



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0147797
(43) 공개일자 2014년12월30일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/255</i> (2006.01) <i>A61K 31/26</i> (2006.01)
 <i>G01N 33/50</i> (2006.01) <i>A61P 35/02</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7002239</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년06월19일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년01월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2012/043074</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/003112
 국제공개일자 2013년01월03일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/501,522 2011년06월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 더 잭슨 래보라토리
 미국 메인(우편번호 04609) 바 하버 메인 스트리트 600</p> <p>(72) 발명자
 밀스 케빈 데이비드
 미국 메인주 04609 바 하버 메도우 드라이브 41
 하삼 무니어 글람후시엔
 미국 메인주 04605 엘스워스 게리 무어 로드 106
 맥피 캐롤라인 가드너
 미국 메인주 04674 셸 코브 허지든 로드 13</p> <p>(74) 대리인
 문두현, 문기상</p> |
|---|---|

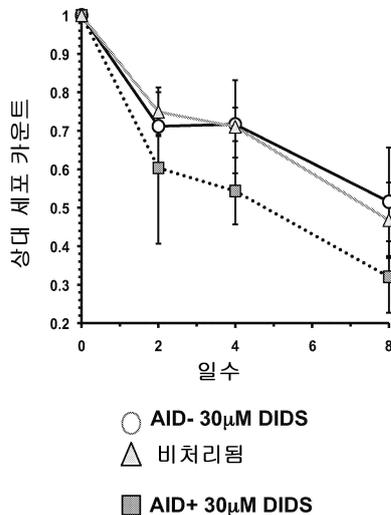
전체 청구항 수 : 총 115 항

(54) 발명의 명칭 **암 및 자가면역 질환의 치료 방법 및 조성물**

(57) 요약

본 명세서에 기재된 기술은 세포사(cell death) 유도 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 기술은 추가로 암 및 자가면역 질환을 포함한 이상(condition)을 치료하는 것에 관한 것이며, 본 치료는 이분쇄 절단 수복의 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에는 또한, 이분쇄 절단 수복의 억제제 및 그러한 억제제의 선별 방법이 기재된다.

대표도 - 도17



특허청구의 범위

청구항 1

(d) 대상체로부터 유래된 생물학적 샘플을 얻는 단계;
(e) DNA 편집 효소의 수준을 측정하는 단계; 및
(f) 검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 대상체에게 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계
를 포함하는 치료 방법.

청구항 2

검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계
를 포함하는 치료 방법.

청구항 3

(c) 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및
(d) 대상체에게 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며,
여기서 상승된 수준의 DNA 편집 효소란, DNA 편집 효소의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 생물학적 샘플은 혈액 세포를 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,
상기 생물학적 샘플은 B 세포를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준은 건강한 대상체로부터의 정상 세포에서보다 통계학적으로 유의하게 더 높은, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 DNA 편집 효소는
재조합 활성화 유전자 1(RAG1); 재조합 활성화 유전자 2(RAG2); 포자형성-특이적 단백질 11(SP011); 아포지질단백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사(APOBEC) 패밀리 구성원; 및 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,
상기 DNA 편집 효소는 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 B 세포 내의 AID의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화된 B 세포에서 발현되는 AID의 수준보다 유의하게 더 높은, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 인간 대상체인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 암성 세포인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 암을 갖는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 자가면역 세포인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는

림프종, 백혈병, 및 형질 세포 신생물

로 이루어진 군으로부터 선택된 이상(condition)을 갖는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 림프종은

비호지킨 림프종; 버킷 림프종, 소 림프구성 림프종; 림프형질세포성 림프종; 말트(MALT) 림프종; 여포성 림프종; 미만성 거대 B-세포 림프종; 및 T-세포 림프종

으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 백혈병은

급성 림프모구성 백혈병(ALL), 버킷 백혈병; B-세포 백혈병; B-세포 급성 림프모구성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 골수원성(myelogenous) 백혈병(AML); 만성 골수원성 백혈병(CML); 및 T-세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL)

으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서,
상기 형질 세포 신생물은
다발성 골수종; 형질 세포 골수종; 형질 세포 백혈병; 및 형질세포종
으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제12항에 있어서,
상기 대상체는
상피 세포암; 결장암, 간암, 위암; 장관암; 식도암; 유방암; 폐암; 및 갑상선암
으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제10항 또는 제13항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 자가면역 질환을 갖는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,
상기 자가면역 질환은
홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염 (RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스, 원판상 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 만성 관절염, 쇼그렌 증후군, 염증성 만성 비부비동염, 결장염, 셀리악 질환(celiac disease), 염증성 장질환, 바렛 식도, 염증성 위염 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 및 자가면역 매개 혈액학적 질환
으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는
Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; 및 XLF
로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 또는 활동을 감소시키는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는
소분자; 단백질; 펩티드; 항체; 항체 단편; 단백질 결합 단백질; 리보핵산; 데옥시리보핵산; 아타머(aptamer); 펩티드 핵산(PNA); 및 잠금 핵산(locked nucleic acid, LNA)
으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

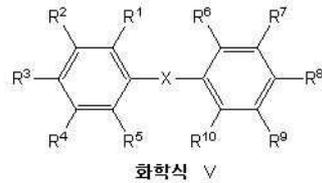
상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 스틸벤, 스틸베노이드, 또는 그의 유도체인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 거울상 이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:

[화학식 V]



상기 화학식 V에서,

R¹은 수소, 할로겐, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R²는 수소, 할로겐, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R³은 수소, 할로겐, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R⁴는 수소, 할로겐, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R⁵는 수소, 할로겐, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R⁶은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

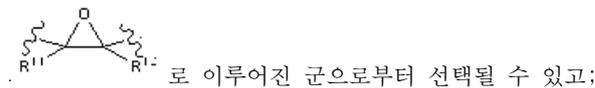
R⁷은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R⁸은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R⁹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R¹⁰은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

X는 C(R²¹)₂, -C(O)N(R²²)-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -SO₂- -CH(R¹¹)CH(R¹²)-, -C(R¹¹)=C(R¹²)-, 및



여기서,

R¹¹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, NC(O)R²¹, NC(O)OR²¹, NC(S)R²¹, NC(S)N(R²²)₂, NSO₂R²¹, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로

치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R^{12} 는 수소, 할로젠, CF_3 , CN, $C(O)R^{21}$, CO_2R^{21} , $C(O)N(R^{22})_2$, OH, OR^{21} , $N(R^{22})_2$, $NC(O)R^{21}$, $NC(O)OR^{21}$, $NC(S)R^{21}$, $NC(S)N(R^{22})_2$, NSO_2R^{21} , NO_2 , N_2-R^{22} , SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , $OP(O)(OH)_2$, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

각각의 R^{21} 은 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

각각의 R^{22} 는 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

청구항 25

제21항에 있어서,

상기 스틸벤 유도체는 4,4' 디이소티오시아노스틸벤-2,2'-디설피산 (DIDS)인, 방법.

청구항 26

제21항에 있어서,

상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는

(E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디아세트아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메틸프로판아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메톡시아세트아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디메탄설피아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디사이클로프로판설피아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피아미드); (E)-N-(4-(4-아미노스티릴)페닐)프로판-2-설피아미드; (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-메틸티오우레아); (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-이소프로필티오우레아); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)이소부티르아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-2-메톡시아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)메탄설피아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설피아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설피아미드; N'-(4-{(E)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-1-에테닐}페닐)-N,N-디메틸설피아미드; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-메틸티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-이소프로필티오우레아; (E)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-메틸우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-이소프로필우레아; (E)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)우레아; 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-아세트아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-이소부티르아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(2-메톡시아세트아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(사이클로프로판설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(1-메틸에틸설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-((N,N-디메틸설피오일)아미노)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-아세트아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-이소부티르아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(2-메톡시아세트아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(메틸설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(사이클로프로판설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(1-메틸에틸설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-((N,N-디메틸설피오일)아미노)벤젠설피오네이트);

소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(2-메톡시아세트아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-메틸티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-메틸티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-에틸우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-이소프로필벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N,N-디메틸벤즈아미드); (E)-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(모르폴리노메탄); (E)-5-(4-하이드록시스티릴)벤젠-1,3-디올(3,5,4'-트리하이드록시-트랜스-스틸벤); 및 레스베라트롤

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

제21항에 있어서,

상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는

(E)-N,N'-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설포아미드); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설포아미드; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-N,N'-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(디메틸아미노-설포아미드); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설포아미드; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-(N,N-디메틸설포아미드)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 및 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(N,N-디메틸설포아미드)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 28

제20항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

4-메틸퀴나졸린-2-카르복스아미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 5,6-디메틸-2-메르캅토메틸벤즈이미다졸; (E)-1-(2-하이드록시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온; N4-부틸-6-클로로피리미딘-2,4-디아민; 1-테르모프신(thermopsine); 6-아미노-5-니트로소-2-페닐피리미딘-4(1H)-온; 및 4-(2-아미노-4-니트로페닐아미노)페닐

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 29

제20항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

7-아자인돌-3-카르복스알데하이드; 2-아미노-4-페닐페놀; 3-(1-메틸-3-피롤리디닐)인돌; 1-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린; 2-아미노-5-니트로-1H-벤즈이미다졸; 2-(5-니트로-2-푸르푸릴리텐)아미노에탄올-N-옥사이드; 니푸라트론; 알파-메르캅토-N,2-나프틸아세트아미드; 1-

테르모스핀; N4-부틸-6-클로로-2,4-피리미딘디아민; 2-(2-하이드록시-6-프로판-2-일옥시-사이클로헥실)아세트산; 6-아미노-5-니트로소-2-페닐-1H-피리미딘-4-온; 4-아미노-2-하이드록시페닐)아르손산; 스피로[1,2-디하이드로인덴-3,5'-이미다졸리딘]-2',4'-디온; N-4-(4-메톡시페닐)-6-메틸피리미딘-2,4-디아민; 2-아미노-9-펜틸-3H-퓨린-6-티온; 2-(4-메톡시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔이트릴; 2-클로로피리미딘-4,6-디카르복사미드; 2-아미노-3H-페녹사진-3-온; 2-메틸-N-벤질-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; 4-(벤질아미노)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 2-아미노-1-나프탈렌설폰산; N-sec-부틸-3-메틸벤즈아미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 및 2-(2-메틸사이클로헥실리덴)하이드라진카르복사미드

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 항체 또는 항체의 항원-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드 또는 단백질 결합 단백질인, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

miRNA; shRNA; siRNA; amiRNA; dsRNA, 안티센스 RNA 또는 리보자임

으로 이루어진 군으로부터 선택된 RNAi 작용제(RNAi agent)인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

치료제의 투여를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 검출가능하거나 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정함으로써 확인되는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정하고, 그 수준을 건강한 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내에서 발견된 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준에 대비함으로써 확인되며,

여기서 시험 샘플 내의 증가된 양의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성은 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제에 의한 치료를 필요로 하는 대상체의 지표가 되는, 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은

웨스턴 블롯(Western blot); 면역침전; 효소-결합 면역흡수 검정(ELISA); 방사면역학적 검정(RIA); 샌드위치 검정; 단백질 동소 어레이(protein in situ array); 면역조직학적 염색; 방사면역측정 검정; 겔 확산 침전 반응; 면역확산 검정; 현장(*in situ*) 면역검정; 침전 반응; 면역형광 검정; 정량적 동소 단백질 분석(AQUA); 질량 분석 및 면역전기영동 검정

으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질, 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드를 사용하는 검정을 포함하는, 방법.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항체 단편은 단일클론 항체인, 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드는 검출가능한 표지로 표시되는, 방법.

청구항 40

제34항 또는 제35항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소 mRNA의 수준의 측정은

RT-PCR; 정량적 RT-PCR; 교잡 검정; 노던 블롯(Northern blot); 마이크로어레이 기반 발현 분석; 전사 증폭; 자기-지속 서열 복제; 고성능 서열 분석(high throughput sequencing); 및 RNA-Seq

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소 활성의 활성의 측정은

교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜(exome) 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 계놈 서열 분석

으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 계놈 또는 그의 단백질의 전체 돌연변이 상태를 결정하는 것을 포함하며,

여기서 정상 돌연변이 상태의 2% 이상의 돌연변이 상태는 DNA 편집 효소의 활성임을 나타내는, 방법.

청구항 42

제35항 또는 제36항 또는 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)의 활성의 측정은

교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 계놈 서열 분석

으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 표적 유전자 IGH, BCL6, MYC, BCL11A, CD93, PIM1 및/또는 PAX5에서의 초돌연변이(hypermuation)의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 43

제35항 또는 제36항에 있어서,

상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)의 활성의 측정은 포스포(phospho)-H2AX 검정, 53BP1 검정, 또는 RAD51 검정을 사용하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 44

세포사(cell death)를 일으키는 방법으로서,

(e) DNA 편집 효소의 유효량을 세포에 투여하는 단계; 및

(f) 이후에, 단계 (a)의 세포를 DNA 이분체 절단 수복의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하며,

그림으로써 세포사를 일으키는, 방법.

청구항 45

세포를 세포사에 감작(sensitize)시키는 방법으로서,

(g) DNA 이분체 절단 수복의 억제제의 사용에 의해 세포를 세포사에 감작시키기 위해 DNA 편집 효소의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; 및

(h) 이후에, DNA 이분체 절단 수복의 억제제를 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소는

폴리펩티드; DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산; 및 DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터

로 이루어진 군으로부터 선택된 형태로 투여되는, 방법.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소는

재조합 활성화 유전자 1(RAG1); 재조합 활성화 유전자 2(RAG2); 포자형성-특이적 단백질 11(SPO11); 아포지질단백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사(APOBEC) 패밀리 구성원; 및 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 48

제44항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소는 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)인, 방법.

청구항 49

시험 작용제가 DNA 이분체 절단 수복의 억제제인지를 결정하는 방법으로서,

a) DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 시험 작용제와 접촉시키는 단계; 및

b) 단계 a)의 세포의 세포 생존력을 결정하는 단계

를 포함하며,

여기서 감소된 세포 생존력은 시험 작용제가 DNA 이분체 절단 수복의 억제제임을 나타내는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서,

- c) DNA 편집 효소를 발현하지 않는 세포를 상기 시험 작용제와 접촉시키는 단계;
 - d) 단계 c)의 세포의 세포 생존력을 결정하는 단계; 및
 - e) 단계 b)의 생세포의 분율을 단계 d)의 생세포의 분율로 나눔으로써 비를 결정하는 단계를 추가로 포함하며,
- 여기서 0.8 미만의 비는 시험 작용제가 DNA 이분체 절단 수복의 억제제임을 나타내는, 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 AID를 발현하는 세포인, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서,

상기 AID를 발현하는 세포는 자극된 B 세포인, 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포는 암성 세포인, 방법.

청구항 54

제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포는 DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산 벡터로 형질감염된, 방법.

청구항 55

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포는 CH12-F3, 3T3, CH12F3, 카코(Caco)-2, CCRF-CEM, CHO, CH12-F3, COS-7, HCT 116, HEK 293, HL-60, HepG2, 주르카트(Jurkat), KG-1, K-562, MCF-7, MDCK, MG-63, Mo-B, MOLT-4, 라모스(Ramos) (RA 1) 및 U2-OS로 이루어진 군으로부터 선택된 세포주(cell line)인, 방법.

청구항 56

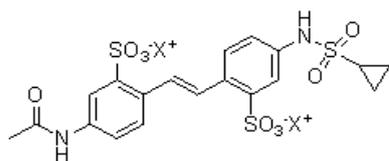
제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포는 자가면역 세포인, 방법.

청구항 57

화학식 XXIV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[화학식 XXIV]



상기 화학식 XXIV에서,

X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

청구항 58

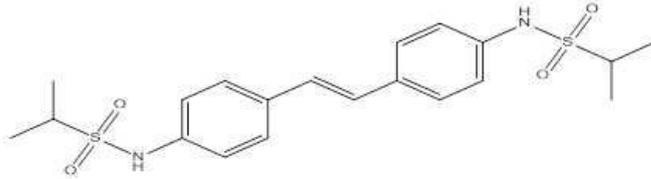
제57항에 있어서,

X는 나트륨인, 화합물.

청구항 59

화학식 VIII의 화합물, 그의 입체이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염:

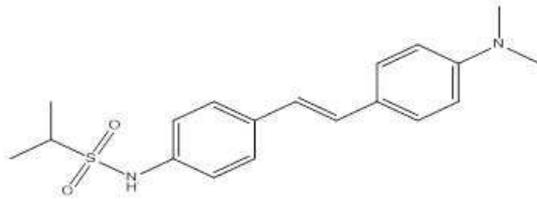
[화학식 VIII]



청구항 60

화학식 X의 화합물, 그의 입체이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염:

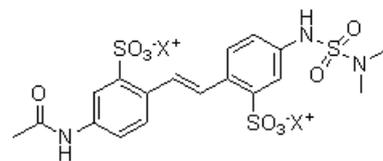
[화학식 X]



청구항 61

화학식 XXV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[화학식 XXV]



상기 화학식 XXV에서,

X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

청구항 62

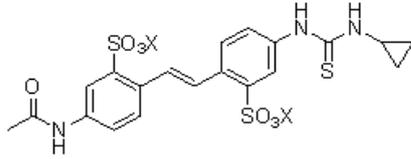
제61항에 있어서,

X는 나트륨인, 화합물.

청구항 63

화학식 XXXI의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[화학식 XXXI]



상기 화학식 XXXI에서,

X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

청구항 64

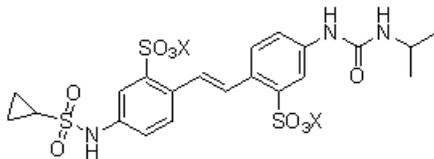
제63항에 있어서,

X는 나트륨인, 화합물.

청구항 65

화학식 XXXII의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[화학식 XXXII]



상기 화학식 XXXII에서,

X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

청구항 66

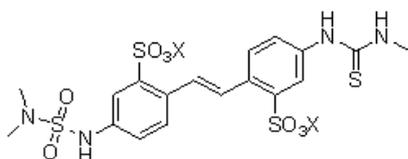
제65항에 있어서,

X는 나트륨인, 화합물.

청구항 67

화학식 XXXIII의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[화학식 XXXIII]



상기 화학식 XXXIII에서,

X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

청구항 68

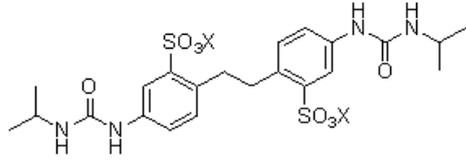
제67항에 있어서,

X는 나트륨인, 화합물.

청구항 69

화학식 XXXIV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[화학식 XXXIV]



상기 화학식 XXXIV에서,

X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

청구항 70

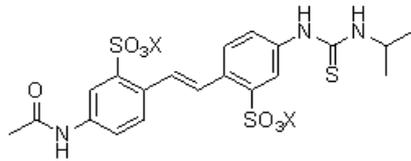
제69항에 있어서,

X는 나트륨인, 화합물.

청구항 71

화학식 XXXV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[화학식 XXXV]



상기 화학식 XXXV에서,

X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

청구항 72

제71항에 있어서,

X는 나트륨인, 화합물.

청구항 73

검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 것으로 결정된 대상체를 치료하기 위한 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 용도.

청구항 74

제73항에 있어서,

상기 대상체는

- (c) 대상체로부터 유래된 생물학적 샘플을 얻는 단계; 및
- (d) DNA 편집 효소의 수준을 측정하는 단계

에 의해 검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 것으로 결정되는, 용도.

청구항 75

대상체를 치료하기 위한 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 용도로서, 방법은

(c) 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및

(d) 대상체에게 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며,

여기서 상승된 수준의 DNA 편집 효소란, DNA 편집 효소의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것인 용도.

청구항 76

제73항에 있어서,

상기 생물학적 샘플은 혈액 세포를 포함하는, 용도.

청구항 77

제73항에 있어서,

상기 생물학적 샘플은 B 세포를 포함하는, 용도.

청구항 78

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준은 건강한 대상체로부터의 정상 세포에서보다 통계학적으로 유의하게 더 높은, 용도.

청구항 79

제73항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소는

재조합 활성화 유전자 1(RAG1); 재조합 활성화 유전자 2(RAG2); 포자형성-특이적 단백질 11(SPO11); 아포지질단백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사(APOBEC) 패밀리 구성원; 및 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 80

제79항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소는 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)인, 용도.

청구항 81

제80항에 있어서,

상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 B 세포 내의 AID의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화된 B 세포에서 발현되는 AID의 수준보다 유의하게 더 높은, 용도.

청구항 82

제73항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 인간 대상체인, 용도.

청구항 83

제73항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 암성 세포인, 용도.

청구항 84

제73항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 암을 갖는, 용도.

청구항 85

제73항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,
검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 자가면역 세포인, 용도.

청구항 86

제73항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는
림프종, 백혈병, 및 형질 세포 신생물
로 이루어진 군으로부터 선택된 이상을 갖는, 용도.

청구항 87

제86항에 있어서,
상기 림프종은
비호지킨 림프종; 버킷 림프종, 소 림프구성 림프종; 림프형질세포성 림프종; 말트 림프종; 여포성 림프종; 만성 거대 B-세포 림프종; 및 T-세포 림프종
으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 88

제86항에 있어서,
상기 백혈병은
급성 림프모구성 백혈병(ALL), 버킷 백혈병; B-세포 백혈병; B-세포 급성 림프모구성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 골수원성 백혈병(AML); 만성 골수원성 백혈병(CML); 및 T-세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL)
으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 89

제86항에 있어서,
상기 형질 세포 신생물은
다발성 골수종; 형질 세포 골수종; 형질 세포 백혈병; 및 형질세포종
으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 90

제86항에 있어서,
상기 대상체는
상피 세포암; 결장암; 간암, 위암; 장관암; 식도암; 유방암; 폐암; 및 갑상선암
으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는, 용도.

청구항 91

제73항 내지 제82항 또는 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 자가면역 질환을 갖는, 용도.

청구항 92

제91항에 있어서,

상기 자가면역 질환은

홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염 (RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스, 원관상 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 만성 관절염, 쇼그렌 증후군, 염증성 만성 비부비동염, 결장염, 셀리악 질환, 염증성 장질환, 바렛 식도, 염증성 위염 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 및 자가면역 매개 혈액학적 질환

으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 93

제73항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; 및 XLF

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 또는 활동을 감소시키는, 용도.

청구항 94

제73항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

소분자; 단백질; 펩티드; 항체; 항체 단편; 단백질 결합 단백질; 리보핵산; 데옥시리보핵산; 압타머; 펩티드 핵산(PNA); 및 잠금 핵산(LNA)

으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 95

제73항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

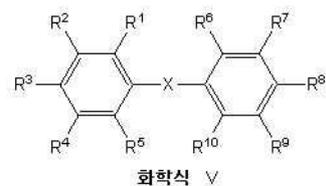
상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 스틸벤, 스틸베노이드, 또는 그의 유도체인, 용도.

청구항 96

제95항에 있어서,

상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 거울상 이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염인, 용도:

[화학식 V]



상기 화학식 V에서,

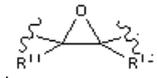
R¹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹,

NHC(S)R^{21} , $\text{NHC(S)N(R}^{22})_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{21}$, $\text{NHSO}_2\text{N(R}^{22})_2$, NO_2 , $\text{N}_2\text{-R}^{22}$, SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , OP(O)(OH)_2 , 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R^9 는 수소, 할로겐, CF_3 , CN , C(O)R^{21} , CO_2R^{21} , $\text{C(O)N(R}^{22})_2$, OH , OR^{21} , $\text{N(R}^{22})_2$, N=C=S , NHC(O)R^{21} , NHC(O)OR^{21} , NHC(S)R^{21} , $\text{NHC(S)N(R}^{22})_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{21}$, $\text{NHSO}_2\text{N(R}^{22})_2$, NO_2 , $\text{N}_2\text{-R}^{22}$, SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , OP(O)(OH)_2 , 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R^{10} 은 수소, 할로겐, CF_3 , CN , C(O)R^{21} , CO_2R^{21} , $\text{C(O)N(R}^{22})_2$, OH , OR^{21} , $\text{N(R}^{22})_2$, N=C=S , NHC(O)R^{21} , NHC(O)OR^{21} , NHC(S)R^{21} , $\text{NHC(S)N(R}^{22})_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{21}$, $\text{NHSO}_2\text{N(R}^{22})_2$, NO_2 , $\text{N}_2\text{-R}^{22}$, SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , OP(O)(OH)_2 , 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

X 는 $\text{C(R}^{21})_2$, $\text{-C(O)N(R}^{22})\text{-}$, -C(O)- , -C(O)O- , -S(O)- , $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-CH(R}^{11})\text{CH(R}^{12})\text{-}$, $\text{-C(R}^{11})\text{=C(R}^{12})\text{-}$, 및



로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

여기서,

R^{11} 은 수소, 할로겐, CF_3 , CN , C(O)R^{21} , CO_2R^{21} , $\text{C(O)N(R}^{22})_2$, OH , OR^{21} , $\text{N(R}^{22})_2$, NC(O)R^{21} , NC(O)OR^{21} , NC(S)R^{21} , $\text{NC(S)N(R}^{22})_2$, $\text{NSO}_2\text{R}^{21}$, NO_2 , $\text{N}_2\text{-R}^{22}$, SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , OP(O)(OH)_2 , 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R^{12} 는 수소, 할로겐, CF_3 , CN , C(O)R^{21} , CO_2R^{21} , $\text{C(O)N(R}^{22})_2$, OH , OR^{21} , $\text{N(R}^{22})_2$, NC(O)R^{21} , NC(O)OR^{21} , NC(S)R^{21} , $\text{NC(S)N(R}^{22})_2$, $\text{NSO}_2\text{R}^{21}$, NO_2 , $\text{N}_2\text{-R}^{22}$, SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , OP(O)(OH)_2 , 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

각각의 R^{21} 은 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

각각의 R^{22} 는 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

청구항 97

제95항에 있어서,

상기 스틸벤 유도체는 4,4' 디이소티오시아노스틸벤-2,2'-디설피산 (DIDS)인, 용도.

청구항 98

제95항에 있어서,

상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는

(E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디아세트아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메틸프로판아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메톡시아세트아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디메탄설피아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디사이클로프로판설피아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피아미드); (E)-N-(4-(4-아미노스티릴)페닐)프로판-2-설피아미드; (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-메틸티오우레아); (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-이소프로필티오우레아); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)이소부티르아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-2-메톡시아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)메탄설피아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설피아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설피아미드; N'-(4-((E)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-1-에테닐)페닐)-N,N-디메틸설피아미드; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-메틸티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-이소프로필티오우레아; (E)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-메틸우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-이소프로필우레아; (E)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)우레아; 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-아세트아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-이소부티르아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(2-메톡시아세트아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(사이클로프로판설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(1-메틸에틸설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-((N,N-디메틸설피아미도)아미노)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-아세트아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-이소부티르아미도벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(2-메톡시아세트아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(메틸설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(1-메틸에틸설피아미도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-((N,N-디메틸설피아미도)아미노)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-사이클로프로필티오우레이도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-에틸우레이도)벤젠설피오네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설피오네이트); 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-이소부티르아미도-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(1-메틸에틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-((N,N-디메틸설피아미도)아미노)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(메틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설피아미도)-2-(4-이소부티르아미도-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(1-메틸에틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설피아미도)아미노)-2-(4-이소부티르아미도-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설피아미도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-(2-메톡시아세트아미도)-2-(4-(1-메틸에틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설피아미도)아미노)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설피아미도)-2-(4-(메틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-(1-메틸에틸설피아미도)-2-(4-(메틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설피아미도)아미노)-2-(4-(메틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설피아미도)-2-(4-(1-메틸에틸설피아미도)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설피아미도)-2-(4-((N,N-디메틸설피아미도)아미노)-2-설피오네이토스티릴)벤젠설피오네이트;

일)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-(4-(1-메틸에틸 설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(2-메톡시아세트아미도)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(메틸설포나미도)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(4-(메틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(메틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포나미도)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포나미도)-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(1-메틸에틸설포나미도)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-에틸우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-이소부티르아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(메틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(메틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포나미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포나미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-(4-(3-에틸우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소부티르아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(2-메톡시아세트아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포나미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-메틸티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(3-메틸티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(3-에틸우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-4,4'-(에텐-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-4,4'-(에텐-1,2-디일)비스(N-이소프로필벤즈아미드); (E)-4,4'-(에텐-1,2-디일)비스(N,N-디메틸벤즈아미드); (E)-(에텐-1,2-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(모르폴리노메탄); (E)-5-(4-하이드록시스티릴)벤젠-1,3-디올(3,5,4'-트리하이드록시-트랜스-스틸벤); 및 레스베라트롤

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 99

제95항에 있어서,

상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는

(E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설펜아미드);
 (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설펜아미드; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설펜아미도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(디메틸아미노-설펜아미드); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설펜아미드; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설펜아미도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설펜에이트); 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; (E)-4,4'-(에텐-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; (E)-5-(사이클로프로판설펜아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; (E)-5-((N,N-디메틸설펜과모일)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설펜에이트); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설펜아미도)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트; 및 (E)-5-아세트아미도-2-(4-((N,N-디메틸설펜과모일)아미노)-2-설펜에이토스티릴)벤젠설펜에이트

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 100

제94항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

4-메틸퀴나졸린-2-카르복스아미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 5,6-디메틸-2-메르캅토메틸벤즈이미다졸; (E)-1-(2-하이드록시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온; N4-부틸-6-클로로피리미딘-2,4-디아민; 1-테르모프신; 6-아미노-5-니트로소-2-페닐피리미딘-4(1H)-온; 및 4-(2-아미노-4-니트로페닐아미노)페닐

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 101

제94항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

7-아자인돌-3-카르복스알데하이드; 2-아미노-4-페닐페놀; 3-(1-메틸-3-피롤리디닐)인돌; 1-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀론; 2-아미노-5-니트로-1H-벤즈이미다졸; 2-(5-니트로-2-푸르푸릴리텐)아미노에탄올-N-옥사이드; 니푸라트론; 알파-메르캅토-N,2-나프틸아세트아미드; 1-테르모스핀; N4-부틸-6-클로로-2,4-피리미딘디아민; 2-(2-하이드록시-6-프로판-2-일옥시-사이클로헥실)아세트산; 6-아미노-5-니트로소-2-페닐-1H-피리미딘-4-온; 4-아미노-2-하이드록시페닐)아르손산; 스피로[1,2-디하이드로인덴-3,5'-이미다졸리딘]-2',4'-디온; N~4~-(4-메톡시페닐)-6-메틸피리미딘-2,4-디아민; 2-아미노-9-헨탈-3H-퓨린-6-티온; 2-(4-메톡시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔니트릴; 2-클로로피리미딘-4,6-디카르복스아미드; 2-아미노-3H-페녹사진-3-온; 2-메틸-N-벤질-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; 4-(벤질아미노)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 2-아미노-1-나프탈렌설펜산; N-sec-부틸-3-메틸벤즈아미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 및 2-(2-메틸사이클로헥실리텐)하이드라진카르복스아미드

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 102

제73항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 항체 또는 항체의 항원-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드 또는 단백질 결합 단백질인, 용도.

청구항 103

제73항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

miRNA; shRNA; siRNA; amiRNA; dsRNA; 안티센스 RNA 또는 리보자임

으로 이루어진 군으로부터 선택된 RNAi 작용제인, 용도.

청구항 104

제73항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 용도.

청구항 105

제73항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서,

치료제의 투여를 추가로 포함하는, 용도.

청구항 106

제73항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 검출가능하거나 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정함으로써 확인되는, 용도.

청구항 107

제73항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정하고, 그 수준을 건강한 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내에서 발견된 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준에 대비함으로써 확인되며,

여기서 시험 샘플 내의 증가된 양의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성은 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제에 의한 치료를 필요로 하는 대상체의 지표가 되는, 용도.

청구항 108

제106항 또는 제107항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은

웨스턴 블롯; 면역침전; 효소-결합 면역흡수 검정(ELISA); 방사면역학적 검정(RIA); 샌드위치 검정; 단백질 동소 어레이; 면역조직화적 염색; 방사면역측정 검정; 겔 확산 침전 반응; 면역확산 검정; 현장 면역검정; 침전 반응; 면역형광 검정; 정량적 동소 단백질 분석(AQUA); 질량 분석 및 면역전기영동 검정

으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는, 용도.

청구항 109

제106항 또는 제107항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질, 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드를 사용하는 검정을 포함하는, 용도.

청구항 110

제106항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항체 단편은 단일클론 항체인, 용도.

청구항 111

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드는 검출가능한 표지로 표지되는, 용도.

청구항 112

제106항 또는 제107항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소 mRNA의 수준의 측정은

RT-PCR; 정량적 RT-PCR; 교잡 검정; 노턴 블롯; 마이크로어레이 기반 발현 분석; 전사 증폭; 자기-지속 서열 복제; 고성능 서열 분석; 및 RNA-Seq

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는 용도.

청구항 113

제106항 또는 제107항에 있어서,

상기 DNA 편집 효소의 활성의 측정은

교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 게놈 서열 분석

으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 게놈 또는 그의 단백질의 전체 돌연변이 상태를 결정하는 것을 포함하며,

여기서 정상 돌연변이 상태의 2% 이상의 돌연변이 상태는 DNA 편집 효소의 활성임을 나타내는, 용도.

청구항 114

제106항 또는 제107항 또는 제113항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID) 활성의 활성의 측정은

교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 게놈 서열 분석

으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 표적 유전자 IGH, BCL6, MYC, BCL11A, CD93, PIM1 및/또는 PAX5에서의 초돌연변이의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 용도.

청구항 115

제106항 또는 제107항에 있어서,

상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)의 활성의 측정은 포스포(phospho)-H2AX 검정, 53BP1 검정, 또는 RAD51 검정을 사용하는 것을 포함하는, 용도.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2011년 6월 27일에 출원된 미국 가출원 제61/501,522호에 대하여 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 이득을 주장하며, 이의 내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 서식으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 2012년 6월 7일에 생성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 060636PC.txt이며, 그의 크기는 547,092 바이트이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 명세서에 기재된 기술은 DNA 이분체 절단 수복 기전을 억제함으로써 활성화-유도 시티딘 데아미나제(활성화-

유도 시티딘 데아미나제, AID)를 발현하는 암 및 자가면역 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 2010년에, 미국에서만 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종의 새로운 사례가 137,000 건인 것으로 평가되었으며, 이들 암으로부터의 사망수가 54,000명을 초과하는 것으로 평가되었다. 백혈병/림프종 치료에서의 현재의 표준 치료(standard of care)는 흔히 집중적인 장기간 화학치료를 수반하는데, 이는 환자에게 신체적으로 부담을 줄 수 있다. 종래의 화학치료의 흔한 부작용에는 면역 시스템 붕괴, 골수억제, 골수 파괴, 구역, 피로, 간 독성, 체중 손실, 모발 손실, 장기적 인지 손상 및 치료-관련 2차 종양이 포함된다. 표준 화학치료와 관련된 중대한 문제는 암 환자에서의 건강한 세포 및 조직에 대해 입혀진 손상이다. 현재의 치료는 흔히 장기적 관해 (remission)를 달성하는 데 실패하며, 생존한 환자들은 일상적으로 장기간에 걸친 화학치료-관련 건강상의 문제를 경험하는데, 이러한 건강상의 문제는 그들이 언제나 진정으로 잘 살아가는 것을 방해한다.

[0008] 특이적으로 암 세포에 대한 치료의 선택적 표적화는 이들 심각한 부작용의 대부분을 개선할 수 있다. 불행하게도, 거의 예외 없이 선택적 표적화는 기술적으로 어렵거나 불가능하다. 그러므로, 표적을 벗어난(off-target) 부작용을 최소화하면서 암 세포의 선택적 표적화를 행하기 위한 추가적인 또는 대안적인 접근법이 절실히 요구된다.

발명의 내용

[0009] 본 명세서에 기재된 기술은 DNA 수복의 억제제에 의해 활성 DNA 편집 효소를 갖는 세포를 치료하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 사용되는 "DNA 편집 효소"는 DNA 분절(segment)의 돌연변이, 교환 또는 절제를 정상적으로 촉매하는 효소, 특히 점 돌연변이, DNA 이분체 절단, DNA 이분체 절단 또는 단백질-DNA 부가물을 발생시키거나 발생을 촉진시킬 수 있는 효소를 말한다. 본 명세서에 언급된 바와 같이 DNA 편집 효소는 반드시 그의 작용에서 부위-특이적인 것은 아니다. 유사하게, 이는 반드시 세포 특이적인 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 세포는 검출가능한 양의 그러한 효소를 발현하는 B 세포이다. DNA 편집 효소의 비제한적인 예에는 재조합 활성화 유전자 1(RAG1; NCBI 유전자 번호(Gene ID): 5896, 예: 서열 번호(SEQ ID NO): 0157; NCBI 참조번호(Ref): NM_000448 (mRNA) 및 서열 번호 0158; NCBI 참조번호: NP_000439 (폴리펩티드)), 재조합 활성화 유전자 1(RAG2; NCBI 유전자 번호: 5897, 예: 서열 번호: 0159; NCBI 참조번호: NM_001243785(mRNA) 및 서열 번호: 160; NCBI 참조번호: NP_001230714 (폴리펩티드)), 포자형성-특이적 단백질 11(SPO11; NCBI 유전자 번호: 23626, 예: 서열 번호: 0161; NCBI 참조번호: NM_012444 (mRNA) 및 서열 번호 0162; NCBI 참조번호: NP_036576 (폴리펩티드)), APOBEC 패밀리 구성원 및/또는 AID가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID일 수 있다.

[0010] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 APOBEC(아포지질단백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사) 패밀리의 구성원일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 "APOBEC 패밀리"는 N-말단 아연-의존성 시티딘 데아미나제 촉매 도메인 및 C-말단 유사촉매 도메인을 갖는 시티딘 데아미나제 효소의 패밀리를 말한다. APOBEC 패밀리 구성원의 비제한적인 예에는 AID, APOBEC1, APOBEC2, APOBEC3A, APOBEC3C, APOBEC3E, APOBEC3F, APOBEC3G, APOBEC3H, 및 APOBEC4가 포함된다.

[0011] 본 명세서에 기재된 기술의 실시 형태는 DNA 편집 효소, 예컨대 B-세포 재조합효소(recombinase)인 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID, 또는 AICDA)를 이용하는데, 이는 세포에서 발현될 때 광범위한 게놈 절단을 일으킨다. 또한, 본 발명자들은 DNA 상동적 재조합 능력(이분체 절단 수복)이 저하 및/또는 억제될 경우, DNA 편집 효소, 예컨대 AID의 이러한 활성이 세포사(cell death)를 일으킬 것이라는 것을 알아내었다. 구체적으로는, 본 명세서에 입증된 바와 같이, AID를 발현하는 세포 내의 DNA 이분체 절단(DSB) 수복의 억제는 AID에 의해 발생된 올바르게 바르지 않은 표적을 벗어난 이분체 절단으로 인해 세포독성을 가져온다.

[0012] 일 태양에서는, AID를 발현하는 세포, 예를 들어 암성 B-세포 또는 자가면역 질환의 B-세포, 또는 다른 암성 세포, 예컨대 장관암 세포, 결장암 세포, 폐암 세포, 간암 세포, 상피암 세포, 유방암 세포, 식도암 세포, 갑상선암 세포, 전립선암 세포, 신장암, 흑색종 등의 자기-파괴(self-destruction)를 선택적으로 유도하는 암 치료 패러다임이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 DNA 재조합 시스템을 활용하여 종양 세포 자기-파괴를 유도함으로써, 예를 들어 (정상 세포를 보존하면서) 암 세포를 선택적으로 치료한다. 이 접근법은, AID가 광범위한 게놈 절단을 유도하고, DNA 상동적 재조합 능력을 저하시킨 세포에서 세포사를 유도한다는 연구 결과를 이용한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명자들은 AID의 상승된 발현에 의해 특징지어지는 세포 집단이 이분체 절단 수복(DSB)의 억제제로 치료될 경우, 세포사가 일어난다는 것을 알아내었다. 따라서, 상승

된 AID 발현을 갖는 암 또는 자가면역 질환을 가진 환자를 이분쇄 절단 수복의 억제제로 치료하는 방법이 제공된다.

[0013] DSB 수복 억제제는 DSB 수복에 필요한 임의의 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 감소시키는 억제제일 수 있다. 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4 (DNA 리가제 4); XRCC4; PRKDC (DNA-PKcs7 XRCC7); DCLRE1C; XRCC6 (Ku70); XRCC5 (Ku80) 및/또는 XLF (NHEJ1; XRCC4-유사 인자)의 발현 또는 활성을 감소 또는 억제하는 억제제이다. 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4 (DNA 리가제 4); XRCC4; PRKDC (DNA-PKcs7 XRCC7); DCLRE1C; XRCC6 (Ku70); XRCC5 (Ku80) 및/또는 XLF (NHEJ1; XRCC4-유사 인자)의 발현 또는 활성을 감소시키는 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 이분쇄 절단 수복의 억제제는 Rad51 패럴리 구성원(예: Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3)을 억제할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이분쇄 절단 수복의 억제제는 비상동적 말단 결합(non-homologous end joining, NHEJ) 단백질 구성원(예: LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; XLF)을 억제할 수 있다.

[0014] 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 RAD51-매개 쇠 교환 수복의 억제제이며, 스틸벤 유도체이다. 스틸벤 유도체에는 스틸벤 ((E)-1,2-디페닐에텐), 트랜스-스틸벤, ((E)-스틸벤, 트랜스-1,2-디페닐 에틸렌) 유도체, 시스-스틸벤 유도체, 콤프레타스타틴 (5-[(2R)-2-하이드록시-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)에틸]-2-메톡시페놀), 레스베라트롤 (트랜스-3,5,4'-트리하이드록시스틸벤; (E)-5-(4-하이드록시스틸릴)벤젠-1,3-디올), 디에틸스틸보에스트롤 (4,4'-(3E)-헥스-3-엔-3,4-디일디페놀), 콜히친, 및 ((S) N-(5,6,7,9-테트라하이드로-1,2,3,10-테트라메톡시-9-옥소벤조 [알파] 헥타이엔-7-일) 아세트아미드)가 포함될 수 있지만 이로 한정되는 것은 아니다. 일 실시 형태에서, RAD51-매개 쇠 교환 수복의 억제제는 4,4'디이소티오시아노스틸벤-2,2'-디설포산 (DIDS)이다. DIDS는 Rad51 복합체를 붕괴시키고 헤테로이분쇄 (heteroduplex) 형성을 억제한다고 보고된 바 있다(문헌[Ishida, T., et al., Nucleic Acids Res, 2009, 37(10): p. 3367-76]).

[0015] 본 명세서에 제공된 일부 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 살라진산 또는 그의 유도체이다. 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 스틱트산 또는 그의 유도체이다. 본 명세서에 제공된 일부 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 STK856883 또는 그의 유도체이다. 본 명세서에 제공된 일부 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 4'-브로모-3'니트로프로피오페논 (NS-123) 또는 그의 유도체 (문헌[Lally et al, Cancer Res 2007, 67; 8791])이다.

[0016] 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 임의의 암이 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 따라 치료될 수 있다. 예를 들어, 암은 유방암, 전립선암, 난소암, 뇌암, 피부암, 결장직장암(결장암; 대장암), 간암, 림프종, 폐암, 구강암, 두경부암, 비장암, 림프 결절암, 소장암, 혈액세포암, 위암, 신장암, 췌장암, 자궁내막암, 고환암, 피부암, 식도암, 골수암, 혈액암, 자궁경부암, 방광암, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 갑상선암, 신경교종암, 및/또는 위장암일 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 논의된 다른 암(전암(pre-cancer) 포함)에도 적용가능하다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 B 세포의 암, 예를 들어 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.

[0017] AID를 발현하는 임의의 암이 치료될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 림프종 또는 백혈병이다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 림프종은 비호지킨 림프종이며, 이에는 예를 들어 버킷 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), 급성 림프모구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 비장 변연 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL, DLBL, DLCL) 및/또는 형질세포종이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 백혈병이며, 이에는, 예를 들어 호지킨 질환, 급성 골수원성(myelogenous) 백혈병(AML), 만성 골수원성 백혈병(CML), 말트(MALT) 림프종 및/또는 T-세포 백혈병 및 림프종이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 육종, 암종, 결장암, 간암, 위암, 장관암, 폐암, 유방암, 전립선암, 신장암, 흑색종, 전립선암, 식도암, 및/또는 담관암종이다.

[0018] 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 임의의 자가면역 질환이 치료될 수 있다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 자가면역 질환은 홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 만성 관절염,

쇼그렌 증후군, 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 자가면역 매개 혈액학적 질환, 염증성 만성 비부비동염, 결장염, 켈리악 질환, 염증성 장질환, 바렛 식도, 및/또는 염증성 위염이다.

[0019] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 상기 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물 내에 함유된다. 추가 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 약제학적으로 허용되는 담체 및 또 다른 화학치료 화합물을 포함하는 조성물 내에 함유될 수 있다. 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제를 포함하는 조성물이 암을 위한 또 다른 치료를 또한 받고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제를 포함하는 조성물이 자가면역 질환을 위한 또 다른 치료를 또한 받고 있는 환자에게 투여될 수 있다.

[0020] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제에 의한 높은 AID 발현을 갖는 암을 가진 환자의 치료는 암의 지표(indicator), 마커, 증상, 중증도, 전이 속도, 재발 및/또는 종양 크기를, DSB 수복 억제제에 의한 치료 전의 지표, 마커, 증상, 중증도, 전이, 재발 및/또는 종양 크기에 대비하여, 또는 DSB 수복 억제제에 의한 치료를 받지 않은 환자에 대비하여, 10% 이상으로, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 그 초과로 감소시킨다.

[0021] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제에 의한 높은 AID 발현을 갖는 자가면역 질환을 가진 환자의 치료는 자가면역 질환의 지표, 마커, 증상, 및/또는 중증도를, DSB 수복 억제제에 의한 치료 전의 지표, 마커, 증상, 중증도, 전이, 재발 및/또는 종양 크기에 대비하여, 또는 DSB 수복 억제제에 의한 치료를 받지 않은 환자에 대비하여, 10% 이상으로, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 그 초과로 감소시킨다.

