönde regülasyon eşiğinin kanser ve P değeri 2.67e-004'in normal numuneler arasında farklılaştığı bulundu.

Yukarıdaki değerler sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Akciğer paneli - Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra, normal numunelerin medyanına göre her numuneye göre aşağı yönde regülasyon kat değeri elde etmek için normal numunelerin miktarlarının medyanı (yukarıda 51-64 ve 69-70 numaralı numuneler, yukarıdaki Tablo 3) ile bölünmüştür.

Şekil 4, normal numunelere göre kanserli Akciğer numunelerinde yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogramdır.

Şekil 4'ten açıkça görüleceği gibi, küçük hücreli karsinom numunelerinde yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ifadesi, kanserli olmayan numunelerden anlamlı şekilde daha yüksekti (numune numaraları 51-64 ve 69-70, yukarıdaki Tablo 3). Özellikle 9 küçük hücreli karsinom numunesinin 9'unda en az 6 kat aşırı ekspresyon bulunmuştur.

Bu sonuçların anlamlılığını doğrulamak için, aşağıda açıklandığı gibi istatistiksel analiz uygulandı.

Akciğer küçük hücreli karsinom numunelerinde normal doku numunelerine karşı yukarıdaki amplikon tarafından saptanabilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyon seviyelerindeki fark için P değeri, 3.43e-003 olarak T testi ile belirlendi.

Ekspresyon üzerinde 6 kat eşiğinin, kesin Fisher testi ile kontrol edildiği gibi, küçük hücreli karsinom ile P değeri 4.89e-007 olan normal numuneler arasında farklılık gösterdiği bulundu.

Yukarıdaki değerler sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Normal panel - Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra kolon numunelerinin miktarlarının medyanı ile bölünmüştür (3, 4 ve 5 numaralı numuneler, yukarıdaki Tablo 2), Şekil 5A'da gösterildiği gibi, kolon numunelerinin medyanına göre her bir nispi ekspresyon değeri veya her bir numune elde etmek için gerçekleştirilmiştir. Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra, her bir numunenin medyanla ilgili nispi ekspresyon değerini elde etmek için, akciğer numunelerinin miktarlarının medyanı (numune numaraları 26, 28, 29 ve 30, Tablo 2) yukarıda Şekil 5B'de gösterildiği gibi akciğer numune miktarlarının medyanı ile bölünmüştür.

Primer çiftleri ayrıca isteğe bağlı ve tercihen mevcut tarifname dahilinde kapsanır; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki primer çifti, sadece uygun bir primer çiftinin sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak kullanıldı: H19011_seg13F2 (SEQ ID NO: 233) ileri primer; ve H19011_seg13R2 (SEQ ID NO: 234) geri primer.

Mevcut tarifname ayrıca tercihen ve uygun herhangi bir primer çiftinin kullanılmasıyla elde edilen herhangi bir amplikonu kapsar; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki amplikon, yalnızca uygun bir amplikonun sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak elde edildi: H19011_seg13F2R2 (SEQ ID NO: 235).

İleri Primer >H19011_seg13F2 (SEQ ID NO: 233):
GTGAGTACAGTGACCGCTGGG
Geri primer >H19011_seg13R2 (SEQ ID NO:
234):GGAGAAGAGTCTGGAATGACCAA
Amplikon >H19011_seg13F2R2 (SEQ ID NO: 235)
GTGAGTACAGTGACCGCTGGGAGACAGAGGGATCCAGAGAAATCTC
TACCTCTCTACCTGACAGCTCTGTCCCTGGCTTCCTCCTCCACCTCCTCTCC
TGCCACCCCCAAGATTGGTCATTCCAGACTCTTCTCC

Normal ve kanserli Akciğer dokularında H19011_seg8-13F1R1 (SEQ ID NO: 238) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonu

C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesinin 32, seg8-13F1R1 - H19011_seg8-13F1R1 (SEQ ID NO: 238) amplikon ve primerler H19011_seg8-13F1 (SEQ ID NO: 236_8g8-13F1R1 (SEQ ID NO: 238) amplikon ve primer H19011_seg8-13F1 (SEQ ID NO: 236) vr H19011_seg8-13R1 (SEQ ID NO: 237) göre saptanabilen transkriptlerin ekspresyonu akciğer panelindeki gerçek zamanlı PCR ile ölçülmüştür. Kullanılan numuneler yukarıdaki Tablo 3'te detaylandırılmıştır. Amplikon tespit edilemeyen numunelere (1, 2, 4-10, 12-27, 29-35, 37-41, 51-64 ve 69-70 numaralı numuneler, Tablo 3) Ct değeri 41 olarak belirlendi ve buna göre hesaplandı. Bu numuneler, karakteristik ayrışma eğrisine sahip olan bir primer-dimer ürünü ve önemli ölçüde daha düşük bir TM gösterdi (bu artefakt ürün, RT numunesi olmadan negatif kontroldeki görünüşüyle tanımlandı). Her bir RT numunesi için, yukarıdaki amplikonun ekpresyonu, Örnek 1'de tarif edildiği gibi birkaç housekeeping geninin ekpresyonundan hesaplanan normalizasyon faktörüne normalleştirildi. Her bir RT numunesinin normalleştirilmiş miktarı daha sonra, normal numunelerin medyanına göre her numune için yukarı yönde regülasyon kat değeri elde etmek için normal numunelerin (numune numaraları 51-64 ve 69-70, yukarıdaki Tablo 3) miktarlarının medyanı ile bölündü.

Şekil 6, normal numunelere göre kanserli Akciğer numunelerinde yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogramdır.

Şekil 6'dan da anlaşılacağı gibi, küçük hücreli karsinom numunelerinde yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu, kanserli olmayan numunelerden anlamlı şekilde daha yüksekti (numune numaraları 51-64 ve 69-70, yukarıdaki Tablo 3). Özellikle 9 küçük hücreli karsinom numunesinin 9'unda en az 500 kat aşırı ekspresyon bulundu.

Bu sonuçların anlamını doğrulamak için, aşağıda açıklandığı gibi istatistiksel analiz uygulandı. Akciğer küçük hücreli karsinom örneklerinde normal doku örneklerine karşı yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyon seviyelerindeki fark için P değeri, 6.70e-003 olarak T testi ile belirlendi.

Ekspresyon üzerinde 500 kat eşiğinin, kesin Fisher testi ile kontrol edildiği gibi, küçük hücreli karsinom ile P değeri 4.89e-007 olan normal numuneler arasında farklılık gösterdiği bulundu.

Yukarıdaki değerler sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Primer çiftleri ayrıca isteğe bağlı ve tercihen mevcut tarifname dahilinde kapsanır; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki primer çifti, sadece uygun bir primer çiftinin sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak kullanıldı: H19011_seg8-13F1 (SEQ ID NO: 236) ileri primer; ve H19011_seg8-13R1 (SEQ ID NO: 237) geri primer.

Mevcut tarifname ayrıca tercihen ve uygun herhangi bir primer çiftinin kullanılmasıyla elde edilen herhangi bir amplikonu kapsar; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki amplikon, yalnızca uygun bir amplikonun sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak elde edildi: H19011_seg8-13F1R1 (SEQ ID NO: 238).

İleri Primer >H19011_seg8-13F1 (SEQ ID NO: 236):GCCCAGTTTTGCTGTGGAGA

Geri primer >H19011_seg8-13R1 (SEQ ID NO: 237):GGTAGACATTTCTCTCGATCGCTC

Amplikon >H19011 seg8-13F1R1 (SEQ ID NO: 238)

GCCCAGTTTTGCTGTGGAGATTATGCCAGACTGGGTCTTTGTTGGCCTG
GTGCTCCTGGGCGTCTTCCTCTTCTTCGTCCTGGTGGGGATCTGCTGTGCCA
GTGCTGCCCTCACAGCTGCTGCTGCTATCTCCGCTGCCCATGCTGCCCAGAT
TCCTGCTGGTGCCCTCAAGCCTGTGAGTACAGTGACCGCTGCGAGACACA
GCGATCGAGAAATCTCTACC

C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, normal ve kanserli akciğer dokularında, normal ve kanserli kolon dokularında, farklı normal dokularda ve kan spesifik panelde, H19011_junc8-10seg13 (SEQ ID NO: 241) dizi adı ile gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen H19011 transkriptlerinin ekspresyonları.

Junc8-10seg13 - H19011_junc8-10seg13 (SEQ ID NO: 241) amplikonu ve primerleri H19011_junc8-10seg13F1 (SEQ ID NO: 239) and H19011_junc8-10seg13R1 (SEQ ID NO: 240) ile belirlenebilir veya bunlara göre saptanabilir C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu gerçek zamanlı PCR akciğer paneli, kolon paneli, normal panel ve kan paneli ile ölçüldü. Kullanılan numuneler, sırasıyla Tablo 3, Tablo 5, Tablo 2 ve Tablo 1'de detaylandırılmıştır. Her RT numunesi için, yukarıdaki amplikonun ekspresyonu, Örnek 1'de tarif edildiği gibi ekspresyondan veya birkaç housekeeping geninden hesaplanan normalizasyon faktörüne normalleştirildi.

Akciğer paneli için – Saptanmamış bir numuneye (numune no. 69, Tablo 3), Ct değeri 41 olarak atandı ve buna göre hesaplandı. Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra, normal numunelerin (51, 53, 54, 56, 57, 59, 61, 62, 64 ve 70 numaralı numuneler, yukarıdaki Tablo 3) medyanına göre her numune için yukarı yönde regülasyon kat değerini elde etmek için normal numunelerin miktarlarının medyanlarına bölünmüştür.

Şekil 7, normal numunelere göre kanserli Akciğer numunelerinde yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonunu gösteren bir histogramdır.

Şekil 7'den de anlaşılacağı gibi, küçük hücreli karsinom numunelerinde yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu, kanserli olmayan numunelerden (numune numaraları 51, 53, 54, 56, 57, 59, 61, 62, 64 ve 70,

yukarıdaki Tablo 3) belirgin bir şekilde daha yüksektir. Özellikle 9 küçük hücreli karsinom numunesinin 9'unda en az 7 kat aşırı ekspresyon bulundu.

Bu sonuçların anlamlılığını doğrulamak için, aşağıda açıklandığı gibi istatistiksel analiz uygulandı.

Akciğer küçük hücreli karsinom örneklerinde normal doku örneklerine karşı yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyon seviyelerindeki fark için P değeri 2.34e-003 olarak T testi ile belirlendi.

Ekspresyon üzerinde 7 kat eşiğinin, kesin Fisher testi ile kontrol edildiği gibi, küçük hücreli karsinom ile P değeri 4.89e-007 olan normal numuneler arasında farklılık gösterdiği bulundu.

Yukarıdaki değerler sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Kolon paneli için – Saptanmamış bir numuneye (numune no. 79, Tablo 5), Ct değeri 41 olarak atandı ve buna göre hesaplandı. Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra, normal numunelerin (numune numaraları 42-62 ve 65-70, yukarıdaki Tablo 5) medyanına bölünmüştür. Daha sonra normal numunelerin medyanına göre her numune için aşağı yönde regülasyon kat değerini elde etmek için bu oranın tersi hesaplanmıştır.

Şekil 8, normal numunelere göre kanserli kolon numunelerinde yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptlerinin aşağı yöndea regülasyonunu gösteren bir histogramdır.

Şekil 8'den de anlaşılacağı gibi, kanser numunelerinde yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu, kanserli olmayan örneklere göre anlamlı şekilde daha düşüktü (numune numaraları 42-62 ve 65-70, yukarıdaki Tablo 5). Özellikle 36 adenokarsinom numunesinin 15'inde özellikle aşağı yönde regülasyon en az 5 kat bulundu.

Bu sonuçların anlamlılığını doğrulamak için, aşağıda açıklandığı gibi istatistiksel analiz uygulandı. 5 kat aşağı yönde regülasyon eşiğinin, kesin Fisher testi ile kontrol edildiği

gibi P değeri 4.29e-004 olan normal numunler ile kanser numuneleri arasında farklılaştığı bulundu.

Yukarıdaki değerler sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Normal panel için – Saptanmayan numunelere (42 ve 49 numaralı numuneler, Tablo 2) Ct değeri 41 olarak atandı ve buna göre hesaplandı. Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra, Şekil 9A'da gösterildiği gibi kolon numunelerinin medyanına göre nispi bir ekspresyon değeri elde etmek için kolon numunelerinin (4 ve 5 numaralı numuneler, yukarıdaki Tablo 2) miktarının medyanı ile bölündü. Her RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra, Şekil 9B'de gösterildiği gibi akciğer numunelerinin medyanına göre nispi bir ekspresyon değeri elde etmek için akciğer numunelerinin (numune numaraları 26, 29 ve 30, yukarıdaki Tablo 2) miktarının medyanı ile bölündü.

Kan paneli için - Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı, daha sonra böbrek numunelerinin medyanına göre nispi bir ekspresyon değeri elde etmek için böbrek numunelerinin (numune numaraları 65-67, yukarıdaki Tablo 1) miktarının medyanı ile bölündü.

Bu analizin sonuçları, Şekil 10'daki histogramda gösterilmektedir. Yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptinin ekspresyonu, bir Lenfoma numunesinde yüksektir (numune no. 33, Tablo 1), ancak normal beyin numunesinde de yüksektir.

Primer çiftleri ayrıca isteğe bağlı ve tercihen mevcut tarifname dahilinde kapsanır; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki primer çifti, sadece uygun bir primer çiftinin sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak kullanıldı: H19011_junc8-10seg13F1 (SEQ ID NO: 239) ileri primer; ve H19011_junc8-10seg13R1 (SEQ ID NO: 240) geri primer.

Mevcut tarifname ayrıca tercihen ve uygun herhangi bir primer çiftinin kullanılmasıyla elde edilen herhangi bir amplikonu kapsar; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki amplikon, yalnızca uygun bir amplikonun sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak elde edildi: H19011_junc8-10seg13F1R1 (SEQ ID NO: 241).

İleri Primer >H19011_junc8-10seg13F1 (SEQ ID NO: 239)
TGTGGAGATTATGCCAGAGTGG
Geri primer >H19011_junc8-10seg13R1 (SEQ ID NO: 240)
GACATTTCTCTCGATCGCTCTGT
Amplikon >H19011_junc8-10seg13F1R1 (SEQ ID NO: 241)

TGTGGAGATTATGCCAGAGTGGGTCTTTGTTGGCCTGGTGCTCCTGGGC
GTCTTCCTCTTCTTCGTCCTGGTGGGGATCTGCTGGTGCCAGTGCTGCCCTCA
CAGCTGCTGCTGCTATGTCCCACTGCCCATGCTGCCCAGATTCCTCCTGGTGC
CCTCAAGCCTGTGAGTACAGTGACCCCTGCGGAGACAGACCGATCGAGAG
AAATGTC

Normal ve kanserli akciğer dokularında ve normal ve kanserli kolon dokularında H19011_junc6-10 (SEQ ID NO: 244) dizi adında gösterildiği gibi amplikon ile saptanabilen C1ORF32, kromozom 1 açık okuma çerçevesi 32, H19011 transkriptlerinin ekspresyonu

junc6-10 - H19011_junc6-10F1R1 (SEQ ID NO: 244) amplikon ve primerler H19011_junc6-10F1 (SEQ ID NO: 242) ve H19011_junc6-10R1 (SEQ ID NO: 242) ve H19011_junc6-10R1 (SEQ ID NO: 242) ile saptanan veya buna göre saptanabilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu akciğer panelinde ve kolon panelinde gerçek zamanlı PCR ile ölçüldü. Kullanılan numuneler, sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 5'de detaylandırılmıştır. Her RT numunesi için, yukarıdaki amplikonun ekspresyonu, Örnek 1'de tarif edildiği gibi ekspresyondan veya birkaç housekeeping geninden hesaplanan normalizasyon faktörüne normalleştirildi.

Akciğer paneli – Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra, normal numunelerin (numune numaraları 51-64, 69 ve 70, yukarıdaki Tablo 3) miktarlarının medyanlarına bölünmüştür. Daha sonra bu oranın tersi, medyan veya normal numunelere göre her numune için bir değer veya aşağı regülasyon katını elde etmek için hesaplandı.

Şekil 11, normal numunelere göre kanserli Akciğer örneklerinde yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptlerinin aşağı yönde regülasyonunu gösteren bir histogramdır.

Şekil 11'den de anlaşılacağı gibi, küçük hücreli olmayan karsinom numunelerinde yukarıdaki amplikon tarafından saptanabilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda kanserli olmayan numunelerden (numune numaraları 51-64, 69 ve 70, yukarıdaki Tablo 3) anlamlı şekilde daha düşüktü. Özellikle 17 adenokarsinom numunesinin 8'inde ve 16 skuamöz hücreli karsinom numunesinin 12'sinde, küçük hücreli olmayan 39 karsinom numunesinin 23'ünde, özellikle aşağı yönde regülasyon en az 5 kat bulundu.

Bu sonuçların anlamlılığını doğrulamak için, aşağıda açıklandığı gibi istatistiksel analiz uygulandı. Yukarıdaki amplikon akciğer küçük hücreli olmayan karsinom, akciğer adenokarsinom ve akciğer skuamöz hücreli karsinom numuneleri tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyon seviyelerindeki fark için P değeri, normal doku numunelerine karşı, T testi ile sırasıyla 1.18e-003, 2.87e-002 ve 3.55e-004 olarak belirlendi.

5 kat aşağı yönde regülasyon eşiğinin, akciğer küçük hücreli olmayan karsinom, akciğer adenokarsinoması ve akciğer skuamöz hücreli karsinom numuneleri ve kesin Fisher testi ile kontrol edildiği gibi sırasıyla P değeri 1.59e-003, 3.54e-002 ve 4.78e-004 olan normal numuneler arasında farklılık gösterdiği bulundu.

Yukarıdaki değerler sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Kolon paneli - Her bir RT numunesinin normalize edilmiş miktarı daha sonra normal numunelerin (numune numaraları 42-70, yukarıdaki Tablo 5) miktarlarının medyanı ile bölünmüştür. Daha sonra bu oranın tersi, medyan veya normal numunelere göre her numune için bir değer veya aşağı yönde regülasyon katını elde etmek için hesaplandı.

Şekil 12, normal numunelere göre kanserli Kolon numunelerinde yukarıda belirtilen C1ORF32 transkriptlerinin aşağı yönde regülasyonunu gösteren bir histogramdır.

Şekil 12'den de anlaşılacağı gibi, kanser numunelerinde yukarıdaki amplikon tarafından tespit edilebilen C1ORF32 transkriptlerinin ekspresyonu, kanserli olmayan numunelere göre anlamlı şekilde daha düşüktü (numune numaraları 42-70, yukarıdaki Tablo 5). 55 adenokarsinom numunesinin 23'ünde belirgin bir şekilde aşağı yönde regülasyon en az 9 kat bulunmuştur.

Bu sonuçların anlamlılığını doğrulamak için aşağıda açıklandığı gibi istatistiksel analiz uygulandı.

Kesin Fisher testi ile kontrol edildiği gibi 9 kat aşağı yönde regülasyon eşiğinin kanser ve P değeri olan normal numuneler ile 7.39e-006 arasında farklılaştığı bulundu.

Yukarıdaki değerler sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Primer çiftleri ayrıca isteğe bağlı ve tercihen mevcut tarifname dahilinde kapsanır; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki primer çifti, sadece uygun bir primer çiftinin sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak kullanıldı: H19011_junc6-10F1 (SEQ ID NO: 242) ileri primer; ve H19011_junc6-10R1 (SEQ ID NO: 243) geri primer.

Mevcut tarifname ayrıca tercihen ve uygun herhangi bir primer çiftinin kullanılmasıyla elde edilen herhangi bir amplikonu kapsar; örneğin, yukarıdaki deney için, aşağıdaki amplikon, yalnızca uygun bir amplikonun sınırlayıcı olmayan açıklayıcı bir örneği olarak elde edildi: H19011_junc6-10F1R1 (SEQ ID NO: 244).

İleri Primer >H19011_junc6-10F1 (SEQ ID NO: 242)

ACTCTATTACTGTATTATCACCACCCCAG

Geri primer >H19011_junc6-10R1 (SEQ ID NO: 243)

CCAACAAACACCCACTCCAAC

Amplikon >H19011_junc6-10F1R1 (SEQ ID NO: 244)

ACTCTATTACTGTATTATCACCACCCCAGATGACCTCCACCCCAAAAAA

TGAGGACTACTGGACTCCTGGTCTTCCAGTCGTGTTTGTTGG

**ÖRNEK 8**

**EGFP'YE KAYNAŞMIŞ C1ORF32'İ KODLAYAN TAM UZUNLUKLU TRANSKRİPTLERİN KLONLANMASI**

EGFP'ye kaynaşmış C1ORF32'yi kodlayan Tam Uzunluklu transkriptlerin klonlanması aşağıda tarif edildiği gibi yapılmıştır.

İlk olarak EGFP ekspresyon vektörü yapıldı ve daha sonra C1ORF32 açık okuma çerçeveleri (ORF'ler) klonlandı. EGFP, pIRESpuro3'e (Clontech katalog no: 631619) aşağıdaki gibi alt klonlandı: EGFP-N1 vektörü (Clontech katalog no: 6085-1), EGFP genini çıkarmak için NheI ve NotI ile sindirildi. EGFP inserti daha sonra, EGFP-pIRESpuro3 vektörünü elde etmek için daha önce aynı enzimlerle sindirilen pIRESpuro3'e (Clontech katalog numarası: 631619) bağlandı.

C1ORF32 açık okuma çerçevelerinin (ORF'ler) klonlanması, aşağıdaki adımlar kullanılarak yapılmıştır:

1. Aşağıdaki gibi bir ters transkripsiyon reaksiyonu gerçekleştirildi: 10 µg saflaştırılmış RNA, 150ng Rastgele Hexamer primerleri (Invitrogen, Carlsbad, CA, ABD, katalog numarası: 48190-011) ve toplam hacim veya 156 µl içerisinde 500 µM dNTP'ler ile karıştırıldı. Karışım 5 dakika 65 °C'de inkübe edildi ve sonra hızlı bir şekilde buz üzerinde soğutuldu. Daha sonra, 50µl veya 5X Superscript II birinci iplik tamponu (Invitrogen, katalog numarası: 18064-014, parça numarası: Y00146), 24 µl 0.1M DTT ve 400 birim RNasin (Promega, Milwaukee, WS, USA, katalog numarası: N2511) ilave edildi ve karışım, 10 dakika boyunca 25 °C'de inkübe edildi, ardından 42 °C'de 2 dakika boyunca inkübe edildi. Daha sonra 10 µl (2000 birim) Superscript II (Invitrogen, katalog numarası: 18064-014) ilave edildi ve reaksiyon (nihai hacim 250µl), 50 °C'de 42 °C'de inkübe edildi ve daha sonra 70 °C'de 15 dakika boyunca inaktive edildi. Elde edilen cDNA, TE tamponunda 1:20 seyreltildi (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 8).
2. PCR aşağıdaki koşullar altında Platinum PFX™ (Invitrogen., Carlsbad, CA, USA, katalog numarası: 1178-021) kullanılarak yapıldı: 5µl Platinum PFX 10x tamponu; yukarıdan 5 µl - cDNA; 2µl - 10 mM dNTP'ler (2.5 mM her bir nükleotid); 0.5µl - Platin PFX enzimi; 37µl - H2O; ve 50µl toplam reaksiyon hacminde 1.5 µl - her bir primer (15 µl); 95 °C'de 5 dakika; 35 döngü: 94 °C'de 30 saniye, 55 °C'de 30 saniye, 68 °C'de 50 saniye; sonra 68 °C'de 10 dakika bir reaksiyon programı ile. Kullanılan primerler, protein ve kısıtlama enzim bölgelerinin arzu edilen koordinatlarına ve aşağıdaki Tablo 136'da listelenen Kozak dizilerine karşılık gelen gen spesifik dizilerini içerir. Tablo 136'daki kalın harfler, spesifik gen dizisini temsil ederken, klonlama amacıyla kullanılan

kısıtlama bölgesi uzantıları italiktir ve kazak dizilerinin altı çizili olduğu görülmektedir.

Tablo 136, klonlama adımlarını veya ORF hedeflerini gösterir. Örneğin, FXYD3_T25_P14 ve VSIG1_T6_P5, PCR amplifikasyonu veya adım 1'de tam uzunluktaki iki örtüşen fragman, ardından adım 2'de ilave PCR tarafından klonlandı ve adım 1'de her iki PCR fragmanını tam uzunluklu oluşturmak için bir şablon olarak kullandı. VSIG1_T5_P4, sindirim ve direkt ligasyon için 1. adımda üretilen PCR fragmanlarının her ikisini de klonlandı, AI216611_T1_P1, 1. adımdan üretilen PCR ürününe yuvalanmış PCR gerçekleştirilerek klonlandı. 1, 4, 5, 8, 9, 9, 10, 11, 12, 15, 16 ve 17 (17.1) ürüne (Tablo 136), eteryum bromür ile lekelenmiş %1 agaroz jel üzerine yüklendi, 100V'de 1xTBE çözeltisinde elektroforezlendi ve UV ışığı ile görselleştirildi. Beklenen boyut bandının doğrulanmasından sonra, kalan PCR ürünü, Qiaquick PCR saflaştırma kiti (Qiagen™, Valencia, CA, USA, katalog numarası 28106) kullanılarak DNA saflaştırması için işlendi. Ekstrakte edilen PCR ürünleri, uygun kısıtlama enzimleriyle (New England Biolabs, Beverly, MA, ABD), tablo 136'da listelendiği gibi sindirildi. Sindirimden sonra DNA'lar, yukarıda tarif edildiği gibi %1'lik bir agaroz jeline yüklendi. Beklenen bant boyutu, QiaQuick™ Jel Ekstraksiyon kiti (Qiagen, katalog numarası: 28707) kullanılarak jelden çıkarıldı ve ektrakte edildi.

Sindirilen hedeflerin ORF DNA'ları LigaFast™ Hızlı DNA Ligasyon Sistemi (Promega, katalog numarası: M8221.) kullanılarak EGFP_pIRESpuro3 vektörüne bağlandı. Elde edilen DNA, üreticinin talimatlarına göre kompetan E.Coli bakteri DH5a'ya (RBC Bioscience, Taipei, Tayvan, katalog numarası: RH816) dönüştürüldü, ardından rekombinant plazmitlerin seçimi için LB-ampisilin agar plakaları üzerine kaplandı ve gece boyunca 37 °C'de inkübe edildi.

Ertesi gün, selektif plakalar üzerinde büyüyen her bir dönüşümden elde edilen bazı koloniler, başka bir selektif plaka üzerinde sürme plaka ve GoTaq ReadyMix (Promega, katalog numarası: M7122.) kullanılarak PCR ile daha fazla analize alındı. Tarama pozitif klonları, pIRESpuro3 vektörüne spesifik primer ve gene spesifik primer (veriler gösterilmemiştir) kullanılarak PCR ile gerçekleştirildi. Tüm PCR döngülerinin tamamlanmasından sonra, reaksiyonunyarısı yukarıda açıklandığı gibi %1 agaroz jeli kullanılarak analiz edildi. Beklenen boyut bandının doğrulanmasından sonra, her ligasyon reaksiyonundan 2 pozitif koloni, 100 µg/ml ampisilin ile takviye edildi ve 37

°C'de gece boyunca çalkalanarak 5 ml Terrific Broth içinde büyütüldü. Plazmid DNA, Qiaprep™ Spin Miniprep Kit (Qiagen, katalog numarası: 27106) kullanılarak bakteriyel kültürlerden izole edildi. Kesin klonlama, insertleri dizerek doğrulandı (Weizmann Institute, Rehovot, İsrail). Hatasız bir koloninin doğrulanması üzerine (diğer bir deyişle, ORF içerisinde hiçbir mutasyon yok), daha fazla analiz için rekombinant plazmitler işlendi.

Elde edilen EGFP'ye kaynaşmış C1ORF32 tam uzunluklu DNA dizileri Şekil 13'te gösterilmektedir. Şekil 13'te, hedefin tam uzunluklu dizisine karşılık gelen spesifik dizinin kalın olarak işaretlenmiştir, EGFP dizisi kalın değildir, italiktir ve bilinen SNP/sessizlik mutasyonlarının altı çizilidir. Şekil 13, C1ORF32_T8_P8_FGFP'nin (1533bp) (SEQ ID NO: 81) DNA dizisini sunmaktadır.

EGFP'ye kaynaşmış sonuçta ortaya çıkan C1ORF32 tam uzunluklu amino asit dizileri Şekil 14'te gösterilmektedir; proteinin tam uzunluklu dizisine karşılık gelen spesifik dizi kalın işaretlidir, EGFP dizisi kalın değildir, italiktir ve bilinen SNP'ler nedeniyle modifiye edilmiş amino asitlerin altı çizilidir; Şekil 14, amino asit dizisini veya C1ORF32_P8_EGFP proteinini (510aa) (SEQ ID NO: 91) göstermektedir.

Tablo 136: Tam uzunluklu klonlama detayları

| CGEN ID | Hedef İsmi | Tam uzunluk (aa) | PCR ürün No | DNA şablon | Primer ID | Primer dizi | Primer oryantasyon | Kısıtlama yeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CGEN 754 | C1ORF32_T8_P8 | 254 | 9 | akciğer 44,45,48 cDNA (tablo 3) | 100-746 (SEQ ID NO: 263) | CTAGCTAGCCACCATGGATAGGGTCTTGCTGAG | For | NheI |
| | | | | | 100-694 (SEQ ID | CGCGAATTCGGGTAGAGAGGTAGACATTTC | Rev | EcoRI |

| CGEN ID | Hedef İsmi | Tam uzunluk (aa) | PCR ürün No | DNA şablon | Primer ID | Primer dizi | Primer oryantasyon | Kısıtlama yeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NO: 2 64) | | | |

**ÖRNEK 9**

**C1ORF32 HÜCRE LOKALİZASYONUNUN BELİRLENMESİ**

Protein hedeflerinin hücresel lokalizasyonunu belirlemek için EGFP (Gelişmiş Yeşil Floresan Protein) füzyon proteinleri olarak klonlandılar. Protein lokalizasyonu geçici transfeksiyonda (Chen et al., Molecular vision 2002; 8; 372-388) konfokal mikroskop kullanılarak gözlendi. Transfeksiyondan 48 saat sonra floresan ürünlerin varlığında hücreler gözlendi.

Hücre lokalizasyonunun veya C1ORF32'nin belirlenmesi, yukarıda tarif edilen rekombinant ORF-EGFP yapılarının geçici transfeksiyonu ile yapıldı.

C1ORF32-EGFP pIRESpuro3 yapıları daha sonra aşağıdaki gibi geçici olarak HEK-293T hücrelerine transfekte edildi:
HEK-293T (ATCC, CRL-11268) hücreleri, 2 ml önceden ısıtılmış DMEM [Dulbecco modifiye Eagle Ortamı, Biological Industries (Beit Ha'Emek, Israel), cataloge number: 01-055-1A] + %10 FBS (Fetal Bovin Serum) + 4mM L-Glutamin kullanılarak 6 kuyucuklu bir plakaya yerleştirilerek, 13 mm çapında (Marienfeld, katalog no: 01 115 30) steril cam lamelleri üzerine kaplandı. Kuyucuk başına 500,000 hücre, 94µl DMEM içinde seyreltilmiş 6 µl FuGENE 6 reaktifi (Roche, katalog numarası: 11-814-443-001) kullanılarak 2 µl DNA yapısı ile transfekte edildi. Karışım, oda sıcaklığında 15 dakika süreyle inkübe edildi. Kompleks karışımı, hücrelere damla damla ilave edildi ve döndürüldü. Hücreler, %5 CO2 içeriğine sahip 37 °C'de tutulan bir inkübatöre yerleştirildi.

Geçici transfeksiyondan 48 saat sonra hücreler, konfokal mikroskopta analiz için ayrıca işlendi. Kapak slipleri, 3 kez fosfat tamponlu salin (PBS) içerisinde yıkandı ve 15 dakika

süreyle %3.7 veya %1 paraformaldehit (PFA) (Sigma, katalog numarası: P-6148) ile sabitlendi. PBS'de 2 yıkamadan sonra, sabit lameller destek çözeltisi (Sigma, katalog numarası: G0918) kullanılarak bir slayta yapıştırıldı ve konfokal mikroskop kullanılarak floresan ürünün mevcudiyeti için hücreler gözlendi. Sonuçlar, Şekil 15'te sunulmuştur.

Şekil 15, C1ORF32_P8_FGFP'nin (SEQ ID NO: 91) kaynaşmış proteinin hücre zarına; endoplazmik retikulum (ER) membranı ve HEK 293T hücrelerinde ekspresyon üzerine hücre bağlantılarına lokalize olduğunu göstermektedir. Görüntü 40x objektif veya konfokal mikroskop kullanılarak elde edildi.

**ÖRNEK 10**

**FARE FC'TE KAYNAŞMIŞ C1ORF32 HÜCRE DIŞI ALANIN (ECD) KLONLANMASI VE EKSPRESYONU**

Bu analizin amacı, antikor üretimi için ve C1ORF32 ECD'lerin işlevsel değerlendirmesi için kullanılmak üzere, karşılık gelen C' terminusu yoluyla fare Fc'ye (mFc) kaynaşmış C1ORF32 ECD'leri klonlamak ve HEK293T hücrelerinde (ATCC-CRL-11268) kaynaşmış ECD'leri eksprese etmektir.

Klonlanmış ECD'nin koordinatları Tablo 137'de açıklanmıştır:

Tablo 137:

| CG ID | EN protein ismi | Transkript No. | Protein No. | Tam uzunluk (aa) | Rekombinant ECD Koordinatları (aa) | SEQ ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CG EN754 | C1ORF32 | T8 (SEQ ID NO:45) | P8 (SEQ ID NO:48) | 254 | 1-184 | SEQ ID No.-299 |

Füzyon proteinlerinin (ECD_mFc) klonlanması iki adımda yapıldı:

1. ECD'nin PIRESpuro3'e klonlanması.

2. Fare Fc IgG2a'nın daha önce adım 1'den pIRESpuro3'e klonlanan ECD'nin C' terminusuna kadar alt klonlanması.

ECD'nin pIRESpuro3'e klonlanması, aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

ECD'nin C1ORF32'nin her biri için klonlanması, bir şablon olarak tam uzunluk dizisini ve tablo 138'de listelenen primerleri kullanarak, Tablo 137'de tarif edildiği gibi ECD'sinin PCR ile sınırlı kısmi amino asit dizisi ile yapıldı.

Tablo 138: ECD klonlama detayları

| CG EN ID | Aday ismi | primer ID | primer dizi | Primer oryantasyon | Kısıtlama yeri |
|---|---|---|---|---|---|
| CG EN754 | C1ORF32 | 100-746 SEQ ID NO:263 | CTAGCTAGCCACCATGGATAGGG TCTTGCTGAG | For | NheI |
| | | 100-851 SEQ ID NO:277 | CGCGGATCCCATAATCTCCACAG CAAAAC | Rev | BamHI |

Tablo 138'de, yukarıdaki kalın harfler gen spesifik diziyi temsil eder, klonlama amacıyla kullanılan kısıtlama bölgesi uzatmaları italiktik ve Kozak dizisinin altı çizilidir.

PCR ürünleri, tablo 138'de tarif edildiği gibi uygun kısıtlama enzimleriyle saflaştırıldı ve sindirildi. C1ORF32 için PCR ürünleri, pIRESpuro3'e bağlanırken, VSIG1 ve ILDR1 için PCR ürünleri, sekresyonlarını arttırmak için IL6sp_pIRESpuro3'e bağlandı. Ligasyon karışımı DH5a kompetan hücrelere dönüştürüldü. Pozitif transformantlar, DNA dizilimi ile tarandı ve doğrulandı.

**ECD-mFc pIRESpuro3 Klonlaması**

Fare Fc (IgG2a) (Erişim-CAA49868 aa 237-469) protein dizisi, ardından TEV klevaj bölgesi dizisi, memeli sisteminde protein ekspresyonunu artırmak için kodon optimize edildi. Optimize edilmiş dizi, N' terminusunda ve C' terminusunda NotI kısıtlama bölgesinde sınırlayıcı BamHI kısıtlama bölgesi ile GeneArt (Almanya) tarafından

sentezlendi. DNA fragmanı BamHI/NotI ile sindirildi ve ECD_mFc_pIRESpuro3'ü vermek üzere daha önce aynı enzimlerle sindirilen ECD_pIRESpuro3 yapılarına çerçeve içinde bağlandı. Ligasyon karışımı DH5a kompetan hücrelere dönüştürüldü. Pozitif transformantlar, DNA dizilimi ile tarandı ve doğrulandı.

Elde edilen ECD_mFc ORF'lerinin nükleotid dizileri, Şekil 16'da gösterilmiştir: ECD dizisine karşılık gelen spesifik dizi kalın işaretlenir, TEV klevaj bölgesi dizisinin altı çizilidir, mFc dizisi kalın değildir, italiktir ve IL6sp dizisi kalın italiktir. Şekil 16, C1ORF32_T8_P8_FCD_mFc DNA dizisini (1287bp) (SEQ ID NO: 99) göstermektedir.

Elde edilen ECD_mFc füzyon proteinlerinin dizisi Şekil 17'de gösterilmektedir; ECD dizisine karşılık gelen spesifik dizi kalın işaretlenmiştir, TEV klevaj bölgesi dizisinin altı çizilidir, mFc dizisi kalın değildir, italiktir ve IL6sp dizisi kalın italiktir. Şekil 17, C1ORF32_T8_P8_FCD_mFc amino asit dizisini (428aa) (SEQ ID NO: 105) göstermektedir.

ECD-mFc eksprese eden hücreleri üretmek için, HEK-293T hücreleri, fare Fc'ye kaynaşmış olan C1ORF32 ilave hücresel alana karşılık gelen yukarıda açıklanan yapılarla transfekte edildi. Transfeksiyondan 48 saat sonra stabil havuzlar aşağıdaki gibi üretildi, hücreler tripsinize edildi ve stabil havuzu almak için seleksiyon ortamı (DMEM %10 FCS ve 5 µg/ml puromisin) içeren T75 şişesine aktarıldı. Koloniler oluşana kadar ortam her 3 ila 4 günde bir değiştirildi.

Hücrelerin özdeşliğini doğrulamak için, genomik PCR gerçekleştirildi ve bu da hücre genomuna entegre olan doğru dizileri gösterdi (veriler gösterilmemiştir).

Hücre yoksun ortam, aşağıdaki şekilde Protein A-Sepharose boncukları (Amersham katalog no. 17-5280-04) ile toplandı ve saflaştırıldı: 1 ml hücre yoksun ortam, oda sıcaklığında 45 dakika boyunca 50 µl Protein A Sepharose boncukları ile inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda, 100 mM Sitrat Fosfat pH 3.5 ve 10 mM DTT içeren 50 µl numune tamponu ile boncuk peletinden proteinler elüte edildi. Numuneler 3 dakika kaynatıldı ve %12 NuPAGE Bis Tris jel üzerine 25 µl yüklendi (Invitrogen, katalog numarası NPO342). Proteinler bir nitroselüloz membrana aktarıldı ve PBST içinde %10 az yağlı süt ile bloke edildi (PBS, %0.05 tween-20 ile desteklenmiştir). Daha sonra membran, 1 saat süreyle oda sıcaklığında Keçi anti-fare IgG Fc fragmanı HRP

(Jackson, katalog numarası 115-035-206.) (1:40.000 bloklama çözeltisinde) ile kurutuldu. ECL çözeltisi (Amersham Biosciences, Katalog No. RPN2209) ile inkübasyonun ardından, membran filme maruz bırakıldı.

Şekil 18, eksprese edilmiş FXYD3_ECD_mFc (SEQ ID NO:103), AI216611 ECD_mFc (SEQ ID NO:104), C1ORF32_FCD_mFc(SEQ ID NO:105), LOC253012_ECD_mFc (SEQ ID NO:106), ILDR1_FCD_mFc (SEQ ID NO:107), VSIG1_FCD_mFc (SEQ ID NO:108) üzerinde Western Blot sonuçlarını göstermektedir.

Şeritler aşağıdaki gibidir: şerit 1 Moleküler ağırlık markörleri (Amersham, tam aralık ranbow, katalog numarası RPN800); şerit 2-LOC253012_ECD_mFc (SEQ ID NO: 106); şerit 3-FXYD3_ECD_mFc (SEQ ID NO: 103); şerit 4-A11216611 ECD_mFc (SEQ ID NO: 104); şerit 5-C1ORF 32_FCD_mFc (SEQ ID NO: 105); şerit 6-ILDR1_FCD_mFc (SEQ ID NO: 107); şerit 7-VSIG1_FCD_mFc (SEQ ID NO: 108).

**ÖRNEK 11**

**FARE FC'ye KAYNAŞMIŞ C1ORF32 HÜCRE DIŞI ALANININ (ECD) PROTEİN ÜRETİMİ**

Fare Fc'ye kaynaşmış C1ORF32 ECD üretmek için yukarıda tarif edilen karşılık gelen yapılarla stabil şekilde transfekte edilmiş HEK293T hücreleri havuzu kullanıldı. Genellikle %10 serum destekli ortamda tutulan transfekte hücreler, 4 mM glutamin ve seleksiyon antibiyotiklerle (5 µg/ml puromisin) takviye edilmiş ve 37 °C'de çalkalama şişelerinde süspansiyon halinde büyütülmüş serumsuz ortama (EX-CELL293, SAFC) aktarılmıştır. Kültür hacmi, 3-4 günlük bir üretim aşaması 2L döner şişelerde gerçekleştirilene kadar ardışık dilüsyonlarla arttırıldı. Döner şişelerden gelen ortam toplandı, hücrelerden santrifüj yoluyla temizlendi, 0.22 µm'lik bir filtreden süzüldü ve -20 °C'de tutuldu.

Fare Fc'ye kaynaşmış C1ORF32 ECD, aşağıda tarif edildiği gibi nProtein A afinite kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı.

Hasatlar, iki 10 kD kasette PALL ultrafiltrasyon sistemi kullanılarak yaklaşık 10 kat konsantre edildi. Konsantre daha sonra 5M NaOH ilavesiyle pH 7.5'e ayarlandı ve 0.2 um Stericup filtreden süzüldü.

Saflaştırma prosesi AKTA Explorer (GE Healthcare) kullanılarak yapıldı. 2 ml veya nProtein A Sepharose TM, Hızlı Akış reçinesi (kat # 17-5280-02), %70 etanol 10 kolon hacmi (CV), 10 CV WFI (Sulama için Steril Su (TEVA)) ardından 10 CV tampon A ile vakum altında Poly-prep kromatografi kolonunda yıkandı. 2 ml reçine iki 500 ml'lik tüpe (her biri 1 ml) aktarıldı ve konsantre hasat eklendi. Tüp, proteinin bağlanmasına izin vermek için gece boyunca 4 °C'de bir silindir üzerinde inkübe edildi. Bağlanan reçine daha sonra aktarıldı ve sabit akış altında XK16 karışımına (GE Healthcare, cat # 18-8773-01) dolduruldu. Kolon, 20 CV tampon A (100 Mm Tris pH 7.4) ile yıkandı ve elüsyon, %100 tampon B (Sitrat/Fosfat pH 3.0) kullanılarak bir adımda gerçekleştirildi. Fraksiyonlar, pH değerini ~7.5'e ayarlamak için %12.5 (v/v) tampon C (2M Tris pH 8.5) ile titre edildi ve havuzlandı.

Nihai tampon, 53 ml'lik bir HiPrep TM (GE Healthcare, kat# 17-5087-01) tuzsuzlaştırma kolonu kullanılarak DPBS (Dulbecco Fosfat tamponlu tuz çözeltisi pH 7.4 Ca olmadan, Mg olmadan) pH 7.4 Ca olmadan, Mg olmadan ile değiştirildi. Protein 0.22 um filtreden süzüldü, steril koşullar altında bekletildi ve -800 °C'de depolandı.

Nihai protein konsantrasyonu, BCA toplam protein analizi ile belirlendi ve protein, SDS/PAGE'yi azaltan koomassie lekeli ile analiz edildi (veriler gösterilmedi). Endotoksin seviyesi kolorimetrik LAL analizi (Limulus Amebosit Lysate, QCL-1000, Cambrex) ile belirlendi. Spesifik proteinlerin özdeşlikleri, MS ile doğrulanmıştır (Smoler Proteomics Center, Technion, Haifa, veriler gösterilmemiştir).

Öngörülen protein analizleri, tablo 139'da özetlenmiştir.

Tablo 139

| Protein | Konsantrasyon (mg/ml) | Saflık (%) | Endotoksinler (EU/mg) |
|---|---|---|---|
| C1ORF32-P8-ECD-mFc (SEQ ID NO:105) | 0.9 | >90 | 1.04 |

**ÖRNEK 12**

**AKTİF T HÜCRELERİNE Fc-KAYNAŞMIŞ PROTEİNLERİN BAĞLANMASI**

Yukarıda açıklanan C1ORF32 Fc-kaynaşmış ECD'lerin T hücreleri üzerinde varsayılan bir karşı reseptöre bağlanma kabiliyetini incelemek için, bu Fc-kaynaşmış ECD'ler, dingin veya aktif T hücrelerinde test edildi. Saflaştırılmış T hücreleri ConA (Sigma Aldrich, Cat # C5275) ile aktive edildi, ardından C1ORF32 Fc-kaynaşmış ECD'ler ile inkübasyon yapıldı ve akış sitometrisi ile analiz edildi.

T hücreleri, RosetteSep™ İnsan T Hücre Zenginleştirme Kokteyli (StemCell Technologies, CAT #15061) kullanılarak negatif seleksiyonla tam kandan saflaştırılmıştır. Bu, %~90 saflıkta bir T (CD3+) hücre popülasyonu ile sonuçlandı. Saflaştırılmış T hücreleri (1 x 105), %10 FBS içeren 100µl tam RPMI 1640 ortamı içerisinde 48 saat boyunca kültürlendi, bunlar herhangi bir aktivasyon olmadan veya ConA (Concovalin A, 10µg/ml, Sigma Aldrich, Kat# C5275) ile aktive edildi. Kültürler hasat edildi ve ECD Fc-kaynaşmış proteinler ile 1 saat süreyle 4 °C'de (fare IgG2 Fc'ye kaynaşmış C1ORF32 ECD'ler) lekelendi. Bağlı proteinler, FITC konjuge F(ab)2 keçi anti-fare Fc ile 4 °C'de yarım saat boyunca saptandı (Jackson ImmunoResearch Laboratories. KAT #115-096-071). Numuneler, bir FACSCalibur (BD İmmünositometri Sistemleri) ve CellQuest yazılımı kullanılarak analiz edildi.

Şekil 19, ECD'lerin Fc-kaynaşmış proteini C1ORF32'nin (SEQ ID NO: 105) farklı zamanlar boyunca Con A ile aktif hale getirilmiş T hücrelerine veya dingin T hücrelerine bağlanmasını sunmaktadır. Üç farklı donörden alınan birincil insan T hücreleri, uyarıcı yokluğunda (0 saat) veya son 6, 18'lik bir son konsantrasyona 10 µg/ml'lik nihai bir konsantrasyona ilave edilen Con A varlığında toplam 48 saat boyunca kültürlendi. 24 veya 48 saatlik kültür (donör 5'ten alınan T hücreleri, 0, 6,18 ve 24 saat boyunca Con A ile kültürlenirken, donör 6 ve 7, 0, 6, 24 ve 48 saat boyunca kültürlendi). Hücreler daha sonra toplandı ve 10 µg/ml belirtilen ECD Fc füzyonlu proteinlerle inkübe edildi. Şekil 19, Fc-kaynaşmış C1ORF32 ECD için bağlanma sonuçlarını gösterir; pozitif hücrelerin yüzdesi, belirtilen proteinli pozitif hücreler ve FITC konjuge F(ab)2 keçi anti-fare Fc ile elde edilen pozitif hücreler arasındaki fark olarak belirlendi. Şekil 20, B7 benzeri proteinlerin aktifleştirilmiş T hücrelerine bağlanmasının doz tepkisini sunar. Saflaştırılmış T hücreleri 48 saat boyunca kültürlendi. Son 24 saat boyunca Con A

eklendi. Hücreler daha sonra toplandı ve artan konsantrasyonlarda (3, 6, 12, 25 ve 50 µg/ml) Fc kaynaşmış C1ORF32 ECD'ler ile lekelendi. Negatif kontroller olarak, aynı konsantrasyonlarda fare IgG2a kullanıldı.

Şekil 19 ve 20'de sunulan sonuçlar, test edilen bütün ECD'lerin Fc-kaynaşmış proteinlerinin (VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611 veya C1ORF32 ECD'leri sırasıyla fare IgG2 Fc, SEQ ID NO: 108, 107, 106, 104 veya 105'e kaynaşmıştır) negatif kontrollerin üzerindeki bağlayıcı seviyelerde bağlanmasını göstermektedir: izotip kontrolü olarak fare IgG2a (R&D Systems, CAT # MAB003). Fc-kaynaşmış VSIG1 ECD ve ConA ile uyarılan T hücrelerine LOC253012 ECD-Fc için önemli bir bağlanma tespit edildi. C1ORF32 ve AI216611'in Fc-kaynaşmış ECD'leri, Şekil 19 ve 20'den görülebileceği gibi, bu hücrelere daha zayıf bir bağlanma gösterdi. Her proteinin, belirli bir aktifleştirilmiş T hücresi yüzdesini bağladığı bulundu. Bağlanma seviyelerinin derecesi aşağıdaki gibidir: VSIG1> LOC253012> ILDR1 = AI216611> C1ORF32. Proteinlerin hiç biri dinginT hücrelerini bağlamaz (diğer bir deyişle, Şekil 19'da ConA'nın 0 saati).

ECD'lerin Fc-kaynaşmış proteinlerinin T hücrelerinin aktivasyonuna etkisi.

Çözünebilir proteinlerin potansiyel kostimülatör ve/veya ko-inhibitör aktivitesini, sırasıyla fare IgG2 Fc, SEQ ID NO: 108, 107, 106, 104 veya 105'e kaynaşmış VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 veya C1ORF32 ECD'leri, T hücrelerinin çoğalması ve IL-2 sekresyonunda test etmek için, insan T hücreleri, yukarıda tarif edilen anti-CD3 ((klon OKT3, eBioscience, CAT # 16-0037-85) ve K7 benzeri proteinlerin varlığında kültürlendi. Kostimülatör aktivite için pozitif kontrol olarak rekombinant insan B7-1 proteini (R&D Systems, CAT # 140-B1) kullanılmıştır. Rekombinant fare B7-H4 proteini (R&D Systems, CAT # 4206-B7) ko-inhibitör aktivite için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Düz dipli 96 kuyucuklu plakalar, ilk önce gece boyunca 4 °C'de 3 µg/ml anti-CD3 mAb (klon OKT3) ile kaplandı ve daha sonra belirtilen insan B7-1 (R&D, 3 µg/ml), fare B7-H4 (R&D, 10 µg/ml) konsantrasyonları ile kaplanmış veya ECD'ler Fc-kaynaşmış proteinler, VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 veya C1ORF32 ECD'ler 37 °C'de 4 saat boyunca fare IgG2 Fc'ye kaynaşmıştır. İnsan T hücreleri yukarıda tarif edildiği gibi tam kandan saflaştırıldı ve 48 saat boyunca %10 FBS içeren 250 µl tam

RPMI 1640 ortamı içerisinde önceden kaplanmış 96 kuyucuklu plakalarda (1x105 hücre/kuyucuk) kültürlendi. Kaplanmış plakalar, hücrelerin tohumlanmasından önce üç kez PBS ile yıkandı. T hücresi çoğalması, Hücre çoğalması ELISA, BrdU (kolorimetrik) (Roche) ile BrdU birleşmesi ile belirlendi. Hücreler, son 18 saat boyunca 100 µM nihai konsantrasyonda BrdU etiketleme reaktifi ile etiketlendi. Plakalar daha sonra santrifüjlendi (300 g'de, 10 dakika süreyle) ve süpernatantlar aspire edildi ve bir İnsan IL-2 ELISA (Diaclone, CAT # 850.010 096) kullanılarak sonraki IL-2 belirlenmesi için -20 °C'de saklandı. BrdU birleşmesi, Hücre çoğalması ELISA, BrdU (kolorimetrik) üreticisinin talimatlarına (Roche, KAT # 11-647-229) göre ölçülmüştür.

Şekil 21A-B, ECD Fc-kaynaşmış proteinlerin, anti-CD3 Ab ile aktivasyon üzerine, T hücresi proliferasyonu veya IL-2 sekresyonu üzerindeki etkisini gösterir. Şekil 21A, BrdU birleşme seviyelerini gösterir. Şekil 21B, IL-2 sekresyon seviyelerini gösterir.

Şekil 21A-B'de sunulan sonuçlar, hiçbir ECD-Fc kaynaşmış protein proteininin VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 veya fare IgG2 Fc-kaynaşmış C1ORF32 ECD'lerinin kostimülatör aktivite göstermediğini gösterir. Pozitif kontrol, B7-1, beklendiği gibi güçlü bir uyarıcı aktivite göstermiştir. Fc-kaynaşmış ILDR1 ECD ve Fc-kaynaşmış AI216611 ECD, negatif kontrol varlığında elde edilene kıyasla, B7-H4'e benzer şekilde hücre çoğalmasını inhibe ettikleri için ko-inhibitör aktiviteye sahip görünmektedir: fare IgG2a (Şekil 21A). Bununla birlikte, IL-2 sekresyonu veya herhangi bir ECD-Fc kaynaşmış protein, VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 veya C1ORF32 Fc-kaynaşmış ECD'leri üzerinde önemli bir etki gözlenmedi (Şekil 21B).

**ÖRNEK 13**

**ECD'ler Fc-KAYNAŞMIŞ PROTEİNLERİN LENFOSİTLERE VE CD4 POZİTİF HÜCRELERE BAĞLANMASI**

VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 ve C1ORF32 Fc-kaynaşmış ECD'lerin T hücreleri üzerinde varsayılan bir karşı reseptöre bağlanma yeteneklerini daha fazla incelemek için, bu Fc-kaynaşmış ECD'ler ilk önce lenfositler üzerinde test edildi. PBMC'ler, insan periferal kanından, FACS tamponunda 1x10e7/ml'de hazırlandı. 30 µg/ml'de Fc bloker (hIgG (16D10), parti no. 080706, 1.3 mg/ml) eklenmiş ve hücreler, 30 dakika boyunca buz üzerinde bloker ile inkübe edilmiştir. Füzyon proteinleri, 30

dakika boyunca buz üzerinde leke başına 1µg/10e6'da eklenmiştir. 2. Ab, 25-30 dakika boyunca 1ug/100ul/leke'ye ilave edildi (G/mGG-Fc-FITC: Jackson Immunol Lab, 1 mg/ml, kod no. 115-096-071, lot # 71453, 1.0 mg/ml, 1ug/leke kullanılır). Hücreler yukarıda belirtilen her adımda tamponla yıkandı. Bağlanma, akış sitometrisi ile analiz edildi.

Şekil 22A-B, VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 veya C1ORF32'nin Fc-kaynaşmış ECD'lerinin lenfositlere bağlanmasını gösterir. Şekil 22A-B'den görülebileceği gibi, C1ORF32, AI216611 ve ILDR1, lenfositler üzerinde eksprese edilen bir karşıtına bağlanır.

Daha sonra, VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611, FXYD3 ve C1ORF32 Fc-kaynaşmış ECD'lerin CD4+ hücrelerine bağlanması 30 ug/ml'de Fc bloker (hIgG (16D10), parti no. 080706, 1.3 mg/ml) eklenmiş ve hücreler, 30 dakika boyunca buz üzerinde bloker ile inkübe edilmiştir. Füzyon proteinleri, 30 dakika boyunca buz üzerinde leke başına 1ug/10e6'da eklenmiştir. 25-30 dakika boyunca 1ug/100ul/leke olarak 2. Ab eklenmiştir (G@mIgG-Fc-FITC: Jackson Immunol Lab, 1 mg/ml, kod #115-096-071, lot #71453, 1.0 mg/ml, 1 ug/leke olarak kullanılmış). @CD4 (m@hCD4-APC: BD, cat3555349, lot #44331), 30 dakika boyunca buz üzerinde her bir leke başına 20ul ilave edildi.

Hücreler yukarıda belirtilen her adımda tamponla yıkanmıştır. Bağlanma, akış sitometrisi ile analiz edildi.

Şekiller 23A-B, Fc-kaynaşmış ECDler veya ILDR1, C1ORF32 ve AI216611'in CD4+ hücrelerine bağlanmasını gösterir.

**ÖRNEK 14**

**T HÜCRE AKTİVASYONUNDA ECD'ler Fc-KAYNAŞMIŞ PROTEİNLERİN ETKİSİ.**

B7 benzeri proteinlerin potansiyel kostimülatör ve/veya jeton inhibitör aktivitesini test etmek için, fare IgG2 Fc-kaynaşmış VSIG1, ILDR1, LOC253012, AI216611 veya C1ORF32 ECD'lerin T hücrelerinin çoğalması üzerindeki etkisi test edildi. T hücreleri, tam kandan, CD3 mikro-boncukları (monoklonal anti-insan CD3 antikorlarına (izotip:

fare IgG2a) konjüge edilmiş mikro-boncuklar) (MACS Tam Kan CD3 Mikro-boncukları # 130-090-874) kullanılarak pozitif seleksiyon ile saflaştırıldı. Dynabeads, M-450 Epoxy Dynabeads ile CD3 +/- B7 (Invitrogen kat. No. 140.11) ile kaplandı. CD3 T hücrelerinin aktivasyonu için, saflaştırılmış CD3 T hücreleri, çeşitli zaman noktaları için, 1:1 veya 1:05 oranında CD3+CD28 kaplı boncuklarla uyarılır. Hücreler, CD3+CD28 (her biri 2ug/ml) kaplı boncukların varlığında veya yokluğunda kuyucuk başına 2x105'te tohumlanmıştır ve hücre çoğalması, 72 saat sonra trityum-timidin katılımıyla ölçülmüştür. Sonuçlar, Şekil 24'te gösterilmiştir. Şekil 24'teki "CD3", yalnızca bir kostimülatör veya ko-inhibitör molekül bulunmadan CD3 anlamına gelir; "CD3 + B7.2", CD3 + bilinen bir B7 uyarıcı kontrol, B7.2; "CD3 + B7H4", CD3 ve B7H4 bilinen bir B7 inhibitör kontrolü anlamına gelir, "CD3 + B7H3", CD3 ve bilinen bir B7 uyarıcı protein olan B7H3 anlamına gelir; "CD3 + 702", CD3. + LOC253012-ECD-Fc kaynaşmış (SEQ ID NO: 106) anlamına gelir; "CD3 + 721", CD3 + AI216611-ECD-Fc kaynaşmış (SEQ ID NO: 104) anlamına gelir; "CD3 + 754", CD3 + C1ORF32-ECD-Fc anlamına gelir (SEQ ID NO: 105) anlamına gelir; "CD3 + 768", CD3 + VSIG1-ECD-Fc kaynaşmış (SEQ ID NO: 108) anlamına gelir; "CD3 + 770", CD3 + ILDR1-ECD-Fc kaynaşmış (SEQ ID NO: 107) anlamına gelir; "CD3 + 789", CD3 + FXYD3-ECD-Fc kaynaşmış (SEQ ID NO: 103) anlamına gelir.

Şekil 24'te görülebileceği gibi, LOC253012-ECD-Fc, AI216611-ECD-Fc, VSIG1-ECD-Fc ve FXYD3-ECD-Fc, 3 farklı deneyde sadece CD3'e kıyasla T hücreleri üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir (Şekil 24A, B ve C).

**ÖRNEK 15**

**ECDler-Fc KAYNAŞMIŞ PROTEİNLERİN DİNGİN B HÜCRELERİ, AKTİVE EDİLMİŞ B HÜCRELERİ VE B HÜCRE TÜREVLİ LENFOMA HÜCRE HATLARI İLE ETKİLEŞİMİ**

Proteinlerin lenfositlere bağlanmasının gösterilmesinin ardından (Buradaki Örnek 12 ve 13), çözünür proteinlerin B hücrelerine bağlanma yetenekleri incelenmiştir.

PBMC'ler, insan periferal kanından, FACS tamponunda 1x10e7/ml'de hazırlandı. 30 µg/ml'de Fc bloker (hIgG (16D10), parti no. 080706, 1.3mg/ml) eklenmiş ve hücreler, bloker ile 30 dakika boyunca buz üzerinde inkübe edilmiştir. Füzyon proteinleri ILDR1-

ECD-Fc (SEQ ID NO: 107) , C1ORF32-ECD-Fc (SEQ ID NO: 105), AI216611-ECD-Fc (SEQ ID NO: 104), LOC253012-ECD-Fc (SEQ ID NO: 106), FXYD3-ECD-Fc (SEQ ID NO: 103) ve VSIG1-ECD-Fc (SEQ ID NO: 108), leke başına 1ug/10e6'da 30 dakika boyunca buz üzerinde ilave edildi. 2. Ab, 25-30 dakika boyunca 1/lg/100u1/leke oranında ilave edildi (G/mGG-Fc-FITC: Jackson Immunol Lab, 1 mg/ml, kod no. 115-096-071, lot # 71453, 1.0 mg/ml, 1ug/leke'de kullanılmıştır). Hücreler yukarıda belirtilen her adımda tamponla yıkandı. Bağlanma, akış sitometrisi ile analiz edildi. Bundan sonra hücreler, B hücreleri için spesifik olan fare @insan lgM-PE (BD Bioscience, CA, ABD, kat # 555783) ile lekelendi. Lekeli hücreler akış sitometrisi ile analiz edildi. İnsan lgM pozitif hücrelerine, füzyon proteinlerinin B hücrelerine bağlanmasını analiz etmek için giriş yapıldı.

Şekil 25A-E'de gösterildiği gibi, B hücrelerine veya 3 donöre bağlı ILDR1-ECD-Fc ve C1ORF32-ECD-Fc test edilmiştir. AI216611-ECD-Fc, sadece 1 donörde B hücrelerine bağlanma sergiledi.

Aktive edilmiş B hücrelerinde karşı tarafın varlığını belirlemek için, PBMC'ler LPS ile 72 saat boyunca LPS ile aktive edildi. Daha sonra, ECD'ler Fc-kaynaşmış proteinler ILDR1-ECD-Fc (SEQ ID NO: 107), C1ORF32-ECD-Fc (SEQ ID NO: 105), AI216611-ECD-Fc (SEQ ID NO: 105), LOC25301212 -ECD-Fc (SEQ ID NO: 106), FXYD3-ECD-Fc (SEQ ID NO: 103) ve VSIG1-ECD-Fc (SEQ ID NO: 108) ile yukarıda tarif edildiği gibi bağlanmıştır ve hücreler fare @insan CD86-Cy5PE (BD Bioscience, CA, USA, S, kat#555659) ve fare @insan CD19-PE(BD Bioscience, CA, USA) antikorları ile lekelenmiştir. Aktive edilmiş B hücreleri, çift pozitif CD19+/CD86 + hücre popülasyonu olarak tanımlandı.

Şekil 26A-C'de gösterildiği gibi, ILDR1-ECD-Fc (SEQ ID NO: 107), C1ORF32-ECD-Fc (SEQ ID NO: 105) ve AI216611-ECD-Fc (SEQ ID NO: 104) aktive edilmiş B hücrelerine bağlanma göstermiştir.

B hücresi malignitelerinde karşıt hücre varlığını belirlemek için, ECDler Fc-kaynaşmış proteinler ILDR1-ECD-Fc (SEQ ID NO: 107), C1ORF32-ECD-Fc (SEQ ID NO: 107) ), AI216611-ECD-Fc (SEQ ID NO: 104), LOC253012-ECD-Fc (SEQ ID NO: 106), FXYD3-ECD-Fc (SEQ ID NO: 103) ve VSIG1-ECD-Fc (SEQ ID NO: 108) bağlanması B hücresi Lenfoma hücre hatlarında analiz edildi. Raji (ATCC # CCL-86) ve Daudi (ATCC

# CCL-213) hücreleri, ATCC'den satın alındı ve RPMI+%10 FBS içerisinde tutuldu. Hücreler, B7 proteini veya kontrolleri 10 µg/ml'de ve daha sonra FITC ile konjuge edilmiş keçi anti-fare IgG Fc (Jackson Immunol Lab, NJ, ABD, kat # 115-096-071, parti # 71453) ile lekelendi.

Şekil 27A-B, B7 benzeri proteinlerin ILDR1-ECD-Fc (SEQ ID NO:107), C1ORF32-ECD-Fc (SEQ ID NO:105), AI216611-ECD-Fc (SEQ ID NO:104), LOC253012-ECD-Fc (SEQ ID NO:106), FXYD3-ECD-Fc (SEQ ID NO:103) ve VSIG1-ECD-Fc (SEQ ID NO:108)) Fc-kaynaşmış ECD'lerinin B hücresine Lenfoma hücre hatlarına bağlanmasını göstermektedir.

**ÖRNEK 17**

**FARE MONOKLONAL ANTİ-C1ORF32 ANTİKORLARIN GELİŞTİRİLMESİ**

Farklı kanser dokularındaki B7-Benzeri proteinlerin immünohistokimya ile ekspresyonunu test etmek için Fc-kaynaşmış ECD'ler veya proteinler için spesifik monoklonal fare antikorları geliştirilmiştir.

Fare monoklonal antikorlarının gelişimi:
Dört Balb/c faresi grubu (grup başına 3 fare), 4 Fc-kaynaşmış ECD proteini ile immünize edildi: C1ORF32 (SEQ ID NO: 105). İmmünizasyonlar, subkutan ve intraperitoneal olan birçok bölgede bir hafta aralıklarla 8 kez gerçekleştirildi. 4. ve 8. immünizasyonları takip eden on gün farelerde kanama olmuştur. Serum, aşağıda tarif edilen bir Direct ELISA protokolü kullanılarak antikor titresi için tarandı.

ELISA plakaları, DPBS içinde oda sıcaklığında (RT) 1 saat seyreltilmiş 50 µl/kuyucuk veya 2.5 µl/mL Fc-kaynaşmış proteinler (fare IgG2 Fc, SEQ ID NO: 105'e kaynaşmış C1ORF32 ECD'ler) ile kaplandı. Fare Fc bölgesine kaynaştırılan insan IgG'si negatif kontrol olarak kullanıldı. Bundan sonra, plakalar oda sıcaklığında 15 dakika boyunca 300µl/kuyucuk veya %1 BSA/DPBS ile bloke edildi. Bloke etme adımını takiben, seri olarak seyreltilmiş serumlar immünize edilmiş farelerden ve ilgili olmayan fare IgG'sinden bloke edilmiş ELISA plakalarına aktarıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra, plakalar 3 kez 300µl/kuyucuklu yıkama tamponu ile yıkandı (%0.05 Tween 20 ile DPBS, pH 7.2 - 7.4). Saptama için, plakalar oda sıcaklığında 1 saat

süreyle 50 µl/kuyucuk _ Keçi antiFareKappa Hafif Zincir Antikoru ile 1: 000 seyreltme ve ardından geniş bir yıkama (6 kez 300µl/kuyucuk yıkama tamponu ile) ve alt tabaka ile inkübe edildi. 100 µl/kuyucukta 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenztiazolin-6-sülfonik asit (ABTS) substratı, eklenmiş ve plakalar bir Moleküler Cihazlar SPECTRAmax 340 PC plaka okuyucu ve SOFTmax PRO yazılımı kullanılarak 414 nm'de okunmadan önce oda sıcaklığında yaklaşık 5 dakika inkübe edilmiştir.

Serum antikor titresi, arka planın iki katı olan bir sinyal üreten serumun seyreltilmesi olarak tanımlandı.

4 immünizasyondan sonra immünize edilmiş serumların ELISA testinin sonuçları Tablo 140'da özetlenmiştir.

En yüksek antikor serum titrelerini gösteren fareler, hibridoma üretimi için seçildi. Splenositler, fare miyelom hücre hattı Ag8.653 ile birleştirildi. Hibridom klonlarının süpernatanı, ilgili ve alakasız kaplamalarla kaplanmış plakalar kullanılarak doğrudan ELISA (yukarıda tarif edildiği gibi) ile test edildi. Sonuçlar Tablo 141A ve Tablo 141B'de özetlenmiştir.

Proteinlerin geri kalanı için, kalan proteinler için serum antikor titrelerinin gelişimini kolaylaştırmak amacıyla dört ek immünizasyon gerçekleştirildi. 8. immünizasyondan sonra serum titreleri, doğrudan ELISA ile test edildi. Sonuçlar Tablo 142'de özetlenmiştir. Sonuçlar, 8 immünizasyondan sonra C1ORF32-Fc kaynaşmış ECD (SEQ ID NO: 103) ile immünize ediken farelerin hibridoma üretimi için yeterli antikor titreleri geliştirdiğini göstermektedir. Bir sonraki adımda, hibridoma üretimi ve monoklonal antikor üretimi için en iyi yanıt verenler seçilecektir.

Kanserli ve sağlıklı dokularda bu olası proteinlerin her birinin ekspresyon profilini doğrulamak üzere immünohistokimya analizi için, sntijenlerin her biri için Monoklonal Antikorlar (VSIG1, LOC253012, C1ORF32, FXYD3, AI216611 ve ILDR1, SEQ ID NO: 108, 106, 105, 103, 104 ve 107) kullanılır.

Tablo 140. 4 immünizasyondan sonra immünize edilmiş farelerin antikor serum titreleri.

| Immunojen | Fare # | ELISA Plaka Kaplamaları. |
|---|---|---|

| | | C1ORF32 | FXYD3 | LOC253012 | VSIG1 | insan moFc | IgG- |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C1ORF32 | 167229 | 378 | 212 | <50 | 181 | 152 | |
| | 167230 | 612 | 319 | <50 | 383 | 159 | |
| | 167231 | 599 | 445 | 276 | 934 | 398 | |
| | 167232 | 1,409 | 2,532 | 962 | 2,229 | 1,433 | |
| FXYD3 | 167233 | 1,379 | 2,320 | 695 | 2,777 | 1,211 | |
| | 167234 | 1,585 | 4,604 | 615 | 3,625 | 1,751 | |
| | 167223 | <50 | 51 | 18,869 | <50 | 68 | |
| LOC253012 | 167224 | <50 | 93 | 9,939 | 73 | 156 | |
| | 167225 | 93 | 560 | 3,025 | 268 | 116 | |
| | 167226 | <50 | <50 | <50 | 10,653 | <50 | |
| VSIG1 | 167227 | 158 | 603 | <50 | 18,085 | 58 | |
| | 167228 | 412 | 751 | 58 | 93,059 | 83 | |

Tablo 141A. Füzyon sonrası klonlar, LOC253012 ile immünize edilmiş, fare #167223'de elde edildi

| Klon ID | ELISA Plaka Kaplamaları | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | C1ORF32 | FXYD3 | LOC253012 | VSIG1 | oFCm |
| | 441nm'de OD | | | | |
| 2G2 | 0.188 | 0.214 | **2.296** | 0.216 | 0.278 |
| 3A8 | 2.053 | 2.450 | 1.926 | 1.787 | 0.326 |
| 4A8 | 0.201 | 0.225 | **2.553** | 0.222 | 0.279 |
| 6B10 | 0.227 | 0.206 | **2.335** | 0.227 | 0.293 |
| 8G10 | 0.476 | 0.346 | **1.562** | 0.267 | 0.487 |
| 8G11 | 0.192 | 0.200 | **2.178** | 0.220 | 0.274 |
| 10A3 | 0.189 | 0.190 | **1.654** | 0.215 | 0.272 |

| Klon ID | ELISA Plaka Kaplamaları | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | C1ORF32 | FXYD3 | LOC253012 | VSIG1 | oFCm |
| | 441nm'de OD | | | | |
| 10F2 | 0.246 | 0.247 | **1.720** | 0.242 | 0.350 |
| 12D5 | 0.198 | 0.190 | **1.619** | 0.224 | 0.291 |
| 13A4 | 0.252 | 0.221 | **1.847** | 0.228 | 0.312 |
| 13F11 | 0.219 | 0.194 | **1.865** | 0.223 | 0.296 |
| 13H2 | 0.216 | 0.229 | **1.404** | 0.255 | 0.300 |
| 14D11 | 0.199 | 0.230 | **2.183** | 0.225 | 0.294 |
| 16A10 | 1.285 | 2.130 | 1.239 | 0.972 | 0.277 |
| 16C10 | 2.159 | 2.516 | 1.927 | 1.908 | 0.273 |
| 16F10 | 0.183 | 0.179 | 0.235 | 0.203 | 0.271 |
| 17E5 | 0.188 | 0.193 | **1.943** | 0.214 | 0.270 |
| 18G4 | 0.202 | 0. 09 | **1.843** | 0.216 | 0.284 |

Tablo 141B. Post füzyonel klonlar, VSIG1 ile immünize edilmiş fare #167228'den elde edildi

| Klon ID | ELISA Plaka Kaplamaları. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | C1ORF32 | FXYD3 | LOC253012 | VSIG1 | oFCm |
| | 441nm'de OD | | | | |
| 3F8 | 0.192 | 0.193 | 0.240 | **2.279** | 0.283 |
| 4D5 | 0.220 | 0.206 | 0.251 | **2.174** | 0.299 |
| 4D6 | 0.206 | 0.207 | 0.227 | **2.808** | 0.279 |
| 5B6 | 0.197 | 0.188 | 0.208 | 0.380 | 0.261 |
| 6G2 | 0.227 | 0.208 | 0.198 | **1.880** | 0.294 |
| C17 | 0.208 | 0.212 | 0.209 | **2.392** | 0.278 |
| E37 | 2.284 | 2.804 | 1.495 | **2.278** | 0.398 |

| Klon ID | ELISA Plaka Kaplamaları. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | C1ORF32 | FXYD3 | LOC253012 | VSIG1 | oFCm |
| | 441nm'de OD | | | | |
| H37 | 0.207 | 0.232 | 0.197 | **1.530** | 0.295 |
| 9F4 | 0.226 | 0.274 | 0.175 | **1.965** | 0.372 |
| 10B10 | 0.228 | 0.274 | 0.219 | 0.407 | 0.330 |
| 11B2 | 0.214 | 0.247 | 0.207 | **2.733** | 0.316 |
| 11F3 | 2.638 | 3.052 | 1.919 | 2.575 | 0.313 |
| 11G10 | 0.244 | 0.249 | 0.191 | **2.076** | 0.337 |
| 13A1 | 0.240 | 0.239 | 0.195 | **2.469** | 0.316 |
| 13H5 | 2.782 | 2.886 | 1.963 | 2.305 | 0.293 |
| 14D8 | 0.218 | 0.230 | 0.187 | **2.660** | 0.294 |
| 15E8 | 0.211 | 0.240 | 0.180 | **1.966** | 0.293 |
| 17E6 | 0.602 | 0.547 | 0.271 | 0.341 | 0.662 |
| 19G6 | 0.439 | 0.490 | 0.245 | **1.279** | 0.318 |

Tablo 142 8 immünizasyondan sonra immünize edilmiş farelerin antikor serum titreleri.

| Immunojen | Fare # | ELISA Plaka Kaplamaları | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | C1ORF32 | FXYD3 | LOC253012 | VSIG1 | insan IgG-moFc | |
| | 167229 | 21,760 | 2,192 | 295 | 300 | 2,287 | |
| C1ORF32 | 167230 | 69,543 | 613 | 59 | 265 | 693 | |
| | 167231 | 23,100 | 1,952 | 756 | 1,645 | 2,487 | |
| | 167232 | 3,237 | 58,240 | 1,564 | 2,622 | 6,515 | |
| FXYD3 | 167233 | 5,061 | 10,786 | 2,125 | 4,959 | 7,664 | |
| | 167234 | 3,445 | 122,929 | 811 | 2,267 | 7,061 | |
| LOC253012 | 167223 | Karışık | | | | | |

| | | ELISA Plaka Kaplamaları | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Immunojen | Fare # | C1ORF32 | FXYD3 | LOC253012 | VSIG1 | insan moFc | IgG- |
| | 167224 | 2,641 | 18,011 | 328,050 | 5,491 | 260 | |
| | 167225 | 6,132 | 23,589 | 173,452 | 7,662 | 90 | |
| | 167226 | 819 | 6,096 | 207 | 471,316 | 89 | |
| VSIG1 | 167227 | 39,852 | 102,238 | 18,463 | 532,487 | 256 | |
| | 167228 | Karışık | | | | | |

**İmmünohistokimyasal analiz**

İmmünohistokimya, görselleştirmeyi (ışık veya konfokal mikroskopi kullanarak) veya spesifik antijenlerin (veya epitopların) doku dağılımını sağlar. Proses, antikor inkübasyonu adı verilen bir proseste doku yüzeylerine spesifik monoklonal veya poliklonal antikorlar uygulayarak ilgili protein hedeflerini lokalize eder.

