



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 930**

51 Int. Cl.:

A61F 2/30 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05794197 .3**

96 Fecha de presentación : **31.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1796598**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Envuelta polimérica para la administración *in vivo* de formulaciones osteoinductoras.**

30 Prioridad: **01.09.2004 US 931198**

73 Titular/es: **Warsaw Orthopedic, Inc.**
2500 Silveus Crossing
Warsaw, Indiana 46581, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2010

72 Inventor/es: **Serbousek, Jon, C.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2010

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 336 930 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Envuelta polimérica para la administración *in vivo* de formulaciones osteoinductoras.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una envuelta polimérica multicapa diseñada para cubrir un dispositivo ortopédico y proporcionar formulaciones osteoinductoras *in vivo* a tejidos en las proximidades de la implantación. La envuelta polimérica multicapa se aplica a un dispositivo ortopédico antes de la implantación del dispositivo o de manera concurrente con la implantación del dispositivo en un paciente. En una realización de la invención, la envuelta se proporciona como una composición preformada que cubre las dimensiones exteriores de un dispositivo ortopédico. La envuelta polimérica comprende, o alternativamente consiste en, múltiples capas de polímero en la que cada capa de polímero comprende diferentes agentes osteoinductores y/o diferentes concentraciones de agentes osteoinductores. Alternativamente, las múltiples capas de polímero de la envuelta polimérica comprenden diferentes velocidades de degradación, liberando así los agentes osteoinductores a diferentes velocidades dictadas por las velocidades de degradación del polímero particular.

Antecedentes de la invención

Se realizan miles de cirugías de implantes cada año en los Estados Unidos en pacientes que requieren implantes biomédicos. Por ejemplo, se realizan más de 168.000 artroplastias totales cada año sólo en los Estados Unidos. Shindle, M., *et al.*, *BioMechanics*, 11(2):22-32 (2004).

Desafortunadamente, varias cirugías de implantes requieren cada año una cirugía de revisión para corregir defectos que se han desarrollado con los dispositivos de implante. Por ejemplo, tal como tratan Croci *et al.* con respecto a las resecciones segmentarias de tumores óseos, el aumento de las tasas de supervivencia de los pacientes que tienen resecciones de tumores óseos ha conducido al descubrimiento de una mayor necesidad de cirugía de revisión de los dispositivos de implante, cuando previamente tales observaciones eran menos frecuentes debido al tratamiento oncológico insatisfactorio de los tumores. Croci *et al.*, *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 55(5): 169-176 (2000).

Los dispositivos diseñados para administrar agentes osteoinductores en las proximidades de dispositivos de implante musculoesqueléticos son particularmente útiles en las cirugías tanto primarias como de revisión, con el fin de prevenir el desarrollo de osteólisis en las proximidades de dispositivos de implante. Los dispositivos de esta naturaleza también son útiles en la prevención de la necesidad de futuras cirugías de revisión. Los dispositivos diseñados para administrar agentes osteoinductores en las proximidades de implantes musculoesqueléticos son particularmente útiles para cirugías tanto primarias como de revisión tales como cirugías del hombro en el vástago del componente humeral; en cirugías del codo, en el vástago de los componentes humeral y cubital; en cirugías de la muñeca, en el vástago del componente cubital; en cirugías de la cadera, en el vástago femoral, asociadas con implantes de copa acetabular, y asociadas con tornillos óseos; y en cirugías de la rodilla, en el vástago femoral, en el lado posterior de la articulación del componente femoral, en el vástago tibial, el lado inferior del platillo tibial, y en el lado posterior de la rótula; y artroplastias totales de hombro, totales de cadera y totales de rodilla.

La patente estadounidense número 6.648.916 da a conocer un dispositivo de fusión osteogénica intercorporal que contiene un material osteogénico dispuesto dentro de una cavidad anular entre piezas terminales opuestas. La patente estadounidense número 5.947.893 da a conocer una composición biodegradable que puede incorporarse sobre o en una superficie microporosa de una prótesis para artroplastia o de metal. La patente estadounidense número 6.261.586 da a conocer un sustituto para injerto óseo que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz, para estimular el crecimiento óseo, de un factor de crecimiento óseo en un portador farmacéuticamente aceptable. La publicación de patente estadounidense número 2004/0158329 da a conocer una prótesis para la articulación de la cadera que puede dotarse de un recubrimiento que contiene una sustancia osteoinductora. La publicación de patente estadounidense número 2003/0045942 da a conocer un implante óseo regenerativo que incluye una matriz biocompatible y biodegradable que tiene poros y que incluye además opcionalmente un promotor de la formación de hueso que está dispuesto en los poros. La publicación de patente internacional número 95/28973 da a conocer una prótesis porosa impregnada con un polímero biodegradable. El portador biodegradable puede contener una sustancia farmacológicamente activa. Ninguna de las patentes números 6.648.916, 5.947.893 y 6.261.586, ni las publicaciones de patentes estadounidenses números 2004/0158329 y 2003/0045942, ni la publicación de patente internacional número 95/28973, dan a conocer ni sugieren una envuelta polimérica multicapa para cubrir un dispositivo ortopédico, en el que al menos una formulación osteoinductora o bien está contenida dentro de al menos una de las hojas de polímero biodegradable o bien está contenida entre al menos dos de las hojas de polímero biodegradable.

60 **Sumario de la invención**

Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad en la técnica de dispositivos que se implantan con dispositivos ortopédicos y proporcionan la liberación sostenida o inmediata de formulaciones osteoinductoras de modo inmediato o durante periodos prolongados de tiempo. Los solicitantes describen en el presente documento cubiertas preferidas para dispositivos de implante biomédicos que satisfacen la necesidad en la técnica de cubiertas que proporcionen formulaciones osteoinductoras en las proximidades del sitio de implantación de dispositivos de implante ortopédicos.

Una realización de la invención proporciona una envuelta polimérica multicapa diseñada para cubrir un dispositivo ortopédico, comprendiendo la envuelta polimérica multicapa al menos dos hojas de polímero biodegradable en la que las al menos dos hojas de polímero biodegradable están asociadas entre sí, y en la que la envuelta polimérica multicapa comprende además al menos una formulación osteoinductora, en la que al menos una formulación osteoinductora está o bien contenida dentro de al menos una de las hojas de polímero biodegradable o bien está contenida entre al menos dos de las hojas de polímero biodegradable.

La invención también da a conocer un método de prevención o tratamiento del desarrollo de lesiones osteolíticas en un paciente con un implante que comprende implantar en dicho paciente una envuelta polimérica que incluye una formulación osteoinductora. Una realización adicional de la invención incluye un kit que incluye la envuelta polimérica multicapa tratada anteriormente.

Estas y otras características de realizaciones de la invención resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica con la lectura de la descripción detallada que sigue.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-B ilustran una envuelta polimérica que se aplica a un implante de vástago femoral. Tal como puede observarse en la figura 1A, la envuelta está diseñada como una funda para cubrir la superficie exterior del dispositivo ortopédico antes de la implantación. Tal como puede observarse en la figura 1B, la envuelta se ajusta sobre partes exteriores del dispositivo ortopédico antes de la implantación.

Las figuras 2A-B ilustran una envuelta polimérica diseñada para cubrir la superficie expuesta de una copa acetabular. Tal como puede observarse en la figura 1A, la envuelta está diseñada con la forma de la copa acetabular. Tal como puede observarse en la figura 1B, la envuelta polimérica cubre sustancialmente la parte exterior de la copa acetabular antes de la implantación. La envuelta puede perforarse opcionalmente mediante elementos que ayudan a fijar la copa acetabular al hueso endógeno, tales como por ejemplo, tornillos óseos u otros diseñados para fijar el implante.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Con el fin de potenciar la compresión de la presente invención, a continuación se hará referencia a realizaciones preferidas y se utilizará lenguaje específico para describir las mismas. La terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir sólo realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Tal como se usa en toda esta descripción, las formas singulares “un/o”, “una” y “el/la” incluyen la referencia plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, una referencia a “un implante” incluye una pluralidad de tales implantes, así como un único implante, y una referencia a “un agente osteoinductor” es una referencia a uno o más agentes y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, etcétera.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque puede usarse cualquier método y material similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o al someter a prueba la presente invención, a continuación se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se citan con el fin de describir y dar a conocer los diversos implantes, agentes osteoinductores y otros componentes que se notifican en las publicaciones y que podrían usarse en relación con la invención. No debe considerarse nada de lo que aparece en el presente documento como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser anterior a tales descripciones en virtud de la invención previa.

Tal como se usa en el presente documento, “biodisponible” significará que el/los agente(s) osteoinductor(es) se proporciona(n) *in vivo* en el paciente, en el que el/los agente(s) osteoinductor(es) conserva(n) su actividad biológica. Por conserva(n) su actividad biológica se quiere decir que el/los agente(s) osteoinductor(es) conserva(n) al menos una actividad del 25%, más preferiblemente una actividad de al menos el 50%, todavía más preferiblemente una actividad de al menos el 75% y lo más preferiblemente una actividad de al menos el 95% o más del agente osteoinductor con relación a la actividad del agente osteoinductor antes de la implantación.

Tal como se usa en el presente documento, “polipéptido maduro” significará una forma procesada de manera postraducciona de un polipéptido. Por ejemplo, los polipéptidos maduros pueden carecer de uno o más de un péptido señal, dominios de prepropéptido y propéptido tras la expresión en un sistema de expresión huésped. Un experto en la técnica de la biología es consciente de los significados de péptido señal, dominios de prepropéptido y propéptido.

Tal como se usa en el presente documento, “liberación inmediata” significará formulaciones de la invención que proporcionan las formulaciones osteoinductoras en un periodo de tiempo razonablemente inmediato.

Tal como se usa en el presente documento, “liberación sostenida” significará formulaciones de la invención que están diseñadas para proporcionar formulaciones osteoinductoras a concentraciones relativamente constantes en forma biodisponible durante periodos prolongados de tiempo.

Tal como se usa en el presente documento, “biodegradable” significará un polímero que se degrada durante la aplicación *in vivo*. En una realización de la invención, la degradación del polímero produce las subunidades monoméricas del polímero.

Tal como se usa en el presente documento, “envuelta polimérica” significará una hoja que comprende, o alternativamente consiste en, una o más capas de polímero, comprendiendo opcionalmente cada capa de polímero uno o más agentes osteoinductores en la que los agentes osteoinductores están presentes en las múltiples capas de polímero en concentraciones similares o diferentes. Cuando la envuelta polimérica de la invención comprende, o alternativamente consiste en, múltiples capas de polímero, las múltiples capas de polímero se producen por separado y se combinan para producir la envuelta polimérica multicapa de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, “dispositivo ortopédico” significará cualquier implante biomédico introducido quirúrgicamente en un paciente y diseñado para funcionar junto con el sistema esquelético o las articulaciones corporales.

Las realizaciones de la invención incluyen una envuelta polimérica multicapa que incluye al menos dos hojas de polímero biodegradable. Las al menos dos hojas de polímero biodegradable están asociadas entre sí, y la envuelta polimérica multicapa incluye además al menos una formulación osteoinductora.

Las formulaciones osteoinductoras de la invención comprenden preferiblemente uno o más agente(s) osteoinductor(es) que induce(n) el crecimiento de hueso endógeno, o tejidos relacionados con el hueso endógeno tales como tejidos conjuntivos y tejidos vasculares. Adicionalmente, se proporcionan agentes osteoinductores que funcionan para inhibir la resorción ósea. Las formulaciones osteoinductoras comprenden agentes osteoinductores, tales como por ejemplo, uno o más polinucleótidos y polipéptidos de proteína morfogenética ósea (BMP), uno o más del factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF), uno o más del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), osteoprotegerina (OPG), periostina y uno o más del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). El agente osteoinductor se proporciona en forma biodisponible desde la envuelta polimérica como un componente de una formulación de liberación inmediata o una de liberación sostenida.

En una realización de la invención, la envuelta polimérica multicapa comprende polímeros biodegradables que liberan formulación/formulaciones osteoinductora(s) basándose en las velocidades de degradación de los polímeros biodegradables que contienen la(s) formulación/formulaciones osteoinductora(s). La invención da a conocer además un método para prevenir y tratar la formación de lesiones osteolíticas en las proximidades del implante ortopédico en un paciente. La invención también da a conocer un método de potenciación del crecimiento de tejidos circundantes a los sitios de implantación.

La invención incluye envueltas poliméricas multicapa que comprenden formulaciones osteoinductoras útiles para promover el crecimiento de hueso endógeno, tejido conjuntivo y tejido vascular, así como para la prevención de la resorción ósea. Las formulaciones osteoinductoras útiles con la invención incluyen uno o más agentes osteoinductores. Las formulaciones osteoinductoras pueden incorporarse en la composición de polímero que forma la envuelta polimérica multicapa. Alternativamente, las formulaciones osteoinductoras pueden aplicarse a la superficie externa de la envuelta polimérica antes de la implantación.

En una realización de la invención, se mezclan las formulaciones osteoinductoras usadas con la envuelta polimérica multicapa con polímeros de liberación sostenida y se moldean para dar una envuelta polimérica multicapa sólida preformada. La envuelta polimérica multicapa sólida puede generarse usando moldes en los que se añaden polímeros líquidos antes del curado o la fijación de la disolución de polímero para formar hojas de polímero preformadas. Preferiblemente, la duración de la liberación sostenida de los agentes osteoinductores desde la envuelta polimérica multicapa puede manipularse aumentando la resistencia a la biodegradación del polímero, por ejemplo, introduciendo o aumentando el porcentaje de polímeros bioestables contenidos dentro de las composiciones de polímeros biodegradables.

En otra realización preferida de la invención, la envuelta polimérica consiste en capas de polímero, opcionalmente preformadas, que se aplican individualmente sobre el dispositivo ortopédico antes de la implantación. Las capas que se aplican sobre el dispositivo ortopédico antes de la implantación pueden usarse para formar una envuelta polimérica multicapa que se implanta con el dispositivo ortopédico. Opcionalmente, cada capa de polímero de la envuelta multicapa se formula para que tenga diferentes características de degradación. El uso de envueltas poliméricas de múltiples capas que tienen diferentes velocidades de degradación permite a un experto en la técnica construir envueltas poliméricas con características de degradación personalizadas.

Por ejemplo, si un paciente necesita una dosificación sustancial de agente osteoinductor como fase inicial y una concentración sostenida de agente osteoinductor durante periodos prolongados de tiempo, la envuelta multicapa puede formularse con una alta concentración de agente osteoinductor en una capa externa de polímero que tiene una alta velocidad de biodegradación, permitiendo de ese modo la liberación de una alta concentración de agente osteoinductor inicialmente, y una o más capas internas de polímero que tienen agentes osteoinductores y menores velocidades de biodegradación. Alternativamente, si se determina que el paciente se beneficiará de una duración prolongada de la liberación de agente osteoinductor, la envuelta polimérica multicapa puede formularse con una o más capas externas de polímero biodegradable que comprenden opcionalmente agente osteoinductor, y una o más capas internas de po-

límero biodegradable que comprenden agente osteoinductor que tienen una velocidad de biodegradación reducida *in vivo*. De esta manera, la envuelta polimérica multicapa proporciona una fuente relativamente sostenida de agente osteoinductor. La envuelta polimérica multicapa puede contener uno o más agentes osteoinductores en las formulaciones osteoinductoras introducidas en la envuelta polimérica.

5

En otra realización de la invención, la envuelta polimérica multicapa comprende, o alternativamente consiste en, al menos un agente osteoinductor contenido en diferentes concentraciones en la totalidad de cada una de las capas de polímero individuales de la envuelta polimérica. Por ejemplo, una o más capas internas de una envuelta polimérica biodegradable multicapa pueden contener concentraciones aumentadas de un agente osteoinductor, mientras que la una o más capas externas de la envuelta polimérica biodegradable pueden contener concentraciones disminuidas de un agente osteoinductor. En esta realización, se introduce una concentración creciente a un ritmo constante de agente osteoinductor en el paciente *in vivo*. Alternativamente, cuando el agente osteoinductor tiene una actividad disminuida *in vivo* con el tiempo, las capas internas de polímero de la envuelta polimérica que contienen concentraciones crecientes del agente osteoinductor pueden ayudar a compensar la actividad disminuida del uno o más agentes osteoinductores en las capas internas, proporcionando de ese modo una concentración relativamente estable de agente osteoinductor (en cuanto a la actividad) en toda la vida útil de la envuelta polimérica biodegradable. En otras palabras, las concentraciones aumentadas de agente osteoinductor en capas internas de una envuelta polimérica multicapa compensan los niveles disminuidos de agente osteoinductor activo, biodisponible con el tiempo.

Otro aspecto de la invención se refiere a formulaciones osteoinductoras incorporadas dentro de la envuelta polimérica multicapa. Las formulaciones osteoinductoras incluyen preferiblemente uno o más agentes osteoinductores, y proporcionan el uno o más agentes en forma biodisponible como formulaciones de o bien liberación inmediata o bien liberación sostenida. Las formulaciones osteoinductoras comprenden además opcionalmente uno o más de los siguientes componentes: antibióticos, portadores, aspirado de médula ósea, concentrado de médula ósea, matriz ósea desmineralizada, inmunosupresores, agentes que potencian la isotonicidad y estabilidad química y cualquier combinación de uno o más, incluyendo todos, de los componentes citados.

Las formulaciones osteoinductoras de realizaciones de la invención están disponibles como formulaciones de liberación inmediata o formulaciones de liberación sostenida. Un experto en la técnica de la cirugía de implantes puede determinar si un paciente se beneficiaría de las formulaciones de liberación inmediata o las formulaciones de liberación sostenida basándose en factores tales como la edad y el nivel de actividad física. Por tanto, las formulaciones osteoinductoras de la invención están disponibles como formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación sostenida o ambas.

Formulaciones de liberación inmediata representativas son formulaciones líquidas que comprenden al menos un/unos agente(s) osteoinductor(es) aplicado(s) a la superficie de la envuelta polimérica. Las formulaciones líquidas proporcionan el/los agente(s) osteoinductor(es) en forma biodisponible a velocidades dictadas por las propiedades de fluido de la formulación líquida, tales como velocidades de difusión en el sitio de implantación, la influencia de fluidos endógenos, etc. Los ejemplos de formulación líquidas adecuadas comprenden agua, solución salina u otros medios fluidos aceptables que no inducirán respuestas inmunitarias en el huésped.

Las formulaciones de liberación inmediata de la invención proporcionan las formulaciones osteoinductoras en un periodo de tiempo razonablemente inmediato, aunque factores tales como la proximidad a fluidos corporales, composición de las formulaciones, etc., influirán en el periodo de tiempo en el que se libera(n) el/los agente(s) osteoinductor(es) desde las formulaciones. Sin embargo, las formulaciones de liberación inmediata no están diseñadas para retener el uno o más agentes osteoinductores durante periodos prolongados de tiempo, y normalmente carecerán de un polímero biodegradable como componente de la formulación de liberación inmediata.

En otra realización de la invención, están disponibles formulaciones osteoinductoras en formulaciones de liberación sostenida que proporcionan la(s) formulación/formulaciones osteoinductora(s) en forma biodisponible durante periodos prolongados de tiempo. La duración de la liberación desde las formulaciones de liberación sostenida viene dictada por la naturaleza de la formulación y otros factores tratados anteriormente, tal como por ejemplo la proximidad a fluidos corporales, así como la densidad de aplicación de las formulaciones, velocidades de degradación de los polímeros biodegradables que comprenden las formulaciones osteoinductoras y otros factores. Sin embargo, las formulaciones de liberación sostenida están diseñadas para proporcionar agentes osteoinductores en las formulaciones a concentraciones relativamente constantes en forma biodisponible durante periodos prolongados de tiempo. Los polímeros biodegradables de liberación sostenida útiles con las envueltas poliméricas se conocen bien en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, polilactidas, poliglicolidas, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliésteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos, polialquilenoalatos, polialquilensuccinatos, poli(ácido málico), poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polihidroxixelulosa, quitina, quitosano, poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxibutirato-co-valerato) y copolímeros, terpolímeros, o combinaciones o mezclas de los materiales anteriores. El perfil de liberación del polímero biodegradable puede modificarse adicionalmente mediante la inclusión de polímeros bioestables que influyen en la velocidad de biodegradación de la composición de polímero. Los polímeros bioestables que podrían incorporarse en los polímeros biodegradables, influyendo de ese modo en las velocidades de biodegradación, incluyen pero no se limitan a siliconas, poliésteres, homopolímeros y copolímeros de vinilo, homopolímeros y copolímeros de acrilato, poliéteres y materiales celulósicos.

Los polímeros biodegradables pueden ser polímeros en forma sólida o alternatively pueden ser polímeros líquidos que solidifican en un tiempo razonable tras su aplicación. Las formulaciones de polímeros líquidos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aquellas composiciones de polímeros dadas a conocer en, por ejemplo, las patentes estadounidenses números 5.744.153, 4.938.763, 5.278.201 y 5.278.202. Estas patentes dan a conocer composiciones de polímeros líquidas que son útiles como composiciones de liberación controlada de fármacos o como implantes. El prepolímero líquido tiene al menos un grupo etilénicamente insaturado polimerizable (por ejemplo, un prepolímero terminado en éster acrílico). Si se emplea un agente de curado, el agente de curado se añade normalmente a la composición justo antes de su uso. Los agentes osteoinductores se añaden al prepolímero líquido antes de curar o fijar el prepolímero. El prepolímero sigue siendo un líquido durante un corto periodo de tiempo tras la introducción del agente de curado. Entonces se solidifica la mezcla para formar una composición sólida. Las composiciones de polímero líquidas pueden administrarse a un paciente en forma líquida, y luego solidificarán o se curarán en el sitio de introducción para formar una composición de recubrimiento de polímero sólida. Alternativamente, el polímero líquido puede inyectarse en un molde preformado para generar una envuelta polimérica, preformada para ajustarse sobre las dimensiones exteriores de un dispositivo ortopédico antes de la implantación en un paciente. Se contemplan las formas biodegradables de los polímeros, y se contemplan además mezclas de polímeros biodegradables y bioestables que influyen en la velocidad de biodegradación del polímero.

Las formulaciones osteoinductoras de la invención contemplan además el uso de formulaciones de péptido acuosas y no acuosas que mantienen la estabilidad de los agentes osteoinductores durante periodos prolongados de tiempo. Ejemplos no limitantes de formulaciones acuosas y no acuosas útiles para la estabilidad a largo plazo del/de los agente(s) osteoinductor(es) incluyen aquellas formulaciones previstas en las patentes estadounidenses números 5.916.582; 5.932.547 y 5.981.489.

Puede dispensarse una cantidad de la composición de polímero de liberación sostenida líquida sobre la envuelta polimérica, tal como, por ejemplo, mediante pulverización, pintado o rociado, y la formulación líquida solidifica tras la administración para proporcionar una formulación de liberación sostenida.

En otra realización de la invención, las composiciones líquidas que son útiles para la administración de formulaciones osteoinductoras *in vivo* incluyen conjugados del agente osteoinductor con un polímero biocompatible insoluble en agua, con la disolución del conjugado de polímero-agente activo resultante en un disolvente biocompatible para formar un sistema de polímero líquido. Además, el sistema de polímero líquido también puede incluir un polímero biocompatible insoluble en agua que no está conjugado al agente osteoinductor. En una realización de la invención, estas composiciones líquidas pueden introducirse en el cuerpo de un sujeto en forma líquida. Entonces se solidifica la composición líquida o se coagula *in situ* para formar un implante de liberación controlada en el que el agente osteoinductor está conjugado al polímero de matriz sólida.

Los agentes osteoinductores de realizaciones de la invención pueden administrarse en las formulaciones osteoinductoras como polinucleótidos o polipéptidos aislados. Las composiciones de polinucleótido de los agentes osteoinductores aislados incluyen, pero no se limitan a, polinucleótidos aislados de proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF), osteoprotegerina, periostina y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Las composiciones de polinucleótido de los agentes osteoinductores incluyen, pero no se limitan a, vectores de terapia génica que albergan polinucleótidos que codifican para los polipéptidos osteoinductores de interés. Los métodos de terapia génica requieren un polinucleótido que codifica para el polipéptido osteoinductor operativamente unido o asociado a un promotor y cualquier otro elemento genético necesario para la expresión del polipéptido osteoinductor por el tejido diana. Tales técnicas de terapia e inserción génica se conocen en la técnica, véase, por ejemplo, la publicación internacional número WO90/11092. Los vectores de terapia génica adecuados incluyen, pero no se limitan a, vectores de terapia génica que no se integran en el genoma del huésped. Alternativamente, los vectores de terapia génica adecuados incluyen, pero no se limitan a, vectores de terapia génica que se integran en el genoma del huésped.

En una realización, el polinucleótido de la invención se administra en formulaciones de plásmido. Las formulaciones de ADN o ARN de plásmido se refieren a secuencias que codifican para polipéptidos osteoinductores que están libres de cualquier vehículo de inserción que actúa para ayudar, promover o facilitar la entrada en la célula, incluyendo secuencias virales, partículas virales, formulaciones de liposomas, lipofectina o agentes precipitantes y similares. Opcionalmente, las composiciones para terapia génica de la invención pueden administrarse en formulaciones de liposomas y formulaciones de lipofectina, que pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Se describen métodos generales, por ejemplo, en las patentes estadounidenses números 5.593.972, 5.589.466 y 5.580.859.

Los vectores de terapia génica comprenden además vectores adenovirales adecuados que incluyen, pero no se limitan a por ejemplo, los descritos en Kozarsky y Wilson, Curr. Opin. Genet. Devel., 3:499-503 (1993); Rosenfeld *et al.*, Cell, 68:143-155 (1992); Engelhardt *et al.*, Human Genet. Ther., 4:759-769 (1993); Yang *et al.*, Nature Genet., 7:362-369 (1994); Wilson *et al.*, Nature, 365:691-692 (1993); y la patente estadounidense número 5.652.224.

Las composiciones de polipéptido de los agentes osteoinductores aislados incluyen, pero no se limitan a, polipéptidos aislados de proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF), osteoprotegerina, periostina y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Las composiciones de polipéptido de los agentes osteoinductores incluyen, pero no se limitan a, proteínas

de longitud completa aisladas, fragmentos y variantes de las mismas. En una realización preferida de la invención, los fragmentos de polipéptido de los agentes osteoinductores comprenden, o alternativamente consisten en, formas de propéptido de los polipéptidos de longitud completa aislados. En una realización particularmente preferida de la invención, los fragmentos de polipéptido de los agentes osteoinductores comprenden, o alternativamente consisten en, formas maduras de los polipéptidos de longitud completa aislados. También se prefieren los polinucleótidos que codifican para el propéptido y polipéptidos maduros de los agentes osteoinductores.

Las variantes de los agentes osteoinductores de la invención incluyen, pero no se limitan a, variantes de proteína que están diseñadas para aumentar la duración de la actividad del agente osteoinductor *in vivo*. Las realizaciones preferidas de agentes osteoinductores variantes incluyen, pero no se limitan a, proteínas de longitud completa o fragmentos de las mismas que están conjugados a restos de polietilenglicol (PEG) para aumentar su semivida *in vivo* (también conocido como pegilación). Los métodos de pegilación de polipéptidos se conocen bien en la técnica (véanse, por ejemplo, la patente estadounidense número 6.552.170 y la patente europea número 0.401.384 como ejemplos de métodos de generación de polipéptidos pegilados).

En otra realización de la invención, el/los agente(s) osteoinductor(es) se proporciona(n) en la(s) formulación/formulaciones osteoinductora(s) como proteínas de fusión. En una realización, el/los agente(s) osteoinductor(es) está(n) disponible(s) como proteínas de fusión con la parte F_c de la IgG humana. En otra realización de la invención, el/los agente(s) osteoinductor(es) de la invención está(n) disponible(s) como hetero u homodímeros o multímeros. Los ejemplos de proteínas de fusión preferidas incluyen, pero no se limitan a, fusiones de ligandos entre polipéptidos osteoinductores maduros y la parte F_c de la inmunoglobulina G(IgG) humana. Se conocen bien en la técnica métodos de preparación de proteínas de fusión y constructos que codifican para las mismas.

Los agentes osteoinductores de la invención que se incluyen con las formulaciones osteoinductoras son estériles. En un método no limitativo, se logra fácilmente la esterilidad, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles (por ejemplo, membranas o filtros de 0,2 micras).

En una realización de la invención, la envuelta polimérica se proporciona sin formulaciones osteoinductoras incorporadas dentro de la envuelta. En esta realización de la invención, las formulaciones osteoinductoras se introducen en la superficie de la envuelta polimérica antes de la implantación de la envuelta en un paciente. Alternativamente, las formulaciones osteoinductoras se colocan entre las hojas de polímero biodegradable de una envuelta polimérica multicapa. En tal situación, los agentes osteoinductores generalmente se colocan en un recipiente que tiene un orificio de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de disolución intravenosa o vial que tiene un tapón que puede perforarse mediante una aguja para inyección hipodérmica. En una realización, los agentes osteoinductores y las formulaciones osteoinductoras preparadas se guardan en recipientes separados, por ejemplo, ampollas o viales sellados, como disolución acuosa o como formulación liofilizada para su reconstitución. Como ejemplo de una formulación liofilizada, se llenan viales de 10 ml con 5 ml de disolución acuosa de agente osteoinductor al 1% (p/v) esterilizada por filtración, y se liofiliza la mezcla resultante. El agente osteoinductor se prepara mediante la reconstitución del agente liofilizado antes de la administración en una disolución apropiada, se mezcla con las formulaciones osteoinductoras preparadas y se administra a la superficie de la envuelta polimérica o entre capas de polímero de una envuelta polimérica multicapa antes de o de manera concurrente con su implantación en un paciente. La aplicación puede lograrse mediante la inmersión de la envuelta polimérica en formulaciones osteoinductoras, pulverizando las formulaciones osteoinductoras sobre la superficie de la envuelta polimérica, o mediante cualquier otro medio de aplicación.

Tal como reconocerá un experto en la técnica, las concentraciones de agente osteoinductor pueden ser variables basándose en la duración o grado de osteoinducción deseados. De manera similar, un experto en la técnica entenderá que la duración de la liberación sostenida puede modificarse mediante la manipulación de las composiciones que comprenden la formulación de liberación sostenida, tal como por ejemplo, modificando el porcentaje de polímeros bioestables que se encuentran dentro de un polímero de liberación sostenida.

Un método para proporcionar composiciones líquidas que son útiles para formar hojas poliméricas para la administración de agentes osteoinductores *in vivo* es conjugar el agente activo con un polímero biocompatible insoluble en agua y disolver el conjugado de polímero-agente activo resultante en un disolvente biocompatible para formar un sistema de polímero líquido similar al descrito en las patentes estadounidenses números 4.938.763, 5.278.201 y 5.278.202. Los polímeros biocompatibles insolubles en agua pueden ser los descritos en las patentes anteriores o copolímeros relacionados. Además, el sistema de polímero líquido también puede incluir un polímero biocompatible insoluble en agua que no está conjugado al agente activo. En una realización de la invención, estas composiciones líquidas pueden introducirse en el cuerpo de un sujeto en forma líquida. Entonces se solidifica la composición líquida o se coagula *in situ* para formar un implante de liberación controlada en el que el agente osteoinductor está conjugado al polímero de matriz sólida.

Las formulaciones osteoinductoras de la invención comprenden además opcionalmente composiciones de matriz ósea desmineralizada (a continuación en el presente documento composiciones de "DBM"), aspirado de médula ósea, concentrado de médula ósea o combinaciones o permutaciones de cualquiera de los mismos. Se conocen bien métodos para producir DBM en la técnica, y puede obtenerse DBM siguiendo las enseñanzas de O'Leary *et al.* (patente estadounidense número 5.073.373) o mediante la obtención de formulaciones de DBM disponibles comercialmente tales como, por ejemplo, AlloGro[®] disponible de proveedores tales como AlloSource[®] (Centennial, CO). Se conocen

bien en la técnica métodos de obtención de aspirados de médula ósea así como dispositivos que facilitan la extracción de aspirado de médula ósea y se describen, por ejemplo, por Turkel *et al.* en la patente estadounidense número 5.257.632.

5 Las formulaciones osteoinductoras de la invención comprenden además opcionalmente antibióticos que se administran con el agente osteoinductor. Tal como trataron Vehmeyer *et al.*, existe la posibilidad de que se produzca contaminación bacteriana, por ejemplo, debido a la introducción de tejido de aloinjerto contaminado procedente de donantes vivos. Vehmeyer, SB, *et al.*, Acta Orthop Scand., 73(2): 165-169 (2002). Los antibióticos de la invención también se administran conjuntamente con las formulaciones osteoinductoras para prevenir la infección por patógenos
10 estrictos u oportunistas que se introducen en el paciente durante la cirugía de implantes.

Los antibióticos útiles con las formulaciones osteoinductoras de la invención incluyen, pero no se limitan a, amoxicilina, beta-lactamasas, aminoglicósidos, beta-lactama (glicopéptido), clindamicina, cloranfenicol, cefalosporinas, ciprofloxacino, eritromicina, fluoroquinolonas, macrólidos, metronidazol, penicilinas, quinolonas, rapamicina, rifampicina, estreptomycin, sulfonamida, tetraciclinas, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina. Además, un experto en la técnica de la cirugía de implantes o los directores médicos de los emplazamientos en los que puede producirse una cirugía de implantes pueden preferir la introducción de uno o más de los antibióticos citados anteriormente para tener en cuenta infecciones hospitalarias u otros factores específicos del emplazamiento en el que se lleva a cabo la cirugía. Por consiguiente, la invención contempla además que pueden incluirse uno o más de los
20 antibióticos descritos en el presente documento, y cualquier combinación de uno o más de los mismos antibióticos, en las formulaciones osteoinductoras de la invención.