[0022] 또한, 환자의 세포 내의 AID의 단백질 또는 mRNA의 수준을 결정함으로써 환자에서의 암 또는 자가면역 질환이 DSB 수복 억제제에 의한 치료에 반응할지를 결정하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시 형태에서, 일부 실시 형태에서, 대상체로부터 얻어진 암성 세포 내의 AID mRNA 및/또는 단백질의 수준이 결정된다. 일부 실시 형태에서, AID mRNA 및/또는 단백질의 수준은 대상체로부터 얻어진 자기반응성 세포에서 결정된다. 고수준의 AID 발현 생산물, 즉 mRNA 또는 단백질은 그 질환이 DSB 수복 억제제에 의해 치료가능함을 나타낸다. 예를 들어, 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 세포의 시험 샘플 내의 단백질 또는 mRNA의 수준을 측정하고, 그 수준을 건강한 대상체로부터 얻어진 세포의 동일한 유형의 샘플 내에서 발견된 AID의 수준에 대비함으로써, 상승된 수준의 AID를 발현하는 세포를 갖는 대상체가 확인될 수 있으며, 여기서 시험 샘플 내의 증가된 양의 AID는 이분쇄 절단 수복의 억제제에 의한 치료를 필요로 하는 대상체의 지표가 된다.

[0023] 특정 실시 형태에서, AID 단백질의 수준의 결정은 하기의 검정 중 하나 이상의 사용을 포함한다: 웨스턴 블롯(Western blot); 면역침전; 효소-결합 면역흡수 검정(ELISA); 방사면역학적 검정(RIA); 샌드위치 검정; 형광 동소 교잡(fluorescence in situ hybridization, FISH); 면역조직학적 염색; 방사면역측정 검정; 겔 확산 침전 반응; 면역확산 검정; 현장 면역검정; 침전 반응; 응집 검정; 보체 고정 검정; 면역형광검정; 단백질 A 검정; 질량 분석 및/또는 면역전기영동 검정. 특정 실시 형태에서, AID 단백질의 수준의 결정은 항체, 항체 단편, 항체의 에피토프-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드, 단일클론 항체, 단일클론 항체 단편, 단백질 결합성 단백질, 및/또는 AID-결합성 펩티드의 사용을 포함한다.

[0024] 특정 실시 형태에서, AID mRNA의 수준의 결정은 하기의 검정 중 하나 이상의 사용을 포함한다: RT-PCR, 정량적 RT-PCR, RNA-seq, 노던 블롯(Northern blot), 마이크로어레이 기반 발현 분석, 전사 증폭 및/또는 자기-지속 서열 복제. 특정 실시 형태에서, AID mRNA의 수준의 결정은 항체, 항체 단편, 단일클론 항체, 및/또는 단일클론 항체 단편 및/또는 단백질 결합성 단백질의 사용을 포함한다. 특정 실시 형태에서, RT-PCR을 위한 AID 프라이머에는 서열 번호: 101 및 서열 번호: 102가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0025] 특정 실시 형태에서, AID의 수준은 그의 활성에 의해 결정되고, 그의 표적 유전자 및/또는 그 표적 유전자에 의해 암호화된 전사물(transcript)의 서열 분석, PCR 또는 FISH 분석에 의해 결정될 수 있다. AID 표적 유전자에는 IGH (NCBI 유전자 번호 3492), BCL6 (NCBI 유전자 번호 604; 서열 번호: 001), MYC (NCBI 유전자 번호 4609; 서열 번호: 002), BCL11A (NCBI 유전자 번호 53335; 서열 번호: 003), CD93 (NCBI 유전자 번호 22918; 서열 번호: 004), PIM1 (NCBI 유전자 번호 5292; 서열 번호: 005) 및/또는 PAX5 (NCBI 유전자 번호 5079; 서열 번호: 006)가 포함될 수 있지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0026] 유전자좌 내의 초돌연변이(hypermutation)의 검출은 AID 활성의 지표이다. 특정 실시 형태에서, AID의 활성은 전체 게놈 서열 분석 또는 완전 게놈 서열 분석을 사용하고, 전체 게놈에 걸쳐거나 IGH, BCL6, MYC, BCL11a,

CD93, PIM1 및/또는 PAX5를 포함한 특이적 표적 유전자 내의 초돌연변이의 수준을 결정함으로써 결정된다.

- [0027] 특정 실시 형태에서, AID의 활성은 FISH 분석을 사용하여 이본쇄 절단을 검출함으로써, 예를 들어 DNA 절단 검출 FISH (DNA breakage detection fish, DBD-FISH)를 사용함으로써 결정된다 (문헌[Volpi and Bridger, BioTechniques, Vol. 45, No. 4, 385-409]).
- [0028] 특정 실시 형태에서, AID의 활성은 포스포(phospho)-H2AX 검정을 사용함으로써 결정된다(문헌[Rakiman et al., Advance Biotech 2008, 39-42]).
- [0029] 특정 실시 형태에서, AID mRNA 또는 단백질의 수준을 결정하는 데 사용되는 항체, 항체 단편, 단일클론 항체, 단일클론 항체 단편, 단백질 결합성 단백질, 및/또는 AID-결합성 펩티드는 검출가능한 표지로 표시된다.
- [0030] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제의 유효 용량이 환자에게 1회 투여될 수 있다. 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제의 유효 용량이 환자에게 반복해서 투여될 수 있다.
- [0031] 일 태양에서, 본 명세서에 기재된 기술은 세포사를 일으키는 방법에 관한 것이며, 본 방법은 (a) DNA 편집 효소의 유효량을 세포에 투여하는 단계; 및 (b) 이후에, 단계 (a)의 세포를 이본쇄 절단 수복의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하며, 그럼으로써 세포사를 일으킨다. 일 태양에서, 본 명세서에 기재된 기술은 세포를 세포사에 감작(sensitize)시키는 방법에 관한 것이며, 본 방법은 (a) 이본쇄 절단 수복의 억제제의 사용에 의해 세포를 세포사에 감작시키기 위해 DNA 편집 효소의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; 및 (b) 이후에, 이본쇄 절단 수복의 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 폴리펩티드; DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산; 및 DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 형태로 투여된다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 APOBEC 패밀리의 구성원일 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)일 수 있다.
- [0032] 다양한 실시 형태의 세부 사항이 하기의 상세한 설명에 개시된다. 본 명세서에 기재된 기술의 다른 특징, 목적, 및 이점이 상세한 설명 및 도면으로부터, 그리고 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0033] 도 1은 유세포 분석(flow cytometry) 데이터의 그래프를 도시하며, 이 그래프는 XRCC2 녹다운(knockdown)이 활성화 유도 세포독성으로 이어진다는 것을 나타낸다. *Xrcc2*-특이적 shRNA (XKD) 또는 대조 shRNA (Ctrl)를 발현하는 작제물로 형질도입된 야생형 및 *Trp53*^{-/-} 마우스 비장세포로부터의 eGFP⁺ 세포의 유세포 분석을, 자극 후 3일째에 수행하였다. Ctrl 로 형질도입된 야생형(WT) 세포(백색 막대), XKD로 형질도입된 야생형 세포(흑색 막대) 및 XKD로 형질도입된 *Trp53*^{-/-} 세포(회색 막대)가 도시되어 있다. 데이터는 3회 반복 실험에 의한 2개의 실험의 대표값(평균 및 s.e.m.)이다.
- 도 2는 *Xrcc2*-특이적 (XKD) 또는 대조 shRNA (Ctrl)로 형질도입된, 활성화된(ACT) 및 비활성화된(NON) 야생형 (*Aicda*^{+/+}, 빈 막대) 또는 *Aicda*^{-/-} 마우스 비장세포(채워진 막대)의 유세포 분석 데이터의 그래프를 도시한다. eGFP⁺ 세포의 유세포 분석을, 자극 후 3일째에 수행하였다. 데이터는 4회 반복 실험에 의한 2개의 실험의 대표값(평균 및 s.e.m.)이다.
- 도 3은 *Xrcc2*-특이적 shRNA로 형질도입되고 항-CD40 + IL-4에 의해 0, 2 또는 3일 동안 자극된 B 세포로부터의 유세포 분석 데이터의 그래프를 도시하며; 이때 항-CD40 및 IL-4로 활성화된 세포의 총 카운트가 항-CD40 단독으로 자극된 세포의 카운트로 정규화되어 있다. 일수 0의 데이터는 백색 막대로 도시되어 있고, 일수 2의 데이터는 회색 막대로 도시되어 있고, 일수 3의 데이터는 흑색 막대로 도시되어 있다. 데이터는 4회 반복 실험에 의한 2개의 실험의 대표값(평균 및 s.e.m.)이다. x축은 세포의 유전자형을 나타낸다.
- 도 4는 비활성화(Non) 또는 활성화(Act) 조건에서 성장된 *Aicda*^{+/+} 및 *Aicda*^{-/-} XKD 및 대조(Ctrl) 비장 B 세포 내의 γ-H2AX의 좌를 도시하며, 이는 γ-H2AX⁺ 세포(하나 이상의 좌; 채워진 막대) 대 γ-H2AX⁻ 세포(좌 없음; 빈 막대)의 비로서 제시되어 있다.
- 도 5는 *Aicda*^{+/+} 및 *Aicda*^{-/-} XKD 및 대조(Ctrl) 비장 B 세포 내의 DSB 수복 좌의 개수를 나타낸 그래프를 도시한다. y축은 γ-H2AX 좌의 개수를 나타내며; 이때 빈 막대는 XKD 또는 대조(Ctrl) shRNA 비장 B 세포로 처리된

Aicda^{+/+} 및 *Aicda*^{-/-}에서의 비활성화 조건을 나타내고, 채워진 막대는 그것에서의 활성화 조건을 나타낸다. **P* < 0.05 및 ***P* < 0.01 (2-샘플 *t*-검정). 테이터는 4개의 실험의 대표값(오차 막대, s.e.m.)이다.

도 6은 활성화된 XKD 또는 대조(Contr1) 마우스 CH12-F3 세포에서의 감마-H2AX 좌의 좌 분포를 도시한다.

도 7은 세포 카운트의 그래프를 도시하는데, 이 그래프는 DIDS 처리가 자극된 비장세포의 생존을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 야생형(AID^{+/+}; 채워진 표시) 또는 AICDA 녹아웃(knock-out) (AID^{-/-}, 빈 표시) 마우스의 비장으로부터 단리된 세포를 일수 0 및 일수 2에 항-CD40 항체 및 IL-4로 자극하였다. DIDS를 일수 0 및 일수 2에 0 μM, 50 μM, 100 μM 및 150 μM의 농도로 첨가하였다. 생존 세포의 총 개수를 트리판 블루(Trypan blue) 염색을 사용하여 일수 1, 2, 3, 4 및 6에 결정하였다.

도 8a 및 도 8b에 도시된 그래프는 암세포가 고수준의 AICDA 발현을 나타낸다는 것을 나타낸다. x축 상의 각각의 컬럼/틱은 상이한 세포 또는 조직 유형을 나타내며, 한편 y축은 데이터세트 중간 수준을 초과하는 배율 변화(fold change)로서의 AICDA 발현의 수준을 나타낸다. 도 8a는 59개의 암-유래 인간 세포주의 수집물로부터의 발현 데이터를 도시한다. 도 8b는 1차 인간 조직 및 암으로부터의 발현 데이터를 도시한다.

도 9는 구아바 이지사이트(Guava EasyCyte) 유세포 분석기를 사용한 비장세포 생존력의 그래프를 도시한다. 야생형(WT) 또는 AICDA 녹아웃(-/-) 마우스의 비장으로부터 단리된 세포를 일수 0 및 일수 2에 항-CD40 항체 및 IL-4로 자극하였다. DIDS를 일수 0 및 일수 2에 0 또는 150 μM의 농도로 첨가하였다. 항-CD40 항체 + IL-4로 자극되고 DIDS로 처리된 WT 세포는 채워진 네모로 나타나 있으며; 항-CD40 항체 + IL-4로 자극되고 DIDS로 처리된 AICDA^{-/-} 세포는 원으로 나타나 있으며; 항-CD40 항체 + IL-4로 자극된 WT 세포는 빈 다이아몬드로 나타나 있으며; 항-CD40 + IL-4 항체로 자극된 AICDA^{-/-} 세포는 빈 삼각형으로 나타나 있다. 생존 세포의 총 개수를 격일로 결정하였다. 일수는 x축에 나타나 있고, 생존 세포의 비율은 y축에 나타나 있다.

도 10은 멀티톡스-플루오르 다중 세포독성 검정(MultiTox-Fluor Multiplex Cytotoxicity Assay)을 사용한 DIDS 유도체의 선별 결과를 도시한다. 화합물 정체(identity)는 x축에 나타나 있고, 생존 세포의 비율은 y축에 나타나 있다.

도 11은 DIDS로 처리된 14개의 1차 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자로부터의 1차 인간 CLL 세포를 도시한다. CLL 세포를 0 μM (n=5, 대조군), 150 μM (n=4), 또는 600 μM (n=2)로 처리하였다. 배양 일수 2, 4, 6, 및 8에 혈구계에서 수동으로 카운팅함으로써 DIDS에 의한 생존 세포 카운트를 결정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다.

도 12는 B-세포를 활성화하기 위해 CD40 + IL-4로 보충된 RPMI 배지 중에서 1X10⁶ 세포수/ml의 농도로 일수 0에 배양액 중에 시딩된 1차 AID-녹아웃 마우스 비장세포의 그래프를 도시한다. 개별 배양액을 0 (원), 0.5 (삼각형), 5 (다이아몬드), 50 (정사각형), 또는 500 μM (원) NS-123으로 보충하고, 일수 1, 2, 3, 및 4에 트리판 블루 염색 후에 생존 세포를 카운팅하였다.

도 13은 B-세포를 활성화하기 위해 CD40 + IL-4로 보충된 RPMI 배지 중에서 1X10⁶ 세포수/ml의 농도로 일수 0에 배양액 중에 시딩된 1차 AID-녹아웃 마우스 비장세포의 생존력에 대한 NS-123의 용량 반응의 그래프를 도시한다. 0, 5, 10, 20, 30 및 50 μM의 NS-123 농도를 시험하였다.

도 14는 1차 마우스 B-세포 및 DIDS에 대한 그들의 반응의 그래프를 도시한다. 이어서, 세포를 0 (채워진 원) 또는 2.5 Gy (=250 rad; 빈 원)에 노출시켰다. 오차 막대는 3개의 독립된 실험으로부터의 평균의 표준 오차(S.E.M)를 나타낸다.

도 15a는 다양한 DIDS 농도로 처리된 비활성화된 CH12-F3 세포의 총 세포수를 도시한다. 도 15b는 다양한 DIDS 농도로 처리된 활성화된 CH12-F3 세포의 총 세포수를 도시한다. 0 μM DIDS에 대한 결과는 채워진 정사각형으로 나타나 있으며, 50 μM DIDS는 채워진 원으로, 100 μM DIDS는 빈 정사각형으로, 그리고 150 μM DIDS는 빈 원으로 나타나 있다.

도 16a는 활성화되고 150 μM DIDS로 처리된, AID-녹아웃 마우스 및 B6 야생형 마우스로부터 단리된 AID-널(nu11) (AID^{-/-}) 및 AID 양성 (AID^{+/+}) 비장세포에서 검출된 좌의 개수를 도시한다. 도 16b는 AID^{-/-} 배양액에 대비하여 AID^{+/+}에 대해 정량화된, 포스포-H2AX 양성 세포(채워진 막대) 대 포스포-H2AX 음성 세포(빈 막대)의 비율을 도시한다. 도 16c는 세포당 좌의 개수를 DIDS-처리된 AID^{+/+} (채워진 막대) 대 AID^{-/-} (빈 막대) 세포에 대

해 정량화한 것을 도시한다.

도 17은 비처리 또는 30 μ M DIDS로 처리된 AID-발현(AID⁺) 또는 AID-음성(AID⁻) 1차 인간 CLL 세포의 세포 생존력을 도시한다.

도 18a는 1차 인간 CLL 세포에 대한 AID의 RT-PCR 발현을 도시한다. 도 18b는 DIDS에 따른 1차 인간 CLL 세포의 세포 생존력을 도시한다.

도 19a는 25 mg/kg DIDS로 처리된 BXSb.Yaa Cd8/IL15^{-/-} 마우스의 체중을 도시한다. 도 19b는 25 mg/kg DIDS로 처리된 BXSb.Yaa Cd8/IL15^{-/-} 마우스 내의 IgG2b 혈청 함량을 도시한다.

도 20a 및 도 20b는 BXSb.Yaa Cd8/I115^{-/-} 마우스를 25 mg/kg DIDS (도 20a) 또는 50 mg/kg DIDS (도 20b)로 처리한 후의 로그-순위 맨틀 콕스 생존 도표(log-rank Mantel Cox survival plot)를 도시하며, 이는 처리 시작 후의 일수로 나타나 있다.

도 21a 및 도 21b는 25 mg/kg DIDS (도 21a) 또는 50 mg/kg DIDS (도 21b)로 처리된 BXSb.Yaa Cd8/IL15^{-/-} 마우스의 생존을 도시하며, 이는 게한-브레슬로우-윌콕슨 검정(Gehan-Breslow-Wilcoxon test)을 적용하여 마우스의 일령(age in days)으로 그려져 있다.

도 22는 DIDS가 DNA 손상 후에 RAD51 좌 형성을 파괴하는 것을 도시한다. DIDS에 노출되지 않은(0 mM) 조사된 세포는 효율적인 좌 형성을 나타낸다. DIDS 노출(150 mM)은 방사선-유도 RAD51 좌 형성을 완전히 억제하여, Rad51 좌⁺ 세포의 분율을 (비조사된 0 Gy 샘플에서의 것과 등가인) 기준선 수준으로 감소시킨다. 오차 막대는 3개의 독립된 실험으로부터의 평균의 표준 오차(S.E.M)를 나타낸다.

도 23a 및 도 23b는 DIDS 처리에 따른 AID-양성(AID⁺) 및 AID-음성(AID⁻) 인간 세포 내의 포스포-H2AX 좌의 개수를 도시한다. 좌의 개수는 x축 상에 나타나 있다. 도 23a는 0 μ M DIDS 대조군에 의한 처리의 결과를 도시하고, 도 23b는 30 μ M DIDS에 의한 처리의 결과를 도시한다. 오차 막대는 AID^{-/-} 샘플(빈 막대)의 4개의 독립된 배양액 및 AID⁺ 샘플(채워진 막대)의 5개의 독립된 배양액에 대한 평균의 표준 오차(S.E.M.)를 나타낸다.

도 24a는 DIDS 처리 및 AID 발현에 따른 활성화된 카스파제 3(AC3) 양성 세포를 도시한다. 오차 막대는 AID^{-/-} 샘플(빈 막대)의 4개의 독립된 배양액 및 AID⁺ 샘플(채워진 막대)의 5개의 독립된 배양액에 대한 평균의 표준 오차(S.E.M.)를 나타낸다.

도 25a는 마우스 모델에서 전신 DIDS 처리의 효과를 시험하기 위한 실험 설계를 도시한다. 도 25b는 대조 마우스의 체질량의 분율 변화를 도시한다. 도 25c는 DIDS로 처리된 마우스의 체질량의 분율 변화를 도시한다.

도 26은 DNP-KLH로 면역화되고 0, 10, 또는 50 mg/kg DIDS로 처리된 AID^{-/-} 및 AID^{+/+} 마우스로부터의 골수, 비장, 및 말초 혈액의 중점 유세포 분석 도트 도표 분석을 도시한다. 도표는 B220 (y축) 및 CD19 (x축)의 발현에 대해 염색된 림프구 게이트(lymphocyte gate) 내의 세포의 집단을 나타낸다. 각각의 도표의 상단 우측 코너에 있는 숫자는 각각의 분석에 대한 B220⁺/CD19⁺ 세포의 백분율을 제공한다. 초기/전-GC(early/pre-GC)로부터 후-GC(post-GC)까지의 B-세포 성숙의 진행이 하단부에 표시되어 있다.

도 27은 엡스타인-바르 바이러스(Epstein-Barr virus)로 형질전환된 말초 인간 B-림프구에서의 AID 및 GAPDH (대조군)에 대한 RT-PCR 발현 분석을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0034]

본 명세서, 실시예, 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 특정 용어 및 어구의 의미가 이하에 제공된다. 당업계에서의 용어의 용법과 본 명세서에 제공된 그의 정의 사이에 명백한 차이가 있다면, 본 명세서 내에서 제공된 정의가 우선할 것이다.

[0036]

세포 생물학 및 분자 생물학에서의 일반 용어의 정의는 문헌["The Merck Manual of Diagnosis and Therapy",

18th Edition, published by Merck Research Laboratories, 2006 (ISBN 0-911910-18-2)]; [Robert S. Porter et al. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, published by Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9)]; 및 [Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8)]; [The ELISA guidebook (Methods in molecular biology 149) by Crowther J. R. (2000)]; [Fundamentals of RIA and Other Ligand Assays by Jeffrey Travis, 1979, Scientific Newsletters]; [Immunology by Werner Luttmann, published by Elsevier, 2006. Definitions of common terms in molecular biology are also be found in Benjamin Lewin, Genes IX, published by Jones & Bartlett Publishing, 2007 (ISBN-13: 9780763740634)]; [Kendrew et al. (eds.), , Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8)] 및 [Current Protocols in Protein Sciences 2009, Wiley Intersciences, Coligan et al., eds.]에서 찾아볼 수 있다.

[0037]

달리 기재되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 기술은, 예를 들어 문헌[Methods in Enzymology, Volume 289: Solid-Phase Peptide Synthesis, J. N. Abelson, M. I. Simon, G. B. Fields (Editors), Academic Press; 1st edition (1997) (ISBN-13: 978-0121821906)]; 미국 특허 제4,965,343호, 및 제5,849,954호; 문헌[Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (1982)]; [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3 ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2000)]; [Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (1995)]; 또는 [Methods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques Vol.152, S.L. Berger and A. R. Kimmel Eds., Academic Press Inc., San Diego, USA (1987)]; [Current Protocols in Protein Science (CPPS) (John E. Coligan, et. al., ed., John Wiley and Sons, Inc.), Current Protocols in Cell Biology (CPCB) (Juan S. Bonifacino et. al. ed., John Wiley and Sons, Inc.), and Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique by R. Ian Freshney, Publisher: Wiley-Liss; 5th edition (2005)], [Animal Cell Culture Methods (Methods in Cell Biology, Vol. 57, Jennie P. Mather and David Barnes editors, Academic Press, 1st edition, 1998)]에 기재된 바와 같은 표준 절차를 사용하여 수행하였으며, 이들은 모두 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0038]

단수 용어("a", "an" 및 "the")는 문맥이 달리 명확히 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥이 달리 명확히 지시하지 않는 한 "및"을 포함하고자 한다. 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있긴 하지만, 적합한 방법 및 재료가 하기에 기재된다. 약어 "예(e.g.)"는 라틴어('exempli gratia')로부터 유래되며, 본 명세서에서 비제한적인 예를 지시하는 데 사용된다. 따라서, 약어 "예"는 용어 "예를 들어(for example)"와 동의어이다.

[0039]

실행 중인 실시예에서나 달리 지시된 곳 이외에, 본 발명에 사용되는 성분의 양 또는 반응 조건을 표현하는 모든 수치는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식된 것으로 이해되어야 한다. 용어 "약"은 백분율과 함께 사용될 때 $\pm 1\%$ 를 의미할 수 있다.

[0040]

본 명세서에 사용된 용어 "투여하다"는 원하는 효과가 생성되도록 원하는 부위에서 조성물의 적어도 부분적인 국부화를 가져오는 방법 또는 경로에 의해 대상체 내로 조성물을 투입하는 것을 말한다. 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있으며, 이러한 경로에는 경구, 장내 또는 비경구 경로(정맥내, 근육내, 피하, 경진피, 기도(에어로졸), 폐, 경비, 비강내, 직장, 및 국소(구강 및 설하 포함) 투여 포함)가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0041]

예시적인 투여 방식에는 주사, 주입, 점적, 흡입, 또는 섭취가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. "주사"에는 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수강내, 뇌실내, 낭내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 낭하, 지주막하, 척수내, 뇌척수내, 및 흉골내 주사 및 주입이 포함된다. 바람직한 실시 형태에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사로 투여된다.

[0042]

본 명세서에 사용된 용어 "자가면역 질환" 또는 "자가면역 장애"는 대상체 자신의 항체가 숙주 조직과 반응하는 경우와 같이 자기-조직에 대한 공격으로 인한 면역-매개 이상(condition)을 말하지만, 또한 미생물에 대한 면역 반응을 수반할 수 있다. 그러한 이상에는 홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스, 원판상 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 만성 관절염, 쇼그렌

중후군, 염증성 만성 비부비동염, 결장염, 셀리악 질환, 염증성 장질환, 바렛 식도, 염증성 위염, 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 및 자가면역 매개 혈액학적 질환이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0043] 용어 "감소하다", "저하하다", "저하", "억제하다" 또는 "억제"는 모두 본 명세서에서 일반적으로 통계학적으로 유의한 양으로의 감소를 의미하는 데 사용된다. 그러나, 불확실함을 피하기 위해, "감소하다", "저하된", "저하", "억제하다" 또는 "억제"는 참조 수준과 비교하여 5% 이상 감소, 예를 들어 참조 수준과 비교하여 약 10% 이상, 또는 약 20% 이상, 또는 약 30% 이상, 또는 약 40% 이상, 또는 약 50% 이상, 또는 약 60% 이상, 또는 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상, 또는 약 98% 이상 또는 약 99% 이상, 또는 그 초과 감소를 의미한다.

[0044] 용어 "증가된", "증가하다" 또는 "향상시키다" 또는 "활성화하다" 또는 "상승된"은 모두 본 명세서에서 일반적으로 통계학적으로 유의한 양으로의 증가를 의미하는 데 사용되며; 불확실함을 피하기 위해, 용어 "증가된", "증가하다" 또는 "향상시키다" 또는 "활성화하다" 또는 "상승된"은 통계학적으로 유의한 증가, 예컨대 참조 수준과 비교하여 5% 이상의 증가, 예를 들어 참조 수준과 비교하여 약 10% 이상, 약 20% 이상, 또는 약 30% 이상, 또는 약 40% 이상, 또는 약 50% 이상, 또는 약 60% 이상, 또는 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상의 증가 또는 최대 100% 증가 또는 5 내지 100%의 임의의 증가, 또는 참조 수준과 비교하여 약 2배 이상, 또는 약 3배 이상, 또는 약 4배 이상, 또는 약 5배 이상 또는 약 10배 이상의 증가, 또는 2배 내지 10배 또는 그 초과 임의의 증가를 의미한다.

[0045] 용어 "통계학적으로 유의한" 또는 "유의하게"는 통계학적 유의성을 말하며, 일반적으로 마커의 농도가 정상보다 2 표준 편차(2SD) 미만 또는 초과이거나, 또는 더 낮거나, 또는 더 높은 것을 의미한다. 이 용어는 차이가 있다는 통계학적 증거를 말한다. 이는 귀무 가설이 실제로 진실일 경우 귀무 가설을 거부할 결정을 내릴 확률로서 정의된다. 이러한 결정은 흔히 p-값을 사용하여 내려진다.

[0046] 본 명세서에 사용된 용어 "화합물" 또는 "작용제(agent)"는 상호교환가능하게 사용되며, DSB 수복을 억제하는 분자 및/또는 조성물을 말한다. 화합물/작용제에는 화학적 화합물 및 화학적 화합물의 혼합물, 예를 들어 유기 또는 무기 소분자; 사카라이드; 올리고사카라이드; 폴리사카라이드; 생물학적 거대분자, 예를 들어 펩티드, 단백질, 및 펩티드 유사체 및 유도체; 펩티드모방체(peptidomimetic); 핵산; 핵산 유사체 및 유도체; 세균, 식물, 진균, 또는 포유류 세포 또는 조직과 같은 생물학적 재료로부터 제조된 추출물; 천연 발생 또는 합성 조성물; 펩티드; aptamer; 및 항체, 또는 그의 단편이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0047] 본 명세서에 사용된 용어 "시험 화합물" 또는 "시험 작용제"는 본 명세서에 확인된 바와 같이, DSB 수복에 관여하는 유전자 또는 단백질의 발현 및/또는 활성을 억제할 수 있는 그들의 능력에 대해 선별하고자 하는 화합물 또는 작용제 및/또는 그의 조성물을 말한다.

[0048] 본 명세서에 사용된 용어 "DSB 수복 억제제"는 이분쇄 DNA 절단의 수복을 억제하는 임의의 화합물 또는 작용제이다. 특정 실시 형태에서, 그러한 억제제에는 상동적 재조합 및 비상동적 말단 결합(NHEJ)을 억제하는 것이 포함될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 그러한 억제제에는 RAD51-매개 체 교환의 억제제가 포함될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 그러한 억제제에는, 예를 들어 Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; 및 XLF의 억제제가 포함될 수 있다.

[0049] 본 명세서에 사용된 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 부분, 즉 하나 이상의 에피토프를 포함하는 항원과 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 말한다. 이들 용어는 또한 2개의 면역글로불린 중쇄 및 2개의 면역글로불린 경쇄로 구성된 항체뿐만 아니라 항체 이외의 다양한 형태를 말하는데; 이에, 예를 들어 Fv, Fab, 및 F(ab)'2뿐만 아니라 이작용성 하이브리드 항체(예: 문헌[Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)]) 및 단쇄(예: 문헌[Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85, 5879-5883 (1988)] 및 [Bird et al., Science 242, 423-426 (1988)]), 이들은 본 명세서에 참고로 포함됨 및 단일 도메인 항체(sdAb) (예를 들어, 나노바디(nanobody), 카멜리드(camelid) (VHH 단편) 및 면역글로불린 새로운 항원 수용체(immunoglobulin new antigen receptor, IgNAR) 포함) (문헌[Harmsen et al. 2007, Appl. Microbiol. Biotechnol. 77 (1): 13-22]; [Holt et al. 2003, Trends in Biotechnology 21 (11): 484-490]; 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)가 포함된다. (일반적으로 문헌[Hood et al., Immunology, Benjamin, N.Y., 2ND ed. (1984)], [Harlow and Lane, Antibodies. A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)] 및 [Hunkapiller and Hood, Nature, 323, 15-16 (1986)]을 참조하며,

이들은 본 명세서에 참고로 포함된다). 이 용어는 또한 인트라바디(intrabody), 즉 세포 내에서 작용하고 세포 내 단백질에 결합하는 항체를 포함한다. 인트라바디에는 전 항체 또는 그의 항체 결합성 단편, 예를 들어 단일 Fv, Fab 및 F(ab)'2 등이 포함될 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "에피토프"는 동물에서, 바람직하게는 포유류에서, 가장 바람직하게는 인간에서 항원성 또는 면역원성 활성을 갖는 비단백질 분자 또는 폴리펩티드 또는 단백질의 단편을 말한다. 면역원성 활성을 갖는 에피토프는 동물에서 항체 반응을 이끌어내는 폴리펩티드 또는 단백질의 단편이다. 항체가 면역특이적으로 결합되는 에피토프는 당업자에게 익히 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 면역검정에 의해 결정될 수 있다. 항원성 에피토프는 반드시 면역원성일 필요는 없다.

[0050]

용어 "단백질 결합성 단백질"은 비면역글로불린 결합성 단백질을 말하며, 항체 하위구조(예: Fc 단편), 미니바디(minibody), 애드넥틴(adnectin), 안티칼린(anticalin), 아피바디(affibody), 아필린(affilin), 안키린 반복 단백질(ankyrin repeat protein), DARPin, 크노틴(knottin), 글루바디(glubody), C형 렉틴-유사 도메인 단백질, 테트라넨틴, 크링글 도메인(kringle domain, KD), 쿠니츠 도메인 단백질(kunitz domain protein), 티오레독신, 시토크롬 b562, 아연 손가락 골격(zinc finger scaffold), 포도상구균 뉴클레아제 골격(Staphylococcal nuclease scaffold), 피브로넥틴 또는 피브로넥틴 이량체, 테나신, N-카드헤린, E-카드헤린, ICAM, 티틴, GCSF-수용체, 사이토카인 수용체, 글리코시다제 억제제, 항생물질 색소단백질, 수초막 접착 분자(myelin membrane adhesion molecule) P0, CD8, CD4, CD2, 클래스 I MHC, T-세포 항원 수용체, CD1, C2 및 VCAM-1의 I-세트 도메인, 미오신-결합성 단백질 C의 1-세트 면역글로불린 도메인, 미오신-결합성 단백질 H의 1-세트 면역글로불린 도메인, 텔로킨의 I-세트 면역글로불린 도메인, NCAM, 트위친(twitchin), 뉴로글리안(neuroglian), 성장 호르몬 수용체, 에리트로포이에틴 수용체, 프로락틴 수용체, 인터페론-감마 수용체, β-갈락토시다제/글루쿠로니다제, β-글루쿠로니다제, 트랜스글루타미나제, T-세포 항원 수용체, 초산화물 디스무타제, 조직 인자 도메인, 시토크롬 F, 녹색 형광 단백질, GroEL, 및 타우마틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 그러한 비면역글로불린 결합성 단백질의 제조 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다(문헌[Binz et al. 2005, Nat Biotechnol 1257-6]; [Lee et al. 2010, Proc Natl Acad Sci USA 107(21):9567-71]; [Gebauer and Skerra 2009, Curr Opin Chem Biol. 13(3):245-255]).

[0051]

용어 "발현"은 RNA 및 단백질을 생산하는 데, 그리고 필요에 따라 단백질을 분비하는 데 관여하는 세포 과정을 말하며, 이에는, 적용가능한 경우, 예를 들어 전사, 번역, 접힘(folding), 개질(modification) 및 처리(processing)가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 용어 "발현 생산물" 또는 "발현 생산물들"은 유전자로부터 전사된 RNA, 및 유전자로부터 전사된 mRNA의 번역에 의해 수득된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 발현 생산물은 폴리펩티드를 암호화하지 않는 서열, 예컨대 microRNA 또는 RNAi로부터 전사된다.

[0052]

본 명세서에 사용된 용어 "상보적인" 또는 "상보적인 염기쌍"은 DNA 내의 A:T 및 G:C와 RNA 내의 A:U를 말한다. 대부분의 DNA는 단지 4개의 질소성 염기의 뉴클레오티드의 서열로 이루어진다: 염기 또는 염기 아데닌(A), 티민(T), 구아닌(G), 및 시토신(C). 이들 염기가 함께 유전 알파벳을 형성하고, 그들의 정돈된 긴 서열은 암호화된 형태로 유전자 내에 존재하는 많은 정보를 함유한다. 대부분의 RNA 또한 단지 4개의 염기의 서열로 이루어진다. 그러나 RNA에서, 티민은 우리딘(U)으로 대체된다.

[0053]

본 명세서에 사용된 용어 "핵산" 또는 "핵산 서열"은 리보핵산, 데옥시리보핵산 또는 그의 유사체의 단위, 폴리뉴클레오티드, 예컨대 데옥시리보핵산(DNA), 및 필요에 따라, 리보핵산(RNA), 그의 중합체를 일본쇄 또는 이분쇄 형태로 포함하는 임의의 분자, 바람직하게는 중합체 분자를 말한다. 일본쇄 핵산은 변성 이분쇄 DNA의 하나의 핵산일 수 있다. 대안적으로, 이는 어떠한 이분쇄 DNA로부터도 유래되지 않은 일본쇄 핵산일 수 있다. 일 태양에서, 주형 핵산은 DNA이다. 또 다른 태양에서, 주형은 RNA이다. 적합한 핵산 분자는 DNA이며, 이에는 게놈 DNA, 리보솜 DNA 및 cDNA가 포함된다. 다른 적합한 핵산 분자는 RNA이며, 이에에는 mRNA, rRNA 및 tRNA가 포함된다. 핵산 분자는 게놈 DNA에서와 같이 천연 발생될 수 있거나, 또는 이는 합성, 즉 인간 활동에 기초하여 제조될 수 있거나, 또는 이들의 조합일 수 있다. 달리 특별히 제한되지 않는 한, 이 용어는 천연 뉴클레오티드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포함하는데, 이때 이러한 핵산은 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 가지며 천연 발생 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사된다. 달리 나타내지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 명시적으로 지시된 서열뿐만 아니라, 그의 보존적으로 개질된 변이체(예: 축퇴 코돈 치환) 및 상보적인 서열을 암시적으로 포함한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합된-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 발생시킴으로써 달성될 수 있다(문헌[Batzer, et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)]; [Ohtsuka, et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)], 및 [Rossolini, et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)]). 핵산 분자는 또한 특정 개질, 예컨대 미국 특허 출원 제20070213292호에 기재된 바와 같은 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸

(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O--N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA), 콜레스테롤 부가, 및 포스포로티오에이트 골격; 및 미국 특허 제6,268,490호에 기재된 바와 같은 2'-산소와 4'-탄소 원자 사이에서 메틸렌 단위에 의해 결합된 특정 리보뉴클레오타이드를 가질 수 있으며, 여기서 특허 및 특허 출원 둘 모두는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 용어 "핵산"은 또한 뉴클레오타이드 유사체, 및 일본쇄 (센스 또는 안티센스) 및 이본쇄 폴리뉴클레오타이드로부터 제조된 RNA 또는 DNA의 등가체, 유도체, 변이체 또는 유사체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0054]

용어 "유전자"는 적절한 조절 서열에 작동가능하게 연결될 때 시험관내에서(*in vitro*) 또는 생체내에서(*in vivo*) RNA로 전사되는 핵산 서열(DNA)을 의미한다. 유전자는 암호화 영역의 전과 후의 영역, 예를 들어 5' 비번역(5'UTR) 또는 "선도(leader)" 서열 및 3' UTR 또는 "꼬리(trailer)" 서열뿐만 아니라 개별 암호화 분절(엑손)들 사이에 개재 서열(인트론)을 포함할 수 있거나 포함할 수 없다.

[0055]

본 명세서에 사용된 용어 "단백질" 및 "폴리펩티드 및 "펩티드"는 인접한 잔기의 알파-아미노 기와 카르복시 기 사이에서 펩티드 결합에 의해 다른 것에 연결된 일련의 아미노산 잔기를 지정하기 위하여 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다. 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "단백질", 및 "폴리펩티드 및 "펩티드"는 개질된 아미노산(예: 인산화, 당화, 글리코실화 등) 및 아미노산 유사체를 포함한 아미노산의 중합체를 말하며, 이때 그의 크기 또는 기능에는 관계 없다. "단백질"은 흔히 상대적으로 큰 폴리펩티드를 말할 때 사용되고, "펩티드"는 흔히 작은 폴리펩티드를 말할 때 사용되긴 하지만, 당업계에서의 이들 용어의 용법은 중첩되고 변동된다. 본 명세서에 사용된 용어 "펩티드"는 달리 언급되지 않는 한, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 및 단백질의 단편을 말한다. 용어 "단백질" 및 "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 유전자 생산물 및 그의 단편에 대해 말할 때 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다. 따라서, 예시적인 펩티드 또는 단백질에는 유전자 생산물, 천연 발생 단백질, 호몰로그(homolog), 오솔로그(ortholog), 파라로그(paralog), 단편 및 상기의 다른 등가체, 변이체, 단편, 및 유사체가 포함된다.

[0056]

본 명세서에 사용된 용어 "벡터"는 숙주 세포에의 전달 또는 상이한 숙주 세포들 사이에서의 이동을 위해 설계된 핵산 작제물을 말한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 벡터는 바이러스성 또는 비바이러스성일 수 있다. 벡터에는 클로닝 벡터, 발현 벡터, 플라스미드, 파지, 트랜스포존, 코스미드, 세균 인공 염색체(bacterial artificial chromosome, BAC), 효모 인공 염색체(yeast artificial chromosome, YAC), 바이러스, 비리온, 레트로바이러스 등이 포함될 수 있지만 이로 한정되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 벡터는 에피솜성(episomal)이다. 적합한 에피솜성 벡터의 사용은 고 복제수 염색체의 DNA(high copy number extra chromosomal DNA) 내에 대상체에서의 관심 대상의 뉴클레오타이드를 유지하는 수단을 제공하며, 그럼으로써 염색체 통합의 잠재적인 효과를 제거한다.

[0057]

본 명세서에 사용된 용어 "발현 벡터"는 세포 내에 이중 핵산 단편을 포함시키고 발현하는 능력을 갖는 벡터를 말한다. 발현 벡터는 추가 요소를 포함할 수 있는데, 예를 들어 발현 벡터는 2개의 복제 시스템을 가질 수 있으며, 이에 따라 그것이 2개의 유기체 내에, 예를 들어 발현을 위한 인간 세포 내에, 그리고 클로닝 및 증폭을 위한 원핵생물 숙주 내에 유지되게 할 수 있다. 발현 벡터는 그 벡터 상의 전사적 조절 서열에 연결된 서열로부터 RNA 또는 폴리펩티드의 발현을 지시할 수 있다. 발현된 서열은 반드시 아니지만 흔히 세포에 대해 이중일 것이다. 발현 벡터는 추가 요소를 포함할 수 있는데, 예를 들어 발현 벡터는 2개의 복제 시스템을 가질 수 있으며, 이에 따라 그것이 2개의 유기체 내에, 예를 들어 발현을 위한 인간 세포 내에, 그리고 클로닝 및 증폭을 위한 원핵생물 숙주 내에 유지되게 할 수 있다.

[0058]

본 명세서에 사용된 용어 "바이러스성 벡터"는 바이러스 기원의 적어도 하나의 요소를 포함하고 바이러스성 벡터 입자 내로 패키징될 수 있는 능력을 갖는 핵산 벡터 작제물을 말한다. 바이러스성 벡터는 비필수 바이러스성 유전자 대신에 표적 유전자를 함유할 수 있다. 벡터 및/또는 입자는 임의의 핵산을 시험관내 또는 생체내에서 세포 내로 이동시키려는 목적에 이용될 수 있다. 다수의 형태의 바이러스성 벡터가 당업계에 공지되어 있으며, 이에는 거대세포바이러스, 아데노바이러스, 렌티바이러스, 폭스 바이러스, 헤르페스 바이러스, 레트로바이러스(예: MMLV, HIV-1 또는 ALV)가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 바이러스성 벡터는 세포 내로의 핵산 조절 화합물의 캐리어로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 조절 화합물을 함유하는 작제물은 세포 내로의 감염 또는 형질도입을 위하여, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스(AAV), 또는 헤르페스 단순 바이러스(HSV) 또는 기타(레트로바이러스성 및 렌티바이러스성 벡터 포함)와 같은 비복제성의 결합 바이러스성 계통 내로 통합되고 패키징될 수 있다. 대안적으로, 이 작제물은 에피솜성 복제가 가능한 벡터, 예를 들어 EPV 및 EBV 벡터 내로 포함될 수 있다. 그러한 벡터 내로 포함된 핵산은, 발현 제어 서열이 그 폴리뉴클레오타이드 서열의 전사 및 변

역을 제어 및 조절할 때, 발현 제어 서열에 작동적으로 연결될 수 있다.

- [0059] 본 명세서에 사용된 용어 "작동적으로 연결된" 또는 "작동가능하게 연결된"은 제2 핵산과 기능적인 관계에 있는 핵산을 말한다. 용어 "작동가능하게 연결된"은 2개 이상의 핵산 분자, 예컨대 전사하고자 하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 및 조절 요소(예컨대, 프로모터 또는 인핸서 요소, 이는 전사하고자 하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 전사를 가능하게 함)의 기능적 결합을 포함한다. 일부 예에서, 핵산 조절 화합물의 전사는 발현이 의도된 세포 유형에서의 핵산의 발현을 제어하는 프로모터 서열(또는 다른 전사적 조절 서열)의 제어 하에 있다. 또한, 조절 핵산은 단백질의 천연 발생 형태의 전사를 제어하는 서열과 동일하거나 상이한 전사적 조절 서열의 제어 하에 있을 수 있다는 것이 이해될 것이다. 일부 경우에, 프로모터 서열은 세포의 합성 장치(synthetic machinery), 또는 도입된 합성 장치에 의해 인식되며, 특이적 유전자의 전사를 개시하는 데 필요하다. 프로모터 서열은 "조직-특이적 프로모터"일 수 있는데, 이는 프로모터로서의 역할을 하는, 즉 프로모터에 작동가능하게 연결된 선택된 핵산 서열의 발현을 조절하는 핵산 서열을 의미하고, 특이적 세포, 예를 들어 림프구 또는 상피 세포 내에서의 선택된 핵산 서열의 발현에 영향을 준다. 이 용어는 또한 이른바 "리키(leaky)" 프로모터도 포함하는데, 이는 선택된 핵산의 발현을 한 조직 내에서 1차적으로 조절하지만, 다른 조직에서도 마찬가지로 발현을 일으킨다.
- [0060] 본 명세서에 사용된 용어 "이종 핵산 단편"은 그 세포 내에서 천연적으로 발생하지 않는 핵산 서열을 말한다. 예를 들어, 이종 유전자, 예컨대 DNA 편집 효소(예: AID)가 세균 또는 바이러스의 게놈 내로 삽입될 경우, 그 유전자는 그 수용 세균 또는 바이러스에 대해 이종인데, 그 이유는 세균성 및 바이러스성 게놈은 DNA 편집 효소 유전자를 천연적으로 갖지 않기 때문이다.
- [0061] 본 명세서에 사용된 용어 "복제 불능(replication incompetent)"은 바이러스성 벡터가 그의 게놈을 추가로 복제 및 패키징할 수 없다는 것을 의미한다. 예를 들어, 대상체의 세포를 복제 불능 재조합 아데노-관련 바이러스(recombinant adeno-associated virus, rAAV) 비리온으로 감염시키는 경우, 이종 유전자(도입유전자(transgene)로도 알려짐)는 환자의 세포 내에서 발현되지만, rAAV는 복제 결함을 나타내며(예를 들어, 바이러스를 패키징하는 것로부터 필수 단백질을 암호화하는 약세서리 유전자가 결여되며), 바이러스성 입자가 환자의 세포 내에 형성될 수 없다.
- [0062] 본 명세서에 사용된 용어 "단리된" 또는 "부분 정제된"은, 핵산 또는 폴리펩티드의 경우, 그의 천연 공급원에서 발견된 핵산 또는 폴리펩티드와 함께 존재하고/하거나 분비된 폴리펩티드의 경우 분비되거나, 세포에 의해 발현될 때 핵산 또는 폴리펩티드와 함께 존재하게 될 적어도 하나의 다른 성분(예: 핵산 또는 폴리펩티드)으로부터 분리된 핵산 또는 폴리펩티드를 말한다. 화학적으로 합성된 핵산 또는 폴리펩티드 또는 시험관내 전사/번역을 사용하여 합성된 것은 "단리된" 것으로 간주된다.
- [0063] 질환과 관련하여 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료", "치료하는" 등은 본 명세서에 기재된 바와 같이 암의 지표, 증상, 마커, 물리적 파라미터, 종양 크기 또는 재발의 심각도의 감소를 말한다. 본 명세서에 기재된 기술과 관련하여, 본 명세서에 언급된 이상 증 임의의 것에 관한 한에 있어서, 용어 "치료하다", "치료", "치료하는" 등은 그러한 암 또는 자가면역 장애와 관련된 적어도 하나의 증상 또는 합병증의 진행, 증악, 악화, 진행, 예측된 진행 또는 중증도의 완화, 경감, 개선, 억제, 감속, 지연, 반전, 또는 중지를 의미하거나, 또는 그러한 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 의미한다. 일 실시 형태에서, 암 또는 자가면역 장애의 증상은 5% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 또는 50% 이상으로 경감된다.
- [0064] 질환 또는 장애 마커 또는 증상과 관련하여 "낮추다"는 그러한 수준에서의 통계학적으로 유의한 감소를 의미한다. 이러한 감소는, 예를 들어 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상 또는 그 초과일 수 있으며, 바람직하게는 그러한 질환 또는 장애를 갖지 않는 개체에 대하여 정상 범위 내에서 허용되는 수준까지 내려간다.
- [0065] 질환 또는 장애 마커 또는 증상과 관련하여 "높이다"는 그러한 수준에서의 통계학적으로 유의한 증가를 의미한다. 이러한 감소는, 예를 들어 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상 또는 그 초과일 수 있으며, 바람직하게는 그러한 질환 또는 장애를 갖지 않는 개체에 대하여 정상 범위 내에서 허용되는 수준으로부터 올라간다.
- [0066] 본 명세서에 사용되는 어구 "치료학적 유효량", "유효량" 또는 "유효 용량"은 본 명세서에 기재된 이상(예: 암 또는 자가면역 질환)의 치료, 예방, 또는 관리에서 치료학적 이득을 제공하는 양, 예를 들어 그러한 이상의 적어도 하나의 증상에서 통계학적으로 유의한 감소를 제공하는 양을 말한다. 치료학적 유효량의 결정은 충분히 당업자의 능력 내에 있다. 일반적으로, 치료학적 유효량은 대상체에서의 의학적 상태의 중증도 및 유형, 및 다

른 약제학적 활성제의 투여뿐만 아니라 대상체의 이력, 연령, 상태, 성별에 따라서도 변동될 수 있다.