Bu yöntem, substrat spesifik antikorlar tarafından sabit hücrelerde yerinde bir substratın saptanmasını içerir. Substrata spesifik antikorlar, enzime bağlı veya floroforlara bağlı olabilir. Saptama, mikroskopi ve subjektif değerlendirme ile gerçekleştirilir. Enzime bağlı antikorlar kullanılıyorsa, bir kolorimetrik reaksiyon gerekebilir.

Antijenler için yapılan immünohistokimyasal analiz (C1ORF32, SEQ ID NO: 105) iki fazdan oluşur:

Faz I: Antikor kalibrasyonu: Spesifik protein antijenlerine karşı geliştirilen antikorların her birinin bir seyreltme serisi, seçilen formaline-sabitlenmiş parafine gömülü (FFPE) kontrol dokuları ve hücre hatları kullanılarak yapılır. En iyi performans gösteren antikor Faz II için seçilir.

Faz II: Protein dağılımı ve lokalizasyon analizi: Faz I'de seçilen optimal antikor konsantrasyonunu kullanarak, C1ORF32 proteinlerinin dağılımı ve lokalizasyonu, kanser ve sağlıklı dokularda Doku Dizilerinde analiz edilir; sağlıklı örneklerle karşılaştırıldığında knser numunelerinin bazılarında diferansiyel ekpresyon aranır.

**ÖRNEK 17**

**TAM İNSAN ANTİ-C1ORF32 ANTİKORLARIN GELİŞTİRİLMESİ**

**C1ORF32 Antijenine Karşı İnsan Monoklonal Antikorlarının Üretimi**

Bir fare IgG2 Fc polipeptidine bağlı C1ORF32'nin hücre dışı bölgesinden oluşan füzyon proteinleri, standart rekombinant yöntemler ile üretilir ve immünizasyon için antijen olarak kullanılır.

**Transgenik HuMab Fare.**

C1ORF32'ye tamamen insan monoklonal antikorları, insan antikor genlerini eksprese eden transgenik HuMab Mouse RTM'nin HCo7 suşundan fareler kullanılarak hazırlanır. Bu fare suşunda, endojen fare kappa hafif zincir geni, Chen et al. (1993) EMBO J. 12: 811-820'de tarif edildiği gibi homozigot olarak bozulmuştur ve endojen fare ağır zincir geni, PCT Yayını WO 01/09187 Örnek1'de tarif edildiği gibi homozigot olarak bozulmuştur. Ayrıca, bu fare suşu, Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851'de tarif edildiği gibi bir insan kappa hafif zincir transgeni, KCo5 ve US Patent No. Pat. No. 5,545,806; 5,625,825; ve 5,545,807'de tarif edildiği gibi bir insan ağır zincir transgeni taşır.

**HuMab İmmünizasyonları:**

HCo7 HuMab Fare RTM. C1ORF32 farelerine tamamen insan monoklonal antikorları üretmek, suş füzyon proteinini kodlayan geni içeren bir ekspresyon vektörü ile transfekte edilmiş memeli hücrelerinden türetilmiş saflaştırılmış rekombinant VSIG1 füzyon proteini ile immünize edilebilir. HuMab Mouse. RTM için genel immünizasyon şemaları, Lonberg, N. et al. (1994) Nature 368 (6474): 856-859; Fishwild, D. et al., (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851 ve PCT Yayını WO 98/24884'de açıklanmaktadır. Fareler, antijenin birinci infüzyonunda 6-16 haftalıktır. Antijen ile saflaştırılmış bir rekombinant VSIG1 antijen preparasyonu (5-50.mu.g VSIG1 füzyon proteinini eksprese eden transfekte edilmiş memeli hücresinden saflaştırılmış), HuMab farelerini intraperitoneal olarak immünize etmek için kullanılır.

Transgenik fareler, tam Freund adjuvanı veya Ribi adjuvan IP'sinde iki kez antijen ile immünize edilir, ardından, tam Freund veya Ribi adjuvanında antijen ile 3-21 gün IP (toplam 11 immünizasyon) takip eder. İmmün aynıtı retroorbital kanamalarla izlenir. Plazma ELISA ile taranır (aşağıda tarif edildiği gibi) ve füzyonlar için yeterli titre veya anti-VSIG1 insan immünoglobülini olan fareler kullanılır. Fareler, kurban edilmeden ve dalağın çıkarılmasından 3 gün önce antijen ile intravenöz olarak arttırılır.

**HuMab farelerinin seçimi. Anti-C1ORF32 Antikorlarının Üretilmesi:**

HuMab farelerini.TM. seçmek için immünize edilmiş farelerden C1ORF32 serumlarını bağlayan antikorların üretilmesi, başlangıçta Fishwild, D. et al., (1996) tarafından tarif edildiği gibi modifiye bir ELISA ile test edilmiştir. Kısaca, mikrotitre plakaları, saflaştırılmış rekombinant VSIG1 füzyon proteini ile PBS içerisinde %5 BSA 1-2/mu.g/ml'de kaplanır, gece boyunca 4 °C inkübe edilmiş 50.mu.l/kuyucuk, daha sonra 200 mu.l/kuyucuk 5 ile bloke edilir. Plazmanın C1ORF32 ile immünize edilmiş farelerden seyretileri her bir kuyucuğa eklenir ve ortam sıcaklığında 1-2 saat boyunca inkübe edilir. Plakalar, PBS/Tween ile yıkanır ve daha sonra, oda sıcaklığında 1 saat boyunca alkalin fosfataz ile konjüge edilmiş bir keçi-anti-insan kappa hafif zincir poliklonal antikoru ile inkübe edilir. Yıkamadan sonra, plakalar pNPP substratı ile geliştirilir ve OD 415-650'de spektrofotometre ile analiz edilir. En yüksek titreleri veya anti-C1ORF32 antikorlarını geliştiren fareler, füzyonlar için kullanılır. Füzyonlar aşağıda tarif edildiği gibi yapılır ve hibridoma süpernatantları, ELISA ile anti-C1ORF32 aktivitesi açısından test edilir.

**C1ORF32'ye İnsan Monoklonal Antikorları Üreten Hibridomların Üretimi**

HuMab farelerinden izole edilen fare splenositleri, standart protokollere dayanarak PEG ile bir fare miyelom hücre hattına kaynaştırılır. Elde edilen hibridomlar daha sonra antijen spesifik antikorların üretimi için taranır. İmmünize edilmiş farelerden gelen tek hücre süspansiyonları veya splenik lenfositler, %50 PEG (Sigma) içeren fare miyelom hücrelerini salgılamayan P3X63 Ag8.6.53 (ATCC CRL 1580) sayısının dörtte birine kaynaştırılır. Hücreler, düz dipli mikrotitre plakasında yaklaşık 1X10-5/kuyucukta kaplanır, ardından RPMI, L-glutamin, sodyum piruvat, HEPES, penisilin, streptamisin, gentamisin, 1x HAT ve beta-merkaptoetanol içerisinde origen (IGEN) ile takviye edilmiş

%10 fetal buzağı serumu içeren selektif ortamda inkübasyon yaklaşık iki hafta boyunca yapılır. 1-2 hafta sonra, hücreler HAT'nin HT ile değiştirildiği ortamda kültürlenir. Bireysel kuyucuklar daha sonra insan anti-C1ORF32 monoklonal IgG antikorları için ELISA (yukarıda tarif edilmiştir) ile taranır. Kapsamlı hibridoma büyümesi gerçekleştiğinde, ortam genellikle 10-14 gün sonra izlenir. Antikor salgılayan hibridomlar tekrarlanır, tekrar taranır ve eğer insan IgG'si için hala pozitif ise, anti-C1ORF32 monoklonal antikorları seyreltmeyi sınırlandırarak en az iki kez alt klonlanır. Stabil alt klonlar daha sonra daha fazla karakterizasyon için doku kültürü ortamında küçük miktarlarda antikor üretmek üzere in vitro kültürlenir.

Hibridoma klonları daha ileri analizler için seçilmiştir.

**Arzu edilen Anti-C1ORF32 İnsan Monoklonal Antikorlarının Yapısal Karakterizasyonu**

Elde edilen anti-C1ORF32 monoklonal antikorlarının ağır ve hafif zincir değişken bölgelerini kodlayan cDNA dizileri, elde edilen hibridomlardan sırasıyla standart PCR teknikleri kullanılarak elde edilir ve standart DNA dizilim teknikleri kullanılarak dizilir.

Ağır zincir değişken bölgesinin ve hafif zincir değişken bölgesinin nükleotid ve amino asit dizileri tanımlanmaktadır. Bu diziler, bilinen insan germline immünoglobülin hafif ve ağır zincir dizileri ve tanımlanan her bir ağır ve hafif CDR ile tanımlanmış elde edilen anti-C1ORF32 dizileri ile karşılaştırılabilir.

**AntiC1ORF32 İnsan Monoklonal Antikorlarının Bağlanma Özgüllüğü ve Bağlanma Kinetiğinin Karakterizasyonu**

Bağlanma afinitesi, bağlanma kinetiği, bağlanma özgüllüğü ve çapraz rekabet veya anti-C1ORF32 antikorları Biacore analizi ile incelenir. Ayrıca, bağlanma özgüllüğü akış sitometrisi ile incelenir.

**Bağlanma afinitesi ve kinetiği**

Buluşa göre üretilen anti-C1ORF32 antikorları, Biacore analiziyle (Biacore AB, Uppsala, İsveç) afiniteler ve bağlanma kinetiği ile karakterize edilir. Saflaştırılmış

rekombinant insan C1ORF32 füzyon proteini, standart amin birleştirme kimyası ve Biacore tarafından sağlanan kit kullanılarak primer aminler yoluyla bir CM5 çipine (karboksi metil dekstran kaplı çip) kovalent olarak bağlanır. Bağlanma, antikorların HBS EP tamponunda (BIAcore AB tarafından sağlanan), 50.mu.l/dak'lık bir akış hızında 267 nM'lik bir konsantrasyonda akıtılmasıyla ölçülür. Antijen birleşme antikoru ilişkilendirme kinetiği 3 dakika izlenir ve ayrışma kinetiği 7 dakika izlenir. Birleşme ve ayrılma eğrileri, BIAevaluation yazılımı (Biacore AB) kullanılarak 1:1 Langmuir bağlama modeline uygundur. Bağlanma sabitlerinin kestirilmesinde avidasyonun etkilerini en aza indirmek için, bağlantı için sadece başlangıç segmenti veya birleşme ve ayrılma fazlarına karşılık gelen veriler kullanılır.

**Epitop Eşleştirme veya Elde Edilen Anti-C1ORF32 Antikorları**

Biacore, epitop gruplandırmasını veya anti-C1ORF32 HuMAb'ları belirlemek için kullanılır. Elde edilen anti-C1ORF32 antikorları, epitoplarını sırasıyla C1ORF32 antijeni üzerinde eşleştirmek için kullanılır. Bu farklı antikorlar, üç farklı yüzeyde veya her biri 8000 RU'ya kadar aynı çip üzerinde kaplanır. MAb'lerin her birinin seyretileri, 10 mu.g/mL'den başlanarak yapılır ve bir saat boyunca Fc kaynaşmış C1ORF32 (50 nM) ile inkübe edilir. İnkübasyonlu kompleks, her üç yüzeye (ve boş bir yüzeye), aynı anda 20.mu.L/dak akış hızında 1.5 dakika boyunca enjekte edilir. 1.5 dakika sonunda her yüzeyden gelen sinyal, uygun boşlukların çıkarılmasından sonra, kompleks içinde konsantrasyona veya mAb'ye karşı çizilmiştir. Verilerin analizi üzerine, anti-C1ORF32 antikorları, epitop eşleştirme sonuçlarına bağlı olarak farklı epitop gruplarında sınıflandırılır. Bunların işlevsel özellikleri de karşılaştırılmıştır.

Hücre yüzeyinde C1ORF32 proteinini eksprese eden Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücre hattları, C1ORF32 HuMAb'lerin akış sitometrisi ile özgüllüğüni belirlemek için geliştirilir ve kullanılır. CHO hücreleri, bir transmembran formunu veya C1ORF32 antijenini veya bir varyantını kodlayan tam uzunlukta cDNA içeren ekspresyon plazmitleri ile transfekte edilir. N terminalinde bir epitop etiketinde bulunan transfekte edilmiş proteinler, epitop için spesifik bir antikor tarafından tespit için kullanılır. Anti-C1ORF32 MAb'nin bağlanması, transfekte edilmiş hücrelerin her bir C1ORF32 Abs ile 10 mu.g/ml konsantrasyonunda inkübe edilmesiyle değerlendirilir. Hücreler yıkandı ve FITC etiketli anti-insan IgG Ab ile bağlanma tespit edildi. Pozitif kontrol olarak bir murin anti-epitop etiketi Ab, ardından anti-murin IgG etiketli kullanılır. Spesifik olmayan insan

ve murin Abs, negatif kontroller olarak kullanılır. Elde edilen veriler HuMAb'ların C1ORF32. antijen hedefi için özgüllüğünü değerlendirmek için kullanılır.

Bu antikorlar ve C1ORF32 spesifik diğer antikorlar, yukarıda tarif edilen anti-C1ORF32 ile ilişkili tedavilerde kullanılabilir; örneğin, C1ORF32 antijeninin tedavisi, akciğer kanseri, kolon kanseri ve yumurtalık kanseri gibi diferansiyel olarak eksprese edilir ve/veya modüle etmek (arttırıcı veya inhibe edici) için kullanılır, bu tür antikorların tedavisinde olduğu gibi C1ORF32 antijenini içeren B7 immün kostimülasyon, örneğin, arzu edilen hedef kanser hücrelerine karşı negatif uyarma veya T hücre aktivitesini önleyecektir.

Buluş, terapötikler ve tanı yöntemleri olarak kullanılmak üzere arzu edilen anti-C1ORF32 antikorlarının üretimi ve seçimi ile ilgili olarak öngörülen uygulamalarla tarif edilmiş sağlanmıştır, burada hastalık veya rahatsızlık, C1ORF32 antijeni ile ilişkilidir.

**DİZİ LİSTESİ**

<110> Compugen Ltd
<120> POLİPEPTİDLER VE POLİNÜKLEOTİDLER VE BUNLARIN İLAÇ VE BİYOLOJİK MADDE ÜRETMEK İÇİN BİR İLAÇ HEDEFİ OLARAK KULLANIMLARI
<130>
<140> 08829443.4
<141> 2008-09-03
<160> 302
<210> 1
<211> 3137
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 1

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagccaggca aacctcggtg tgatcgaaga agccaatttg agactcagcc 120

tagttcaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180

catttggaaa ggtctttctg atcctaaact gccttgcagg tcaggttagt gtggtgcaag 240

tgacccatcc agacggtttc gtgaaagtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300

tctatcccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccatc 360

agaaggagat ggagccaatt tctatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg 420

ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca acgatccagg taatgcatct atcactatct 480

cgcatatgca gccagcagac agtggaattt acatctgcga tgttaacaac ccccccagac 540

ttctcggcca aaaccaaggc atcctcaaag tcagtgtgtt agtgaaacct tctaagcccc 600

tttgtagcgt tcaaggaaga ccagaaactg gccacactat ttcccctttc tgtctatctg 660

cgcttggaac acctttcccc gtgtactact ggcataaact tgagggaaga gacatcgtgc 720

cagtgaaaga aaacttcaac ccaaccaccg ggattttggt cattggaaat ctgaccaatt 780

ttgaacaagg ttattaccag tgtactgcca tcaacagact tggcaatagt tcctgcgaaa 840

tcgatctcac ttcttcacat ccagaagttg gaatcattgt tggggccttg attggtagcc 900

tggtaggtgc cgccatcatc atctctgttg tgtgcttcgc aaggaataag gcaaaagcaa 960

aggcaaaaga aagaaattat aagaccatcg cggaacttga gccaatgacc aagataaacc 1020

caagggggaga aagcgaagca atgccaagag aagacgctac ccaactagaa gtaactctac 1080

catcttccat tcatgagact ggccctgata ccatccaaga accagactat gagccaaagc 1140

ctactcagga gcctgccccc gagcctgccc cagyatcaga gcctatggca gtgcctgacc 1200

ttgacatcga gctggagctg gagccagaaa cgcagtcggg attggagcca gagccagagc 1260

```
cagagccaga gtcagagcct gggqttgtag ttgagccctt aagtgaagat gaaaagggag   1320
tggttaaggc ataggctggt ggcctaagta cagcattaat cattaaggaa cccattactg   1380
ccatttggaa ttcaaataac ctaaccaatc tccacctcct ccttccattt tgaccaacct   1440
tcttctaaca aggtgctcat tcctactatg aatccagaat aaacacgcca agataacagc   1500
taaatcagca agggttcctg tattaccaat atagaatact aacaatttta ctaacacgta   1560
agcataacaa atgacagggc aagtgatttc taacttagtt gagttttgca acagtacctg   1620
tgttgttatt tcagaaaata ttatttctct ctttttaact actcttttct tttattttgg   1680
acagagtctt gctccgtcgc gcagggtgtg atcgtagtgg tgcgatctcg gctcactgca   1740
gcctccgctc cctgggttca agcgattctc ctgcctgagc ctcctgagta gctgggacta   1800
caggcacgtg ccaccacgcc cggctaattt tttgtatttt tagtagagat ggggtttcac   1860
gttgttgggc aggatggtct ccatctcctg acctcatgat ccgcccacct tggcctccca   1920
aaatgctggg attacaggca tgagccactg cgcccggcct cttttagct actcttatgt   1980
tccacatgca catatgacaa ggtggcatta attagattca atattatttc taggaatagt   2040
tcctcattca ttttlatatl gaccactaag aaaataaltc alcagcatta tctcatagat   2100
tggaaaattt tctccaaata caatagagga gaatatgtaa agggtataca ttaattggta   2160
cgtagcaatt aaaatcaggt cttataaatta atgcttcatt cctcatatta gattttcaaa   2220
gaaatcaccc tggtatccaa tatctgagca tggcaaattt aaaaaataac acaatttctt   2280
gcctgtaacc ctagcacttt gggaggccga ggcaggtgga tcacctgagg tcaggagttc   2340
gagaccagcc tggccggcat ggcgaaaccc cttctctgct gaaaatacag aaattagctg   2400
ggcgtggtgg tgcatgcctg tagtcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcgct   2460
tgaacccagg aggtggaggt tgcagtgagc cgagattgtg ccactgcact ccaacctggg   2520
tgacagagtg agattccatc tgaaaaaaca aaacaaaaac agaaaacaaa caaacaaaaa   2580
acaaaaaaatc cccacaactt tgtcaaataa tgtacaggca aacactttca aatataattt   2640
ccttcagtga atacaaaatg ttgatatcat aggtgatgta caatttagtt ttgaatgagt   2700
tattatgtta tcactgtgtc tgatgttatc tactttgaaa ggcagtccag aaaagtgttc   2760
taagtgaact cttaagatct attttagata atttcaacta attaaataac ctgttttact   2820
gcctgtacat tccacattaa taaagcgata ccaatcttat atgaatgcta atattactaa   2880
aatgcactga tatcacttct tcttcccctg ttgaaaagct ttctcatgat catatttcac   2940
ccacatctca ccttgaagaa acttacaggt agacttacct tttcacttgt ggaattaatc   3000
atatttaaat cttactttaa ggctcaataa ataatactca taatgtctca ttttagtgac   3060
tcctaaggct agtcctttta taaacaactt tttctgacat agcatttatg tatcataaac   3120

cagacattta aagtgta                                                 3137
```

<210> 2

<211> 3049

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 2

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagccaggca aacctcggtg tgatcgaaga agccaatttg agactcagcc 120

tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180

catttggaaa ggtctttctg atcctcagct gccttgcagg tcaggttagt gtggtgcaag 240

tgaccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300

tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccaggtgtct tcttccatca 360

agaaggaagt ggagccaatt tctatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg 420

ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca acgatccagg taatgcatct atcactatct 480

cgcatatgca gccagcagac agtggaattt acatctgcga tgttaacaac cccccagact 540

ttctcggcca aaaccaaggc atcctcaacg tcagtgtgtt agtgaaacct tctaagcccc 600

tttgtagcgt tcaaggaaga ccagaaactg gccacactat ttcccttcca tgtctatctg 660

cgcttggaac acctttcccc gtgtactact ggcataaact tgagggaaga gacatcgtgc 720

cagtgaaaga aaacttcaac cuaacuaccg ggattttggt cattgtgaaat ctgacaaatt 780

ttgaacaagg ttattaccag tgtactgcca tcaacagact tggcaatagt tcctgcgaaa 840

tcgatctcac ttcttcacat ccagaagttg gaatcattgt tggggccttg attggtagcc 900

tggtaggtgc cgccatcatc atctctgttg tgtgcttcgc aaggaataag gcaaaagcaa 960

aggcaaaaga aagaaattct aagaccatcg cggaacttga gccaatgaca aagataaacc 1020

caaggggaga aagcgaagca atgccaagag aagacgctac ccaactagaa gtaactctac 1080

catcttccat tcatgagact ggccctgata ccatccaaga accagactat gagccaaagc 1140

ctactcagga gcctgcccca gagcctgccc caggatcaga gcctatggca gtgcctgacc 1200

ttgacatcga gctggagctg gagccagaaa cgcagtcgga attggagcca gagccagagc 1260

cagagccaga gtcagagcct ggggttgtag ttgagccctt aagtgaagat gaaaaggggag 1320

tggttaaggc ataggctggt ggcctaagta cagcattaat cattaaggaa cccattactg 1380

ccatttggaa ttcaaataac ctaaccaacc tccacctcct ccttccattt tgaccaacct 1440

tcttctaaca aggtgctcat tcctactatg aatccagaat aaacacgcca agataacagc 1500

taaatcagca agggttcctg tattaccaat atagaatact aacaatttta ctaacacgta 1560

agcataacaa atgacagggc aagtgatttc taacttagtt gagttttgca acagtacctg 1620

tgttgttatt tcagaaaata ttatttctct ctttttaact actcttttct tttattttgg 1680

acagagtctt gctccgtcgc gcaggctgtg atagtagtgg tgcgatctcg gctcactgca 1740

gcctccgctc cctgggttca agcgattctc ctgcctgagc ctcctgagta gctgggactg 1800

caggcacgtg ccaccacgcc cggctaattt tttgtatttt tagtagagat ggggtttcac 1860

gttgttggcc aggatggtct ccatctcctg acctcatgat ccgcccacct tggcctccca 1920

aaatgctggg attacaggcg tgagccactg cgcccggcct cttttagct actcttatgt 1980

tccacatgca catatgacaa ggtggcatta attagattca atattatttc taggaatagt 2040

tcctcattca tttttatatt gaccactaag aaaataattc atcagcatta tctcatagat 2100

tggaaaattt tctccaaata caatagaggg gaatatgtaa agggtataca ttaattggta 2160

cgtagcattt aaaatcaggt cttataatta atgcttcatt cctcatatta gatttcccaa 2220

gaaatcaccc tggtatccaa tatctgagca tggcaaattt aaaaaataac acaatttctt 2280

gcctgtaatc ctagcacttt gggaggccga ggcaggtgga tcacctgagg tcaggagttc 2340

gagaccagcc tggccggcat ggcgaaaccc cttctctgct gaaaatacag aaattagctg 2400

ggcgtggtgg tgcatgcctg tagtcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcgct 2460

tgaacccagg aggtggaggt tgcagtgagc cgagattgtg ccactgcact ccagcctggg 2520

tgacagagtg agattccatc tgaaaaacaa aaacaaaaac agaaaacaaa caaacaaaaa 2580

acaaaaaatc cccacaactt tgtcaaataa tgtacaggca aacactttca aatataattt 2640

cctttagtga atacaaaatg ttgatatcat aggtgatgta caatttagtt ttgaatgagt 2700

tattatgtta tcactgtgtc tgatgttatc tactttgaaa ggcagtccag aaaagtgttc 2760

taagtgaact cttaagatct attttagata atttcaacta attaaataac ctgttttact 2820

gcctgtacat tccacattaa taaagcgata ccaatcttat atgaatgcta atattactaa 2880

aatgcactga tatcacttct tcttcccctg ttgaaaagct ttctcatgat catatttcac 2940

ccacatctca ccttgaagaa acttacaggt agacttacct tttcacttgt ggaattaatc 3000

atatttaaat cttactttaa ggctcaataa ataatactca taatgtctc 3049

<210> 3

<211> 2448

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 3

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagccaggca aacctcggtg tgatcgaaga agccaatttg agactcagcc 120

tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgctcg 180

```
cattttggaa ggtctttctg atcctaagct gccttgcagg tcaggttagt gtggtgcaag    240
tgaccatccc acacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca    300
tctacacccac tactgtgggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata    360
agaaggagat ggagccaatt tctatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg    420
ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca acgatccagg taatgcatct atcactatct    480
cgcatatgca gccagcagau agtggaattt acatctgcga tgttaatcaac ccccagact    540
ttctcggcca aaaccaaggc atcctcaacg tcagtgtgtt agtgaaacct tctaagcccc    600
ttigtagcgt tcaaggaaga ccagaaactg gccacactat ttcccttcac tgtctctctg    660
cgcttggaac accttcccct gtgtactact ggcatcaact tgagggaaga gacatcgtgc    720
cagtgaaaga aaacttcaac ccaaccaccg ggattttggt cattggaaat ctgacaaatt    780
ttgaacaagg ttattaccag tgtactgtca tcaacagact tggcaatagt tccigcgaaa    840
tcgatctcac ttcttcacat ccagaagttg gaatcattgt tgtggccttg attggtagcc    900
tggtagytgc cgccatcatc atctctgttg tgtgcttcgc aaggaataag gcaaaagcaa    960
aggcaaaaga aagaaattct aagaccatcg cgtaacttga gccaatgaca aagatcaaac   1020
caagtgtaga aagcgaagca atgccaagag aagacgctac ccaactagaa gtaactctac   1080
catcttccat tcatgagact ggccctgata ccatccaaga accagactat gagccaaagc   1140
ctactcagga gcctgccccA gagcctgccc cAggatcaga gcctatggca gtgcctgacc   1200
ttgacatcga gctggagctg gagccagaaa cgcagtcggg attggagcca gagccagagc   1260
cagagccaga gtcagagcct ggcgttgtag ttgacgccct aagtgaagat gaaaagggag   1320
tggttaaggc atAggctggt ggcctaagta cAgcattaat cattaaggaa cccattactg   1380
ccatttggaa ttcaaatacc ctacccaacc tccacctcct cctccattt tgcccaacct   1440
tcttctaaca agctgctcat tcctactatg aatccagaat aaacacgcca agataacagc   1500
taaattcagca aggtttcttg tattaccaat atagaatact aagaatttta ctaaagagta   1560
agcataaaaa atgaacaggg aagtgatttc taacttagtt gagttttgca acagtaccta   1620
tgttgttatt tcagaaaata ttatttctct cttttaact actattttt tttattttgg   1680
acagagtctt gctccgtcgc gcagggctgg atcgtagtgg tgcgatctcg gctcactgca   1740
gcctccgctc cctgggttca agagaatcgc ttgaacccag gaggtggagg ttgcagtgag   1800
ccgagattgt gccactgcac tccaacctgg gtgacagagt gagattccat ctgaaaaaca   1860
aaaacaaaaa cagaaaacaa acaaacaaaa aacaaaaaat ccccacaact ttgtcaaata   1920
atgtacaggc aaacacttte aaatataatt tccttcagtg aatacaaaat gttgatatca   1980
taggtgatgt acaatttagt ttigaatgag tiattatgtt atcactgtgt ctgatgttat   2040
ctactttgaa aggcagtcca gaacagtgtt ctaagtgaac tcttaagatc tattttagat   2100
```

aatttcaact aattaaataa cctgttttac tgcctgtaca ttccacatta ataaagcgat 2160

accaatctta tatgaatgct aatattacta aaatgcactg atatcacttc ttcttcccct 2220

gttgaaaagc tttctcatga tcatatttca cccacatctc accttgaaga aacttacagg 2280

tagacttacc ttttcacttg tggaattaat catatttaaa tcttacttta aggctcaata 2340

aataatactc ataatgtctc attttagtga ctcctaaggc tagtcctttt ataaacaact 2400

ttttctgaca tagcatttat gtataaataa ccagacattt aaagtgta 2448

<210> 4

<211> 2368

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 4

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagccaggca aacctaggtg tgatcgaaga agccaatttg agactcagcc 120

tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180

catttggaaa ggtctttctg atcctaaact gccttgcagg tcaggttagt gtggtgcaag 240

tgaccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300

tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata 360

agaaggagat ggagccaatt tctatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg 420

ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca aggatccagg taatgcatct atcactatct 480

cgcatatgca gccagcagac agtggaattt acatctgcga tgttaacaac ccccagact 540

ttctcggcca aaacctaagg atcctcaacg tcagtgtgtt agtgaaacct tctaagccca 600

tttgtagcgt tcaaggaaga ccagaaactg gcccactatc ttcccttctc tgtctcactg 660

cgcttggaac accttcccct gtgtactact ggcataaact tgagggaaga gacatcgtgc 720

cagtgaaaga aaacttcaac ccaaccaccg ggattttggt cattggaaat ctgacaaatt 780

ttgaacaagg ttattaccag tgtactgcca tcaacagact tggcaatagt tcctgcgaaa 840

tcgatctcac ttcttcacat ccagaagttg gaatcattgt tggggccttg attggtagcc 900

tggtaggtgc cgccatcatc atctctgttg tgtgcttcgc aaggaataag gcaaaagcaa 960

aggcaaaaga aagaaattct aagaccattg cggaacttga gccaatgacc aagatgaacc 1020

caagggggaa aagcgaagca atgccaagag aagacgctac ccaactagaa gtaactctac 1080

catcttccat tcatgagact ggccctgata ccatccaaga accagactat gagccaaagc 1140

ctactcaggg gcctgccccc gagcctgccc caggatcagc gcctatggca gtgcctgacc 1200

ttgacatcga gctggagctg gagccagaaa cgcagtcggg attggagcca gagccagagc 1260

cagagccaga gtcagagcct ggggttgtag ttgagccctt aagtgaagat gaaaagggag 1320
tggttaaggc ataggctggt ggcctaagta cagcattaat cattaaggaa cccattactg 1380
ccatttggaa ttcaaataac ctaaccaatc tccaccctcc ccttccattt tgaccaacct 1440
tcttctaaca aggtgctcat tcctactatg aatccagaat aaacaagcca agataacagc 1500
taaatcagca agggttcctg tattaccaat atagaatact aacaatttta ctaacacgta 1560
agcataacaa atgacaqggc aagtgatttc tcacttagtt gagttttgca acagtacctg 1620
tgttgttatt tcagaaaata ttatttctct ctttttaact actctttttt tttattttgg 1680
acagagtcgc ttgaacccag gaggtggagg ttgcagtgag ccgagattgt gccactgcac 1740
tccaacctgg gtgacagagt gagattccat ctgaaaaaca aaaacaaaaa cagaaaacaa 1800
acaaacaaaa aacaaaaaat cccaaaaatt ttgtcaaata atgtaaaggc aaacaatttc 1860
aaatataatt tccttcagtg aatacaaaat gttgatatca taggtgatgt acaatttagt 1920
tttgaatgag ttattatgtt atcactgtgt ctgatgttat ctactttgaa aggcagtcca 1980
gaaaagtgtt ctaagtgaac tcttaagatc tatttttagat aatttcaact aatttaaataa 2040
cctgttttac tgcctgtaca ttccacatta atgaagcgat accaatctta tatgaatgct 2100
aatattacta aaatgcactg atatcacttc ttcttcccct gttgaaaagc tttctcatga 2160
tcatatttca ccacaatctc acattgaaga aacttacagg tagacttacc ttttcacttg 2220
tggaattaat catatttaaa tcttacttta aggctcaata actaatactc ataatgtctc 2280
attttagtga ctcctaaggc tagtcctttt ataaacaact ttttctgaca tagcatttat 2340
gtataataaa ccagacattt aaagtgta 2368

<210> 5

<211> 1501

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 5

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60
cccagcagat aagccaggca aacctcggtg tgatcgaaga agccaatttg agactcagcc 120
tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180
catttggaa ggtctttctg atcctaaggt gccttgcagg tcaggttagt gtggtgcaag 240
tgaccatccc agacggtttc gtgaaagtga ctgttggata taatgtcact ctcatatgca 300
tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata 360
agaaggagat ggagccaatt tctatttact tttctcaagg tggacaaggt gtagccatcg 420
ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca acgatccagg taatgcatct atcactatct 480
cgcatatgca gccagcagac agtggaattt acatctgcga tgttaacaac ccccccagct 540

ttctcggcca aaacnaaggc atcctnaang tnagtgtgtt agtgaaacct tctaagcccc 600
tttgtagcgt tnaaggaaga cnagaaactg gncacactat ttcccttten tgtctntctg 660
cgcttggaac accttcccct gtgtactact ggcataaact tgaggggaga gacatcgtgc 720
cagtgaaaga aaacttcaac ccaaccaccg ggattttggt cattggaaat ctgacaaatt 780
ttgaacaagg ttattaccag tgtactgcca tcaacagact tggcaatagt tcctgcgaaa 840
tcgatctcac ttcttcacat ccagaagttg gaatcattgt tggggccttg attggtagcc 900
tggtaggtgc cgccatcatc atctctgttg tgtgcttcgc aaggaataag gcaaaagcaa 960
aggcaaaaga aagaaattct aagaccatcg cggaacttga gccaatgaca aagataaacc 1020
caaggggaga aagcgaagca atgccaagag aagacgctac ccaactagaa gtaactctac 1080
catcttccat tcatgagact ggccctgata ccatccaaga accagactat gagccaaagc 1140
ctactcagga gcctgcccca gagcctgccc caggatcaga gcctatggca gtgcctgacc 1200
ttgacatcga gctggagctg gagccagaaa cgcagtcgga attggagcca gagccagagc 1260
cagagccaga gtcagagcct ggggttgtag ttgagccctt aagtgaagat gaaaagggag 1320
tggttaaggc atggctggt ggcctaagta cagcattaat cattaaggaa cccattactg 1380
ccatttggaa ttcaaataac ctaaccaacc tccaccttcc ccttccattt tgaccaacct 1440
tcttctaana aggtgctcat tnctactatg aatccagaat aaacangcca agataaaagc 1500
t 1501

<210> 6

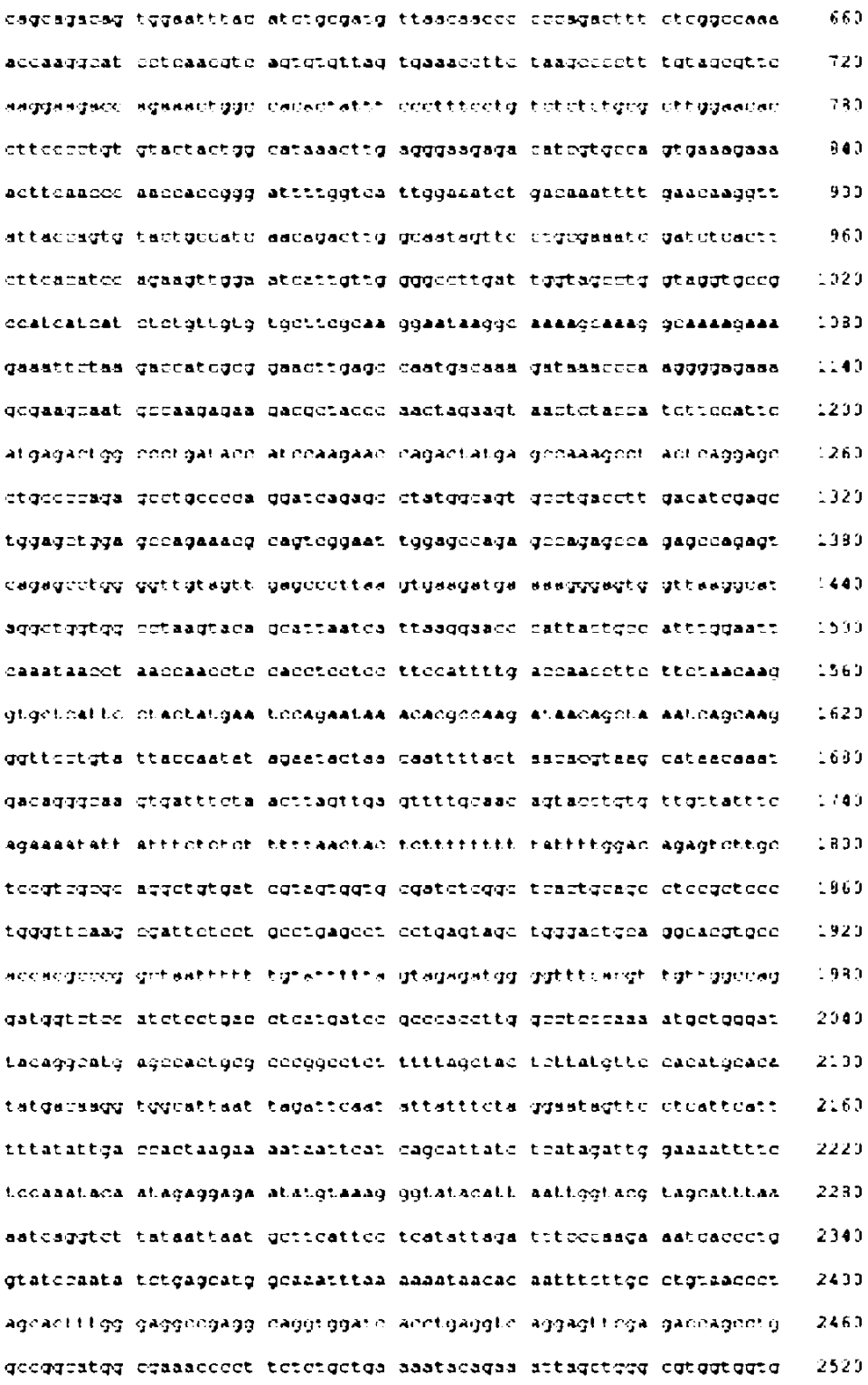
<211> 3245

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 6

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60
cccagcagat aagccaggca aacctcggtg tgatcgaaga agccaattig agactcagcc 120
tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180
catttiggaa ggtcttttcg atcctaagct gccttgcagg tnaggttagt gtggtgcaag 240
tgaccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300
tctanaccac cactgtggnc tnccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata 360
agaaggagat ggagccaatt tctcacagct cgtgcctcag tactgagggt atggaggaaa 420
aggcagtcgg tcagtgtcta aaaatgacgc acgtaagaga cgctcgggga agatgtagct 480
ggacctctga gatttacttt tctcaaggtg gacaagctgt agccatcggg caatttaaag 540
atcgaattac agggtccaac gatccaggta atgcatctat cactatctcg catatgcagc 600



catgcctgta gtcccagcta cttgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg aacccaggag 2580

gtggaggttg cagtgagccg agattgtgcc actgcactcc agcctgggtg acagagtgag 2640

attccatctg aaaaacaaaa acaaaaaacag aaaacaaaca aacaaaaaac aaaaaatccc 2700

cacaactttg tcaaataatg tacaggcaaa cactttcaaa tataatttcc ttcagtgaat 2760

acaaaatgtt gatatcatag gtgatgtaca atttagtttt gaatgagtta ttatgttatc 2820

actgtgtctg atgttatcta ctttgaaagg cagtccagaa aagtgttcta agtgaactct 2880

taagatctat tttagataat ttcaactaat taaataacct gttttactgc ctgtacattc 2940

cacattaata aagcgatacc aatcttatat gaatgctaat attactaaaa tgcactgata 3000

tcacttcttc ttcccntgtt gaaaagcttt ctnatgatca tatttcaccc acatctcacc 3060

ttgaagaaac ttacaggtag acttaccttt tcacttgtgg aattaatcat atttaaatct 3120

tactttaagg ctnaataaat aatactcata atgtctnatt ttagtgactc ctaaggctag 3180

tccttttata aacaactttt tctgacatag catttatgta taataaacca gacatttaaa 3240

gtgta 3245

<210> 7

<211> 3323

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 7

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagccaggca aacctcggtg tgatcgaaga agccaatttg agactcagcc 120

tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180

catttggaa ggtctttctg atcctaagct gccttgcagg tcaggttagt gtggtgcaag 240

tgaccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300

tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata 360

agaaggagat ggagccaatt tctcacagct cgtgcctcag tactgagggt atggaggaaa 420

aggcagtcgg tcagtgtcta aaaatgacgc acgtaagaga cgctcgggga agatgtagct 480

ggacctctga gtctccttgg gaggagggga agtggccaga tgttgaggct gtgaagggca 540

ctcttgatgg acagcaggct gaactccaga tttacttttc tcaaggtgga caagctgtag 600

ccatcgggca atttaaagat cgaattacag ggtccaacga tccaggtaat gcatctatca 660

ctatctcgca tatgcagcca gcagacagtg gcatttacat ctgcgatgtt aacaaccccc 720

cagactttct cggccaaaac caaggcatcc tcaacgtcag tgtgttagtg aaacctcta 780

agcccntttg tagcgttcaa ggaagaccag aaactggcca cactatttcc ctttcngtc 840

tctctgcgct tggaacacct tcccctgtgt actactggca taaacttgag ggaagagaca 900

tcgtgccagt caaaaaaaac ttcaacccaa ccaccqqqat tttggtcatt gqaaatctqa 960

caaattttga acaaggttat taccagtgta ctgccatcaa cagacttggc aatagttgct 1020

gcgaaatcga tctcacttct tcacatccag aagttggaat cattgttggg gccttgattg 1080

gtagcctggt aggtgccgcc atcatcatct ctgttgtgtg cttgcaaagg aataaggcaa 1140

aagcaaagqc aaaagaaaga aattctaaga ccatcgcgga acttgagccg atgaccaaga 1200

taaaccaaag gggagaaagc gaacgcaatg caagagaaga cgctacccaa ctagaagtaa 1260

ctctaccatc ttccattcat gagactggcc ctgataccat ccaagaacca gacgatgagc 1320

caaagcctac tcaggagcct gccccagagc ctgccccagg atcagagcct atggcagtgc 1380

ctgaccttga catcgagctg gagctggagc cagaaacgca gtcggaattg gaggccagag 1440

cagaggcaga gccagagtca gagcctgggg ttgtagttga gccattaagt gaagatgaaa 1500

agggagtggt taaggcatag gctggtggcc taagtacagc attaatcatt aaggaaccca 1560

ttactgccat ttggaattca aataacctaa ccaacctcca cctcctcctt ccattttgac 1620

caaccttctt ctaacaaggt gctcattcct actatgaatc cagaataaac acgccaagat 1680

aacagctaaa tcagcaaggg ttcctgtatt accaatatag aatactaaca attttactaa 1740

cacgtaagca taacaaatga cagggcaagt gatttctaac ttagttgagt tttgcaaacag 1800

tacctgtgtt gttattccag aaaatattat ttctctcttt tcaaclaatc ttttttttta 1860

ttttggacag agtcttgctc cgtcgccgcag gctgtgatcg tagtggtgcg atctcggctc 1920

actgcagcct ccgctcctg ggttcaagcg attctcctgc ctgagcctcc tgagtagctg 1980

ggactgcagg cacgtgccac cacgcccggc taatttttta tatttttagt agagatgggg 2040

tttcaccgtt ttggccagga tggtctccat ctcctgacct catgatccgc ccgccttggc 2100

ctcccaaaat gctgggatta caggcatgag ccactgcgcc cggcctcttt ttagctactc 2160

ttatgtttgc catgcaccta tgaccaggct ggttcaatta gattcaatat tatttctagg 2220

aataqttcct cattcatttt tatatttgacc actaagaaaa taatttatca gcattatctc 2280

atagatttga aaatttctc caaatacaat agaggagaat atgtaaaagg tatacattaa 2340

ttggtacgta gcatttaaaa tcaggtctta taattaatgc ttcattcctc atattagatt 2400

tcccaagaaa tcaccctggt atccaatatc tgagcatggc aaatttaaaa aataacacaa 2460

tttcttgcct gtaaccctag cacttgggga ggccgaggca ggtggatcac atgaggtcag 2520

gagttcgaga ccagcctggc cggcatggcg aaacccctic tctgctgaaa atacagaaat 2580

tagctgggcg tggtggtgca tgcctgtagt cccagctact tgggaggctg aggcaggaga 2640

atcgcttgaa cccaggaggt ggaggttgca gtgagccgag attgtgccac tgcactccaa 2700

cctgggtgac agagtgagat tccatctgaa aaacaaaaac aaaaacagaa aacaaacaaa 2760

caaaaaacaa aaaatcccca caactttgtc aaataatgta caggcaaaca ctttcaaata 2820

taatttcctt cagtgaatac aaaatgttga tatcataggt gatgtacaat ttagttttga 2880

atgagttatt atgttatcac tgtgtctgat gttatctact ttgaaaggca gtccagaaaa 2940

gtgttctaag tgaactctta agatctattt tagataattt caactaatta aataaacctgt 3000

tttactgcct gtacattcca cattaataaa gcgataccaa tcttatatga atgctaatat 3060

tactaaaatg cactgatatc atttcttctt ccccfgttga aaagctttct catgatcata 3120

tttcacccac atctcacctt gaagaaactt acaggtagac ttacctttc acttgtggaa 3180

ttaatcatat ttaaatctta ctttaaggct caataaataa tactcataat gtctcatttt 3240

agtgactcct aaggctagtc cttttataaa caacttttta tgacatagca tttatgtata 3300

ataaaccaga catttaaagt gta 3323

<210> 8

<211> 3014

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 8

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagcnaggna aancfnggtg tgatcgaaga agccaatttg agactnagcn 120

tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180

catttfggaa ggtcttttcfg atcctaagct gccttgcagg tnaggttagt gtggtgcaag 240

tgacccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300

tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata 360

agaaggagat ggagcccatt tctatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg 420

ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca acgatccagt gaaaccttct aagccccttt 480

gtagcgttna aggaaagacna gaaaactggnc anactatttn cctttnctgt ctctctgcgc 540

ttggaacacc ttcccctgtg tactactggc ataaacttga gggaagagac atcgtgccag 600

tgaaagaaaa cttcaaccca accaccggga ttttggtcat tggaaatctg acaaattttg 660

aacaaggtta ttaccagtgt actgccatca acagacttgg caatagttcc tgcgaaatcg 720

atctcacttc ttcacatcca gaagttggaa tcattgttgg ggccttgatt ggtagcctgg 780

taggtgccgc catcatcatc tctgttgtgt gcttcgcaag gaataaggca aaagcaaagg 840

caaaagaaag aaattctaag accatcgcgg aacttgagcc aatgacaaag atagacccaa 900

ggggagaaag cgaagcaatg ccaagagaag acgctaccca actagaagta actctaccat 960

cttccattca tgagactggc cctgatacca tccaagaacc agactatgag ccaaagccta 1020

ctcagggagcc tgccccagag cctgccccag gatcaggagcc tatggcagtg cctgaccttg 1080

acatcgaget ccagctgaaa ccagaaaacgc agtcggaatt ggagccacag ccagaggccag 1140

agccagagtc agagcctggg gttgtagttg agccctaaag tgaagatgaa aagggagtgg 1200

ttaaggcata ggctggtggc ctaagtacag cattaatcat taaggaaccc attactgcca 1260

tttggaattc aaataaccta accaacctcc acctcctcct tccattttga ccaaccttct 1320

tctaacaagg tgctcattcc tactatgaat ccagaatcaa cagccaagga taacagctaa 1380

atcagcaagg gttcctgtat taccaatata gaatactaac aatttttacta acacgtaagc 1440

ataacaaatg acagggcaag tgatttctaa cttagttgag ttttgcaaca gtacctgtgt 1500

tgttattttca gaaaatattta tttctctctt tttaactact cttttttttt attttggaca 1560

gagtcttgct ccgtcgcgca ggctgtgatc gtagtggtgc gatatcgggt cactgcagcc 1620

tccgcttcct gggttcaagc gattctcctg cctgagcctc ctgagtagct gggattgcag 1680

gcacgtgcca ccacgcccgg ctaatttttt gtatttttag tagagatggg gtttcaccgtt 1740

gttggccagg atggtctcga tctcctgacc tcatgatccg cccgccttgg cctcccaaaa 1800

tgctgggatt acaggcatga gccaccgcgc ccggcctctt tttagttact cttatgttgc 1860

acatgcacat atgacaaggt ggcattaatt agattcaata ttatttctag gaatagttcc 1920

tcattcattt ttatattgac cactaagaaa ataattcatc agcattatct catagattgg 1980

aaaatttttct ccaaaatacaa tagaggagaa tatgtaaagg gtatacatta attggtaagt 2040

agcatttaaa atcaggtctt atccttaatg cttcattcct catattaget ttcccaagaa 2100

atcaccctgg tatccaatat ctcagcatgg caaatttaaa aaataaacca atttcttgcc 2160

tgtaaccata gcacttggg aggccgaggc aggtggatca cctgaggtca ggagttcgag 2220

accagcctgg ccggcatggc gaaaccccgt ctctgctgaa aatacaaaaa ttagctgggc 2280

gtggtggtgc atgcctgtag tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcgcttga 2340

acccgggagg tggaggttgc agtgagccga gattgtgcca ctgcactcca acctgggtga 2400

cagagtgaga ttccatctga aaaaaaaaaa caaaaacaga aaacaaaaca acaaaaaaca 2460

aaaaatcccc acaacttttgt caaataatgt acaggcaaac actttcaaat ataatttcct 2520

tcagtgaata caaaatgttg atatcatagg tgatgtacca tttagttttg aatgagttat 2580

tatgttatca ctgtgtctga tgttatctac tttgaaaggc agtccagaaa agtgttctaa 2640

gtgaaactct aagatctatt ttagataatt tcaactaatt aaataaactg ttttactgcc 2700

tgtacatttcc acattaataa agcgatacca atcttatatg aatgctaata ttactaaaat 2760

gcactgatat cacttcttct tccccctgttg aaaagctttc tcatgatcat atttcaccca 2820

catctcacct tgaagaaact tacaggtaga ctttacctttt cacttgtgga attaatcata 2880

tttaaatctt actttaaggc tcaataaata atactcataa tgtatcattt tagtgactcc 2940

taaggctagt cctttttataa acaacttttt ctgacatagc atttatgtat aataaaccag 3000

acatttaaag tgta 3014

<210> 9

<211> 3135

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 9

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaga ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagccaggca aacctgggtg tgatcgaaga agccaatttg agacttagcc 120

tagttccagg c aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacacc atggtgttcg 180

catttggaa ggtctttctg atcctaagct gccttgcagg tcaggttagt gtggtgcaag 240

tgaccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300

tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata 360

agaaggagat ggagccaatt tctatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg 420

ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca acgatccagg taatgcatct atcactatct 480

cgcatatgca gccagcagac agtggaattt acatctgcga tgttaacaac ccccccagac t 540

ttctcggcca aaaccaaggc atcctcaacg tcagtgtgtt agtgaaacct tctaagcccc 600

tttgtagcgt tcaaggaaga ccagaaactg gccacactat ttcccttcc tgtctatctg 660

cgcttggaac acttcccct gtgtactact ggcataaact tgagggaaga gacatcgtgc 720

cagtgaaaga aaacttcacc aaccaccggg attttggtca ttggaaatct gacaaatttt 780

gaacaaggtt attaccagtg tactgccatc aacagacttg gcaatagttc ctgcgaaatc 840

gatctcactt cttcacatcc agaagttgga atcattgttg gggccttgat tggtagcctg 900

gtaggtgccg ccatcatcat ctctgttgtg tgcttcgcaa ggaataaggc aaaagcaaag 960

gcaaaagaaa gaaattctaa gaccatcgcg gaacttgagc caatgacaaa gataaacccc 1020

aggggagaaa gngaagcaat gncaagagaa gangctaccn aactagaagt aactctacca 1080

tcttccattc atgagactgg ccctgatacc atccaagaac cagactatga gccaaagcct 1140

actcaggagc ctgccccaga gcctgcccca ggatcagagc ctatggcagt gcctgacctt 1200

gacatcgagc tggagctgga gncagaaaag cagtcggaat tggagncaga gccagagcca 1260

gagccagagt cagagcctgg ggttgtagtt gagcccttaa gtgaagatga aaagggagtg 1320

gttaaggcat aggctggtgg cctaagtaca gcattaatca ttaaggaacc cattactgcc 1380

atttggaatt caaataacct aacgaacctc cacctcctcc ttccatttg accaacctc 1440

ttctaacaag gtgctcattc ctactatgaa tccagaatan acacgccaag atanacagcta 1500

aatcagcaag ggttcctgta ttaccaatat agaatactaa caattttact aacacgtaag 1560
cataacaaat gacagggcaa gtgatttcta acttagttga gttttgcaac agtacctgtg 1620
ttgttatttc agaaaatatt atttctctct ttttaactac tctttttttt tattttggac 1680
agagtcttgc tccgtcgcgc aggctgtgat cgtagtggtg cgatctcggc tcactgcagc 1740
ctccgcttcc tgggttcaag cgattctcct gcctcagcct cctgagtagc tgggactgca 1800
ggcacgtgcc accacgcccg gctaattttt tgtatttttg gtagagatgg ggtttcacgt 1860
tgttggccag gatggtctcc atctcctgac ctcatgatcc gcccaccttg gcctcccaaa 1920
atgctgggat tacaggcatg agccactgcg cccggcctct ttttagctac tcttatgttc 1980
cacatgcaca tatgacaagg tggcattaat tagattcaat attatttcta ggaatagttc 2040
ctcattcatt tttatattga ccactaagaa aataattcat cagcattatc tcatagattg 2100
gaaaatttlc tccaaataca atagaggaga atatgtaaag ggtatacatt aattggtacg 2160
tagcatttaa aatcaggtct tataattaat gcttcattcc tcatattaga tttcccaaga 2220
aatcaccctg gtatccaata tctgagcatg gcaaatttaa aaaataacac aatttcttgc 2280
ctgtaaccct agcactttgg gaggccgagg caggtggatc acctgaggtc aggagttcga 2340
gaccagcctg gccggcatgg cgaaacccct tctctgctga aaatacagaa attagctggg 2400
cgtggtggtg catgcctgta gtcccagcta cttgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg 2460
aacccaggag gtggaggttg cagtgagccg agattgtgcc actgcactcc aacctgggtg 2520
acagagtgag attccatctg aaaaacaaaa acaaaaacag aaaacaaaca aacaaaaaac 2580
aaaaaatccc cacaactttg tcaaataatg tacaggcaaa cactttcaaa tataatttcc 2640
ttcagtgaat acaaaatgtt gatatcatag gtgatgtaca atttagtttt gaatgagtta 2700
ttatgttatc actgtgtctg atgttatcta ctttgaaagg cagtccagaa aagtgttcta 2760
agtgaactct taagatctat tttagataat ttcaactaat taaataacct gttttactgc 2820
ctgtacattc cacattaata aagcgatacc aatcttatat gaatgctaat attactaaaa 2880
tgcactgata tcacttcttc ttcccctgtt gaaaagcttt ctcatgatca tatttcaccc 2940
acatctcacc ttgaagaaac ttacaggtag acttaacttt tcacttgtgg aattaatcat 3000
atttaaatct tactttaagg ctcaataaat aatactcata atgtctcatt ttagtgactc 3060
ctaaggctag tccttttata aacaactttt tctgacatag catttatgta taataaacca 3120
gacatttaaa gtgta 3135

<210> 10

<211> 2995

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 10

gtactgaaaa aagtctatac gcaataagta agcccaaaca ggcatgtttg cttggcgatg 60

cccagcagat aagccaggca aacctcggtg tgatcgaaga agccaatttg agactcagcc 120

tagtccaggc aagctactgg cacctgctgc tctcaactaa cctccacaca atggtgttcg 180

catttggaaa ggtctttctg atcctaagct gccttgcacg tcaggttagt gtggtgcaag 240

tgaccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact ctcatctgca 300

tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct ttcttccata 360

agaaggagat ggagccaatt tctatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg 420

ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca acgatccagg taatgcatct atcactatct 480

cgcatatgca gccagcagac agtggaattt acatctgcga tgttaacaac ccccagact 540

ttctcgtccc aaaccaaggc atcctcaacg tcagtgtgtt agtgaaacct tctaagcccc 600

tttgtagcgt tcaaggaaga gcagaaactg gccaactat ttcccttttc tgtctctctg 660

cgcttgtaac accttcccct gtgtactact ggcataaact tgagggaaga gacatcgtgc 720

cagtgaaaga aaacttcaac ccaacgacag ggatttgct cattggaaat ctgacaaatt 780

ttgaacaagg ttattaccag tgtactgcca tcaacagact tggcaatagt tcctgcgaaa 840

tcgatctcac ttcttcacgc caatgacaaa gataaacccc agggggagaa gcgaagcaat 900

gccaagagaa gacgctaccc aactagaagt aactctacca tattccaatc atgagactgg 960

cctgataccc atccaagaac cagactatga gccaaagcct actcaggagc ctgccccaga 1020

gcctgcccca ggatcagagc ctatggcagt gcctgacctt gacatcgagc tggagctgga 1080

gccagaaacg cagtcggaat tggagccaga gccagagcca gagccagagt cagagcctgg 1140

ggttgtagtt gagcccttaa gtgaagatga aaagggagtg gttaaggcat aggctggtgg 1200

cctaagtaca gcattaatca ttaaggaaac cattactgcc atttggaatt caaataacct 1260

aaccaacctc cacctcctcc ttccatttta accaaccttc ttctaacaag gtgctcattc 1320

ctactatgaa tccagaataa acacgccaag ataacagcta aatcagcaag ggttcctgta 1380

ttaccaatat agaatactaa caatttttat aacacgtaag cataacaaat gacagggcaa 1440

gtgatttcta acttagttga gttttgccac agtacctgtg ttgttatttc agaaaatatt 1500

atttctccct ttttaactac tctttttttt tattttggac agagtcttgc tccgtcgccg 1560

aggctgtgat cgtagtggtg cgatctcggc tcactgcagc ctccgctccc tgggttcaag 1620

cgattctcct gcctgagcct cctgagtagc tgggactgca ggcacgtgcc accacgcccg 1680

gctaattttt tgtatttttg gtagagatgg ggtttcacgt tgttggccag gatggtctcc 1740

atctcctgac ctcatgatcc gcccaccttg gcctcccaaa atgctgggat tacaggcatg 1800

agccactgcg cccggcctct tttagctac tcttatgttc cacatgcaca tatgacaagg 1860

tggcattaat tagattcaat attatttcta ggaatagttc ctcattcatt tttatattga 1920

ccactaagaa aataatttcat cagcatttat tcatagattg gaaaaattttc tccaaataca 1980

atagaggaga atatgtaaag ggtatacatt aattgggtacg tagcatttaa aatcaggtct 2040

tataattaat gcttcatttcc tcatatttaga tttcccaaga aatcaccctg gtatccaata 2100

tctgagcatg gcaaaatttaa aaaataacac aatttcttgc ctgtaacact agcactttgg 2160

gaggccgagg caggtggatc acctgaggtc aggagttcga gaccagcctg gccggcatgg 2220

cgaaaccccc tctctgctga aaatacagaa attagctggg cgtggtggtg catgcctgta 2280

gtcccagcta cttgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg aacccaggag gtggaggttg 2340

cagtgagccg agattgtgcc actgcactcc aacctgggtg acagagtgag attccatctg 2400

aaaaacaaaa aaaaaaacag aaaacaaaca aaaaaaaaaa aaaaaatccc cacaacttag 2460

tcaaataatg tacaggcaaa cactttcaaa tataatttcc ttcagtgaat acaaaatgtt 2520

gatatcatag gtgatgtaca atttagtttt gaatgagtta ttatgttatc actgtgtctg 2580

atgttatcta ctttgaaagg cagtccagaa aagtgttcta agtgaaatct taagatctat 2640

tttagataat ttcaactaat tcaatcacct gttttactgc ctgtacattc cacattaata 2700

aagcgatacc aatcttatat gaatgctaat attactaaaa tgcactgata tcacttctta 2760

ttcccctgtt gaaaagcttt ctcatgatca tattttaccc acatctcacc ttgaagaaac 2820

ttacaggtag acttaccttt tcacttgtgg aattaatcat atttaaatct tacttcaagg 2880

ctcaataaat aatactcata atgtctcatt ttagtgactc ctaaggctag tccttttata 2940

aacaactttt totgacatag catttatgta taataaacca gacatttaaa gtgta 2995

<210> 11

<211> 387

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 11

```
Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
 1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
            20                  25                  30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
        35                  40                  45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
    50                  55                  60

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala
```

65 70 75 80

Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro
85 90 95

Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn
115 120 125

Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu
130 135 140

Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser
145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys
165 170 175

Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr
180 185 190

Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr
195 200 205

Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile
210 215 220

Asp Leu Thr Ser Ser His Pro Glu Val Gly Ile Ile Val Gly Ala Leu
225 230 235 240

Ile Gly Ser Leu Val Gly Ala Ala Ile Ile Ile Ser Val Val Cys Phe
245 250 255

Ala Arg Asn Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Glu Arg Asn Ser Lys Thr
260 265 270

Ile Ala Glu Leu Glu Pro Met Thr Lys Ile Asn Pro Arg Gly Glu Ser
275 280 285

Glu Ala Met Pro Arg Glu Asp Ala Thr Gln Leu Glu Val Thr Leu Pro
290 295 300

Ser Ser Ile His Glu Thr Gly Pro Asp Thr Ile Gln Glu Pro Asp Tyr
305 310 315 320

```
Glu Pro Lys Pro Thr Gln Glu Pro Ala Pro Glu Pro Ala Pro Gly Ser
                325                 330                 335

Glu Pro Met Ala Val Pro Asp Leu Asp Ile Glu Leu Glu Leu Glu Pro
            340                 345                 350

Glu Thr Gln Ser Glu Leu Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Ser
        355                 360                 365

Glu Pro Gly Val Val Val Glu Pro Leu Ser Glu Asp Glu Lys Gly Val
    370                 375                 380

Val Lys Ala
385
```

<210> 12

<211> 423

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 12

```
Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
1               5                   10                  15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
            20                  25                  30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
        35                  40                  45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
    50                  55                  60

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser His Ser Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Met Glu Glu Lys Ala Val Gly Gln Cys Leu Lys Met Thr His Val Arg
                85                  90                  95

Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser Trp Thr Ser Glu Ile Tyr Phe Ser Gln
            100                 105                 110

Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly
        115                 120                 125

Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro
    130                 135                 140
```

```
Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro Pro Asp Phe
145                 150                 155                 160

Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro
                165                 170                 175

Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val Tyr
        195                 200                 205

Tyr Trp His Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn
    210                 215                 220

Phe Asn Pro Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe
225                 230                 235                 240

Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser
                245                 250                 255

Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser His Pro Glu Val Gly Ile Ile
            260                 265                 270

Val Gly Ala Leu Ile Gly Ser Leu Val Gly Ala Ala Ile Ile Ile Ser
        275                 280                 285

Val Val Cys Phe Ala Arg Asn Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Glu Arg
    290                 295                 300

Asn Ser Lys Thr Ile Ala Glu Leu Glu Pro Met Thr Lys Ile Asn Pro
305                 310                 315                 320

Arg Gly Glu Ser Glu Ala Met Pro Arg Glu Asp Ala Thr Gln Leu Glu
                325                 330                 335

Val Thr Leu Pro Ser Ser Ile His Glu Thr Gly Pro Asp Thr Ile Gln
            340                 345                 350

Glu Pro Asp Tyr Glu Pro Lys Pro Thr Gln Glu Pro Ala Pro Glu Pro
        355                 360                 365

Ala Pro Gly Ser Glu Pro Met Ala Val Pro Asp Leu Asp Ile Glu Leu
    370                 375                 380

Glu Leu Glu Pro Glu Thr Gln Ser Glu Leu Glu Pro Glu Pro Glu Pro
385                 390                 395                 400

Glu Pro Glu Ser Glu Pro Gly Val Val Val Glu Pro Leu Ser Glu Asp
                405                 410                 415

Glu Lys Gly Val Val Lys Ala
            420
```

<210> 13

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 13

```
Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
 1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
            20                  25                  30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
        35                  40                  45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
    50                  55                  60

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser His Ser Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Met Glu Glu Lys Ala Val Gly Gln Cys Leu Lys Met Thr His Val Arg
                85                  90                  95

Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser Trp Thr Ser Glu Ser Pro Trp Glu Glu
            100                 105                 110

Gly Lys Trp Pro Asp Val Glu Ala Val Lys Gly Thr Leu Asp Gly Gln
        115                 120                 125

Gln Ala Glu Leu Gln Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn
145                 150                 155                 160

Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly Ile Tyr
                165                 170                 175

Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly
```

```
            180                 185                 190

Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser
        195                 200                 205

Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu
    210                 215                 220

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

Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly
                245                 250                 255

Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln
            260                 265                 270

Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Ser His Pro Glu Val Gly Ile Ile Val Gly Ala Leu Ile Gly
    290                 295                 300

Ser Leu Val Gly Ala Ala Ile Ile Ile Ser Val Val Cys Phe Ala Arg
305                 310                 315                 320

Asn Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Glu Arg Asn Ser Lys Thr Ile Ala
                325                 330                 335

Glu Leu Glu Pro Met Thr Lys Ile Asn Pro Arg Gly Glu Ser Glu Ala
            340                 345                 350

Met Pro Arg Glu Asp Ala Thr Gln Leu Glu Val Thr Leu Pro Ser Ser
        355                 360                 365

Ile His Glu Thr Gly Pro Asp Thr Ile Gln Glu Pro Asp Tyr Glu Pro
    370                 375                 380

Lys Pro Thr Gln Glu Pro Ala Pro Glu Pro Ala Pro Gly Ser Glu Pro
385                 390                 395                 400

Met Ala Val Pro Asp Leu Asp Ile Glu Leu Glu Leu Glu Pro Glu Thr
                405                 410                 415

Gln Ser Glu Leu Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Ser Glu Pro
            420                 425                 430

Gly Val Val Val Glu Pro Leu Ser Glu Asp Glu Lys Gly Val Val Lys
        435                 440                 445

Ala
```

<210> 14

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 14

```
Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
            20                  25                  30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
        35                  40                  45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
    50                  55                  60

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala
65                  70                  75                  80

Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro
                85                  90                  95

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

Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser
        115                 120                 125

Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val
    130                 135                 140

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

Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu
                165                 170                 175

Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser His Pro Glu Val
            180                 185                 190
```

```
Gly Ile Ile Val Gly Ala Leu Ile Gly Ser Leu Val Gly Ala Ala Ile
        195                 200                 205

Ile Ile Ser Val Val Cys Phe Ala Arg Asn Lys Ala Lys Ala Lys Ala
    210                 215                 220

Lys Glu Arg Asn Ser Lys Thr Ile Ala Glu Leu Glu Pro Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Ile Asn Pro Arg Gly Glu Ser Glu Ala Met Pro Arg Glu Asp Ala Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Glu Val Thr Leu Pro Ser Ser Ile His Glu Thr Gly Pro Asp
            260                 265                 270

Thr Ile Gln Glu Pro Asp Tyr Glu Pro Lys Pro Thr Gln Glu Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Glu Pro Ala Pro Gly Ser Glu Pro Met Ala Val Pro Asp Leu Asp
    290                 295                 300

Ile Glu Leu Glu Leu Glu Pro Glu Thr Gln Ser Glu Leu Glu Pro Glu
305                 310                 315                 320

Pro Glu Pro Glu Pro Glu Ser Glu Pro Gly Val Val Val Glu Pro Leu
                325                 330                 335

Ser Glu Asp Glu Lys Gly Val Val Lys Ala
            340                 345
```

<210> 15

<211> 203

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 15

```
Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
1               5                   10                  15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
            20                  25                  30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
        35                  40                  45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
    50                  55                  60
```

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala
65 70 75 80

Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro
85 90 95

Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn
115 120 125

Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu
130 135 140

Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser
145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys
165 170 175

Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Thr Asn His
180 185 190

Arg Asp Phe Gly His Trp Lys Ser Asp Lys Phe
195 200

<210> 16

<211> 231

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 16

Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
20 25 30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
35 40 45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
50 55 60

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala

65 70 75 80

Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro
85 90 95

Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly
100 105 110

Ile Tyr Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn
115 120 125

Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu
130 135 140

Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser
145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys
165 170 175

Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr
180 185 190

Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr
195 200 205

Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile
210 215 220

Asp Leu Thr Ser Ser Arg Gln
225 230

<210> 17

<211> 2888

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 17

agccgtgggg agcgccgcag gtggggacga gccgggcggc acctgccccg ggaccagagc 60

ggacgctccc tccctgctgc gccgagggag gggaaacccg aggggttcct tggagaaggt 120

ggtgcgtcct ggggcggcag ctgaggaaga aagacgcagt gccccgaagc ccctgagctg 180

aaaagggcca gaaaggggcc gycatggcat ggcccaaact gccccgaccc tggctgctgc 240

tctgcacctg gctcccagca gggtgcctgt ccttgcttgt gacggtccag cacacagaac 300

gctatgtcac cctgtttgcc tctatcatcc tcaaatgtga ctacaccacc tctgcccagc 360

```
tccagggacgt ggtggtgacc tggcgcttca agtccttctg caaggaccct atctttgact    420
actactcagc gtcataccaa gcagctttat ccctgggcca ggaccgatcc aatgactgca    480
acgacaaccc gtggggaagtt cgtctagtgg cccagcgggcg gggtcacgaat gaggcccgtgc  540
tgggggtaga ttaccggcag cgcaagatca ccatccagaa cgtagcagat ctcgtgatca    600
atgaagtgat gtggtgggac catggagtgt attactgcac cattgaggct ccagggggacc   660
catcagtgga cccgataag gaagtaaagc tcatcgtcct acactgggtg acagtgatct     720
tcatcatcct gggagcccta ctcctcctgc tgctgattgg agtgtgctgg tgccagtgct    780
gtcctcagta ttgctgctgc tatatcccgct gtcctgctg tcctgcccac tgctgctgtc    840
ctgaggaagc cctggcccgc cacccgctaca tgaagcaggc ccaggccta ggtcctcaga    900
tgatgggaaa accctgtac tgggggcgg acaggaggtc ccaggtttca tcttatccaa      960
tgcaccgct gctgcagcga gattgtccc tgccgtccag cctccgcgag atgccaatga     1020
cccagaccac caatcagcct cccatcgcca atggtgtcct ggagtatttg gagaaagaac    1080
tgcgggaacct caacctggcc cagcctctgc ccctgacct caaaggcaga tttggccatc    1140
cctgcagcat gctgtcctcc ctgggctctg agytcgtggg agcgcaggatc atccacctgc   1200
ccccactgat cagagaccctg tcatcctcaa ggaggaccag tgactcctg caccagcagt    1260
ggctcaccc aattcccctcc aggccctggg atctgaggga gggggagaagc caccaccatt   1320
accctgattt ccaccaggag ctccaggacc ggggggccaaa gtcttgggca ttggaaagaa   1380
gggagttgga cccatcgtgg agtggaaggc accgtagctc taggctgaat gggtcacccca   1440
tacactggtc agacagggac agcctaagcg atgtcccctc atccagtgag gcacgctggc    1500
ggccgagcca cnatcctttn aggAgccgct gtcaggagag gcccgcagg cccAgcccc      1560
gggagagcac tcagaggccc ggccgacgac gcagggcaccg cagctactct cctcccttgc   1620
cctccggcct cagttcctgg agctctgaag aggacaagga gaggcagccc cagagctggc    1680
gggccgaccg cngcggghcg cacccccac actggcccga ggagaagcng cctagctacc     1740
gctcactgga tatcactcca ggccagaata gcagggaaaa agggagtgtg gagaggcgct    1800
cggagaaaga cagctctcat agtggaagga gtgtggtcat ttagtcacca agcacagcac    1860
aacttctgtg gctacttctc ggctcctgtg tgtcatcagc atcacttagg tttccagctg    1920
acttgggaac tgcaagtctg agtctaacag tttttggctt agatttctag aatcaaatag    1980
aagaatttta aatacaagag tttgagattg ggtatagtgg ctcacacctg taatcccagc    2040
actttgggag gctaaggaatc acttgagact aggagttcaa gatcagcctg ggaaacatag   2100
tgagacccog tctctacaaa aaatataaaa attagttagg tgtggtggca tgcacttgta    2160
gtcccagcta ctcaagaggc tgaggcagaa ggatccctig agcccaggag tgcaaggctg    2220
caatgagcca ggatcccatg atcacacatc tgtattccag cctgggcaat agagcaagtc    2280
```

```
cccattacta aaaaacccaa aaggccaaaa aacaaaaaag ttagagttcg aggaattacc   2340
aactgtagtt ttagccttgg ttcatgctct cttgcatatt tatataatct ctgacttgta   2400
atggaccctg actggaatgt gatccctcag gaacttagta gcctgagtct ttcagtagac   2460
tcactgccc agaaccctgg ccattctcca aatgagaact tgggaatgtt taagaagaaa   2520
tcaaaacatgt ttcaggaaaa ggaaatctat ggagtattat agggacattc ccatgggaat   2580
gtatcttcct ccatggcatg tattgagggt cctttcttgt taggagttta tcctgcccagc   2640
ccataaatgg actatttatt gtaagtgtag aaaatcacag agaagcagtt ttgcaccagc   2700
cttattcctg tgccttgttt tcctcttgct cttttttcac ctgtatatct aatttatatt   2760
ttcatatata ttgtgtattg attgaagtca ctttaaatcc ttcttgggaa tgacacagta   2820
tataaataag gaagaaagaa aacatgccaa gctgagcatg ctgctccaaa taaatatctg   2880
ctttccta                                                           2888
```