Las formulaciones osteoinductoras de la invención comprenden además opcionalmente agentes inmunosupresores, particularmente en circunstancias en las que se administran composiciones de aloinjerto al paciente. Los agentes inmunosupresores adecuados que pueden administrarse en combinación con las formulaciones osteoinductoras de la invención incluyen, pero no se limitan a, esteroides, ciclosporina, análogos de ciclosporina, ciclofosfamida, metilprednisona, prednisona, azatioprina, FK-506, 15-desoxiespergualina y otros agentes inmunosupresores que actúan suprimiendo la función de las células T que responden. Otros agentes inmunosupresores que pueden administrarse en combinación con las formulaciones osteoinductoras de la invención incluyen, pero no se limitan a, prednisolona, metotrexato, talidomida, metoxsalen, rapamicina, leflunomida, mizoribina (BredininTM), brequinar, desoxiespergualina y azaspirano (SKF 105685), Orthoclone OKTTM 3 (muromonab-CD3). SandimmuneTM, NeoralTM, SangdyaTM (ciclosporina), PrografTM (FK506, tacrolimus), CellceptTM (micofenolato mofetilo, del que el metabolito activo es el ácido micofenólico), ImuranTM (azatioprina), glucocorticosteroides, esteroides corticoadrenales tales como DeltasoneTM (prednisona) e HydreltrasolTM (prednisolona), FolexTM y MexateTM (metotrexato), Oxsoralen-UltraTM (metoxsalen) y
35 RapamuenTM (sirolimus).

Las formulaciones osteoinductoras de la invención pueden comprender además opcionalmente un vehículo portador tal como agua, solución salina, disolución de Ringer, portadores a base de fosfato de calcio o disolución de dextrosa. También son útiles en el presente documento vehículos no acuosos tales como aceites fijos y oleato de etilo, así como liposomas.
40

En una realización de la invención, se usa colágeno como portador o como base de una envuelta polimérica para la administración de formulaciones osteoinductoras. En otra realización de la invención, se utiliza colágeno en combinación con glicosaminoglicano portador para las formulaciones osteoinductoras, tal como se describe en la patente estadounidense número 5.922.356. El contenido en glicosaminoglicano en la formulación es preferiblemente inferior al 40% en peso de la formulación, más preferiblemente del 1-10%. El colágeno es preferiblemente el 20-95% en peso de la formulación, más preferiblemente el 40-60% (p/p).
45

Puede usarse cualquier colágeno como portador para las formulaciones osteoinductoras. Los ejemplos de colágeno adecuado para usarse como portador incluyen, pero no se limitan a, colágeno humano tipo I, colágeno humano tipo II, colágeno humano tipo III, colágeno humano tipo IV, colágeno humano tipo V, colágeno humano tipo VI, colágeno humano tipo VII, colágeno humano tipo VIII, colágeno humano tipo IX, colágeno humano tipo X, colágeno humano tipo XI, colágeno humano tipo XII, colágeno humano tipo XIII, colágeno humano tipo XIV, colágeno humano tipo XV, colágeno humano tipo XVI, colágeno humano tipo XVII, colágeno humano tipo XVIII, colágeno humano tipo XIX, colágeno humano tipo XXI, colágeno humano tipo XXII, colágeno humano tipo XXIII, colágeno humano tipo XXIV, colágeno humano tipo XXV, colágeno humano tipo XXVI, colágeno humano tipo XXVII y colágeno humano tipo XXVIII, y combinaciones de los mismos. Los portadores de colágeno útiles con la invención comprenden además, o alternativamente consisten en, hetero y homotrímeros de cualquiera de los tipos de colágeno citados anteriormente. En una realización preferida de la invención, los portadores de colágeno comprenden, o alternativamente consisten en, hetero u homotrímeros de colágeno humano tipo I, colágeno humano tipo II y colágeno humano tipo III, o combinaciones de los mismos.
50
55
60

El colágeno citado anteriormente se incorpora sustancialmente como envuelta polimérica. Por ejemplo, el colágeno generado como envuelta polimérica incorpora formulaciones osteoinductoras que incorporan uno o más agentes osteoinductores. La envuelta de colágeno que comprende al menos un agente osteoinductor se introduce en el paciente como una envuelta que cubre sustancialmente el dispositivo ortopédico en el momento de la implantación. Tras la implantación, la envuelta de colágeno libera las formulaciones osteoinductoras que comprenden agentes osteoinductores. Los ejemplos de envueltas de colágeno útiles incluyen, pero no se limitan a, hojas de colágeno y hojas de colágeno
65

reconstituídas derivadas de fuentes bovinas. En otra realización de la invención, las envueltas de colágeno se cubren mediante una o más capas de polímero biodegradable, formando de este modo una hoja polimérica multicapa variante.

El colágeno utilizado como portador en una envuelta polimérica puede ser humano o no humano, así como recombinante o no recombinante. En una realización preferida de la invención, el colágeno utilizado como portador es colágeno recombinante. Se conocen en la técnica métodos de preparación de colágeno recombinante, por ejemplo, usando métodos recombinantes tales como los métodos descritos en la patente estadounidense número 5.895.833 (producción transgénica), J. Myllyharju, *et al.*, *Biotechnology of Extracellular Matrix*, 353-357 (2000) (producción de tipos I-III humanos recombinantes en *Pichia pastoris*), Wong Po Foo, C, *et al.*, *Adv. Drug Del. Rev.*, 54:1131-1143 (2002), o por Toman, P.D., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 275(30):23303-23309 (2001). Alternativamente, se obtienen tipos de colágeno humano recombinante a partir de fuentes disponibles comercialmente, tales como por ejemplo, los proporcionados por FibroGen (San Francisco, California).

Las formulaciones osteoinductoras de la invención incluyen además opcionalmente sustancias que potencian la isotonicidad y estabilidad química. Tales materiales son no tóxicos para los pacientes a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, succinato, ácido acético y otros ácidos orgánicos o sus sales; antioxidantes tales como ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (inferior a aproximadamente diez residuos), por ejemplo, poliarginina o tripéptidos; proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; aminoácidos, tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina; monosacáridos, disacáridos, y otros hidratos de carbono incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como polisorbato, poloxámeros o PEG.

Las formulaciones osteoinductoras de la invención comprenden además agentes osteoinductores aislados. Los agentes osteoinductores aislados de la invención promueven el crecimiento de hueso endógeno, o ayudan en la prevención de la resorción del tejido óseo circundante al implante por los osteoclastos. Los agentes osteoinductores aislados de la invención están disponibles como polipéptidos o polinucleótidos. Los agentes osteoinductores aislados de la invención comprenden proteínas de longitud completa y fragmentos de las mismas, así como variantes de polipéptido o mutantes de los agentes osteoinductores aislados proporcionados en el presente documento.

En otra realización de la invención, los polipéptidos de agente osteoinductor están disponibles como heterodímeros u homodímeros, así como multímeros o combinaciones de los mismos.

Las proteínas expresadas de manera recombinante pueden estar en formas nativas, análogos truncados, muteínas, proteínas de fusión y otras formas construidas que pueden inducir la formación de hueso, cartílago u otros tipos de tejido, tal como se demuestra mediante bioensayos *in vitro* y *ex vivo* y la implantación *in vivo* en mamíferos, incluyendo seres humanos.

La invención contempla además el uso de polinucleótidos y polipéptidos que tienen una homología de al menos el 95%, más preferiblemente del 97%, e incluso más preferiblemente una homología del 99% con los polinucleótidos y polipéptidos de agente osteoinductor aislados proporcionados en el presente documento. Las formulaciones osteoinductoras típicas comprenden agente osteoinductor aislado a concentraciones de desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta 100 mg/ml, preferiblemente de 1-10 mg/ml, a un pH de aproximadamente 3 a 8.

En una realización de la invención, los agentes osteoinductores aislados incluyen uno o más polinucleótidos o polipéptidos de los miembros de la familia de las proteínas morfogenéticas óseas ("BMP"). Las BMP son una clase de proteínas que se cree que tienen actividades osteoinductoras o de estimulación del crecimiento sobre el tejido óseo endógeno. Los miembros conocidos de la familia de las BMP incluyen, pero no se limitan a, BMP-1, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-15, BMP-16, BMP-17 y BMP-18.

Las BMP útiles como agentes osteoinductores aislados incluyen, pero no se limitan a, las siguientes BMP:

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-1 correspondientes a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-1 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-2 correspondientes a SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-2 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-3 correspondientes a SEQ ID NO:7 y SEQ ID NO:8, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-3 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-4 correspondientes a SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO:10, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-4 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-5 correspondientes a SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-5 que codifican para los mismos;

ES 2 336 930 T3

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-6 correspondientes a SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 y SEQ ID NO:18, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-6 que codifican para los mismos;

5 polinucleótidos y polipéptidos de BMP-7 correspondientes a SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:22, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-7 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-8 correspondientes a SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 y SEQ ID NO:26, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-8 que codifican para los mismos;

10 polinucleótidos y polipéptidos de BMP-9 correspondientes a SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO:28, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-9 que codifican para los mismos;

15 polinucleótidos y polipéptidos de BMP-10 correspondientes a SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 y SEQ ID NO:32, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-10 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-11 correspondientes a SEQ ID NO:33 y SEQ ID NO:34, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-11 que codifican para los mismos;

20 polinucleótidos y polipéptidos de BMP-12 correspondientes a SEQ ID NO:35 y SEQ ID NO:36, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-12 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-13 correspondientes a SEQ ID NO:37 y SEQ ID NO:38, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-13 que codifican para los mismos;

25 polinucleótidos y polipéptidos de BMP-15 correspondientes a SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41 y SEQ ID NO:42, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-15 que codifican para los mismos;

30 polinucleótidos y polipéptidos de BMP-16 correspondientes a SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45 y SEQ ID NO:46, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-16 que codifican para los mismos;

polinucleótidos y polipéptidos de BMP-17 correspondientes a SEQ ID NO:47 y SEQ ID NO:48, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-17 que codifican para los mismos; y

35 polinucleótidos y polipéptidos de BMP-18 correspondientes a SEQ ID NO:49 y SEQ ID NO:50, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de BMP-18 que codifican para los mismos.

Las BMP utilizadas como agentes osteoinductores de la invención comprenden, o alternatively consisten en, una o más de BMP-1; BMP-2; BMP-3; BMP-4; BMP-5; BMP-6; BMP-7; BMP-8; BMP-9; BMP-10; BMP-11; BMP-12; BMP-13; BMP-15; BMP-16; BMP-17; y BMP-18; así como cualquier combinación de una o más de estas BMP, incluyendo BMP de longitud completa o fragmentos de las mismas, o combinaciones de los mismos, o bien como polipéptidos o bien como polinucleótidos que codifican para dichos fragmentos de polipéptido de todas las BMP citadas. Los agentes osteoinductores de BMP aislados pueden administrarse como polinucleótidos, polipéptidos o combinaciones de ambos.

45 En una realización particularmente preferida de la invención, los agentes osteoinductores aislados comprenden, o alternatively consisten en, polinucleótidos o polipéptidos de BMP-2 o fragmentos maduros de los mismos.

En otra realización de la invención, los agentes osteoinductores aislados incluyen inhibidores de la osteoclastogénesis para inhibir la resorción ósea del tejido óseo circundante al sitio de implantación del implante por los osteoclastos.

50 Los inhibidores de osteoclastos y de la osteoclastogénesis incluyen, pero no se limitan a, polinucleótidos y polipéptidos de la osteoprotegerina correspondientes a SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53 y SEQ ID NO:54, así como polipéptidos y polinucleótidos maduros de la osteoprotegerina que codifican para los mismos. La osteoprotegerina es un miembro de la superfamilia de receptores de TNF y es un receptor señuelo secretado por osteoblastos que funciona como regulador negativo de la resorción ósea. Esta proteína se une específicamente a su ligando, el ligando de osteoprotegerina (TNFSF11/OPGL), siendo ambos reguladores extracelulares clave del desarrollo de los osteoclastos.

60 Los inhibidores de la osteoclastogénesis incluyen además, pero no se limitan a, compuestos químicos tales como bisfosfonato, inhibidores de la 5-lipoxigenasa tales como los descritos en las patentes estadounidenses números 5.534.524 y 6.455.541, compuestos heterocíclicos tales como los descritos en la patente estadounidense número 5.658.935, compuestos de derivado de 2,4-dioximidazolidina e imidazolidina tales como los descritos en las patentes estadounidenses números 5.397.796 y 5.554.594, derivados de sulfonamida tales como los descritos en la patente estadounidense número 6.313.119 y compuestos de acilguanidina tales como los descritos en la patente estadounidense número 6.492.356.

En otra realización de la invención, los agentes osteoinductores aislados incluyen uno o más polinucleótidos o polipéptidos de los miembros de la familia de factores de crecimiento de tejido conjuntivo ("CTGF"). Los CTGF son

ES 2 336 930 T3

una clase de proteínas que se cree que tienen actividades de estimulación del crecimiento sobre tejidos conjuntivos. Los miembros conocidos de la familia de CTGF incluyen, pero no se limitan a, CTGF-1, CTGF-2, y CTGF-4.

Los CTGF útiles como agentes osteoinductores aislados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes CTGF:

polinucleótidos y polipéptidos de CTGF-1 correspondientes a SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57 y SEQ ID NO:58, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de CTGF-1 que codifican para los mismos.

polinucleótidos y polipéptidos de CTGF-2 correspondientes a SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de CTGF-2 que codifican para los mismos.

polinucleótidos y polipéptidos de CTGF-4 correspondientes a SEQ ID NO:61 y SEQ ID NO:62, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de CTGF-4 que codifican para los mismos.

En otra realización de la invención, los agentes osteoinductores aislados incluyen uno o más polinucleótidos o polipéptidos de los miembros de la familia de factores de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"). Los VEGF son una clase de proteínas que se cree que tienen actividades de estimulación del crecimiento sobre tejidos vasculares. Los miembros conocidos de la familia de VEGF incluyen, pero no se limitan a, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E.

Los VEGF útiles como agentes osteoinductores aislados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes VEGF:

polinucleótidos y polipéptidos de VEGF-A correspondientes a SEQ ID NO:63 y SEQ ID NO:64, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de VEGF-A que codifican para los mismos.

Polinucleótidos y polipéptidos de VEGF-B correspondientes a SEQ ID NO:65 y SEQ ID NO: 66, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de VEGF-B que codifican para los mismos.

Polinucleótidos y polipéptidos de VEGF-C correspondientes a SEQ ID NO:67 y SEQ ID NO:68, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de VEGF-C que codifican para los mismos.

Polinucleótidos y polipéptidos de VEGF-D correspondientes a SEQ ID NO:69 y SEQ ID NO:70, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de VEGF-D que codifican para los mismos.

Polinucleótidos y polipéptidos de VEGF-E correspondientes a SEQ ID NO:71 y SEQ ID NO:72, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de VEGF-E que codifican para los mismos.

En otra realización de la invención, los agentes osteoinductores aislados incluyen uno o más polinucleótidos o polipéptidos de genes de factores de crecimiento transformante beta ("TGF- β "). Los TGF- β son una clase de proteínas que se cree que tienen actividades de estimulación del crecimiento sobre una variedad de tejidos, incluyendo tejidos conjuntivos. Los miembros conocidos de la familia de TGF- β incluyen, pero no se limitan a, TGF- β -1, TGF- β -2 y TGF- β -3.

Los TGF- β útiles como agentes osteoinductores aislados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes TGF- β :

polinucleótidos y polipéptidos de TGF- β -1 correspondientes a SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:75 y SEQ ID NO:76, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de TGF- β -1 que codifican para los mismos.

Polinucleótidos y polipéptidos de TGF- β -2 correspondientes a SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:79 y SEQ ID NO:80, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de TGF- β -2 que codifican para los mismos.

Polinucleótidos y polipéptidos de TGF- β -3 correspondientes a SEQ ID NO:81 y SEQ ID NO: 82, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de TGF- β -3 que codifican para los mismos.

En otra realización de la invención, los agentes osteoinductores aislados incluyen polinucleótidos y polipéptidos que promueven la adhesión al hueso, tales como polinucleótidos y polipéptidos de la periostina que se cree que funcionan como moléculas de adhesión en la formación de hueso.

Los promotores de la adhesión al hueso incluyen, pero no se limitan a, polinucleótidos y polipéptidos de la periostina correspondientes a SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 84, así como polinucleótidos y polipéptidos maduros de la periostina que codifican para los mismos.

En otra realización de la invención, los agentes osteoinductores aislados incluyen uno o más miembros de uno cualquiera de proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF), factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), osteoprotegerina o cualquiera de los otros inhibidores de la osteoclastogénesis, periostina y factores de crecimiento transformante beta (TGF- β), y cualquier combinación de estos agentes osteoinductores.

Los polímeros utilizados para producir envueltas poliméricas incluyen cualquier polímero que pueda formar una película biológicamente aceptable y biodegradable. Las envueltas poliméricas de la invención comprenden capas de polímero biodegradable, en la que las capas de polímero biodegradable contienen opcionalmente formulaciones osteoinductoras dentro de las capas de polímero. En una realización de la invención, las envueltas poliméricas multicapa se producen sintetizando al menos dos capas de polímero individuales que comprenden uno o más agentes osteoinductores como componente de las formulaciones osteoinductoras. Las al menos dos capas de polímero individuales se combinan entonces, por ejemplo, poniendo una de las capas de polímero sobre la una o más de las otras capas para producir una envuelta polimérica multicapa. Opcionalmente, se usan cementos biodegradables u otros adhesivos biocompatibles en pequeñas cantidades como adhesivos entre las al menos dos capas de polímero individuales.

En otra realización de la invención, las formulaciones osteoinductoras se aplican a la superficie de las capas de polímero biodegradable antes de la adición de la siguiente capa de polímero a la envuelta polimérica multicapa. En esta realización, las formulaciones osteoinductoras están contenidas como una capa líquida entre las al menos dos capas de polímero individuales de la envuelta polimérica. Con la degradación de la una o más capas de polímero, se liberan las formulaciones osteoinductoras desde la envuelta polimérica y están disponibles en forma bioactiva.

La envuelta polimérica también puede generarse produciendo las capas de polímero en forma líquida (prepolímeros) y mezclando las formulaciones osteoinductoras, aplicando los líquidos de prepolímeros a un molde preformado, y curando o fijando los prepolímeros líquidos para generar una envuelta polimérica preformada que se ajusta a las dimensiones exteriores de un dispositivo ortopédico. En esta realización, la envuelta polimérica preformada se coloca alrededor de las dimensiones exteriores del dispositivo ortopédico antes de o de manera concurrente con su implantación en un paciente.

En una realización alternativa de esta invención, se genera una envuelta polimérica multicapa preformada produciendo cada una de las capas de polímero biodegradable individuales como capas preformadas diseñadas para colocarse alrededor de las dimensiones exteriores del dispositivo ortopédico antes de su implantación en un paciente. En esta realización alternativa, se aplican las formulaciones osteoinductoras como formulaciones líquidas entre las capas de polímero preformadas individuales. Se liberan las formulaciones osteoinductoras en forma bioactiva desde la envuelta polimérica multicapa basándose en las velocidades de degradación de las capas exteriores de polímero biodegradable individuales de la envuelta polimérica multicapa *in vivo*.

La presente invención también se refiere a vectores que contienen los polinucleótidos osteoinductores de la presente invención, a células huésped y a la producción de polipéptidos osteoinductores mediante técnicas recombinantes. El vector puede ser, por ejemplo, un vector de fago, plásmido, viral o retroviral. Los vectores retrovirales pueden ser competentes en la replicación o defectuosos en la replicación. En este último caso, generalmente sólo se producirá la propagación viral en células huésped de complementación.

Los polinucleótidos pueden unirse a un vector que contiene un marcador seleccionable para la propagación en un huésped. Generalmente, se introduce un vector de plásmido en un precipitado, tal como un precipitado con fosfato de calcio, o en un complejo con un lípido cargado. Si el vector es un virus, puede empaquetarse *in vitro* usando una línea celular de empaquetamiento apropiada y luego transducirse en células huésped. Los vectores útiles incluyen, pero no se limitan a, vectores de plásmidos, bacteriófago, células de insectos y animales, retrovirus, cósmidos, y otros virus mono y bicatenarios.

El inserto de polinucleótido debe estar operativamente unido a un promotor apropiado, tal como el promotor PL del fago lambda, los promotores lac, trp, phoA y tac de *E. coli*, los promotores de expresión temprana y tardía de SV40 y promotores de LTR retrovirales, por nombrar algunos. El experto conocerá otros promotores adecuados. Los constructos de expresión contendrán además sitios para la iniciación, terminación de la transcripción; una secuencia de origen de replicación y, en la región transcrita, un sitio de unión al ribosoma para la traducción. La parte codificante de los transcritos expresados por los constructos incluirá preferiblemente un codón de iniciación de la traducción al comienzo y un codón de terminación (UAA, UGA o UAG) situado apropiadamente al final del polipéptido que va a traducirse.

El constructo de expresión puede contener además secuencias tales como secuencias potenciadoras, secuencias eficaces de procesamiento de ARN tales como señales de corte y empalme y de poliadenilación, secuencias que potencian la eficacia de la traducción y secuencias que potencian la secreción de proteínas.

Se conocen bien en la técnica sistemas de expresión y métodos de producción de agentes osteoinductores, tales como proteínas recombinantes o fragmentos de proteína. Por ejemplo, se conocen bien en la técnica métodos de producción de proteínas recombinantes o fragmentos de las mismas usando sistemas de expresión bacterianos, de insectos o mamíferos. (Véanse, por ejemplo, Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA, B. R. Glick y J. Pasternak, y M. M. Bendig, Genetic Engineering, 7, págs. 91-127 (1988), para una exposición de la producción de proteínas recombinantes).

Los vectores de expresión incluirán preferiblemente al menos un marcador seleccionable. Tales marcadores incluyen dihidrofolato reductasa, G418 o neomicina.

REIVINDICACIONES

1. Envuelta polimérica multicapa diseñada para cubrir un dispositivo ortopédico, comprendiendo la envuelta polimérica multicapa al menos dos hojas de polímero biodegradable, en la que las al menos dos hojas de polímero biodegradable están asociadas entre sí, y en la que la envuelta polimérica multicapa comprende además al menos una formulación osteoinductora; en la que la al menos una formulación osteoinductora o bien está contenida dentro de al menos una de las hojas de polímero biodegradable o bien está contenida entre al menos dos de las hojas de polímero biodegradable.

2. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1, en la que la formulación osteoinductora comprende además uno o más agentes osteoinductores.

3. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores comprenden polinucleótidos o polipéptidos de BMP-2 o fragmentos maduros de los mismos.

4. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 4, en la que el uno o más agentes osteoinductores se seleccionan del grupo que consiste en BMP-1, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-15, BMP-16, BMP-17, BMP-18 y cualquier combinación de las mismas, incluyendo BMP de longitud completa o fragmentos de las mismas, y combinaciones de los mismos, o bien como polipéptidos o bien como polinucleótidos que codifican para dichos fragmentos de polipéptido de todas de dichas BMP.

5. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se seleccionan del grupo que consiste en CTGF-1, CTGF-2, CTGF-3, CTGF-4 y cualquier combinación de los mismos.

6. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se seleccionan del grupo que consiste en VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y cualquier combinación de los mismos.

7. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se seleccionan de inhibidores de la osteoclastogénesis.

8. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores son polinucleótidos o polipéptidos de la osteoprotegerina.

9. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se seleccionan del grupo que consiste en TGF- β -1, TGF- β -2, TGF- β -3 y cualquier combinación de los mismos.

10. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se seleccionan de polinucleótidos y polipéptidos que promueven la adhesión al hueso.

11. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se seleccionan del grupo que consiste en una o más BMP, uno o más VEGF, uno o más CTGF, osteoprotegerina u otros inhibidores de la osteoclastogénesis, periostina, uno o más TGF- β y cualquier combinación de los mismos.

12. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se proporcionan como polinucleótidos terapéuticos.

13. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes osteoinductores se proporcionan como polipéptidos terapéuticos.

14. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 13, en la que los polipéptidos terapéuticos se administran como polipéptidos maduros.

15. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1, en la que la formulación osteoinductora comprende una formulación de liberación sostenida.

16. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 2, en la que la formulación osteoinductora comprende además uno o más componentes seleccionados de uno o más antibióticos; uno o más portadores; matriz ósea desmineralizada; aspirado de médula ósea; concentrado de médula ósea; uno o más inmunosupresores; uno o más agentes que potencian la isotonicidad y estabilidad química; y cualquier combinación de uno o más, incluyendo todos, de dichos componentes.

17. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 16, en la que el portador es colágeno.

18. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 16, en la que el portador es colágeno en combinación con glicosaminoglicano.

ES 2 336 930 T3

19. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 17, en la que el colágeno es colágeno producido de manera recombinante.

5 20. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1, en la que la envuelta se aplica a un dispositivo ortopédico antes de, o de manera concurrente con, la implantación del dispositivo.

21. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1, en la que la envuelta se proporciona como una composición preformada que cubre las dimensiones exteriores de un dispositivo ortopédico.

10 22. Dispositivo ortopédico cubierto con la envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1.

23. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1, en la que las al menos dos hojas de polímero biodegradable comprenden, cada una, al menos una formulación osteoinductora que comprende al menos un agente osteoinductor.

15 24. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 23, en la que las al menos dos hojas de polímero biodegradable comprenden al menos un/unos agente(s) osteoinductor(es) diferente(s) dentro de la formulación osteoinductora.

20 25. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 23, en la que las al menos dos hojas de polímero biodegradable comprenden al menos un/unos agente(s) osteoinductor(es) a una concentración diferente dentro de la formulación osteoinductora.

25 26. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1, en la que las capas se formulan para que tengan diferentes características de degradación.

27. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 26, en la que se aumenta la resistencia a la biodegradación del polímero introduciendo o aumentando el porcentaje de polímeros bioestables contenidos dentro de las capas.

30 28. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 27, en la que los polímeros bioestables se seleccionan de siliconas, poliésteres, homopolímeros y copolímeros de vinilo, homopolímeros y copolímeros de acrilato, poliéteres y materiales celulósicos.

35 29. Envuelta polimérica multicapa según la reivindicación 1, en la que los polímeros de liberación sostenida biodegradables útiles en las al menos dos hojas de polímero biodegradable se seleccionan de polilactidas, poliglicolidas, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos, polialquilenoalatos, polialquilensuccinatos, poli(ácido málico), poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polihidroxixelulosa, quitina, quitosano, poli(ácido L-láctico), poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxibutirato-co-valerato) y copolímeros, terpolímeros o combinaciones o mezclas de los mismos.

45

50

55

60

65

Fig 1A

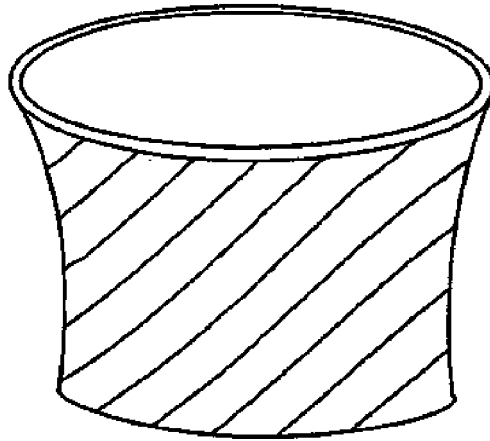


Fig 1B

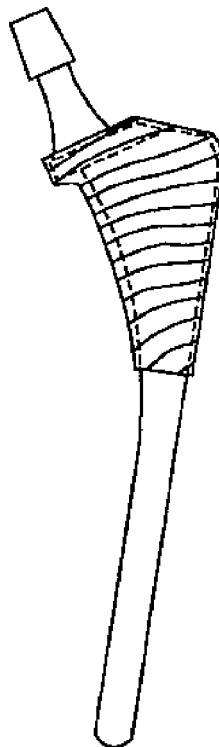


Fig 2A

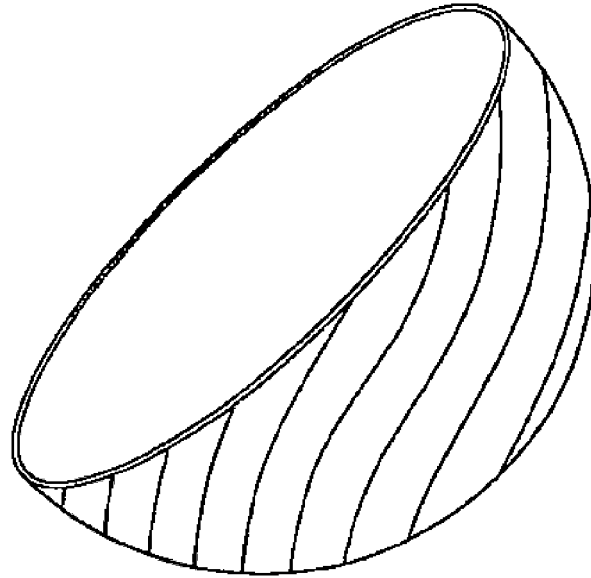
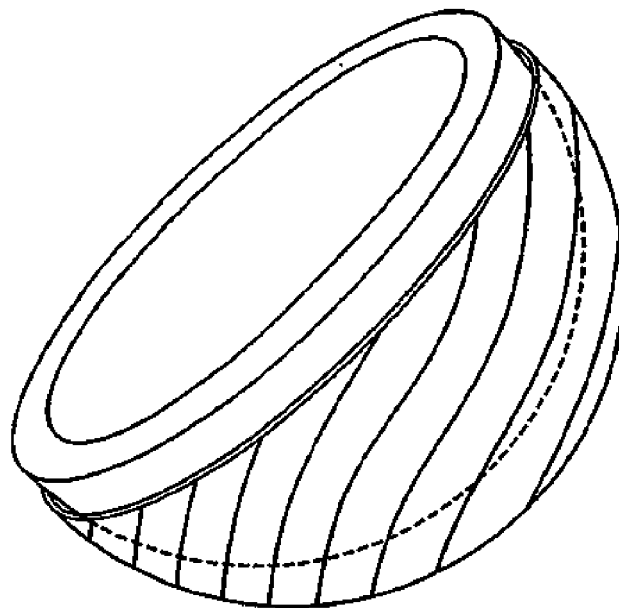


Fig 2B



ES 2 336 930 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Serbousek, Jon

5 <120> Envuelta polimérica para la administración *in vivo* de formulaciones osteoinductoras

<130> 64118.000083

10 <160> 84

<170> PatentIn versión 3.2

15 <210> 1

<211> 2487

<212> ADN

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

25	gcccgtttccc tcgcccgcgc ccgcccagca tgcccggcgt ggcccgcctg ccgctgctgc	60
	tcgggctgct gctgctcccg cgtcccggcc ggccgctgga cttggccgac tacacctatg	120
30	acctggcggg ggaggacgac toggagcccc tcaactacaa agacccctgc aaggcggctg	180
	ccctttcttgg ggacattgcc ctggacgaag aggacctgag ggccttccag gtacagcagg	240
	ctgtggatct cagacggcac acagctcgt agtcctccat caaagctgca gttccaggaa	300
35	acaattctac ccccagctgc cagagcacca acgggcagcc tcagagggga gcctgtggga	360
	gatggagagg tagatcccg agccggcggg cggcgacgtc ccgaccagag cgtgtgtggc	420
40	ccgatggggc catccccctt gtcattgggg gaaacttcac tggtagccag agggcagctc	480
	tcgggcaggc catgaggcac tgggagaagc acacctgtgt caccttctg gagcgactg	540
	acgaggacag ctatattgtg ttcacctatc gacctgagg gtgctgctcc tacgtgggtc	600
45	gcccgggggg gggcccccag gccatctcca toggcaagaa ctgtgacaag ttgggcattg	660
	tggtccacga gctggggccac gtcgtcggct tctggcacga acacactcgg ccagaccggg	720
50	accgccacgt ttccatcgtt cgtgagaaca tccagccagg gcaggagtat aacttctga	780
	agatggagcc tcaggagggt gagtcctcgg gggagaacta tgacttcgac agcatcatgc	840
	attacgctcg gaacacattc tccaggggca tcttcctgga taccattgtc cccaagtatg	900
55	aggtgaacgg ggtgaaacct cccattggcc aaaggacacg gctcagcaag ggggacattg	960
	cccaagcccg caagctttac aagtgccag cctgtggaga gacctgcaa gacagcacag	1020
60	gcaacttctc ctcccctgaa taccccaatg gctactctgc tcacatgcac tgcggtgtggc	1080