[0067] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적 조성물"은 제약 산업에서 일반적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 활성제를 말한다.

[0068] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 올바른 의학적 판단의 범주 내에서 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하며 합리적인 이득/위험 비에 부합되는 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 투여형을 말한다.

[0069] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 약제학적으로 허용되는 재료, 조성물, 매질, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제(예: 염료, 향미제, 결합제, 연화제, 충전제, 운환제, 방부제, 옥수수 전분, 락토오스, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 수크로오스, 젤라틴, 칼슘 스테아레이트, 이산화규소, 셀락 및 글레이즈), 용매 또는 캡슐화 재료, 코팅, 계면활성제, 흡수 지연제, 제조 보조제(예: 운환제, 활석 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 염, 방부제, 안정제, 젤, 붕해제, 감미제, 유사 재료 및 이들의 조합을 의미하며, 이들은 당업자에게 공지되어 있는 바와 같을 것이다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 불상용성인 경우를 제외하고는, 치료학적 또는 약제학적 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분들과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 예를 들어, 담체는 치료에 대한 작용제의 영향을 감소시키지 않는다. 다시 말하면, 담체는 약제학적으로 불활성이다. 약제학적으로 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 재료의 일부 예에는 하기가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다: (1) 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말형 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 운환제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열성 물질 제거수(pyrogen-free water); (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; (22) 증량제(bulking agent), 예컨대 폴리펩타이드 및 아미노산; (23) 혈청 성분, 예컨대 혈청 알부민, HDL 및 LDL; (22) C₂-C₁₂ 알코올, 예컨대 에탄올; 및 (23) 약제학적 제형에 사용되는 다른 비독성의 상용성 물질. 습윤제, 결합제, 충전제, 운환제, 착색제, 붕해제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 방부제, 물, 염 용액, 알코올, 산화방지제, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 또한 제형 내에 존재할 수 있다. "부형제", "담체", "약제학적으로 허용되는 담체" 등과 같은 용어는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0070] 본 명세서에 사용된 용어 "소분자"는 펩티드, 펩티드모방체, 아미노산, 아미노산 유사체, 폴리뉴클레오티드, 폴리뉴클레오티드 유사체, 압타머, 뉴클레오티드, 뉴클레오티드 유사체, 분자량이 약 10,000 g/mol 미만인 유기 또는 무기 화합물(즉, 헤테로유기 및 유기금속 화합물 포함), 분자량이 약 5,000 g/mol 미만인 유기 또는 무기 화합물, 분자량이 약 1,000 g/mol 미만인 유기 또는 무기 화합물, 분자량이 약 500 g/mol 미만인 유기 또는 무기 화합물, 및 그러한 화합물의 염, 에스테르, 및 다른 약제학적으로 허용되는 형태를 포함할 수 있지만 이로 한정되지는 않는 화학적 작용제를 말한다.

[0071] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "대상체"는 인간 또는 동물을 의미한다. 일 실시 형태에서, 동물은 영장류, 설치류, 가축, 조류, 어류 또는 수렵 동물과 같은 척추동물이다. 용어 "환자", "개체" 및 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0072] 바람직하게는, 대상체는 포유류이다. 포유류는 인간, 인간 이외의 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 말, 또는 소일 수 있지만, 이들 예로 한정되는 것은 아니다. 유리하게는 인간 이외의 포유류가 암, 자가면역 질환, 또는 염증성 질환의 동물 모델을 나타내는 대상체로서 사용될 수 있다. 게다가, 본 명세서에 기재된 방법은 가축 및/또는 애완동물을 치료하는 데 사용될 수 있다. 대상체는 남성(수컷) 또는 여성(암컷)일 수 있다. 대상체는 이전에 암 또는 자가면역 질환으로 진단받았던 자, 또는 암 또는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 합병증을 갖는 것으로 확인된 대상체일 수 있으며, 선택적으로, 그러나 이들은 이미 암 또는 자가면역 질환 또는

암 또는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 합병증에 대한 치료를 받았을 필요는 없다. 대상체는 또한 암 또는 자가면역 질환을 앓지 않는 자일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 암 또는 자가면역 질환 또는 암 또는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 합병증에 대한 하나 이상의 위험 인자를 나타내는 자일 수 있다. 대상체는 암 또는 자가면역 질환 또는 암 또는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 합병증에 대해 무증상일 수 있다. 일 실시 형태에서, 대상체는 암 또는 자가면역 질환을 갖거나 가질 위험에 있는 자로 선택된다. 대상체는 또한 암 또는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 합병증으로 진단받았거나 이를 갖는 것으로 확인되었던 자일 수 있거나, 또는 대안적으로, 대상체는 이전에 암 또는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 합병증으로 진단받았거나 이를 갖는 것으로 확인되었던 적이 없는 자일 수 있다.

[0073] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 포화 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼을 말한다. 용어 "알킬"은 사이클로알킬 또는 사이클릭 알킬을 포함한다. 게다가, 알킬의 골격은 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 O, N, 또는 S를 포함할 수 있다. 알킬 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, 및 n-옥틸 라디칼이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0074] 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼을 말한다. 용어 "알케닐"은 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐을 포함한다. 게다가, 알케닐의 골격은 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 O, N, 또는 S를 포함할 수 있다. 알케닐 라디칼의 예에는 알릴, 부테닐, 및 헥세닐 라디칼이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0075] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 탄화수소 라디칼을 말한다. 게다가, 알킬닐의 골격은 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 O, N, 또는 S를 포함할 수 있다. 대표적인 알킬닐 기에는 에틸닐, 1-프로피닐, 1-부티닐, 이소펜티닐, 1,3-헥사다이닐, n-헥시닐, 3-펜티닐, 1-헥센-3-이닐 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0076] 본 명세서에 사용된 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택된 원자를 말한다. 용어 "할로겐 방사성 동위원소"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택된 원자의 방사성 핵종을 말한다.

[0077] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클릭"은 3 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소, 그리고 더 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소를 갖는 포화 및 부분 불포화 사이클릭 탄화수소 기를 말하며, 여기서 사이클릭 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 사이클릭 기의 예에는 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸이 포함된다.

[0078] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭일 경우 1 내지 3개의 헤테로원자, 바이사이클릭일 경우 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭일 경우 1 내지 9개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5 내지 8원 모노사이클릭, 8 내지 12원 바이사이클릭, 또는 11 내지 14원 트리사이클릭 고리 시스템을 말하며, 이때 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택되며(예를 들어, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭일 경우 각각 N, O, 또는 S의 1 내지 3개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 9개의 헤테로원자 및 탄소 원자), 여기서 각각의 고리의 0, 1, 2 또는 3개의 원자는 치환체로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릭 기의 예에는 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 등이 포함된다.

[0079] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 6-탄소 모노사이클릭, 10-탄소 바이사이클릭, 14-탄소 트리사이클릭 방향족 고리 시스템을 말하며, 여기서 각각의 고리는 1 내지 4개의 치환체를 가질 수 있다. 아릴 기의 예에는 페닐, 메틸페닐, 나프틸, 및 안트라세닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0080] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 모노사이클릭일 경우 1 내지 3개의 헤테로원자, 바이사이클릭일 경우 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭일 경우 1 내지 9개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5 내지 8원 모노사이클릭, 8 내지 12원 바이사이클릭, 또는 11 내지 14원 트리사이클릭 고리 시스템을 말하며, 이때 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택되며(예를 들어, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭일 경우 각각 N, O, 또는 S의 1 내지 3개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 9개의 헤테로원자 및 탄소 원자), 여기서 각각의 고리는 1 내지 5개의 치환체를 가질 수 있다. 헤테로아릴 기의 예에는 피리딜, 푸릴 또는 푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미디닐, 피롤릴, 피라지닐, 티오펜닐 또는 티에닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 티아졸릴 등이 포함된다.

[0081] 본 명세서에 사용된 용어 "치환된"은 치환된 부분 상의 수소 원자 중 하나 이상을 알킬, 알케닐, 헤테로사이클로알킬, 알록시, 아릴옥시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 시아노, 할로, 메르캅토, 니트로, 카르보닐, 아실, 아릴 및 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되지만 이로 한정되지는 않는 치환체로 독

립적으로 대체하는 것을 말한다.

- [0082] 본 명세서에 사용된 용어 "이성체"는 동일한 분자식을 갖지만 구조가 상이한 화합물을 말한다. 단지 입체배치(configuration) 및/또는 입체형태(conformation)만이 상이한 이성체는 "입체이성체"라 지칭된다. 용어 "이성체"는 또한 거울상 이성체를 말하는 데 사용된다.
- [0083] 용어 "거울상 이성질체"는 서로 거울상이고 겹쳐질 수 없는 한 쌍의 분자 이성체 중 하나를 기술하는 데 사용된다. 거울상 이성체를 지정하거나 말하는 데 사용되는 다른 용어에는 "입체이성체" (키랄 중심 주위의 상이한 배열 또는 입체화학 때문이며; 모든 거울상 이성체는 입체이성체이지만, 모든 입체이성체가 거울상 이성체인 것은 아님) 또는 "광학 이성체" (순수 거울상 이성체의 광학 활성 때문이며, 이는 상이한 순수 거울상 이성체가 평면 편광을 상이한 방향으로 회전시킬 수 있는 능력임)가 포함된다. 거울상 이성체는 일반적으로 동일한 물리적 특성, 예컨대 용점 및 비점을 가지며, 또한 동일한 분광학적 특성을 갖는다. 거울상 이성체는 평면 편광과의 그들의 상호작용에 대해, 그리고 생물학적 활성에 대해 서로 상이할 수 있다.
- [0084] 용어 "라세미 혼합물", "라세미 화합물" 또는 "라세미체"는 한 화합물의 2개의 거울상 이성체의 혼합물을 말한다. 이상적인 라세미 혼합물은, (+) 거울상 이성체의 광학 회전이 (-) 거울상 이성체의 광학 회전을 상쇄하도록 화합물의 양쪽 거울상 이성체의 50:50 혼합물이 존재하는 것이다.
- [0085] 라세미 혼합물과 관련하여 사용될 경우 용어 "분할하는" 또는 "분할"은 라세미체를 그의 2개의 거울상 형태(enantiomeric form) (즉, (+) 및 (-); 또는 (R) 및 (S) 형태)로 분리하는 것을 말한다. 이들 용어는 또한 라세미체의 한 이성체의 생성물로의 거울상 선택적 전환을 말할 수 있다.
- [0086] 용어 "거울상 이성체 과잉(enantiomeric excess)" 또는 "ee"는 한 거울상 이성체가 다른 한 거울상 이성체의 과잉으로 생성되는 반응 생성물을 말하며, (+)- 및 (-)-거울상 이성체의 혼합물에 대해 정의되는데, 이때 조성은 몰 또는 중량 또는 부피 분율 $F_{(+)}$ 및 $F_{(-)}$ (여기서, $F_{(+)}$ 와 $F_{(-)}$ 의 합 = 1)로서 주어진다. 거울상 이성체 과잉은 $* F_{(+)} - F_{(-)}$ 로 정의되며, %거울상 이성체 과잉은 $100 * F_{(+)} - F_{(-)}$ 로 정의된다. 거울상 이성체의 "순도"는 그의 ee 또는 % ee 값(% ee)으로 기술된다.
- [0087] "정제된 거울상 이성체" 또는 "순수 거울상 이성체" 또는 "분할된 거울상 이성체" 또는 "거울상 이성체 과잉의 화합물"로서 표현되든, 이들 용어는 한 거울상 이성체의 양이 다른 한 거울상 이성체의 양을 초과하는 것을 나타내는 것으로 의미된다. 따라서, 거울상 이성체 제제에 대해 언급할 경우, 주요 거울상 이성체의 % (예를 들어, 몰 기준 또는 중량 기준 또는 부피 기준) 및(또는) 주요 거울상 이성체의 % 거울상 이성체 과잉의 양쪽(또는 어느 한쪽)이, 그 제제가 정제된 거울상 이성체 제제를 나타내는지의 여부를 결정하는 데 사용될 수 있다.
- [0088] 이성체의 "거울상 이성체 순도" 또는 "거울상체 순도"라는 용어는 정제된 거울상 이성체의 정성적 또는 정량적 척도를 말하며; 통상적으로, 이 측정은 ee 또는 거울상 이성체 과잉에 기초하여 표현된다.
- [0089] 용어 "실질적으로 정제된 거울상 이성체", "실질적으로 분할된 거울상 이성체", "실질적으로 정제된 거울상 이성체 제제"는 한 거울상 이성체가 다른 한 거울상 이성체에 비하여 부화(enrich)되어 있으며, 더 바람직하게는 다른 한 거울상 이성체는 거울상 이성체 또는 거울상 이성체 제제의 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 그리고 더 바람직하게는 5% 미만, 그리고 훨씬 더 바람직하게는, 2% 미만을 나타내는 제제(예를 들어, 광학적으로 비활성인 출발 재료, 기질, 또는 중간체로부터 유도됨)를 가리키는 것으로 의미된다.
- [0090] 용어 "정제된 거울상 이성체", "분할된 거울상 이성체" 및 "정제된 거울상 이성체 제제"는 한 거울상 이성체(예를 들어, R-거울상 이성체)가 다른 한 거울상 이성체에 비하여 부화되며, 더 바람직하게는 다른 한 거울상 이성체(예를 들어, S-거울상 이성체)는 제제의 30% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만(예를 들어, 이러한 특정 경우에, R-거울상 이성체는 S-거울상 이성체가 실질적으로 없음), 그리고 더 바람직하게는 5% 미만, 그리고 훨씬 더 바람직하게는, 2% 미만을 나타내는 제제(예를 들어, 광학적으로 비활성인 출발 재료, 기질, 또는 중간체로부터 유도됨)를 가리키는 것으로 의미된다. 정제된 거울상 이성체는 다른 한 거울상 이성체가 실질적으로 없도록 합성될 수 있거나, 또는 정제된 거울상 이성체는 입체적으로 바람직한 절차(stereopreferred procedure)로 합성된 후 분리 단계가 후속될 수 있거나, 또는 정제된 거울상 이성체는 라세미 혼합물로부터 유도될 수 있다.
- [0091] 기호 "E"로 표시된 거울상 이성체 비로도 불리는 용어 "거울상 선택성"은 라세미 기질로부터 한 거울상 이성체를 생성물 라세미 혼합물 내의 다른 한 거울상 이성체에 대해 발생시킬 수 있는 효소의 선택적 능력을 말한다. 비선택적 반응은 E가 1이며, E가 20 초과인 분할이 일반적으로 합성 또는 분할에 유용한 것으로 여겨진다. 거

울상 선택성은 대상이 되는 거울상 이성체들 사이의 전환율의 차이에 놓여 있다. 거울상 이성체 중 하나가 부화된 반응 생성물이 수득되며; 대조적으로, 남아 있는 기질은 다른 한 거울상 이성체가 부화된다. 실용적으로는, 거울상 이성체 중 하나가 크게 과잉으로 수득될 것이 일반적으로 요망된다. 이는 특정 전환도에서 전환 공정을 종결시킴으로써 달성된다.

[0092]

본 발명의 화합물은 전구약물 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전구약물"은 그러한 전구약물이 대상체에게 투여될 경우 생체내 본 발명의 방법에 사용된 활성 약물 또는 다른 화합물로 생체내에서 대사되는 활성 부모 약물 또는 화합물을 방출하는 임의의 캐리어를 포함하고자 한다. 전구약물은 약제의 다수의 바람직한 품질(예: 용해성, 생체이용률, 제조성 등)을 향상시키는 것으로 알려져 있기 때문에, 본 발명의 일부 방법에 사용된 화합물은, 필요에 따라, 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물뿐만 아니라 전구 약물의 전달 방법도 고려한다. 본 발명에 사용된 화합물의 전구약물은 화합물 내에 존재하는 작용기를 개질하되, 일상적인 조작으로 또는 생체내에서 그 개질체가 부모 화합물로 절단되는 방법으로 개질함으로써 제조될 수 있다. 따라서 전구약물에는 예를 들어, 전구약물이 대상체에게 투여될 경우 절단되어 유리 하이드록실산, 유리 아미노산, 또는 카르복실산을 형성하는 임의의 기에 각각 하이드록시, 아미노, 또는 카르복시기가 결합된 본 명세서에 기재된 화합물이 포함된다. 다른 예에는 알코올 및 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체; 및 알킬, 카르보사이클릭, 아릴, 및 알킬 아릴 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 사이클로프로필, 페닐, 벤질, 및 페네틸 에스테르 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0093]

본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 예를 들어 비독성 유기 또는 무기 산으로부터의, 치료제 또는 화합물 또는 전구약물의 무기 및 유기 염, 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 말한다. 이들 염은 투여 비히클 또는 투여형 제조 공정에서 동일계내에서(*in situ*) 제조될 수 있거나, 또는 유리 염기 또는 산 형태의 치료제를 적합한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 후속 정제 동안 단리함으로써 제조될 수 있다. 통상적인 비독성 염에는 황산, 설파산, 인산, 질산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔설포산, 메탄설포산, 에탄디설포산, 옥살산, 이소티온산, 아디프산, 아스파르트산, 카르복산, 글루콘산, 글루쿠론산, 말론산, 올레산, 파모산 등과 같은 유기 산으로부터 제조된 염이 포함된다. 예를 들어, 문헌[Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977)] 또는 [P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]을 참조하며, 이들 내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 용어 "염" 또는 "염들"은 "약제학적으로 허용되는 염"과 상호교환가능하게 사용된다.

[0094]

본 명세서에 기재된 태양의 일부 실시 형태에서, 대표적인 염에는 브롬화수소산염, 염산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 석신산염, 말레산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 락트산염, 토실산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 석신산염, 타르트산염, 나프틸산염, 메실산염, 인산일수소염, 글루코헵톤산염, 락토비온산염, 라우릴 설포산염, 피로인산염, 피로황산염, 및 나트륨 염 등이 포함된다.

[0095]

확인된 모든 특허 및 다른 간행물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 기술과 함께 사용될 수 있는 그러한 간행물에서 기술된 방법론을 설명하고 개시하려는 목적으로 본 명세서에 그 전문이 참고로 명시적으로 포함된다. 이들 간행물은 오로지 본 출원의 출원일 전에 그들의 개시만을 위해 제공된다. 이에 관하여 어떤 것도, 본 발명자들이 종래 발명에 의해 또는 임의의 다른 이유로 그러한 개시보다 선행되지 않음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이들 문헌의 내용에 관한 표현 및 날짜에 관한 모든 진술은 출원인이 이용가능한 정보에 기초하며, 이들 문헌의 내용 또는 날짜의 정확함에 대해 어떠한 것도 인정하는 것으로 여겨지지 않는다.

[0096]

DNA-편집 효소 및 이분쇄 DNA 절단 수복

[0097]

본 명세서에 기재된 기술의 실시 형태는 아포지질단백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사(APOBEC)의 구성원인 DNA-편집 효소인 활성화-유도 시딘인 데아미나제(AID, 또는 AICDA, 이는 ARP2, CDA2 또는 HIGM2로도 알려짐)가 저하된 상동적 재조합 능력을 갖는 세포(예: 저하된 DNA 이분쇄 절단 수복 능력을 갖는 세포)에서 폭넓은 게놈성 절단 및 세포사를 일으킬 것이라는 발견에 기초한다. 따라서, 세포사를 일으키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 본 방법은 세포에서 DNA-편집 효소(예: AID)의 증가된 발현을 검출하는 단계 및 이후에 세포를 이분쇄 절단 수복의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하며; 그럼으로써 세포사가 일어난다. 따라서, 세포사를 일

오키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 본 방법은 세포에서 DNA-편집 효소(예: AID)의 발현을 증가시키는 단계 및 이후에 세포를 이분체 절단 수복의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하며; 그럼으로써 세포사가 일어난다. 따라서, 세포사를 일으키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 본 방법은 DNA 편집 효소(예: AID)의 치료학적 유효량을 세포에 투여하는 단계 및 이후에 세포를 이분체 절단 수복의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하며; 그럼으로써 세포사가 일어난다.

[0098]

AICDA 유전자(NCBI 유전자 번호: 57379)에 의해 암호화된 AID는 적절한 B-세포 기능에 필요하며, 중심모세포(centroblast) B-세포 내에서 가장 현저히 발현된다. 단백질은 체세포 초돌연변이, 유전자 변환, 및 면역글로불린 유전자의 클래스-스위치 재조합(class-switch recombination)에 관여한다. AID는 정상적으로는 항원-활성화된 배중심(germinal center) B-세포에서 거의 독점적으로 발현되는데, 여기서 그것은 면역글로불린 동형 클래스 스위칭을 개시한다(문헌[Manis et al. 2002, Trends Immunol, 23, 31-39]; [Chaudhuri and Alt, Nat Rev Immunol, 2004, 4, 541-552]; [Longerich et al., Curr Opin Immunol, 2006, 18, 164-174]; [Chaudhuri et al., Adv Immunol 2007, 94, 157-214]). AID는 활성화된 B 세포에서의 면역글로불린 클래스 스위칭 및 체세포 초돌연변이에 필요하다. AID 발현은 CD40 리간드, B-세포 수용체, IL4R, 또는 톨-유사 수용체(Toll-like receptor) 자극에 의해 조절된다(문헌[Crouch et al., J Exp Med 2007 204:1145-1156]; [Muramatsu et al., J Biol Chem 1999 274:18470-6]). 활성화 후에, AID는 과도적으로 상향조절되고, 면역글로불린 유전자 내에서 비특이적 방식으로 서열 내 DNA 이분체 절단 및 점 돌연변이를 유도하고, 이어서 하향조절된다(문헌[Longerich et al., Curr Opin Immunol, 2006, 18, 164-176]; [Chaudhuri et al., Adv Immunol 2007, 94, 157-214]). 전체적으로, AID는 임의의 주어진 시간에서 정상 세포(항원-활성화된 B-세포)의 미소한 집단에서만 활성이다. AID에 의해 제어된 계승성 재배열 및 돌연변이는 항원-인식 다양성, 수용체 편집, 및 기능적 적응 면역에 필요한 림프구성 이펙터(lymphoid effector) 기능의 발생으로 이어진다(문헌[Mills, et al. Immunol Rev 2003 194:77-95]). 최근에, AID가 표적을 벗어난 점 돌연변이 활성을 갖는다는 것으로 보고된 바 있다(문헌[Liu, M. et al., Nature 2008, 451, 841-845]; [Liu and Schatz, Trends Immunol. 2009, 30, 173-181]; [Perez-Duran et al., Carcinogenesis. 2007, 28(12):2427-33]). Robbiani et al.은 B-세포에서 AID의 표적을 벗어난 활성, 특히 c-myc/IgH 전좌를 보고한 바 있다(문헌[Robbiani et al., Mol Cell 2009, 36(4):631-41]). AID 발현은 Bc16 유전자 도입 마우스에서 종양 발생의 속도를 가속시킨다(문헌[Pasqualucci et al., 2008, Nat. Genet. 40, 108-112]). 그러나, 탈조절된 AID는 B 세포에서 그대로는 악성 종양 또는 전좌-관련 암을 반드시 일으키지는 않는다(문헌[Muto et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 2752-2757]; [Okazaki et al., 2003, J. Exp. Med. 197, 1173-1181]; [Shen et al., 2008, Mol. Immunol. 45, 1883-1892]). 게다가, c-myc/IgH 전좌에서의 그의 필수적인 역할에도 불구하고, AID는 각각 IL-6 유전자 도입 마우스 또는 프리스탄-처리된 마우스에서 형질세포증 또는 형질세포종의 발생에 필요하지 않다(문헌[Kovalchuk et al., 2007, J. Exp. Med. 204, 2989-3001]; [Ramiro et al., 2004, J. Exp. Med. 200, 1103-1110]). 그러나, 대부분의 인간 B 세포 림프종-관련 전좌는 c-myc를 수반하지 않으며, 다수는 Ig 유전자를 수반하지 않는다(문헌[Kuppers, 2005, Oncogene 20, 5580-5594]).

[0099]

AID의 과다발현이 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서 보고된 바 있다(문헌[Hancer et al. Leuk Lymphoma. 2011 Jan; 52(1):79-84]; [Heintel et al., Leukemia. 2004 Apr; 18(4):756-62]). 또한, AID 발현은 골수성 백혈병(myeloid leukemia)에서의 치료 내성 및 모세포 발증 B 계통 백혈병(blast crisis B lineage leukemia)과 상관관계가 있는 것으로, 그리고 만성 B 림프구성 백혈병에서의 전반적으로 불량한 예후와 관련된 것으로 밝혀져 있다(문헌[Mao et al., Br J Dermatol 2001, 145:117-122]; [Chaudhuri et al., Nature 2004, 430:992-8]). 다양한 암으로부터의 종양 세포에서의 AID의 추가의 발현이 보고된 바 있으며, 이는 하기 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다: 폐암, 유방암, 위암, 결장암, 장관암, 간암 및 담낭암(문헌[Greeve et al., Blood 2003, 101, 3574-3580]; [Feldhahn et al., J Exp Med 2007, 204, 1157-1166]; [Kotani et al., PNAS USA 2007, 104, 1616-1620]; [Engels et al., 2008, Appl Immunohistochem Mol Morphol 16, 521-529]; [Klemm et al., 2009, Cancer Cell 6, 232-245]; [alacios et al., 2010, Blood 115(22), 4488-4496]; [Leuenerberger et al., 2009, Mod Pathol 32, 177-186]; [Gruber et al., 2010, Cancer Res 70, 7411-7420]); 염증성 암(문헌[Marusawa 2008, Int J Biochem Cell Biol. 40, 399-402]); 여포성 림프종(문헌[Hardianti et al., 2004, Leukemia 18, 826-831]; [Shikata et al., 2012, Cancer Sci. 103(3):415-21]); 갑상선암(문헌[Qiu et al. 2012, Mod Pathol 25(1), 36-45]); 유방암(문헌[Borchert et al. 2011, BMC Cancer 11:347]; [Marusawa, et al., 2011, Adv Immunol 111:109-41]; [Zhang et al. 2012, Hum Pathol 43(3):423-34]; [Komori et al., 2008, Hepatology 47(3):888-896]; [Hockley 2010, Leukemia 24(5):1084-6]); 성체 T-세포 백혈병(문헌[Nakamura et al., 2011, Br J Dermatol. 165(2):437-9]). 전술한 단락 내의 모든 참고문헌은 본 명세서에 그

전문이 참고로 포함된다.

- [0100] 상승된 수준의 AID가 관결염(문헌[Xu et al. Scand. J. Immunol. 2009, 296, 2033-6])에서, 그리고 MRL/Fas(lpr/lpr) 마우스 루푸스 모델(문헌[White et al. 2011, Autoimmunity 44(8), 585-98])에서 보고된 바 있다. 전술한 단락 내의 모든 참고문헌은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.
- [0101] DSB 수복이 억제될 경우, AID에 의해 발생하는 DSB의 정도가 이전에 의심되었던 것보다 훨씬 더 높고 게놈성 손상의 정도가 너무 심각해서 세포사로 이어진다는 것이 본 명세서에 입증되어 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 기술의 일 실시 형태에는 치료 방법이 제공되어 있으며, 본 방법은 (a) 상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준의 AID란, AID의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 AID의 수준보다 더 높은 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID를 발현하는 세포는 B 세포이다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID를 발현하는 B 세포는 암성 B 세포 또는 자가면역 질환과 관련된 B 세포이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 대상체일 수 있다.
- [0102] 본 명세서에 제공된 방법은 이분쇄 절단 수복을 억제함으로써 암 및/또는 자가면역 장애를 치료한다. 이러한 억제는 AID를 발현하는 세포에 치명적인 것으로 입증되는데, 그 이유는 AID가 폭넓은 게놈성 절단을 발생시키고, 이분쇄 절단 수복의 억제제에 의한 치료가 세포 그 자체에 의해 발생되고 있는 이들 병변의 수복을 방해하기 때문이다. 이는 대상체에서 세포사로 이어지는데, 이때 이러한 세포사는 AID를 발현하는 세포, 예를 들어 암성 B 세포 및/또는 자가면역 세포에 특이적이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 일 실시 형태에는 건강한 조직에서의 의도하지 않은 부작용을 줄이면서 특정 병든 세포의 자기-파괴를 선택적으로 유도하는 치료 패러다임이 제공되어 있다.
- [0103] RAD51-매개 체 교환 수복은 상동적 재조합의 구성요소이며, 이는 조사, 가교결합성 약물에 의해 발생되거나 AID와 같은 효소의 활성의 결과로서 발생하는 DNA 이분쇄 절단(DSB)을 수복하는 데 사용된다(문헌[Klein2008, DNA Repair, 7:686-93]).
- [0104] RAD51(NCBI 유전자 번호: 5888)은 ATP-의존성 DNA 결합 활성을 갖는 진핵생물의 재조합효소이며, 포유류에서 감수분열성 재조합 및 DNA 수복에서 역할을 한다. RAD51은 DSB의 3'-꼬리(tailed) 일본쇄에 결합하고, 상동적 서열과의 대합(pairing)을 촉진시킨다. 추가의 단계는 체 침입 및 수복을 포함한다(문헌[San Filippo et al., Annual Review of Biochemistry 2008, 77:229-257] 참조). 추가로, RAD51은 항체 성숙 동안 클래스 스위치 재조합에서 기능을 갖는 것으로 밝혀져 있다(문헌[Li et al., PNAS 1996, 93:10222-7]). 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 RAD51의 발현 또는 활성을 억제한다.
- [0105] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 하기를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 단백질 및/또는 전사물 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 억제한다: Rad51AP1 (NCBI 유전자 번호: 10635; 예: 서열 번호: 007 (mRNA) 및 서열 번호: 114 (단백질)); Rad51B (NCBI 유전자 번호: 5890; 예: 서열 번호: 008 (mRNA) 및 서열 번호: 115 (단백질)); Rad51C (NCBI 유전자 번호: 5889 예: 서열 번호: 0163 (mRNA; NM_058216) 및 서열 번호: 0164 (단백질; NP_478123) 또는 서열 번호: 0165 (mRNA; NM_002876) 및 서열 번호: 0166 (단백질; NP_002867); Rad51D (NCBI 유전자 번호: 5892; 예: 서열 번호: 009 (mRNA) 및 서열 번호: 116 (단백질)); XRCC2 (NCBI 유전자 번호: 7516; 예: 서열 번호: 010 (mRNA) 및 서열 번호: 117 (단백질)); XRCC3 (NCBI 유전자 번호: 7517; 예: 서열 번호: 011 (mRNA) 및 서열 번호: 118 (단백질)); RAD54 (NCBI 유전자 번호: 546; 예: 서열 번호: 012 (mRNA) 및 서열 번호: 119 (단백질)); RAD52 (NCBI 유전자 번호: 5893; 예: 서열 번호: 013 (mRNA) 및 서열 번호: 120 (단백질)); BRCA1 (NCBI 유전자 번호: 672; 예: 서열 번호: 014 (mRNA) 및 서열 번호: 121 (단백질)); BRCA2 (NCBI 유전자 번호: 675; 예: 서열 번호: 015 (mRNA) 및 서열 번호: 122 (단백질)); ATM (NCBI 유전자 번호: 472; 예: 서열 번호: 016 (mRNA) 및 서열 번호: 123 (단백질)); ATR (NCBI 유전자 번호: 545; 예: 서열 번호: 017 (mRNA) 및 서열 번호: 124 (단백질)); MRE11 (NCBI 유전자 번호: 4361; 예: 서열 번호: 018 (mRNA) 및 서열 번호: 125 (단백질)); RAD50 (NCBI 유전자 번호: 10111; 예: 서열 번호: 019 (mRNA) 및 서열 번호: 126 (단백질)); NBS1 (NCBI 유전자 번호: 4683; 예: 서열 번호: 020 (mRNA) 및 서열 번호: 127 (단백질)); WRN (NCBI 유전자 번호: 7486; 예: 서열 번호: 021 (mRNA) 및 서열 번호: 128 (단백질)); BLM (NCBI 유전자 번호: 641; 예: 서열 번호: 022 (mRNA) 및 서열 번호: 129)); RECQ4 (NCBI 유전자 번호: 9401; 예: 서열 번호: 023 (mRNA) 및 서열 번호: 130 (단백질)); LIG4 (DNA 리가제 4; NCBI 유전자 번호: 3981; 예: 서열 번호: 024 (mRNA) 및 서열 번호: 131 (단백질)); XRCC4 (NCBI 유전자 번호: 7518; 예: 서열 번호: 025 (mRNA) 및 서열 번호: 132 (단백질)); PRKDC (DNA-PKcs7; XRCC7; NCBI 유전자 번호: 5591; 예: 서열 번호: 026 (mRNA) 및 서열

번호: 133 (단백질)); DCLRE1C (NCBI 유전자 번호: 64421; 예: 서열 번호: 027 (mRNA) 및 서열 번호: 134 (단백질)); XRCC6 (Ku70; NCBI 유전자 번호: 2547; 예: 서열 번호: 028 (mRNA) 및 서열 번호: 135 (단백질)); XRCC5 (Ku80; NCBI 유전자 번호: 7520; 예: 서열 번호: 029 (mRNA) 및 서열 번호: 136 (단백질)) 및/또는 XLF (NHEJ1; XRCC4-유사 인자; NCBI 유전자 번호: 79840; 예: 서열 번호: 030 (mRNA) 및 서열 번호: 137 (단백질)).

[0106] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자에 의해 암호화된 하나 이상의 단백질 및/또는 전사물의 발현 또는 활성을 억제한다: Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; 및 XLF.

[0107] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자에 의해 암호화된 하나 이상의 단백질 및/또는 전사물의 발현 또는 활성을 억제한다: Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4; 및 PRKDC.

[0108] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 하기를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 단백질 및/또는 전사물 중 하나 이상에 결합한다: Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; 및/또는 Rad51D.

[0109] 일부 실시 형태에서, 이분쇄 절단 수복의 억제제는 Rad51 패밀리 구성원(예: Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3)의 발현 또는 활성을 억제할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이분쇄 절단 수복의 억제제는 비상동적 말단 결합(NHEJ) 단백질 구성원(예: LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; XLF)을 억제할 수 있다.

[0110] 효모에서, Rad52는 Rad51의 ssDNA에 대한 결합을 매개하는 것으로 밝혀져 있다. BRCA2 또한 재조합 매개체로서의 기능, 즉 RAD51의 ssDNA에 대한 결합의 촉진 기능 및 경우에 따라서는 RAD51의 핵에 대한 전좌의 매개 기능을 하는 것으로 나타난다. RAD51B, Rad51C, RAD51D, XRCC2 및 XRCC3은 RAD51의 파탈로그이며, 이들 모두는 DSBR 경로의 HR에서 기능하고 있다(문헌[Yokoyama et al., J Biol Chem. 2003, 278(4):2767-72]; [Thacker, Trends Genet. 1999, 15:166-168]; [Schild D, et al., J. Biol. Chem. 2000, 275:16443-16449]). Rad51AP1은 분지된 DNA 분자에 대한 결합을 촉진시키는 RAD51 관련 단백질이다(문헌[Modesti et al., Mol Cell 2007, 28:468-481]; [Dunlop et al., 2012, J Biol Chem 6, 287, 12343-7]). RAD54는 dsDNA-의존성 ATPase 활성을 갖는 단백질이며, 이 활성은 RAD51의 존재에 의해 향상된다. 효모에서, Rad54는 DNA 상동성에 대한 탐색, 염색질의 재구성(remodeling), 침입 복합체의 형성, 및 dsDNA로부터의 Rad51의 최종적인 제거를 촉진시킨다. 인간에서, 그것은 DNA 수복 및 재조합에서의 핵심 중간체인 홀리데이 접합(Holliday junction)의 분지 이동에서 기능하는 것으로 밝혀져 있다(문헌[San Filippo et al., Annual Review of Biochemistry 2008, 77:229-257]; [Mazina et al., 2012, J Biol Chem 6, 287(15):11820-32]). BRCA1은 DSB의 RAD51-매개 수복을 촉진시키고 교차형(crossover type) 수복을 억제한다(문헌[Cousineau et al., Cancer Res 2005 65:11384-91]). ATM 및 ATR은 단백질 키나제이다. ATM은 DSB가 검출될 때 표적을 인산화하고, 세포 주기를 정지한다. MRE11, RAD50 및 NBS1은 DSB에 ATM을 돕는 MRN 복합체를 형성한다. 대조적으로, ATR은 ssDNA에 의해 활성화된다. WRN, BLM, 및 RECQ4는 RECQ 헬리카제 패밀리의 구성원이다. WRN은 헬리카제 및 엑소뉴클레아제이며, 이는 HR 동안 형성된 홀리데이 접합을 풀며, 이에 의해 부적절한 재조합을 감소시키는 것으로 여겨진다(문헌[Yang et al., J Biol Chem 2002, 277, 31980-7]). BLM 및 RECQ4는 둘 모두 헬리카제이며, 이는 RAD51과의 상호작용에 의해 활성화된다(문헌[Brosh et al., 2000, J Biol Chem, 275:23500-8]; [Rossi et al., 2010, DNA Repair 9:796-804]).

[0111] XRCC2는 포유류의 상동적-재조합 인자의 RAD51 패밀리의 핵심 구성원이며(문헌[Thacker, Biochimie 1999, 81:77-85]; [Braybrooke et al., J Biol Chem 2000, 275:29110-6]; [Deans et al., EMBO J 2000, 19:6675-6685]), 그의 DSB 수복 기능에 대해 알려져 있다(문헌[Johnson et al., Nature 1999, 401:397-9]). 인간 계통에서, XRCC2는 다양한 암에서 빈번하게 재배열되는 영역인 염색체 7의 시토펠드(cytoband) q36 (7q36) 상에 위치된다(문헌[Dohner et al., Blood 1998, 92:4031-5]; [Simmons et al., Leukemia 2002, 16:2408-2416]; [Mao et al., Br J Dermatol 2001, 145:117-122]). XRCC2-결핍 세포는 증식 결함, 이온화 방사선 및 다른 DNA-손상제에 대한 과다감수성, 및 자발적 염색체 불안정성을 보여준다(문헌[Deans et al., EMBO J 2000, 19:6675-6685]; [Liu et al., J Biomed Biotechnol 2002, 2:106-113]; [Deans et al., Cancer Res 2003, 63:8181-7]). XRCC2는 초기에 발생하는 B 세포에서 성공적인 증식 및 계통 완전성에 필요하다(문헌[Caddle, et al., 2008, Mol. Cell. Biol. 28, 2295-2303]). Xrcc2의 동형접합성 결실을 갖는 마우스는 임신 중기(mid-gestation) 동

안 사망하는데, 이는 폭넓은 세포 아포토시스와 관련된다(문헌[Deans et al., EMBO J 2000, 19:6675-6685]; [Orii et al., PNAS 2006, 103:10017-10022]; [Adam et al., DNA Repair(Amst.) 2007, 6:224-234]). 본 명세서 및 문헌[Hasham et al. (Nature Immunology, 2010, 11 (9), 820-826)]에 기재된 바와 같이, 본 발명자들은 XRCC2-결함 성숙 B 세포에서의 AID 발현이 폭넓은 고도로 세포독성인 DSB로 이어진다는 것을 알아내었다.

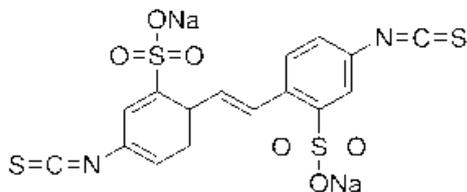
[0112] XRCC3은, 상동적 재조합에 참여하여 염색체 안정성을 유지하고 DNA 손상을 수복하는 RecA/Rad51-관련 단백질 패밀리 구성원이다. XRCC4는 DNA 이분체 절단 수복 유전자이며, 게놈 안정성에 중요하다. 이는 DNA 리가제 IV와 상호작용하는 것으로 알려져 있다.

[0113] **DSB 수복 억제제**

[0114] 특정 실시 형태에서, 예를 들어 RAD51-매개 체 교환 수복의 억제제인 DSB 수복 억제제는 스틸벤 유도체일 수 있다. 스틸벤 유도체에는 스틸벤, 트랜스-스틸벤 유도체, 시스-스틸벤 유도체, 시스-스틸벤 옥사이드, 트랜스-스틸벤 옥사이드, 4,4'-비스(2-벤조사졸릴)스틸벤, 4-니트로-4'-(옥타데실아미노)스틸벤, α, β-비스(페닐아조)스틸벤, 메소-1,2-디브로모-1,2-디페닐에탄, (Z)-1,2-디페닐-1,2-에틸렌디보론산 비스(피나콜) 에스테르, 2,4-디니트로-3',4'-(메틸렌디옥시)-스틸벤, 폴리메톡시스틸벤, 디하이드로스틸벤, 콤프레타스타틴, 콤프레타스타틴 A-4,3,5,4'-트리메톡시-트랜스-스틸벤, 3,4,5,4'-테트라메톡시스틸벤, 레스베라트롤, 디에틸스틸보에스트롤, 2,4,6-트리하이드로페난트렌-2-O-글루코사이드, 레스베라트롤-2-C-글루코사이드, 시스-ε-비니페린 디글루코사이드, 트랜스-ε-비니페린 디글루코사이드, 팔리돌 글루코사이드, 팔리돌 디글루코사이드, 시스-3,4',5-트리메톡시-3'-아미노스틸벤, 시스-3,4',5-트리메톡시-3'-하이드록시스틸벤, 콜히친, 콤프레타스타틴 A4-포스페이트, 데속시라폰티제닌(desoxyrhapontigenin), 디메틸아미노니트로스틸벤, 라폰티제닌, 피세아타놀, 4-하이드록시스틸벤, 4,4'-디하이드록시스틸벤, 3,5-디하이드록시스틸벤, 트리메틸레스베라트롤, 실바미딘, 디에틸스틸베스트롤, 파르테노신, 팔리돌, 퀴드란굴라린 A, 퀴드란굴라린 B, 퀴드란굴라린 C, ZD6126이 포함될 수 있지만 이로 한정되는 것은 아니다. 스틸벤 유도체의 비제한적인 예에는 미국 특허 제4,723,034호, 제4,326,055호, 제4,723,028호, 제4,892,949호, 제6,562,834호, 제5,589,506호, 제7,655,696호, 제4,996,237호, 제5,561,122호, 제5,525,632호, 제5,430,062호, 제5,731,353호, 제7,781,580호, 미국 특허 출원 공개 US2004/0147788호, US2008/071364호, 일본 특허 출원 공개(Kokai) JP-A-7-225558호, JP-A-8-301831호 및 JP-A-10-81673호, 문헌 [Roberti et al., J. Med. Chem 2003 46:3546-54]; [Baderschneider and Winterhalter J of Agricultural and Food Chem 2000 48:2681-6]; [Hillis and Ishikura, Journal of Chromatography A 1968 32:323-336]; [Kim et al., J Med Chem 2002 45:160-4]; [Young et al., J Am Chem Soc 1972 94:3976-81]; [Iliya et al., Phytochemistry 2003 62:601-6]; [Aguamah et al., Phytochemistry 1981 20:1381-3]; 및 [Kim et al., J Biol Chem 2002 277:16340-4]에 개시된 구조가 포함되며, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 공지된 화합물뿐만 아니라 미래에 발견될 스틸벤 화합물도 그러한 새롭게 발견된 화합물이 스틸벤 유도체로 분류된다면, 본 명세서에 기재된 기술에서의 스틸벤 유도체에 포함된다. 본 명세서에 기재된 기술의 스틸벤 유도체는 또한 대상체 체내에서 스틸벤 유도체로 전환될 수 있는 바이오전구체 또는 화합물을 포함한다. 스틸벤 유도체(이는 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물 및 용매화물의 형태일 수 있음)의 제조업체, 및 스틸벤 유도체, 그의 불활성인 약제학적으로 허용되는 담체(들) 및/또는 희석제(들)를 포함하는 약제학적 조성물의 제조업체는 미국 특허 제5,525,632호 및 상기에 열거된 간행물에 개시되어 있다. 특정 스틸벤 유도체는 또한 구매가능한데, 예를 들어 시스-스틸벤 (#S2259 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 트랜스-스틸벤 (#S6382 시그마-알드리치, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 레스베라트롤 (#R5010 시그마-알드리치, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 또는 4,4'다이소티오시아노스틸벤-2,2'-디설피온산 (#D3514 시그마-알드리치, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)이 있다.

