



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20100066 T1

HR P20100066 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

A61K 39/395 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.03.2010.

(21) Broj predmeta: P20100066T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 03.02.2010.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2004037152
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.11.2004.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 04810510.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.11.2004.

(67) Broj međunarodne objave: WO 2005044854
Datum međunarodne objave: 19.05.2005.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1682180 A2
Datum objave europske prijave patenta: 26.07.2006.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1682180 B1
Datum objave europskog patenta: 04.11.2009.

(31) Broj prve prijave: 517337 P
525579 P
565710 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 04.11.2003.
26.11.2003.
27.04.2004.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US
US

(73) Nositelj patenta:

**Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc., 4560 Horton Street, 94608
Emeryville, CA, US**

(72) Izumitelji:

**Li Long, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O. Box 8097, Emeryville,
94662-8097 CA, US**
**Mohammad Luqman, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O. Box 8097,
Emeryville, 94662-8097 CA, US**
**Asha Yabannavar, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O. Box 8097,
Emeryville, 94662-8097 CA, US**
**Isabel Zaror, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O. Box 8097,
Emeryville, 94662-8097 CA, US**
**Bao-Lu Chen, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O. Box 8097,
Emeryville, 94662-8097 CA, US**
**Xiaofeng Lu, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O.Box 8097,
Emeryville, 94662-8097 CA, US**
**Sang Hoon Lee, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O.Box 8097,
Emeryville, 94662-8097 CA, US**
**Deborah Hurst, Novartis Vaccines and Diagnostics, P.O.Box 8097,
Emeryville, 94662-8097 CA, US**

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

ANTAGONISTI ANTI-CD-40 MONOKLONALNIH ANTITIJELA I METODE NJIHOVE UPOTREBE

HR P20100066 T1

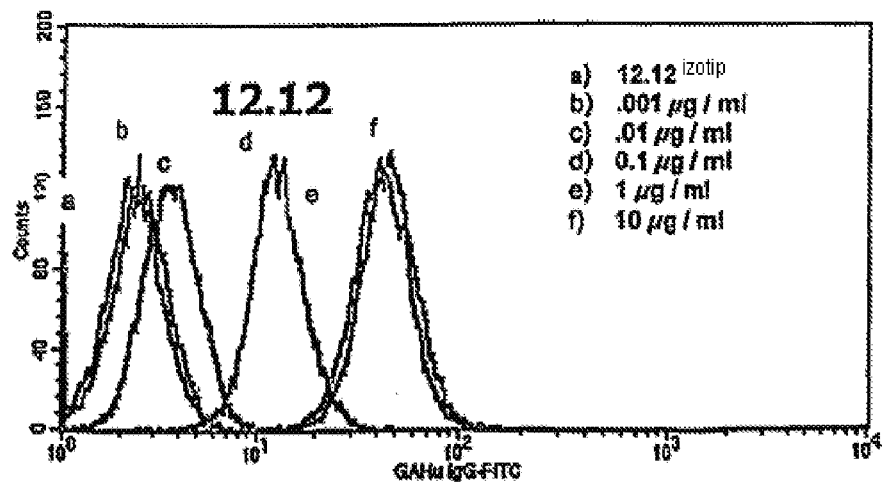
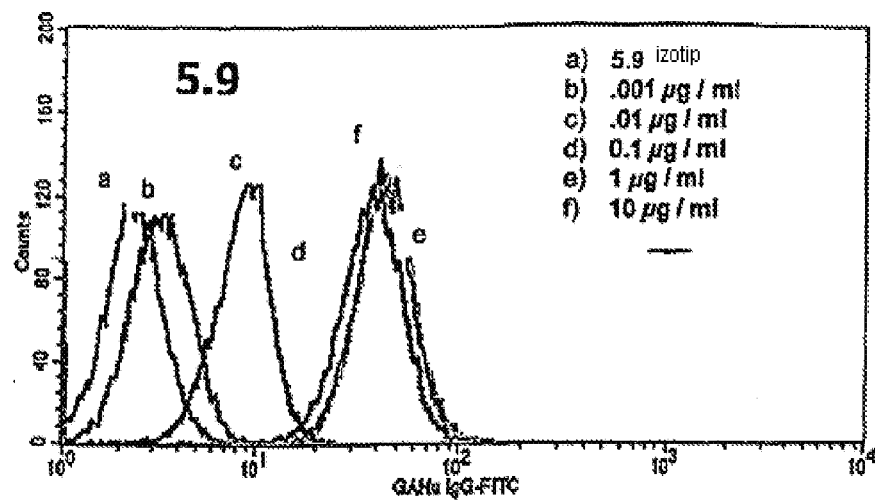
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Humano monoklonalno antitijelo koje se može specifično vezati za humani CD40 antigen koji je ekspimirao na površini humane CD40-ekspresijske stanice, navedeno monoklonalno antitijelo je slobodno od značajnog agonističkog djelovanja, gdje, kada se navedeno monoklonalno antitijelo veže za CD40 antigen ekspimirani na površini navedene stanice, rast ili diferencijacija navedene stanice je inhibirana, gdje je navedeno antitijelo odabrano od skupine koja se sastoji od:
 - a) monoklonalnog antitijela koje se veže za epitop koji može vezati monoklonalno antitijelo CHIR-5.9 koje se dobiva iz hibridomske stanične linije koja je pohranjena kod tvrtke American Type Culture Collection (dalje u tekstu ATCC) kao Patentna pohrana br. PTA-5542 ili monoklonalno antitijelo CHIR-12.12 koje se dobiva iz hibridomske stanične linije koja je pohranjena kod tvrtke ATCC kao patentna pohrana br. PTA-5543;
 - b) monoklonalnog antitijela koje se veže za epitop koji sadrži ostatke 82-87 humane CD40 sekvence prikazane u SEQ ID br. :10 ili SEQ ID br. :12;
 - c) monoklonalnog antitijela koje se veže za epitop koji sadrži ostatke 82-89 humane CD40 sekvence prikazane u SEQ ID br.:10 ili SEQ ID br.:12; i
 - d) monoklonalnog antitijela koje kompetira s monoklonalnim antitijelom CHIR-5.9 koje se dobiva iz hibridomske stanične linije koja je pohranjena kod tvrtke ATCC kao patentna pohrana br. PTA-5542 ili monoklonalno antitijelo CHIR-12.12 koje se dobiva iz hibridomske stanične linije koja je pohranjena kod tvrtke ATCC kao patentna pohrana br. PTA-5543 u testu kompetitivnog vezanja.
2. Monoklonalno antitijelo prema zahtjevu 1, gdje je navedeno antitijelo odabrano iz grupe koja se sastoji od monoklonalnog antitijela CHIR-5.9 koje se dobiva iz hibridomske stanične linije pohranjene kod tvrtke ATCC kao patentna pohrana br. PTA-5542 i monoklonalnog antitijela CHIR-12.12 koje se dobiva iz hibridomske stanične linije pohranjene kod tvrtke ATCC kao patentna pohrana br. PTA-5543.
3. Monoklonalno antitijelo prema zahtjevu 1, gdje je navedeno antitijelo monoklonalno antitijelo odabrano iz grupe koja se sastoji od:
 - (i) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje lakog lanca koje sadrži ostatke 44-54, 70-76 i 109-117 od SEQ ID br. 2;
 - (ii) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 50-54, 69-84 i 114-121 od SEQ ID br. 4;
 - (iii) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 50-54, 69-84 i 114-121 od SEQ ID br. 5;
 - (iv) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje lakog lanca koje sadrži ostatke 44-54, 70-76 i 109-117 od SEQ ID br. 6;
 - (v) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 50-54, 69-84 i 114-121 od SEQ ID br. 7; i
 - (vi) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 50-54, 69-84 i 114-121 od SEQ ID br. 8,
 ili je monoklonalno antitijelo odabrano od grupe koja se sastoji od:
 - (i) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje lakog lanca koje sadrži ostatke 46-52, 70-72 i 111-116 od SEQ ID br. 2;
 - (ii) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 45-51, 72-74 i 115-120 od SEQ ID br. 4;
 - (iii) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 45-51, 72-74 i 115-120 od SEQ ID br. 5;
 - (iv) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje lakog lanca koje sadrži ostatke 46-52, 70-72 i 111-116 od SEQ ID br. 6;
 - (v) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 45-51, 72-74 i 115-120 od SEQ ID br.7; i
 - (vi) monoklonalnog antitijela koje sadrži varijabilno područje teškog lanca koje sadrži ostatke 45-51, 72-74 i 115-120 od SEQ ID br. 8.
4. Monoklonalno antitijelo prema zahtjevu 1, gdje je navedeno antitijelo monoklonalno antitijelo koje sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz grupe koja se sastoji od:
 - (i) ostataka 21-132 od SEQ ID br. 2;
 - (ii) ostataka 21-239 od SEQ ID br. 2;
 - (iii) SEQ ID br. 2;
 - (iv) ostataka 20-139 od SEQ ID br. 4;
 - (v) ostataka 20-469 od SEQ ID br. 4;
 - (vi) SEQ ID br. 4;
 - (vii) ostataka 20-469 od SEQ ID br. 5;