<210> 18

<211> 2756

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 18

```
agccgtgggg agcgccgcag gtggggacga gccgggcggc acctgccccg ggaccagagc     60
ggacgctccc tnccccgctgc gccgagggag gggaaaccog aggggttcct tggagaaggt    120
ggtgccgtcct qqqqcqqcaq ctgaqggaaga aagacgcagt qccccgaagc ccctgagctg    180
aaaagggcca gaaaggggge ggcatggcat ggcccaaact gcccgcaccct tggctgctgc    240
tctgcacctg gctcccagca gggtgcctgt ccttgcttgt gacggtccag cacacagaac    300
gctatgtcac cctgtttgcc tctatcatcc tcaaatgtga ctacaccacc tctgcccagc    360
tccaggacgt ggtggtgaca tggcgcttca agtccttctg caaggaccct atctttgact    420
actactcagc gtcataccag gcagctttat ccctgggcca ggacccatcc aatgactgca    480
acgacaacca gngggaagtt cgcatagtgg cccagnggcg ggggcagaat gagccngtgc    540
tgggggtaga ttaccggcag cgcaagatca ccatccagaa ccgagcagat ctcgtgataa    600
atgaagtgat gtggtgggac catggagtgt attactgcac cattgaggct ccagggggaca    660
catcaggaga cccgataag gaagtaaagc tcatcgtcct acactggctg acagtgatct    720
tcatcatcct qqqagcccta ctcctcctgc tgctgattgg agtgtgctgg tgccagtgct    780
gtcctcagta ttgctgctgc tatatccgct gtcccctgctg tcctgcccac tgctgctgtc    840
ctgaggaaga tttgtccctg ccgtccagcc tcccgcagat gccaatgacc cagaccacca    900
atcagcctcc catcgccaat ggtgtcctgg agtatttgga gaaagaactg cggaacctca    960
```

acctggccca gcctctgccc cctgacctca aaggcagatt tggccatccc tgcagcatgc 1020

tgtcctcccc gggctctgag gtcgtggaaa gcagaatcat ccacctgccc ccactgatca 1080

gagcctgtc atcctcaggg aggaccagtg actccctgca ccagcagtgg ctcacccccaa 1140

ttcccttccag gcccctgggat ctgaggggagg ggaggaagcca ccaccattac cctgatttcc 1200

accaggagct ccaggaccgg gggccaaagt cttgggcatt ggaaagaagg gagttggacc 1260

catcgtggag tggaaggcac cgtagctcta ggctgaatgg gtcacccata cactggtcag 1320

acagggacag cctaagcgat gtcccctcat ccagtgaggc acgctggcgg ccgagccacc 1380

ctcctttcag gagccgctgt caggagaggc cccgcaggcc cagccccccgg gagagcactc 1440

agaggcacgg gagacgacgc aggcaccgca gctactctcc tccttgccc tcnggcctca 1500

gttcctggag ctctgaagag gacaaggaga ggcagcccca gagctggcgg gcccaccgcc 1560

gcggctcgca ctcccacac tggcccgagg agaagcccgcc tagctaccgc tcactggata 1620

tcactccagg caagaatagc aggaaaaaag ggagtgtgga gaggcgctcg gagaaagaca 1680

gctctcatag tggaaggagt gtggtcattt agtcaccaag cacagcacaa cttctgtggc 1740

tacttctcgg ctcctgtgtg tcatcagcat cacctaggtt tccagctgac tlgggaactg 1800

caagtctgag tctaacagtt tttggcttag attctgagaa tcaaatagaa gaattttaaa 1860

tacaagagtt tgagattggg tatagtggct cacacctgta atcacagcac tttgggaggc 1920

taagaatcac ttgagactag gagttcaaga tcagcctggg aaacatagtg agaccccgtc 1980

tctacaaaaa atataaaaat tagttagglg tggtggcatg cacttgtagt cccagctact 2040

caagaggctg aggcagaagg atcccttgag cccaggagtg caaggctgca atgagccagg 2100

atcccatgat cacacatctg tattccagcc tgggcaatag agcaagtccc cattactaaa 2160

aaaccaaaaa ggccaaaaaa caaaaaagtt agagttcgag gaattaccaa ctgtagtttt 2220

agccttggtt catgctctct tgcatattta tataatctct gacttgtaat ggaccctgac 2280

tggaatgtga tcctcaggga acttagtagc ctgagtcttt cagtagacta cactgcccag 2340

aaccctggcc attctcaaaa tgagaacttg ggaatgttta agaagaaatc aaacatgttt 2400

caggaaaagg aaatctatgg agtattatag ggacattccc atgggaatgt atcttcctcc 2460

atggcatgtc ttgagggtcc tttcttgtta ggagtttatc ctgccagccc atacaatgyac 2520

tatttattgt aagtgtagaa aatcacagag aagcagtttt gcaccagcct tattcctgtg 2580

ccttgttttc ctcttgctct ttttttacct gtatatctaa tttatatttt catatatatt 2640

gtgtattgat tgaagtcaat ttaaaatcctt cttgggaatg acacagtata taaataagga 2700

agaaagaaaa catgccaagc tgagcatgct gctccaaata aatatctgct ttccta 2756

<210> 19

<211> 2621

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 19

agccgtgggg agcgccgcag gtggggacga gccgggcggc acctgccccg ggaccagagc 60

ggacgctccc tccccgctgc gccgagggag gggaaacccg aggggttcct tggagaaggt 120

ggtgcgtcct ggggcggcag ctgaggaaga aagacgcagt gccccgaagc ccctgagctg 180

aaaagggcca gaaagggggc ggcatggcat ggccccaaact gccccgcacct tggctgctgc 240

tctgcacctg gctccccagca gggtgcctgt ccttgcttgt gacggtccag cacacagaac 300

gctatgtcac cctgtttgcc tctatcatcc tcaaatgtga ctacaccacc tctgcccagc 360

tccaggacgt ggtggtgaca tggcgcttca agtccttctg caaggacccct atctttgact 420

actactcagc gtcataccag gcagcttfat cccfgggcca ggaccccatcc aatgactgca 480

acgacaaccc gcgggaagtt cgcatagtgg cccagcggcg ggggcagaat gagcccgtgc 540

tgggggtaga ttaccggcag cgcaagatca ccatccagaa ccccctggcc cgccaccgct 600

acatgaagca ggccaaggcc ctaggtcctc agatgatggg aaaacccctg tactgggggg 660

cggacaggag ctcccaggtt tcatcttatc caatgtaccc gctgctgcag cgagatttgt 720

cctgccgtcc cagcctcccg cagatgccaa tgacccagac caccaatcag cctccgatcg 780

ccaatggtgt cctggagtat ttggagaaag aactgcggaa cctcaacctg gcccagcctc 840

tgcccctga cctcaaaggc agatttgggc atccctgcag catgctgtcc tccctgggct 900

ctgaggtcgt ggaacgcaga atcatccagc tgcccccact gatcagagac ctgtcatcct 960

caaggaggac cagtgactcc ctgcaccagc agtgggtcac ccccattccc tccaggccct 1020

gggatctgag ggaggggaga agccaccacc attaccctga tttccaccag gagctccagg 1080

accggggccc aaagtcttgg gcattggaaa gaagggagtt ggacccatcg tggagtggaa 1140

ggcaccgtag ctctagggtg aatgggtcac ccatacactg gtcagacagg gacagcctaa 1200

gcgatgtccc ctcatccagt gaggcacgct gggggccgag ccaccctcct ttcaggagcc 1260

gctgtcaggg gagggcccgc aggcccagcc cccgggagag cactcagagg cacgggagac 1320

gacgcagggc ccgcagctac tctcctccct tgccctccgg cctcagttcc tgggagctctg 1380

aagaggacaa ggagaggcag ccccagagct gggcgggccca cagccggcgc tcgccatccc 1440

cacactgggc cgaggagaag ccgcctagct accgctcact ggatatcact ccagggcaga 1500

atagcagggg aaaagggagt gtgggagagc gctcgggagaa agacagctct catagtggaa 1560

ggagtgtggt catttagtca ccaagccacag cacaacttct gtggctactt ctcggctcct 1620

gtgtgtcatc agcatcacct aggtttccag ctgacttggg aactgcaagt ctgagtctaa 1680

cagttttgg cttagatttt gagaatcaaa tagaagaatt ttaaatacaa gagtttgaga 1740

ttgggtatag tggctcacac ctgtaatcac agcactttgg gaggctaaga atcacttgag 1800

actaggagtt caagatcagc ctgggaaaca tagtgagacc cgtctctac aaaaaatata 1860

aaaattagtt aggtgtggtg gcatgcactt gtagtcccag ctactcaaga ggctgaggca 1920

gaaggatcgc ttgagcccag gagtgcaagg ctgcaatgag ccaggatcgc atgatcacac 1980

atctgtattc cagcctgggc aatagagcaa gtcccctcta ctaaaaaaca caaaaggcca 2040

aaaaacaaaa aagttagagt tcgaggaatt accaactgta gttttagcct tggttcatgc 2100

tctcttgcat atttatataa tntctgactt gtaatggacc ctgactggaa tgtgatcccc 2160

caggaacttg gtagcctgag tctttcagta gactatactg cccagaaccc tgycccattct 2220

caaaatgaga acttgggaat gtttaagaag aaatcaaaca tgtttcagga aaaggaaatc 2280

tatggagtat tatagggaca ttcccatggg aatgtatctt cntcccatgg catgtcttgag 2340

ggtcctttct tgttaggagt ttatcctgcc agcccataaa tggactattt attgtaagtg 2400

tagaaaatca cagagaagca gttttgcacc agccttattc ctgtgccttg ttttcctctt 2460

gctctttttt tacctgtata tntaatttat attttcatat atattgtgta ttgattgaag 2520

tcactttaaa tccttcttgg gaatgacacc gtatataaat aaggaaggaa gaaaacatgc 2580

caaggtgagc atgctgctcc aaataaatat ctgctttcct a 2621

<210> 20

<211> 2717

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 20

agccgtgggg agcgccgcag gtggggacga gccgggcggc acctgccccg ggaccagagc 60

ggacgctccc tcccgctgc gccgagggag gggaaacccg aggggttcct tgggagaggt 120

ggtgcgtcct ggggcggcag ctgaggaaga aagacgcagt gccccgaagc ccctgagctg 180

aaaaggggcca gaaaggggcc ggcatggcat ggcccaaact gcccgcaccc tggctgctgc 240

tctgcacctg gctcccagca gcataccagg cagctttatc cctgggccag gacccatcca 300

atgactgcaa cgacaaccag cgggaagttc gcatagtggc ccagcggcgg gggcagaatg 360

agcccgtgct gggggtagat taccggcagc gcaagatcac catccagaac cgagcagatc 420

tcgtgatcaa tgaagtgatg tggtgggacc atggagtgta ttactgcacc attgaggctc 480

caggggacac atcaggagac cccgataagg aagtaaagct catcgtccta cactggctga 540

cagtgatctt catcatcctg ggagccctcc tcctcctgct gctgattgga ctgtgctggt 600

gccagtgctg tcctcagtat tgctgctgct atatcngctg tnnctgctgt cctgcccact 660

gctgctgtcc tgaggaagcc ctggccccgc accgctacat gaagcaggcc caggccctag 720

gtcctcagat gatgggaaaa cccctgtact ggggggcgga caggagctcc caggtttcat 780

cttatccaat gcacccgctg ctgcagcgag atttgtcgct gccgtccagc ctcccgcaga 840

tgccaatgac ccagaccacc aatcagcctc ccatcgccaa tggtgtcctg gagtatttgg 900

agaaagaact gcggaacctc aacctggccc agcctctgcc ccctgacctc aaaggcagat 960

ttggccatcc ctgcagcatg ctgtcctccc tgggctctga ggtcgtggaa cgcacgaatca 1020

tccacctgcc cccactgatc agagacctgt catcctcaag gaggaccagt gactccctgc 1080

accagccagtg gctcaccccc attcccctca ggccctggca tctgaggggag ggggagaagcc 1140

accaccatta ccctgatttc caccaggagc tccaggaccg ggggccaaag tcttgggcat 1200

tggaaagaag ggagttggac ccatcgtgga gtggaaggca ccgtagctct aggctgaatg 1260

ggtcacccat acactggtca gacagggata gcctaagcga tgtcccctca tccagtgagg 1320

cacgctgggg gccgagccac cctcctttca ggagccgctg tcagggagag ccccgcaggc 1380

ctagcccccg ggagaggact gagaggcacg ggagacgacg caggcaccgc agctactctc 1440

ctcccttgcc ctccggcctc agttcctgga gctctgaaga ggacaaggag aggcagcccc 1500

agagctgggg ggcccacggc cgcggctcgc actcccaca ctggcccgag gagaagcgcc 1560

ctagctaccg ctcactggat atcactccag gcaagaatag caggaaaaaa gggagtgtgg 1620

agaggcgctc ggagaaagac agctctcata gtggaaggag tgtggtcatt tagtcatcaa 1680

gaacagaaca aattatgtgg ctacttctag gatcctgtgt gtcatcagca tcacctaggt 1740

ttccagctga cttgggaact gcaagtctga gtctaacagt ttttggctta gattctgaga 1800

atcaaataga agaattttaa atacaagagt ttgagatttgg gtatagtggc tcatacctgt 1860

aatcacagca ctttgggagg ctaagaatca cttgagacta ggagttcaag atcagcctgg 1920

gaaacatagt gagaccccgt ctctacaaaa aatataaaaa ttagttaggt gtggtggcat 1980

gcacttgtag tcccagctac tcaagaggct gaggcagaag gatcccttga gcccaggagt 2040

gcaaggctgc aatgagccag gatcccatga tcacacatct gtattccagc ctgggcaata 2100

gagcaagtcc ccattactaa aaaacccaaa aggccaaaaa acaaaaaagt tagagttcga 2160

ggaattacca actgtagttt tagccttggt tcatgctctc ttgcatattt atataatctc 2220

tgacttgtaa tggaccctga ctggaatgtg atccctcagg aacttagtag cctgagtctt 2280

tcagtagact acactgccca gaaccctggc cattctcaaa atgagaactt gggaatgttt 2340

aagaagaaat caaacatgtt tcaggaaaag gaaatctatg gagtattata gggacattcc 2400

catgggaatg tatcttcctc catggcatgt cttgagggtc ctttcttgtt aggagtttat 2460

cctgccagcc cataaatgga ctatttattg taagtgtaga aaatcacaga gaagcagttt 2520

tgcacccagcc ttattcctgt gccttgtttt cctcttgctc ttttttttacc tgtatatcta 2580

atttatattt tcatatatat tgtgtattga ttgaagtcac tttaaatcct tcttgggaat 2640

gacacagtat ataaataagg aagaaagaaa acatgccaag ctgagcatgc tgctccaaat 2700

aaatatctgc tttcata 2717

<210> 21

<211> 502

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 21

```
Met Ala Trp Pro Lys Leu Pro Ala Pro Trp Leu Leu Leu Cys Thr Trp
 1               5                  10                  15

Leu Pro Ala Gly Cys Leu Ser Leu Leu Val Thr Val Gln His Thr Glu
            20                  25                  30

Arg Tyr Val Thr Leu Phe Ala Ser Ile Ile Leu Lys Cys Asp Tyr Thr
        35                  40                  45

Thr Ser Ala Gln Leu Gln Asp Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser
    50                  55                  60

Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala
65                  70                  75                  80

Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln
                85                  90                  95

Arg Glu Val Arg Ile Val Ala Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val
            100                 105                 110

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

Asp Leu Val Ile Asn Glu Val Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr
    130                 135                 140

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

Val Lys Leu Ile Val Leu His Trp Leu Thr Val Ile Phe Ile Ile Leu
                165                 170                 175

Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Val Cys Trp Cys Gln Cys
            180                 185                 190

Cys Pro Gln Tyr Cys Cys Cys Tyr Ile Arg Cys Pro Cys Cys Pro Ala
        195                 200                 205
```

5

```
His Cys Cys Cys Pro Glu Glu Asp Leu Ser Leu Pro Ser Ser Leu Pro
    210                 215                 220

Gln Met Pro Met Thr Gln Thr Thr Asn Gln Pro Pro Ile Ala Asn Gly
225                 230                 235                 240

Val Leu Glu Tyr Leu Glu Lys Glu Leu Arg Asn Leu Asn Leu Ala Gln
                245                 250                 255

Pro Leu Pro Pro Asp Leu Lys Gly Arg Phe Gly His Pro Cys Ser Met
            260                 265                 270

Leu Ser Ser Leu Gly Ser Glu Val Val Glu Arg Arg Ile Ile His Leu
        275                 280                 285

Pro Pro Leu Ile Arg Asp Leu Ser Ser Ser Arg Arg Thr Ser Asp Ser
    290                 295                 300

Leu His Gln Gln Trp Leu Thr Pro Ile Pro Ser Arg Pro Trp Asp Leu
305                 310                 315                 320

Arg Glu Gly Arg Ser His His His Tyr Pro Asp Phe His Gln Glu Leu
                325                 330                 335

Gln Asp Arg Gly Pro Lys Ser Trp Ala Leu Glu Arg Arg Glu Leu Asp
            340                 345                 350

Pro Ser Trp Ser Gly Arg His Arg Ser Ser Arg Leu Asn Gly Ser Pro
        355                 360                 365

Ile His Trp Ser Asp Arg Asp Ser Leu Ser Asp Val Pro Ser Ser Ser
    370                 375                 380

Glu Ala Arg Trp Arg Pro Ser His Pro Pro Phe Arg Ser Arg Cys Gln
385                 390                 395                 400

Glu Arg Pro Arg Arg Pro Ser Pro Arg Glu Ser Thr Gln Arg His Gly
                405                 410                 415

Arg Arg Arg Arg His Arg Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Pro Ser Gly Leu
            420                 425                 430

Ser Ser Trp Ser Ser Glu Glu Asp Lys Glu Arg Gln Pro Gln Ser Trp
        435                 440                 445

Arg Ala His Arg Arg Gly Ser His Ser Pro His Trp Pro Glu Glu Lys
    450                 455                 460
```

```
Pro Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Asp Ile Thr Pro Gly Lys Asn Ser Arg
465                 470                 475                 480

Lys Lys Gly Ser Val Glu Arg Arg Ser Glu Lys Asp Ser Ser His Ser
                485                 490                 495

Gly Arg Ser Val Val Ile
            500
```

<210> 22

<211> 546

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 22

```
Met Ala Trp Pro Lys Leu Pro Ala Pro Trp Leu Leu Leu Cys Thr Trp
1               5                   10                  15

Leu Pro Ala Gly Cys Leu Ser Leu Leu Val Thr Val Gln His Thr Glu
            20                  25                  30

Arg Tyr Val Thr Leu Phe Ala Ser Ile Ile Leu Lys Cys Asp Tyr Thr
        35                  40                  45

Thr Ser Ala Gln Leu Gln Asp Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser
    50                  55                  60

Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala
65                  70                  75                  80

Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln
                85                  90                  95

Arg Glu Val Arg Ile Val Ala Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val
            100                 105                 110

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

Asp Leu Val Ile Asn Glu Val Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr
    130                 135                 140

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

Val Lys Leu Ile Val Leu His Trp Leu Thr Val Ile Phe Ile Ile Leu
```

```
                 165                 170                 175

Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Val Cys Trp Cys Gln Cys
            180                 185                 190

Cys Pro Gln Tyr Cys Cys Cys Tyr Ile Arg Cys Pro Cys Cys Pro Ala
        195                 200                 205

His Cys Cys Cys Pro Glu Glu Ala Leu Ala Arg His Arg Tyr Met Lys
    210                 215                 220

Gln Ala Gln Ala Leu Gly Pro Gln Met Met Gly Lys Pro Leu Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Ala Asp Arg Ser Ser Gln Val Ser Ser Tyr Pro Met His Pro Leu
                245                 250                 255

Leu Gln Arg Asp Leu Ser Leu Pro Ser Ser Leu Pro Gln Met Pro Met
            260                 265                 270

Thr Gln Thr Thr Asn Gln Pro Pro Ile Ala Asn Gly Val Leu Glu Tyr
        275                 280                 285

Leu Glu Lys Glu Leu Arg Asn Leu Asn Leu Ala Gln Pro Leu Pro Pro
    290                 295                 300

Asp Leu Lys Gly Arg Phe Gly His Pro Cys Ser Met Leu Ser Ser Leu
305                 310                 315                 320

Gly Ser Glu Val Val Glu Arg Arg Ile Ile His Leu Pro Pro Leu Ile
                325                 330                 335

Arg Asp Leu Ser Ser Ser Arg Arg Thr Ser Asp Ser Leu His Gln Gln
            340                 345                 350

Trp Leu Thr Pro Ile Pro Ser Arg Pro Trp Asp Leu Arg Glu Gly Arg
        355                 360                 365

Ser His His His Tyr Pro Asp Phe His Gln Glu Leu Gln Asp Arg Gly
    370                 375                 380

Pro Lys Ser Trp Ala Leu Glu Arg Arg Glu Leu Asp Pro Ser Trp Ser
385                 390                 395                 400

Gly Arg His Arg Ser Ser Arg Leu Asn Gly Ser Pro Ile His Trp Ser
                405                 410                 415
```

```
Asp Arg Asp Ser Leu Ser Asp Val Pro Ser Ser Ser Glu Ala Arg Trp
            420                 425                 430

Arg Pro Ser His Pro Pro Phe Arg Ser Arg Cys Gln Glu Arg Pro Arg
        435                 440                 445

Arg Pro Ser Pro Arg Glu Ser Thr Gln Arg His Gly Arg Arg Arg Arg
    450                 455                 460

His Arg Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Pro Ser Gly Leu Ser Ser Trp Ser
465                 470                 475                 480

Ser Glu Glu Asp Lys Glu Arg Gln Pro Gln Ser Trp Arg Ala His Arg
                485                 490                 495

Arg Gly Ser His Ser Pro His Trp Pro Glu Glu Lys Pro Pro Ser Tyr
            500                 505                 510

Arg Ser Leu Asp Ile Thr Pro Gly Lys Asn Ser Arg Lys Lys Gly Ser
        515                 520                 525

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

Val Ile
545
```

<210> 23

<211> 457

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 23

```
Met Ala Trp Pro Lys Leu Pro Ala Pro Trp Leu Leu Leu Cys Thr Trp
1               5                   10                  15

Leu Pro Ala Gly Cys Leu Ser Leu Leu Val Thr Val Gln His Thr Glu
            20                  25                  30

Arg Tyr Val Thr Leu Phe Ala Ser Ile Ile Leu Lys Cys Asp Tyr Thr
        35                  40                  45

Thr Ser Ala Gln Leu Gln Asp Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser
    50                  55                  60

Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala
65                  70                  75                  80
```

```
Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln
                85                  90                  95

Arg Glu Val Arg Ile Val Ala Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val
            100                 105                 110

Leu Gly Val Asp Tyr Arg Gln Arg Lys Ile Thr Ile Gln Asn Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Arg His Arg Tyr Met Lys Gln Ala Gln Ala Leu Gly Pro Gln Met
    130                 135                 140

Met Gly Lys Pro Leu Tyr Trp Gly Ala Asp Arg Ser Ser Gln Val Ser
145                 150                 155                 160

Ser Tyr Pro Met His Pro Leu Leu Gln Arg Asp Leu Ser Leu Pro Ser
                165                 170                 175

Ser Leu Pro Gln Met Pro Met Thr Gln Thr Thr Asn Gln Pro Pro Ile
            180                 185                 190

Ala Asn Gly Val Leu Glu Tyr Leu Glu Lys Glu Leu Arg Asn Leu Asn
        195                 200                 205

Leu Ala Gln Pro Leu Pro Pro Asp Leu Lys Gly Arg Phe Gly His Pro
    210                 215                 220

Cys Ser Met Leu Ser Ser Leu Gly Ser Glu Val Val Glu Arg Arg Ile
225                 230                 235                 240

Ile His Leu Pro Pro Leu Ile Arg Asp Leu Ser Ser Ser Arg Arg Thr
                245                 250                 255

Ser Asp Ser Leu His Gln Gln Trp Leu Thr Pro Ile Pro Ser Arg Pro
            260                 265                 270

Trp Asp Leu Arg Gln Gly Arg Ser His His His Tyr Pro Asp Phe His
        275                 280                 285

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

Glu Leu Asp Pro Ser Trp Ser Gly Arg His Arg Ser Ser Arg Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Ser Pro Ile His Trp Ser Asp Arg Asp Ser Leu Ser Asp Val Pro
                325                 330                 335
```

```
Ser Ser Ser Glu Ala Arg Trp Arg Pro Ser His Pro Pro Phe Arg Ser
            340                 345                 350

Arg Cys Gln Glu Arg Pro Arg Arg Pro Ser Pro Arg Glu Ser Thr Gln
        355                 360                 365

Arg His Gly Arg Arg Arg Arg His Arg Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Pro
    370                 375                 380

Ser Gly Leu Ser Ser Trp Ser Ser Glu Glu Asp Lys Glu Arg Gln Pro
385                 390                 395                 400

Gln Ser Trp Arg Ala His Arg Arg Gly Ser His Ser Pro His Trp Pro
                405                 410                 415

Glu Glu Lys Pro Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Asp Ile Thr Pro Gly Lys
            420                 425                 430

Asn Ser Arg Lys Lys Gly Ser Val Glu Arg Arg Ser Glu Lys Asp Ser
        435                 440                 445

Ser His Ser Gly Arg Ser Val Val Ile
    450                 455
```

<210> 24

<211> 489

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 24

```
Met Ala Trp Pro Lys Leu Pro Ala Pro Trp Leu Leu Leu Cys Thr Trp
1               5                   10                  15

Leu Pro Ala Ala Tyr Gln Ala Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser
            20                  25                  30

Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln Arg Glu Val Arg Ile Val Ala Gln Arg
        35                  40                  45

Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val Leu Gly Val Asp Tyr Arg Gln Arg Lys
    50                  55                  60

Ile Thr Ile Gln Asn Arg Ala Asp Leu Val Ile Asn Glu Val Met Trp
65                  70                  75                  80

Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Glu Ala Pro Gly Asp Thr
```

85 90 95

Ser Gly Asp Pro Asp Lys Glu Val Lys Leu Ile Val Leu His Trp Leu
100 105 110

Thr Val Ile Phe Ile Ile Leu Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile
115 120 125

Gly Val Cys Trp Cys Gln Cys Cys Pro Gln Tyr Cys Cys Cys Tyr Ile
130 135 140

Arg Cys Pro Cys Cys Pro Ala His Cys Cys Cys Pro Glu Glu Ala Leu
145 150 155 160

Ala Arg His Arg Tyr Met Lys Gln Ala Gln Ala Leu Gly Pro Gln Met
165 170 175

Met Gly Lys Pro Leu Tyr Trp Gly Ala Asp Arg Ser Ser Gln Val Ser
180 185 190

Ser Tyr Pro Met His Pro Leu Leu Gln Arg Asp Leu Ser Leu Pro Ser
195 200 205

Ser Leu Pro Gln Met Pro Met Thr Gln Thr Thr Asn Gln Pro Pro Ile
210 215 220

Ala Asn Gly Val Leu Glu Tyr Leu Glu Lys Glu Leu Arg Asn Leu Asn
225 230 235 240

Leu Ala Gln Pro Leu Pro Pro Asp Leu Lys Gly Arg Phe Gly His Pro
245 250 255

Cys Ser Met Leu Ser Ser Leu Gly Ser Glu Val Val Glu Arg Arg Ile
260 265 270

Ile His Leu Pro Pro Leu Ile Arg Asp Leu Ser Ser Ser Arg Arg Thr
275 280 285

Ser Asp Ser Leu His Gln Gln Trp Leu Thr Pro Ile Pro Ser Arg Pro
290 295 300

Trp Asp Leu Arg Glu Gly Arg Ser His His His Tyr Pro Asp Phe His
305 310 315 320

Gln Glu Leu Gln Asp Arg Gly Pro Lys Ser Trp Ala Leu Glu Arg Arg
325 330 335

```
Glu Leu Asp Pro Ser Trp Ser Gly Arg His Arg Ser Ser Arg Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Ser Pro Ile His Trp Ser Asp Arg Asp Ser Leu Ser Asp Val Pro
        355                 360                 365

Ser Ser Ser Glu Ala Arg Trp Arg Pro Ser His Pro Pro Phe Arg Ser
    370                 375                 380

Arg Cys Gln Glu Arg Pro Arg Arg Pro Ser Pro Arg Glu Ser Thr Gln
385                 390                 395                 400

Arg His Gly Arg Arg Arg Arg His Arg Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Pro
                405                 410                 415

Ser Gly Leu Ser Ser Trp Ser Ser Glu Glu Asp Lys Glu Arg Gln Pro
            420                 425                 430

Gln Ser Trp Arg Ala His Arg Arg Gly Ser His Ser Pro His Trp Pro
        435                 440                 445

Glu Glu Lys Pro Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Asp Ile Thr Pro Gly Lys
    450                 455                 460

Asn Ser Arg Lys Lys Gly Ser Val Glu Arg Arg Ser Glu Lys Asp Ser
465                 470                 475                 480

Ser His Ser Gly Arg Ser Val Val Ile
                485
```

<210> 25

<211> 2148

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 25

```
acctcactgc taatttcccc agcaaataaa ccagcagctg ctggtccaag ttaccactga     60

gaacagggca ctgcatgcat gggacagggt gctttcatgg agcccttcgg tgacacactt    120

ggggtatttc agtgcaaaat ataccttctt ctattgggtg cttgctgggg gctgaaggtg    180

acagtgccat cacatactgt ccatgggtgc agaggtcagg cctctacct accccgtccac    240

tatggcttcc aaactccagc atcagacatc cagatcatat ggctatttga gagaccccac    300

acaatgccca aatacttact gggctctgtg aatcagtctg tggttcctga cttggaatac    360

aaacacaagt tcaccatgat gccacccaat gcatctctgc ttatcaacca actgcagttc    420

cctgatgaag gcaattacat cgtgaaggtc aacattcagg gaaatgggaa tctatctgcc    480
```

agtcagaaga tacaagtcac ggttgatgat cctgtcacaa agccagtggt gcagattcat 540

cctcccctcg gggctgtgga gtatgtgggg aacatgaccc tgacatgcca tgtggaaggg 600

ggcactcggc tagcttacca atggctaaaa aatgggagac ctgtccacac cagctccacc 660

tactcctttt ctcccaaaaa caataccctt catattgctc cagtaaccaa ggaagacatt 720

gggaattaca gctgcctggt gaggaacctt gtcagtgaaa tggaaagtga tatcattatg 780

cccatcatat attatggacc ttatggactt caagtgaatt ctgataaagg gctaaaagta 840

ggggaagtgt ttactgttga ccttggagag gccatcctat ttgattgttc tgctgattct 900

catcccccca acacctactc ctggattagg aggactgaca atactacata tatcatttaag 960

catgggcctc gcttagaagt tgcatctgag aaagtagccc agaagacaat ggactatgtg 1020

tgctgtgctt acaacaacat aacccgcagg caagatgaaa ctcatttcac agttatcatc 1080

acttccgtag gactggagaa gcttgcacag aaaggaaaat catgtcacc tttagcaagt 1140

atgactggaa tatcactatt tttgattata tccatgtgtc ttctcttcct atggaaaaaa 1200

tatcaaccct acaaagttat aaaacagaaa ctagaaggca ggccagaaac agaatacagg 1260

aaagctcaaa catttcagg ccatgaagat gctctggatg acttcggaat atatgaattt 1320

gttgcttttc cagatgtttc tggtgtttac aggatcccaa gcaggtctgt tccagcctct 1380

gattgtgtat cggggcaaga tttgcacagt acagtgtatg aagttattca gcacatccct 1440

gcccagcagc aagaccatcc agagtgaact ttcatgggct aaacagtaca ttcgagtgaa 1500

attctgaaga aacattttaa ggaaaaacag tggaaaagta tattaatctg gaatcagtga 1560

agaaaccaag accaacacct cttactcatt attcctttac atgcagaata gaggcattta 1620

tgcaaattga actgcaggtt tttcagcata tacacaatgt cttgtgcaac agaaaaacat 1680

gttggggaaa tattcctcag tggagagtcg ttctcatgct gacggggaga acgaaagtga 1740

caggggtttc ctcgtaagtt ttgtatgaaa tatctctaca aacctcaatt agttctactc 1800

tacactttca ctatcatcaa cactgagact atcctgtctc acctacaaat gtggaaactt 1860

tacattgttc gatttttcag cagactttgt tttattaaat ttttattagt gttaagaatg 1920

ctaaatttat gtttcaattt tatttccaaa tttctatctt gttatttgta caacaaagta 1980

ataaggatgg ttgtcacaaa aacaaaacta tgccttctct ttttttttcaa tcaccagtag 2040

tatttttgag aagacttgtg aacacttaag gaaatgacta ttaaagtctt atttttattt 2100

ttttcaagga aagatggatt caaataaatt attctgtttt tgcttttta 2148

<210> 26

<211> 2135

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 26

gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac 60

ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagattgtga aatgtggctc aaggtcttca 120

caactttcct ttcctttgca acaggtgctt gctggggget gaaggtgaca gtgccatcac 180

acactgtcca tggcgtcaga ggtcaggccc tctacctacc cgtccactat ggcttccaca 240

ctccagnatc agacatccag atcatatggc tatttgaggag accccacaca atgcccaaat 300

atttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg ttcctgactt ggaatacuaa cacaagttca 360

ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcagttcuct gatgaaggca 420

attacatogt gaaggtcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaagatac 480

aagtcacggt tgatgatcct gtcacaaagc cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg 540

ctgtggagta tgtggggaac atgaccctga catgccatgt ggaaaggggc actcggctag 600

cttaccaatg gctaaaaaat gggagacctg tccaaccaag ctccacctac tcctttctc 660

cccaaaacaa laccettcat attgctccag taaccaagga agacattggg aattacagct 720

gcctggtgag gaaccctgtc agtgaaatgg aaagtgatat cattatgccc atcatatatt 780

atggaccata tggacttcaa gtgaattctg ataaagggct aaaagtaggg gaagtgttta 840

ctgttgacct tggagaggcc atcctattig attgttctgc tgattctcat ccccccaaca 900

aataactaag gattaggagg actgacaata ctaacatata cattaagaat gggcctaget 960

tagaagttgc atctgagaaa gtagcccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca 1020

acaacataac cggcaggcaa gatgaaactc atttcacact tatcatcact tccgtaggac 1080

tggagaaget tgcacagaaa ggaaaatcat tgtcaccttt agcaagtata actggaatat 1140

cactatttit gattatatcc atgtgtcttc tcttcctatg gaaaaaatat caaccctaca 1200

aagttataaa acagaaacta gaaggcaggc cagaaacaga atacaggaaa gctcaaacat 1260

tttcaggcca tgaagatgct ctggatgact tcggaatata tgaatttgtt gctttccag 1320

atgtttctgg tgtttccagg atccaaagca ggtctgttcc agcctctgat tgtgtatcgg 1380

ggcaagattt gcacagtaca gtgtatgaag ttattcagca catccctgcc cagcagcaag 1440

accatccaga gtgaactttc atgggctaaa cagtacattc gagtgaaatt ctgaagaaac 1500

attttaagga aaaacagtgg aaaagtatat taatctggaa tcagtgaaga aaccaagacc 1560

aacacctctt actcattatt cctttacatg cagaatagag gcatttatgc aaattgaact 1620

gcaggttttt cagcatatac acaatgtctt gtgcaacaga aaaacatgtt ggggaaatat 1680

tcctcagtgg agagtcgttc tcatgctgac ggggagaacg aaagtgacag gggtttcctc 1740

gtaagttttg tatgaaatat ctctacaaac ctcaattagt tctactctac actttcacta 1800

tcatcaacac tgagactatc ctgtctcacc tacaaatgtg gaaactttac attgttcgat 1860

ttttcagcag actttgtttt attaaatttt tattagtgtt aagaatgcta aatttatgtt 1920

tcaattttat ttccaaattt ctatcttgtt atttgtacaa caaagtaata aggatggttg 1980

tcacaaaaac aaaactatgc cttctctttt ttttcaatca ccagtagtat tttgagaaag 2040

acttgtgaac acttaaggaa atgactatta aagtcttatt tttatttttt tcaaggaaag 2100

atggattcaa ataaattatt ctgtttttgc tttta 2135

<210> 27

<211> 2109

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 27

acctcactgc taatttcctt agcaaatcaa ccagcagctg ctggtccaag ttaccactga 60

gaacagggca ctgcatgcat gggacaggat gattttatgg agccattcgg tgacacactt 120

ggggtctttc agtgcaaaat atacctcctt ctcttcggtg cttgctcggg gctgaaggtg 180

acagtgccat cacacactgt ccatggcgtc aggggtcagg ccctctacct accccgtccac 240

tatggcttcc acactccagc atcagacatc cagatcatat ggctatttga gagaccccac 300

acaatgccca aatacttact gggctctgtg aataagtctg tggttcctga cttggaatac 360

caccatcaagt ttactcatgat gtcacccaat gtatctttgc ttatcaaccc actgcagttc 420

cctgatgaag gcaattacat cgtgaaggtc aacattcagg gaaatggaac tctatctgcc 480

agtcagaaga tacaagtcac ggttgatgat cctgtcacaa agccagtggt gcagattcat 540

cctccctctg gggctgtgga gtatgtgggg aacatgaccc tgacatgcca tgtggaaggg 600

ggcactcggc tagcttacca atggctaaaa aatgggagac ctgtccacac cagctccacc 660

tactcctttt ctccccaaaa caataccctt catattgctc cagtaaccaa gcaagacatt 720

gggaattaca gctgcctggt gaggaaccct gtcagtgaaa tggaaagtga tatcattatg 780

cccatcatat attatggacc ttatggactt caagtgaatt ctgataaagg gctaaaagta 840

gtggaagtgt ttactgttga ccttgtgagag gccatcctat ttgattgttc tgctgattct 900

catcccccca acacctactc ctggattagg aggactgaca atactacata tatcattaag 960

catgggcctc gcttagaagt tgcatctgag aaagtagccc agaagacaat ggactatgtg 1020

tgctgtgctt acaacaacat aaccggcagg caagatgaaa ctcatttcac agttatcatc 1080

acttccgtag gactggagga gcttgccacg aaagggaaat cattgtcacc tttagccagt 1140

ataactggaa tatcactatt tttgattata tccatgtgtc ttctcttcct atggaaaaaa 1200

tatcaaccct acaaagttat aaaacagaaa ctagaaggca ggccagaaac agaatacagg 1260

aaagctcaaa catttcagg ccatgaagat gctctggatg acttcggaat atatgaattt 1320

gttgcttttc cagatgtttc tggtgtttcc aggatcccaa gcaggtctgt tccagcctct 1380

gattgtgtat cgggggcaaga tttgcacagt acagtgtatg aagttattca gcacatccct 1440

gcccagcagc aagaccatcc agagtgaact ttcatgggct aaacagtaca ttcgagtgaa 1500

attctgaaga aacatttttaa ggaaaaacag tggaaaagta tatttaatctg gaatcagtga 1560

agaaaccaag accaacacct cttactcatt attcctttac atgcagaata gaggcattta 1620

tgcaaattga actgcaggtt tttcagcata tacacaatgt cttgtgcaac agaaaaacat 1680

gttgggggaaa tattcctcag tgggagagtcg ttctcatgct gacgggggaga acgaaagtga 1740

cagggtttc ctcgtaagtt ttgtatgaaa tatctctaca aacctcaatt agttctactc 1800

tacactttca ctatcatcaa cactgagact atcctgtctc acctacaaat gtggaaactt 1860

tacattgttc gatttttcag cagactttgt tttattaaat ttttattagt gttaagaatg 1920

ctaaatttat gtttcaattt tatttccaaa ttttatattt gttatttgta caacaaagta 1980

ataagggatgg ttgtcacaaa aacaaaacta tgccttctct ttttttttcaa tcaccagtag 2040

tatttttgag aagacttgtg aacacttaag gaaatgacta ttaaagtctt attttattt 2100

ttttcaagg 2109

<210> 28

<211> 2110

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 28

gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac 60

ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagatttgtga aatgtggcta aaggtcttca 120

caactttcct ttcctttgca acagggtgctt gctcgggggct gaagggtgaca gtgccatcac 180

acactgtcca tggcgtcagg ggtcaggccc tctacctacc cgtcccactat ggcttcccca 240

ctccagcatc agacatccag atcatatggc tatttgagag acccccacaca atgcccaaat 300

acttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg ttcctgactt ggaataccaa cacaagttca 360

ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcagttccct gatgaaggca 420

attacatcgt gaagctcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaagatac 480

aagtcacggt tgatgatcct gtcacaaagc cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg 540

ctgtggagta tgtgggggaac atgacccctga catgccatgt ggaagggggc actcggctag 600

cttaccaatg gctaaaaaat gggagacctg tccacaccag ctccacctac tcctttctc 660

cccaaaacaa taccccttcat attgctccag taacccaagga agacattggg aattacagct 720

gcctggtgag gaacccctgtc agtgaaatgg aaagtgatat cattatgccc atcatatatt 780

atggaccttа tggacttcaa gtgaattctg atаaagggct aaaagtaggg gaagtgttta 840

ctgttgacct tggagaggcc atcctatttg attgttctgc tgattctcat ccccccaaca 900

cctactcctg gattaggagg actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcctgctt 960

tagaagttgc atctgagaaa gtagcccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca 1020

acaacataac cggcaggcaa gatgaaactc atttcacagt tatcatcact tccgtaggac 1080

tggagaaagt tgcacagaaa ggaaaaatcat tgtcaccttt agcaagtata actggaatat 1140

cactatttit gattatatcc atgtgtcttc tcttcctatg gaaaaaatat caaccctaca 1200

aaggccagaa acagaatatc ggaaagctca aacatttica ggccatgaag atgctctgga 1260

tgacttcgga atatatgaat ttgttgcttt tccagatgtt tctggtgttt ccaggatccc 1320

aagcaggtct gttccagcct ctgattgtgt atcgggggcaa gatttgcaca gtacagtgta 1380

tgaagttatt cagcacatcc ctgcccagca gcaagaccat ccagagtgaa ctttcatggg 1440

ctaaacagta cattcgagtg aaattctgaa gaaacatttt aaggaaaaac agtggaaaag 1500

tatattaatc tggaatcagt gaagaaacca agaccaacac ctcttactca ttattccttt 1560

acatgcagaa tagaggcatt tatgcaaatt gaactgcagg tttttcagca tatacacaat 1620

gtcttgtgca acagaaaaac atgttgggga aatatttcta agtggagagt cgttctcatg 1680

ctgaccgggg gaacgaaagt gacagggggtt tcctcgtaag ttttgtatga aatatctcta 1740

caaacctcaa ttagttctac tctacacttt cactatcatc aacactgaga ctatcctgtc 1800

tcacctacaa atgtggaaac tttacattgt tagatttttc agcagacttt gttttattaa 1860

attttatta gtgttaagaa tgctaaattt atgtttcaat tttatttcca aatttctatc 1920

ttgttatttg tacaacaaag tcatacggat ggttgtcacc aaaacaaaac tatgccttct 1980

ctttttttc aatcaccagt agtatttttg agaagacttg tgaacactta aggaaatgac 2040

tattaaagtc ttatttttat ttttttcaag gaaagatgga ttcaaatcaa ttattctgtt 2100

tttgctttta 2110

<210> 29

<211> 2189

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 29

gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac 60

ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagattgtga aatgtggctc aaggtcttca 120

caactttcct ttcctttgca acaggtgctt gctcgggggt gcaggtgaca gtgccatcac 180

acactgtcca tggcgtcaga ggtcaggccc tctacctacc cgtccactat ggcttccaca 240

ctccagcatc agacatccag atcatatggc tatttgagag acccccacca atgcccaaat 300

```
acttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg ttcctgactt ggaataccaa cacaagttca    360
ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcaqttccct gatgaaqqca    420
attacatcgt gaaggtcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaacgtag    480
aagtcacggt tgatgatcct gtcacaaagc cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg    540
ctgtggagta tgtgggcaac atgacgctga catgccatgt ggaaggggga actcggctag    600
cttactaatg gctaaaaaat gggagacctg tccacaccag ctccacctac tccttttctc    660
cccaaaacaa tacccttcat attgctccag taaccaagga agacattggg aattacagct    720
gcctggtgag gaaccctgtc agtgaaatgg aaagtgatat cattatgccc atcatatatt    780
atggacctta tggacttcaa gtgaattctg ataaagggct aaaagtaggg gaagtgttta    840
ctgttgacct tggaagcccc atcctatttg attgttctgc tgattctcat ccccccaaca    900
cctactcctg gattaggagg actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcatggct    960
tagaagttgc atctgagaaa gtagcccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca   1020
acaacataac cggcaggcaa gatgaaactc atttcacagt tatcatcact tccgtaggac   1080
tggagaagct tgccagaaaa ggaaaatcat tgtccacttt agcaagtata actggaatat   1140
cactattttt gattatatcc atgtgtcttc tcttcctatg gaaaaaatat caaccctaca   1200
aagttataaa acagaaacta gaaggcaggc cagaaacaga atacaggaaa gctcaaacat   1260
tttcaggcca tgaagatgct ctggatgact tcggaatata tgaattttgt gctttccag    1320
atgtttctgg tgttttcagg gttggtttcc ctagtggctg attaccggag aagtagaatt   1380
ctgcttcacc agagatccca agcaggtctg ttccagccta tgattgtgta tcggggcaag   1440
attgcacag tacagtgtat gaaggtaatc agcacatccc tgcccagcag caagaccata    1500
cagagtgaac tttcatgggc taaacagtac attcgagtga aattctgaag aaacatttta   1560
aggaaaaaca gtggaaaagt atattaatct ggaatcagtg aagaaaccaa gaccaacacc   1620
tcttactcat tattcatttt catgcagaat agaggcattt atgcaaattg aactgcaggt   1680
ttttcagcat atacacaatg tcttgtgcca cagaaaaaca tgttgggggg atatttcctc   1740
gtggagagtc gttctcatgc tgacggggag aacgaaagtg acaggggttt cctcgtaagt   1800
tttgtatgaa atatcttcac aaacctcaat tagttctact ctacacttta actatcatca   1860
acactgagac tatcctgtct cacctacaaa tgtggaaact ttacattgtt cgatttttca   1920
gcagacttig tttiatiaaa tiitiattag tgttaagaat gctaaatita tgtttcaatt   1980
ttatttccaa atttctatct tgttatttgt acaacaaagt aatagggatg gttgtcacaa   2040
aaacaaaact atgccttctc ttttttttca atcaccagta gtatttttga gaagacttgt   2100
gaacacttaa ggaaatgact attaaagtct tatttttatt ttttcaaggy aaagatggat   2160
tcaaatgagt tattctgttt ttgctttta                                    2189
```

<210> 30

<211> 2191

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 30

gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac 60

ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagattgtga aatgtggctc aaggtcttca 120

caacttccct ttcctttgca acagggtgct ggtcggggct gaaggtgaca gtgccatcac 180

acactgtcca tggcgtcaga ggtcaggccc tctacctacc cgtccactat ggcttccaca 240

ctccagcatc agacatccag atcatatggc tatttgagag accccacaca atgcccaaat 300

acttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg ttcctgactt ggaatacaaa cacaagttca 360

ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcagttccct gatgaaggca 420

attacatcgt gaaggtcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaagatac 480

aagtcacggt tgatgatcct gtcacaaaga cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg 540

ctgtggagta tgtggggaac atgacccctg catgccatgt ggaaggtggc actcggctag 600

cttaccaatg gctaaaaaat gggagacctg tccacaccag ctccacctac tcctttctc 660

cccaaaacaa taccttcat attgctccag taaccaagga agacattggg aattacagct 720

gcctggtgag gaaccctgtc agtgaaatgg aaagtgatat cattatgccc atcatatatt 780

atggacctta tggacttcca gtgaattctg atcaaggggt gaagtaggg gaagtgttta 840

ctgttgacct tggaggaggc atcctatttg attgttctgc tgattctcat ccccccaaca 900

cctactcctg gattaggagg actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcctcgct 960

tagaagttgc atctgagaaa gtagccccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca 1020

acaacataac cggcaggcaa gatgaaactc atttcacagt tatcatcact tccgtaggac 1080

tggagaagct tgcacagaaa ggaaaatcat tgtcaccttt agcaagtata actggaatat 1140

cactatttct gattatatcc atgtgtcttc tattcctatg gaaaaaatat caaccctaca 1200

aagttataaa acagaaacta gaaggcaggc cagaaacaga atacaggaaa gctcaaacat 1260

tttcaggcca tgaagatgct ctggatgact tcggaatata tgaatttgtt gcttttccag 1320

atgtttctgg tgtttccagg gttggttttc ctagtggctg attaacngag aagtagaatt 1380

ctgcttcacc agaggtatcc caagcaggtc tgttccagcc tctgattgtg tatcggggca 1440

agatttgcac agtacagtgt atgaagttat tcagcacatc cctgcccagc agcaagacca 1500

tccagagtga actttcatgg gctaaacagt acattcgagt gaaattctga agaaacattt 1560

taaggaaaaa cagtggaaaa gtatattaat ctggaatcag tgaagaaacc aagaccaaca 1620

```
cctcttactc attattcctt tacatgcaga atagaggcat ttatgcaaat tgaactgcag   1680
gttttcagc atatacacaa tgtcttgtgc aacagaaaaa catgttgggg aaatattcct   1740
cagtggagag tcgttctcat gctgacgggg agaacgaaag tgacaggggt ttcctcgtaa   1800
gttttgtatg aaatatctct acaaaacctca attagttcta ctctaaactt tcactatcat   1860
caacactgag actatcctgt ctcacctaca aatgtgggaa ctttacattg ttcgatcttt   1920
cagcagactt tgttttatta aatttttatt agtgttaaga atgctaaatt tatgtttcaa   1980
ttttatttcc aaatttctat cttgttattt gtacaacaaa gtaatagga tggttgtcac   2040
aaaaacaaaa ctatgccttc tcttttcttt caatcaccag tagtatcttt gagaagactt   2100
gtgaacactt aaggaaatga ctattaaagt cttatttta ttcttttcaa ggaaagatgg   2160
attcaaataa attattctgt ttttgctttt a                                 2191
```

<210> 31

<211> 2229

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 31

```
gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac     60
ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagattgtga aatgtggctc aaggtcttca    120
caacttcct ttccttgca acaggtgctt gctcggggct gaaggtgaca gtgccatcac     180
acactgtcca tggcgtcaga ggtcaggccc tctacctacc cgtccactat ggcttccaca    240
ctccagcatc agacatccag atcatatggc tatttgagag accccacaca atgccccaat    300
acttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg ttcctgactt ggaatacaaa cacaagttca    360
ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcagttccct gatgaaggca    420
attacatcgt gaaggtcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaagatac    480
aagtcacggt tgatgatcct gtcacaaagc cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg    540
ctgtggagta tgtggggaac atgacctga catgccatgt ggaaggggga actcggctag    600
cttaccaatg gctaaaaaat gggagacctg tccacaccag ctccacctac tcctttctc     660
cccaaaacaa taccattcat attgctccag taaccaagga agacattggg aattacagct    720
gcctggtgag gaacctgtc agtgaaatgg aeagtgatat cattatgccc atcatatatt    780
atggaccta tggacttcaa gtgaattctg ataaagggct aaaagtaggg gaagtgttta    840
ctgttgacct tggagaggcc atcctatttg attgttctgc tgattctcat ccccccaaca    900
cctactcctg gattaggagg actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcctcgct    960
tagaagttgc atctgagaaa gtagcccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca   1020
acaacataac cggcaggcaa gatgaaactc atttcacagt tatcatcact tccgtaggac   1080
```

tggagaagct tgcacagaaa ggaaaatcat tgtcaccttt agcaagtata actggaatat 1140

cactattttt gattatatca atgtgtcttc tcttcctatg gaaaaaatat caaccctaca 1200

aagttctaaa acagaaacta gaaggcaggt aatgcatctg tttctatgaa aatagttgtt 1260

ttccttagat gcttattcct caattattat ccctgacaaa aatacctatt ttgtcttttc 1320

aggccagaaa cagaatacag gaaagctcaa acattttcag gccatgaaga tgctctggat 1380

gacttcggaa tatatgaatt tgttgctttt ccagatgttt ctggtgttct caggatccca 1440

agcaggtctg ttccagcctc tgattgtgta tcggggcaag atttgcacag tacagtgtat 1500

gaagttattc agcacatccc tgcccagcag caagaccatc cagagtgaac tttcatgggc 1560

taaacagtac attcgagtga aattctgaag aaacatttta aggaaaaaca gtggaaaagt 1620

atattaatct ggaatcagtg aagaaaccaa gaccaacacc tcttactcat tattccttta 1680

catgcagaat agaggcattt atgcaaattg aactgcaggt ttttcagcat atacacaatg 1740

tcttgtgcaa cagaaaaaca tgttgggggaa atattcctca gtggagagtc gttctcatgc 1800

tgacgggggag aacgaaagtg acagggggttt cctcgtaagt tttgtatgaa atatctctac 1860

aaacctcaat tagttctact ctacactttc actatcatca acactgagac tatcctgtct 1920

cacctacaaa tgtggaaact ttacattgtt cgatttttca gcagactttg ttttattaaa 1980

tttttattag tgttaagaat gctaaatttta tgtttcaatt ttatttccaa atttctatct 2040

tgttatttgt acaacaaagt aataaggatg gttgtcacaa aaacaaaact atgccttctc 2100

tttttttca atcaccagta gtatttttga gaagacttgt gaacacttaa ggaaatgact 2160

attaaagtct tatttttatt ttttcaagg aaagatggat tcaaataaat tattctgttt 2220

ttgctttta 2229

<210> 32

<211> 2229

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 32

gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac 60

ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagattgtga aatgtggctc aaggtcttca 120

caacttttct ttcctttgca acaggtgctt ggtcgggggct gaaggtgaca gtgccatcac 180

acactgtcca tggcgtcaga ggtcaggccc tctacctacc cgtccactat ggcttccaca 240

ctccagcatc agacatccag atcatatggc tatttgagag acccacacca atgcccaaat 300

acttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg ttcctgactt ggaataccaa cacaagttca 360

ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcagttccct gatgaaggca 420

attacatcgt gaaggtcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaaggtac 480

aagtcacggt tgatgatcct gtcacaaagc cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg 540

ctgtggagta tgtgggggac atgaccctga catgccatgt gggaaggggc actcggctag 600

cttaccaatg gctaaaaaat gggagacctg tccacaccag ctccacctac tcctttctc 660

ccaaaaacaa tacccttcat attgctccag taacccaggg agacattggg aattacagct 720

gcctggtgag gaaccctgtc agtgaaatgg aaagtgatat cattatgccc atcatatatt 780

atggaccttg tggacttcaa gtgaattctg ataaagggct aaaagtaggg gaagtgttta 840

ctgttgaact tggagaggcc atcctatttg attgttctgc tgattctcat cccccaaca 900

cctactcctg gattagggag actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcctcgct 960

tagaagttgc atctgaggaa gtagcccagg agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca 1020

atcaacataac cggcagggaa gatgaaactc atttcacagt tatcatcact tcagtagggc 1080

tggagaaget tgcacaggaa ggaaaatcat tgtcaccttt agcaagtata actggaatat 1140

cactatttct gattatatcc atgtgtcttc tcttcctatg gaaaaaatat caaacctaga 1200

aagttataaa acagaaacta gaagggcagge cagaaacaga atacaggaaa gctcaaacat 1260

tttcaggcca tgaagatgct ctggatgact tcggaatata tgaatttgtt gcttttccag 1320

atgtttctgg tgtttccagg gttggttttc ctagtggctg attaaccgag aagtagaatt 1380

ctgcttcacc agaggtgtaa aaagcatttg tttaagcact gggcagtgtg gtcaaatggc 1440

tgcatttacc attactgcat taagcagtgt tgacttacta cgtaatgaat ggcattgcca 1500

gatttgggaa gctaaagcat cttacttcgc ctttataagt aaagctaaca caaataagga 1560

agttatgcta attcataaat agtctttacc tggtaatctc agtgaagaga gaactaacta 1620

ggttgaaagt caagagaact gaataaacaa gctgggcgtg gtggctcaca tctgtattcc 1680

tagggctttg ggaggctgag atggaaagat cacttgagcc caggagtttg agatcagcct 1740

gggcaaagac cccatcccaa caaatattta aaaattagcc aagcatggtt atgcatgcct 1800

ctggtcccag cttcttggga gaccgaggca ggaggatcat tgagcccagg agttcaaggc 1860

tacagtgagc cgtgatcaca ctaccgcact ccagcctggg cagcagagta agaccctgtc 1920

tcaaataaat aaatactgaa taaacagcgg atcaggagac cctaatttaa gttcattctgc 1980

atcacttggg tgactgcaac ccatcacttt actaaactct ctctgttcct cagttttccc 2040

tttattgccc cctcatatct tttgacaaca ttgcaaagac aattgatcac acccttgaag 2100

atacctcatg cttcaggagg aagttaccat atagggcccaa agtatgcaag tatacatctt 2160

tattattgcc ctaaaggtgc atgagatggc aaagcagctt tcatatagtt gaagtcattt 2220

cagtccgga 2229

<210> 33

<211> 2323

<212> **DNA**

<213> Homo Sapiens

<400> 33

gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac 60

ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagattgtga aatgtggctc aaggtcttca 120

caactttcct ttcctttgca acaggtgctt gctcgggggt gaaggtgaca gtgccatcac 180

acactgtcca tggcgtcaga ggtcaggccc tctacctacc cgtccactat ggcttccaca 240

ctccagcatc agacatccag atcatatggc tatttgagag acccaacaca atgcccaaat 300

acttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg ttcctgactt ggaataccaa cacaagttca 360

ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcagttccct gatgaaggca 420

attacatcgt gaaggtcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaagatac 480

aagtcacggt tgatgatcct gtcacaaagc cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg 540

ctgtggagta tgtggggaac atgaccctga catgccatgt ggaaggggga actcggctag 600

cttaccaatg gctaaaaaat gggagacctg tccacaccag ctccacctac tccttttctc 660

cccaaacaaa taccctttat attgctccag taacccaagga agacattggg aattacagct 720

gcctggtgag gaaccctgtc agtgaaatgg aaagtgatat cattatgccc atcatatatt 780

atggaccttg tggacttcaa gtgaattctg atcaaagggct aaaagtaggg gaagtgttta 840

ctgttgaccc tggagaggcc atcctatttg attgttctgc tgattctcat ccccccaaca 900

cctactcctg gattaggagg actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcctcgct 960

tagaagttgc atctgagaaa gtagcccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca 1020

acaacataac cggcaggcaa gatgaaacta atttcacagt tatcatcact tccgtaggac 1080

tggagaagct tgcacagaaa ggaaaatcat tgtcaccttt agcaagtata actggaatat 1140

cactattttt gattatatcc atgtgtcttc tcttcctatg gaaaaaatat caacccttaca 1200

aagttataaa acagaaacta gaaggcaggt aatgcatctg tttctatgaa aatagttgtt 1260

ttccttagat gcttattcct caattattat ccctgacaaa aatacctatt ttgtctttta 1320

aggccaqaaa cagaatacag gaaagctcaa acattttcag gccatgaaga tgctctggat 1380

gacttcggaa tatatgaatt tgttgctttt ccagatgttt ctggtgtttc cagggttggt 1440

tttctagtg gctgattaac cgagaagtag aatttctgctt caccagaggt gtaaaaagca 1500

tttgtttaag cactgggcag tgtggtcaaa tggctgcatt acccattact gcattaagca 1560

gtgttgactt actccgtaat gaatggcatt gccagatttg ggaagctaaa gcatcttact 1620

tggcttttat aagtaaagct aacacaaata aggaagttat gctaatttcat aaatagtctt 1680

tacctggtaa tctcagtgaa gagagaacta actaggttga aagtcaagag aactgaataa 1740

acaagctggg cgtggtggct cacatctgta ttcctagggc tttgggaggc tgaggtggaa 1800

agatcacttg agcccaggag tttgagatca gcctgggcaa agaccccatc ccaacaaata 1860

tttaaaaatt agccaagcat ggttatgcat gcctctggtc ccagcttctt gggagactga 1920

ggcaggagga tcattgagcc caggagttca aggctacagt gagccgtgat cacactaccg 1980

cactccagcc tgggcagcag agtaagaccc tgtctcaaaa aaataaatac tgaataaaca 2040

gcggatcagg agaccctaat ttaagtcatt ctgcatcact tgggtgactg caacccatca 2100

ctttactaaa ctctctctgt tcctcagttt tcccttttatt gccccctcat atctttgac 2160

aacattgcaa agacaattga tcacaccctt gaagatacct catgcttcag gaggaagtta 2220

ccatataggc ccaaagtatg caagtataca tctttattat tgccctaaag gtgcatgaga 2280

tggcaaaggg gctttcatat agttgaagtc atttcagtcc gga 2323

<210> 34

<211> 1578

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 34

gtaaccagta ctagaatagt cagtacctag aagccactct tctttgaaaa ggattatcac 60

ctgatcaggt tctctctgca tttgcccctt tagattgtga aatgtggctc aaggtcttca 120

caactttcct ttcctttgca acaggtgctt gctcgggggt gaaggtgaca gtgccatcac 180

acactgtcca tggcgtcaga ggtcaggccc tctaccctacc cgtccactat ggcttccaca 240

ctccagcatc agacatccag atcatatggc tatttgagag accccacaca atgcccaaat 300

acttactggg ctctgtgaat aagtctgtgg tttctgactt ggaataccaa cacaagttca 360

ccatgatgcc acccaatgca tctctgctta tcaacccact gcagttccct gatgaaggca 420

attacatcgt gaaggtcaac attcagggaa atggaactct atctgccagt cagaagatac 480

aagtcacggt tgatgatcct gttacaaaag cagtggtgca gattcatcct ccctctgggg 540

ctgtggagta tgtggggaac atgaccctga catgccatgt ggaaggggga actcggctag 600

cttaccaatg gctaaaaaat gggagacctg tccacaccag ctccacctac tcctttctcc 660

cccaaaacaa taccctcat attgctccag taaccaagga agacattggg aattacagct 720

gcctggtgag gaaccctgtc agtgaaatgg aaagtgatat cattatgccc atcatatatt 780

atggacctta tggacttcaa gtgaatttcg ataaagggct aaaagtaggg gaagtgttta 840

ctgttgacct tgggagaggc atcctatttg attgttctgc tgattctcat cccccaaca 900

actantcctg gattaggagg actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcctcgct 960

tagaagttgc atctgagaaa gtagcccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca 1020

acaacataac cggcaggcaa gatgaaactc atttcacagt tatcatcact tccgtaggac 1080

tggagaagct tgcacagaaa ggaaaatcat tgtcaccttt agcaagtata actggaatat 1140

cactatttt gattatatcc atgtgtcttc tcttcctatg gaaaaaatat caaccctaca 1200

aagttataaa acagaaacta gaaggcaggc cagaaacaga atacaggaaa gctcaaacat 1260

tttcaggttt catgctggca gctccatccc aaagagaaga ggaaaaggaag atttggcagg 1320

ggccaggatt gctatttgt cccactgtta acctcattta tcatcaatat tgactgtacc 1380

gacttattat aagttaacaa agttttggct caggccacaa aatcacaggg agccaagttt 1440

cagttttatt tcccctcatg tcaccttagg aaaattattt ttcttaaccg caacttcctc 1500

ttctatctaa tagggataaa aacttcccac ttaaggttgc tatgaggatt aaataaaatg 1560

atataggtgg agtgcctg 1578

<210> 35

<211> 462

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 35

Met Gly Gln Asp Ala Phe Met Glu Pro Phe Gly Asp Thr Leu Gly Val
1 5 10 15

Phe Gln Cys Lys Ile Tyr Leu Leu Leu Phe Gly Ala Cys Ser Gly Leu
20 25 30

Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val Arg Gly Gln Ala
35 40 45

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

Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met Pro Lys Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu Glu Tyr Gln His
85 90 95

Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Asn Pro Leu
100 105 110

Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val Asn Ile Gln Gly
115 120 125

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

```
Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro Ser Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val Glu Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro Val His Thr Ser
            180                 185                 190

Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu His Ile Ala Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro
    210                 215                 220

Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile Ile Tyr Tyr Gly
225                 230                 235                 240

Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu Lys Val Gly Glu
                245                 250                 255

Val Phe Thr Val Asp Leu Gly Glu Ala Ile Leu Phe Asp Cys Ser Ala
            260                 265                 270

Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg Arg Thr Asp Asn
        275                 280                 285

Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu Val Ala Ser Glu
    290                 295                 300

Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys Ala Tyr Asn Asn
305                 310                 315                 320

Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val Ile Ile Thr Ser
                325                 330                 335

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

Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile Ser Met Cys Leu
        355                 360                 365

Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val Ile Lys Gln Lys
    370                 375                 380

Leu Glu Gly Arg Pro Glu Thr Glu Tyr Arg Lys Ala Gln Thr Phe Ser
```

385 390 395 400

Gly His Glu Asp Ala Leu Asp Asp Phe Gly Ile Tyr Glu Phe Val Ala
405 410 415

Phe Pro Asp Val Ser Gly Val Ser Arg Ile Pro Ser Arg Ser Val Pro
420 425 430

Ala Ser Asp Cys Val Ser Gly Gln Asp Leu His Ser Thr Val Tyr Glu
435 440 445

Val Ile Gln His Ile Pro Ala Gln Gln Gln Asp His Pro Glu
450 455 460

<210> 36

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 36

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
20 25 30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
35 40 45

Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
50 55 60

Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65 70 75 80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
100 105 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
115 120 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
130 135 140

```
Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145                 150                 155                 160

Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205

Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285

Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300

Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320

Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
                325                 330                 335

Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
            340                 345                 350

Ser Met Cys Leu Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val
        355                 360                 365

Ile Lys Gln Lys Leu Glu Gly Arg Pro Glu Thr Glu Tyr Arg Lys Ala
    370                 375                 380

Gln Thr Phe Ser Gly His Glu Asp Ala Leu Asp Asp Phe Gly Ile Tyr
385                 390                 395                 400
```

```
Glu Phe Val Ala Phe Pro Asp Val Ser Gly Val Ser Arg Ile Pro Ser
                405                 410                 415

Arg Ser Val Pro Ala Ser Asp Cys Val Ser Gly Gln Asp Leu His Ser
            420                 425                 430

Thr Val Tyr Glu Val Ile Gln His Ile Pro Ala Gln Gln Gln Asp His
        435                 440                 445

Pro Glu
    450
```

<210> 37

<211> 455

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 37

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
            20                  25                  30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
        35                  40                  45

Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
    50                  55                  60

Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
                85                  90                  95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
            100                 105                 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
        115                 120                 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145                 150                 155                 160
```

```
Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205

Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285

Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300

Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320

Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
                325                 330                 335

Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
            340                 345                 350

Ser Met Cys Leu Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Gly
        355                 360                 365

Gln Lys Gln Asn Thr Gly Lys Leu Lys His Phe Gln Ala Met Lys Met
    370                 375                 380

Leu Trp Met Thr Ser Glu Tyr Met Asn Leu Leu Leu Phe Gln Met Phe
385                 390                 395                 400

Leu Val Phe Pro Gly Ser Gln Ala Gly Leu Phe Gln Pro Leu Ile Val
```

405 410 415

Tyr Arg Gly Lys Ile Cys Thr Val Gln Cys Met Lys Leu Phe Ser Thr
420 425 430

Ser Leu Pro Ser Ser Lys Thr Ile Gln Ser Glu Leu Ser Trp Ala Lys
435 440 445

Gln Tyr Ile Arg Val Lys Phe
450 455

<210> 38

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 38

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
20 25 30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
35 40 45

Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
50 55 60

Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65 70 75 80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
100 105 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
115 120 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
130 135 140

Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145 150 155 160

```
Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205

Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285

Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300

Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320

Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
                325                 330                 335

Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
            340                 345                 350

Ser Met Cys Leu Leu Phe Ile Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val
        355                 360                 365

Ile Lys Gln Lys Leu Glu Gly Arg Pro Glu Thr Glu Tyr Arg Lys Ala
    370                 375                 380

Gln Thr Phe Ser Gly His Glu Asp Ala Leu Asp Asp Phe Gly Ile Tyr
385                 390                 395                 400

Glu Phe Val Ala Phe Pro Asp Val Ser Gly Val Ser Arg Val Gly Phe
                405                 410                 415

Pro Ser Gly
```

<210> 39

<211> 376

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 39

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
            20                  25                  30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
        35                  40                  45

Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
    50                  55                  60

Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
                85                  90                  95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
            100                 105                 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
        115                 120                 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145                 150                 155                 160

Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205
```

```
Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285

Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300

Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320

Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
                325                 330                 335

Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
            340                 345                 350

Ser Met Cys Leu Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val
        355                 360                 365

Ile Lys Gln Lys Leu Glu Gly Arg
    370                 375
```

<210> 40

<211> 423

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 40

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
            20                  25                  30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
```

```
        35                  40                  45

Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
    50                  55                  60

Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
                85                  90                  95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
            100                 105                 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
        115                 120                 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145                 150                 155                 160

Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205

Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285
```

```
Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300

Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320

Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
                325                 330                 335

Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
            340                 345                 350

Ser Met Cys Leu Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val
        355                 360                 365

Ile Lys Gln Lys Leu Glu Gly Arg Pro Glu Thr Glu Tyr Arg Lys Ala
    370                 375                 380

Gln Thr Phe Ser Gly Phe Met Leu Ala Ala Pro Ser Gln Arg Glu Glu
385                 390                 395                 400

Glu Lys Lys Ile Trp Gln Gly Pro Gly Leu Leu Leu Cys Pro His Cys
                405                 410                 415

Asn Pro His Tyr His Gln Tyr
            420
```

<210> 41

<211> 1520

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 41

```
atgaggcctc tgcccagcgg gaggaggaag acccgaggca tatccctagg actcttcgcc     60
ctctgcctgg ccgcagcccg ctgtctgcag agtcagggtg tgtccctata cattcctcag    120
gccaccatca atgccactgt caaagaagac atcctgctct cagttgagta ctcctgtcat    180
ggagtgccca caatgaatg gacatattca tccaattggg gaacgcagaa gatcgtggag    240
tggaaaccag ggactcaggc caacatctct caaagccaca aggacagagt ctgcaccttt    300
gacaacggct ccatccagct cttcagcgtg ggagtgaggg attccggcta ctatgtcatc    360
accgtgacgg agcgcctggg gagcagccag tttgggaacc tgtgtgtgca cgtctctgag    420
atcctctatg aagacctgca ctttgtcgct gtcatccttg ctttttcgc tgctgtggcc    480
gcagtattaa tcagcctcat gtgggtttgt aataagtgtg catataaatt tcagaggaag    540
agaagacaca aactcaaaga aagcacaact gaggagattg agctggaaga tgttgagtgt    600
```

tagccaaggc tgggcctgac tgcattccta cctcaagagg aaaccattct ccaacaaaaa 660
gagcaagcac agctattata cccattgtgt gtggtcctgt tgcagcccgc tcctaacagg 720
acagtgggag attaacaaca ttgactgcat ggagttgagg actgtgggtg ggacaaagct 780
agtattagga ctcgcgctaa gttcaaggag aagagtgatt gaggctttga accaggagct 840
tcgcttggct gcagcatcag ggcccgtgctg acacataacc aatggcagtc ggaggaacca 900
ggctctgggc caggacagtt tccagtgctg tgaagaaacg aggtgagcag tatccaaggg 960
gctcaaggat aatctgctga tttctttctc gtctttcaca cagagaggcc accagcagga 1020
aagcagtggg agttgggtag ctgctggggc cagcatgtcc tcttccacac tacctgcctt 1080
tcagaactct gatcttccgc ttgtcccgaa gtcagggctg gaaatcttca taatcaaagg 1140
ggagttggaa aagaacaccc actaagaggc ctccatggca gatgtcaatt aaattgcccc 1200
ccccccaaa tctcatgaca gtttattcac atcagtagtg tgggaagtta caatgttttt 1260
tttaaaaaaa gcttctttcc ttggctttcc atttctttga aaaaagggtt tctttgaat 1320
ttttaaagct ctgccatact gaacattcct gtggaaagct ttaaaatgca gagcctgagg 1380
ttttgcttt tcagaaaaat aaaaatcata gagattagct agtgtaaatg ttaagctata 1440
aattatgttt caaactgtga aaaaaaaaag ttttaaagaa tgaatgaaat aaaacctgaa 1500
aataaagccc tggtcctttg 1520

<210> 42

<211> 1650

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 42

atgaggcctc tgccagcgg gaggaggaag acccgaggca tctcctagg actcttcgcc 60
ctctgcctgg ccgcagcccg ctgtctgcag agtcagggtg tgtccctata cattcctcag 120
gccaccatca atgccactgt caaagaagac atcctgctct cagttgagta ctcctgtcat 180
ggagtgccca ccatcgaatg gacatattca tccaattggg gaacgcagaa gatcgtggag 240
tggaaaccag ggactcaggc caacatctct caaagccaca aggacgagat ctgcaccttt 300
gacaacgggt ccatccagct cttcagcgtg ggagtgaggg atcccggcta ctatgtcatc 360
accgtgacgg agcgcctggg gagcagccag tttggcacca tcgtgatgca cgtctatgag 420
atcctctatg aagacctgca ctttgtcgct gtcatcctg ctttctcgc tgctgtggcc 480
gcagtattaa tcagcctcat gtgggtttgt aataagtgtg catataaatt tcagaggaag 540
agaagacaca aactcaaagg taaccccctg ggccttgtga taatccatga gtggtttga 600
ggccagaggt ggcatgtgtt atcttgttct cacgaaggaa gcactatgtg gcttgatttc 660

caactcattg acttgtcttt gctttacaga aagcacaact gaggagattg agctggaaga 720

tgttgagtgt tagccaaggc tgggcctgac tgcattccta cctcaagagg aaaccattct 780

ccaacaaaaa gagcaagcac agctattata cccattgtgt gtggtcctgt tgcagcccgc 840

tcctaacagg acagtgggag attaacaaca ttgactgcat ggagttgagg actgtggatg 900

ggacaaagct agtattagga ctcgcgctaa gttcaaggag aagagtgatt gaggctttga 960

accaggagct tagcttggct gcagcatcag ggcccgtgcg acacataacc aatggcagtc 1020

ggaggaacca ggctctgggc caggacagtt tccagtgctg tgaagaaacg aggtgagcag 1080

tatccaaggg gctcaaggat aatctgctga tttctttcta gtctttcaca cagagaggcc 1140

accagcagga aagcagtggg agttgggtag ctgctgggga cagcatgtcc tcttcaacac 1200

tacctgcctt tcagaactct gctctttccg cttgtcccgaa gtcagggctg gcaatcttca 1260

taatcaaagg ggagttggaa aagaacaccc actaagaggc ctccatggca gatgtcaatt 1320

aaattgcccc cccccccaaa tctcatgaca gtttattcac atcagtagtg tgggaagtta 1380

caatgttttt tttaaaaaaa gcttctttcc ttggctttcc atttctttga aaaaagggtt 1440

tctttgaat ttttaaagct ctgccatact gaacatttct gtggaaaggt ttaaaatgca 1500

gagcctgagg ttttttgctt tcagaaaaat aaaaatcata gagattagct agtgtaaatg 1560

ttaagctata aatttatgttt caaactgtga aaaaaaaaag ttttaaagaa tgaatgaaat 1620

aaaacctgaa aataaagccc tggtcctttg 1650

<210> 43

<211> 200

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 43

Met Arg Pro Leu Pro Ser Gly Arg Arg Lys Thr Arg Gly Ile Ser Leu
1 5 10 15

Gly Leu Phe Ala Leu Cys Leu Ala Ala Ala Arg Cys Leu Gln Ser Gln
20 25 30

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

Glu Asp Ile Leu Leu Ser Val Glu Tyr Ser Cys His Gly Val Pro Thr
50 55 60

Ile Glu Trp Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Gly Thr Gln Lys Ile Val Glu
65 70 75 80

Trp Lys Pro Gly Thr Gln Ala Asn Ile Ser Gln Ser His Lys Asp Arg

85 90 95

Val Cys Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Gln Leu Phe Ser Val Gly Val
100 105 110

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

Ser Gln Phe Gly Thr Ile Val Leu His Val Ser Glu Ile Leu Tyr Glu
130 135 140

Asp Leu His Phe Val Ala Val Ile Leu Ala Phe Leu Ala Ala Val Ala
145 150 155 160

Ala Val Leu Ile Ser Leu Met Trp Val Cys Asn Lys Cys Ala Tyr Lys
165 170 175

Phe Gln Arg Lys Arg Arg His Lys Leu Lys Glu Ser Thr Thr Glu Glu
180 185 190

Ile Glu Leu Glu Asp Val Glu Cys
195 200

<210> 44

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 44

Met Arg Pro Leu Pro Ser Gly Arg Arg Lys Thr Arg Gly Ile Ser Leu
1 5 10 15

Gly Leu Phe Ala Leu Cys Leu Ala Ala Ala Arg Cys Leu Gln Ser Gln
20 25 30

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

Glu Asp Ile Leu Leu Ser Val Glu Tyr Ser Cys His Gly Val Pro Thr
50 55 60

Ile Glu Trp Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Gly Thr Gln Lys Ile Val Glu
65 70 75 80

Trp Lys Pro Gly Thr Gln Ala Asn Ile Ser Gln Ser His Lys Asp Arg
85 90 95

```
Val Cys Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Gln Leu Phe Ser Val Gly Val
            100                 105                 110

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

Ser Gln Phe Gly Thr Ile Val Leu His Val Ser Glu Ile Leu Tyr Glu
    130                 135                 140

Asp Leu His Phe Val Ala Val Ile Leu Ala Phe Leu Ala Ala Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Val Leu Ile Ser Leu Met Trp Val Cys Asn Lys Cys Ala Tyr Lys
                165                 170                 175

Phe Gln Arg Lys Arg Arg His Lys Leu Lys Gly Asn Pro Leu Gly Leu
            180                 185                 190

Val Ile Ile His Glu Trp Phe
        195
```

<210> 45

<211> 1407

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 45