[0115] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 RAD51-매개 체 교환 수복의 억제제인 4,4'다이소티오시아노스틸벤-2,2'-디설피온산 (DIDS; 화학식 XXVI)일 수 있다.

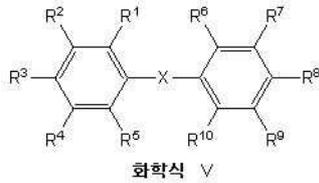
[0116] [화학식 XXVI]



[0117]

[0118] 일부 실시 형태에서는, 화학식 V의 스틸벤 또는 그의 유도체가 본 명세서에 기재된다:

[0119] [화학식 V]



[0120]

[0121] R¹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R¹은 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R¹은 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

[0122] R²는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R²는 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R²는 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

[0123] R³은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R³은 수소, 헤테로사이클릴, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHSO₂R²¹, N(R²²)₂, NHC(O)N(R²²)₂, NHC(S)N(R²²)₂, 또는 NHSO₂N(R²²)₂이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R³은 수소, OH, OCH₃, N=C=S, NH₂, NHCH₃, NO₂, NH-옥타데칸, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH(CH₃)₂, NHC(O)CH₂OCH₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂-사이클로프로판, NHSO₂CH(CH₃)₂, NHSO₂N(CH₃)₂, NHC(S)NHCH₃, NHC(S)NHCH(CH₃)₂, NHC(S)NH-사이클로프로판, NHC(O)NHCH₃, NHC(O)NHCH(CH₃)₂, 벤족사졸릴, 또는 NHC(O)NH-사이클로프로판이다.

[0124] R⁴는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치

환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R⁴는 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R⁴는 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

[0125]

R⁵는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R⁵는 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R⁵는 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

[0126]

R⁶은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R⁶은 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R⁶은 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

[0127]

R⁷은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R⁷은 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R⁷은 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

[0128]

R⁸은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R⁸은 수소, 헤테로사이클릴, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHSO₂R²¹, N(R²²)₂, NHC(O)N(R²²)₂, NHC(S)N(R²²)₂, 또는 NHSO₂N(R²²)₂이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R⁸은 수소,

OH, OCH₃, N=C=S, NH₂, NHCH₃, NO₂, NH-옥타데칸, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH(CH₃)₂, NHC(O)CH₂OCH₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂-사이클로프로판, NHSO₂CH(CH₃)₂, NHSO₂N(CH₃)₂, NHC(S)NHCH₃, NHC(S)NHCH(CH₃)₂, NHC(S)NH-사이클로프로판, NHC(O)NHCH₃, NHC(O)NHCH(CH₃)₂, 벤족사졸릴, 또는 NHC(O)NH-사이클로프로판이다.

[0129]

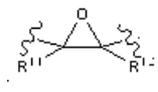
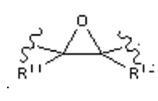
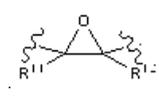
R⁹는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R⁹는 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R⁹는 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

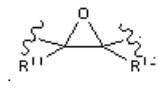
[0130]

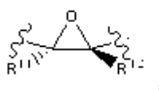
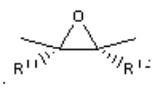
R¹⁰은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R¹⁰은 수소, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, OP(O)(OH)₂, 또는 SO₃R²¹이며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R¹⁰은 수소, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, OP(O)(OH)₂, SO₃H, 또는 SO₃Na이다.

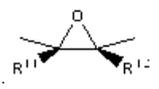
[0131]

X는 C(R²¹)₂, -C(O)N(R²²)-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -SO₂- -CH(R¹¹)CH(R¹²)-, -C(R¹¹)=C(R¹²)-, 및

 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 X는 -C(R¹¹)=C(R¹²)- 또는  이다. X가 -C(R¹¹)=C(R¹²)- 또는  일 경우, 치환체 R¹¹ 및 R¹²는 시스- 또는 트랜스-

-형태 중 어느 하나로 존재할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 추가로, X가  일 경우, R¹¹ 및

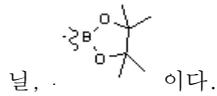
R¹²가 부착된 탄소는 독립적으로 R 또는 S 배치를 가질 수 있다. 따라서, X는  , 

또는  일 수 있다.

[0132]

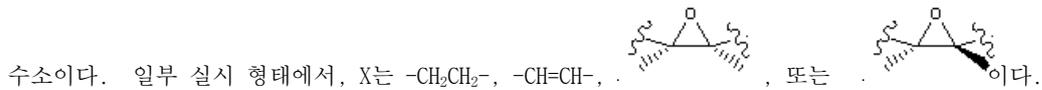
R¹¹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, NC(O)R²¹, NC(O)OR²¹, NC(S)R²¹, NC(S)N(R²²)₂, NSO₂R²¹, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R¹¹은 수소, C₁-C₁₀ 알킬, 할로젠,

OR²¹, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴이다. 일부 실시 형태에서, R¹¹은 수소, 메틸, 에틸, OH, OCH₃, Br, N₂-페



[0133] R¹²는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂ NC(O)R²¹, NC(O)OR²¹, NC(S)R²¹, NC(S)N(R²²)₂, NSO₂R²¹, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R¹²는 수소이다.

[0134] 추가로, R¹¹ 및 R¹²는 둘 모두 동일하거나 둘 모두 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, R¹¹ 및 R¹²는 둘 모두



[0135] 각각의 R²¹은 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직하게는, R²¹은 수소 또는 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, R²¹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, t-부틸, 사이클로프로필, 또는 CH₂OCH₃일 수 있다.

[0136] 각각의 R²²는 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직하게는, R²²는 수소 또는 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, R²²는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, t-부틸, 또는 사이클로프로필일 수 있다.

[0137] R³ 및 R⁸은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, R³ 및 R⁸은 수소, 헤테로사이클릴, OR²¹, NO₂, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHSO₂R²¹, N(R²²)₂, NHC(O)N(R²²)₂, NHC(S)N(R²²)₂, 및 NHSO₂N(R²²)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R²¹은 H 또는 C₁-C₄알킬일 수 있고, R²²는 H 또는 C₁-C₁₀ 알킬일 수 있다. 예를 들어, R³ 및 R⁸은 수소, OH, OCH₃, N=C=S, NH₂, NHCH₃, NO₂, NH-옥타데칸, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH(CH₃)₂, NHC(O)CH₂OCH₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂-사이클로프로판, NHSO₂CH(CH₃)₂, NHSO₂N(CH₃)₂, NHC(S)NHCH₃, NHC(S)NHCH(CH₃)₂, NHC(S)NH-사이클로프로판, NHC(O)NHCH₃, NHC(O)NHCH(CH₃)₂, 벤족사졸릴, 또는 NHC(O)NH-사이클로프로판으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0138] 일부 실시 형태에서, R³ 및 R⁸ 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R³ 및 R⁸ 둘 모두는 수소가 아니다.

[0139] 일부 실시 형태에서, R³ 및 R⁸은 상이하며, 수소, OH, OCH₃, N=C=S, NH₂, NHCH₃, NO₂, NH-옥타데칸, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH(CH₃)₂, NHC(O)CH₂OCH₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂-사이클로프로판, NHSO₂CH(CH₃)₂, NHSO₂N(CH₃)₂, NHC(S)NHCH₃,

NHC(S)NHCH(CH₃)₂, NHC(S)NH-사이클로프로판, NHC(O)NHCH₃, NHC(O)NHCH(CH₃)₂, 벤족사졸릴, 또는 NHC(O)NH-사이클로프로판으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NH₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHCH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 N(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH₂OCH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-NHCH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-N(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 H일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHCH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 N(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH₂OCH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-NHCH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-N(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NH₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 N(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)CH₂OCH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHCH₃일 수 있고 다른 하나는

N(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-N(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-N(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NHCH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHSO₂-NH-사이클로프로판일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(S)NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(S)NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(S)NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(S)NHCH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(S)NH-CH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있거나, R³ 및 R⁸ 중 하나는 NHC(O)NH-CH₃일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-CH(CH₃)₂일 수 있고 다른 하나는 NHC(O)NH-사이클로프로판일 수 있다.

[0140] 일부 실시 형태에서, R³ 및 R⁸은 둘 모두 N=C=S, NH₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH(CH₃)₂, NHC(O)CH₂OCH₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂-사이클로프로판, NHSO₂CH(CH₃)₂, NHSO₂N(CH₃)₂, NHC(S)NHCH₃, NHC(S)NHCH(CH₃)₂, NHC(S)NH-사이클로프로판, NHC(O)NHCH₃, NHC(O)NHCH(CH₃)₂, 또는 NHC(O)NH-사이클로프로판이다.

[0141] 일부 실시 형태에서, R¹ 및 R⁶ 중 적어도 하나(예를 들어, 하나 또는 둘 모두)는 SO₃R²¹이다. 예를 들어, R¹ 및 R⁶ 중 적어도 하나(예를 들어, 하나 또는 둘 모두)는 SO₃H 또는 그의 염이다.

[0142] 일부 실시 형태에서, R¹ 및 R⁶ 중 적어도 하나(예를 들어, 하나 또는 둘 모두)는 SO₃R²¹일 수 있고, R³ 및 R⁸은

수소, 헤테로사이클릴, OR^{21} , NO_2 , $N(R^{22})_2$, $N=C=S$, $NHC(O)R^{21}$, $NHSO_2R^{21}$, $N(R^{22})_2$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NHC(S)N(R^{22})_2$, 및 $NHSO_2N(R^{22})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있으며, 여기서 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이다. 예를 들어, R^1 및 R^6 중 적어도 하나(예를 들어, 하나 또는 둘 모두)는 SO_3H 일 수 있고, R^3 및 R^8 은 수소, OH, OCH_3 , $N=C=S$, NH_2 , $NHCH_3$, NO_2 , NH-옥타데칸, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CH(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_2OCH_3$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2$ -사이클로프로판, $NHSO_2CH(CH_3)_2$, $NHSO_2N(CH_3)_2$, $NHC(S)NHCH_3$, $NHC(S)NHCH(CH_3)_2$, $NHC(S)NH$ -사이클로프로판, $NHC(O)NHCH_3$, $NHC(O)NHCH(CH_3)_2$, 벤젠사졸릴, 또는 $NHC(O)NH$ -사이클로프로판으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0143]

일부 실시 형태에서, R^1 및 R^6 중 적어도 하나(예를 들어, 하나 또는 둘 모두)는 SO_3R^{21} 일 수 있고, R^3 및 R^8 은 둘 모두 동일하며 수소, $N=C=S$, $NHC(O)R^{21}$, $NHSO_2R^{21}$, $N(R^{22})_2$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NHC(S)N(R^{22})_2$, 및 $NHSO_2N(R^{22})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, R^1 및 R^6 중 적어도 하나(예를 들어, 하나 또는 둘 모두)는 SO_3H 일 수 있고, R^3 및 R^8 은 동일하며 수소, $N=C=S$, NH_2 , $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CH(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_2OCH_3$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2$ -사이클로프로판, $NHSO_2CH(CH_3)_2$, $NHSO_2N(CH_3)_2$, $NHC(S)NHCH_3$, $NHC(S)NHCH(CH_3)_2$, $NHC(S)NH$ -사이클로프로판, $NHC(O)NHCH_3$, $NHC(O)NHCH(CH_3)_2$, 및 $NHC(O)NH$ -사이클로프로판으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0144]

일부 실시 형태에서, R^1 내지 R^{10} 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개는 OH 또는 OCH_3 이다.

[0145]

화학식 V의 화합물은 그의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성체 혼합물, 및 거울상 이성체를 포함한다. 본 명세서에 기재된 기술의 화합물은 또한 화학식 V의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 화학식 V의 화합물은 라세미 혼합물로서 또는 실질적으로 순수한 입체이성체 또는 거울상 이성체로서 존재할 수 있다.

[0146]

스틸벤의 제조 방법은 당업계에서 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 제7,321,050호; 제6,022,998호; 제6,177,220호; 제5,068,300호; 제3,387,050호; 제5,563,298호; 제7,820,848호; 제8,101,804호; 제6,218,108호; 및 제7,714,161호; 미국 특허 출원 공개 제2007/0276172호 및 제2004/0143023호; 문헌[Likhtenstein, Gertz I. "Stilbenes Synthesis and Applications" in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 2000, John Wiley & Sons, Inc.]; [Likhtenshtein, G. "Stilbenes Preparation and Analysis" in "Applications in Chemistry, Life Sciences and Materials Science" 2010, Wiley-VCH]에 기재되어 있으며, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 스틸벤 및 스틸벤 유도체의 합성은 또한 상업 서비스로서 이용가능하다(예: 메르카켄(Mercachem, 네덜란드 네이메헨 소재); 프로테로스(Proteros, 독일 마틴즈리트 소재); AMRI(미국 뉴욕주 알바니 소재); WuXi Aptec(중국 상하이 소재); 및 리치맨 케미칼 인크.(Richman Chemical Inc., 미국 펜실베이니아주 귀네드 소재). 일부 실시 형태에서, 스틸벤은 아마이드 및 설펜아미드 유도체로 추가로 작용화될 수 있다.

[0147]

일부 예시적인 화학식 V의 화합물은 (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디아세트아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메틸프로판아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메톡시아세트아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디메탄설펜아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디사이클로프로판설펜아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설펜아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(디메틸아미노-설펜아미드); (E)-N-(4-(4-아미노스티릴)페닐)프로판-2-설펜아미드; (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-메틸티오우레아); (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-이소프로필티오우레아); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)이소부티르아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-2-메톡시아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)메탄설펜아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설펜아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설펜아미드; N'-(4-{(E)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-1-에테닐}페닐)-N, N-디메틸설펜아미드; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-메틸티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-이소프로필티오우레아; (E)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스

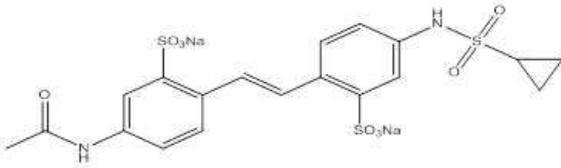
네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-이소부티르아미도-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(메틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(메틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설포모일)아미노)-2-(4-(3-에틸우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설포모일)아미노)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(2-메톡시아세트아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-메틸티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-메틸티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-에틸우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-이소프로필벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N,N-디메틸벤즈아미드); (E)-(에탄-1,2-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(모르폴리노메타논); 및 (E)-5-(4-하이드록시스티릴)벤젠-1,3디올(3,5,4'-트리하이드록시-트랜스-스틸벤)이다.

[0148]

일부 실시 형태에서, 스틸벤 유도체는 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 VI, 본 명세서에서 BB5-4로도 지칭됨); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설포아미드 (화학식 VII, 본 명세서에서 BB2-5로도 지칭됨); (E)-N,N'-(에탄-1,2-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설포아미드) (화학식 VIII, 본 명세서에서 BB1-6으로도 지칭됨); (E)-N,N'-(에탄-1,2-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(디메틸아미노-설포아미드) (화학식 IX, 본 명세서에서 BB1-7로도 지칭됨); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설포아미드 (화학식 X, 본 명세서에서 BB2-6으로도 지칭됨); (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XI, 본 명세서에서 BB5-39로도 지칭됨); 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트) (화학식 XII, 본 명세서에서 BB4B-2로도 지칭됨); (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XIII, 본 명세서에서 BB5-47로도 지칭됨); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드) (화학식 XIV, 본 명세서에서 BB8-1로도 지칭됨); (E)-5-아세트아미도-2-(4-((N,N-디메틸설포모일)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-((N,N-디메틸설포모일)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXIII, 본 명세서에서 BB5-6으로도 지칭됨); 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXVII); 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXVIII); 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설포모일)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXIX); 및 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXX)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0149]

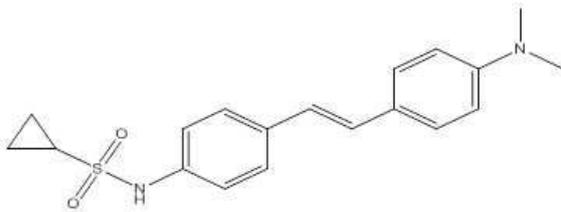
[화학식 VI]



[0150]

[0151]

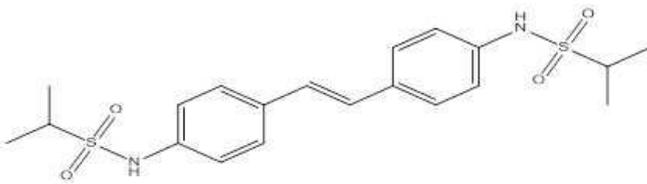
[화학식 VII]



[0152]

[0153]

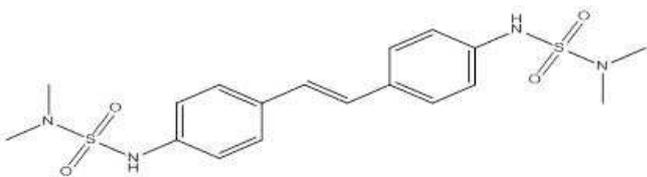
[화학식 VIII]



[0154]

[0155]

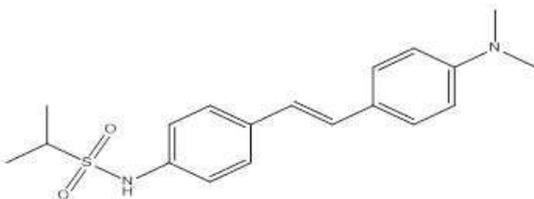
[화학식 IX]



[0156]

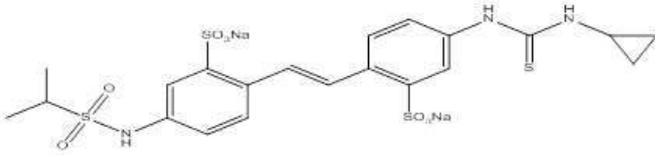
[0157]

[화학식 X]



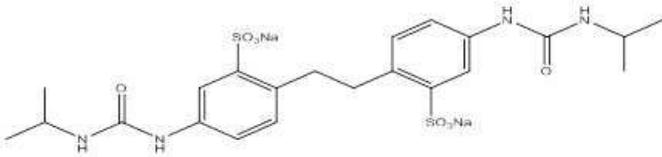
[0158]

[0159] [화학식 XI]



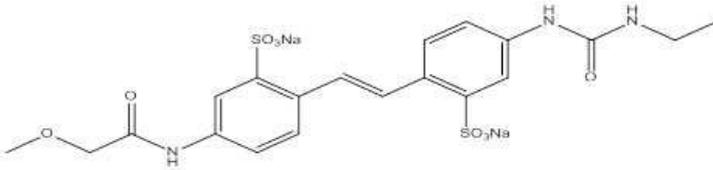
[0160]

[0161] [화학식 XII]



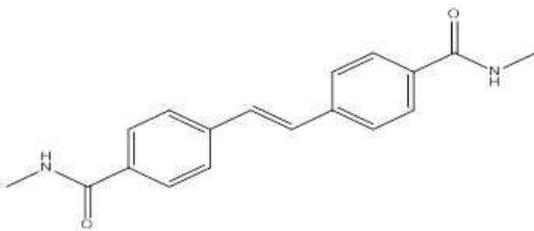
[0162]

[0163] [화학식 XIII]



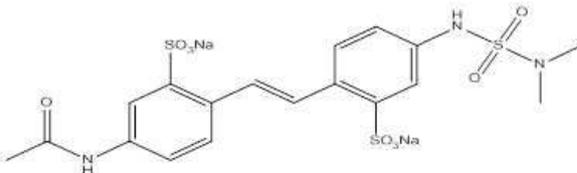
[0164]

[0165] [화학식 XIV]



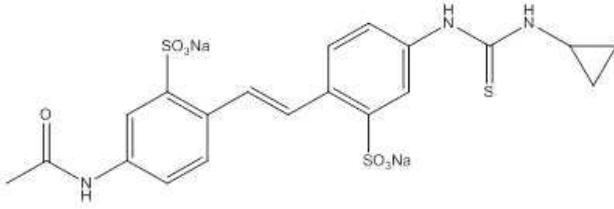
[0166]

[0167] [화학식 XXIII]



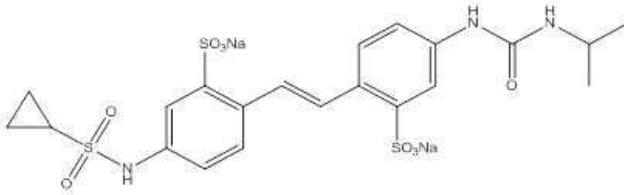
[0168]

[0169] [화학식 XXVII]



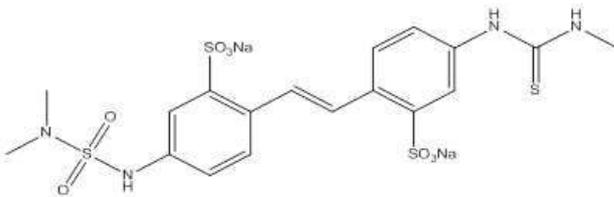
[0170]

[0171] [화학식 XXVIII]



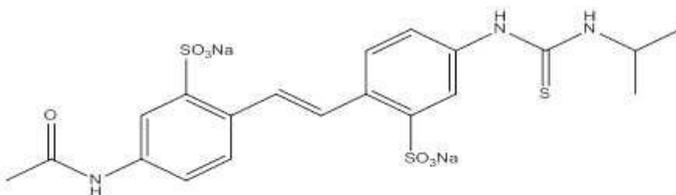
[0172]

[0173] [화학식 XXIX]



[0174]

[0175] [화학식 XXX]

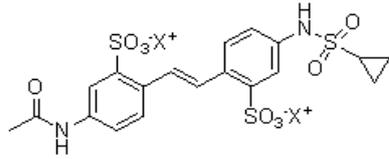


[0176]

[0177] 특정 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 VI); 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXVII); 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXIX); 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설폰아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트 (화학식 XXVIII); 및 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트 (화학식 XII, 본 명세서에서 BB4B-2로도 지칭됨)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0178] 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 화학식 XXIV의 구조를 가질 수 있다:

[0179] [화학식 XXIV]

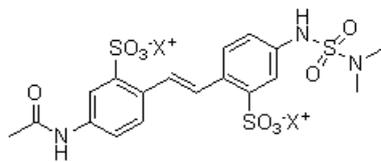


[0180]

[0181] 상기 화학식 XXIV에서, X는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 양이온일 수 있다. 비제한적인 예로서, X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연일 수 있다.

[0182] 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 (E)-5-아세트아미도-2-(4-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-설포네이트스티릴)벤젠설포네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 화학식 XXV의 구조를 가질 수 있다:

[0183] [화학식 XXV]

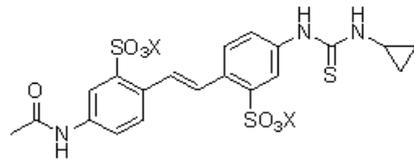


[0184]

[0185] 상기 화학식 XXV에서, X는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 양이온일 수 있다. 비제한적인 예로서, X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연일 수 있다.

[0186] 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이트스티릴)벤젠설포네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 화학식 XXXI의 구조를 가질 수 있다:

[0187] [화학식 XXXI]

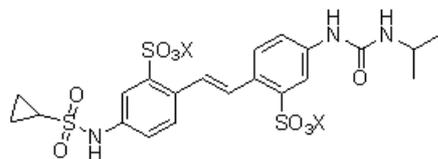


[0188]

[0189] 상기 화학식 XXXI 에서, X는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 양이온일 수 있다. 비제한적인 예로서, X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연일 수 있다.

[0190] 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 (E)-5-(사이클로프로판설포나미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이트스티릴)벤젠설포네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 화학식 XXXII의 구조를 가질 수 있다:

[0191] [화학식 XXXII]

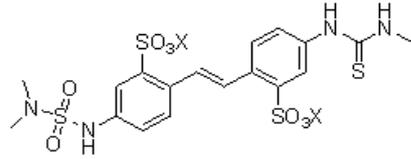


[0192]

[0193] 상기 화학식 XXXII에서, X는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 양이온일 수 있다. 비제한적인 예로서, X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연일 수 있다.

[0194] 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 (E)-5-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이트스티릴)벤젠설포네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 화학식 XXXIII의 구조를 가질 수 있다:

[0195] [화학식 XXXIII]

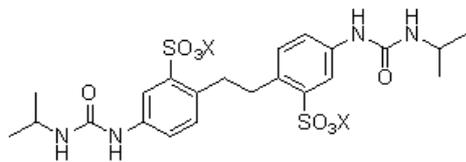


[0196]

[0197] 상기 화학식 XXXIII에서, X는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 양이온일 수 있다. 비제한적인 예로서, X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연일 수 있다.

[0198] 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 화학식 XXXIV의 구조를 가질 수 있다:

[0199] [화학식 XXXIV]

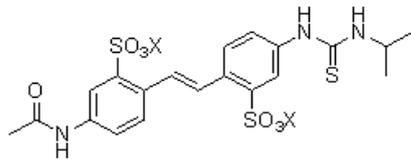


[0200]

[0201] 상기 화학식 XXXIV에서, X는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 양이온일 수 있다. 비제한적인 예로서, X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연일 수 있다.

[0202] 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이트스티릴)벤젠설포네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스티벤 유도체는 화학식 XXXV의 구조를 가질 수 있다:

[0203] [화학식 XXXV]



[0204]

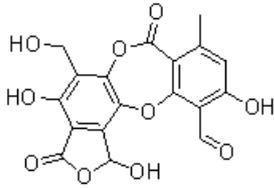
[0205] 상기 화학식 XXXV에서, X는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 양이온일 수 있다. 비제한적인 예로서, X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연일 수 있다.

[0206] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에서 상기에 기재된 스티벤 및 스티벤 유도체는 이분쇄 절단 수복의 억제제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기에 기재된 스티벤 및 스티벤 유도체는 본 명세서에 기재된 방법에 사용될 수 있다.

[0207] 일부 실시 형태에서, 이분쇄 절단 수복의 억제제는 스티베노이드일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "스티베노이드"는 하이드록실화 스티벤 유도체이다. 스티베노이드의 비제한적인 예에는 레스베라트롤; 아글리콘; 피세타놀; 피노실빈; 프테로스틸벤; 알파-비니페린; 암펠롭신 A; 암펠롭신 E; 디프토인도네신 C; 디프토인도네신 F; 엡실론-비니페린; 플렉수오솔 A; 그네틴 H; 헬슬레이아놀 D; 호페아페놀; 트랜스-디프토인도네신 B; 바티카놀 B; 아스트린진; 피세이드; 디프토인도네신 A가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0208] 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, 억제제는 살라진산 (화학식 I) (퍼브캠 물질 번호(Pubchem Substance ID): 24840333; 화합물 A03)일 수 있다. 살라진산은 1,4,10-트리하이드록시-5-(하이드록시메틸)-8-메틸-3,7-디옥소-1,3-디하이드로-7H-2,6,12-트리옥사벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-e]인덴-11-카르보알데하이드로도 지칭될 수 있다.

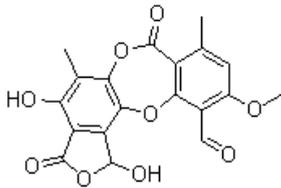
[0209] [화학식 I]



[0210]

[0211] 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, 억제제는 스틱트산 (화학식 II)(퍼브캠 물질 번호: 24840609; 화합물 A10)일 수 있다. 이 화합물은 NSC-87511, 스크폴라르산, 스테로카올론산; 및 1,3-디하이드로-1,4-디하이드록시-10-메톡시-5,8-디메틸-3,7-디옥소-7H-이소벤조푸로[4,5-b][1,4]벤조디옥세핀-11-카르보알데하이드로도 알려져 있다.

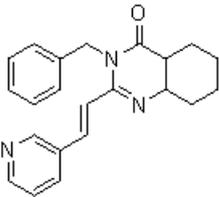
[0212] [화학식 II]



[0213]

[0214] 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, 억제제는 STK856883 (화학식 III)(퍼브캠 물질 번호: 24787209; 화합물 B02)일 수 있다. 이 화합물은 또한 3-벤질-2-[(E)-2-피리딘-3-일에테닐]퀴나졸린-4-온으로도 지칭될 수 있다. STK856883은 RAD51 억제제로서 확인되어 있다(문헌[Huang et al. ACS Chem Biol. 2011 Mar 23]).

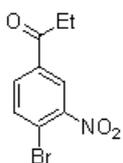
[0215] [화학식 III]



[0216]

[0217] 본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, 억제제는 4'-브로모-3'-니트로프로피오페논 (화학식 IV)(칼바이오켄 (Calbiochem) 카탈로그 번호 323115)일 수 있다. 4'-브로모-3'-니트로프로피오페논(NS-123 또는 1-(4-브로모-3-니트로페닐)프로판-1-온으로도 알려짐)은 W02009036297호에 기재된 세포-투과성 니트로-로피오페논 화합물이며, 이 화합물은 우선적으로는 이온화 방사선의 종양 성장-억제 효과를 향상시키는데(약 5 μM; U251, HT-29 및 A549 종양 세포 내에서, 그리고 U251 이종이식 마우스 모델 내에서; 50 mg/kg, i.p.), 이때 정상 인간 교세포, 제브라피시 배아(Zebrafish embryo) 및 누드 마우스에 대해서는 명확한 효과를 갖지 않는다. 이는 비수복 이분쇄 DNA 절단의 축적을 증가시키고 손상-의존성 신호전달을 연장시키는 것으로 밝혀져 있다.

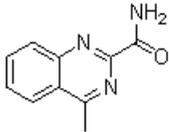
[0218] [화학식 IV]



[0219]

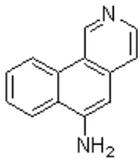
[0220] 일부 실시 형태에서, 억제제는 4-메틸퀴나졸린-2-카르복사미드 (화학식 XV); 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민 (화학식 XVI); 5,6-디메틸-2-메르캅토메틸벤즈이미다졸 (화학식 XVII); (E)-1-(2-하이드록시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온 (화학식 XVIII); N4-부틸-6-클로로피리미딘-2,4-디아민 (화학식 XIX); 1-테르모프신 (화학식 XX); 6-아미노-5-니트로소-2-페닐피리미딘-4(1H)-온 (화학식 XXI); 및 4-(2-아미노-4-니트로페닐아미노)페닐 (화학식 XXII)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0221] [화학식 XV]



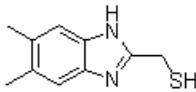
[0222]

[0223] [화학식 XVI]



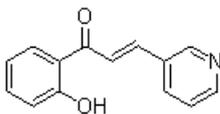
[0224]

[0225] [화학식 XVII]



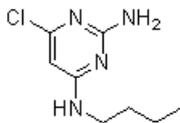
[0226]

[0227] [화학식 XVIII]



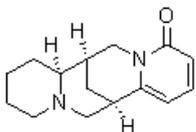
[0228]

[0229] [화학식 XIX]



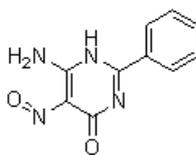
[0230]

[0231] [화학식 XX]



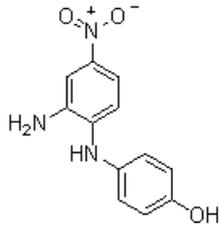
[0232]

[0233] [화학식 XXI]



[0234]

[0235] [화학식 XXI]



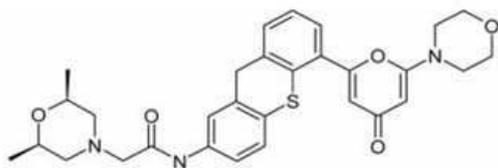
[0236]

[0237]

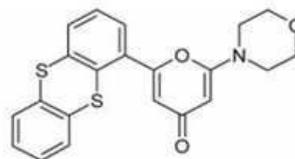
일부 실시 형태에서, 억제제는 7-아자인돌-3-카르복스알데하이드 (CAS4649-09-6); 2-아미노-4-페닐페놀 (CAS1134-36-7); 3-(1-메틸-3-피롤리디닐)인돌 (CAS3671-00-9); 1-메틸- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀론 (CAS35359-22-9); 2-아미노-5-니트로-1H-벤즈이미다졸 (CAS6232-92-4); 2-(5-니트로-2-푸르푸릴리덴)아미노에탄올-N-옥사이드 (CAS19561-70-7; 니푸라트론); 알파-메르캅토-N,2-나프틸아세트아미드 (CAS93-42-5; 티오날리드); (CAS486-90-8; 1-테르모스핀); N4-부틸-6-클로로-2,4-피리미딘디아민 (CAS5457-91-0); 2-(2-하이드록시-6-프로판-2-일옥시-사이클로헥실)아세트산 (CAS7248-04-6); 6-아미노-5-니트로소-2-페닐-1H-피리미딘-4-온 (CAS5466-66-0); 4-아미노-2-하이드록시페닐)아르손산 (CAS6318-57-6); 스피로[1,2-디하이드로인덴-3,5'-이미다졸리딘]-2',4'-디온 (CAS6252-98-8); N-4-(4-메톡시페닐)-6-메틸피리미딘-2,4-디아민 (CAS93001-35-5); 2-아미노-9-헨틸-3H-퓨린-6-티온 (CAS24397-98-6); 2-(4-메톡시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔티릴 (CAS92437-25-7); 2-클로로피리미딘-4,6-디카르복스아미드 (CAS7150-30-3); 2-아미노-3H-페녹사진-3-온 (CAS1916-59-2); 2-메틸-N-벤질-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; 4-(벤질아미노)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; NSC-106570 (CAS1866-43-9; 롤로딘); 2-아미노-1-나프탈렌설폰산 (CAS81-16-3); N-sec-부틸-3-메틸벤즈아미드 (NSC 34983); 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 및 2-(2-메틸사이클로헥실리덴)하이드라진카르복스아미드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0238]

특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 ATM 억제제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 2-모르폴린-4-일-6-티안트렌-1-일-피란-4-온 (KU-55933, S1092 셀렉 케미칼스 엘엘씨(Selleck Chemicals LLC, 미국 텍사스주 휴스턴 소재); WO/03070726호) 또는 2-((2R, 6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-N-[5-(6-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피란-2-일)-9H-티오잔텐-2-일]-아세트아미드 (KU-60019 또는 KU60019; WO/2007/026157호; S1570 셀렉 케미칼스 엘엘씨(미국 텍사스주 휴스턴 소재); 문헌[Mol Cancer Ther 2009, 8(10): 2894-2902])이다. 또한 비제한적인 예로서, DSB 수복 억제제는 유럽 특허 EP1946757호 및 WO 03/070726호 및 WO 2005/016919호에 개시된 것들과 같은 화합물일 수 있다.



KU-60019



KU-55933

[0239]

[0240]

본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 DSB 수복을 촉진시키는 임의의 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 저하시키는 억제제이다. 이들 유전자 또는 단백질은, DSB 수복에 참여하는 효소의 활성을 제어하는 RAD51-매개 왜 교환 또는 조절 또는 골격형성 유전자 또는 단백질에서, DSB 수복에 참여하는 효소일 수 있다. 유전자 또는 단백질은 그러한 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성의 감소가 DSB 수복의 감소로 이어질 경우 DSB 수복을 촉진시키는 유전자 또는 단백질인 것으로 여겨진다. DSB 수복의 저하는 시험되는 유전자 또는 단백질의 정상 발현 또는 활성을 갖는 대조군에 대비하여 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 125%, 약 150% 또는 그 초과일 수 있다. DSB 수복은 당업자에게 익히 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 비제한적인 예로서, DSB 수복은 H2AX-S139P04 (γ-H2AX, 인산화 히스톤 2A) 좌의 비색 또는 면역형광 검출에 의해 측정될 수 있다(문헌[Rogakou et al., J Biol Chem 1998, 273:5858-5868]; [Rothkamm and Loerich, Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(9): 5057-5062]; [Redon

et al., Aging 2011, 3(2):168-74]; [Rakiman et al. 2008, Advanced Biotech 39]. 비제한적인 예로서, DSB 수복은 감마-H2AX 인산화의 검출에 의해 측정될 수 있다. 비제한적인 예로서, DSB 수복은 COMET 검정에 의해 측정될 수 있다(문헌[Orlow et al.2008, J. Clin. Oncol. 26, 3560-3566]; [Muller et al 1994, International Journal of Radiation Biology 65, 315-319]; [Fairbairn et al. 1995, Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology 339, 37-59]). 비제한적인 예로서, DSB 수복은 DSB 수복의 구성요소인 RAD51-매개 쌍 교환을 측정함으로써 평가될 수 있다. RAD51-매개 쌍 교환은 문헌[Ishida et al., Nucleic Acids Res 2009 37:3367-3376]에 기재된 시험관내 쌍-교환 검정에 의해 측정될 수 있다. 전술한 단락 내의 모든 참고문헌은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0241]

본 명세서에 제공된 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 하기를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 단백질 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 저하시키는 억제제이다: Rad51AP1 (NCBI 유전자 번호: 10635; 서열 번호: 007); Rad51B (NCBI 유전자 번호: 5890; 서열 번호: 008); Rad51D (NCBI 유전자 번호: 5892; 서열 번호: 009); Rad51C (NCBI 유전자 번호: 5889 예: 서열 번호: 0163 (mRNA; NM_058216) 및 서열 번호: 0164 (단백질; NP_478123) 또는 서열 번호: 0165 (mRNA; NM_002876) 및 서열 번호: 0166 (단백질; NP_002867); XRCC2 (NCBI 유전자 번호: 7516; 서열 번호: 010); XRCC3 (NCBI 유전자 번호: 7517; 서열 번호: 011); RAD54 (NCBI 유전자 번호: 546; 서열 번호: 012); RAD52 (NCBI 유전자 번호: 5893; 서열 번호: 013); BRCA1 (NCBI 유전자 번호: 672; 서열 번호: 014); BRCA2 (NCBI 유전자 번호: 675; 서열 번호: 015); ATM (NCBI 유전자 번호: 472; 서열 번호: 016); ATR (NCBI 유전자 번호: 545; 서열 번호: 017); MRE11 (NCBI 유전자 번호: 4361; 서열 번호: 018); RAD50 (NCBI 유전자 번호: 10111; 서열 번호: 019); NBS1 (NCBI 유전자 번호: 4683; 서열 번호: 020); WRN (NCBI 유전자 번호: 7486; 서열 번호: 021); BLM (NCBI 유전자 번호: 641; 서열 번호: 022); RECQ4 (NCBI 유전자 번호: 9401; 서열 번호: 023); LIG4 (DNA 리가제 4; NCBI 유전자 번호: 3981; 서열 번호: 024); XRCC4 (NCBI 유전자 번호: 7518; 서열 번호: 025); PRKDC (DNA-PKcs7; XRCC7; NCBI 유전자 번호: 5591; 서열 번호: 026); DCLRE1C (NCBI 유전자 번호: 64421; 서열 번호: 027); XRCC6 (Ku70; NCBI 유전자 번호: 2547; 서열 번호: 028); XRCC5 (Ku80; NCBI 유전자 번호: 7520; 서열 번호: 029) 및/또는 XLF (NHEJ1; XRCC4-유사 인자; NCBI 유전자 번호: 79840; 서열 번호: 030).

[0242]

DSB 수복 억제제는 핵산(DNA 또는 RNA), 소분자, 압타머, 단백질, 펩티드, 항체, 항체의 에피토프-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드, 항체 단편, 펩티드-핵산(PNA), 잠금 핵산(locked nucleic acid, LNA) 또는 리보자임일 수 있다. 일부 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 소분자, 압타머, 단백질, 펩티드, 항체, 항체의 에피토프-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드, 항체 단편, 및 펩티드-핵산(PNA)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0243]

LNA 염기는 리보스 고리의 2' 산소와 4' 탄소 사이에 메틸렌 결합을 함유하는 리보뉴클레오티드 유사체이다(문헌[Koshkin A.A., 1998, Tetrahedron, 54:3607-3630]; [Obika S., 1998, Tetrahedron Lett., 39:5401-5404]). 당 부분에 대한 구속은 잠겨진 3'-엔도 형태를 발생시키는데, 이러한 형태는 교잡을 위해 염기를 사전조직화하고 염기당 10°C만큼 용융 온도(Tm) 값을 증가시킨다(문헌[Wengel J., 1999, Acc. Chem. Res., 32:301-310]; [Braasch D.A. and Corey, D.R., 2001, Chem. Biol., 8:1-7]). LNA 염기는 DNA 합성에 대한 표준 프로토콜을 사용하여 올리고뉴클레오티드 내로 포함될 수 있다. LNA 염기의 도입은 또한 올리고머의 5' 및 3' 말단에 포함될 경우 뉴클레아제에 대한 내성을 제공한다(문헌[Crinelli R., et. al., 2002, Nucleic Acids Res., 30:2435-2443]). 일부 실시 형태에서, 유전자 사일런싱제(gene silencing agent)는 LNA-DNA 키메라이다. LNA-함유 올리고머의 합성은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 미국 특허 제6316198호, 제6670461호, 제6794499호, 제6977295호, 제6998484호, 제7053195호, 및 미국 특허 출원 공개 US 2004/0014959호에 기재된 것들이 있다.

[0244]

일부 실시 형태에서, DSB 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 RNA 간섭 서열(interfering sequence)을 포함한다: 서열 번호: 050, 서열 번호: 051, 서열 번호: 052, 서열 번호: 053, 서열 번호: 054, 서열 번호: 055, 서열 번호: 056, 서열 번호: 057, 서열 번호: 058, 서열 번호: 059, 서열 번호: 060, 서열 번호: 061, 서열 번호: 062, 서열 번호: 063, 서열 번호: 064, 서열 번호: 065, 서열 번호: 066, 서열 번호: 067, 서열 번호: 068, 서열 번호: 069, 서열 번호: 070, 서열 번호: 071, 서열 번호: 072, 서열 번호: 073, 서열 번호: 074, 서열 번호: 075, 서열 번호: 076, 서열 번호: 077, 서열 번호: 078, 서열 번호: 079, 서열 번호: 080, 서열 번호: 081, 서열 번호: 082, 서열 번호: 083, 서열 번호: 084, 서열 번호: 085, 서열 번호: 086, 서열 번호: 087, 서열 번호: 088, 서열 번호: 089, 서열 번호: 090, 서열 번호: 091, 서열 번호: 092, 서열 번호: 093, 서열 번호: 094, 서열 번호: 095, 서열 번호: 096, 서열 번호: 097, 및 서열 번호: 098.

[0245]

DSB 수복 억제제는 당업자에게 익히 공지된 방법을 사용하여 재조합적으로 생산될 수 있다(문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2 ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring

Harbor, N.Y., USA (1989)] 참조). 대안적으로, DSB 수복은 상업적으로 입수될 수 있거나(예: DIDS (#38440 시그마-알드리지; 미국 미주리주 세인트 루이스 소재); 4'-브로모-3'니트로프로피오페논(칼바이오켄 카탈로그 번호 323115)), 또는 화학적으로 합성될 수 있다.

[0246] 시험 화합물 및 작용제는 DSB 수복을 억제할 수 있는 그들의 능력에 대해 선별될 수 있다. DSB 수복의 억제는 생체내에서 또는 시험관내에서 모니터링될 수 있다. 일 실시 형태에서, DSB 수복의 붕괴는 시험 화합물의 존재 하 및 부재하에 DNA 편집 효소(예: AID)를 발현하는 세포 내에 존재하는 이분쇄 절단(DSB)의 수준을, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같이 핵형 분석(karyotyping)에 의해 평가함으로써 모니터링된다. 일 실시 형태에서, DSB는 γ -H2AX 좌 형성에 의해 측정된다. 일 실시 형태에서, DSB 수복은 53BP1 또는 Rad50 좌 형성에 의해 측정된다. 일 실시 형태에서, DSB 수복을 붕괴시킬 수 있는 시험 화합물의 능력은 생체내에서, 예를 들어 암성 세포가 AID를 발현하는 암의 마커, 증상 또는 종양 성장을 방지 또는 저하시킬 수 있는 능력을 결정함으로써 모니터링된다. DSB 수복은 또한 문헌[Ishida et al., Nucleic Acids Res 2009 37:3367-3376]에 기재된 쇠-교환 검정에 의해 시험관내에서 측정될 수 있다.

[0247] 일 실시 형태에서는, 결합된 핵산 분자의 생산을 모니터링하는 시험관내 쇠 교환 검정이 수행된다. 예를 들어, 45 mM NaCl, 0.03 mM EDTA, 0.6 mM 2-메르캅토에탄올, 3% 글리세롤, 1 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM ATP, 0.1 mg/ml 소혈청 알부민, 2 mM CaCl₂, 20 mM 크레아틴 포스페이트 및 75 μ g/ml 크레아틴 키나제를 함유하는 10 μ l 의 26 mM HEPES 완충액(pH 7.5) 중에서 37°C에서 10분 동안 시험 작용제의 존재하에 RAD51 (6 μ M)과 함께 Φ X174 환형 ssDNA (20 μ M)를 인큐베이션한다. 이 인큐베이션 후에, 2 μ M RPA를 반응 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 추가 10분 동안 37°C에서 인큐베이션한다. 이어서, 20 μ M Φ X174 선형 dsDNA를 첨가함으로써 반응을 개시하고, 60분 동안 계속한다. 0.1% SDS 및 1.97 mg/ml 단백질분해효소 K (로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science), 스위스 바젤 소재)를 첨가함으로써 반응을 중단시키고, 20분 동안 37°C에서 추가로 인큐베이션한다. 6배 로딩 염료(6-fold loading dye)를 첨가한 후에, 탈단백화된 반응 생성물을 4시간 동안 3.3 V/cm로 1x TAE 완충액 중에서 1% 아가로오스 겔 전기영동을 행함으로써 분리한다. 이러한 생성물은 SYBR 골드(SYBR Gold) (인비트로젠(Invitrogen), 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재) 염색에 의해 시각화된다.