- (viii) SEQ ID br. 5;
 (ix) ostataka 21-132 od SEQ ID br. 2 i ostataka 20-139 od SEQ ID br. 4;
 (x) ostataka 21-239 od SEQ ID br. 2 i ostataka 20-469 od SEQ ID br. 4;
 (xi) ostataka 21-239 od SEQ ID br. 2 i ostataka 20-469 od SEQ ID br. 5;
 5 (xii) SEQ ID br. 2 i SEQ ID br. 4; i
 (xiii) SEQ ID br. 2 i SEQ ID br. 5.
5. Monoklonalno antitijelo prema zahtjevu 1, gdje je navedeno antitijelo monoklonalno antitijelo koje sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz grupe koja se sastoji od:
 (i) ostataka 21-132 od SEQ ID br. 6;
 10 (ii) ostataka 21-239 od SEQ ID br. 6;
 (iii) SEQ ID br. 6;
 (iv) ostataka 20-144 od SEQ ID br. 7;
 (v) ostataka 20-474 od SEQ ID br. 7;
 (vi) SEQ ID br. 7;
 15 (vii) ostataka 20-474 od SEQ ID br. 8;
 (viii) SEQ ID br. 8;
 (ix) ostataka 21-132 od SEQ ID br. 6 i ostataka 20-144 od SEQ ID br. 7;
 (x) ostataka 21-239 od SEQ ID br. 6 i ostataka 20-474 od SEQ ID br. 7;
 (xi) ostataka 21-239 od SEQ ID br. 6 i ostataka 20-474 od SEQ ID br. 8
 20 (xii) SEQ ID br. 6 i SEQ ID br. 7; i
 (xiii) SEQ ID br. 6 i SEQ ID br. 8.
6. Monoklonalno antitijelo prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, gdje se navedeno monoklonalno antitijelo veže za navedeni humani CD40 antigen s afinitetom (K_D) od barem 10^{-6} M.
7. Monoklonalno antitijelo prema zahtjevu 6, naznačeno time da se monoklonalno antitijelo veže za navedeni humani CD40 antigen s afinitetom (K_D) od barem 10^{-8} M.
 25
8. Monoklonalno antitijelo prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, naznačeno time da je monoklonalno antitijelo antigen-vezujući fragment monoklalnog antitijela, gdje navedeni fragment zadržava sposobnost specifičnog vezivanja za navedeni humani CD40 antigen.
9. Antigen-vezujući fragment prema zahtjevu 8, naznačen time da je navedeni fragment odabran iz grupe koja se sastoji od Fab fragmenta, $F(ab')_2$ fragmenta, Fv fragmenta, i jednolančanog Fv fragmenta.
 30
10. Monoklonalno antitijelo prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačeno time da je navedeno monoklonalno antitijelo proizvedeno u CHO staničnoj liniji.
11. Izolirana nukleinska kiselina koja sadrži polinukleotid koji kodira monoklonalno antitijelo prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva.
- 35 12. Hibridomska stanična linija koja može proizvoditi monoklonalno antitijelo prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 7.
13. Upotreba učinkovite količine anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10 u proizvodnji lijeka za inhibiciju rasta ili diferencijacije normalne humane B stanice.
14. In vitro metoda inhibicije rasta ili diferencijacije normalne humane B stanice, koja sadrži dovođenje u kontakt navedene B stanice s učinkovitom količinom anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10.
 40
15. Upotreba učinkovite količine anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10 u proizvodnji lijeka za inhibiciju proliferacije normalne humane B stanice, gdje je navedena proliferacija proširena interakcijom CD40 liganda s CD40 antigenom eksprimiranim na površini navedene B stanice.
16. In vitro metoda inhibicije proliferacije normalne humane B stanice, naznačena time da je navedena proliferacija proširena interakcijom CD40 liganda s CD40 antigenom eksprimiranim na površini navedene B stanice, navedena metoda sadrži dovođenje u kontakt navedene B stanice s učinkovitom količinom anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10.
 45
17. Upotreba učinkovite količine anti-CD40 monoklalnog antitijela ili njegovog fragmenta prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1 do 10 u proizvodnji lijeka za inhibiciju proizvodnje antitijela pomoću B stanica u ljudskom pacijentu.
 50
18. Upotreba učinkovite količine anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10 u proizvodnji lijeka za inhibiciju rasta tumorskih stanica B-staničnog porijekla.
19. In vitro metoda inhibicije rasta tumorskih stanica B-staničnog porijekla, naznačena time da sadrži dovođenje u kontakt navedenih tumorskih stanica s učinkovitom količinom anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10.
 55
20. Upotreba učinkovite količine anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10 u proizvodnji lijeka za liječenje tumora, naznačena ekspresijom CD40.
21. Upotreba učinkovite količine anti-CD40 monoklalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10 u proizvodnji lijeka za inhibiciju CD40 ligandom-posredovanog CD40 signalnog puta kod humane CD40-ekspresijske stanice.
 60

