



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 759**

51 Int. Cl.:  
**G01N 33/566** (2006.01)  
**C07K 14/705** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07008841 .4**  
96 Fecha de presentación : **13.10.1999**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1849866**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Receptores acoplados a proteína G humanos huérfanos.**

30 Prioridad: **20.11.1998 US 109213 P**  
**16.02.1999 US 120416 P**  
**26.02.1999 US 121852 P**  
**12.03.1999 US 123946 P**  
**12.03.1999 US 123949 P**  
**28.05.1999 US 136436 P**  
**28.05.1999 US 136437 P**  
**28.05.1999 US 136439 P**  
**28.05.1999 US 136567 P**  
**28.05.1999 US 137127 P**  
**28.05.1999 US 137131 P**  
**29.06.1999 US 141448 P**  
**29.09.1999 US 156653 P**  
**29.09.1999 US 156633 P**  
**29.09.1999 US 156555 P**  
**29.09.1999 US 156634 P**  
**01.10.1999 US 157280 P**  
**01.10.1999 US 157294 P**  
**01.10.1999 US 157281 P**  
**01.10.1999 US 157293 P**  
**01.10.1999 US 157282 P**  
**12.10.1999 US 417044**  
**12.10.1999 US 416760**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

73 Titular/es: **Arena Pharmaceuticals, Inc.**  
**6166 Nancy Ridge Drive**  
**San Diego, California 92121, US**

72 Inventor/es: **Chen, Ruoping y**  
**Leonard, James N.**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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

Receptores acoplados a proteína G humanos huérfanos.

5 **Campo de la invención**

La invención descrita en este documento de patente se relaciona con los receptores transmembrana, y más particularmente con los receptores acoplados a proteína G humanos, huérfanos, endógenos, ("GPCRs", G protein-coupled receptors). La presente invención se relaciona sólo con Rup3; se tratan otros GPCRs solamente de referencia.

10

**Estado de la técnica anterior**

Aunque existen varias clases de receptores en los humanos, con diferencia la más abundante y terapéuticamente relevante es la representada por los receptores acoplados a proteína G (GPCR o GPCRs). Se estima que hay unos 15 100.000 genes en el genoma humano, y de estos, aproximadamente el 2%, o 2.000 genes, se estima que codifican para GPCRs. Los receptores, incluyendo los GPCRs, para los cuales ha sido identificado su ligando endógeno son referidos como receptores "conocidos", mientras que los receptores para los cuales no se ha identificado el ligando endógeno son referidos como receptores "huérfanos". Los GPCRs representan una importante área para el desarrollo de productos farmacéuticos: a partir de aproximadamente 20 de los 100 GPCRs conocidos se han desarrollado el 60% 20 de todos los fármacos de prescripción. Esta distinción no es sólo semántica, particularmente en el caso de los GPCRs. Así, los GPCRs huérfanos son a la industria farmacéutica lo que fue el oro para California a finales del siglo XIX-una oportunidad de crecimiento, expansión, mejora y desarrollo.

Los GPCRs comparten un motivo estructural común. Todos estos receptores tienen siete secuencias de entre 22 y 25 24 aminoácidos hidrofóbicos que forman siete hélices alfa, cada una de las cuales atraviesa la membrana (cada región transmembrana se identifica con un número, es decir, transmembrana-1 (TM-1), transmembrana-2 (TM-2), etc.). Las hélices transmembrana están unidas mediante cadenas de aminoácidos entre la transmembrana-2 y la transmembrana-3, la transmembrana-4 y la transmembrana-5, y la transmembrana-6 y la transmembrana-7 en el exterior, o lado "extracelular", de la membrana celular (llamadas regiones "extracelulares" 1, 2 y 3 (EC-1, EC-2 y EC-3), respectivamente). Las hélices transmembrana también están unidas por cadenas de aminoácidos entre la transmembrana-1 y 30 la transmembrana-2, la transmembrana-3 y la transmembrana-4, y la transmembrana-5 y la transmembrana-6 en el interior, o lado "intracelular", de la membrana celular (llamadas regiones "intracelulares" 1, 2 y 3 (IC-1, IC-2 y IC-3) respectivamente). El "carboxi" ("C") terminal del receptor se localiza en el espacio intracelular en la célula, y el "amino" ("N") terminal del receptor se localiza en el espacio extracelular fuera de la célula.

35

Generalmente, cuando un ligando endógeno se une con el receptor (a menudo referido como "activación" del receptor), hay un cambio en la conformación de la región intracelular que permite el acoplamiento entre la región intracelular y una "proteína-G" intracelular. Se ha descrito que los GPCRs son "promiscuos" respecto a las proteínas G, es decir, que un GPCR puede interactuar con más de una proteína G. *Ver*, Kenakin, T., 43 *Life Sciences* 1095 40 (1988). Aunque existen otras proteínas G, actualmente, Gq, Gs, Gi y Go son proteínas G que han sido identificadas. El acoplamiento de GPCR activado por ligando endógeno con la proteína G, inicia un proceso en cascada de señalización (llamado "transducción de señal"). Bajo condiciones normales, la transducción de señal resulta en último término en la activación celular o la inhibición celular. Se piensa que el bucle IC-3, así como el carboxi terminal del receptor interactúan con la proteína G.

45

Bajo condiciones fisiológicas, los GPCRs existen en la membrana celular en equilibrio entre 2 conformaciones diferentes: un estado "inactivo" y un estado "activo". Un receptor en un estado inactivo es incapaz de enlazar el circuito de transducción de señal intracelular para producir una respuesta biológica. Cambiando la conformación del receptor al estado activo se permite el enlace al circuito de transducción (vía la proteína G) y se produce una respuesta biológica. Un receptor puede estabilizarse en un estado activo mediante un ligando endógeno o un compuesto tal como un fármaco. 50

**Resumen de la invención**

La presente invención proporciona un método de rastreo de compuestos candidatos para identificar un agente farmacéutico para una enfermedad o estado de desorden relacionado con el páncreas, el método comprendiendo: 55

60

proporcionar una membrana de una célula que expresa un receptor acoplado a proteína G que es una versión activa independiente de ligando de un receptor que tiene la SEQ ID NO: 8, donde el receptor acoplado a proteína G se acopla a una proteína G; y

rastrear compuestos candidatos contra dicho receptor acoplado a proteína G.

**Breve descripción de los dibujos**

65

Las Figuras 1A y 1B proporcionan "tablas" de referencia para ciertos dot-blots proporcionados aquí (*ver también*, Figuras 2A y 2B, respectivamente).

## ES 2 308 759 T3

Las Figuras 2A y 2B proporcionan reproducciones de los resultados de ciertos análisis de dot-blot resultantes de hCHN3 y hCHN8, respectivamente (*ver también*, Figuras 1A y 1B, respectivamente).

La Figura 3 proporciona una reproducción de los resultados del análisis de hRUP3 por RT-PCR.

La Figura 4 proporciona una reproducción de los resultados del análisis de hRUP4 por RT-PCR.

La Figura 5 proporciona una reproducción de los resultados del análisis de hRUP6 por RT-PCR.

### Descripción detallada

La literatura científica que se ha desarrollado en torno a receptores ha adoptado un número de términos para referirse a ligandos con diferentes efectos sobre los receptores. Para la claridad y consistencia, se usarán las siguientes definiciones a lo largo de este documento de patente. En el caso de que estas definiciones entren en conflicto con otras definiciones para estos términos, las siguientes definiciones prevalecerán:

Las *Abreviaturas de aminoácidos* usadas aquí se definen en la Tabla 1:

TABLA 1		
ALANINA	ALA	A
ARGININA	ARG	R
ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPÁRTICO	ASP	D
CISTEÍNA	CYS	C
ÁCIDO GLUTÁMICO	GLU	E
GLUTAMINA	GLN	Q
GLICINA	GLY	G
HISTIDINA	HIS	H
ISOLEUCINA	ILE	I
LEUCINA	LEU	L
LISINA	LYS	K
METIONINA	MET	M
FENILALANINA	PHE	F
PROLINA	PRO	P
SERINA	SER	S
TREONINA	THR	T
TRIPTÓFANO	TRP	W
TIROSINA	TYR	Y
VALINA	VAL	V

*Composición* significa un material que comprende al menos un componente.

*Endógeno* significará un material que un mamífero produce naturalmente. Por ejemplo, y sin ser una limitación, Endógeno en relación al término "receptor", significará aquél que es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin ser una limitación, un humano) o un virus. En contraste, el término *No endógeno* en este contexto significará aquél que no es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin ser una limitación, un humano) o un virus.

## ES 2 308 759 T3

*Célula hospedadora* significará una célula capaz de tener incorporado un Plásmido y/o un Vector en su interior. En el caso de una Célula Hospedadora procariota, un Plásmido se replica típicamente como una molécula autónoma mientras la Célula Hospedadora se replica (generalmente, el Plásmido se aísla entonces para su introducción en una Célula Hospedadora eucariota); en el caso de una Célula Hospedadora eucariota, un Plásmido se integra en el ADN celular de la Célula Hospedadora de manera que cuando la Célula Hospedadora se replica, se replica el Plásmido. La Célula Hospedadora puede ser eucariota, más preferiblemente, de mamífero, y más preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en las células 293, 293T y COS-7.

*Ligando* significará una molécula de origen natural, endógena, específica para un receptor de origen natural y endógeno.

*Receptor no huérfano* significará una molécula de origen natural, endógena, específica para un ligando de origen natural y endógeno, en el que la unión de un ligando a un receptor activa un circuito de señalización intracelular.

*Receptor huérfano* significará un receptor endógeno para el cual el ligando endógeno específico para ese receptor no ha sido identificado o no es conocido.

*Plásmido* significará la combinación de un Vector y ADNc. Generalmente, un Plásmido es introducido en una Célula Hospedadora con el propósito de la replicación y/o la expresión del ADNc como una proteína.

*Vector*, en referencia a ADNc, significará un ADN circular capaz de incorporar al menos un ADNc y capaz de incorporarse en una Célula Hospedadora.

El orden de las siguientes secciones está pensado para una mejor eficiencia en la descripción y no se pretende, ni debe interpretarse, como una limitación en la descripción o en las reivindicaciones que le siguen.

### A. Identificación de GPCRs humanos

Los esfuerzos del proyecto Genoma Humano han llevado a la identificación de una plétora de información respecto a secuencias de ácido nucleico localizadas en el genoma humano; en este esfuerzo se ha dado el caso de que la información de secuencia genética se ha hecho disponible sin una comprensión o reconocimiento de si alguna secuencia genómica en particular contiene o podría contener información de marco abierto de lectura que traduzca proteínas humanas o no. Varios métodos de identificación de secuencias de ácido nucleico dentro del genoma humano están dentro del ámbito de conocimiento de aquéllos expertos en la materia. Por ejemplo, y sin suponer una limitación, una variedad de GPCRs, descritos aquí, fueron descubiertos revisando la base de datos GenBank™, mientras que otros GPCRs fueron descubiertos usando una secuencia de ácido nucleico de un GPCR, previamente secuenciado, para llevar a cabo una búsqueda BLAST™ en la base de datos EST. La Tabla A, a continuación, lista los GPCRs huérfanos endógenos, descritos con un GPCR homólogo respectivo de GPCR:

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA A

GPRCs Humanos Huérfanos Descritos	Número de Acceso Identificado	Marco Abierto de Lectura (Pares de Bases)	Porcentaje de Homología al GPCR Designado	Referencia al GPCR Homólogo (N° de Acceso)
hAKE-3	AL033379	1.260 pb	52.3% LPA-R	U92642
hARE-4	AC006087	1.119 pb	36% P2Y5	AF000546
hARE-5	AC006255	1.104 pb	32% <i>Oryzias latipes</i>	D43633
hGPR27	AA775870	1.128 pb		
hARE-1	A1090920	1.002 pb	43% KIAA0001	D13626
hARE-2	AA359504	1.122 pb	53% GPR27	
hPPR1	H67224	1.053 pb	39% EBI1	L31581
hG2A	AA754702	1.116 pb	31% GPR4	L36148
hRUP3	AL035423	1.008 pb	30% <i>Drosophila melanogaster</i>	2133653
hRUP4	AI307658	1.296 pb	32% pNPGPR 28% y 29 % <i>Pez Zebra</i> Ya y Yb, respectivamente	NP_004876 AAC41276 y AAB94616
hRUP5	AC005849	1.413 bp	25% DEZ 23% FMLPR	Q99788 P21462
hRUP36	AC005871	1.245 bp	48% GPR66	NP_006047
hRUP7	AC007922	1.173 pb	43% H3R	AF140538
hCHN3	EST 36581	1.113 pb	53% GPR27	
hCHN4	AA804531	1.080 pb	32% trombina	4503637
hCHN6	EST 2134670	1.503 pb	36% edg-1	NP_001391
hCHN8	EST 764455	1.029 pb	47% KIAA0001	D13626
hCHN9	EST 1541536	1.077 pb	41% LTB4R	NM_000752
hCHN10	EST 1365839	1.055 pb	35% P2Y	NM_002563

La homología del receptor es útil en términos de conseguir una apreciación del papel de los receptores descritos en el cuerpo humano. Adicionalmente, esta homología puede proporcionar ideas de posibles ligando(s) endógenos que puedan ser activadores naturales para los GPRCs huérfanos descritos.

#### B. Rastreo de Receptores

Las técnicas se han vuelto más fácilmente accesibles durante los últimos años para la identificación de ligandos endógenos (esto, en principio, con el propósito de proporcionar una manera de llevar a cabo ensayos de unión de receptor que requieren un ligando endógeno del receptor) porque el estudio tradicional de receptores siempre se ha basado en el supuesto *a priori* (basado históricamente) de que el ligando endógeno debe ser identificado en primer lugar antes de que el descubrimiento pueda continuar buscando antagonistas y otras moléculas que puedan afectar al receptor. Incluso en casos donde un antagonista pudiera ser conocido previamente, la búsqueda se extendería inme-

diatamente a buscar el ligando endógeno. Este modo de pensar ha perdurado en la investigación de receptores incluso después del descubrimiento de receptores activados constitutivamente. Lo que no había sido reconocido hasta ahora es que es el estado activado del receptor el más útil para el descubrimiento de agonistas, agonistas parciales y agonistas inversos del receptor. Para aquellas enfermedades que resultan de un receptor demasiado activado o de un receptor in-  
 5 fraactivado, lo deseado en un fármaco terapéutico es un compuesto que actúe reduciendo el estado activo del receptor o aumentando la actividad del receptor, respectivamente, no necesariamente un fármaco que sea un antagonista del ligando endógeno. Esto es debido a que un compuesto que reduce o aumenta la actividad del estado activo del receptor no necesita unirse en el mismo sitio que el ligando endógeno. Así, como enseña un método de esta invención, cualquier  
 10 búsqueda de compuestos terapéuticos debería comenzar rastreando compuestos contra el estado activo independiente de ligando.

Como es conocido en el estado de la técnica, los GPCRs pueden ser “activos” en su estado endógeno incluso sin la unión del ligando endógeno del receptor. Tales receptores naturalmente activos pueden ser probados para identi-  
 ficación directa (es decir, sin la necesidad del ligando endógeno del receptor) de, en particular, agonistas inversos.  
 15 Alternativamente, el receptor puede ser “activado” vía, por ejemplo, mutación del receptor para establecer una versión no endógena del receptor que será activa en ausencia del ligando endógeno del receptor.

Rastreando compuestos candidatos contra una versión endógena o no endógena activada constitutivamente de los GPCRs humanos huérfanos descritos aquí, se pueden proporcionar para la identificación directa de compuestos  
 20 candidatos que actúan en este receptor de la superficie celular, sin necesitar el uso del ligando endógeno del receptor. Mediante la determinación de las áreas del cuerpo donde se expresa y/o se sobreexpresa la versión endógena de los GPCRs humanos descritos aquí, es posible determinar estados de enfermedad/desórdenes relacionados que estén asociados con la expresión y/o sobreexpresión del receptor; en este documento de patente se describe una aproximación a ello.

En relación a la creación de una mutación que pueda probar la activación constitutiva de los GPCRs humanos huérfanos descritos aquí, se basa en la distancia del residuo de prolina donde se presume que está localizada dentro del  
 25 TM6 del GPCR típicamente cercano a la interfaz TM6/IC3 (tal residuo de prolina parece estar bastante conservado). Mutando el residuo de aminoácido localizado a 16 residuos de este residuo (presumiblemente localizado en la región  
 30 IC3 del receptor) a, preferiblemente, un residuo de lisina, se puede obtener tal activación. Otros residuos de aminoácido pueden ser útiles en la mutación de esta posición para conseguir este objetivo.

#### C. Identificación y/o Selección de la Enfermedad/Desorden

Preferiblemente, la secuencia de ADN del GPCR humano huérfano se puede usar para hacer una sonda para (a)  
 35 análisis dot-blot contra ARNm tisular, y/o (b) identificación por RT-PCR de la expresión del receptor en muestras de tejido. La presencia de un receptor en un tejido, o en un tejido enfermo, o la presencia del receptor en concentraciones elevadas en tejido enfermo comparado con un tejido normal, puede ser preferiblemente utilizada para identificar una  
 40 correlación con un régimen de tratamiento, incluyendo pero no limitado a, una enfermedad asociada a esa enfermedad. Mediante esta técnica los receptores pueden igualmente ser localizados en regiones de órganos. Basándose en las funciones conocidas de los tejidos específicos donde el receptor está localizado, se puede deducir el rol funcional putativo del receptor.

#### D. Rastreo de Compuestos Candidatos

##### 1. Técnicas de ensayo genéricas para el rastreo de GPCR

Cuando un receptor de proteína G se vuelve constitutivamente activo (es decir, activo en ausencia de unión con  
 50 ligando endógeno), se une a una proteína G (por ejemplo, Gq, Gs, Gi, Go) y estimula la unión de GTP a la proteína G. Entonces la proteína G actúa como una GTPasa e hidroliza lentamente el GTP a GDP, por lo cual el receptor, bajo condiciones normales, queda desactivado. Sin embargo, los receptores activados constitutivamente continúan  
 cambiando GDP a GTP. Un análogo no hidrolizable de GTP, [<sup>35</sup>S]GTPγS, puede usarse para monitorizar uniones  
 55 mejoradas a membranas que expresan receptores activados constitutivamente. Se ha descrito que [<sup>35</sup>S]GTPγS puede ser usado para monitorizar acoplamiento de proteína G a membranas en ausencia y presencia de ligando. Un ejemplo de esta monitorización, entre otros ejemplos bien conocidos y disponibles para los expertos en la materia, fue descrito  
 por Traynor y Nahorski en 1995. El uso preferido de este sistema de ensayo es para el rastreo inicial de compuestos  
 candidatos ya que el sistema es genéricamente aplicable a todos los receptores acoplados a proteína G, cual sea la  
 proteína G en particular que interacciona con el dominio intracelular del receptor.

##### 2. Técnicas de ensayo específicas para el rastreo de GPCR

Una vez los compuestos candidatos están identificados usando el ensayo “genérico” de receptores acoplados a pro-  
 teína G (es decir, un ensayo para seleccionar compuestos que son agonistas, agonistas parciales, o agonistas inversos),  
 es preferible rastrear más para confirmar que los compuestos han interactuado en el sitio del receptor. Por ejemplo,  
 65 un compuesto identificado mediante el ensayo “genérico” podría no unirse con el receptor, pero en cambio podría simplemente “desacoplar” la proteína G del dominio intracelular.

a. *Gs* y *Gi*

Gs estimula la enzima adenilil ciclasa. Gi (y Go), al contrario, inhiben esta enzima. La adenilil ciclasa cataliza la conversión de ATP en AMPc; así, los GPCRs activados constitutivamente que acoplan la proteína Gs están asociados a niveles celulares incrementados de AMPc. Por otra parte, GPCRs activados constitutivamente que acoplan la proteína Gi (o Go) están asociados a niveles celulares reducidos de AMPc. *Ver, en general*, "Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission," Chpt. 8, *From Neuron To Brain* (3ª Ed.) Nichols, J.G. *et al* eds. Sinauer Associates, Inc. (1992). De esta manera, se pueden utilizar ensayos que detectan AMPc para determinar si un compuesto candidato es, por ejemplo, un agonista inverso al receptor (es decir, un compuesto así descendería los niveles de AMPc). Se pueden utilizar varias aproximaciones para medir AMPc conocidas en el estado de la técnica; una aproximación más preferida radica en el uso de anticuerpos antiAMPc en un formato basado en ELISA. Otro tipo de ensayo que puede ser utilizado es un ensayo de sistema de detección de segundo mensajero de la célula entera. Los promotores en los genes dirigen la expresión de las proteínas que un gen en particular codifica. El AMP cíclico dirige la expresión génica promoviendo la unión de una proteína de unión a ADN sensible a AMPc o un factor de transcripción (CREB) que se une al promotor en sitios específicos llamados elementos de respuesta a AMPc, y lleva a la expresión del gen. Se pueden construir sistemas de detección que tengan un promotor que contenga múltiples elementos de respuesta a AMPc antes del gen de detección, *p. ej.*,  $\beta$ -galactosidasa o luciferasa. Así, un receptor activado constitutivamente unido a Gs causa la acumulación de AMPc, el cual activa el gen y la expresión de la proteína de detección. De esta manera, la proteína de detección como la  $\beta$ -galactosidasa o la luciferasa pueden ser detectadas usando ensayos bioquímicos estándares (Chen *et al.* 1995).