65

ES 2 336 930 T3

5 gcattctctgt cacacccggg gagaagatca tcctgaactt cactccctg gacctgtacc 1140
 gcagccgcct gtgctgttac gactatgttg aggtccgaga tggcttcttg aggaaggcgc 1200
 cctcccgagg ccgcttctgc ggggccaaac tcctgagcc tatctctcc actgacagcc 1260
 gcctctgggt tgaattccgc agcagcagca attgggttg aaagggcttc tttgcagtct 1320
 10 acgaagccat ctgcgggggt gatgtgaaaa aggactatgg ccacattcaa togcccaact 1380
 acccagacga ttaccggccc agcaaagtct gcattctggc gatccaggtg tctgagggct 1440
 tccacgtggg cctcacatc cagtcccttg agattgagcg ccacgacagc tgtgctacg 1500
 15 actatctgga ggtgcgcgac gggcacagtg agagcagcac cctcatcggg cgtactctg 1560
 gctatgagaa gcctgatgac atcaagagca cgtccagccg cctctggctc aagttcgtct 1620
 ctgacgggtc cattaacaaa gcgggctttg ccgtcaaact tttcaaagag gtggacgagt 1680
 gctctcgcc caaccgcggg ggctgtgagc agcgggtgct caacacccctg ggcagctaca 1740
 agtgcagctg tgaccccggg taagagctgg cccagacaa gcgcgcgtgt gaggctgctt 1800
 25 gtggcggatt cctcaccaag ctcaacggct ccattaccag cccgggctgg cccaaggagt 1860
 acccccccaa caagaactgc atctggcagc tgggtggccc caccagtac cgcattctcc 1920
 tgacgtttga cttctttgag acagagggca atgatgtgtg caagtacgac ttctggagg 1980
 tgcgagtggt actcacagct gactccaagc tgcatggcaa gttctgtggt tctgagaagc 2040
 ccgaggtcat cactcccgag tacaacaaca tgcgcggtga gttcaagtc gacaacaccg 2100
 35 tgtccaaaaa gggcttcaag gccacttct tctcagaaaa gaggccagct ctgcagcccc 2160
 ctcggggacg cccccaccag ctcaaattcc gagtgcagaa aagaaaccgg accccccagt 2220
 gaggcctgcc aggcctccc gacccttgt tactcaggaa cctcaccttg gaagggaatg 2280
 gatgggggtc tgggtgccc ccaaccccc acctccactc tgccattccg gccacctcc 2340
 ctctggccgg acagaactgg tctctctctc tccccactgt gcccgctccg ggaccgggga 2400
 45 ccttccccg tgccctacc cctcccatct tgatggtgtc tgtgacattt cctgttgtga 2460
 agtaaaagag ggaccctgc gtccctgc 2487

50

<210> 2
 <211> 730
 55 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 2

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

ES 2 336 930 T3

	210	215	220
5	His Thr Arg Pro Asp Arg Asp Arg His Val Ser Ile Val Arg Glu Asn 225 230 235 240		
10	Ile Gln Pro Gly Gln Glu Tyr Asn Phe Leu Lys Met Glu Pro Gln Glu 245 250 255		
15	Val Glu Ser Leu Gly Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ser Ile Met His Tyr 260 265 270		
20	Ala Arg Asn Thr Phe Ser Arg Gly Ile Phe Leu Asp Thr Ile Val Pro 275 280 285		
25	Lys Tyr Glu Val Asn Gly Val Lys Pro Pro Ile Gly Gln Arg Thr Arg 290 295 300		
30	Leu Ser Lys Gly Asp Ile Ala Gln Ala Arg Lys Leu Tyr Lys Cys Pro 305 310 315 320		
35	Ala Cys Gly Glu Thr Leu Gln Asp Ser Thr Gly Asn Phe Ser Ser Pro 325 330 335		
40	Glu Tyr Pro Asn Gly Tyr Ser Ala His Met His Cys Val Trp Arg Ile 340 345 350		
45	Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Ile Ile Leu Asn Phe Thr Ser Leu Asp 355 360 365		
50	Leu Tyr Arg Ser Arg Leu Cys Trp Tyr Asp Tyr Val Glu Val Arg Asp 370 375 380		
55	Gly Phe Trp Arg Lys Ala Pro Leu Arg Gly Arg Phe Cys Gly Ser Lys 385 390 395 400		
60	Leu Pro Glu Pro Ile Val Ser Thr Asp Ser Arg Leu Trp Val Glu Phe 405 410 415		
65	Arg Ser Ser Ser Asn Trp Val Gly Lys Gly Phe Phe Ala Val Tyr Glu 420 425 430		

ES 2 336 930 T3

	Ala	Ile	Cys	Gly	Gly	Asp	Val	Lys	Lys	Asp	Tyr	Gly	His	Ile	Gln	Ser	
			435					440					445				
5	Pro	Asn	Tyr	Pro	Asp	Asp	Tyr	Arg	Pro	Ser	Lys	Val	Cys	Ile	Trp	Arg	
			450				455					460					
10	Ile	Gln	Val	Ser	Glu	Gly	Phe	His	Val	Gly	Leu	Thr	Phe	Gln	Ser	Phe	
	465					470					475					480	
15	Glu	Ile	Glu	Arg	His	Asp	Ser	Cys	Ala	Tyr	Asp	Tyr	Leu	Glu	Val	Arg	
					485					490					495		
20	Asp	Gly	His	Ser	Glu	Ser	Ser	Thr	Leu	Ile	Gly	Arg	Tyr	Cys	Gly	Tyr	
				500					505					510			
25	Glu	Lys	Pro	Asp	Asp	Ile	Lys	Ser	Thr	Ser	Ser	Arg	Leu	Trp	Leu	Lys	
			515					520					525				
30	Phe	Val	Ser	Asp	Gly	Ser	Ile	Asn	Lys	Ala	Gly	Phe	Ala	Val	Asn	Phe	
	530						535					540					
35	Phe	Lys	Glu	Val	Asp	Glu	Cys	Ser	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Gly	Cys	Glu	
	545					550					555					560	
40	Gln	Arg	Cys	Leu	Asn	Thr	Leu	Gly	Ser	Tyr	Lys	Cys	Ser	Cys	Asp	Pro	
					565					570					575		
45	Gly	Tyr	Glu	Leu	Ala	Pro	Asp	Lys	Arg	Arg	Cys	Glu	Ala	Ala	Cys	Gly	
				580					585					590			
50	Gly	Phe	Leu	Thr	Lys	Leu	Asn	Gly	Ser	Ile	Thr	Ser	Pro	Gly	Trp	Pro	
			595					600					605				
55	Lys	Glu	Tyr	Pro	Pro	Asn	Lys	Asn	Cys	Ile	Trp	Gln	Leu	Val	Ala	Pro	
	610						615					620					
60	Thr	Gln	Tyr	Arg	Ile	Ser	Leu	Gln	Phe	Asp	Phe	Phe	Glu	Thr	Glu	Gly	
	625					630				635						640	
65	Asn	Asp	Val	Cys	Lys	Tyr	Asp	Phe	Val	Glu	Val	Arg	Ser	Gly	Leu	Thr	
					645					650					655		

ES 2 336 930 T3

Ala Asp Ser Lys Leu His Gly Lys Phe Cys Gly Ser Glu Lys Pro Glu
660 665 670

Val Ile Thr Ser Gln Tyr Asn Asn Met Arg Val Glu Phe Lys Ser Asp
675 680 685

Asn Thr Val Ser Lys Lys Gly Phe Lys Ala His Phe Phe Ser Glu Lys
690 695 700

Arg Pro Ala Leu Gln Pro Pro Arg Gly Arg Pro His Gln Leu Lys Phe
705 710 715 720

Arg Val Gln Lys Arg Asn Arg Thr Pro Gln
725 730

<210> 3

<211> 1821

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

tcccgaccag agogtgtgtg gccgatggg gtcacccct ttgtcattgg gggaaacttc	60
actggtagcc agagggcagt cttccggcag gccatgaggc actgggagaa gcacacctgt	120
gtcaccttcc tggagcgcac tgacgaggac agctatattg tgttcacctc tcgaccttgc	180
gggtgctgct cctacgtggg tcgccgcggc gggggccccc aggccatctc catcggcaag	240
aactgtgaca agttcggcat tgtgtgccac gagctgggcc acgtcgtcgg cttctggcac	300
gaacacactc ggccagaccg ggaccgccac gtttccatcg ttctgtgagaa catccagcca	360
gggcaggagt ataacttctt gaagatggag cctcaggagg tggagtccct gggggagacc	420
tatgacttgg acagcatcat gcattacgct cggaacacat tctccagggg catcttctctg	480
gataccattg tccccaagta tgaggtgaac ggggtgaaac ctcccattgg ccaaaggaca	540
cggtcagca agggggacat tgcccaagcc cgcaagcttt acaagtgcc agcctgtgga	600
gagacctgc aagacagcac aggcaacttc tctcccttg aatacccaa tggctactct	660
gtcacatgc actgogtgtg gcgcatctct gtcacaccg gggagaagat catcctgaac	720
ttcacgtccc tggacctgta ccgcagccgc ctgtgctggt acgactatgt ggaggtccga	780
gatggcttct ggaggaagge gccctccga ggcgccttct gcgggtccaa actccctgag	840

ES 2 336 930 T3

5 cctatcgtct ccactgacag ccgcctctgg gttgaattcc gcagcagcag caattgggtt 900
 ggaaagggtt tctttgcagt ctaogaagcc atctgcgggg gtgatgtgaa aaaggactat 960
 10 ggccacattc aatcgcccaa ctaccagac gattaccgga ccagcaaagt ctgcatctgg 1020
 cggatccagg tgtctgaggg cttocacgtg ggctccatc tocagtcctt tgagattgag 1080
 cgccacgaca gctgtgcta cgactatctg gaggtgcgag acgggcacag tgagagcage 1140
 accctcatcg ggcgtactg tggtatgag aagcctgatg acatcaagag caagtccagc 1200
 cgctctctggc tcaagttcgt ctctgacggg tccattaaca aagcgggctt tgcgctcaac 1260
 15 tttttcaaag aggtggacga gtgctctcgg cccaaccgag ggggctgtga gcagcgggtg 1320
 ctcaacaccc tgggcagcta caagtgcagc tgtgaccccg ggtacgagct ggccccagac 1380
 aagcgcgct gtgaggctgc ttgtggcgga ttctcacca agctcaacgg ctccatcacc 1440
 20 agccccgggt ggcccaagga gtaccccccc aacaagaact gcatctggca gctggtggcc 1500
 cccaccagct accgcctctc cctgcagttt gacttctttg agacagaggg caatgatgtg 1560
 25 tgcaagtacg acttcgtgga ggtgcgcagt ggactcacag ctgactccaa gctgcatggc 1620
 aagttctgtg gttctgagaa gcccgaggtc atcacctccc agtacaacaa catgcgcgtg 1680
 gagttcaagt ccgacaacac cgtgtccaaa aagggcttca aggccactt cttctcagaa 1740
 30 aagaggccag ctctgcagcc ccctcgggga cgcgccccc accgtcaaatt ccgagtgcag 1800
 aaaagaaacc ggacccccca g 1821

35

<210> 4

40 <211> 610

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 4

50 Ala Ala Thr Ser Arg Pro Glu Arg Val Trp Pro Asp Gly Val Ile Pro
 1 5 10 15

55 Phe Val Ile Gly Gly Asn Phe Thr Gly Ser Gln Arg Ala Val Phe Arg
 20 25 30

60 Gln Ala Met Arg His Trp Glu Lys His Thr Cys Val Thr Phe Leu Glu
 35 40 45

65 Arg Thr Asp Glu Asp Ser Tyr Ile Val Phe Thr Tyr Arg Pro Cys Gly

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

	Arg Gly Arg Phe Cys Gly Ser Lys Leu Pro Glu Pro Ile Val Ser Thr	
	275	280 285
5	Asp Ser Arg Leu Trp Val Glu Phe Arg Ser Ser Ser Asn Trp Val Gly	
	290	295 300
10	Lys Gly Phe Phe Ala Val Tyr Glu Ala Ile Cys Gly Gly Asp Val Lys	
	305	310 315 320
15	Lys Asp Tyr Gly His Ile Gln Ser Pro Asn Tyr Pro Asp Asp Tyr Arg	
		325 330 335
20	Pro Ser Lys Val Cys Ile Trp Arg Ile Gln Val Ser Glu Gly Phe His	
		340 345 350
25	Val Gly Leu Thr Phe Gln Ser Phe Glu Ile Glu Arg His Asp Ser Cys	
		355 360 365
30	Ala Tyr Asp Tyr Leu Glu Val Arg Asp Gly His Ser Glu Ser Ser Thr	
		370 375 380
35	Leu Ile Gly Arg Tyr Cys Gly Tyr Glu Lys Pro Asp Asp Ile Lys Ser	
		385 390 395 400
40	Thr Ser Ser Arg Leu Trp Leu Lys Phe Val Ser Asp Gly Ser Ile Asn	
		405 410 415
45	Lys Ala Gly Phe Ala Val Asn Phe Phe Lys Glu Val Asp Glu Cys Ser	
		420 425 430
50	Arg Pro Asn Arg Gly Gly Cys Glu Gln Arg Cys Leu Asn Thr Leu Gly	
		435 440 445
55	Ser Tyr Lys Cys Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Glu Leu Ala Pro Asp Lys	
		450 455 460
60	Arg Arg Cys Glu Ala Ala Cys Gly Gly Phe Leu Thr Lys Leu Asn Gly	
		465 470 475 480
65	Ser Ile Thr Ser Pro Gly Trp Pro Lys Glu Tyr Pro Pro Asn Lys Asn	
		485 490 495

ES 2 336 930 T3

Cys Ile Trp Gln Leu Val Ala Pro Thr Gln Tyr Arg Ile Ser Leu Gln
500 505 510

5 Phe Asp Phe Phe Glu Thr Glu Gly Asn Asp Val Cys Lys Tyr Asp Phe
515 520 525

10 Val Glu Val Arg Ser Gly Leu Thr Ala Asp Ser Lys Leu His Gly Lys
530 535 540

15 Phe Cys Gly Ser Glu Lys Pro Glu Val Ile Thr Ser Gln Tyr Asn Asn
545 550 555 560

20 Met Arg Val Glu Phe Lys Ser Asp Asn Thr Val Ser Lys Lys Gly Phe
565 570 575

25 Lys Ala His Phe Phe Ser Glu Lys Arg Pro Ala Leu Gln Pro Pro Arg
580 585 590

30 Gly Arg Pro His Gln Leu Lys Phe Arg Val Gln Lys Arg Asn Arg Thr
595 600 605

Pro Gln
610

35

<210> 5

<211> 1547

40 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 5

ggggacttct tgaacttgca gggagaataa cttgcgcacc ccactttgcg ccggtgcctt 60

50 tgccccagcg gagcctgctt cggcatctcc gagccccacc gccctccac tcctcgggct 120

tgcccgacac tgagacgctg ttcccagcgt gaaaagagag actgogcggc cggcaaccgg 180

55 gagaaggagg aggcaaagaa aaggaacgga cattcggtcc ttgcgccagg tcctttgacc 240

agagtttttc catgtggaag ctctttcaat ggaogtgtcc ccgctgctt cttagacgga 300

ctgcggtctc ctaaaggteg accatggtgg ccgggaccgg ctgtcttcta gcgttctgc 360

60 ttccccaggt cctcctgggc ggogcggctg gcctcgttcc ggagctgggc cgcaggaagt 420

tgcggcgggc gtctgcgggc cggccctcat ccagccctc tgaogaggtc ctgagcgaat 480

65

ES 2 336 930 T3

	tcgagttgcg gctgctcagc atgttcggcc tgaacacagag acccaccccc agcagggacg	540
	ccgtggtgcc ccctacatg ctagacctgt atgcagggca ctcagggtcag ccggggtcac	600
5	ccgccccaga ccaccggttg gagagggcag ccagccgagc caacactgtg cgcagcttcc	660
	accatgaaga atctttggaa gaactaccag aaacgagtgg gaaaacaacc cggagattct	720
10	tctttaattt aagttctatc ccacggagg agtttatcac ctcagcagag cttcaggttt	780
	tccgagaaca gatgcaagat gctttaggaa acaatagcag tttocatcac cgaattata	840
	tttatgaaat cataaaacct gcaacagcca actcgaaatt ccccgtgacc agacttttg	900
15	acaccagggtt ggtgaatcag aatgcaagca ggtgggaaaag ttttgatgtc acccccgctg	960
	tgatgcggtg gactgcacag ggacacgcca accatggatt cgtggtggaa gtggccact	1020
20	tggaggagaa acaagggtgtc tccaagagac atgttaggat aagcagggtct ttgcaccaag	1080
	atgaacacag ctggtcacag ataaggccat tgctagtaac ttttggccat gatggaaaag	1140
	ggcatcctct ccacaaaaga gaaaaacgtc aagccaaaca caaacagcgg aaacgcctta	1200
25	agtocagctg taagagacac cctttgtacg tggacttcag tgacgtggg tggaatgact	1260
	ggattgtggc tccccgggg tatcagcct tttactgcca cggagaatgc cctttctctc	1320
30	tygctgatca tctgaactcc actaatcatg ccattgttca gacgttggtc aactctgtta	1380
	actctaagat tcctaaggca tgctgtgtcc cgacagaact cagtgtctatc togatgctgt	1440
	accttgacga gaatgaaaag gttgtattaa agaactatca ggacatggtt gtggagggtt	1500
35	gtgggtgtcg ctagtacagc aaaattaaat acataaatat acatata	1547

40 <210> 6
 <211> 396
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 6

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

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Gly His Pro Leu His Lys Arg Glu Lys Arg Gln Ala Lys His Lys Gln
275 280 285

5

Arg Lys Arg Leu Lys Ser Ser Cys Lys Arg His Pro Leu Tyr Val Asp
290 295 300

10

Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr
305 310 315 320

15

His Ala Phe Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His
325 330 335

20

Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val
340 345 350

25

Asn Ser Lys Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala
355 360 365

30

Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu Asn Glu Lys Val Val Leu Lys Asn
370 375 380

35

Tyr Gln Asp Met Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg
385 390 395

<210> 7

<211> 1794

40

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

45

<400> 7

```

agatcttgaa aacaccoggy ccacacacgc cggacccac agctctttct cagcgttgga      60
gtggagacgg cgcacgcagc gccctgcgcg ggtgaggtcc gcgcagctgc tggggaagag      120
cccacctgtc aggttgctgt gggtcagcgc agcaagtggg gctggcctgt atctcctgtc      180
accgggcgcg gtcacgggct ccgtgcgcgc tcgccccagc tggtttgag ttcaaccctc      240
ggctccgcgc cgggtctcct gcgccttcgg agtgctccgc agcagcgcgc ggagccgacg      300
cgcgcgcggg gtacctagcc atggctgggg cgagcaggtc gctgtttctg tggctgggct      360
gcttctgcgt gagcctggcg cagggagaga gaccgaagcc acctttcccg gagctccgca      420
aagctgtgac aggtgacgcg acggcaggtg ctggcccgga ctccgagctg gagccgcaag      480

```

65

ES 2 336 930 T3

5 acaaggtctc tgaacacatg ctggggtctt atgacaggta cagcacggtc caggcggccc 540
 ggacacccgg ctccttgag ggaggctcgg agccttgccg cctcggctc ctggcggaag 600
 10 gcaacacggc tcgcagcttt cgggcggcag cagcagaac tcttgaaga aaaggactgt 660
 atatcttcaa tctgacatcg ctaaccaagt ctgaaaacat tttgtctgcc acactgtatt 720
 tctgtattgg agagctagga aacatcagcc tgagttgtcc agtgtctgga ggatgctccc 780
 15 atcatgctca gaggaaaac acctcagatt atctttctgc atggacccc aaattcagca 840
 gaaaccaag tcaactcctt ggccatctgt cagtggatat ggccaaatct catcgagata 900
 20 ttatgtcctg gctgtctaaa gatctcctc aattcttgag gaaggccaa gaaaaagaag 960
 agttctctat aggatttaac attacgtcca agggacgcca gctgccaaag aggaggttac 1020
 cttttccaga gccttatata ttggtatatg ccaatgatgc cgcattttct gagccagaaa 1080
 gtgtggtatc aagcttacag ggacacccga attttccac tggaaactgt cccaaatggg 1140
 atagccacat cagagctgcc ctttccattg agcggaggaa gaagcgtct actgggctct 1200
 25 tgctgcctct gcagaacaa gagcttctg gggcagaata ccagtataaa aaggatgagg 1260
 tgtgggagga gagaagcct tacaagaccc ttcaggctca ggccctgaa aagagtaaga 1320
 ataaaaagaa acagagaaag gggcctcctc ggaagagcca gaggtccaa ttgatgagc 1380
 30 agacccgaa aaaggcaagg agaaagcagt ggattgaacc tcggaattgc gccaggagat 1440
 acctcaaggt agactttgca gatattggtt ggagtgaatg gattatctcc cccaagtcct 1500
 35 ttgatgccta ttattgctct ggagcatgcc agttcccat gccaaagtct ttgaagccat 1560
 caaatcatgc taacctccag agtatagtga gagctgtggg ggtcgttctt gggattcctg 1620
 agccttgctg tgtaccagaa aagatgtcct cactcagtat ttattcttt gatgaaaata 1680
 40 agaatgtagt gcttaaagta taacctaaac tgacagtaga gtcttgccgt tgcagataac 1740
 ctggcaaaag actcatttga atgttaatt caatctctag agtcgaagg attc 1794

45

50 <210> 8
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 8

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

ES 2 336 930 T3

	225		230		235		240
5	Leu Val Tyr Ala	Asn Asp Ala Ala	Ile Ser Glu Pro	Glu Ser Val Val			
		245		250		255	
10	Ser Ser Leu Gln Gly	His Arg Asn Phe	Pro Thr Gly Thr	Val Pro Lys			
		260		265		270	
15	Trp Asp Ser His Ile	Arg Ala Ala Leu	Ser Ile Glu Arg	Arg Lys Lys			
		275		280		285	
20	Arg Ser Thr Gly Leu	Leu Leu Leu Pro	Leu Gln Asn Asn	Glu Leu Pro Gly			
		290		295		300	
25	Ala Glu Tyr Gln Tyr	Lys Lys Asp Glu	Val Trp Glu Glu	Arg Lys Pro			
	305		310		315		320
30	Tyr Lys Thr Leu Gln	Ala Gln Ala Pro	Glu Lys Ser Lys	Asn Lys Lys			
		325		330		335	
35	Lys Gln Arg Lys Gly	Pro His Arg Lys	Ser Gln Arg Leu	Gln Phe Asp			
		340		345		350	
40	Glu Gln Thr Leu Lys	Lys Ala Arg Arg	Lys Gln Trp Ile	Glu Pro Arg			
		355		360		365	
45	Asn Cys Ala Arg Arg	Tyr Leu Lys Val	Asp Phe Ala Asp	Ile Gly Trp			
		370		375		380	
50	Ser Glu Trp Ile Ile	Ser Pro Lys Ser	Phe Asp Ala Tyr	Tyr Cys Ser			
		385		390		395	400
55	Gly Ala Cys Gln Phe	Pro Met Pro Lys	Ser Leu Lys Pro	Ser Asn His			
		405		410		415	
60	Ala Thr Ile Gln Ser	Ile Val Arg Ala	Val Gly Val Val	Pro Gly Ile			
		420		425		430	
65	Pro Glu Pro Cys Cys	Val Pro Glu Lys	Met Ser Ser Leu	Ser Ile Leu			
		435		440		445	

ES 2 336 930 T3

Phe Phe Asp Glu Asn Lys Asn Val Val Leu Lys Val Tyr Pro Asn Met
450 455 460

Thr Val Glu Ser Cys Ala Cys Arg
465 470

<210> 9

<211> 1999

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

```

gagggagggg cggccgggga agaggaggag gaaggaaaaga aagaaagcga gggaggggaaa 60
gaggaggaag gaagatgcga gaaggcagag gaggagggag ggaggggaagg agcgcgggagc 120
cgggcccgga agctaggtga gtgtggcatc cgagctgagg gacgcgagcc tgagacggccg 180
ctgctgctcc ggctgagtat ctagcttgtc tccccgatgg gattcccgtc caagctatct 240
cgagcctgca gcgccacagt ccccgggcct cgcccagggt cactgcaacc gttcagaggt 300
ccccaggagc tgctgctggc gagccccgta ctgcagggac ctatggagcc attccgtagt 360
gccatccoga gcaacgcact gctgcagctt ccctgagcct ttccagcaag tttgttcaag 420
attggctgtc aagaatcatg gactgttatt atatgccttg tttctgtca agacaccatg 480
attcctggta accgaatgct gatggctggt ttattatgcc aagtcctgct aggaggcgcg 540
agccatgcta gtttgatacc tgagacgggg aagaaaaaag togccgagat tcaggggccac 600
gcgggaggag gccgctcagg gcagagccat gagctcctgc gggacttcga ggcgacactt 660
ctgcagatgt ttgggctgcg ccgcccggcg cagcctagca agagtgcctt cattccggac 720
tacatgcggg atctttaccg gcttcagctc ggggaggagg aggaagagca gatccacagc 780
actggtcttg agtatcctga gcgcccggcg agccgggcca acaccgtgag gagcttccac 840
caogaagaac atctggagaa catcccaggg accagtgaag actctgcttt tcgtttcctc 900
tttaacctca gcagcatccc tgagaacgag gcgatctcct ctgcagagct tcggctcttc 960
cgggagcagg tggaccaggg ccctgattgg gaaaggggct tccaccgtat aaacatttat 1020
gagggttatga agccccagc agaagtgggt cctggggcacc tcatcacagc actactggac 1080
acgagactgg tccaccacaa tgtgacacgg tgggaaactt ttgatgtgag ccctgcggtc 1140
cttcgctgga cccgggagaa gcagccaaac tatgggctag ccattgaggt gactcacctc 1200
catcagaactc ggacccaacca gggccagcat gtcaggatta gcgatcgtt acctcaaggg 1260

```

ES 2 336 930 T3

agtgggaatt gggccagct ccggcccctc ctggtcacct ttggccatga tggccggggo 1320
 catgccttga cccgacgccg gagggccaag cgtagcccta agcatcactc acagcggggc 1380
 5 aggaagaaga ataagaactg ccggcgccac tcgtcttatg tggacttcag cgatgtgggc 1440
 tggaaatgact ggattgtggc cccaccaggc taccaggcct tctactgcca tggggactgc 1500
 10 ccctttccac tggctgacca cctcaactca accaaccatg ccattgtgca gaccctggtc 1560
 aattctgtca attccagtat ccccaaagcc tgttgtgtgc ccactgaact gagtgccatc 1620
 tccatgctgt acctggatga gtatgataag gtgggtactga aaaattatca ggagatggta 1680
 15 gtagagggat gtgggtgccg ctgagatcag gcagtccttg aggatagaca gatatacaca 1740
 ccacacacac acaccacata caccacacac acacgttccc atccactcac ccacacacta 1800
 20 cacagactgc ttccttatag ctggactttt atttaaaaaa aaaaaaaaaa aaatggaaaa 1860
 aatccctaaa cattcacctt gacottattt atgactttac gtgcaaatgt tttgaccata 1920
 ttgatcatat attttgacaa aatatattta taactacgta ttaaaagaaa aaaataaaat 1980
 25 gagtcattat tttaaaggt 1999

30 <210> 10
 <211> 408
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 10

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

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Asn Lys Asn Cys Arg Arg His Ser Leu Tyr Val Asp Phe Ser Asp Val
305 310 315 320

Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr Gln Ala Phe Tyr
325 330 335

Cys His Gly Asp Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His Leu Asn Ser Thr
340 345 350

Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val Asn Ser Ser Ile
355 360 365

Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu
370 375 380

Tyr Leu Asp Glu Tyr Asp Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Glu Met
385 390 395 400

Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg
405

<210> 11

<211> 2207

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 11

ctcttgaaga gggctggtat atttgtgcct gctggagggtg gaattaacag taagaaggag 60
aaagggattg aatggactta caggaaggat ttcaagtaaa ttcagggaaa cacatttact 120
tgaatagtagt aacctagagt attattttac actaagacga cacaaaagat gttaaagtta 180
tcaccaagct gccggacaga tatatatcc aacaccaagg tgcagatcag catagatctg 240
tgattcagaa atcaggattt gttttggaaa gagctcaagg gttgagaaga actcaaaagc 300
aagtgaagat tactttggga actacagttt atcagaagat caacttttgc taattcaa 360
accaaaggcc tgattatcat aaattcatat aggaatgcat aggtcatctg atcaataat 420
attagccgtc ttctgctaca tcaatgcagc aaaaactctt aacaactgtg gataattgga 480
aatctgagtt tcagctttct tagaaataac tactcttgac atattccaaa atatttaaaa 540
taggacagga aaatcgggtga ggatgttgtg ctcaaaaatg tcactgtcat gaaaaatagg 600

ES 2 336 930 T3

taaatttggt ttttcagcta ctgggaaact gtacctccta gaaccttagg tttttttttt 660
 ttttaagagg acaagaagga ctaaaaatat caacttttgc ttttgacaa aaatgcattt 720
 5 gactgtattt ttacttaagg gtattgtggg tttcctctgg agctgctggg ttctagtggg 780
 ttatgcaaaa ggaggtttgg gagacaatca tgttcactcc agttttattt atagaagact 840
 10 acggaaccac gaaagacggg aaatacaaaag ggaaattctc tctatcttgg gtttgctcca 900
 cagacccaga ccattttcac ctggaaaaca agcgtcctct gcacctctct ttatgctgga 960
 tctotacaat gccatgacca atgaagaaaa tctgaagag tcggagtact cagtaagggc 1020
 15 atccttggca gaagagacca gaggggcaag aaagggatac ccagcctctc ccaatgggta 1080
 tctctgtcgc atacagttat ctgggacgac tctctgacc acccagagtc ctctctagc 1140
 20 cagcctocat gataccaact ttctgaatga tgctgacatg gtcatgagct ttgtcaactt 1200
 agttgaaaga gacaaggatt tttctacca gcgaaggcat tacaagaat ttcgatttga 1260
 tcttacccaa attcctcatg gagaggcagt gacagcagct gaattccgga tatacaagga 1320
 25 cggagcaac aacogatttg aaaaatgaaac aattaagatt agcatatata aaatcatcaa 1380
 ggaatacaca aatagggatg cagatctgtt cttgttagac acaagaaagg cccaagcttt 1440
 30 agatgtgggt tggcttgtct ttgatatac tgtagaccagc aatcattggg tgattaatcc 1500
 ccagaataat ttgggcttac agctctgtgc agaaacaggg gatggacgca gtatcaacgt 1560
 aaaatctgct ggtcttgttg gaagacaggg acctcagtca aaacaaccat tcatgggtggc 1620
 35 cttcttcaag gcgagtgagg taacttctcg atccgtgaga gcagccaaca aacgaaaaaa 1680
 tcaaaaccgc aataaatcca gctctcatca ggactcctcc agaattgtcca gtgttgagga 1740
 40 ttataacaca agtgagcaaa aacaagcctg taagaagcac gaactctatg tgagcttccg 1800
 ggatctggga tggcaggact ggattatagc accagaagga tacgtgcatt tttattgtga 1860
 tggagaatgt tcttttccac ttaacgocca tatgaatgcc accaaccacg ctatagttca 1920
 45 gactctgggt catctgatgt ttctgacca cgtaccaaag ccttgttgtg ctccaaccaa 1980
 attaaatgcc atctctgttc tgtaacttga tgacagctcc aatgtcattt tgaaaaaata 2040
 50 tagaaatatg gtagtacgct catgtggctg ccactaatat taaataatat tgataataac 2100
 aaaaagatct gtatttaagg ttatggctgc aataaaaagc atactttcag acaaacgggg 2160
 aatttcttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2207

<210> 12

<211> 454

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 12

5 Met His Leu Thr Val Phe Leu Leu Lys Gly Ile Val Gly Phe Leu Trp
1 5 10 15

10 Ser Cys Trp Val Leu Val Gly Tyr Ala Lys Gly Gly Leu Gly Asp Asn
20 25 30

15 His Val His Ser Ser Phe Ile Tyr Arg Arg Leu Arg Asn His Glu Arg
35 40 45

20 Arg Glu Ile Gln Arg Glu Ile Leu Ser Ile Leu Gly Leu Pro His Arg
50 55 60

25 Pro Arg Pro Phe Ser Pro Gly Lys Gln Ala Ser Ser Ala Pro Leu Phe
65 70 75 80

30 Met Leu Asp Leu Tyr Asn Ala Met Thr Asn Glu Glu Asn Pro Glu Glu
85 90 95

35 Ser Glu Tyr Ser Val Arg Ala Ser Leu Ala Glu Glu Thr Arg Gly Ala
100 105 110

40 Arg Lys Gly Tyr Pro Ala Ser Pro Asn Gly Tyr Pro Arg Arg Ile Gln
115 120 125

45 Leu Ser Arg Thr Thr Pro Leu Thr Thr Gln Ser Pro Pro Leu Ala Ser
130 135 140

50 Leu His Asp Thr Asn Phe Leu Asn Asp Ala Asp Met Val Met Ser Phe
145 150 155 160

55 Val Asn Leu Val Glu Arg Asp Lys Asp Phe Ser His Gln Arg Arg His
165 170 175

60 Tyr Lys Glu Phe Arg Phe Asp Leu Thr Gln Ile Pro His Gly Glu Ala
180 185 190

65

ES 2 336 930 T3

	Val Thr Ala Ala Glu Phe Arg Ile Tyr Lys Asp Arg Ser Asn Asn Arg	195	200	205
5	Phe Glu Asn Glu Thr Ile Lys Ile Ser Ile Tyr Gln Ile Ile Lys Glu	210	215	220
10	Tyr Thr Asn Arg Asp Ala Asp Leu Phe Leu Leu Asp Thr Arg Lys Ala	225	230	235 240
15	Gln Ala Leu Asp Val Gly Trp Leu Val Phe Asp Ile Thr Val Thr Ser	245	250	255
20	Asn His Trp Val Ile Asn Pro Gln Asn Asn Leu Gly Leu Gln Leu Cys	260	265	270
25	Ala Glu Thr Gly Asp Gly Arg Ser Ile Asn Val Lys Ser Ala Gly Leu	275	280	285
30	Val Gly Arg Gln Gly Pro Gln Ser Lys Gln Pro Phe Met Val Ala Phe	290	295	300
35	Phe Lys Ala Ser Glu Val Leu Leu Arg Ser Val Arg Ala Ala Asn Lys	305	310	315 320
40	Arg Lys Asn Gln Asn Arg Asn Lys Ser Ser Ser His Gln Asp Ser Ser	325	330	335
45	Arg Met Ser Ser Val Gly Asp Tyr Asn Thr Ser Glu Gln Lys Gln Ala	340	345	350
50	Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Arg Asp Leu Gly Trp Gln	355	360	365
55	Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu Gly Tyr Ala Ala Phe Tyr Cys Asp Gly	370	375	380
60	Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asn Ala His Met Asn Ala Thr Asn His Ala	385	390	395 400
65	Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Met Phe Pro Asp His Val Pro Lys	405	410	415