[0248] 검정의 또 다른 실시 형태에서, 반응은 ³²P-표지 dsDNA를 사용하여 수행될 수 있다. 시각화는 겔을 건조시키고, 그들을 이미징 플레이트에 노출시키고, FLA-7000 이미징 분석기(후지필름(Fujifilm), 일본 도쿄 소재)를 사용하여 플레이트를 시각화함으로써 수행된다.

[0249] 반응이 시각화될 때, 과잉으로 제공된 ssDNA 및 dsDNA 분자는 가시적이게 될 것이다. DSB 수복이 일어날 경우, 더 큰 결합 분자(joint molecule)가 검출될 것이다. DSB 수복 억제제는 결합 분자의 양의 저하가 가시적이게 할 것이다.

[0250] 시험 작용제는 통상적으로 먼저 시험관내에서 유전자 발현 또는 단백질 활성을 억제할 수 있는 그들의 능력에 대해 선별되며, 유전자 발현 또는 단백질 활성에 대해 억제 효과를 갖는 시험 작용제가 확인된다. 이어서, 양성 억제제가 시험관내 또는 생체내 검정에 의해 DSB 수복의 억제에 대한 효능에 대해 시험된다.

[0251] 일반적으로, 화합물은 적절한 기간에 걸쳐 대조군에 대해 발현 또는 단백질 활성을 조절할 수 있는 임의의 농도에서 시험될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 약 0.1 nM 내지 약 1000 mM 범위의 농도에서 시험된다. 일 실시 형태에서, 화합물은 약 0.1 μ M 내지 약 20 μ M, 약 0.1 μ M 내지 약 10 μ M, 또는 약 0.1 μ M 내지 약 5 μ M 의 범위에서 시험된다. 일 실시 형태에서, 화합물은 1 μ M에서 시험된다.

[0252] 실시되는 특정 실시 형태에 따라, 시험 화합물은 용액 중에서 자유로운 상태로 제공될 수 있거나, 담체, 또는 고체 지지체(예: 비드)에 부착될 수 있다. 다수의 적합한 고체 지지체가 시험 화합물의 고정화에 사용될 수 있다. 적합한 고체 지지체의 예에는 아가로오스, 셀룰로오스, 텍스트란(즉, 세파텍스(Sephadex), 세파로스(Sepharese)로서 구매가능함) 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리스티렌, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 여과지, 니트로셀룰로오스, 이온 교환 수지, 플라스틱 필름, 폴리아민테틸비닐에테르 말레산 공중합체, 유리 비드, 아미노산 공중합체, 에틸렌-말레산 공중합체, 나일론, 실크 등이 포함된다. 추가적으로, 본 명세서에 기재된 방법을 위해, 시험 화합물은 개별적으로, 또는 그룹으로 선별될 수 있다. 그룹 선별은 효과적인 시험 화합물에 대한 히트율(hit rate)이, 주어진 그룹에 대해 하나 초과 양성 결과를 예측할 수 없을 정도로 낮을 것으로 예측되는 경우에 특히 유용하다.

[0253] 시험 작용제를 선별하기 위하여, 시험관내 검정 시스템 및/또는 세포-기반 검정 시스템이 사용될 수 있다. 예를 들어, 시험 작용제는 유전자 또는 유전자에 의해 암호화된 단백질에 대한 결합에 대해 선별되거나, 유전자의

발현 수준의 변경에 대해 선별되거나, 유전자에 의해 암호화된 단백질의 활성/기능의 조절에 대해 선별될 수 있다.

[0254] 일 실시 형태에서, 단백질/펩티드 시험 작용제(항체, 또는 그의 단편 포함)는 시험관내에서 암호화된 단백질과 결합할 수 있는 그들의 능력에 대해 평가될 수 있다. 직접 결합 검정의 예에는 시험관내 표지 단백질-단백질 결합 검정, 전기영동 이동도 시프트 검정, 단백질 결합에 대한 면역검정, ELISA 검정, 공동-면역침전 검정, 경쟁 검정(예: 공지된 결합제를 이용함) 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 미국 특허 제 4,366,241호; 제4,376,110호; 제4,517,288호; 및 제4,837,168호; 및 또한 문헌[Bevan et al., Trends in Biotechnology 13:115-122, 1995]; [Ecker and Crooke, 1995, Biotechnology (NY)13:351-360]; 및 [Hodgson, Biotechnology (NY)10:973-980, 1992]를 참조한다. 시험 작용제는 또한 그 작용제가 관심 대상의 단백질에 결합된다는 것을 나타내는 신호, 예를 들어 형광 소광(fluorescence quenching) 또는 FRET를 검출함으로써 확인될 수 있다. 시험 작용제 폴리펩티드는 또한 시험관내에서 핵산과 결합하는 그들의 능력에 대해 모니터링될 수 있으며, 예를 들어 ELISA-포맷 검정은 핵산에 결합되는 단백질의 분석을 위하여 겔 이동도 시프트 검정(EMSA)의 편리한 대안이 될 수 있다. 암호화된 단백질에 대한 시험 작용제의 결합은 그 작용제가 단백질 활성의 억제제일 수 있다는 지표를 제공한다.

[0255] 일 실시 형태에서, 시험 작용제는 유전자에 의해 암호화된 단백질의 생물학적 활성 또는 기능을 하향조절할 수 있는 능력에 대해 검정된다. 사용된 검정은 단백질의 기능에 좌우될 것이며, 숙련자에 의해 용이하게 결정될 수 있는데, 예를 들어 시험관내에서 RAD51-매개 수복의 억제를 모니터링하는 것이다.

[0256] 일 실시 형태에서, 시험 작용제는 유전자의 전사를 억제할 수 있는 능력에 대해 검정된다. 전사 검정은 당업자에게 익히 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제7,319,933호 및 제6,913,880호 참조). 예를 들어, 유전자의 발현의 조절은 배양된 세포주 내로의 리포터 발현 벡터의 일시적 또는 안정적인 형질감염에 의해 세포-기반 시스템에서 조사될 수 있다. 시험 화합물은 유전자의 전사 조절 요소(예: 프로모터 서열)의 제어 하에서 리포터 유전자(예: 루시페라제 유전자)의 발현을 억제 또는 증가시킬 수 있는 능력에 대해 검정될 수 있다. 리포터 유전자에 작동가능하게 연결된 전사 조절 요소를 담지하는 검정 벡터가 프로모터 활성의 검정을 위한 임의의 포유류 세포주 내로 형질감염될 수 있다. 통상적으로 리포터 유전자는, 숙주 세포로부터는 천연적으로 존재하지 않는 용이하게 검정되는 효소 활성을 갖는 폴리펩티드를 암호화한다. 진핵생물의 프로모터를 위한 통상적인 리포터 폴리펩티드에는, 예를 들어 클로람페니콜 아세틸 아세틸트랜스페라제(CAT), 반딧불이 또는 레닐라(Renilla) 루시페라제, 베타-갈락토시다제, 베타-글루쿠로니다제, 알칼리성 포스파타제, 덴드라2(Dendra2), mCherry, mRaspberry, mPlum, tdTomato, 녹색 형광 단백질(GFP), 황색 형광 단백질(YFP), 향상된 녹색 형광 단백질(eGFP), 적색 형광 단백질(RFP), 시안 형광 단백질(CFP) 등이 포함된다. 유전자의 전사 조절 요소의 제어 하에서 리포터 유전자를 발현하는 벡터는 분자생물학의 일상적으로 실시되는 기술 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., 상기 참조]; 문헌[Brent et al., 상기 참조] 참조).

[0257] 리포터 유전자에 더하여, 벡터는 또한 숙주 세포에서의 증식 또는 유지에 필요한 요소, 및 폴리아데닐화 서열 및 전사 종결자와 같은 요소를 포함할 수 있다. 예시적인 검정 벡터의 예에는 pGL3 시리즈의 벡터(프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재; 미국 특허 제5,670,356호)가 포함되는데, 이 시리즈는 루시페라제 유전자의 폴리링커 서열 5'를 포함한다. 세포 배양, 형질감염, 및 리포터 유전자 검정의 일반적 방법은 당업계에 기재되어 있다(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., 상기 참조]; 및 [Transfection Guide, Promega Corporation, Madison, WI (1998)]). 임의의 용이하게 형질감염 가능한 포유류 세포주가 벡터로부터 리포터 유전자의 발현을 검정하는 데 사용될 수 있으며, 예를 들어 3T3, 카코-2(Caco-2), CCRF-CEM, CHO, COS-7, HCT 116, HEK 293, CH12-F3, MCF-7, HepG2, 주르카트(Jurkat), Mo-B, KG-1, K-562, MOLT-4 및 HL-60 세포가 있다.

[0258] 대안적으로, 예를 들어 생화학적 및 분자생물학 기술, 예컨대 노턴 블로팅 또는 다른 교잡 검정, 뉴클레아제 보호 검정, 역전사(정량적 RT-PCR) 기술, RNA-Seq, 고성능 서열 분석(high throughput sequencing) 등을 사용하여 mRNA 수준의 결정이 평가될 수 있다. 그러한 검정은 당업자에게 익히 공지되어 있다. 일 실시 형태에서는, 핵 "런-온(run-on)" (또는 "런-오프(run-off)") 전사 검정이 사용된다(예를 들어, 문헌[Methods in Molecular Biology, Volume: 49, Sep-27-1995, Page Range: 229-238] 참조). 어레이가 또한 사용될 수 있는데; 어레이, 및 그러한 어레이를 사용하여 mRNA를 분석하는 방법은, 예를 들어 EP0834575호, EP0834576호, W096/31622호, 미국 특허 제5,837,832호 또는 W098/30883호에 이전에 기재된 바 있다. W097/10365호는 고밀도 올리고뉴클레오타이드 어레이를 사용하여 다양한 유전자의 발현 수준을 모니터링하는 방법을 제공한다.

[0259] 일 실시 형태에서, 시험하고자 하는 대상체로부터의 하나 이상의 세포가 얻어지고 RNA가 그 세포로부터 단리된

다. 세포를 얻을 때에는, 원하는 유형의 세포를 주로 함유하는 샘플, 예를 들어 세포의 약 50% 이상, 바람직하게는 약 60% 이상, 더욱 더 바람직하게는 약 70%, 80% 이상, 그리고 더욱 더 바람직하게는, 약 90% 이상이 원하는 유형을 갖는 세포의 샘플을 얻는 것이 바람직하다. 조직 샘플은 당업계에 공지된 방법에 따라 얻을 수 있다.

[0260] 또한, 대상체로부터 세포 샘플을 얻고, 이어서 그것을 원하는 세포 유형으로 부화시키는 것이 가능하다. 예를 들어, 세포는 다양한 기술을 사용하여 단리될 수 있는데, 예컨대 원하는 세포 유형의 세포 표면 상의 에피토프에 결합되는 항체에 의한 단리를 사용하여 다른 세포로부터 단리될 수 있다. 원하는 세포가 고체 조직 내에 있는 경우, 특정 세포가, 예를 들어 미세해부(microdissection), 또는 레이저 포획 미세해부(laser capture microdissection, LCM)에 의해 해부될 수 있다.

[0261] 개체로부터의 조직 샘플 또는 세포로부터 RNA를 단리할 경우에는, 조직 또는 세포가 대상체로부터 적출된 후에 유전자 발현에서의 어떠한 추가의 변화를 방지하는 것이 중요할 수 있다. 발현 수준의 변화는 교란(perturbation), 예를 들어 리포폴리사카라이드(LPS) 또는 다른 시약에 의한 활성화 또는 열 충격 후에

[0262] 급속히 변화되는 것으로 알려져 있다. 게다가, 조직 및 세포 내의 RNA는 재빨리 분해되게 될 수 있다. 따라서, 바람직한 실시 형태에서, 대상체로부터 얻어진 조직 또는 세포는 급속 냉동되거나 또는 가능한 한 곧바로 RNAlater로 처리된다.

[0263] RNA는 다양한 방법, 예를 들어 구아니듐 티오시아네이트 용해 및 후행하는 CsCl 원심분리에 의해 조직 샘플로부터 추출될 수 있다(문헌[Chirgwin et al., 1979, Biochemistry 18:5294-5299]). 단일 세포로부터의 RNA는 단일 세포로부터 cDNA 라이브러리를 제조하는 방법에 기재된 바와 같이 얻을 수 있으며, 예컨대 그러한 방법에는 문헌[Dulac, C. (1998) Curr. Top. Dev. Biol. 36, 245] 및 [Jena et al. (1996) J. Immunol. Methods 190: 199]에 기재된 것들이 있다. 예를 들어 RNAsin의 포함에 의해, RNA 분해를 피하도록 주의해야 한다.

[0264] 이어서, RNA 샘플이 특정 종에서 부화될 수 있다. 일 실시 형태에서, 폴리(A)⁺ RNA가 RNA 샘플로부터 단리된다. 일반적으로, 그러한 정제는 mRNA 상의 폴리-A 꼬리를 이용한다. 상기에 기재된 바와 같이 특히, 폴리-T 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체 상 내에서 고정화되어 mRNA를 위한 친화성 리간드로서의 역할을 할 수 있다. 이 목적을 위한 키트는, 예를 들어 퀵엑스트랙트(QuickExtract)[®] 키트(에피센트레 바이오테크놀로지스(Epicentre Biotechnologies), 미국 위시콘신주 매디슨 소재; 올리고텍스 디렉트(Oligotex Direct) mRNA 키트, 퀴아젠(Qiagen), 미국 캘리포니아주 발렌시아 소재)로 구매가능하다.

[0265] 본 명세서에 기재된 방법에 사용될 수 있는 프로브의 유형에는 cDNA, 리보프로브, 합성 올리고뉴클레오티드 및 게놈성 프로브가 포함된다. 사용되는 프로브의 유형은 일반적으로 특정 상황에 의해 결정될 것이며, 예컨대 동소 교잡의 경우에는 리보프로브, 그리고 노턴 블로팅의 경우에는 cDNA이다. 일 실시 형태에서, 프로브는 RNA에 고유한 뉴클레오티드 영역으로 안내된다. 이들 프로브는 조절가능한 단백질의 mRNA 전사물을 차별적으로 인식하는 데 요구되는 만큼 짧을 수 있으며, 예를 들어 15개의 염기만큼 짧을 수 있지만; 그러나, 17, 18, 19 또는 20개 이상 또는 그 초과 염기의 프로브가 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 프라이머 및 프로브는 검정하고자 하는 단백질을 암호화하는 유전자에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 갖는 DNA 단편에 대해 엄격한 조건 하에서 특이적으로 교잡된다. 본 명세서에 사용된 용어 "엄격한 조건"은 뉴클레오티드 서열에서 95% 이상의 동일성(identity)이 존재하는 경우에만 교잡이 일어날 것임을 의미한다. 또 다른 실시 형태에서, "엄격한 조건" 하에서의 교잡은 서열들 사이에 97% 이상의 동일성이 존재할 경우에 일어난다.

[0266] 일 실시 형태에서, 시험 작용제는 유전자의 번역을 억제할 수 있는 능력에 대해 검정된다. 유전자 번역은 유전자로부터 발현되는 단백질의 정량화에 의해, 예를 들어 웨스턴 블로팅, 단백질의 면역학적 검출, ELISA (효소-결합 면역흡수 검정), 방사면역검정(RIA) 또는 다른 면역검정 및 형광-활성화된 세포 분석(FACS), 질량 분석, 또는 단백질을 검출하기 위한 단백질 서열 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0267] 소분자, 중합체 및 게놈 기반 라이브러리를 개발하는 방법은, 예를 들어 문헌[Ding, et al., J Am. Chem. Soc. 124: 1594-1596 (2002)] 및 [Lynn, et al., J. Am. Chem. Soc. 123: 8155-8156 (2001)]에 기재되어 있다. 구매가능한 화합물 라이브러리는, 예를 들어 아르쿨레(ArQule), 파르마코피아(Pharmacopia), 그래피니티(graffinity), 판베라(Panvera), 비타스-엠 랩(Vitas-M Lab), 바이오몰 인터내셔널(Biomol International), 셀렉 케미칼스(Selleck Chemicals) 및 옥스포드 케미칼스 리미티드(Oxford Chemicals Limited)로부터 입수될 수 있다. 이들 라이브러리는 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 DSB 수복을 억제할 수 있는 능력에 대해 선별될 수 있다.

- [0268] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 DSB 수복을 촉진시키는 단백질을 암호화하는 유전자의 발현을 억제할 수 있는 핵산이다. 비제한적인 예로서, DSB 수복 억제제는 DSB 수복의 안티센스 억제제, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2002/0137698호에 개시된 RAD51의 안티센스 억제제일 수 있다. 유전자 사일런싱 또는 RNAi가 사용될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 세포를 DSB 수복 억제제와 접촉시키면, 그 결과 표적 유전자를 위한 세포 내 mRNA 수준이 miRNA 또는 RNA 간섭 분자의 부재하에 세포 내에서 발견된 mRNA 수준의 적어도 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 약 100%로 감소된다. 일 실시 형태에서, mRNA 수준은 적어도 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 약 100%로 감소된다. 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 RNAi 분자를 포함하는 발현 벡터 또는 바이러스성 벡터를 포함한다.
- [0269] 본 명세서에 사용된 용어 "RNAi"는 RNAi, siRNA, shRNA, 내인성 microRNA 및 인공 microRNA를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 임의의 유형의 간섭 RNA를 말한다. 예를 들어, 이는 RNA의 다운-스트림 과정의 기전에 관계없이 이전에 siRNA로서 확인된 서열을 포함한다(즉, siRNA가 mRNA의 절단으로 이어지는 생체내 과정의 특이적 방법을 갖는 것으로 여겨지더라도, 그러한 서열은 본 명세서에 기재된 플랭킹 서열(flanking sequence)과 관련하여 벡터 내로 포함될 수 있음). 본 명세서에 기재된 기술의 작용제에 관하여 용어 "RNAi" 및 "RNA 간섭"은 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0270] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "siRNA"는 이분쇄 RNA를 형성하는 핵산을 말하며, 이때 이분쇄 RNA는 siRNA가 표적 유전자와 동일한 세포 내에 존재하거나 발현될 때 유전자 또는 표적 유전자의 발현을 저하 또는 억제하는 능력을 갖는다. 이분쇄 RNA siRNA는 상보적인 채들에 의해 형성될 수 있다. 일 실시 형태에서, siRNA는 이분쇄 siRNA를 형성할 수 있는 핵산을 말한다. siRNA의 서열은 전 길이 표적 유전자, 또는 그의 부분서열(subsequence)에 상응할 수 있다. 통상적으로, siRNA는 약 15 내지 50개 이상의 뉴클레오티드 길이이다(예를 들어, 이분쇄 siRNA의 각각의 상보적인 서열은 약 15 내지 50개의 뉴클레오티드 길이이며, 이분쇄 siRNA는 약 15 내지 50개의 염기쌍 길이, 바람직하게는 약 19 내지 30개의 염기 뉴클레오티드, 바람직하게는 약 20 내지 25개의 뉴클레오티드 길이, 예를 들어 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오티드 길이 임).
- [0271] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "shRNA" 또는 "짧은 헤어핀(small hairpin) RNA" (스텝 루프(stem loop)로도 불림)는 siRNA 유형이다. 일 실시 형태에서, 이들 shRNA는 짧은(예를 들어, 약 19 내지 약 25개의 뉴클레오티드) 안티센스 채와, 후행하는 약 5 내지 약 9개의 뉴클레오티드의 뉴클레오티드 루프, 및 유사 센스 채로 구성된다. 대안적으로, 센스 채는 뉴클레오티드 루프 구조를 선행할 수 있으며, 안티센스 채는 후행할 수 있다.
- [0272] RNAi는, 예를 들어 문헌[Schiffelers and Storm, Expert Opin Drug Deliv. 2006 May; 3(3):445-54]에 기재된 나노입자, 또는 리포솜(예를 들어, 문헌[Hughes et al., Methods Mol Biol. 2010; 605:445-59])의 도움으로 전달될 수 있다.
- [0273] 특정 실시 형태에서, 핵산인 DSB 수복 억제제는 안티센스 RNA일 수 있다.
- [0274] 특정 실시 형태에서, 핵산인 DSB 수복 억제제는 리보자임일 수 있다. 세포 mRNA 전사물을 촉매적으로 절단하도록 설계된 리보자임 분자가 또한 세포 mRNA의 번역 및 세포 폴리펩티드의 발현, 또는 둘 모두를 방지하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, PCT 국제 공개 WO90111364호; 문헌[Sarver et al. 1990, Science 247, 1222-1225] 및 미국 특허 제5,093,246호 참조). 부위 특이적 인식 서열에서 mRNA를 절단하는 리보자임이 세포 mRNA를 파괴하는 데 사용될 수 있지만, 햄머헤드(hammerhead) 리보자임의 사용이 바람직하다. 햄머헤드 리보자임은 표적 mRNA와 상보적인 염기쌍을 형성하는 플랭킹 영역에 의해 결정되는 위치에서 mRNA를 절단한다. 유일한 요건은 표적 mRNA가 다음과 같은 2개의 염기의 서열을 갖는다는 것이다: 5'-UG-3'. 햄머헤드 리보자임의 작제 및 생산은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 문헌[Haseloff and Gerlach 1988, Nature 334:585-591]에 더 상세히 기재되어 있다. 리보자임은 절단 인식 부위가 세포 mRNA의 5' 말단 부근에 위치되도록 가공될 수 있는데, 즉 이는 효율을 증가시키고 비기능적 mRNA 전사물의 세포내 축적을 최소화하기 위함이다.
- [0275] 본 명세서에 제시된 방법 및 조성물의 리보자임은 또한 RNA 엔도리보뉴클레아제(이하, "세치-유형(Cech-type) 리보자임"), 예컨대 테트라히메나 서모필라(*Tetrahymena thermophila*)에서 천연적으로 발생되고(IVS, 또는 L-19IVS RNA로 알려짐), 세치 및 공동연구자에 의해 광범위하게 기재된 것을 포함한다(문헌[Zaug, et al. 1984, Science 224:574-578]; [Zaug, et al. 1986, Science 231:470-475]; [Zaug, et al. 1986 Nature 324:429-433]; 공개된 국제 특허 출원 WO88/04300호; 문헌[Been, et al. 1986, Cell 47:207-216]). 세치-유형 리보자임은, 표적 RNA 서열에 교잡되고 이후에는 표적 RNA의 절단이 일어나는 8개의 염기쌍 활성 부위를 갖는다. 본 발명의 방법 및 조성물은 세포 유전자 내에 존재하는 8개의 염기쌍 활성 부위 서열을 표적으로 하는 세치-유형

리보자임을 포함한다.

[0276] 안티센스 접근에서와 같이, 리보자임은 개질된 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 개선된 안정성, 표적화 등을 위하여)로 구성될 수 있으며, 생체내에서 DNA 편집 효소 유전자를 발현하는 세포로 전달되어야 한다. 바람직한 전달 방법은 강한 구성적 pol III 또는 pol II 프로모터의 제어 하에서 리보자임을 암호화하는 DNA 작제물을 사용하는 것을 포함하는데, 이러한 작제물의 사용으로 형질감염된 세포가 충분한 양의 리보자임을 생산하여 내인성 세포 메시지를 파괴하고 번역을 억제하게 될 것이다. 안티센스 분자와 달리 리보자임은 촉매적이기 때문에, 효율에 있어 더 낮은 세포내 농도가 필요하다.

[0277] 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "microRNA" 또는 "miRNA"는 내인성 RNA이며, 이들 중 일부는 전사 후 수준에서 단백질-암호화 유전자의 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다. 내인성 microRNA는 게놈 내에 천연적으로 존재하는 작은 RNA이며, 이때 작은 RNA는 mRNA의 생산적 이용을 조절할 수 있다. 용어 "인공 microRNA"는 내인성 microRNA 이외에, mRNA의 생산적 이용을 조절할 수 있는 RNA 서열의 유형을 포함한다. microRNA 서열은 문헌[Lim, et al., Genes & Development, 17, p. 991-1008 (2003)]; [Lim et al., Science 299, 1540 (2003)]; [Lee and Ambros, Science, 294, 862 (2001)]; [Lau et al., Science 294, 858-861 (2001)]; [Lagos-Quintana et al., Current Biology, 12, 735-739 (2002)]; [Lagos Quintana et al., Science 294, 853-857 (2001)]; 및 [Lagos-Quintana et al., RNA, 9, 175-179 (2003)]와 같은 간행물에 기재된 바 있으며, 이들은 참고로 포함된다. 다수의 microRNA가 또한 전구체 분자 내로 포함될 수 있다. 더욱이, miRNA-유사 스템-루프가 비히클로서 세포 내에서 발현되어, miRNA 및 또는 RNAi 경로를 통한 내인성 유전자의 발현을 조절하려는 목적으로 인공 miRNA 및 짧은 간섭 RNA(siRNA)를 전달할 수 있다.

[0278] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "이분쇄 RNA" 또는 "dsRNA"는 2개의 쇠로 구성된 RNA 분자를 말한다. 이분쇄 분자는 그 스스로가 다시 겹쳐져서 이분쇄 구조를 형성하는 단일 RNA 분자로 구성된 것들을 포함한다. 예를 들어, 이분쇄 miRNA가 유래되는 전구 분자(progenitor molecule; 전구-miRNA (pre-miRNA)라 불림) (문헌[Bartel et al., 2004, Cell 116:281-297])의 스템 루프 구조는 dsRNA 분자를 포함한다.

[0279] 표적 유전자 발현의 억제제 또는 활성화제로서의 역할을 할 수 있는 뉴클레오타이드 서열(예: RNAi, siRNA, shRNA)을 선택하기 위한 수단은 당업자에게 익히 공지되어 실시되고 있다. 특정 핵산 서열에 대한 RNAi 작용제를 설계하는 데 많은 컴퓨터 프로그램이 이용가능하다. RNAi의 표적화된 영역(예: siRNA 등)이 주어진 표적 유전자 서열(예: RAD51)로부터 선택될 수 있는데, 이때 출발 코돈의 다운스트림은 약 25 내지 50개의 뉴클레오타이드, 약 50 내지 75개의 뉴클레오타이드, 또는 약 75 내지 100개의 뉴클레오타이드로부터 시작된다. 뉴클레오타이드 서열은 5' 또는 3' UTR 및 출발 코돈 부근의 영역을 함유할 수 있다. 본 명세서에 기재된 기술의 siRNA 분자를 설계하는 한 가지 방법은 23 뉴클레오타이드 서열 모티프 AA(N19)TT (여기서, N은 임의의 뉴클레오타이드일 수 있음) (서열 번호: 156)를 확인하고, 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75% G/C 함량을 갖는 히트를 선택하는 것을 포함한다. 이 서열의 "TT" 부분은 선택적이다. 대안적으로, 그러한 서열이 발견되지 않을 경우, 검색은 모티프 NA(N21)를 사용하여 확장될 수 있으며, 여기서 N은 임의의 뉴클레오타이드일 수 있다. 이러한 상황에서, 센스 siRNA의 3' 말단은 TT로 변환되어 센스 및 안티센스 3' 오버행의 서열 조성에 대해 대칭 이분쇄(symmetric duplex)의 생성을 가능하게 한다. 이어서, 안티센스 RNAi 분자는 23 뉴클레오타이드 서열 모티프의 뉴클레오타이드 위치 1 내지 21에 대한 보체로서 합성될 수 있다. 대칭 3' TT 오버행의 사용은, 예를 들어 작은 간섭 리보핵단백질 입자(siRNP)가 대략 동일한 비의 센스 및 안티센스 표적 RNA-절단성 siRNP로 형성되는 것을 보장하는 데 유리할 수 있다(문헌[Elbashir et al. 2001], 상기 참조).

[0280] 일부 실시 형태에서, RNAi 작용제는 확인된 표적 유전자 서열 내의 적어도 5개의 연속된 뉴클레오타이드를 표적으로 한다. 일 실시 형태에서, RNAi 작용제는 확인된 표적 서열 내의 적어도 6, 7, 8, 9 또는 10개의 연속된 뉴클레오타이드를 표적으로 한다. 일부 실시 형태에서, RNAi 작용제는 확인된 표적 서열 내의 적어도 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19개의 연속된 뉴클레오타이드를 표적으로 한다.

[0281] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 RNAi 작용제에서 뉴클레아제 내성을 증가시키기 위하여, 비-인산디에스테르 골격 결합, 예를 들어 메틸포스포네이트, 포스포로티오에이트 또는 포스포로디티오에이트 결합 또는 이들의 조합을 RNAi 작용제의 하나 이상의 비-RNASE H-활성화 영역 내로 포함시킬 수 있다. 그러한 비활성화 영역은 추가적으로 2'-치환체를 포함할 수 있으며, 또한 키랄적으로 선택된 골격 결합을 포함하여 결합 친화성 및 이분쇄의 안정성을 증가시킬 수 있다. 다른 작용기가 또한 올리고뉴클레오타이드 서열에 결합되어 다양한 바람직한 특성을 부여할 수 있는데, 예컨대 세포막을 통한 올리고뉴클레오타이드 서열의 흡수를 향상시키거나, 안정성을 향상시키거나 표적 핵산과의 하이브리드 형성을 향상시키거나, 또는 (프소랄렌 광가교결합성 치환체와 같이) 표

적과의 가교결합을 촉진시킬 수 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 92/02532호를 참조하며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0282] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 항체, 단일클론 항체, 또는 항체 단편이다(전반적으로 문헌[Hood et al., Immunology, Benjamin, N.Y., 2ND ed. (1984), Harlow and Lane, Antibodies], [A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)] 및 [Hunkapiller and Hood, Nature, 323, 15-16 (1986)], 이들은 본 명세서에 참고로 포함됨). 항체는 당업자에게 익히 공지된 방법을 사용하여 제조된다. 통상적으로, 원하는 항원으로 면역화된 동물로부터의 비장 세포가, 일반적으로는 골수종 세포와의 융합에 의해 불사화(immortalize)된다(문헌[Kohler and Milstein (1976) Eur. J. Immunol. 6:511-519] 참조, 이는 본 명세서에 참고로 포함됨). 불사화의 대안적인 방법에는 Epstein 바르 바이러스, 암유전자, 또는 레트로바이러스에 의한 형질전환, 또는 당업계에 공지된 다른 방법이 포함된다. 단일 불사화 세포로부터 발생하는 콜로니는 항원에 대한 원하는 특이성 및 친화성의 항체의 생산에 대해 선별되며, 그러한 세포에 의해 생산된 단일클론 항체의 수율은 척추동물 숙주의 복막강 내로의 주사를 포함한 다양한 기술에 의해 향상될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 문헌[Huse, et al. (1989), Science 246:1275-1281]에 개략적으로 설명된 일반적 프로토콜에 따라 인간 B 세포로부터 DNA 라이브러리를 선별함으로써, 또는 파지 제시(phage display) 라이브러리를 선별함으로써 단일클론 항체 또는 항체 단편 또는 그의 결합성 단편을 암호화하는 DNA 서열을 단리할 수 있다(예를 들어, WO 91/17271호 및 WO 92/01047호 참조). 특정 실시 형태에서, RAD51-매개 쇄 교환 수복의 억제제는 인트라바디이다. 인트라바디 생산 방법은, 예를 들어 WO 2002/086096호에 기재된 바와 같이 당업자에게 익히 공지되어 있다. 항체는 적어도 KD가 약 1 mM, 예를 들어 1 mM 이하, 300 μM 이하, 30 μM 이하, 10 μM 이하, 3 μM 이하, 1 μM 이하, 100 nM 이하, 또는 10 nM 이하인 값으로 통상 결합할 것이다.

[0283] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 단백질 또는 펩티드이다. 펩티드 작용제는 천연 발생 단백질의 단편, 또는 RAD51-매개 교환 수복의 단백질의 모방체 또는 펩티드모방체일 수 있다. 단백질 및/또는 펩티드 또는 그의 단편의 형태의 작용제는 본 명세서에 기재된 DSB 수복에 관여하는 유전자 또는 단백질을 조절하도록, 즉 유전자 발현 또는 암호화된 단백질 활성을 조절하도록 설계될 수 있다. 그러한 작용제는 통상 부재하는 단백질뿐만 아니라 세포 내에서 통상 내재적으로 발현되는, 예를 들어 저수준으로 발현되는 단백질도 포함하고자 한다. 유용한 단백질의 예는 돌연변이 단백질, 유전자 가공 단백질, 펩티드, 합성 펩티드, 재조합 단백질, 키메라 단백질, 인간화 단백질, 개질 단백질 및 이들의 단편이다. 유전자 발현 또는 단백질 활성의 조절은 직접적 또는 간접적일 수 있다. 일 실시 형태에서, 단백질/펩티드 작용제는 본 명세서에서 확인된 유전자에 의해 암호화된 단백질에 직접 결합되거나, 또는 본 명세서에서 확인된 유전자의 핵산에 직접 결합된다.

[0284] 펩티드는 억제 활성화에 대해 선별될 수 있다. 펩티드 라이브러리, 예를 들어 펩티드 또는 다른 화합물의 조합 라이브러리는 완전 랜덤화될 수 있으며, 임의의 위치에서의 서열 선호 또는 일정은 없다. 대안적으로, 라이브러리는 바이어스될 수 있으며, 즉 서열 내의 일부 위치는 일정하게 유지되거나, 또는 한정된 수의 가능성으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 경우에, 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기는, 예를 들어, 시스테인의 생성을 향하거나, SH-3 도메인을 위한 프롤린, 인산화 부위를 위한 세린, 트레오닌, 티로신 또는 히스티딘의 가교결합을 위하거나, 퓨린에 대한, 소수성 아미노산, 친수성 잔기, 입체적으로 바이어스된(작거나 큰) 잔기의 규정된 클래스 내에서 랜덤화된다.

[0285] 시험 작용제는 천연 발생 단백질 또는 그의 단편일 수 있다. 그러한 시험 작용제는 천연 공급원, 예를 들어 세포 또는 조직 용해물로부터 얻어질 수 있다. 폴리펩티드 작용제의 라이브러리는 또한, 예를 들어 구매가능하거나 또는 일상적 방법에 의해 생성된 cDNA 라이브러리로부터 제조될 수 있다. 시험 작용제는 또한 펩티드, 예를 들어 약 5 내지 약 30개의 아미노산의 펩티드일 수 있으며, 약 5 내지 약 20개의 아미노산이 바람직하며, 약 7 내지 약 15개가 특히 바람직하다. 펩티드는 천연 발생 단백질의 소화물(digest), 랜덤 펩티드, 또는 "바이어스된" 랜덤 펩티드일 수 있다. 일부 방법에서, 시험 작용제는 폴리펩티드, 펩티드 또는 단백질이다. 시험 작용제는 또한 핵산일 수 있다. 핵산 시험 작용제는 천연 발생 핵산, 랜덤 핵산, 또는 "바이어스된" 랜덤 핵산일 수 있다. 예를 들어, 원핵생물 또는 진핵생물 계통의 소화물이 단백질에 대해 상기에 기재된 것과 유사하게 사용될 수 있다.

[0286] 선별하고자 하는 시험 작용제의 라이브러리는 또한 본 명세서에서 확인된 유전자에 의해 암호화된 단백질 또는 그의 단편의 구조적 연구에 기초하여 생성될 수 있다. 그러한 구조적 연구는 단백질에 결합되고 그의 활성을 조절할 가능성이 더 높은 시험 작용제의 확인을 가능하게 한다. 단백질의 3차원적 구조는 다수의 방법, 예를 들어 결정 구조 및 분자 모델링으로 연구될 수 있다. X선 결정학을 사용하여 단백질 구조를 연구하는 방법은 문헌에 익히 공지되어 있다. 문헌[Physical Bio-chemistry, Van Holde, K. E. (Prentice-Hall, New Jersey

1971), pp. 221-239], 및 [Physical Chemistry with Applications to the Life Sciences, D. Eisenberg & D. C. Crothers (Benjamin Cummings, Menlo Park 1979)]을 참조한다. 구조의 컴퓨터 모델링은 시험 작용제를 조절에 대해 선별하도록 설계하기 위한 또 다른 수단을 제공한다. 분자 모델링 방법은 문헌, 예를 들어 발명의 명칭이 "감도 인자를 이용하여 분자 모델링을 하기 위한 시스템 및 방법" (System and method for molecular modeling utilizing a sensitivity factor)인 미국 특허 제5,612,894호, 및 발명의 명칭이 "분자 모델링 방법 및 시스템" (Molecular modeling method and system)인 미국 특허 제5,583,973호에 기재된 바 있다. 게다가, 단백질 구조는 또한 중성자 회절 및 핵자기 공명(NMR)에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Physical Chemistry, 4th Ed. Moore, W. J. (Prentice-Hall, New Jersey 1972)], 및 [NMR of Proteins and Nucleic Acids, K. Wuthrich (Wiley-Interscience, New York 1986)]을 참조한다.

[0287] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에서 확인된 유전자의 발현을 억제하는 것으로 선별되고 확인하거나, 또는 본 명세서에서 확인된 유전자에 의해 암호화된 단백질의 활성을 억제하는 것으로 확인된 시험 화합물은 DSB 수복을 비처리된 대조군에 대하여 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 50%, 70%, 80%, 90%, 1배, 1.1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 50배, 100배 이상 또는 그 초과로 억제할 수 있다.

[0288] 대안적으로, 작용제는 유전자를 조절하는 어떤 것을 생산하도록 세포내에서 이용되거나 개질될 수 있는데, 예를 들어 세포 내로의 핵산 서열의 도입, 및 유전자 발현 또는 단백질 활성의 억제제 또는 활성화제의 생산으로 이어지는 그의 전사가 있다.

[0289] **치료**

[0290] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 (a) 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준이란, AID의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 (a) 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 B 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준이란, DNA 편집 효소의 수준이 건강한 개체로부터의 B 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소의 발현은 건강한 대상체에서 검출 불가능하다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 대상체일 수 있다.

[0291] 일부 실시 형태에서, 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준과 비교하여 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 대상체는 대상체로부터 얻어진 세포의 샘플 내의 DNA 편집 효소 단백질 및/또는 mRNA의 수준을 결정함으로써 확인된다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준은 건강한 대상체로부터의 정상 세포보다 유의하게 더 높다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화된 B 세포에서 발현되는 DNA 편집 효소의 수준보다 유의하게 더 높다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 B 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화된 B 세포에서 발현되는 AID의 수준보다 유의하게 더 높다.

[0292] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 (a) 상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준이란, AID의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 AID의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 (a) 상승된 수준의 AID를 발현하는 B 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준이란, AID의 수준이 건강한 개체로부터의 B 세포 내의 AID의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, AID 발현은 건강한 대상체에서 검출 불가능하다.

[0293] 일부 실시 형태에서, 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 AID의 수준과 비교하여 상승된 수준의 AID를 발현하는 세포를 갖는 대상체는 대상체로부터 얻어진 세포의 샘플 내의 AID 단백질 및/또는 mRNA의 수준을 결정함으로써 확인된다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID를 발현하는 세포 내의 AID의 수준은 건강한 대상체로부터의 정상 세포보다 유의하게 더 높다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID를 발현하는 세포 내의 AID의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화된 B 세포에서 발현되는 AID의 수준보다 유의하게 더 높다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID를 발현하는 B 세포 내의 AID의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화

된 B 세포에서 발현되는 AID의 수준보다 유의하게 더 높다.

[0294] 또한, 대상체의 세포 내의 DNA 편집 효소(예: AID) 단백질, mRNA 및/또는 활성의 수준을 결정함으로써 대상체에서의 이상(예: 암 또는 자가면역 질환)이 DSB 수복 억제제에 의한 치료에 반응할지를 결정하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 대상체의 세포(시험 샘플) 내의 고수준의 DNA 편집 효소의 존재는 대상체가 DSB 수복 억제제에 의한 치료에 반응할 것이라는 지표가 될 수 있다. DNA 편집 효소의 수준은, 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 수준을 평가하고, 관찰된 수준을 대조 참조 샘플 내에서 발견된 DNA 편집 효소의 수준에 대비함으로써 결정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.

[0295] 일 실시 형태에서, 치료하고자 하는 이상(예: 암 또는 자가면역 질환)은 고수준의 DNA 편집 효소를 갖는 것으로 당업자에게 이미 알려져 있으며, 따라서 DSB 수복 억제제에 의한 치료는 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 단백질, mRNA, 및/또는 발현의 수준을 측정할 필요 없이 적용된다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "생물학적 샘플"은 환자, 바람직하게는 인간 환자로부터 얻어진 생물학적 재료의 샘플을 말하며, 이러한 샘플에는 조직 샘플(예: 조직 생검, 예컨대 흡인 생검, 브러시 생검, 표면 생검, 바늘 생검, 펀치 생검, 절제 생검, 개방 생검, 절개 생검 또는 내시경 생검 또는 세포 샘플(예: 상피 세포 또는 림프구)이 포함된다. 생물학적 샘플은 또한 생물학적 유체 샘플, 예를 들어 정액, 소변, 혈액, 혈청, 타액, 뇌척수액, 및 세포 용해물(cell lysate)로부터의 상청액(예: 림프구 분획)일 수 있다. 본 명세서에 기재된 기술의 일부 실시 형태는 또한 본 명세서에 기재된 방법에서의 생물학적 샘플의 단리물(isolate)의 사용을 포함한다.

[0296] 대조 참조 샘플은 건강한 개체, 즉 암 또는 자가면역 질환을 갖지 않는 개체로부터 얻어진 (동일한 유형의) 생물학적 샘플일 수 있다. 대조 참조 샘플은 또한 동일한 유형의 생물학적 샘플에서 정상적으로 발견되는 것과 동일한 농도의 DNA 편집 효소를 함유하고 건강한 개체로부터 얻어진 표준 샘플일 수 있다. 예를 들어, 특정 세포 분획(예: 림프구), 정액, 소변, 혈액, 뇌척수액, 또는 조직과 같은 생물학적 샘플에서 정상적으로 발견되는 DNA 편집 효소의 양에 대한 표준 참조 대조 샘플이 있을 수 있다. 일 실시 형태에서, 대조 참조 샘플은 암 또는 자가면역 질환을 갖지 않는 건강한 개체 집단으로부터의 세포에서 발견되는 DNA 편집 효소 mRNA 또는 DNA 편집 효소 단백질의 평균 또는 중앙값 농도를 함유하는 표준 참조 샘플이다. 일 실시 형태에서, 예를 들어 세포가 B 세포일 경우, 참조 수준은 건강한 개체로부터의 비활성화된 B-림프구 집단에서 발견되는 DNA 편집 효소 단백질 또는 mRNA의 수준이다. 일 실시 형태에서, 대조 참조 샘플은 환자로부터의 건강한 세포 또는 조직으로부터의 환자의 생물학적 샘플이며, 예를 들어 환자가 림프종을 가질 경우, 구강 면봉 채취 검체(cheek swab) 또는 피부 생검이 참조 샘플로서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 클래스 스위칭을 거친 B-세포의 집단에서 발견되는 DNA 편집 효소 mRNA, 단백질, 및/또는 활성의 수준은 적합한 대조 참조 샘플이 아니다.

[0297] 대상체로부터 얻어진 세포는 대상체의 세포(예: 암성 또는 자가면역 세포를 포함하는 생물학적 샘플)에서 검출된 DNA 편집 효소 단백질, DNA 편집 효소 mRNA, 및/또는 DNA 편집 효소 활성의 수준이 건강한 대상체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준을 대표하는 참조 대조 샘플에서 발견된 DNA 편집 효소 단백질, mRNA 및/또는 활성의 수준보다 통계학적으로 유의한 양으로 더 높을 경우, 증가된 또는 상승된 수준의 DNA 편집 효소 단백질 및/또는 mRNA를 갖는 것으로 특징지어진다. DNA 편집 효소의 수준은 임의의 단위, 예를 들어 덴시토미터, 루미노미터, 또는 ELISA 플레이트 리더 등으로부터 얻어진 단위로 나타낼 수 있다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.

[0298] 본 명세서에 사용된 바와 같이, DNA 편집 효소단백질, mRNA, 및/또는 활성의 "고수준", "상승된 수준", 및/또는 "증가된 수준"이란 용어는 상호교환가능하게 사용되며, 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준을 대표하는 대조 참조 샘플 내에 존재하는 DNA 편집 효소단백질, mRNA, 및/또는 활성의 양보다 유의하게 더 큰 DNA 편집 효소단백질, mRNA, 및/또는 활성의 양을 말한다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.

[0299] 일부 실시 형태에서, 대조 참조 샘플은 DNA 편집 효소 수준을 결정하고자 하는 세포와 동일한 유형의 건강한 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대조 참조 샘플의 세포는 DNA 편집 효소 발현의 수준을 결정하고자 하는 세포와 유사한 연령, 발달 상태, 성별, 및/또는 세포 유형의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대조 참조 샘플은 DNA 편집 효소 발현의 수준을 결정하고자 하는 대상 유기체와 유사한 연령, 발달 상태, 및/또는 성별의 건강한 유기체로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 샘플 및 대조 참조 샘플은 동일한 유형의 것이며, 즉 동일한 생물학적 공급원으로부터 얻어지고, 동일한 조성, 예를 들어 동일한 개수 또는 유형의 세포를 포함한다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.