```
ccggcggcgc gatccagccc cggccccgc ctgcggggcc ggccccggcgg gcgctgcgcc     60

cagggacgcc cggtgccccgc cgctccgccg ccgccccgctg ccgcggggtg acagcgatcc    120

ttctgttcca gccatttccc actttcctca ctccgtaatt cggctgggaa gttggggaag    180

atggataggg tcttgctgag gtggatttct ctcttctggc tccagccat ggtcgaaggc    240

cttcaggtca cagtgccccga caagaagaag gtggccatgc tcttccagcc cactgtgctt    300

cgctgccact tctccaacatc ctcccatcag cctgcagttg tgcagtggaa gttccaagtcc    360

tactgccagg atcgcatggg agaatccttg ggcatgtcct ctaccccggc ccaatctctc    420

agcaagagaa acctggaatg ggaccccctac ttggattgtt tggacagcag gaggactgtt    480

cgagtagtag cttcaaaaca gggctcgact gtcaccctgg gagatttcta caggggcaga    540

gagatcacga ttgttcatga tgcagatctt caaattgggaa agcttatgtg gggagcagc    600

ggactctatt actgtattat caccaccccca gatgacctgg aggggaaaaa tgagggctca    660

ctgggactgc tggtgttggg caggacaggg ctgcttgctg atctcttgcc cagttttgct    720

gtggagatta tgccagagtg ggtgtttgtt ggcctggtgc tcctgggcgt cttcctcttc    780

ttcgtcctgg tggggatctg ctggtgccag tgctgccctc acagctgctg ctgctatgtc    840
```

cgctgcccat gctgcccaga ttcctgctgg tgccctcaag cctgtgagta cagtgaccgc 900
tgggggagca gagcgatcga gagaaatgtc tacctctcta cctgacagct gtgtggctg 960
ggttcctcct ccacctcctg tcctgccacc cccaagattg gtcattccag actcttctcc 1020
gctgggtgcc cctggcctca gggatgacca ttctcatttg cctttccacc tacatacacc 1080
tctccacact tcttatccat atctatcact ccatgcattt ggaattctca tggccactat 1140
tgataaaatg gaagggcagg tttggcgtgg tgaggttgtg gtgtaagact gttcccctcc 1200
cctggggcat tcaaactaga gyaaaccttc tctggtcgtt cccttcccat gcagaggaagt 1260
tccttttat atgagaagag tgtgcaaact gtggcctttg ggcacccacc cagccacaga 1320
tttgttttat ttactcccat gatgacatgg gccacaatag ggcctagttc ttatttgagg 1380
attcacaatt tttaccttac tggccaa 1407

<210> 46

<211> 1350

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 46

ccggcggcgc gatccagccc cggccccgc ctgcgcggcc ggccccggcgg gcgctgcgcc 60
cagggacgcc cggtgcccgc cgctccgccg ccgccgctg ccgcggggtg acagcgatcc 120
ttctgttcca gccatttccc actttcctca ctccgtaatt cggctgggaa gttgggggaag 180
atggataggg tcttgctgag gtggatttct ctcttctggc taacagccat ggtcgaaggc 240
cttcaggtca cagtgcccga caagaagaag gtggccatgc tcttccagcc cactgtgctt 300
cgctgccact tctcaacatc ctcccatcag cctgcagttg tgcagtggaa gttcaagtcc 360
tactgccagg atcgcatggg agaatccttg gycatgtcct ctaccuggcc ccaatctctc 420
agcaagagaa acctggaatg ggaccccctac ttggattgtt tggacagcag gaggactgtt 480
cgagtagtag cttcaaaaca gggctcgact gtcaccctgg gagatttcta cagggccaga 540
gagatcacga ttgttcatga tgcagatctt caaattggaa agcttatgtg gggagacagc 600
ggactctatt actgtattat caccacccca gatgacctgg aggggaaaaa tgagggctca 660
ctgggactgc tggtgttgga gtgggtgttt gttggcctgg tgctcctggg cgtcttcctc 720
ttcttcgtcc tggtggggat ctgctggtgc cagtgctgcc ctcacagctg ctgctgctat 780
gtccgctgcc catgctgccc agattcctgc tggtgcccta aagcctgtga gtacagtgac 840
cgctgggggag acagagcgat cgagagaaat gtctacctct ctacctgaca gctgtgtgcg 900
ctgggttcct cctccacctc ctgtcctgcc accccaaaga ttggtcattc cagactcttc 960
tccgctgggt gcccctggcc tcagggatga ccattctcat ttgcctttc acctacatac 1020

acctctccac actttttatc catatctatc actccatgca tttggaattc tcatggacac 1080

tattgataaa atggaaaggc aggttttggg tggtgaggtt gtggtgtaag actgttccct 1140

ctccctgggg cattcaaact agaggaaacc ttctctggtc gttccccttc catgcagaga 1200

agttcctttt tatatgagaa gagtgtgcaa actgtggcct ttgggcaccc acccagccac 1260

agatttgttt tatttactcc catgatgaca tgggccacaa tagggcctag ttcttatttg 1320

aggattcaca atttttacct tactggccaa 1350

<210> 47

<211> 639

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 47

Met Asp Arg Val Leu Leu Arg Trp Ile Ser Leu Phe Trp Leu Thr Ala
1 5 10 15

Met Val Glu Gly Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala
20 25 30

Met Leu Phe Gln Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser
35 40 45

His Gln Pro Ala Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp
50 55 60

Arg Met Gly Glu Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu
65 70 75 80

Ser Lys Arg Asn Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser
85 90 95

Arg Arg Thr Val Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr
100 105 110

Leu Gly Asp Phe Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala
115 120 125

Asp Leu Gln Ile Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr
130 135 140

Cys Ile Ile Thr Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Asp Ser
145 150 155 160

Val Glu Leu Leu Val Leu Gly Arg Thr Gly Leu Leu Ala Asp Leu Leu
165 170 175

```
Pro Ser Phe Ala Val Glu Ile Met Pro Glu Trp Val Phe Val Gly Leu
            180                 185                 190

Val Leu Leu Gly Val Phe Leu Phe Phe Val Leu Val Gly Ile Cys Trp
        195                 200                 205

Cys Gln Cys Cys Pro His Ser Cys Cys Cys Tyr Val Arg Cys Pro Cys
    210                 215                 220

Cys Pro Asp Ser Cys Cys Cys Pro Gln Ala Leu Tyr Glu Ala Gly Lys
225                 230                 235                 240

Ala Ala Lys Ala Gly Tyr Pro Pro Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Pro
                245                 250                 255

Tyr Ser Ile Pro Ser Val Pro Leu Gly Gly Ala Pro Ser Ser Gly Met
            260                 265                 270

Leu Met Asp Lys Pro His Pro Pro Pro Leu Ala Pro Ser Asp Ser Thr
        275                 280                 285

Gly Gly Ser His Ser Val Arg Lys Gly Tyr Arg Ile Gln Ala Asp Lys
    290                 295                 300

Glu Arg Asp Ser Met Lys Val Leu Tyr Tyr Val Glu Lys Glu Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gln Phe Asp Pro Ala Arg Arg Met Arg Gly Arg Tyr Asn Asn Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Glu Leu Ser Ser Leu His Glu Glu Asp Ser Asn Phe Arg Gln Ser
            340                 345                 350

Phe His Gln Met Arg Ser Lys Gln Phe Pro Val Ser Gly Asp Leu Glu
        355                 360                 365

Ser Asn Pro Asp Tyr Trp Ser Gly Val Met Gly Gly Ser Ser Gly Ala
    370                 375                 380

Ser Arg Gly Pro Ser Ala Met Glu Tyr Asn Lys Glu Asp Arg Glu Ser
385                 390                 395                 400

Phe Arg His Ser Gln Pro Arg Ser Lys Ser Glu Met Leu Ser Arg Lys
                405                 410                 415

Asn Phe Ala Thr Gly Val Pro Ala Val Ser Met Asp Glu Leu Ala Ala
            420                 425                 430
```

```
Phe Ala Asp Ser Tyr Gly Gln Arg Pro Arg Arg Ala Asp Gly Asn Ser
        435                 440                 445

His Glu Ala Arg Gly Gly Ser Arg Phe Glu Arg Ser Glu Ser Arg Ala
    450                 455                 460

His Ser Gly Phe Tyr Gln Asp Asp Ser Leu Glu Glu Tyr Tyr Gly Gln
465                 470                 475                 480

Arg Ser Arg Ser Arg Glu Pro Leu Thr Asp Ala Asp Arg Gly Trp Ala
                485                 490                 495

Phe Ser Pro Ala Arg Arg Arg Pro Ala Glu Asp Ala His Leu Pro Arg
            500                 505                 510

Leu Val Ser Arg Thr Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Asp His Ser Tyr
        515                 520                 525

Leu Gly Ser Ala Arg Glu Arg Gln Ala Arg Pro Glu Gly Ala Ser Arg
    530                 535                 540

Gly Gly Ser Leu Glu Thr Pro Ser Lys Arg Ser Ala Gln Leu Gly Pro
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ala Ser Tyr Tyr Ala Trp Ser Pro Pro Gly Thr Tyr Lys Ala
                565                 570                 575

Gly Ser Ser Gln Asp Asp Gln Glu Asp Ala Ser Asp Asp Ala Leu Pro
            580                 585                 590

Pro Tyr Ser Glu Leu Glu Leu Thr Arg Gly Pro Ser Tyr Arg Gly Arg
        595                 600                 605

Asp Leu Pro Tyr His Ser Asn Ser Glu Lys Lys Arg Lys Lys Glu Pro
    610                 615                 620

Ala Lys Lys Thr Asn Asp Phe Pro Thr Arg Met Ser Leu Val Val
625                 630                 635
```

<210> 48

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 48

```
Met Asp Arg Val Leu Leu Arg Trp Ile Ser Leu Phe Trp Leu Thr Ala
```

1 5 10 15

Met Val Glu Gly Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala
20 25 30

Met Leu Phe Gln Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser
35 40 45

His Gln Pro Ala Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp
50 55 60

Arg Met Gly Glu Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu
65 70 75 80

Ser Lys Arg Asn Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser
85 90 95

Arg Arg Thr Val Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr
100 105 110

Leu Gly Asp Phe Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala
115 120 125

Asp Leu Gln Ile Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr
130 135 140

Cys Ile Ile Thr Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Gly Leu Leu Val Leu Gly Arg Thr Gly Leu Leu Ala Asp Leu Leu
165 170 175

Pro Ser Phe Ala Val Glu Ile Met Pro Glu Trp Val Phe Val Gly Leu
180 185 190

Val Leu Leu Gly Val Phe Leu Phe Phe Val Leu Val Gly Ile Cys Trp
195 200 205

Cys Gln Cys Cys Pro His Ser Cys Cys Cys Tyr Val Arg Cys Pro Cys
210 215 220

Cys Pro Asp Ser Cys Trp Cys Pro Gln Ala Cys Glu Tyr Ser Asp Arg
225 230 235 240

Trp Gly Asp Arg Ala Ile Glu Arg Asn Val Tyr Leu Ser Thr
245 250

<210> 49

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 49

```
Met Asp Arg Val Leu Leu Arg Trp Ile Ser Leu Phe Trp Leu Thr Ala
1               5                  10                  15

Met Val Glu Gly Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala
            20                  25                  30

Met Leu Phe Gln Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser
        35                  40                  45

His Gln Pro Ala Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp
    50                  55                  60

Arg Met Gly Glu Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu
65                  70                  75                  80

Ser Lys Arg Asn Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser
                85                  90                  95

Arg Arg Thr Val Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr
            100                 105                 110

Leu Gly Asp Phe Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala
        115                 120                 125

Asp Leu Gln Ile Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr
    130                 135                 140

Cys Ile Ile Thr Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Asp Ser
145                 150                 155                 160

Val Glu Leu Leu Val Leu Gly Arg Thr Gly Leu Leu Ala Asp Leu Leu
                165                 170                 175

Pro Ser Phe Ala Val Glu Ile Met Pro Glu Trp Val Phe Val Gly Leu
            180                 185                 190

Val Leu Leu Gly Val Phe Leu Phe Phe Val Leu Val Gly Ile Cys Trp
        195                 200                 205

Cys Gln Cys Cys Pro His Ser Cys Cys Cys Tyr Val Arg Cys Pro Cys
    210                 215                 220

Cys Pro Asp Ser Cys Cys Cys Pro Gln Ala Cys Glu Tyr Ser Asp Arg
225                 230                 235                 240

Trp Gly Asp Arg Ala Ile Glu Arg Asn Val Tyr Leu Ser Thr
                245                 250
```

<210> 50

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 50

```
Met Asp Arg Val Leu Leu Arg Trp Ile Ser Leu Phe Trp Leu Thr Ala
1               5                  10                  15

Met Val Glu Gly Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala
            20                  25                  30

Met Leu Phe Gln Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser
        35                  40                  45

His Gln Pro Ala Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp
    50                  55                  60

Arg Met Gly Glu Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu
65                  70                  75                  80

Ser Lys Arg Asn Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser
                85                  90                  95

Arg Arg Thr Val Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr
            100                 105                 110

Leu Gly Asp Phe Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala
        115                 120                 125

Asp Leu Gln Ile Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr
    130                 135                 140

Cys Ile Ile Thr Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Gly Ser
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Leu Val Leu Glu Trp Val Phe Val Gly Leu Val Leu Leu
                165                 170                 175

Gly Val Phe Leu Phe Phe Val Leu Val Gly Ile Cys Trp Cys Gln Cys
            180                 185                 190

Cys Pro His Ser Cys Cys Cys Tyr Val Arg Cys Pro Cys Cys Pro Asp
        195                 200                 205

Ser Cys Trp Cys Pro Gln Ala Cys Glu Tyr Ser Asp Arg Trp Gly Asp
    210                 215                 220

Arg Ala Ile Glu Arg Asn Val Tyr Leu Ser Thr
225                 230                 235
```

<210> 51

<211> 1621

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 51

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccacctctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggtttat gaccagggct aaggtcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca ccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcang ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccacccagg aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctgtca gcccgatttc tcccggaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacaggcca 480

gcgctctgac atgcagaagg tgaccctggg cctgcttgtg ttcctggcag gctttcctgt 540

cctggacgac aatgacctag aagataaaaa cagtccattt tantatgact ggcacagcct 600

ccaggttggc gggctcatat gtgctggggt tatgtgtgca atgggcatca tcatcgtcat 660

gagtgcaaaa tgcaaatgca agtttggcca gaagtccggt caccatccag gggagactcc 720

acctctcatc accccagggt cagcccaaag ctgatgaggg cagaccagct gaaattgggt 780

ggaggaccgt tctctgtccc caggtcctgt ctctgcacag aaacttgaac tccaggatgg 840

aattcttcct cctctgctgg gactcctttg catggcaggg cctcatctca cctctcgcaa 900

gagggtctct ttgttcaatt ttttttaatc taaaatgatt gtgcctctgc ccaagcagcc 960

tggagacttc ctatgtgtgc attgggggtgg ggcttggggc accatgagaa ggttggcgtg 1020

cccctggagg ctgacacagag gctggcactg agcctgcttg ttgggaaaag cccacaggcc 1080

tgttcccttg tggcttggga catggcacag gcccgcctta tgcctcctca gccatgggaa 1140

cctcatatgc aatttgggat ttactagtag ccaaaaggaa tgaaagagag ctctaacccag 1200

atggaacact ggaacatttcc agtggaccct ggaccattcc aggaaaactg ggacataggg 1260

tcgtcccgct atgatggaag tgttcagaca gtttataata gtaagcccct gtgacccttt 1320

cacttacccc gagacctcac tttattacaa gatctttcca aatacccaaa tgtcccctgca 1380

agcccgttaa ataattcccc atgctaccct taataacata caatgaccac atagtgtgag 1440

aacttccaac aagcctcaaa gtcccttgag actccccaat acctaataag gcatgcgaaa 1500

tgtttctcatg aactaccccc caacacgcct aaaactcaaa acacccaaaa atatctcctc 1560

caatgtcctg agacatgaac ccaaaaagag acccacaala aactcgtgac ttgtcccctc 1620

a 1621

<210> 52

<211> 1925

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 52

gtggactagg aggcagcagc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca cccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaaattgt a ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggcaggtgac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtcggaacac caacgcatca tctcactgca tggccctgga 420

ggctctgccg tttaaagacc ccagaacctt ccccattcaa ggtcctctcc tgggcacagg 480

agattggaga aagctcctcc cttaattcca gggaccgagt tccagcccat ccaattctcc 540

gtctcaccta aggctgctgt ggtcctggtg atcccaggga gcaacctgcc gcccatggct 600

ggggaggggg tgaaagctgtc tctttaagag caggaatgga gcccctgggc ctcagggcat 660

ctgacttgtt ttctacctgc ccaggtttgc ttagggcgtg gcagcttcgg atcaaacgcag 720

gactccgcct ggcagcccga tttctccccg aacctctgct cagcctggtg aaccacacag 780

gccagcgctc tgacatgcag aaggtgaccc tgggcctgct tgtgttcctg gcaggctttc 840

ctgtcctgga cgccaatgac ctagaagata aaaacagtcc tttctactat gactggcaca 900

gcctccaggt tgccgggctc atctgcgctg gggttctgtg cgccatgggc atcatcatcg 960

tcatgagtgc aaaatgcaaa tgcaagtttg gccagaagtc cggtcaccat ccagggagaga 1020

ctccacctct catcacccca ggctcagccc aaagctgatg aggacagacc agctgaaatt 1080

gggtggagga ccgttctctg tccccaggtc ctgtctctgc acagaaactt gaactccagg 1140

atggaatttct tcctcctctg ctgggactcc tttgcatggc agggcctcat ctcaccctcc 1200

gcaagagggt ctctttgttc aattttttttt aatctaaaat gattgtgcct ctgcccaagc 1260

agcctggaga cttcctatgt gtgcattggg gtggggcttg gggcaccatg agaaggttgg 1320

cgtgcctgg aggctgacac agaggctggc actgagcctg cttgttgggg aaagcccaca 1380

ggcctgttcc cttgtggctt gggacatggc acaggcccgc cctctgcctc ctcagccatg 1440

ggaacctcat atgcaatttg ggatttacta gtagccaaaa ggaatgaaag agagctctaa 1500

ccagatggaa cactggaaca ttccagtgga ccctggacca ttccaggaaa actgggacat 1560

aggatcgtcc cgctatgatg gaagtgttca gacagtttat aatagtaagc ccctgtgacc 1620

ctctcacttc ccccgagacc tcactttatt acaagatctt tccaaatacc caaatgtccc 1680

tgcaagcccg ttaaataatt ccctatgcta cccttaataa catacaatga ccacatagtg 1740

tgaggacttc caacaagcct caaagtccct tgagactccc caatacctaa taaggcatgc 1800

gaaatgttct catgaactac cccacaacac gcctaaaact caaaacaccc aaaaatatct 1860

cctccaatgt cctgagacat gaacccaaaa agagacccac aataaactcg tgacttgtcc 1920

cctca 1925

<210> 53

<211> 1808

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 53

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcacccc cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgaccccta cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca ccctgcccca atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaaattgt a ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtcggaacac caacgcatca tctcactgca tggcctgga 420

ggctctgccg tttaaagacc ccagaacctt ccccatccaa ggtcctctcc tgggcacagg 480

agattggaga aagctcctcc cttaattcca gggaccgagt tccagcccat ccaattctcc 540

gtctcacctg aggctgctgt ggtcctggtt tgcttagggc gtggcagctt cggataaacg 600

caggactccg cctggcagac cgatttctcc cggaacctct gctcagcctg gtgaaccaca 660

caggccagcg ctctgacatg cagaaggtga ccctgggcct gcttgtgttc ctggcaggct 720

ttcctgtcct ggacgccaat gacctagaag ataaaaacag tcctttctac tatgactggc 780

acagcctcca ggttgacggg ctcatctgcg ctgggggttct gtgcgccatg ggcatcatca 840

tcgtcatgag tgcaaaatgc aaatgcaagt ttggccagaa gtccggtcac catccagggg 900

agactccacc tctcatcacc caaggctcag cccaaagctg atgaggacag accagctgaa 960
attgggtgga ggaccgttat ctgtccccag gtcctgtcta tgcacagaaa cttgaactcc 1020
aggatggaat tcttcctcct ctgctgggac tcctttgcat ggcagggcct catctcacct 1080
ctcgcaagag ggtctctttg ttcaattttt tttaatctaa aatgattgtg cctctgccca 1140
agcagcctgg agacttccta tgtgtgcatt ggggtggggc ttgggggcacc atgagaaggt 1200
tggcgtgccc tggaggctga cacagaggct ggcactgagc ctgcttgttg ggaaaagccc 1260
acaggcctgt tcccttgtgg cttgggacat ggcacaggcc cgccctctgc ctcctcagcc 1320
atgggaacct catatgcaat ttgggattta ctagtagcca aaaggaatga aagagagctc 1380
taaccagatg gaacactgga acattccagt ggaccctgga cuattccagg aaaactggga 1440
cataggatcg tcccgctatg atggaagtgt tcagacagtt tataatagta agccccgtgg 1500
acctctccac ttaccccgag acctcacttt attacaagat ctttcaaaat acccaaatgt 1560
cctgcaagc cggttaaata attccctatg ctacccttaa taacatacaa tgaccacata 1620
gtgtgagaac ttccaacaag cctcaaagtc cattgagact ccccaatacc taataaggca 1680
tgcgaaatgt tatcatgaac taccccacaa cacgcctaaa actcaaaaca cccaaaaata 1740
tctcttccaa tgtcctgaga catgaacccc aaaagagacc cacaataaac tcgtgacttg 1800
tcccctca 1808

<210> 54

<211> 1702

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 54

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60
ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120
tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180
ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca cccctgcccc atctcctgac 240
tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300
ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccacccagg caaaacacatc 360
atctaaggaa aagaagtgag gtcggaacac caacgcatca tctcactgca tggcccctgga 420
ggctctgccg tttaaagacc ccagaacctt ccccattcaa ggtttgctta gggcgtggca 480
gcttcggata aacgcaggac tccgcctggc agcccgattt ctcccggaac ctctgctcag 540
cctggtgaac cacacaggcc agcgctctga catgcagaag gtgaccctgg gcctgcttgt 600
gttcctggca ggctttcctg tcctggacgc caatgaccta gaagataaaa acagtccttt 660

ctactatgac tggcacagcc tccaggttgg cgggctcatc tgcgctgggg ttctgtgcgc 720
catgggcatc atcatcgtca tgagtgcaaa atgcaaaatg aagtttggcc agaagtccgg 780
tcaccatcca ggggagactc cacctctcat cacccctaggg tcagcccaaa gctgatgagg 840
acagaccagc tgaaattggg tggaggaccg ttctctgtcc ccaggtcctg tctctgcaca 900
gaaacttgaa ctccaggatg gaattcttcc tcctctgctg ggactccttt gcatggcagg 960
gcctcatctc acctctgcca agagggtctc tttgttcaat ttttttaaat ctaaaatgat 1020
tgtgcctctg cccaagcagc ctggagactt cctatgtgtg cattgggggtg gggcttgggg 1080
caccatgaga aggttggcgt gccctggagg ctgacacaga ggctggcact gagcctgctt 1140
gttgggaaaa gcccacaggc ctgttccctt gtggcttggg acatggcaca ggccccgccct 1200
ctgcctcctc agccatgggg acctcatatg caatttgggg tttactagta gccaaaaggg 1260
atgaaagaga gctctaacca gatggaacac tggaacattc cagtggaccc tggaccattc 1320
caggaaaact gggacataga atcgtcccgc tatgatggaa gtgttcagac agtttataat 1380
agtaagcccc tgtgacccta tcacttaccc cgagacctca ctttattaca agatctttcc 1440
aaataccccaa atgtcctgc aagccccgtta aataattccc tatgctaccc ttaataacat 1500
acaatgacca catagtgtga gaacttccaa caagcctcaa agtccctga gactccccaa 1560
tacctaatac ggcatgcgaa atgttctcat gaactaccca acaacagcct taaaactcaa 1620
aacacccaaa aatatctcct ccaatgtcct gagacatgaa cccaaaaaga gacccacaat 1680
aaactcgtga cttgtcccct ca 1702

<210> 55

<211> 1705

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 55

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60
ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120
tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180
ctgaccccta cctgctgtta cagccgctcc ctcatatcca cccctgcccc atctcctgac 240
tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300
ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360
atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420
ccgcctggca gccccgattt ccccggaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacaggccc 480
gagtttcacc cagtccccac tccacgggtgc agctgcggct tatctctcag cccagcgaga 540
tgccagcctt cctgtccccg gccagcgctc tgacatgcag aaggtgaccc tgggcctgct 600

tgtgttcctg gcaggctttc ctgtcctgga cgccaatgac ctagaagata aaaacagtcc 660

tttctactat gactggcaca gcctccaggt tggcgggctc atctgcgctg gggttctgtg 720

cgccatgggc atcatcatcg tcatgagtgc aaaatgcaaa tgcaagtttg gcgagaagtc 780

cggtcaccat ccaggggaga ctccacctct catcaccccc ggctcagccc aaagctgatg 840

aggacagacc agctgaaatt gggtggagga cogtttctg tccccaggtc ctgtctctgc 900

acagaaactt gaactccagg atggaattct tcctcctctg ctgggactcc tttgcatggc 960

agggcctcat ctcacctctc gcaagagggt ctctttgttc aattttttt aatctaaaat 1020

gattgtgcct ctgcccaagc agcctggaga cttcctatgt gtgcattggg gtggggcttg 1080

gggcaccatg agaaggttgg cgtgccctgg aggctgacac agaggctggc actgagcctg 1140

cttgttgggg aaagcccaca ggcctgttcc cttgtggctt gggacatggc acaggcccgc 1200

cctctgcctc ctcagccatg ggaacctcat atgcaatttg ggatttacta gtagccaaaa 1260

ggaatgaaag agagctctaa ccagatggaa cactggaaca ttccagtgga ccctggacca 1320

ttccaggaaa actgggacat aggatcgtcc cgctatgatg gaagtgttca gacagtttat 1380

aatagtaagc cctgtgacc ctctcacttc cccccgagcc tcactttatt acaagatctt 1440

tccaaatacc caaatgtccc tgcaagcccg ttaaataatt ccctatgcta ccctaataa 1500

catacaatga ccacatagtg tgagaacttc caacaagcct caaagtccct tgagactccc 1560

caatacctaa taagccatgc gaaatgttct catgaectac cccacaccac gcctaaaact 1620

caaaacaccc aaaaatatct cctccaatgt cctgagacat gaacccaaaa agagacccac 1680

aataaactcg tgacttgtcc cctca 1705

<210> 56

<211> 1786

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 56

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtcccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatctccc cccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tcccccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtcggaacac caacgcatca tctcactgca tggccctgga 420

ggctctgccg tttaaagacc ccagaaccct ccccatttcaa ggtttgctta gggcgtggca 480

gcttcggata aacgcaggac tccgcctggc agcccgattt ctcccggaac ctctgctcag 540

cctggtgaac cacacaggcc cgagtttcac ccagtcccca ctccacggtg cagctgcggc 600

ttatctctca gcccagcgag atgccagcct tcctgtcccg ggccagcgct ctgacatgca 660

gaaggtgacc ctgggcctgc ttgtgttcct ggcaggcttt cctgtcctgg acgccaatga 720

cctagaagat aaaaacagtc ctttctacta tgactggcac agcctccagg ttggcgggct 780

catctgcgct ggggttctgt gcgccatggg catcatcatc gtcatgagtg caaaatgcaa 840

atgcaagttt ggccagaagt ccgtgttacc a tccagggggag actccaccta tcatcaccc 900

aggctcagcc caaagctgat gaggacagac cagctgaaat tgggtggagg accgttcact 960

gtcccaggt cctgtctctg cacagaaact tgaactccag gatggaattc ttcctcctct 1020

gctgggactc ctttgcatgg caggcctca tctcacctct cgcaagaggg tctctttgtt 1080

caatttttt taatctaaaa tgattgtgcc tctgcccaag cagcctggag actccctatg 1140

tgtgcattgg ggtgggggctt ggggcaccat gagaaggttg gcgtgccctg gaggctgaca 1200

cagaggctgg cactgagcct gcttgttggg aaaagcccac aggcctgttc ccttgtggct 1260

tgggacatgg cacaggcccg cctctgcct cctcagccat gggaacctca tatgcaattt 1320

gggatttact agtagcccaa aggaatgaaa gagagcctcta accagatgga acactggaac 1380

attccagtgg acccctggacc attccaggaa aactgggaca taggatcgtc ccgctatgat 1440

ggaagtgttc agacagttta taatagtaag ccnctgtgac cctctcactt acccgagac 1500

ctcactttat tacaagatct ttccaaatac ccaaatgtcc ctgcaagccc gttaaatact 1560

tccctatgct acccttaata acatacaatg accacctagt gtgagaactt ccaacaagcc 1620

tcaaagtccc ttgagactcc ccaatacctа ataaggcatg cgaaatgttc tcatgaacta 1680

cccacaaca cgcctaaaac tcaaaacacc caaaaatatc tcctccaatg tcctgagaca 1740

tgaacccaaa aagagaccca caataaacta gtgacttgtc cccca 1786

<210> 57

<211> 1827

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 57

gtggactagg aggcagccgc cccaccagc acccactctg tagaccagg cgtctggctc 60

ccagcacccа cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtcccacc 180

ctgatcccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca ccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gcccgatttc tcccggaaac tctgctcagc ctggtgaacc acacagaggc 480

tgggacgagg aggataccat ctgtcagtct tggctggatg acatcatggg aagggggtat 540

agtggggcct tgcaggccag aggtggcttg gaggagcccc tggaaagagg cttaagaggc 600

ccgagtttca cccagtcccc actccacggt gcagctgcgg cttatctctc agcccagcga 660

gatgccagcc ttcctgtccc gggccagcgc tctgacatgc agaagggtgac cctgggcctg 720

cttgtgttcc tggcaggctt tcctgtcctg gacgccaatg acctagaaga taaaaacagt 780

cctttctact atgactggca cagcctccag gttggcgggc tcatctgcgc tgggttctg 840

tgcgccatgg gcatcatcat cgtcatgagt gcaaaatgca aatgcaagtt tggccagaag 900

tccggtcacc atccagggga gactccacct ctcatcaccc caggctcagc ccaaagctga 960

tgaggacaga ccagctgaaa ttgggtggag gaccgttctc tgtccccagg tcctgtctct 1020

gcacagaaac ttgaactcca ggatggaatt cttcctcctc tgctgggact cctttgcatg 1080

gcagggcctc atctcacctc tcgcaagagg gtctctttgt tcaatttttt ttaatctaaa 1140

atgattgtgc ctctgcccaa gcagcctgga gacttcctat gtgtgcattg gggtgggggt 1200

tggggcacca tgagaaggtt ggcgtgccct ggaggctgac acagaggctg gcactgagcc 1260

tgcttgttgg gaaaagccca caggcctgtt ccctgtggc ttgggacatg gcacaggccc 1320

gccctctgcc tcctcagcca tgggaacctc atatgcaatt tgggatttac tagtagccaa 1380

aaggaatgaa agagagctct aaccagatgg aaactggaa catccagtg gaccctggac 1440

catccagga aaactgggac atagcatcgt cccgctatga tggaagtgtt cagacagttt 1500

ataatagtaa gcccctgtga cctctccact taccccgaga cctcacttta ttacaagatc 1560

tttcaaaata cccaaatgtc cctgcaagcc cgttaaataa ttcccctatgc taccctaat 1620

aacatacaat gaccacatag tgtgagaact tccaaccagc ctcaaagtcc cttgagcctc 1680

cccaatacct aataaggcat gcgaaatgtt ctcatgaact accccacaac acgcctaaaa 1740

ctcaaaacac ccaaaaatat ctcctccaat gtcctgagac atgaacccaa aaagagaccc 1800

acaataaact cgtgacttgt cccctca 1827

<210> 58

<211> 3605

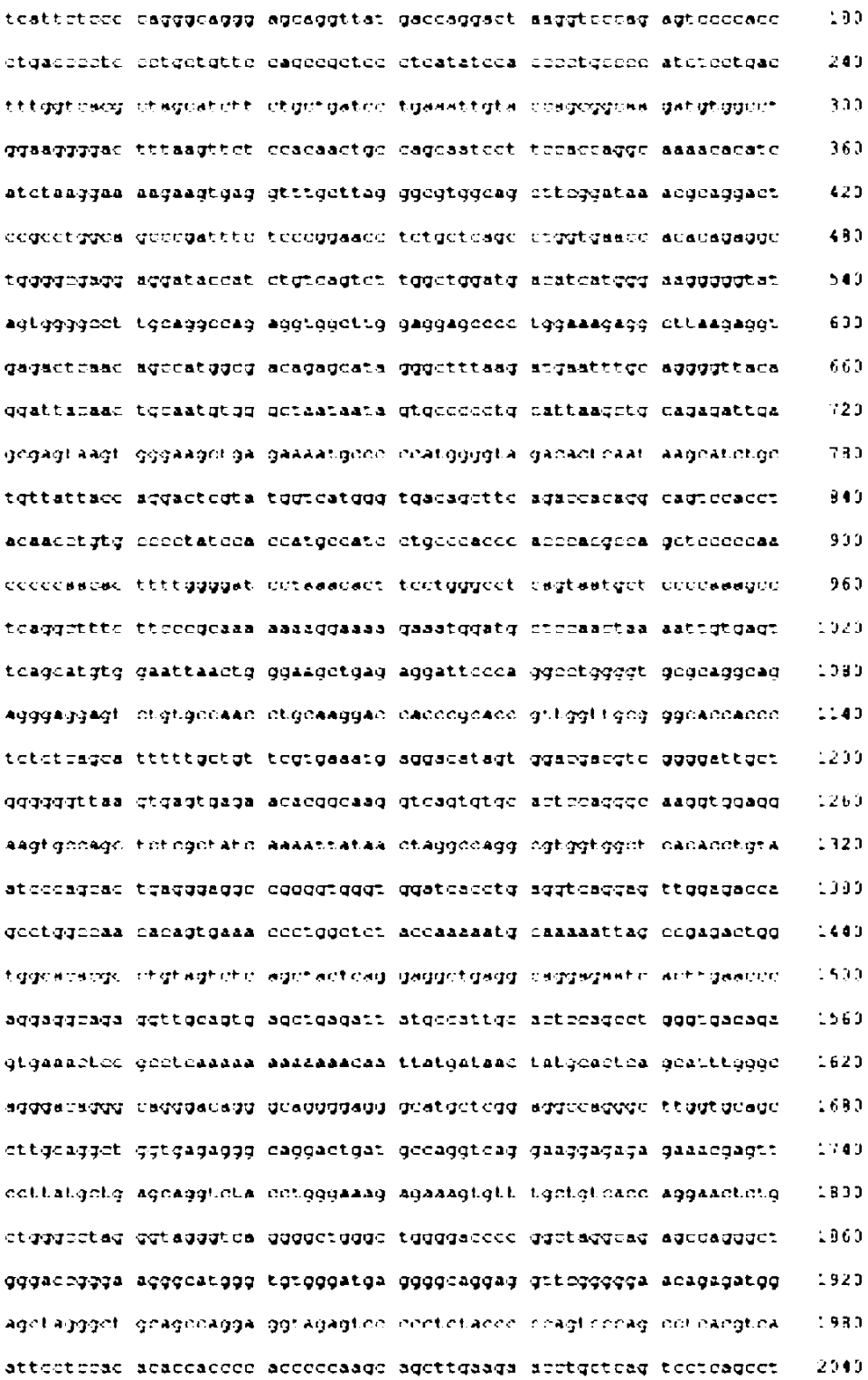
<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 58

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120



gaagtctgca atgtcctggc agggccgggc aggctctgag cggtctacgg agacactcct 2100

gggaagcggg cntcctgcng cntggntccn aatgcnncgc ttnnccaaac acnncaaggc 2160

cctgacagtc cctagttagg agcagctgct qqqqaqccag qcctqqcttn aatcctactt 2220

cctggctaga gcacctagtt tcacctctca gagcctcagt ctcccatct gtccagtgag 2280

aacagtgggc agtggngcnn ttgttnggtt gcgggggcgat tccnagaaag cctgaagtcc 2340

atgtccagtg agttattatg gctcctcccg cctcaggccc gagtttcacc cagtcccccc 2400

tccacggtgc agctgcggct tatctctcag cccagcgaga tgccagcctt cctgtcccgg 2460

gccagcgctc tgacatgcag aagytgaccc tgggcctgct tgtgttcctg gcaggctttc 2520

ctgtcctgga cgccaatgac ctagaagata aaaacagtcc tttctactat gactggcaca 2580

gcctccaggt tggcgggctc atctgngctg gggttctgtg cgccatgggc atcatcatcg 2640

tcatgagtgc aaaatgcaaa tgcaagtttg gcgagaagtc cgytcaccat ccagggyagg 2700

ctccacctct catcaccccn ggctcagccc aaagctgatg aggacagacc agctgaaatt 2760

gggtggagga cngttctctg tcccccaggtc ctgtctctgc acagaaactt gaactccagg 2820

atyyaattct tcctcctcty ctgyyyactcc tttycatygy aygygcctcat ctcaccttcc 2880

gcaagaggyt ctctttgttc aattttttct aatctaaaat gattgtgcct ctgcccaagc 2940

agcctgyaga cttcctatgt gtgcattggy gtgggygctg gygcaccatg agaaggttgy 3000

cgtgcccctgg aggctgacac agaggctggc actgagcctg cttgttggga aaagcccaca 3060

ggcctgttcc cttgtggctt gggacatggc acaggcccgc cctctgcctc ctcagccatg 3120

ggaacctcat atgcaatttg ggatttacta gtagccaaaa ggcatgaaag agcgctctga 3180

ccagatggaa cactggaaca ttccagtgga ccctggacca ttccaggaaa actgggacat 3240

aggatcgtcc cgctatgatg gaagtgttca gacagtttat aatagtaagc ccctgtgacc 3300

ctctcactta ccccgagacc tcactttatt acaagatctt tccaaatacc caaatgtccc 3360

tgcaagcccg ttaaatnatt cnctatgcta ccttnaataa catacaatga ccacatagtg 3420

tgagnacttc caacaagcct caaagtccct tgagactccc caatncctna taaggcatgc 3480

gaaatgttct catgaactac cccacaacac gcctaaaact caaaacaccc aaaaatatct 3540

cctccaatgt cntgagacat gaaccnaaaa agagaccccn aataaaactcg tgantttgtcc 3600

cctca 3605

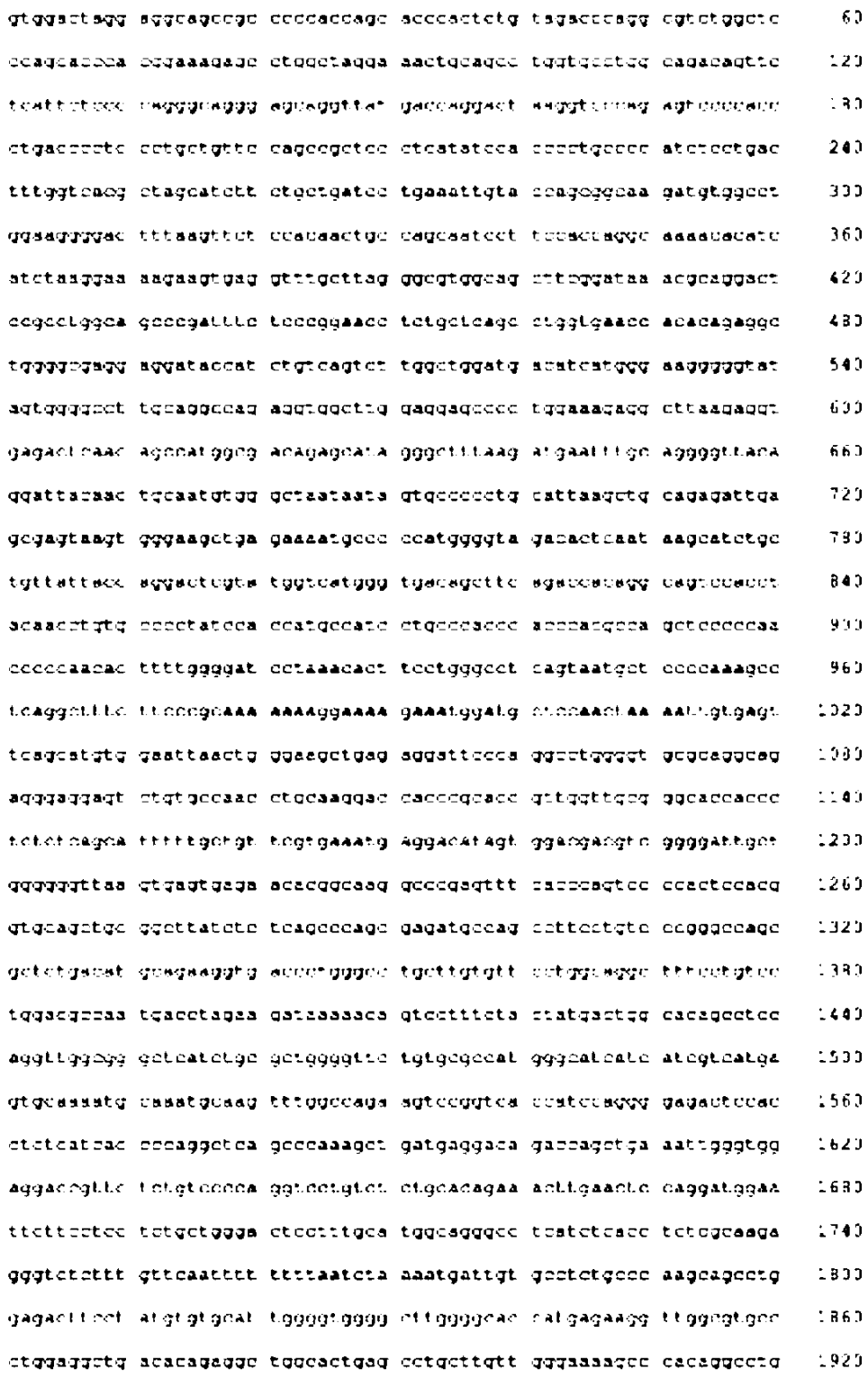
<210> 59

<211> 2459

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 59



ttccattgtg gattgggaca tggcaaagga cagcccctcg cctcctcagc catgggaacc 1980
tcatatgcaa tttgggattt actagtagcc aaaaggaatg aaagagagct ctaaccagat 2040
ggaacactgg aacattccag tggaccctgg accattccag gaaaactggg acataggatc 2100
gtccagctat gatggaagtg ttcagacagt ttataatagt aagcccctgt gacccttcca 2160
cttaccccga gacctcactt tattacaaga tctttccaaa tacccaaatg tccctgcaag 2220
cccgttaaat aattcccctat gctacccctta ataacatacа atgaccacat agtgtgagaa 2280
cttccaacaa gcctcaaagt cccttgagac tcccccaatac ctaataaggc atgcgaaatg 2340
ttctcatgaa ctacccccaca acacgcctaa aactcaaaac acccaaaaal atctcctcca 2400
atgtcctgag acatgaaccc aaaaagagac ccacaataaa ctcgtgactt gtcccctca 2459

<210> 60

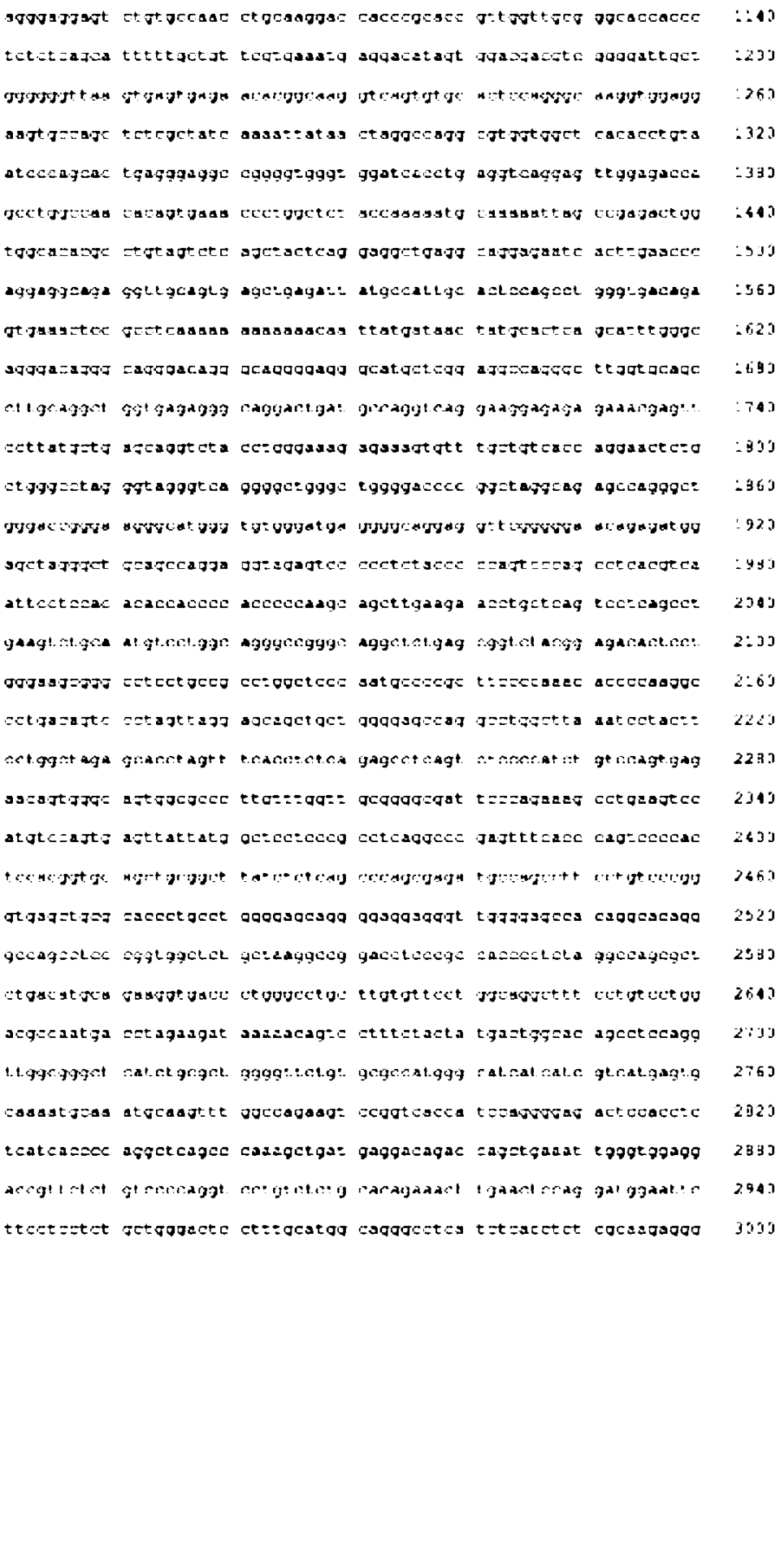
<211> 3716

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 60

gtggactagg aggcagcggc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60
ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgactgg cagacagttc 120
tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aagglcccag agtcccccacc 180
ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca ccctgcccc atctcctgac 240
tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300
ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360
atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420
ccgcctggca gcccgatttc tcccggaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacagaggc 480
tggggcgagg aggataccat ctgtcagtct tggctggatg acatcatggg aagggggtat 540
agtggggcct tgcaggccag aggtggcttg gaggagcccc tggaaagagg cttaagaggt 600
gagactcaac agccatgggg acagagcata gggctttaag atgaatttgc agggggtaca 660
ggattacaac tgcaatgtgg gctaataata gtgccccctg cattaagctg cagagattga 720
gcgagtaagt gggaagctga gaaaatgccc ccatggggta gacactcaat aagcatctgc 780
tgttattacc aggaatcgta tggtcatggg tgacagcttc agaccacagg cagtccacct 840
acaacctgtg ccccatccca ccatgccatc ctgcccaccc acccacgcca gctccccaa 900
ccccaacac ttttgggggt cctaaacact tcctgggcct cagtaatgct ccccaaagcc 960
tcaggctttc ttcccgcaaa aaaaggaaaa gaaatggatg ctccaactaa aattgtgagt 1020
tcagcatgtg gaatttaactg ggaagctgag aggattccca ggcctgggga gcgcaggcag 1080



tctctttgtt caatttttt taatctaaaa tgattgtgcc tctgcccaag cagcctggag 3060

acttcctatg tgtgcattgg ggtggggctt ggggcaccat gagaaggttg gcgtgccctg 3120

gaggctgaca cagaggctgg cactgagcct gcttgttggg aaaagcccac aggcctgttc 3180

ccttgtggct tgggacatgg cacaggcccg ccctctgccc cctcagccat gggaacctca 3240

tatgcaattt gggatttact agtagccaaa aggaatgaaa gagagctcta accagatgga 3300

acactgygac attccagtgg acctggacc attccaggaa aactgggaca taggatggtc 3360

ccgctatgat ggaagtgttc agacagttta taatagtaag ccccctgtgac cctctcactt 3420

acccgagac ctcactttat tacaagatct ttccaaatac ccaaatgtcc ctgcaagccc 3480

gttaaataat tccctatgct acccttaata acatacaatg acccacatagt gtgagaactt 3540

ccaacaagcc tcaaagtccc ttgagactcc ccaataccta ataaggcatg cgaaatgttc 3600

tcatgaacta ccccacaaca cgcctaaaac tcaaaacacc caaaaatatc tcctccaatg 3660

tcctgagaca tgaacccaaa aagagacccc caataaacta gtgacttgtc cccica 3716

<210> 61

<211> 2956

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 61

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcacccc cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcagggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca ccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gcccgatttc tcccgyaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacagaggc 480

tggggcgagg aggataccat ctgtcagtct tggctggatg acatcatggg aaggggtat 540

agtgggggct tgcaggccag aggtggcttg gaggagcccc tggaaagagg cttaagaggt 600

gagactcaac agccatggcg acagagcata gggctttaag atgaatttgc aggggttacc 660

ggattacaac tgcaatgtgg gctaataata gtgccccctg cattaagctg cagagattga 720

gcgagtaagt gggaagctga gaaaatgccc ccatggggta gacactcaat aagcatctgc 780

tgttattacc aggactcgta tggtcatggg tgacagcttc agaccacagg cagtccacct 840

acaacctgtg cccctatcca ccatgccatc ctgccccacc anccangcca gctccccaa 900

ccccctcctc ttttgggggt cctcaaccct tcctgggcct cagtcatgct ccccaaagcc 960

tcaggctttc ttcccgcaaa aaaacggaaaa gaaatcggatg ctccaactaa aattgtgagt 1020

tcaggcatgtg gaattaactg ggaagctgag aggattcccc gggctgggct gcgcagggag 1080

agggaggagt ctgtgccaac ctgcaaggac cacccgcacc gttggttgcg ggcaccaccc 1140

tctctcagca tttttgctgt tcgtgaaatg aggacctagt ggacgacgtc ggggattgct 1200

ggggggttaa gtgagtgaga acacggcaag gtcagtgtgc actccagggc aaggtgggag 1260

aagtgcccagc tctcgctatc aaccttataa ctagggccagg cgtggtgggt cacacctgta 1320

atcccagcac tgagggaggc cggggtgggt ggatcacctg aggtcaggag ttggagacca 1380

gcctggccaa cacagtgaaa ccctggctct accaaaaatg caaaaattag ccgagactgg 1440

tggcacacgc ctgtagtccc agctactcag gaggctgagg caggagaatc acttgaaccc 1500

aggaggcaga ggttgcagtg agctgagatt atgccattgc actccagcct gggtgacaga 1560

gtgaaactcc gtctcaaaaa aaaaaaacaa ttatgataac tatgcactca gcatttgggc 1620

agggacaggg cagggacagg gcaggggagg gcatgctcgg aggccagggc ttggtgcagc 1680

cttgcaggct ggtgaggggg cagggctgct gccagggtcag gaaggaggga gaaacggagtt 1740

ccttatgctg agcaggtcta cctgggaaag agaaagtgtt tgctgtcacc aggaactctg 1800

ctgggcctag ggccagcgct ctgacatgca gaaggtgacc ctgggcctgc ttgtgttcct 1860

ggcaggcttt cctgtcctgg acgccaatga cctagaagat aaaaacagtc ctttctacta 1920

tgactgggac agcctccagg ttggcgggct catctgcgct ggggttctgt gcgccatggg 1980

catcatcatc gtcatgagtg caaaatgcaa atgcaagttt ggccagaagt ccggtcacca 2040

tccagggtag antccaacta tcatcaccca aggctcagcc caaagctgat gaggacagac 2100

cagctgaaat tgggtgggag accgttctct gtccccaggt cctgttctg cacggaaact 2160

tgaactccag gatggaattc ttcctcctct gctgggactc ctttgcatgg cagggcctca 2220

tctcagcttt cgcaagaggg tcgcgttgcc cgattttttt taatctaaaa tgattgtgcc 2280

tctgcccaag cagcctgggg acttcctatg tgtgcattgg ggtgggggctt gggggcaccat 2340

gagaagggtg gcgtgccctg gaggctgaca cagaggctgg cactgagcct gcttgttggg 2400

aaaagcccac agggctgttc ccttgtggct tgggacatgg cacagggccg ccctctgcct 2460

cctcagccat gggaacctca tatgcaattt gggatttact agtagcccaa aggaatgaaa 2520

gagagctcta accagatgga acactggaac attccagtgg accctggacc attccaggaa 2580

aactgggaca tagcatcgtc ccgctatgat gtaagtgttc agacagttta taatagtaag 2640

ccccctgtgac cctctcactt accccgagac ctcactttat tacaagatct ttccaaatac 2700

ccaaatgtcc ctgcaagccc gtcaaataat tcccctatgct acccttaata acattcaatg 2760

accacatagt gtgagaactt ccacccagcc tcaaagtccc ttgagacttc ccaatacctc 2820

ataaggcatg cgaaatgttc tcatgaacta cccacaaaca cgcctaaaac tcaaaaacacc 2880

caaaaatatc tcctccaatg tcctgagaca tgaacccaaa aagagaccca caataaactc 2940

gtgacttgtc cccca 2955

<210> 62

<211> 1743

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 62

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcacccc cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagtgcaggg agcaggttat gaccaggact aagglcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca cccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gcccgatttc tcccggaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacagaggc 480

tgggycgagg aggataccat ctgtcagtct tggctggatg acatcatggg aagggggtat 540

agtggggcct tgcaggccag aggtggcttg gaggagcccc tggaaagagg cttaagaggc 600

cagcgctctg acatgcagaa ggtgaccctg ggcctgcttg tgttcctggc aggctttcct 660

gtcctggacg ccaatgacct agaagataaa aacagtcctt tctactatga ctggcacagc 720

ctccaggttg gcgggctcat ctgcgctggg gttctgtgcg ccatgggcat catcatcgtc 780

atgagtgcaa aatgcaaaat g caagtttggc cagaagtccg gtcaccatcc aggggagact 840

ccacttctca tcaccccagg ctcagcccaa agctgatgag gacagaccag ctgaaattgg 900

gtggaggacc gttctctgtc cccaggtcct gtctctgcac agaaaacttg actccaggat 960

ggaattcttc ctcctctgct gggactcctt tgcatggcag ggcctcatct cacctctcgc 1020

aagagggtct ctttgttcaa ttttttttaa tctaaaatga ttgtgcctct gcccaagcag 1080

cctggagact tcctatgtgt gcattggggt ggggcttggg gcaccatgag aaggttggcg 1140

tgccctggag gctgacacag aggctggcac tgagcctgct tgttgggaaa agcccacagg 1200

cctgttccct tgtggcttgg gacatggcac aggcctgccc tctgcctcct cagccatggg 1260

aacctcatat gcaatttggg atttactagt agccaaaagg aatgaaagag agctctaacc 1320

agatggaaca ctggaacatt ccagtggacc ctggaccatt ccaggaaaac tgggacatag 1380

gatcgtcccg ctatgatgga agtgttcaga cagtttataa tagtaagccc ctgtgaccct 1440

ctcacttacc ccgagacctc actttattac aagatctttc caaataccca aatgtccctg 1500

caagcccgtt aaataacttc ctatgctacc cttaataaca tacaatgacc acatagtgtg 1560

agaacttcca acaagcctca aagtccattg agactcccca atacctaata agggatgcga 1620

aatgttctca tgaactaccc cacaacacgc ctaaaactca aaacacccaa aaatatctcc 1680

tccaatgtcc tgagacatga acccaaaaag agacccacaa taaactcgtg acttgtcccc 1740

tca 1743

<210> 63

<211> 1841

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 63

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcacccc cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagtgcagtg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca ccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggtgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gccccatttc tccccgaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacaggtga 480

gcagctgggg ccccttccta caagccctcc ttgtctctgc ccctaaatta ggaagtatct 540

acctgccccc tgaccctgcc ccatagaagc ttttatgtta aagcgcctaa aatcttgtga 600

aatgcttttc tggagccagg agataaacgg aagtcccttc ccctaatgtc cctttcccca 660

ccattctcct ctcagggact tgttgaaccc gctgaggccc gcgctctgac atgcagaagg 720

tgaccctggg cctgcttgtg ttcctggcag gctttcctgt cctggacgcc aatgacctag 780

aagataaaaa cagtcctttc tactatgact ggcacagcct ccaggttggc gggctcatct 840

gcgctgggct tctgtgcgcc atgggcatca tcatcgtcat gagtgcaaaa tgcaaaatgc a 900

agtttggcca gaagtccggt caccatccag gggagactcc acctctcatc accccaggct 960

cagccaaaag ctgatgagga cagaccagct gaaattgggt ggaggacccgt tctctgtccc 1020

caggtcctgt ctctgcacag aaacttgaac tccaggatgg aattcttcct cctctgctgg 1080

gactcctttg catggcaggg cctcatctca cctctcgcaa gcgggtctct ttgttcaatt 1140

ttttttaatc taaaatgatt gtgcctctgc ccaagcagcc tggagacttc ctatgtgtgc 1200

attggggtgg ggcttggggc accatgagaa ggttggcgtg cctggaggcc tgacacagag 1260

gctggcactg agcctgcttg ttgtgaaaag cccacaggcc tgttcccttg tggcttggga 1320

```
catggcacag gccegcccte tgcctcctca gccatgggaa cctcatatgc aatttgggat   1380
ttactagtag ccaaaaggaa tgaaagagag ctctaaccag atggaacact ggaacattcc   1440
agtggaccct ggaccattcc aggaaaactg ggacatggga tcgtcccgct atgatggaag   1500
tgttcagaca gtttataata gtaagcccct gtgaccctct cacttacccc gagacctcac   1560
tttattacaa gatctttcca aataccccaaa tgtccctgca agcccgttaa ataattccct   1620
atgctaccct taataacata caatgaccac atagtgtgag aacttccaac aagcctcaaa   1680
gtcccttgag actccccaat acctaataag gcatgcgaaa tgttctcatg aactacccca   1740
caacacgcct aaaactcaaa acacccaaaa atatctcctc caatgtcctg agacatgaac   1800
ccaaaaagag acccacaata aactcgtgac ttgtcccctc a                       1841
```

<210> 64

<211> 2145

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 64

```
gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccacctctg tagacccagg cgtctggctc     60
ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc    120
tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aagglcccag agtccccacc    180
ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca ccctgcccc atctcctgac    240
tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct    300
ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc    360
atctaaggaa aagaagtgag gtcggaacac caacgcatca tctcactgca tggccctgga    420
ggctctgccg tttaaagacc ccagaacctt ccccattcaa ggtcctctcc tgggcacagg    480
agattggaga aagctcctcc cttaattcca gggaccgagt tccagcccat ccaattctcc    540
gtctcacctg aggctgctgt ggtcctggtg accccaggga gcaacctgcc gcccatggct    600
ggggaggggg tgaagctgtc tctttaagag caggaatgga gcccctgggc ctcagggcat    660
ctgacttgtt ttctacctgc ccaggtttgc ttagggcgtg gcagcttcgg ataaacgcag    720
gactccgcct ggcagcccga tttctccccgg accctctgct cagcctggtg aaccacacag    780
gtgagcaggt ggggnnccct cntccaaggn ctncttgtct ctgccnnctaa attaggaagt    840
atctacctgc ccctgaccc tgcccccatag aagcttttat gttaaagcgc ctaaaatctt    900
gtgaaatgct tttctggagc ccggagatca acggaagtcc cttcccctaa tgtcccttc     960
cccaccattc tcctctcagg gacttgttga accagctgag gccagcgctc tgacatgcag   1020
aaggtgaccc tgggcctgct tgtgttcctg gcaggctttc ctgtcctgga cgccaatgac   1080
```

ctagaagata aaaacagtcc tttctactat gactggcaca gcctccaggt tggcgggctc 1140

atctgcgctg gggttctgtg cgccatgggc atcatcatcg tcatgagtgc aaaatgcaaa 1200

tgcaagtttg gccagaagtc cggtcaccat ccagcgggaga ctccacctct catcaccccc 1260

ggctcagccc aaagctgatg aggacagacc agctgcaatt gggtggaggg ccgttctctg 1320

tccccaggtc ctgtctctgc acagaaactt gaactccagg atggaattct tcctcctctg 1380

ctgggactcc tttgcatggc agggcctcat ctcacctctc gcaagagggt ctcttgttc 1440

aattttttt aatctaaaat gattgtgcct ctgcccaagc agcctggaga cttcctatgt 1500

gtgcattggg gtggggcttg gggcaccatg agaaggttgg cgtgccctgg aggctgacac 1560

agaggctggc actgagcctg cttgttggga aaagcccaca ggcctgttcc cttgtggctt 1620

gggacatggc acagggcccgc cctctgcctc ctcagccatg ggaacctcat atgcaatttg 1680

ggatttacta gtagccaaaa ggaatgaaag agagctctaa ccagatggaa cactggaaca 1740

ttccagtgga ccctggacca ttccaggaaa actgggacat aggatcgtcc cgctatgatg 1800

gaagtgttca gacagtttat aatagtaagc ccctgtgacc ctctcactta ccccgagacc 1860

tcactttatt acaagatctt tccaaatacc caaatgtccc tgcaagcccg ttaaataatt 1920

cctatgctca ccattaataa catacaatga ccacatagtg tgagaactic caacaagcct 1980

caaagtccct tgagactccc cnatacctaa tanggcatgc gaaatgttct catgaactac 2040

cccacaacac gcctaaaact caaaacaccc aaaaatatct cctccaatgt cctgagacat 2100

gaacncaaaa agagacnccac aataaactcg tgacttgtcc cctca 2145

<210> 65

<211> 1708

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 65

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgaccccta cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca cnnctgcccn atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gccccgattc tccccggaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacaggcca 480

gcgctctgac atgcagaagg tgaccctggg cctgcttgtg ttcctggcag gctttcctgt 540

cctggacgcc aatgacctag aagataaaaa cagtcccttc tactatggtg ctccatatat 600

atttgtcaag agaatggggg gacagatgaa gaggacacag gctggcactg aggtcccctc 660

cactttcctc ctagactggc aaagcctcca ggttgggggg ctcatatgcg ctgggggttct 720

gtgcgccatg ggcatcattc tggtcatgag tgcaaaatgc aaatgcaagt ttggccagaa 780

gtccggtcac catccagggg agactccacc tctcatcacc ccaggctcag cccaaagctg 840

atgaggacag acccagctgaa attgggtggg ggaccgttct ctgtccccag gtcctgtctc 900

tgcatcagaa cttgaactcc aggatgggat tcttcctcct ctgctgggac tcctttgcat 960

ggcagggcct catctcacct ctcgcaagag ggtctctttg ttcaattttt tttaatctaa 1020

aatgattgtg cctctgccca agcagcctgg agacttccta tgtgtgcatt ggggtgggga 1080

ttgggacacc atgaagaagt tggcgtgccc tgggggctga cacagaggct ggcactgagc 1140

ctgcttgttg ggaaaagccc aaaggcctgt tcccttgtgg ctgggggcat ggcccaggcc 1200

cgccctctgc ctcctcagcc atgggaacct catatgcaat ttgggatttt ctagtagcca 1260

aaaggaatga aagagagctc taaccagatg gaacactgga acattccagt ggaccctgga 1320

ccattccagg aaaactggga cataggatag tcccgctatg atggaagtgt tcagaaagtt 1380

tataatagta agcccctgtg accctctcac ttacccagag acctcacttt attacaagat 1440

ctttccaaat acccaaatgt ccctgcaagc ccgttaaata atcccctatg ctacccttaa 1500

taacatacaa tgacccacta gtgtgagaac ttccaacaag cctcaaagtc ccttgagact 1560

ccccaatacc ttataaggca tgcgaaatgt tctcatgaac tcccccacaa cacgcctaaa 1620

actcaaaaca cccaaaaata tctcctccaa tgtcctgaga catgaacccc aaaagagacc 1680

cacaataaac tcgtgacttg tcccctca 1708

<210> 66

<211> 1792

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 66

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcacccc cggaaagagc ctggctaggg aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatctccc cccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccacccagg aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag ctccggatga acgcaggact 420

ccgcctgggg gcccgatttc tcccggaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacaggccc 480

gagtttcacc cagtccccac tccacggtgc agctgcggct tatctctcag cccagcgaga 540

tgccagcctt cntgtccogg gncagngctn tgacatgcag aaggtgaccn tgggcntgct 600

tgtgttcctg gcaggctttc ctgtcctgga cgccaatgac ctagaagata aaaacagtcc 660

tttctactat ggtgctccat atatatttgt ccaqaqaaatg qqqqqcacaga tqaaqaqqac 720

acaggctggc actgaggtcc cctccacttt cctcctagac tggcacagcc tccaggntgg 780

cgggctcatc tgcgctgggg ttctgtgcgc catgggcatc atcatcgtca tgagtgcaaa 840

atgcaaatgc aagtttgggc agaagtccgg tcaccatcca gggtgagcta cacctctcat 900

cacccccaggc tcagcccaaa gctgatgagg acagaccagc tgaaattggg tggaggaccg 960

ttctctgtcc ccagqtcctg tctctgcaca gaaacttgaa ctccaggatg gaattcttcc 1020

tcctctgctg ggactccttt gcatggcagg gcctcatctc acctctgcca agagggtctc 1080

tttgttcaat ttttttaat ctaaaatgat tgtgcctctg cccaagcagc ctggagactt 1140

cctatgtgtg cattgqqqtg qqqcttqqqq caccatgaga aggttggcgt gccctgqaqg 1200

ctgacacaga ggctggcact gagcctgctt gttgggaaaa gcccacaggc ctgttcccct 1260

gtggcttggg anatggcana ggncccgccn ctgcctcctn agccatggga acctcatatg 1320

caatttqqqa tttactagta gccaaaaqqa atgaaaqaga gttctaacca gatqqaacac 1380

tggaacattc cagtggaccc tggaccattc caggaaaact gggacatagg atcgtcccgc 1440

tatgatggaa gtgttcagac agtttataat agtaagcccn tgtgancctn tcacttaccn 1500

cgagacctca ctttattaca agatctttcc aaataacccn atgtcactgc aagcccgtta 1560

aataattccc tatgctaccc ttaatcacat acaatgacca catagtgtga gaacttccaa 1620

caagcctcaa agtcccttga gactccccaa tacctaataa ggcatgcgaa atgttctcat 1680

gaaclacccc acaacacgcc taaaactcaa aacacccaaa aatalctcct ccaalgtcct 1740

gagacatgaa cccaaaaaga gacccacaat aaactcgtga cttgtcccct ca 1792

<210> 67

<211> 2660

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 67

gtggactagg aggcagccgc cnccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcacccn cggaaagagc ctggctagga aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtcccncacc 180

ctgatcccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatccn cccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gccccgattt cccccggaaac tctgctcagc ctggtgaacc acacagaggc 480

tgcggcgaag agggtaccat ctgtcagtct tggctggatg acatcatggg aagggggtat 540

agtggggcct tgcaggccag aggtggcttg gaggagcccc tggaaagaag cttaagaggt 600

gagactcaac agccatggcg acagagcata gggctttaag atgaatttgc agggggttaca 660

ggattacaac tgcaatgtgg gctaataata gtgccccctg cattaagctg cagaggattga 720

gcgagtaagt gggaagctga gaaaatgccc ccatggggta gacactcaat aagcatctgc 780

tgttattacc aggactcgta tggtcatggg tgacagcttc agaccacagg cagtccaact 840

acaacctgtg ccccatccca ccatgccatc ctgcccaccc acccacgcca gctccccaaa 900

ccccaaaaac ttttggggat cctaaacact tcctgggcct cagtaatgct ccccaaagcc 960

tcaggcttta ttcccgcaaa aaaaggaaaa gaaatggatg ctccaactaa aattgtgagt 1020

tcagcatgtg gaattaactg ggaagctgag aggattccca ggcctggggt gcgcaggcag 1080

agggagggat ctgtgcccac ctgcaaggga cacctgcacc gtttgtttgcg gggcaccaccc 1140

tctctcagca ttttlgctgt tcgtgaaatg aggacatagt ggacgacgtc ggggattgct 1200

ggggggttaa gtgagtgaga acacggcaag gtcagtgtgc actccagggc aaggtggagg 1260

aagtgccagc tctcgctatc aaaattataa ctaggccagg cgtggtggct cacacctgta 1320

atcccagcac tgagggaggc cggggcccga gtttcaccca gtcccaactc cacggtgcag 1380

ctgcggctta tctctcagcc cagcgagatg ccagccttcc tgtcccgggc cagcgctctg 1440

acatgcagaa ggtgaccctg ggcctgcttg tgttcctggc aggctttcct gtcctggacg 1500

ccaatgacct agaagataaa aacagtcctt tctactatgg tgctccatat atatttgtca 1560

agagaatggg gggacagatg aagaggacac aggctggcac tgaggtcccc tccactttcc 1620

tcctagactg gcacagcctc caggttgggg ggctcatctg cgctggggtt ctgtgcgcca 1680

tgggcatcat catcgtcatg agtgcaaaat gcaaatgcaa gtttggccag aagtccggtc 1740

accatccagg ggagactcca cctctcatca ccccaggctc agcccaaagc tgatgaggac 1800

agaccagctg aaattgggtg gaggaccgtt ctctgtcccc agqtcctgtc tctgcacaga 1860

aacttgaact ccaggatgga attcttcctc ctctgctggg actcctttgc atggcagggc 1920

ctcatctcac ctctcgcaag agggtctctt tgttcaattt tttttaatct aaaatgattg 1980

tgcctctgcc caaqcagcct ggagacttcc tatgtgtgca ttgggggtggg gcttgggggca 2040

ccatgagaag gttggcgtgc cctggaggct gacacagagg ctggcactga gcctgcttgt 2100

tgggaaaagc ccacaggcct gttcccttgt ggcttgggac atggcacagg cccgccctct 2160

gcctcctcag ccatgggaac ctcatatgca atttgggatt tactagtagc caaaagggaat 2220

gaaagagagc tctaaccaga tggaacactg gaacatttca gtggaccctg gaccattcca 2280

ggaaaactgg gacatagggt cgtcccgcta tgatgggagt gttcagacag tttatgatag 2340

taaggnnnntg tgacnnntnta anttannnng agacctnact ttatfanaag atntttccaa 2400

atacccaaat gtcctgcaa gnccgttana tnattcccta tgctaccctt aatnaacatac 2460

aatgaccana tagtgtgaga antcnnaana agnntnaaag tnncttgaga ctcccnaata 2520

cctaataagg catgcgaaat gttctcatga actaccccac aacacgccta aaactcaaaa 2580

nacccaaaaa tatctnctnc aatgtnctga ganatgaacn caaaaagaga cccacaataa 2640

actcgtgact tgtccccttn 2660

<210> 68

<211> 2015

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 68

gtggactagg aggcagcggc cnccanncagc anccacttctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcaccca cggaaagagc ctggctagga aactgnagcn tggtgnctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca cnnctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gcccgatttc tcccggnatc tctgctcagc ctggtgnacc acacaggcca 480

gcgctctgac atgcagaagg tgaccctggg cctgcttgtg ttcctggcag gctttcctgt 540

cctggacgnc aatgacctag aagataaaaa cagtccttta tactatgact ggcacagcct 600

ccaggttggc gggctcatct gcgctggggt tctgtgcgcc atgggcatca tcatcgtcat 660

gagtgagtgg aggagctcgg gggagcaggc gggccgggge tggggctccc ctcccctgac 720

cactcagctc tcccnaacag gtgcaaaatg caaatgcaag tttggccaga agtccgggta 780

agatactgtt ccggcatgcc cgcctcaggc tgactggacg ctttcaggg tgaaagggct 840

aactctccca gcaggagagg cctcgggggt ctgcccttta gagttcctgc cgctaagatt 900

tccaggtttg ttgtttctag ctggtaatcc ccaggggggc ccaaatcctg aaatgctttg 960

gcccctggga ttgcacaacc ccccaaatgg aaaggcagcc aggaagacat gtctgggcag 1020

gctaagaacc ctctatccgg aggggagaggg caaatggggg cggacaccaa tctcaccact 1080

tttgtctcct tagtcaccat ccaggggaga ctccacctct catcacccca ggctcagccc 1140

aaagctgatg aggacagacc agctgaaatt gggtggagga cngttctctg tcnccaggtc 1200

ctgtctctgc acagaaactt gaactccagg atggaatttct tcctcctctg ctgggactcc 1260

tttgcatggc agggcctcat ctnaccttcta gcaagagggt ctctttgttc aatttttttt 1320

aatctaaaat gattgtgcct ctgcccaagc agcctggaga cttcctatgt gtgcattggg 1380

gtggggcttg gggcaccatg agaaggttgg cgtgccctgg aggctgacac agaggctggc 1440

actgagcctg cttgttggga aaagcccaca ggcctgttcc cttgtggctt gggacatggc 1500

acaggcccgc cctctgcctc ctcagccatg ggaacctcat atgcaatttg ggatttacta 1560

gtagccaaaa ggaatgaaag agagctctaa ccagatgggc cactggaaca ttccagtgga 1620

cctggaccca ttccaggaaa actgggacat aggatcgtcc cgctatgatg gaagtgttca 1680

gacagtttat aatagtaagc ccctgtgacc ctctcactta ccccgagacc tcactttatt 1740

acaagatctt tccaaatacc caaatgtccc tgcaagcccg ttaaataatt ccctatgcta 1800

cccttaataa catacaatga ccacatagtg tgagaactic caacaagccl caaaglcccl 1860

tgagactccc caatacctaa taaggcatgc gaaatgttct catgaactac cccacaccac 1920

gcctaaaact caaaacaccc aaaaatatct cctccaatgt cctgaggcat gaaccccaaaa 1980

agagacccac aataaactcg tgacttgtcc cctca 2015

<210> 69

<211> 1991

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 69

gtggactagg aggcagccgc ccccaccagc acccactctg tagacccagg cgtctggctc 60

ccagcaccca cggaaagagc ctggctaggg aactgcagcc tggtgcctgg cagacagttc 120

tcattctccc cagggcaggg agcaggttat gaccaggact aaggtcccag agtccccacc 180

ctgacccctc cctgctgttc cagccgctcc ctcatatcca cccctgcccc atctcctgac 240

tttggtcacg ctagcatctt ctgctgatcc tgaaattgta ccagcggcaa gatgtggcct 300

ggaaggggac tttaagttct ccacaactgc cagcaatcct tccaccaggc aaaacacatc 360

atctaaggaa aagaagtgag gtttgcttag ggcgtggcag cttcggataa acgcaggact 420

ccgcctggca gcccgatttc tcccggaacc tctgctcagc ctggtgaacc acacaggcca 480

gcgctctgac atgcagaagg tgaccctggg cctgcttgtg tttctggcag gctttcctgt 540

cctggacgac aatgacctag aagactggaa cagcctccag gttgggggga tcatctgcgc 600

tggggttctg tgcgccatgg gcatcatcat cgtcatgagt gagtggagga gctcgggggg 660

gcagggcggg cgggggctgg gctcccctcc cctgaccact cagctctccc caacaggtgc 720

aaaatgcaaa tgcaagtttg gccagaagtc cgggtaagat actgttccgg catgcccgcc 780

tcaggctgac tggangcttt tcagggtgaa agggctaact ctcccagcag gagaggcctc 840

ggggntctgc cntttagagt tnctgnngnt aagatttcca ggtttantgt ttctagctgg 900

taatccccag gggggccccaa atcctgaaat gctttgggcc ctgggattgc acaaccccca 960

aaatggaaag gcagccagga agacatgtct gggcaggcta agaaccctct atccggaggg 1020

agagggcaaa tgggggcgga caccaatctc accactttg tctccttagt caccatccag 1080

gggagactcc acctctcatc accccaggct cagcccaaag ctgatgagga cagaccagct 1140

gaaattgggt ggaggaccgt tctctgtccc caggtcctgt ctctgcacag aaacttgaac 1200

tccaggatgg aattcttcct cctctgctgg gactcctttg catggcaggg cctcatctca 1260

cctctcgcaa gagggtctct ttgttcaatt ttttttaatc taaaatgatt gtgcctctgc 1320

ccaagcagcc tggagacttc ctatgtgtgc attggggtgg ggcttggggc accatgagaa 1380

ggttggcgtg cnntggnggc tgacnnagng gntggcnctg agnctgcttg ttgggnnnag 1440

cccacaggcc tgttcccttg tggcttggga catggcacag gcccgcccta tgcctcctca 1500

gccatgggaa cctcatatgc aattttgggat ttactagtag ccaaaaggaa tgaaagagag 1560

ctctaaccag atggaacact ggaacattcc agtggaccct ggaccattcc aggaaaactg 1620

ggacataggа tcgtcccgct atgatggaag tgttcagaca gtttataata gtaagccccc 1680

gtgaccctct cacttacccc gagacctcac tttattacaa gatctttcca aatacccaaa 1740

tgtccctgca agcccgttaa ataattcccc atgctaccct taataacata caatgaccac 1800

atagtgtgag aacttccaac aagcctcaaa gtcccttgag actccccaat acctaataag 1860

gcatgcgaaa tgttctcatg aactacccca caacacgcct aaaactcaaa acacccaaaa 1920

atatctcctc caatgtcctg agacatgaac ccaaaaagag acccacaata aactcgtgac 1980

ttgtcccctc a 1991

<210> 70

<211> 87

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 70

Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
1 5 10 15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
20 25 30

Asp Trp His Ser Leu Gln Val Gly Gly Leu Ile Cys Ala Gly Val Leu
35 40 45

Cys Ala Met Gly Ile Ile Ile Val Met Ser Ala Lys Cys Lys Cys Lys

50 55 60

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

Thr Pro Gly Ser Ala Gln Ser
85

<210> 71

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 71

Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
1 5 10 15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
20 25 30

Asp Trp His Ser Leu Gln Val Gly Gly Leu Ile Cys Ala Gly Val Leu
35 40 45

Cys Ala Met Gly Ile Ile Ile Val Met Ser Glu Trp Arg Ser Ser Gly
50 55 60

Glu Gln Ala Gly Arg Gly Trp Gly Ser Pro Pro Leu Thr Thr Gln Leu
65 70 75 80

Ser Pro Thr Gly Ala Lys Cys Lys Cys Lys Phe Gly Gln Lys Ser Gly
85 90 95

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

Ser

<210> 72

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 72

Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
1 5 10 15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
20 25 30

Gly Ala Pro Tyr Ile Phe Val Lys Arg Met Gly Gly Gln Met Lys Arg
35 40 45

Thr Gln Ala Gly Thr Glu Val Pro Ser Thr Phe Leu Leu Asp Trp His
50 55 60

Ser Leu Gln Val Gly Gly Leu Ile Cys Ala Gly Val Leu Cys Ala Met
65 70 75 80

Gly Ile Ile Ile Val Met Ser Ala Lys Cys Lys Cys Lys Phe Gly Gln
85 90 95

Lys Ser Gly His His Pro Gly Glu Thr Pro Pro Leu Ile Thr Pro Gly
100 105 110

Ser Ala Gln Ser
115

<210> 73

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 73

Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
1 5 10 15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
20 25 30

Asp Trp His Ser Leu Gln Val Gly Gly Leu Ile Cys Ala Gly Val Leu
35 40 45

Cys Ala Met Gly Ile Ile Ile Val Met Ser Glu Trp Arg Ser Ser Gly
50 55 60

Glu Gln Ala Gly Arg Gly Trp Gly Ser Pro Pro Leu Thr Thr Gln Leu
65 70 75 80

Ser Pro Thr Gly Ala Lys Cys Lys Cys Lys Phe Gly Gln Lys Ser Gly
85 90 95

<210> 74

<211> 88

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 74