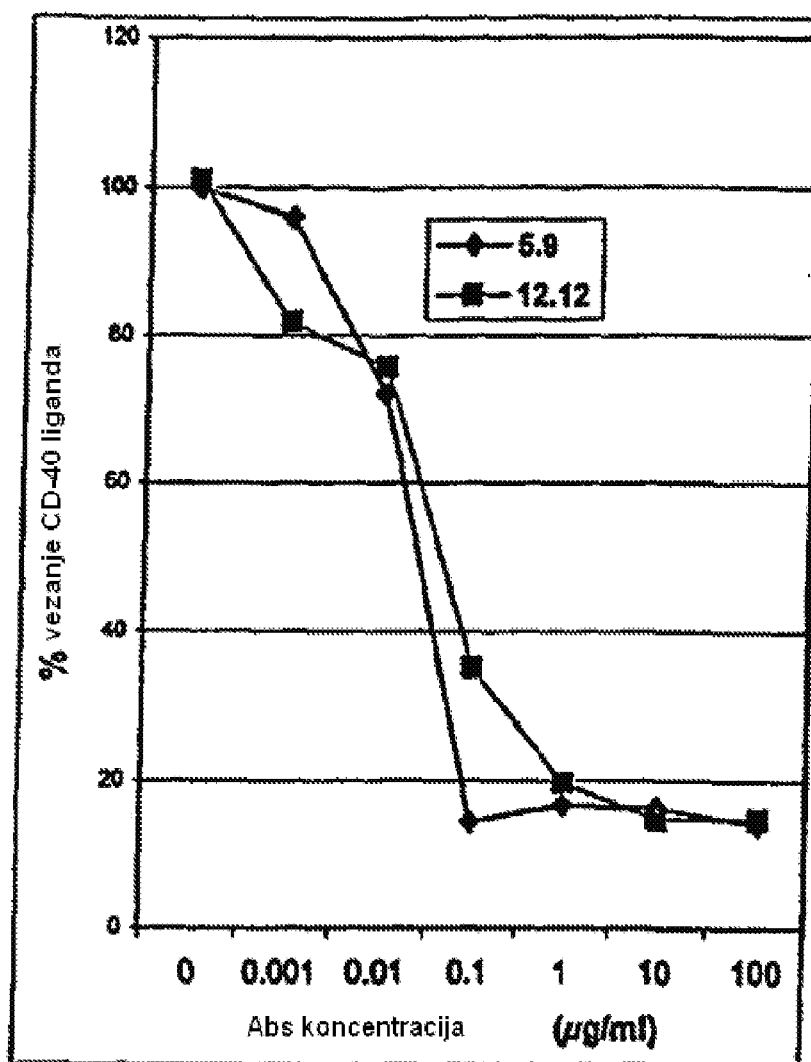
22. In vitro metoda inhibicije CD40 ligandom-posredovanog CD40 signalnog puta kod humane CD40-ekspresijske stanice, navedena metoda sadrži dovođenje u kontakt navedene stanice s učinkovitom količinom anti-CD40 monoklonalnog antitijela prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10.
- 5 23. Upotreba prema zahtjevu 21 ili metoda prema zahtjevu 22, naznačena time da je navedena humana CD40-ekspresijska stanica normalna humana B stanica ili maligna humana B stanica i navedeni CD40 signalni put je preživljavanje B stanice.
24. In vitro metoda identifikacije antitijela koje ima antagonističku aktivnost naspram CD40-ekspresijskih stanica, koja sadrži izvođenje testa kompetitivnog vezanja s monoklonalnim antitijelom prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10.
- 10 25. Farmaceutski sastav koji sadrži anti-CD40 antitijelo prema bilo kojem zahtjevu od 1-10 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
26. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 25, naznačen time da je navedeni sastav tekuća farmaceutska formulacija koja sadrži pufer u količini da održava pH formulacije u rasponu od oko pH 5.0 do oko pH 7.0.
27. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 26, naznačen time da navedena formulacija nadalje sadrži izotonizirajući agens u količini koja će održati isti sastav blizu izotoničnog.
- 15 28. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 27, naznačen time da je navedeni izotonizirajući agens natrijev klorid, navedeni natrijev klorid je prisutan u navedenoj formulaciji u koncentraciji od oko 50 mM do oko 300 mM.
29. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 28, naznačen time da je navedeni natrijev klorid prisutan u navedenoj formulaciji u koncentraciji od oko 150 mM.
- 20 30. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu od 26 do 29, naznačen time da je navedeni pufer odabran iz grupe koja se sastoji od sukcinatnih, citratnih, i fosfatnih pufera.
31. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 30, naznačen time da navedena formulacija sadrži navedeni pufer u koncentraciji od oko 1 mM do oko 50 mM.
32. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 31, naznačen time da je navedeni pufer natrijev sukcinat ili natrijev citrat u koncentraciji od oko 5 mM do oko 15 mM.
- 25 33. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu od 26 do 32, naznačen time da navedena formulacija nadalje sadrži površinski aktivnu tvar u količini od oko 0.001% do oko 1.0%.
34. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 33, naznačen time da je navedena površinski aktivna tvar polisorbat 80, koji je prisutan u navedenoj formulaciji u količini od oko 0.001% do oko 0.5%.