- [0300] 일부 실시 형태에서, 대조 참조 샘플은 건강한, 비활성화된 및/또는 비형질전환된 B 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 DNA 편집 효소는 건강한, 비활성화된 및/또는 비형질전환된 B 세포에서의 것보다 유의하게 더 큰 수준이다. 일부 실시 형태에서, 클래스-스위칭을 거친 B-세포는 유용한 참조 샘플인 것으로 여겨지지 않는다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.
- [0301] 대부분의 정상 세포에서, AID 단백질/mRNA는 검출 불가능하며, 따라서 일부 실시 형태에서, AID의 단순한 검출은 건강한 개체로부터의 세포 내에 검출 불가능한 수준이 존재하는 것과 비교하여 증가된 수준인 것으로 여겨질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID란, AID의 수준이, 예를 들어 본 명세서의 실시예 11에서 추가로 기재된 바와 같이 프라이머 서열 번호 서열 번호: 101 및 서열 번호: 102를 사용하는 RT-PCR 검정을 사용하여 검출가능한 수준의 것일 수 있다.
- [0302] 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 1 mL당 1 pg의 AID mRNA 또는 그 초과, 예를 들어 10 pg/mL, 100 pg/mL, 1 ng/mL, 10 ng/mL 또는 그 초과일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 1 mL당 10 pg의 AID mRNA 또는 그 초과일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 1 mL당 100 pg의 AID mRNA 또는 그 초과일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 1 mL당 1 ng의 AID mRNA 또는 그 초과일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 1 mL당 10 ng의 AID mRNA 또는 그 초과일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 1 mL당 100 ng의 AID mRNA 또는 그 초과일 수 있다.
- [0303] 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 세포당 5개의 복제물(예: 전사물)의 AID mRNA 또는 그 초과, 예를 들어 세포당 10개의 복제물, 100개의 복제물, 1,000개의 복제물 또는 그 초과일 수 있다.
- [0304] 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는, 면역조직화학에 의해 측정했을 때, 조직 절편 내 20 제곱마이크로미터당 1개의 AID 폴리펩티드 또는 그 초과, 예를 들어 조직 절편 내 20 제곱마이크로미터당 1개의 폴리펩티드, 10개의 폴리펩티드, 100개의 폴리펩티드, 1,000개의 폴리펩티드일 수 있다.
- [0305] 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 또는 혈청 mL당 0.1 pg의 AID 폴리펩티드 또는 그 초과, 예를 들어 혈액 mL당 0.1 pg, 1 pg, 10 pg, 100 pg, 1 ng, 10 ng, 또는 그 초과일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 또는 혈청 mL당 0.1 pg 이상의 AID 폴리펩티드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 mL당 10 pg 이상의 AID 폴리펩티드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 mL당 100 pg 이상의 AID 폴리펩티드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 mL당 1 ng 이상의 AID 폴리펩티드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 mL당 10 ng 이상의 AID 폴리펩티드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 검출가능한 수준의 AID는 혈액 mL당 100 ng 이상의 AID 폴리펩티드일 수 있다.
- [0306] 일부 실시 형태에서는, 혈청을 포함하는 샘플로부터 먼저 혈청 알부민을 감소시켜 감도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서는, DNA 편집 효소의 수준을 검출하기 전에 혈액을 포함하는 샘플이 B-세포에 대해 또는 암성 세포에 대해 부화될 수 있다. 일부 실시 형태에서는, 발현 수치가 소프트웨어(예: 마이크로소프트(Microsoft) 엑셀(EXCEL)® 스프레드시트 및 어피메트릭스(Affymetrix) 진칩(GENECHIP)® 소프트웨어)에 의해 정량화되고 분석될 수 있다.
- [0307] 일부 실시 형태에서, 대상체는 대상체의 세포 내 AID의 수준이 대조 참조 샘플 내에 존재하는 AID의 수준보다 유의하게 더 클 경우, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료하기 위한 후보대상이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 대상체의 세포 내 AID의 수준이 대조 참조 샘플 내에 존재하는 AID의 수준보다 적어도 1.5배, 2배, 5배, 10배 더 클 경우, 예를 들어 1.5배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 또는 6배 이상일 경우, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료하기 위한 후보대상이다.
- [0308] 일부 실시 형태에서, 건강한 대상체 및/또는 본 명세서에 기재된 방법에 따른 치료를 필요로 하지 않는 대상체는 세포가 검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 발현하지 않는 자이다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID일 수 있다.
- [0309] 본 명세서에 기재된 바와 같은 AID의 수준은 당업자에게 공지된 임의의 수단에 의해 측정될 수 있다. 특정 실시 형태에서, AID 단백질의 수준의 결정은 하기의 검정 중 하나 이상의 사용을 포함한다: 웨스턴 블롯; 면역침전; 효소-결합 면역흡수 검정(ELISA); 방사면역학적 검정(RIA); 샌드위치 검정; 형광 동소 교잡(FISH); 면역조직학적 염색; 방사면역측정 검정; 겔 확산 침전 반응; 면역확산 검정; 현장 면역검정; 침전 반응; 응집 검정;

보체 고정 검정; 면역형광 검정; 단백질 A 검정; 질량 분석 및/또는 면역전기영동 검정. 특정 실시 형태에서, AID 단백질의 수준의 결정은 항체, 항체 단편, 단일클론 항체, 단일클론 항체 단편, 단백질 결합성 단백질, 및/또는 AID-결합성 펩티드의 사용을 포함한다.

[0310] 특정 실시 형태에서, AID mRNA의 수준의 결정은 하기의 검정 중 하나 이상의 사용을 포함한다: RT-PCR, 정량적 RT-PCR, 교잡 검정, RNA-Seq, 노턴 블롯, 고성능 서열 분석, 마이크로어레이 기반 발현 분석, 전사 증폭 및/또는 자기-지속 서열 복제. 특정 실시 형태에서, AID mRNA의 수준의 결정은 항체, 항체 단편, 단일클론 항체, 및/또는 단일클론 항체 단편의 사용을 포함한다.

[0311] mRNA 의 수준을 평가하는 방법은 당업자에게 익히 공지되어 있다. 바람직한 실시 형태가 본 명세서에 기재되어 있다. 레이저 포획 미세해부(LCM)가 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Simon et al. (1998) Trends in Genetics 14:272] 및 [Emmert-Buck et al. (1996) Science 274:998-1001]을 참조한다. 본 명세서에 기재된 기술의 일 실시 형태에서는, 종양 샘플 또는 생검이 얻어지고, 분석을 위한 유전 물질, 예컨대 mRNA를 얻기 위해 LCM이 사용된다. 당업계에 익히 공지된 다수의 절차 중 임의의 것을 사용하여 특정 생물학적 샘플로부터 핵산 분자가 단리될 수 있으며, 이때 선택된 특정 단리 절차는 특정 생물학적 샘플에 적절한 것이다. 예를 들어, 냉동-해동 및 알칼리 용해 절차는 고체 재료로부터 핵산 분자를 얻는 데 유용할 수 있으며; 열 및 알칼리 용해 절차는 소변으로부터 핵산 분자를 얻는 데 유용할 수 있으며; 단백질분해효소 K 추출은 혈액으로부터 핵산을 얻는 데 사용될 수 있다(문헌[Rolff, A et al. PCR: Clinical Diagnostics and Research, Springer (1994)]).

[0312] 실시간 PCR은 mRNA 발현의 수준을 결정하는 데 사용될 수 있는 증폭 기술이다. (예를 들어 문헌[Gibson et al., Genome Research 6:995-1001, 1996]; [Heid et al., Genome Research 6:986-994, 1996] 참조). 실시간 PCR은 증폭 동안 PCR 생산물 축적의 수준을 평가한다. 이 기술은 다수의 샘플에서의 mRNA 수준의 정량적 평가를 가능하게 한다. mRNA 수준의 경우, 생물학적 샘플, 예를 들어 종양 및 정상 조직으로부터 mRNA를 추출하고, 표준 기술을 사용하여 cDNA를 제조한다. 예를 들어, 퍼킨 엘머/어플라이드 바이오시스템즈(Perkin Elmer/Applied Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재) 7700 프리즘 기기를 사용하여 실시간 PCR이 수행될 수 있다. 프라이머 및 형광 프로브의 정합이, 예를 들어 퍼킨 엘머/어플라이드 바이오시스템즈(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)에 의해 제공된 프라이머 발현 프로그램을 사용하여 관심 대상의 유전자에 대해 설계될 수 있다. 프라이머 및 프로브의 최적 농도가 초기에 당업자에 의해 결정될 수 있으며, 대조(예를 들어, 베타-액틴) 프라이머 및 프로브가, 예를 들어 퍼킨 엘머/어플라이드 바이오시스템즈(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)로부터 상업적으로 입수될 수 있다.

[0313] 샘플 내의 관심 대상의 특정 핵산의 양을 정량화하기 위해, 대조군을 사용하여 표준 곡선을 생성한다. 표준 곡선은 실시간 PCR에서 결정된 Ct 값을 사용하여 생성될 수 있는데, 이 값은 검정에 사용된 관심 대상의 핵산의 초기 농도와 관련된다. 관심 대상의 유전자의 10 내지 106개 범위의 복제물에 이르는 표준 희석액이면 일반적으로 충분하다. 게다가, 표준 곡선은 대조 서열에 대해 생성된다. 이는 비교 목적을 위한 대조군의 양에 대해 조직 샘플 내의 관심 대상의 핵산의 초기 함량의 표준화를 가능하게 한다. TaqMan 프로브를 사용한 실시간 정량적 PCR의 방법이 당업계에 익히 공지되어 있다. 실시간 정량적 PCR에 대한 상세 프로토콜이, 예를 들어 RNA에 대해서는 문헌[Gibson et al., 1996 Genome Res., 10:995-1001]에, 그리고 DNA에 대해서는 문헌[Heid et al., 1996 Genome Res., 10:986-994]에 제공되어 있다.

[0314] TaqMan-기반 검정은 또한 발현 수준을 정량화하는 데 사용될 수 있다. TaqMan-기반 검정은 5' 형광 염료 및 3' 소광제를 함유하는 형광성 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용한다. 이 프로브는 PCR 생산물에 교잡되지만, 3' 말단에서의 차단제로 인해 그 자체는 연장될 수 없다. PCR 생산물이 후속 주기에서 증폭될 경우, 폴리머라제, 예를 들어 AmpliTaq의 5' 뉴클레아제 활성은 TaqMan 프로브의 절단을 발생시킨다. 이 절단은 5' 형광 염료와 3' 소광제를 분리시키고, 그럼으로써 증폭의 함수로서 형광을 증가시킨다.

[0315] 또 다른 실시 형태에서, 예를 들어 RNA 전사물의 검출이 노턴 블로팅에 의해 달성될 수 있는데, 여기서는 RNA의 조제물이 변성 아가로스 겔 상에서 러닝(running)되고, 적합한 지지체, 예컨대 활성화된 셀룰로오스, 니트로셀룰로오스 또는 유리 또는 나일론 막으로 이동된다. 이어서, 표지된(예를 들어, 방사성 표지된) cDNA 또는 RNA가 조제물에 교잡되고, 세척되고, 오토라디오그래피와 같은 방법에 의해 분석된다.

[0316] mRNA 수준을 모니터링하기 위해, 예를 들어 시험하고자 하는 생물학적 샘플로부터 mRNA를 추출하고, 역전사하고, 형광-표지된 cDNA 프로브를 생성한다. 이어서, 조절가능한 단백질을 암호화하는 전사물로부터 생성된 cDNA에 교잡될 수 있는 마이크로어레이를 표지된 cDNA 프로브로 프로빙하고, 슬라이드를 스캐닝하고 형광 강도를 측정한다. 이 강도는 교잡 강도 및 발현 수준과 상관된다.

- [0317] 특정 종 또는 서열로 부화되거나 그렇지 않은 RNA 집단은 추가로 증폭될 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, "증폭 과정"은 RNA 내의 분자를 강화, 증가, 또는 증강시키도록 설계된다. 예를 들어, RNA가 mRNA일 경우, 신호가 검출가능하거나 검출이 향상되도록 mRNA를 증폭시키기 위하여 증폭 과정, 예컨대 RT-PCR이 이용될 수 있다. 그러한 증폭 과정은 생물학적 조직 또는 중앙 샘플이 작은 크기 또는 부피를 가질 경우에 특히 유익하다.
- [0318] RNA 전사물의 검출은 추가로 공지된 증폭 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, mRNA를 cDNA에 역전사한 후 폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR)을 행하거나; 또는 미국 특허 제5,322,770호에 기재된 바와 같이 두 단계 모두에 대해 단일 효소를 사용하거나, 문헌[R. L. Marshall, et al., PCR Methods and Applications 4: 80-84 (1994)]에 기재된 바와 같이 mRNA를 cDNA에 역전사한 후 비대칭 겹 리가제 연쇄 반응(RT-AGLCR)을 행하는 것은 본 명세서에 기재된 기술의 범주 내에 있다. 실시간 PCR이 또한 사용될 수 있다. 다른 적합한 방법은 하기를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 등은 검출 방법이다: 리가제 사슬 반응(LCR) (예를 들어, 문헌[Wu and Wallace 1989, Genomics 4, 560 Landegren et al. 1988, Science 241, 1077] 참조); 자기-지속 서열 복제(SSR) (예를 들어, 문헌[Guatelli et al. 1990, PNAS USA, 87, 1874] 참조); 전사 증폭 (예를 들어, 문헌[Kwoh et al. 1989, PNAS USA 86, 1173] 참조); 쇠 치환 증폭(문헌[G. T. Walker et al., 1996, Clin. Chem. 42: 9-13] 및 유럽 특허 출원 제684315호); 롤링 서클 증폭(rolling circle amplification); 루프-매개 등은 증폭; 핵산의 등은 키메라 프라이머-개시 증폭; Q-베타 증폭 시스템(유럽 특허 출원(EPA) 제4544610호); 또는 OCEAN (OneCutEventAmplification; 문헌[Clinical Chemistry 52, 1855-1863 (2006)]). 이러한 등은 검출 방법은 추가로 뉴클레아제 연쇄 반응(NCR), RNase-매개 뉴클레아제 연쇄 반응(RNCR), 폴리머라제 뉴클레아제 연쇄 반응(PNCR), RNase-매개 검출(RMD), 탠덤 반복 제한 효소 촉진(TR-REF) 연쇄 반응 또는 반전된 역복제 제한 효소 촉진(Inverted reverse Complement Restriction Enzyme Facilitated (IRC-REF)) 연쇄 반응을 이용할 수 있다. 본 발명에서 이용될 수 있는 다른 공지된 증폭 방법에는 문헌[PNAS USA 87: 1874-1878 (1990)]에 기재되고 또한 문헌[Nature 350 (No. 6313): 91-92 (1991)] 및 [Mollasalehi et al., 2012, Anal Biochem, 425, 91-95]에 기재된 이른바 "NASBA" (핵산 서열 기반 증폭) 또는 "3SR" (자기-지속 서열 복제) 기술; 및 PCT 공개 WO9322461 호 및 PCT 공개 WO2010/019898A1호에 기재된 표적 매개 증폭이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0319] 일부 실시 형태에서, AID 핵산은 서열 분석 방법, 예를 들어 고성능 서열 분석, 전체 전사체 샷건 서열 분석 (whole transcriptome shotgun sequencing) 또는 RNA-seq를 사용하여 검출될 수 있다. RNA-seq는 다수의 차세대 구매가능한 서열 분석 기술(예: 454 시퀀싱(SEQUENCING)TM 또는 일루미나(ILLUMINA)TM) 중 임의의 것을 이용하여 전체 전사체 또는 그의 일부의 고성능 서열 분석을 생성할 수 있다. RNA-seq는, 예를 들어 문헌[Ryan et al. (2008). BioTechniques 45 (1): 81-94]; [Wang Z, et al. (2009). Nature Reviews Genetics 10 (1): 57-63]; [Maher CA, et al.(2009). Nature 458 (7234): 97-101]에 기재되어 있으며, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.
- [0320] 또 다른 실시 형태에서, AID 핵산은 "자기-지속 서열 복제"를 사용하여 검출될 수 있다. 이는 레트로바이러스 복제에 본질적인 3개의 효소 활성화, 즉 (1) 역전사효소, (2) RNase H, 및 (3) DNA-의존성 RNA 폴리머라제를 이용함으로써 등은 조건 하에서 시험관내에서 지속적으로 증폭되는(복제되는) 표적 핵산 서열을 사용하는 핵산 증폭의 방법이다(문헌[Guatelli, et al. 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874]). cDNA 중간체에 의한 RNA 복제의 레트로바이러스 전략을 모방함으로써, 이 반응은 원래 표적의 cDNA 및 RNA 복제물을 추적한다. '실질적으로 등은'이란, 온도가 대략 1시간 반응 시간 과정에 걸쳐 약 37°C 내지 50°C의 온도 범위 내에서 변동될 수 있다는 것을 의미한다. 대안적으로, 하나의 온도가 전체 반응을 수행하도록 선택될 수 있다. 45°C에서의 자기-지속 서열 복제가 바람직하다.
- [0321] 또 다른 실시 형태에서, AID 핵산은 "전사 증폭"을 사용하여 검출될 수 있다. 핵산 증폭의 이 방법에서, 각각의 주기는 2개의 단계로 구성된다. 제1 단계에서는, RNA 또는 DNA 표적의 cDNA 복제가 이루어지고, 제2 단계에서는, 각각의 cDNA 복제의 다수의 RNA 전사물이 생성된다(예를 들어, 문헌[Kwoh (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 1173] 참조).
- [0322] 동소 교잡 시각화가 또한 사용될 수 있는데, 여기서는 방사능으로 표지된 안티센스 RNA 프로브가 생검 샘플의 박편과 함께 교잡되고, 세척되고, RNase로 절단되고, 오토라디오그래피를 위한 감광성 에멀전(sensitive emulsion)에 노출된다. 샘플은 헤마톡실린으로 염색되어 샘플의 조직학적 조성을 입증할 수 있으며, 적합한 광필터에 의한 암시야 이미징(dark field imaging)은 현상된 에멀전을 보여준다. 디콕시게닌과 같은 비방사성 표지가 또한 사용될 수 있다.
- [0323] 대안적으로, mRNA 발현은 DNA 어레이, 칩 또는 마이크로어레이 상에서 검출될 수 있다. DNA 편집 효소에 상응

하는 핵산이 칩 상에 고정화되고, 이어서 이것은 환자로부터 얻어진 시험 샘플의 표지된 핵산과 교잡된다. DNA 편집 효소의 전사물을 함유하는 샘플에 대해 양성 교잡 신호가 얻어진다. DNA 어레이의 제조 방법 및 그들의 용도는 당업계에 익히 공지되어 있다. (예를 들어, 미국 특허 제6,618,679호; 제6,379,897호; 제6,664,377호; 제6,451,536호; 제548,257호; 미국 특허 출원 공개 제20030157485호 및 문헌[Schena et al. 1995, Science 20:467-470]; [Gerhold et al. 1999, Trends in Biochem. Sci. 24, 168-173]; 및 [Lennon et al. 2000, Drug discovery Today 5: 59-65] 참조, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨). 유전자 발현의 연속 분석(SAGE)이 또한 수행될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 20030215858호 참조). mRNA 수준을 모니터링하기 위해, 예를 들어 시험하고자 하는 생물학적 샘플로부터 mRNA를 추출하고, 역전사하고, 형광-표지된 cDNA 프로브를 생성한다. 이어서, DNA 편집 효소 cDNA에 교잡될 수 있는 마이크로어레이를 표지된 cDNA 프로브로 프로빙하고, 슬라이드를 스캐닝하고 형광 강도를 측정한다. 이 강도는 교잡 강도 및 발현 수준과 상관된다. "정량적" 증폭의 정량적 PCR 방법은 당업자에게 익히 공지되어 있다. 예를 들어, 정량적 PCR은 동일한 프라이머를 사용하여 기지량의 대조 서열을 동시에 공증폭(co-amplify)시키는 것을 포함한다. 이는 PCR 반응을 교정하는 데 사용될 수 있는 내부 표준을 제공한다. 정량적 PCR에 대한 상세 프로토콜은, 예를 들어 문헌 [Innis et al. (1990), PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, Academic Press, Inc. N.Y.]에 제공되어 있다.

[0324] DNA 편집 효소 단백질 수준 또는 DNA 편집 효소 활성이 또한, 특히 생물학적 샘플이 세포 용해물과 같은 유체 샘플일 경우에 측정될 수 있다. 일 실시 형태에서, DNA 편집 효소 단백질의 수준은 생물학적 샘플을 DNA 편집 효소 또는 DNA 편집 효소의 단편에 특이적으로 결합되는 항체 부분 또는 단백질-결합성 단백질과 접촉시킴으로써 측정될 수 있다. 이어서, 항체-DNA 편집 효소 복합체의 형성이 DNA 편집 효소 수준의 척도로서 검출될 수 있다. DNA 편집 효소(예: AID)를 인식하는 항체는 상업적으로 입수되거나 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0325] AID 단백질 수준 또는 AID 활성이 또한 측정될 수 있다. 일 실시 형태에서, AID 단백질의 수준은 생물학적 샘플을 AID 또는 AID의 단편에 특이적으로 결합되는 항체 부분 또는 단백질-결합성 단백질과 접촉시킴으로써 측정된다. 이어서, 항체-AID 복합체의 형성이 AID 수준의 척도로서 검출된다. AID를 인식하는 항체는 상업적으로 입수되거나(ab59361, ab93596 또는 ab77401; 에이비캠(AbCam), 미국 매사추세츠주 케임브리지 소재), 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 조직 샘플은 절편으로서, 예를 들어 냉동 또는 고정된 절편으로서 제조되고 항체로 염색될 수 있다. 액체 샘플은, 예를 들어 ELISA 또는 유세포 분석으로 분석될 수 있다.

[0326] 일 실시 형태에서, 항체 부분은 검출가능하게 표지된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "표지된 항체"에는 검출가능한 수단에 의해 표지된 항체가 포함되며, 효소로, 방사능으로, 형광으로, 그리고 화학발광으로 표지된 항체가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 항체는 또한 검출가능한 태그, 예컨대 c-Myc, HA, VSV-G, HSV, FLAG, V5, 또는 HIS로 표지될 수 있다. AID의 검출을 위한 항체-기반 결합 부분을 사용하는 본 명세서에 기재된 진단 및 예후 방법에서, 생물학적 샘플 내에 존재하는 AID의 수준은 검출가능하게 표지된 항체로부터 방출되는 신호의 강도에 상관된다. 일 바람직한 실시 형태에서, 항체-기반 결합 부분은 항체를 효소에 연결시킴으로써 검출가능하게 표지된다. 다시, 효소는 그의 기질에 노출될 때, 예를 들어 분광광도법, 형광측정법에 의해 또는 시각적 수단에 의해 검출될 수 있는 화학적 부분을 생성하도록 하는 방법으로 기질과 반응할 것이다. 본 명세서에 기재된 기술의 항체를 검출가능하게 표지하는 데 사용될 수 있는 효소에는 말레이트 탈수소효소, 포도상구균 뉴클레아제, 델타-V-스테로이드 이성화효소, 효모 알코올 탈수소효소, 알파-글리세로인산 탈수소효소, 트리오스 인산 이성화효소, 고추냉이 과산화효소, 알칼리 포스파타제, 아스파라기나제, 글루코오스 옥시다제, 베타-갈락토시다제, 리보뉴클레아제, 우레아제, 카탈라제, 글루코오스-VI-인산 탈수소효소, 글루코아밀라제 및 아세틸콜린에스테라제가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0327] 다양한 다른 면역검정 중 임의의 것을 사용하여 검출이 또한 수행될 수 있다. 예를 들어, 항체를 방사능으로 표지함으로써, 방사면역 검정의 사용을 통해 항체를 검출하는 것이 가능하다. 방사성 동위원소는 감마 계수기 또는 섬광 계수기의 사용과 같은 수단에 의해 또는 오토라디오그래피에 의해 검출될 수 있다. 본 명세서에 기재된 기술의 목적에 특히 유용한 동위원소는 ³H, ¹³¹I, ³⁵S, ¹⁴C, 그리고 바람직하게는 ¹²⁵I이다. 또한, 항체를 형광 화합물로 표지하는 것이 가능하다. 형광으로 표지된 항체가 적절한 파장의 광에 노출될 경우, 형광으로 인해 그의 존재가 검출될 수 있다. 가장 흔히 사용되는 형광 표지 화합물 중에는 CY5 염료, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈알데하이드 및 플루오레스카민이 있

다. 항체는 또한 형광 방출 금속, 예컨대 ¹⁵²Eu, 또는 란타늄 계열의 다른 금속을 사용하여 검출가능하게 표지될 수 있다. 이들 금속은 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA) 또는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA)과 같은 금속 킬레이트 기를 사용하여 항체에 부착될 수 있다. 항체는 또한 그것을 화학발광 화합물에 커플링함으로써 검출가능하게 표지될 수 있다. 이어서, 화학 반응 과정 동안 발생하는 발광의 존재를 검출함으로써 화학발광-항체의 존재가 결정된다. 특히 유용한 화학발광 표지 화합물의 예는 루미놀, 루시페린, 이소루미놀, 테로마틱(theromatic) 아크리디늄 에스테르, 이미다졸, 아크리디늄 염 및 옥살산 에스테르이다.

[0328] 일 실시 형태에서, AID 단백질의 수준은 면역검정, 예컨대 효소 결합 면역흡수 검정(ELISA), 웨스턴 블로팅, 면역세포화학 또는 유세포 분석에 의해 검출된다. 면역검정, 예컨대 ELISA, 유세포 분석 또는 RIA는 매우 신속할 수 있다. 항체 어레이 또는 단백질 칩이 또한 사용될 수 있으며, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제 20030013208A1호; 제20020155493A1호; 제20030017515호 및 미국 특허 제 6,329,209호; 제6,365,418호를 참조하며, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0329] 가장 흔한 효소 면역검정은 효소-결합 면역흡수 검정(ELISA)이다. ELISA는 항체의 표지된(예: 효소 결합된) 형태를 사용하여 항원의 농도를 검출 및 측정하기 위한 기술이다. 상이한 형태의 ELISA가 있으며, 이러한 형태는 당업자에게 익히 공지되어 있다. ELISA에 대해 당업계에 공지된 표준 기술은 문헌["Methods in Immunodiagnosis", 2nd Edition, Rose and Bigazzi, eds. John Wiley & Sons, 1980]; [Campbell et al., "Methods and Immunology", W. A. Benjamin, Inc., 1964]; 및 [Oellerich, M. 1984, J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 22:895-904]에 기재되어 있다.

[0330] "샌드위치 ELISA"에서는, 항체(예: 항-AID)가 고체상(solid phase) (즉, 마이크로타이터 플레이트)에 결합되고, 이는 항원(예: AID)을 함유하는 생물학적 샘플에 노출된다. 이어서, 고체상을 세척하여 비결합 항원을 제거한다. 이어서, 표지된 항체(예: 효소 결합된)가 결합 항원(존재한다면)에 결합되어 항체-항원-항체 샌드위치를 형성한다. 그 항체에 결합될 수 있는 효소의 예는 알칼리 포스파타제, 고추냉이 과산화효소, 루시페라제, 우레아제, 및 B-갈락토시다제이다. 효소-결합된 항체는 기질과 반응하여 측정될 수 있는 착색된 반응 생성물을 생성한다.

[0331] "경쟁적 ELISA"에서는, 항체가 항원(즉, AID)을 함유하는 샘플과 인큐베이션된다. 이어서, 항원-항체 혼합물을 항원(즉, AID)으로 코팅된 고체상(예: 마이크로타이터 플레이트)과 접촉시킨다. 샘플 내에 존재하는 항원이 더 많을수록, 고체상에 결합되는 데 이용가능하게 될 유리 항체는 더 적다. 이어서, 표지된(예: 효소 결합된) 2차 항체를 고체상에 첨가하여 고체상에 결합된 1차 항체의 양을 결정한다. "면역조직화학 검정"에서는, 조직 또는 세포의 절편이 특정 단백질에 대해 시험되는데, 이는 검정되고 있는 단백질에 특이적인 항체에 조직을 노출시킴으로써 행해진다. 면역조직화학 검정에는 동소 면역형광, 또는 광시야 낙사형광 현미경법(widefield epifluorescence microscopy), 및 면역형광 현미경법이 포함될 수 있지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0332] "침전 검정" 또는 "겔 확산 침전 반응"이 또한 AID 단백질을 검출하는 데 사용될 수 있다. 항체가 항원(즉, AID)을 함유하는 샘플과 인큐베이션된다. 당량점에 도달할 때 침전물이 형성될 것이다. 겔 확산 침전 반응에서, 항원 및 항체는, 통상적으로 상이한 점에서 한천 겔 내로 도입되고, 겔 내로 자유롭게 확산된다. 반응물이 최적 비율로 접촉할 경우, 침전물이 형성될 것이다. 침전 검정의 변형 형태에는 방사상 면역확산(radial immunodiffusion), 이중 확산 겔 침전 및 오크터로니 이중 면역확산(Ouchterlony double immunodiffusion)이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 정량적 침전 검정은 당업자에게 공지되어 있다(문헌[Basic Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Sharma and Sangha (Eds), I.K. International Publishers Pvt. Lt, New Delhi, India (2009)]; [Essentials of Immunology and Serology, Stanley, J. Thomson, Albany, New York, (2002)]).

[0333] 이어서, 항체는 존재하는 단백질의 존재 및 양을 결정하기 위해 다수의 방법 중 임의의 것에 의해 시각화된다. 항체를 시각화하기 위해 사용되는 방법의 예에는, 예를 들어 항체에 결합된 효소(예: 루시페라제, 알칼리 포스파타제, 고추냉이 과산화효소, 또는 베타-갈락토시다제)를 통한 방법, 또는 화학적 방법(예: DAB/기질 크로마겐)이 있다. 대안적으로, "방사면역검정"이 사용될 수 있다. 방사면역검정은 표지된(예: 방사능으로 또는 형광으로 표지된) 형태의 항원 또는 에피토프를 사용하여 항원의 농도를 검출 및 측정하기 위한 기술이다. 항원을 위한 방사성 표지의 예에는 ³H, ¹⁴C, 및 ¹²⁵I가 포함된다. 생물학적 샘플 내의 항원의 농도는 생물학적 샘플 내의 항원 또는 에피토프가 항원에 대한 항체에 결합되기 위한 표지된(예: 방사능으로 표지된) 항원과 경쟁되게 함으로써 측정된다. 표지된 항원과 비표지된 항원 사이의 경쟁적 결합을 보장하기 위하여, 표지된 항원은 항체의 결합 부위를 포화시키기 위해 충분한 농도로 존재한다. 샘플 내의 항원의 농도가 더 높을수록, 항체에

결합되게 될 표지된 항원의 농도는 더 낮다.

- [0334] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소의 수준은 동소 어레이 내 단백질(protein in situ array, PISA)을 사용함으로써 측정될 수 있다. 간단히 말해서, PISA는 유리된 또는 고정화된 PCR DNA를 포함하여 무세포 시스템(예: 래빗 망상적혈구 추출물) 내에서 단백질 합성을 템플레이팅하는 어레이 표면을 포함하며, 단백질은 어레이 표면 상에 이미 사전코딩된 포획 시약과 조합하는 테크 서열을 통한 동시 고정화를 거친다. PISA는, 예를 들어 특허 공개 WO 02/14860호에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.
- [0335] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소의 수준은 정량적 동소 단백질 분석, 예를 들어 AQUA™를 사용함으로써 측정될 수 있다. AQUA™는, 예를 들어 문헌[Stemann O., Zou H., Gerber S. A., Gygi S. P., Kirschner M. W.]; [Dual inhibition of sister chromatid separation at metaphase, Cell 2001, Dec 14, 107: 715-726] 및 [Keshishian, et al. 2007, Molecular & Cellular Proteomics 6.12, 2212-2229]에 기재되어 있으며, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.
- [0336] 본 개시내용에 기초하여 실시자의 선호에 따라 DNA 편집 효소를 검출하는 데 다른 기술이 사용될 수 있다. 한 가지 그러한 기술은 웨스턴 블로팅(문헌[Towbin et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 76:4350 (1979)])이며, 여기서는 적합하게 처리된 샘플이 고체 담체, 예컨대 니트로셀룰로오스 필터로 이동되기 전에 SDS-PAGE 겔 상에서 러닝된다. 이어서, 검출가능하게 표지된 항-DNA 편집 효소 항체가 DNA 편집 효소 수준을 평가하는 데 사용될 수 있는데, 여기서 검출가능한 표지로부터의 신호의 강도는 존재하는 DNA 편집 효소의 양에 상응한다. 수준은, 예를 들어 덴시토미터에 의해 정량화될 수 있다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.
- [0337] 게다가, 질량 분석, 예컨대 MALDI/TOF (time-of-flight, 비행 시간), SELDI/TOF, 액체 크로마토그래피-질량 분석(LC-MS), 기체 크로마토그래피-질량 분석(GC-MS), 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분석(HPLC-MS), 모세관 전기영동-질량 분석, 핵자기 공명 분광법, 또는 탠덤 질량 분석(예: MS/MS, MS/MS/MS, ESI-MS/MS 등)을 사용하여 DNA 편집 효소가 검출될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20030199001호, 제20030134304호, 및 제20030077616호를 참조하며, 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다. 질량 분석 방법은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 생체분자, 예컨대 단백질을 정량 및/또는 확인하는 데 사용되어 왔다(예를 들어, 문헌[Li et al. (2000), Tibtech 18:151-160]; [Rowley et al. (2000), Methods 20: 383-397]; 및 [Kuster and Mann (1998), Curr. Opin. Structural Biol. 8: 393-400] 참조). 추가로, 단리된 단백질의 적어도 부분적인 데 노보 서열 분석(de novo sequencing)을 가능하게 하는 질량 분석 기술이 개발되어 있으며(문헌[Chait et al., Science 262:89-92 (1993)]; [Keough et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96:7131-6 (1999)]; [Bergman, EXS 88:133-44 (2000)]에 개관되어 있다. 특정 실시 형태에서, 가스상 이온 분광광도계가 사용된다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.
- [0338] 다른 실시 형태에서는, 레이저-탈착/이온화 질량 분석이 샘플을 분석하는 데 사용된다. 현대의 레이저 탈착/이온화 질량 분석("LDI-MS")은 2개의 주요 변형 형태로 실시될 수 있다: 매트릭스 지원 레이저 탈착/이온화(matrix assisted laser desorption/ionization, "MALDI") 질량 분석 및 표면-향상 레이저 탈착/이온화(surface-enhanced laser desorption/ionization, "SELDI"). MALDI에서는, 분석물을 매트릭스를 함유하는 용액과 혼합하고, 액체 한 방울을 기질의 표면 상에 떨어뜨린다. 이어서, 매트릭스 용액이 생물학적 분자와 공결정화된다. 기질을 질량 분석계 내로 삽입한다. 레이저 에너지를 기질 표면에 직행시키며, 여기서 레이저 에너지는 생물학적 분자를 크게 단편화하지 않고서 이들을 탈착 및 이온화시킨다. 그러나, MALDI는 분석 툴로서 제한을 갖는다. 이는 샘플을 분획화하기 위한 수단을 제공하지 않으며, 매트릭스 재료는, 특히 저분량 분석물에 대한 검출을 방해할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,118,937호(Hillenkamp et al.), 및 미국 특허 제5,045,694호(Beavis & Chait)를 참조한다. SELDI에서는, 기질 표면이 탈착 과정에서 능동적인 참여체가 되도록 개질된다. 일 변형 형태에서, 표면은, 관심 대상의 단백질과 선택적으로 결합하는 흡착제 및/또는 포획 시약에 의해 유도체화된다. 또 다른 변형 형태에서, 표면은, 레이저와 충돌될 때 탈착되지 않는 에너지 흡수 분자에 의해 유도체화된다. 또 다른 변형 형태에서, 표면은, 관심 대상의 단백질과 결합하고 레이저 적용시에 파괴되는 광분해 결합을 함유하는 분자에 의해 유도체화된다. 각각의 이들 방법에서, 유도체화제는 일반적으로 샘플이 적용되는 기질 표면 상의 특정 위치로 국재화된다. 예를 들어, 미국 특허 제5,719,060호 및 WO 98/59361호를 참조한다. 이들 2가지 방법은 조합될 수 있는데, 이러한 조합은, 예를 들어 SELDI 친화성 표면을 사용하여 분석물을 포획하고 매트릭스-함유 액체를 포획된 분석물에 첨가하여 에너지 흡수 물질을 제공함으로써 행해질 수 있다.

- [0339] 질량 분석계에 관한 추가 정보에 대해서는, 예를 들어 문헌[Principles of Instrumental Analysis, 3rd edition, Skoog, Saunders College Publishing, Philadelphia, 1985]; 및 [Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4.sup.th ed. Vol. 15 (John Wiley & Sons, New York 1995), pp. 1071-1094]을 참조한다. DNA 편집 효소 mRNA 또는 단백질의 존재의 검출은 통상적으로 신호 강도의 검출을 수반할 것이다. 다시, 이는 기질에 결합된 폴리펩티드의 양 및 특징을 반영할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시 형태에서는, 제1 샘플 및 제2 샘플의 스펙트럼으로부터의 피크값의 신호 강도를 (예를 들어, 시각적으로, 컴퓨터 분석 등에 의해) 비교하여 특정 생체분자들의 상대량을 결정할 수 있다. 소프트웨어 프로그램, 예컨대 바이오마커 워저드 (Biomarker Wizard) 프로그램(사이퍼젠 바이오시스템즈, 인크.(CIPHERGEN Biosystems, Inc.), 미국 캘리포니아주 프레몬트 소재)이 질량 스펙트럼을 분석하는 데 사용될 수 있다. 질량 분석계 및 그의 기술은 당업자에게 익히 공지되어 있다.
- [0340] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소의 활성은 세포의 계능의 전부 또는 일부에서의 전체 돌연변이 상태를 결정함으로써 측정될 수 있다. 참조 세포 내의 전체 돌연변이 상태의 적어도 2% 초과, 예를 들어 2% 초과 또는 그 초과, 3% 초과 또는 그 초과, 5% 초과 또는 그 초과, 10% 초과 또는 그 초과, 또는 20% 초과 또는 그 초과인 전체 돌연변이 상태는 증가된, 상승된, 및/또는 유의한 수준의 DNA 편집 효소 활성의 지표가 될 수 있다. 일부 실시 형태에서는, 초돌연변이의 수준이 결정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 전체 계능 또는 그의 일부에서의 전체 돌연변이 상태는 FISH, 전체 계능 서열 분석, 고성능 서열 분석, 엑솜 서열 분석, 교잡, 및/또는 PCR을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소의 활성은 IGH, BCL6, MYC, BCL11A, CD93, PIM1 및/또는 PAX5를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 특이적 표적 유전자에서의 초돌연변이의 수준을 결정함으로써 측정될 수 있다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다. 유전자좌에서의 초돌연변이의 검출은 AID 활성의 지표가 된다. 일부 실시 형태에서, IGH, BCL6, MYC, BCL11A, CD93, PIM1 및/또는 PAX5를 포함한 특이적 표적 유전자에서의 돌연변이의 수준이 참조 세포 내의 IGH, BCL6, MYC, BCL11A, CD93, PIM1 및/또는 PAX5에서의 돌연변이의 수준의 적어도 2% 초과, 예를 들어 2% 초과 또는 그 초과, 3% 초과 또는 그 초과, 5% 초과 또는 그 초과, 10% 초과 또는 그 초과, 또는 20% 초과 또는 그 초과일 경우, 이 수준은 증가된, 상승된, 및/또는 유의한 수준의 AID 활성의 지표가 될 수 있다.
- [0341] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소의 활성은 FISH 분석을 사용하여 DNA 이분체 절단을 검출함으로써, 예를 들어 DNA 절단 검출 FISH (DBD-FISH)를 사용함으로써 결정된다(문헌[Volpi and Bridger, BioTechniques, Vol. 45, No. 4, October 2008, pp. 385-409]). 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.
- [0342] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소의 활성은 포스포-H2AX 검정(예를 들어, 문헌[Rakiman et al., Advance Biotech 2008, 39-42]; 이는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨), 53BP1 검정(예를 들어, 문헌[Schultz et al., Journal of Cell Biology 2000, 151:1381-1390]; 이는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨), 또는 RAD51 검정(예를 들어, 문헌[Hochegger and Takeda (2006), Subcell Biochem., 40, 313-325]; 이는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)을 사용함으로써 결정된다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.
- [0343] 본 명세서에 사용된 어구 "적어도 하나의 DSB 수복 억제제를 필요로 하는 대상체"는 암을 앓고 있는 것으로 진단되거나 확인된 대상체를 말할 수 있는데, 이때 상기 암의 세포는 증가된 수준의 DNA 편집 효소 단백질 또는 DNA 편집 효소 mRNA 또는 DNA 편집 효소 활성을 갖는다. 본 명세서에 사용된 어구 "적어도 하나의 DSB 수복 억제제를 필요로 하는 대상체"는 또한 자가면역 질환을 앓고 있는 것으로 진단되거나 확인된 대상체를 말할 수 있는데, 이때 상기 자가면역 질환의 세포는 증가된 수준의 DNA 편집 효소 단백질 또는 DNA 편집 효소 mRNA 또는 DNA 편집 효소 활성을 갖는다. 적어도 하나의 DSB 수복 억제제를 필요로 하는 대상체는 본 명세서에 기재된 생물학적 샘플 내에 존재하는 mRNA 또는 단백질 또는 DNA 편집 효소 활성의 수준을 결정하는 데 사용된 임의의 방법을 사용하여 확인될 수 있다. 대안적으로, 어구 "적어도 하나의 DSB 수복 억제제를 필요로 하는 대상체"는 B-세포 질환 또는 자가면역 장애 또는 암을 앓고 있는 것으로 진단되거나 확인된 대상체를 말할 수 있다. 대상체의 암 세포 또는 B-세포는 증가된 수준의 DNA 편집 효소 단백질 또는 DNA 편집 효소 mRNA 또는 DNA 편집 효소 활성을 가질 수 있다. B-세포 질환의 비제한적인 예에는 B 세포 암(예: 림프종 및 백혈병), 이상(aberrant) B 세포 증식, 클래스 스위칭, 및/또는 활성화에 의해 특징지어지는 자가면역 질환이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환은 세포에서의 이상 DNA 편집 효소 활성에 의해 특징지어진다. 이상 DNA 편집 효소 활성을 갖는 자가면역 질환에는 홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 만성 관절염, 쇼그렌 증후군, 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 염증성 만성 비부비동염, 결장염, 셀리악

질환, 염증성 장질환, 바렛 식도, 염증성 위염 및 자가면역 매개 혈액학적 질환이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.

[0344] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 DSB 수복 억제제를 필요로 하는 것으로 확인된 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. DSB 수복 억제제를 필요로 하는 대상체는 DNA 편집 효소 mRNA, 또는 DNA 편집 효소 단백질 또는 DNA 편집 효소 활성의 수준에 기초하여 선택될 수 있다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.

[0345] 일부 실시 형태에서, DSB 수복 억제제를 필요로 하는 것으로 확인된 대상체는 증가된 수준의 DNA 편집 효소 단백질 또는 DNA 편집 효소 mRNA 또는 DNA 편집 효소 활성에 더하여, IGH 에서 초돌연변이를 나타낼 수 있다. 특정 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다.

[0346] **DNA 편집 효소의 비정상 발현에 의해 특징지어지는 암의 치료 방법**

[0347] 본 명세서에서 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명의 일부 실시 형태는 (a) DNA 편집 효소, 예를 들어 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0348] 본 발명의 일부 실시 형태는 (a) 상승된 수준의 DNA 편집 효소, 예를 들어 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준의 DNA 편집 효소란, DNA 편집 효소의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 치료 방법은 (a) DNA 편집 효소를 발현하는 B 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 치료 방법은 (a) 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 B 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준의 DNA 편집 효소란, DNA 편집 효소의 수준이 건강한 개체로부터의 B 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 암성 세포이다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소를 발현하는 B 세포는 암성 세포이다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다. 본 명세서에 사용된 용어 "암성 세포"는 비조절된 방식으로 증식되는 세포를 말한다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 암성 B 세포를 갖는 대상체는 본 명세서에서 하기에 기재된 바와 같이, B-세포 암(예: B 세포 림프종 또는 백혈병)을 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체일 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID이다. 일부 실시 형태에서, 고수준의 DNA 편집 효소는 혈액, 혈청 또는 생검 샘플에서 검출된다.

[0349] 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 재조합 및 DNA 수복 시스템을 활용하여 종양 세포 자기-파괴를 유도함으로써 B-세포 신생물, 림프종, 및 백혈병을 선택적으로 치료한다. 이 접근법은 DNA 편집 효소가 저하된 상동적 재조합 능력을 갖는 1차 B-세포에서 폭넓은 게놈성 절단 및 세포사를 유도한다는 연구결과를 이용한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명자들은 증가된 발현의 AID에 의해 특징지어지는 세포 집단이 DSB 수복 억제제로 치료되는 경우, 그 결과 세포사가 발생된다는 것을 알아내었다. 따라서, DNA 편집 효소(예: AID)의 높은 발현을 갖는 암을 가진 환자를 DSB 수복 억제제로 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0350] 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 DNA 편집 효소의 높은 발현을 갖는 유형이다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 B-세포 신생물이다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 림프종이다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 버킷 림프종, 여포성 림프종, 말트(MALT) 림프종, 다발성 골수종, 소 림프구성 림프종, 림프형질세포성 림프종, 형질 세포 골수종, 거대 B-세포 림프종 및/또는 T-세포 림프종이다. 림프종은 면역 시스템의 림프 세포(예: B 세포, T 세포, 또는 천연 살해(NK) 세포) 내의 악성 종양이다. 림프종은 흔히 림프절에서 기원되고 고체 종양으로 제시된다. 이들은 뇌, 골, 또는 피부와 같은 다른 기관으로 전이될 수 있다. 림프절의 부위는 흔히 복부 내에 위치된다. 림프종은 림프성 백혈병과 밀접하게 관련되어 있으며, 일부 경우에 특정 형태의 암은 림프종 및 백혈병 둘 모두로 분류된다.

[0351] 몇몇 분류 시스템이 림프종에 대해 존재하는데, 가장 최근의 것은 2001년에 개발되고 2008년에 업데이트된 세계 보건기구(World Health Organization) 분류이다(문헌[Jaffe, E.S., et al., (Eds.) World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues IARC Press: Lyon, France 2001]). WHO 시스템은 림프종을 3개의 1차 카테고리로 나눈다: 성숙 B-세

포 림프종, 성숙 T-세포 림프종 및 성숙 NK 세포 림프종. 구분된 카테고리 내에는 호지킨 림프종(비정상 B 세포로 구성됨) 및 다수의 다른 덜 일반적인 림프종이 포함된다.