*Go* y *Gq*

Gq y Go están asociadas a la activación de la enzima fosfolipasa C, que, a su vez, hidroliza al fosfolípido PIP<sub>2</sub>, liberando dos mensajeros intracelulares: diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>). La acumulación creciente de IP<sub>3</sub> está asociada a la activación de los receptores asociados a Gq y Go. *Ver, en general*, "Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission," Chpt. 8, *From Neuron To Brain* (3ª Ed.) Nichols, J.G. *et al* eds. Sinauer Associates, inc. (1992). Los ensayos que detectan la acumulación de IP<sub>3</sub> pueden ser utilizados para determinar si un compuesto candidato es, *p. ej.*, un agonista inverso de un receptor asociado a Gq o Go (es decir, un compuesto así disminuiría los niveles de IP<sub>3</sub>). Los receptores asociados a Gq también pueden ser examinados utilizando un ensayo de detección AP1 en el cual la fosfolipasa C dependiente de Gq provoca la activación de genes que contienen elementos AP1; así, los receptores asociados a Gq activados provocarán un aumento en la expresión de dichos genes, por lo que los agonistas inversos provocarán un descenso de tal expresión, y los agonistas provocarán un aumento de tal expresión. Se encuentran disponibles comercialmente ensayos para tal detección.

3. *Proteína de Fusión GPCR*

El uso de un GPCR endógeno huérfano activado constitutivamente, o de un GPCR no endógeno huérfano activado constitutivamente, para el rastreo de compuestos candidatos para la identificación directa de agonistas inversos, agonistas y agonistas parciales tiene la dificultad única de que, por definición, el receptor sea activo incluso en ausencia de unión con un ligando endógeno. Así, a menudo es útil utilizar una aproximación que mejore la señal obtenida por el receptor activado. Una aproximación preferida es el uso de una Proteína de Fusión GPCR.

En general, una vez se determina que un GPCR está o ha estado constitutivamente activado, utilizando las técnicas de ensayo descritas anteriormente (así como otras), es posible determinar la proteína G predominante que se acopla con el GPCR endógeno. El acoplamiento de la proteína G al GPCR proporciona un circuito de señalización que puede ser analizado. Debido que es más preferido que el rastreo se lleve a cabo usando un sistema de expresión mamífero, se espera que tal sistema tenga proteína G endógena. De esta manera, por definición, en un sistema así, el GPCR huérfano activado constitutivamente dará señal continuamente. En relación a esto, es preferido que esta señal sea mejorada, de manera que en presencia de, *p. ej.*, un agonista inverso al receptor, es más probable que permita diferenciar más fácilmente, particularmente en el contexto de rastreo, entre el receptor cuando está en contacto con el agonista inverso.

Se pretende que la Proteína de Fusión GPCR mejore la eficacia del acoplamiento de la proteína G con el GPCR. La Proteína de Fusión GPCR se prefiere para rastreos con un GPCR no endógeno activado constitutivamente, ya que esa aproximación incrementa la señal que se utiliza más preferentemente en este tipo de técnicas de rastreo, aunque la Proteína de Fusión GPCR también puede ser (y preferiblemente lo es) utilizada con un GPCR endógeno activado constitutivamente. Esto es importante para dar una relación "señal-ruido" significativa; tal relación significativa es preferible para el rastreo de los compuestos candidatos como se describe aquí.

La realización de una construcción útil para la expresión de una Proteína de Fusión GPCR está dentro del ámbito del experto en la materia. Los vectores de expresión y sistemas disponibles comercialmente ofrecen una variedad de aproximaciones que se pueden ajustar a las necesidades particulares de un investigador. El criterio de importancia para tal construcción de una Proteína de Fusión GPCR es que la secuencia del GPCR y la secuencia de la proteína G sean ambas de marco interno (preferentemente, la secuencia para el GPCR esta más arriba (upstream) de la secuencia de la proteína G) y que el codón de "terminación" del GPCR debe ser eliminado o sustituido de tal manera que tras la expresión del GPCR, la proteína G también pueda ser expresada. El GPCR puede estar enlazado directamente a la proteína G, o pueden haber residuos espaciadores entre los dos (preferiblemente, no más de unos 12, aunque este número puede ser fácilmente determinado por el experto en la materia). Tenemos una preferencia (basada en la con-

5 veniencia) del uso de un espaciador en algunos de aquellos sitios de restricción que no son usados efectivamente y que bajo expresión se convierten en espaciadores. Más preferiblemente, la proteína G que se acopla al GPCR habrá sido identificada previamente a la creación de la construcción de la Proteína de Fusión GPCR. Ya que sólo unas pocas proteínas G han sido identificadas, es preferible que una construcción que comprende la secuencia de la proteína G (es decir, una construcción de proteína G universal) sea válida para la inserción de una secuencia de un GPCR endógeno; esto proporciona eficiencia en el contexto de rastreos a gran escala de varios GPCRs diferentes con diferentes secuencias.

#### 10 E. Otra Utilidad

Un uso preferido de los GPCRs humanos huérfanos descritos aquí puede ser para la identificación directa de compuestos candidatos como agonistas inversos, agonistas, o agonistas parciales (preferiblemente para uso como agentes farmacéuticos). Estas versiones de GPCRs humanos también pueden ser utilizadas en investigación. Por ejemplo, sistemas *in vitro* e *in vivo* que incorporen GPCRs pueden utilizarse tanto para descubrir además y comprender el papel 15 que estos receptores juegan en la condición humana, sana o patológica, como para entender el papel de la activación constitutiva como aplica en la cascada de señalización. El valor de los GPCRs humanos huérfanos es que su utilidad como herramienta de investigación se puede mejorar determinando la localización(es) de esos receptores en el cuerpo, los GPCRs se pueden usar para entender el papel de estos receptores en el cuerpo humano antes de que se identifique el ligando endógeno. Otros usos de los receptores descritos serán evidentes para los expertos en la materia basándose en, *inter alia*, el análisis de este documento de patente.

#### Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos se presentan con el propósito de aclarar, y no limitar, la presente invención y para proporcionar información de referencia. Aunque se describen secuencias específicas de ácido nucleico y aminoácido, se considera al experto en la materia con la capacidad de hacer pequeñas modificaciones a estas secuencias mientras consiga los mismos resultados u otros sustancialmente similares a los proporcionados a continuación. Excepto cuando se especifica lo contrario, todas las secuencias de ácido nucleico para los GPCRs humanos huérfanos endógenos han sido secuenciadas y verificadas. En relación a receptores equivalentes, el experto en la materia apreciará fácilmente 30 que pueden llevarse a cabo sustituciones conservativas a las secuencias descritas con el objetivo de obtener receptores funcionalmente equivalentes.

#### Ejemplo 1

##### 35 GPCRs humanos endógenos

##### 1. Identificación de GPCRs Humanos

40 Varios de los GPCRs humanos endógenos descritos fueron identificados en base a la revisión de la información de la base de datos GenBank. Buscando en la base de datos, fueron identificados los siguientes clones de ADNc según se describe a continuación:

GPCRs Humanos Huérfanos Descritos	Número de Acceso	Secuencia Completa de ADN (Pares de Bases)	Marco Abierto de Lectura (Pares de Bases)	Ácido Nucleico SEQ.ID. NO.	Aminoácido SEQ.ID.NO.
hARE-3	AL033379	111.389 pb	1.260 pb	1	2
hARE-4	AC006087	226.925 pb	1.119 pb	3	4
hARE-5	AC006255	127.605 pb	1.104 pb	5	6
hRUP3	AL035423	140.094 pb	1.008 pb	7	8
hRUP5	AC005849	169.144 pb	1.413 pb	9	10
hRUP6	AC005871	218.807 pb	1.245 pb	11	12
hRUP7	AC007922	158.858 pb	1.173 pb	13	14



## ES 2 308 759 T3

Otros GPCRs humanos endógenos fueron identificados mediante una búsqueda BLAST de la base de datos EST (dbest), utilizando los siguientes clones EST como secuencias de búsqueda. Fueron identificados los siguientes clones EST y usados a continuación como sonda para rastrear una librería genómica humana.

<b>GPCRs Humanos Huérfanos Descritos</b>	<b>Búsqueda (Secuencia)</b>	<b>Clon EST/ No. Acceso Identificado</b>	<b>Marco Abierto de Lectura (Pares de Bases)</b>	<b>Ácido Nucleico SEQ.ID.NO.</b>	<b>Aminoácido SEQ.ID.NO.</b>
<b>hGPR27</b>	Ratón GPCR27	AA775870	1.128 pb	15	16
<b>hARR-1</b>	TDAG	1689643 AI090920	1.002 pb	17	18
<b>hARE-2</b>	GPCR27	68530 AA359504	1.122 pb	19	20
<b>hPPR1</b>	Bovino PPRI	238667 H67224	1.053 pb	21	22
<b>hG2A</b>	Ratón 1179426	<i>ver ejemplo 2(a), a continuación</i>	1.116 pb	23	24
<b>hCHN3</b>	N.A.	EST 36581 (longitud total)	1.113 pb	25	26
<b>hCHN4</b>	TDAG	1184934 AA804531	1.080 pb	27	28
<b>hCHN6</b>	N.A.	EST 2134670 (longitud total)	1.503 pb	29	30
<b>hCHN8</b>	KIAA0001	EST 764455	1.029 pb	31	32
<b>hCBN9</b>	1365839	EST 1541536	1.077 pb	33	34
<b>hCHN10</b>	Ratón EST 1365839	Humano 1365839	1.005 pb	35	36
<b>hRUP4</b>	N.A.	AI307658	1.296 pb	37	38
N.A. = "no aplicable"					

## 2. Clonación de Longitud Total

a. *hG2A* (Seq. Id. Nos. 23 y 24)

Se usó el clon EST de ratón 1179426 para obtener un clon genómico humano que contuviera las tres secuencias codificantes de aminoácidos *hG2A*. El extremo 5' de esta secuencia codificante se obtuvo mediante 5'RACE™, y el molde para PCR fue ADNc de bazo humano Marathon-ready™ de Clontech. El *G2A* humano descrito se amplificó mediante PCR utilizando, durante el primer y segundo ciclo de PCR, los cebadores específicos para ADNc de *G2A* como se muestran en las SEQ.ID.NO.: 39 y SEQ.ID.NO.: 40 : 5'-CTGTGTACAGCAGTTCGCAGAGTG-3' (SEQ.ID.NO.: 39; 1º ciclo PCR) 5'-GAGTGCCAGGCAGAGCAGGTAGAC-3' (SEQ.ID.NO.: 40; 2º ciclo PCR). La PCR se llevó a cabo usando el kit Advantage™ GC Polymerase (Clontech; se seguirán las instrucciones de fabricación), a 94°C durante 30 seg. seguido de 5 ciclos a 94°C durante 5 seg. y 72°C durante 4 min.; y 30 ciclos a 94°C durante 5 seg. y 70°C durante 4 min. Se purificó un fragmento de aproximadamente 1,3 kb mediante gel de agarosa, se digirió con Hind III y Xba I y se clonó en el vector de expresión pRC/CMV2 (Invitrogen). El inserto clonado se secuenció mediante el kit T7 Sequenase™ (USB Amersham; se seguirán las instrucciones del fabricante) y la secuencia se comparó con la secuencia presentada. Se detectará la expresión de *G2A* humano sondeando un dot-blot de ARN (Clontech; se seguirán las instrucciones del fabricante) con el fragmento marcado con P<sup>32</sup>.

b. *hCHN9* (Seq. Id. Nos. 33 y 34)

La secuenciación del clon EST 1541536 indicó que *hCHN9* es un clon parcial de ADNc que sólo tiene un codón de iniciación; es decir, el codón de terminación se perdió. Cuando se utilizó *hCHN9* para lanzarlo contra la base de datos (nr), la secuencia 3' de *hCHN9* fue 100% homóloga a la región 5' no traducida del ADNc del receptor leucotrieno B4, que contenía un codón de terminación en el marco con secuencia codificante de *hCHN9*. Para determinar si la región 5' no traducida del ADNc de LTB4R era la secuencia 3' de *hCHN9*, se realizó un PCR usando cebadores basados en la secuencia 5' que flanquea el codón de iniciación encontrado en *hCHN9* y la secuencia 3' alrededor del codón de terminación encontrado en la región 5' no traducida de LTB4R. La secuencia del cebador 5' fue la siguiente:

5'-CCCGAATTCCTGCTTGCTCCCAGCTTGGCCC-3'

(SEQ.ID.NO.:41; sentido).

5'-TGTGGATCCTGCTGTCAAAGGTCCCATTCCGG-3'

(SEQ.ID.NO.:42; antisentido).

La PCR se realizó usando ADNc de timo como molde y polimerasa rTth (Perkin Elmer) con el sistema tampón proporcionado por el fabricante, 0,25 µM de cada cebador, y 0,2 mM de cada uno de los 4 nucleótidos. Las condiciones de ciclado fueron 30 ciclos a 94°C durante 1 min., 65°C durante 1 min. y 72°C durante 1 min. y 10 seg. De la PCR se obtuvo un fragmento de 1,1 kb coherente con el tamaño esperado. Este fragmento de PCR se subclonó en pCMV (ver a continuación) y se secuenció (ver, SEQ.ID.NO.: 33).

c. *hRUP 4* (Seq.Id.Nos. 37 y 38)

Se clonó la longitud total de *hRUP4* mediante RT-PCR con ADNc de cerebro humano (Clontech) como molde:

5'-TCACAATGCTAGGTGTGGTC-3' (SEQ.ID.NO.:43; sentido) y

5'-TGCATAGACAATGGGATTACAG-3' (SEQ.ID.NO.:44; antisentido)

La PCR se realizó usando TaqPlus™ Precision™ polimerasa (Stratagene; se seguirán las instrucciones de fabricación) con los siguientes ciclos: 94°C durante 2 min.; 94°C 30 seg.; 55°C durante 30 seg., 72°C durante 45 seg., y 72°C durante 10 min. Los ciclos del 2 al 4 se repitieron 30 veces.

Los productos de PCR se separaron en un gel de agarosa al 1% y se aisló un fragmento de PCR de 500 pb que fue clonado en el vector pCRII-TOPO (Invitrogen) y secuenciado mediante el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham) y los cebadores SP6/T7 (Stratagene). El análisis de la secuencia reveló que el fragmento de PCR era de hecho una forma de AI307658 empalmada alternativamente que tenía un marco abierto de lectura continuo con similitud a otros GPRs. La secuencia completa de este fragmento de PCR era la siguiente:

5'-TCACAATGCTAGGTGTGGTCTGGCTGGTGGCAGTCATCGTAG

GATCACCCATGTGGCACGTGCAACAACCTTGAGATCAAATATGACT

TCCTATATGAAAAGGAACACATCTGCTGCTTAGAAGAGTGGACCA  
 GCCCTGTGCACCAGAAGATCTACACCACCTTCATCCTTGTCATCC  
 TCTTCCTCCTGCCTCTTATGGTGATGCTTATTCTGTACGTAAAATT  
 5 GGTTATGAACTTTGGATAAAGAAAAGAGTTGGGGATGGTTCAGT  
 GCTTCGAACTATTTCATGGAAAAGAAATGTCCAAAATAGCCAGGAA  
 10 GAAGAAACGAGCTGTCATTATGATGGTGACAGTGGTGGCTCTCT  
 TTGCTGTGTGCTGGGCACCATTCCATGTTGTCCATATGATGATTG  
 AATACAGTAATTTTGAAAAGGAATATGATGATGTCACAATCAAGA  
 15 TGATTTTGTCTATCGTGCAAATTATTGGATTTTCCAACCTCCATCTG  
 TAATCCCATTGTCTATGCA-3' (SEQ.ID.NO.:45).

Basándose en la secuencia anterior, se utilizaron como cebadores dos conjuntos de oligonucleótidos sentido, con las siguientes secuencias:

5'-CTGCTTAGAAGAGTGGACCAG-3' (SEQ.ID.NO.:46; oligo 1)  
 5'-CTGTGCACCAGAAGATCTACAC-3' (SEQ.ID.NO.:47; oligo 2)

y dos conjuntos de oligonucleótidos antisentido, con las secuencias siguientes:

5'-CAAGGATGAAGGTGGTGTAGA-3' (SEQ.ID.NO.:48; oligo 3)  
 5'-GTGTAGATCTTCTGGTGCACAGG-3' (SEQ.ID.NO.:49; oligo 4)

para la PCR 3'- y 5- RACE con ADNc de cerebro humano Marathon-Ready™ (Clontech, Cat# 7400-1) como molde, según las instrucciones del fabricante. Los fragmentos de ADN generados por la RACE PCR se clonaron en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenciaron utilizando los cebadores SP6/T7 (Stratagene) y algunos cebadores internos. El producto 3' RACE contenía una cola poli(A) y un marco abierto de lectura completo finalizando en un codón de terminación TAA. El producto 5' RACE contenía un final 5' incompleto; es decir, el codón de iniciación ATG no estaba presente.

Basándose en la nueva secuencia 5', el oligo 3 y el siguiente cebador:

5'-GCAATGCAGGTCATAGTGAGC-3' (SEQ.ID.NO.:50; oligo 5)

fueron utilizados para un segundo proceso 5' RACE PCR y los productos de PCR se analizaron como antes. Un tercer proceso de 5' RACE PCR se llevó a cabo usando los cebadores antisentido:

5'-TGGAGCATGGTGACGGGAATGCAGAAG-3' (SEQ.ID.NO.:51;  
 oligo 6) y,  
 5'-GTGATGAGCAGGTCAGTCTGAGCGCCAAG-3' (SEQ.ID.NO.:52;  
 oligo 7).

La secuencia de los productos 5' RACE PCR reveló la presencia del codón de iniciación ATG, y un proceso más de 5' RACE PCR no generó más secuencia 5'. La secuencia 5' completada se confirmó por RT-PCR utilizando el cebador sentido 5'-GCAATGCAGGCGCTTAACATTAC-3' (SEQ.ID.NO.: 53; oligo 8) y oligo 4 como cebadores y el análisis de secuencia del producto de PCR de 650 pb generado a partir de moldes de ADNc de corazón y cerebro humano (Clontech, Cat# 7404-1). La secuencia 3' completada fue confirmada mediante RT-PCR utilizando oligo 2 y el siguiente cebador antisentido:

5'-TTGGGTTACAATCTGAAGGGCA-3' (SEQ.ID.NO.: 54; oligo 9)

y el análisis de secuencia del producto de PCR de 670 pb generado a partir de moldes de ADNc de cerebro y corazón humano (Clontech, Cat# 7404-1).

## ES 2 308 759 T3

### d. *hRUP5* (Seq. Id. Nos. 9 y 10)

La longitud total de *hRUP5* se clonó mediante RT-PCR usando un cebador sentido más arriba, upstream, de ATG, el codón de iniciación (SEQ.ID.NO.: 55), y un cebador antisentido que contenía TCA como codón de terminación (SEQ.ID.NO.: 56), el cual tenía las siguientes secuencias:

5'-ACTCCGTGTCCAGCAGGACTCTG-3' (SEQ.ID.NO.:55)

10 5'-TGC GTGTTCTG GACCCTCACGTG-3' (SEQ.ID.NO.:56)

15 y un ADNc de leucocito periférico humano (Clontech) como molde. Para la amplificación se usó Advantage cDNA polimerasa (Clontech) en una reacción de 50 µL mediante los siguientes ciclos, repitiendo 30 veces desde el paso 2 al 4: 94°C durante 30 seg.; 94°C durante 15 seg.; 69° durante 40 seg.; 72°C durante 3 min.; 72°C durante 6 min. Se aisló un fragmento de PCR de 1,4 kb, se clonó con el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente utilizando el kit T7 ADN Sequenase™ (Amsham). Ver, SEQ.ID.NO.: 9

### e. *hRUP6* (Seq. Id. Nos. 11 y 12)

20 La longitud total de *hRUP6* se clonó mediante RT-PCR utilizando los cebadores:

5'-CAGGCCTTGGATTTTAATGTCAGGGATGG-3' (SEQ.ID.NO.: 57)

25 y

5'-GGAGAGTCAGCTCTGAAAGAATTCAGG-3' (SEQ.ID.NO.: 58);

30 y ADNc de timo humano Marathon-Ready™ (Clontech) como molde. Para la amplificación se usó Advantage cDNA polimerasa (Clontech, de acuerdo con las instrucciones del fabricante) en una reacción de 50 µl con los siguientes ciclos: 94°C durante 30 seg.; 94°C durante 5 seg.; 66°C durante 40 seg.; 72°C durante 2,5 seg. y 72°C durante 7 min. Los ciclos del 2 hasta el 4 se repitieron 30 veces. Se aisló un fragmento de PCR de 1,3 kb y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (ver, SEQ.ID.NO.: 11) utilizando el kit ABI Big Dye Terminator™ (P.E. Biosystem).

### f. *hRUP7* (Seq. Id. Nos. 13 y 14)

La longitud total de *hRUP7* se clonó mediante RT-PCR usando los cebadores:

40 5'-TGATGTGATGCCAGATACTAATAGCAC-3' (SEQ.ID.NO.: 59;  
sentido) y

45 5'-CCTGATTCATTTAGGTGAGATTGAGAC-3' (SEQ.ID.NO.:60;  
antisentido)

50 y ADNc de leucocito periférico humano (Clontech) como molde. Para la amplificación se usó Advantage™ cDNA polimerasa (Clontech) en una reacción de 50 µl con los siguientes ciclos, repitiendo 30 veces desde el paso 2 al 4: 94°C durante 2 min.; 94°C durante 15 seg.; 60°C durante 20 seg.; 72°C durante 2 min.; 72°C durante 10 min. Se aisló un fragmento de PCR de 1,25 kb y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente utilizando el kit ABI Big Dye Terminator™ (P.E. Biosystem). Ver, SEQ.ID.NO.: 13.