```
Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
1               5                  10                  15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Trp His Ser Leu Gln Val Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Ile Cys Ala Gly Val Leu Cys Ala Met Gly Ile Ile Ile Val
        35                  40                  45

Met Ser Glu Trp Arg Ser Ser Gly Glu Gln Ala Gly Arg Gly Trp Gly
    50                  55                  60

Ser Pro Pro Leu Thr Thr Gln Leu Ser Pro Thr Gly Ala Lys Cys Lys
65                  70                  75                  80

Cys Lys Phe Gly Gln Lys Ser Gly
                85
```

<210> 75

<211> 139

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 75

```
Leu Leu Val Thr Val Gln His Thr Glu Arg Tyr Val Thr Leu Phe Ala
1               5                  10                  15

Ser Ile Ile Leu Lys Cys Asp Tyr Thr Thr Ser Ala Gln Leu Gln Asp
            20                  25                  30

Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe
        35                  40                  45

Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp
    50                  55                  60

Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln Arg Glu Val Arg Ile Val Ala
65                  70                  75                  80

Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val Leu Gly Val Asp Tyr Arg Gln
                85                  90                  95

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

Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Glu Ala Pro Gly
        115                 120                 125

Asp Thr Ser Gly Asp Pro Asp Lys Glu Val Lys
    130                 135
```

<210> 76

<211> 434

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 76

```
Leu Leu Val Thr Val Gln His Thr Glu Arg Tyr Val Thr Leu Phe Ala
 1               5                  10                  15

Ser Ile Ile Leu Lys Cys Asp Tyr Thr Thr Ser Ala Gln Leu Gln Asp
            20                  25                  30

Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe
        35                  40                  45

Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp
    50                  55                  60

Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln Arg Glu Val Arg Ile Val Ala
65                  70                  75                  80

Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val Leu Gly Val Asp Tyr Arg Gln
                85                  90                  95

Arg Lys Ile Thr Ile Gln Asn Pro Leu Ala Arg His Arg Tyr Met Lys
            100                 105                 110

Gln Ala Gln Ala Leu Gly Pro Gln Met Met Gly Lys Pro Leu Tyr Trp
        115                 120                 125

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

Leu Gln Arg Asp Leu Ser Leu Pro Ser Ser Leu Pro Gln Met Pro Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Thr Thr Asn Gln Pro Pro Ile Ala Asn Gly Val Leu Glu Tyr
                165                 170                 175

Leu Glu Lys Glu Leu Arg Asn Leu Asn Leu Ala Gln Pro Leu Pro Pro
```

180 185 190

Asp Leu Lys Gly Arg Phe Gly His Pro Cys Ser Met Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Gly Ser Glu Val Val Glu Arg Arg Ile Ile His Leu Pro Pro Leu Ile
210 215 220

Arg Asp Leu Ser Ser Ser Ser Arg Arg Thr Ser Asp Ser Leu His Gln Gln
225 230 235 240

Trp Leu Thr Pro Ile Pro Ser Arg Pro Trp Asp Leu Arg Glu Gly Arg
245 250 255

Ser His His His Tyr Pro Asp Phe His Gln Glu Leu Gln Asp Arg Gly
260 265 270

Pro Lys Ser Trp Ala Leu Glu Arg Arg Glu Leu Asp Pro Ser Trp Ser
275 280 285

Gly Arg His Arg Ser Ser Arg Leu Asn Gly Ser Pro Ile His Trp Ser
290 295 300

Asp Arg Asp Ser Leu Ser Asp Val Pro Ser Ser Ser Glu Ala Arg Trp
305 310 315 320

Arg Pro Ser His Pro Pro Phe Arg Ser Arg Cys Gln Glu Arg Pro Arg
325 330 335

Arg Pro Ser Pro Arg Glu Ser Thr Gln Arg His Gly Arg Arg Arg Arg
340 345 350

His Arg Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Pro Ser Gly Leu Ser Ser Trp Ser
355 360 365

Ser Glu Glu Asp Lys Glu Arg Gln Pro Gln Ser Trp Arg Ala His Arg
370 375 380

Arg Gly Ser His Ser Pro His Trp Pro Glu Glu Lys Pro Pro Ser Tyr
385 390 395 400

Arg Ser Leu Asp Ile Thr Pro Gly Lys Asn Ser Arg Lys Lys Gly Ser
405 410 415

Val Glu Arg Arg Ser Glu Lys Asp Ser Ser His Ser Gly Arg Ser Val
420 425 430

Val Ile

<210> 77

<211> 996

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 77

atgcagaagg tgaccctggg cctgcttgtg ttcctggcag gctttcctgt cctggacgcc 60

aatgacctag aagataaaaa cagtccttte tactatgact ggcacagcct ccaggttggc 120

gggctcatct gcgctggggt tctgtgcgcc atgggcatca tcatcgtcat gagtgcaaaa 180

tgcaaatgca agtttggcca gaagtccggt caccatccag gggagactcc acctctcatc 240

accccaggct cagccctaaag cggaccggtc gccaccatgg tgagcaaggg cgaggagctg 300

ttcaccgggg tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg acgtaaacgg ccacaagttc 360

agcgtgtccg gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc 420

tgcaccaccg gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg tgaccaccct gacctacggc 480

gtgcagtgct tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc 540

atgcccgaag gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag 600

acccgcgccg aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc 660

atcgacttca aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc 720

cacaacgtct atatcatggc cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc 780

cgccacaaca tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc actaccagca gaacacccca 840

atcggcgacg gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc tgagcaccca gtccgccctg 900

agcaaagacc ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc tggagttcgt gaccgccgcc 960

gggatcactc tcggcatgga cgagctgtac aagtaa 996

<210> 78

<211> 1083

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 78

atgcagaagg tgaccctggg cctgcttgtg ttcctggcag gctttcctgt cctggacgcc 60

aatgacctag aagataaaaa cagtccttte tactatggtg ctccatatat atttgtcaag 120

agaatggggg gacagatgaa gaggacacag gctggcactg aggtcccctc cactttcctc 180

ctagactggc acagcctcca ggttggcggg ctcatctgcg ctggggttct gtgcgccatg 240

ggcatcatca tcgtcatgag tgcaaaatgc aaatgcaagt ttggccagaa gtccggtcac 300

catccagggg agactccacc tctcatcacc ccaggctcag ccccaaagcgg accggtcgcc 360

accatggtga gcaagggcga ggagctgttc accggggtgg tgcccatcct ggtcgagctg 420

gacggcgacg taaacggcca caagttcagc gtgtccggcg agggcgaggg cgatgccacc 480

tacggcaagc tgaccctgaa gttcatctgc accaccggca agctgcccgt gccctggccc 540

accctcgtga ccaccctgac ctacggcgtg cagtgcttca gccgctaccc cgaccacatg 600

aagcagcacg acttcttcaa gtccgccatg cccgaaggct acgtccagga gcgcaccatc 660

ttcttcaagg acgacggcaa ctacaagacc cgcgccgagg tgaagttcga gggcgacacc 720

ctggtgaacc gcatcgagct gaagggcatc gacttcaagg aggacggcaa catcctgggg 780

cacaagctgg agtacaacta caacagccac aacgtctata tcatggccga caagcagaag 840

aacggcatca aggtgaactt caagatccgc cacaacatcg aggacggcag cgtgcagctc 900

gccgaccact accagcagaa cacccccatc ggcgacggcc ccgtgctgct gcccgacaac 960

cactacctga gcacccagtc cgccctgagc aaagacccca acgagaagcg cgatcacatg 1020

gtcctgctgg agttcgtgac cgccgccggg atcactctcg gcatggacga gctgtacaag 1080

taa 1083

<210> 79

<211> 1371

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 79

atgaggcctc tgcccagcgg gaggaggaag acccgaggca tctccctagg actcttcgcc 60

ctctgcctgg ccgcagccag ctgtctgcag agtcagggtg tgtccctata cattcatcag 120

gccaccatca atgccactgt caaagaagac atcctgctct cagttgagta ctcctgtcat 180

ggagtgccca ccatcgaatg gacatattca tccaattggg gaacgcagaa gatcgtggag 240

tggaaaccag ggactcaggc caacatctct caaagccaca aggacagagt ctgcaccttt 300

gacaacggct ccatccagct cttcagcgtg ggagtgaggg attccggcta ctatgtcatc 360

accgtgacgg agcgcctggg gagcagccag tttggcacca tcgtgctgca cgtctctgag 420

atcctctatg aagacctgca ctttgtcgct gtcatccttg ctttttctgc tgctgtggcc 480

gcagtattaa tcagcctcat gtgggtttgt aataagtgtg catataaatt tcagaggaag 540

agaagacaca aactcaaaga aagcatcaat gaggagattg agctggaaga tgttgagtgt 600

cgaattctgc agtcgacggt accgcgggcc cgggatccac cggtcgccac catggtgagc 660

aagggcgagg agctgttcac cggggtggtg cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta 720

aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag ggcgagggcg atgccaccta cggcaagctg 780

accctgaagt tcatctgcac caccggcaag ctgcccgtgc cctgggccac cctcgtgacc 840
accctgacct acggcgtgca gtgcttcagc cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac 900
ttcttcaagt ccgccatgcc cgaaggctac gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac 960
gacggcaact acaagacccg cgccgaggtg aagttcgagg gcgacaccct ggtgaaccgc 1020
atcgagctga agggcatcga cttcaaggag gacggcaaca tcctggggca caagctggag 1080
tacaactaca acagccacaa cgtctatatc atggccgaca agcagaagaa cggcatcaag 1140
gtgaacttca agatccgcca caacatcgag gacggcagcg tgcagctcgc cgaccactac 1200
cagcagaaca cccccatcgg cgacggcccc gtgctgctgc ccgacaacca cctacctgag 1260
acccagtccg ccctgagcaa agaccccaac gagaagcgcg atcacatggt cctgctggag 1320
ttcgtgaccg ccgccgggat cactctcggc atggacgagc tgtacaagta a 1371

<210> 80

<211> 1332

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 80

atgaggcctc tgcccagcgg gaggaggaag acccgaggca tctccctagg actcttcgcc 60
ctctgcctgg ccgcagcccg ctgtctacag agtcagggtg tgtccctata cattcctcag 120
gccaccatca atgccactgt caaagaagac atcctgatct cagttgagta cttctgtcat 180
ggagtgccca ccatcgaatg gacatattca tccaattggg gaacgcagaa gatcgtggag 240
tggaaaccag ggactcaggc caacatctct caaagccaca aggacagagt ctgcaccttt 300
gacaacgggt ccatccagct cttcagcgtg ggagtgaggg attcccggct catgtcatc 360
accgtgacgg agcgcctggg gagcagccag tttggcacca tcgtgctgca cgtctctgag 420
atcctctatg aagacctgca ctttgtcgct gtcatccttg cttttctcgc tgctgtggcc 480
gcagtattaa tcagcctcat gtgggtttgt aataagtgtg catataaatt tcagaggaag 540
agaagacaca aactcaaagg taacccccctg ggccttgtga taatccatga gtggtttgga 600
acggtcgcca ccatggtgag caagggcgag gagctgttca ccggggtggt gcccatcctg 660
gtcgagctgg acggcgacgt aaacggccac aagttcagcg tgtccggcga gggcgagggc 720
gatgccacct acggcaagct gaccctgaag ttcatctgca ccaccggcaa gctgcccgtg 780
ccctggccca ccctcgtgac caccctgacc tacggcgtgc agtgcttcag ccgctacccc 840
gaccacatga agcagcacga cttcttcaag tccgccatgc ccgaaggcta cgtccaggag 900
cgcaccatct tcttcaagga cgacggcaac tacaagaccc gcgccgaggt gaagttcgag 960
ggcgacaccc tggtgaaccg catcgagctg aagggcatcg acttcaagga ggacggcaac 1020
atcctggggc acaagctgga gtacaactac aacagccaca acgtctatat catggccgac 1080

aagcagaaga acggcatcaa ggtgaacttc aagatccgcc acaacatcga ggacggcagc 1140

gtgcagctcg ccgaccacta ccagcagaac acccccatcg gcgacggccc cgtgctgctg 1200

cccgacaacc actacctgag cacccagtcc gccctgagca aagaccccaa cgagaagcgc 1260

gatcacatgg tcctgctgga gttcgtgacc gccgccggga tcactctcgg catggacgag 1320

ctgtacaagt aa 1332

<210> 81

<211> 1533

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 81

atggataggg ttttgctgag gtggatttct ctctttctgg ctaacagccat ggtcgaaggc 60

cttcaggtca cagtgcccga caagaagaag gtggccatgc ttttcaagcc cactgtgctt 120

cgctgcccct tctcaacatc ctcccatcag cctgcagttg tgcagtggaa gttcaagtcc 180

tactgccagg atcgcatggg agaatccttg ggcatgtcct ctacccgggc ccaatctctc 240

agcaagagaa acctggaatg ggaccccctac ttggattgtt tggacagcag gaggactgtt 300

cgagtagtag cttcaaaaca gggctcgact gtcacgctgg gagatttcta cagggccaga 360

gagatcacga ttgttcatga tgcagatctt caaattggaa agcttatgtg gggagccagc 420

ggactctatt actgtattat caccacccca gatgacctgg agggaaaaaa tgaggactca 480

gtggaactgc tggtgttggg caggacaggg ctgcttgctg atctcttgcc cagttttgct 540

gtggagatta tgccagagtg ggtgtttgtt ggcctggtgc tcctgggcgt cttcctcttc 600

ttcgtcctgg tgggggtctg ctggtgccag tgctgccctc acagctgctg ctgctatgtc 660

cgctgcccat gctgcccaga ttcctgctgc tgccctcaag cctgtgagta cagtgaccgc 720

tggggagaca gagcgatcga gaaaatgtc tacctcctca cccgaattct gcagtcgacg 780

gtaccgcggg cccgggatcc accggtcgcc accatggtga gcaagggcga ggagctgttc 840

accggggtgg tgcccatcct ggtcgagctg gacggcgacg taaacggcca caagttcagc 900

gtgtccggcg agggcgaggg cgatgccacc tacggcaagc tgaccctgaa gttcatctgc 960

accaccggca agctgcccgt gccctggccc accctcgtga ccaccctgac ctacggcgtg 1020

cagtgcttca gccgctaccc cgaccacatg aagcagcacg acttcttcaa gtccgccatg 1080

cccgaaggct acgtccagga gcgcaccatc ttcttcaagg acgacggcaa ctacaagacc 1140

cgcgccgagg tgaagttcga gggcgacacc ctggtgaacc gcatcgagct gaagggcatc 1200

gacttcaagg aggacggcaa catcctgggg cacaagctgg agtacaacta caacagccac 1260

aacgtctata tcatggccga caagcagaag aacggcatca aggtgaactt caagatccgc 1320

```
cacaacatng aggacggcag cgtgcagctc gccgaccact accagcagaa cacccccatc   1380
ggcgacggcc ccgtgctgct gcccgacaac cactacctga gcacccagtc cgccctgagc   1440
aaagacccca acgagaagcg cgatcacatg gtcctgctgg agttcgtgac cgccgcgggg   1500
atcactctng gcatggacga gctgtacaag taa                               1533
```

<210> 82

<211> 2085

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 82

```
atgtggctca aggtattcac aactttcctt tcctttgcaa caggtgcttg ctcgggggctg     60
aaggtgacag tgccatcaca cactgtccat ggcgtcagag gtcaggccct ctacctaccc     120
gtccactatg gcttccacac tccagcatca gacatccaga tcatatggct atttgagaga     180
ccccacacaa tgcccaaata cttactgggc tctgtgaata agtctgtggt tcctgacttg     240
gaataccaac acaagttcac catgatgcca cccaatgcat ctctgcttat caacccactg     300
cagttccctg atgaaggcaa ttacatcgtg aaggtcaaca ttcagggaaa tggaaactct     360
tctgccagtc agaagataca agtcacggtt gatgatcctg tcacaaagcc agtggtgcag     420
attcatcctc cctctggggc tgtggagtat gtggggaaca tgacccctgac atgccatgtg     480
gaaggggggca ctcggctagc ttaccaatgg ctaaaaaatg ggagacctgt ccacaccagc     540
tccacctact cctttttctcc ccaaaacaat accettcata ttgctccagt aaccaaggaa     600
gacattggga attacagctg cctggtgagg aaccctgtca gtgaaatgga aagtgatatc     660
attatgccca tcatatattg tggaccttat ggacttccag tgaattctga taaaggggcta     720
aaagtagggg aagtgtttac tgttgacctt ggagaggcca tcctatttga ttgttctgct     780
gatttctcatc ccccaaacac ctactcctgg attaggagga ctgacaatac tacatatatc     840
attaagcatg ggcctgctt agaagttgca tctgagaaag tagcccagaa gaccatggac     900
tatgtgtgct gtgcttacaa caacataacc ggcaggcaag atgaaactca tttcacagtt     960
atcatcactt cogtaggact ggagaagctt gcacagaaag gaaaatcatt gtcaccttta    1020
gcaagtataa ctggaatatc autatttttg attatatcca tgtgtcttct cttcctatgg    1080
aaaaaatatc aacctacaa agttataaaa cagaaactag aaggcaggcc agaaacagaa    1140
tacaggaaag ctcaaacatt ttcaggccat gaagatgctc tggatgactt cggaatatat    1200
gaatttgttg cttttccaga tgtttctggt gtttcaagga tcccaagcag gtctgttcca    1260
gcctctgatt gtgtatcggg gcaagatttg cacagtacag tgtatgaagt tattcagcac    1320
atcctgccc agcagcaaga ccatccagag ggaccggtcg ccaccatggt gagcaagggc    1380
gaggagctgt tcaccggggt ggtgcccatc ctggtcgagc tggacggcga cgtaaacggc    1440
```

cacaagttca gcgtgtccgg cgagggcgag ggcgatgcca cctacggcaa gctgaccctg 1500

aagttcatct gcaccaccgg caagctgccc gtgccctggc ccaccctcgt gaccaccctg 1560

acctacggcg tgcagtgctt cagccgctac cccgaccaca tgaagcagca cgacttcttc 1620

aagtccgcca tgcccgaagg ctacgtccag gagcgcacca tcttcttcaa ggacgacggc 1680

aactacaaga cccgcgccga ggtgaagttc gagggcgaca ccctggtgaa ccgcatcgag 1740

ctgaagggca tcgacttcaa ggaggacggc aacatcctgg ggcacaagct ggagtacaac 1800

tacaacagcc acaacgtcta tatcatggcc gacaagcaga agaacggcat caaggtgaac 1860

ttcaagatcc gccacaacat cgaggacggc agcgtgcagc tcgccgacca ctaccagcag 1920

aacaccccca tcggcgacgg ccccgtgctg ctgcccgaca accactacct gagcacccag 1980

tccgccctga gcaaagaccc caacgagaag cgcgatcaca tggtcctgct ggagttcgtg 2040

accgccgccg ggatcactct cggcatggac gagctgtaca agtaa 2085

<210> 83

<211> 2373

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 83

atggcatggc ccaaactgcc cgcaccttgg ctgctgctct gcacctggct cccagcaggg 60

tgcctgtcct tgcttgtgac ggtccagcac aacgaacgct atgtcaccct gtttgactct 120

atcatcctca aatgtgacta caccacctct gcccagctcc aggacgtggt ggtgacatgg 180

cgcttcaagt ccttctgcaa ggacctctac tttgactact actcagcgtc ataccaggca 240

gctttatccc tgggccagga cccatccaat gactgcaacg acaaccagcg ggaagttcgc 300

atagtggccc agcggcgggg gcagaatgag cccgtgctgg gggtagatta cggcagcgc 360

aagatcacca tccagaacgg agcagatctc gtgataaatg aagtgatgtg gtgggaccat 420

ggagtgtatt actgcaccat tgaggctcca ggggacacat cggagaccc cgataaggaa 480

gtaaagctca tcgtcctaca ctggctgaca gtgatcttca tcatcttggg agccctcctc 540

ctcctgctgc tgattggagt gtgctggtgc cagtgctgtc tcagtattg ctgctgctat 600

atcgctgtc cctgctgtcc tgcccactgc tgctgtcctg aggaagccct ggcccgccac 660

cgctacatga agcaggccca ggccctaggt cctcagatga tgggaaaacc cctgtactgg 720

ggggcggaca ggagctccca ggtttcatct tatccaatgc accgctgct gcagcgagat 780

ttgtcctgc ggtccagcct cccgcagatg ccaatgaccc agaccaccaa tcagcctccc 840

atcgccaatg gtgtcctgga gtatttgggg aaagaactgc ggaacctcaa cctggcccag 900

cctctgcccc ctgacctcaa aggcagattt ggccatccct gcagcatgct gtcctcctg 960

ggctctgagg tcgtggaacg cagaatcatc cacctgcccc cactgatcag agaccctgtca 1020

tcctcaagga ggaccagtga ctccctgcac cagcagtggc tcacccaaat tcctccagg 1080

cctgggatc tgagggaggg gagaagccac cacattacc ctgatttcca ccaggagctc 1140

caggaccggg ggcccaaagtc ttgggcattg gaaagaaggg agttggaccc atcgtggagt 1200

ggaaggcacc gtagctctag gctgaatggg tcacccatac actggtcaga cagggacagc 1260

ctaagcgatg tcccctcatc cagtgaggca cgctggcggc cgagccaccc tcctttcagg 1320

agccgctgtc aggagaggcc crgcaggccc agccccgggg agagcactca gaggcacggg 1380

agacgacgca ggcaccgcag ctactatcct ccttgccct cggcctcag ttcctggagc 1440

tctgaagagg atcaggtagag gtagcctcag agctgtgcgg ccccccgccg cggctcgcac 1500

tcccacact ggcccgagga gaagccgcct agctaccgct cactggatat cactccaggc 1560

aagaatagca ggaaaaaagg gagtgtggag aggcgctcgg agaaagacag ctctcatagt 1620

ggaaggagtg tgttcattgg accggtcgcc accatggtga gcaagggcga ggagctgttc 1680

accggggtgg tgcccatcct ggtcgagctg gacggcgacg taaacggcca caagttcagc 1740

gtgtccggcg agggcgaggg cgatgccacc tacggcaagc tgaccctgaa gttcatctgc 1800

accaccggca agctgcccgt gccctggccc accctcgtga ccaccctgac ctacggcgtg 1860

cagtgcttca gccgctaccc cgaccacatg aagcagcacg acttcttcaa gtccgccatg 1920

cccgaaggct acgtccagga gcgcaccatc ttcttcaagg acgacggcaa ctacaagacc 1980

cgcgccgagg tgaagttcga gggcgacacc ctggtgaacc gcatcgagct gaagggcatc 2040

gacttcaagg aggacggcaa catcctgggg cacaagctgg agtacaacta caacagccac 2100

aacgtctata tcatggccga caagcagaag aacggcatca aggtgaactt caagatccgc 2160

cacaacatcg aggacggcag cgtgcagctc gccgaccact accagcagaa cacccccatc 2220

ggcgacggcc ccgtgctgct gcccgacaac cactacctga gcacccagtc cgccctgagc 2280

aaagacccca acgagaagcg cgatcacatg gtcctgctgg agttcgtgac cgccgccggg 2340

atcactctcg gcatggacga gctgtacaag taa 2373

<210> 84

<211> 2241

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 84

atggcatggc ccaaactgcc cgccctttgg ctgctgctct gcaccctggct ccccagcaggg 60

tgcctgtcct tgctttgtgac ggtccagcac acagaacgct atgtcaccct gtttgcctct 120

atcatcctca aatgtgacta caccacctct gcccagctcc aggacgtggt ggtgacatgg 180

cgcttcaagt ccttctgcaa ggaccctatc tttgactact actcagcgtc ataccaggca 240

gctttatccc tgggccaggg cccatccaat gactgcaacg acaaccagcg ggaagttcgc 300

atagtggccc agcggcgggg gcagaatgag cccgtgctgg gggtagatta ccggcagcgc 360

aagatcaccc tccagaaccg agcagatctc gtgataaatg aagtgatgtg gtgggaccat 420

ggagtgtatt actgcaccat tgaggctcca ggggacacat cagggagccc cgataaggaa 480

gtaaaggtca tcgtcctaca ctggctgata gtgatcttca tcatcctggg agccctcttc 540

ctcctgctgc tgattggagt gtgctggtgc cagtgctgtc ctcagtattg ctgctgctat 600

atccgctgtc cctgctgtcc tgcccactgc tgctgtcctg aggaagattt gtccctgccg 660

tccagcctcc cgcagatgcc aatgacccag accaccaatc agcctcccat cgccaatggt 720

gtcctggagt atttggaggaa agsactgcgg aacctcaacc tggcccagcc tctgccccct 780

gacctcaaag gcagatttgg ccatcctgc agcatgctgt cctcctgggg ctctgaggtc 840

gtggaacgca gaatcatcca cctgcccccg ctgatcgagg agctgtcatc ctccaggaag 900

accagtgact cctgtaacca gcagtggctc accccaattc cctccaggcc ctgggatctg 960

aggagaggga gaagccaccc ccattaccct gatttccacc agcagctcca gcaccgggag 1020

ccaaagtctt gggcattgga aagaagggag ttggacccat cgtggagtgg aaggcaccgt 1080

agctctaggc tgaatgggtc acccatacac tggtcagaca gggacagcct aagcgatgtc 1140

cccteatcca gtgaggcaag ctggcggcag agccaccctc cttccaggag cccgtgtcag 1200

gagaggcccc gcaggcccag ccccagggag agcactcaga ggcacgggag acgacgcagg 1260

cacagcagct actctactcc cttgccctca ggcctcagtt cctggagctc tgaagaggac 1320

aaggagaggc agccccagag ctggcgggcc cacccgccgcg gctcgcactc cccacactgg 1380

cccgaggaga agccgcctag ctaccgctca ctggatatca ctccaggcaa gaatagcagg 1440

aaaaaagggа gtgtggagag gcgctcggag aaagacagct ctcatagtgg aaggagtgtg 1500

gtcattggac cggtcgccac catggtgagc aagggcgagg agctgttcac cggggtggtg 1560

cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag 1620

ggcgagggcg atgccaccta cggcaagctg accctgaagt tcatctgcac caccggcaag 1680

ctgcccgtgc cctggcccac cctcgtgacc accctgacct acggcgtgca gtgcttcagc 1740

cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgccatgcc cgaaggctac 1800

gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagacccg cgccgaggtg 1860

aagttcgagg gcgacaccct ggtgaaccgc atcgagctca agggcatcga cttcaaggag 1920

gacggcaaca tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccacaa cgtctatatc 1980

atggccgaca agcagaagaa cggcatcaag gtgaacttca agatccgcca caacatcgag 2040

gacggcagcg tgcagctcgc cgaccactac cagcagaaca cccccatcgg cgacggcccc 2100

gtgctgctgc ccgacaacca ctacctgagc acccagtccg ccctgagcaa agaccccaac 2160

gagaagcgcg atcacatggt cctgctggag ttcgtgaccg ccgccgggat cactctcggc 2220

atggacgagc tgtacaaagta a 2241

<210> 85

<211> 2082

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 85

atggtgttcg catttggaa ggtctttctg atcctaagct gccttgcagg tcaggttagt 60

gtggtgcaag tgaccatccc agacggtttc gtgaaagtga ctgttggatc taatgtcact 120

ctcatctgca tctatgaccac cactgtgggc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct 180

ttcttccata agaaggagat ggagccaatt tctcacagct cgtgcctcag tactgagggt 240

atggaggaaa aggcagtcag tcagtgtcta aaaatgacgc acgcaagaga cgctcgggga 300

agatgtagct ggaccctctga gtctccttgg gaggagggga agtggcccga tgttgaggct 360

gtgaagggca ctcttgatgg acagcaggct gaactcccaga tttactttc tcaaggtgga 420

caagctgtag ccatcgggca atttaaagat cgaattacag ggtccaacga tccaggtaat 480

gcatctatca ctatctcgca tatgcagcca gcagacagtg gaatttacat ctgcgatgtt 540

aacaacccc cagactttct cggccaaaac caaggcatcc tcaacgtcag tgtgttagtg 600

aaacctttta agccccttg tagcgttcaa ggaagaccag aaactggcca cactatttcc 660

ctttcctgtc tctctgcgct tggaacacct tcccctgtgt actactggca taaacttgag 720

ggaagagaca tcgtgccagt gaaagaaaac ttcaaccaa ccacgggat tttggtcatt 780

ggaaatctga caaattttga acaaggttat taccagtgta ctgccatcaa cagacttggc 840

aatagttcct gcgaaatcga tctcacttct tcacatccag aagttggaat cattgttggg 900

gccttgattg gtagcctggt aggtgccgcc atcatcatct ctgttgtgtg cttcgcaagg 960

aataaggcaa aagcaaaggc aaaagaaaga aattctaaga ccatcgcgga acttgagcca 1020

atgacaaaga taaaccccaag gggagaaagc gaagcaatgc caagagaaga cgctacccaa 1080

ctagaagtaa ctctaccatc ttccattcat gagactggcc ctgataccat ccaagaacca 1140

gactatgagc caaagcctac tcaggagcct gccccagagc ctgccccagg atcagagcct 1200

atggcagtgc ctgaccttga catcgagctg gagctggagc cagaaacgca gtcggaattg 1260

gagccagagc cagagccaga gccagagtca gagcctgggg ttgtagttga gccctaagt 1320

gaagatgaaa agggagtggt taaggcagga ccggtcgcca ccatggtgag caagggcgag 1380

gagctgttca ccggggtggt gcccatcctg gtcgagctgg acggcgacgt aaacggccac 1440

aagttcagcg tgtccggcga gggcgagggc gatgccacct acggcaagct gaccctgaag 1500

ttcatctgca ccacnggcaa gctgcccgtg ccctggccca ccctcgtgac caccctgacc 1560
tacggcgtgc agtgcttcag ccgctaccca gaccacatga agcagcacga cttcttcaag 1620
tccgccatgc ccgaaggcta cgtccaggag cgcaccatct tcttcaagga cgacggcaac 1680
tacaagaccc gcgccgaggt gaagttcgag ggcgacaccc tggtgaaccg catcgagctg 1740
aagggcatcg actttaagga ggacggcaac atcctggggc acaagctgga gtacaactac 1800
aacagccaca acgtctatat catggccgac aagcagaaga acggcatcaa ggtgaacttc 1860
aagatccgcc acaacatcga ggacggcagc gtgcagctcg ccgaccacta ccagcagaac 1920
acccccatcg gcgacggccc cgtgctgctg cccgacaacc actacctgag cacccagtcc 1980
gccctgagca aagaccccaa cgagaagcgc gatcacatgg tcctgctgga gttcgtgacc 2040
gccgccggga tcactctcgg catggacgag ctgtacaagt aa 2082

<210> 86

<211> 2004

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 86

atggtgttcg catttggaa ggtctttctg atcctaagct gccttgcagg tcaggttagt 60
gtggtgcaag tgaccatccc agacggtttc gtgaacgtga ctgttggatc taatgtcact 120
ctcatctgca tctacaccac cactgtggcc tcccgagaac agctttccat ccagtggtct 180
ttcttccata agaaggagat ggagccaatt tctccaagct cgtgccttcag tactgagggt 240
atggaggaaa aggcagtcag tcagtgtcta aaaatgaccc acgcaagaga cgctcgggga 300
agatgtagct ggacctctga gatttacttt tctcaaggtg gacaagctgt agccatcggg 360
caatttaaag atcgaattac agggtccaac gatccaggta atgcatctat cactatctcg 420
catatgcagc cagcagacag tggaatttac atctgcgatg ttaacaaccc cccagacttt 480
ctcggccaaa ataaaggcat catcaacgtc agtgtgttag tgaaaccttc taagccccct 540
tgtagcgttc aaggaagacc agaaactggc cacactattt cccttcctg tctctctgcg 600
cttggaacac cttcccctgt gtactactgg catcaacttg agggaagcga catcgtgcca 660
gtgaaagaaa acttcaaccc aacaaccggg attttggtca ttggaaatct gacaaatttt 720
gaacaaggtt attaccagtg tactgccatc aacagacttg gcaatagttc ctgcgaaatc 780
gatctcactt cttcacatcc agaagttgga atcattgttg gggccttgat tggtagcctg 840
gtaggtgccg ccatcatcat ctctgttgtg tgcttcgcaa ggaataaggc aaaagcaaag 900
gcaaaagaaa gaaattctaa gaccatcgcg gaacttgagc caatgacaaa gataaacccc 960
aggggagaaa gcgaagcaat gccaagagaa gacgctaccc aactagaagt aactctacca 1020

tcttccattc atgagactgg cctgatacac atccaagaac cagactatga gccaaagcct 1080

actcaggagc ctgccccaga gcctgcccca ggatcagagc ctatggcagt gcctgacctt 1140

gacatcgagc tggagctgga gccagaaacg cagtcggaat tggagccaga gccagagcca 1200

gagccagagt cagagcctgg ggttgtagtt gagcccttaa gtgaagatga aaagggagtg 1260

gttaaggcag gaccggtcgc caccatggtg agcaagggcg aggagctgtt caccggggtg 1320

gtgcccatcc tggtcgagct ggacggcgac gtaaacggcc acaagttcag cgtgtccggc 1380

gagggcgagg gcgatgccac ctacggcaag ctgaccctga agttcatctg caccaccggc 1440

aagctgcccg tgccctggcc caccctcgtg accaccctga cctacggcgt gcagtgcttc 1500

agccgctacc ccgaccacat gaagcagcac gacttcttca agtccgccat gcccgaaggc 1560

tacgtccagg agcgcaccat cttcttcaag gacgacggca actacaagac ccgcgccgag 1620

gtgaagttcg agggcgacac cctggtgaac cgcatcgagc tgaagggcat cgacttcaag 1680

gaggacggca acatcctggg gcacaagctg gagtacaact acaacagcca caacgtctat 1740

atcatggccg acaagcagaa gaacggcatc aaggtgaact tcaagatccg ccacaacatc 1800

gaggacggca gcgtgcagct cgccgaccac taccagcaga acacccccat cggcgacggc 1860

cccgtgctgc tgcccgacaa ccactacctg agcacccagt ccgccctgag caaagacccc 1920

aacgagaagc gcgatcacat ggtcctgctg gagttcgtga ccgccgccgg gatcactctc 1980

ggcatggacg agctgtacaa gtaa 2004

<210> 87

<211> 331

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 87

Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
1 5 10 15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
20 25 30

Asp Trp His Ser Leu Gln Val Gly Gly Leu Ile Cys Ala Gly Val Leu
35 40 45

Cys Ala Met Gly Ile Ile Ile Val Met Ser Ala Lys Cys Lys Cys Lys
50 55 60

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

Thr Pro Gly Ser Ala Gln Ser Gly Pro Val Ala Thr Met Val Ser Lys

85 90 95

Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp
100 105 110

Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly
115 120 125

Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly
130 135 140

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

Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe
165 170 175

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

Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu
195 200 205

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

Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser
225 230 235 240

His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val
245 250 255

Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala
260 265 270

Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu
275 280 285

Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro
290 295 300

Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala
305 310 315 320

Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
325 330

<210> 88

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 88

```
Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
 1               5                  10                  15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Ala Pro Tyr Ile Phe Val Lys Arg Met Gly Gly Gln Met Lys Arg
        35                  40                  45

Thr Gln Ala Gly Thr Glu Val Pro Ser Thr Phe Leu Leu Asp Trp His
    50                  55                  60

Ser Leu Gln Val Gly Gly Leu Ile Cys Ala Gly Val Leu Cys Ala Met
65                  70                  75                  80

Gly Ile Ile Ile Val Met Ser Ala Lys Cys Lys Cys Lys Phe Gly Gln
                85                  90                  95

Lys Ser Gly His His Pro Gly Glu Thr Pro Pro Leu Ile Thr Pro Gly
            100                 105                 110

Ser Ala Gln Ser Gly Pro Val Ala Thr Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
        115                 120                 125

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
    130                 135                 140

Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
                165                 170                 175

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys
            180                 185                 190

Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
        195                 200                 205

Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
    210                 215                 220
```

```
Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
225                 230                 235                 240

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

Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
            260                 265                 270

Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys
        275                 280                 285

Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
    290                 295                 300

Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
305                 310                 315                 320

His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
                325                 330                 335

Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
            340                 345                 350

Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
        355                 360
```

<210> 89

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 89

```
Met Arg Pro Leu Pro Ser Gly Arg Arg Lys Thr Arg Gly Ile Ser Leu
1               5                   10                  15

Gly Leu Phe Ala Leu Cys Leu Ala Ala Ala Arg Cys Leu Gln Ser Gln
            20                  25                  30

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

Glu Asp Ile Leu Leu Ser Val Glu Tyr Ser Cys His Gly Val Pro Thr
    50                  55                  60

Ile Glu Trp Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Gly Thr Gln Lys Ile Val Glu
65                  70                  75                  80
```

```
Trp Lys Pro Gly Thr Gln Ala Asn Ile Ser Gln Ser His Lys Asp Arg
                85                  90                  95

Val Cys Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Gln Leu Phe Ser Val Gly Val
            100                 105                 110

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

Ser Gln Phe Gly Thr Ile Val Leu His Val Ser Glu Ile Leu Tyr Glu
    130                 135                 140

Asp Leu His Phe Val Ala Val Ile Leu Ala Phe Leu Ala Ala Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Val Leu Ile Ser Leu Met Trp Val Cys Asn Lys Cys Ala Tyr Lys
                165                 170                 175

Phe Gln Arg Lys Arg Arg His Lys Leu Lys Glu Ser Thr Thr Glu Glu
            180                 185                 190

Ile Glu Leu Glu Asp Val Glu Cys Arg Ile Leu Gln Ser Thr Val Pro
        195                 200                 205

Arg Ala Arg Asp Pro Pro Val Ala Thr Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
    210                 215                 220

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
225                 230                 235                 240

Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
                245                 250                 255

Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
            260                 265                 270

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys
        275                 280                 285

Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
    290                 295                 300

Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
305                 310                 315                 320

Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
```

325 330 335

Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
340 345 350

Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
355 360 365

Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys
370 375 380

Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
385 390 395 400

Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
405 410 415

His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
420 425 430

Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
435 440 445

Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
450 455

<210> 90

<211> 443

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 90

Met Arg Pro Leu Pro Ser Gly Arg Arg Lys Thr Arg Gly Ile Ser Leu
1 5 10 15

Gly Leu Phe Ala Leu Cys Leu Ala Ala Ala Arg Cys Leu Gln Ser Gln
20 25 30

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

Glu Asp Ile Leu Leu Ser Val Glu Tyr Ser Cys His Gly Val Pro Thr
50 55 60

Ile Glu Trp Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Gly Thr Gln Lys Ile Val Glu
65 70 75 80

```
Trp Lys Pro Gly Thr Gln Ala Asn Ile Ser Gln Ser His Lys Asp Arg
                85                  90                  95

Val Cys Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Gln Leu Phe Ser Val Gly Val
            100                 105                 110

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

Ser Gln Phe Gly Thr Ile Val Leu His Val Ser Glu Ile Leu Tyr Glu
    130                 135                 140

Asp Leu His Phe Val Ala Val Ile Leu Ala Phe Leu Ala Ala Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Val Leu Ile Ser Leu Met Trp Val Cys Asn Lys Cys Ala Tyr Lys
                165                 170                 175

Phe Gln Arg Lys Arg Arg His Lys Leu Lys Gly Asn Pro Leu Gly Leu
            180                 185                 190

Val Ile Ile His Glu Trp Phe Gly Pro Val Ala Thr Met Val Ser Lys
        195                 200                 205

Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp
    210                 215                 220

Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly
225                 230                 235                 240

Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly
                245                 250                 255

Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly
            260                 265                 270

Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe
        275                 280                 285

Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe
    290                 295                 300

Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu
305                 310                 315                 320

Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys
                325                 330                 335
```

```
Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser
            340                 345                 350

His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val
        355                 360                 365

Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala
    370                 375                 380

Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu
385                 390                 395                 400

Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro
                405                 410                 415

Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala
            420                 425                 430

Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
        435                 440
```

<210> 91

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 91

```
Met Asp Arg Val Leu Leu Arg Trp Ile Ser Leu Phe Trp Leu Thr Ala
1               5                   10                  15

Met Val Glu Gly Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala
            20                  25                  30

Met Leu Phe Gln Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser
        35                  40                  45

His Gln Pro Ala Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp
    50                  55                  60

Arg Met Gly Glu Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu
65                  70                  75                  80

Ser Lys Arg Asn Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser
                85                  90                  95

Arg Arg Thr Val Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr
            100                 105                 110
```

```
Leu Gly Asp Phe Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala
        115                 120                 125

Asp Leu Gln Ile Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr
    130                 135                 140

Cys Ile Ile Thr Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Asp Ser
145                 150                 155                 160

Val Glu Leu Leu Val Leu Gly Arg Thr Gly Leu Leu Ala Asp Leu Leu
                165                 170                 175

Pro Ser Phe Ala Val Glu Ile Met Pro Glu Trp Val Phe Val Gly Leu
            180                 185                 190

Val Leu Leu Gly Val Phe Leu Phe Phe Val Leu Val Gly Ile Cys Trp
        195                 200                 205

Cys Gln Cys Cys Pro His Ser Cys Cys Cys Tyr Val Arg Cys Pro Cys
    210                 215                 220

Cys Pro Asp Ser Cys Cys Cys Pro Gln Ala Cys Glu Tyr Ser Asp Arg
225                 230                 235                 240

Trp Gly Asp Arg Ala Ile Glu Arg Asn Val Tyr Leu Ser Thr Arg Ile
                245                 250                 255

Leu Gln Ser Thr Val Pro Arg Ala Arg Asp Pro Pro Val Ala Thr Met
            260                 265                 270

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

Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
    290                 295                 300

Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
305                 310                 315                 320

Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
                325                 330                 335

Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln
            340                 345                 350

His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
```

```
        355                 360                 365

Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val
    370                 375                 380

Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
385                 390                 395                 400

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
                405                 410                 415

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly
            420                 425                 430

Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val
        435                 440                 445

Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro
    450                 455                 460

Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser
465                 470                 475                 480

Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val
                485                 490                 495

Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
            500                 505                 510
```

<210> 92

<211> 694

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 92

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
            20                  25                  30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
        35                  40                  45

Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
    50                  55                  60
```

```
Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
                85                  90                  95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
            100                 105                 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
        115                 120                 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145                 150                 155                 160

Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205

Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285

Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300

Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320
```

```
Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
                325                 330                 335

Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
            340                 345                 350

Ser Met Cys Leu Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val
        355                 360                 365

Ile Lys Gln Lys Leu Glu Gly Arg Pro Glu Thr Glu Tyr Arg Lys Ala
    370                 375                 380

Gln Thr Phe Ser Gly His Glu Asp Ala Leu Asp Asp Phe Gly Ile Tyr
385                 390                 395                 400

Glu Phe Val Ala Phe Pro Asp Val Ser Gly Val Ser Arg Ile Pro Ser
                405                 410                 415

Arg Ser Val Pro Ala Ser Asp Cys Val Ser Gly Gln Asp Leu His Ser
            420                 425                 430

Thr Val Tyr Glu Val Ile Gln His Ile Pro Ala Gln Gln Gln Asp His
        435                 440                 445

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

Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
465                 470                 475                 480

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
                485                 490                 495

Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
            500                 505                 510

Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser
        515                 520                 525

Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
    530                 535                 540

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly
545                 550                 555                 560

Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val
                565                 570                 575
```

Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile
580 585 590

Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
595 600 605

Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg
610 615 620

His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
625 630 635 640

Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr
645 650 655

Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp
660 665 670

His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly
675 680 685

Met Asp Glu Leu Tyr Lys
690

<210> 93

<211> 790

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 93

Met Ala Trp Pro Lys Leu Pro Ala Pro Trp Leu Leu Leu Cys Thr Trp
1 5 10 15

Leu Pro Ala Gly Cys Leu Ser Leu Leu Val Thr Val Gln His Thr Glu
20 25 30

Arg Tyr Val Thr Leu Phe Ala Ser Ile Ile Leu Lys Cys Asp Tyr Thr
35 40 45

Thr Ser Ala Gln Leu Gln Asp Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser
50 55 60

Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala
65 70 75 80

Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln

```
                 85                  90                  95

Arg Glu Val Arg Ile Val Ala Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val
            100                 105                 110

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

Asp Leu Val Ile Asn Glu Val Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr
    130                 135                 140

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

Val Lys Leu Ile Val Leu His Trp Leu Thr Val Ile Phe Ile Ile Leu
                165                 170                 175

Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Val Cys Trp Cys Gln Cys
            180                 185                 190

Cys Pro Gln Tyr Cys Cys Cys Tyr Ile Arg Cys Pro Cys Cys Pro Ala
        195                 200                 205

His Cys Cys Cys Pro Glu Glu Ala Leu Ala Arg His Arg Tyr Met Lys
    210                 215                 220

Gln Ala Gln Ala Leu Gly Pro Gln Met Met Gly Lys Pro Leu Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Ala Asp Arg Ser Ser Gln Val Ser Ser Tyr Pro Met His Pro Leu
                245                 250                 255

Leu Gln Arg Asp Leu Ser Leu Arg Ser Ser Leu Pro Gln Met Pro Met
            260                 265                 270

Thr Gln Thr Thr Asn Glu Pro Pro Ile Ala Asn Gly Val Leu Glu Tyr
        275                 280                 285

Leu Glu Lys Glu Leu Arg Asn Leu Asn Leu Ala Gln Pro Leu Pro Pro
    290                 295                 300

Asp Leu Lys Gly Arg Phe Gly His Pro Cys Ser Met Leu Ser Ser Leu
305                 310                 315                 320

Gly Ser Glu Val Val Glu Arg Arg Ile Ile His Leu Pro Pro Leu Ile
                325                 330                 335
```

```
Arg Asp Leu Ser Ser Ser Arg Arg Thr Ser Asp Ser Leu His Gln Gln
            340                 345                 350

Trp Leu Thr Pro Ile Pro Ser Arg Pro Trp Asp Leu Arg Glu Gly Arg
        355                 360                 365

Ser His His His Tyr Pro Asp Phe His Gln Glu Leu Gln Asp Arg Gly
    370                 375                 380

Pro Lys Ser Trp Ala Leu Glu Arg Arg Glu Leu Asp Pro Ser Trp Ser
385                 390                 395                 400

Gly Arg His Arg Ser Ser Arg Leu Asn Gly Ser Pro Ile His Trp Ser
                405                 410                 415

Asp Arg Asp Ser Leu Ser Asp Val Pro Ser Ser Ser Glu Ala Arg Trp
            420                 425                 430

Arg Pro Ser His Pro Pro Phe Arg Ser Arg Cys Gln Glu Arg Pro Arg
        435                 440                 445

Arg Pro Ser Pro Arg Glu Ser Thr Gln Arg His Gly Arg Arg Arg Arg
    450                 455                 460

His Arg Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Pro Ser Gly Leu Ser Ser Trp Ser
465                 470                 475                 480

Ser Glu Glu Asp Lys Glu Arg Gln Pro Gln Ser Trp Arg Ala His Arg
                485                 490                 495

Arg Gly Ser His Ser Pro His Trp Pro Glu Glu Lys Pro Pro Ser Tyr
            500                 505                 510

Arg Ser Leu Asp Ile Thr Pro Gly Lys Asn Ser Arg Lys Lys Gly Ser
        515                 520                 525

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

Val Ile Gly Pro Val Ala Thr Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe
545                 550                 555                 560

Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
                565                 570                 575

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
            580                 585                 590
```

```
Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
        595                 600                 605

Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser
    610                 615                 620

Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
625                 630                 635                 640

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly
                645                 650                 655

Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val
            660                 665                 670

Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile
        675                 680                 685

Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
    690                 695                 700

Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg
705                 710                 715                 720

His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
                725                 730                 735

Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr
            740                 745                 750

Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp
        755                 760                 765

His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly
    770                 775                 780

Met Asp Glu Leu Tyr Lys
785                 790
```

<210> 94

<211> 746

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 94

```
Met Ala Trp Pro Lys Leu Pro Ala Pro Trp Leu Leu Leu Cys Thr Trp
1               5                  10                  15
```

```
Leu Pro Ala Gly Cys Leu Ser Leu Leu Val Thr Val Gln His Thr Glu
            20                  25                  30

Arg Tyr Val Thr Leu Phe Ala Ser Ile Ile Leu Lys Cys Asp Tyr Thr
        35                  40                  45

Thr Ser Ala Gln Leu Gln Asp Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser
    50                  55                  60

Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala
65                  70                  75                  80

Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln
                85                  90                  95

Arg Glu Val Arg Ile Val Ala Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val
            100                 105                 110

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

Asp Leu Val Ile Asn Glu Val Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr
    130                 135                 140

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

Val Lys Leu Ile Val Leu His Trp Leu Thr Val Ile Phe Ile Ile Leu
                165                 170                 175

Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Val Cys Trp Cys Gln Cys
            180                 185                 190

Cys Pro Gln Tyr Cys Cys Cys Tyr Ile Arg Cys Pro Cys Cys Pro Ala
        195                 200                 205

His Cys Cys Cys Pro Glu Glu Asp Leu Ser Leu Pro Ser Ser Leu Pro
    210                 215                 220

Gln Met Pro Met Thr Gln Thr Thr Asn Gln Pro Pro Ile Ala Asn Gly
225                 230                 235                 240

Val Leu Glu Tyr Leu Glu Lys Glu Leu Arg Asn Leu Asn Leu Ala Gln
                245                 250                 255

Pro Leu Pro Pro Asp Leu Lys Gly Arg Phe Gly His Pro Cys Ser Met
```

260 265 270

Leu Ser Ser Leu Gly Ser Glu Val Val Glu Arg Arg Ile Ile His Leu
275 280 285

Pro Pro Leu Ile Arg Asp Leu Ser Ser Ser Arg Arg Thr Ser Asp Ser
290 295 300

Leu His Gln Gln Trp Leu Thr Pro Ile Pro Ser Arg Pro Trp Asp Leu
305 310 315 320

Arg Glu Gly Arg Ser His His His Tyr Pro Asp Phe His Gln Glu Leu
325 330 335

Gln Asp Arg Gly Pro Lys Ser Trp Ala Leu Glu Arg Arg Glu Leu Asp
340 345 350

Pro Ser Trp Ser Gly Arg His Arg Ser Ser Arg Leu Asn Gly Ser Pro
355 360 365

Ile His Trp Ser Asp Arg Asp Ser Leu Ser Asp Val Pro Ser Ser Ser
370 375 380

Glu Ala Arg Trp Arg Pro Ser His Pro Pro Phe Arg Ser Arg Cys Gln
385 390 395 400

Glu Arg Pro Arg Arg Pro Ser Pro Arg Glu Ser Thr Gln Arg His Gly
405 410 415

Arg Arg Arg Arg His Arg Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Pro Ser Gly Leu
420 425 430

Ser Ser Trp Ser Ser Glu Glu Asp Lys Glu Arg Gln Pro Gln Ser Trp
435 440 445

Arg Ala His Arg Arg Gly Ser His Ser Pro His Trp Pro Glu Glu Lys
450 455 460

Pro Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Asp Ile Thr Pro Gly Lys Asn Ser Arg
465 470 475 480

Lys Lys Gly Ser Val Glu Arg Arg Ser Glu Lys Asp Ser Ser His Ser
485 490 495

Gly Arg Ser Val Val Ile Gly Pro Val Ala Thr Met Val Ser Lys Gly
500 505 510

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
515 520 525

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
530 535 540

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys
545 550 555 560

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val
565 570 575

Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
580 585 590

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
595 600 605

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
610 615 620

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
625 630 635 640

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
645 650 655

Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn
660 665 670

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp
675 680 685

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
690 695 700

Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
705 710 715 720

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
725 730 735

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
740 745

<210> 95

<211> 693

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 95

```
Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
            20                  25                  30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
        35                  40                  45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
    50                  55                  60

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser His Ser Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Met Glu Glu Lys Ala Val Ser Gln Cys Leu Lys Met Thr His Ala Arg
                85                  90                  95

Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser Trp Thr Ser Glu Ser Pro Trp Glu Glu
            100                 105                 110

Gly Lys Trp Pro Asp Val Glu Ala Val Lys Gly Thr Leu Asp Gly Gln
        115                 120                 125

Gln Ala Glu Leu Gln Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn
145                 150                 155                 160

Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly Ile Tyr
                165                 170                 175

Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly
            180                 185                 190

Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser
        195                 200                 205

Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu
    210                 215                 220

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

```
Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly
                245                 250                 255

Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln
            260                 265                 270

Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Ser His Pro Glu Val Gly Ile Ile Val Gly Ala Leu Ile Gly
    290                 295                 300

Ser Leu Val Gly Ala Ala Ile Ile Ile Ser Val Val Cys Phe Ala Arg
305                 310                 315                 320

Asn Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Glu Arg Asn Ser Lys Thr Ile Ala
                325                 330                 335

Glu Leu Glu Pro Met Thr Lys Ile Asn Pro Arg Gly Glu Ser Glu Ala
            340                 345                 350

Met Pro Arg Glu Asp Ala Thr Gln Leu Glu Val Thr Leu Pro Ser Ser
        355                 360                 365

Ile His Glu Thr Gly Pro Asp Thr Ile Gln Glu Pro Asp Tyr Glu Pro
    370                 375                 380

Lys Pro Thr Gln Glu Pro Ala Pro Glu Pro Ala Pro Gly Ser Glu Pro
385                 390                 395                 400

Met Ala Val Pro Asp Leu Asp Ile Glu Leu Glu Leu Glu Pro Glu Thr
                405                 410                 415

Gln Ser Glu Leu Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Ser Glu Pro
            420                 425                 430

Gly Val Val Val Glu Pro Leu Ser Glu Asp Glu Lys Gly Val Val Lys
        435                 440                 445

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

Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His
465                 470                 475                 480

Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys
```

485 490 495

Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp
500 505 510

Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg
515 520 525

Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro
530 535 540

Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn
545 550 555 560

Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn
565 570 575

Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu
580 585 590

Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met
595 600 605

Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His
610 615 620

Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn
625 630 635 640

Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu
645 650 655

Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His
660 665 670

Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met
675 680 685

Asp Glu Leu Tyr Lys
690

<210> 96

<211> 667

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 96

```
Met Val Phe Ala Phe Trp Lys Val Phe Leu Ile Leu Ser Cys Leu Ala
1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Val Val Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn
            20                  25                  30

Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr
        35                  40                  45

Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys
    50                  55                  60

Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser His Ser Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Met Glu Glu Lys Ala Val Ser Gln Cys Leu Lys Met Thr His Ala Arg
                85                  90                  95

Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser Trp Thr Ser Glu Ile Tyr Phe Ser Gln
            100                 105                 110

Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly
        115                 120                 125

Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro
    130                 135                 140

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

Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro
                165                 170                 175

Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val Tyr
        195                 200                 205

Tyr Trp His Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn
    210                 215                 220

Phe Asn Pro Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe
225                 230                 235                 240

Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser
                245                 250                 255
```

```
Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser His Pro Glu Val Gly Ile Ile
            260                 265                 270

Val Gly Ala Leu Ile Gly Ser Leu Val Gly Ala Ala Ile Ile Ile Ser
        275                 280                 285

Val Val Cys Phe Ala Arg Asn Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Glu Arg
    290                 295                 300

Asn Ser Lys Thr Ile Ala Glu Leu Glu Pro Met Thr Lys Ile Asn Pro
305                 310                 315                 320

Arg Gly Glu Ser Glu Ala Met Pro Arg Glu Asp Ala Thr Gln Leu Glu
                325                 330                 335

Val Thr Leu Pro Ser Ser Ile His Glu Thr Gly Pro Asp Thr Ile Gln
            340                 345                 350

Glu Pro Asp Tyr Glu Pro Lys Pro Thr Gln Glu Pro Ala Pro Glu Pro
        355                 360                 365

Ala Pro Gly Ser Glu Pro Met Ala Val Pro Asp Leu Asp Ile Glu Leu
    370                 375                 380

Glu Leu Glu Pro Glu Thr Gln Ser Glu Leu Glu Pro Glu Pro Glu Pro
385                 390                 395                 400

Glu Pro Glu Ser Glu Pro Gly Val Val Val Glu Pro Leu Ser Glu Asp
                405                 410                 415

Glu Lys Gly Val Val Lys Ala Gly Pro Val Ala Thr Met Val Ser Lys
            420                 425                 430

Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp
        435                 440                 445

Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly
    450                 455                 460

Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly
465                 470                 475                 480

Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly
                485                 490                 495

Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe
            500                 505                 510
```

```
Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe
        515                 520                 525

Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu
    530                 535                 540

Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys
545                 550                 555                 560

Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser
                565                 570                 575

His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val
            580                 585                 590

Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala
        595                 600                 605

Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu
    610                 615                 620

Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro
625                 630                 635                 640

Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala
                645                 650                 655

Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
            660                 665
```

<210> 97

<211> 924

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 97

```
atgcagaagg tgacnctggg cctgcttgtg ttcctggcag gctttcctgt cctggacgcc     60

aatgacctag aagatcaaaa cagtcctttc tactatggtg ctccatatat atttgtcaag    120

agaatggggg gacagatgaa gaggacacag gctggcactg aggtcccctc cactttcctc    180

ctagactggg gatccgagaa cctgtacttt cagggcagcg gcgagcccag aggccccacc    240

atcaagccct gcccccctg caagtgccca gcccctaacc tgctgggcgg acccagcgtg    300

ttcatcttcc ccccaagat caaggacgtg ctgatgatca gcctgagccc catcgtgacc    360

tgcgtggtgg tggacgtgag cgaggacgac ccggacgtgc agatcagctg gttcgtgaac    420
```

aacgtggagg tgcaaaccgc caagacccag acccaccggg aggactacaa cagcacccta 480

cgggtggtgt ccgccctgcc catccagcac caggactgga tgagcggcaa agaatttaag 540

tgcaaggtga acaacaaggg cctgcctgcc cccatcgagc ggaccatcag caaggccaag 600

ggcagcgtga gagccccaga ggtgtacgtg ctgccccctc ccgaggaaga gatgaccaag 660

aaacaggtga ccctgacctg catggtgacc gacttcatgc ccgaggacat ctacgtggag 720

tggaccaaca acggcaagac cgagctgaac tacaagaaca ccgagcccgt gctggacagc 780

gacggcagct acttcatgta tagcaagctg agagtcgaga agaaaaactg ggtggagcgg 840

aacagctaca gctgcagcgt ggtgcacgag ggcctgcaca accaccacac caccaagagc 900

ttcagccgga ccccgggcaa gtga 924

<210> 98

<211> 1170

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 98

atgaggcctc tgcccagcgg gaggaggaag acccgaggca tctccctagg actcttcgcc 60

ctctgcctgg ccgcagcccg ctgtctgcag agtcagggtg tgtcccctata cattcctcag 120

gccaccatca atgccactgt caaagaagac atcctgctct cagttgagta cttctgtcat 180

ggagtgccca ccatcgaatg gacatattca tccaattggg gcacgcagaa gatcgtggag 240

tggaaaccag ggactcaggc caacatctct caaagccaca aggacagagt ctgcaccttt 300

gacaacgggt ccatccagct cttcagcgtg ggagtgaggg atttcggcta ctatgtcatc 360

accgtgacgg agcgcctggg gagcagccag tttggcacca tcgtgctgca cgtctctgag 420

atcctctatg aagacggatc cgagaacctg tactttcagg gcagcggcga gcccagaggc 480

cccaccatca agcctgccc ccctgcaag tgcccagccc ctaacctgct gggcggaccc 540

agcgtgttca tcttccccc caagatcaag gacgtgctga tgatcagcct gagccccatc 600

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgagcgag gacgaccccg acgtgcagat cagctggttc 660

gtgaacaacg tggaggtgca cacgcccag acccagaccc acgggaggga ctacaacagc 720

accctgcggg tggtgtccgc cctgcccatc cagcaccagg actggatgag cggcaaagaa 780

ttcaagtgca aggtgaacaa caaggacctg cctgccccca tcgagcggac catcagcaag 840

cccaagggca gcgtgagagc ccccaggtg tacgtgctgc ccccacccga ggaagagatg 900

accaagaaac aggtgaccct gacctgcatg gtgaccgact tcatgcccga ggacatctac 960

gtggagtgga ccaacaacgg caagaccgag ctgaactaca agaacaccga gcccgtgctg 1020

gacagcgacg gcagctactt catgtatagc aagctgagag tcgagaagaa aaactgggtg 1080

gagcggaaca gctacagctg cagcgtggtg cacgagggcc tgcacaacca ccacaccacc 1140

aagagcttca gccggacccc cggcaagtga 1170

<210> 99

<211> 1287

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 99

atggataggg tcttgctgag gtggatttct ctcttctggc taacagccat ggtcgaaggc 60

cttcaggtca cagtgccega caagaagaag gtggccatgc tattccagcc cactgtgctt 120

cgctgccact tctcaacatc ctcccatcag cctgcagttg tgcagtggaa gttcaagtcc 180

tactgccagg atcgcatggg agaatccttg ggcatgtcct ctacccgggc ccaatctctc 240

agcaagagaa acctggaatg ggaccctac ttggattgtt tggacagcag gaggactgtt 300

cgagtagtag cttcaaaaca gggctcgact gtcaccctgg gagatttcta caggggcaga 360

gagatcacga ttgttcatga tgcagatctt caaattggaa agcttatgtg gggagccagc 420

ggactctatt actgtattat caccacccca gatgacctgg aggggaaaaa tgaggactca 480

gtgggaactg ctggtgttgg caggacaggg ctgcttgctg atctcttgcc cagttttgct 540

gtggagatta tgggatccga gaacctgtac tttcagggca gcggcgagcc cagaggcccc 600

accatcaagc cctgcccccc ctgcaagtgc ccagccccta acctgctggg cggaccctgc 660

gtgttcatct tccccccccg gatcaaggac gtgctgatga tcagcctgag ccccatcgtg 720

acctgcgtgg tggtggacgt gagcgaggac gaccccgacg tgcagatcag ctggttcgtg 780

aacaacgtgg aggtgcacac cgcccagacc cagacccacc gggaggacta caacagcacc 840

ctgcgggtgg tgtccgccct gcccatccag caccaggact ggatgagcgg caaggaattc 900

aagtgcaagg tgaacaacaa ggacctgccc gcccccatcg agcggaccat cagcaagccc 960

aagggcagcg tgagagcccc ccaggtgtac gtgctgcccc ctcccgagga agagatgacc 1020

aagaaacagg tgaccctgac ctgcatggtg accgacttca tgcccgagga catctacgtg 1080

gagtggacca acaacgggaa gacccagctg aactacaagg acaccgagcc cgtgctggac 1140

agcgacggca gctacttcat gtatagcaag ctgagagtgg agaagaaaaa ctgggtggag 1200

cggaacagct acagctgcag cgtggtgcac gagggcctgc acaaccacca caccacgaag 1260

agcttcagcc ggacccccgg caagtga 1287

<210> 100

<211> 1740

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 100

atgtggctca aggtcttcac aactttcctt tcctttgcaa caggtgcttg ctcgggggctg 60

aaggtgacag tgccatcaca cactgtccat ggcgtcagag gtcaggccct ctacctaccc 120

gtccactatg gcttccacac tccagcatca gacatccaga tcatatggct atttgagaga 180

ccccacacaa tgccccaaata cttactgggc tctgtgaata agtctgtggt tcctgacttg 240

gaatacccaac acaagttcac catgatgcca ccaaatgcat ctctgcttat caaccctctg 300

cagttccctg atgaaggcaa ttcatcgtg aaggtcaaca ttcaggggaaa tggaactcta 360

tctgccagtc agaagataca agtcacggtt gatgatcctg tcacaaagcc agtggtgcag 420

attcatcctc cctctggggc tgtggagtat gtgggggaaca tgaccctgac atgccatgtg 480

gaaggggggca ctcggctagc ttaccaatgg ctaaaaaatg ggagacctgt ccacaccagc 540

tccacctact cctttttctcc ccaaaacaat acccttcata ttgctccagt aaccaaggaa 600

gacattggga attacagctg cctggtgagg aacccctgtca gtgaaatgga aagtgatatc 660

attatgcccca tcatatatta tggaccttat ggacttcaag tgaattctga taaaggggcta 720

aaagtagggg aagtgtttac tgttgacctt ggagaggcca tcctatttga ttgttctgct 780

gattctcatc ccccaacac ctactcctgg attaggagga ctgacaatac tacatatatc 840

attaagcatg ggcctcgctt agaagttgca tctgagaaag tagcccagaa gacaatggac 900

tatgtgtgct gtgcttacaa caacataacc ggcaggcaag atgaaactca tttcaagtt 960

atcatcactt ccgtaggact ggagaagctt gcacagaaag gaaaaggatc cgagaacctg 1020

tactttcagg gcagcggcga gcccagaggc ccaaccatca agcctgccc ccctgcaag 1080

tgcccagccc ctaacctgct gggcggaccc agcgtgttca tcttcccccc caagatcaag 1140

gacgtgctga tgatcagcct gagccccatc gtgacctgcg tggtggtgga cgtgagcgag 1200

gacgaccccg acgtgcagat cagctggttc gtgaacaacg tggaggtgca caccgcccag 1260

acccagaccc acccgggagga ctacaacagc acgctgcggg tggtgtccgc cctgcccatc 1320

cagcaccagg actggatgag cggcaaagaa ttcaagtgca aggtgaacaa caaggacctg 1380

cctgcccccca tcgagcggac catcagcaag cccaagggca gcgtgagagc ccccaggtg 1440

tacgtgctgc ccctcccga ggaagagatg accaagaaac aggtgaccct gacctgcatg 1500

gtgaccgact tcatgcccga ggacatctac gtggagtgga ccaacaacgg caagaccgag 1560

ctgaactaca agaacaccga gcccgtgctg gacagcgacg gcagctactt catgtatagc 1620

aagctgagag tgagaaagaa aaactgggtg gagcggaaca gctacagctg cagcgtggtg 1680

cacgagggcc tgcacaacca ccacaccacc aagagcttca gccggaccccc cggcaagtga 1740

<210> 101

<211> 1167

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 101

atgaacagct tcagcaccag cgccttcggc cacgtggcct tcagcctggg cctgctgctg 60

gtgctgcctg ccgccttccc tgccccgtg ccccccttcg aagcccagct ccaggacgtg 120

gtggtgacat ggcgcttcaa gtccttctgc aaggacccta tctttgacta ctactcagcg 180

tcataccagg cagctttatc cctgggccag gacccatcca atgactgcaa cgacaaccag 240

cgggaagttc gcatagtggc ccagcggcgg gggcagaatg agcccgtgct gggygtagat 300

taccggcagc gcaagatcac catccagaac cgagcagatc tcgtgatcaa tgaagtgatg 360

tggtgggacc atggagtgta ttactgcacc attgaggcta caggggacaa atcaggagac 420

cccgataagg aaggatccga gaacctgtac tttcagggca gcggcgagcc cagaggcccc 480

accatcaagc cctgcccccc ctgcaagtgc ccagccccta acctgctggg cggacccagc 540

gtgttcatct tccccccaaa gatcaaggac gtgctgatga tcagcctgag ccccatcgtg 600

acctgcgtgg tggtggacgt gagcgaggac gaccccgacg tgcagatcag ctggttcgtg 660

aacaacgtgg aggtgcacac cgcccagacc cagacccacc gggaggacta caacagcacc 720

ctgcgggtgg tgtccgccct gcccatccag caccaggact ggatgagcgg caaagagttc 780

aagtgcaagg tgaacaacaa ggacctgcct gcccccatcg agcggaccat cagcaagccc 840

aagggcagcg tgagagcccc ccaggtgtac gtgctgcccc ctcccgagga agagatgacc 900

aagaaacagg tgaccctgac ctgcatggtg accgacttca tgcccgagga catctacgtg 960

gagtggacca acaacggcaa gaccgagctg aactacaaga acaccgagcc cgtgctggac 1020

agcgacggca gctacttcat gtatagcaag ctgagagtcg agaagaaaaa ctgggtggag 1080

cggaacagct acagctgcag cgtggtgcac gagggcctgc acaaccacca caccacgaag 1140

agcttcagcc ggacccccgg caagtga 1167

<210> 102

<211> 1641

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 102

atgaacagct tcagcaccag cgccttcggc cacgtggcct tcagcctggg cctgctgctg 60

gtgctgcctg ccgccttccc tgccccgtg ccccccttcg aaatcccaga cggttcgtg 120

aacgtgactg ttggatctaa tgtcactctc atctgcatct acaccaccac tgtggcctcc 180

tgagaacagc tttcgatccg gtggtctttc ttccataaga aggagatgga gccaatttct 240

cacagctcgt gcctcagtac tgagggtatg gaggaaaagg cagtcagtca gtgtctaaaa 300

atgacgcacg caagagacgc tcgggggaaga tgtagctgga cctctgagtc tccttgggag 360

gaggggaagt ggccagatgt tgaggctgtg aagggcactc ttgatggaca gcaggctgaa 420

ctccagattt acttttctca aggtggacaa gctgtagcca tgggcaaatt taaagatcga 480

attacagggt ccaacgatcc aggtaatgca tctatcacta tctcgcatat gcagccagca 540

gacagtggaa tttacatctg cgatgttaac aacccccccag actttctcgg ccaaaaccaa 600

ggcatcctca acgtcagtgt gttagtgaaa ccttctaagc ccctttgtag cgttcaagga 660

agaccagaaa ctggccacac tatttcccct tcctgtctct ctgcgcttgg aacacctcc 720

cctgtgtact actggcatga acttgaggga agagacatcg tgccagtgaa agaaaacttc 780

aacccaacca cggggatttt ggtcattgga aatctgacaa attttgaaca aggttattac 840

cagtgtactg ccatcaacag actggcaat agttcctgcg aaatcgatct cacttcttca 900

catccaggat ccgagaacct gtactttcag ggcagcggcg agcccagagg ccccagcatc 960

aagcctgcc ccccctgcaa gtgcccagcc cctaacctgc tgggcggacc cagcgtgttc 1020

atcttccccc ccaagatcaa ggacgtgctg atgatcagcc tgagccccat cgtgacctgc 1080

gtggtggtgg acgtgagcga ggacgacccc gacgtgcaga tcagctggtt cgtgaacaac 1140

gtggaggtgc acacngccna gacccagacc cacgcgggagg actacaacag cacctgcgg 1200

gtggtgtccg ccctgcccat ccagcaccag gactggatga gcggcaaaga attcaagtgc 1260

aaggtgaaca acaaggacct gcctgccccc atcgagcgga ccatcagcaa gcccaagggc 1320

agcgtgagag cccccaggt gtacgtgctg ccccctccg aggaagagat gaccaagaaa 1380

caggtgaccc tgacctgcat ggtgaccgac ttcatgcccg aggacatcta cgtggagtgg 1440

accaacaacg gcaagaccga gctgaactac aagaacaccg agcccgtgct ggacagcgac 1500

ggcagctact tcatgtatag caagctgaga gtcgaaaaga aaaactgggt ggagcggaac 1560

agctacagct gcagcgtggt gcacgagggc ctgcacaacc accacaccac caagagcttc 1620

agccggaccc ccggcaagtg a 1641

<210> 103

<211> 307

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 103

Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
1 5 10 15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
20 25 30

Gly Ala Pro Tyr Ile Phe Val Lys Arg Met Gly Gly Gln Met Lys Arg
35 40 45

```
Thr Gln Ala Gly Thr Glu Val Pro Ser Thr Phe Leu Leu Asp Trp Gly
     50                  55                  60

Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser Gly Glu Pro Arg Gly Pro Thr
 65                  70                  75                  80

Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly
                 85                  90                  95

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
            100                 105                 110

Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
        115                 120                 125

Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
    130                 135                 140

His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
                165                 170                 175

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
            180                 185                 190

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

Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr
    210                 215                 220

Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
225                 230                 235                 240

Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
                245                 250                 255

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
            260                 265                 270

Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
        275                 280                 285

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
    290                 295                 300

Pro Gly Lys
305
```

<210> 104

<211> 389

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 104

```
Met Arg Pro Leu Pro Ser Gly Arg Arg Lys Thr Arg Gly Ile Ser Leu
 1               5                  10                  15

Gly Leu Phe Ala Leu Cys Leu Ala Ala Ala Arg Cys Leu Gln Ser Gln
            20                  25                  30

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

Glu Asp Ile Leu Leu Ser Val Glu Tyr Ser Cys His Gly Val Pro Thr
    50                  55                  60

Ile Glu Trp Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Gly Thr Gln Lys Ile Val Glu
65                  70                  75                  80

Trp Lys Pro Gly Thr Gln Ala Asn Ile Ser Gln Ser His Lys Asp Arg
                85                  90                  95

Val Cys Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Gln Leu Phe Ser Val Gly Val
            100                 105                 110

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

Ser Gln Phe Gly Thr Ile Val Leu His Val Ser Glu Ile Leu Tyr Glu
    130                 135                 140

Asp Gly Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser Gly Glu Pro Arg Gly
145                 150                 155                 160

Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu
                165                 170                 175

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
            180                 185                 190
```

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
195 200 205

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
210 215 220

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
225 230 235 240

Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
245 250 255

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala
260 265 270

Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
275 280 285

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
290 295 300

Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
305 310 315 320

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
325 330 335

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
340 345 350

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
355 360 365

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
370 375 380

Arg Thr Pro Gly Lys
385

<210> 105

<211> 428

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 105

Met Asp Arg Val Leu Leu Arg Trp Ile Ser Leu Phe Trp Leu Thr Ala
1 5 10 15

```
Met Val Glu Gly Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala
            20                  25                  30

Met Leu Phe Gln Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser
        35                  40                  45

His Gln Pro Ala Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp
    50                  55                  60

Arg Met Gly Glu Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu
65                  70                  75                  80

Ser Lys Arg Asn Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser
                85                  90                  95

Arg Arg Thr Val Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr
            100                 105                 110

Leu Gly Asp Phe Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala
        115                 120                 125

Asp Leu Gln Ile Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr
    130                 135                 140

Cys Ile Ile Thr Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Asp Ser
145                 150                 155                 160

Val Glu Leu Leu Val Leu Gly Arg Thr Gly Leu Leu Ala Asp Leu Leu
                165                 170                 175