ES 2 336 930 T3

Pro Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe
 420 425 430

5

Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val
 435 440 445

10

Arg Ser Cys Gly Cys His
 450

15

<210> 13

<211> 396

20

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

25

	aatcaaaaacc gcaataaatc cagctctcat caggactcct ccagaatgtc cagtgttgga	60
30	gattataaca caagttagca aaaacaagcc tgtaagaagc acgaactcta tgtgagcttc	120
	cgggatctgg gatggcagga ctggattata gcaccagaag gatacgtgc attttattgt	180
35	gatggagaat gttcttttcc acttaacgcc catatgaatg ccaccaacca cgttatagtt	240
	cagactctgg ttcattctgat gtttcttgac cagctacca aagccttggtg tgetocaacc	300
	aaattaaatg ccattctctgt tctgtacttt gatgacagct ccaatgtcat ttgaaaaaa	360
40	tatagaaata tggtagtagc ctcattgtggc tgccac	396

45

<210> 14

<211> 132

<212> PRT

50

<213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 14

```

5      Asn Gln Asn Arg Asn Lys Ser Ser Ser His Gln Asp Ser Ser Arg Met
      1              5              10              15

10     Ser Ser Val Gly Asp Tyr Asn Thr Ser Glu Gln Lys Gln Ala Cys Lys
      20              25              30

15     Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Arg Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp
      35              40              45

20     Ile Ile Ala Pro Glu Gly Tyr Ala Ala Phe Tyr Cys Asp Gly Glu Cys
      50              55              60

25     Ser Phe Pro Leu Asn Ala His Met Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Val
      65              70              75              80

30     Gln Thr Leu Val His Leu Met Phe Pro Asp His Val Pro Lys Pro Cys
      85              90              95

35     Cys Ala Pro Thr Lys Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp
      100             105             110

40     Ser Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val Arg Ser
      115             120             125

45     Cys Gly Cys His
      130

```

<210> 15

50 <211> 2943

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 15

5	gcaactgggg ggcggccggg cgacccatgag agataaggac tgaggggccag gaagggggaag	60
	cgagcccgcc gagaggtggc ggggactgct cacgccaagg gccacagcgg cgcgctccg	120
10	gectcgctcc gccgctccac gcctcgcggg atccgcgggg gcagcccgcc cgggcgggga	180
	tgccggggct ggggaggagg gcgcagtggc tgtgctggtg gtgggggctg ctgtgcagct	240
	gctgcgggcc cccgcccgtg cggccgccct tgcccgtgc cgcggccgcc gccgcccggg	300
15	ggcagctgct gggggagggc gggagccccg gccgcacgga gcagccgccg ccgtcgccgc	360
	agtcctcctc gggcttcctg taccgcgggc tcaagacgca ggagaagcgg gagatgcaga	420
20	aggagatctt gtcggtgctg gggctccgc accggccccg gccctgcac ggctccaac	480
	agccgcagcc cccggcgctc cggcagcagg aggagcagca gcagcagcag cagctgcctc	540
	gcggagagcc ccctcccggg cgactgaagt cgcgcgccct cttcatgctg gatctgtaca	600
25	acgccctgtc cgcgcacaac gacgaggacg gggcgctgga gggggagagg cagcagtcct	660
	ggccccacga agcagccagc tcgtcccagc gtcggcagcc gccccgggc gccgcgcacc	720
30	cgctcaaccg caagagcctt ctggcccccg gatctggcag cggcgggcgg tccccactga	780
	ccagcgcgca ggacagcgcc ttcctcaacg acgcggacat ggtcatgagc tttgtgaacc	840
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

ES 2 336 930 T3

	tggtggagta	cgacaaggag	ttctccctc	gtcagcgaca	ccacaaagag	ttcaagttca	900
	aattatccca	gattcctgag	ggtgaggtgg	tgacggctgc	agaattccgc	atctacaagg	960
5	actgtgttat	ggggagtttt	aaaaaccaa	cttttcttat	cagcatttat	caagtcttac	1020
	aggagcatca	gcacagagac	tctgacctgt	ttttgttga	caccctgtga	gtatgggoc	1080
10	cagaagaagg	ctggctggaa	tttgacatca	cgccactag	caatctgtgg	gttgtgactc	1140
	cacagcataa	catggggctt	cagctgagcg	tggtgacaag	ggatggagtc	cacgtocacc	1200
	cccagccgc	aggcctggtg	ggcagagacg	gcccttacga	taagcagccc	ttcatggtgg	1260
15	ctttcttcaa	agtgagttag	gtccaactgc	gcaccaccag	gtcagcctcc	agccggcgcc	1320
	gacaacagag	togtaatcgc	tctaccagct	cccaggacgt	ggcgcggttc	tccagtgcct	1380
20	cagattacaa	cagcagttaa	ttgaaaacag	cctgcaggaa	gcctgagctg	tatgtgagtt	1440
	tccaagacct	gggatggcag	gactggatca	ttgcacccaa	gggtatgctc	gccattactc	1500
	gtgatggaga	atgctccttc	ccactcaacg	cacacatgaa	tgcaaccaac	cacgcgattg	1560
25	tgcagacctt	ggttcacctt	atgaaccccg	agtatgtccc	caaaccgtgc	tgtgcgccaa	1620
	ctaagctaaa	tgccatctcg	gttctttaot	ttgatgacaa	ctccaatgtc	attctgaaaa	1680
30	aatacaggaa	tatggttgta	agagcttgtg	gatgccacta	actcgaaacc	agatgctggg	1740
	gacacacatt	ctgccttgga	ttcctagatt	acatctgcct	taaaaaaaca	cggagacaca	1800
	gttgaggtg	ggacgatgag	aotttgaaac	tatctcatgc	cagtgcctta	ttaccagga	1860
35	agattttaaa	ggacctcatt	aataatttgc	tcacttggtg	aatgacgtga	gtagtgtgtg	1920
	gtctgtagca	agctgagttt	ggatgtctgt	agcataaggt	ctggtaactg	cagaaacata	1980
40	accgtgaagc	tcttctacc	ctctccccc	aaaaaccac	caaaattagt	tttagctgta	2040
	gatcaagcta	tttgggtgt	ttgttagtaa	atagggaaaa	taatctcaaa	ggagttaaat	2100
	gtattcttgg	ctaaaggatc	agctggttca	gtactgtcta	tcaaaggtag	attttacaga	2160
45	gaacagaaat	oggggaagtg	gggggaacgc	ctctgttcag	ttcattccca	gaagtccaca	2220
	ggacgcacag	cccaggccac	agccagggtc	ccacggggcg	cccttgtctc	agtcattgct	2280
50	gttgtatgtt	cgtgctggag	ttttgttggt	gtgaaaatac	aottatttca	gccaaaacat	2340
	accatttcta	cacctcaatc	ctccatttgc	tgtactcttt	gctagtacca	aaagtagact	2400
55	gattacactg	aggtgaggct	acaaggggtg	tgtaaccgtg	taacacgtga	aggcagtgc	2460

ES 2 336 930 T3

cacctcttct ttaccagaac ggttctttga ccagcacatt aacttctgga ctgccggctc 2520
 tagtaccttt tcagtaaagt ggttctctgc ctttttacta tacagcatac cacgccacag 2580
 5 ggttagaacc aacgaagaaa ataaaatgag ggtgcccgag ttataagaat ggtggttaggg 2640
 ggatgagcat gctgtttatg aacggaaatc atgatttccc tgtagaaagt gaggctcaga 2700
 10 ttaaattttta gaatattttc taaatgtctt tttcacaatc atgtgactgg gaaggcaatt 2760
 tcatactaaa ctgattaaat aatacattta taatctacaa ctgtttgcac ttacagcttt 2820
 ttttgtaaat ataaactata atttattgtc tattttatat ctgttttgct gtggcggttg 2880
 15 gggggggggc gggcttttgg gggggggggg ttgtttgggg ggtgtcgtgg tgtgggcggg 2940
 cgg 2943

20

<210> 16

<211> 513

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 16

30

Met Pro Gly Leu Gly Arg Arg Ala Gln Trp Leu Cys Trp Trp Trp Gly
 1 5 10 15

35

Leu Leu Cys Ser Cys Cys Gly Pro Pro Pro Leu Arg Pro Pro Leu Pro
 20 25 30

40

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gln Leu Leu Gly Asp Gly Gly
 35 40 45

45

Ser Pro Gly Arg Thr Glu Gln Pro Pro Pro Ser Pro Gln Ser Ser Ser
 50 55 60

50

Gly Phe Leu Tyr Arg Arg Leu Lys Thr Gln Glu Lys Arg Glu Met Gln
 65 70 75 80

55

Lys Glu Ile Leu Ser Val Leu Gly Leu Pro His Arg Pro Arg Pro Leu
 85 90 95

60

His Gly Leu Gln Gln Pro Gln Pro Pro Ala Leu Arg Gln Gln Glu Glu
 100 105 110

65

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Leu Pro Arg Gly Glu Pro Pro Pro Gly Arg

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Val His Val His Pro Arg Ala Ala Gly Leu Val Gly Arg Asp Gly Pro
 340 345 350
 5
 Tyr Asp Lys Gln Pro Phe Met Val Ala Phe Phe Lys Val Ser Glu Val
 355 360 365
 10
 His Val Arg Thr Thr Arg Ser Ala Ser Ser Arg Arg Arg Gln Gln Ser
 370 375 380
 15
 Arg Asn Arg Ser Thr Gln Ser Gln Asp Val Ala Arg Val Ser Ser Ala
 385 390 395 400
 20
 Ser Asp Tyr Asn Ser Ser Glu Leu Lys Thr Ala Cys Arg Lys His Glu
 405 410 415
 25
 Leu Tyr Val Ser Phe Gln Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala
 420 425 430
 30
 Pro Lys Gly Tyr Ala Ala Asn Tyr Cys Asp Gly Glu Cys Ser Phe Pro
 435 440 445
 35
 Leu Asn Ala His Met Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu
 450 455 460
 40
 Val His Leu Met Asn Pro Glu Tyr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro
 465 470 475 480
 45
 Thr Lys Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Asn Ser Asn
 485 490 495
 50
 Val Ile Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys
 500 505 510
 55
 His

55
 <210> 17
 <211> 420
 <212> ADN
 60
 <213> *Homo sapiens*

65

ES 2 336 930 T3

<400> 17

```

5      aggtcagcct ccagccggcg ccgacaacag agtcgtaatc gctctaccca gtcccaggac      60
      gtggcgcggg totccagtgc ttcagattac aacagcagtg aattgaaaac agcctgcagg      120
      aagcatgagc tgtatgtgag ttccaagac ctgggatggc aggactggat cattgcaccc      180
10     aagggctatg ctgccaatta ctgtgatgga gaatgctcct tccactcaa cgcacacatg      240
      aatgcaacca accacgcgat tgtgcagacc ttggttcacc ttatgaaccc cgagtatgtc      300
15     cccaaaccgt gctgtgcgcc aactaagcta aatgcoatct cggttcttta ctttgatgac      360
      aactccaatg tcattctgaa aaaatacagg aatatgggtg taagagcttg tggatgccac      420

```

20 <210> 18

<211> 140

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 18

```

30     Arg Ser Ala Ser Ser Arg Arg Arg Gln Gln Ser Arg Asn Arg Ser Thr
      1          5          10          15

35     Gln Ser Gln Asp Val Ala Arg Val Ser Ser Ala Ser Asp Tyr Asn Ser
      20          25          30

40     Ser Glu Leu Lys Thr Ala Cys Arg Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe
      35          40          45

45     Gln Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Gly Tyr Ala
      50          55          60

50     Ala Asn Tyr Cys Asp Gly Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asn Ala His Met
      65          70          75          80

55     Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Met Asn
      85          90          95

60     Pro Glu Tyr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Asn Ala
      100         105         110

65     Ile Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Asn Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys
      115         120         125

65     Tyr Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys His
      130         135         140

```

ES 2 336 930 T3

<210> 19

<211> 1878

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 19

```

10      gggggcagcg gggcccgctc gcagcaagtg accgaaggcc gggacggccg cctgcacctc      60
      ctgccacctg gggcggtgcg gggccggagc cggagcccg ggtagcgcgt agagccggcg      120
15      cgatgcacgt gcgctcactg cgagctgcgg cggcgcacag cttcgtggcg ctctgggcac      180
      ccctgttccct gctgcgctcc gccctggcgg acttcagcct ggacaacgag gtgcactcga      240
20      gcttcattcca cgggcgcctc cgcagccagg agcggcggga gatgcagcgc gagatcctct      300
      ccatthttggg cttgcacctc cggccggcgc cgcacctcca gggcaagcac aactcggcac      360
      ccatgttcat gctggacctg tacaacgcca tggcggtgga ggaggcggcg gggcccgggc      420
25      gccagggctt ctctacccc tacaaggccg tcttcagtas ccaggggccc cctctggcca      480
      gcctgcagga tagccatttc ctcaaccgag ccgacatggt catgagcttc gtcaacctcg      540
30      tggaaatga caagyaattc ttccacccac gctaccacca togagagttc cgttttgatc      600
      ttccaagat cccagaaggg gaagctgtca cggcagccga attccggatc tacaaggact      660
      acatccggga acgcttcgac aatgagacgt tccggatcag cgtttatcag gtgctccagg      720
35      agcaacttggg cagggaatcg gatctcttcc tgcctgcagc ccgtaccttc tgggcctcgg      780
      aggagggttg gctggtgttt gacatcacag ccaccagcca ccactgggtg gtcaatccgc      840
40      ggcacaacct gggcctgcag ctctcggttg agacgttga tgggcagagc atcaacccca      900
      agttggcggg cctgattggg cggcaaggga ccagaacaa gcagcccttc atggttgctt      960
      tcttcaaggc caccgaggtc cacttcgcga gcctccggtc caccgggagc aaacagcgca      1020
45      gccagaccg ctccaagacg cccaagacc aggaagccct gcggatggcc aacgtggcag      1080
      agaaccagcag cagcgaccag aggcaggctt gtaagaagca cgagctgtat gtcagcttcc      1140
50      gagacctggg ctggcaggac tggatcctcg ccctgaagg ctacgccgc tactactgtg      1200
      agggggagtg tgcttccct ctgaactcct acatgaacgc caccaaccac gccatcgtgc      1260
55      agacgttggc ccacttcac aacccggaaa cggtgcccaa gccctgctgt gcgcccaagc      1320
      agctcaatgc catctccgtc ctctacttcg atgacagctc caacgtcctc ctgaagaat      1380
      acagaacatb ggtggtccgg gctgtggct gccactagct cctccagaaa ttcagacct      1440

```

ES 2 336 930 T3

ttggggccaa gtttttctgg atcctccatt gctgccttg gccaggaacc agcagaccaa 1500
 ctgccttttg tgagaccttc cctccctat ccccaacttt aaaggtgtga gagtattagg 1560
 5 aaacatgagc agcatatggc ttttgatcag tttttcagtg gcagcatcca atgaacaaga 1620
 tctacaagc tgtgcaggca aaacctagca ggaaaaaaaa acaacgcata aagaaaaatg 1680
 10 gccggggcag gtcattggct gggaagtctc agccatgcac ggactcgttt ccagaggtaa 1740
 ttatgagcgc ctaccagcca ggccaccag cgtggggagg aagggggcgt ggcaaggggt 1800
 gggcacattg gtgtctgtgc gaaaggaaaa ttgaccgga agttcctgta ataaatgtca 1860
 15 caataaaacg aatgaatg 1878

<210> 20
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 20

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

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

	340	345	350
5	Gly Tyr Ala Ala Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ala Phe Pro Leu Asn 355 360 365		
10	Ser Tyr Met Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His 370 375 380		
15	Phe Ile Asn Pro Glu Thr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Gln 385 390 395 400		
20	Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile 405 410 415		
25	Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys His 420 425 430		

<210> 21

<211> 417

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 21

40	tccacgggga gcaaacagcg cagccagaac cgctccaaga cgcccaagaa ccaggaagcc	60
	ctgcggatgg ccaacgtggc agagaacagc agcagcgacc agaggcaggc ctgtaagaag	120
45	cacgagctgt atgtcagctt ccgagacctg ggctggcagg actggatcat cgcgcctgaa	180
	ggctacgccg cctactactg tgagggggag tgtgccttcc ctctgaactc ctacatgaac	240
	gccaccaacc acgccatcgt gcagaacctg gtccaattca tcaaccogga aacgggtgcc	300
50	aagccctgct gtgcgcccac gcagctcaat gccatctcog tctctactt cgatgacagc	360
	tccaacgtca tctgaagaa atacagaaac atggtggtcc gggcctgtgg ctgccac	417

<210> 22

<211> 139

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 22

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

<210> 23

<211> 3536

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 23

50	ccgcccgtec agcccccgcgc cgcgcgcgcgc cgcgcgcgcgc gccccagcctc cttgccgtcg	60
55	gggcgtcccc aggcacctggg tgggcgcgcgc agccgatgcg cgcgcgcgtga gcgccccagc	120
60	tgagcgcgcgc cggcctgcga tgaccgcgcgc ccccggcgcgc ctctggctcc tgggcctggc	180
65	gctatgcgcgc ctgggcggggg gcggccccgcg cctgcgaccc ccgcgcggct gtccccagcg	240
70	acgtctggggc gcgcgcgcgcg gccgggacgt gcagcgcgcgc atcctggcgcg tgctcgggct	300
75	gcctgggcgcg ccccggcgcgc gcgcgcaccc cgcgcgcctcc cggctgcgcgc cgtccgcgcgc	360
80	gctcttcatg ctggacctgt accacgccat ggccggcgac gacgacgagg acggcgcgcgc	420
85	cgcgagcgcgc cgcctgggcgc gcgcgcacct ggtcatgagc ttcgtaaca tggcggagcg	480
90	agaccgtgcc ctggggccacc aggcgcgcgc ttggaaggag ttccggtttg acctgaccca	540

ES 2 336 930 T3

	gatcccggtt	ggggaggcgg	tcacagctgc	ggagtccgg	atttacaagg	tgcccagcat	600
	ccacotgctc	aacaggaccc	tccacgtcag	catgttccag	gtggtccagg	agcagtccaa	660
5	cagggagttt	gacttgttct	ttttggatct	tcagacgtct	cgagctggag	acgagggtctg	720
	gctggtgctg	gatgtcacag	cagccagtga	ctgctggttg	ctgaagcgtc	acaaggacct	780
10	gggaactcgc	ctctatgttg	agactgagga	cgggcacagc	gtggatcctg	gcctggccgg	840
	cctgctgggt	caacgggccc	cacgtcccca	acagccttct	gtggtcaact	tcttcagggc	900
	cagtccgagt	cccatccgca	cccctcgggc	agtgaggcca	ctgaggagga	ggcagccgaa	960
15	gaaaagcaac	gagctgcgc	aggccaaccg	actcccaggg	atctttgatg	acgtccacgg	1020
	ctcccaaggc	cggcaggtct	gcgtcggcca	cgagctctac	gtcagcttcc	aggacctogg	1080
20	ctggctggac	tgggtcatcg	ctccccaagg	ctactcggcc	tattactgtg	agggggagtg	1140
	ctccttccca	ctggactcct	gcctgaatgc	caccaaccac	gccatcctgc	agtcctctgt	1200
	gcacctgatg	atgccagacg	cagtccccaa	ggcgtgctgt	gcacccaacca	agctgagcgc	1260
25	cacctctgtg	ctctactatg	acagcagcaa	caatgtcctc	ctgcgcgaagc	accgcaacat	1320
	ggtggtcaag	gcctgcgggt	gccactgagt	ccacccggcc	ggcccagctg	cagccacctt	1380
30	tctcatctgg	atcgggcccc	tcagaagcag	gaaaccctca	aacccagcca	gacccagggc	1440
	cggggcattg	ccaggagga	ccctcacaac	cacgtacatg	accctttctc	cttcatgcca	1500
	ggctcctatg	ctccocttgc	ootgccaggc	atttgtgtga	ctgtcctgtt	tccagcccag	1560
35	gtggtctcaa	tcacagga	gtgttctacc	caaatgcaaa	cgcctctccc	ggaggcatgt	1620
	cctggctggg	tctttgggg	tggcacagaa	gtcctgtctg	aggctcctac	catgcccctt	1680
40	actggctcag	gtcgtgagat	agatgtggaa	tgaacctgag	ggcaacctga	gccactgttt	1740
	ggccaccttg	agctcttcac	catccatcac	aggggtgtgt	gtgtgtagtc	agggctctgt	1800
	tggctcccca	ttgcctgccc	gaggtgcaag	gtgggggtata	aaactggata	acccctgaag	1860
45	tattgtatat	tcattgatct	gaagcactga	tccactggtc	acaggtagac	atgtggagtc	1920
	aactcaagaa	aaagctgagt	gaacagcatg	atttagggct	aaagccaatg	gcatttatct	1980
50	tccttgtctt	tctgtctttg	catttgcctc	tgccatctag	gaaagacatg	taagagcatg	2040
	gacattttac	tttggagaaa	cagaaaaatc	ttggggcttc	caattgaccc	atctatctgc	2100
55	cacctgtgtg	ccccaccagg	agctcagctc	tgtggagttt	tccctttgct	gagcaagcat	2160

ES 2 336 930 T3

gtggttgcac tgggtggccc aggatgacaa tgcacagcac agatgccatc atttcccttt 2220
 cccctctgaa tggcagacat cagtaatcaa tctggaatgt ttttcttcca aatctgagtg 2280
 5 gaattttcaa atgatcagca cagccactgc caacagatat gatgtaaagt gaaacctggt 2340
 tgccatcttc tgccatgctg aggagcagtc catccctgcc cgagcatgta tcggcaacat 2400
 10 gggcagcctg tgaccggggtc tggggcgagg ccaggggcca tcaaaaacag gotgatcacc 2460
 aaagtcagtg tcaccctgga tgcccagcag cctgtctctg tgtcttgggc ctgtgagtca 2520
 aagaaaaggc ccttttcagg gagtgacaag tagtaattag gctgagttgg gtggagaggt 2580
 15 ttgtctcagc ctctgctgtt ctccgaaaact gctgtttctc ttggagcagc cactgggagt 2640
 tggagtgttt atttgatttc tgacttgcta agcctgtaat ttacctgctg gaatagacag 2700
 agtccagctg cccaaacgtg gtcattaaaa gcagatcctg cgcgcgcctc atccacaggc 2760
 acagcccggc agagtgggtc cacctcccca tgggcccagg gatgcgcctc tctggagttc 2820
 acgtgctgca cccccaggga ggggcctggg gaaagctggt ccagcagcag ggggtggaggc 2880
 25 tggggccaca ctgcgggaca gcagcccctc cacctggacc agggagggcc tccatgtgca 2940
 agcgcagagg aagagacctt cccatgtaag caaagggcag cccaggctg tctggaagtt 3000
 ggagaattcc ctatcagcac agggatctca gctctggcct ggaggtgaag agacctgcct 3060
 tgtaggtggc ttccttatct gcgcctccat tttctatctg cactttttga tctocaaaca 3120
 accttcagcc aaagaatctg tctaccaact cctcatagtg agccagaagc agcctcataa 3180
 35 cctgaaatgt ggggctctgg tggtgtcac gaagcagagt tggcacataa catggaacct 3240
 ggccaggcat ggtggctcac acctataacc ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcaga 3300
 tcacctgaag tcaggagttc aagaccatcc tggccaacac agtgaaacct catctgtact 3360
 40 aaaaatacaa gattacctgg gcatggtggt gcattgctat aatcccagct actcaggagg 3420
 ctgaggcaga attgcttgaa cctgggaggt ggaggttgca gtgagcagag atcacaacat 3480
 45 tgcaattcag cctggtgaca tgagcaaac tgttgtctca acaaaatgaa attatg 3536

50 <210> 24
 <211> 402
 <212> PRT
 55 <213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 24

```

5      Met Thr Ala Leu Pro Gly Pro Leu Trp Leu Leu Gly Leu Ala Leu Cys
      1              5              10              15

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

15     Gln Arg Arg Leu Gly Ala Arg Glu Arg Arg Asp Val Gln Arg Glu Ile
      35              40              45

20     Leu Ala Val Leu Gly Leu Pro Gly Arg Pro Arg Pro Arg Ala Pro Pro
      50              55              60

25     Ala Ala Ser Arg Leu Pro Ala Ser Ala Pro Leu Phe Met Leu Asp Leu
      65              70              75              80

30     Tyr His Ala Met Ala Gly Asp Asp Asp Glu Asp Gly Ala Pro Ala Glu
      85              90              95

35     Arg Arg Leu Gly Arg Ala Asp Leu Val Met Ser Phe Val Asn Met Val
      100             105             110

40     Glu Arg Asp Arg Ala Leu Gly His Gln Glu Pro His Trp Lys Glu Phe
      115             120             125

45     Arg Phe Asp Leu Thr Gln Ile Pro Ala Gly Glu Ala Val Thr Ala Ala
      130             135             140

50     Glu Phe Arg Ile Tyr Lys Val Pro Ser Ile His Leu Leu Asn Arg Thr
      145             150             155             160

55     Leu His Val Ser Met Phe Gln Val Val Gln Glu Gln Ser Asn Arg Glu
      165             170             175

60     Ser Asp Leu Phe Phe Leu Asp Leu Gln Thr Leu Arg Ala Gly Asp Glu
      180             185             190

65     Gly Trp Leu Val Leu Asp Val Thr Ala Ala Ser Asp Cys Trp Leu Leu
      195             200             205

      Lys Arg His Lys Asp Leu Gly Leu Arg Leu Tyr Val Glu Thr Glu Asp
      210             215             220

```

ES 2 336 930 T3

Gly His Ser Val Asp Pro Gly Leu Ala Gly Leu Leu Gly Gln Arg Ala
225 230 235 240

Pro Arg Ser Gln Gln Pro Phe Val Val Thr Phe Phe Arg Ala Ser Pro
245 250 255

Ser Pro Ile Arg Thr Pro Arg Ala Val Arg Pro Leu Arg Arg Arg Gln
260 265 270

Pro Lys Lys Ser Asn Glu Leu Pro Gln Ala Asn Arg Leu Pro Gly Ile
275 280 285

Phe Asp Asp Val His Gly Ser His Gly Arg Gln Val Cys Arg Arg His
290 295 300

Glu Leu Tyr Val Ser Phe Gln Asp Leu Gly Trp Leu Asp Trp Val Ile
305 310 315 320

Ala Pro Gln Gly Tyr Ser Ala Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ser Phe
325 330 335

Pro Leu Asp Ser Cys Met Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Leu Gln Ser
340 345 350

Leu Val His Leu Met Met Pro Asp Ala Val Pro Lys Ala Cys Cys Ala
355 360 365

Pro Thr Lys Leu Ser Ala Thr Ser Val Leu Tyr Tyr Asp Ser Ser Asn
370 375 380

Asn Val Ile Leu Arg Lys His Arg Asn Met Val Val Lys Ala Cys Gly
385 390 395 400

Cys His

<210> 25

<211> 417

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 25

```

5      gcagtgagggc cactgaggag gaggcagccg aagaaaagca acgagctgcc gcaggccaac      60
      cgactcccag ggatctttga tgacgtccac ggctcccacg gccggcaggt ctgccgtcgg      120
      cacgagctct acgtcagctt ccaggacctc ggctgggtgg actgggtcat cgtccccaa      180
10     ggctactcgg cctattactg tgagggggag tgcctcttc cactggactc ctgcatgaat      240
      gccaccaacc acgccatcct gcagtccttg gtgcacctga tgatgccaga cgcagtcccc      300
15     aaggogtgct gtgcacccac caagctgagc gccacctctg tgetctacta tgacagcagc      360
      aacaatgtca tectgogcaa gcaccgcaac atggtggtca aggcctgcgg ctgccac      417

```

20 <210> 26

<211> 139

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 26

```

30     Ala Val Arg Pro Leu Arg Arg Arg Gln Pro Lys Lys Ser Asn Glu Leu
      1          5          10          15

      Pro Gln Ala Asn Arg Leu Pro Gly Ile Phe Asp Asp Val His Gly Ser
35          20          25          30

      His Gly Arg Gln Val Cys Arg Arg His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Gln
40          35          40          45

      Asp Leu Gly Trp Leu Asp Trp Val Ile Ala Pro Gln Gly Tyr Ser Ala
45          50          55          60

      Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asp Ser Cys Met Asn
50          65          70          75          80

      Ala Thr Asn His Ala Ile Leu Gln Ser Leu Val His Leu Met Met Pro
55          85          90          95

      Asp Ala Val Pro Lys Ala Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Ser Ala Thr
60          100          105          110

      Ser Val Leu Tyr Tyr Asp Ser Ser Asn Asn Val Ile Leu Arg Lys His
65          115          120          125

      Arg Asn Met Val Val Lys Ala Cys Gly Cys His
          130          135

```

ES 2 336 930 T3

<210> 27

<211> 1942

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 27

10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

```

cggtccagcc cggcagcggg tgagagtggg tgctggccag gacggttcct tcagagcaaa    60
cagcagggag atgccggccc gctccttccc agtcctccc cgtgcccgt aacacagcac    120
ggcgcgcctgc agtctcctct ctgggtgatt gcgggggctt aagatgtgtc ctggggcact    180
gtgggtggcc ctgccctgc tgtccctgct ggctggctcc ctacagggga agccactgca    240
gagctgggga cgaggggtctg ctgggggaaa cggccacagc ccactggggg tgcctggagg    300
tggtctgctt gagcacacct tcaacctgaa gatgtttctg gagaacgtga aggtggattt    360
cctgcgcagc cttaacctga gtgggggtccc ttgcgaggac aaaaccaggg tggagccgcc    420
gcagtacatg attgacctgt acaacaggta cacgtccgat aagtcgacta cggcagcgtc    480
caacattgtg cggagcttca gcatggaaga tggcatctcc ataactgcca cagaggactt    540
ccccttccag aagcacatct tgctcttcaa catctccatt cctaggcatg agcagatcac    600
cagagctgag ctccgactct atgtctcctg tcaaaatcac gtggaccctt ctcatgacct    660
gaaaggaagc gtgggtcattt atgatgttct ggatggaaca gatgcctggg atagtgtctac    720
agagaccaag accttctctg tgtccagga cattcaggat gagggtctgg agaccttggg    780
agtgtccagc gccgtgaagc gctgggtccg gtccgactcc accaagagca aaaataagct    840
ggaagtgact gtggagagcc acaggaaggg ctgcgacacg ctggacatca gtgtccccc    900
aggttccaga aacctgcctt ttttgttgt cttctccaat gaccacagca gtgggaccaa    960
ggagaccagg ctggagctga gggagatgat cagccatgaa caagagagcg tgcacaagaa   1020
gctgtccaag gacggctcca cagaggcagg tgagagcagt cacgaggagg acacggatgg   1080
ccacgtggct gcgggggtga ctttagccag gcggaaaagg agcgccgggg ctggcagcca   1140
ctgtcaaaag acctccctgc gggtaaactt cgaggacatc ggctgggaca gctggatcat   1200
tgcacccaag gagtatgaag cctacgagtg taagggcggc tgcttcttcc ccttggctga   1260
cgatgtgacg ccgaacgaaac acgctatcgt gcagacctg gtgcatctca agttccccac   1320
aaaggtgggc aaggcctgct gtgtgcccac caaactgagc cccatctccg tcctetacaa   1380
ggatgacatg ggggtgocca ccctcaagta ccattacgag ggcattgagc tggcagagtg   1440
  
```

ES 2 336 930 T3

```

tgggtgcagg tagtatctgc ctgcggggct ggggaggcag gccaaagggg ctccacatga 1500
gaggtcctgc atgcccctgg gcacaacaag gactgattca atctgcatgc cagcctggag 1560
5 gaggaaaggg agcctgctct cccctcccac acccaccca aagcatacac cgctgagctc 1620
aactgccagg gaaggctaag gaaatgggga tttgagcaca acaggaaagc ctgggaggggt 1680
10 tgttgggatg caaggagggtg atgaaaagga gacaggggga aaaataatcc atagtcagca 1740
gaaaacaaca gcagtgagcc agaggagcac aggcgggcag gtcactgcag agactgatgg 1800
aagttagaga ggtggaggag gccagctcgc tccaaaaccc ttggggagta gagggaagga 1860
15 gcaggccgog tgtcacaccc atcattgtat gttatttccc acaaccagt tggaggggca 1920
tggettccaa tttagagacc cg 1942

```

<210> 28

<211> 429

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 28

```

Met Cys Pro Gly Ala Leu Trp Val Ala Leu Pro Leu Leu Ser Leu Leu
1          5          10          15

```

```

Ala Gly Ser Leu Gln Gly Lys Pro Leu Gln Ser Trp Gly Arg Gly Ser
20          25          30