### g. *hARE-5* (Seq. Id. Nos. 5 y 6)

La longitud total de *hARE-5* se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos para *hARE5* 5'-CAGCG CAGGGTGAAGCCTGAGAGC-3' SEQ.ID.NO.: 69 (sentido, 5' del codón de iniciación ATG) y 5'-GGCACCTGCT GTGACCTGTGCAGG-3' SEQ.ID.NO.: 70 (antisentido, 3' del codón de terminación TGA) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó TaqPlus Precision™ DNA polimerasa (Stratagene) con los siguientes ciclos, con los pasos de 2 a 4 repetidos 35 veces: 96°C, 2 minutos; 96°C, 20 segundos; 58°C, 30 segundos; 72°C, 2 minutos; y 72°C, 10 minutos.

65 Se aisló un fragmento de PCR de 1,1 kb del tamaño predicho y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 5) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

## ES 2 308 759 T3

### h. *hARE-4* (Seq. Id. Nos.: 3 & 4)

La longitud total de *hARE-4* se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos de *hARE-4* 5'-CTGGTG TGCTCCATGGCATCCC-3' SEQ.ID.NO.: 67 (sentido, 5' del codón de iniciación ATG) y 5'-GTAAGCCTCCCA GAACGAGAGG-3' SEQ.ID.NO.: 68 (antisentido, 3' del codón de terminación TGA) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó Taq DNA polimerasa (Stratagene) y 5% DMSO mediante los siguientes ciclos, con los pasos de 2 al paso 3 repetidos 35 veces: 94°C, 3 minutos; 94°C, 30 segundos; 59°C, 2 minutos; 72°C, 10 minutos.

Se aisló un fragmento PCR de 1,12 kb del tamaño predicho y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 3) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

### i. *hARE-3* (Seq. Id. Nos.: 1 y 2)

La longitud total de *hARE-3* se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos de *hARE-3* 5'-gat caagcttCCATCCTACTGAAACCATGGTC-3' SEQ.ID.NO.: 65 (sentido, los nucleótidos en minúscula representan Hind III saliente, ATG como codón de iniciación) y 5'-gatcagatctCAGTTCCAATATTCACACCACCGTC-3' SEQ.ID.NO.: 66 (antisentido, los nucleótidos en minúscula representan Xba I saliente, TCA como codón de terminación) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó ADN polimerasa TaqPlus Precision™ con los siguientes ciclos, los pasos del 2 al 4 repetidos 35 veces: 94°C, 3 minutos; 94°C, 1 minuto; 55°C, 1 minuto; 72°C, 2 minutos; 72°C, 10 minutos.

Se aisló un fragmento PCR de 1,3 kb del tamaño predicho, se digirió con Hind III y Xba I, se clonó en el vector pRC/CMV2 (Invitrogen) en los sitios Hind III y Xba I y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 1) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

### j. *hRUP3* (Seq. Id. Nos.: 7 y 8)

La longitud total de *hRUP3* se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos de *hRUP3* 5'-GTCCTGC CACTTCGAGACATGG-3' SEQ.ID.NO.: 71 (sentido, ATG como codón de iniciación) y 5'-GAAACTTCTCTGCC CTTACCGTC-3' SEQ.ID.NO.: 72 (antisentido, 3' del codón de terminación TAA) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó TaqPlus Precision™ DNA polimerasa (Stratagene) mediante los siguientes ciclos, los pasos del 2 al 4 repetidos 35 veces: 94°C, 3 minutos; 94°C, 1 minuto; 58°C, 1 minuto; 72°C, 2 minutos; 72°C, 10 minutos.

Se aisló un fragmento PCR de 1,0 kb del tamaño predicho y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 7) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

## Ejemplo 2

### *Expresión de receptores*

Aunque está disponible una variedad de células para la expresión de proteínas, es más preferible que se utilicen células mamíferas. La razón principal para ello es práctica, es decir, la utilización de, p.ej., células de levadura para la expresión de un GPCR, cuando es posible, introduce en el protocolo una célula no mamífera la cual puede no (de hecho, en el caso de levadura, no lo hace) incluir el acoplamiento de receptor, el mecanismo genético y las rutas de secreción que han evolucionado en sistemas mamíferos - así, los resultados obtenidos en células no mamíferas, respecto al uso potencial, no son tan preferidos como aquéllos obtenidos a partir células mamíferas. De las células mamíferas, las células COS-7, 293 y 293T son particularmente preferidas, aunque la célula mamífera específica utilizada puede ser predicha en base a las necesidades particulares del artesano. El procedimiento general para la expresión de los GPCRs descritos es como sigue.

En el día uno, se cultivaron en placa 1X10<sup>7</sup> células 293T por placa de 150 mm. En el día dos, se prepararán dos tubos de reacción (las proporciones a seguir para cada tubo son por placa): el tubo A se preparará mezclando 20 µg de ADN (p. ej., vector pCMV; vector pCMV con ADNc de receptor, etc.) en 1,2 ml de DMEM libre de suero (Irvine Scientific, Irvine, CA); el tubo B se preparará mezclando 120 µl de lipofectamine (Gibco BRL) en 1,2 ml de DMEM libre de suero. Los tubos A y B son mezclados mediante inversiones (varias veces), seguido de incubación a temperatura ambiente durante 30-45 min. La mezcla puede ser referida como la "mezcla de transfección". Se lavan las células cultivadas 293T con 1XPBS, seguido por la adición de 10 ml de DMEM libre de suero. Se añadirán entonces a las células 2,4 ml de la mezcla de transfección, seguido de incubación durante 4 h a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>. Entonces, se eliminó por aspiración la mezcla de transfección, seguido de la adición de 25 ml de DMEM/10% de Suero Fetal Bovino. Entonces, las células serán incubadas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>. Después de 72 h de incubación, las células entonces pueden ser recolectadas y utilizadas para análisis.

## Ejemplo 3

*Distribución tisular de los GPCRs humanos descritos*

- 5 Se pueden utilizar varias aproximaciones para la determinación de la distribución tisular de los GPCRs aquí descritos.

1. *Análisis Dot-Blot*

- 10 Usando un formato de dot-blot para tejidos humanos disponible comercialmente, se sondearon GPCRs huérfanos endógenos para una determinación de las áreas donde se localizan tales receptores. Los fragmentos de ADNc de los GPCRs del Ejemplo 1 (marcados radioactivamente) fueron (o pueden ser) utilizados como sonda: la sonda marcada radioactivamente fue o (puede ser) generada utilizando el ADNc completo del receptor (escindido del vector) usando un kit Prime-It II™ Random Primer Labelling (Stratagene, #300385); según las instrucciones del fabricante. Se hibridizó un RNA Master Blot™ humano (Clontech, #7770-1) con la sonda marcada radioactivamente de GPCR humano endógeno y se lavó bajo condiciones severas según instrucciones del fabricante. El blot se expuso al Kodak BioMax™ Autoradiography film durante la noche a -80°C. Los resultados están resumidos para varios receptores en la Tabla B y C (ver Figuras 1 A y 1 B para una tabla identificando los varios tejidos y sus localizaciones, respectivamente). Se proporcionan dot-blot ejemplares en la Figura 2A y 2B para resultados derivados usando hCHN3 y hCHN8, respectivamente.

TABLA B

GPCR HUÉRFANO	<b>Distribución tisular</b> (niveles más elevados, relativos a otros tejidos en el dot-blot)
hGPCR27	Cerebro fetal, putamen, glándula pituitaria, caudate nucleus
hARE-1	Bazo, leucocitos periféricos, bazo fetal
hPPR1	Glándula pituitaria, corazón, glándula salival, intestino delgado, testículos
hRUP3	Páncreas
hCHN3	Cerebro fetal, putamen, cortex occipital
hCHN9	Páncreas, intestino delgado, hígado
hCHN 10	Riñón, tiroides

TABLA C

GPCR HUÉRFANO	<b>Distribución tisular</b> (niveles más elevados, relativos a otros tejidos en el dot-blot)
hARE-3	Cerebelo izquierdo, cerebelo derecho, testículos, accumbens
hGPCR3	Corpus collusum, caudate nucleus, hígado, corazón, septum interventricular
hARE-2	Cerebelo izquierdo, cerebelo derecho, Substantia
hCHN8	Cerebelo izquierdo, cerebelo derecho, hígado, pulmón

## 2. RT-PCR

### a. *hRUP3*

Para averiguar la distribución tisular de ARNm *hRUP3*, se realizó una RT-PCR usando cebadores específicos para *hRUP3* y paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clontech) como moldes. Se utilizó Taq DNA polimerasa (Stratagene) para la reacción de PCR, utilizando los siguientes ciclos de reacción en una reacción de 40  $\mu$ l: 94°C durante 2 min.; 94°C durante 15 seg.; 55°C durante 30 seg.; 72°C durante 1 min.; 72°C durante 10 min. Los cebadores fueron como sigue:

5'-GACAGGTACCTTGCCATCAAG-3' (SEQ.ID.NO.:61; sentido)

5'-CTGCACAATGCCAGTGATAAGG-3' (SEQ.ID.NO.:62; antisentido)

Se cargaron 20  $\mu$ l de la reacción en un gel de agarosa al 1%; los resultados se presentan en la Figura 3.

Como se soporta por los datos de la Figura 3, de los 16 tejidos humanos del panel de ADNc utilizado (cerebro, colon, corazón, riñón, ovario, páncreas, placenta, próstata, esqueleto, intestino delgado, bazo, testículos, leucocito de timo, e hígado) sólo en el páncreas se evidencia una banda simple *hRUP3*. Análisis comparativos adicionales de la secuencia de proteínas de *hRUP3* con otros GPCRs sugieren que *hRUP3* está relacionado con GPCRs que tienen moléculas pequeñas como ligandos endógenos así que se predijo que el ligando endógeno para *hRUP3* es una molécula pequeña.

### b. *hRUP4*

Se realizó una RT-PCR usando los oligo 8 y 4 de *hRUP4* como cebadores y los paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clontech) como moldes. Para la amplificación se usó Taq DNA polimerasa (Stratagene) en una reacción de 40  $\mu$ l mediante los siguientes ciclos: 94°C durante 30 segundos, 94°C durante 10 segundos, 55°C durante 30 segundos, 72°C durante 2 minutos, y 72°C durante 5 minutos con los ciclos del 2 al 4 repetidos 30 veces.

Para analizar los productos RT-PCR se cargaron 20  $\mu$ l de la reacción en un gel de agarosa al 1%, y se encontró ARNm de *hRUP4* expresado en muchos tejidos humanos, con la expresión más fuerte en corazón y riñón. (ver, Figura 4). Para confirmar la autenticidad de los fragmentos de PCR, se usó como sonda para el análisis Southern Blot un fragmento de 300 pb derivado del extremo 5' de *hRUP4*. La sonda se marcó con  $^{32}$ P-dCTP usando el kit Prime-It II™ Random Primer Labeling (Stratagene) y se purificó utilizando las microcolumnas ProbeQuant™ G-50 (Amersham). La hibridación se hizo durante la noche a 42°C después de 12 horas de prehibridación. Finalmente, se lavó el blot a 65°C con 0,1 x SCC. El Southern blot confirmó los fragmentos de PCR como *hRUP4*.

c. *hRUP5*

Se realizó una RT-PCR usando los siguientes cebadores específicos para *hRUP5*:

5' -CTGACTTCTTGTTCTGCGCAGCAGCGG-3' (SEQ.ID.NO.:63;

sentido)

5' -AGACCAGCCAGGGCAGCTGAAGAGTG-3' (SEQ.ID.NO.:64;

antisentido)

y los paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clontech) como moldes. Para la amplificación se usó Taq DNA polimerasa (Stratagene) en una reacción de 40  $\mu$ l mediante los siguientes ciclos: 94°C durante 30 segundos, 94°C durante 10 segundos, 62°C durante 1,5 minutos, 72°C durante 5 minutos, y con los ciclos del 2 al 3 repetidos 30 veces. Se cargaron 20  $\mu$ l de la reacción en un gel de agarosa al 1,5% para analizar los productos de RT-PCR, y el ARNm *hRUP5* se encontró expresado sólo en los leucocitos de sangre periférica (datos no facilitados).

d. *hRUP6*

Se aplicó RT-PCR para confirmar la expresión y para determinar la distribución tisular de *hRUP6*. Los oligonucleótidos usados, basados en un alineamiento de los segmentos AC005871 y GPR66, tenían las siguientes secuencias:

5' -CCAACACCAGCATCCATGGCATCAAG-3' (SEQ.ID.NO.:73;

sentido),

5' -GGAGAGTCAGCTCTGAAAGAATTCAGG-3' (SEQ.ID.NO.:74;

antisentido).

y se utilizaron los paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clontech) como moldes.

La PCR se realizó utilizando TaqPlus Precision™ polimerasa (Stratagene; se seguirán las instrucciones de fabricación) en una reacción de 40  $\mu$ l mediante los siguientes ciclos: 94°C durante 30 segundos, 94°C durante 5 segundos, 66°C durante 40 segundos, 72°C durante 2,5 minutos, y 72°C durante 7 min. Los ciclos del 2 al 4 se repitieron 30 veces.

Se cargaron 20  $\mu$ l de la reacción en un gel de agarosa al 1,2% para analizar los productos de RT-PCR, y un fragmento específico de ADN de 760 pb que representaba *hRUP6* se expresó predominantemente en el timo y con menos expresión en el corazón, riñón, pulmón, próstata, intestino delgado y testículos. (ver, Figura 5).

Aunque está disponible una variedad de Vectores para aquéllos en la materia, con el objetivo de la utilización para GPCRs humanos, tanto endógenos como no endógenos, es más preferido que el Vector utilizado sea pCMV. Este vector se depositó con la Colección de Cultivos Tipo Americana (American Type to Culture Collection, ATCC) el 13 de Octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) bajo las condiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos a los Fines del Procedimiento en Materia de Patentes. El ADN fue probado por la ATCC y determinado el serlo. La ATCC ha asignado el siguiente número de depósito a pCMV: ATCC #203351.

**Referencias citadas en la descripción**

*La lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto atención en compilar las referencias, no se puede excluir que haya errores u omisiones y la EPO deniega toda responsabilidad respecto a esta cuestión.*

**Documentos de patente citados en la descripción**

- EP 05003040 A [0058]
- US 60137131 B [0058]
- EP 99972682 A [0058]
- US 60141448 B [0058]
- US 9923687 W [0058]
- US 60156653 B [0058]



## ES 2 308 759 T3

- US 60109213 B [0058]
- US 60120416 B [0058]
- US 60121852 B [0058]
- US 60123946 B [0058]
- US 60123949 B [0058]
- US 60136436 B [0058]
- US 60136437 B [0058]
- US 60136439 B [0058]
- US 60136567 B [0058]
- US 60137127 B [0058]
- US 60156333 B [0058]
- US 60156555 B [0058]
- US 60156634 B [0058]
- US 60157280 B [0058]
- US 60157294 B [0058]
- US 60157281 B [0058]
- US 60157293 B [0058]
- US 60157282 B [0058]
- US 09417044 B [0058]
- US 09416760 B [0058]

### Literatura de no patente citada en la descripción

- **KENAKIN**, T. *Life Sciences*, 1988, vol. 43, 1095 [0004]

• Indirect Mechanism of Synaptic Transmission. From Neuron To Brain. Sinauer Associates, Inc, 1992 [0019]  
[0020]

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método de rastreo de compuestos candidatos para identificar un agente farmacéutico para una enfermedad o estado de desorden relacionado con el páncreas, el método comprendiendo:
- proporcionar una membrana de una célula que expresa un receptor acoplado a proteína G que es una versión activa independiente de ligando de un receptor que tiene la SEQ ID NO: 8, donde el receptor acoplado a proteína G se acopla a una proteína G; y
- 10 rastrear compuestos candidatos contra dicho receptor acoplado a proteína G.
2. Método de la reivindicación 1, donde la célula es una célula hospedadora eucariota.
- 15 3. Método de la reivindicación 2, donde la célula es una célula hospedadora de mamífero o una célula hospedadora de levadura.
4. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho rastreo comprende detectar AMPc.
- 20 5. Método de la reivindicación 4, donde dicha detección de AMPc comprende ELISA utilizando un anticuerpo anti-AMPc.
6. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el rastreo comprende utilizar [<sup>35</sup>S]GTPγS para monitorizar proteína G acoplada a una membrana que comprende el receptor acoplado a proteína G.
- 25 7. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el método comprende identificar un agonista del receptor acoplado a proteína G.
8. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el método comprende identificar un agonista parcial del receptor acoplado a proteína G.
- 30 9. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el método comprende identificar un agonista inverso del receptor acoplado a proteína G.
- 35 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el método además comprende confirmar que el compuesto candidato se une al receptor.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde el método además comprende formular dicho agonista, agonista parcial o agonista inverso como un fármaco.
- 40 12. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el receptor es un receptor endógeno que tiene la SEQ ID NO: 8.
- 45 13. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicho receptor es un receptor no endógeno que tiene una mutación localizada 16 residuos de aminoácido N-terminal desde el residuo conservado de prolina dentro del dominio TM6 de la SEQ ID NO: 8.

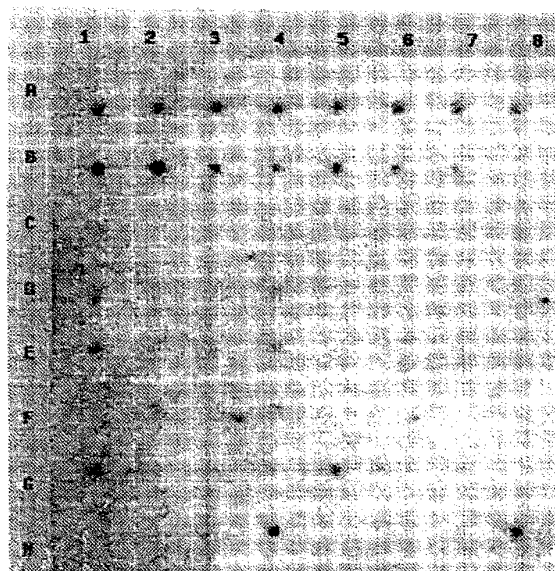
	1	2	3	4	5	6	7	8
A		Amígdala	Caudate Nucleous	Cerebelo	Córtex Cerebral	Córtex Frontal	Hipocampo	Bulbo Raquídeo
B	Córtex Occipital	Putamen	Substantia Nigra	Córtex Temporal	Tálamo	Núcleo Accumbens	Medula espinal	
C	Corazón	Aorta	Músculo esquelético	Colon	Vejiga	Útero	Próstata	Estómago
D	Testículos	Ovario	Páncreas	Pituitaria	Glándula adrenal	Tiroides	Glándula Salival	Glándula Mamaria
E	Riñon	Hígado	Intestino Delgado	Bazo	Timo	Leucocito Periférico	Ganglio Linfático	Médula Ósea
F	Apéndice	Pulmón	Tráquea	Placenta				
G	Cerebro Fetal	Corazón Fetal	Riñón Fetal	Hígado Fetal	Bazo Fetal	Timo Fetal	Pulmón Fetal	
H								

**FIG. 1A**

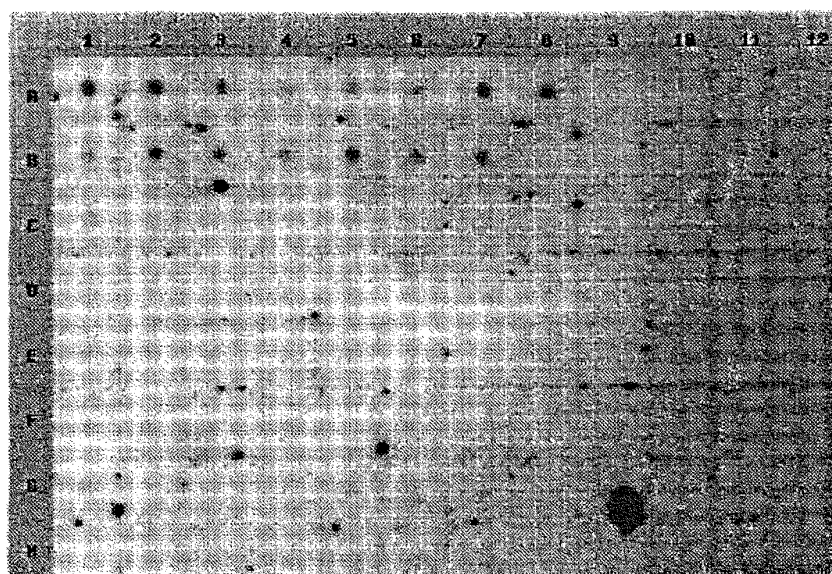
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		Cerebelo Izquierdo	Substantia Nigra	Corazón	Esófago	Colon Transversal	Riñón	Pulmón	Hígado	Leucemia HL-60	Cerebro Fetal	
B	Córtex Cerebral	Cerebelo Derecho	Núcleo Accumbens	Aorta	Estómago	Colon Descendente	Músculo Esquelético	Placenta	Páncreas	HeLa S3	Corazón Fetal	
C	Córtex Frontal	Cuerpo Calloso	Tálamo	Aurícula Izquierda	Duodeno	Recto	Bazo	Vejiga	Glándula Adrenal	Leucemia K562	Riñón Fetal	
D	Lóbulo Parietal	Amígdala	Glándula Pituitaria	Aurícula Derecha	Enterócito		Timo	Útero	Tiroides	Leucemia MOLT-4	Hígado Fetal	
E	Córtex Occipital	Claudete Nucleous	Médula espinal	Ventriculo Izquierdo	Íleon		Leucocito Periférico	Próstata	Glándula Salival	Linfoma Raji de Burkitt	Bazo Fetal	
F	Córtex Temporal	Hipocampo		Ventriculo Derecho	Ciego del intestino grueso		Ganglio Linfático	Testículos	Glándula Mamaria	Linfoma Daudi de Burkitt	Timo Fetal	
G	Circunvolución Paracentral del Córtex Cerebral	Bulbo Raquídeo		Septum Inter-ventricular	Apéndice		Médula Ósea	Ovario		Adeno-carcinoma colorectal	Pulmón Fetal	
H				Apex del corazón	Colon Ascendente		Tráquea			Carcinoma Pulmonar A549		