Pro Ser Phe Ala Val Glu Ile Met Gly Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
            180                 185                 190

Gly Ser Gly Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys
        195                 200                 205

Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe
    210                 215                 220

Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val
225                 230                 235                 240

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
                245                 250                 255

Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
            260                 265                 270
```

```
His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
        275                 280                 285

Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
    290                 295                 300

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

Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
                325                 330                 335

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp
            340                 345                 350

Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
        355                 360                 365

Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
    370                 375                 380

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
385                 390                 395                 400

Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His
                405                 410                 415

His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
            420                 425
```

<210> 106

<211> 579

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 106

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
            20                  25                  30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
        35                  40                  45

Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
```

50 55 60

Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65 70 75 80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
100 105 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Glu Val
115 120 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
130 135 140

Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145 150 155 160

Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
165 170 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
180 185 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
195 200 205

Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
210 215 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225 230 235 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
260 265 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
275 280 285

Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
290 295 300

```
Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320

Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Gly
                325                 330                 335

Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser Gly Glu Pro Arg Gly Pro Thr
            340                 345                 350

Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
    370                 375                 380

Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
385                 390                 395                 400

Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
                405                 410                 415

His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu
            420                 425                 430

Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
        435                 440                 445

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
    450                 455                 460

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val
465                 470                 475                 480

Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr
                485                 490                 495

Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
            500                 505                 510

Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
        515                 520                 525

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
    530                 535                 540

Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
545                 550                 555                 560

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
                565                 570                 575

Pro Gly Lys
```

<210> 107

<211> 388

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 107

```
Met Asn Ser Phe Ser Thr Ser Ala Phe Gly Pro Val Ala Phe Ser Leu
1               5                  10                  15

Gly Leu Leu Leu Val Leu Pro Ala Ala Phe Pro Ala Pro Val Pro Pro
            20                  25                  30

Phe Glu Ala Gln Leu Gln Asp Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser
        35                  40                  45

Phe Cys Lys Asp Pro Ile Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala
    50                  55                  60

Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln
65                  70                  75                  80

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

Leu Gly Val Asp Tyr Arg Gln Arg Lys Ile Thr Ile Gln Asn Arg Ala
            100                 105                 110

Asp Leu Val Ile Asn Glu Val Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr
        115                 120                 125

Cys Thr Ile Glu Ala Pro Gly Asp Thr Ser Gly Asp Pro Asp Lys Glu
    130                 135                 140

Gly Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser Gly Glu Pro Arg Gly Pro
145                 150                 155                 160

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu
                165                 170                 175

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
            180                 185                 190
```

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
195 200 205

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
210 215 220

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
225 230 235 240

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
245 250 255

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro
260 265 270

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
275 280 285

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
290 295 300

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
305 310 315 320

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
325 330 335

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
340 345 350

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
355 360 365

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
370 375 380

Thr Pro Gly Lys
385

<210> 108

<211> 546

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 108

Met Asn Ser Phe Ser Thr Ser Ala Phe Gly Pro Val Ala Phe Ser Leu

```
1               5                   10                  15

Gly Leu Leu Leu Val Leu Pro Ala Ala Phe Pro Ala Pro Val Pro Pro
            20                  25                  30

Phe Glu Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn Val Thr Val Gly Ser Asn Val
        35                  40                  45

Thr Leu Ile Cys Ile Tyr Thr Thr Thr Val Ala Ser Arg Glu Gln Leu
    50                  55                  60

Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser
65                  70                  75                  80

His Ser Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly Met Glu Glu Lys Ala Val Ser
                85                  90                  95

Gln Cys Leu Lys Met Thr His Ala Arg Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser
            100                 105                 110

Trp Thr Ser Glu Ser Pro Trp Glu Glu Gly Lys Trp Pro Asp Val Glu
        115                 120                 125

Ala Val Lys Gly Thr Leu Asp Gly Gln Gln Ala Glu Leu Gln Ile Tyr
    130                 135                 140

Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg
145                 150                 155                 160

Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser His
                165                 170                 175

Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro
            180                 185                 190

Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val Leu
        195                 200                 205

Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr
    210                 215                 220

Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser
225                 230                 235                 240

Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val
                245                 250                 255
```

```
Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu
            260                 265                 270

Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu
        275                 280                 285

Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser His Pro Gly Ser
    290                 295                 300

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser Gly Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile
305                 310                 315                 320

Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
            340                 345                 350

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
        355                 360                 365

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
    370                 375                 380

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
385                 390                 395                 400

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
                405                 410                 415

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            420                 425                 430

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
        435                 440                 445

Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
    450                 455                 460

Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
465                 470                 475                 480

Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
                485                 490                 495

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
            500                 505                 510
```

```
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
        515                 520                 525

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
    530                 535                 540

Gly Lys
545
```

<210> 109

<211> 684

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 109

```
Met Ala Arg His Arg Asn Val Arg Gly Tyr Asn Tyr Asp Glu Asp Phe
1               5                  10                  15

Glu Asp Asp Asp Leu Tyr Gly Gln Ser Val Glu Asp Asp Tyr Cys Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Ser Thr Ala Ala Gln Phe Ile Tyr Ser Arg Arg Asp Lys Pro
        35                  40                  45

Ser Val Glu Pro Val Gln Glu Tyr Asp Tyr Glu Asp Leu Lys Glu Ser
    50                  55                  60

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

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

Pro Asp Glu Ile Leu Ile Glu Ala Val Leu Lys Asn Lys Phe Asp Val
            100                 105                 110

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

Lys Asp Lys Asn Glu Ala Thr Val Ser Thr Gly Lys Ile Ala Lys Gly
    130                 135                 140

Lys Pro Val Asp Ser Gln Thr Ser Arg Ser Glu Ser Glu Ile Val Pro
145                 150                 155                 160

Lys Val Ala Lys Met Thr Val Ser Gly Lys Lys Gln Thr Met Gly Phe
                165                 170                 175
```

Glu Val Pro Gly Val Ser Ser Glu Glu Asn Gly His Ser Phe His Thr
180 185 190

Pro Gln Lys Gly Pro Pro Ile Glu Asp Ala Ile Ala Ser Ser Asp Val
195 200 205

Leu Glu Thr Ala Ser Lys Ser Ala Asn Pro Pro His Thr Ile Gln Ala
210 215 220

Ser Glu Glu Gln Ser Ser Thr Pro Ala Pro Val Lys Lys Ser Gly Lys
225 230 235 240

Leu Arg Gln Gln Ile Asp Val Lys Ala Glu Leu Glu Lys Arg Gln Gly
245 250 255

Gly Lys Gln Leu Leu Asn Leu Val Val Ile Gly His Val Asp Ala Gly
260 265 270

Lys Ser Thr Leu Met Gly His Met Leu Tyr Leu Leu Gly Asn Ile Asn
275 280 285

Lys Arg Thr Met His Lys Tyr Glu Gln Glu Ser Lys Lys Ala Gly Lys
290 295 300

Ala Ser Phe Ala Tyr Ala Trp Val Leu Asp Glu Thr Gly Glu Glu Arg
305 310 315 320

Glu Arg Gly Val Thr Met Asp Val Gly Met Thr Lys Phe Glu Thr Thr
325 330 335

Thr Lys Val Ile Thr Leu Met Asp Ala Pro Gly His Lys Asp Phe Ile
340 345 350

Pro Asn Met Ile Thr Gly Ala Ala Gln Ala Asp Val Ala Val Leu Val
355 360 365

Val Asp Ala Ser Arg Gly Glu Phe Glu Ala Gly Phe Glu Thr Gly Gly
370 375 380

Gln Thr Arg Glu His Gly Leu Leu Val Arg Ser Leu Gly Val Thr Gln
385 390 395 400

Leu Ala Val Ala Val Asn Lys Met Asp Gln Val Asn Trp Gln Gln Glu
405 410 415

Arg Phe Gln Glu Ile Thr Gly Lys Leu Gly His Phe Leu Lys Gln Ala

420 425 430

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

Gly Glu Asn Leu Ile Thr Arg Ser Gln Ser Ser Glu Leu Thr Lys Trp
450 455 460

Tyr Lys Gly Leu Cys Leu Leu Glu Gln Ile Asp Ser Phe Lys Pro Pro
465 470 475 480

Gln Arg Ser Ile Asp Lys Pro Phe Arg Leu Cys Val Ser Asp Val Phe
485 490 495

Lys Asp Gln Gly Ser Gly Phe Cys Ile Thr Gly Lys Ile Glu Ala Gly
500 505 510

Tyr Ile Gln Thr Gly Asp Arg Leu Leu Ala Met Pro Pro Asn Glu Thr
515 520 525

Cys Thr Val Lys Gly Ile Thr Leu His Asp Glu Pro Val Asp Trp Ala
530 535 540

Ala Ala Gly Asp His Val Ser Leu Thr Leu Val Gly Met Asp Ile Ile
545 550 555 560

Lys Ile Asn Val Gly Cys Ile Phe Cys Gly Pro Lys Val Pro Ile Lys
565 570 575

Ala Cys Thr Arg Phe Arg Ala Arg Ile Leu Ile Phe Asn Ile Glu Ile
580 585 590

Pro Ile Thr Lys Gly Phe Pro Val Leu Leu His Tyr Gln Thr Val Ser
595 600 605

Glu Pro Ala Val Ile Lys Arg Leu Ile Ser Val Leu Asn Lys Ser Thr
610 615 620

Gly Glu Val Thr Lys Lys Lys Pro Lys Phe Leu Thr Lys Gly Gln Asn
625 630 635 640

Ala Leu Val Glu Leu Gln Thr Gln Arg Pro Ile Ala Leu Glu Leu Tyr
645 650 655

Lys Asp Phe Lys Glu Leu Gly Arg Phe Met Leu Arg Tyr Gly Gly Ser
660 665 670

Thr Ile Ala Ala Gly Val Val Thr Glu Ile Lys Glu
675 680

<210> 110

<211> 664

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 110

```
Met Ser Gly Val Arg Gly Leu Ser Arg Leu Leu Ser Ala Arg Arg Leu
 1               5                  10                  15

Ala Leu Ala Lys Ala Trp Pro Thr Val Leu Gln Thr Gly Thr Arg Gly
            20                  25                  30

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

Asp Ser Ile Ser Ala Gln Tyr Pro Val Val Asp His Glu Phe Asp Ala
    50                  55                  60

Val Val Val Gly Ala Gly Gly Ala Gly Leu Arg Ala Ala Phe Gly Leu
65                  70                  75                  80

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

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

Asn Met Glu Glu Asp Asn Trp Arg Trp His Phe Tyr Asp Thr Val Lys
        115                 120                 125

Gly Ser Asp Trp Leu Gly Asp Gln Asp Ala Ile His Tyr Met Thr Glu
    130                 135                 140

Gln Ala Pro Ala Ala Val Val Glu Leu Glu Asn Tyr Gly Met Pro Phe
145                 150                 155                 160

Ser Arg Thr Glu Asp Gly Lys Ile Tyr Gln Arg Ala Phe Gly Gly Gln
                165                 170                 175

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

Ala Asp Arg Thr Gly His Ser Leu Leu His Thr Leu Tyr Gly Arg Ser
        195                 200                 205
```

5

```
Leu Arg Tyr Asp Thr Ser Tyr Phe Val Glu Tyr Phe Ala Leu Asp Leu
    210                 215                 220

Leu Met Glu Asn Gly Glu Cys Arg Gly Val Ile Ala Leu Cys Ile Glu
225                 230                 235                 240

Asp Gly Ser Ile His Arg Ile Arg Ala Lys Asn Thr Val Val Ala Thr
                245                 250                 255

Gly Gly Tyr Gly Arg Thr Tyr Phe Ser Cys Thr Ser Ala His Thr Ser
            260                 265                 270

Thr Gly Asp Gly Thr Ala Met Ile Thr Arg Ala Gly Leu Pro Cys Gln
        275                 280                 285

Asp Leu Glu Phe Val Gln Phe His Pro Thr Gly Ile Tyr Gly Ala Gly
    290                 295                 300

Cys Leu Ile Thr Glu Gly Cys Arg Gly Glu Gly Gly Ile Leu Ile Asn
305                 310                 315                 320

Ser Gln Gly Glu Arg Phe Met Glu Arg Tyr Ala Pro Val Ala Lys Asp
                325                 330                 335

Leu Ala Ser Arg Asp Val Val Ser Arg Ser Met Thr Leu Glu Ile Arg
            340                 345                 350

Glu Gly Arg Gly Cys Gly Pro Glu Lys Asp His Val Tyr Leu Gln Leu
        355                 360                 365

His His Leu Pro Pro Glu Gln Leu Ala Thr Arg Leu Pro Gly Ile Ser
    370                 375                 380

Glu Thr Ala Met Ile Phe Ala Gly Val Asp Val Thr Lys Glu Pro Ile
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Pro Thr Val His Tyr Asn Met Gly Gly Ile Pro Thr Asn
                405                 410                 415

Tyr Lys Gly Gln Val Leu Arg His Val Asn Gly Gln Asp Gln Ile Val
            420                 425                 430

Pro Gly Leu Tyr Ala Cys Gly Glu Ala Ala Cys Ala Ser Val His Gly
        435                 440                 445

Ala Asn Arg Leu Gly Ala Asn Ser Leu Leu Asp Leu Val Val Phe Gly
    450                 455                 460
```

```
Arg Ala Cys Ala Leu Ser Ile Glu Glu Ser Cys Arg Pro Gly Asp Lys
465                 470                 475                 480

Val Pro Pro Ile Lys Pro Asn Ala Gly Glu Glu Ser Val Met Asn Leu
                485                 490                 495

Asp Lys Leu Arg Phe Ala Asp Gly Ser Ile Arg Thr Ser Glu Leu Arg
            500                 505                 510

Leu Ser Met Gln Lys Ser Met Gln Asn His Ala Ala Val Phe Arg Val
        515                 520                 525

Gly Ser Val Leu Gln Glu Gly Cys Gly Lys Ile Ser Lys Leu Tyr Gly
    530                 535                 540

Asp Leu Lys His Leu Lys Thr Phe Asp Arg Gly Met Val Trp Asn Thr
545                 550                 555                 560

Asp Leu Val Glu Thr Leu Glu Leu Gln Asn Leu Met Leu Cys Ala Leu
                565                 570                 575

Gln Thr Ile Tyr Gly Ala Glu Ala Arg Lys Glu Ser Arg Gly Ala His
            580                 585                 590

Ala Arg Glu Asp Tyr Lys Val Arg Ile Asp Glu Tyr Asp Tyr Ser Lys
        595                 600                 605

Pro Ile Gln Gly Gln Gln Lys Lys Pro Phe Glu Glu His Trp Arg Lys
    610                 615                 620

His Thr Leu Ser Tyr Val Asp Val Gly Thr Gly Lys Val Thr Leu Glu
625                 630                 635                 640

Tyr Arg Pro Val Ile Asp Lys Thr Leu Asn Glu Ala Asp Cys Ala Thr
                645                 650                 655

Val Pro Pro Ala Ile Arg Ser Tyr
            660
```

<210> 111

<211> 494

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 111

```
Met Pro Arg Val Tyr Ile Gly Arg Leu Ser Tyr Gln Ala Arg Glu Arg
```

```
1               5                   10                  15

Asp Val Glu Arg Phe Phe Lys Gly Tyr Gly Lys Ile Leu Glu Val Asp
            20                  25                  30

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

Asp Asp Ala Val Tyr Glu Leu Asn Gly Lys Asp Leu Cys Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Val Ile Val Glu His Ala Arg Gly Pro Arg Arg Asp Gly Ser Tyr Gly
65                  70                  75                  80

Ser Gly Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Arg Arg Ser Gly Arg Asp Lys Tyr
                85                  90                  95

Gly Pro Pro Thr Arg Thr Glu Tyr Arg Leu Ile Val Glu Asn Leu Ser
            100                 105                 110

Ser Arg Cys Ser Trp Gln Asp Leu Lys Asp Tyr Met Arg Gln Ala Gly
        115                 120                 125

Glu Val Thr Tyr Ala Asp Ala His Lys Gly Arg Lys Asn Glu Gly Val
    130                 135                 140

Ile Glu Phe Val Ser Tyr Ser Asp Met Lys Arg Ala Leu Glu Lys Leu
145                 150                 155                 160

Asp Gly Thr Glu Val Asn Gly Arg Lys Ile Arg Leu Val Glu Asp Lys
                165                 170                 175

Pro Gly Ser Arg Arg Arg Arg Ser Tyr Ser Arg Ser Arg Ser His Ser
            180                 185                 190

Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg His Ser Arg Lys Ser Arg Ser Arg Ser
        195                 200                 205

Gly Ser Ser Lys Ser Ser His Ser Lys Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser
    210                 215                 220

Gly Ser Arg Ser Arg Ser Lys Ser Arg Ser Arg Ser Gln Ser Arg Ser
225                 230                 235                 240

Arg Ser Lys Lys Glu Lys Ser Arg Ser Pro Ser Lys Glu Lys Ser Arg
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Ser His Ser Ala Gly Lys Ser Arg Ser Lys Ser Lys Asp Gln
            260                 265                 270

Ala Glu Glu Lys Ile Gln Asn Asn Asp Asn Val Gly Lys Pro Lys Ser
        275                 280                 285

Arg Ser Pro Ser Arg His Lys Ser Lys Ser Lys Ser Arg Ser Arg Ser
    290                 295                 300

Gln Glu Arg Arg Val Glu Glu Glu Lys Arg Gly Ser Val Ser Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Ser Gln Glu Lys Ser Leu Arg Gln Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser
                325                 330                 335

Lys Gly Gly Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Lys Ser Lys Asp
            340                 345                 350

Lys Arg Lys Gly Arg Lys Arg Ser Arg Glu Glu Ser Arg Ser Arg Ser
        355                 360                 365

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

Asp Ser Lys Ala Gly Ser Ser Lys Lys Lys Lys Lys Glu Asp Thr Asp
385                 390                 395                 400

Arg Ser Gln Ser Arg Ser Pro Ser Arg Ser Val Ser Lys Glu Arg Glu
                405                 410                 415

His Ala Lys Ser Glu Ser Ser Gln Arg Glu Gly Arg Gly Glu Ser Glu
            420                 425                 430

Asn Ala Gly Thr Asn Gln Glu Thr Arg Ser Arg Ser Arg Ser Asn Ser
        435                 440                 445

Lys Ser Lys Pro Asn Leu Pro Ser Glu Ser Arg Ser Arg Ser Lys Ser
    450                 455                 460

Ala Ser Lys Thr Arg Ser Arg Ser Lys Ser Arg Ser Arg Ser Ala Ser
465                 470                 475                 480

Arg Ser Pro Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser His Ser Arg Ser
                485                 490
```

<210> 112

<211> 376

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 112

```
Thr Phe Pro Arg Glu Trp Leu Cys Asp Arg His Leu Arg Glu Lys Met
1               5                  10                  15

Phe Ser Ser Val Ala His Leu Ala Arg Ala Asn Pro Phe Asn Thr Pro
            20                  25                  30

His Leu Gln Leu Val His Asp Gly Leu Gly Asp Leu Arg Ser Ser Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Pro Thr Gly Gln Pro Arg Arg Pro Arg Asn Leu Ala Ala Ala
    50                  55                  60

Ala Val Glu Glu Tyr Ser Cys Glu Phe Gly Ser Ala Lys Tyr Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Leu Cys Gly Phe Gly Gly Val Leu Ser Cys Gly Leu Thr His Thr Ala
                85                  90                  95

Val Val Pro Leu Asp Leu Val Lys Cys Arg Met Gln Val Asp Pro Gln
            100                 105                 110

Lys Tyr Lys Gly Ile Phe Asn Gly Phe Ser Val Thr Leu Lys Glu Asp
        115                 120                 125

Gly Val Arg Gly Leu Ala Lys Gly Trp Ala Pro Thr Phe Leu Gly Tyr
    130                 135                 140

Ser Met Gln Gly Leu Cys Lys Phe Gly Phe Tyr Glu Val Phe Lys Val
145                 150                 155                 160

Leu Tyr Ser Asn Met Leu Gly Glu Glu Asn Thr Tyr Leu Trp Arg Thr
                165                 170                 175

Ser Leu Tyr Leu Ala Ala Ser Ala Ser Ala Glu Phe Phe Ala Asp Ile
            180                 185                 190

Ala Leu Ala Pro Met Glu Ala Ala Lys Val Arg Ile Gln Thr Gln Pro
        195                 200                 205

Gly Tyr Ala Asn Thr Leu Arg Asp Ala Ala Pro Lys Met Tyr Lys Glu
    210                 215                 220

Glu Gly Leu Lys Ala Phe Tyr Lys Gly Val Ala Pro Leu Trp Met Arg
225                 230                 235                 240
```

```
Gln Ile Pro Tyr Thr Met Met Lys Phe Ala Cys Phe Glu Arg Thr Val
                245                 250                 255

Glu Ala Leu Tyr Lys Phe Val Val Pro Lys Pro Arg Ser Glu Cys Ser
            260                 265                 270

Lys Pro Glu Gln Leu Val Val Thr Phe Val Ala Gly Tyr Ile Ala Gly
        275                 280                 285

Val Phe Cys Ala Ile Val Ser His Pro Ala Asp Ser Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Asn Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Leu Val Leu Lys Arg Leu
305                 310                 315                 320

Gly Phe Lys Gly Val Trp Lys Gly Leu Phe Ala Arg Ile Ile Met Ile
                325                 330                 335

Gly Thr Leu Thr Ala Leu Gln Trp Phe Ile Tyr Asp Ser Val Lys Val
            340                 345                 350

Tyr Phe Arg Leu Pro Arg Pro Pro Pro Pro Glu Met Pro Glu Ser Leu
        355                 360                 365

Lys Lys Lys Leu Gly Leu Thr Gln
    370                 375
```

<210> 113

<211> 748

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 113

```
gcagataatg ggaggagccg ggcccgagcg agctctttcc tttcgctgct gcggccgcag     60

ccatgagtat gctcaggctt cagaagaggc tcgcctctag tgtcctccgc tgtggcaaga    120

agaaggtctg gttagaccct aatgagacca atgaaatcgc caatgccaac tcccgtcagc    180

agatccggaa gctcatcaaa gatgggctga tcatccgcaa gcctgtgacg gtccattccc    240

gggctcgatg cnggaaaaac anctfggcnn gnnggaaggg caggcanatg ggcataggta    300

agcggaaggg tacagccaat gcccgaatgc cagaggaggt cacatggatg aggagaatga    360

ggattttgng cnggntgctc agaagataan gtgaatctaa gaagatngat cgccanatgt    420

atcacagcct gtaccttgaag gtgaagggga atgtgttcaa aaacaagcgg attctcatgg    480

aacaaatcca caagctgaag gcagacaagg cccgcaagaa gctcctggct gaccaggctg    540
```

aggcccgcag gtctaagagc aaggaagcac gcaagcgccg tgaagagcgc ctccaggcca 600

agaaggagga gatcatcaag actttatcca aggaggaaga gaccaagaaa taaaacctcc 660

cactttgtct gtacatactg gcctctgtga ttacatagat cagccattaa aataaaacaa 720

gccttaattt gcaaaaaaaa aaaaaaaa 748

<210> 114

<211> 1867

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 114

ggttcgctgt ggcgggcgcc tgggccgccg gctgtttaac ttcgcttccg ctggccccata 60

gtgatctttg cagtgaccca gcagcatcac tgtttcttgg cgtgtgaaga taaccccaagg 120

aattgaggaa gttgctgaga agagtgtgct ggagatgctc taggaaaaaa ttgaatagtg 180

agacgagttc cagcgcaagg gtttctggtt tgccaagaag aaagtgaaca tcatggatca 240

gaacaacagc ctgccacctt acgctcaggg cttggcctcc cctcagggtg ccatgactcc 300

cggaatccct atctttagtc caatgatgcc ttatgggact ggactgaccc cacagcctat 360

tcagaacacc aatagtctgt ctatttttgga agagcaacaa aggcagcagc agcaacaaca 420

acagcagcag cagcagcagc agcagcaaca gcaacagcag cagcagcagc agcagcagca 480

gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcaacaggca gtggcagctg cagccgttca 540

gcagtcaacg tcccagcagg ccacacaggg aacctcaggc caggcaccac agctcttcca 600

ctcacagact ctcacaactg cacccttgcc gggcaccact ccactgtatc cctccccccat 660

gactcccatg accccatca ctcctgccac gccagctteg gagagttctg ggattgtacc 720

gcagctgcaa aatattgtat ccacagtgaa tcttggttgt aaacttgacc taaagaccat 780

tgcacttcgt gcccgaaacg ccgaatatca tcccaagcgg tttgctgcgg taatcatgag 840

gataagagag ccacgaacca cggcactgat ttcagttct gggaaaatgg tgtgcacagg 900

agccaagagt gaagaacagt ccagactggc agcaagaaaa tatgctagag ttgtacagaa 960

gttgggtttt ccagctaagt tcttggactt ccagattcag aatatggtgg ggagctgtga 1020

tgtgaagttt cctataaggt tagaaggcct tgtgctcacc caccaacaat ttagtagtta 1080

tgagccagag ttatttcctg gtttaatcta cagaatgatc aaacccagaa ttgttctcct 1140

tatttttgtt tctggaaaag ttgtattaac aggtgctaaa gtcagagcag aaatttatga 1200

agcatttgaa aacatctacc ctatttctaaa gggattcagg aagacgacgt aatggctctc 1260

atgtacccct gcctcccccca ccccttctt ttttttttt taaacaaatc agtttgtttt 1320

ggtaccttta aatggtggtg ttgtgagaag atggatgttg agttgcaggg tgtggcacca 1380

ggtgatgccc ttctgtaagt gcccacccgg ggatgccggg aagggccatt atttgtgcac 1440

tgagaacacc gcgcagccgtg actgtgagtt gctcataccg tgctgctatc tgggcagccc 1500

tgcccatttc tttatatgta gattttaaac actgctgttg acaagttggt ttgagggaga 1560

aaactttaag tgttaaagcc acctctataa ttgattggac tttttaattt taatgttttt 1620

cccatgaac cacagttttt atatttctac cagaaaagta aaaatctttt ttaaaagtgt 1680

tgtttttcta atttataact cctagcggtt atttctgtgc cagcacatt ccacctctcc 1740

agtattgcag gacagaatat atgtgttaat gaaaatgaat ggctgtacat attttttct 1800

ttcttcagag tactctgtac aataaatgca gtttataaaa gtgttaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaa 1867

<210> 115

<211> 2201

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 115

cgggatttgg gtcgcggttc ttgtttgtgg atcgctgtga tcgtcacttg acaatgcaga 60

tcttcgtgaa gactctgact ggtaagacca tcaccctcga ggttgagccc agtgatacca 120

tcgagaatgt caaggcaaag atccaagata aggaaggcat ccctcctgac cagcaggagc 180

tgatctttgc tggaaaacag ctggaagatg ggcgcaccct gtctgactac aacatccaga 240

aagagtccac cctgcacctg gtgctccgtc tcagaggtgg gatgcaaatc tttgtgaaga 300

cactcactgg caagaccatc accttgaggg tggagcccag tgacaccatc gagaacgtca 360

aagcaaagat ccaggacaag gaaggcattc ctcctgacca gcagaggttg atctttgccg 420

gaaagcagct ggaagatggg cgcaccctgt ctgactacaa catccagaaa gagtctaccc 480

tgcacctggt gctccgtctc agaggtgggg tgcagatctt cgtgaagacc ctgactggta 540

agaccatcac cttcgaggtg gagcccagtg acaccatcga gaatgtcaag gcaaagatcc 600

aagataaggg aggcattcct cctgatcagc agaggttgat ctttgccggg aaacagctgg 660

aagatgggcg taccctgtct gactacaaca tccagaaaga gtccaccttg cacctggtac 720

tccgtctcag aggtgggatg caaatcttcg tgaagacact cactggcaag accatcaccc 780

ttgaggtcga gcccagtgac actatcgaga acgtcaaagc aaagatccaa gacaaggaag 840

gcattcctcc tgaccagcag aggttgatct ttgccggaaa gcagctggaa gatgggcgca 900

ccctgtctga ctacaacatc cagaaagagt ctaccctgca cctggtgctc cgtctcagag 960

gtgggatgca gatcttcgtg aagaccctga ctggtaagac catcaccctc gaagtggagc 1020

cgagtgacac cattgagaat gtcaaggcaa agatccaaga caaggaaggc atccctcctg 1080

accagcagag gttgatcttt gccggaaaac agctggaaga tggtcgtacc ctgtctgact 1140

acaacatcca gaaagagtcc accttgcacc tggtgctccg tctcagaggt gggatgcaga 1200

tctttgtgaa gaccctgact ggtaagacca tcactctcga ggtggagccg agtgacacca 1260

ttgaggatgt caaggcaaag atccaagatg aggaaggcat cctcctgat cagcaggagt 1320

tgatctttgc tgggaaacag ctggaagatg gccgccaccct gtctgactac aacatccaga 1380

aagagtccac cctgcacctg gtgctccgtc ttagaggtgg gatgcagatc ttcgtgaaga 1440

cctgactgg taagaccatc actctggaag tggagccgag tgacaccatt gagaatgtca 1500

aggcaaagat ccaagacaag gaaggcatcc ctcctgacca gcaggagttg atctttgctg 1560

ggaaacagct ggaagatgga cgcaccctgt ctgactacaa catccagaaa gagtccaccc 1620

tgcacctggt gctccgtctt agaggtgggg tgcagatctt cgtgaagacc ctgactggta 1680

agaccatcac tctcgaagtg gaggccgagt ccaccattga gaatgtcaag gcaaagatcc 1740

aagacaagga aggcatccct cctgaccagc aggagttgat ctttgctggg aaacagctgg 1800

aagatggacg caccctgtct gactacaaca tccagaaaga gtccaccctg cacctggtgc 1860

tccgtctcag aggtgggatg cagatcttcg tgaagaccct gactggtaag accatcaccc 1920

tcgaggtgga gcccagtgac accatcgaga atgtcaaggc aaagatccaa gataaggaag 1980

gcatccctcc tgatcagcag aggttgatct ttgctgggaa acagctggaa gatggacgca 2040

cctgtctga ctacaacatc cagaaagagt ccactctgca cttggtcctg cgcttgaggg 2100

ggggtgtcta agtttcccct tttaaggttt caacaaattt cattgcactt tcctttcaat 2160

aaagttgttg cattcccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2201

<210> 116

<211> 2405

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 116

tccggcgtgg tgcgcaggcg cggtatcccc cctccccccc cagctcgacc ccggtgtggt 60

gcgcaggcgc agtctgcgca gggactgggg ggactgcgcg ggggcaacag cagacatgtc 120

ggggggtccgg ggcctgtcgc ggctgctgag cgctcggcgc ctggcgctgg ccaaggcgtg 180

gccaacagtg ttgcaaacag gaaccgagag ttttcacttc actgttgatg ggaacaagag 240

ggcatctgct aaagtttcag attccatttc tgctcagtat ccagtagtgg atcatgaatt 300

tgatgcagtg gtggtagggg ctggaggggc aggcttgcga gctgcatttg gcctttctga 360

ggcagggttt aatacagcat gtgttaccaa ggtgtttcct accaggtcac acactgttgc 420

agcacagggg ggaatccatg ctgctctggg gaacatggag gaggacgact ggaggtggca 480

tttctacgac accgtgaagg gctccgactg gctgggggac cagggatgcca tccactacat 540

gacggagcag gccccgccg ccgtggtcga gctagaaaat tatggcatgc cgtttagcag 60C

aactgaagat gggaagattt atcagcgtgc atttggtcga cagagcctca agtttggaaa 66C

gggcgggcag gcccatcggt gctgctgtgt ggctgatcgg actggccact cgctattgca 72C

caccttatat ggaagqtctc tgcgatatga taccagctat tttgtggagt attttgcctt 78C

ggatctnntg atggagaatg gggagtgccg tggtgtcatc gcactgtgca tagaggacgg 84C

gtccatccat cgcataagag caacgaacac tgttgttccc acagggaggct acgggcgcac 90C

ctacttcagc tgcacgtctg cccacaccag cactggcgac ggcacggcca tgatcaccag 96C

ggcaggcctt ccttgccagg acctagagtt tgttcagttc cacgctacag gcatatatgg 102C

tgctggttgt ctcattacgg aaggatgtcg tggagagcga ggcattctca ttaacagtca 108C

aggcgaaagg tttatggagc gatacggccc tgtcgcgaag gacctggcgt ctagagatgt 114C

ggtgttctgg tccatgactc tggagatccg agaaggcaaga ggctgtggcc ctgagaaaga 120C

tcacgtctac ctgcagctgc accacctacc tccagagcag ctggccacgc gcctgcctgg 126C

catttcagag acagccatga tcttcgctgg cgtggaugtc acgaaggagc cgatcctgt 132C

cctcccaacc gtgcattata acatgggcgg cattcccacc aactacaagg ggcaggtcct 138C

gaggcaagtg aatggccagg atcagattgt gcccggcctg tacgcctgtg cggaggccgc 144C

ctgtgcctcg gtacatggtg ccaaccgcct cggggcaaac tcgctcttgg acctggttgt 150C

ctttggtcgg gcatgtgccc tgagcatcga agagtcatgc aggcctggag ataaagtccc 156C

tccaattaaa ccaaacgctg gggaagaatc tgtcatgaat cttgacaaat tgagatttgc 162C

tgatggaagc ataagaacat cggaacrgcg actcagcatg cagaagtcaa tgcaaaatca 168C

tgctgcggtg ttccgtgtgg gaagcgtgtt gcaagaaggt tgtgggaaaa tcagcaagct 174C

ctatggagac ctaaagcacc tgaagacgtt cgaccggcga atggtctgga acagggacct 180C

ggtggagacc ctggagctgc agaacctgat gctgtgtgcg ctgcagacca tctacggagc 186C

agaggcaugg aaggagtcac gggggcgcga tgccacgcaa gactacaagg tgcggattga 192C

tgagtacgat tactccaagc ccatccaggg gcaacagaag aagccctttg aggagcactg 198C

gaggaagcac accctgtcct atgtggacgt tggcactcgg aaggtcactc tggaatatag 204C

acccgtgatc gacaaaactt tgaacgaggc tgactgtgcc accgtcccgc cagccattcg 210C

ctcctactga tgagacaaga tgtggtgatg acagaatcag ctttgtaat tatgtataat 216C

agctcatgca tgtgtccatg tcatcactgt cttcatacgc ttctgcactc tggggaagaa 222C

gcagtacatt gaaqqqagat tggcacctag tggctgccag cttgccaqga accccagtgqc 228C

cagggaggct ggccacttac tttgtcccct gcttcattct tgtgagatga taaaactggg 234C

cacagctctt aaataaaata taaatgaaca aactttcttt tatttccaaa aaaaaaaaaa 240C

aaaaa 2405

<210> 117

<211> 1536

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 117

gtgacgcgag gctctgcgga gaccaggagt cagactgtag gacgacctcg ggtcccacgt 60

gtcccgggta ctgccgggcc ggagccccgg gcttccgggg gccggggggac cttagcggca 120

cccacacaca gcctacttic caagcggagc catgtctggt aacggcaatg cggctgcaac 180

ggcggaagaa aacagcccaa agatgagagt gattcgcgtg ggtacccgca agagccagct 240

tgctcgcata cagacggaca gtgtggtggc aacattgaaa gcctcgtacc ctggccigca 300

gtttgaaatc attgctatgt ccaccacagg ggacaagatt cttgatactg cactctcaa 360

gattggagag aaaagcctgt ttaccaagga gcttgaacat gccctggaga agaatgaagt 420

ggacctggtt gttcaatcat tgaaggacct gccaattgtg cttcctcctg gctticaccat 480

cggagccatc tgcaagcggg aaaaccctca tgatgttgtt gtctttcacc caaaatttgt 540

tgggaagacc ctagaaaccc tgccagagaa gagtgtggtg ggaaccagct ccctgcgaag 600

agcagcccag ctgcagagaa agttcccgca tctggagttc aggagtatic ggggaaacct 660

caacaccogg cttcggaagc tggacgagca gcaggagttc agtgccatca tcctggcaac 720

agctggcctg cagcgcatgg gctggcacaa ccgggtgggg cagatcctgc accctgagga 780

atgcatgtat gctgtgggcc agggggcctt gggcgtggaa gtgcgagcca aggaccagga 840

catcttggat ctggtgggtg tgctgcacga tcccgagact ctgcttcgct gcatcgctga 900

aagggccttc ctgaggcacc tggaaggagg ctgcagtgtg ccagtagccg tgcatacagc 960

tatgaaggat gggcaactgt acctgactgg aggagtctgg agtctagacg gctcagatag 1020

catacaagag accatgcagg ctaccatcca tgtcccigcc cagcatgaag atggccciga 1080

ggatgacccg cagttggtag gcatcactgc tcgtaacatt ccacgagggc cccagttggc 1140

tgcccagaac ttgggcatca gcctggccaa cttgttgctg agcaaaggag ccaaaaacat 1200

cctggatgtt gcacggcagc ttaacgatgc ccattaactg gtttgtgggg cacagatgcc 1260

tgggttgctg ctgtccagtg cctacatccc gggcctcagt gccccattct cactgctatc 1320

tgggagtga ttaccccggg agactgaact gcagggttca agccttccag ggatttgcct 1380

cacattgggg ccttgatgac tgccttgcct cctcagtatg tgggggcttc atctctttag 1440

agaagtccaa gcaacagcct ttgaatgtaa ccaatcctac taataaacca gttctgaagg 1500

taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1536

<210> 118

<211> 1435

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 118

ggcggggcct gcttctcctc agcttcaggc ggctgcgacg agccctcagg cgaacctctc 60

ggctttcccg cgcggcgccg cntcttgctg cgnctnngcn tcctcctctg ctcngccacc 120

ggcttcctcc tcctgagcag tcagcccgcg cgccggccgg ctccgttatg gcgaccccgca 180

gccctggcgt cgtgattagt gatgatgaac caggttatga ccttgattta ttttgcatac 240

ctaatcatta tgctgaggat ttggaaaggg tgtttattcn tcatggacta attatggaca 300

ggactgaacg tcttgtccga gatgtgatga agggagatggg aggccatcac attgtagccc 360

tctgtgtgct caaggggggc tataaatttct ttgctgacct gctggattac atcaaagcac 420

tgaatagaaa tagtgataga tncattccta tgactgtaga ttttatcaga ctgaagagct 480

attgtaatga ccagtcaatc ggggacatan aagtaattgg tggagatgat ctctcaactt 540

taactggaaa gaatgtcttg attgtggaag atataattga cactggcaaa acaatgcaga 600

ctttgctttc cttggtcagg cagtataatn caaagatggt caaggtngca agcttgctgg 660

tgaaaaggac cccacgaagt gttggatata agccagactt tgttggattt gaaattccag 720

acaagtttgt tgtaggatat gccttgact ataatgaata cttcagggat ttgaatcatg 780

tttgtgtcat tagtgaaact ggaaaagcaa aatacaaagc ctaagatgag agttcaagtt 840

gagtttggaa acatctggag tcctattgac atggccagta aaattatcaa tgttctagtt 900

ctgtggccat ctgcttagta gagctttttg catgtatctt ctaagaattt tatctgtttt 960

gtactttaga aatgtnagtt gntgcattcn taaactgttt atttgcacta tgagccatata 1020

gactatcagt tccctttggg cggattgttg tttaacttgt aaatgaaaaa attctcttaa 1080

accacagcac tattgagtga aacattgaac tcatatctgt aagaaatana gagaagatat 1140

attagttttt taattggtat tttaattttt atatatgcag gaaagaatag aagtgattga 1200

atattgttaa ttatacccac gtgtgttagn aaagtaagaa gcagtcaatt ttcacatcaa 1260

agacagcatc taagaagttt tgttctgtcc tggaattatt ttagtagtgt ttcagtaatg 1320

ttgactgtat tttccaactt gttcaaatta ttaccagtga atcttgtcca gcagttccct 1380

tttaaatgca aatcaataaa ttcccaaaaa tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1435

<210> 119

<211> 2395

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 119

agaggcaggg gctggcctgg gatgcgcgcg cacctgccct cgccccgccc cgcccgcacg 60

```
aggggtggtg gccgaggccc cgccccgcac gcctcgcctg aggcgggtcc gctcagccca    120
ggcgcccgcc cccgcccccg ccgattaaat gggccggcgg ggctcagccc ccggaaacgg    180
tcgtacactt cgggggctgcg agcgcgggag gcgacgaccg cgaaggcgcag acagcgtcat    240
ggcagaggcag gtggccctga gcccggaccca ggtgtgcgcg atcctgcggg aagagctttt    300
ccagggcgat gccttccatc agtcggatac acacatattc atcatcatgg gtgcatcggg    360
tgacctggcc aaggaggaga tctaccccac catctggtcg ctgttccggg atggccttct    420
gcccgaaaac accttcatcg tgggctatgc ccgttcccgc ctcacagtgg ctgacatccg    480
caaacagagt gagcccttct tcaaggccac cccagaggag aagctcaagc tggaggactt    540
ctttgccccc aactcctatg tggctggcca gtacgatgat gcagcctcct accagcgcct    600
caacaggcac atgaatgccc tccacctggg gtcacaggcc aaccgcctct tctacctggc    660
cttgcccccg accgtctacg aggccgtcac caagaacatt cacgagttct gcatgaggcc    720
gataggctgg aaccgcatca tcgtggaggaa gcccttcggg agggacctgc agagcttcga    780
cgggctgtcc aaccacatct cctccttgtt ccgtgaggac cagatctacc gcatcgaccc    840
ctacctgggc aaggagatgg tgcagaacct catggtgctg agatttgcca acaggatctt    900
cggcccgatc tggaaccggg acaacatcgc ctgcgttatc ctcaccttca aggagccctt    960
tggcaactgag ggtcgcgggg getatttcga tgaatttggg atcatccggg acgtgatgca   1020
gaaccacctg ctgcagatgc tgtgtctggt ggccatggag aagcccgcct ccaccaactc   1080
agatgacgtc cgtgatgaga aggtcaaggt gttgaaatgc atctcagagg tgcaggccaa   1140
caatgtggtc ctgggccagt acgtggggaa ccccgatgga gagggcgagg ccaccaaagg   1200
gtacctggac gaccccacgg tgccccgcgg gtccaccacc gccactttg cagccgtcgt   1260
cctctatgtg gagaatgaga ggtgggatgg ggtgcccttc atcctgcgct gcggcaaggc   1320
cctgaacgag cgcaaggccg aggtgaggct gcagttccat gatgtggccg gcgacatctt   1380
ccaccagcag tgcaagcgca acgagctggt gatccgcgtg cagcccaacg aggccgtgta   1440
caccaagatg atgaccaaga agccgggcat gtttttcaac ccggaggagc cggagctgga   1500
cctgacctac ggcaacagat acaagaacgt gaagctccct gacgcctacg agcgcctcat   1560
cctggacgtc ttctgcgggg gccagatgca ctttcgtgcc agcgacgagc tccgtgaggc   1620
ctggcgtatt ttcaccccac tgctgcacca gattgagctg gagaagcccg agcccatccc   1680
ctatatttat ggcagccgag gccccacgga ggcagacgag ctgatgaagg gagtgggttt   1740
ccagtatgag ggcacctaca agtgggtgaa ccccgacaag ctctgagccc tgggcacccg   1800
cctccacccc cgccacggcc accctccttc ccgccgcccg acccgagtc gggaggactc   1860
cgggaccatt gacctcagct gcacattcct ggccccgggc tctggccacc ctggcccgcc   1920
```

cctcgctgct gctactaccc gagcccagct acattcctca gctgccaagc actcgagacc 1980

atcctggccc ctccagaccc tgcctgagcc cagcagctga gtcacctcct ccactcactc 2040

cagcccaaca gaaggaagga ggagggcgcc cattcgtctg tcccagagct tattggccac 2100

tgggtctcac tcctgagtgg ggccagggtg ggagggaggg acaagggggg gggaagggga 2160

gagcacccac gtgagagaat ctgcctgtgg ccttgcccga cagcctcagt gccacttgac 2220

attccttgtc accagcaaca tctcgagccc cctggatgtc ccctgtccca ccaactctgc 2280

actccatggc cacccagtgc cacccgtagg cagcctctct gctataagaa aagcagcagc 2340

agcagctggg acccctccca acctcaatgc cctgccatta gatccgcaaa cagcc 2395

<210> 120

<211> 108

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 120

cacagctcgt gcctcagtac tgagggtatg gaggaaaagg cagtcggtca gtgtctaaaa 60

atgacgcacg taagagacga tcgggggaaga tgtagctgga cctctgag 108

<210> 121

<211> 78

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 121

tctccttggg aggaggggaa gtggccagat gttgaggctg tgaagggcac tcttgatgga 60

cagcaggctg aactccag 78

<210> 122

<211> 630

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 122

gtcgtggaac gcagaatcat ccacctgccc ccactgatca gagacctgtc atcctcaagg 60

aggaccagtg actcgctgca ccagcagtgg ctcacccccaa ttccctccag gccctgggat 120

ctgagggagg ggagaagccc cnaccattac cctgatttcc accaggagct ccaggaccgg 180

gggccaaagt cttgggcatt ggaaagaagg gagttggacc catcgtggag tggaaggcac 240

cgtagctcta ggctgaatgg gtcacccata cactggtcag acagggacag cctaagcgat 300

gtcccctcat ccagtgaggc acgctggcgg ccgagccacc ctcctttcag gagccgctgt 360

caggagaggc cccgcaggcc cagccccccgg gagagcactc agaggcacgg gagacgaccc 420

aggcaccgca gctactctcc tcccttgccc tccggcctca gttcctggag ctctgaagag 480

gacaaggaga ggcagccccc gagctggcgg gcccaccgcc gcggctcgca ctcccccacac 540

tggccccgagg agaagccgcc tagctaccgc tcactggata tcactccagg caagaatagc 600

aggaaaaaag ggagtgtggg gaggcgctcg 630

<210> 123

<211> 351

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 123

gtgcttgctc ggggctgaag gtgacagtgc catcacacac tgtccatggc gtcagaggtc 60

aggcctctca cctaccccgtc cactatgggt tccacactcc agcatcagac atccagatca 120

tatggctatt tgagagaccc cacacaatgc ccaaatactt actgggctct gtgaataagt 180

ctgtggttcc tgacttggaa taccaacaca agttcaccat gatgccaccc aatgcatctc 240

tgcttatcaa cccactgcag ttcccctgatg aaggcaatta catcgtgaag gtcaacattc 300

agggaaatgg aactctatct gccagtcaga agatacaagt cacggttgat g 351

<210> 124

<211> 297

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 124

atggaccttа tggatttcaa gtgaatttctg ataaagggct aaaagtaggg gaagtgttta 60

ctgttgacct tggagaggcc atcctatttg attgttctgc tgatttctcat cccccaaca 120

cctactcctg gattaggagg actgacaata ctacatatat cattaagcat gggcctcgct 180

tagaagttgc atctgagaaa gtagcccaga agacaatgga ctatgtgtgc tgtgcttaca 240

acaacataac cggcaggcaa gatgaaactc atttcacagt tatcatcact tccgtag 297

<210> 125
<211> 126
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 125
gactggagaa gttgcacag aaaggaaaat cattgtcacc tttagcaagt ataactggaa 60
tatcactatt tttgattata tccatgtgtc ttctcttcct atggaaaaaa tatcaaccct 120
acaaag 126
<210> 126
<211> 327
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 126
gtcagggtgt gtcccatatac attcctcagg ccaccatcaa tgccactgtc aaagaagaca 60
tcctgctctc agttgagtac tcctgtcatg gagtgcccac catcgaatgg acatattcat 120
ccaattgggg aacgcagaag atcgtggagt ggaaaccagg gactcaggcc aacatctctc 180
aaagtcacaa ggacagagtc tgcaccttta acaacggctc catccagctc ttcagcgtgg 240
gagtgagggg ttccggctac tatgtcatca ccgtgacgga gcgcctgggg agcagccagt 300
ttgggaccat cgtgctgcac gtctctg 327
<210> 127
<211> 141
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 127
agatcctcta tgaagacctg cactttgtcg ctgtcatcct tgcttttctc gctgctgtgg 60
cagcagtatt aatcagcctc atgtgggttt gtaataagtg tgcatataaa tttcagagga 120
agagaagaca caaactcaaa g 141
<210> 128
<211> 326

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 128

aaagcacaac tgaggagatt gagctggaag atgttgagtg ttagccaagg ctgggcctga 60

ctgcattcct acctcaagag gaaaccattc tccaacaaaa agagcaagca cagctattat 120

acccattgtg tgtggtcctg ttgcagcccg ctcctaacag gacagtggga gattaacaac 180

attgactgca tggagttgag gactgtggat gggacaaagg tagtattagg actgcgctta 240

agtttcaagga gaagagtgat tgaggctttg aaccaggagc ttcgcttggc tgcagcatca 300

gggccgtgct gacacataac caatgg 326

<210> 129

<211> 524

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 129

gtgagtacag tgaccgctgg ggagacagag cgatcgagag aaatgtctac ctctctacct 60

gacagctgtg tgcgctgggt tcctcctcca cctcctgtcc tgccaccccc aagattggtc 120

attccagact cttctccgct gggtgcccct gggctcaggg atgaccattc tcatttgcct 180

tttcacctac atacacctct ccacacttct tatccatatc tatcaactcca tgcatttgga 240

attctcatgg acactattga taaaatggaa gggcaggttt ggcgtggtga ggttgtggtg 300

taagactgtt cctctccct ggggcattca aactagagga aaccttctct ggtcgttccc 360

ttcccatgca gagaagttac tttttatatg agaagagtgt gcaaaactgtg gcctttgggc 420

acccacccag ccacagattt gttttatttа ctcccatgat gacatgggcc acaatagggc 480

ctagttctta tttgaggatt cacaattttt accttactgg ccaa 524

<210> 130

<211> 57

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 130

gcaggacagg gctgcttgct gatctcttgc ccagttttgc tgtggagatt atgccag 57

<210> 131
<211> 61
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 131
agtgggtgtt tgttggcctg gtgctcctgg gcgtcttcct cttcttcgtc ctggtgggga 60
t 61
<210> 132
<211> 66
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 132
ctgctggtgc cagtgctgcc ctcacagctg ctgctgctat gtccgctgcc catgctgccc 60
agattc 66
<210> 133
<211> 20
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 133
ctgctggtgc cctcaagcct 20
<210> 134
<211> 87
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 134
gtgctccata tatatttgtc aagagaatgg gggacagat gaagaggaca cagggtgcca 60
ctgaggtccc ctccactttc ctcctag 87

<210> 135

<211> 44

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 135

actggcacag cctccaggtt ggcgggctca tctgcgctgg ggtt 44

<210> 136

<211> 31

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 136

ctgtgcgcca tgggcatcat catcgtcatg a 31

<210> 137

<211> 37

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 137

gtgcaaaatg caaatgcaag tttggccaga agtccgg 37

<210> 138

<211> 212

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 138

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

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

Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile
35 40 45

Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr
65 70 75 80

Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Asp Val
85 90 95

Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val
100 105 110

Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg
115 120 125

Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly
130 135 140

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

Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile
165 170 175

Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile
180 185 190

Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser His
195 200 205

Pro Glu Val Gly
210

<210> 139

<211> 248

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 139

Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn Val Thr Val Gly Ser Asn

1 5 10 15

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

Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile
35 40 45

Ser His Ser Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly Met Glu Glu Lys Ala Val
50 55 60

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

Ser Trp Thr Ser Glu Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala
85 90 95

Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly Ile Tyr
115 120 125

Ile Cys Asp Val Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly
130 135 140

Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser
145 150 155 160

Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu
165 170 175

Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys Leu Glu
180 185 190

Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly
195 200 205

Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln
210 215 220

Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu
225 230 235 240

Thr Ser Ser His Pro Glu Val Gly
245

<210> 140

<211> 274

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 140

```
Gln Val Thr Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn Val Thr Val Gly Ser Asn
1               5                  10                  15

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

Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile
        35                  40                  45

Ser His Ser Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly Met Glu Glu Lys Ala Val
    50                  55                  60

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

Ser Trp Thr Ser Glu Ser Pro Trp Glu Glu Gly Lys Trp Pro Asp Val
                85                  90                  95

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

Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp
        115                 120                 125

Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser
    130                 135                 140

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

Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val
                165                 170                 175

Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu
            180                 185                 190

Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro
        195                 200                 205
```

Ser Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro
210 215 220

Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn
225 230 235 240

Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg
245 250 255

Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser His Pro Glu
260 265 270

Val Gly

<210> 141

<211> 171

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 141

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

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

Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile
35 40 45

Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Val Lys Pro Ser Lys Pro
65 70 75 80

Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu
85 90 95

Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val Tyr Tyr Trp His
100 105 110

Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro
115 120 125

Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly
130 135 140

Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu
145 150 155 160

Ile Asp Leu Thr Ser Ser His Pro Glu Val Gly
165 170

<210> 142

<211> 181

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 142

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

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

Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile
35 40 45

Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr
65 70 75 80

Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Asp Val
85 90 95

Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val
100 105 110

Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg
115 120 125

Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly
130 135 140

Thr Pro Ser Pro Val Tyr Tyr Trp His Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile

145 150 155 160

Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Thr Asn His Arg Asp Phe Gly His Trp
165 170 175

Lys Ser Asp Lys Phe
180

<210> 143

<211> 209

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 143

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

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

Leu Ser Ile Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile
35 40 45

Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ile Thr Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr
65 70 75 80

Ile Ser His Met Gln Pro Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Asp Val
85 90 95

Asn Asn Pro Pro Asp Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val
100 105 110

Ser Val Leu Val Lys Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg
115 120 125

Pro Glu Thr Gly His Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly
130 135 140

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

Val Pro Val Lys Glu Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile
165 170 175

Gly Asn Leu Thr Asn Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile
180 185 190

Asn Arg Leu Gly Asn Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser Arg
195 200 205

Gln

<210> 144

<211> 312

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 144

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

His Tyr Gly Phe His Thr Pro Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu
20 25 30

Phe Glu Arg Pro His Thr Met Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn
35 40 45

Lys Ser Val Val Pro Asp Leu Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met
50 55 60

Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu
65 70 75 80

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

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

Val Val Gln Ile His Pro Pro Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn
115 120 125

Met Thr Leu Thr Cys His Val Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln
130 135 140

```
Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe
145                 150                 155                 160

Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp
                165                 170                 175

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

Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln
        195                 200                 205

Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu Lys Val Gly Glu Val Phe Thr Val Asp
    210                 215                 220

Leu Gly Glu Ala Ile Leu Phe Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro
225                 230                 235                 240

Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile
                245                 250                 255

Lys His Gly Pro Arg Leu Glu Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys
            260                 265                 270

Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln
        275                 280                 285

Asp Glu Thr His Phe Thr Val Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys
    290                 295                 300

Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser Leu
305                 310
```

<210> 145

<211> 319

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 145

```
Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val Arg Gly
1               5                   10                  15

Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro Ala Ser
            20                  25                  30
```

```
Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu Glu Tyr
    50                  55                  60

Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Asn
65                  70                  75                  80

Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val Asn Ile
                85                  90                  95

Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val Thr Val
            100                 105                 110

Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro Ser Gly
        115                 120                 125

Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val Glu Gly
    130                 135                 140

Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro Val His
145                 150                 155                 160

Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu His Ile
                165                 170                 175

Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu Val Arg
            180                 185                 190

Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile Ile Tyr
        195                 200                 205

Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu Lys Val
    210                 215                 220

Gly Glu Val Phe Thr Val Asp Leu Gly Glu Ala Ile Leu Phe Asp Cys
225                 230                 235                 240

Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg Arg Thr
                245                 250                 255

Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu Val Ala
            260                 265                 270

Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys Ala Tyr
```

```
        275                 280                 285

Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val Ile Ile
    290                 295                 300

Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser Leu
305                 310                 315
```

<210> 146

<211> 119

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 146

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

Ala Thr Val Lys Glu Asp Ile Leu Leu Ser Val Glu Tyr Ser Cys His
            20                  25                  30

Gly Val Pro Thr Ile Glu Trp Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Gly Thr Gln
        35                  40                  45

Lys Ile Val Glu Trp Lys Pro Gly Thr Gln Ala Asn Ile Ser Gln Ser
    50                  55                  60

His Lys Asp Arg Val Cys Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Gln Leu Phe
65                  70                  75                  80

Ser Val Gly Val Arg Asp Ser Gly Tyr Tyr Val Ile Thr Val Thr Glu
                85                  90                  95

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

Ile Leu Tyr Glu Asp Leu His
        115
```

<210> 147

<211> 166

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 147

```
Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala Met Leu Phe Gln
1               5                  10                  15

Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser His Gln Pro Ala
            20                  25                  30

Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp Arg Met Gly Glu
        35                  40                  45

Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu Ser Lys Arg Asn
    50                  55                  60

Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser Arg Arg Thr Val
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr Leu Gly Asp Phe
                85                  90                  95

Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala Asp Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr Cys Ile Ile Thr
        115                 120                 125

Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Gly Ser Leu Gly Leu Leu
    130                 135                 140

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

Val Glu Ile Met Pro Glu
                165
```

<210> 148

<211> 149

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 148

```
Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala Met Leu Phe Gln
1               5                  10                  15
```

Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser His Gln Pro Ala
20 25 30

Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp Arg Met Gly Glu
35 40 45

Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu Ser Lys Arg Asn
50 55 60

Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser Arg Arg Thr Val
65 70 75 80

Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr Leu Gly Asp Phe
85 90 95

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

Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr Cys Ile Ile Thr
115 120 125

Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Gly Ser Leu Gly Leu Leu
130 135 140

Val Leu Glu Trp Val
145

<210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 149

Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr Asp Trp His Ser
1 5 10 15

<210> 150

<211> 45

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 150

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

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

Thr Glu Val Pro Ser Thr Phe Leu Leu Asp Trp His Ser
35 40 45

<210> 151

<211> 5

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 151

Asn Asp Leu Glu Asp
1 5

<210> 152

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 152

gctccaggcc ataaggactt c 21

<210> 153

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 153

cagcttcaaa ctctcccctg c 21

<210> 154

<211> 103

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 154

gctccaggcc ataaggactt cattccaaat atgattacag gagcagccca ggcggatgta 60

gctgttttag ttgtagatgc cagcagggga gagtttgaag ctg 103

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 155

ttccttgcca ggacctagag 20

<210> 156

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 156

cataaacctt tcgccttgac 20

<210> 157

<211> 128

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 157

ttccttgcna ggacntagag tttgttcagt tncacnncac aggcatatat ggtgctggtt 60

gtctcattac ggaaggatgt cgtggagagg gaggcattct cattaacagt caaggcgaaa 120

ggtttatg 128

<210> 158

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 158
aatttgtcaa gtcggtgcag c 21
<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 159
tcacccttc atttttgcgt 20
<210> 160
<211> 106
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 160
aatttgtcaa gtcggtgcag ctggcaagac ctaaaggatt atatgcgtca ggcaggagaa 60
gtgatttatg cagatgctca caagggacgc aaaaatgaag gggtga 106
<210> 161
<211> 24
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 161
cccaaaatgt ataaggaaga aggc 24
<210> 162
<211> 20
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid

<400> 162

ttcaaagcag gcgaacttca 20

<210> 163

<211> 140

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 163

cagccaggtt atgccaacac tttgagggat gcagctccca aaatgtataa ggaagaaggc 60

ctaaaagcat tctacaaggg ggttgctcct ctctggatga gacagatacc atacaccatg 120

atgaagttcg cctgctttga 140

<210> 164

<211> 23

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 164

tggcaagaag aaggtctggt tag 23

<210> 165

<211> 22

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 165

tgatcagccc atctttgatg ag 22

<210> 166

<211> 101

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 166

tggcaagaag aaggtctggt tagaccccaa tgagaccaat gaaatcgcca atgccaactc 60

ccgtcagcag atccggaagc tcatcaaaga tgggctgatc a 101

<210> 167

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 167

cggtttgctg cggtaatcat 20

<210> 168

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 168

tttcttgctg ccagtctgga c 21

<210> 169

<211> 122

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 169

cggtttgctg cggtaatcat gaggataaga gagccacgaa ccacggcact gattttcagt 60

tctgggaaaa tggtgtgcac aggagccaag agtgaagaac agtccagact ggcagcaaga 120

aa 122

<210> 170

<211> 19

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 170

atttgggtcg cggttcttg 19

<210> 171

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 171

tgccttgaca ttctcgatgg t 21

<210> 172

<211> 133

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 172

atttgggtcg cggttcttgt ttgtggatcg ctgtgatcgt cacttgacaa tgcagatctt 60

cgtgaagact ctgactggta agaccatcaa cctcgaggtt gagcccagtg acaccatcga 120

gaatgtccaag gca 133

<210> 173

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 173

tgggaacaag agggcatctg 20

<210> 174

<211> 22

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 174

ccaccactgc atcaaattca tg 22

<210> 175

<211> 86

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 175

tgggaacaag agggcatctg ctaaagtttc agatttccatt tctgctcagt atccagtagt 60

ggatcatgaa tttgatgcag tggtgg 86

<210> 176

<211> 19

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 176

tgagagtgat tcgcgtggg 19

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 177

ccagggtacg aggctttcaa t 21

<210> 178

<211> 91

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 178

tgagagtgat tcgcgtgggt acccgcaaga gccagcttgc tcgcatacag acggacagtg 60

tggtggcaac attgaaagcc tcgtaccctg g 91

<210> 179

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 179

tgacactggc aaaacaatgc a 21

<210> 180

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 180

ggtccttttc accagcaagc t 21

<210> 181

<211> 94

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 181

tgacactggc aaaacaatgc agactttgct ttccttggtc aggcagtata atccaaagat 60

ggtccaaggt cgcaagcttg ctggtgaaaag gacc 94

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 182

gaggccgtca ccaagaacat 20

<210> 183

<211> 19

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 183

ggacagccgg tcagagctc 19

<210> 184

<211> 111

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 184

gaggccgtca ccaagaacat tcacgagtcc tgcatgagcc agataggctg gaaccgcatc 60

atcgtggaga agccattcgg gagggacctg cagagctctg acggcatgtc c 111

<210> 185

<211> 21

<212> **DNA**

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 185

aatgacgcac gtaagagacg c 21

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 186

gagtgccctt cacagcctca 20

<210> 187
<211> 101
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 187
aatgacgcac gtaagagacg ctcgggggaag atgtagctgg acctctgagt ctccttggga 60
ggagggggaag tggccagatg ttgaggctgt gaagggcact c 101
<210> 188
<211> 22
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 188
cacagctcgt gcctcagtac tg 22
<210> 189
<211> 20
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 189
agctacatct tccccgagcg 20
<210> 190
<211> 97
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 190
cacagctcgt gcctcagtac tgagggtatg gaggaaaagg cagtcggtca gtgtctaaaa 60
atgacgcacg taagagacgc tcgggggaaga tgtagct 97

<210> 191
<211> 28
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 191
gaagatgtag ctggacctct gagattta 28
<210> 192
<211> 24
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 192
gttggaccct gtaattcgat cttt 24
<210> 193
<211> 92
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 193
gaagatgtag ctggacctct gagatttact tttctcaagg tggacaagct gtagccatcg 60
ggcaatttaa agatcgaatt acagggtcca ac 92
<210> 194
<211> 23
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 194
atgacgcacg taagagacgc tcg 23
<210> 195
<211> 25

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 195

ggagttcagc ctgctgtcca tcaag 25

<210> 196

<211> 124

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 196

atgacgcacg taagagacgc tcgggggaaga tgtagctgga cctctgagtc tccttgggag 60

gagggggaagt ggccagatgt tgaggctgtg aagggcactc ttgatggaca gcaggctgaa 120

ctcc 124

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 197

agccaccacc attaccctga 20

<210> 198

<211> 19

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 198

tgccttccac tccacgatg 19

<210> 199

<211> 104

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 199

agccaccacc attaccctga tttccaccag gagctccagg accggggggcc aaagtcctgg 60

gcattggaaa gaagggagtt ggaccgatcg tggagtggaa ggca 104

<210> 200

<211> 19

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 200

gccaccgcta catgaagca 19

<210> 201

<211> 19

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 201

ctggacggca gggacaaat 19

<210> 202

<211> 142

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 202

gccaccgcta catgaagcag gcccaggccc taggtcctca gatgatggga aaaccgctgt 60

actgggggga ggacaggagc tcccaggttt catcttatcc aatgcacccg ctgctgcagc 120

gagatttgtc cgtgccgtcc ag 142

<210> 203

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 203

tcctcctcct gctgctgatt g 21

<210> 204

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 204

tgggcctgct tcatgtagcg 20

<210> 205

<211> 145

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 205

tcctcctcct gctgctgatt ggagtgtgct ggtgccagtg ctgtcctcag tattgctgct 60

gctatatccg ctgtcacctgc tgtcctgccc actgctgctg tcctgaggaa gccctggccc 120

gccaacgcta catgaagcag gccca 145

<210> 206

<211> 23

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 206

ccgcagtatt aatcagcctc atg 23

<210> 207

<211> 25

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 207

aatctcctca gttgtgcttt ctttg 25

<210> 208

<211> 101

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 208

ccgcagtatt aatcagcctc atgtgggttt gtaataagtg tgcatataaa tttcagagga 60

agagaagaca caaacttcaaa gaaagcacaa ctgaggagat t 101

<210> 209

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 209

gaacgcagaa gatcgtggag t 21

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 210

ctgaagagct ggatggagcc 20

<210> 211

<211> 106

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 211

gaacgcagaa gatcgtggag tggaaaccag ggactcaggc caacatctct caaagccaca 60

aggacagagt ctgcaccttt gacaacggct ccatccagct cttcag 106

<210> 212

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 212

ctgcactttg tcgctgtcat c 21

<210> 213

<211> 26

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 213

caatctcctc agttgtgctt tctttg 26

<210> 214

<211> 145

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 214

ctgcactttg tcgctgtcat ccttgctttt ctagctgctg tggccgcagt attaatcagc 60

ctcatgtggg tttgtaataa gtgtgcatat aaattttcaga ggaagagaag acacaaactc 120

aaagaaagca caactgagga gattg 145

<210> 215

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 215

tgctgcacgt ctctgagatc c 21

<210> 216

<211> 23

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 216

cacctctggc ctcaaaacca ctc 23

<210> 217

<211> 208

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 217

tgctgcacgt ctctgagatc ctctatgaag acctgcactt tgtcgctgtc atccttgctt 60

ttctgctgtc tgtggccgca gtattaatca gcctcatgtg ggtttgtaat aagtgtgcat 120

ataaatttca gaggaagaga agacacaaac tcaaaggtaa ccccctgggc cttgtgataa 180

tccatgagtg gttttgaggc cagaggtg 208

<210> 218

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 218

gctgcacgtc tctgagatcc t 21

<210> 219

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 219

cacctctggc ctcaaaacca 20

<210> 220

<211> 207

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 220

gctgcacgtc tctgagatcc tctatgaaga cctgcacttt gtcgctgtca tccttgcttt 60

tctcgctgct gtggccgcag tattaatcag cctcatgtgg gtttgtaata agtgtgcata 120

taaatttcag aggaagagaa gacacaaact caaaggtaac ccccctgggcc ttgtgataat 180

ccatgagtgg ttttgaggcc agaggtg 207

<210> 221

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 221

atgggcctcg cttagaagtt g 21

<210> 222

<211> 22

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 222

ttctgtgcaa gcttctccag tc 22

<210> 223

<211> 151

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 223

atgggcctng cttagaagtt gnatcthgaga aagtagccca gaagacaatg gactatgtgt 60

gctgtgctta caacaacata accggcaggc aagatgaaac tcatttcaca gttatcatca 120

cttcngtagg actggagaag cttgcacaga a 151

<210> 224

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 224

atcacacact gtccatggcg t 21

<210> 225

<211> 26

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 225

gtctctcaaa tagccatatg atctgg 26

<210> 226

<211> 107

<212> **DNA**

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 226

atcacacact gtccatggcg tcagaggtca ggccctctac ctaccngtcc actatggctt 60

ccacactcca gnatcagaca tccagatcat atggctattt gagagac 107

<210> 227

<211> 19

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 227

gctttcatgg agcccttcg 19

<210> 228

<211> 18

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 228

gcctgacctc tgacgcca 18

<210> 229

<211> 131

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 229

gctttcatgg agcctttcgg tgacacactt ggggtcattc agtgcaaaat atacctcctt 60

ctcttcggtg cttgatcggg gatgaaggtg acagtgccat cacacactgt ccatggcgtc 120

agaggtcagg c 131

<210> 230

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 230

ctctgcattt gccccttag a 21

<210> 231

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 231

gatggcactg tcaccttcag c 21

<210> 232

<211> 105

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 232

ctctgcattt gcccctttag attgtgaaat gtggctcaag gtcttcacaa ctttcctttc 60

ctttgcaaca ggtgcttgct cggggctgaa ggtgacagtg ccatc 105

<210> 233

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 233

gtgagtacag tgaccgctgg g 21

<210> 234

<211> 23

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 234

ggagaagagt ctggaatgac caa 23

<210> 235

<211> 137

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 235

gtgagtacag tgacngctgg ggagacagag cgatcgagag aaatgtctac ctctctacct 60

gacagctgtg tgcgctgggt tnctcntcca cctcctgtcc tgccaccccc aagattggtc 120

attcnagant cttctcc 137

<210> 236

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 236

gcccagtttt gctgtggaga 20

<210> 237

<211> 24

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 237

ggtagacatt tctctcgatc gctc 24

<210> 238

<211> 227

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 238

gcccagtttt gctgtggaga ttatgccaga gtgggtgttt gttggcctgg tgctcctggg 60

cgtcttcctc ttcttcgtcc tggtggggat ctgctggtgc cagtgctgcc ctcacagctg 120

ctgctgctat gtccgctgcc catgctgccc agattcctgc tggtgccctc aagcctgtga 180

gtacagtgac cgctgggggag anagagcgat cgagagaaat gtctacc 227

<210> 239

<211> 22

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 239

tgtggagatt atgccagagt gg 22

<210> 240

<211> 23

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 240

gacatttctc tcgatcgctc tgt 23

<210> 241

<211> 211

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 241

tgtggagatt atgccagagt gggtgttttgt tggcctggtg ctcctgggcg tcttcctctt 60

cttcgtcctg gtggggatct gctggtgcca gtgctgccct cacagctgct gctgctatgt 120

ccgctgccca tgctgcccag attcctgctg gtgccctcaa gcctgtgagt acagtgaccg 180

ctgggggagac agagcgatcg agagaaatgt c 211

<210> 242

<211> 29

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 242

actctattac tgtattatca ccaccccag 29

<210> 243

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 243

ccaacaaaca cccactccaa c 21

<210> 244

<211> 93

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 244

actctattac tgtattatca ccaccccaga tgacctggag gggaaaaatg agggctcact 60

gggantgctg gtgttggagt gggtgtttgt tgg 93

<210> 245

<211> 29

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 245

gtgctccata tatatttgtc aagagaatg 29

<210> 246

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 246

ggaggctgtg ccagtctagg 20

<210> 247

<211> 102

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 247

gtgctccata tatatttgtc aagagaatgg ggggacagat gaagaggaca caggctggca 60

ctgaggtccc ctccactttc ctcctagact ggcacagcct ca 102

<210> 248

<211> 18

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 248

actggcacag cctccagg 18

<210> 249

<211> 21

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 249

catttgcatt ttgcactcat g 21

<210> 250

<211> 91

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 250

actggcacag cctccaggtt ggcgggctca tctgcgctgg ggtctgtgca gccatgggca 60

tcatcatcgt catgagtgca aaatgcaaat g 91

<210> 251

<211> 20

<212> DNA

<213> Yapay

<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 251
ttgtgttcct ggcaggcttt 20
<210> 252
<211> 20
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 252
tcatctgtcc ccccattctc 20
<210> 253
<211> 114
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 253
ttgtgttcct ggcaggcttt cctgtcctgg acgccaatga cctagaagat aaaaacagtc 60
attttatacta tggtgctcca tatatatttg tcaaagagaat gggggacag atga 114
<210> 254
<211> 31
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 254
ctagctagcc accatgcaga aggtgaccct g 31
<210> 255
<211> 30
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid

<400> 255
cgcgaccggt ccgctttggg ctgagcctgg 30
<210> 256
<211> 21
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 256
cctgtgtcct cttcatctgt c 21
<210> 257
<211> 21
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 257
gacagatgaa gaggacacag g 21
<210> 258
<211> 32
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 258
ctagctagcc accatgaggc ctctgcccag cg 32
<210> 259
<211> 31
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 259
cgcgaattcg acactcaaca tcttccagct c 31

<210> 260
<211> 18
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 260
aaggctgcat aggagctg 18
<210> 261
<211> 23
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 261
caatgagttg gaaatcaagc cac 23
<210> 262
<211> 70
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 262
cgcgaccggt ccaaaccact catggattat cacaaggccc aggggttac ctttgagttt 60
gtgtctttct 70
<210> 263
<211> 33
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 263
ctagctagcc accatggata gggtcttgct gag 33
<210> 264
<211> 30

<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 264
cgcgaattcg ggtagagagg tagacatttc 30
<210> 265
<211> 36
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 265
gcgcttcgaa gccaccatgt ggctcaaggt cttcac 36
<210> 266
<211> 33
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 266
cgcgaccggt ccctctggat ggtcttgctg ctg 33
<210> 267
<211> 33
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 267
ctagctagcc accatggcat ggcccaaact gcc 33
<210> 268
<211> 34
<212> DNA
<213> Yapay

<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 268
cgcgaccggt ccaatgacca cactccttcc acta 34
<210> 269
<211> 34
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 269
ctagctagcc accatggtgt tcgcattttg gaag 34
<210> 270
<211> 29
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 270
ctggagttca gcctgctgtc catcaagag 29
<210> 271
<211> 29
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 271
ctcttgatgg acagcaggct gaactccag 29
<210> 272
<211> 33
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid

<400> 272
cgcgaccggt cctgccttaa ccactccctt ttc 33
<210> 273
<211> 25
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 273
cctcagtact gaggcacgag ctgtg 25
<210> 274
<211> 20
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 274
cctcagtact gagggtatgg 20
<210> 275
<211> 29
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 275
cgcggatccc cagtctagga ggaaagtgg 29
<210> 276
<211> 29
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 276
cgcggatccg tcttcataga ggatctcag 29

<210> 277
<211> 29
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 277
cgcggatccc ataatctcca cagcaaaac 29
<210> 278
<211> 33
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 278
aaccggtgcc accatgtggc tcaaggtctt cac 33
<210> 279
<211> 29
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 279
cgcggatcct tttccttct gtgcaagct 29
<210> 280
<211> 30
<212> DNA
<213> Yapay
<220>
<223> Sentetik polinükleotid
<400> 280
gcgttcgaag cccagctcca ggacgtggtg 30
<210> 281
<211> 29

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 281

cgcggatcct tccttatcgg ggtctcctg 29

<210> 282

<211> 28

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 282

gcgcttcgaa atcccagacg gtttcgtg 28

<210> 283

<211> 29

<212> DNA

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polinükleotid

<400> 283

cgcggatcct ggatgtgaag aagtgagat 29

<210> 284

<211> 36

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 284

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

Gln Cys Leu Lys Met Thr His Val Arg Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser
            20                  25                  30

Trp Thr Ser Glu
        35
```

<210> 285

<211> 62

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 285

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

Gln Cys Leu Lys Met Thr His Val Arg Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser
            20                  25                  30

Trp Thr Ser Glu Ser Pro Trp Glu Glu Gly Lys Trp Pro Asp Val Glu
        35                  40                  45

Ala Val Lys Gly Thr Leu Asp Gly Gln Gln Ala Glu Leu Gln
    50                  55                  60
```

<210> 286

<211> 14

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 286

```
Thr Asn His Arg Asp Phe Gly His Trp Lys Ser Asp Lys Phe
1               5                  10
```

<210> 287

<211> 2

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 287

```
Arg Gln
1
```

<210> 288

<211> 44

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 288

```
Ala Leu Ala Arg His Arg Tyr Met Lys Gln Ala Gln Ala Leu Gly Pro
1               5                   10                  15

Gln Met Met Gly Lys Pro Leu Tyr Trp Gly Ala Asp Arg Ser Ser Gln
            20                  25                  30

Val Ser Ser Tyr Pro Met His Pro Leu Leu Gln Arg
        35                  40
```

<210> 289

<211> 14

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 289

```
Met Trp Leu Lys Val Phe Thr Thr Phe Leu Ser Phe Ala Thr
1               5                   10
```

<210> 290

<211> 88

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 290

```
Gly Gln Lys Gln Asn Thr Gly Lys Leu Lys His Phe Gln Ala Met Lys
1               5                   10                  15