```

```

Ala Gly Gly Asn Ala His Ser Pro Leu Gly Val Pro Gly Gly Gly Leu
35          40          45

```

```

Pro Glu His Thr Phe Asn Leu Lys Met Phe Leu Glu Asn Val Lys Val
50          55          60

```

```

Asp Phe Leu Arg Ser Leu Asn Leu Ser Gly Val Pro Ser Gln Asp Lys
65          70          75          80

```

```

Thr Arg Val Glu Pro Pro Gln Tyr Met Ile Asp Leu Tyr Asn Arg Tyr
85          90          95

```

```

Thr Ser Asp Lys Ser Thr Thr Pro Ala Ser Asn Ile Val Arg Ser Phe
100         105         110

```

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Glu Asp Ile Gly Trp Asp Ser Trp Ile Ile Ala Pro Lys Glu Tyr Glu
340 345 350

Ala Tyr Glu Cys Lys Gly Gly Cys Phe Phe Pro Leu Ala Asp Asp Val
355 360 365

Thr Pro Thr Lys His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Lys Phe
370 375 380

Pro Thr Lys Val Gly Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Ser Pro
385 390 395 400

Ile Ser Val Leu Tyr Lys Asp Asp Met Gly Val Pro Thr Leu Lys Tyr
405 410 415

His Tyr Glu Gly Met Ser Val Ala Glu Cys Gly Cys Arg
420 425

<210> 29
<211> 1584
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 29

ggggagagga agagtggtag ggggagggag agagagagga agagtttcca aacttgtctc 60
cagtgcacagg agacatttac gttccacaag ataaaactgc cacttagagc ccaggggaagc 120
taaaccettcc tggcttggcc taggagctcg agcggagtca tgggctctct ggtcctgaca 180
ctgtgcgcctc tttctgcct gccagcttac ttggtttctg gcagcccat catgaacctc 240
gagcagtcctc ctctggaaga agatatgtcc ctctttggtg atgttttctc agagcaagac 300
ggtgtcgact ttaacacact gctccagagc atgaaggatg agttttctta gacactaaac 360
ctctctgaca tccccacgca ggattcagcc aagggtggacc caccagagta catgttggaa 420
ctctacaaca aatttgcaac agatcggacc tccatgcct ctgccaacat cattaggagt 480
ttcaagaatg aagatctgtt tccagccg gtcagtttta atgggctccg aaaatacccc 540
ctctcttcca atgtgtccat tctcaccat gaagaggtca tcatggctga acttaggcta 600
tacacactgg tgcaaaggga tcgtatgata tacgatggag tagaccgga aattaccatt 660
tttgaagtgc tggagagcaa aggggataat gagggagaaa gaaacatgct ggtcttggtg 720

ES 2 336 930 T3

5	tctggggaga	tatatggaac	caacagtgag	tgggagactt	ttgatgtcac	agatgccatc	780
	agaogttggo	aaaagtoagg	ctcatccacc	caccagctgg	aggtccacat	tgagagcaaa	840
	cacgatgaag	ctgaggatgc	cagcagtgga	cggctagaaa	tagataccag	tgcccagaat	900
	aagcataacc	ctttgtctcat	cgtgtttttc	gatgacaaa	gcagtgacaa	ggagagggaag	960
10	gaggaactga	atgaaatgat	ttcccatgag	caacttccag	agctggacaa	cttgggcctg	1020
	gatagctttt	ccagtggacc	tggggaagag	gctttgttgc	agatgagatc	aaacatcatc	1080
	tatgaactca	ctgcccgaat	cagaaggaac	gccaaaggaa	actactgtaa	gaggaccccg	1140
15	ctctacatcg	acttcaagga	gattgggtgg	gaactcctgga	tcatcgctcc	gcctggatac	1200
	gaagcctatg	aatgccgtgg	tgtttgtaac	taccccttgg	cagagcatct	cacaccacac	1260
	aagcatgcaa	ttatccaggc	cttgggtccac	ctcaagaatt	cccagaaagc	ttccaaagcc	1320
20	tgctgtgtgc	ccacaaaact	agagcccatc	tccatcctct	atttagacaa	aggcgctcgtc	1380
	acctacaagt	ttaaatacga	aggcatggcc	gtctccgaat	gtggctgtag	atagaagaag	1440
	agtccatagg	cttattttaat	aactgtaaat	gtgtatatatt	gggtgttccta	tttaatgaga	1500
25	ttattttaata	agggtgtaca	gtaatagagg	cttgctgcct	tcaggaaatg	gacaggtcag	1560
	tttgttgtag	gaaatgcata	tttt				1584
30							

35 <210> 30
 <211> 424
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 30

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

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Ser Phe Ser Ser Gly Pro Gly Glu Glu Ala Leu Leu Gln Met Arg Ser
290 295 300

5 Asn Ile Ile Tyr Asp Ser Thr Ala Arg Ile Arg Arg Asn Ala Lys Gly
305 310 315 320

10 Asn Tyr Cys Lys Arg Thr Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Glu Ile Gly
325 330 335

15 Trp Asp Ser Trp Ile Ile Ala Pro Pro Gly Tyr Glu Ala Tyr Glu Cys
340 345 350

20 Arg Gly Val Cys Asn Tyr Pro Leu Ala Glu His Leu Thr Pro Thr Lys
355 360 365

25 His Ala Ile Ile Gln Ala Leu Val His Leu Lys Asn Ser Gln Lys Ala
370 375 380

30 Ser Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Glu Pro Ile Ser Ile Leu
385 390 395 400

35 Tyr Leu Asp Lys Gly Val Val Thr Tyr Lys Phe Lys Tyr Glu Gly Met
405 410 415

Ala Val Ser Glu Cys Gly Cys Arg
420

<210> 31

45 <211> 324

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

50 <400> 31

55 aacgcctaaag gaaactactg taagaggacc ccgctctaca tcgaactcaa ggagattggg 60
tgaggactcct ggatcatcgc tcgcctgga taagaagcct atgaatgcog tgggtgttgt 120
aactaccccc tggcagagca tctcacaccc acaaagcatg caattatcaa ggccttggtc 180
60 cacctcaaga attcccagaa agcttccaaa gcctgctgtg tgcccacaaa gctagagccc 240
atctccatcc tctatttaga caaaggcgtc gtcacotaca agtttaata ogaaggcatg 300
65 gcggtctcgc aatgtggctg taga 324

ES 2 336 930 T3

<210> 32

<211> 108

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 32

10

Asn Ala Lys Gly Asn Tyr Cys Lys Arg Thr Pro Leu Tyr Ile Asp Phe
1 5 10 15

15

Lys Glu Ile Gly Trp Asp Ser Trp Ile Ile Ala Pro Pro Gly Tyr Glu
20 25 30

20

Ala Tyr Glu Cys Arg Gly Val Cys Asn Tyr Pro Leu Ala Glu His Leu
35 40 45

25

Thr Pro Thr Lys His Ala Ile Ile Gln Ala Leu Val His Leu Lys Asn
50 55 60

30

Ser Gln Lys Ala Ser Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Glu Pro
65 70 75 80

35

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

40

Tyr Glu Gly Met Ala Val Ser Glu Cys Gly Cys Arg
100 105

45 <210> 33

<211> 1443

<212> ADN

50 <213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 33

```

tctccgcccc ccagtacctc cctccccctc cctccagcat ggtgctogcg gccccgctgc      60
5  tgctgggctt cctgctcctc gccctggagc tgcggccccc gggggaggcg gcgagggcc      120
   ccgcggcggc ggcggcggcg gcggcggcgg cggcagcggc gggggtcggg ggggagcgt      180
   ccagccggcc agccccgtcc gtggcgcccc agccggacgg ctgccccgtg tgcgtttggc      240
10  ggcagcacag ccgcgagctg cgcttagaga gcatcaagtc gcagatcttg agcaaactgc      300
   ggctcaagga ggcgccccac atcagccgcg aggtggtgaa gcagctgctg cccaaggcgc      360
   cgcgctgca gcagatcctg gacctacacg acttccaggg cgacgcgctg cagccccagg      420
15  acttcttgga ggaggacgag taccacgcca ccaccgagac cgtcattagc atggcccagg      480
   agacggaccc agcagtacag acagatggca gccctctctg ctgccatttt caattcagcc      540
20  ccaaggtgat gttcacaaag gtactgaagg ccagctgtg ggtgtacctc cggcctgtac      600
   cccgcccagc cacagtctac ctgcagatct tgcgactaaa acccctaact ggggaaggga      660
   ccgcaggggg agggggcgga ggcggcgctc acatccgtat ccgctcactg aagattgagc      720
25  tgcactcacg ctgaggccat tggcagagca togacttcaa gcaagtgcta cacagctggt      780
   tccgccagcc acagagcaac tggggcatcg agatcaacgc ctttgatccc agtggcacag      840
   acctggtgt cactccctg gggccgggag ccgaggggct gcattcattc atggagcttc      900
30  gagtcotaga gaacacaaaa cgttcccggc ggaacctggg tctggactgc gacgagcact      960
   caagcgagtc ccgtgctgc cgatatcccc tcacagtgga ctttgaggct ttcggctggg      1020
35  actggatcat cgcacctaa gctacaagg ccaactactg ctccggccag tgcgagtaca      1080
   tgttcatgca aaaatatccg cataccatt tgggtgcagca ggccaatcca agaggctctg      1140
   ctggggccctg ttgtaccccc accaagatgt ccccaatcaa catgctctac ttcaatgaca      1200
40  agcagcagat tatctacggc aagatccctg gcattggtgt ggatcgctgt ggtgctctt      1260
   aaggtggggg atagaggatg cctccccccac agacctacc ccaagacccc tagccctgcc      1320
   cccatcccc ccaagccctag agctccctcc actcttcccg cgaacatcac accgttcccc      1380
45  gaccaagccg tgtgcaatac aacagaggga ggcaggtggg aattgagggt gagggggttg      1440
   ggg

```

50 <210> 34

<211> 407

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

55

<400> 34

```

60  Met Val Leu Ala Ala Pro Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Ala Leu
    1      5      10     15
    Glu Leu Arg Pro Arg Gly Glu Ala Ala Glu Gly Pro Ala Ala Ala Ala
    20     25     30
65  Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Glu Arg Ser
    35      40     45

```

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly Leu His Pro Phe Met Glu Leu Arg
275 280 285

5

Val Leu Glu Asn Thr Lys Arg Ser Arg Arg Asn Leu Gly Leu Asp Cys
290 295 300

10

Asp Glu His Ser Ser Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr Val
305 310 315 320

15

Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr
325 330 335

20

Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Gln Cys Glu Tyr Met Phe Met Gln Lys
340 345 350

25

Tyr Pro His Thr His Leu Val Gln Gln Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala
355 360 365

30

Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr
370 375 380

35

Phe Asn Asp Lys Gln Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Gly Met Val
385 390 395 400

40

Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
405

<210> 35

<211> 1456

45

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 35

50

ccggagacca cggagccccc gccgcccgcg cgcgcggccc acggagccca tggacctgag 60

55

cgcgcgcgcg gcgctgtgct ttggtgtgct gagcgctgc cgcgcgcgcg acgggctgga 120

agcggccgcg gtgctgcgag cggcgggggc tgggcgggtc cggagcccag ggggcggcgg 180

60

cggcggcggc ggcggcggcg gcggcggcg gactcttgcc caggctgcgg gcgcgcgcgc 240

tgcccgccgc gcgcgggttc cccgggcccgc cgcgcgcgc cgcgcgcgcg gctccggctt 300

caggaacggc tcggtggtgc cgcaccactt catgatgtcg ctttacccga gcctggcggg 360

65

ES 2 336 930 T3

```

gaggggtccg gccggggcag ccgctgtctc cgcctcgggc catgggtcgcg cggacacgat 420
caccggcttc acagaccagg cgacccaaga cgaatcggca gccgaaacag gccagagctt 480
cctgttcgac gtgtccagcc ttaacgacgc agacgaggtg gtgggtgcgc agctgcgcgt 540
gctgcgcgcg ggatctccag agtcggggcc aggcagctgg acttctcgc cgttgctgct 600
gctgtccacg tgcgcgggcg ccgcccgagc gccacgcctg ctgtactcgc gggcagctga 660
gccctagtc ggtcagcgcgt gggaggcgct cgacgtggcg gacgccatga ggcgccaccg 720
tcgtgaaccg cgcgcgcgcgc gcgcgttctg cctcttgctg cgcgcagtg gaggcccggt 780
gccgagcccg ttggcactgc ggcgactggg cttcggttg cggggcggag ggggtctcgc 840
ggcagaggag cgcgcggtgc tagtcgtctc ctccgcacg cagaggaaag agagcttatt 900
ccgggagatc cgcgcgcagg ccgcgcgcgt cggggccgct ctggcctcag agccgctgcc 960
cgaccagga accggcacgc cgtcgccaag ggcagtcatt ggcggccgca gacggaggag 1020
gacggcggtg gccgggacgc ggacagcgca gggcagcggc gggggcgcgc gccggggcca 1080
cgggcgcagg ggccggagcc gctgcagcgc caagccgtg cacgtggact tcaaggagct 1140
cggctgggac gactggatca tcgcgcgcgt ggactacgag gcgtaccact gcgagggcct 1200
ttgcgacttc cctttgcgtt cgcacctcga gccaccaaac catgccatca ttcagacgct 1260
gctcaactcc atggcaccag acgcggcgcc ggcctcctgc tgtgtgccag cgcgcctcag 1320
ccccatcagc atcctctaca tcgacgcgc caacaacggt gtctacaagc aatacgagg 1380
catggtggtg gaggcctgcg gctgcaggtg gcgcgcgggc cggggagggg gcagccacgc 1440
ggccgaggat cccag 1456

```

<210> 36

<211> 453

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 36

```

Met Asp Leu Ser Ala Ala Ala Ala Leu Cys Leu Trp Leu Leu Ser Ala
1           5           10           15

```

```

Cys Arg Pro Arg Asp Gly Leu Glu Ala Ala Ala Val Leu Arg Ala Ala
20           25           30

```

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Trp Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Glu Glu Arg Ala Val Leu Val
260 265 270

5

Val Ser Ser Arg Thr Gln Arg Lys Glu Ser Leu Phe Arg Glu Ile Arg
275 280 285

10

Ala Gln Ala Arg Ala Leu Gly Ala Ala Leu Ala Ser Glu Pro Leu Pro
290 295 300

15

Asp Pro Gly Thr Gly Thr Ala Ser Pro Arg Ala Val Ile Gly Gly Arg
305 310 315 320

20

Arg Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ala Gly Thr Arg Thr Ala Gln Gly Ser
325 330 335

25

Gly Gly Gly Ala Gly Arg Gly His Gly Arg Arg Gly Arg Ser Arg Cys
340 345 350

30

Ser Arg Lys Pro Leu His Val Asp Phe Lys Glu Leu Gly Trp Asp Asp
355 360 365

35

Trp Ile Ile Ala Pro Leu Asp Tyr Glu Ala Tyr His Cys Glu Gly Leu
370 375 380

40

Cys Asp Phe Pro Leu Arg Ser His Leu Glu Pro Thr Asn His Ala Ile
385 390 395 400

45

Ile Gln Thr Leu Leu Asn Ser Met Ala Pro Asp Ala Ala Pro Ala Ser
405 410 415

50

Cys Cys Val Pro Ala Arg Leu Ser Pro Ile Ser Ile Leu Tyr Ile Asp
420 425 430

55

Ala Ala Asn Asn Val Val Tyr Lys Gln Tyr Glu Asp Met Val Val Glu
435 440 445

60

<210> 37

<211> 4561

<212> ADN

65

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 37

5	atggatactc ccagggtcct gctctcggcc gtcttctctca tcagttttct gtgggatttg	60
	cccggtttcc agcaggcttc catctcatcc tctctgctgt ccgccgagct gggttccacc	120
10	aagggcatgc gaagccgcaa ggaaggcaag atgcagcggg cggccgcgca cagtgaacgg	180
	ggccggggagg gccagggaacc acagccgcgg cctcaggacg aaccccgggc tcagcagccc	240
	cggggcgcagg agccgcgcagg caggggtccg cgcgtgggtg cccacgagta catgctgtca	300
15	atctacagga cttactccat cgcctgagaag ctgggcatca atgccagctt tttccagtct	360
	tccaagtogg ctaatacgat caccagcttt gtagacaggg gactagcctc cccaccccca	420
20	tcccgcgccac tgcctgttat gcccgcgac ctggagatag aggagggatt gcatgtgcac	480
	ccagtctggg gaggcctctg ttcccgcgac aaggcctcca gactagcagg accgagatcc	540
	acaagtaccg ctacaacccc ggaatgcggt ggagggctgg ggatgcgagc ggtccacagc	600
25	gggaggagac gctgcatgac caccgcgaca gcatcttcaa aggcgctgtc tctccgcgt	660
	ctccgggttc tcagaaaatg cgaagaaagg cagttcgttg actgggaagg cgccttcgtg	720
30	gaggacctgg ttgctccctt gggctcccg gtgacttacc ggtcgacagt gcagggaagg	780
	ccgcccctag ccaacccccc agagacaaaa ggagtttctt taaagcgctt tggagctctt	840
	gataggactg gccctgtggt cagatcgtgc cccacaaaa ggacaccaa gtggggaaag	900
35	aaacgaatcc ttaggcctct cagggctgca ctgccagcca gggagtcatt tgggttagca	960
	caagggctgt cactggcctt gaccctgca gaagaggaaa cctgcaagaa gggctggatc	1020
40	cttgatgtgg ctgggggtga ggtcatctgt tcacctggca ctgtgggagg gacagcagt	1080
	gtgacagggc ctcacaggac tgagaagaat cgggatgatg agcaccttct ctccactcac	1140
	ttctggaatc ttgtggagag aagtggacca caaggactga agtccagaga actggatttc	1200
45	aaaggaagtc aagagaagga cagctgccag gaaaogaaga taagccctaa tccagcaatt	1260
	gtaactggaa atgtttatat gtctaatgtt cagcaaacac cgttaacaga ggtcagcagg	1320
50	cagcaggcaa agtgtcttca gggtaacagt gcatgggtgt gtattcactc cccaggttgg	1380
	atgcctctct tgagctattt ctgtgatgca ggttttagaca ggttggggca tgtgcgtaag	1440
	agtgaaccag ccagtgtctc ggtcagcccc gagtacaaac tgggtgtggc agaggctcca	1500
55	gagccagtgc ccccgggcta catctggact gacgatctct cgcacactcc tctccggaga	1560

ES 2 336 930 T3

	cagaagtatt	tgtttgatgt	gtccatgctc	tcagacaaag	aagagctggt	gggcgcggag	1620
	ctgcggctct	ttcgccagge	gccctcagcg	ccctgggggc	caccagccgg	gccgctccac	1680
5	gtgcagctct	tcccttgctt	ttcgccctta	ctgctggacg	cggggaccct	ggaccgcag	1740
	ggggcgccgc	cggccggctg	ggaagtcttc	gacgtgtggc	agggcctgcg	ccaccagccc	1800
10	tggaagcagc	tgtgcttgga	gctgcgggac	gcatggggcg	agctggacgc	cggggaggcc	1860
	gaggcgccgc	cgcggggacc	ccagcaaccg	ccgcccccg	acctgaggag	tctgggcttc	1920
	ggccggaggg	tggggcctcc	ccaggagcgg	gccctgctgg	tggattccac	cagatcccag	1980
15	cgcaagaacc	tgttcgcaga	gatgcgcgag	cagctgggct	cggccgaggc	tgcgggcccg	2040
	ggcgccggcg	cagaggggtc	gtggccgcgc	ccgtcgggcg	ccccggatgc	caggcccttg	2100
20	ctgccctcgc	ccggccgcgc	gcgccgggac	acggccttcg	ccagtcgcca	tggcaaggcg	2160
	caaggcaaga	agtccaggct	acgctgcagc	aagaagcccc	tgcacgtgaa	cttcaaggag	2220
	ctgggctggg	acgactggat	tatcgcgccc	ctggagtacg	aggcctatca	ctgcgagggt	2280
25	gtatgcgact	tcccgctgcg	ctcgcacctg	gagccaccca	accaagccat	catccagaag	2340
	ctgatgaact	ccatggaccc	cggctccacc	ccgccagct	gctgcgtgcc	caccaaattg	2400
30	actcccatca	gcattctata	catcgacgcg	ggcaataatg	tggctctaaa	gcagtacgag	2460
	gacatggtgg	tggagtctgt	cggctgcagg	tagcgggtgc	tttcccgccg	ccttggcccc	2520
	gaaccaaggt	gggccaaggt	ccgccttgca	ggggaggcct	ggctgcagag	aggcggaggga	2580
35	ggaagctggc	gctgggggag	gctgaggggt	agggaaacagc	ctggatgtga	gagccgggtg	2640
	gagagaaggg	agcgcagcct	tcccagtaac	ttctacctgc	cagcccagag	ggaaatatgg	2700
40	attttccaac	cttgccctgg	caccctggaa	aaacaagcca	aggaggattt	cttttgttct	2760
	gttttctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tattactgtg	2820
	gctttggatt	tccttatgtg	tcttacaggc	tttgatagaa	ggggagggga	ggagagatgc	2880
45	atacccgttt	ctcaactgct	ccatggattg	aaaaaataac	agtttaaaaa	gggaaacaat	2940
	gtgggaggaa	gaatcacogt	tgacgcctct	tgatttggtt	ggtttttaca	tgtgtaaaga	3000
50	aggtggggtc	tctggccatg	tcatagccca	tgtcttctgc	cctccacac	agaaagtgtt	3060
	agatagggaa	attggcaaaa	agaatagtta	agtcaggaa	ggtcctgcct	atagaagagc	3120
55	tttgagagag	gtggggccac	gggtgcccct	ctcaccatt	tgtgtactct	gtgagtttac	3180

ES 2 336 930 T3

cagctctgcc ctggcctctt tcgggtaccag gaactggcaa ccttcctctc actcctgagg 3240
 gccacaggtct ctgccttcat tgttgctttt totggtgggg gcaaggggag ctggtatgga 3300
 5 tggaatgaca agaattagtc caaatggaac cccttgaagg ataatgagaa accacaaggc 3360
 ctgcctctga ctggggctga caggagggtg cattagccca ggctggaggt agcccaccca 3420
 10 aatgcccttt ctgattctaa ttgatttctt toaacagaat ttgccaaaat tcagacatgc 3480
 acttctaagg ggaagggtgat ttccagttc aaaaaaatgg gcaggagtgg ggaacaaaac 3540
 aattaacgta agagctacaa aggagggaaa aggaaccaag aagtagaagg agtcccatca 3600
 15 ggaggggaaga tgggtggcct caggagggtg ggggatcaag ggacaggcca ggagccagga 3660
 gtgggggaagg gagggatgaa aggggacaca agtccctgtc totgaagttt ctttaaaatc 3720
 tgagttccct cccctctctt tgacattcct gaaagattac cagccagcaa tagcccaggg 3780
 20 ctccccaaa agaattggtt cagattgtaa ttatcagtta ggcaatgttt ttaaaaactta 3840
 gtaatgagaa actgtgaaaa gagccaagtg ttacattgag cttgggggtgg gagatgggga 3900
 25 acaggcagtg aggaaggaga cagggggtga attcgtcttc tgggaggaag ctggagagag 3960
 cacagtgaaa ttgaaatacc cattcccaga tagtcaaaaa catgaaacttt cccccagcct 4020
 gcaccagtat tgttttcaaa cattgcccct gagtaggccc tttgaagagt tagcttcttc 4080
 30 ctcatctttg actataaaat tgtttaatca atggaatttg taccagcctt ttaaaaagtt 4140
 ttagtttttc ctaagtgatt ttgctctctt ccaatctaaa cctgttgctt gtttggttca 4200
 35 gagaactaca aactgtcaaa gaaaggggtg ggatgataag aaatgctaata ataaaaatgc 4260
 taagtgaaaa aaagacttgg ccaggagaaa taatttaaaa tgcacatttg ctttggtatgc 4320
 actgttggtc tgttaaggct gtatatattt gtttatttaa ggtgactgaa agtgcaaaga 4380
 40 ggaaaatggac agcatgcaat toatcctaata gtacaaaacg ttatatgcac tcaaatgtta 4440
 taattttctaa tattttttaa gtttatattc gagttgtaca aagttaagca ttaatcagat 4500
 45 atttcatttt ttcataatgt taccattttc ttaaatatta ttacaaaatt ttaagtctgt 4560
 c 4561

50

<210> 38

<211> 830

55 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 38

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

ES 2 336 930 T3

Arg Lys Cys Glu Glu Arg Gln Phe Val Asp Trp Glu Gly Ala Phe Val
 225 230 235 240
 5
 Glu Asp Leu Val Ala Pro Leu Gly Ser Arg Val Thr Tyr Arg Ser Thr
 245 250 255
 10
 Val Gln Gly Arg Pro Pro Leu Ala Asn Pro Pro Glu Thr Lys Gly Val
 260 265 270
 15
 Ser Leu Lys Arg Leu Gly Ala Pro Asp Arg Thr Gly Pro Val Val Arg
 275 280 285
 20
 Ser Cys Pro His Lys Arg Thr Pro Lys Trp Gly Lys Lys Arg Ile Leu
 290 295 300
 25
 Arg Pro Leu Arg Ala Ala Leu Pro Ala Arg Glu Ser Phe Gly Leu Ala
 305 310 315 320
 30
 Gln Gly Leu Ser Leu Ala Leu Thr Pro Ala Glu Glu Glu Thr Cys Lys
 325 330 335
 35
 Lys Gly Trp Ile Leu Asp Val Ala Gly Val Glu Val Ile Cys Ser Pro
 340 345 350
 40
 Gly Thr Val Gly Gly Thr Ala Val Val Thr Gly Pro His Arg Thr Glu
 355 360 365
 45
 Lys Asn Arg Asp Asp Glu His Leu Ser Ser Thr His Phe Trp Asn Leu
 370 375 380
 50
 Val Glu Arg Ser Gly Pro Gln Gly Leu Lys Ser Arg Glu Leu Asp Phe
 385 390 395 400
 55
 Lys Gly Ser Gln Glu Lys Asp Ser Cys Gln Glu Thr Lys Ile Ser Pro
 405 410 415
 60
 Asn Pro Ala Ile Val Thr Gly Asn Val Tyr Met Ser Asn Val Gln Gln
 420 425 430
 65
 Thr Pro Leu Thr Glu Val Ser Arg Gln Gln Ala Lys Cys Leu Gln Gly

ES 2 336 930 T3

	435	440	445
5	Asn Ser Ala Trp Cys Cys Ile His Ser Pro Gly Trp Met Pro Pro Leu 450 455 460		
10	Ser Tyr Phe Cys Asp Ala Gly Leu Asp Arg Leu Gly His Val Arg Lys 465 470 475 480		
15	Ser Glu Pro Ala Ser Ala Thr Val Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Gly Val 485 490 495		
20	Ala Glu Ala Pro Glu Pro Val Pro Pro Gly Tyr Ile Trp Thr Asp Asp 500 505 510		
25	Leu Ser His Thr Pro Leu Arg Arg Gln Lys Tyr Leu Phe Asp Val Ser 515 520 525		
30	Met Leu Ser Asp Lys Glu Glu Leu Val Gly Ala Glu Leu Arg Leu Phe 530 535 540		
35	Arg Gln Ala Pro Ser Ala Pro Trp Gly Pro Pro Ala Gly Pro Leu His 545 550 555 560		
40	Val Gln Leu Phe Pro Cys Leu Ser Pro Leu Leu Leu Asp Ala Arg Thr 565 570 575		
45	Leu Asp Pro Gln Gly Ala Pro Pro Ala Gly Trp Glu Val Phe Asp Val 580 585 590		
50	Trp Gln Gly Leu Arg His Gln Pro Trp Lys Gln Leu Cys Leu Glu Leu 595 600 605		
55	Arg Ala Ala Trp Gly Glu Leu Asp Ala Gly Glu Ala Glu Ala Arg Ala 610 615 620		
60	Arg Gly Pro Gln Gln Pro Pro Pro Pro Asp Leu Arg Ser Leu Gly Phe 625 630 635 640		
65	Gly Arg Arg Val Arg Pro Pro Gln Glu Arg Ala Leu Leu Val Val Phe 645 650 655		

ES 2 336 930 T3

Thr Arg Ser Gln Arg Lys Asn Leu Phe Ala Glu Met Arg Glu Gln Leu
660 665 670

Gly Ser Ala Glu Ala Ala Gly Pro Gly Ala Gly Ala Glu Gly Ser Trp
675 680 685

Pro Pro Pro Ser Gly Ala Pro Asp Ala Arg Pro Trp Leu Pro Ser Pro
690 695 700

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Thr Ala Phe Ala Ser Arg His Gly Lys Arg
705 710 715 720

His Gly Lys Lys Ser Arg Leu Arg Cys Ser Lys Lys Pro Leu His Val
725 730 735

Asn Phe Lys Glu Leu Gly Trp Asp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Leu Glu
740 745 750

Tyr Glu Ala Tyr His Cys Glu Gly Val Cys Asp Phe Pro Leu Arg Ser
755 760 765

His Leu Glu Pro Thr Asn His Ala Ile Ile Gln Thr Leu Met Asn Ser
770 775 780

Met Asp Pro Gly Ser Thr Pro Pro Ser Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu
785 790 795 800

Thr Pro Ile Ser Ile Leu Tyr Ile Asp Ala Gly Asn Asn Val Val Tyr
805 810 815

Lys Gln Tyr Glu Asp Met Val Val Glu Ser Cys Gly Cys Arg
820 825 830

<210> 39

<211> 1179

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 39

```

5      atggtcctcc tcagtattct tagaattctt tttctttgtg aactcgtgct tttcatggaa      60
      cacagggccc aaatggcaga aggagggcag tctctattg ccttctggc tgaggccct      120
      actttgcccc tgattgagga gctgctagaa gaatccccg ggaacagcc aaggaagccc      180
10     cggctcctag ggcattcact gcggtacatg ctggagtgt accggcggtc agctgactcg      240
      catgggcacc ctagagagaa ccgcaccatt ggggccacca tggtagagct ggtgaagccc      300
      ttgaccagtg tggcaaggcc tcacagaggt acctggcata tacagatcct gggctttcct      360
15     ctcagaccaa accgaggact ataccaacta gttagagcca ctgtggttta ccgccatcat      420
      ctccaactaa ctgccttcaa tctctcctgc catgtggagc cctgggtgca gaaaaaccca      480
      accaaccact tcccttcttc agaaggagat tctcaaaac ctccctgat gtctaaogct      540
20     tggaaagaga tggatatcac acaacttgtt cagcaaaagt totggaataa caagggacac      600
      aggatcctac gactccgttt tatgtgtcag cagcaaaaag atagtgttg tcttgagctc      660
25     tggcatggca ctccatcctt ggacattgcc ttcttgttac totatttcaa tgatactcat      720
      aaaagcattc ggaaggctaa atttcttccc aggggcattg aggagtcat ggaaagggaa      780
30     totcttctcc ggagaacccg acaagcagat ggtatctcag ctgaggttac tgctcttccc      840
      tcaaacata gcgggcctga aaataaccag tgttccctcc accctttcca aatcagcttc      900
      cgccagctgg gttgggatac ctggatcatt gctccccctt ttacacccc aaactactgt      960
35     aaaggaactt gtctccgagt actacggat ggtctcaatt cccccaatca cgccattatt      1020
      cagaacctta tcaatcagtt ggtggaccag agtgtcccc ggcctcctg tgtcccgat      1080
40     aagtatgttc caattagtgt ccttatgatt gaggc aaatg ggagtatctt gtacaaggag      1140
      tatgagggta tgattgctga gtcttgtaga tgcagatga      1179

```

45 <210> 40

<211> 392

<212> PRT

50 <213> *Homo sapiens*

<400> 40

```

55     Met Val Leu Leu Ser Ile Leu Arg Ile Leu Phe Leu Cys Glu Leu Val
      1              5              10              15

60     Leu Phe Met Glu His Arg Ala Gln Met Ala Glu Gly Gly Gln Ser Ser
      20              25              30

65     Ile Ala Leu Leu Ala Glu Ala Pro Thr Leu Pro Leu Ile Glu Glu Leu
      35              40              45

```

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Ser Ala Glu Val Thr Ala Ser Ser Ser Lys His Ser Gly Pro Glu Asn
275 280 285

5 Asn Gln Cys Ser Leu His Pro Phe Gln Ile Ser Phe Arg Gln Leu Gly
290 295 300

10 Trp Asp His Trp Ile Ile Ala Pro Pro Phe Tyr Thr Pro Asn Tyr Cys
305 310 315 320

15 Lys Gly Thr Cys Leu Arg Val Leu Arg Asp Gly Leu Asn Ser Pro Asn
325 330 335

20 His Ala Ile Ile Gln Asn Leu Ile Asn Gln Leu Val Asp Gln Ser Val
340 345 350

25 Pro Arg Pro Ser Cys Val Pro Tyr Lys Tyr Val Pro Ile Ser Val Leu
355 360 365

30 Met Ile Glu Ala Asn Gly Ser Ile Leu Tyr Lys Glu Tyr Glu Gly Met
370 375 380

35 Ile Ala Glu Ser Cys Thr Cys Arg
385 390

<210> 41

40 <211> 375

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 41

50 caagcagatg gtatctcagc tgagggttact gctcttctct caaaacatag cgggcctgaa 60
aataaccagt gttccctcca ccotttccaa atcagcttcc gccagctggg ttgggatcac 120
tggatcattg ctcccccttt ctacacccca aactactgta aaggaacttg tctccgagta 180
55 ctaogcgatg gtctcaattc ccccaatcac gccattatc agaaccttat caatcagttg 240
gtggaccaga gtgtcccccg ggcctctgt gtcccgata agtatgttc aattagtgtc 300
60 ottatgattg aggcaaatgg gagtatcttg tacaaggagt atgaggggat gattgctgag 360
tcttgatcat gcaga 375