[0352] 림프종은 생검에 의해 진단될 수 있다. 생검으로부터 얻어진 조직은 조직학적 검사를 받아서 악성 세포의 존재, 유형, 및 배열을 결정한다. 세포는 또한, 그것이 림프구인지, 그리고 만약 그렇다면, 무슨 유형의 림프구인지를 결정하기 위해 시험된다. 림프종의 범주를 결정하고 그것이 체내 어디에 위치하는지를 결정하기 위한 추가의 시험에는 추가의 생검, 핵 의학, X선, CT 스캔 또는 MRI가 포함될 수 있다(미국 특허 출원 공개 US2003/0129665호 참조). 호지킨 림프종은 리드-스턴버그 세포(Reed-Sternberg cell)의 존재 및 이에 더하여 이 질환의 특징인 다른 비정상 세포 패턴에 의해 진단될 수 있다. 각각의 유형의 림프종을 구별하는 마커 및 조직학적 징후는 당업자에게 공지되어 있다(문헌[Jaffe, E.S., et al. (Eds.) World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues IARC Press: Lyon, France 2001]).

[0353] 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 백혈병이다. 백혈병은 조혈 조직의 악성 신생물이다. 백혈병은 2개의 우세형, 즉 만성 및 급성으로 분류된다. 급성 백혈병은 미성숙 혈액 세포의 급속한 증가에 의해 특징지어지는데, 이는 건강한 혈액 세포를 생산할 수 있는 골수의 능력을 손상시킨다. 만성 백혈병은 상대적으로 성숙하지만 비정상인 백혈구의 축적에 의해 특징지어진다. 비정상 세포는 정상 세포보다 훨씬 더 높은 속도로 생산되며, 그 결과 혈액 내에 비정상 백혈구가 축적되게 된다. 그러나 이들 분류에도 불구하고, 정상 조혈의 병리학적인 손상은 모든 백혈병의 특징이다.

[0354] 추가로, 백혈병은 어떤 혈액 세포가 영향을 받느냐에 따라 세분된다. 예를 들어, 백혈병은 림프모구성 또는 림프구성 백혈병 및 골수성(myeloid) 또는 골수원성(myelogenous) 백혈병으로 나누어질 수 있다. 림프모구성 또는 림프구성 백혈병에서는, 전구-림프구 세포가 통상적으로 영향을 받으며, 이는 림프구로부터 유래되는 세포의 감염-방어 특성을 손상시킨다. 대부분의 림프구성 백혈병은 림프구의 특정 아형인 B 세포가 관여한다. 골수성 또는 골수원성 백혈병에서는, 백혈구 전구체가 흔히 영향을 받으며, 일부 다른 유형의 적혈구, 및 혈소판도 영향을 받는다. 따라서, 백혈병은 일반적으로 다음과 같이 4개의 카테고리로 세분될 수 있다: 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 및 만성 골수원성 백혈병(CML). 각각의 아형의 특이적 소견은 B 세포가 관여할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용어 "백혈병"은 버킷 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수원성 백혈병(AML); B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL) 및 T-세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL)을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 용어 "백혈병"은 또한 모발상 세포 백혈병을 포함하는데, 이는 흔히 상기에 기재된 분류 체계 밖에 있는 것으로 여겨진다.

[0355] 백혈병은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 진단될 수 있다. 통상적으로, 전혈 카운트(complete blood count, CBC) 시험이 초기에 수행된다. CBC는 혈액 샘플 내의 백혈구, 적혈구, 및 혈소판의 개수를 카운트한다. 높은 수의 백혈구 및 저수준의 적혈구 또는 혈소판을 갖는 혈액의 샘플은 백혈병임을 나타낼 수 있으며, 비정상 간 및 신장 기능 시험은 백혈병이 그러한 기관에 영향을 주었는지를 알려줄 것이다. 보다 정확한 진단을 위해, 유세포 분석이 또한 사용될 수 있는데, 이는 예를 들어 성숙 골수성 마커, 예컨대 CD11b 및 Gr-1을 사용하여 세포 유형, 세포수, 및/또는 세포 형태를 결정함으로써 행해질 수 있다. 각각의 유형의 암을 구별하는 마커 및 조직학적 징후는 당업자에게 공지되어 있다(문헌[Jaffe, E.S., et al. (Eds.) World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues IARC Press: Lyon, France 2001]). AML의 경우, 적혈구, 혈소판, 및 정상 백혈구의 저하가 있을 것이다. 이들 증상에는 피로, 숨가쁨(shortness of breath), 타박상 및 출혈이 쉽게 일어남, 및 증가된 감염 위험이 포함된다. 이들 증상은 정상 골수가 백혈병 세포로 대체됨으로써 일어나는데, 이때 백혈병 세포는 주로 골수 내에 축적되고 정상 혈액 세포의 생산을 방해하는 미성숙된 비정상 백혈구이다.

[0356] 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 B-세포 신생물, B-세포 백혈병, B-세포 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수원성 백혈병, 버킷 백혈병, 급성 골수원성 백혈병 및/또는 T-ALL이다. B 세포의 성숙은 외래 항원이 중화되었을 때 대부분 통상적으로는 중단되거나 실질적으로 감소된다. 그러나, 때때로, 특정 B 세포의 증식은 약화되지 않고 계속될 것이며; 그러한 증식은 "B-세포 림프종" 또는 "B-세포 백혈병"으로 지칭되는 암으로 이어질 수 있다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 만성 골수원성 백혈병(CML)이다.

[0357] 일 실시 형태에서, 골수 생검이 백혈병의 진단을 돕는 데 사용된다. 골수 생검 샘플은 골수 조직 또는 골수 및 골의 혼합물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 개별 세포 내의 염색체를 조사하는 데 세포유전학이

사용된다. 세포유전학 시험은 채혈 또는 골수 또는 림프질 생검으로부터 취해진 샘플을 사용한다. 샘플의 염색체는 세포의 DNA에 대한 손상을 나타내는 비정상성에 대해 현미경으로 조사되고 백혈병의 진단을 지지한다. 또 다른 실시 형태에서, 백혈병의 진단에 척추 천자가 사용될 수 있다. 통상적으로, 뇌척수액의 샘플이 하배부(요부)로부터 취해진다. 이어서, 뇌척수액 샘플은 백혈병 세포 및 다른 비정상성에 대해 검사된다. MRI(자기 공명 영상화), CT(컴퓨터 체층 단층촬영) 스캔, 및 X선이 백혈병의 진단을 지지하는 데 사용될 수 있는 영상화 기법이다.

[0358] 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 형질 세포 신생물(plasma cell neoplasm)이다. 형질 세포 신생물에 대한 예에는 다발성 골수종; 형질 세포 골수종; 형질 세포 백혈병 및 형질세포종이 포함된다.

[0359] 고수준의 DNA 편집 효소 발현에 의해 특징지워지는 임의의 암은 DSB 수복 억제제로 치료될 수 있다. 예를 들어, 육종, 상피 세포암(암종), 결장암, 위암, 장관암, 간암, 간세포암, 유방암, 갑상선암, 식도암, 폐암, 뇌암, 두경부암, 흑색종, 신장암, 전립선암, 혈관종, 횡문근육종, 연골육종, 골육종, 섬유육종 및 담관암종은 고수준의 DNA 편집 효소(예: AID) 발현에 의해 특징지워질 수 있다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 암은 결장암, 간암, 위암, 장관암, 유방암, 폐암, 갑상선암 및/또는 담관암종이다. 이들 암 중 임의의 것이 당업계에서 공지된 임의의 방법에 의해 진단될 수 있다. 생검, 결장내시경검사, 스톨 샘플, 영상화 또는 당업계에 공지된 다른 수단이 종양 및/또는 폴립의 존재를 검출하는 데 사용될 수 있다. 이들 방법에 의해 얻어진 조직은 조직학적 검사를 받아서 악성 세포의 존재, 유형, 및 배열을 결정한다. 각각의 유형의 림프종을 구별하는 마커 및 조직학적 징후는 당업자에게 공지되어 있다(문헌[Diagnostic Histopathology of Tumors, Fletcher, C.D.M. (Ed.), 3rd Edition, Churchill Livingstone Elsevier, China (2007)]; [Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis. Hayat, M.A. (Ed), (Vol 3), Springer (2009)]). 암의 범주를 결정하고 그것이 체내 어디에 위치하는지를 결정하기 위한 추가의 시험에는 추가의 생검, 핵 의학, X선, CT 스캔 또는 MRI가 포함될 수 있다.

[0360] 특정 실시 형태에서, 높은 DNA 편집 효소(예: AID) 발현을 갖는 암을 가진 환자의 DSB 수복 억제제에 의한 치료는 암의 지표, 마커, 증상, 중증도, 전이, 재발 및/또는 종양 크기를, DSB 수복 억제제에 의한 치료 전의 지표, 마커, 증상, 중증도, 전이, 재발 및/또는 종양 크기에 대비하여, 또는 DSB 수복 억제제에 의한 치료를 받지 않은 환자에 대비하여, 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 100% 이상, 200% 이상 또는 그 초과로 감소시킨다.

[0361] 본 명세서에 기재된 기술은 증가된 수준의 AID 단백질 또는 mRNA를 갖는 암의 치료를 위한 적어도 하나의 DSB 수복 억제제 및 적어도 하나의 그러한 DSB 수복 억제제를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것일 수 있다. 예를 들어, 암의 종양 크기, 종양 성장, 암세포 카운트, 암세포 확장 또는 전이를 저하시키기 위해 DSB 수복 억제제를 함유하는 조성물이 사용된다. 예를 들어, 단지 예로서 제공된 하기 중 하나와 관련된 증상의 중증도, 지속 기간, 또는 개수를 저하시키기 위해 DSB 수복 억제제를 함유하는 조성물이 사용된다: B-세포암, 백혈병, 림프종, 결장암, 간암, 위암, 장관암, 유방암, 폐암, 갑상선암, 뇌암, 신장암, 흑색종, 전립선암 또는 담관암종.

[0362] 본 명세서에 기재된 기술은 또한, DSB 수복 억제제로 치료받지 않은 환자에 대비하여, DSB 수복 억제제로 치료받은 환자에서 기대 수명(life expectancy)을 증가시키거나 관해에 이르기까지의 시간을 증가시키기 위한 RAD51-매개 쇄 교환 수복의 적어도 하나의 억제제 또는 RAD51-매개 쇄 교환 수복의 억제제를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것일 수 있다.

[0363] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 DSB 수복 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물 내에 함유된다. 추가 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 약제학적으로 허용되는 담체 및 또 다른 약제학적으로 유효한 화합물을 포함하는 조성물 내에 함유될 수 있다.

[0364] 본 명세서에 기재된 기술의 약제학적 조성물은 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여 투여될 수 있으며, 이때 조합될 수 있는 다른 치료에는 제한 없이, 면역치료 또는 면역치료제, 또는 암을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합이 포함된다. 본 명세서에 기재된 기술의 치료제는 본 명세서에 기재된 암 중 하나에 대해 유효한 임의의 다른 치료와 함께 투여될 수 있다는 것이 고려된다. 2개 이상의 치료제가 함께 투여될 경우, 이들은 동시에 투여되거나 또는 이들의 투여 사이에 약간의 지연을 두고서 (즉, 최적화된 전달 일정에 따라) 투여될 수 있다. 추가 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 DSB 수복 억제제 및 적어도 하나의 추가 약제학적 작용제를 포함할 수 있다.

- [0365] 본 명세서에 사용된 용어 "면역치료"는 항체 또는 항체-기반 치료제에 의한 대상체의 치료를 말한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 면역치료는 수동적 또는 능동적일 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 수동적 면역치료는 항체의 대상체(환자)에 대한 수동적 전달이다. 능동적 면역화는 대상체(환자) 내에서의 항체 및/또는 T-세포 반응의 유도이다.
- [0366] 예시적인 면역치료제에는 베바시주맙(아바스틴(Avastin)®), 알렘투주맙(캠파스(Campath)®), 세톡시맙(에르비투스(Erbix)®), 이브리투모맙 티옥세탄(제발린(Zevalin)), 파니투무맙(벡티릭스), 리툽시맙(리툽산(Rituxan)®), 및 ¹³¹I를 갖는 토시투모맙(벡사르(Bexxar)®, 코릭시아 코포레이션(Corixia Corp.))가 포함된다. 리툽시맙은 CD20⁺ B 세포를 선택적으로 고갈함으로써 작용한다. 리툽시맙의 치료 유효성은 문헌[Collins-Burow et al., Rituximab and its Role as Maintenance Therapy in non-Hodgkin Lymphoma, *Expert Rev Anticancer Ther* 7(3):257-73 (2007)]; [Marcus et al., The Therapeutic Use of Rituximab in non-Hodgkin's Lymphoma, *Eur J Haemotal Suppl*(67):5-14 (2007)]; [Plosker et al., Rituximab: A Review of its Use in non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia, *Drugs* (2003)]에 기재되어 있으며, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 베바시주맙(아바스틴(Avastin)®, 제넨텍/로슈(Genentech/Roche))은 혈관신생을 차단하고, 다양한 암을 치료하는 데 사용된다. 세톡시맙(IMC-C225; 에르비투스®)은 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제에 대한 키메라(마우스/인간) 단일클론 항체이며, 전이성 결장직장암 및 두경부의 편평 세포 암종의 치료를 위하여 정맥내 주입에 의해 제공된다. 이브리투모맙 티옥세탄(제발린)은 일부 형태의 B 세포 비호지킨 림프종을 위한 단일클론 항체 방사면역치료제이며, CD20 항원에 결합된다. 파니투무맙은 결장직장암을 치료하기 위한 상피 성장 인자 수용체(EGF 수용체, EGFR, ErbB-1 및 HER1로도 알려짐)에 특이적인 완전 인간 단일클론 항체이다.
- [0367] 본 명세서에 기재된 일부 암을 위한 추가 형태의 치료는 줄기 세포 이식이다.
- [0368] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술의 약제학적 조성물은 다른 치료 후 또는 전에 투여될 수 있는데, 이때 이러한 다른 치료에는 제한 없이, 면역치료제, 화학치료제, 방사선 치료 또는 암을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합이 포함된다.
- [0369] 일부 실시 형태에서는, 본 명세서에 기재된 DSB 수복 억제제를 포함하는 조성물의 투여를 포함하는 한 주기의 치료가 대상체에게 투여된다. 이어서, 또 다른 화학치료, 면역치료, 방사선 또는 암을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합의 투여를 포함하는 한 주기의 치료가 대상체에게 투여된다. 각각의 치료 주기는 조성물 또는 치료제의 1회 이상의 투여, 즉 1회 투여, 2회 투여, 3회 투여, 5회 투여, 10회 투여, 20회 투여 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 각각의 치료 주기는 적어도 1일, 즉 1일 이상, 2일 이상, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 4주 이상, 6주 이상 또는 그 초과로 지속될 수 있다. 일부 실시 형태에서는, 치료 주기 사이에 공백 또는 휴지기간이 적어도 1일, 즉 1일 이상, 2일 이상, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 4주 이상, 6주 이상 또는 그 초과로 지속될 수 있다. 본 명세서에 기재된 DSB 수복 억제제에 의한 한 주기의 치료, 선택적으로 휴지기간, 및 또 다른 화학치료, 면역치료, 방사선 또는 암을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합에 의한 한 주기의 치료, 및 선택적으로 제2 휴지기간을 포함하는 치료 과정은 부분적으로 또는 전체적으로 반복될 수 있다. 일부 실시 형태에서는, DSB 수복 억제제에 의한 치료 주기가 제2 주기이고, 다른 항암 치료가 제1 주기에 사용된다. 일부 실시 형태에서, 다른 화학치료, 면역치료, 방사선 또는 암을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합은 대상체의 DNA에 대해 손상을 일으키는 치료를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 다른 화학치료, 면역치료, 방사선 또는 암을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합은 독소루비신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 다른 화학치료, 면역치료, 방사선 또는 암을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합은 플루다라빈을 포함한다.
- [0370] 다른 치료에는 제한 없이, 본 명세서에 기재된 방법 전, 동안 또는 후에 행해질 수 있는 화학치료가 포함된다. 일 실시 형태에서, 화학치료는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 방법에 의한 치료 전 또는 후에 투여되지만, 치료 동안에는 투여되지 않는다. 화학치료의 비제한적인 예에는 방사선 또는 다음과 같은 화학치료제에 의한 치료가 포함된다: 악티노마이신, 암사크린(암시딘(Amsidine)®), 안트라사이클린, 블레오마이신(블레녹산(Blenoxane)®), 부술판, 캄프토테신, 카르보플라틴(파라플라틴(Paraplatin)®), 클로람부실(류케란®), 시스플라틴, 사이클로포스파미드(사이톡산(Cytosan)®), 클라드리빈, 사이타라빈(사이토사르(Cytosar)-U®), 사이톡산, 다카르바진(DTIC-Dome®), 탁티노마이신, 다우노루비신, 텍사메타손(데카드론(Decadron)®), 도세탁셀, 독소루비신(아드리아마이신(Adriamycin)®), 에피루비신, 에토포시드(에토포포스(Etopophos)®), 플루다라빈(플루다라(Fludara)®), 헥사메틸멜라민옥살리플라틴, 이포스파미드(이펙스(Ifex)®), 이포스파미드, 멜팔란, 메르클로레

타민, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 니트로소우레아, 파클리탁셀, 플리카마이신, 프레드니손, 프로카르바진, 테니포시드, 트리에틸렌티오포스포르아미드, 에토포시드(VPI6), 빈크리스틴(온코빈(Oncovin)®), 빈블라스틴, 벤다무스틴(로보무스틴(Ribomustin) 및 트레안다(Treanda)), CHOP 치료, c-myc 유전자의 단일클론 항체 및 억제제, DNA 메틸트랜스페라제, 프로테아솜 및 사이클린-의존성 키나제의 억제제.

[0371] 화학치료제에는 DNA 손상을 유도할 수 있는 작용제가 포함될 수 있다. 그러한 작용제의 비제한적인 예에는 알킬화제, 니트로소우레아, 항대사물, 식물 알칼로이드, 식물 추출물, 또는 방사성 동위원소가 포함될 수 있다.

[0372] 또한, 하기를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 치료 과정이 포함된다: 1) CODOX-M/IVAC 계획(regimen) (마그라스(Magrath) 프로토콜) - IVAC(이포스파미드, 에토포시드 및 고용량 사이타라빈)와 교대하는 CODOX-M(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신 및 고용량 메토티렉세이트) 2회 주기, 2) CODOX-M 3회 주기. 또한, 그러한 병용 치료의 변형된 버전, 예컨대 영국 림프종 그룹(United Kingdom Lymphoma Group) 및 다나-파버 암 연구소(Dana-Farber Cancer Institute)의 개조된 마그라스 프로토콜이 포함된다.

[0373] **자가면역 장애의 치료 방법**

[0374] 본 명세서에서 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명의 일부 실시 형태는 (a) 상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준의 AID란, AID의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 AID의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID를 발현하는 세포는 자가면역 세포이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "자가면역 세포" 또는 "자가반응성 세포"는 세포가 유래되는 유기체의 세포 또는 생물학적 성분에 대하여 활성을 갖고/갖거나 이를 인식하는 면역 세포를 말한다. 자가면역 세포일 수 있는 세포의 예에는 성체 비장세포, T 세포, 및 B 세포가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 대상체일 수 있다.

[0375] 일부 실시 형태에서, 본 치료 방법은 (a) 상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 B 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 대상체에게 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상승된 수준의 AID란, AID의 수준이 건강한 개체로부터의 B 세포 내의 AID의 수준보다 더 높은 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 상승된 수준의 AID 를 발현하는 B 세포는 자가면역 질환과 관련된 B 세포이다. 본 명세서에 사용된 용어 "자가면역 질환과 관련된 B 세포"는 특정 자가면역 질환에서 비정상 기능, 거동, 및/또는 증식을 갖는 B 세포를 말한다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환과 관련된 B 세포는 그의 비정상 기능, 거동, 및/또는 증식으로 인해 질환을 일으키는 B 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환과 관련된 B 세포는 그의 비정상 기능, 거동, 및/또는 증식으로 인해 자가면역 질환의 하나 이상의 증상을 일으키는 B 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환과 관련된 B 세포를 갖는 대상체는 비정상 기능, 거동, 및/또는 증식을 갖는 B 세포에 의해 특징지어지거나 야기된 자가면역 질환을 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체일 수 있다. 비제한적인 예로서, 전신성 홍반성 루푸스에서는, 대상체의 B 세포가 자가-항원에 특이적인 항체를 비정상적으로 생산하고, 류마티스성 관절염에서는, 대상체의 B 세포가 대상체의 T 세포와 비정상적으로 상호작용한다.

[0376] 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 림프성 재조합 시스템(lymphoid recombination system)을 활용하여, 정상 세포는 보존하면서 병든 B-세포의 자기-파괴를 유도함으로써 자가면역 질환을 선택적으로 치료한다. 이 접근법은 B-세포 재조합효소 AID 가 저하된 상동적 재조합 능력을 갖는 1차 B-세포에서 폭넓은 게놈성 절단 및 세포사를 유도한다는 연구결과를 이용한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 증가된 발현의 DNA 편집 효소(예: AID)에 의해 특징지어지는 세포 집단이 DSB 수복 억제제로 치료되는 경우, 그 결과 세포사가 발생된다는 것을 알아내었다. 따라서, 이상 B 세포 증식, 클래스 스위칭, 또는 활성화에 의해 특징지어지는 자가면역 질환을 가진 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환은 증가된 B 세포 증식, 클래스 스위칭, 또는 활성화에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환은 높은 AID 발현을 갖는 B 세포를 갖는 것에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 높은 DNA 편집 효소 발현을 갖는 자가면역 질환을 가진 대상체를 DSB 수복 억제제로 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 높은 AID 발현을 갖는 B 세포 및 자가면역 질환을 가진 대상체를 DSB 수복 억제제로 치료하는 것에 관한 것이다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 자가면역 질환은 AID의 높은 발현을 갖는 B 세포를 가진 유형이다. 이상 B 세포 증식, 클래스 스위칭 및/또는 활성화에 의해 특징지어지는 것으로 알려진 자가면역 질환에는 하기와 같은 것이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다: 홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증;

전신성 홍반성 루푸스; 원관상 루푸스; 아급성 피부 홍반성 루푸스; 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함); 만성 관절염; 쇼그렌 증후군; 자가면역 신장염; 자가면역 혈관염; 자가면역 간염; 자가면역 심장염; 자가면역 뇌염; 및 자가면역 매개 혈액학적 질환. 특정 실시 형태에서, 자가면역 질환은 DNA 편집 효소의 이상 발현에 의해 특징지어진다. 특정 실시 형태에서, 치료하고자 하는 자가면역 질환은 크론병, 궤양성 결장염, 혈관염, 강직 척추염; 베체트병; 중앙수반성 자가면역 또는 피부근염이다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료하고자 하는 자가면역 질환은 이상 B 세포 증식에 의해 특징지어지는 자가면역 질환이다.

[0377]

루푸스 또는 홍반성 루푸스 또는 전신성 홍반성 루푸스(SLE)는 신체의 다양한 부위, 특히 피부, 관절, 혈액, 및 신장에서 만성 염증을 일으킬 수 있는 자가면역 장애이다. 신체의 면역 시스템은 정상적으로는 바이러스, 세균, 및 다른 외래 물질(즉, 항원)에 대해 신체를 보호하기 위해 항체라 불리는 단백질을 만든다. 루푸스, 또는 홍반성 루푸스 또는 SLE와 같은 자가면역 장애에서, 면역 시스템은 항원과 그 자신의 세포 및 조직 사이를 식별할 수 있는 능력을 상실하며, 따라서 그 자신의 세포 및 조직에 대한 항체를 만들어서 면역 복합체를 형성할 수 있다. 이들 면역 복합체는 조직 내에 축적되고 염증, 조직에 대한 손상 및/또는 통증을 일으킬 수 있다. 루푸스의 가장 흔한 3가지 유형에는 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반성 루푸스(CLE) 및 약물-유도 루푸스가 포함된다. 자가면역 장애의 추가 유형에는 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 류마티스성 관절염, 만성 관절염, 쇼그렌 증후군, 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 및 자가면역 매개 혈액학적 질환이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 루푸스 또는 홍반성 루푸스에 대한 보다 상세한 설명은 문헌[Wallace, 2000, *The Lupus Book: A Guide for Patients and Their Families*, Oxford University Press, Revised and Expanded Edition]; [Kuhn et al., 2004, *Cutaneous Lupus Erythematosus*, Springer, First Edition]; 및 [Lahita, 1999, *Systemic Lupus Erythematosus*, Academic Press, Third Edition]에서 찾아볼 수 있으며, 이들은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0378]

홍반성 루푸스의 진단 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다. 루푸스의 존재에 대한 실험실 시험에는 LE 세포 시험, 항-핵 항체 시험, 및 항-DNA 항체를 위한 시험이 포함된다. 그러나, 루푸스는 하기를 포함한 특정 임상 소견에 의해 흔히 인식된다: (i) 관절염(전신성 루푸스를 가진 사람의 90 내지 95%에서 발생됨), (ii) 피부 변화, 예컨대 콧등을 가로지르고/가로지르거나, 뺨을 가로지르고/지르거나 및/또는 눈 바로 아래에 나타나는 광민감성 유도 "나비(butterfly)" 발진, 및/또는 신체상 어느 곳에서도 나타나는, 원관상 루푸스로 알려진 적색의 융기된 나선형 반점(루푸스를 가진 사람의 75 내지 80%에서 일어남), (iii) 혈액학적 비정상, 예컨대 빈혈, 백혈구감소증, 및 혈소판감소증(루푸스를 가진 사람의 약 50%에서 일어남), (iv) 신장 손상(루푸스를 가진 사람의 약 50%에서 일어남), (v) 심장 또는 폐 질환, 예컨대 심장염 또는 홍막염을 일으키는 심장 또는 폐 점막의 자극(루푸스를 가진 사람의 약 30%에서 일어남), 및 (vi) 신경정신병학적 변화(루푸스를 가진 사람의 약 10% 내지 20%에서 일어남). 비제한적인 예로서, 대상체는 전신성 홍반성 루푸스로 진단되지 않은 대상체에서의 자가항체의 수준에 비하여 상승된 수준의 적어도 하나의 자가항체를 가짐으로써 전신성 홍반성 루푸스로 진단될 수 있다. 전신성 홍반성 루푸스의 진단을 위한 예시적인 자가항체에는 항-핵 항체(ANA), 항-이본쇄 DNA 항체(항-dsDNA), 항 Sm 핵 항원 항체(항-Sm), 항-인지질 항체, 및 이들의 임의의 조합이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 그러한 상승된 수준은 전신성 홍반성 루푸스로 진단되지 않은 대상체에 대비하여 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 1배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 또는 10배 이상 또는 그 초과일 수 있다. 대안적으로, 대상체는 전신성 홍반성 루푸스로 진단되지 않은 대상체에서의 수준에 비하여 상승된 수준의 인터페론-베타 및 또는 인터페론-베타 유전자 발현을 가짐으로써 전신성 홍반성 루푸스로 진단될 수 있다. 그러한 상승된 수준은 전신성 홍반성 루푸스로 진단되지 않은 대상체에 대비하여 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 1배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 또는 10배 이상 또는 그 초과일 수 있다.

[0379]

특정 실시 형태에서, 높은 AID 발현을 갖는 B 세포를 갖는 자가면역 질환 또는 자가면역 장애를 가진 환자의 DSB 수복 억제제에 의한 치료는 자가면역 질환의 지표, 마커, 증상, 및/또는 중증도를, DSB 수복 억제제에 의한 치료 전의 지표, 마커, 증상, 및/또는 중증도에 대비하여, 또는 DSB 수복 억제제에 의한 치료를 받지 않은 환자에 대비하여, 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 그 초과로 감소시킨다.

[0380]

본 명세서에 기재된 기술은 증가된 수준의 AID 단백질 또는 mRNA를 갖는 B 세포를 갖는 자가면역 질환 또는 자가면역 장애의 치료를 위한 적어도 하나의 DSB 수복 억제제 및 적어도 하나의 그러한 DSB 수복 억제제를 포함하

는 조성물의 용도에 관한 것일 수 있다. 예를 들어, 단지 예로서 제공된 하기 중 하나와 관련된 증상의 중증도, 지속기간, 또는 개수를 저하시키기 위해 DSB 수복 억제제를 함유하는 조성물이 사용된다: 홍반성 루푸스; 전신성 홍반성 루푸스(SLE); 피부 홍반성 루푸스(CLE); 약물-유도 루푸스; 아급성 피부 홍반성 루푸스; 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함); 류마티스성 관절염; 쇼그렌 증후군; 자가면역 신장염; 자가면역 혈관염; 자가면역 간염; 자가면역 심장염; 자가면역 뇌염; 및 자가면역 매개 혈액학적 질환. 이와 관련하여 "저하시킨다"는 그러한 수준에서의 통계학적으로 유의한 감소를 의미한다. 이러한 감소는, 예를 들어 10% 이상, 20% 이상, 50% 이상, 90% 이상 또는 그 초과일 수 있다.

[0381] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 DSB 수복 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물 내에 함유된다. 추가 실시 형태에서, DSB 수복 억제제는 약제학적으로 허용되는 담체 및 또 다른 약제학적으로 유효한 화합물을 포함하는 조성물 내에 함유될 수 있다.

[0382] 본 명세서에 기재된 기술의 약제학적 조성물은 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여 투여될 수 있으며, 이때 이러한 다른 치료에는 제한 없이, 항염증제, 또는 자가면역 질환을 가진 환자에 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합이 포함된다. 본 명세서에 기재된 기술의 치료제는 본 명세서에 기재된 자가면역 질환 중 하나에 대해 유효한 임의의 다른 치료와 함께 투여될 수 있다는 것이 고려된다. 2개 이상의 치료제가 함께 투여될 경우, 이들은 동시에 투여되거나 또는 이들의 투여 사이에 약간의 지연을 두고서 (즉, 최적화된 전달 일정에 따라) 투여될 수 있다. 추가 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 DSB 수복 억제제 및 적어도 하나의 추가 약제학적 작용제를 포함할 수 있다.

[0383] 홍반성 루푸스의 치료를 위한 작용제에는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 코르티코스테로이드, 항말라리아제(예: 클로로퀸; 하이드록시클로로퀸; 및 퀴나크린), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 알킬화제, 질소 머스타드, 클로람부실 또는 사이클로포스파미드), 헤파린, 아스피린, 다나졸(다노크린(Danocrine)), 데하이드로에피안드로스테론(DHEA), 빈크리스틴(온코빈), 와르파린, 메틸프레드니솔론 플러스 테라피, 다프손, 탈리도미드(사이노비르(Synovir)); 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트(A-메타프레드(A-Methapred), 솔루-메드롤(Solu-Medrol)), 메토틱렉세이트(류마트렉스(Rheumatrex)), 하이드록시클로로퀸(플라켄일(Plaquenil)), 트리암시놀론(아리스토스판(Aristospan)), 레티노이드(예: 이스트레티노인 및 에트레티네이트)가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 항염증 약물(NSAID)의 비제한적인 예에는 아스피린, 살리실레이트, 이부프로펜, 나프록센, 클리노릴, 옥사프로진 및 톨메탄과 같은 것이 포함된다.

[0384] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술의 약제학적 조성물은 다른 치료 후 또는 전에 투여될 수 있는데, 이때 이러한 다른 치료에는 제한 없이, 항염증제 또는 면역억제제 또는 자가면역 질환을 가진 환자에게 유익할 수 있는 다른 치료 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0385] **세포사에 대한 세포의 감작(sensitizing)**

[0386] 일부 실시 형태에서, 세포를 세포사에 감작시키고/시키거나 세포사를 유도 또는 일으키는 방법이 본 명세서에 제공되어 있다. 일부 실시 형태에서, 세포사를 일으키는 방법이 본 명세서에 제공되어 있으며, 본 방법은 DNA 편집 효소의 유효량을 세포에 투여하는 단계; 및 이후에, 상기 세포를 이분체 절단 수복의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하며, 그럼으로써 세포사를 일으킨다. 일부 실시 형태에서, 세포를 세포사에 감작시키는 방법이 본 명세서에 제공되어 있으며, 본 방법은 DNA 편집 효소의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; 및 이후에, 이분체 절단 수복의 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 그럼으로써 대상체 내의 세포를 세포사에 감작시킨다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 APOBEC 패밀리의 구성원, 또는 AID, Rag1 또는 Rag2 또는 SPO11일 수 있다.

[0387] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 APOBEC 패밀리의 구성원일 수 있다. APOBEC 패밀리 구성원의 비제한적인 예에는 APOBEC1 (예: 서열 번호: 138); APOBEC2 (예: 서열 번호: 139), APOBEC3A (예: 서열 번호: 140); APOBEC3C (예: 서열 번호: 141); APOBEC3E (예: 서열 번호: 142); APOBEC3F (예: 서열 번호: 143); APOBEC3G (예: 서열 번호: 144); APOBEC3H (예: 서열 번호: 145); 및 APOBEC4 (예: 서열 번호: 146)가 포함된다.

[0388] 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 폴리펩티드, DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산, 및 DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터의 형태로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소는 AID일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포에 투여되는 DNA 편집 효소는 서열 번호: 099의 서열을 포함하는 폴리펩티드 또는 그의 변이체, 기능적 단편, 또는 호몰로그이다. 일부 실시 형태에서, 세포에 투여되는 DNA 편집 효소는 AID 폴리펩티드를 암호화하는 핵산, 예를 들어 서열 번호: 100의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산이며, AID 또는 그

의 변이체, 기능적 단편, 또는 호몰로그가 그 핵산을 투여한 세포에서 발현되도록 하는 그러한 것이다.

- [0389] 유전자 치료 조성물 및 방법이 또한 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용되는 것에 대해 고려된다. 그러한 방법은 임상자가 관심 대상의 폴리펩티드 또는 RNA 분자를 암호화하는 DNA를 환자 내로(생체내 유전자 치료) 또는 환자 또는 공여자로부터 단리된 세포 내로(생체외(*ex vivo*) 유전자 치료) 직접 도입하는 것을 가능하게 한다. 유전자 치료 후 형질도입된 세포에 의해 생산된 치료용 단백질은 직접 투여되는 단백질과 비교하여, 예를 들어 암성 세포(예: 대상체의 종양) 내에서 상대적으로 일정한 수준으로 유지될 수 있다. 치료제, 예컨대 AID 및/또는 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 그러한 지속된 생산은 만성 질환, 예컨대 암의 치료에 있어 특히 적절하다.
- [0390] 추가로, 소분자 유도제를 사용한 조절가능한 유전자 작제물이 개발되어 왔는데, 이는 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 실시 형태에서 사용하고자 하는 벡터 내에 포함될 수 있다. (문헌[Rivera et al. (1996) Nat. Med. 2:1028-32]; [No et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:3346-51]; [Gossen and Bujard (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5547-51]; 진스위치(GeneSwitch)[®] 시스템(발렌티스, 인크.(Valentis, Inc.), 미국 캘리포니아주 벨링게임 소재)). 이들 시스템은, 소분자 약물 및 도입유전자에 의해 활성이 제어되고, 조절된 전사 인자에 의해 발현이 유도되는 가공된 전사 인자의 사용에 기초한다(문헌[Rivera et al. (1996) Nat. Med. 2:1028-32]; [Pollock et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:13221-26]; 미국 특허 제6,043,082호 및 제6,649,595호; 문헌[Rivera et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:8657-62]).
- [0391] 본 명세서에 기재된 방법에 유용한 벡터에는, 플라스미드, 레트로바이러스성 벡터, 아데노바이러스성 벡터, 아데노-관련 바이러스성 벡터, 헤르페스 바이러스 및 폭스 바이러스 벡터가 포함될 수 있지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0392] 본 명세서에 사용된 용어 "형질도입"은 바이러스성 입자 또는 바이러스를 사용하여 외인성 핵산을 세포 내로 도입하는 것을 말한다.
- [0393] 방법, 예컨대 화학적 방법과 관련하여 본 명세서에 사용된 용어 "형질감염"은 외인성 핵산, 예컨대 본 명세서에 기재된 AID의 활성 및/또는 수준을 증가시키는 작용제를 암호화하는 핵산 서열을 세포 내로 도입하는 것을 말한다. 본 명세서에 사용된 용어 "형질감염"은 외인성 핵산을 세포 내로 도입하는 바이러스-기반 방법을 포함시키지 않는다. 형질감염의 방법에는 물리적 처리(전기천공법, 나노입자, 마그네토펙션(*magnetofection*)), 및 화학적-기반 형질감염 방법이 포함된다. 화학적-기반 형질감염 방법에는 사이클로텍스트린, 중합체, 리포솜, 나노입자, 양이온성 지질 또는 이들의 혼합물(예: DOPA, 리포펙타민(*Lipofectamine*) 및 업티펙틴(*UptiFectin*)), 및 양이온성 중합체, 예컨대 DEAE-텍스트란 또는 폴리에틸렌이민을 사용하는 방법이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0394] 이분쇄 절단 수복의 억제제, 예를 들어 본 명세서에서 상기에 기재된 소분자, 폴리펩티드, 단백질, RNAi 작용제, 스틸벤 유도체, 항체, 또는 항체의 에피토프-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드가 본 명세서에서 상기에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다.
- [0395] 일부 실시 형태에서, 세포는 시험관내 세포, 세포 배양액 내의 세포, 또는 대상체로부터 얻어진 샘플 내의 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소, 및/또는 이분쇄 절단 수복의 억제제는, 예를 들어 세포가 유지되고 있는 세포 배양 배지에 첨가될 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소, 및/또는 이분쇄 절단 수복의 억제제는, 예를 들어 세포 내로의 그들의 진입을 매개하거나 향상시키는 조성물에 의해 포함될 수 있다. 작용제를 생체내에서 또는 시험관내에서 세포로 전달하기에 적합한 조성물, 예를 들어 리포솜이 본 명세서에서 하기에 기재되어 있다.
- [0396] 일부 실시 형태에서, 세포는 생체내 세포, 예를 들어 대상체 내의 세포일 수 있다.
- [0397] 일부 실시 형태에서, 예를 들어 벡터의 유효성을 향상시키기 위해, 유효 용량을 최소화하기 위해, 및/또는 부작용 또는 표적을 벗어난 효과를 최소화하기 위해 관심 대상의 특이적 세포 또는 조직(표적화된 세포 또는 조직)을 표적으로 하는 것이 바람직하다. 작용제를 특정 세포 유형에 대해 표적화하는 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다. 개관을 위하여, 문헌[Peng et al., "Viral Vector Targeting", *Curr. Opin. Biotechnol.* 10:454-457, 1999]; [Gunzburg et al., "Retroviral Vector Targeting for Gene Therapy", *Cytokines Mol. Ther.* 2:177-184, 1996.]; [Wickham, "Targeting Adenovirus", *Gene Ther.* 7:110-114, 2000]; [Dachs et al., "Targeting Gene Therapy to Cancer: A Review", *Oncol. Res.* 9:313-325, 1997]; [Curiel, "Strategies to Adapt Adenoviral Vectors for Targeted Delivery", *Ann NY Acad. Sci.* 886:158171, 1999]; [Findeis et al.,

"Targeted Delivery of DNA for Gene Therapy via Receptors", Trends Biotechnol. 11:202205, 1993]을 참조하며, 이들 모두는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0398]

일부 표적화 전략은 전체적으로 또는 부분적으로 세포 수용체 및 그의 천연 리간드를 사용한다. 예를 들어, 문헌[Cristiano et al., "Strategies to Accomplish Gene Delivery Via the Receptor-Mediated Endocytosis Pathway", Cancer Gene Ther., Vol. 3, No. 1, pp. 49-57, January-February 1996.]; [S. C. Philips, "Receptor-Mediated DNA Delivery Approaches to Human Gene Therapy", Biologicals, Vol. 23, No. 1, pp. 13-6, March 1995]; [Michael et al., "Strategies to Achieve Targeted Gene Delivery Via the Receptor-Mediated Endocytosis Pathway", Gene Ther., Vol. 1, No. 4, pp. 223-32, July 1994]; [Lin et al., "Antiangiogenic Gene Therapy Targeting The Endothelium-Specific Receptor Tyrosine Kinase Tie2", Proc. Natl. Acad. Sci., USA, Vol. 95, pp. 8829-8834, 1998. Sudimack et al, "Targeted Drug Delivery Via the Folate Receptor", Adv. Drug Deliv., pp. 147-62, March 2000]; [Fan et al., "Therapeutic Application of Anti-Growth Factor Receptor Antibodies", Curr. Opin. Oncol., Vol. 10, No. 1, pp. 67-73, January 1998]; [Wadhwa et al., "Receptor Mediated Glycotargeting", J. Drug Target, Vol. 3, No. 2, pp. 111-27, 1995]; [Perales et al, "An Evaluation of Receptor-Mediated Gene Transfer Using Synthetic DNA-Ligand Complexes", Eur. J. Biochem, Vol. 1, No 2, pp. 226, 255-66, December 1994]; [Smith et al., "Hepatocyte Directed Gene Delivery by Receptor-Mediated Endocytosis", Semin Liver Dis., Vol. 19, No. 1, pp. 83-92, 1999]을 참조하며, 이들은 모두 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0399]

특정 세포 유형에 특이적인 표면 항원에 대한 항체, 특히 일본쇄 항체가 또한 표적화 요소로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kuroki et al., "Specific Targeting Strategies of Cancer Gene Therapy Using a Single-Chain Variable Fragment (scFv) with a High Affinity for CEA", Anticancer Res., pp. 4067-71, 2000]; 발명의 명칭이 "항체-외피 융합 단백질을 함유하는 레트로바이러스성 벡터를 사용한 세포-유형 특이적 유전자 도입" (Cell-Type Specific Gene Transfer Using Retroviral Vectors Containing Antibody-Envelope Fusion Proteins)인 Dornburg의 미국 특허 제6,146,885호; [Jiang et al., "In Vivo Cell Type-Specific Gene Delivery With Retroviral Vectors That Display Single Chain Antibodies", Gene Ther. 1999, 6:1982-7]; [Engelstadter et al., "Targeting Human T Cells By Retroviral Vectors Displaying Antibody Domains Selected From A Phage Display Library", Hum. Gene Ther. 2000, 11:293-303]; [Jiang et al., "Cell-Type-Specific Gene Transfer Into Human Cells With Retroviral Vectors That Display Single-Chain Antibodies", J. Virol 1998,72:10148-56]; [Chu et al., "Toward Highly Efficient Cell-Type-Specific Gene Transfer With Retroviral Vectors Displaying Single-Chain Antibodies", J. Virol 1997, 71:720-5]; [Chu et al., Retroviral Vector Particles Displaying The Antigen-Binding Site Of An Antibody Enable Cell-Type-Specific Gene Transfer, J. Virol 1995, 69:2659-63]; 및 [Chu et al, "Cell Targeting With Retroviral Vector Particles Containing Antibody-Envelope Fusion Proteins", Gene Ther. 1994, 1:292-9]을 참조하며, 이들 모두는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0400]

투여 및 투여량

[0401]

DSB 수복 억제제 및 제2 억제학적 활성제는 동일한 억제학적 조성물로 또는 (동시에 또는 상이한 시간에) 상이한 억제학적 조성물로 대상체에게 투여될 수 있다. 상이한 시간에 투여되는 경우, DSB 수복 억제제 및 억제학적 활성제는 다른 하나를 투여한지 5분, 10분, 20분, 60분, 2시간, 3시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 1주, 2주, 3주 또는 그 초과 이내에 투여될 수 있다. DSB 수복 억제제 및 억제학적 활성제가 상이한 억제학적 조성물로 투여되는 경우, 투여 경로는 상이할 수 있다. 예를 들어, DSB 수복의 억제제는 경구 또는 비경구 경로(정맥내, 근육내, 종양내, 병변내, 진피내, 복강내, 피하, 경진피, 기도(에어로졸), 폐, 경비, 직장, 및 국소(구강 및 설하 포함) 투여 포함)를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 당업계에서 공지된 임의의 적절한 경로에 의해 투여되고, 억제학적 활성제는 상이한 경로, 예를 들어 상기 억제학적 활성제의 투여를 위해 당업계에서 흔히 사용되는 경로에 의해 투여된다. 비제한적인 예로, DSB 수복 억제제는 경구 투여될 수 있으며, 한편 억제학적 활성제는 피하 투여될 수 있다.

[0402]

DSB 수복 억제제의 투여를 위한 투여량 범위는 화합물의 형태, 그의 효능, 및 암의 증상, 마커, 또는 지표가 저하되어야 하는 정도, 예를 들어 증상, 구역, 종양 크기 등에 요구되는 백분율 감소에 좌우된다. 특정 실시 형태에서, 투여량은 유해한 부작용을 일으킬 정도로 커서는 안 된다. 일반적으로, 투여량은 환자의 연령, 상태, 및 성별에 따라 변동될 것이며, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 투여량은 또한 임의의 합병증이 발생할 경우

개별 의사에 의해 조정될 수 있다.

[0403] 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제의 유효 용량이 환자에게 1회 투여된다. 특정 실시 형태에서, DSB 수복 억제제의 유효 용량이 환자에게 반복해서 투여된다. DSB 수복 억제제의 치료량, 예컨대 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg 또는 50 mg/kg이 환자에게 투여될 수 있다. DSB 수복 억제제는 일정 기간에 걸쳐, 예를 들어 5분, 10분, 15분, 20분, 또는 25분의 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는, 예를 들어, 정기적으로, 예컨대 3시간, 6시간, 12시간 또는 그 초과와 시간 동안 매시간마다, 또는 예컨대 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 초과와 개월 동안 2주마다(즉, 격주로) 반복된다. 초기 치료 계획 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안 2주마다 투여 후에, 투여는 6개월 또는 1년 또는 그 초과와 기간 동안 1개월당 1회 반복될 수 있다. DSB 수복 억제제의 투여는 암의 마커 또는 증상, 예를 들어 종양 크기의 수준을 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상 또는 그 초과로 저하시킬 수 있다.