Met Leu Trp Met Thr Ser Glu Tyr Met Asn Leu Leu Leu Phe Gln Met
            20                  25                  30

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

Val Tyr Arg Gly Lys Ile Cys Thr Val Gln Cys Met Lys Leu Phe Ser
    50                  55                  60

Thr Ser Leu Pro Ser Ser Lys Thr Ile Gln Ser Glu Leu Ser Trp Ala
65                  70                  75                  80

Lys Gln Tyr Ile Arg Val Lys Phe
                85
```

<210> 291

<211> 6

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 291

```
Val Gly Phe Pro Ser Gly
1               5
```

<210> 292

<211> 34

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 292

```
Phe Met Leu Ala Ala Pro Ser Gln Arg Glu Glu Glu Lys Lys Ile Trp
1               5                   10                  15

Gln Gly Pro Gly Leu Leu Leu Cys Pro His Cys Asn Pro His Tyr His
            20                  25                  30

Gln Tyr
```

<210> 293

<211> 20

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 293

```
Cys Glu Tyr Ser Asp Arg Trp Gly Asp Arg Ala Ile Glu Arg Asn Val
1               5                   10                  15

Tyr Leu Ser Thr
            20
```

<210> 294

<211> 29

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 294

```
Gly Ala Pro Tyr Ile Phe Val Lys Arg Met Gly Gly Gln Met Lys Arg
1               5                   10                  15

Thr Gln Ala Gly Thr Glu Val Pro Ser Thr Phe Leu Leu
            20                  25
```

<210> 295

<211> 26

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> Sentetik polipeptit

<400> 295

```
Glu Trp Arg Ser Ser Gly Glu Gln Ala Gly Arg Gly Trp Gly Ser Pro
1               5                   10                  15

Pro Leu Thr Thr Gln Leu Ser Pro Thr Gly
            20                  25
```

<210> 296

<211> 82

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

```
Ala Leu Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln
1               5                   10                  15

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

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

Asp Leu Val Ile Asn Glu Val Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr
    50                  55                  60

Cys Thr Ile Glu Ala Pro Gly Asp Thr Ser Gly Asp Pro Asp Lys Glu
65                  70                  75                  80

Val Lys
```

<210> 297

<211> 63

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

```
Met Gln Lys Val Thr Leu Gly Leu Leu Val Phe Leu Ala Gly Phe Pro
 1               5                  10                  15

Val Leu Asp Ala Asn Asp Leu Glu Asp Lys Asn Ser Pro Phe Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Ala Pro Tyr Ile Phe Val Lys Arg Met Gly Gly Gln Met Lys Arg
        35                  40                  45

Thr Gln Ala Gly Thr Glu Val Pro Ser Thr Phe Leu Leu Asp Trp
    50                  55                  60
```

<210> 298

<211> 145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

```
Met Arg Pro Leu Pro Ser Gly Arg Arg Lys Thr Arg Gly Ile Ser Leu
 1               5                  10                  15

Gly Leu Phe Ala Leu Cys Leu Ala Ala Ala Arg Cys Leu Gln Ser Gln
            20                  25                  30

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

Glu Asp Ile Leu Leu Ser Val Glu Tyr Ser Cys His Gly Val Pro Thr
    50                  55                  60

Ile Glu Trp Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Gly Thr Gln Lys Ile Val Glu
65                  70                  75                  80

Trp Lys Pro Gly Thr Gln Ala Asn Ile Ser Gln Ser His Lys Asp Arg
                85                  90                  95

Val Cys Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Gln Leu Phe Ser Val Gly Val
            100                 105                 110

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

Ser Gln Phe Gly Thr Ile Val Leu His Val Ser Glu Ile Leu Tyr Glu
    130                 135                 140

Asp
145
```

<210> 299

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

```
Met Asp Arg Val Leu Leu Arg Trp Ile Ser Leu Phe Trp Leu Thr Ala
1               5                  10                  15

Met Val Glu Gly Leu Gln Val Thr Val Pro Asp Lys Lys Lys Val Ala

            20                  25                  30

Met Leu Phe Gln Pro Thr Val Leu Arg Cys His Phe Ser Thr Ser Ser
        35                  40                  45

His Gln Pro Ala Val Val Gln Trp Lys Phe Lys Ser Tyr Cys Gln Asp
    50                  55                  60

Arg Met Gly Glu Ser Leu Gly Met Ser Ser Thr Arg Ala Gln Ser Leu
65                  70                  75                  80

Ser Lys Arg Asn Leu Glu Trp Asp Pro Tyr Leu Asp Cys Leu Asp Ser
                85                  90                  95

Arg Arg Thr Val Arg Val Val Ala Ser Lys Gln Gly Ser Thr Val Thr
            100                 105                 110

Leu Gly Asp Phe Tyr Arg Gly Arg Glu Ile Thr Ile Val His Asp Ala
        115                 120                 125

Asp Leu Gln Ile Gly Lys Leu Met Trp Gly Asp Ser Gly Leu Tyr Tyr
    130                 135                 140

Cys Ile Ile Thr Thr Pro Asp Asp Leu Glu Gly Lys Asn Glu Asp Ser
145                 150                 155                 160

Val Glu Leu Leu Val Leu Gly Arg Thr Gly Leu Leu Ala Asp Leu Leu
                165                 170                 175

Pro Ser Phe Ala Val Glu Ile Met
            180
```

<210> 300

<211> 335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

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

Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
            20                  25                  30

Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
        35                  40                  45
```

```
Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
 50                  55                  60

Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
                85                  90                  95

Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
            100                 105                 110

Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
        115                 120                 125

Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145                 150                 155                 160

Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190

His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205

Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220

Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240

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

Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270

Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285

Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300

Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320

Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys
                325                 330                 335
```

<210> 301

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

```
Ala Gln Leu Gln Asp Val Val Val Thr Trp Arg Phe Lys Ser Phe Cys
1               5                  10                  15

Lys Asp Pro Ile Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Tyr Gln Ala Ala Leu
            20                  25                  30

Ser Leu Gly Gln Asp Pro Ser Asn Asp Cys Asn Asp Asn Gln Arg Glu
        35                  40                  45

Val Arg Ile Val Ala Gln Arg Arg Gly Gln Asn Glu Pro Val Leu Gly
    50                  55                  60

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

Val Ile Asn Glu Val Met Trp Trp Asp His Gly Val Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95

Ile Glu Ala Pro Gly Asp Thr Ser Gly Asp Pro Asp Lys Glu
            100                 105                 110
```

<210> 302

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

```
Ile Pro Asp Gly Phe Val Asn Val Thr Val Gly Ser Asn Val Thr Leu
1               5                  10                  15

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

Gln Trp Ser Phe Phe His Lys Lys Glu Met Glu Pro Ile Ser His Ser
        35                  40                  45
```

```
Ser Cys Leu Ser Thr Glu Gly Met Glu Glu Lys Ala Val Ser Gln Cys
    50                  55                  60

Leu Lys Met Thr His Ala Arg Asp Ala Arg Gly Arg Cys Ser Trp Thr
65                  70                  75                  80

Ser Glu Ser Pro Trp Glu Glu Gly Lys Trp Pro Asp Val Glu Ala Val
                85                  90                  95

Lys Gly Thr Leu Asp Gly Gln Gln Ala Glu Leu Gln Ile Tyr Phe Ser
            100                 105                 110

Gln Gly Gly Gln Ala Val Ala Ile Gly Gln Phe Lys Asp Arg Ile Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Asn Asp Pro Gly Asn Ala Ser Ile Thr Ile Ser His Met Gln
    130                 135                 140

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

Phe Leu Gly Gln Asn Gln Gly Ile Leu Asn Val Ser Val Leu Val Lys
                165                 170                 175

Pro Ser Lys Pro Leu Cys Ser Val Gln Gly Arg Pro Glu Thr Gly His
            180                 185                 190

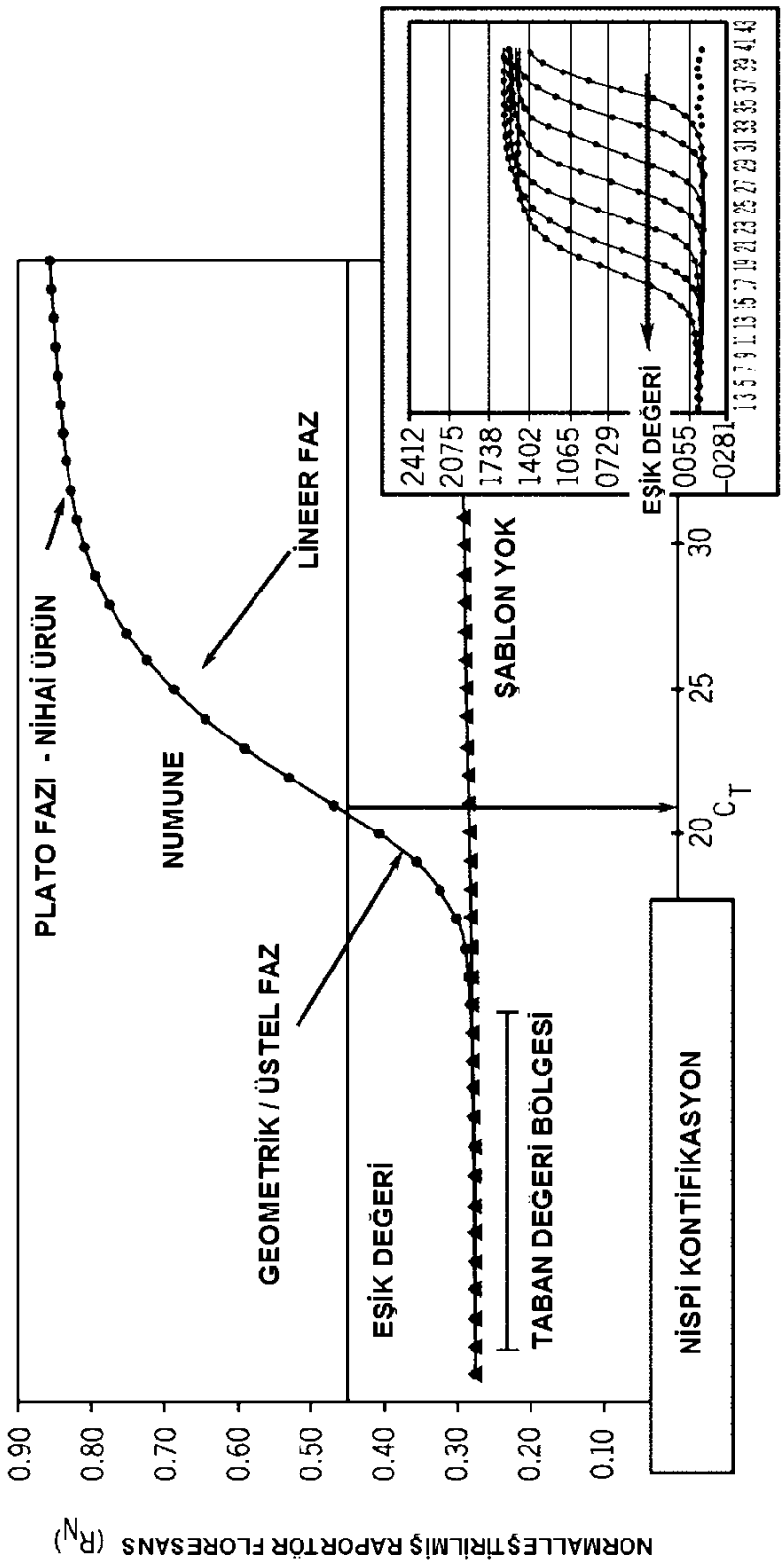
Thr Ile Ser Leu Ser Cys Leu Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ser Pro Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Trp His Lys Leu Glu Gly Arg Asp Ile Val Pro Val Lys Glu
    210                 215                 220

Asn Phe Asn Pro Thr Thr Gly Ile Leu Val Ile Gly Asn Leu Thr Asn
225                 230                 235                 240

Phe Glu Gln Gly Tyr Tyr Gln Cys Thr Ala Ile Asn Arg Leu Gly Asn
                245                 250                 255

Ser Ser Cys Glu Ile Asp Leu Thr Ser Ser His Pro
            260                 265
```


NORMALLEŞTİRİLMİŞ RAPORTÖR FLORESANS (RN)
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
20
25
30
CT
PLATO FAZI - NİHAİ ÜRÜN
NUMUNE
LİNEER FAZ
GEOMETRİK / ÜSTEL FAZ
EŞİK DEĞERİ
TABAN DEĞERİ BÖLGESİ
ŞABLON YOK
NİSPİ KONTİFİKASYON
2412
2075
1738
1402
1065
0729
0055
0281
EŞİK DEĞERİ

ŞEKİL 1

**ŞEKİL 2A**

Aşağıdakilerin hizalanması:

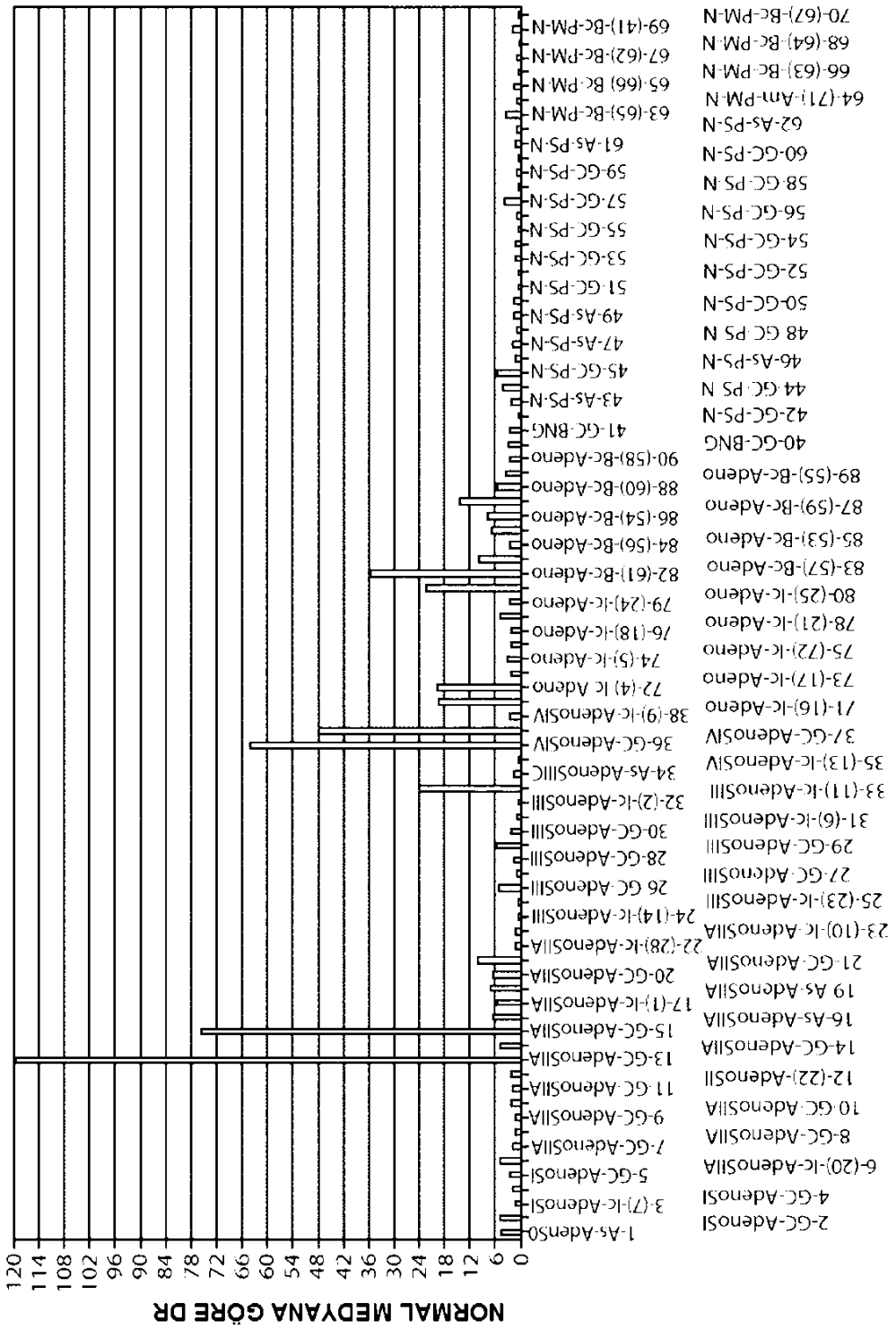
H19011 1 P8 x bilinen proteinler Q71E61_HUMAN ve NP_955383:



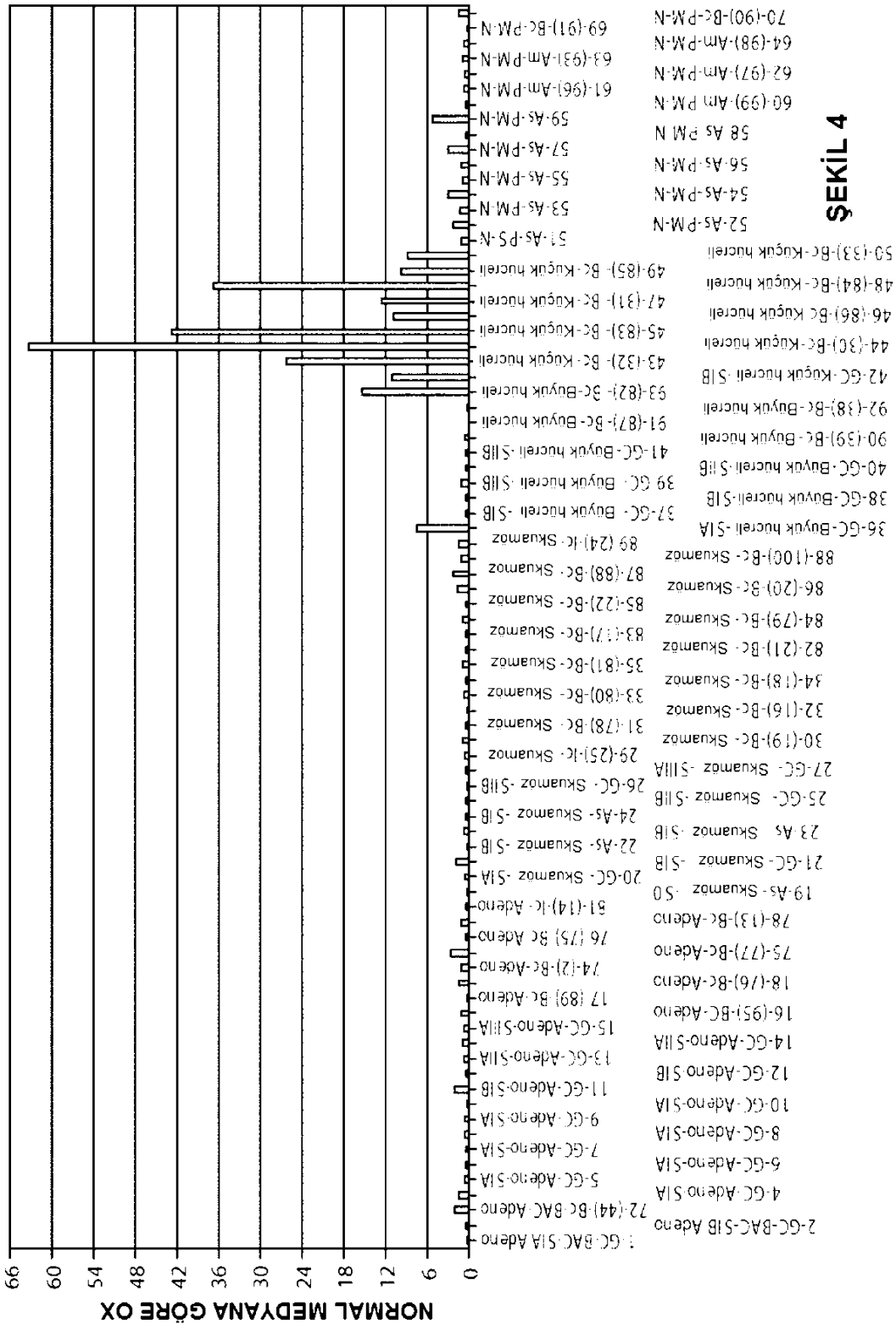
## ŞEKİL 2B

Aşağıdakilerin hizalanması:
H19011_1_P9 x bilinen proteinler Q71H61_HUMAN ve NP_955383:

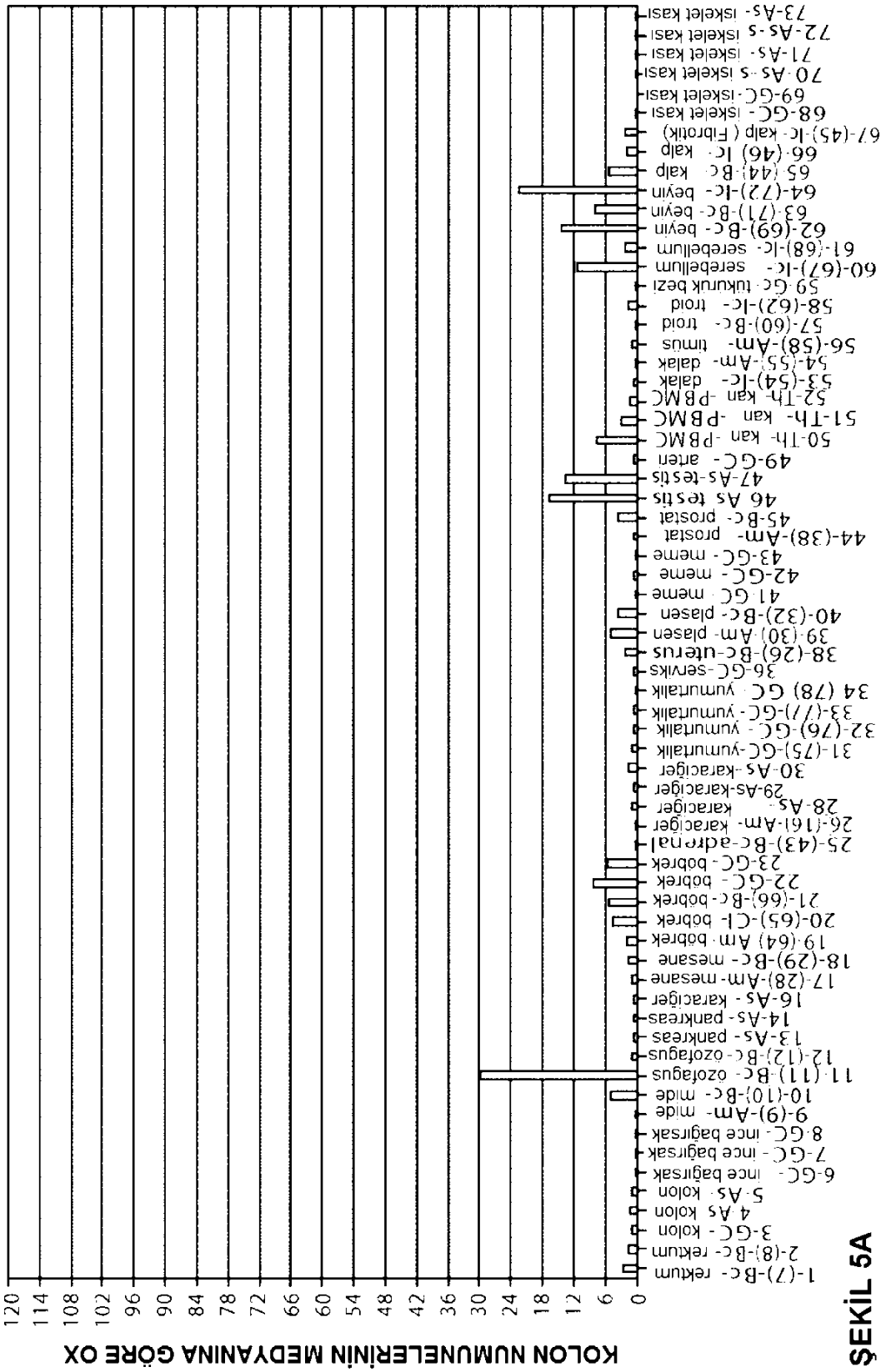



NORMAL MEDYANA GÖRE DR
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
78
84
90
96
102
108
114
120
1-As-AdenS0
3-(7)-Ic-AdenoSI
5-GC-AdenoSI
7-GC-AdenoSIIA
9-GC-AdenoSIIA
11-GC-AdenoSIIA
13-GC-AdenoSIIA
15-GC-AdenoSIIA
17-(1)-Ic-AdenoSIIA
20-GC-AdenoSIIA
22-(28)-Ic-AdenoSIIA
24-(14)-Ic-AdenoSIII
26 GC AdenoSIII
28-GC-AdenoSIII
30-GC-AdenoSIII
32-(2)-Ic-AdenoSIII
34-As-AdenoSIIIC
36-GC-AdenoSIV
38-(9)-Ic-AdenoSIV
72-(4) Ic Adeno
74-(5)-Ic-Adeno
76-(18)-Ic-Adeno
79-(24)-Ic-Adeno
82-(61)-Bc-Adeno
84-(56)-Bc-Adeno
86-(54)-Bc-Adeno
88-(60)-Bc-Adeno
90-(58)-Bc-Adeno
41-GC-BNG
43-As-PS-N
45-GC-PS-N
47-As-PS-N
49-As-PS-N
51-GC-PS-N
53-GC-PS-N
55-GC-PS-N
57-GC-PS-N
59-GC-PS-N
61-As-PS-N
63-(65)-Bc-PM-N
65-(66) Bc PM N
67-(62)-Bc-PM-N
69-(41)-Bc-PM-N
2-GC-AdenoSI
4-GC-AdenoSI
6-(20)-Ic-AdenoSIIA
8-GC-AdenoSIIA
10-GC-AdenoSIIA
12-(22)-AdenoSII
14-GC-AdenoSIIA
16-As-AdenoSIIA
19 As-AdenoSIIA
21-GC-AdenoSIIA
23-(10)-Ic-AdenoSIIA
25-(23)-Ic-AdenoSIII
27-GC-AdenoSIII
29-GC-AdenoSIII
31-(6)-Ic-AdenoSIII
33-(11)-Ic-AdenoSIII
35-(13)-Ic-AdenoSIV
37-GC-AdenoSIV
71-(16)-Ic-Adeno
73-(17)-Ic-Adeno
75-(72)-Ic-Adeno
78-(21)-Ic-Adeno
80-(25)-Ic-Adeno
83-(57)-Bc-Adeno
85-(53)-Bc-Adeno
87-(59)-Bc-Adeno
89-(55)-Bc-Adeno
40-GC-BNG
42-GC-PS-N
44-GC-PS N
46-As-PS-N
48 GC PS N
50-GC-PS-N
52-GC-PS-N
54-GC-PS-N
56-GC-PS-N
58-GC-PS N
60-GC-PS-N
62-As-PS-N
64-(71)-Am-PM-N
66-(63)-Bc-PM-N
68-(64)-Bc-PM-N
70-(67)-Bc-PM-N

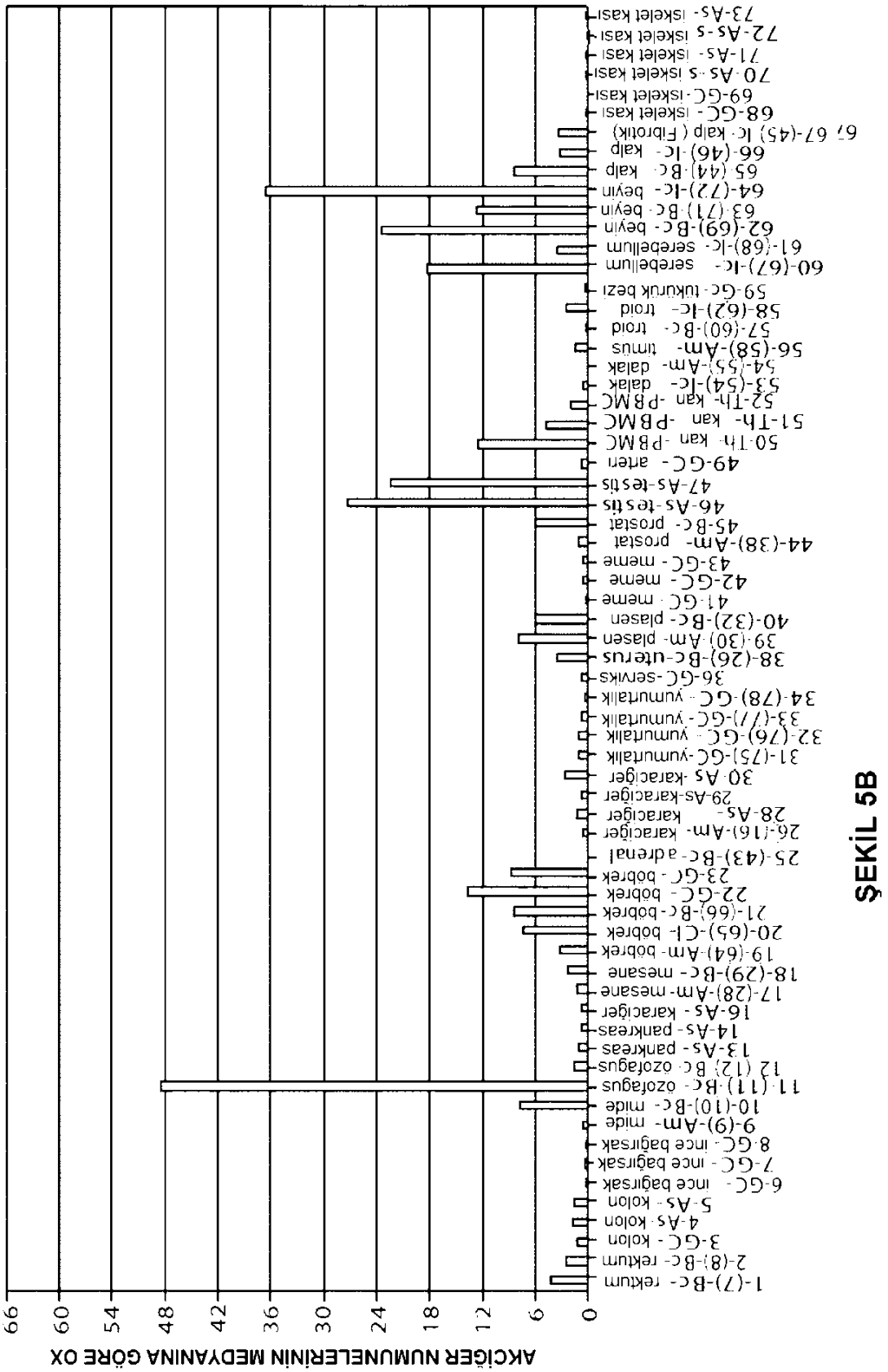
ŞEKİL 3


NORMAL MEDYANA GÖRE OX
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
1-GC-BAC-S1A Adeno
72-(44)-Bc-BAC-Adeno
5-GC-Adeno-S1A
7-GC-Adeno-S1A
9-GC-Adeno-S1A
11-GC-Adeno-S1B
13-GC-Adeno-S1IA
15-GC-Adeno-S1IA
17 (89) Bc-Adeno
74-(2)-Bc-Adeno
76 (75) Bc Adeno
51-(14)-Ic-Adeno
20-GC-Skuamoz-S1A
22-As-Skuamoz-S1B
24-As-Skuamoz-S1B
26-GC-Skuamoz-S1IB
29-(25)-Ic-Skuamoz
31-(78)-Bc-Skuamoz
33-(80)-Bc-Skuamoz
35-(81)-Bc-Skuamoz
83-(17)-Bc-Skuamoz
85-(22)-Bc-Skuamoz
87-(88)-Bc-Skuamoz
89 (24)-Ic-Skuamoz
37-GC-Büyük hücreli-S1B
39 GC-Büyük hücreli-S1B
41-GC-Büyük hücreli-S1B
91-(87)-Bc-Büyük hücreli
93-(82)-Bc-Büyük hücreli
43-(32)-Bc-Küçük hücreli
45-(83)-Bc-Küçük hücreli
47-(31)-Bc-Küçük hücreli
49-(85)-Bc-Küçük hücreli
51-As-PS-N
53-As-PM-N
55-As-PM-N
57-As-PM-N
59-As-PM-N
61-(96)-Am-PM-N
63-(93)-Am-PM-N
69-(91)-Bc-PM-N
2-GC-BAC-S1B Adeno
4-GC-Adeno-S1A
6-GC-Adeno-S1A
8-GC-Adeno-S1A
10-GC-Adeno-S1A
12-GC-Adeno-S1B
14-GC-Adeno-S1IA
16-(95)-BC-Adeno
18-(76)-Bc-Adeno
75-(77)-Bc-Adeno
78-(13)-Bc-Adeno
19-As-Skuamoz-S0
21-GC-Skuamoz-S1B
23-As-Skuamoz-S1B
25-GC-Skuamoz-S1IB
27-GC-Skuamoz-S1IIA
30-(19)-Bc-Skuamoz
32-(16)-Bc-Skuamoz
34-(18)-Bc-Skuamoz
82-(21)-Bc-Skuamoz
84-(79)-Bc-Skuamoz
86-(20)-Bc-Skuamoz
88-(100)-Bc-Skuamoz
36-GC-Büyük hücreli-S1A
38-GC-Büyük hücreli-S1B
40-GC-Büyük hücreli-S1B
90-(39)-Bc-Büyük hücreli
92-(38)-Bc-Büyük hücreli
42-GC-Küçük hücreli-S1B
44-(30)-Bc-Küçük hücreli
46-(86)-Bc Küçük hücreli
48-(84)-Bc-Küçük hücreli
50-(33)-Bc-Küçük hücreli
52-As-PM-N
54-As-PM-N
56-As-PM-N
58 As PM N
60-(99)-Am PM-N
62-(97)-Am-PM-N
64-(98)-Am-PM-N
70-(90)-Bc-PM-N

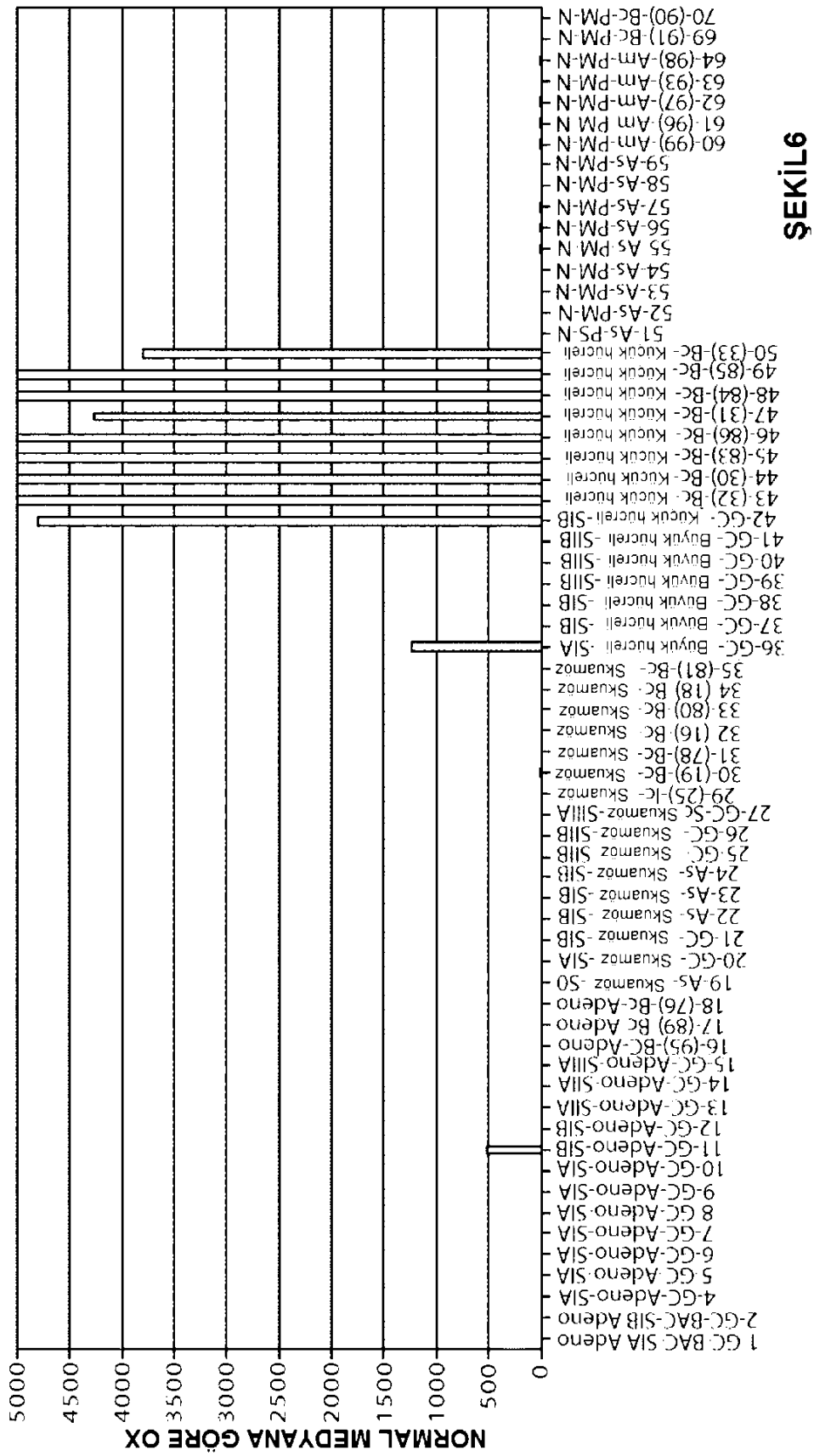
ŞEKİL 4


KOLON NUMUNELERİNİN MEDYANINA GÖRE OX
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
78
84
90
96
102
108
114
120
1-(7)-Bc- rektum
2-(8)-Bc- rektum
3-GC - kolon
4 As kolon
5-As- kolon
6-GC- ince bağırsak
7-GC - ince bağırsak
8 GC- ince bağırsak
9-(9)-Am- mide
10-(10)-Bc- mide
11-(11)-Bc- özofagus
12-(12)-Bc- özofagus
13-As- pankreas
14-As- pankreas
16-As - karaciğer
17-(28)-Am- mesane
18-(29)-Bc- mesane
19-(64) Am- bobrek
20-(65)-Cl- bobrek
21-(66)-Bc- bobrek
22-GC - bobrek
23-GC - bobrek
25-(43)-Bc-adrenal
26-(161-Am- karaciğer
28-As- karaciğer
29-As-karaciğer
30-As-karaciğer
31-(75)-GC-yumurtalik
32-(76)-GC - yumurtalik
33-(77)-GC- yumurtalik
34 (78) GC yumurtalik
36-GC-serviks
38-(26)-Bc-uterus
39-(30) Am- plasen
40-(32)-Bc- plasen
41 GC meme
42-GC- meme
43-GC- meme
44-(38)-Am- prostat
45-Bc- prostat
46 As testis
47-As-testis
49-GC- arteri
50-Th- kan -PBMC
51-Th- kan -PBMC
52-Th- kan -PBMC
53-(54)-Ic- dalak
54-(55)-Am- dalak
56-(58)-Am- timus
57-(60)-Bc- troid
58-(62)-Ic- troid
59 GC tukuruk bezi
60-(67)-Ic- serebellum
61-(68)-Ic- serebellum
62-(69)-Bc- beyin
63-(71)-Bc- beyin
64-(72)-Ic- beyin
65 (44)-Bc kalp
66-(46) Ic kalp
67-(45)-Ic- kalp ( Fibrotik)
68-GC- iskelet kasi
69-GC-iskelet kasi
70-As-s iskelet kasi
71-As- iskelet kasi
72-As-s iskelet kasi
73-As- iskelet kasi

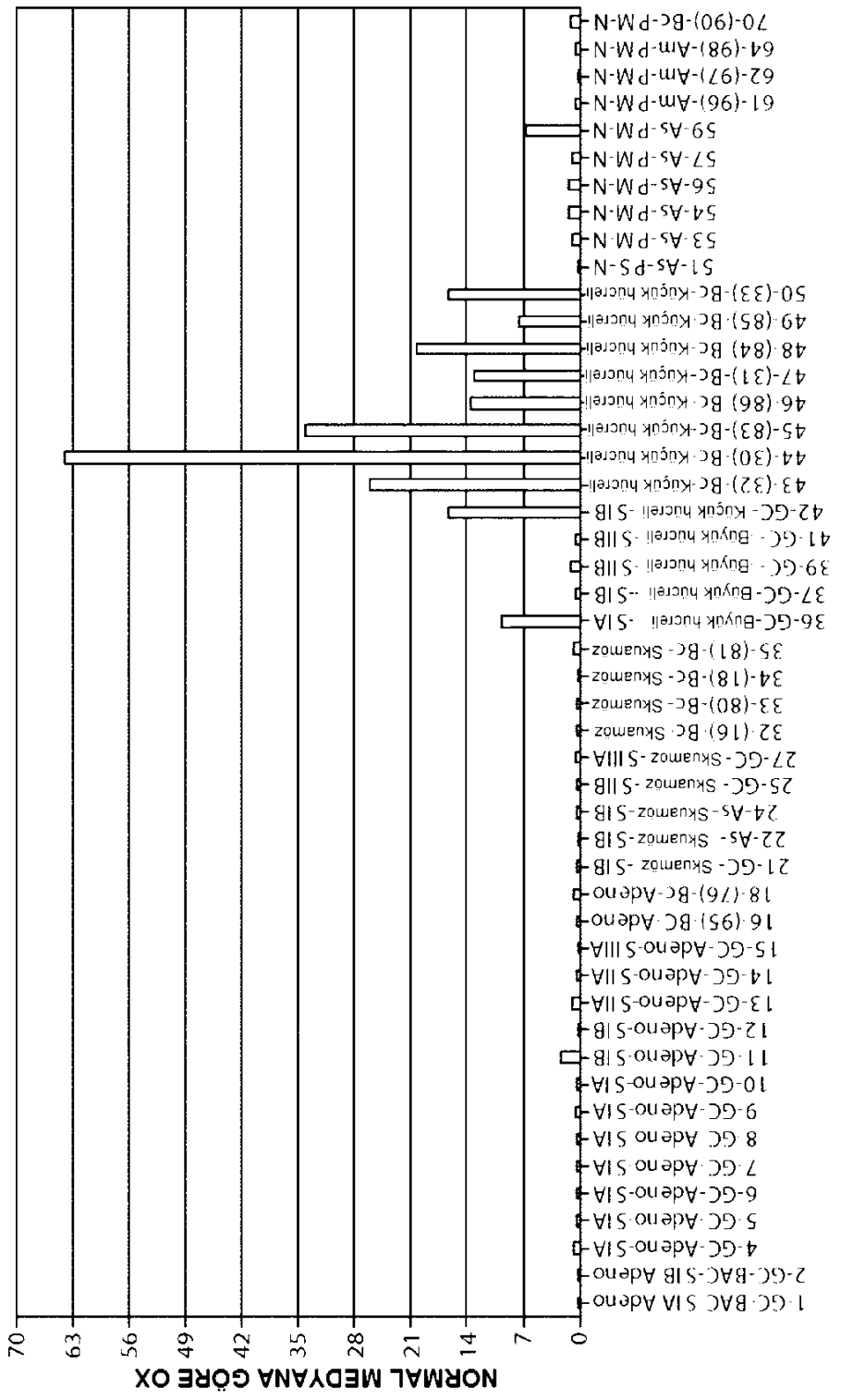
ŞEKİL 5A


AKCİĞER NUMUNELERİNİN MEDYANINA GÖRE OX
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
1-(7)-Bc- rektum
2-(8)-Bc- rektum
3-GC - kolon
4-As kolon
5-As- kolon
6-GC- ince bağırsak
7-GC- ince bağırsak
8-GC- ince bağırsak
9-(9)-Am- mide
10-(10)-Bc- mide
11-(11)-Bc- özofagus
12 (12) Bc özofagus
13-As- pankreas
14-As- pankreas
16-As- karaciğer
17-(28)-Am- mesane
18-(29)-Bc- mesane
19-(64)-Am- bobrek
20-(65)-Cl- bobrek
21-(66)-Bc- bobrek
22-GC- böbrek
23-GC- böbrek
25-(43)-Bc- adrenal
26-(16)-Am- karaciğer
28-As- karaciğer
29-As-karaciğer
30-As -karaciğer
31-(75)-GC-yumurtalık
32-(76)-GC- yumurtalık
33-(77)-GC- yumurtalık
34-(78)-GC- yumurtalık
36-GC-serviks
38-(26)-Bc-uterus
39-(30)-Am- plasen
40-(32)-Bc- plasen
41-GC- meme
42-GC- meme
43-GC- meme
44-(38)-Am- prostat
45-Bc- prostat
46-As-testis
47-As-testis
49-GC- arter
50-Th- kan -PBMC
51-Th- kan -PBMC
52-Th- kan -PBMC
53-(54)-IC- dalak
54-(55)-Am- dalak
56-(58)-Am- timus
57-(60)-Bc- troid
58-(62)-IC- troid
59-GC- tükürük bezi
60-(67)-IC- serebellum
61-(68)-IC- serebellum
62-(69)-Bc- beyin
63-(71)-Bc- beyin
64-(72)-IC- beyin
65 (44)-Bc- kalp
66-(46)-IC- kalp
67 67-(45) IC- kalp ( Fibrotik)
68-GC- iskelet kasi
69-GC- iskelet kasi
70-As-s iskelet kasi
71-As- iskelet kasi
72-As-s iskelet kasi
73-As- iskelet kasi

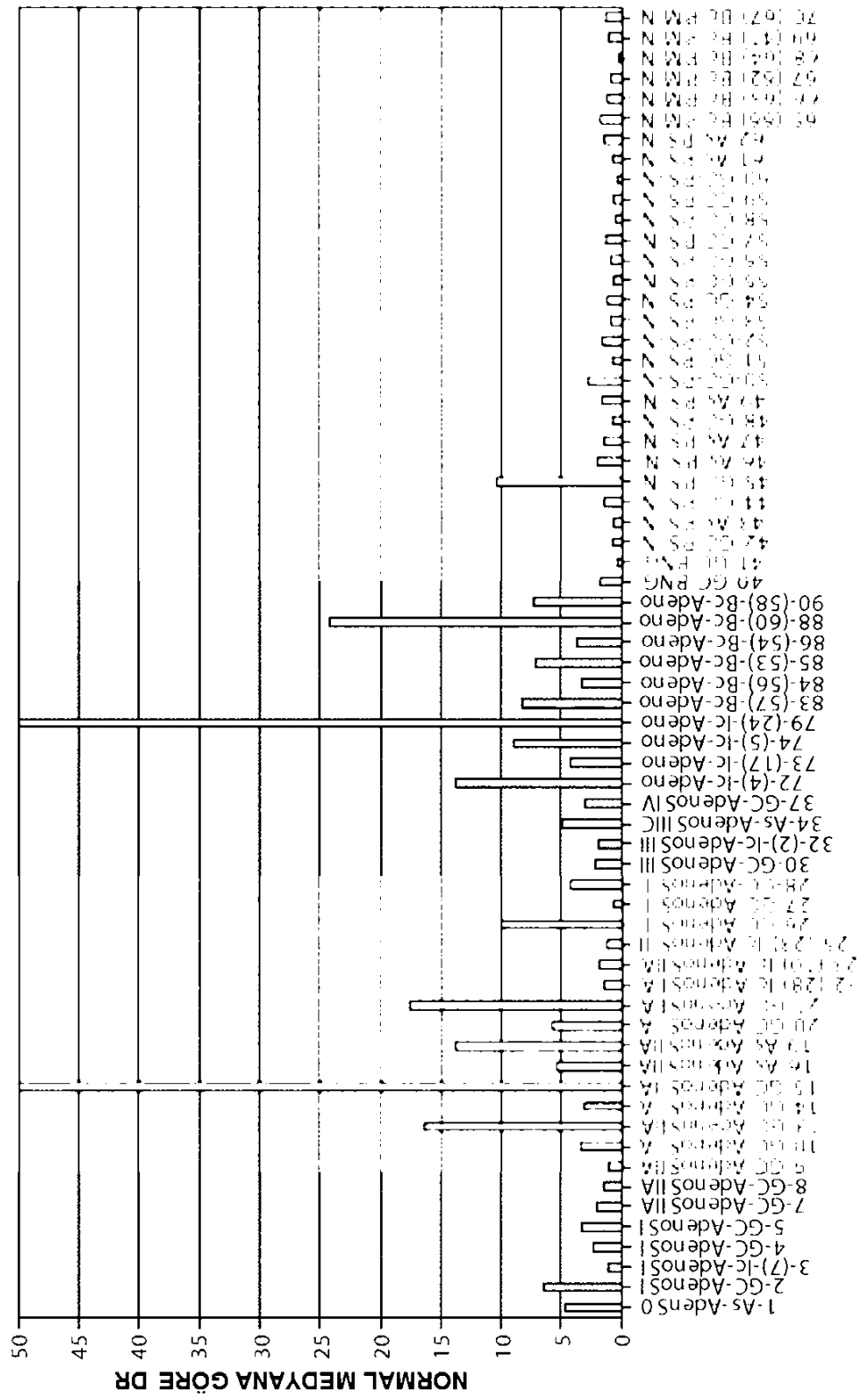
ŞEKİL 5B


NORMAL MEDYANA GÖRE OX
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
1 GC BAC SIA Adeno
2-GC-BAC-SIB Adeno
4-GC-Adeno-SIA
5 GC Adeno SIA
6-GC-Adeno-SIA
7-GC-Adeno-SIA
8 GC-Adeno-SIA
9-GC-Adeno-SIA
10-GC-Adeno-SIA
11-GC-Adeno-SIB
12-GC-Adeno-SIB
13-GC-Adeno-SIIA
14-GC-Adeno-SIIA
15-GC-Adeno-SIIIA
16-(95)-BC-Adeno
17-(89) BC Adeno
18-(76)-Bc-Adeno
19-As- Skuamöz -S0
20-GC- Skuamoz -SIA
21-GC- Skuamoz -SIB
22-As- Skuamoz -SIB
23-As- Skuamöz -SIB
24-As- Skuamöz -SIB
25-GC- Skuamoz SIIB
26-GC- Skuamoz-SIIB
27-GC-Sc Skuamoz-SIIIA
29-(25)-Ic- Skuamoz
30-(19)-BC- Skuamöz
31-(78)-BC- Skuamoz
32 (16) Bc- Skuamoz
33-(80) Bc- Skuamöz
34 (18) Bc- Skuamoz
35-(81)-Bc- Skuamoz
36-GC- Buyuk hucreli -SIA
37-GC- Buyuk hucreli -SIB
38-GC- Buyuk hucreli -SIB
39-GC- Buyuk hucreli -SIIB
40-GC- Buyuk hucreli -SIIB
41-GC- Buyuk hucreli -SIIB
42-GC- Kucuk hucreli -SIB
43-(32)-Bc- Kucuk hucreli
44-(30)-Bc- Kucuk hucreli
45-(83)-Bc- Kucuk hucreli
46-(86)-Bc- Kucuk hucreli
47-(31)-Bc- Kucuk hucreli
48-(84)-Bc- Kucuk hucreli
49-(85)-Bc- Kucuk hucreli
50-(33)-Bc- Kucuk hucreli
51-As-PS-N
52-As-PM-N
53-As-PM-N
54-As-PM-N
55 As PM N
56-As-PM-N
57-As-PM-N
58-As-PM-N
59-As-PM-N
60-(99)-Am-PM-N
61-(96)-Am PM N
62-(97)-Am-PM-N
63-(93)-Am-PM-N
64-(98)-Am-PM-N
69-(91)-Bc-PM-N
70-(90)-Bc-PM-N

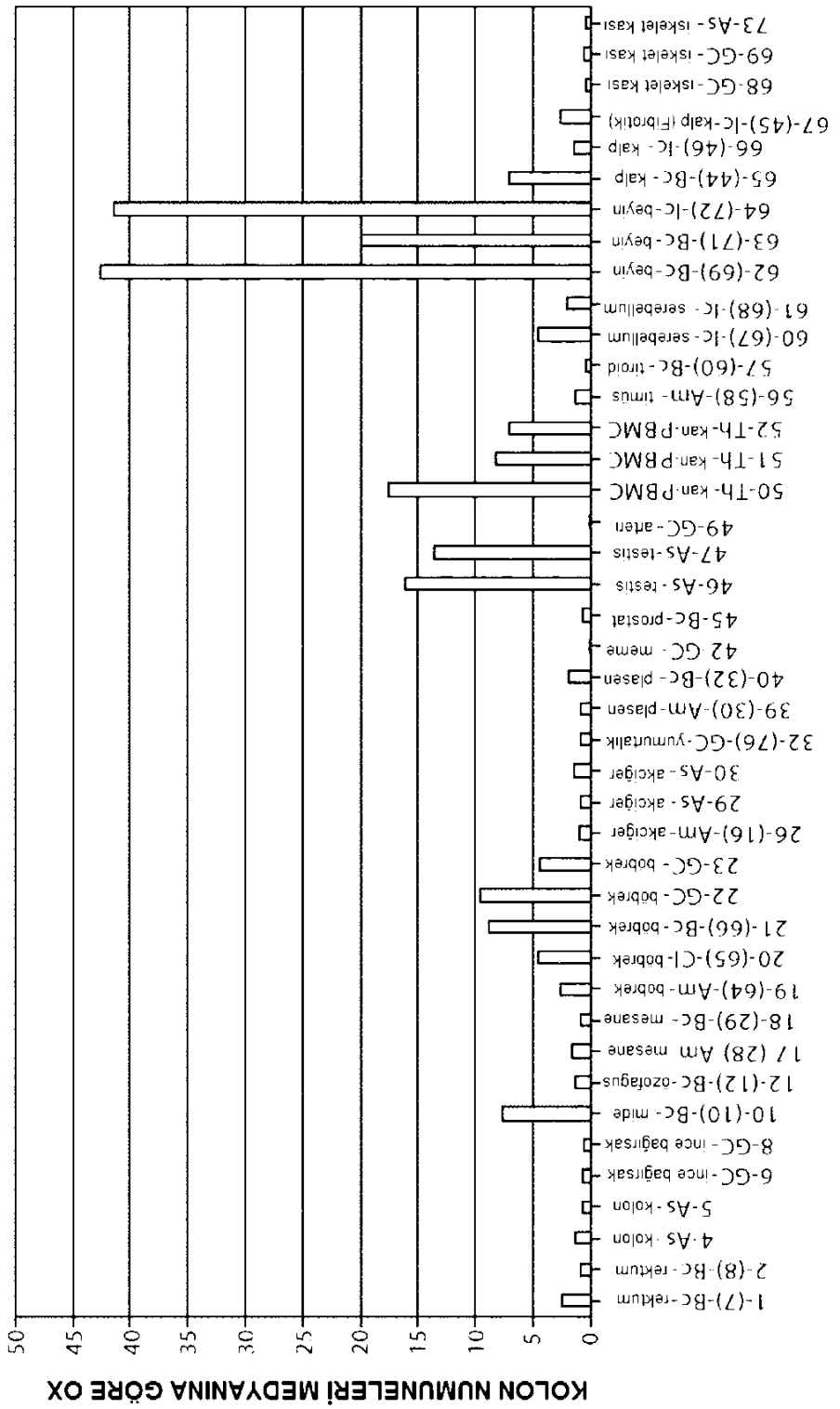
ŞEKİL6


NORMAL MEDYANA GÖRE OX
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
1-GC-BAC S1A Adeno
2-GC-BAC-S1B Adeno
4-GC-Adeno-S1A
5-GC-Adeno-S1A
6-GC-Adeno-S1A
7-GC-Adeno-S1A
8-GC Adeno S1A
9-GC-Adeno-S1A
10-GC-Adeno-S1A
11-GC-Adeno-S1B
12-GC-Adeno-S1B
13-GC-Adeno-S1IA
14-GC-Adeno-S1IA
15-GC-Adeno-S1IIA
16-(95)-BC-Adeno
18-(76)-BC-Adeno
21-GC-Skuamöz -S1B
22-As- Skuamöz-S1B
24-As-Skuamoz-S1B
25-GC-Skuamoz -S1IB
27-GC-Skuamoz -S1IIA
32-(16)-Bc-Skuamoz
33-(80)-Bc-Skuamoz
34-(18)-Bc-Skuamoz
35-(81)-Bc-Skuamoz
36-GC-Buyuk hucreli -S1A
37-GC-Buyuk hucreli --S1B
39-GC- -Buyuk hucreli -S1IB
41-GC- -Buyuk hucreli -S1IB
42-GC- Kuçuk hücreli -S1B
43-(32)-Bc-Kuçuk hucreli
44-(30)-Bc-Kuçuk hucreli
45-(83)-Bc-Kuçuk hucreli
46-(86) Bc-Kuçuk hucreli
47-(31)-Bc-Kuçuk hucreli
48-(84) Bc-Kuçuk hucreli
49-(85)-Bc-Kuçuk hucreli
50-(33)-Bc-Kuçuk hucreli
51-As-PS-N
53-As-PM-N
54-As-PM-N
56-As-PM-N
57-As-PM-N
59-As-PM-N
61-(96)-Am-PM-N
62-(97)-Am-PM-N
64-(98)-Am-PM-N
70-(90)-Bc-PM-N

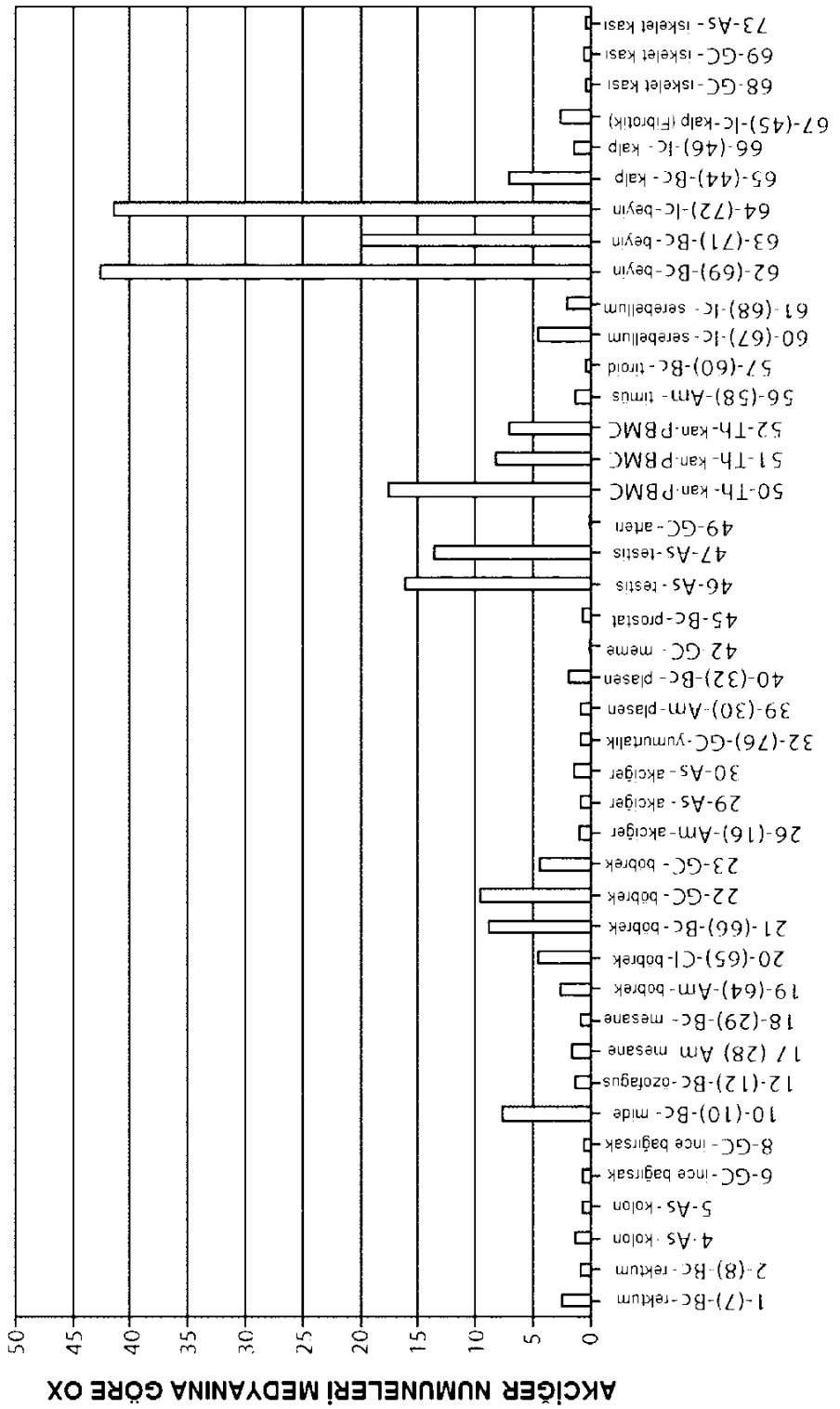
ŞEKİL 7


NORMAL MEDYANA GÖRE DR
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
1-As-Adenos 0
2-GC-Adenos I
3-(7)-Ic-Adenos I
4-GC-Adenos I
5-GC-Adenos I
7-GC-Adenos IIA
8-GC-Adenos IIA
79-(24)-Ic-Adeno
74-(5)-Ic-Adeno
73-(17)-Ic-Adeno
72-(4)-Ic-Adeno
37-GC-Adenos IV
34-As-Adenos IIIC
32-(2)-Ic-Adenos III
30-GC-Adenos III
90-(58)-Bc-Adeno
88-(60)-Bc-Adeno
86-(54)-Bc-Adeno
85-(53)-Bc-Adeno
84-(56)-Bc-Adeno
83-(57)-Bc-Adeno

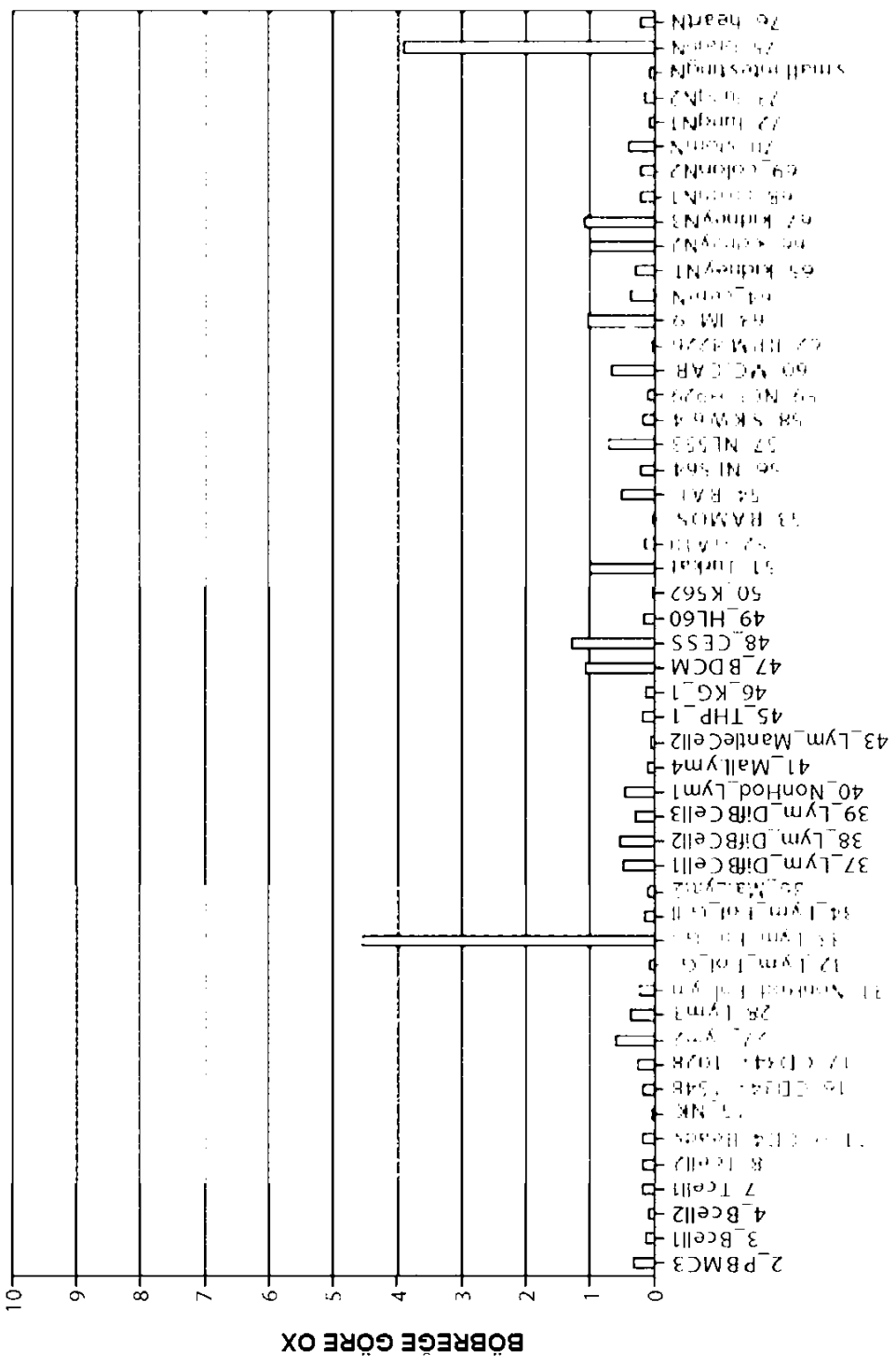
ŞEKİL 8


KOLON NUMUNELERİ MEDYANINA GÖRE OX
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
1-(7)-Bc-rektum
2-(8)-Bc-rektum
4-As-kolon
5-As-kolon
6-GC-ince bağırsak
8-GC-ince bağırsak
10-(10)-Bc-mide
12-(12)-Bc-özofagus
17 (28) Am mesane
18-(29)-Bc-mesane
19-(64)-Am-bobrek
20-(65)-Cl-böbrek
21-(66)-Bc-bobrek
22-GC-böbrek
23-GC-bobrek
26-(16)-Am-akciğer
29-As-akciğer
30-As-akciğer
32-(76)-GC-yumurtalık
39-(30)-Am-plasen
40-(32)-Bc-plasen
42-GC-meme
45-Bc-prostat
46-As-testis
47-As-testis
49-GC-arter
50-Th-kan.PBMC
51-Th-kan.PBMC
52-Th-kan.PBMC
56-(58)-Am-timus
57-(60)-Bc-tiroid
60-(67)-Ic-serebellum
61-(68)-Ic-serebellum
62-(69)-Bc-beyin
63-(71)-Bc-beyin
64-(72)-Ic-beyin
65-(44)-Bc-kalp
66-(46)-Ic-kalp
67-(45)-Ic-kalp (Fibrotik)
68-GC-iskelet kası
69-GC-iskelet kası
73-As-iskelet kası

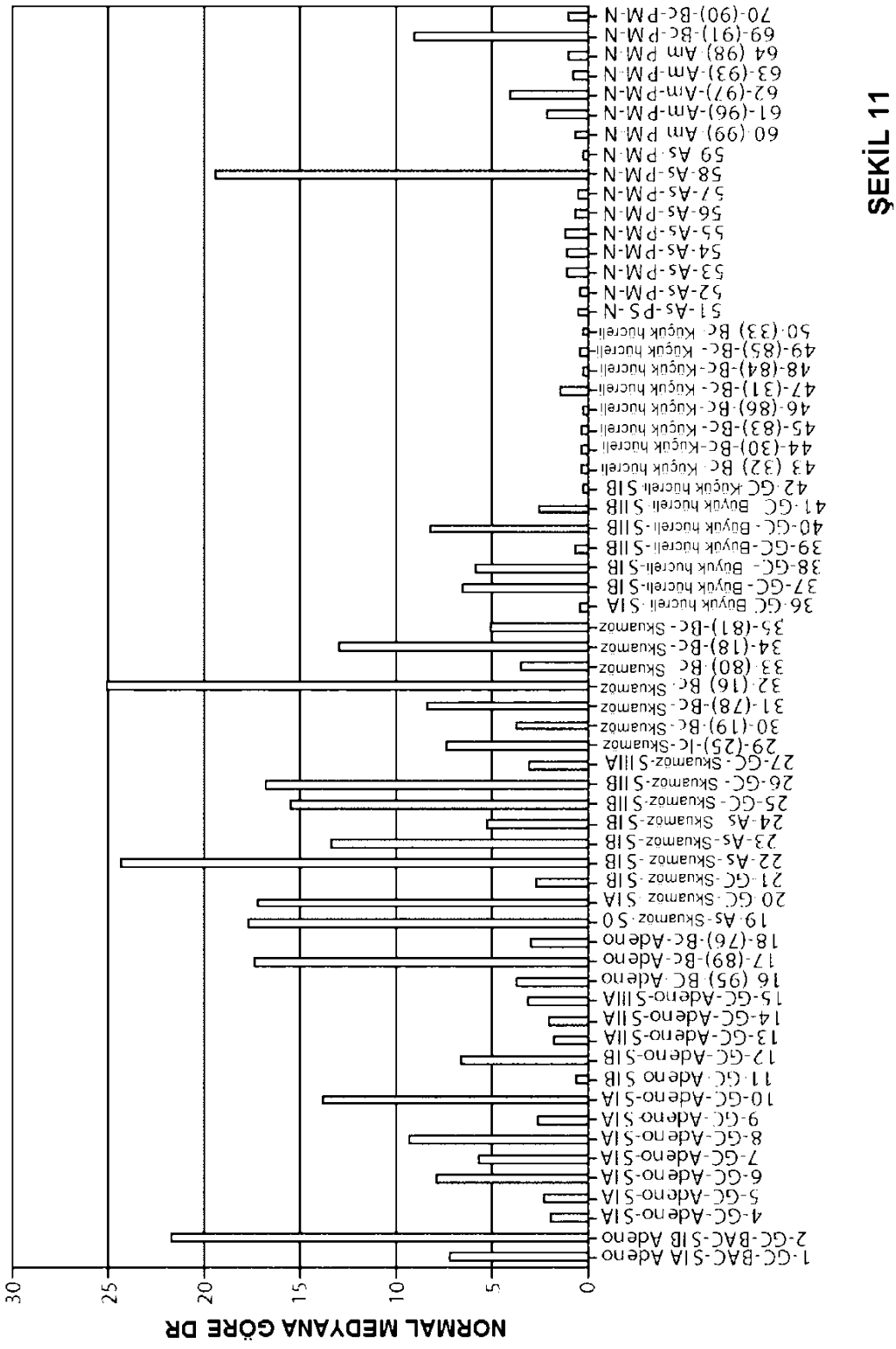
ŞEKİL 9A


AKCİĞER NUMUNELERİ MEDYANINA GÖRE OX
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
1-(7)-Bc-rektum
2-(8)-Bc-rektum
4-As-kolon
5-As-kolon
6-GC-ince bağırsak
8-GC-ince bağırsak
10-(10)-Bc-mide
12-(12)-Bc-özofagus
17 (28) Am mesane
18-(29)-Bc-mesane
19-(64)-Am-bobrek
20-(65)-Cl-böbrek
21-(66)-Bc-bobrek
22-GC-böbrek
23-GC-bobrek
26-(16)-Am-akciğer
29-As-akciğer
30-As-akciğer
32-(76)-GC-yumurtalık
39-(30)-Am-plasen
40-(32)-Bc-plasen
42-GC-meme
45-Bc-prostat
46-As-testis
47-As-testis
49-GC-arter
50-Th-kan.PBMC
51-Th-kan.PBMC
52-Th-kan.PBMC
56-(58)-Am-timus
57-(60)-Bc-tiroid
60-(67)-Ic-serebellum
61-(68)-Ic-serebellum
62-(69)-Bc-beyin
63-(71)-Bc-beyin
64-(72)-Ic-beyin
65-(44)-Bc-kalp
66-(46)-Ic-kalp
67-(45)-Ic-kalp (Fibrotik)
68-GC-iskelet kası
69-GC-iskelet kası
73-As-iskelet kası

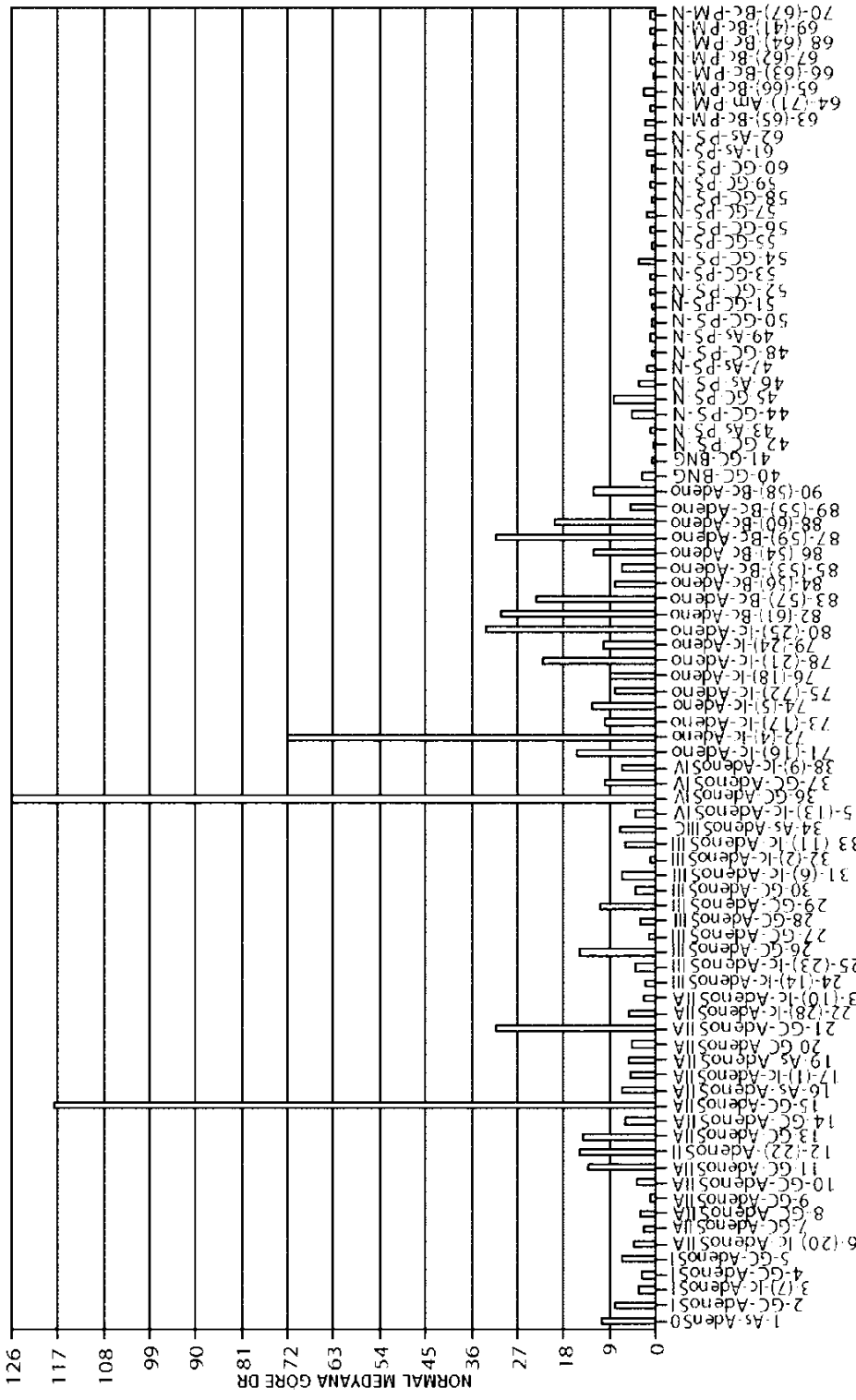
ŞEKİL 9B


BÖBREĞE GÖRE OX
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
2_PBMC3
3_Bcell1
4_Bcell2
7_Tcell1
8_Tcell2
43_Lym_MantleCell2
45_THP_1
46_KG_1
47_BDCM
48_CESS
49_HL60
50_K562
51_Jurkat
54_RAJI
56_NCI_H460
57_NL555
60_MCF_CAR
64_IM_9
65_BaltimoreN1
66_BaltimoreN2
67_BaltimoreN3
69_ColonN2
70_ColonN
72_LungN2
73_LungN3
75_SmallIntestineN
76_HeartN