65 <210> 42

ES 2 336 930 T3

<211> 125

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 42

10

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

15

Ser Gly Pro Glu Asn Asn Gln Cys Ser Leu His Pro Phe Gln Ile Ser
20 25 30

20

Phe Arg Gln Leu Gly Trp Asp His Trp Ile Ile Ala Pro Pro Phe Tyr
35 40 45

25

Thr Pro Asn Tyr Cys Lys Gly Thr Cys Leu Arg Val Leu Arg Asp Gly
50 55 60

30

Leu Asn Ser Pro Asn His Ala Ile Ile Gln Asn Leu Ile Asn Gln Leu
65 70 75 80

35

Val Asp Gln Ser Val Pro Arg Pro Ser Cys Val Pro Tyr Lys Tyr Val
85 90 95

40

Pro Ile Ser Val Leu Met Ile Glu Ala Asn Gly Ser Ile Leu Tyr Lys
100 105 110

45

Glu Tyr Glu Gly Met Ile Ala Glu Ser Cys Thr Cys Arg
115 120 125

50

<210> 43

<211> 1744

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 43

5	atgcacgccc actgcctgcc ottccttctg cacgcctggg gggccctact ccaggcgggt	60
	gctgcgacgg tggccactgc gctcctgcgt acgcgggggc agccctcgtc gccatcccct	120
	ctggcggtaca tgctgagcct ctacgcgcac ccgctgccga gggcagacat catccgcage	180
10	ctacaggcag aagatgtggc agtggatggg cagaactgga cgtttgcttt tgacttctcc	240
	ttcctgagcc aacaagagga tctggcatgg gctgagctcc ggcgcagct gtccagccct	300
	gtggacctcc ccactgaggg ctcaacttgc attgagattt tccaccagcc aaagcccgcac	360
15	acagagcagg cttcagacag ctgcttagag cggtttcaga tggacctatt cactgtcact	420
	ttgtcccagg tcaacctttc cttgggcagc atggttttgg aggtgaccag gcctctctcc	480
20	aagtggctga agcgcctcgg ggccctggag aagcagatgt ccagggtagc tggagagtgc	540
	tggcgcgggc ccccccaccc gctgccacc aatgtgctcc ttatgctcta ctccaacctc	600
25	tgcaggagc agaggcagct gggtggttcc accttgcctg ggggaagccga gagctcctgg	660
	cgggcccagg agggacagct gtctggggag tggggcaaga ggcaccgtcg acatcacttg	720
	ccagacagaa gtcaactgtg tcggaaggtc aagttccagg tggacttcaa cctgatccga	780
30	tggggctcct ggatcatcta cccaagcag tacaacgcct atcgctgtga gggcgagtgt	840
	cctaactctg ttggggagga gtttcatccg accaaccatg catacatoca gagtctgctg	900
35	aaacgttacc agccccaccg agtcccttcc acttgttgtg ccccagtga gaccaagccg	960
	ctgagcatgc tgtatgtgga taatggcaga gtgctcctag atcaccataa agacatgctc	1020
	gtggaagaat gtgggtgctt ctgatgacat cctggaggga gactggattt gcctgcactc	1080
40	tggaaggctg ggaaactcct ggaagacatg ataaccatct aatccagtaa ggagaaacag	1140
	agaggggcaa agttgctctg cccaccagaa ctgaagagga ggggctgccc actctgtaaa	1200
45	tgaagggctc agtggagtct ggccaagcac agaggctgct gtcaggaaga gggaggaaga	1260
	agcctgtgca gggggtggc tggatgttct ctttactgaa aagacagtgg caaggaaaaag	1320
	cacaagtgca tgagttcttt actggatttt ttaaaaacct gtgaaccccc ngaaactgta	1380
50	tgtgaaagtt gagacatatg tgcattgatt ttggagggtg gatgaagtoa cctatagctt	1440
	tcatgtattc tccaaagtag tctgtgtgtg acctgtcccc ctccccaag attaaggatc	1500
55	actgtataga ttaaaaagag tccgtcaatc tcattgcttc aggcctgggtt gggggagccc	1560
	cacagctttc tggctggcca gtggcaatct actggccttg tccagaggct cactggagtg	1620
	gttctctgct aatgagctgt acaacaataa agccattgtc tagttaaaaa aaaaaaaaaa	1680
60	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1740
	aaaa	1744

<210> 44

<211> 347

ES 2 336 930 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 44

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

ES 2 336 930 T3

	210	215	220	
5	Gly Gln Leu Ser Trp	Glu Trp Gly Lys Arg	His Arg Arg His His Leu	
	225	230	235	240
10	Pro Asp Arg Ser Gln Leu Cys Arg Lys Val Lys Phe Gln Val Asp Phe			
		245	250	255
15	Asn Leu Ile Gly Trp Gly Ser Trp Ile Ile Tyr Pro Lys Gln Tyr Asn			
		260	265	270
20	Ala Tyr Arg Cys Glu Gly Glu Cys Pro Asn Pro Val Gly Glu Glu Phe			
		275	280	285
25	His Pro Thr Asn His Ala Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Lys Arg Tyr Gln			
		290	295	300
30	Pro His Arg Val Pro Ser Thr Cys Cys Ala Pro Val Lys Thr Lys Pro			
		305	310	315
35	Leu Ser Met Leu Tyr Val Asp Asn Gly Arg Val Leu Leu Asp His His			
		325	330	335
40	Lys Asp Met Ile Val Glu Glu Cys Gly Cys Leu			
		340	345	
45	<210> 45			
50	<211> 504			
	<212> ADN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
55	<400> 45			
60				
65				
70				
75				
80				
85				
90				
95				
100				
105				
110				
115				
120				
125				
130				
135				
140				
145				
150				
155				
160				
165				
170				
175				
180				
185				
190				
195				
200				
205				
210				
215				
220				
225				
230				
235				
240				
245				
250				
255				
260				
265				
270				
275				
280				
285				
290				
295				
300				
305				
310				
315				
320				
325				
330				
335				
340				
345				
350				
355				
360				
365				
370				
375				
380				
385				
390				
395				
400				
405				
410				
415				
420				
425				
430				
435				
440				
445				
450				
455				
460				
465				
470				
475				
480				
485				
490				
495				
500				
505				
510				
515				
520				
525				
530				
535				
540				
545				
550				
555				
560				
565				
570				
575				
580				
585				
590				
595				
600				
605				
610				
615				
620				
625				
630				
635				
640				
645				
650				
655				
660				
665				
670				
675				
680				
685				
690				
695				
700				
705				
710				
715				
720				
725				
730				
735				
740				
745				
750				
755				
760				
765				
770				
775				
780				
785				
790				
795				
800				
805				
810				
815				
820				
825				
830				
835				
840				
845				
850				
855				
860				
865				
870				
875				
880				
885				
890				
895				
900				
905				
910				
915				
920				
925				
930				
935				
940				
945				
950				
955				
960				
965				
970				
975				
980				
985				
990				
995				
1000				

ES 2 336 930 T3

<210> 46

<211> 167

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 46

```

10
    Trp Pro Arg Pro Pro Thr Pro Pro Ala Thr Asn Val Leu Leu Met Leu
    1          5          10          15

15
    Tyr Ser Asn Leu Ser Gln Glu Gln Arg Gln Leu Gly Gly Ser Thr Leu
    20          25          30

20
    Leu Trp Glu Ala Glu Ser Ser Trp Arg Ala Gln Glu Gly Gln Leu Ser
    35          40          45

25
    Trp Glu Trp Gly Lys Arg His Arg Arg His His Leu Pro Asp Arg Ser
    50          55          60

30
    Gln Leu Cys Arg Lys Val Lys Phe Gln Val Asp Phe Asn Leu Ile Gly
    65          70          75          80

35
    Trp Gly Ser Trp Ile Ile Tyr Pro Lys Gln Tyr Asn Ala Tyr Arg Cys
    85          90          95

40
    Glu Gly Glu Cys Pro Asn Pro Val Gly Glu Glu Phe His Pro Thr Asn
    100          105          110

45
    His Ala Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Lys Arg Tyr Gln Pro His Arg Val
    115          120          125

50
    Pro Ser Thr Cys Cys Ala Pro Val Lys Thr Lys Pro Leu Ser Met Leu
    130          135          140

55
    Tyr Val Asp Asn Gly Arg Val Leu Leu Asp His His Lys Asp Met Ile
    145          150          155          160

    Val Glu Glu Cys Gly Cys Leu
    165

```

<210> 47

65 <211> 1101

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 47

5	atgcagcccc	tgtggctctg	ctgggcactc	tgggtgttgc	ccctggccag	ccccggggcc	60
	gccctgaccg	gggagcagct	cctgggcagc	ctgctgcggc	agctgcagct	caaagaggtg	120
10	cccaccctgg	acagggccga	catggaggag	ctggtcatec	ccacccacgt	gagggcccag	180
	tacgtggccc	tgctgcagcg	cagccacggg	gaccgctccc	gcggaagag	gttcagccag	240
	agcttcctgag	aggtggccgg	caggttctctg	gcgttgagg	ccagcacaca	cctgctggtg	300
15	ttcggcatgg	agcagcggt	gcccaccaac	agcagctgg	tgaggccgt	gctgcggctc	360
	ttocaggagc	cggtcccca	ggccgcgctg	cacaggcag	ggcggtctgc	cccgcgcagc	420
20	gccccggccc	gggtgaccgt	cgagtggctg	cggtccgcg	acgacggctc	caaccgcacc	480
	tccctcatcg	actccaggt	ggtgtccgtc	cacgagagcg	gctggaaggc	cttcgacgtg	540
	accgaggccg	tgaacttctg	gcagcagctg	agccggcccc	ggcagccgct	gttgcctacag	600
25	gtgtcgggtg	agagggagca	tctgggcccg	ctggcgctcg	gcgccacaa	gttgggtccgc	660
	tttgccctcg	agggggcgcc	agccgggctt	ggggagcccc	agctggagct	gcacaccctg	720
30	gaccttgggg	actatggagc	tcagggcgac	tgtgacctg	aagcaccaat	gaccgagggc	780
	acccgctgct	gcggccagga	gatgtacatt	gacctgcagg	ggatgaagtg	ggccgagaac	840
	tgggtgctgg	agccccggg	cttctggct	tatgagtgtg	tgggcacctg	ccggcagccc	900
35	ccggaggccc	tggccttcaa	gtggccggtt	ctggggcctc	gacagtgcac	cgctcggag	960
	actgcctcgc	tgcccatgat	cgtcagcacc	aaggagggag	gcaggaccag	gccccaggtg	1020
40	gtcagcctgc	ccaacatgag	ggtgcagaag	tcagctgtg	cctcggatgg	tgcgctcgtg	1080
	ccaaggaggc	tcagccata	g				1101

45

<210> 48

<211> 366

50

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 48

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

ES 2 336 930 T3

	225		230		235		240									
5	Asp	Leu	Gly	Asp	Tyr	Gly	Ala	Gln	Gly	Asp	Cys	Asp	Pro	Glu	Ala	Pro
				245					250						255	
10	Met	Thr	Glu	Gly	Thr	Arg	Cys	Cys	Arg	Gln	Glu	Met	Tyr	Ile	Asp	Leu
			260						265					270		
15	Gln	Gly	Met	Lys	Trp	Ala	Glu	Asn	Trp	Val	Leu	Glu	Pro	Pro	Gly	Phe
			275					280					285			
20	Leu	Ala	Tyr	Glu	Cys	Val	Gly	Thr	Cys	Arg	Gln	Pro	Pro	Glu	Ala	Leu
	290						295					300				
25	Ala	Phe	Lys	Trp	Pro	Phe	Leu	Gly	Pro	Arg	Gln	Cys	Ile	Ala	Ser	Glu
	305					310					315					320
30	Thr	Ala	Ser	Leu	Pro	Met	Ile	Val	Ser	Ile	Lys	Glu	Gly	Gly	Arg	Thr
				325					330						335	
35	Arg	Pro	Gln	Val	Val	Ser	Leu	Pro	Asn	Met	Arg	Val	Gln	Lys	Cys	Ser
			340						345					350		
40	Cys	Ala	Ser	Asp	Gly	Ala	Leu	Val	Pro	Arg	Arg	Leu	Gln	Pro		
		355						360					365			

<210> 49

<211> 1098

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 49

5	atgtggcccc tgtggctctg ctgggcactc tgggtgctgc ccctggctgg ccccggggcg	60
	gccctgaccg aggagcagct cctgggcagc ctgctgcggc agctgcagct cagcgagggtg	120
10	cccgctactgg acaggggcga catggagaag ctggctcatcc ccgcccacgt gagggcccag	180
	tatgtagtec tctgctggcg cagccacggg gaccgctccc gcggaagag gttcagccag	240
	agcttcagag aggtggccgg caggttcctg gcgtcggagg ccagcacaca cctgctgggtg	300
15	ttcggcatgg agcagcggct gccgccaac agcagctgg tgcaggcctg gctgggctc	360
	ttcaggagc cgtcccca ggccgcctg cacaggcag gcggtgtg cccgcgcagc	420
20	gcccaggccc ggggtgaccgt cgagtggctg cgcgtccgg acgacggctc caaccgcacc	480
	tcctcatcg actccaggct ggtgtccgtc cacgagagcg gctggaaggc cttcagcgtg	540
	accgaggcgg tgaacttctg gcagcagctg agccggcccc gccagccgt gctgctacag	600
25	gtgtcgggtg agaggagca totgggcccg ctggcgtccg gcgcccacaa gctggtccgc	660
	tttgctcgc agggggcgcc agccgggctt ggggagcccc agctggagct gcacaccctg	720
30	gacctcaggg actatggagc tcagggcgac tgtgacctg aagcaccaat gaccgagggc	780
	accgctgct gccgccagga gatgtacatt gacctgcagg ggatgaagtg ggccaagaac	840
35	tgggtgctgg agccccggg ctctctggct tacgagtgtg tgggcacctg ccagcagccc	900
	ccggaggccc tggccttcaa ttggccattt ctggggccgc gacagtgtat cgctcggag	960
	actgcctcgc tgcccatgat ogtcagcatc aaggaggag gcaggaggcc ccagggtggtc	1020
40	agcctgccca acatgagggt gcagaagtgc agctgtgctt cggatggggc gctcgtgcc	1080
	aggaggctcc agccatag	1098

45

<210> 50

<211> 365

50

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 336 930 T3

<400> 50

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

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Thr Ala Ser Leu Pro Met Ile Val Ser Ile Lys Glu Gly Gly Arg Arg
325 330 335

Pro Gln Val Val Ser Leu Pro Asn Met Arg Val Gln Lys Cys Ser Cys
340 345 350

Ala Ser Asp Gly Ala Leu Val Pro Arg Arg Leu Gln Pro
355 360 365

<210> 51

<211> 2291

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 51

```

ctttccgccc cagccctgaa agcggttaacc ctggagcttt ctgcacaccc cccgaccgct      60
cccgcccaag cttcctaataa aagaaggtg caaagtttgg tccaggatag aaaaatgact      120
gatcaaaggc aggcgatact tcctgttgcc gggacgctat atataacgtg atgagcgcac      180
gggctgcgga gacgcaccgg agcgctcgcc cagccgcgcg ctccaagccc ctgagggttc      240
cggggaccac aatgaacaag ttgctgtgct ggcgcgtcgt gtttctggac atctccatta      300
agtggaccac ccaggaaacg tttcctcaa agtaccttca ttatgacgaa gaaacctctc      360
atcagctgtt gtgtgacaaa tgtcctcctg gtacctacct aaaacaacac tgtacagcaa      420
agtggaagac cgtgtgcgcc ccttgccctg accactacta cacagacago tggcacacca      480
gtgacgagtg totatactgc agccccgtgt gcaaggagct gcagtacgtc aagcaggagt      540
gcaatcgcac ccacaaccgc gtgtgcgaat gcaaggaagg gcgctacctt gagatagagt      600
tctgcttgaa acataggagc tgccctcctg gatttggagt ggtgcaagct ggaaccccag      660
agcgaaatac agtttgcaaa agatgtccag atgggttctt ctcaaatgag acgtcatcta      720
aagcaccctg tagaaaacac acaaattgca gtgtctttgg tctcctgcta actcagaaag      780
gaaatgcaac acacgacaac atatgttccg gaaacagtga atcaactcaa aaatgtggaa      840
tagatgttac cctgtgtgag gaggcattct tcagggttgc tgttcctaca aagtttacgc      900
ctaactggct tagtgtcttg gtagacaatt tgccctggcac caaagtaaac gcagagagtg      960
tagagaggat aaaacggcaa cacagctcac aagaacagac ttccagctg ctgaagttat     1020
ggaacatca aaacaaagac caagatatag tcaagaagat catccaagat attgacctct     1080

```

ES 2 336 930 T3

gtgaaaacag cgtgcagcgg cacattggac atgctaacct cacccttcgag cagcttcgta 1140
 gcttgatgga aagcttaccg ggaagaaag tgggagcaga agacattgaa aaaacaataa 1200
 5 aggcattgcaa acccagtgac cagatcctga agctgctcag tttgtggcga ataaaaaatg 1260
 ggcaccaaga cacccttgaag ggcctaatagc acgcactaaa gcactcaaag acgtaccact 1320
 10 ttcccaaaac tgctactcag agtctaaaga agaccatcag gttccttcac agcttcacaa 1380
 tgtacaaatt gtatcagaag ttatttttag aaatgatagg taaccaggtc caatcagtaa 1440
 aaataagctg cttataactg gaaatggcca ttgagctgtt tctcacaat tggcgagatc 1500
 15 ccatggatga gtaaaactgtt tctcaggcac ttgaggcttt cagtgatatc tttctcatta 1560
 ccagtgaacta attttgccac aggggtactaa aagaaactat gatgtggaga aaggactaac 1620
 20 atctcctcca ataaacccca aatgggtaaat ccaactgtca gatctggatc gttatctact 1680
 gactatatatt tcccttatta ctgcttgcag taattcaact ggaaattaaa aaaaaaaac 1740
 tagactccat tgtgccttac taaatatggg aatgtctaac ttaaataagct ttgagatttc 1800
 25 agctatgcta gaggccttta ttagaaagcc atattttttt ctgtaaaagt tactaatata 1860
 tctgtaacac tattacagta ttgctattta tattcattca gatataagat ttgtacatat 1920
 30 tatcatccta taaagaaacg gtatgactta attttagaaa gaaaattata ttctgtttat 1980
 tatgacaaat gaaagagaaa atatataatt ttaatggaaa gtttgtagca tttttcotaat 2040
 aggtactgcc atattttttct gtgtggagta tttttataat tttatctgta taagctgtaa 2100
 35 tatcatttta tagaaaatgc attatttagt caattgttta atgttggaac acatatgaaa 2160
 tataaattat ctgaatatta gatgctctga gaaattgaat gtacottatt taaaagattt 2220
 40 tatgggttta taactatata aatgacatta ttaaagtttt caaattattt tttaaaaaaa 2280
 aaaaaaaaaa a 2291

45
 <210> 52
 <211> 401
 50 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 52

55
 Met Asn Lys Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile
 60 1 5 10 15

65

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

	Lys	Arg	Gln	His	Ser	Ser	Gln	Glu	Gln	Thr	Phe	Gln	Leu	Leu	Lys	Leu	
					245					250					255		
5	Trp	Lys	His	Gln	Asn	Lys	Asp	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Ile	Ile	Gln	
				260					265					270			
10	Asp	Ile	Asp	Leu	Cys	Glu	Asn	Ser	Val	Gln	Arg	His	Ile	Gly	His	Ala	
			275					280					285				
15	Asn	Leu	Thr	Phe	Glu	Gln	Leu	Arg	Ser	Leu	Met	Glu	Ser	Leu	Pro	Gly	
		290					295					300					
20	Lys	Lys	Val	Gly	Ala	Glu	Asp	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Lys	Ala	Cys	Lys	
	305					310					315					320	
25	Pro	Ser	Asp	Gln	Ile	Leu	Lys	Leu	Leu	Ser	Leu	Trp	Arg	Ile	Lys	Asn	
					325					330					335		
30	Gly	Asp	Gln	Asp	Thr	Leu	Lys	Gly	Leu	Met	His	Ala	Leu	Lys	His	Ser	
				340					345					350			
35	Lys	Thr	Tyr	His	Phe	Pro	Lys	Thr	Val	Thr	Gln	Ser	Leu	Lys	Lys	Thr	
			355					360					365				
40	Ile	Arg	Phe	Leu	His	Ser	Phe	Thr	Met	Tyr	Lys	Leu	Tyr	Gln	Lys	Leu	
		370					375					380					
45	Phe	Leu	Glu	Met	Ile	Gly	Asn	Gln	Val	Gln	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	
	385					390					395					400	
50	Leu																
55	<210> 53																
	<211> 1014																
	<212> ADN																
	<213> <i>Homo sapiens</i>																
60	<400> 53																
65	ccttgccctg	accactacta	cacagacagc	tggcacacca	gtgacgagtg	totatactgc											60
	agccccgtgt	gcaaggagct	gcagtacgtc	aagcaggagt	gcaatcgcac	ccacaaccgc											120

ES 2 336 930 T3

gtgtgcgaat gcaaggaagg gcgtacctt gagatagagt tctgcttgaa acataggagc 180
 tgcctcctg gatttggagt ggtgcaagct ggaacccag agcgaaatac agtttgcaaa 240
 5 agatgtccag atgggttctt ctcaaatgag acgtcatcta aagcacctg tagaaaacac 300
 acaaattgca gtgtcttttg tctcctgcta actcagaaag gaaatgcaac acacgacaac 360
 10 atatgttccg gaaacagtga atcaactcaa aaatgtggaa tagatgttac cctgtgtgag 420
 gaggcattct tcaggtttgc tgttcctaca aagtttacgc ctaactggct tagtgtcttg 480
 gtagacaatt tgccctggcag caaagtaaag gcagagagtg tagagaggat aaaacggcaa 540
 15 cacagctcac aagaacagac ttccagctg ctgaagttat ggaaacatca aaacaaagac 600
 caagatatag tcaagaagat catccaagat attgacctct gtgaaaacag cgtgcagcgg 660
 20 cacattggac atgctaacct caccttcgag cagcttcgta gcttgatgga aagcttacog 720
 ggaaagaaag tgggagcaga agacattgaa aaaacaataa aggcattgca acccagtgac 780
 cagatcctga agctgctcag tttgtggcga ataaaaaatg gcgaccaaga caccttgaag 840
 25 ggctaatagc acgcactaaa gcactcaaag acgtaccaet ttcccaaaac tgtaactcag 900
 agtctaaaga agaccatcag gttccttcac agcttcacaa tgtacaaatt gtatcagaag 960
 30 ttatttttag aaatgatagg taaccaggtc caatcagtaa aaataagctg cttta 1014

35 <210> 54
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 54

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

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Ser Lys Thr Tyr His Phe Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys
290 295 300

5

Thr Ile Arg Phe Leu His Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys
305 310 315 320

10

Leu Phe Leu Glu Met Ile Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser
325 330 335

15

Cys Leu

20

<210> 55

<211> 2312

<212> ADN

25

<213> *Homo sapiens*

<400> 55

30

tccagtgaac gagccgcccc gccgacagcc ccgagacgac agcccgccgc gtcccggctcc 60

ccacctccga ccaccgccag cgtctccaggc cccgcgctcc ccgtctgcgc ccaccgcgcc 120

35

ctccgctccg cccgcagtgcc caaccatgac cgcgcgccagt atgggccccg tccgcgtcgc 180

cttcgtgggc ctctctgccc tctgcagccg gccggccgct gcccagaact gcagcgggcc 240

40

gtgcgggtgc ccggaacgagc cggcgcccgcc ctgcccggcg ggcgtagagc tcgtgctgga 300

cggctgcggc tgctgcgcgc tctgcgccaa gcagctgggc gagctgtgca ccgagcgcga 360

cccctgcgac ccgcacaagg gctctctctg tgacttcggc tcccgggcca accgcaagat 420

45

cggcggtgtg accgccaaag atggtgctcc ctgcatcttc ggtggtacgg tgtaccgcag 480

cggagagtc ttccagagca gctgcaagta ccagtgcacg tgcttggaag gggcggtggg 540

50

ctgcatgccc ctgtgcagca tggacgttcg tctgcccagc cctgactgcc ccttcccag 600

gaggggtcaag ctgcccggga aatgctgcga ggagtgggtg tgtgacgagc ccaaggacca 660

aaccgtgggtt gggcctgccc tcgcggctta ccgactggaa gacacgtttg gccagacccc 720

55

aactatgatt agagccaact gcctgggtcca gaccacagag tggagcgccct gttccaagac 780

ctgtgggatg ggcattctcca cccgggttac caatgacaac gcctcctgca ggctagagaa 840

60

gcagagccgc ctgtgcatgg tcaggccttg cgaagctgac ctggaagaga acattaagaa 900

gggcaaaaag tgcatccgta ctcccaaaat ctccaagcct atcaagtttg agctttctgg 960

ctgcaccagc atgaagacat accgagctaa attctgtgga gtatgtaccg acggcogatg 1020

65

ES 2 336 930 T3

```

ctgcaccccc cacagaacca ccaccctgcc ggtggagttc aagtgccttg acggcgaggt 1080
catgaagaag aacatgatgt tcatacaagac ctgtgcctgc cattacaact gtcccgagaga 1140
5 caatgacatc tttgaatcgc tgtactacag gaagatgtac ggagacatgg catgaagcca 1200
gagagtgaga gacattaact cattagactg gaacttgaaac tgattcacat ctcatTTTTT 1260
10 cgtaaaaatg atttcagtag cacaagttat ttaaatctgt ttttctaact gggggaaaag 1320
attccacccc aattcaaaac attgtgccat gtcaaacaaa tagtctatct tcccagaca 1380
ctgggttgaa gaatgttaag acttgacagt ggaactacat tagtacacag caccagaatg 1440
15 tatattaagg tgtggcttta ggagcagtg gagggtacca gcagaaagg tagtatcatc 1500
agatagctct tatacagagta atatgcctgc tatttgaagt gtaattgaga aggaaaattt 1560
tagcgtgctc actgacctgc ctgtagcccc agtgacagct aggatgtgca ttctccagcc 1620
20 atcaagagac tgagtcaagt tgttcttaaa gtcagaacag cagactcagc tctgacattc 1680
tgattcgaat gacactgttc aggaatcggg atcctgtoga ttagactgga cagcttgtgg 1740
25 caagtgaatt tctgttaaca agccagattt tttaaaattt atattgtaaa tattgtgtgt 1800
gtgtgtgtgt gtgtatatat atatatatat gtacagttat ctaagttaat ttaaagttgt 1860
ttgtgccttt ttatttttgt ttttaatgct ttgatatttc aatgttagcc tcaatttctg 1920
30 aacaccatag gtagaatgta aagcttgtct gatcgttcaa agcatgaaat ggatacttat 1980
atggaaatto tctcagatag aatgacagtc cgtcaaaaca gattgtttgc aaaggggagg 2040
35 catcagtgtc cttggcaggc tgatttctag gtaggaaatg tggtagctca cgtcacttt 2100
taatgaacaa atggccttta ttaaaaactg agtgactota tatagctgat cagttttttc 2160
acctggaagc atttgtttct actttgatat gactgttttt cggacagttt atttgttgag 2220
40 agtgtgacca aaagttacat gtttgcacct ttctagttga aaataaagta tattttttct 2280
aaaaaaaaa aaaaacgaca gcaacggaat tc 2312

```

45

<210> 56
 50 <211> 349
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

55 <400> 56

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

65

ES 2 336 930 T3

Leu Ala Leu Cys Ser Arg Pro Ala Val Gly Gln Asn Cys Ser Gly Pro
20 25 30

Cys Arg Cys Pro Asp Glu Pro Ala Pro Arg Cys Pro Ala Gly Val Ser
35 40 45

Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Lys Gln Leu
50 55 60

Gly Glu Leu Cys Thr Glu Arg Asp Pro Cys Asp Pro His Lys Gly Leu
65 70 75 80

Phe Cys Asp Phe Gly Ser Pro Ala Asn Arg Lys Ile Gly Val Cys Thr
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ala Pro Cys Ile Phe Gly Gly Thr Val Tyr Arg Ser
100 105 110

Gly Glu Ser Phe Gln Ser Ser Cys Lys Tyr Gln Cys Thr Cys Leu Asp
115 120 125

Gly Ala Val Gly Cys Met Pro Leu Cys Ser Met Asp Val Arg Leu Pro
130 135 140

Ser Pro Asp Cys Pro Phe Pro Arg Arg Val Lys Leu Pro Gly Lys Cys
145 150 155 160

Cys Glu Glu Trp Val Cys Asp Glu Pro Lys Asp Gln Thr Val Val Gly
165 170 175

Pro Ala Leu Ala Ala Tyr Arg Leu Glu Asp Thr Phe Gly Pro Asp Pro
180 185 190

Thr Met Ile Arg Ala Asn Cys Leu Val Gln Thr Thr Glu Trp Ser Ala
195 200 205

Cys Ser Lys Thr Cys Gly Met Gly Ile Ser Thr Arg Val Thr Asn Asp
210 215 220

Asn Ala Ser Cys Arg Leu Glu Lys Gln Ser Arg Leu Cys Met Val Arg

ES 2 336 930 T3

	225					230						235				240
5	Pro	Cys	Glu	Ala	Asp	Leu	Glu	Glu	Asn	Ile	Lys	Lys	Gly	Lys	Lys	Cys
					245					250					255	
10	Ile	Arg	Thr	Pro	Lys	Ile	Ser	Lys	Pro	Ile	Lys	Phe	Glu	Leu	Ser	Gly
				260					265					270		
15	Cys	Thr	Ser	Met	Lys	Thr	Tyr	Arg	Ala	Lys	Phe	Cys	Gly	Val	Cys	Thr
			275					280					285			
20	Asp	Gly	Arg	Cys	Cys	Thr	Pro	His	Arg	Thr	Thr	Thr	Leu	Pro	Val	Glu
		290					295					300				
25	Phe	Lys	Cys	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Met	Lys	Lys	Asn	Met	Met	Phe	Ile
	305					310					315					320
30	Lys	Thr	Cys	Ala	Cys	His	Tyr	Asn	Cys	Pro	Gly	Asp	Asn	Asp	Ile	Phe
				325					330						335	
35	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Met	Tyr	Gly	Asp	Met	Ala			
				340				345								
40	<210> 57															
	<211> 1069															
	<212> ADN															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
45	<400> 57															
50	cagaactgca	gcgggccgtg	ccggtgcccg	gacgagccgg	cgccgcgctg	ccggcggggc										60
	gtgagcctcg	tgctggacgg	ctgcgggtgc	tgccgcgtct	gcgccaagca	gctgggagag										120
	ctgtgcacog	agcgcgaccc	ctgcgaccog	cacaagggcc	tcttctgtga	cttcggctcc										180
55	ccggccaacc	gcaagatcgg	cgtgtgcacc	gccaaagatg	gtgctccctg	catcttcggt										240
	ggtacgggtg	accgcagcgg	agagtccctc	cagagcagct	gcaagtacca	gtgcacgtgc										300
	ctggacgggg	cggtgggctg	catgcccctg	tgacgcatgg	acgttcgtct	gccagccct										360
60	gactgcccct	tcccgaggag	ggtcaagctg	cccgggaaat	gctgcgagga	gtgggtgtgt										420
	gacgagccca	aggaccaaac	cgtggttggg	cctgcctctg	cggcttaccg	actggaagac										480
65	acgtttggcc	cagacccaac	tatgattaga	gccaaactgoc	tggtccagac	cacagagtgg										540

ES 2 336 930 T3

```

agcgccgtgtt ccaagacctg tgggatgggc atctccaccc gggttacca tgacaaagcc 600
tcctgcaggc tagagaagca gagccgcttg tgcattggtca ggccttgcca agctgacctg 660
5 gaagagaaca ttaagaaggc caaaaagtgc atccgtactc ccaaaatctc caagcctatc 720
aagtttgagc tttctggctg caccagcatg aagacatacc gagctaaatt ctgtggagta 780
10 tgtaccgacg gccgatgctg cccccccac agaaccacca cctgcccgtt ggagttcaag 840
tgccctgacg gcgaggtoat gaagaagaac atgatgttca tcaagacctg tgccctgcat 900
tacaactgtc ccggagacaa tgacatcttt gaatcgctgt actacaggaa gatgtacgga 960
15 gacatggcat gaagccagag agtgagagac attaatcat tagaotggaa cttgaactga 1020
ttcacatctc atttttccgt aaaaatgatt tcagtagcac aagttatctt 1069

```

<210> 58

<211> 323

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 58

```

Gln Asn Cys Ser Gly Pro Cys Arg Cys Pro Asp Glu Pro Ala Pro Arg
1          5          10          15

Cys Pro Ala Gly Val Ser Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg
20          25          30

Val Cys Ala Lys Gln Leu Gly Glu Leu Cys Thr Glu Arg Asp Pro Cys
35          40          45

Asp Pro His Lys Gly Leu Phe Cys Asp Phe Gly Ser Pro Ala Asn Arg
50          55          60

Lys Ile Gly Val Cys Thr Ala Lys Asp Gly Ala Pro Cys Ile Phe Gly
65          70          75          80

Gly Thr Val Tyr Arg Ser Gly Glu Ser Phe Gln Ser Ser Cys Lys Tyr
85          90          95

Gln Cys Thr Cys Leu Asp Gly Ala Val Gly Cys Met Pro Leu Cys Ser
100          105          110

Met Asp Val Arg Leu Pro Ser Pro Asp Cys Pro Phe Pro Arg Arg Val