FIG. 1B

**FIG. 2A**



**FIG. 2B**



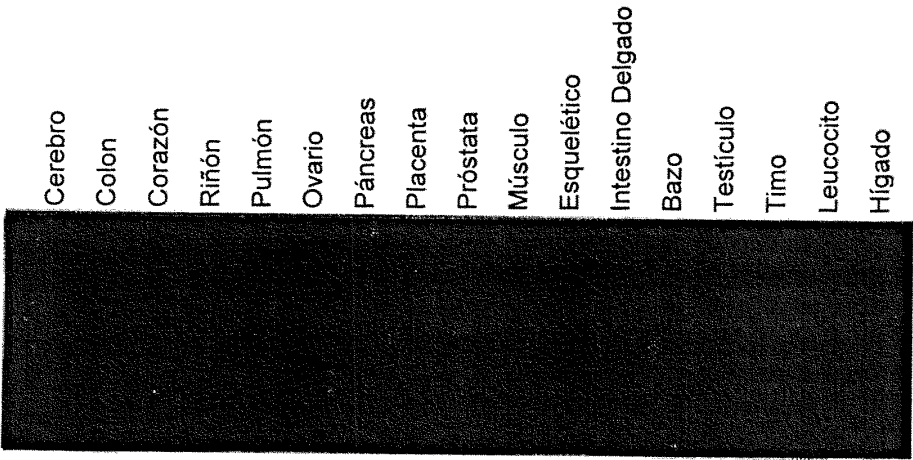


FIG. 3

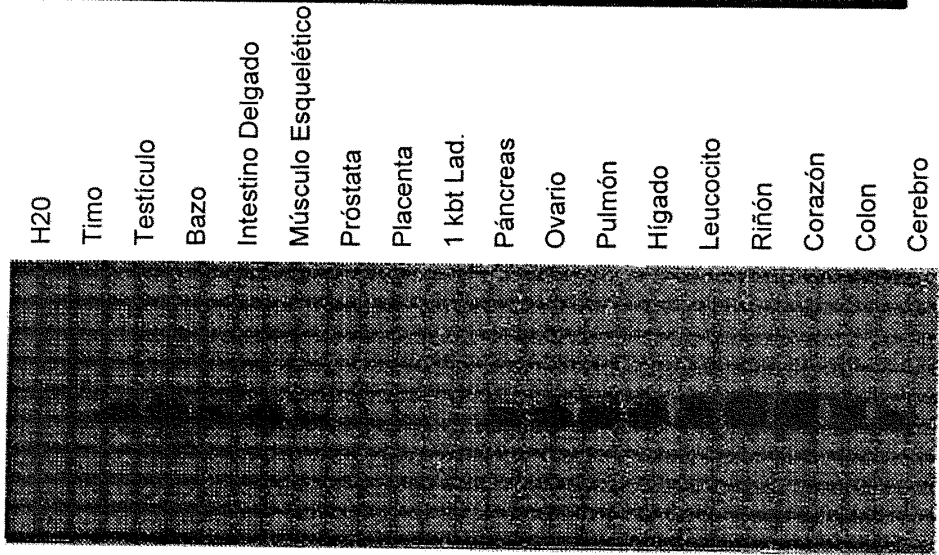


FIG. 4

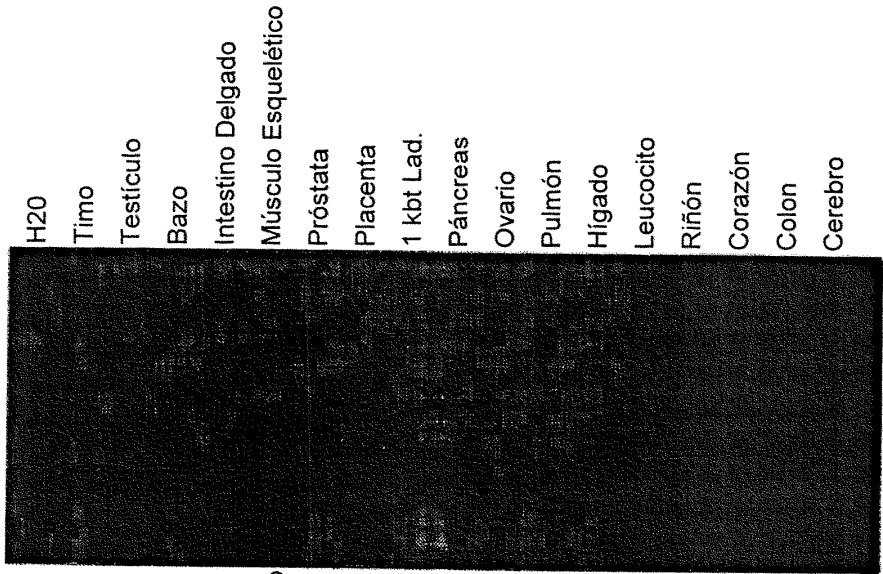


FIG. 5

## ES 2 308 759 T3

### LISTA DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.

5 <120> Receptores acoplados a Proteína G humanos huérfanos

<130> JEC/FP6461016

10 <140> Divisional de EP 05003040.2

<141> 1999 10 13

<150> EP 05003040.2

15 <151> 1999 10 13

<150> EP 99972682.1

20 <151> 1999 10 13

<150> PCT/US99/23687

<151> 1999 10 13

25 <150> 60/109,213

<151> 1998 11 20

<150> 60/120,416

30 <151> 1999 02 16

<150> 60/121,852

35 <151> 1999 02 16

<150> 60/123,946

<151> 1999 03 12

40 <150> 60/123,949

<151> 1999 03 12

<150> 60/136,436

45 <151> 1999 05 28

<150> 60/136,437

50 <151> 1999 05 28

<150> 60/136,439

<151> 1999 05 28

55 <150> 60/136,567

<151> 1999 05 28

<150> 60/137,127

60 <151> 1999 05 28

<150> 60/137,131

65 <151> 1999 05 28

<150> 60/141,448

## ES 2 308 759 T3

<151> 1999 06 29

<150> 60/156,653

5 <151> 1999 09 29

<150> 60/156,333

<151> 1999 09 29

10

<150> 60/156,555

<151> 1999 09 29

15

<150> 60/156,634

<151> 1999 09 29

<150> 60/157,280

20 <151> 1999 10 01

<150> 60/157,294

<151> 1999 10 01

25

<150> 60/157,281

<151> 1999 10 01

30

<150> 60/157,293

<151> 1999 10 01

<150> 60/157,282

35 <151> 1999 10 01

<150> 09/417,044

<151> 1999 10 12

40

<150> 09/416,760

<151> 1999 10 12

45

<160> 74

<170> Patentin Ver. 2.1

<210> 1

50

<211> 1260

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

55

60

65



# ES 2 308 759 T3

<400> 1

	atggtcttct	cggcagtggt	gactgcgttc	cataccggga	catccacac	aacatttctc	60
	gtgtatgaa	acacctacat	gaataatcac	ctccctccac	cattccagca	tcctgaacctc	120
5	agtccattgc	ttagatatag	ttttgaaacc	atggctccca	ctggtttgag	ttccttgacc	180
	gtgaatagta	cagctgtgac	cacaaacaca	gcagcattta	agagcctaaa	cttgccctctt	240
	cagatcacc	ttctgtctat	aatgatattc	attctgtttg	tgcttttctt	tgggaacctg	300
	gttgtttgac	tcattggttta	ccaaaaagct	gccatgaggc	ctgcaattaa	catcctcctt	360
	gccagcctag	cttttgacaga	catgttgctt	gcagtgctga	acatgccctt	tgccctggta	420
10	actattctta	ctacccgagc	gatttttggg	aaatctctct	gtagggtatc	tgctatgttt	480
	ttctggttat	ttgtgataga	aggagtagcc	atcctgctca	tcatttagcat	agatagggttc	540
	cttatttatag	tccagaggca	ggataagcta	aaccatata	gagctaggtt	tctgatttga	600
	gtttcttggg	caacttccct	ttgtgtagct	tttcttctag	ccgtaggaaa	ccccgacctg	660
	cagataacct	cccagagctcc	ccagtgtgtg	tttgggtaca	caaccgaatcc	aggctaccag	720
	gcttatgtga	tttctgattc	ctctcattct	ttcttcatac	ccttccctggt	actactgtac	780
15	tcattttatgg	gcataactca	caccttccg	cacaatgcct	tgaggatcca	tagctacctc	840
	gaaggatat	gcctcagcca	ggccagcaca	ctgggtctca	tgagtctgca	gagaccttcc	900
	cagatgagca	ttgacatggg	ctttaaaaca	cgtgccttca	ccactatttt	gattctcttt	960
	gctgtcttca	ttgtctgctg	ggccccattc	accacttaca	gccttgctgc	aacattcagt	1020
	aagcactttt	actatcagca	caactttttt	gagattagca	cctggctact	gtggctctgc	1080
20	tacctcaagt	ctgcattgaa	tccgtgctgc	tactactgga	ggatttaagaa	attccatgat	1140
	gcttgcctgg	acatgatgcc	taagtccctc	aagttcttgc	cgcagctccc	tggctacaca	1200
	aagcgaacga	tacgtccctag	tgctgtctat	gtgtgtgggg	acatcggac	ggtggltgtg	1260

<210> 2

25 <211> 419

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 308 759 T3

<400> 2

5	Met	Val	Phe	Ser	Ala	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	His	Thr	Gly	Thr	Ser	Asn	1	5	10	15
	Thr	Thr	Phe	Val	Val	Tyr	Glu	Asn	Thr	Tyr	Met	Asn	Ile	Thr	Leu	Pro	20	25	30	
10	Pro	Pro	Phe	Gln	His	Pro	Asp	Leu	Ser	Pro	Leu	Leu	Arg	Tyr	Ser	Phe	35	40	45	
	Glu	Thr	Met	Ala	Pro	Thr	Gly	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Asn	Ser	Thr	50	55	60	
15	Ala	Val	Pro	Thr	Thr	Pro	Ala	Ala	Phe	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Pro	Leu	65	70	75	80
	Gln	Ile	Thr	Leu	Ser	Ala	Ile	Met	Ile	Phe	Ile	Leu	Phe	Val	Ser	Phe	85	90	95	
20	Leu	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Cys	Leu	Met	Val	Tyr	Gln	Lys	Ala	Ala	Met	100	105	110	
	Arg	Ser	Ala	Ile	Asn	Ile	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Phe	Ala	Asp	Met	115	120	125	
25	Leu	Leu	Ala	Val	Leu	Asn	Met	Pro	Phe	Ala	Leu	Val	Thr	Ile	Leu	Thr	130	135	140	
30	Thr	Arg	Trp	Ile	Phe	Gly	Lys	Phe	Phe	Cys	Arg	Val	Ser	Ala	Met	Phe	145	150	155	160
	Phe	Trp	Leu	Phe	Val	Ile	Glu	Gly	Val	Ala	Ile	Leu	Leu	Ile	Ile	Ser	165	170	175	
35	Ile	Asp	Arg	Phe	Leu	Ile	Ile	Val	Gln	Arg	Gln	Asp	Lys	Leu	Asn	Pro	180	185	190	
	Tyr	Arg	Ala	Lys	Val	Leu	Ile	Ala	Val	Ser	Trp	Ala	Thr	Ser	Phe	Cys	195	200	205	
40	Val	Ala	Phe	Pro	Leu	Ala	Val	Gly	Asn	Pro	Asp	Leu	Gln	Ile	Pro	Ser	210	215	220	
	Arg	Ala	Pro	Gln	Cys	Val	Phe	Gly	Tyr	Thr	Thr	Asn	Pro	Gly	Tyr	Gln	225	230	235	240
45	Ala	Tyr	Val	Ile	Leu	Ile	Ser	Leu	Ile	Ser	Phe	Phe	Ile	Pro	Phe	Leu	245	250	255	
50	Val	Ile	Leu	Tyr	Ser	Phe	Met	Gly	Ile	Leu	Asn	Thr	Leu	Arg	His	Asn	260	265	270	

55

60

65

# ES 2 308 759 T3

Ala Leu Arg Ile His Ser Tyr Pro Glu Gly Ile Cys Leu Ser Gln Ala  
 275 280 285

Ser Lys Leu Gly Leu Met Ser Leu Gln Arg Pro Phe Gln Met Ser Ile  
 290 295 300

Asp Met Gly Phe Lys Thr Arg Ala Phe Thr Thr Ile Leu Ile Leu Phe  
 305 310 315 320

Ala Val Phe Ile Val Cys Trp Ala Pro Phe Thr Thr Tyr Ser Leu Val  
 325 330 335

Ala Thr Phe Ser Lys His Phe Tyr Tyr Gln His Asn Phe Phe Glu Ile  
 340 345 350

Ser Thr Trp Leu Leu Trp Leu Cys Tyr Leu Lys Ser Ala Leu Asn Pro  
 355 360 365

Leu Ile Tyr Tyr Trp Arg Ile Lys Lys Phe His Asp Ala Cys Leu Asp  
 370 375 380

Met Met Pro Lys Ser Phe Lys Phe Leu Pro Gln Leu Pro Gly His Thr  
 385 390 395 400

Lys Arg Arg Ile Arg Pro Ser Ala Val Tyr Val Cys Gly Glu His Arg  
 405 410 415

Thr Val Val

<210> 3  
 <211> 1119  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 3

atgttagcca acagctcttc aaccacacgt tctgttctcc cgtgtctctga ctaccgacct 60  
 acccacccgc tgcacttggg ggtctacagc ttgggtgctg ctgccgggct cccctcaac 120  
 gcgctagccc tctgggtctt cctgogcgcg ctgcgcgtgc actcggtggg ggcgctgtac 180  
 atgtgtaacc tggcgccag cgacctgtct ttoacctct cgtgtccctg tctctctcc 240  
 tactacgcac tgcaccactg gcccttcccc gacctctgt gccagacgac gggcgccatc 300  
 ttcacagatga acatgtaagg cagctgcate tctctgatgc tcatcaagct ggaccgctac 360  
 gccgccatcg tgcaccgct gogactgcgc cacctgcggc ggcccccggt ggcgcggtcg 420  
 ctctgcttg gctgtgtggc gctcatctct gtgtttgcgg tgcgccgcgc ccgctgtcac 480  
 aggcctctcg gttgccgcta ccgggaacct gaggtgcgcc tatgcttcta gacgttcagc 540  
 gacgagctgt ggaaaggcag gctgctgccc ctctgtctgc tggccgaggg gctgggcttc 600  
 ctgctgcccc tggcgcggt ggtctactcg tccggccgag tcttctggac gctggcgcg 660  
 ccgacgcca cgcagagcca gcggcgcgcg aagaccgtgc gcctcctgct ggctaacctc 720  
 gtcattcttc tgcctgtgctt cgtgccttac aacagcacgc tggcggtcta cgggctgtcg 780  
 cggagcaagc tggtygcggc cagcgtgect gcccgcatc gcgtgcggcg ggtgctgatg 840  
 gtgatgggtg tgcctggcgg cgcctaactgc gtgctggacc cgtctggtga ctactttagc 900  
 gccgaaggct tccgaacac cctgcgcggc ctgggacctc cgcaccgggc caggacctcg 960  
 gccaccaacg ggaacggggc ggcgtctcg caatccgaaa ggtccgcgt caccaccgac 1020  
 gccaccaggc cggatgcgc cagtcagggg ctgctccgac cctccgactc ccactctctg 1080  
 tcttcttca cacagtgtcc ccaggattcc gccctctga 1119

<210> 4  
 <211> 372  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 759 T3

<400> 4

5	Met	Leu	Ala	Asn	Ser	Ser	Ser	Thr	Asn	Ser	Ser	Val	Leu	Pro	Cys	Pro	1	5	10	15
	Asp	Tyr	Arg	Pro	Thr	His	Arg	Leu	His	Leu	Val	Val	Tyr	Ser	Leu	Val	20	25	30	
10	Leu	Ala	Ala	Gly	Leu	Pro	Leu	Asn	Ala	Leu	Ala	Leu	Trp	Val	Phe	Leu	35	40	45	
	Arg	Ala	Leu	Arg	Val	His	Ser	Val	Val	Ser	Val	Tyr	Met	Cys	Asn	Leu	50	55	60	
15	Ala	Ala	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Arg	Leu	Ser	65	70	75	80
	Tyr	Tyr	Ala	Leu	His	His	Trp	Pro	Phe	Pro	Asp	Leu	Leu	Cys	Gln	Thr	85	90	95	
20	Thr	Gly	Ala	Ile	Phe	Gln	Met	Asn	Met	Tyr	Gly	Ser	Cys	Ile	Phe	Leu	100	105	110	
	Met	Leu	Ile	Asn	Val	Asp	Arg	Tyr	Ala	Ala	Ile	Val	His	Pro	Leu	Arg	115	120	125	
25	Leu	Arg	His	Leu	Arg	Arg	Pro	Arg	Val	Ala	Arg	Leu	Leu	Cys	Leu	Gly	130	135	140	
30	Val	Trp	Ala	Leu	Ile	Leu	Val	Phe	Ala	Val	Pro	Ala	Ala	Arg	Val	His	145	150	155	160
	Arg	Pro	Ser	Arg	Cys	Arg	Tyr	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Arg	Leu	Cys	Phe	165	170	175	
35	Glu	Ser	Phe	Ser	Asp	Glu	Leu	Trp	Lys	Gly	Arg	Leu	Leu	Pro	Leu	Val	180	185	190	
	Leu	Leu	Ala	Glu	Ala	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Ala	Val	Val	195	200	205	
40	Tyr	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Phe	Trp	Thr	Leu	Ala	Arg	Pro	Asp	Ala	Thr	210	215	220	
	Gln	Ser	Gln	Arg	Arg	Arg	Lys	Thr	Val	Arg	Leu	Leu	Leu	Ala	Asn	Leu	225	230	235	240
45	Val	Ile	Phe	Leu	Leu	Cys	Phe	Val	Pro	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Ala	Val	245	250	255	
50	Tyr	Gly	Leu	Leu	Arg	Ser	Lys	Leu	Val	Ala	Ala	Ser	Val	Pro	Ala	Arg	260	265	270	
	Asp	Arg	Val	Arg	Gly	Val	Leu	Met	Val	Met	Val	Leu	Leu	Ala	Gly	Ala	275	280	285	

# ES 2 308 759 T3

```

Asn Cys Val Leu Asp Pro Leu Val Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Gly Phe
290                               295                               300

5   Arg Asn Thr Leu Arg Gly Leu Gly Thr Pro His Arg Ala Arg Thr Ser
305                               310                               315                               320

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

10  Val Thr Thr Asp Ala Thr Arg Pro Asp Ala Ala Ser Gln Gly Leu Leu
340                               345                               350

Arg Pro Ser Asp Ser His Ser Leu Ser Ser Phe Thr Gln Cys Pro Gln
355                               360                               365

15  Asp Ser Ala Leu
370

20  <210> 5
    <211> 1107
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens
25  <400> 5

30  atggccaact ccacagggct gaacgcctca gaagtcgcag gctcgttggg gttgatcctg 60
    gcagctgtcg tggaggtggg ggcactgctg ggcaacggcg cgtcgttggg cgtggtgctg 120
    cgcaegccgg gaactgcgga cgcgtcttac ctggcgcaac tgtgcgtcgt ggacctgctg 180
    gcggccgect ccacatgccc gctgggcttg ctggccgcac cgcgcgccgg gctgggccc 240
    gtgcgccttg gccccgcgcc atgcccgcgc gctcgtcttc tctcgcgcgc tctgctgccc 300
    geetgcacgc tcgggggtgg cgcacttggc ctggcaccgt accgcctcat cgtgcacctg 360
    ctggggccag gctcgcggcc gccgcctgtg ctgctgctca ccgcctgttg ggccgcggcg 420
    ggaactgctg ggcgcgtctc cctgctcggc ccgcgcgccg caccgcctcc tgcctctgct 480
    cgcctgtcgg tcttggttgg gggcctcggg cccttcggc cgtcttggg cctgctggcg 540
    ttgcgctgc ccgcctctct gctgctcggg gcctacggcg gcctctctgt ggtggcgctg 600
    cgcgtgccc tgaggccccc acggccggcg cgggggtccc gaactcgcct ggactctctg 660
    gatagccgcc ttccatctt gccgcgcctc cggcctcggc tgcacggggg caaggcggcc 720
    ctggccccc cgttggcctt gggccaattt gcagcctgct ggctgcctta tggctgccc 780
    tgcctggcgc ccgcagcgcg ggcgcgggaa gccgaagcgg ctgtcacctg ggtcgcctac 840
    tcggccttcg cggctcacc cttctgtac gggctgctgc agcgcctcgt gcgcttggca 900
    ctgggcgcgc tctctgcgcg tgcaatgccc ggacctgtgc gggcctgcac tccgcaagcc 960
    tggcaccgcg gggcactctt gcaatgccc cagagacccc cagaggggcc tgcctgaggt 1020
    ccttctgagg ctccagaaca gaccccgag ttggcaggag ggcggagccc cgcataccag 1080
    gggccacctg agagtctctt ctcttga 1107

50  <210> 6
    <211> 368
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
55  <400> 6

60  Met Ala Asn Ser Thr Gly Leu Asn Ala Ser Glu Val Ala Gly Ser Leu
    1           5           10           15

    Gly Leu Ile Leu Ala Ala Val Val Glu Val Gly Ala Leu Leu Gly Asn
    20           25           30

65