Slika 1A

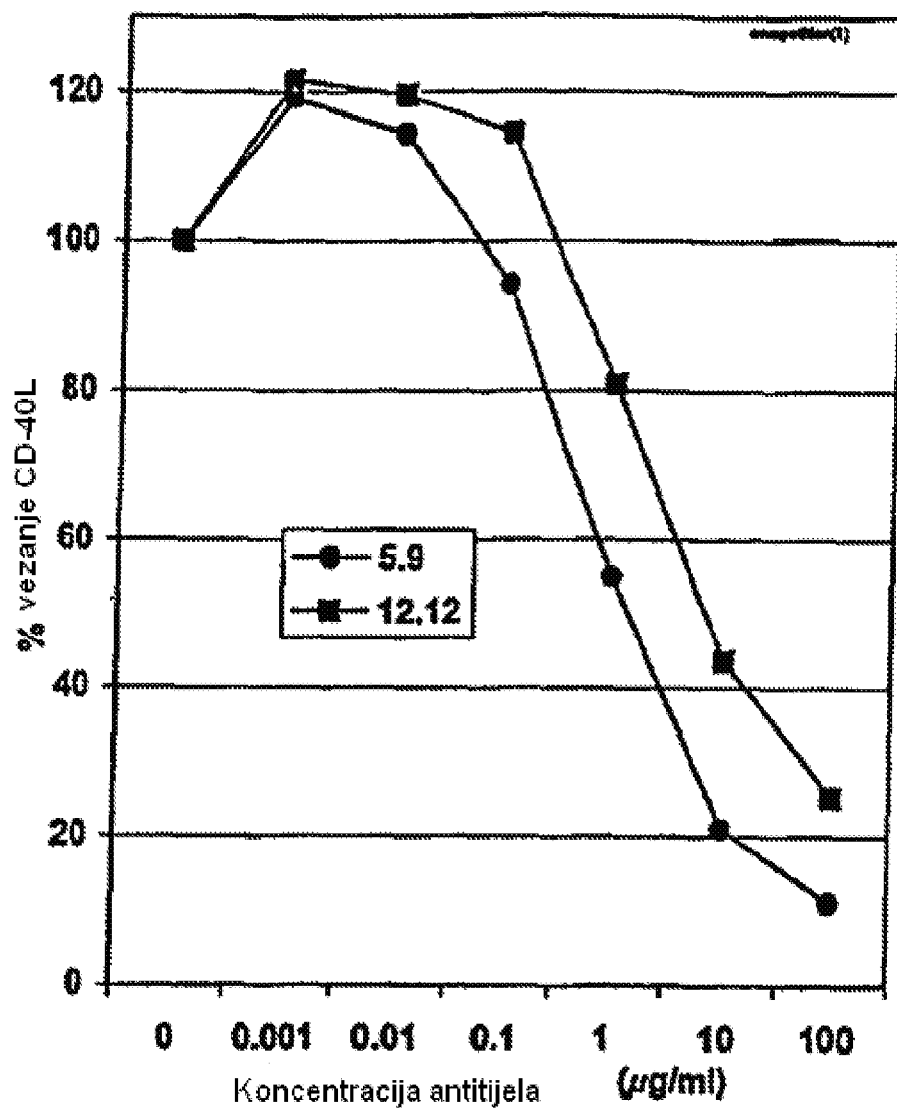


Intenzitet fluorescencije

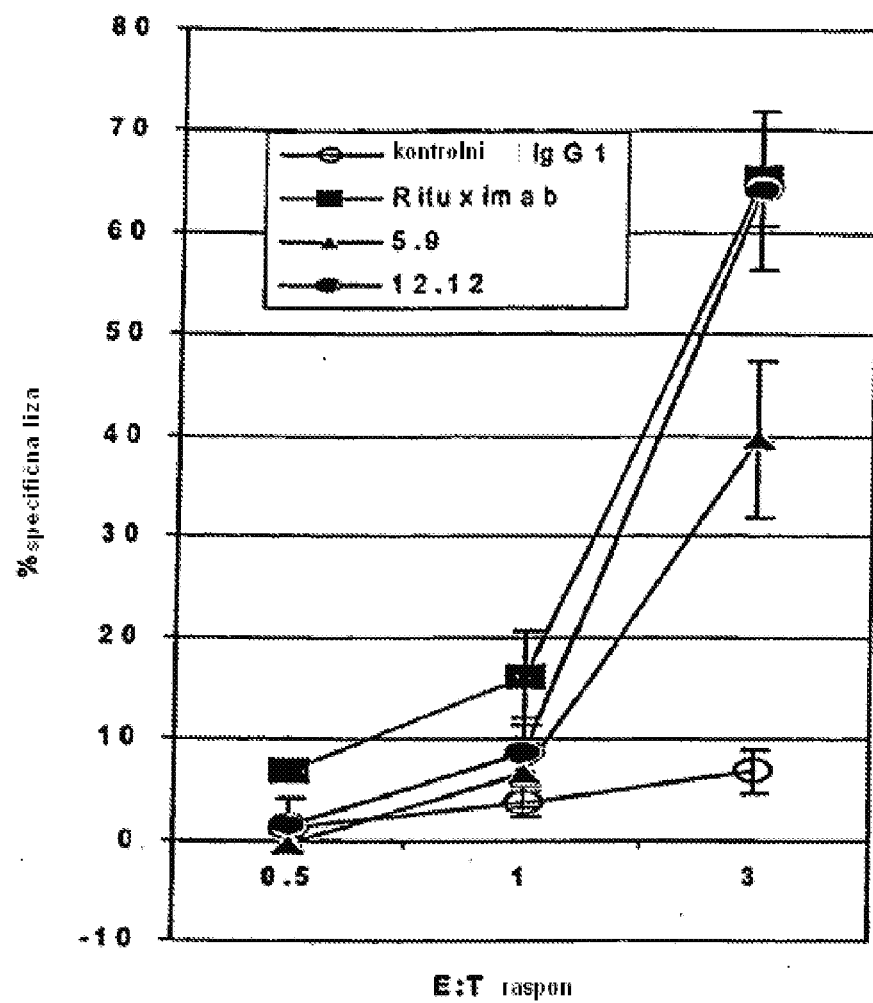
Slika 1B



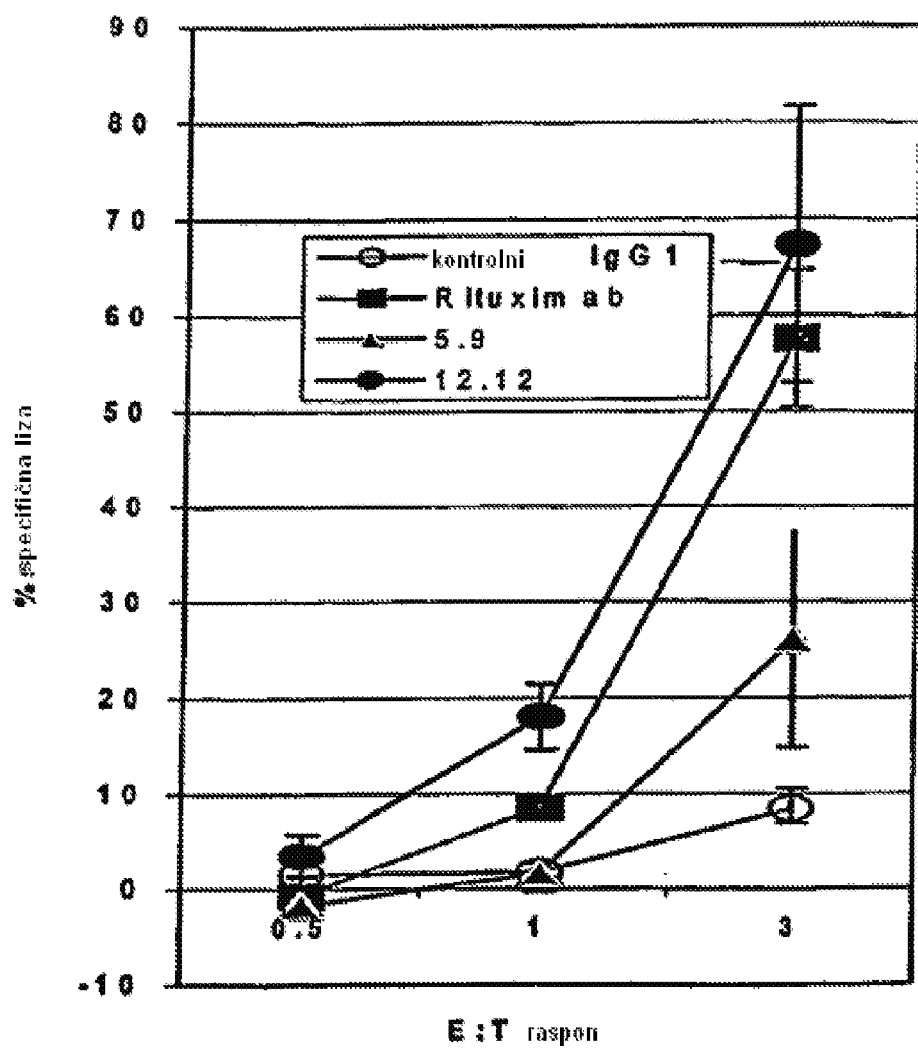
Slika 2A



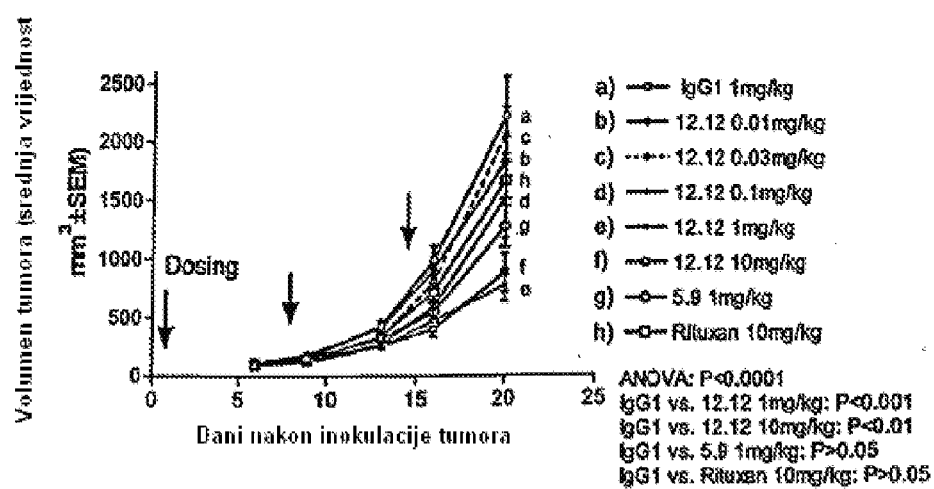
Slika 2B



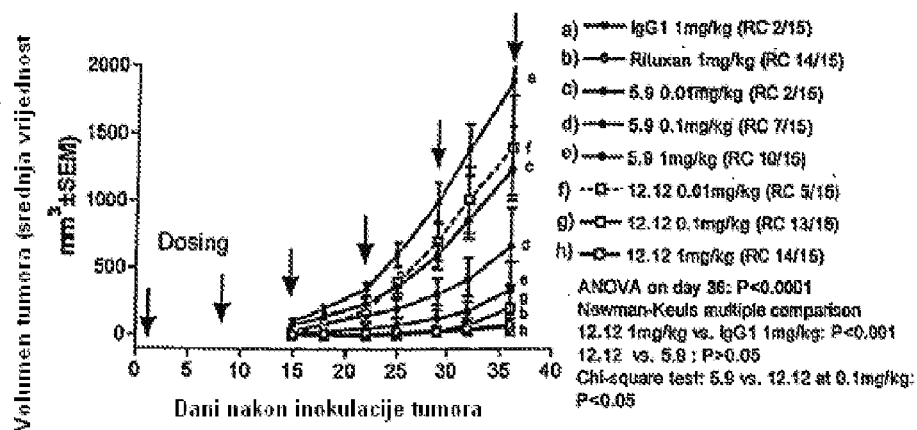
Slika 3A



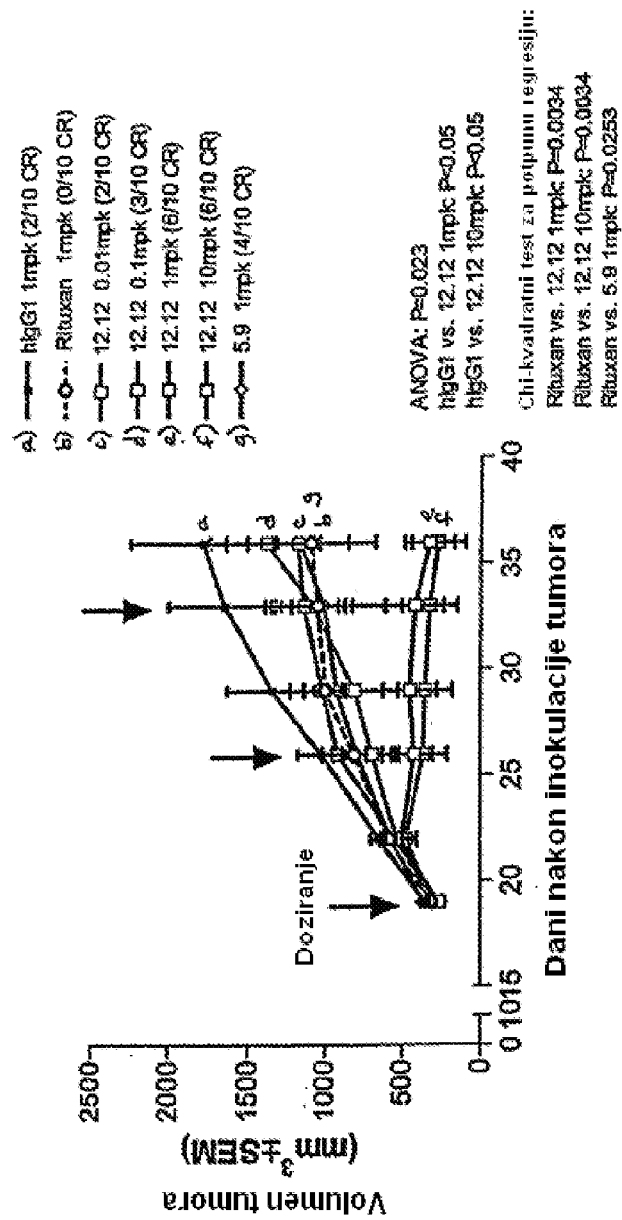
Slika 3B



Slika 4



Slika 5



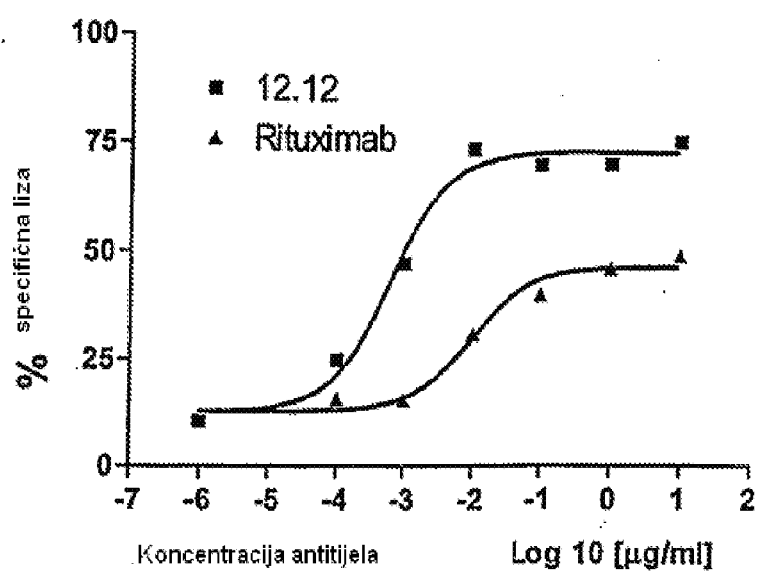
Slika 6

Broj CD20 i CD40 molekula na Namalwa i Daudii stanicama

Methods:	
1. Harvest and wash cells once with PBS w/o Ca++/Mg++ plus 0.2%BSA and 0.1% Sodium Azide.	
2. Block 1x5 cells with 10% FBS in PBS w/o Ca++/Mg++ plus 0.1% Sodium Azide on ice for 30 minutes.	
3. Stain cells with FITC conjugated antibodies (12.1z-FITC or R1ximalz-FITC) on ice for 40 minutes. Cells were also stained with huIgG1-FITC for non-specific binding control. Antibody concentrations were 0.01, 0.1, 1, 10 and 100ug per ml. 1	
4. Determine Mean Channel Fluorescence (Geometric Mean) by flow cytometer using log amplifier. PI was added to exclude dead cells.	
5. Determine Mean Channel Fluorescence (Geometric Mean) of Quantum MACS-FITC (3,000 to 5,000 MESF).	