```

ES 2 336 930 T3

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

<210> 59
 <211> 1985
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 59

5	gagcgaaaga cgcgcgcgcg cgcgcgcgcg ctgcctccc tgcccaccgg gccaccgcg	60
	ccgccacccc gaccccgctg cgcacggcct gtccgctgca caccagcttg ttggcgcttt	120
10	cgtcgcgcgcg ctgcgcgcgcg gctactcctg cgcgcacaaa tgagctcccg catcgccagg	180
	gcgctgcctt tagtcgtcac ccttctccac ttgaccaggc tggcgctctc cacctgcccc	240
	gctgcctgcc actgccccct ggaggcgccc aagtgcgcgc cgggagtcgg gctggctcgg	300
15	gacggctgcg gctgctgtaa ggtctgcgc aagcagctca acgaggactg cagcaaaacg	360
	cagccctgcg accacaccaa ggggctggaa tgcaacttog gcgccagctc cacgcctctg	420
20	aaggggatct gcagagctca gtcagagggc agaccctgtg aatataactc cagaatctac	480
	caaaacgggg aaagtttcca gcccaactgt aaacatcagt gcacatgtat tgatggcgcc	540
	gtgggctgca ttctctgtg tcccaagaa ctatctctcc ccaacttggg ctgtcccaac	600
25	cctcggtcgg tcaaagttac cgggcagtgc tgcgaggagt gggctctgtg cagggatagt	660
	atcaaggacc ccatggagga ccaggacggc ctcttggca aggagctggg attcgatgcc	720
30	tccgaggtgg agttgacgag aaacaatgaa ttgattgcag ttggaaaagg cagctcactg	780
	aagcggctcc ctgtttttgg aatggagcct cgcctctat acaaccctt acaaggccag	840
	aaatgtattg ttcaaacaac ttcattgtcc cagtgcctca agacctgtg aactggctac	900
35	tccacacgag ttaccaatga caacctgag tgccgccttg tgaaagaaac ccggatttgt	960
	gaggtgcggc cttgtggaca gccagtgtac agcagcctga aaaagggcaa gaaatgcagc	1020
40	aagaccaaga aatccccga accagtcagg ttacttacg ctggatgttt gagtgtgaag	1080
	aaataccggc ccaagtactg cggttcctgc gtggacggcc gatgctgcac gcccagctg	1140
	accaggactg tgaagatgcg gttcgcctgc gaagatgggg agacatttcc caagaacgctc	1200
45	atgatgatcc agtctgcaa atgcaactac aactgcccgc atgccaatga agcagcgttt	1260
	cccttctaca ggctgttcaa tgacattcac aaatttaggg actaaatgct acctgggttt	1320
50	ccagggcaca cctagacaaa caaggagaa gagtgtcaga atcagaatca tggagaaaat	1380
	gggcgggggt ggtgtgggtg atgggactca ttgtagaaag gaagccttgc tcattcttga	1440
55	ggagcattaa ggtatttoga aactgccaag ggtgctggtg cggatggaca ctaatgcagc	1500

ES 2 336 930 T3

```

cacgattgga gaatactttg cttcatagta ttggagcaca tgttactgct tcattttgga 1560
gcttggtggag ttgatgactt tctgtttttct gtttgtaaat tatttgctaa gcatattttc 1620
5 tctaggettt tttccttttg gggttctaca gtctgtaaag agataataag attagttgga 1680
cagttttaaag cttttattcg tcotttgaca aaagtaaag ggagggcatt ccaccccttc 1740
ctgaagggggg acactccatg agtgtctgtg agaggcagct atctgcactc taaactgcaa 1800
10 acagaaatca ggtgttttaa gactgaatgt tttatttata aaaatgtagc ttttggggag 1860
ggaggggaaa tgtaatactg gaataatttg taaatgattt taattttata ttcagtgaaa 1920
15 agattttatt tatggaatta accatttaat aaagaaatat ttacctata aaaaaaaaaa 1980
aaaaa 1985

```

<210> 60

<211> 381

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 60

```

Met Ser Ser Arg Ile Ala Arg Ala Leu Ala Leu Val Val Thr Leu Leu
1          5          10          15

```

```

His Leu Thr Arg Leu Ala Leu Ser Thr Cys Pro Ala Ala Cys His Cys
20          25          30

```

```

Pro Leu Glu Ala Pro Lys Cys Ala Pro Gly Val Gly Leu Val Arg Asp
35          40          45

```

```

Gly Cys Gly Cys Cys Lys Val Cys Ala Lys Gln Leu Asn Glu Asp Cys
50          55          60

```

```

Ser Lys Thr Gln Pro Cys Asp His Thr Lys Gly Leu Glu Cys Asn Phe
65          70          75          80

```

```

Gly Ala Ser Ser Thr Ala Leu Lys Gly Ile Cys Arg Ala Gln Ser Glu
85          90          95

```

```

Gly Arg Pro Cys Glu Tyr Asn Ser Arg Ile Tyr Gln Asn Gly Glu Ser
100          105          110

```

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Cys Glu Asp Gly Glu Thr Phe Ser Lys Asn Val Met Met Ile Gln Ser
340 345 350

Cys Lys Cys Asn Tyr Asn Cys Pro His Ala Asn Glu Ala Ala Phe Pro
355 360 365

Phe Tyr Arg Leu Phe Asn Asp Ile His Lys Phe Arg Asp
370 375 380

<210> 61

<211> 2830

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 61

```

cccacgcgtc cgetgggccc agctcccccg agaggtggtc ggatcctctg ggctgctcgg      60
tcgatgcctg tgccaactgac gtccaggcat gaggtgggtc ctgccctgga cgctggcagc      120
agtgcagca gcagccgcca gcaccgtcct ggccacggcc ctctctccag cccctacgac      180
catggacttt actccagctc cactggagga cacctectca cgcceccaat tctgcaagtg      240
gccatgtgag tgcccgccat cccacccccg ctgcccgctg ggggtcagcc tcatcacaga      300
tggtgtgag tgctgtaaga tgtgcgtcga gcagcttggg gacaactgca cggaggtgc      360
catctgtgac cccacccggg gcctctactg tgactacagc ggggaccgcc cgaggtacgc      420
aataggagtg tgtgcacagg tggtcggtgt gggctgcgtc ctggatgggg tgcgctacaa      480
caacggccag tccttcacag ctaactgcaa gtacaactgc acgtgcatcg acggcgcggt      540
gggctgcaca ccactgtgcc tccgagtgcg cccccgcgt ctctggtgcc cccacccggg      600
gcgcgtgagc atacctggcc actgctgtga gcagtgggta tgtgaggacg acgccaagag      660
gccacgcaag accgcacccc gtgacacagg agccttcgat gctgtgggtg aggtggaggc      720
atggcacagg aactgcatag cctacacaag cccctggagc ccttgctcca ccagctgcgg      780
cctgggggtc tccactcgga tctccaatgt taacgccag tgctggcctg agcaagagag      840
ccgcctctgc aacttgcggc catgcgatgt ggacatccat aactcatta aggcagggaa      900
gaagtgtctg gctgtgtacc agccagaggc atccatgaac ttcacacttg cgggctgcat      960
cagcacacgc tctatcaac ccaagtactg tggagtttgc atggacaata ggtgctgcat     1020
ccctacaag totaagacta tcgacgtgtc cttccagtgt cctgatgggc ttggcttctc     1080

```

ES 2 336 930 T3

	ccgccaggtc ctatggatta atgcctgctt ctgtaacctg agctgtagga atcccaatga	1140
	catottttgct gacttggaat cctaccctga cttctcagaa attgccaact aggcaggcac	1200
5	aaatotttggg tcttggggac taaccaatg cctgtgaagc agtcagccct tatggccaat	1260
	aacttttcaac caatgagcct tagttaacct gatctggacc cttggcctcc atttctgtct	1320
10	ctaaccattc aaatgacgcc tgatggtgct gctcaggcc atgctatgag ttttctcctt	1380
	gatatcattc agcatctact ctaaagaaaa atgcctgtct ctagctgttc tggactacac	1440
	ccaagcctga tccagccttt ccaagtcact agaagtoctg ctggatcttg cctaaatccc	1500
15	aagaaatgga atcaggtaga cttttaatat cactaatttc ttotttagat gccaaaccac	1560
	aagactcttt gggctcatto agatgaatag atggaatttg gaacaataga ataactctatt	1620
20	atttggaagc tgccaagagg tactgtaatg ggtaattctg acgtcagcgc accaaaaacta	1680
	tcctgatctc aaatatgtat gcacctcaag gtcaccaaac atttgccaag tgagttgaat	1740
	agttgcttaa ttttgatttt taatggaaag ttgtatccat taacctgggc attgttgagg	1800
25	ttaagtttct cttcaccctt acactgtgaa gggtagagat taggtttgtc ccagtcagaa	1860
	ataaaatttg ataaacattc ctgttgatgg gaaaagcccc cagttaatac tccagagaca	1920
30	gggaaaggtc agcccatctc agaaggacca attgactctc acactgaatc agctgctgac	1980
	tggcagggtc ttgggcagtt ggccaggctc ttcottgaat cttctccctt gtctgtcttg	2040
	ggttcatagg aattggttaag gcctctggac tggcctgtct ggccctgag agtggtgccc	2100
35	tggaacactc ctctactctt acagagcctt gagagaccca gctgcagacc atgccagacc	2160
	cactgaaatg accaagacag gttcaggtag ggggtgtgggt caaaccaaga agtgggtgcc	2220
40	cttggtagca gcctggggtg acctctagag ctggaggctg tgggactcca ggggccccog	2280
	tgttcaggac acatctattg cagagactca tttcacagcc tttcgttctg ctgaccaa	2340
	ggccagtttt ctggtaggaa gatggagggt taccagttgt ttagaaacag aaatagactt	2400
45	aataaagggt taaagctgaa gaggttgaag ctaaaaggaa aaggttggtt ttaatgaata	2460
	tcaggctatt atttattgta ttaggaaaat ataataatta ctgttagaat tcttttattt	2520
50	agggcctttt ctgtgcaga cattgctctc agtgctttgc atgtattagc tcaactgaatc	2580
	ttcacgacaa tgttgagaag ttocattat tatttctgtt cttacaaatg tgaaacggaa	2640
	gctcatagag gtgagaaaaac tcaaccagag tcacccagtt ggtgactggg aaagttagga	2700
55	ttcagatcga aattggactg totttataac ccatatttto ccoctgtttt tagagcttcc	2760
	aaatgtgtca gaataggaaa acattgcaat aaatggcttg attttttaaa aaaaaaaaaa	2820
60	aaaaaaaaaa	2830

65 <210> 62
 <211> 367
 <212> PRT

ES 2 336 930 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 62

5

10 Met Arg Trp Phe Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Thr Ala Ala Ala
1 5 10 15

15 Ala Ser Thr Val Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Ala Pro Thr Thr Met
20 25 30

20 Asp Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Asp Thr Ser Ser Arg Pro Gln Phe
35 40 45

25 Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Pro Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu
50 55 60

30 Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Met Cys Ala
65 70 75 80

35 Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His
85 90 95

40 Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile
100 105 110

45 Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val
115 120 125

50 Arg Tyr Asn Asn Gly Gln Ser Phe Gln Pro Asn Cys Lys Tyr Asn Cys
130 135 140

55 Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Arg Val
145 150 155 160

60

65 Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Pro His Pro Arg Arg Val Ser Ile Pro
165 170 175

ES 2 336 930 T3

Gly His Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Glu Asp Asp Ala Lys Arg Pro
180 185 190

Arg Lys Thr Ala Pro Arg Asp Thr Gly Ala Phe Asp Ala Val Gly Glu
195 200 205

Val Glu Ala Trp His Arg Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Pro Cys Ser Thr Ser Cys Gly Leu Gly Val Ser Thr Arg Ile Ser Asn
225 230 235 240

Val Asn Ala Gln Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu
245 250 255

Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile His Thr Leu Ile Lys Ala Gly Lys Lys
260 265 270

Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Ala Ser Met Asn Phe Thr Leu Ala
275 280 285

Gly Cys Ile Ser Thr Arg Ser Tyr Gln Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys
290 295 300

Met Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Asp Val
305 310 315 320

Ser Phe Gln Cys Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp
325 330 335

Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile
340 345 350

Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Ser Glu Ile Ala Asn
355 360 365

<210> 63

<211> 1723

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 63

5	tcgcggaggc ttggggcagc cgggtagctc ggaggtcgtg gcgctggggg ctagcaccag	60
	cgctctgtcg ggaggcgagc cggttagggtg gaccggtcag cggactcacc ggccagggcg	120
10	ctcgggtgctg gaatttgata ttcattgata cgggttttat ccctcttctt tttctttaaa	180
	catttttttt taaaactgta ttgtttctcg ttttaattta tttttgcttg ccattcccca	240
	cttgaatcgg gccgacggct tggggagatt gctctacttc cccaaatcac tgtggatttt	300
15	ggaaaccagc agaaagagga aagaggtagc aagagctcca gagagaagtc gaggaagaga	360
	gagacggggg cagagagagc gcgcgggcgt gcgagcagcg aaagcgacag gggcaaagtg	420
20	agtgaacctgc ttttgggggt gaccgcccga gcgcggcggt agccctcccc cttgggatcc	480
	cgcagctgac cagtcgcgct gacggacaga cagacagaca ccgccccag cccagctac	540
	cacctctccc ccggccggcg gcggacagtg gacgcggcgg cgagccggcg gcaggggccc	600
25	gagcccgccc ccggaggcgg ggtggagggy gtccgggctc gcggcgctgc actgaaactt	660
	ttcgtccaac tcttgggctg ttctcgcttc ggaggagccg tggtcggcgc gggggaagcc	720
30	gagccgagcg gagccgcgag aagtgcctagc tcgggcccgg aggagccgca gccggaggag	780
	ggggaggagg aagaagagaa ggaagaggag agggggccgc agtggcgact cggcgctcgg	840
	aagccgggct catggacggg tgaggcggcg gtgtgcgcag acagtgcctc agccgcgcgc	900
35	gtccccagg ccctggcccg ggcctcgggc cggggaggaa gactagctcg ccgaggcgcc	960
	ggggagagcg ggccgcccc cagcccagc cggagaggga gcgcgagccg cgcggcccc	1020
40	ggtcgggctt ccgaaccat gaactttctg ctgtcttggg tgcataggag ccttgcttg	1080
	ctgctctacc tccaccatgc caagtggctc caggctgcac ccattggcaga aggaggagg	1140
	cagaatcctc acgaagtggg gaagttcatg gatgtctatc agcgagcta ctgccatcca	1200
45	atogagaccc tggtygacat cttccaggag taccctgatg agatcgagta catcttcaag	1260
	ccatcctgtg tgcctctgat gcgatgcggg ggtgtgtgca atgacgagg cctggagtgt	1320
50	gtgcccactg aggagtcca catcaccatg cagattatgc ggatcaaacc tcaccaaggc	1380
	cagcacatag gagagatgag cttcctacag cacaacaaat gtgaatgcag accaaagaaa	1440
	gatagagcaa gacaagaaaa aaaatcagtt cgaggaaagg gaaaggggca aaaacgaaag	1500
55	cgcaagaaat ccgggtataa gtcttgagc gttccctgtg ggccttgctc agagcggaga	1560
	aagcatttgt ttgtacaaga tcgcagacg tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg	1620
60	cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg	1680
	cggtgagccg gccaggagga aggagcctcc ctcagggttt cgg	1723

65

ES 2 336 930 T3

<210> 64

<211> 215

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 64

10

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
20 25 30

20

Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln
35 40 45

25

Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp Ile Phe Gln Glu
50 55 60

30

Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu
65 70 75 80

35

Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro
85 90 95

40

Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His
100 105 110

45

Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys
115 120 125

50

Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Lys Lys Ser Val
130 135 140

55

Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys Lys Ser Arg Tyr
145 150 155 160

60

Lys Ser Trp Ser Val Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His
165 170 175

65

ES 2 336 930 T3

Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr
180 185 190

Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys
195 200 205

Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
210 215

<210> 65

<211> 1172

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 65

```

gcatgctggg cgcgcccggc gggcgggccc ggcggggcacc atgagccctc tgcctccgcg      60
cctgctgctc gccgcaactcc tgcagctggc ccccgcccag gccctgtct cccagcctga      120
tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat gtgtatactc gcgtacctg      180
ccagccccgg gaggtggtgg tgcccttgac tgtggagctc atgggcaccg tggccaaaca      240
gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc tgcctccctg acgatggcct      300
ggagtgtgtg cccactgggc agcaccgaagt ccgatgcag atcctcatga tccggtaacc      360
gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc cagtgtgaat gcagacctaa      420
aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact ccccaccacc gtcccagcc      480
ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc ccccagctg acatcaccca      540
tccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgtgcaccc agcaccacca gcgcctgac      600
ccccggacct gccgctgccg ctgcogaogc cgcagcttc tccgttgcca agggcggggc      660
ttagagctca acccagacac ctgcagggtgc cggaaactgc gaaggtgaca catggctttt      720
cagactcagc aggggtgactt gcctcagagg ctatatccca gtgggggaac aaagaggagc      780
ctggtaaaaa acagccaagc cccaagacc tcagcccagg cagaagctgc tctaggacct      840
gggcctctca gagggctctt ctgccatccc ttgtctccct gaggccatca tcaaacagga      900
cagagttgga agaggagact gggaggcagc aagaggggtc acataccagc tcaggggaga      960
atggagtact gtctcagttt ctaaccactc tgtgcaagta agcatcttac aactggctct     1020
tcctccctc actaagaaga cccaaacctc tgcataatgg gatttgggct ttggtacaag     1080
aactgtgacc cccaacctg ataaaagaga tggaaggaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa     1140
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa                                     1172

```

ES 2 336 930 T3

<210> 66

<211> 207

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 66

10

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

15

Ala Pro Ala Gln Ala Pro Val Ser Gln Pro Asp Ala Pro Gly His Gln
20 25 30

20

Arg Lys Val Val Ser Trp Ile Asp Val Tyr Thr Arg Ala Thr Cys Gln
35 40 45

25

Pro Arg Glu Val Val Val Pro Leu Thr Val Glu Leu Met Gly Thr Val
50 55 60

30

Ala Lys Gln Leu Val Pro Ser Cys Val Thr Val Gln Arg Cys Gly Gly
65 70 75 80

35

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

40

Val Arg Met Gln Ile Leu Met Ile Arg Tyr Pro Ser Ser Gln Leu Gly
100 105 110

45

Glu Met Ser Leu Glu Glu His Ser Gln Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys
115 120 125

50

Lys Asp Ser Ala Val Lys Pro Asp Arg Ala Ala Thr Pro His His Arg
130 135 140

55

Pro Gln Pro Arg Ser Val Pro Gly Trp Asp Ser Ala Pro Gly Ala Pro
145 150 155 160

60

Ser Pro Ala Asp Ile Thr His Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Ser Ala
165 170 175

His Ala Ala Pro Ser Thr Thr Ser Ala Leu Thr Pro Gly Pro Ala Ala
180 185 190

65

Ala Ala Ala Asp Ala Ala Ala Ser Ser Val Ala Lys Gly Gly Ala
195 200 205

ES 2 336 930 T3

<210> 67

<211> 2076

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 67

10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50

```

cggggaaggg gagggaggag ggggacgagg gctctggcgg gtttgagggg gctgaacatc 60
gcgggggtgtt ctggtgtccc ccgccccgcc tctccaaaaa gctacaccga cgcggaccgc 120
ggcggcgctcc tccctcgccc tcgcttcacc tcgcgggctc cgaatgcggg gagctcggat 180
gtccgggtttc ctgtgaggct ttacactgac acccgccgcc ttcccccggc actggtctggg 240
agggcgccct gcaaagttag gaacgcggag ccccggaacc gctcccgccg cctccggctc 300
gccagggggg ggtcgccggg aggagcccg gggagaggga ccaggagggg cccgcggcct 360
cgcaggggcg cccgcgcccc caccctgcc cccgccagcg gaccggtccc ccacccccgg 420
tccttcaccc atgcaettgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgtgc 480
gctgctcccg ggtcctcgcg aggcgccccg cgcgcgcgcc gccttcgagt ccggactcga 540
cctctcggac gcggagcccg acgcggggcg ggcacgggt tatgcaagca aagatctgga 600
ggagcagtta cggctctgtt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata 660
ttggaaaatg tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc 720
caacctcaac tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga 780
gatcttgaaa agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcattgccac gggagggtgtg 840
tatagatgtg gggaggaggt ttggagtgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt 900
gtccgtctac agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag 960
cacgagctac ctcagcaaga cgttatttga aattacagt cctctctctc aaggecccaa 1020
accagtaaca atcagttttg ccaatcacac ttcttgccga tgcattgtct aactggatgt 1080
ttacagacaa gttcattcca ttattagacg ttccctgcc gcaacaactc cacagtgtca 1140
ggcagcgaac aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct 1200

```

55

60

65

ES 2 336 930 T3

ggctcaggaa gattttatgt ttctctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca 1260
 tgacatctgt ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgtcagtgtg totgcagagc 1320
 5 ggggcttcgg cctgccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg 1380
 tgtctgtaaa aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa 1440
 cacatgccag tgtgtatgta aaagaacctg cccagaaaat caaccctaa atcctggaaa 1500
 10 atgtgcctgt gaatgtacag aaagtcaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca 1560
 ccaccaaaca tgcagctggt acagacggcc atgtacgaac cgcagaagg cttgtgagcc 1620
 15 aggattttca tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca 1680
 aatgagotaa gattgtactg ttttcagtt catcgatttt ctattatgga aaactgtggt 1740
 gccacagtag aactgtctgt gaacagagag accctgtggt gtccatgcta acaaagacaa 1800
 20 aagtctgtct ttctgaacc atgtggataa ctttacagaa atggactgga gtcacatctgc 1860
 aaaaggccctc ttgtaaagac tggttttctg ccaatgacca aacagccaag attttcctct 1920
 25 tgtgattttot ttaaaagaat gactatataa tttatttcca ctaaaaatat tgtttctgca 1980
 ttcattttta tagcaacaac aattggtaaa actcactgtg atcaatattt ttatatcatg 2040
 caaaatatgt ttaaaataaa atgaaaattg tattat 2076

30

<210> 68

35 <211> 419

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40 <400> 68

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

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Glu Thr Cys Gln Cys Val Cys Arg Ala Gly Leu Arg Pro Ala Ser Cys
290 295 300

5 Gly Pro His Lys Glu Leu Asp Arg Asn Ser Cys Gln Cys Val Cys Lys
305 310 315 320

10 Asn Lys Leu Phe Pro Ser Gln Cys Gly Ala Asn Arg Glu Phe Asp Glu
325 330 335

15 Asn Thr Cys Gln Cys Val Cys Lys Arg Thr Cys Pro Arg Asn Gln Pro
340 345 350

20 Leu Asn Pro Gly Lys Cys Ala Cys Glu Cys Thr Glu Ser Pro Gln Lys
355 360 365

25 Cys Leu Leu Lys Gly Lys Lys Phe His His Gln Thr Cys Ser Cys Tyr
370 375 380

Arg Arg Pro Cys Thr Asn Arg Gln Lys Ala Cys Glu Pro Gly Phe Ser
385 390 395 400

30 Tyr Ser Glu Glu Val Cys Arg Cys Val Pro Ser Tyr Trp Lys Arg Pro
405 410 415

35 Gln Met Ser

40 <210> 69
<211> 2029
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
45 <400> 69

50 gttgggttcc agctttctgt agctgtaagc attgggtggcc acaccacctc ottacaaagc 60
aactagaacc tgcggcatac attggagaga tttttttaat tttctggaca tgaagtaaat 120
55 ttagagtgc ttttaatttc aggtagaaga catgtccacc ttctgattat ttttgagaa 180
cattttgatt tttttcatct ctctctcccc acccctaaga ttgtgcaaaa aaagcgtacc 240
60 ttgcctaatt gaaataattt cattggattt tgatcagaac tgattatttg gttttctgtg 300
tgaagttttg aggttttcaaa ctttcttctt ggagaatgcc ttttgaaaca attttctcta 360
gctgcctgat gtcaactgct tagtaatcag tggatattga aatattcaaa atgtacagag 420

ES 2 336 930 T3

agtgggtagt ggtgaatggt ttcatgatgt tgtacgtcca gctgggtgcag ggctccagta 480
 atgaacatgg accagtgag cgatcatctc agtccacatt ggaacgatct gaacagcaga 540
 5 tcagggtctgc ttctagtttg gaggaactac ttccaattac tcaactctgag gactggaagc 600
 tgtggagatg caggctgagg ctcaaaagtt ttaccagtat ggactctcgc tcagcatccc 660
 10 atcgggtccac taggtttgag gcaactttct atgacattga aacactaaaa gttatagatg 720
 aagaatggca aagaactcag tgcagcccta gagaaacgtg cgtggagggtg gccagtggagc 780
 tggggaagag taaccaacaca ttcttcaagc ccccttggtg gaacgtgttc cgatgtgggtg 840
 15 gctgttgcaa tgaagagagc cttatctgta tgaacaccag cacctcgtac atttccaaac 900
 agctctttga gatatcagtg cctttgacat cagtacotga attagtgcct gttaaagttg 960
 20 ccaatcatac aggttgtaag tgccttgccaa cagccccccg ccatccatac tcaattatca 1020
 gaagatccat ccagatccct gaagaagatc gctgttccca ttccaagaaa ctctgtccta 1080
 ttgacatgct atgggatagc aacaaatgta aatgtgtttt gcaggaggaa aatccacttg 1140
 25 ctggaacaga agaccactct catctccagg aaccagctct ctgtgggcca cacatgatgt 1200
 ttgacgaaga tcgttgagag tgtgtctgta aaacaccatg tcccaaagat ctaatccagc 1260
 accccaaaaa ctgcagttgc tttgagtgc aagaaagtct ggagacctgc tgccagaagc 1320
 30 acaagctatt tcaccagac acctgcagct gtgaggacag atgccccctt cataccagac 1380
 catgtgcaag tggcaaaaca gcatgtgcaa agcattgcag ctttccaaag gagaaaagg 1440
 35 ctgcccaggg gcccacagc cgaaagaatc ottgattcag ogttccaagt tccccatccc 1500
 tgtcattttt aacagcatgc tgccttgcca agttgctgtc actgtttttt tcccaggtgt 1560
 40 taaaaaaaaa atccatttta cacagcacca cagtgaatcc agaccaacct tccattcaca 1620
 ccagctaagg agtccttggg tcattgatgg atgtcttcta gctgcagatg cctctgcgca 1680
 ccaagggaatg gagaggaggg gacccatgta atccttttgt ttagttttgt ttttgtttt 1740
 45 tggatgaatga gaaagggtgt ctggtcatgg aatggcagggt gtcatatgac tgattactca 1800
 gagcagatga gaaaaactgt agtctctgag tcccttgcta atcgcaactc ttgtgaatta 1860
 50 ttctgattct tttttatgca gaatttgatt cgtatgatca gtactgactt totgattact 1920
 gtccagotta tagtcttcca gtttaatgaa ctaccatctg atgtttcata ttttaagtga 1980
 ttttaagaaa ataaacacca ttattcaagc caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2029

55

<210> 70
 60 <211> 354
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

65

ES 2 336 930 T3

<400> 70

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

ES 2 336 930 T3

Pro Thr Ala Pro Arg His Pro Tyr Ser Ile Ile Arg Arg Ser Ile Gln
195 200 205

Ile Pro Glu Glu Asp Arg Cys Ser His Ser Lys Lys Leu Cys Pro Ile
210 215 220

Asp Met Leu Trp Asp Ser Asn Lys Cys Lys Cys Val Leu Gln Glu Glu
225 230 235 240

Asn Pro Leu Ala Gly Thr Glu Asp His Ser His Leu Gln Glu Pro Ala
245 250 255

Leu Cys Gly Pro His Met Met Phe Asp Glu Asp Arg Cys Glu Cys Val
260 265 270

Cys Lys Thr Pro Cys Pro Lys Asp Leu Ile Gln His Pro Lys Asn Cys
275 280 285

Ser Cys Phe Glu Cys Lys Glu Ser Leu Glu Thr Cys Cys Gln Lys His
290 295 300

Lys Leu Phe His Pro Asp Thr Cys Ser Cys Glu Asp Arg Cys Pro Phe
305 310 315 320

His Thr Arg Pro Cys Ala Ser Gly Lys Thr Ala Cys Ala Lys His Cys
325 330 335

Arg Phe Pro Lys Glu Lys Arg Ala Ala Gln Gly Pro His Ser Arg Lys
340 345 350

Asn Pro

<210> 71

<211> 2825

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<200>

<221> misc_feature

<222> (2689)..(2689)

<223> n e s a, c, g o t

ES 2 336 930 T3

<400> 71

5	gacgcgtggg cggacgcgtg ggctggttca ggtccagggt ttgctttgat ccttttcaaa	60
	aactggagac acagaagagg gctotaggaa aaagttttgg atgggattat gtggaaacta	120
10	ccctgagatt ctctgctgcc agagcagggt cggcgcttcc accccagtgc agccttcccc	180
	tggcgggtggg gaaagagact cgggagtcgc tgcttccaaa gtgcccgcgc tgagtgcgct	240
	ctcaccocag tcagccaaat gagcctcttc gggcttctcc tgctgacatc tgccttggcc	300
15	ggccagagac aggggactca ggcggaatcc aacctgagta gtaaattcca gttttccagc	360
	aacaaggaac agaacggagt acaagatcct cagcatgaga gaattattac tgtgtctact	420
20	aatggaagta ttcacagccc aaggtttctc catacttate caagaaatac ggtcttggtg	480
	tggagattag tagcagtaga ggaaaatgta tggatacaac ttaogtttga tgaagatttt	540
	gggcttgaag acccagaaga tgacatatgc aagtatgatt ttgtagaagt tgaggaaccc	600
25	agtgatggaa ctatattagg gcgctgggtg ggttctggta ctgtaccagg aaaacagatt	660
	tctaaaggaa atcaaattag gataagattt gtatctgatg aatattttcc ttctgaacca	720
30	gggttctgca tccactacaa cattgtcatg ccacaattca cagaagctgt ggtccttca	780
	gtgtacccc cttcagcttt gccactggac ctgcttaata atgtataac tgcctttagt	840
35	accttggag acctatttcg atatcttgaa ccagagagat ggcagttgga cttagaagat	900
	ctatatagga caacttggca acttcttggc aaggcttttg tttttggaag aaaatccaga	960
	gtggtggatc tgaaccttct aacagaggag gtaagattat acagctgcac acctcgtaac	1020
40	ttctcagtg ccataaggga agaactaaag agaaccgata ccattttctg gccaggttgt	1080
	ctcttggtta aacgctgtgg tgggaactgt gctgttgtc tccacaattg caatgaatgt	1140
45	caatgtgtcc caagcaaagt tactaaaaaa taccacgagg tccttcagtt gagaccaag	1200
	accggtgtca ggggattgca caaatcactc accgacgtgg ccctggagca ccattgaggag	1260
	tgtgactgtg tgtgcagagg gagcacagga ggatagcgc atcaccacca gcagctcttg	1320
50	cccagagctg tgcagtgacg tggtgatc tattagagaa cgtatgcgtt atctocatcc	1380
	ttaatctcag ttgtttgctt caaggacctc tcattcttcc gatttacagt gcattctgaa	1440
55	agaggagaca tcaaacagaa ttaggagttg tgcaacagct cttttgagag gaggcctaaa	1500
	ggacaggaga aaaggtcttc aatcgtggaa agaaaattaa atgttgtatt aaatagatca	1560
60	ccagctagtt tcagagttac catgtacgta tccactagc tgggttctgt atttcagttc	1620

65

ES 2 336 930 T3

```

tttogatacg gcttagggta atgtcagtac agggaaaaaa ctgtgcaagt gagcacctga 1680
ttccgttgcc ttgcttaact ctaaagctcc atgtcctggg cctaaaatcg tataaaatct 1740
5 ggattttttt tttttttttt gctcatattc acatatgtaa accagaacat tctatgtaact 1800
acaaacctgg tttttaaaaa ggaactatgt tgctatgaat taaacttggt tcatgctgat 1860
10 aggacagact ggatttttca tatttcttat taaaatttct gccatttaga agaagagAAC 1920
tacattcatg gtttgaaga gataaacctg aaaagaagag tggccttacc ttcactttat 1980
cgataagtcA gtttatttgt ttcatttgtt acatttttat attctccttt tgacattata 2040
15 actggttggt tttctaatct tgttaaataat atctattttt accaaaggta tttaatatct 2100
ttttttatga caacttagat caactatttt tagcttggtA aatttttcta aacacaattg 2160
20 ttatagccag aggaacaaag atgatataaa atattgttgc tctgacaaaa atacatgtat 2220
ttcattctcg tatggtgcta gagttagatt aatctgcatt ttaaaaaact gaattggaat 2280
agaattggta agttgcaaag actttttgaa aataattaa ttatcattat ttcattcct 2340
25 gttattggag atgaaaataa aaagcaactt atgaaagtag acattcagat ccagccatta 2400
ctaacctatt ccttttttgg ggaaatctga gctagctca gaaaaacata aagcaccttg 2460
30 aaaaagactt ggcagcttcc tgataaagcg tgcgtgtgctg tgcagtagga acacatccta 2520
tttatttgtA tgttgtggtt ttattatctt aaactctgtt ccatacactt gtataaatac 2580
atggatattt ttatgtacag aagtatgtct cttaaccagt tcaattattg tactctggca 2640
35 atttaaaaga aaatcagtaa aatattttgc ttgtaaaatg cttaatatng tgctagggtt 2700
atgtggtgac tatttgaatc aaaaatgtat tgaatcatca aataaaagaa tgtggctatt 2760
40 ttggggagaa aattaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagggtt agggataaca gggtaatgcg 2820
gccgc 2825