```

# ES 2 308 759 T3

	Gly	Ala	Leu	Leu	Val	Val	Val	Leu	Arg	Thr	Pro	Gly	Leu	Arg	Asp	Ala	
			35					40					45				
5	Leu	Tyr	Leu	Ala	His	Leu	Cys	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Ser	
		50					55					60					
	Ile	Met	Pro	Leu	Gly	Leu	Leu	Ala	Ala	Pro	Pro	Pro	Gly	Leu	Gly	Arg	
	65					70					75					80	
10	Val	Arg	Leu	Gly	Pro	Ala	Pro	Cys	Arg	Ala	Ala	Arg	Phe	Leu	Ser	Ala	
					85					90					95		
	Ala	Leu	Leu	Pro	Ala	Cys	Thr	Leu	Gly	Val	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Ala	
15				100					105					110			
	Arg	Tyr	Arg	Leu	Ile	Val	His	Pro	Leu	Arg	Pro	Gly	Ser	Arg	Pro	Pro	
			115					120					125				
20	Pro	Val	Leu	Val	Leu	Thr	Ala	Val	Trp	Ala	Ala	Ala	Gly	Leu	Leu	Gly	
		130					135					140					
	Ala	Leu	Ser	Leu	Leu	Gly	Pro	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Pro	Ala	Pro	Ala	
25		145				150					155					160	
	Arg	Cys	Ser	Val	Leu	Ala	Gly	Gly	Leu	Gly	Pro	Phe	Arg	Pro	Leu	Trp	
				165						170					175		
30	Ala	Leu	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu	Pro	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Ala	Tyr	
				180					185					190			
	Gly	Gly	Ile	Phe	Val	Val	Ala	Arg	Arg	Ala	Ala	Leu	Arg	Pro	Pro	Arg	
			195					200					205				
35	Pro	Ala	Arg	Gly	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Ser	Leu	Asp	Ser	Arg	Leu	
		210					215					220					
	Ser	Ile	Leu	Pro	Pro	Leu	Arg	Pro	Arg	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	
40		225				230					235					240	
	Leu	Ala	Pro	Ala	Leu	Ala	Val	Gly	Gln	Phe	Ala	Ala	Cys	Trp	Leu	Pro	
				245						250					255		
45	Tyr	Gly	Cys	Ala	Cys	Leu	Ala	Pro	Ala	Ala	Arg	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	
			260					265						270			
	Ala	Ala	Val	Thr	Trp	Val	Ala	Tyr	Ser	Ala	Phe	Ala	Ala	His	Pro	Phe	
50			275					280					285				
	Leu	Tyr	Gly	Leu	Leu	Gln	Arg	Pro	Val	Arg	Leu	Ala	Leu	Gly	Arg	Leu	
		290				295						300					
55	Ser	Arg	Arg	Ala	Leu	Pro	Gly	Pro	Val	Arg	Ala	Cys	Thr	Pro	Gln	Ala	
		305				310					315					320	
	Trp	His	Pro	Arg	Ala	Leu	Leu	Gln	Cys	Leu	Gln	Arg	Pro	Pro	Glu	Gly	
				325				330							335		
60	Pro	Ala	Val	Gly	Pro	Ser	Glu	Ala	Pro	Glu	Gln	Thr	Pro	Glu	Leu	Ala	
				340				345						350			
65	Gly	Gly	Arg	Ser	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gly	Pro	Pro	Glu	Ser	Ser	Leu	Ser	
			355				360						365				

# ES 2 308 759 T3

<210> 7

<211> 1008

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 7

```

10      atggaatcat ctttctcatt tggagtgata ctgggtgtgc tggcctccct catcattgct 60
      actaacacac tagtggctgt ggctgtgctg ctgttgatcc acaagaatga tgggtgtcagt 120
      ctctgcttca ccttgaatct ggctgtggct gacaccttga ttggtgtggc catctctggc 180
      ctactcacag accagctctc cagcccttct cggcccacac agaagacct gtgcagcctg 240
      cggatggcat ttgtcacttc ctccgcagct gctctgttcc tcacggtcac gctgatcacc 300
15      tttagacggg accctgccc atagcagccc ttccgctact tgaagatcat gagtgggttc 360
      gtggccgggg cctgcattgc cgggctgtgg ttagtgtctt acctcattgg ctctctccca 420
      ctcggaatcc ccatgttcca gcagactgcc tacaagggc agtgcagctt ctttgtctga 480
      ttccaccctc acttcgtgct gacctctctc tgcgttggct tcttcccagc catgctctctc 540
      ttgtctctct tctactgcga catgctcaag attgcctcca tgcacagcca gcagattcga 600
20      aagatgggaa atgcaggagc catggttga gggtatcgat cccacggac tcccagcgac 660
      tlcgaagctc tccgtactgt gtctgttctc attgggagct ttgtctctac ctggaccctc 720
      ttcttataca ctggcattgt gcagggtggc tgcaggagt gtcacctcta cctagtgtctg 780
      gaacggtaac tglggctgct cggcgtgggc aactccctgc tcaaccact catctatgcc 840
      tattggcaga aggaggtgct actgcagctc taccacatgg ccttaggagt gaagaagggtg 900
25      ctcaccccat tctcctctt tctctcggcc aggaattgtg gccagagag gccagggaa 960
      agttcctgtc acatcgctac tatctccagc tcagagtctg atggctaa 1008

```

<210> 8

30 <211> 335

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 8

```

Met Glu Ser Ser Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser
  1              5              10              15

40      Leu Ile Ile Ala Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu
              20              25              30

45      Ile His Lys Asn Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala
              35              40              45

50      Val Ala Asp Thr Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp
              50              55              60

55      Gln Leu Ser Ser Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu
              65              70              75              80

      Arg Met Ala Phe Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val
              85              90              95

60

65      Met Leu Ile Thr Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg
              100              105              110

```

# ES 2 308 759 T3

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

<210> 9

<211> 1413

<212> DNA

50 <213> *Homo sapiens*

<400> 9

55 atggacacta ccctggaagc tgacctgggt gccactggcc acagggcccc cacagagctt 60  
 gatgatgagg actcctaccc ccaaggtggc tgggacacgg tcttcctggg ggccctgctg 120  
 ctcccttggg tgccagccaa tgggttgatg gctggtctgg ccggctccca ggcccgcat 180  
 ggagctggca cggctctggc gctgctctg ctccagctgg cctctctga cttcttctt 240  
 ctggcagcag cggccttcca gatcctagag atccggcatg ggggacactg gccgctggg 300  
 acagctgcct gccgcttcta ctacttcta tggggcgtgt cctactcttc cggcctcttc 360  
 ctgctggccg cctcagcct cgaccgctgc ctgctggcgc tgtgccaca ctggtacct 420  
 gggcaccgcc cagtcgcct gccctctctg gtctgcgcg gtgtctgggt gctggccaca 480  
 ctcttcagc tggcctgggt ggtcttccc gaggctgcc tctggtggt cggcctggtc 540  
 65



# ES 2 308 759 T3

```

acctgacctgg atttctggga cagcgaggag ctgctgctga ggatgctgga ggtctctggg 600
ggcttctctgc ctttctctct gctgctctgc tgcctctgct tcacctcaggc cacagcctgt 660
cgcacctgac accgccaaca gcagcccgca gctgcccggg gcttctgccc tctgggccagg 720
accattctgt cagcctatgt ggtcctgagg ctgcccctacc agctggccca gctgctctac 780
ctggccttcc tgtgggacgt ctactctggc taccctgctct gggaggccct ggtctactcc 840
gaataacctga tctactcaca cagctgctct agccccttcc tctgctctat ggcagtgcc 900
gaacctccgga cctgctgctg ctccgtgctc tctgctctct cggcagctct ctgagaggag 960
cggccggggca gcttctcagcc cactgagcca cagaccagc tagattctga gggcccaact 1020
ctgcccagagc cgtatggcaga ggcaccagtc cagatggatc ctgaggccca gctcaggtg 1080
aaccccaaac tccagccacg atgggatccc acagctcagc cagagctgaa cctctcggcc 1140
cagccacagt cggatccac agcccagcca cagctgaacc tcatggccca gccacagtc 1200
gattctgttg cccagccaca ggcagacact aacgtccaga cccctgcacc tctgcccagt 1260
tctgtgcccga gtccctgtga tgaagcttcc ccaaccccat cctcgcctcc taccacaggg 1320
gcctctgagg accagccac acctctctgc tctgaaggag aaagccccag cagcaccccc 1380
ccagaggggg ccccggggag agggcccaag tga 1443

```

<210> 10

<211> 468

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 10

```

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

```

ES 2 308 759 T3

[illegible]

<210> 11

<211> 1248

## <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 759 T3

<400> 11

```

5      atgtcaggga tggaaaaaact tcagaatgct tccrggatct accagcagaa actagaagat 60
      ccattccaga aacacctgaa cagcaccgag gagtatctgg ccttccctctg cggaccctcgg 120
      cgcagccact tcttccctccc cgtgtctctgt gtgtatgtgc caatttttgt ggtgggggtc 180
      attggcaatg tectgggtgtg cctgggtgatt ctgcagcacc aggcctatgaa gacgcccacc 240
      aactactacc tcttcagcct ggcggtctct gacctccctgg tectgtctct cggaaatgccc 300
      ctggagggtct atgagatgtg gcgcaactac cctttcttgt tcgggcccgt gggctgtctac 360
10     ttcaagaagg cctctcttga gaccgtgtgc ttgcctcca tectcagcat caccaccgtc 420
      agcgtggagc gctacgtggc cactctacac ccgttccgcg ccaaaactgca gagcaccgg 480
      cgcggggccc tcaggatcct cggcatcgtc tggggcttct ccgtgtctct ctccctgcc 540
      aacaccagca tccatggcat caagttccac tacttccca atgggtccct ggtcccagg 600
      tcggccacct gtacgggtcat caagcccatt tggatctaca atttcatcat ccaggteacc 660
      tecttccat tctacctct ccccatgact gtcacagtg tectctacta cctcatggc 720
15     gtcagacraa agaaagacaa arctcttgaq gcagatgaaq ggaatgcaa tattcaaga 780
      ccttcagaaa aatcagtcac caagatgtct ttgtcttgg tcttagtgtt tcttatctgt 840
      tgggcccctg tccacattga ccgactcttc ttcagctctg tggaggagtg gactgaatcc 900
      ctggtctgtg tgttcaacct cgtccatgtg gtgtcaggtg tcttcttcta cctgagctca 960
      gctgtcacc ccattacta taacctactg tctgcgcgt tccaggcagc attccagaat 1020
20     gtgatctctt cttccacaa acagtggcac tccagcatg accacagct gccacctgcc 1080
      cagcggaaaca tcttccctgac agaattgcc tttgtggagc tgaccgaaga tataggtecc 1140
      caattcccat gtcagtcate catgcacaa tcttctctcc caactagctct ctctagtga 1200
      cagatgtcaa gaacaaacta tcaagcttc cactttaaca aaacctga 1248

```

<210> 12

<211> 415

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 12

```

35     Met Ser Gly Met Glu Lys Leu Gln Asn Ala Ser Trp Ile Tyr Gln Gln
      1          5          10          15

      Ly- Leu Glu Asp Pro Phe Gln Lys His Leu Asn Ser Thr Glu Glu Tyr
      20          25          30

      Leu Ala Phe Leu Cys Gly Pro Arg Arg Ser His Phe Phe Leu Pro Val
      35          40          45

      Ser Val Val Tyr Val Pro Ile Phe Val Val Gly Val Ile Gly Asn Val
      50          55          60

      Leu Val Cys Leu Val Ile Leu Gln His Gln Ala Met Lys Thr Pro Thr
      65          70          75          80

50     Asn Tyr Tyr Leu Phe Ser Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Leu Leu
      85          90          95

      Leu Gly Met Pro Leu Glu Val Tyr Glu Met Trp Arg Asn Tyr Pro Phe
      100         105         110

      Leu Phe Gly Pro Val Gly Cys Tyr Phe Lys Thr Ala Leu Phe Glu Thr
      115         120         125

60     Val Cys Phe Ala Ser Ile Leu Ser Ile Thr Thr Val Ser Val Glu Arg
      130         135         140

      Tyr Val Ala Ile Leu His Pro Phe Arg Ala Lys Leu Gln Ser Thr Arg

```

# ES 2 308 759 T3

	145		150		155		160
	Arg	Arg	Ala	Leu	Arg	Ile	Leu
				165			170
5							
	Phe	Ser	Leu	Pro	Asn	Thr	Ser
				180			185
10							
	Pro	Asn	Gly	Ser	Leu	Val	Pro
				195			200
	Pro	Met	Trp	Ile	Tyr	Asn	Phe
				210			215
15							
	Tyr	Leu	Leu	Pro	Met	Thr	Val
				225			230
20							
	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Asp	Lys
				245			250
	Asn	Ile	Gln	Arg	Pro	Cys	Arg
				260			265
25							
	Leu	Val	Leu	Val	Phe	Ala	Ile
				275			280
	Leu	Phe	Phe	Ser	Phe	Val	Glu
				290			295
30							
	Phe	Asn	Leu	Val	His	Val	Val
				305			310
35							
	Ala	Val	Asn	Pro	Ile	Ile	Tyr
				325			330
	Ala	Phe	Gln	Asn	Val	Ile	Ser
				340			345
40							
	His	Asp	Pro	Gln	Leu	Pro	Pro
				355			360
	Cys	His	Phe	Val	Glu	Leu	Thr
				370			375
45							
	Gln	Ser	Ser	Met	His	Asn	Ser
				385			390
50							
	Gln	Met	Ser	Arg	Thr	Asn	Tyr
				405			410

<210> 13

55 <211> 1173

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

60

65

# ES 2 308 759 T3

<400> 13

atgccagata ctaatagcgc aatcaattta tcaactaagca ctctgtgttac tttagcattt 60  
tttatgtcct taqtatgctt tgcataaatg ctaggaaatg ctttggtcat tttagctttt 120

5

gtgggtggaca aaaaccttag acatcgaagt agttattttt ttcttaacct ggccatctct 180  
gacctctttg tgggtgtgat ctccattcct ttgtacatcc ctcaacgctt gttcgaatgg 240  
gattttggaa aggaatcttg tgtatttttg ctcaactctg actatctgtt atgtacagca 300  
tctgtatata acattgtcct catcagctat gatcgatacc tgtcagctct aaatgctgtg 360  
tcttatagaa ctcaacatac tggggtcttg aagattgta ctctgattgt ggccgttttg 420  
gtgctggcct tcttagtgaa tgggccaatg attctagttt cagagtcttg gaaggatgaa 480  
ggtagtgaat gtgaaccttg attttttctg gaatggatca tccctgcatc cactatcttc 540  
ttggaattctg tcatccagct catcttagtc gcttatttca acatgaatat ttattggagc 600  
ctgtggagc qtgatcatct cagtaggtgc caaagccatc ctggactgac tgcctctctt 660  
tccaacatct gtggacatc attcagaggt agactatctt caaggagatc tctttctgca 720  
tcgacagaag tctctgcatc ctctcattca gagagacaga ggagaaagag tagtctcttg 780  
ttttctctca gaaccaagat gaatagcaat acaattgctt ccaaaatggg ttcttctctc 840  
caatcagatt ctgtagctct tcaacaaagg gaacatgttg aactgcttag agccaggaga 900  
ttagccaatg cactggcatc tctcttaggg gtttttgctg ttgctgggc tccatattct 960  
ctgttcacaa ttgtcttctt attttttctt tcaagcaacag gtcttaaatc agttctgtat 1020  
agaattgcat ttgggttca gtgggtcaat tcttttgta atctctctt gtatccattg 1080  
tgtcacaage gctttcaaaa ggctttcttg aaatatttt gtataaaaa gcaacctcta 1140  
ccatcacaac acagtcgggc agtatcttct taa 1173

25

<210> 14

<211> 390

<212> PRT

30

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

35

Met Pro Asp Thr Asn Ser Thr Ile Asn Leu Ser Leu Ser Thr Arg Val  
1 5 10 15

Thr Leu Ala Phe Phe Met Ser Leu Val Ala Phe Ala Ile Met Leu Gly  
20 25 30

40

Asn Ala Leu Val Ile Leu Ala Phe Val Val Asp Lys Asn Leu Arg His  
35 40 45

45

Arg Ser Ser Tyr Phe Phe Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe Phe Val  
50 55 60

Gly Val Ile Ser Ile Pro Leu Tyr Ile Pro His Thr Leu Phe Glu Trp  
65 70 75 80

50

Asp Phe Gly Lys Glu Ile Cys Val Phe Trp Leu Thr Thr Asp Tyr Leu  
85 90 95

Leu Cys Thr Ala Ser Val Tyr Asn Ile Val Leu Ile Ser Tyr Asp Arg  
100 105 110

55

Tyr Leu Ser Val Ser Asn Ala Val Ser Tyr Arg Thr Gln His Thr Gly  
115 120 125

60

Val Leu Lys Ile Val Thr Leu Met Val Ala Val Trp Val Leu Ala Phe  
130 135 140

Leu Val Asn Gly Pro Met Ile Leu Val Ser Glu Ser Trp Lys Asp Glu  
145 150 155 160

65

Gly Ser Glu Cys Glu Pro Gly Phe Phe Ser Glu Trp Tyr Ile Leu Ala  
165 170 175

# ES 2 308 759 T3

Ile Thr Ser Phe Leu Glu Phe Val Ile Pro Val Ile Leu Val Ala Tyr  
 180 185 190  
 Phe Asn Met Asn Ile Tyr Trp Ser Leu Trp Lys Arg Asp His Leu Ser  
 195 200 205  
 Arg Cys Gln Ser His Pro Gly Leu Thr Ala Val Ser Ser Asn Ile Cys  
 210 215 220  
 Gly His Ser Phe Arg Gly Arg Leu Ser Ser Arg Arg Ser Leu Ser Ala  
 225 230 235 240  
 Ser Thr Glu Val Pro Ala Ser Phe His Ser Glu Arg Gln Arg Arg Lys  
 245 250 255  
 Ser Ser Leu Met Phe Ser Ser Arg Thr Lys Met Asn Ser Asn Thr Ile  
 260 265 270  
 Ala Ser Lys Met Gly Ser Phe Ser Gln Ser Asp Ser Val Ala Leu His  
 275 280 285  
 Gln Arg Glu His Val Glu Leu Leu Arg Ala Arg Arg Leu Ala Lys Ser  
 290 295 300  
 Leu Ala Ile Leu Leu Gly Val Phe Ala Val Cys Trp Ala Pro Tyr Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Phe Thr Ile Val Leu Ser Phe Tyr Ser Ser Ala Thr Gly Pro Lys  
 325 330 335  
 Ser Val Trp Tyr Arg Ile Ala Phe Trp Leu Gln Trp Phe Asn Ser Phe  
 340 345 350  
 Val Asn Pro Leu Leu Tyr Pro Leu Cys His Lys Arg Phe Gln Lys Ala  
 355 360 365  
 Phe Leu Lys Ile Phe Cys Ile Lys Lys Gln Pro Leu Pro Ser Gln His  
 370 375 380  
 Ser Arg Ser Val Ser Ser  
 385 390

<210> 15

45 <211> 1128

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50 <400> 15

atggcgaaacg cgagcgagcc gggctggcagc ggcggcggcg aggcggccgc cctgggcctc 60  
 aagctggcca cgctcagcct gctgctgtgc gtgagcctag cgggcaacgt gctgttcgcg 120  
 ctgctgatcg tgcgggagcg cagcctgcac cgcgcgccgt actacctgct gctcgacctg 180  
 tgcctggcgg acgggctgcg cgcgctgcgc tgcctcccg ccgtcatgct ggcggcggcg 240  
 cgtgcggcgg ccgcggcggg ggcgcgcgcg ggcgcgctgg gctgcaagct gctcgccctc 300  
 ctggccgcgc tcttctgctt ccacgcgcgc ttcctgctgc tgggcgtggg cgtcacccgc 360  
 tacctggcca tgcgcacca ccgcttctat gcagagcgcc tggccggctg gccgtgcgc 420  
 gccatgctgg tgtgcgcgc ctgggcgctg gcgctggcgc cggccttccc gccagtgcg 480  
 gacggcggtg gcgacgacga ggacgcgcg tgcgcccctg agcagcggcc cgacgcgcgc 540  
 cccggcgcgc tgggcttccct gctgctgctg gccgtggctg tgggcgcac gccacctcgtc 600

65

# ES 2 308 759 T3

```

taccctcggcc tgetcttctt caccacgac cgcgcgaaga tgcggccgc ggccttggtg 660
cccgccgta gccaagactg gaccttcac ggcggggcg ccaccggcca ggcggcgcc 720
aactggacgg cgggcttcgg ccgggggccc ccggcgccc cgtttgtgg caccggccc 780
gcaggggcgg gcggcgggcg gcggcgccc ctggtgtgg aagaattcaa gacggagaag 840
aggctgtgca agatgttcta cgcggtcac ctgctcttc tgcctctctg ggggcccac 900
gtcgtggcca gctacgtcg ggtcctggtg cggccggcg ccgtcccca ggcctacctg 960
acggcctccg tgtggctgac ctgcggcag gcgggcatca acccgtcgt gtgcttctc 1020
ttcaacaggg agctgaggga ctgcttcagg gccagttcc cctgctgcca gagcccccgg 1080
accaccagg cgaccatcc ctgcgacctg aaaggcattg gtttatga 1128