6. Determine Mean Channel Fluorescence (Geometric Mean) of Quantum MACS-FITC (10,000 to 600,000 MESF).	
7. MESF: Molecules of Embedded Soluble Fluorescence	
8. Construct calibration curve by plotting MESF (y-axis) vs. the Geometric Means (x-axis).	
9. The number of molecules per cell was determined using the following equation: $y = ax^b$ where y is equal to MESF and x is equal to Mean Channel Fluorescence of the sample. Mean Channel Fluorescence used for each sample was the Geo Mean at saturation concentration (12.1z-FITC) or the highest concentration (R1ximalz-FITC).	
10. Dividing MESF of sample by the numbers of FITC molecules conjugated to each antibody (FAP ratio) to determine the antibody binding capacity (ABC). ABC of huIgG1-FITC of respective sample was corrected to obtain the final antibody binding capacity.	

	Daudii		Namalwa	
Exp.	CD40	CD20	CD40	CD20
E090403	14403.0	93676.5	3296.4	6200.1
E091003	13214.9	108438.5	3081.5	4788.2
E091103	13702.6	100509.1	3165.7	3988.3
E091203	13278.9	128158.3	3164.9	4618.0
Prosjeak	13,649.9	107,695.6	3,177.1	4,898.7
Stdev	546.7	14915.9	88.8	833.4