```

```

45
<210> 72
<211> 345
50 <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <400> 72
55

```

```

60 Met Ser Leu Phe Gly Leu Leu Leu Leu Thr Ser Ala Leu Ala Gly Gln
    1          5          10          15

```

65

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Leu Thr Glu Glu Val Arg Leu Tyr Ser Cys Thr Pro Arg Asn Phe Ser
 245 250 255

5 Val Ser Ile Arg Glu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Thr Ile Phe Trp Pro
 260 265 270

10 Gly Cys Leu Leu Val Lys Arg Cys Gly Gly Asn Cys Ala Cys Cys Leu
 275 280 285

15 His Asn Cys Asn Glu Cys Gln Cys Val Pro Ser Lys Val Thr Lys Lys
 290 295 300

20 Tyr His Glu Val Leu Gln Leu Arg Pro Lys Thr Gly Val Arg Gly Leu
 305 310 315 320

25 His Lys Ser Leu Thr Asp Val Ala Leu Glu His His Glu Glu Cys Asp
 325 330 335

30 Cys Val Cys Arg Gly Ser Thr Gly Gly
 340 345

<210> 73
 <211> 2745
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 73

45 acctccctcc gccgagcagc cagacagoga gggccccggc cgggggcagg ggggacgcc 60
 cgtccggggc acccccccg gctctgagcc gcccgcggg cggcctcgg ccgggagcgg 120
 50 aggaaggagt cgcgaggag cagcctgagg cccagagtc tgagacgagc cgcgcgcgc 180
 cccgccactg cggggaggag ggggaggagg agcgggagga gggacgagct ggtcgggaga 240
 agaggaaaaa aacttttgag acttttccgt tgcgctggg agccggaggc gcggggacct 300
 55 cttggcgaga cgctgccccg cgaggaggca ggacttggg acccagacc gcctcccttt 360
 gccgcgggg acgcttgct cctccctgcc ccctacacgg cgtccctcag gcgccccat 420
 60 tccggaccag cctcgggag tcgcgagacc ggctcccg ccaagactttt cccagacct 480
 cgggcgcacc cctgcacgc cgccttcac ccggcctgt ctctgagcc ccgcgcac 540
 ctagaccctt tctctccag gacagggatc tctctccgac ctgcacaga tccctattc 600
 65

ES 2 336 930 T3

aagaccaccc accttctggt accagatcgc gccatctag gttatttccg tgggatactg 660
 agacaccccc ggtccaagcc tcccctccac cactgcgcgc ttctccctga ggagcctcag 720
 5 ctttccctcg aggcctctct accttttgcc gggagacccc cagcccctgc aggggcgggg 780
 cctccccacc acaccagccc tgttcgcgct ctcggcagtg ccggggggcg ccgcctcccc 840
 10 catgcgcgcc tccgggctgc ggetgctgce getgctgcta ccgctgctgt ggctactggt 900
 gctgacgcct ggcccgccgg ccgcgggact atccacctgc aagactatcg acatggagct 960
 ggtgaagcgg aagcgcctcg aggcctccg cggccagatc ctgtccaagc tgcggctcgc 1020
 15 cagccccccc agccaggggg aggtgcgcgc cggcccgctg cccgaggccg tgcctgcctt 1080
 gtacaacagc acccgcgacc ggggtggccg ggagagtgc gaaccggagc ccgagcctga 1140
 20 ggccgactac tacgccaagg aggtcaccgc cgtgctaata gtggaaaccc acaacgaaat 1200
 ctatgacaag ttcaagcaga gtacacacag catatatatg ttcttcaaca catcagagct 1260
 ccgagaagcg gtacctgaac ccgtgttgct ctcccgggca gagctgogtc tgcctgaggag 1320
 25 gctcaagtta aaagtggagc agcacgtgga gctgtaccag aaatacagca acaattcctg 1380
 gcgatacctc agcaaccggc tgcctggcacc cagcgactcg ccagagtggg tatcttttga 1440
 30 tgtcaccgga gttgtgcggc agtgggttag ccgtggaggg gaaattgagg gcttttgcct 1500
 tagcgcacc tgctcctgtg acagcaggga taacacactg caagtggaca tcaacgggtt 1560
 cactaccggc cgcagagggt acctggccac cattcatggc atgaaccggc ctttctgctt 1620
 35 tctcatggcc acccgcctgg agagggccca gcatctgcaa agctccggc accgcagagc 1680
 cctggacacc aactattgct tcagctccac ggagaagaac tgcctgcgtgc ggcagctgta 1740
 40 cattgaactc cgcaggacc toggctgga gtggatccac gagccaagg gotaccatgc 1800
 caactttctg ctcgggccct gccctacat ttggagcctg gacacgcagt acagcaaggt 1860
 cctggccctg tacaaccagc ataaccggg cgcctggcg gcgcctgct gcgtgcgcga 1920
 ggcgctggag ccgctgcoca tegtgtacta cgtgggcgc aagcccaagg tggagcagct 1980
 gtccaacatg atcgtgcgt cctgcaagt cagctgaggt ccgccccgc ccgccccgc 2040
 50 ccgggcaggc ccggccccac ccgccccgc cccgcctgce ttgccatgg gggctgtatt 2100
 taaggacacc gtgccccag ccacactggg gcccattaa agatggagag aggactgcgg 2160
 atctctgtgt cattgggcgc ctgcctggg totccatccc tgacgttccc ccactccac 2220
 55 tccctctctc tccctctctg cctcctctg cctgtctgca ctattccttt gcccgccatc 2280

ES 2 336 930 T3

aaggcacagg ggaccagtgg ggaacactac tgtagttaga tctattttatt gagcaccttg 2340
 ggcactgttg aagtgcctta cattaatgaa ctcattcagt caccatagca acactctgag 2400
 5 atggcaggga ctctgataac acccatttta aagggttgagg aaacaagccc agagagggtta 2460
 agggaggagt tcctgcccac caggaacctg ctttagtggg ggatagtga gaagacaata 2520
 10 aaagatagta gttcaggcca ggoggggtgc tcaogcctgt aatcctagca cttttgggag 2580
 gcagagatgg gaggatactt gaatccaggc atttgagacc agcctgggta acatagttag 2640
 accctatctc taaaaaacac ttttaaaaaa tgtacacctg tgggccagc tactctggag 2700
 15 gctaagggtgg gaggatcact tgatcctggg aggtcaaggc tgcag 2745

20 <210> 74
 <211> 391
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 74

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

ES 2 336 930 T3

His Ser Ile Tyr Met Phe Phe Asn Thr Ser Glu Leu Arg Glu Ala Val
130 135 140

5

Pro Glu Pro Val Leu Leu Ser Arg Ala Glu Leu Arg Leu Leu Arg Arg
145 150 155 160

10

Leu Lys Leu Lys Val Glu Gln His Val Glu Leu Tyr Gln Lys Tyr Ser
165 170 175

15

Asn Asn Ser Trp Arg Tyr Leu Ser Asn Arg Leu Leu Ala Pro Ser Asp
180 185 190

20

Ser Pro Glu Trp Leu Ser Phe Asp Val Thr Gly Val Val Arg Gln Trp
195 200 205

25

Leu Ser Arg Gly Gly Glu Ile Glu Gly Phe Arg Leu Ser Ala His Cys
210 215 220

30

Ser Cys Asp Ser Arg Asp Asn Thr Leu Gln Val Asp Ile Asn Gly Phe
225 230 235 240

35

Thr Thr Gly Arg Arg Gly Asp Leu Ala Thr Ile His Gly Met Asn Arg
245 250 255

40

Pro Phe Leu Leu Leu Met Ala Thr Pro Leu Glu Arg Ala Gln His Leu
260 265 270

45

Gln Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser
275 280 285

50

Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg
290 295 300

55

Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala
305 310 315 320

60

Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln
325 330 335

65

Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser

ES 2 336 930 T3

		340		345		350	
5		Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val					
		355		360		365	
10		Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile					
		370		375		380	
15		Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser					
		385		390			
20	<210>	75					
	<211>	336					
	<212>	ADN					
	<213>	<i>Homo sapiens</i>					
25	<400>	75					
30							
		gccctggaca ccaactattg cttcagctcc acggagaaga actgctgcgt gcggcagctg	60				
		tacattgact tccgcaagga cctcggtctg aagtggatcc acgagcccaa gggctaccat	120				
35		gccaacttct gcctcgggcc ctgccctac atttggagcc tggacacgca gtacagcaag	180				
		gtcctggccc tgtacaacca gcataaccog ggcgcctcgg cggcgccgtg ctgcgtgccg	240				
40		caggcgctgg agccgctgcc catcgtgtac tacgtgggcc gcaagcccaa ggtggagcag	300				
		ctgtccaaca tgatcgtgog ctcttgcaag tgcagc	336				
45							
	<210>	76					
	<211>	112					
50	<212>	PRT					
	<213>	<i>Homo sapiens</i>					
55							
60							
65							

ES 2 336 930 T3

<400> 76

5 Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
 1 5 10 15

10 Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
 20 25 30

15 Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys
 35 40 45

20 Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
 50 55 60

25 Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro
 65 70 75 80

30 Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro
 85 90 95

35 Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
 100 105 110

<210> 77

<211> 1695

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 336 930 T3

<400> 77

5	caagcaggat acgtttttct gttgggcatt gactagattg tttgcaaaag tttgcacatca	60
	aaaacaaaca acaacaacaa aaaaccaaac aactctcctt gatctatact ttgagaattg	120
10	ttgattttctt ttttttttatt ctgactttta aaaacaactt ttttttccac ttttttaaaa	180
	aatgcactac tgtgtgctga gcgcttttct gatcctgcac ctgggtcacgg tcgcgcctcag	240
15	cctgtctacc tgcagcacac tcgatatgga ccagttcatg cgcaagagga tcgaggcgat	300
	ccgcggggcag atcctgagca agctgaagct caccagtcct ccagaagact atcctgagcc	360
	cgaggaagtc ccccccggagg tgatttccat ctacaacagc accagggact tgctccagga	420
20	gaaggcgagc cggaggggcg cgcctgcga gcgcgagagg agcgacgaag agtactacgc	480
	caaggagggtt tacaaaatag acatgcgcgc cttcttcccc tcgaaaatg ccateccgcc	540
25	cactttctac agaccctact tcagaattgt tcgatttgac gtctcagcaa tggagaagaa	600
	tgcttccaat ttggtgaaag cagagttcag agtctttcgt ttgcagaacc caaaagccag	660
	agtgcctgaa caacggattg agctatatca gattctcaag tccaaagatt taacatctcc	720
30	aaccacgcgc tacatcgaca gcaaagttgt gaaaacaaga gcagaaggcg aatggctctc	780
	cttcgatgta actgatgctg ttcattgaat gcttcaccat aaagacagga acctgggatt	840
35	taaaataagc ttacactgtc cctgctgcac ttttgtacca tctaataatt acatcatccc	900
	aaataaaagt gaagaactag aagcaagatt tgcaggatatt gatggcacct ccacatatac	960
	cagtgggtgat cagaaaacta taaagtccac taggaaaaaa aacagtggga agacccaca	1020
40	tctcctgcta atgttatgtc cctcctacag acttgagtca caacagacca accggcggaa	1080
	gaagcgtgct ttggatgcgg cctattgctt tagaaatgtg caggataatt gctgcctacg	1140
45	tcacttttac attgatttca agagggatct aggggtgaaa tggatacacg aacccaaagg	1200
	gtacaatgcc aacttctgtg ctggagcatg ccggtattta tggagtccag acactcagca	1260
50	cagcaggggc ctgagcttat ataataccat aaatccagaa gcattctgctt ctccttgctg	1320
	cgtgtcccaa gatttagaac ctctaaccat tctctactac attggcaaaa cacccaagat	1380
	tgaacagctt tctaataatga ttgtaaagtc ttgcaaatgc agctaaaatt cttggaaaag	1440
55	tggcaagacc aaaatgacaa tgatgatgat aatgatgatg acgacgacaa cgatgatgct	1500
	tgtacaaga aaacataaga gagccttggt tcattcagtg taaaaaattt ttgaaaaggc	1560
60	ggtactagtt cagacacttt ggaagtttgt gttctgtttg ttaaaactgg catctgacac	1620
	aaaaaaagtt gaaggcctta ttctacattt cactacttt gtaagtgaga gagacaagaa	1680
65	gcaaattttt taaa	1695

ES 2 336 930 T3

<210> 78

<211> 414

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 78

10

Met His Tyr Cys Val Leu Ser Ala Phe Leu Ile Leu His Leu Val Thr
1 5 10 15

15

Val Ala Leu Ser Leu Ser Thr Cys Ser Thr Leu Asp Met Asp Gln Phe
20 25 30

20

Met Arg Lys Arg Ile Glu Ala Ile Arg Gly Gln Ile Leu Ser Lys Leu
35 40 45

25

Lys Leu Thr Ser Pro Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Pro Glu Glu Val Pro
50 55 60

30

Pro Glu Val Ile Ser Ile Tyr Asn Ser Thr Arg Asp Leu Leu Gln Glu
65 70 75 80

35

Lys Ala Ser Arg Arg Ala Ala Ala Cys Glu Arg Glu Arg Ser Asp Glu
85 90 95

40

45

50

55

60

65

ES 2 336 930 T3

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

ES 2 336 930 T3

Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His
325 330 335

5

Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys Pro Tyr
340 345 350

10

Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu Tyr Asn
355 360 365

15

Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp
370 375 380

20

Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile
385 390 395 400

25

Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
405 410

30

<210> 79

<211> 336

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

35

<400> 79

40

gctttggatg cggcctattg ctttagaaat gtgcaggata attgctgcot acgtccactt 60

tacattgatt tcaagaggga tctaggggtg aaatggatac acgaacccaa aggggtacaat 120

45

gccaaattct gtgctggagc atgcccgtat ttatggagtt cagacactca gcacagcagg 180

gtcctgagct tatataatac cataaatcca gaagcatctg cttctccttg ctgcgtgtcc 240

caagatttag aacctotaac cattctctac tacattggca aaacacccaa gattgaacag 300

50

ctttotaata tgattgtaaa gtcttgcaaa tgcagc 336

55

<210> 80

<211> 112

<212> PRT

60

<213> *Homo sapiens*

65

ES 2 336 930 T3

<400> 80

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

<210> 81

<211> 2574

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 81

cctggttaga	cacatggaca	acaatcccag	cgctacaagg	cacacagtcc	gcttcttctgt	60
cctcagggtt	gccagcgctt	cctggaagtc	ctgaagctct	cgcagtgacg	tgagttcatg	120
caccttcttg	ccaagcctca	gtctttggga	tctggggagg	ccgcttggtt	ttcctccctc	180
cttctgcacg	tctgctgggg	tctcttcttc	tccaggcctt	gcgctcccc	tggtctctct	240
tccagctca	cacatgaaga	tgcacttgca	aagggtcttg	gtggtctctg	ccctgttgaa	300
ctttgccacg	gtcagcctct	ctctgtccac	ttgcaccaac	ttggacttcg	gccacatcaa	360
gaagaagagg	gtggaagcca	ttaggggaca	gatcttgagc	aagctcaggc	tcaccagccc	420
ccctgagcca	acggtgatga	cccacgtccc	ctatcaggtc	ctggcccttt	acaacagcac	480
ccgggagctg	ctggaggaga	tgcattggga	gagggaggaa	ggctgcaccc	aggaaaacac	540
cgagtoggaa	tactatgcca	aagaaatcca	taaattcgac	atgatccagg	ggctggcgga	600
gcacaacgaa	ctggctgtct	gccctaaagg	aattacctcc	aaggttttcc	gcttcaatgt	660
gtcctcagtg	gagaaaaata	gaaccaacct	attccgagca	gaattccggg	tcttgogggt	720
gccccacccc	agctctaagc	ggaatgagca	gaggatcgag	ctcttcacga	tccttcggcc	780

ES 2 336 930 T3

	agatgagcac attgccaaac agcgctatat cgggtggcaag aatctgceca cacggggcac	840
	tgccgagtggt ctgtcctttg atgtcactga cactgtgcgt gagtggctgt tgagaagaga	900
5	gtccaactta ggtctagaaa tcagcattca ctgtocatgt cacacctttc agcccaatgg	960
	agatatcctg gaaaacattc acgaggtgat ggaaatcaaa ttcaaaggcg tggacaatga	1020
10	ggatgaoccat ggccgtggag atctggggcg cctcaagaag cagaaggatc accacaaccc	1080
	tcacttaatc ctcatgatga ttccccaca cgggctcgac aaccggggcc aggggggtca	1140
	gaggaagaag cgggcttttg acaccaatta ctgcttcgc aacttggagg agaactgctg	1200
15	tgtgcgcccc ctctacattg acttcgcaca ggatctgggc tggaaagtggg tccatgaacc	1260
	taagggtac tatgccaaact totgctcagg cccttgccca taccctcgca gtgcagacac	1320
20	aaccacagc acggtgctgg gactgtacaa cactotgaac cctgaagcat ctgcctcgcc	1380
	ttgctgcgtg cccagggacc tggagccct gaccatcctg tactatggtg ggaggacccc	1440
	caaagtggag cagctctcca acatggtggg gaagtcttgt aaatgtagct gagacccca	1500
25	gtgcgacaga gagaggggag agagaaccac cactgcctga ctgcccgcctc ctcgggaaac	1560
	acacaagcaa caaacctcac tgagaggcct ggagcccaca accttgggt ccgggcaaat	1620
30	ggctgagatg gaggtttcct tttggaacat ttctttcttg ctggctctga gaatcacggt	1680
	ggtaaagaaa gtgtgggttt ggttagagga aggcctgaact cttcagaaca cacagacttt	1740
	ctgtgacgca gacagagggg atggggatag aggaaaggga tggtaagttg agatgttgtg	1800
35	tggcaatggg atttgggcta ccctaaaggg agaagggaagg gcagagaatg gctgggtcag	1860
	ggccagaactg gaagacactt cagatctgag gttggatttg ctcatgtctg taccacatct	1920
40	gctctaggga atctggatta tgttatataa ggcaagcatt tttttttta aagacaggtt	1980
	acgaagacaa agtccagaa ttgtatctca tactgtctgg gattaagggc aaatctatta	2040
	cttttgcaaa ctgtcctcta catcaattaa catcgtgggt cactacaggg agaaaatcca	2100
45	ggtcatgcag ttcttggtcc atcaactgta ttgggccttt tggatatgct gaacgcagaa	2160
	gaaaggggtg aaatcaaccc tctcctgtct gccctctggg tcctcctct cactctccc	2220
50	togatcatat tcccccttg acaacttggt agacgccttc caggtcagga tgcacatttc	2280
	tggattgtgg ttccatgcag ccttggggca ttatgggtct tccccactt cccctccaag	2340
	accctgtgtt catttggtgt tccctggaagc aggtgctaca acatgtgagg cattegggga	2400
55	agctgcacat gtgccacaca gtgacttggc ccagacgca tagactgagg tataaagaca	2460
	agtatgaata ttactctcaa aatctttgta taaataaata tttttgggc atcctggatg	2520
60	atttcatctt ctggaatatt gttctagaa cagtaaaagc cttattctaa ggtg	2574

<210> 82

<211> 412

<212> PRT

ES 2 336 930 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 82

5

Met Lys Met His Leu Gln Arg Ala Leu Val Val Leu Ala Leu Leu Asn
1 5 10 15

10

Phe Ala Thr Val Ser Leu Ser Leu Ser Thr Cys Thr Thr Leu Asp Phe
20 25 30

15

Gly His Ile Lys Lys Lys Arg Val Glu Ala Ile Arg Gly Gln Ile Leu
35 40 45

20

Ser Lys Leu Arg Leu Thr Ser Pro Pro Glu Pro Thr Val Met Thr His
50 55 60

25

Val Pro Tyr Gln Val Leu Ala Leu Tyr Asn Ser Thr Arg Glu Leu Leu
65 70 75 80

30

Glu Glu Met His Gly Glu Arg Glu Glu Gly Cys Thr Gln Glu Asn Thr
85 90 95

35

Glu Ser Glu Tyr Tyr Ala Lys Glu Ile His Lys Phe Asp Met Ile Gln
100 105 110

40

Gly Leu Ala Glu His Asn Glu Leu Ala Val Cys Pro Lys Gly Ile Thr
115 120 125

45

Ser Lys Val Phe Arg Phe Asn Val Ser Ser Val Glu Lys Asn Arg Thr
130 135 140

50

Asn Leu Phe Arg Ala Glu Phe Arg Val Leu Arg Val Pro Asn Pro Ser
145 150 155 160

55

Ser Lys Arg Asn Glu Gln Arg Ile Glu Leu Phe Gln Ile Leu Arg Pro

60

65

ES 2 336 930 T3

	165								170				175				
5	Asp	Glu	His	Ile	Ala	Lys	Gln	Arg	Tyr	Ile	Gly	Gly	Lys	Asn	Leu	Pro	
				180					185					190			
10	Thr	Arg	Gly	Thr	Ala	Glu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Val	Thr	Asp	Thr	Val	
			195					200					205				
15	Arg	Glu	Trp	Leu	Leu	Arg	Arg	Glu	Ser	Asn	Leu	Gly	Leu	Glu	Ile	Ser	
		210					215					220					
20	Ile	His	Cys	Pro	Cys	His	Thr	Phe	Gln	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Leu	Glu	
	225					230					235					240	
25	Asn	Ile	His	Glu	Val	Met	Glu	Ile	Lys	Phe	Lys	Gly	Val	Asp	Asn	Glu	
					245					250					255		
30	Asp	Asp	His	Gly	Arg	Gly	Asp	Leu	Gly	Arg	Leu	Lys	Lys	Gln	Lys	Asp	
				260					265					270			
35	His	His	Asn	Pro	His	Leu	Ile	Leu	Met	Met	Ile	Pro	Pro	His	Arg	Leu	
			275					280					285				
40	Asp	Asn	Pro	Gly	Gln	Gly	Gly	Gln	Arg	Lys	Lys	Arg	Ala	Leu	Asp	Thr	
		290					295					300					
45	Asn	Tyr	Cys	Phe	Arg	Asn	Leu	Glu	Glu	Asn	Cys	Cys	Val	Arg	Pro	Leu	
	305					310					315					320	
50	Tyr	Ile	Asp	Phe	Arg	Gln	Asp	Leu	Gly	Trp	Lys	Trp	Val	His	Glu	Pro	
					325					330					335		
55	Lys	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Asn	Phe	Cys	Ser	Gly	Pro	Cys	Pro	Tyr	Leu	Arg	
				340					345					350			
60	Ser	Ala	Asp	Thr	Thr	His	Ser	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Thr	Leu	
			355					360					365				
65	Asn	Pro	Glu	Ala	Ser	Ala	Ser	Pro	Cys	Cys	Val	Pro	Gln	Asp	Leu	Glu	
		370					375					380					

ES 2 336 930 T3

Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro Lys Val Glu Gln
385 390 395 400

Leu Ser Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
405 410

<210> 83

<211> 3213

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 83

agagaactcaa gatgattccc tttttaccca tgtttttctct actattgctg ettattgtta	60
accctataaaa cgccaacaat cattatgaca agatottggc tcatagtcgt atcaggggctc	120
gggaccaagg cccaaatgtc tgtgcccttc aacagatttt gggcaccaaa aagaaatact	180
tcagcaacttg taagaactgg tataaaaagt ccatctgtgg acagaaaacg actgttttat	240
atgaatgttg ccttggttat atgagaatgg aaggaatgaa aggetgcca gcagttttgc	300
ccattgacca tgtttatggc actctgggca tctgtggagc caccacaacg cagcgttatt	360
ctgaogctc aaaaactgagg gaggagatcg agggaaagg atccttcaact tactttgcac	420
cgagtaatga ggcttgggac aacttggatt ctgatatccg tagaggtttg gagagcaacg	480
tgaatgttga attactgaat gctttacata gtcacatgat taataagaga atgttgacca	540
aggacttaaa aaatggcatg attattcctt caatgtataa caatttgggg cttttcatta	600
accattatcc taatgggggtt gtcactgita attgtgctcg aatcatccat gggaaaccaga	660
ttgcaacaaa tgggtgtgtc catgtcattg accgtgtgct tacacaaatt ggtacctcaa	720
ttcaagactt cattgaagca gaagatgacc tttcatcttt tagagcagct gccatcacat	780
cggacatatt ggaggccott ggaagagacg gtcacttcac actotttgcct cccaccaatg	840
aggcttttga gaaacttcca cgaggtgtoc tagaaagggt catgggagac aaagtggctt	900
ccgaagetct tatgaagtao cacatcttaa atactctcca gtgttttgag tctattatgg	960
gaggagcagt ctttgagacg ctggaaggaa atacaattga gataggatgt gacggtgaca	1020
gtataacagt aaatggaatc aaaatgggtga acaaaaagga tattgtgaca aataatgggtg	1080
tgatocattt gattgatcag gtcctaattc ctgattctgc caaacaagtt attgagctgg	1140
ctggaaaaca gcaaaccacc ttcaaggatc ttgtggacca attaggcttg gcactctgctc	1200
tgaggccaga tggagaatac actttgctgg cacctgtgaa taatgcattt totgatgata	1260

ES 2 336 930 T3

	ctctcagcat ggttcagcgc ctcoctaaat taattotgca gaatcacata ttgaaagtaa	1320
	aagttggcct taatgagctt tacaacgggc aaatactgga aaccatcgga ggcaaacagc	1380
5	tcagagtctt cgtatatogt acagctgtct gcattgaaaa ttcatgcatg gagaaagggg	1440
	gtaagcaagg gagaaacggg gcgattcaca tattccgcga gatcatcaag ccagcagaga	1500
10	aatccctcca tgaaaagtta aaacaagata agcgttttag caccctcctc agoctacttg	1560
	aagctgcaga cttgaaagag ctcoctgacac aacctggaga ctggacatta tttgtgcaa	1620
	ccaatgatgc ttttaagggg atgactagtg aagaaaaaga aattctgata cgggacaaaa	1680
15	atgctcttca aaacatcatt ctttatcacc tgacaccagg agttttcatt ggaaaaggat	1740
	ttgaaactgg tgttactaac attttaaga ccacacaagg aagcaaaatc tttctgaaag	1800
20	aagtaaatga tacacttctg gtgaatgaat tgaaatcaaa agaactctgac atcatgacaa	1860
	caaatgggtg aattcatggt gtagataaac tctctatcc agcagacaca cctgttggaa	1920
	atgatcaact gctggaaata ctttaataat taatcaaaata catccaaatt aagtttgttc	1980
25	gtggttagcac cttcaaagaa atccccgtga ctgtctatac aactaaaatt ataaccaag	2040
	ttgtggaacc aaaaattaaa gtgattgaag gcagtcttca gcctattatc aaaactgaag	2100
30	gacccacact aacaaaagtc aaaattgaag gtgaacctga attcagactg attaaagaag	2160
	gtgaaacaat aactgaagtg atccatggag agccaattat taaaaaatc accaaaatca	2220
	ttgatggagt gcctgtggaa ataactgaaa aagagacacg agaagaacga atcattacag	2280
35	gtcoctgaaat aaaatacact aggatttcta ctggagggtg agaaacagaa gaaactctga	2340
	agaaattggt acaagaagag gtcaccaagg tcaccaaat cattgaagggt ggtgatggtc	2400
40	atttatttga agatgaagaa attaaaagac tgcttcaggg agacacacc gtgaggaagt	2460
	tgcaagccaa caaaaaagtt caaggttcta gaagacgatt aaggggaagg cgttctcagt	2520
	gaaaatccaa aaaccagaaa aaaatgttta tacaacctta agtcaataac ctgaccttag	2580
45	aaaattgtga gagccaagtt gacttcagga actgaaacat cagcacaag aagcaatcat	2640
	caaataattc tgaacacaaa tttaatatct tttttctga atgagaaaca tgagggaat	2700
50	tgtggagtta gcctcctgtg gtaaaggaat tgaagaaat ataacacctt acacctttt	2760
	tcctcttgac attaaaagtt ctggotaact ttggaatcca ttagagaaaa atccttgtca	2820
55	ccagattcat tacaattcaa atcgaagagt tgtgaactgt tatccattg aaaagaccga	2880

ES 2 336 930 T3

```

gcottgtatg tatgttatgg atacataaaa tgcacgcaag ccattatctc tccatgggaa 2940
gctaagttat aaaaataggt gottgggtga caaaactttt tatatcaaaa ggctttgcac 3000
5 atttotatat gagtggggttt actgggtaaat tatgttatatt tttacaacta attttgtact 3060
ctcagaatgt ttgtcatatg cttcttgcaa tgcataatttt ttaatctcaa acgtttcaat 3120
10 aaaaccattt ttcagatata aagagaatta cttcaaattg agtaattcag aaaaactcaa 3180
gatttaagtt aaaaagtggg ttggacttgg gaa 3213

```

```

15 <210> 84
    <211> 836
    <212> PRT
20 <213> Homo sapiens

    <400> 84

```

```

25
Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
1           5           10           15

30
Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
          20           25           30

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

40
Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
          50           55           60

45
Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
          65           70           75           80

50
Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
          85           90           95

55
Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
          100          105          110

60
Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
          115          120          125

65
Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
          130          135          140

```

ES 2 336 930 T3

	Leu	Asp	Ser	Asp	Ile	Arg	Arg	Gly	Leu	Glu	Ser	Asn	Val	Asn	Val	Glu
	145					150					155					160
5	Leu	Leu	Asn	Ala	Leu	His	Ser	His	Met	Ile	Asn	Lys	Arg	Met	Leu	Thr
					165					170					175	
10	Lys	Asp	Leu	Lys	Asn	Gly	Met	Ile	Ile	Pro	Ser	Met	Tyr	Asn	Asn	Leu
				180					185					190		
15	Gly	Leu	Phe	Ile	Asn	His	Tyr	Pro	Asn	Gly	Val	Val	Thr	Val	Asn	Cys
			195					200					205			
20	Ala	Arg	Ile	Ile	His	Gly	Asn	Gln	Ile	Ala	Thr	Asn	Gly	Val	Val	His
	210						215					220				
25	Val	Ile	Asp	Arg	Val	Leu	Thr	Gln	Ile	Gly	Thr	Ser	Ile	Gln	Asp	Phe
	225					230					235					240
30	Ile	Glu	Ala	Glu	Asp	Asp	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Thr
					245					250					255	
35	Ser	Asp	Ile	Leu	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	Asp	Gly	His	Phe	Thr	Leu	Phe
				260					265					270		
40	Ala	Pro	Thr	Asn	Glu	Ala	Phe	Glu	Lys	Leu	Pro	Arg	Gly	Val	Leu	Glu
			275					280					285			
45	Arg	Phe	Met	Gly	Asp	Lys	Val	Ala	Ser	Glu	Ala	Leu	Met	Lys	Tyr	His
		290					295					300				
50	Ile	Leu	Asn	Thr	Leu	Gln	Cys	Ser	Glu	Ser	Ile	Met	Gly	Gly	Ala	Val
	305					310					315					320
55	Phe	Glu	Thr	Leu	Glu	Gly	Asn	Thr	Ile	Glu	Ile	Gly	Cys	Asp	Gly	Asp
					325					330					335	
60	Ser	Ile	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Lys	Met	Val	Asn	Lys	Lys	Asp	Ile	Val
				340					345					350		
65	Thr	Asn	Asn	Gly	Val	Ile	His	Leu	Ile	Asp	Gln	Val	Leu	Ile	Pro	Asp
			355					360					365			

ES 2 336 930 T3

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
 370 375 380
 5
 Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
 385 390 395 400
 10
 Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
 405 410 415
 15
 Thr Leu Ser Met Val Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
 420 425 430
 20
 Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
 435 440 445
 25
 Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
 450 455 460
 30
 Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 465 470 475 480
 35
 Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
 485 490 495
 40
 Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
 500 505 510
 45
 Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
 515 520 525
 50
 Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
 530 535 540
 55
 Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
 545 550 555 560
 60
 Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
 565 570 575
 65
 Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys

ES 2 336 930 T3

	580	585	590
5	Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys 595 600 605		
10	Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val 610 615 620		
15	Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu 625 630 635 640		
20	Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val 645 650 655		
25	Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Thr Thr Lys 660 665 670		
30	Ile Ile Thr Lys Val Val Glu Pro Lys Ile Lys Val Ile Glu Gly Ser 675 680 685		
35	Leu Gln Pro Ile Ile Lys Thr Glu Gly Pro Thr Leu Thr Lys Val Lys 690 695 700		
40	Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly Glu Thr Ile 705 710 715 720		
45	Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile 725 730 735		
50	Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu 740 745 750		
55	Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly 755 760 765		
60	Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val 770 775 780		
65	Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp Gly His Leu Phe Glu 785 790 795 800		

ES 2 336 930 T3

Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys
805 810 815

5 Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu
820 825 830

10 Gly Arg Ser Gln
835

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65