```

<210> 16

<211> 375

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 16

```

Met Ala Asn Ala Ser Glu Pro Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ala Ala
 1          5          10          15

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

Leu Ala Gly Asn Val Leu Phe Ala Leu Leu Ile Val Arg Glu Arg Ser
35          40          45

Leu His Arg Ala Pro Tyr Tyr Leu Leu Leu Asp Leu Cys Leu Ala Asp
50          55          60

Gly Leu Arg Ala Leu Ala Cys Leu Pro Ala Val Met Leu Ala Ala Arg
65          70          75          80

Arg Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro Pro Gly Ala Leu Gly Cys Lys
85          90          95

Leu Leu Ala Phe Leu Ala Ala Leu Phe Cys Phe His Ala Ala Phe Leu
100         105         110

Leu Leu Gly Val Gly Val Thr Arg Tyr Leu Ala Ile Ala His His Arg
115         120         125

Phe Tyr Ala Glu Arg Leu Ala Gly Trp Pro Cys Ala Ala Met Leu Val
130         135         140

Cys Ala Ala Trp Ala Leu Ala Leu Ala Ala Ala Phe Pro Pro Val Leu
145         150         155         160

Asp Gly Gly Gly Asp Asp Glu Asp Ala Pro Cys Ala Leu Glu Gln Arg
165         170         175

Pro Asp Gly Ala Pro Gly Ala Leu Gly Phe Leu Leu Leu Leu Ala Val
180         185         190

Val Val Gly Ala Thr His Leu Val Tyr Leu Arg Leu Leu Phe Phe Ile
195         200         205

His Asp Arg Arg Lys Met Arg Pro Ala Arg Leu Val Pro Ala Val Ser
210         215         220

```

# ES 2 308 759 T3

His Asp Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Thr Gly Gln Ala Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Asn Trp Thr Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Thr Pro Pro Ala Leu Val  
 245 250 255  
 Gly Ile Arg Pro Ala Gly Pro Gly Arg Gly Ala Arg Arg Leu Leu Val  
 260 265 270  
 Leu Glu Glu Phe Lys Thr Glu Lys Arg Leu Cys Lys Met Phe Tyr Ala  
 275 280 285  
 Val Thr Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Gly Pro Tyr Val Val Ala Ser  
 290 295 300  
 Tyr Leu Arg Val Leu Val Arg Pro Gly Ala Val Pro Gln Ala Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Thr Ala Ser Val Trp Leu Thr Phe Ala Gln Ala Gly Ile Asn Pro Val  
 325 330 335  
 Val Cys Phe Leu Phe Asn Arg Glu Leu Arg Asp Cys Phe Arg Ala Gln  
 340 345 350  
 Phe Pro Cys Cys Gln Ser Pro Arg Thr Thr Gln Ala Thr His Pro Cys  
 355 360 365  
 Asp Leu Lys Gly Ile Gly Leu  
 370 375

30  
 <210> 17  
 <211> 1002  
 <212> DNA  
 35 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 17

40 atgaacacca cagtgatgca aggccttcac agatctgagc ggtgccccag agacactcgg 60  
 atagtacagc tgggtattccc agccctctac acagtgggtt tcttgaccgg catcctgctg 120  
 aatacttttg ctctgtgggt gtttgttcac atccccagct cctccacctt catcatctac 180  
 cteaaaaaca ctttgggtggc cgacttgata atgacactca tgcctccttc caaaatcctc 240  
 45 tctgactcac acctggcacc ctggcagctc agagcttttg tgtgtcgttc ttcttcgggtg 300  
 atattttatg agaccatgta tgtgggcata gtgctgttag ggctcatagc ctttgacaga 360  
 ttcttcaaga tcatcagacc tttagaataa atttttctaa aaaaacctgt ttttgcaaaa 420  
 acggtctcaa tcttcatctg gttctttttg ttcttcatct ccttgccaaa tacgatcctg 480  
 agcaacaagg aagcaacacc atcgtctgtg aaaaagtgtg ctctctttaa ggggcctctg 540  
 50 gggctgaaat ggcatacaat ggtaataaac atctgccagt ttattttctg gactgttttt 600  
 atcctaattg ttgtgtttta tgtggttatt gcaaaaaaag tatatgattc ttatagaaag 660  
 tccaaaagta aggacagaaa aaccacaaa aagctggaag gcaaagtatt tgtgtcgtg 720  
 gctgtcttct ttgtgtgttt tgcctcattt cattttgcca gagtcccata tactcacagt 780  
 caaaccaaca ataagactga ctgtagactg caaatcaac tgtttattgc taaagaaaca 840  
 actctctttt tggcagcaac taacatttgt atggatccct taatatacat attcttatgt 900  
 55 aaaaaattca cagaaaagct accatgtatg caaggagaga agaccacagc atcaagccaa 960  
 gaaatcata gcagtcagac agacaacata acctaggct ga 1002

60 <210> 18  
 <211> 333  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

65



# ES 2 308 759 T3

<400> 18

5	Met	Asn	Thr	Thr	Val	Met	Gln	Gly	Phe	Asn	Arg	Ser	Glu	Arg	Cys	Pro	1	5	10	15
	Arg	Asp	Thr	Arg	Ile	Val	Gln	Leu	Val	Phe	Pro	Ala	Leu	Tyr	Thr	Val	20	25	30	
10	Val	Phe	Leu	Thr	Gly	Ile	Leu	Leu	Asn	Thr	Leu	Ala	Leu	Trp	Val	Phe	35	40	45	
	Val	His	Ile	Pro	Ser	Ser	Ser	Thr	Phe	Ile	Ile	Tyr	Leu	Lys	Asn	Thr	50	55	60	
15	Leu	Val	Ala	Asp	Leu	Ile	Met	Thr	Leu	Met	Leu	Pro	Phe	Lys	Ile	Leu	65	70	75	80
	Ser	Asp	Ser	His	Leu	Ala	Pro	Trp	Gln	Leu	Arg	Ala	Phe	Val	Cys	Arg	85	90	95	
20	Phe	Ser	Ser	Val	Ile	Phe	Tyr	Glu	Thr	Met	Tyr	Val	Gly	Ile	Val	Leu	100	105	110	
25	Leu	Gly	Leu	Ile	Ala	Phe	Asp	Arg	Phe	Leu	Lys	Ile	Ile	Arg	Pro	Leu	115	120	125	
	Arg	Asn	Ile	Phe	Leu	Lys	Lys	Pro	Val	Phe	Ala	Lys	Thr	Val	Ser	Ile	130	135	140	
30	Phe	Ile	Trp	Phe	Phe	Leu	Phe	Phe	Ile	Ser	Leu	Pro	Asn	Thr	Ile	Leu	145	150	155	160
	Ser	Asn	Lys	Glu	Ala	Thr	Pro	Ser	Ser	Val	Lys	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	165	170	175	
35	Lys	Gly	Pro	Leu	Gly	Leu	Lys	Trp	His	Gln	Met	Val	Asn	Asn	Ile	Cys	180	185	190	
40	Gln	Phe	Ile	Phe	Trp	Thr	Val	Phe	Ile	Leu	Met	Leu	Val	Phe	Tyr	Val	195	200	205	
	Val	Ile	Ala	Lys	Lys	Val	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Arg	Lys	Ser	Lys	Ser	Lys	210	215	220	
45	Asp	Arg	Lys	Asn	Asn	Lys	Lys	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Phe	Val	Val	Val	225	230	235	240
	Ala	Val	Phe	Phe	Val	Cys	Phe	Ala	Pro	Phe	His	Phe	Ala	Arg	Val	Pro	245	250	255	
50	Tyr	Thr	His	Ser	Gln	Thr	Asn	Asn	Lys	Thr	Asp	Cys	Arg	Leu	Gln	Asn	260	265	270	
55	Gln	Leu	Phe	Ile	Ala	Lys	Glu	Thr	Thr	Leu	Phe	Leu	Ala	Ala	Thr	Asn	275	280	285	
	Ile	Cys	Met	Asp	Pro	Leu	Ile	Tyr	Ile	Phe	Leu	Cys	Lys	Lys	Phe	Thr	290	295	300	
60	Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Met	Gln	Gly	Arg	Lys	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Gln	305	310	315	320
	Glu	Asn	His	Ser	Ser	Gln	Thr	Asp	Asn	Ile	Thr	Leu	Gly				325	330		

# ES 2 308 759 T3

<210> 19

<211> 1122

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 19

```

10      atggccaaca ctaccggaga gccctgaggag gtgagcggcg ctctgtcccc accgtccqca 60
      tcagcttatg tgaagctggt actgctggga ctgattatgt gcgtgagcct ggcgggtaac 120
      gccatcttgt cctgtctggt gctcaaggag cgtgccctgc acaaggctcc ttactacttc 180
      ctgctgggacc tgtgcttggt cgatggcata cgctctgccc tctgttccc ctttgtgtgt 240
      gcttctgtgc gccacggctc ttcattggacc ttcagtgcac tcagctgcaa gattgtggcc 300
15      lttatggccg tgcctctttt cttccatgct gccctcatgc tgttctgcat cagcgtcacc 360
      cgtctacatgg ccacgcgcca ccaaccgttc tacgccaagc gcattgacct ctggacatgc 420
      gcggcctgca tctgcatggc ctggaccctg tctgtggcca tggccttccc acctgtcttt 480
      gacgtgggca cctacaagtt tattcgggag gaggaccagt gcattcttga gcattcgtac 540
      ctcaaggcca atgacacgct gggcttcatt ctatgtttg ctgtgctcat ggcagctacc 600
20      catgctgtct acggcgaagc gctcctcttc gagtatctgc accgcaagat gaagccagtg 660
      cagatggtgc cagccatcag ccagaactgg acatttcatg gtcccggggc caccggccag 720
      gctgctgcca actggtatgc cggcttttgg cgtgggcca tggcaccaac cctgctgggt 780
      atccggcaga atgggcatgc agccagccgg cggctacttg gcattggacg agtcaagggt 840
      gaaaagcagc tgggcgcgat gttctacgcy atcacactgc tcttctgtct cctctgggtca 900
25      cctacatcg tggcctgcta ctggcgagt tttgtgaaag cctgtgctgt gccccaccgc 960
      tacctggcca ctgctgtttg gatgagcttc gccaggtct ccgtcaacc aattgtctgc 1020
      ttcctgctca acaaggacct caagaagtgc ctgaccatc acgcccctg ctggggcaca 1080
      ggaggtgccc cggtctccag agaaccctac tgtgtcatgt ga 1122

```

30 <210> 20

<211> 373

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 20

```

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

      Pro Pro Ser Ala Ser Ala Tyr Val Lys Leu Val Leu Leu Gly Leu Ile
          20             25             30

45      Met Cys Val Ser Leu Ala Gly Asn Ala Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu
          35             40             45

      Lys Glu Arg Ala Leu His Lys Ala Pro Tyr Tyr Phe Leu Leu Asp Leu
          50             55             60

50      Cys Leu Ala Asp Gly Ile Arg Ser Ala Val Cys Phe Pro Phe Val Leu
          65             70             75             80

      Ala Ser Val Arg His Gly Ser Ser Trp Thr Phe Ser Ala Leu Ser Cys
          85             90             95

```

60

65

# ES 2 308 759 T3

Lys Ile Val Ala Phe Met Ala Val Leu Phe Cys Phe His Ala Ala Phe  
 100 105 110  
 5 Met Leu Phe Cys Ile Ser Val Thr Arg Tyr Met Ala Ile Ala His His  
 115 120 125  
 Arg Phe Tyr Ala Lys Arg Met Thr Leu Trp Thr Cys Ala Ala Val Ile  
 130 135 140  
 10 Cys Met Ala Trp Thr Leu Ser Val Ala Met Ala Phe Pro Pro Val Phe  
 145 150 155 160  
 Asp Val Gly Thr Tyr Lys Phe Ile Arg Glu Glu Asp Gln Cys Ile Phe  
 165 170 175  
 15 Glu His Arg Tyr Phe Lys Ala Asn Asp Thr Leu Gly Phe Met Leu Met  
 180 185 190  
 20 Leu Ala Val Leu Met Ala Ala Thr His Ala Val Tyr Gly Lys Leu Leu  
 195 200 205  
 Leu Phe Glu Tyr Arg His Arg Lys Met Lys Pro Val Gln Met Val Pro  
 210 215 220  
 25 Ala Ile Ser Gln Asn Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Thr Gly Gln  
 225 230 235 240  
 30 Ala Ala Ala Asn Trp Ile Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Met Pro Pro  
 245 250 255  
 Thr Leu Leu Gly Ile Arg Gln Asn Gly His Ala Ala Ser Arg Arg Leu  
 260 265 270  
 35 Leu Gly Met Asp Glu Val Lys Gly Glu Lys Gln Leu Gly Arg Met Phe  
 275 280 285  
 Tyr Ala Ile Thr Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Ser Pro Tyr Ile Val  
 290 295 300  
 40 Ala Cys Tyr Trp Arg Val Phe Val Lys Ala Cys Ala Val Pro His Arg  
 305 310 315 320  
 45 Tyr Leu Ala Thr Ala Val Trp Met Ser Phe Ala Gln Ala Ala Val Asn  
 325 330 335  
 Pro Ile Val Cys Phe Leu Leu Asn Lys Asp Leu Lys Lys Cys Leu Thr  
 340 345 350  
 50 Thr His Ala Pro Cys Trp Gly Thr Gly Gly Ala Pro Ala Pro Arg Glu  
 355 360 365  
 55 Pro Tyr Cys Val Met  
 370

<210> 21

<211> 1053

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 759 T3

<400> 21

```

5      atggcttttg aacagaacca gtcaacagat tattattatg aggaaaatga aatgaatggc 60
      acttatgact acagtcaata tgaattgac tgtatcaaag aagatgtcag ageatttgca 120
      aaagtttttc tccctgtatt cctcacaata gctttcgtca ttggacttgc aggcaattcc 180
      atggtagtgg caatttatgc ctattacaag aaacagagaa ccaaaacaga tgtgtacac 240
      ctgatttttg ctgttcagca tttactcctt ctattcactc tgcctttttg ggatgttaat 300
      gcagttcatg ggtgggtttt agggaaaata atgtgcaaaa taacttcagc cttgtacaca 360
10     cttaactttg tctctggaat gcagtttctg gcttgcataa gcatagacag atatgtggca 420
      gtaactaatg tccccagcca atcaggagtg ggaaaaccat gctggatcat ctgtttctgt 480
      gtctggatgg ctgccatctt gctgagcata cccagctgg ttttttatac agtaaatgac 540
      aatgctaggt gcattcccat tttccccgc tacttaggaa catcaatgaa agcattgatt 600
      caaatgctag agatctgcat tggatttcta gtacccttct ttattatggg ggtgtgtcac 660
      tttatcacgg caaggacact catgaagatg ccaaacatta aaatatctcg acccctaata 720
15     gttctgtcta cagtcgttat agttttcatt gtcactcaac tgccttataa cattgtcaaa 780
      ttctgccgag ccatagacat catctactcc ctgatcacca gctgcaacat gagcaaacgc 840
      atggacatcg ccatacaagt cacagaaagc attgcactct ttacacagct cctcaaccca 900
      atcctttatg tttttatggg agcatctttc aaaaactacg ttatgaaagt ggccaagaaa 960
      tatgggtcct ggagaagaca gagacaaagt gtggaggagt ttccttttga ttctgagggt 1020
20     cctacagagc caaccagtac ttttagcatt taa 1053

```

<210> 22

<211> 350

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 22

```

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

```

# ES 2 308 759 T3

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

<210> 23

<211> 1116

40 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 23

45

```

atgccaggaa acgccacccc agtgaccacc actgccccgt gggcctccct gggectctcc 60
gccaaagacct gcaacaacgt gtcccttcgaa gagagcagga tagtccctggc cgtgggtgtac 120
agcgcggtgt gcacgctggg ggtgcgggcc aactgcctga ctgcgtggct ggcgctgctg 180
caggtaactgc agggcaacgt gctggcgctc tacctgctct gcctggcact ctgcgaactg 240
ctgtacacag gcacgctgcc acctctgggtc atctatatcc gcaaccagca ccgctggacc 300
ctaggeectgc tggcctcgaa ggtgaccgcc tacatcttct tctgcaacat ctacgtcagc 360
atccctcttc tgtgtgtgat ctccctgcgc cgcttcctgg ccgtgggtga cgcgctggag 420
agtcgggggc gccgcgcgcg gaggaccgcc atccctcatc ccgcttgcat ctccatccctc 480
gtcggggtcg ttcaactacc ggtgtttccag acggaagaca aggagacctg ctttgacatg 540
ctgcagatgg acagcaggat tgcgggttac tactacgcca ggttcaccgt tggctttgcc 600
atccctctct ccctcatcgc ctccaccaac caccggattt tcaggagcat caagcagagc 660
atgggcttaa gcgctgccca gaaggccaag gtgaagcact cggccatcgc ggtggttgct 720
atcttcttag tctgcttcgc cccgtaccac ctgggtctcc tgcgcaagc cgtgcctctt 780
tctactaca gaggagacag gaacgccatg tgcggcttgg aggaaggtct gtacacagcc 840
tctgtggtgt ttctgtgctt gtccacggtg aacggcggtg ctgaccccat tatctacgtg 900
ctggccacgg accattcccg ccaagaagtg tccagaatcc ataaggggtg gaagaggtgg 960
tccatgaaga cagacgtcac caggtccacc cacagcaggg acaccgagga gctgcagtcg 1020

```

65

```

cccgctggcc ttgcagacca ctacaccttc tccaggcccg tgcacccacc agggtcacca 1080
tgccttgcaa agaggctgat tgaggagtcc tgcctga 1116

```

# ES 2 308 759 T3

<210> 24

<211> 371

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 24

```

10      Met Pro Gly Asn Ala Thr Pro Val Thr Thr Thr Ala Pro Trp Ala Ser
        1              5              10              15

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

15      Arg Ile Val Leu Val Val Val Tyr Ser Ala Val Cys Thr Leu Gly Val
        35              40              45

      Pro Ala Asn Cys Leu Thr Ala Trp Leu Ala Leu Leu Gln Val Leu Gln
        50              55              60

      Gly Asn Val Leu Ala Val Tyr Leu Leu Cys Leu Ala Leu Cys Glu Leu
        65              70              75              80

25      Leu Tyr Thr Gly Thr Leu Pro Leu Trp Val Ile Tyr Ile Arg Asn Gln
        85              90              95

      His Arg Trp Thr Leu Gly Leu Leu Ala Ser Lys Val Thr Ala Tyr Ile
        100             105             110

30      Phe Phe Cys Asn Ile Tyr Val Ser Ile Leu Phe Leu Cys Cys Ile Ser
        115             120             125

      Cys Asp Arg Phe Val Ala Val Val Tyr Ala Leu Glu Ser Arg Gly Arg
        130             135             140

35      Arg Arg Arg Arg Thr Ala Ile Leu Ile Ser Ala Cys Ile Phe Ile Leu
        145             150             155             160

      Val Gly Ile Val His Tyr Pro Val Phe Gln Thr Glu Asp Lys Glu Thr
        165             170             175

40      Cys Phe Asp Met Leu Gln Met Asp Ser Arg Ile Ala Gly Tyr Tyr Tyr
        180             185             190

      Ala Arg Phe Thr Val Gly Phe Ala Ile Pro Leu Ser Ile Ile Ala Phe
        195             200             205

50      Thr Asn His Arg Ile Phe Arg Ser Ile Lys Gln Ser Met Gly Leu Ser
        210             215             220

      Ala Ala Gln Lys Ala Lys Val Lys His Ser Ala Ile Ala Val Val Val
        225             230             235             240

55      Ile Phe Leu Val Cys Phe Ala Pro Tyr His Leu Val Leu Leu Val Lys
        245             250             255

      Ala Ala Ala Phe Ser Tyr Tyr Arg Gly Asp Arg Asn Ala Met Cys Gly

```

# ES 2 308 759 T3

	260	265	270
	Leu Glu Glu Arg Leu Tyr Thr Ala Ser Val Val Phe Leu Cys Leu Ser		
	275	280	285
5	Thr Val Asn Gly Val Ala Asp Pro Ile Ile Tyr Val Leu Ala Thr Asp		
	290	295	300
10	His Ser Arg Gln Glu Val Ser Arg Ile His Lys Gly Trp Lys Glu Trp		
	305	310	315
	Ser Met Lys Thr Asp Val Thr Arg Leu Thr His Ser Arg Asp Thr Glu		
	325	330	335
15	Glu Leu Gln Ser Pro Val Ala Leu Ala Asp His Tyr Thr Phe Ser Arg		
	340	345	350
	Pro Val His Pro Pro Gly Ser Pro Cys Pro Ala Lys Arg Leu Ile Glu		
	355	360	365
20	Glu Ser Cys		
	370		