Slika 7



Slika 8

Slika 9A

CHIR-12.12 laki lanac:

vodeća sekvenca:

KALPAQLLGLMLNWSGSSG

varijabilna sekvenca:

DIVMTQSPFLSLTYTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNLWDYLOKXPGQSPQVLIISLGSNRASQ
VPDRFSGSGSGGTDTLTKISRVEAEDVGVYYCMQARQTTPFTFGPGTKVDIR

konstanta:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQNKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSYYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Slika 9B

CHIR-12.12 teski lanac:

vodeća sekvenca:

MEFGLSWVFLVAILRGVQC

varijabilna sekvenca:

QVQLVESGCGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISTYESNRYHAD
SVKGRFTISRDNKSKITLYLQNNSLRTEDTAVYYCARDGGIAAPGPDYWGQGTLLVTVSS

konstanta:

ASTKGPSVFPLAPASKSTSGGTAALGCLVKDYFPPPVTVSWNSGALTSGVHTTFFAVLQSSGL
YSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVFEPKSCDRTHTCTPCPAPELLGGPSVF
LFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLRQDNLNGKEYCKVSNKALPAPIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEEMTKNQVSL
TCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MREALHNHYTQKSLSLSPGK

alternativna konstanta regija:

ASTRGPSVFPLAPSSRSTSGGTAALGCLVKDYFPPPVTVSWNSGALTSGVHTTFFAVLQSSGL
YSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVFEPKSCDRTHTCTPCPAPELLGGPSVF
LFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLRQDNLNGKEYCKVSNKALPAPIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEEMTKNQVSL
TCLVKGFTYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MREALHNHYTQKSLSLSPGK

Slika 10A

DNA sekyenca lakog lanca CHIR-12.12:

5'atggcgctccctgtcagcctcctggggctgctaatgctctgggctcttggatccagtgggggaatttgatgaactcagctccacitcc
ccagaccgtcacccctggagagcccgccctcctcctctcaggctccagcagagccctctgtatagtaaggaatacaactattggatg
gtacctgcagaagccaggcgcatgtccacagggtctgattctttgggtttatcctggggcccccggggctcccgacaggttcagtgga
gtggaatcagggcacagattttacactgaaaatcagcagagtgaggagctgaggaatgttgggtttattactgacatgcaggctgacaaact
ccattacattctggccctggggaacaaaggtagataatcagagaactgtggctgcacccatctgcttctatcttccgcacatctgtagcagt
tgaatatctggaactgccttctgtgtgtgtctgcgaataactctatccagagagggccaaagatcacagtggaggtggaataacgccccc
aatcgggttaactccaggagaggtgtcacagagcagggacagcaaaagacacagcatctatgcccicagcagcacccctgacgtctaggcaa
agcagcagcttaccgaacacaaagctctacgctgcgaagcaccacatcagggtccgacatctgcgccgacaaagagcttcaacaggg
gaagctttacg3'