ŞEKİL 10


NORMAL MEDYANA GÖRE DR
0
5
10
15
20
25
30
1-GC-BAC-S IA Adeno
2-GC-BAC-S IB Adeno
4-GC-Adeno-S IA
5-GC-Adeno-S IA
6-GC-Adeno-S IA
7-GC-Adeno-S IA
8-GC-Adeno-S IA
9-GC-Adeno-S IA
10-GC-Adeno-S IA
11-GC-Adeno S IB
12-GC-Adeno-S IB
13-GC-Adeno-S IIA
14-GC-Adeno-S IIA
15-GC-Adeno-S IIIA
16 (95) BC-Adeno
17-(89)-Bc-Adeno
18-(76)-Bc-Adeno
19-As-Skuamoz-S0
20-GC-Skuamoz-S IA
21-GC-Skuamoz-S IB
22-As-Skuamoz-S IB
23-As-Skuamoz-S IB
24-As-Skuamoz-S IB
25-GC-Skuamoz-S IIB
26-GC-Skuamoz-S IIB
27-GC-Skuamoz-S IIIA
29-(25)-Ic-Skuamoz
30-(19)-Bc-Skuamoz
31-(78)-Bc-Skuamoz
32-(16) Bc-Skuamoz
33 (80) Bc Skuamoz
34-(18)-Bc-Skuamoz
35-(81)-Bc-Skuamoz
36-GC Buyuk hucreli-S IA
37-GC-Buyuk hucreli-S IB
38-GC-Buyuk hucreli-S IB
39-GC-Buyuk hucreli-S IIB
40-GC-Buyuk hucreli-S IIB
41-GC Buyuk hucreli-S IIB
42-GC-Kuçuk hucreli-S IB
43 (32) Bc-Kuçuk hucreli
44-(30)-Bc-Kuçuk hucreli
45-(83)-Bc-Kuçuk hucreli
46-(86)-Bc-Kuçuk hucreli
47-(31)-Bc-Kuçuk hucreli
48-(84)-Bc-Kuçuk hucreli
49-(85)-Bc-Kuçuk hucreli
50-(33) Bc-Kuçuk hucreli
51-As-PS-N
52-As-PM-N
53-As-PM-N
54-As-PM-N
55-As-PM-N
56-As-PM-N
57-As-PM-N
58-As-PM-N
59 As PM N
60 (99) Am PM N
61-(96)-Am-PM-N
62-(97)-Am-PM-N
63-(93)-Am-PM-N
64 (98) Am PM N
69-(91)-Bc-PM-N
70-(90)-Bc-PM-N

ŞEKİL 11


NORMAL MEDYANA GÖRE DR
126
117
108
99
90
81
72
63
54
45
36
27
18
9
0
1-As-Aden5 0
2-GC-Aden5 I
3-(7)-Ic-Aden5 I
4-GC-Aden5 I
5-GC-Aden5 I
6-(20)-Ic-Aden5 IIA
7-GC-Aden5 IIA
8-GC-Aden5 IIA
9-GC-Aden5 IIA
10-GC-Aden5 IIA
11-GC-Aden5 IIA
12-(22)-Aden5 II
13-GC-Aden5 IIA
14-GC-Aden5 IIA
15-GC-Aden5 IIA
16-As-Aden5 IIA
17-(1)-Ic-Aden5 IIA
19-As-Aden5 IIA
20-GC-Aden5 IIA
21-GC-Aden5 IIA
22-(28)-Ic-Aden5 IIA
23-(10)-Ic-Aden5 IIA
24-(14)-Ic-Aden5 III
25-(23)-Ic-Aden5 III
26-GC-Aden5 III
27-GC-Aden5 III
28-GC-Aden5 III
29-GC-Aden5 III
30-GC-Aden5 III
31-(6)-Ic-Aden5 III
32-(2)-Ic-Aden5 III
33-(11)-Ic-Aden5 III
34-As-Aden5 IIIC
35-(13)-Ic-Aden5 IV
36-GC-Aden5 IV
37-GC-Aden5 IV
38-(9)-Ic-Aden5 IV
71-(16)-Ic-Aden
72-(4)-Ic-Aden
73-(17)-Ic-Aden
74-(5)-Ic-Aden
75-(72)-Ic-Aden
76-(18)-Ic-Aden
78-(21)-Ic-Aden
79-(24)-Ic-Aden
80-(25)-Ic-Aden
82-(61)-Bc-Aden
83-(57)-Bc-Aden
84-(56)-Bc-Aden
85-(53)-Bc-Aden
86-(54)-Bc-Aden
87-(59)-Bc-Aden
88-(60)-Bc-Aden
89-(55)-Bc-Aden
90-(58)-Bc-Aden
40-GC-BNG
41-GC-BNG
42-GC-PS-N
43-As-PS-N
44-GC-PS-N
45-GC-PS-N
46-As-PS-N
47-As-PS-N
48-GC-PS-N
49-As-PS-N
50-GC-PS-N
51-GC-PS-N
52-GC-PS-N
53-GC-PS-N
54-GC-PS-N
55-GC-PS-N
56-GC-PS-N
57-GC-PS-N
58-GC-PS-N
59-GC-PS-N
60-GC-PS-N
61-As-PS-N
62-As-PS-N
63-(65)-Bc-PM-N
64-(71)-Am-PM-N
65-(66)-Bc-PM-N
66-(63)-Bc-PM-N
67-(62)-Bc-PM-N
68-(64)-Bc-PM-N
69-(41)-Bc-PM-N
70-(67)-Bc-PM-N

ŞEKİL 12

C1ORF32_T8_P8_EGFP- DNA dizisi (1533bp)

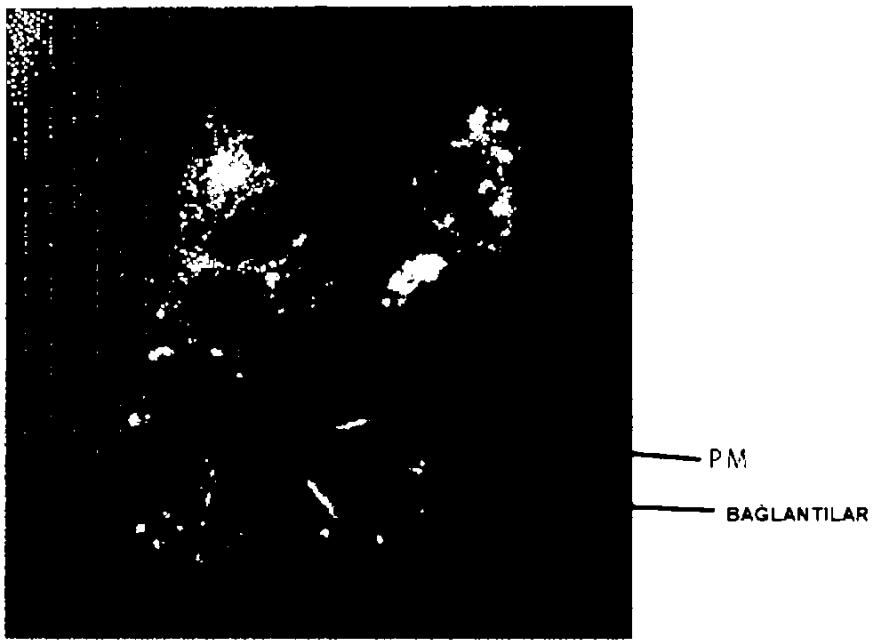
ATGGATAGGGTCTTGCTGAGGTGGATTTCTCTCTTCTGGCTAACAGCCATGGTCGAAGGC
CTTCAGGTCACAGTGCCCGACAAGAAGAAGGTGGCCATGCTCTTCCAGCCCACTGTGCTT
CGCTGCCACTTCTCAACATCCTCCCATCAGCCTGCAGTTGTGCAGTGGAAGTTCAAGTCC
TACTGCCAGGATCGCATGGGAGAATCCTTGGGCATGTCCTCTACCCGGGCCCAATCTCTC
AGCAAGAGAAACCTGGAATGGGACCCCTACTTGGATTGTTTGGACAGCAGGAGGACTGTT
CGAGTAGTAGCTTCAAAACAGGGCTCGACTGTCACCCTGGGAGATTTCTACAGGGGCAGA
GAGATCACGATTGTTCATGATGCAGATCTTCAAATTGGAAAGCTTATGTGGGGAGACAGC
GGACTCTATTACTGTATTATCACCACCCCAGATGACCTGGAGGGGAAAAATGAGGACTCA
GTGGAACTGCTGGTGTTGGGCAGGACAGGGCTGCTTGCTGATCTCTTGCCCAGTTTTGCT
GTGGAGATTATGCCAGAGTGGGTGTTTGTTGGCCTGGTGCTCCTGGGCGTCTTCCTCTTC
TTCGTCCTGGTGGGGATCTGCTGGTGCCAGTGCTGCCCTCACAGCTGCTGCTGCTATGTC
CGCTGCCCATGCTGCCCAGATTCCTGCTGCTGCCCTCAAGCCTGTGAGTACAGTGACCGC
TGGGGAGACAGAGCGATCGAGAGAAATGTCTACCTCTCT

ŞEKİL 13

C1ORF32_P8_EGFP- protein dizisi (510aa)

MDRVLLRWISLFWLTAMVEGLQVTVPDKKKVAMLFQPTVLRCHFSTSSHQ
PAVVQWKFKSYCQDRMGESLGMSSTRAQSLSKRNLEWDPYLDCLDSRRTV
RVVASKQGSTVTLGDFYRGREITIVHDADLQIGKLMWGDSGLYYCIITTP
DDLEGKNEDSVELLVLGRTGLLADLLPSFAVEIMPEWVFVGLVLLGVFLF
FVLVGICWCQCCPHSCCCYVRCPCCPDSCCCPQACEYSDRWGDRAIERNV
YLST[illegible]

**ŞEKİL 14**




**ŞEKİL 15**

C1ORF32_T8_P8_ECD-_mFc DNA dizisi (1287bp)

ATGGATAGGGTCTTGCTGAGGTGGATTTCTCTCTTCTGGCTAACAGCCATGGTCGAAGGC
CTTCAGGTCACAGTGCCCGACAAGAAGAAGGTGGCCATGCTCTTCCAGCCCACTGTGCTT
CGCTGCCACTTCTCAACATCCTCCCATCAGCCTGCAGTTGTGCAGTGGAAGTTCAAGTCC
TACTGCCAGGATCGCATGGGAGAATCCTTGGGCATGTCCTCTACCCGGGCCCAATCTCTC
AGCAAGAGAAACCTGGAATGGGACCCCTACTTGGATTGTTTGGACAGCAGGAGGACTGTT
CGAGTAGTAGCTTCAAAACAGGGCTCGACTGTCACCCTGGGAGATTTCTACAGGGGCAGA
GAGATCACGATTGTTCATGATGCAGATCTTCAAATTGGAAAGCTTATGTGGGGAGACAGC
GGACTCTATTACTGTATTATCACCACCCCAGATGACCTGGAGGGGAAAAATGAGGACTCA
GTGGAACTGCTGGTGTTGGGCAGGACAGGGCTGCTTGCTGATCTCTTGCCCAGTTTTGCT
GTGGAGATTATG

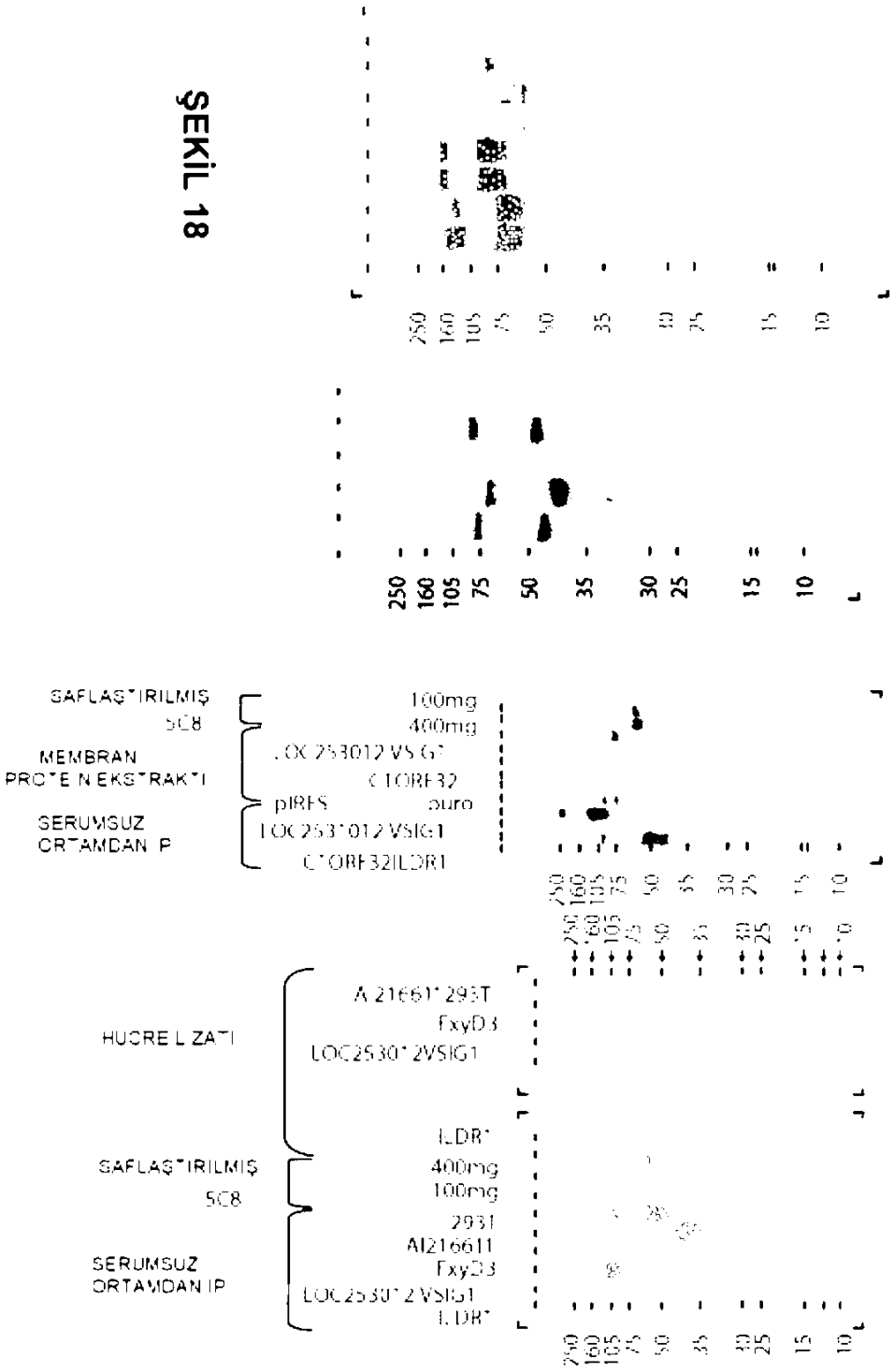
**ŞEKİL 16**

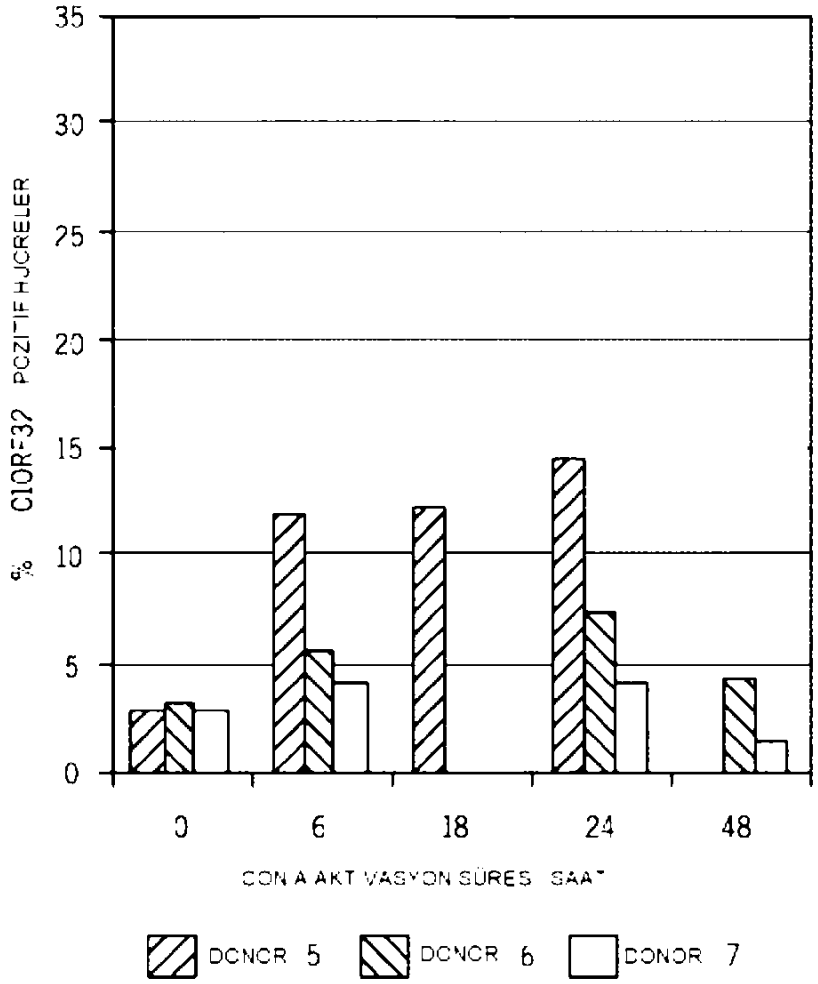
C10RF32_T8_P8_ECD-_mFc protein dizisi (428aa)

MDRVLLRWISLFWLTAMVEGLQVTVFDKKKVAMLFQPTVLRCHFSTSSHQPAVVQWKFKSYCQDR
MGESLCMSSTRAQSLSKRNLEWDPYLDCLDSRRTVRVVASKQGSTVTLGDFYRGREITLVHDADL
QIGKLMWGDSGLYYCLITTPDDLEGKNEDSVELLVLGRTGLLADLLPSFAVEIM

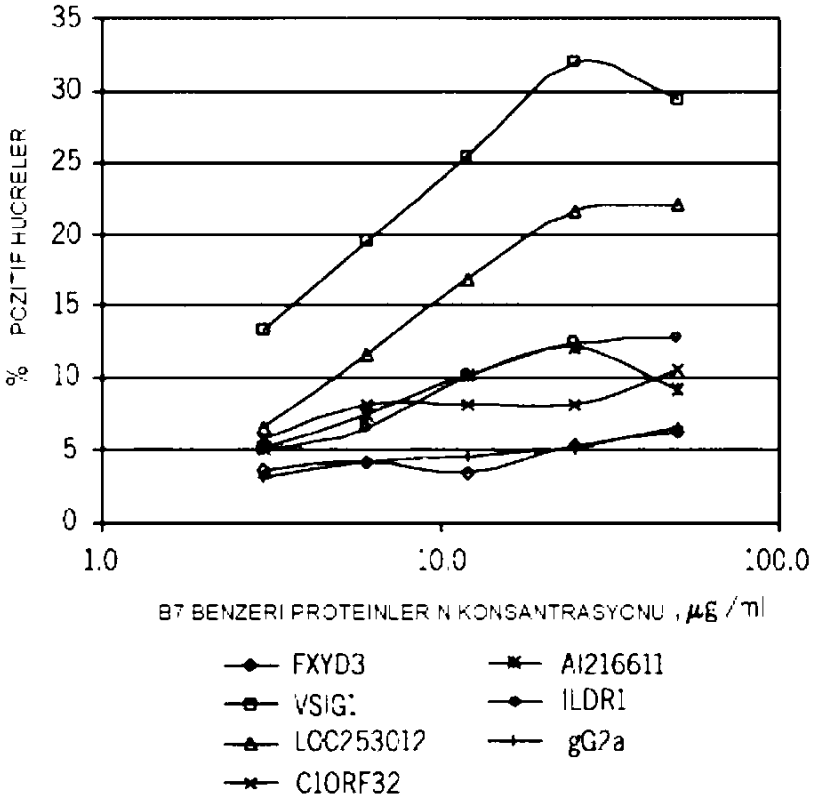
## ŞEKİL 17

ŞEKİL 18

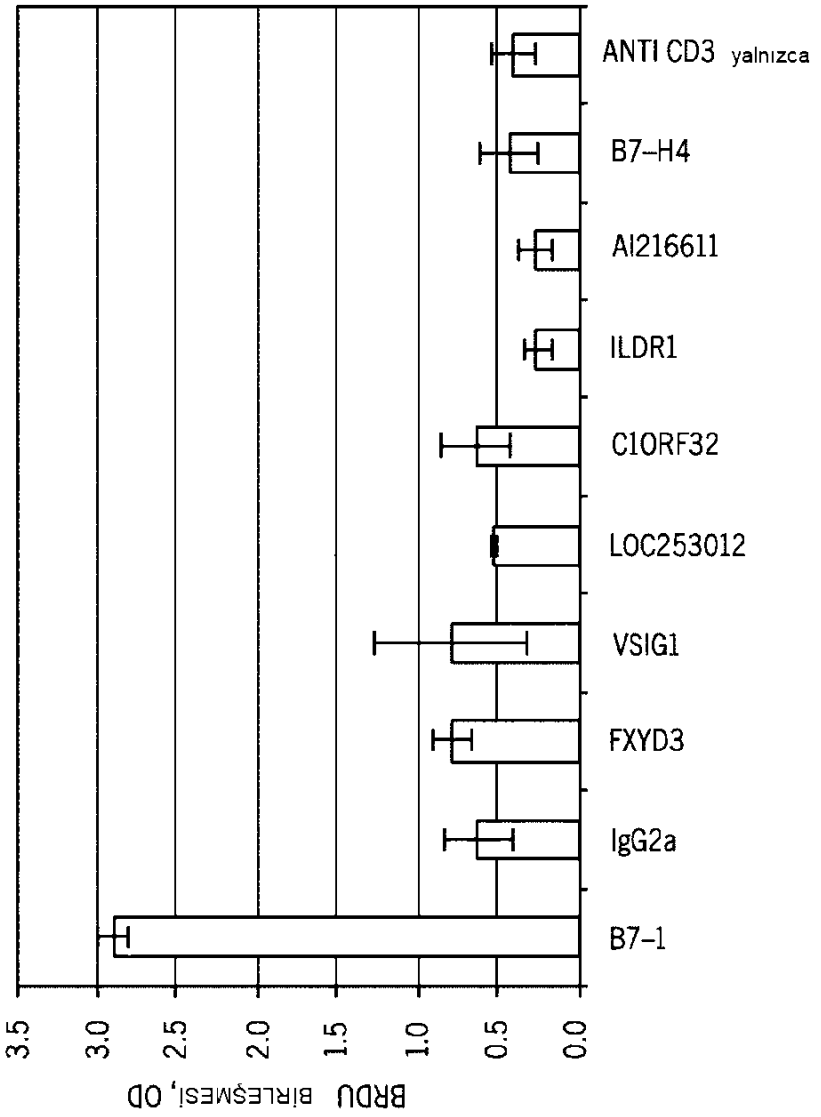

SAFLAŞTIRILMIŞ
5C8
MEMBRAN
PROTEIN EKSTRAKTI
SERUMSUZ
ORTAMDAN IP
100mg
400mg
LOC253012 VSIG1
C1ORF32
pIRES
puro
LOC253012VSIG1
C1ORF32ILDR1
HUCRE LIZATI
A 21661 293T
FxyD3
LOC253012VSIG1
ILDR1
SAFLAŞTIRILMIŞ
5C8
400mg
100mg
2931
AI216611
FxyD3
LOC253012VSIG1
ILDR1
SERUMSUZ
ORTAMDAN IP
250
160
105
75
50
35
30
25
15
10


35
30
25
20
15
10
5
0
% CIOR=3? POZITIF HJCRELER
0
6
18
24
48
CON A AKT VASYON SÜRES SAA
DONOR 5
DONOR 6
DONOR 7

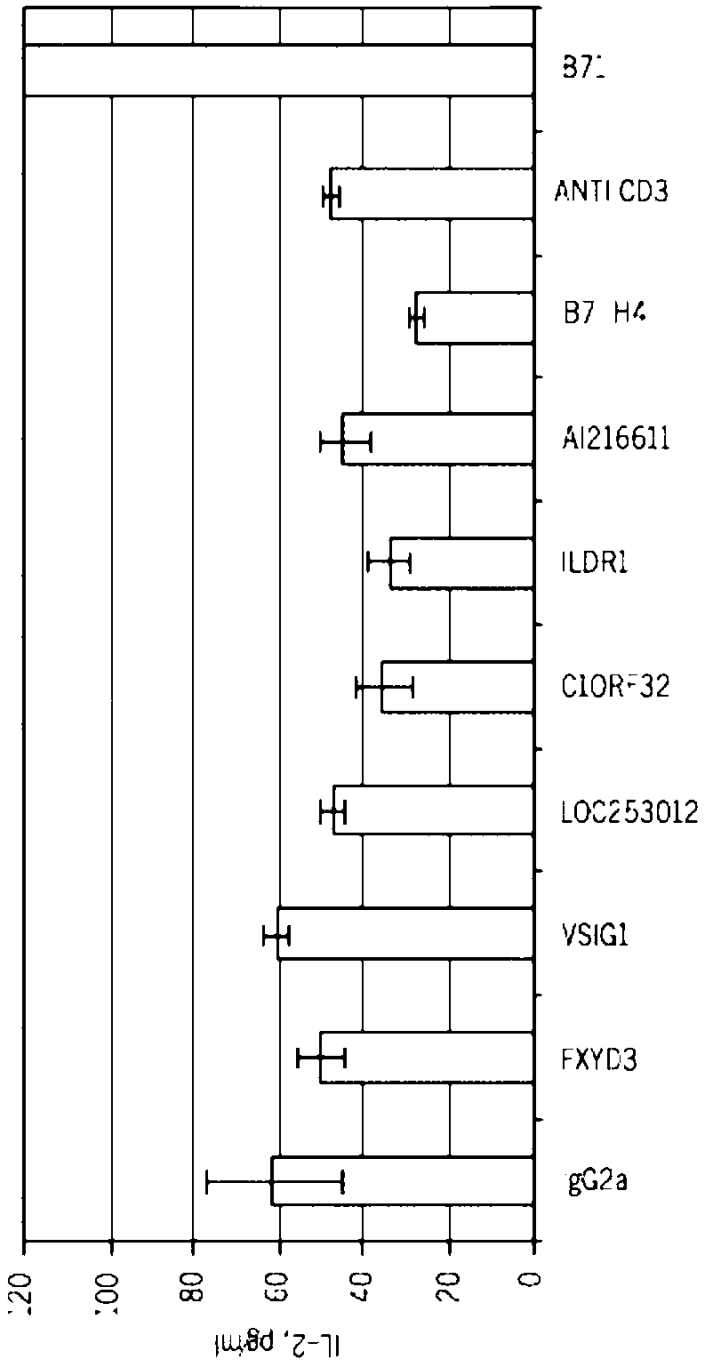
ŞEKİL 19


35
30
25
20
15
10
5
0
% POZITIF HUCRELER
1.0
10.0
100.0
B7 BENZERI PROTEINLER N KONSANTRASYONU , µg / ml
FXYD3
VSIG1
LOC253012
C1ORF32
AI216611
ILDR1
gG2a

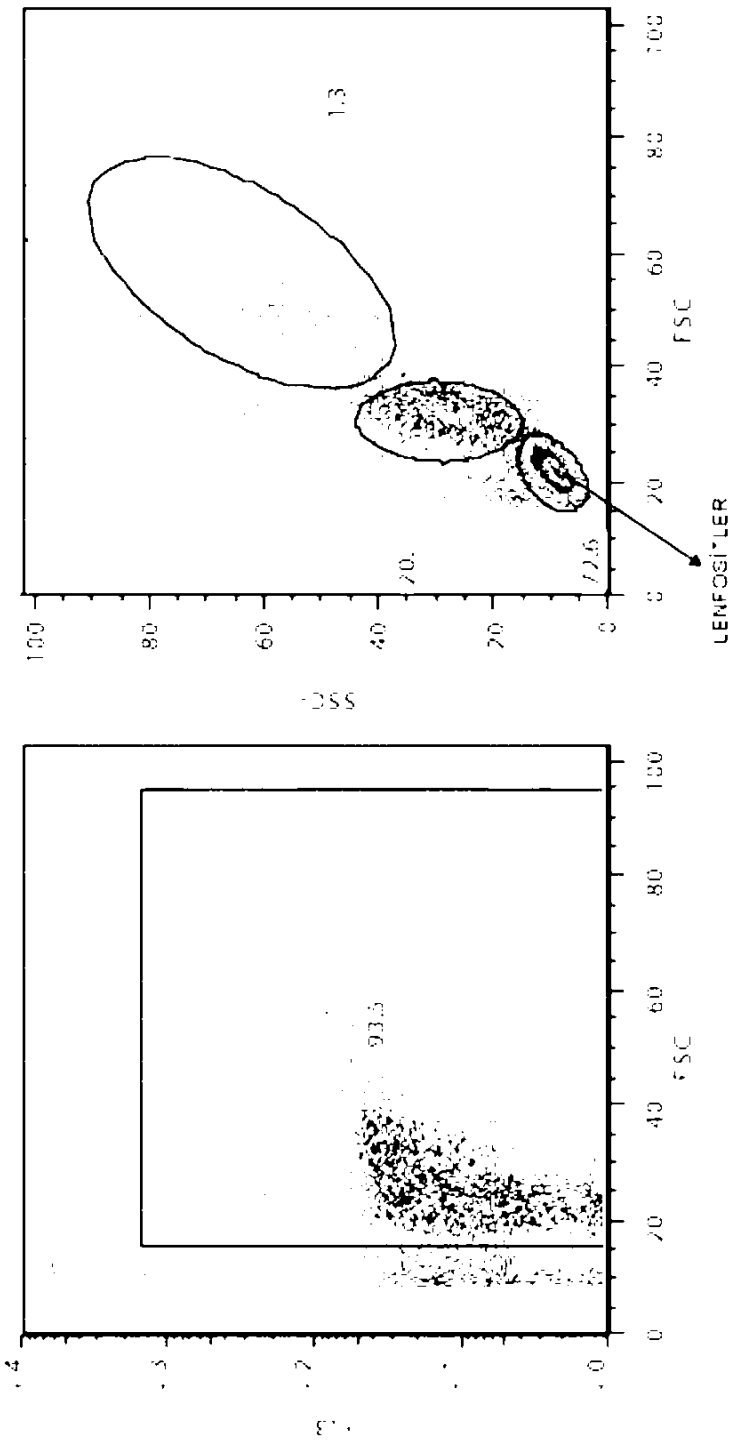
**ŞEKİL 20**


ANTI CD3 yalnızca
B7-H4
AI216611
ILDR1
C1ORF32
LOC253012
VSIG1
FXYD3
IgG2a
B7-1
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
BRDU BİRLEŞMESİ, OD

ŞEKİL 21A


B7
ANTI CD3
B7 H4
AI216611
ILDR1
C1ORF32
LOC253012
VSIG1
FXYD3
gG2a
0
20
40
60
80
100
120
IL-2, pg/ml

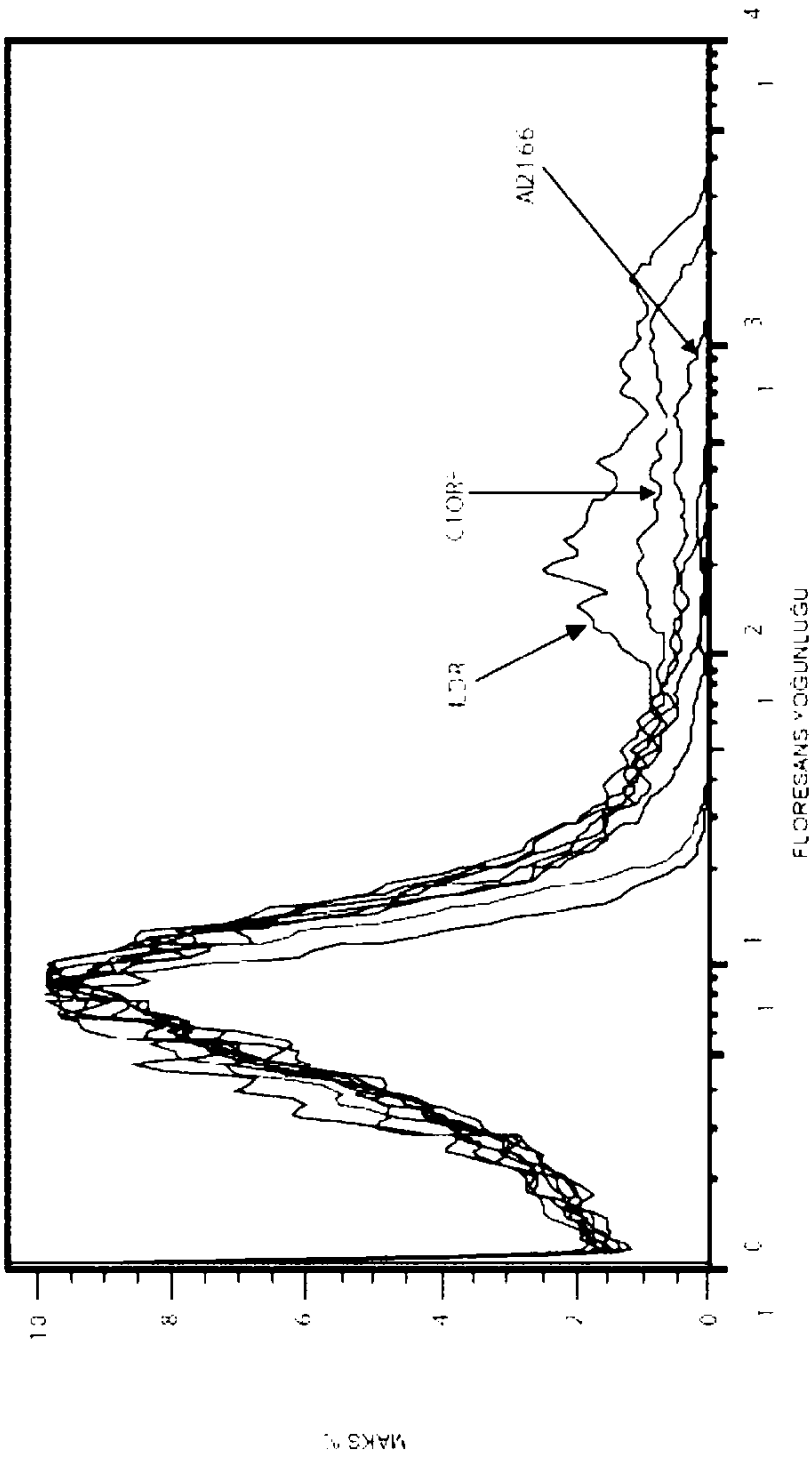
ŞEKİL 21B



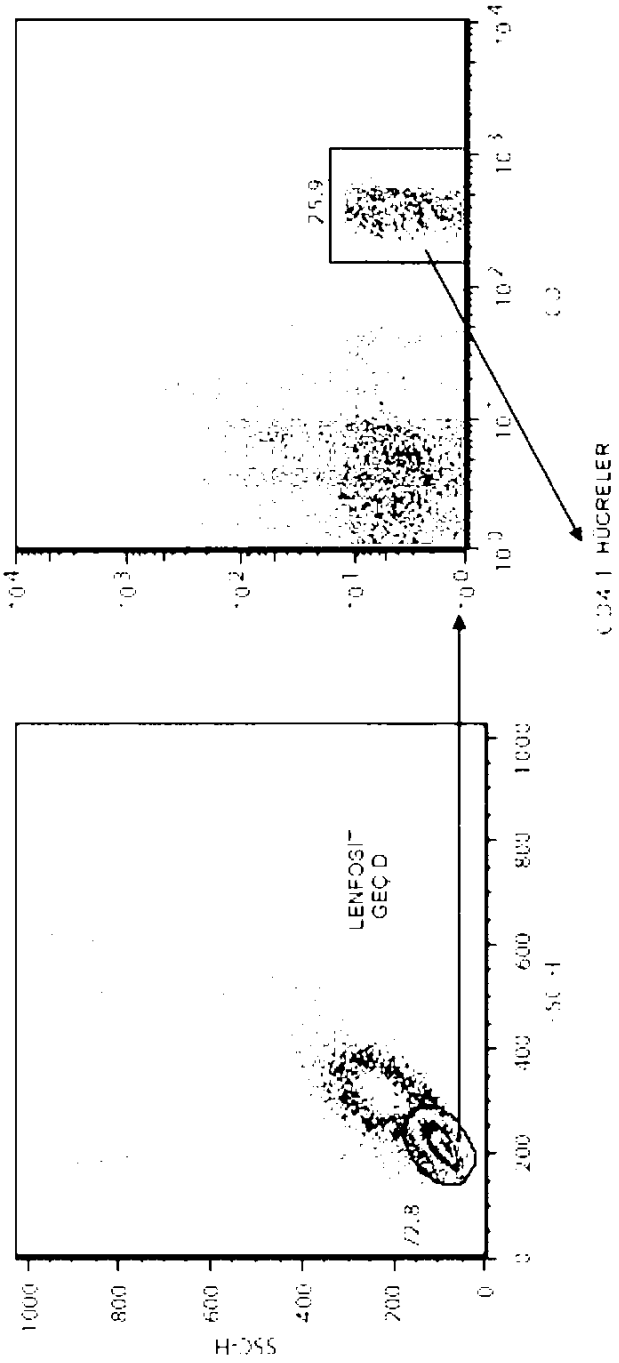

ŞEKİL 22A-2

ŞEKİL 22A

ŞEKİL 22A-1



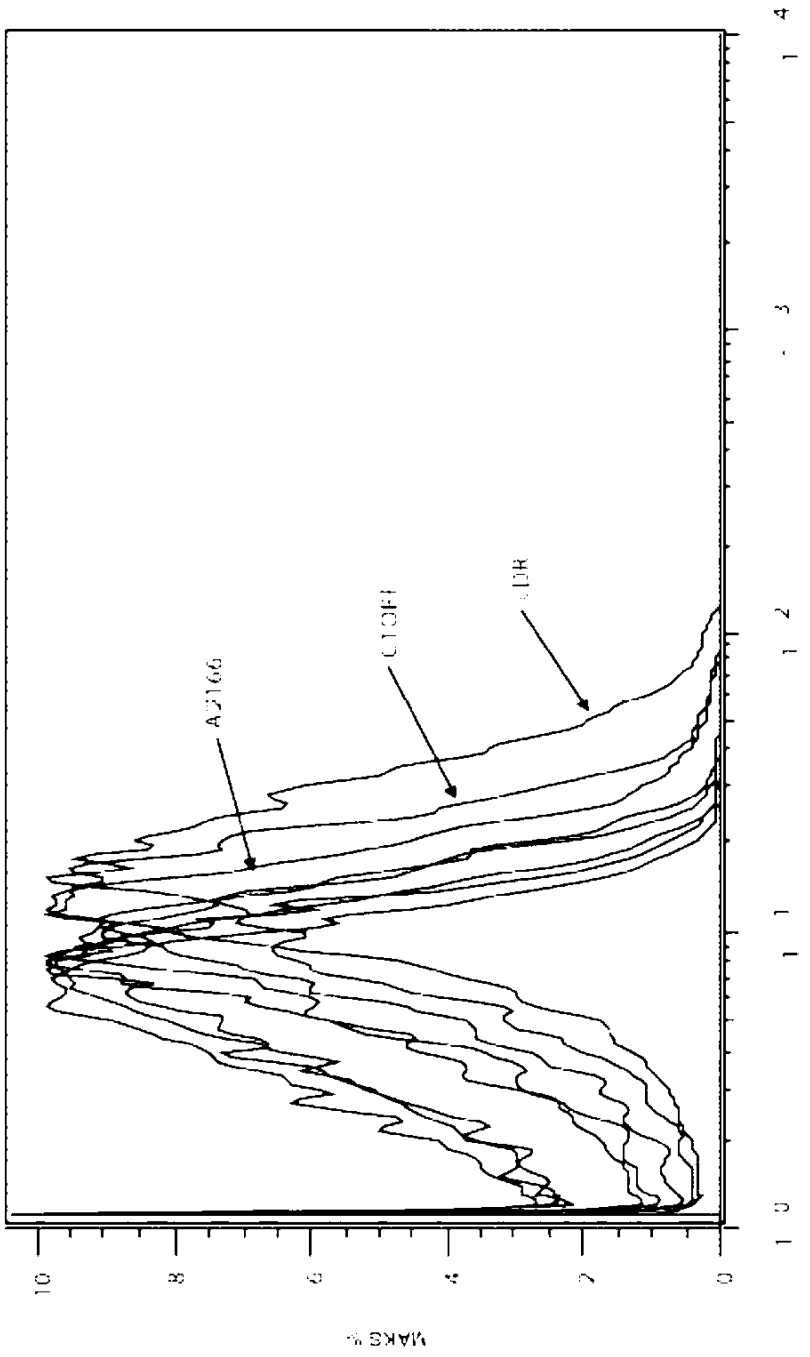

ŞEKİL 22B



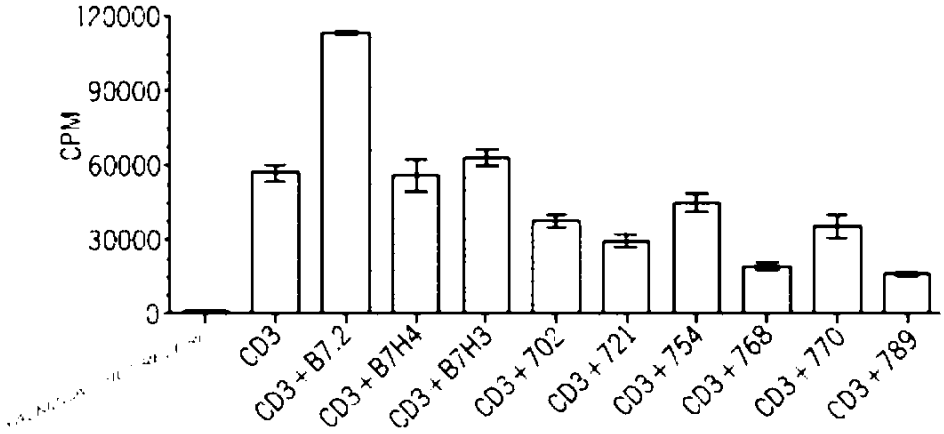

ŞEKİL 23A-1

ŞEKİL 23A

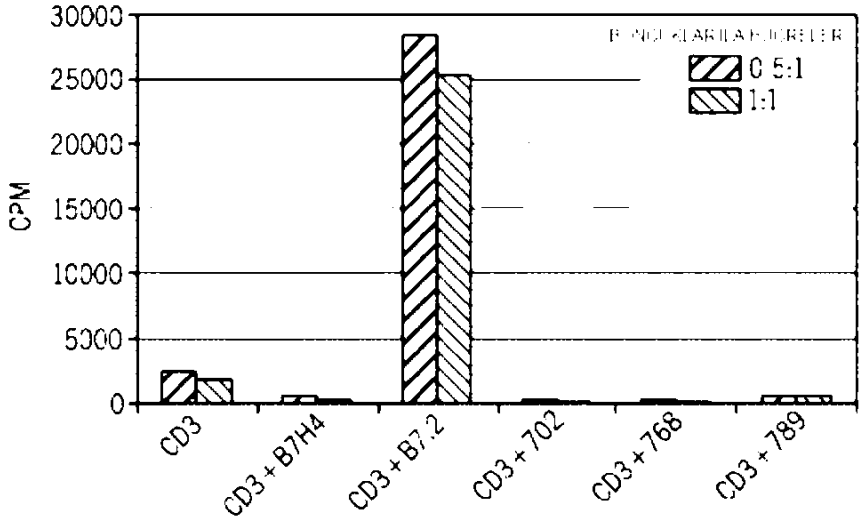
ŞEKİL 23A-2



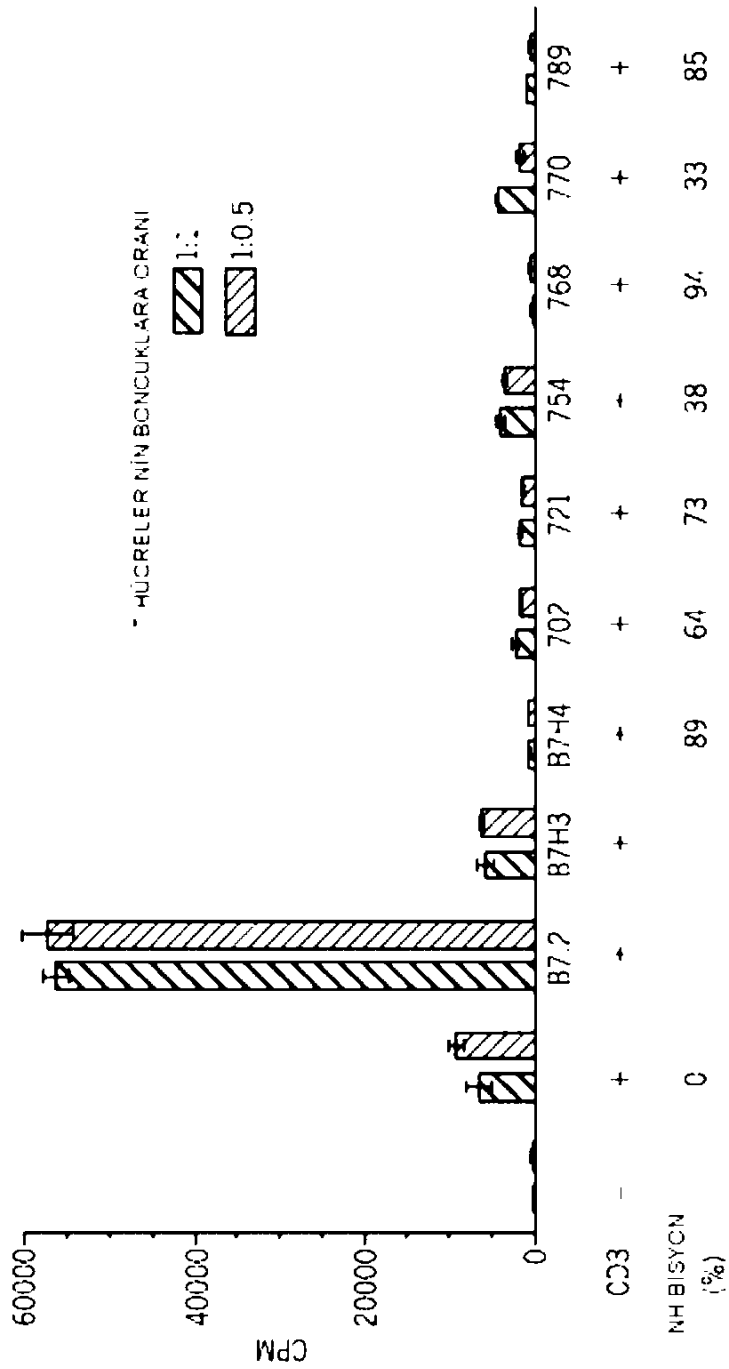

ŞEKİL 23B



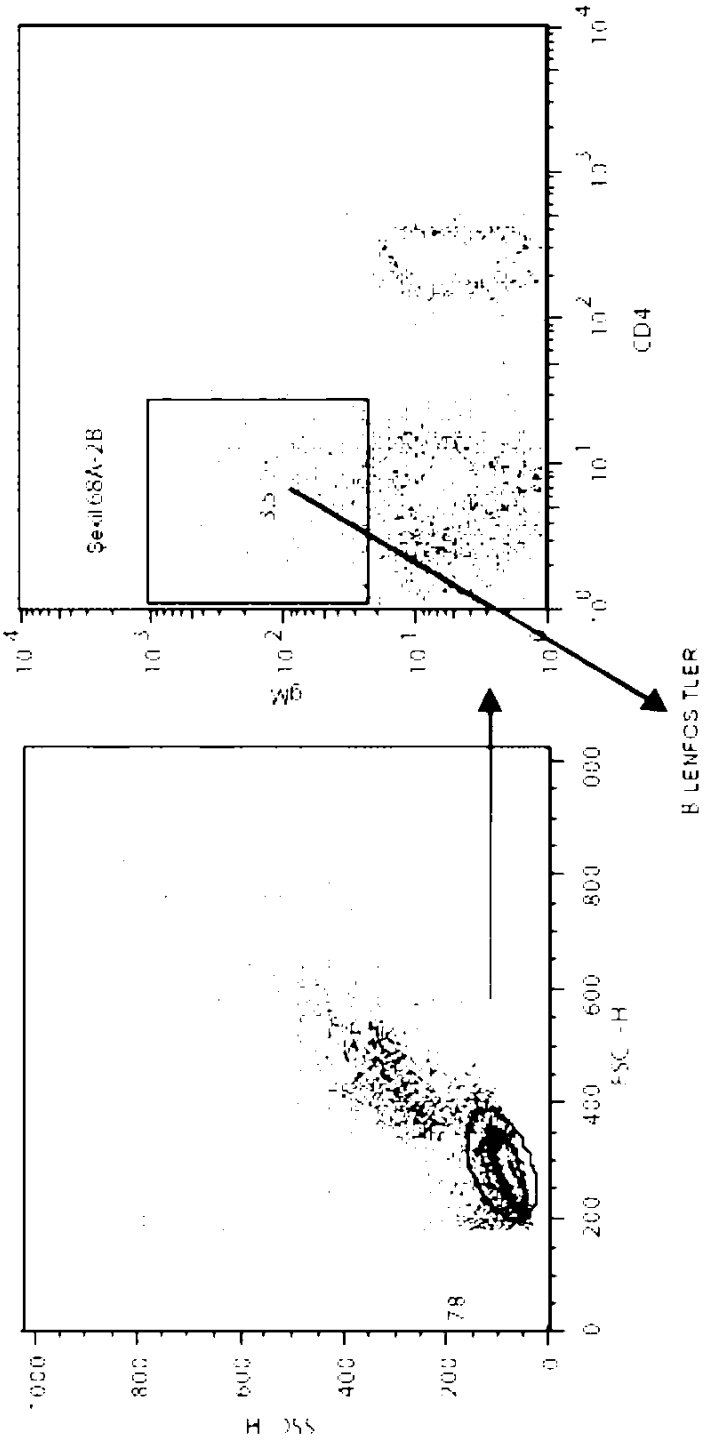

**ŞEKİL 24A**




**ŞEKİL 24B**

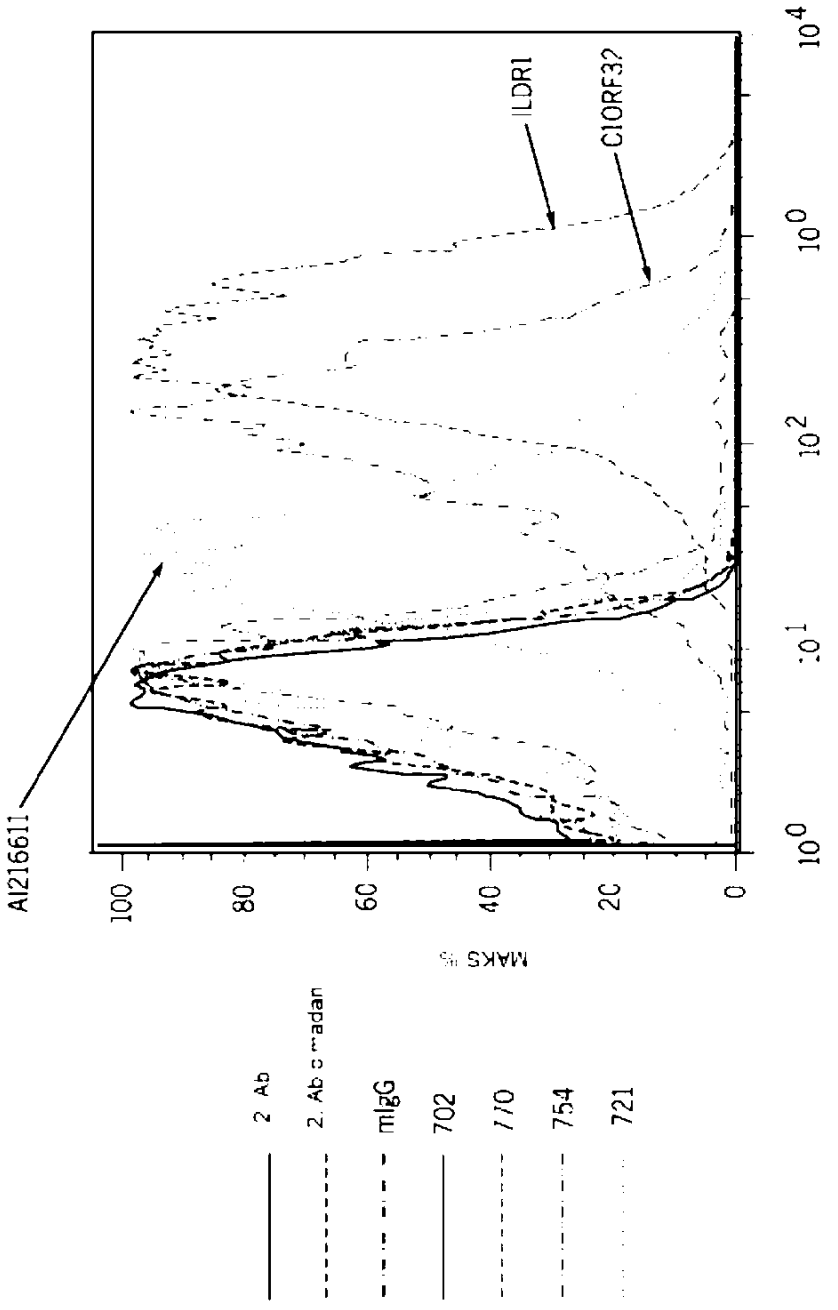

60000
40000
20000
0
CPM
T HÜCRELER NİN BONCUKLARA ORANI
1:1
1:0.5
CD3 - + + + + + + + + +
NH BISYCN (%) 0 89 64 73 38 9 33 85
B7.2 B7H3 B7-H4 702 721 754 768 770 789

**ŞEKİL 24C**



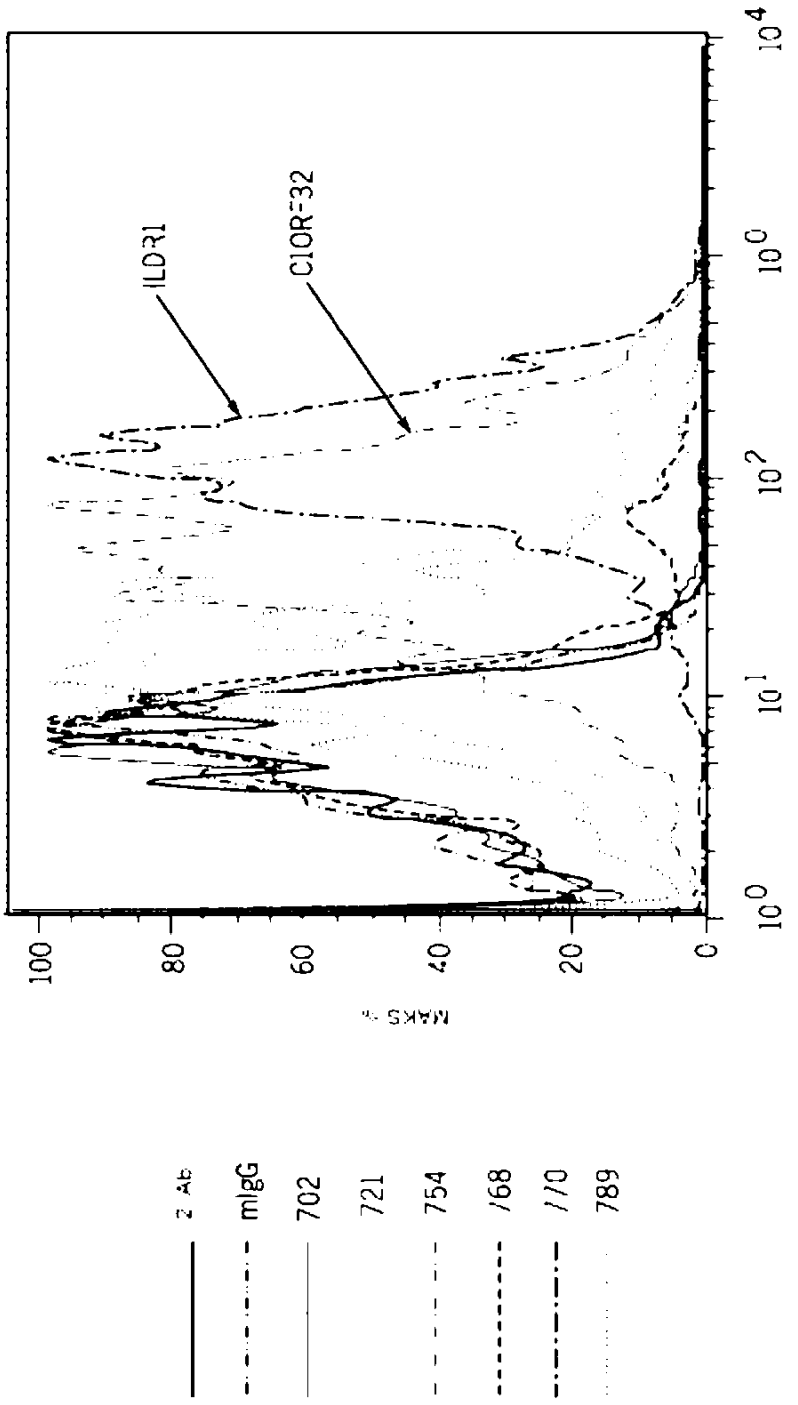

ŞEKİL 25B

ŞEKİL 25A

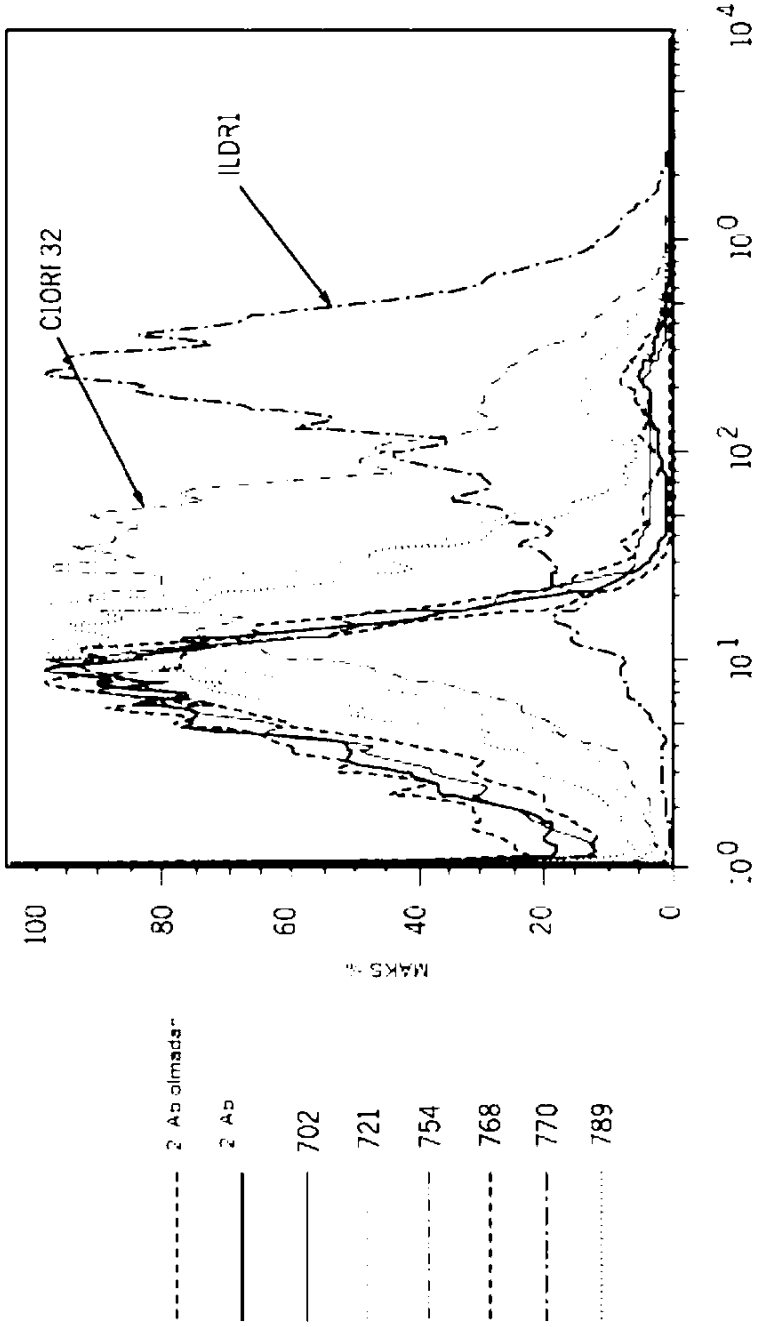

AI216611
ILDR1
C1ORF37
MAKS %
100
80
60
40
20
0
$10^0$
$10^1$
$10^2$
$10^0$
$10^4$
2 Ab
2 Ab'dan
mIgG
702
710
754
721

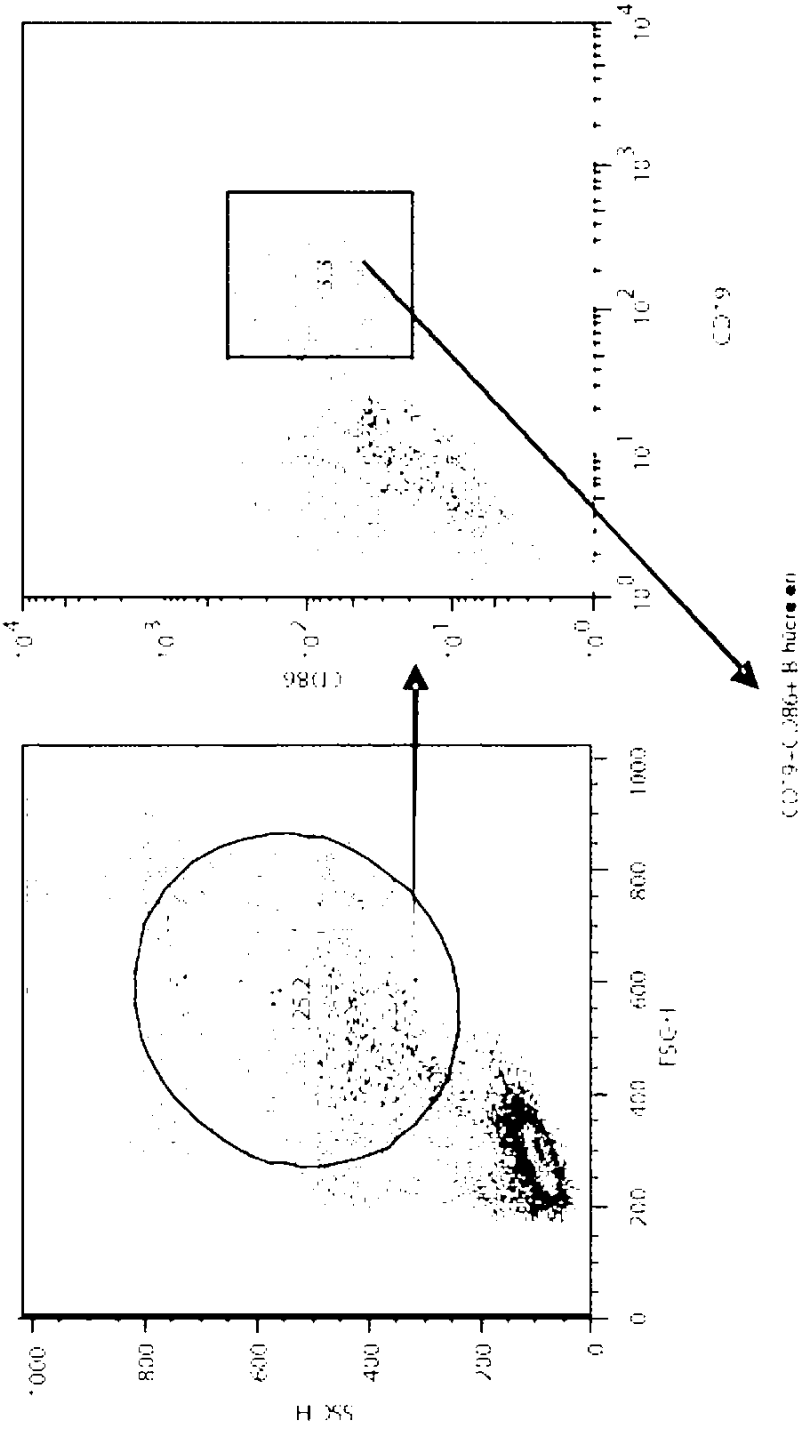
ŞEKİL 25C

ŞEKİL 25D


ILD31
C10R-32
MAKS %
100
80
60
40
20
0
$10^0$
$10^1$
$10^2$
$10^0$
$10^4$
2 Ab
mIgG
702
721
754
168
110
789

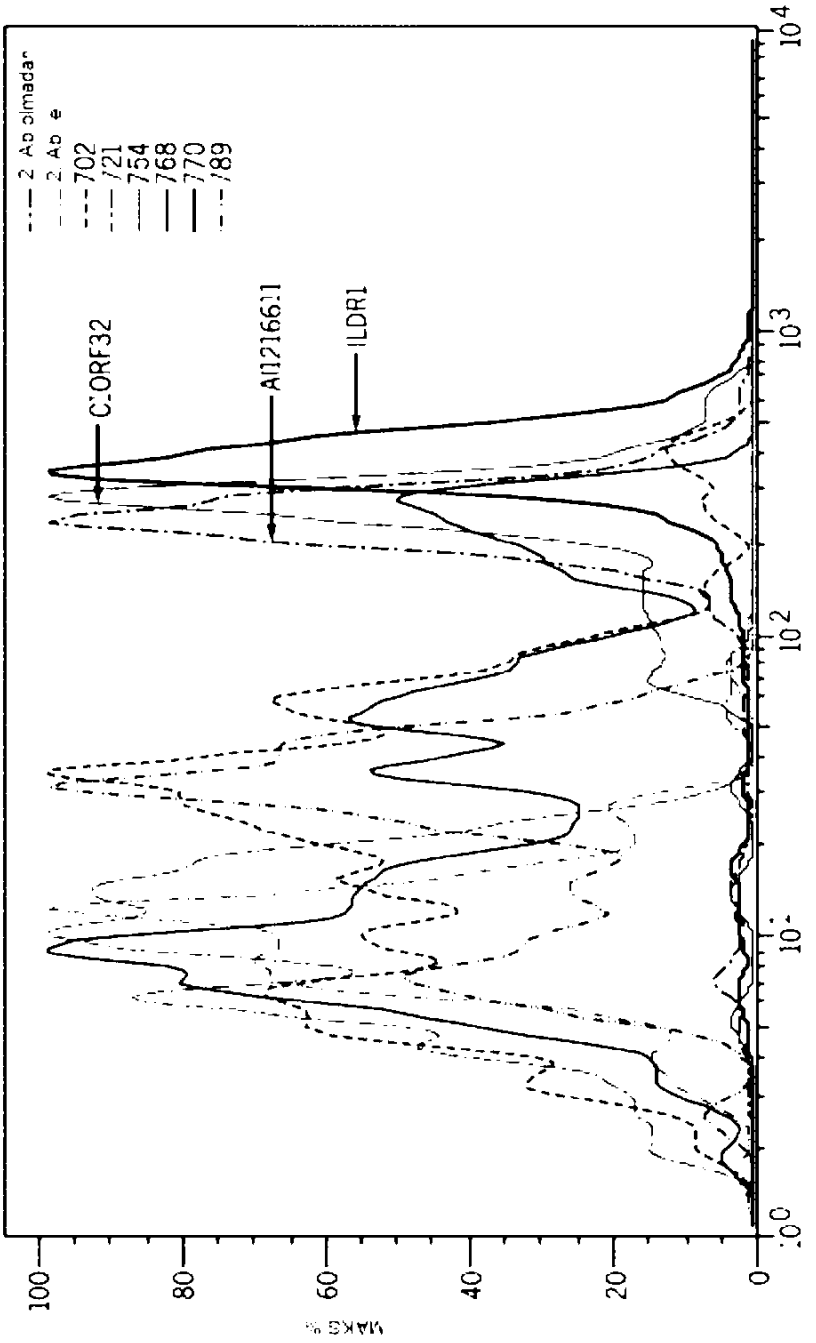
ŞEKİL 25E


C1ORF32
ILDR1
MAKS %
100
80
60
40
20
0
$10^0$
$10^1$
$10^2$
$10^0$
$10^4$
2 Ab olmadan
2 Ab
702
721
754
768
770
789

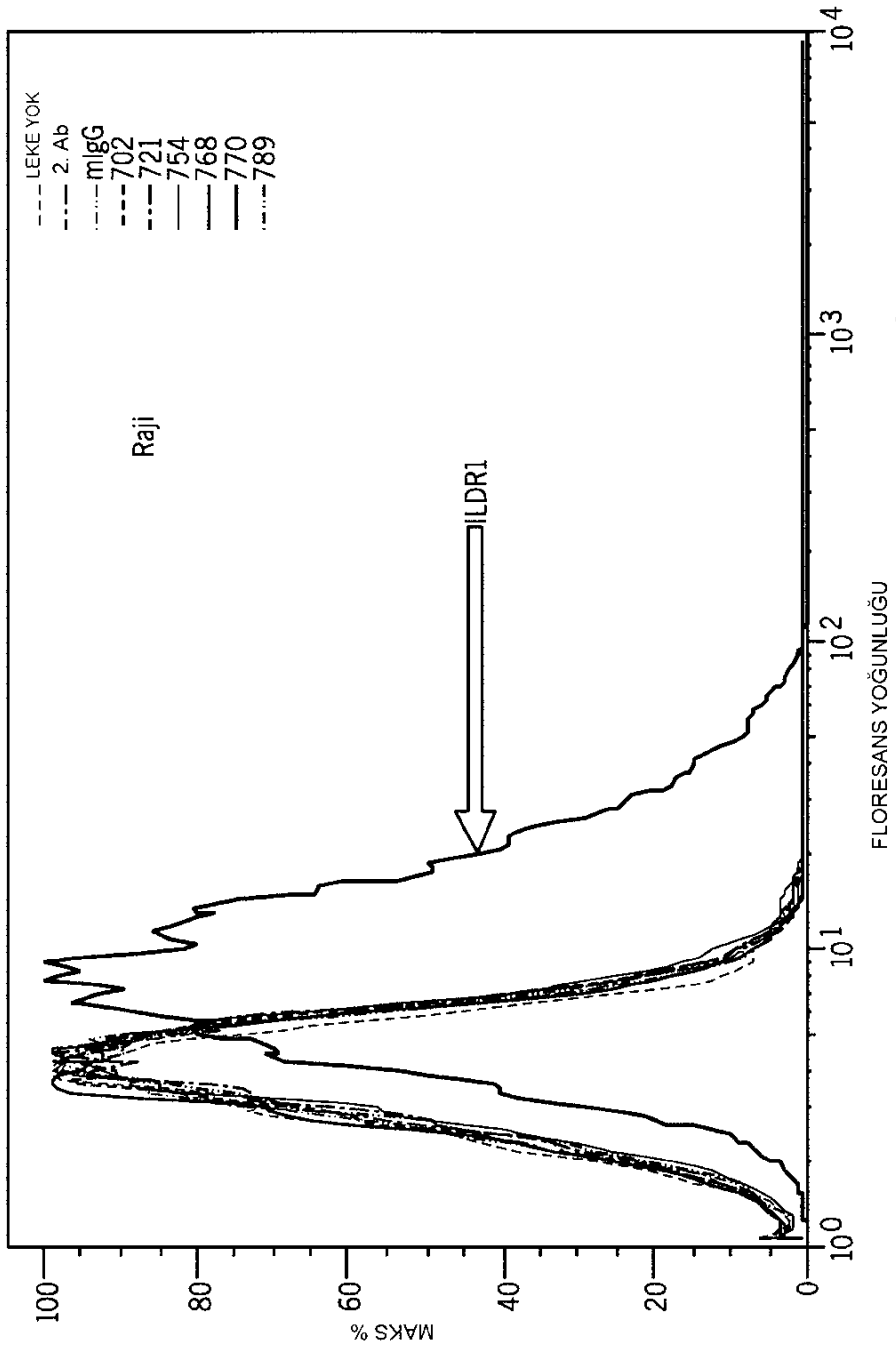



ŞEKİL 26A

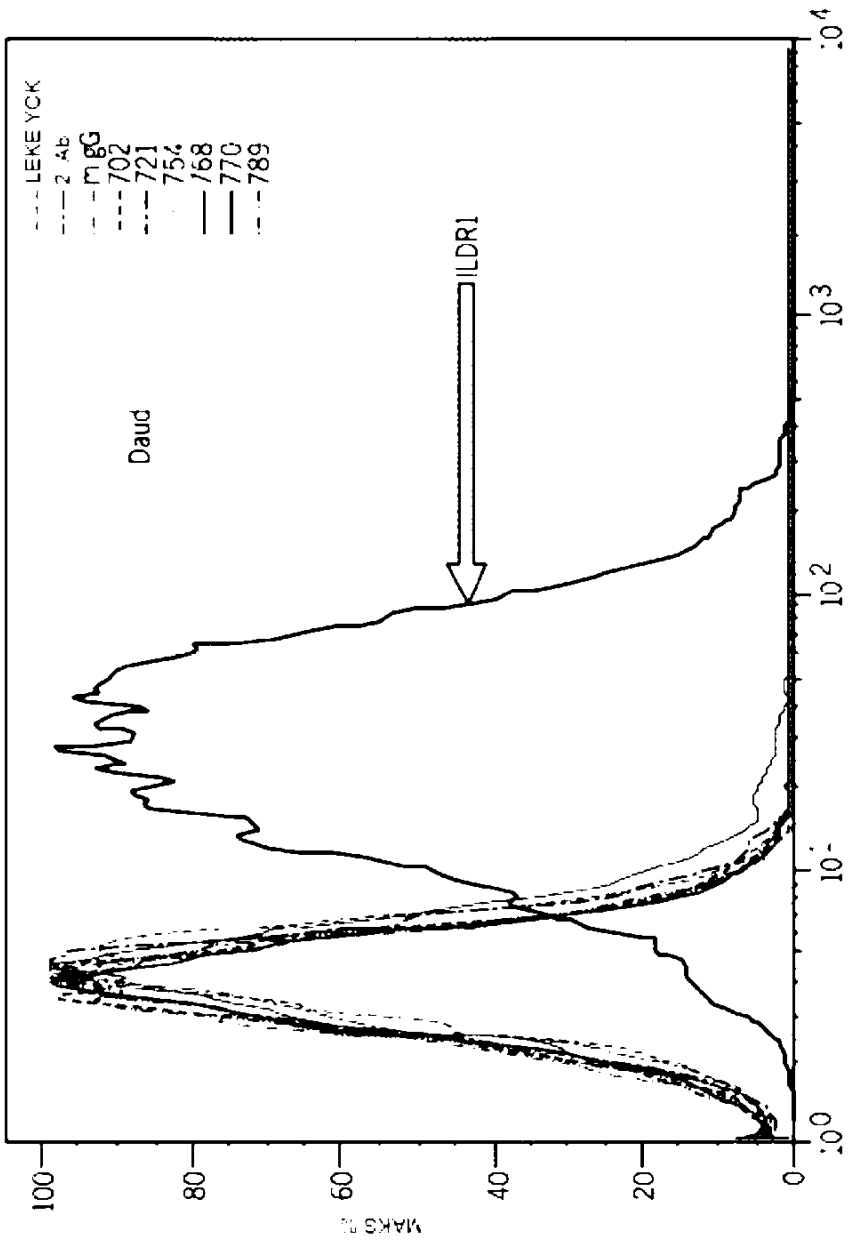
ŞEKİL 26B


2 Ab olmadan
2 Ab ile
702
721
754
768
770
789
C1ORF32
AI121661
ILDR1
MAKS %
100
80
60
40
20
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4

ŞEKİL 26C


LEKE YOK
2. Ab
mIgG
702
721
754
768
770
789
Raji
ILDR1
MAKS %
FLORESANS YOĞUNLUĞU
0
20
40
60
80
100
$10^0$
$10^1$
$10^2$
$10^3$
$10^4$

ŞEKİL 27A


LEKE YOK
2.4b
mIgG
702
721
754
768
770
789
Daud
ILDR1
MAKS %
FLORESANS YOGUNLUGU
0
20
40
60
80
100
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4

ŞEKİL 27B