<210> 25

<211> 1113

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 25

	atggcgaaact atagccatgc agctgacaac attttgcaaa atctctcgcg cctaacagcc 60
	ttcttgaaac tgacttcctt gggtttcata ataggagtca gcgtgggtgg caacctcctg 120
35	atctccattt tgctagtga agataagacc ttgcatagag caccctacta ctctctgttg 180
	gacttttgcg gttcagatat cctcagatct gcaatttgtt tccattttgt gttcaactct 240
	gtcaaaatg gctcaccctg caettatggg actctgactt gcaaagtgat tgcctttctg 300
	gggtcttctt cctgtttcca cactgcttcc atgctctctt gcctcagctt caacagctcc 360
	ttagctatcg cccatcaccg ctctatatac aagaggctga ccttttggac gtgtctggct 420
40	gtgatctgtc tgggtcggac tctgtctgtg gccatggcat tccccccggt tttagacgtg 480
	ggcacttact ccttcattag ggaggaagat caatgcacct tccacaccg ctctctcagg 540
	gctaagtatt ccttaggatt tatgtctgtt ctgctctca tctctctagc cacacagctt 600
	gtcaccctca agctgatatt ttctgtccac gatcgaagaa aaatgaagcc agtccagttt 660
	gtagcagcag tcagccagaa ctggactttt catggctctg gagccagtgg ccaggcagct 720
45	gccaatcggc tagcaggatt tggaaagggg cccacaccac ccaccttgcg gggcatcagg 780
	caaaatgcac acaccacagg cagaagaagg ctattgggtc tagacgagtt caaaatggag 840
	aaaagaatca gcagaatgtt ctatataatg acttttctgt ttctaacctt gtggggcccc 900
	taactgggtg cctgttattg gagagttttt gcaagagggc ctgtagtacc aggggggatt 960
	ctaacagctg ctgtctggat gagttttgcc caagcaggaa tcaatccttt tgtctgcatt 1020
50	ttctcaaacg gggagctgag gcgtctgttc agcacaaccc tctcttactg caqaaaatcc 1080
	aggttaccac gggaaacctc ctgtgttata tga 1113

<210> 26

<211> 370

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 26

Met	Ala	Asn	Tyr	Ser	His	Ala	Ala	Asp	Asn	Ile	Leu	Gln	Asn	Leu	Ser
1					5					10					15

# ES 2 308 759 T3

Pro Leu Thr Ala Phe Leu Lys Leu Thr Ser Leu Gly Phe Ile Ile Gly  
 20 25 30  
 5 Val Ser Val Val Gly Asn Leu Leu Ile Ser Ile Leu Leu Val Lys Asp  
 35 40 45  
 Lys Thr Leu His Arg Ala Pro Tyr Tyr Phe Leu Leu Asp Leu Cys Cys  
 50 55 60  
 10 Ser Asp Ile Leu Arg Ser Ala Ile Cys Phe Pro Phe Val Phe Asn Ser  
 65 70 75 80  
 Val Lys Asn Gly Ser Thr Trp Thr Tyr Gly Thr Leu Thr Cys Lys Val  
 85 90 95  
 15 Ile Ala Phe Leu Gly Val Leu Ser Cys Phe His Thr Ala Phe Met Leu  
 100 105 110  
 20 Phe Cys Ile Ser Val Thr Arg Tyr Leu Ala Ile Ala His His Arg Phe  
 115 120 125  
 Tyr Thr Lys Arg Leu Thr Phe Trp Thr Cys Leu Ala Val Ile Cys Met  
 130 135 140  
 25 Val Trp Thr Leu Ser Val Ala Met Ala Phe Pro Pro Val Leu Asp Val  
 145 150 155 160  
 Gly Thr Tyr Ser Phe Ile Arg Glu Glu Asp Gln Cys Thr Phe Gln His  
 165 170 175  
 30 Arg Ser Phe Arg Ala Asn Asp Ser Leu Gly Phe Met Leu Leu Leu Ala  
 180 185 190  
 35 Leu Ile Leu Leu Ala Thr Gln Leu Val Tyr Leu Lys Leu Ile Phe Phe  
 195 200 205  
 Val His Asp Arg Arg Lys Met Lys Pro Val Gln Phe Val Ala Ala Val  
 210 215 220  
 40 Ser Gln Asn Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Ser Gly Gln Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Ala Asn Trp Leu Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Thr Pro Pro Thr Leu  
 245 250 255  
 45 Leu Gly Ile Arg Gln Asn Ala Asn Thr Thr Gly Arg Arg Arg Leu Leu  
 260 265 270  
 Val Leu Asp Glu Phe Lys Met Glu Lys Arg Ile Ser Arg Met Phe Tyr  
 275 280 285  
 50 Ile Met Thr Phe Leu Phe Leu Thr Leu Trp Gly Pro Tyr Leu Val Ala  
 290 295 300  
 55 Cys Tyr Trp Arg Val Phe Ala Arg Gly Pro Val Val Pro Gly Gly Phe  
 305 310 315 320  
 Leu Thr Ala Ala Val Trp Met Ser Phe Ala Gln Ala Gly Ile Asn Pro



# ES 2 308 759 T3

```

325                      330                      335

Phe Val Cys Ile Phe Ser Asn Arg Glu Leu Arg Arg Cys Phe Ser Thr
340                      345                      350

5  Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Lys Ser Arg Leu Pro Arg Glu Pro Tyr Cys
355                      360                      365

10 Val Ile
370

<210> 27
<211> 1080
15 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20 <400> 27

atgcagggtcc cgaacagcac cggcccggac aacgcgacgc tgcagatgct gcggaacccg 60
gcgatcgccg tggccctgcc cgtggtgtac togtggtgg cggcgggtcag catcccgggc 120
aacctcttct ctctgtgggt gctgtgccgg cgcattgggc ccagatcccc gtcggtcac 180
ttcatgatac acctgagcgt caccgacctg atgctggcca gcgtgttgc tttccaaatc 240
tactaccatt gcaaccgcca ccactgggta ttccgggtgc tgccttgcaa cgtggtgacc 300
gtggcctttt acgcaaacat gtattccagc atcttcacca tgacctgtat cagcgtggag 360
cgttctctgg gggctctgta ccgctcagc tccaagcgt ggcgcggccg tcgttacgcg 420
gtggcccgct gtgcagggac ctggtgctg ctctgaccg ccctgtgcc gctggcgccg 480
acggatctca cctaccgggt gcaacccctg ggcattcatc cctgcttcga cgtcctcaag 540
tggacgatgc tcccagcgt ggcattgtgg gccgtgttcc tcttaccat cttcaccctg 600
ctgttctca tccgcttctg gatcaccgtg gcttgttaca cggccaccat cctcaagctg 660
ttgcgcacgg aggagggcga cggccgggag cagcggaggc gcgcgggtgg cctggccgcg 720
gtggtcttgc tggcctttgt caactgttcc gcccacaaca acttcgtgct cctggcgcac 780
atcgtgagcc gctgttctta cggcaaggag tactaccacg tgtacaagct cagcgtgtgt 840
ctcagctgcc tcaacaactg totggaccgg tttgtttatt actttgcgtc ccgggaattc 900
cagctgcgcc tgcgggaata tttgggctgc cgcggggtgc ccagagacac cctggacacg 960
cgcgcggaga gctctctctc cgcaggacc acgtcgtgc gctccgaggc cgtgcgcac 1020
cctgaaggga tggagggagc caccaggccc ygcctccaga ygcaygag tggctctga 1080

40

<210> 28
<211> 359
45 <212> PRT
    <213> Homo sapiens

50 <400> 28

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

55 Leu Arg Asn Pro Ala Ile Ala Val Ala Leu Pro Val Val Tyr Ser Leu
20 25 30

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

60 Cys Arg Arg Met Gly Pro Arg Ser Pro Ser Val Ile Phe Met Ile Asn
50 55 60

65 Leu Ser Val Thr Asp Leu Met Leu Ala Ser Val Leu Pro Phe Gln Ile
65 70 75 80

```

# ES 2 308 759 T3

Tyr Tyr His Cys Asn Arg His His Trp Val Phe Gly Val Leu Leu Cys  
                             85                            90                            95  
 5 Asn Val Val Thr Val Ala Phe Tyr Ala Asn Met Tyr Ser Ser Ile Leu  
                             100                            105                            110  
 Thr Met Thr Cys Ile Ser Val Glu Arg Phe Leu Gly Val Leu Tyr Pro  
                             115                            120                            125  
 10 Leu Ser Ser Lys Arg Trp Arg Arg Arg Arg Tyr Ala Val Ala Ala Cys  
                             130                            135                            140  
 Ala Gly Thr Trp Leu Leu Leu Leu Thr Ala Leu Cys Pro Leu Ala Arg  
                             145                            150                            155                            160  
 15 Thr Asp Leu Thr Tyr Pro Val His Ala Leu Gly Ile Ile Thr Cys Phe  
                             165                            170                            175  
 20 Asp Val Leu Lys Trp Thr Met Leu Pro Ser Val Ala Met Trp Ala Val  
                             180                            185                            190  
 Phe Leu Phe Thr Ile Phe Ile Leu Leu Phe Leu Ile Pro Phe Val Ile  
                             195                            200                            205  
 25 Thr Val Ala Cys Tyr Thr Ala Thr Ile Leu Lys Leu Leu Arg Thr Glu  
                             210                            215                            220  
 Glu Ala His Gly Arg Glu Gln Arg Arg Arg Ala Val Gly Leu Ala Ala  
                             225                            230                            235                            240  
 30 Val Val Leu Leu Ala Phe Val Thr Cys Phe Ala Pro Asn Asn Phe Val  
                             245                            250                            255  
 35 Leu Leu Ala His Ile Val Ser Arg Leu Phe Tyr Gly Lys Ser Tyr Tyr  
                             260                            265                            270  
 His Val Tyr Lys Leu Thr Leu Cys Leu Ser Cys Leu Asn Asn Cys Leu  
                             275                            280                            285  
 40 Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Ala Ser Arg Glu Phe Gln Leu Arg Leu  
                             290                            295                            300  
 Arg Glu Tyr Leu Gly Cys Arg Arg Val Pro Arg Asp Thr Leu Asp Thr  
                             305                            310                            315                            320  
 45 Arg Arg Glu Ser Leu Phe Ser Ala Arg Thr Thr Ser Val Arg Ser Glu  
                             325                            330                            335  
 50 Ala Gly Ala His Pro Glu Gly Met Glu Gly Ala Thr Arg Pro Gly Leu  
                             340                            345                            350  
 Gln Arg Gln Glu Ser Val Phe  
                             355

55 <210> 29  
 <211> 1503  
 <212> DNA  
 60 <213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 308 759 T3

<400> 29

```

5      atggaacgtc cctgggagga cagcccagge ccggaggggg cagctgaggg ctgcctctgt 60
      ccagtcgccc cgggggcccg ctccggtgcc gcggcgagtg gcacaggctg gcagccatgg 120
      gctgagtgcc cgggacccaa ggggaggggg caactgctgg cgaccgcccg ccccttgcgt 180
      cgtggcccgc cccctcgcgc tgcagctccc agcccgcgcc ccggagcggc gtccgctcac 240
      zcggttcagg gcagcgcgac tgcgggtggc gcacgacgag yygcagagac tyyggcgcg 300
      cggcccatgg agtcgggggt gctgcggccg gcgcgggtga gcgaggtcat cgtcctgcat 360
10     tacaactaca ccggcaagct ccgcggctgc agctaccagc cgggtgcggc cctgcgcgcc 420
      gacgcgctgg tgtgcctggc ggtgtgcgcc ttcctcgtgc tagagaatct agccgtgttg 480
      ttggtgctcg gacgccaccc gcgcttccac gctcccatgt tccctgctct gggcagcttc 540
      acgttctcgg atctgctggc aggcgcgcgc tacgcgcgca acatcctact gtcggggccc 600
      ctacgctga aactgtcccc cgcgctctgg ttgcacagg agggaggcgt cttcgtggca 660
      ctactgcgt ccgtgctgag cctcctggcc atcgcgctgg agcgcagcct caccatggcg 720
15     cccacccccc ccgcgccgt ctccagtcgg gggcgacgc tggcgatggc agccgcggcc 780
      tggggcgctg cgtgctctct cgggctcctg ccagcgtgg gctggaattg cctgggtcgc 840
      ctggagcgtt gctccactgt cttgcgcgtc tacgccagg cctacgtgct cttctgcgtg 900
      ctgccttcg tgggcacccc ggcgcgcgac tgtgcactct acgcgcgcct ctactgccag 960
      gtacgcgcca acgcgcggcg cctgcgggca cggcccggga ctgcggggac cactcgcac 1020
20     cggggcgctc gcaagccgcg ctctctggcc ttgctgcgca cgtcagcgt ggtgctctct 1080
      gcccttctgg catgttgggg cccctctctc ctgctgctgt tgcctgacgt ggcgtgcccg 1140
      gcgcgcacct gtcctgtact cctgcaggcc gatcccttcc tgggactggc catggccaac 1200
      tcaattctga accccatcat ctacacgctc accaaccgcg acctgcgcca cgcgctcctg 1260
      cgcctggctt gctgcggacg ccactcctgc ggcagagacc cgagtggctc ccagcagtcg 1320
25     gcgagcgcgg ctgaggtctc cgggggctg cgcgcgtgct tgcgcccggg ccttgatggg 1380
      agcttcagcg gctcggagcg ctcatcgccc cagcgcgacg ggtgggacac cagcggctcc 1440
      acaggcagcc ccggtgcacc cacagccgcc cggactctgg tatcagaacc ggcgtgcagc 1500
      tga
      1503

```

30 <210> 30

<211> 500

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

```

40     Met Glu Arg Pro Trp Glu Asp Ser Pro Gly Pro Glu Gly Ala Ala Glu
      1           5           10           15

      Gly Ser Pro Val Pro Val Ala Ala Gly Ala Arg Ser Gly Ala Ala Ala
      20           25           30

45     Ser Gly Thr Gly Trp Gln Pro Trp Ala Glu Cys Pro Gly Pro Lys Gly
      35           40           45

      Arg Gly Gln Leu Leu Ala Thr Ala Gly Pro Leu Arg Arg Trp Pro Ala
      50           55           60

      Pro Ser Pro Ala Ser Ser Ser Pro Ala Pro Gly Ala Ala Ser Ala His
      65           70           75           80

55     Ser Val Gln Gly Ser Ala Thr Ala Gly Gly Ala Arg Pro Gly Arg Arg
      85           90           95

      Pro Trp Gly Ala Arg Pro Met Glu Ser Gly Leu Leu Arg Pro Ala Pro
      100          105          110

      Val Ser Glu Val Ile Val Leu His Tyr Asn Tyr Thr Gly Lys Leu Arg
      115          120          125

```

65

# ES 2 308 759 T3

Gly Ala Ser Tyr Gln Pro Gly Ala Gly Leu Arg Ala Asp Ala Val Val  
 130 135 140  
 5 Cys Leu Ala Val Cys Ala Phe Ile Val Leu Glu Asn Leu Ala Val Leu  
 145 150 155 160  
 Leu Val Leu Gly Arg His Pro Arg Phe His Ala Pro Met Phe Leu Leu  
 165 170 175  
 10 Leu Gly Ser Leu Thr Leu Ser Asp Leu Leu Ala Gly Ala Ala Tyr Ala  
 180 185 190  
 Ala Asn Ile Leu Leu Ser Gly Pro Leu Thr Leu Lys Leu Ser Pro Ala  
 195 200 205  
 15 Leu Trp Phe Ala Arg Glu Gly Gly Val Phe Val Ala Leu Thr Ala Ser  
 210 215 220  
 Val Leu Ser Leu Leu Ala Ile Ala Leu Glu Arg Ser Leu Thr Met Ala  
 225 230 235 240  
 Arg Arg Gly Pro Ala Pro Val Ser Ser Arg Gly Arg Thr Leu Ala Met  
 245 250 255  
 25 Ala Ala Ala Ala Trp Gly Val Ser Leu Leu Leu Gly Leu Leu Pro Ala  
 260 265 270  
 Leu Gly Trp Asn Cys Leu Gly Arg Leu Asp Ala Cys Ser Thr Val Leu  
 275 280 285  
 30 Pro Leu Tyr Ala Lys Ala Tyr Val Leu Phe Cys Val Leu Ala Phe Val  
 290 295 300  
 Gly Ile Leu Ala Ala Ile Cys Ala Leu Tyr Ala Arg Ile Tyr Cys Gln  
 305 310 315 320  
 35 Val Arg Ala Asn Ala Arg Arg Leu Pro Ala Arg Pro Gly Thr Ala Gly  
 325 330 335  
 Thr Thr Ser Thr Arg Ala Arg Arg Lys Pro Arg Ser Leu Ala Leu Leu  
 340 345 350  
 40 Arg Thr Leu Ser Val Val Leu Leu Ala Phe Val Ala Cys Trp Gly Pro  
 355 360 365  
 Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Asp Val Ala Cys Pro Ala Arg Thr Cys  
 370 375 380  
 Pro Val Leu Leu Gln Ala Asp Pro Phe Leu Gly Leu Ala Met Ala Asn  
 385 390 395 400  
 50 Ser Leu Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Thr Leu Thr Asn Arg Asp Leu Arg  
 405 410 415  
 His Ala Leu Leu Arg Leu Val Cys Cys Gly Arg His Ser Cys Gly Arg  
 420 425 430  
 55 Asp Pro Ser Gly Ser Gln Gln Ser Ala Ser Ala Ala Glu Ala Ser Gly

# ES 2 308 759 T3

```

      435              440              445
Gly Leu Arg Arg Cys Leu Pro Pro Gly Leu Asp Gly Ser Phe Ser Gly
  450              455              460
5
Ser Glu Arg Ser Ser Pro Gln Arg Asp Gly Leu Asp Thr Ser Gly Ser
  465              470              475              480
10
Thr Gly Ser Pro Gly Ala Pro Thr Ala Ala Arg Thr Leu Val Ser Glu
      485              490              495
Pro Ala Ala Asp
      500
15
<210> 31
<211> 1029
<212> DNA
20 <213> Homo sapiens
<400> 31
25 atgcaagccg tcgacaatct caccctctgcg cctgggaaca ccagctctgtg caccagagac 60
   tacaaatca cccaggctct ctteccactg ctctacactg tectgttttt tggtggactt 120
   atcacaatg gccctggcgt gaggatcttc ttccaatcc ggagtaaatc aacctttatt 180
   atttttetta agaacacagt cattttctgat ctctctatga ttctgacttt tccattcaaa 240
   attcttagtg atgccaaact gggaacagga ccactgagaa cttttgtgtg tcaagttacc 300
   tccgtcatat ttattttcac aatgtatatc agtatttcat tcttgggact gataactatc 360
   gatcgctacc agaagaccac caggecattt aaaacatcca accccaaaaa tctcttgggg 420
   gctaagattc tctctgttgt catctgggca tccatgttct tactctcttt gccaaacatg 480
   attctgaeca acaggcagcc gagagacaag aatgtgaaga aatgctcttt ccttaaatca 540
   gagttcggtc tagtctggca tgaatatga aattacatct gtcaagtcac ttctctggatt 600
   aatttcttaa ttgttattgt atgttataga ctcattacaa aagaactgta ccggtcatac 660
   gtaagaacga ggggtgtagg taaagtcccc aggaataagg tgaacgtcaa agttttcatt 720
   atcaltgctg cttcttttat ttgttttgtt cttttccatt ttgccgaat tctttacacc 780
   ctgagccaaa cccgggatgt ctttgaactgc actgctgaaa atactctgtt cctgtgaaa 840
   gagagcactc tctgtttaa ttecttaaat gcatgcttgg atcctgtcat ctatcttttc 900
   ctttgcgaagt ccttcagaa ttctttgata agtatgctga agtgcccaaa tctgtcaaca 960
30 tctctgtccc aggcacaatg gaaaaaagaa caggatggtg gtgacccaaa tgagagact 1020
   ccaatgtaa 1029
45
<210> 32
<211> 342
<212> PRT
<213> Homo sapiens
50
<400> 32
55 Met Gln Ala Val Asp Asn Leu Thr Ser Ala Pro Gly Asn Thr Ser Leu
   1          5          10          15
Cys Thr Arg Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Val Leu Phe Pro Leu Leu Tyr
   20          25          30
60 Thr Val Leu Phe Phe Val Gly Leu Ile Thr Asn Gly Leu Ala Met Arg
   35          40          45
Ile Phe Phe Gln Ile Arg Ser Lys Ser Asn Phe Ile Ile Phe Leu Lys
   50          55          60
65

```

# ES 2 308 759 T3

Asn Thr Val Ile Ser Asp Leu Leu Met Ile Leu Thr Phe Pro Phe Lys  
 65 70 75 80  
 5 Ile Leu Ser Asp Ala Lys Leu Gly Thr Gly Pro Leu Arg Thr Phe Val  
 85 90 95  
 Cys Gln Val Thr Ser Val Ile Phe Tyr Phe Thr Met Tyr Ile Ser Ile  
 100 105 110  
 10 Ser Phe Leu Gly Leu Ile Thr Ile Asp Arg Tyr Gln Lys Thr Thr Arg  
 115 120 125  
 Pro Phe Lys Thr Ser Asn Pro Lys Asn Leu Leu Gly Ala Lys Ile Leu  
 130 135 140  
 15 Ser Val Val Ile Trp Ala Phe Met Phe Leu Leu Ser Leu Pro Asn Met  
 145 150 155 160  
 20 Ile Leu Thr Asn Arg Gln Pro Arg Asp Lys Asn Val Lys Lys Cys Ser  
 165 170 175  
 Phe Leu Lys Ser Glu Phe Gly Leu Val Trp His Glu Ile Val Asn Tyr  
 180 185 190  
 25 Ile Cys Gln Val Ile Phe Trp Ile Asn Phe Leu Ile Val Ile Val Cys  
 195 200 205  
 Tyr Thr Leu Ile Thr Lys Glu Leu Tyr Arg Ser Tyr Val Arg Thr Arg  
 210 215 220  
 30 Gly Val Gly Lys Val Pro Arg Lys Lys Val Asn Val Lys Val Phe Ile  
 225 230 235 240  
 35 Ile Ile Ala Val Phe Phe Ile Cys Phe Val Pro Phe His Phe Ala Arg  
 245 250 255  
 Ile Pro Tyr Thr Leu Ser Gln Thr Arg Asp Val Phe Asp Cys Thr Ala  
 260 265 270  
 40 Glu Asn Thr Leu Phe Tyr Val Lys Glu Ser Thr Leu Trp Leu Thr Ser  
 275 280 285  
 Leu Asn Ala Cys Leu Asp Pro Phe Ile Tyr Phe Phe Leu Cys Lys Ser  
 290 295 300  
 45 Phe Arg Asn Ser Leu Ile Ser Met Leu Lys Cys Pro Asn Ser Ala Thr  
 305 310 315 320  
 50 Ser Leu Ser Gln Asp Asn Arg Lys Lys Glu Gln Asp Gly Gly Asp Pro  
 325 330 335  
 Asn Glu Glu Thr Pro Met  
 340  
 55