Slika 10B

DNA sekvenca teškog lanca CHIR-12.12 (uključujući introne):

[illegible]

Slika 11A

CHIR-5.9 laki lanac:

vođeća sekvenca:

MALLAQDLGLLMLWVPGSSG

varijabilna sekvenca:

ATVMTQPPPLSSPVTLQGPASISCRSSQSLVHSDGNTVLNWLQQRDQPPRLLIYKFFRRLSG
VPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQVTQFPHTPQQTALRIR

konstanta:

RTVAAPSVEFLFFPSDEQLKSGTASVVCLENNFYPREAKVQNKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKKHYIACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Slika 11B

CHIR-5.9 teški lanac:

vođeća sekvenca:

MGSTAILALLLAVLQGVCA

varijabilna sekvenca:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCRGSGYSTSTYIGWVRQMPGKGLEWNGLIYPGDSDFTRYSP
SFQSQVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMTYCARGTAAGRDIYIYGMGVNGQGTITVTS
S

konstanta:

ASTKGPSVFPLAPASKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSGSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVP
LFPFKPKDITLMISRTPFVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRREEMTKNQVSL
TCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYITTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

alternativna konstantna regija:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSGSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVP
LFPFKPKDITLMISRTPFVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRREEMTKNQVSL
TCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYITTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Slika 12A

Kodna sekvenca za kratku izoformu humanog CD40:

```

1 atggttcgtc tgcctctgca gtgcgtcttc tggggctgct tgcagaccgc tctccatcca
61 gaaccaccca ctgcctgcag agaaaaacag tacctaataa acagtcagtg ctgttctttg
121 tcccagccag gacagaaact ggtagtgac tgcacagagt tcactgaaac ggaatgcctt
181 ccttgcggtg aaagcgaati cctagacacc tggaaacagag agacacactg ccaccagcac
241 aaatactgcg accccaacct aggccttcgg gtccagcaga agggcacctc agaaacagac
301 accatctgca cctgtgaaga aggcctggac tgtacagtg aggcctgtga gagctgtgtc
361 ctgcacccgt catgctgccc cggccttggg gtcaagcaga ttgtacagg gggttctgat
421 accatctgcg agccctgccc agtcggcttc tctccaatg tctcatctgc ttctgaaaaa
481 tctacacctt ggacaaggic cccaggatcg gctgagagcc ctggtgtgtg tccccatcat
541 ctctgggata ctgttgcca tctcttctgt gctagtcctt atcaaaaagg tggccaagaa
601 gccaaccaat aa

```

Slika 12B

Šifrirana kratka izoforma humanog CD40:

```

1 mvrplqcvl wgciltavhp epptacrekq ylinsqccsl cpggqklvsd cteftetecl
61 pcgesefldt wnrethchqh kyedpnlgir vqkgtsetd tictceegwh ctseacescv
121 lhrscspgfg vkqiatgvsd ticepcpvgr fsnvssafek chpwtrspgs aasp ggdphh
181 lrdpvchplg aglyqkggqe anq

```

Slika 12C

Kodna sekvenca za dugačku izoformu humanog CD40:

```

1 atgggttcgtc tgcctctgca gtgcgtctctc tggggctgct tgcagaccgc tctccatcca
61 gaaccaccca ctgcctgcag agaaaaacag tacctaataa acagtcagtg ctgttctttg
121 tgcagaccag gacagaaact ggtgagtgac tgcacagagt tcactgaaac ggaatgcctt
181 ccttgcggtg aaagcgaatt cctagacacc tggaaacagag agacacactg ccaccagcac
241 aaatacttgc accccaacct agggcttcgg gtccagcaga agggcacctc agaaacagac
301 accatctgca cctgtgaaga aggctggcac tgtacgagtg aggcctgtga gagctgtgtc
361 ctgcacnctc catgctcgcc cggctttggg gtcaagcaga ttgctacagg ggtttctgat
421 accatctgag agccctgccc agtcggcttc ttcccaatg tgcctctgc ttccgaaaaa
481 tgcacccctt ggacaagctg tgagaccaaa gacctgggtg tgcaacaggg aggcacaaac
541 aagactgatg ttgtctgtgg tcccaggat cggctgagag cctctgtgtg gatcccatc
601 atcttcggga tctgtttgc catctcttg gtgctgtgt tttcaaaaaa ggtggccaag
661 aagccaacca ataaggcccc ccacccaag caggaaaccc aggagatcaa tticcogac
721 gatcttctg gtccaacac tctgtctca gtgcaggaga cttacatgg atgccaaccg
781 gtacaccagg aggatggcaa agagagtgc atctcagtc aggagagaca gta

```

Slika 12D

Kodirana dugačka izoforma humanog CD40:

```

1 mvrllpqlcvl wgclltavhp epptacrekq yllnsqccsl capgqklvds cteftetecl
61 pgeselfdt wurethchqh kyedpnigl vqpkgtsetd tictceegwh ctseacesov
121 lhrscspgfg vkqiatgvsd ticepcpvgf fsnvssafek chpwtsctk dlrvvqagtn
181 ktdvvegpqd riralvvipi ifgilfail vlvfikkvak kptnkaphpk qepqcinfpd
241 dlpgsntaap vqetlhgcqp vtqedgkesr isvqerq

```

Slika 13