<210> 33

<211> 1077

60 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 308 759 T3

<400> 33

```

5      atgtcgggtct gctaccgtcc cccagggaac gagacactgc tgagctggaa gaattcgcgg 60
      gccacaggca cagccttccct gctgctggcg gcgctgctgg ggctgcctgg caacggcttc 120
      gtgggtgtgga gcttggcggg ctggcggggt gcacgggggg gactgctggc ggccacgctt 180
      gtgctgcacc tggcgctggc cgacggcgcg gtgctgctgc tcacgccgct ctttgtggcc 240
      ttectgaccc ggcaggcctg gctgctgggc caggcgggct gcaaggcggt gtacttcyly 300
      tgcgcgctca gcatgtacgc cagcgtgctg ctacccggcc tgctcagcct gcagcgtgc 360
10     ctgcgagtca cccgccccct cctggcgctt cggtgcgca gcccggccct ggcccgccgc 420
      ctgctgctgg cgggtctggct ggccgccctg ttgcttcgctg tcccggccgc cgtctaccgc 480
      cactgttggg gggaccgcgt atgccagctg tgcacccgt cgcgggtcca cgcgcgccgc 540
      cactgagcc tggagactct gaccgccttc gtgcttccct tcgggctgat gctcggctgc 600
      tacagcgtga cgttggcacg gcttgggggc gcccgctggg gctccgggag gcacggggcg 660
15     cgggtgggccc ggctgggtgag cgcctatcgt ctgtccttcg gcttgcctcg ggcctccctac 720
      cagcagtca accttctgca ggcggtcgca gcctcgctc caccggaagg ggccttcgct 780
      aagctgggag gaggcggcca ggcggcgcca gggggaacta cggccttcgct cttcttcagt 840
      tctagcgtca acccggtgct ctacgcttc accgctggag atctgctgct ccgggcaggt 900
      cccgcttctc tcacgcgcgt ctccgaaggc tctggggagg cccgaggggg cggcgcctct 960
20     agggaaaggga ccatggagct ccgaactacc cctcagctga aagtgggtgg gcaggccgc 1020
      ggcaatggag acccgggggg tgggctggag aaggacggct cgggaatggga ccttga 1077

```

<210> 34

25 <211> 358

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 34

```

35     Met Ser Val Cys Tyr Arg Pro Pro Gly Asn Glu Thr Leu Leu Ser Trp
        1             5             10             15

      Lys Thr Ser Arg Ala Thr Gly Thr Ala Phe Leu Leu Leu Ala Ala Leu
        20             25             30

      Leu Gly Leu Pro Gly Asn Gly Phe Val Val Trp Ser Leu Ala Gly Trp
        35             40             45

      Arg Pro Ala Arg Gly Arg Pro Leu Ala Ala Thr Leu Val Leu His Leu
        50             55             60

45     Ala Leu Ala Asp Gly Ala Val Leu Leu Leu Thr Pro Leu Phe Val Ala
        65             70             75             80

      Phe Leu Thr Arg Gln Ala Trp Pro Leu Gly Gln Ala Gly Cys Lys Ala
        85             90             95

50     Val Tyr Tyr Val Cys Ala Leu Ser Met Tyr Ala Ser Val Leu Leu Thr
        100            105            110

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

      Ala Pro Arg Leu Arg Ser Pro Ala Leu Ala Arg Arg Leu Leu Leu Ala
        130            135            140

60     Val Trp Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Val Tyr Arg
        145            150            155            160

      His Leu Trp Arg Asp Arg Val Cys Gln Leu Cys His Pro Ser Pro Val

```

65

# ES 2 308 759 T3

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

<210> 35

<211> 1005

40 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 35

45

```

atgctggggga tcatggcatg gaatgcaact tgcaaaaact ggctgggcagc agaggetgcc 60
ctggaaaagt actaccttc cattttttat gggattgagt tcgttgtggg agtccttggg 120
aataccattg ttgtttacgg ctacatcttc tctctgaaga actggaacag cagtaatat 180
tatctcttta acctctctgt ctctgactta gcttttctgt gcacctccc catgctgata 240
aggagttatg ccaatggaaa ctggatatat ggagacgtgc tctgcataag caaccgatat 300
gtgttcattg ccaacctcta taccagcatt ctctttctca cttttatcag catagatcga 360
tacttgataa ttaagtatcc ttccgagaa cacctctctc aaaagaaaga gtttgctatt 420
ttaatctect tggccatttg ggttttagta accttagagt tactacctat acttccctt 480
ataaatctg ttataactga caatggcacc acctgtaatg atcttgcaag ttctggagac 540
cccaactaca acctcattta cagcatgtgt cttaactctg tgggggttct tattectctt 600
tttgtgatgt gttctcttca ttacaagatt gctctcttcc taaagcagag gaataggcag 660
gttgctactg ctctgcccct tgaagaagct ctcaacttgg tcatcatggc agtggtaatt 720
ttctctgtgc tttttacacc ctatcacgtc atgcggaatg tgaggatcgc ttacgcctg 780
gggagttgga agcagtatca gtgcactcag gtcgtcatca actcctttta cattgtgaca 840

```

60

```

cggccttttg cctttctgaa cagtgtcttc aacctgtct tctattttct ttggggagat 900
cacttcaggg acatgctgat gaatcaactg agacacaact tcaaatccct tacatccttt 960
agcagatggg ctcatgaact cctactttca ttacagagaa agtga 1005

```

65

<210> 36



# ES 2 308 759 T3

<211> 334

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 36

10	Met	Leu	Gly	Ile	Met	Ala	Trp	Asn	Ala	Thr	Cys	Lys	Asn	Trp	Leu	Ala	1	5	10	15
	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Ile	Phe	Tyr	Gly	Ile	20	25	30	
15	Glu	Phe	Val	Val	Gly	Val	Leu	Gly	Asn	Thr	Ile	Val	Val	Tyr	Gly	Tyr	35	40	45	
	Ile	Phe	Ser	Leu	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asn	Ile	Tyr	Leu	Phe	Asn	50	55	60	
20	Leu	Ser	Val	Ser	Asp	Leu	Ala	Phe	Leu	Cys	Thr	Leu	Pro	Met	Leu	Ile	65	70	75	80
25	Arg	Ser	Tyr	Ala	Asn	Gly	Asn	Trp	Ile	Tyr	Gly	Asp	Val	Leu	Cys	Ile	85	90	95	
	Ser	Asn	Arg	Tyr	Val	Leu	His	Ala	Asn	Leu	Tyr	Thr	Ser	Ile	Leu	Phe	100	105	110	
30	Leu	Thr	Phe	Ile	Ser	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ile	Ile	Lys	Tyr	Pro	Phe	115	120	125	
35	Arg	Glu	His	Leu	Leu	Gln	Lys	Lys	Glu	Phe	Ala	Ile	Leu	Ile	Ser	Leu	130	135	140	
	Ala	Ile	Trp	Val	Leu	Val	Thr	Leu	Glu	Leu	Leu	Pro	Ile	Leu	Pro	Leu	145	150	155	160
40	Ile	Asn	Pro	Val	Ile	Thr	Asp	Asn	Gly	Thr	Thr	Cys	Asn	Asp	Phe	Ala	165	170	175	
	Ser	Ser	Gly	Asp	Pro	Asn	Tyr	Asn	Leu	Ile	Tyr	Ser	Met	Cys	Leu	Thr	180	185	190	
45	Leu	Leu	Gly	Phe	Leu	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Met	Cys	Phe	Phe	Tyr	Tyr	195	200	205	
	Lys	Ile	Ala	Leu	Phe	Leu	Lys	Gln	Arg	Asn	Arg	Gln	Val	Ala	Thr	Ala	210	215	220	
50	Leu	Pro	Leu	Glu	Lys	Pro	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Met	Ala	Val	Val	Ile	225	230	235	240
55	Phe	Ser	Val	Leu	Phe	Thr	Pro	Tyr	His	Val	Met	Arg	Asn	Val	Arg	Ile	245	250	255	

60

65

# ES 2 308 759 T3

```

Ala Ser Arg Leu Gly Ser Trp Lys Gln Tyr Gln Cys Thr Gln Val Val
      260              265              270

Ile Asn Ser Phe Tyr Ile Val Thr Arg Pro Leu Ala Phe Leu Asn Ser
5      275              280              285

Val Ile Asn Pro Val Phe Tyr Phe Leu Leu Gly Asp His Phe Arg Asp
      290              295              300

Met Leu Met Asn Gln Leu Arg His Asn Phe Lys Ser Leu Thr Ser Phe
10     305              310              315              320

Ser Arg Trp Ala His Glu Leu Leu Leu Ser Phe Arg Glu Lys
      325              330

15
<210> 37
<211> 1296
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

35
<400> 37

25      atgcaggcgc ttaacattac cccggagcag ttctctcgcc tgctgcggga ccacaacctg 60
      acgcggggagc agttcatcgc tctgtaccgg ctgcgaccgc tcgtctacac ccagagctcg 120
      ccgggacgcg ccaagctggc cctcgtgctc accggcgtgc tcatcttcgc cctggcgttc 180
      ttggcaatg ctctgggtgt ctacgtggtg acccgagca aggccatgcg caccgtcac 240
30     aacatcttta tctgctcctt ggcgctcagt gacctgctca tcaccttctt ctgcattccc 300
      gtcaccatgc tccagaacat ttccgacaac tggctggggg gtgcttccat ttgcaagatg 360
      gtgccatttg tccagtctac cgtctgtgtg acagaaatgc tcactatgac ctgcattgct 420
      gtggaaaggc accagggact tgtgcatcct ttaaaatga agtggcaata cccaaccga 480
      agggctttca caatgctagg tgtggtcttg ctggtggcag tcatcgtagg atcaccatg 540
      tggcacgtgc aacaacttga gatcaaatat gacttcctat atgaaaagg acacatctgc 600
35     tgcttagaag agtggaccag cctgtgcac cagaagatct acaccacctt catccttctc 660
      atcctcttcc tccgtcctct tatggtgatg cttattctgt acagtaaaat tggttatgaa 720
      ctctggataa agaanaaggt tggggatggg tcagtgcttc gaactattca tggaaaagaa 780
      atgtccaaaa tagccaggaa gaaagaaaga gctgtcatc tcatgggagc cgtgggtggc 840
      ctcttttgctg tgtgctgggc accattccat gttgtccata tcatgattga atacagtaat 900
40     ttgaaaaagg aatargatga tgtcacatc aagatgatct ttgctatcgt gcaattatt 960
      ggattttcca actccatctg taatcccat gtctatgcct ttatgaatga aaacttcaa 1020
      aaaaatgttt tgtctgcagt ttgttattgc atagtaata aaacctcttc tccagcacia 1080
      aggcattgaa attcaggaa tacaatgat cggaagaaag caaagttttc cctcagagag 1140
      aatccagtgg aggaaccaca aggagaagca ttcagtgat gcaacattga agtcaaattg 1200
45     tctgaacaga cagaggagaa gaaaagctc aaacgacac ttgctctctt taggtctgaa 1260
      ctggctgaga attctccttt agacagtggg catta 1296

50
<210> 38
<211> 431
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

55
<400> 38

60      Met Gln Ala Leu Asn Ile Thr Pro Glu Gln Phe Ser Arg Leu Leu Arg
      1              5              10              15

      Asp His Asn Leu Thr Arg Glu Gln Phe Ile Ala Leu Tyr Arg Leu Arg
      20              25              30

65      Pro Leu Val Tyr Thr Pro Glu Leu Pro Gly Arg Ala Lys Leu Ala Leu

```

# ES 2 308 759 T3

	35	40	45	
5	Val Leu Thr Gly Val Leu Ile Phe Ala Leu Ala Leu Phe Gly Asn Ala			
	50	55	60	
	Leu Val Phe Tyr Val Val Thr Arg Ser Lys Ala Met Arg Thr Val Thr			
	65	70	75	80
10	Asn Ile Phe Ile Cys Ser Leu Ala Leu Ser Asp Leu Leu Ile Thr Phe			
	85	90	95	
	Phe Cys Ile Pro Val Thr Met Leu Gln Asn Ile Ser Asp Asn Trp Leu			
	100	105	110	
15	Gly Gly Ala Phe Ile Cys Lys Met Val Pro Phe Val Gln Ser Thr Ala			
	115	120	125	
	Val Val Thr Glu Met Leu Thr Met Thr Cys Ile Ala Val Glu Arg His			
	130	135	140	
20	Gln Gly Leu Val His Pro Phe Lys Met Lys Trp Gln Tyr Thr Asn Arg			
	145	150	155	160
	Arg Ala Phe Thr Met Leu Gly Val Val Trp Leu Val Ala Val Ile Val			
	165	170	175	
25	Gly Ser Pro Met Trp His Val Gln Gln Leu Glu Ile Lys Tyr Asp Phe			
	180	185	190	
30	Leu Tyr Glu Lys Glu His Ile Cys Cys Leu Glu Glu Trp Thr Ser Pro			
	195	200	205	
	Val His Gln Lys Ile Tyr Thr Thr Phe Ile Leu Val Ile Leu Phe Leu			
	210	215	220	
35	Leu Pro Leu Met Val Met Leu Ile Leu Tyr Ser Lys Ile Gly Tyr Glu			
	225	230	235	240
	Leu Trp Ile Lys Lys Arg Val Gly Asp Gly Ser Val Leu Arg Thr Ile			
	245	250	255	
40	His Gly Lys Glu Met Ser Lys Ile Ala Arg Lys Lys Lys Arg Ala Val			
	260	265	270	
	Ile Met Met Val Thr Val Val Ala Leu Phe Ala Val Cys Trp Ala Pro			
	275	280	285	
45	Phe His Val Val His Met Met Ile Glu Tyr Ser Asn Phe Glu Lys Glu			
	290	295	300	
50	Tyr Asp Asp Val Thr Ile Lys Met Ile Phe Ala Ile Val Gln Ile Ile			
	305	310	315	320
	Gly Phe Ser Asn Ser Ile Cys Asn Pro Ile Val Tyr Ala Phe Met Asn			
	325	330	335	
55	Glu Asn Phe Lys Lys Asn Val Leu Ser Ala Val Cys Tyr Cys Ile Val			
	340	345	350	

# ES 2 308 759 T3

Asn Lys Thr Phe Ser Pro Ala Gln Arg His Gly Asn Ser Gly Ile Thr  
 355 360 365  
 5 Met Met Arg Lys Lys Ala Lys Phe Ser Leu Arg Glu Asn Pro Val Glu  
 370 375 380  
 Glu Thr Lys Gly Glu Ala Phe Ser Asp Gly Asn Ile Glu Val Lys Leu  
 385 390 395 400  
 10 Cys Glu Gln Thr Glu Glu Lys Lys Lys Leu Lys Arg His Leu Ala Leu  
 405 410 415  
 Phe Arg Ser Glu Leu Ala Glu Asn Ser Pro Leu Asp Ser Gly His  
 420 425 430  
 15 <210> 39  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 39  
 25 ctgtgtacag cagttcgcag agtg 24  
 <210> 40  
 <211> 24  
 30 <212> DNA  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 40  
 35 gagtgccagg cagagcaggt agac 24  
 40 <210> 41  
 <211> 31  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapiens*  
 45 <400> 41  
 ccggaattcc tgcgtgctcc cagcttggcc c 31  
 50 <210> 42  
 <211> 32  
 <212> DNA  
 55 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 42  
 60 tgtggatcct gctgtcaaag gtcctatccc gg 32  
 <210> 43  
 65 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 759 T3

<400> 43

tcacaatgct aggtgtggtc 20

5

<210> 44

<211> 22

<212> DNA

10

<213> *Homo sapiens*

<400> 44

15

tgcatagaca atgggattac ag 22

<210> 45

20

<211> 511

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 45

30 tcacaatgct aggtgtggtc lggtctggctgg cagtcacgtc aggatcacc atgtggcacg 60  
 tcacaacaact tgagatcaca tatgacttcc tatatgaaaa ggaacacac tcgtgcttag 120  
 aggagtggac cagccctgtg caccagaaga tctacaccac ctccatcctt gtcacccct 180  
 tccctcctgcc tcttatggtg atgcttattc tgtacgtaaa attggttatg aactctggat 240  
 aaagaaaaga gttggggatg gttcagtgct tctgaactatt catggaaaag aatgttccaa 300  
 aatagccagg aagaagaaac gagctgtcat tatgatgggtg acagtggctg ctctctctgc 360  
 tgtgtgctgg gcaccattcc atgttgtcca tatgatgatt gaatcacgtc attttgaaa 420  
 35 ggaatatgat gatgtcaca tcaagatgat ttttgcctac gtgcacaata ttggattttc 480  
 caactccatc tgtaatccca ttgtctatgc a 511

<210> 46

40

<211> 21

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

45

<400> 46

ctgcttagaa gagtggacca g 21

50

<210> 47

<211> 22

<212> DNA

55

<213> *Homo sapiens*

<400> 47

60

ctgtgacca gaagatctac ac 22

<210> 48

<211> 21

65

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

## ES 2 308 759 T3

<400> 48  
 caaggatgaa ggagggtgag a 21  
 5  
 <210> 49  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 10 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 49  
 15 gtgtagatc tctggtgcac agg 23  
 <210> 50  
 20 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapiens*  
 25 <400> 50  
 gcaatgcagg tcatagttag c 21  
 30  
 <210> 51  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 35 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 51  
 40 tggagcatgg tgaagggaat gcagaag 27  
 <210> 52  
 <211> 27  
 45 <212> DNA  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 52  
 50 gtagtgagca ggtagctgag cggcaag 27  
 <210> 53  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapiens*  
 60 <400> 53  
 gcaatgcagg cgttaacat tac 23  
 65  
 <210> 54

# ES 2 308 759 T3

<211> 22

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 54

**tgggttaca atctgaaggg ca 22**

10

<210> 55

<211> 23

<212> DNA

15

<213> *Homo sapiens*

<400> 55

20

**actccgttc cagcaggact ctg 23**

<210> 56

25

<211> 24

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 56

**tgcgtgttc tggacctca cgtg 24**

35

<210> 57

<211> 29

<212> DNA

40

<213> *Homo sapiens*

<400> 57

45

**caggccttg aatttaagt cagggatgg 29**

<210> 58

50

<211> 27

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

55

<400> 58

**ggagagtcag ctctgaaaga atcagg 27**

60

<210> 59

<211> 27

<212> DNA

65

<213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 759 T3

<400> 59

tgatgtgatg ccagatacta atagcac 27

5

<210> 60

<211> 27

<212> DNA

10

<213> *Homo sapiens*

<400> 60

15

ccgattcat ttaggtgaga ttgagac 27

<210> 61

20

<211> 21

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 61

gacaggtaac ttgccatcaa g 21

30

<210> 62

<211> 27

<212> DNA

35

<213> *Homo sapiens*

<400> 62

40

ctgcacatg ccagtataa gg 22

<210> 63

45

<211> 27

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50

<400> 63

ctgactctt gtccctggca gcagcgg 27

55

<210> 64

<211> 27

<212> DNA

60

<213> *Homo sapiens*

<400> 64

65

agaccagcca gggcacgctg aagagtg 27



## ES 2 308 759 T3

<210> 65

<211> 32

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 65

10 **gaccaagctt ccctctact gaaaccatgg tc** 32

<210> 66

15 <211> 35

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 66

**gacagatct cagttccaat attcacacca ccgtc** 35

25 <210> 67

<211> 22

<212> DNA

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 67

35 **ctggctgct ccattggcatc cc** 22

<210> 68

<211> 22

40 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 68

45 **gtaagcctcc cagaacgaga gg** 22

50 <210> 69

<211> 24

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

55 <400> 69

60 **cagcgacagg tgaagcctga gagg** 24

<210> 70

<211> 24

65 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

## ES 2 308 759 T3

<400> 70

ggcaccctqct qtqaccctqtc cagg 24

5

<210> 71

<211> 22

<212> DNA

10

<213> *Homo sapiens*

<400> 71

15

gtcttgcctac ttgagacat gg 22

<210> 72

20

<211> 23

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 72

gaaactctc tgccttacc gtc 23

30

<210> 73

<211> 26

<212> DNA

35

<213> *Homo sapiens*

<400> 73

40

ccaacaccag catccatggc atcaag 26

<210> 74

45

<211> 27

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50

<400> 74

ggagagtcag ctctgaaaga atcagg 27

55

60

65