[0404] DSB 수복 억제제의 전체 용량의 투여 전에, 더 작은 용량, 예컨대 5% 주입량이 환자에게 투여되고 부작용, 예컨대 알려지지 않은 반응에 대해 모니터링될 수 있다.

[0405] 암 또는 자가면역에 대한 영향 덕분에, DSB 수복 억제제 또는 그로부터 제조된 약제학적 조성물은 생활의 질을 향상시킬 수 있다.

[0406] **효능 측정**

[0407] 질환의 치료 또는 예방의 효능은, 예를 들어 암의 마커, 지표, 또는 증상 또는 적절한 임의의 다른 측정가능한 파라미터를 측정함으로써 평가될 수 있다. 그러한 파라미터 중 어느 하나, 또는 파라미터의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있다.

[0408] 암의 하나 이상의 파라미터에서 통계학적으로 유의한 개선이 있을 경우, 또는 그렇지 않으면 예측될 수 있는 증상의 악화 또는 발생이 일어나지 않은 것에 의해 치료가 명백하다. 한 예로서, 암의 측정가능한 파라미터에서의 10% 이상, 그리고 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과와 유리한 변화는 효과적인 치료의 지표일 수 있다. 주어진 DSB 수복 억제제 또는 그러한 약물의 제형에 대한 효능은 또한 당업계에 공지된 바와 같이 암을 위한 실험용 동물 모델을 사용하여 판단될 수 있다. 실험용 동물 모델을 사용할 경우, 마커에서의 통계학적으로 유의한 증가가 관찰될 때 치료 효능이 입증된다.

[0409] 주어진 RAD51-쇄 변환 수복 억제제의 효능은 숙련된 임상가에 의해 결정될 수 있다. 그러나, 치료는, 이 용어가 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물에 의한 치료 후, 암의 징후, 증상 또는 마커 중 어느 하나 또는 전부가 유의한 방식으로 변경되거나, 다른 임상적으로 허용되는 증상이 개선되거나, 또는 심지어 어느, 예를 들어 10% 이상으로 향상되는 경우에 "효과적인 치료"로 여겨진다. 효능은 또한 입원, 또는 의학적 중재에 대한 필요성에 의해 평가했을 때 개체의 악화가 일어나지 않은 것(즉, 질환의 진행이 정지됨)에 의해 측정될 수 있다. 이들 지표의 측정 방법은 당업자에게 공지되어 있고/있거나 본 명세서에 기재되어 있다. 예를 들어, 백혈병의 치료에는 개체 또는 동물(일부 비제한적인 예에는 인간, 또는 포유류가 포함됨)에서의 백혈병의 임의의 치료가 포함되며, (1) 질환을 억제하는 것, 예를 들어 신생 혈관의 병원성 성장을 정지 또는 감속시키는 것; 또는 (2) 질환을 완화시키는 것, 예를 들어 증상의 퇴행을 일으키는 것, 백혈병 개시 세포(leukemia initiating cell)의 개수를 저하시키는 것; 및 (3) 백혈병 발생의 가능성을 방지 또는 저하시키는 것이 포함된다. 질환의 치료에 대한 유효량은 질환의 치료를 필요로 하는 포유류에 투여되는 경우, 그 용어가 본 명세서에 정의된 바와 같이 그 질환에 대해 효과적인 치료를 가져오기에 충분한 양을 의미한다. 작용제의 효능은, 예를 들어 백혈병의 물리적 지표(예: 높은 백혈구 카운트, 감염에 대한 손상된 면역 반응, 백혈병 개시 세포의 존재 등)를 평가함으로써 결정될 수 있다. 효능은 암의 동물 모델, 예를 들어 인간 암 세포가 이식된 마우스에서 평가될 수 있으며, 조성물 또는 제형의 임의의 치료 또는 투여는 암의 적어도 하나의 증상, 마커, 또는 파라미터의 감소로 이어진다.

[0410] 본 명세서에 기재된 암의 증상 중 임의의 것에서의 저하, 예를 들어 타박상, 출혈, 점상출혈, 감염, 호흡곤란, 창백, 구역, 열, 오한, 야간 발한, 플루-유사 증상, 피로, 팽만감, 및/또는 혈액의 혈소판, 백혈구, 및/또는 적혈구에서의 증가에 의해 효능이 측정될 수 있다.

[0411] 효능은 또한 입원, 또는 의학적 중재에 대한 필요성에 의해 평가했을 때 개체의 악화가 일어나지 않은 것(즉, 질환의 진행이 정지되거나 적어도 감속됨)에 의해 측정될 수 있다.

- [0412] 본 명세서에 기재된 치료의 효능의 또 다른 마커는 생존이다. 특정 암에 대한 통계학적 생존율이 잘 확립되어 있다 - 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료된 개체 또는 개체 집단이 예측 시간을 초과하여 또는 예측률보다 더 큰 값으로 생존할 경우, 그 치료는 효과적이라고 여겨질 수 있다.
- [0413] 효능 시험은 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 치료 과정 동안 수행될 수 있다. 특정 병과 관련된 다수의 증상의 중증도의 측정은 치료 시작 전에, 그리고 이어서 치료 시작 후 나중의 특정 기간에 수행된다. 예를 들어, 백혈병은 골수에서 개시되고 그것이 검출되기 전에 다른 장기로 퍼질 수 있으며, 따라서 다른 암 유형에 대해 일상적으로 수행되는 종양의 전통적인 병기분류(staging)는 백혈병의 병기분류에는 유용하지 않다. 대신에, 의사는 세포학적(세포) 분류 시스템을 이용하여 백혈병의 유형 및 아형을 확인한다. 특정 백혈병의 예후 또는 결과, 및 또한 치료에 대한 예상 반응은 그러한 세포 분류 시스템을 사용하여 결정될 수 있다. 일 실시 형태에서, 급성 백혈병의 분류 방법은 프랑스-미국-영국(FAB) 시스템이다. FAB 분류에 따르면, 급성 백혈병은 8개의 아형의 급성 골수원성 백혈병(AML) 및 3개의 아형의 급성 림프구성 백혈병(ALL)으로 나누어진다. 당업자는 다양한 상이한 백혈병에서의 질환 중증도를 결정하기 위한 그러한 방법을 인식하며, 그러한 분류 체계에 기초하여 백혈병의 중증도를 용이하게 진단할 수 있다.
- [0414] 본 명세서에 기재된 방법에 따른 치료의 효능은 암의 대리 또는 간접 마커를 추적함으로써 평가될 수 있다. 제한하고자 함이 없이, 암의 치료의 효능을 나타내는 그러한 마커에는 적혈구 또는 혈소판 카운트에서의 증가, 백혈구 카운트의 정상화, 간 및 신장 기능 시험에서의 개선, 락테이트 탈수소효소 수준에서의 감소, 여포성 림프종 국제 예후 지수(FIPI)에 대한 개선된 점수(문헌[Lopez-Guillermo, A. et al., J Clin Oncol 1994; 12:1343-1348]; [Solal-Celigny et al., Blood 2004 104:1258-1265]), CD11b⁺ 및 Gr-1⁺ 세포에서의 감소, 골수 생검에 의해 결정했을 때 개선된 골수 형태, 세포발생 시험에 의해 결정했을 때 비정상 DNA를 갖는 세포에서의 감소, 및 뇌척수액 내의 암 세포의 감소된 존재가 포함될 수 있다. 각각의 유형의 암에 특이적인 시험은 당업자에게 공지되어 있다. 비제한적인 예로서, 버킷 림프종은 사실상 모든 세포 Ki67⁺(증식)와 함께, CD20⁺, CD10⁺, Bcl-6⁺, Bcl-2⁻, TdT⁻, 및 단일형 sIg⁺인 면역표현형, 및 *bcl-2* 또는 *bcl-6* 유전자가 관여하는 재배열 없이 *c-myc* 및 *IgH* 또는 *IgL*이 관여하는 전좌를 갖는 세포를 검출함으로써 진단되고 모니터링될 수 있다.
- [0415] 숙련된 기술자는 조사 중에 진단적 질문을 개선하기 위하여 2개 이상의 마커의 측정을 사용하는 많은 방법이 있다는 것을 이해할 것이다. 매우 단순하지만, 그럼에도 불구하고 흔히 효과적인 접근법에서는, 조사되는 마커 중 적어도 하나에 대해 샘플이 양성일 경우 양성 결과인 것으로 가정된다. 이는, 예를 들어, 사실상 모든 세포 Ki67⁺(증식)와 함께, CD20⁺, CD10⁺, Bcl-6⁺, Bcl-2⁻, TdT⁻, 및 단일형 sIg⁺인 면역표현형, 및 *bcl-2* 또는 *bcl-6* 유전자가 관여하는 재배열 없이 *c-myc* 및 *IgH* 또는 *IgL*이 관여하는 전좌를 갖는 세포를 검출함으로써 암인 버킷 림프종을 진단하는 경우일 수 있다. 그러나 빈번하게는, 마커들의 조합이 수학적으로/통계적으로 평가된다. 바람직하게는, 마커 패널의 마커들, 예를 들어 버킷 림프종에 대한 면역표현형 및 혈액 패널 카운트에 대해 측정된 값은 수학적으로 조합되고, 조합된 값은 기초적인 진단적 질문과 상관된다. 바람직하게는, 진단적 질문은 암의 치료에 있어서의 DSB 수복 억제제의 유효성이다. 바람직하게는, DSB 수복 억제제를 투여받지 않은 대조군에 대비하여 상대 위험도(relative risk)가 제공된다. 바람직하게는, 대조군은 연령 및 다른 공변량에 대해 매칭된다.
- [0416] 마커 값은 임의의 적절한 최신의 수학적 방법에 의해 조합될 수 있다. 마커 조합을 질환 또는 질환 발생 위험에 상관시키기 위한 익히 공지된 수학적 방법은 판별 분석(Discriminant Analysis, DA) (즉, 선형-, 2차-, 정규화-DA), 커널(Kernel) 방법(즉, SVM), 비파라미터적 방법(즉, k-최근린 분류자(k-Nearest-Neighbor Classifier)), PLS (Partial Least Square, 부분 최소 제곱법), 트리-기반 방법(Tree-Based Method) (즉, 논리 회귀, CART, 랜덤 포레스트 방법(Random Forest Method), 부스팅/배깅 방법(Boosting/Bagging Method)), 일반화 선형 모델(즉, 로지스틱 회귀), 주성분 기반 방법(Principal Components based Method) (즉, SIMCA), 일반화 가법 모델, 퍼지 논리 기반 방법, 신경망 및 유전적 알고리즘 기반 방법과 같은 방법을 이용한다. 숙련된 기술자는 본 명세서에 기재된 기술의 마커 조합을 평가하기에 적절한 방법을 선택하는 데 문제가 없을 것이다. 바람직하게는, 마커를, 예를 들어 암의 부재 또는 존재에 상관시키는 데 사용되는 방법은 DA(즉, 선형-, 2차-, 정규화 판별 분석), 커널 방법(즉, SVM), 비파라미터적 방법(즉, k-최근린 분류자), PLS(부분 최소 제곱법), 트리-기반 방법(즉, 로지 회귀, CART, 랜덤 포레스트 방법, 부스팅 방법), 또는 일반화 선형 모델(즉, 로지스틱 회귀)로부터 선택된다. 이들 통계학적 방법에 관한 상세 내용은 하기의 참고문헌에서 찾아진다: 문헌 [Ruczinski, I., J. of Computational and Graphical Statistics, 12 (2003) 475-511]; [Friedman, J. H., Regularized Discriminant Analysis, JASA 84 (1989) 165-175]; [Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J.,

The Elements of Statistical Learning, Springer Series in Statistics, 2001]; [Breiman, L., Friedman, J. H., Olshen, R. A., Stone, C. J., (1984) Classification and regression trees, California: Wadsworth; Breiman, L. Random Forests, Machine Learning, 45 (2001) 5-32]; [Pepe, M. S., The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction, Oxford Statistical Science Series, 28 (2003)] 및 [Duda, R. O., Hart, P. E., Stork, D. G., Pattern Classification, Wiley Interscience, 2nd Edition (2001)].

[0417] 일부 실시 형태에서, 생물학적 마커들의 기초적인 조합을 위해 최적화된 다변량 컷-오프가, 예를 들어 암 발생의 저위험, 중간위험 및 고위험을 가진 환자들을 판별하는 데 사용될 수 있다. 이러한 유형의 다변량 분석에서, 마커들은 더 이상 독립적이지 않고 마커 패널을 형성한다.

[0418] 진단 방법의 정확도는 그의 수용자-반응 특성(receiver-operating characteristic, ROC)에 의해 가장 잘 설명된다(특히 문헌[Zweig, M. H., and Campbell, G., Clin. Chem. 39 (1993) 561-577] 참조). ROC 그래프는 관찰되는 데이터의 전체 범위에 걸쳐 결정 역치(decision threshold)를 연속적으로 변동시키는 것으로부터 생성된 모든 감도/특이도 쌍의 도표이다.

[0419] 실험실 시험의 임상 성적은 그것의 진단 정확도, 또는 대상체를 임상적으로 관련된 하위집단으로 올바르게 분류하는 능력에 좌우된다. 진단 정확도는 해당 시험이 조사되는 대상체의 2개의 상이한 상태를 올바르게 구별할 수 있는 능력을 측정한다. 그러한 상태는, 예를 들어 각각 건강과 질환 또는 양성 대 음성 질환이다.

[0420] 각각의 경우에, ROC 도표는 결정 역치의 전체 범위에 대해 감도 대 1-특이도를 표시함으로써 2개의 분포 사이의 중첩을 도시한다. y축 상에는 감도, 또는 참-양성(true-positive) 분율[(참-양성 시험 결과의 개수)/(참-양성 시험 결과의 개수 + 거짓-음성(false-negative) 시험 결과의 개수)로 정의됨]이 있다. 이는 또한 질환 또는 이상의 존재시에 양성으로 지칭되어 왔다. 이는 오로지 영향을 받은 하위집단으로부터만 계산된다. x축 상에는 거짓-양성(false-positive) 분율, 또는 1-특이도[(거짓-양성 결과의 개수)/(참-음성(true-negative) 결과의 개수 + 거짓-양성 결과의 개수)로 정의됨]이 있다. 이는 특이도의 지수이며, 영향받지 않은 하위집단으로부터 전적으로 계산된다. 참-양성 분율 및 거짓-양성 분율은 2개의 상이한 하위집단으로부터의 시험 결과를 사용함으로써 전적으로 별개로 계산되기 때문에, ROC 도표는 샘플에서의 질환의 유병률과 독립적이다. ROC 도표 상의 각각의 점은 특정 결정 역치에 상응하는 감도/1-특이도 쌍을 나타낸다. 완전한 차별화(2개의 결과 분포에 중첩이 없음)를 갖는 시험은 상단 좌측 코너를 통과하는 ROC 도표를 가지며, 여기서 참-양성 분율은 1.0, 또는 100% (완전한 감도)이고, 거짓-양성 분율은 0이다(완전한 특이도). (2개의 집단에 대한 결과의 동일한 분포를 갖는) 차별화를 갖지 않는 시험에 대한 이론상의 도표는 하단 좌측 코너로부터 상단 우측 코너까지의 45도 대각선이다. 대부분의 도표는 이들 2개의 극한 사이에 들어온다. (ROC 도표가 45 대각선 아래에 완전히 들어오는 경우, 이는 "양성"에 대한 기준을 "초과"로부터 "미만" 또는 그 반대로 역전시킴으로써 용이하게 교정된다.) 정성적으로, 도표가 상단 좌측 코너에 근접할수록, 시험의 전체 정확도는 더 높아진다.

[0421] 실험실 시험의 진단 정확도를 정량화하기 위한 한 가지 편리한 목표는 단일 숫자로 그의 성적을 나타내는 것이다. 가장 흔한 전체적 측정은 ROC 도표 아래의 면적이다. 관례상, 이 면적은 항상 >0.5이다(만약 그것이 아닌 경우, 결정 규칙을 역전시켜 그것을 그렇게 되게 할 수 있다). 값은 1.0 (2개의 집단의 시험 값의 완전한 분리)과 0.5 (시험 값의 2개의 집단 사이에 명확한 분포 차이가 없음) 사이의 범위에 있다. 이 면적은 대각선에 가장 근접한 점 또는 90% 특이도에서의 감도와 같은 도표의 특정 부분에만 좌우되지 않고 전체 도표에 좌우된다. 이는 ROC 도표가 완전한 것(면적=1.0)에 얼마나 근접하는지에 대한 정량적이며 기술적인 표현이다.

[0422] **용량-제한 독성(DLT)의 정의**

[0423] 용량 점증을 평가하려는 목적을 위한 DLT의 결정은 특정 약물의 공지되고 수용된 독성의 고려하에 NCI CTC 버전 3.0 기준을 사용하여 하기와 같이 정의된다. 전투약(pre-medication) 없이 도달한 독성은 DLT로 여겨지지 않는다. DLT에 대한 기준에는 하기가 포함된다: 최대 진토 (anti-emetic) 전투약에 의한 등급 3 이상의 임의의 구역, 구토; 등급 3 이상의 모든 다른 약물-관련 비혈액학적 독성; 7일 초과 동안 호중구 카운트 <500 세포수/ul; 약물 투여 후 호중구 카운트 <500 세포수/ul의 임의의 발열성 호중구감소증(T >101°F로 정의됨); 혈액 생산 또는 혈소판 수혈을 필요로 하는 출혈의 증거인 등급 3 또는 혈소판 카운트 <10,000 세포수/ul; 에리트로포이에틴 동시투여와 함께 등급 4 독성 이상의 헤모글로빈. 이 반응은 표준 기준에 의해 측정된다. 환자는 매 2회의 치료 주기 후에 재평가된다. 기준선/선별 스캔에 더하여, 객관적 반응의 초기 문서화 후 4주째에 확인 스캔이 얻어진다.

[0424]

약제학적 조성물

[0425]

대상체에 대한 투여를 위하여, 본 화합물은 약제학적으로 허용되는 조성물로 제공될 수 있다. 이들 약제학적으로 허용되는 조성물은 상기에 기재된 적어도 하나의 DSB 수복 억제제의 치료학적 유효량을, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제형화하여 포함한다. 하기에 상세히 기재된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 기술의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 형태로의 투여를 위하여 특별히 제형화될 수 있는데, 이에 는 하기의 투여에 적합화된 것들이 포함된다: (1) 경구 투여, 예를 들어 드렌치(drench) (수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 로젠지, 당의정, 캡슐, 환제, 정제(예: 구강, 설하, 및 전신 흡수를 목표로 한 것들), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 비경구 투여(예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막의 주사에 의한 투여), 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속 방출 제형으로서의 것; (3) 국소 적용, 예를 들어 크림, 로션, 겔, 연고, 또는 피부에 적용되는 제어-방출 패치 또는 스프레이로서의 것; (4) 질내 또는 직장내 투여, 예를 들어 페서리(pessary), 크림, 좌제 또는 폼(foam)으로서의 것; (5) 설하 투여; (6) 안내 투여; (7) 경진피 투여; (8) 경점막 투여; 또는 (9) 경비 투여. 추가적으로, 화합물은 환자 내로 삽입되거나 약물 전달 시스템을 사용하여 주입될 수 있다. 코팅된 전달 장치가 또한 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Urquhart, et al., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24: 199-236 (1984)]; [Lewis, ed. "Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals" (Plenum Press, New York, 1981)]; 미국 특허 제3,773,919호; 미국 특허 제6,747,014호; 및 미국 특허 제35 3,270,960호를 참조한다.

[0426]

많은 유기화된 계면활성제 구조가 약물의 제형을 위해 연구되고 사용되어 왔다. 이들에는 단분자층, 미셀(micelle), 이분자층 및 소포(vesicle)가 포함된다. 소포, 예컨대 리포솜은 약물 전달의 관점에서부터 그들이 제공하는 작용의 지속기간 및 그들의 특이성으로 인해 큰 관심을 끌어들였다. 리포솜은 친유성 재료로부터 형성된 막 및 수성 내부(aqueous interior)를 갖는 단층(unilamellar) 또는 다층(multilamellar) 소포이다. 수성 부분은 전달하고자 하는 조성물을 함유한다. 리포솜은 양이온성(문헌[Wang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985]), 음이온성(문헌[Zhou et al., Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274]), 또는 비이온성(문헌[Hu et al. S.T.P.Pharma. Sci., 1994, 4, 6, 466])일 수 있다. 리포솜은 특정 응용에 유용한 특정 성질을 부여할 수 있고 당업계에서 기재된 바 있는, 다수의 상이한 인지질, 지질, 당지질, 및/또는 중합체를 포함할 수 있다(문헌[Allen et al., FEBS Letters, 1987, 223, 42]; [Wu et al., Cancer Research, 1993, 53, 3765]; [Papahadjopoulos et al. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64]; [Gabizon et al. PNAS, 1988, 85, 6949]; [Klibanov et al. FEBS Lett., 1990, 268, 235]; [Sunamoto et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 2778]; [Illum et al. FEBS Lett., 1984, 167, 79]; [Blume et al. Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1029, 91]; [Hughes et al., Methods Mol Biol. 2010; 605:445-59]; 미국 특허 제 4,837,028호; 제5,543,152호; 제4,426,330호; 제4,534,899호; 제5,013,556호; 제5,356,633호; 제5,213,804호; 제5,225,212호; 제5,540,935호; 제5,556,948호; 제5,264,221호; 제5,665,710호; 유럽 특허 EP 0 445 131 B1호; EP 0 496 813 B1호; 및 유럽 특허 공개 WO 88/04924호; WO 97/13499호; WO 90/04384호; WO 91/05545호; WO 94/20073호; WO 96/10391호; WO 96/40062호; WO 97/0478호).

[0427]

본 명세서에 기재된 기술의 조성물은 에멀전 또는 마이크로에멀전으로서 제조되고 제형화될 수 있다. 에멀전은 통상적으로 한 액체가 또 다른 액체 중에 분산된 불균일 시스템이며, 이는 직경이 0.1µm를 통상 초과하는 소적(droplet)의 형태이며, 당업계에 기재된 바 있다. 마이크로에멀전은 광학적으로 등방성이고 열역학적으로 안정한 단일 액체 용액인 물, 오일 및 양친매성 물질의 시스템으로서 정의될 수 있으며, 계면활성제 및 공계면활성제를 포함할 수 있다. 이들 약물 전달 수단 둘 모두는 당업계에 기재된 바 있다(예를 들어, 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY]; [Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]; [Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245]; [Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 199, 245, & 335]; [Higuchi et al., in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301]; [Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215]; [Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271]; [Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390]; [Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205]; [Ho et al., J. Pharm. Sci., 1996,

85, 138-143]; [Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92]; 미국 특허 제6,191,105호; 제7,063,860호; 제7,070,802호; 제7,157,099호 참조).

[0428] 일 실시 형태에서, 리포솜 또는 에멀전 제형은 계면활성제를 포함한다. 계면활성제는 에멀전(마이크로에멀전 포함) 및 리포솜과 같은 제형에서 넓은 응용을 갖는다. 친수성 기("헤드"로도 알려짐)의 성질은 제형에 사용되는 상이한 계면활성제를 분류하는 데 가장 유용한 수단을 제공한다(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]). 적합한 계면활성제에는 지방산 및/또는 에스테르 또는 그의 염, 담즙산 및/또는 그의 염이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 또는 비이온성일 수 있다. 약물 제형, 제형 및 에멀전에서 계면활성제의 사용은 검토된 바 있다(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0429] 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 세포막을 가로질러 DSB 수복 억제제의 효율적인 전달을 달성하기 위해 다양한 침투 향상제(penetration enhancer)를 사용한다. 침투 향상제는 5개의 넓은 카테고리, 즉 계면활성제, 지방산, 담즙 염, 킬레이트화제, 및 비킬레이트화 비계면활성제(이들 모두는 어딘가에 기재된 바 있음) 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예를 들어, 문헌[Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; [Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92]; [Takahashi *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252]; [Touitou, E., et al. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; [Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; [El Hariri *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654]; [Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935]; [Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783]; [Yamamoto *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25]; [Yamashita *et al.*, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583]; [Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339]; [Katdare, A. et al., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; [Buur *et al.*, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51] 참조).

[0430] 경구 제형 및 그들의 제조는 미국 특허 제6,887,906호, 미국 특허 출원 공개 제20030027780호, 및 미국 특허 제6,747,014호에 상세히 기재되어 있으며, 이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다. 비경구, 뇌실질내, 경막내, 뇌실내 또는 간내 투여를 위한 조성물 및 제형은 멸균 수용액을 포함할 수 있으며, 이때 멸균 수용액은 또한 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제, 예컨대, 이로 한정되지는 않지만, 침투 향상제, 담체 화합물 및 다른 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다. 수성 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있으며, 이러한 물질에는, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란이 포함된다. 현탁액은 또한 안정제를 함유할 수 있다.

[0431] 본 명세서에 기재된 기술의 조성물은 약제학적 조성물에서 종래적으로 발견되는 다른 보조 성분들을 본 기술분야에서 확립된 그들의 사용 수준으로 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 추가의 상용성인 약제학적으로 활성인 물질, 예컨대 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제를 함유할 수 있거나, 또는 본 명세서에 기재된 기술의 조성물의 다양한 투여형을 물리적으로 제형화하는 데 유용한 추가의 물질, 예컨대 염료, 향미제, 방부제, 산화방지제, 불투명화제, 증점제 및 안정제를 함유할 수 있다. 그러나, 그러한 물질이 첨가될 경우, 이들은 본 명세서에 기재된 기술의 조성물의 성분들의 생물학적 활성을 과도하게 방해해서는 안 된다. 제형은 멸균화될 수 있으며, 필요하다면, 보조제, 예를 들어 윤활제, 방부제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충제, 착색제, 향미제 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있는데, 이때 이들은 제형의 DSB 수복 억제제(들)와 유해하게 상호작용하지 않는 것이다.

[0432] 적합한 유화제에는 합성 비이온성 유화제, 예컨대 에톡실화 에테르, 에톡실화 에스테르, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체 및 인지질이 포함된다. 천연 발생 인지질, 예컨대 난황 인지질 또는 대두 인지질, 및 개질된 또는 인공적으로 조작된 인지질 또는 이들의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 유화제는 난황 인지질 및 대두 인지질이다. 난황 인지질에는 포스파티딜콜린, 레시틴 및 포스파티딜에탄올아민이 포함된다.

[0433] 본 명세서에 기재된 기술의 조성물은 또한 안정제를 포함할 수 있다. 음이온성 안정제에는, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜과 컨쥬게이트된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE) 및 포스파티딜글리세롤이 포함되며, 이의 구체적인 예는 디미리스톨포스파티딜글리세롤 (DMPG)이다. 추가의 안정제에는 올레산 및 그의 나트륨 염, 콜산 및 데옥

시콜산 및 이들의 각각의 염, 양이온성 지질, 예컨대 스테아릴아민 및 올레일아민, 및 3:3-[N-(N', N'-디메틸아미노에탄)카르바모일]콜레스테롤 (DC-Chol)이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0434] 본 명세서에 기재된 기술의 조성물은 적절한 장력 개질제(tonicity modifier)를 포함시킴으로써 혈액과 등장성이 되게 할 수 있다. 장력 개질제로서 글리세롤이 가장 빈번하게 사용된다. 대안적인 장력 개질제에는 자일리톨, 만니톨 및 소르비톨이 포함된다. 약제학적 조성물은 통상적으로 생리학적으로 중성인 pH(통상적으로 6.0 내지 8.5의 범위)에 있도록 제형화된다. pH는 염기, 예를 들어 NaOH 또는 NaHCO₃, 또는 일부 경우에는 산, 예컨대 HCl의 첨가에 의해 조정될 수 있다.

[0435] 본 기술의 조성물은 식물성 오일, 포스파티드 유화제(통상적으로는, 난황 레시틴 또는 대두 레시틴), 및 장력 개질제, 예컨대 리포신(Liposyn)[®] II 및 리포신[®] III (아보트 래버러토리즈(Abbott Laboratories), 미국 일리노이주 노스 시카고 소재) 및 인트라립이드(Intralipid)[®] (프레세니우스 카비 에이비(Fresenius Kabi AB), 스웨덴 옘살라 소재)를 포함하는 약제학적으로 안전한 유-수 에멀전(oil-water emulsion), 또는 다른 유사한 유-수 에멀전과 함께 제형화될 수 있다.

[0436] 독성 및 치료 효능은 세포 배양액 또는 실험용 동물에서, 예를 들어 LD50 (집단의 50%까지 치사되는 용량) 및 ED50 (집단의 50%에서의 치료학적으로 유효한 용량)을 결정하기 위한 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량비가 치료 치수이며, 이는 LD50/ED50 비로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 조성물이 바람직하다. 쥐와 유전학(murine genetics)은 DSB 수복 억제제의 연구를 위한 다수의 마우스 모델을 발생시켜 왔다. 그러한 모델은 DSB 수복 억제제의 생체내 시험에 사용될 뿐만 아니라 치료학적 유효 용량의 결정에도 사용될 수 있다. 적합한 마우스 모델은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 *AICDA*^{-/-} 마우스 또는 환자 유래 조직 이종이식(PDX)을 사용하여 발생시킨 모델이다. DSB 수복 억제제 연구에 유용하게 될 본 기술의 특정 실시 형태에서는, 면역손상된 마우스 주, 예컨대 Nod-scid, NSG (NOD-scid Il2ry-null; NOD.Cg-Prkdc-scid<Il2rg>Wjl/SzJ) 또는 NRG (NOD-RagIl2ry-null; NOD-Ragl<null> Il2rg<null>Wjl/SzJ)가 1차 인간 암 세포(예컨대, 백혈병)로 생착된다.

[0437] 세포 배양액 검정 및 동물 연구로부터 얻어진 데이터는 인간에서 사용하기 위한 일정 범위의 투여량을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 그러한 화합물의 투여량은, 바람직하게는 거의 또는 전혀 독성 없이 ED50을 포함하는 일정 범위의 계산 농도 내에 놓여 있다. 투여량은 사용되는 투여형 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변동될 수 있다.

[0438] 치료학적 유효 용량은 세포 배양액 검정으로부터 초기에 평가될 수 있다. 동물 모델에서, 세포 배양액에서 결정된 IC50(즉, 증상의 최대 절반 억제를 달성하는 치료제의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록 용량이 제형화될 수 있다. 혈장 내 화합물의 수준은, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 임의의 특정 투여량의 효과가 적합한 생물검정에 의해 모니터링될 수 있다.

[0439] 단회 투여형을 생산하기 위해 담체 재료와 병용될 수 있는 DSB 수복 억제제의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로 100%로부터, 이 양은 화합물의 약 0.1% 내지 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0440] 투여량은 의사에 의해 결정되고, 필요에 따라 치료의 관찰된 효과에 적합하도록 조정될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 DSB 수복 억제제가 1 µg/kg 내지 150 mg/kg, 1 µg/kg 내지 100 mg/kg, 1 µg/kg 내지 50 mg/kg, 1 µg/kg 내지 20 mg/kg, 1 µg/kg 내지 10 mg/kg, 1 µg/kg 내지 1 mg/kg, 100 µg/kg 내지 100 mg/kg, 100 µg/kg 내지 50 mg/kg, 100 µg/kg 내지 20 mg/kg, 100 µg/kg 내지 10 mg/kg, 100 µg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 10 mg/kg 내지 100 mg/kg, 10 mg/kg 내지 50 mg/kg, 또는 10 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 제공되도록 투여된다. 본 명세서에 제공된 범위는 모든 중간 범위의 범위를 포함한다는 것이 이해되어야 하며, 예를 들어 범위 1 mg/kg 내지 10 mg/kg은 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 2 mg/kg 내지 10 mg/kg, 3 mg/kg 내지 10 mg/kg, 4 mg/kg 내지 10 mg/kg, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 6 mg/kg 내지 10 mg/kg, 7 mg/kg 내지 10 mg/kg, 8 mg/kg 내지 10 mg/kg, 9 mg/kg 내지 10 mg/kg 등을 포함한다. 상기에 제공된 것에 대한 중간 범위가 또한 본 명세서에 기재된 기술의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 하며, 예를 들어 범위 1 mg/kg 내지 10 mg/kg에서, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 3 mg/kg 내지 7 mg/kg, 4 mg/kg 내지 6 mg/kg 등과 같은 용량 범위이다.

- [0441] 치료의 지속기간 및 빈도에 대하여, 숙련된 임상가는 치료가 언제 치료 이득을 제공하는지를 결정하기 위해, 그리고 투여량을 증가 또는 감소시킬지의 여부, 투여 빈도를 증가 또는 감소시킬지의 여부, 치료 중지의 여부, 치료 재개의 여부 또는 치료 계획에 대한 다른 변경 여부를 결정하기 위해 대상체를 모니터링하는 것이 통상적이다. 투약 일정은 다수의 임상 인자, 예컨대 DSB 수복 억제제에 대한 대상체의 감도에 따라 주 1회로부터 매일에 이르기까지 변동될 수 있다. 원하는 용량은 한꺼번에 투여되거나 하위용량, 예를 들어 2 내지 4개의 하위용량으로 나누어질 수 있으며, 예를 들어 하루를 통해 적절한 간격으로 또는 다른 적절한 일정으로 일정 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 그러한 하위용량은 단위 투여형으로서 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 투여는 만성적이며, 예를 들어 수 주 또는 수 개월의 기간에 걸쳐 매일마다 1회 이상의 용량이다. 투약 일정의 예는 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월 또는 그 초과 기간에 걸쳐 매일 2회, 매일 3회 또는 매일 4회 이상의 매일 투여이다. 원하는 용량은 연속 주입 또는 제어 방출 제형을 통한 지연을 사용하여 투여될 수 있다. 그 경우에, 각각의 하위용량 내에 함유된 DSB 수복 억제제의 총 일일 투여량을 달성하기 위해 상응하여 더 작아야 한다. 투여 단위는 또한, 예를 들어 수 일 기간에 걸쳐 DSB 수복 억제제의 지속 방출을 제공하는 통상의 지속 방출 제형을 사용하여, 수 일에 걸쳐 전달하기 위해 배합될 수 있다. 지속 방출 제형은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 본 명세서에 기재된 기술의 작용제와 함께 사용될 수 있는 것과 같은, 특정 부위에서의 작용제의 전달에 특히 유용하다. 이 실시 형태에서, 투여 단위는 상응하는 다회의 일일 용량을 함유한다.
- [0442] 숙련된 기술자는 특정 인자들이 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 시기에 영향을 줄 수 있다는 것을 이해할 것이며, 이때 이러한 특정 인자에는 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 전반적인 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 다른 질환이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 더욱이, 조성물의 치료학적 유효성에 의한 대상체의 치료는 단회 치료 또는 연속 치료를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 DSB 수복 억제제에 대한 유효 투여량 및 생체내 반수명의 평가가 통상의 방법을 사용하거나, 또는 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재된 바와 같이 적절한 동물 모델을 사용한 생체내 시험에 기초하여 행해질 수 있다.
- [0443] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같이 (a) 하나 이상의 DSB 수복 억제제 및 (b) 하나 이상의 치료학적으로 유효한 화합물을 포함할 수 있다.
- [0444] **선별 검정**
- [0445] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 작용제가 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제인지를 결정하는 방법, 예를 들어 작용제 중 하나 이상이 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제인지를 결정하기 위해 작용제를 선별하는 방법에 관한 것이다.
- [0446] 일부 실시 형태에서, 시험 작용제가 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제인지를 결정하는 방법은 (a) DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 시험 작용제와 접촉시키는 단계; 및 (b) 세포 생존력을 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 감소된 세포 생존력은 시험 작용제가 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제임을 나타낸다.
- [0447] 일부 실시 형태에서, 시험 작용제가 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제인지를 결정하는 방법은 (a) DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 시험 작용제와 접촉시키는 단계; 및 (b) 단계 (a)의 세포의 세포 생존력을 결정하는 단계; (c) DNA 편집 효소를 발현하지 않는 세포를 상기 시험 작용제와 접촉시키는 단계; (d) 단계 (c)의 세포의 세포 생존력을 결정하는 단계; 및 (e) 단계 (c)의 생세포의 분율을 단계 (d)의 생세포의 분율로 나눔으로써 비를 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 0.8 미만의 비는 시험 작용제가 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제임을 나타낸다.
- [0448] 본 명세서에 기재된 선별 방법과 관련하여, DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 대조 참조 세포에서의 수준보다 더 높은 수준으로 DNA 편집 효소를 발현하는 세포이다. 일부 실시 형태에서, 대조 참조 세포는 비활성화되고 비형질전환된 건강한 B 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, "DNA 편집 효소를 발현하는 세포"는 비활성화되고 비형질전환된 건강한 인간 B 세포에서 관찰된 전체 돌연변이율보다 더 높은 전체 돌연변이율을 갖는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 상승된 수준의 AID를 발현하는 세포이다.
- [0449] 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 하나의 복제물의 DNA 편집 효소 mRNA, 예를 들어 세포당 1개 이상의 복제물, 세포당 10개 이상의 복제물, 또는 세포당 10개 이상의 복제물을 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 5개의 복제물의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 10개의 복제물의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당

적어도 100개의 복제물의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포일 수 있다.

[0450] 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 100개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, 예를 들어 세포당 100개 이상의 복제물, 세포당 200개 이상의 복제물, 세포당 300개 이상의 복제물, 세포당 400개 이상의 복제물, 세포당 500개 이상의 복제물, 세포당 600개 이상의 복제물, 세포당 1000개 이상의 복제물, 세포당 5000개 이상의 복제물, 또는 세포당 10,000개 이상의 복제물을 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 200개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 300개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 400개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 500개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 600개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 1,000개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 5,000개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 세포당 적어도 10,000개의 복제물의 DNA 편집 효소 폴리펩티드를 발현하는 세포일 수 있다.

[0451] 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 세포는 자극된 B 세포, 비장 B 세포, 암성 세포, 또는 자가면역 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 암성 세포는 림프종; 백혈병; 버킷 림프종; 여포성 림프종; 미만성 거대 B-세포 림프종; B-세포 백혈병; B-세포 급성 림프모구성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 골수원성 백혈병(AML); 만성 골수원성 백혈병(CML)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 갖는 대상체로부터의 B 세포; 및 엡스타인-바르 바이러스로 형질전환된 말초 인간 B-림프구 유래 세포주 GM05881, GM07323, 및 GM13689일 수 있다.

[0452] 일부 실시 형태에서, 시험 작용제와 접촉되는 세포는 안정하게 형질감염된 세포주일 수 있으며, 여기서 세포주는 DNA 편집 효소를 암호화하는 벡터로 형질감염되었다. 형질감염에 적합한 세포주에는 3T3, CH12F3, 카코(Caco)-2, CCRF-CEM, CHO, CH12-F3, COS-7, HCT 116, HEK 293, HL-60, HepG2, 주르카트(Jurkat), KG-1, K-562, MCF-7, MDCK, MG-63, Mo-B, MOLT-4, 라모스(Ramos) (RA 1) 및 U2-OS가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 추가로, 1차 세포, 배아 줄기 세포 및 유도 다능성 세포(induced pluripotent cell, iPS)로부터 확립된 세포주가 선별에 유용할 수 있다.

[0453] 일부 실시 형태에서, 세포는 더 높은 수준의 DNA 편집 효소를 발현시키도록 조작된 세포, 예를 들어 자극된 B 세포 또는 DNA 편집 효소를 포함하는 외인성 폴리펩티드를 함유하는 세포 및/또는 DNA 편집 효소를 암호화하는 외인성 핵산일 수 있다.

[0454] 본 명세서에 기재된 선별 방법과 관련하여, "시험 작용제" 또는 "시험 화합물"은 핵산(DNA 또는 RNA), 소분자, 압타머, 단백질, 펩티드, 항체, 항체의 에피토프-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드, 항체 단편, 펩티드-핵산(PNA), 잠금 핵산(LNA), 유기 또는 무기 소분자; 사카라이드; 올리고사카라이드; 폴리사카라이드; 생물학적 거대분자, 예를 들어 펩티드, 단백질, 및 펩티드 유사체 및 유도체; 펩티드모방체; 핵산; 핵산 유사체 및 유도체; 세균, 식물, 진균, 또는 포유류 세포 또는 조직과 같은 생물학적 재료로부터 제조된 추출물; 천연 발생 또는 합성 조성물; 펩티드; 압타머; 및 항체, 또는 그의 단편일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시험 작용제는 본 명세서에서 상기에 기재된 스틸벤, 스틸벤 유도체, 또는 스틸베노이드일 수 있다. 스틸벤, 스틸벤 유도체, 스틸베노이드, 및 DNA 이분쇄 절단 수복의 다른 억제제의 예가 본 명세서에서 상기에 기재되어 있다. 시험 작용제 및 화합물이 또한 본 명세서에서 상기에 기재되어 있다.

[0455] 본 명세서에 기재된 선별 방법과 관련하여, "세포 생존력을 결정하는 것"은 세포 대사, 성장, 구조, 및/또는 증식의 임의의 양상을 측정하거나 검출하는 것을 말하며, 이는 건강한 생존 세포 또는 죽고/죽거나 생존불가능한 세포의 지표이다. 당업계에 공지된 비색, 발광, 방사측정, 및/또는 형광측정 검정이 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포 생존력을 결정하는 것은 혈구계를 사용한 세포의 수동 카운팅을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포 생존력을 결정하는 것은 생세포-사세포 염색(live-dead cell stain), 예를 들어 생세포 또는 사세포 중 어느 하나를 염색하게 될 염색의 사용을 포함할 수 있다.

- [0456] 세포 생존력을 결정하기 위한 비색 기술에는, 비제한적인 예로서 트리판 블루 배제(Trypan Blue exclusion)가 포함된다. 간단히 말해서, 트리판 블루로 세포가 염색되고 혈구계를 사용하여 카운팅된다. 생존 세포는 염료를 배제시키며, 한편 사세포 및 죽어가는 세포는 청색 염료를 흡수하여 광학 현미경 하에서 용이하게 구별된다. 중성 적색이 생존 세포에 의해 흡착되고 세포 리소좀 내에 농축되며; 광학 현미경을 사용하여, 중성 적색으로 염색된 세포의 개수를 정량함으로써 생존 세포가 결정될 수 있다.
- [0457] 세포 생존력을 결정하기 위한 형광측정 기술에는, 비제한적인 예로서, 형광 DNA 삽입제인 요오드화프로피디움 포함된다. 요오드화프로피디움은 생존 세포로부터는 배제되지만 사세포의 핵은 염색한다. 이어서, 요오드화프로피디움 표지 세포의 유세포 분석이 생존 세포 및 사세포를 정량화하는 데 사용될 수 있다. 락테이트 탈수소효소(LDH)의 방출은 세포의 구조적 손상 및 죽음을 나타내며, 이는 분광광도 효소 검정에 의해 측정될 수 있다. 브로모데옥시우리딘(BrdU)은 새로 합성된 DNA 내로 포함되며, 형광색소 표지 항체로 검출될 수 있다. 형광 염료 회히스트(Hoechst) 33258은 DNA를 표지하며, 세포의 증식을 정량화(예: 유세포 분석)하는 데 사용될 수 있다. 형광 염료 카르복시플루오레세인 디아세테이트 석신이미딜 에스테르 (CFSE 또는 CFDA-SE)의 정량적 포함은 세포 분열 분석(예: 유세포 분석)을 제공할 수 있다. 이 기술은 시험관내 또는 생체내에서 사용될 수 있다. 7-아미노악티노마이신 D (7-AAD)는 DNA와의 회합시에 스펙트럼 이동을 겪는 형광 삽입제이며, 세포 분열 분석(예: 유세포 분석)을 제공할 수 있다.
- [0458] 세포 증식을 결정하기 위한 방사측정 기술에는, 비제한적인 예로서, [3H]-티미딘이 포함되며, 이는 생세포의 새로 합성된 DNA 내로 포함되어 세포의 증식을 결정하는 데 빈번하게 사용된다. 세포 생존력을 정량화하기 위해 사세포로부터의 크롬(51Cr)-방출이 섬광 카운팅에 의해 정량화될 수 있다.
- [0459] 세포 생존력을 결정하기 위한 발광 기술에는, 비제한적인 예로서, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 발광 세포 생존력 검정(프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)이 포함된다. 이 기술은 존재하는 ATP의 양을 정량화하여 생존 세포의 개수를 결정한다.
- [0460] 세포 생존력을 결정하기 위한 키트는 구매가능하며, 예를 들어 멀티톡스-플루오르™ 다중 세포독성 검정(카탈로그 번호 G9200; 프로메가, 인크.; 미국 위스콘신주 매디슨 소재)이다.
- [0461] 일부 실시 형태에서, 세포 생존력을 결정하는 수단은 고처리량 방법을 포함할 수 있으며, 예를 들어 생세포-사세포 염색이 형광-가능 멀티플레이트 리더를 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시 형태에서는, 자동화된 영상 획득 및 분석을 통해 영상화 분석이 수행될 수 있다.
- [0462] 본 명세서에 기재된 기술의 일부 실시 형태는 하기의 번호 매긴 단락 중 어느 한 단락으로서 정의될 수 있다:
- [0463] 1.
- [0464] (a) 대상체로부터 유래된 생물학적 샘플을 얻는 단계;
- [0465] (b) DNA 편집 효소의 수준을 측정하는 단계; 및
- [0466] (c) 검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 대상체에게 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계
- [0467] 를 포함하는 치료 방법.
- [0468] 2.
- [0469] 검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계
- [0470] 를 포함하는 치료 방법.
- [0471] 3.
- [0472] (a) 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및
- [0473] (b) 대상체에게 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0474] 여기서 상승된 수준의 DNA 편집 효소란, DNA 편집 효소의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것인 치료 방법.

- [0475] 4. 단락 1에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 세포(blood cells)를 포함하는, 방법.
- [0476] 5. 단락 1에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 B 세포를 포함하는, 방법.
- [0477] 6. 단락 1 내지 단락 5 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준은 건강한 대상체로부터의 정상 세포에서보다 통계학적으로 유의하게 더 높은, 방법.
- [0478] 7. 단락 1 내지 단락 6 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 편집 효소는
- [0479] 제조합 활성화 유전자 1(RAG1); 제조합 활성화 유전자 2(RAG2); 포자형성-특이적 단백질 11(SPO11); 아포지질단백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사(APOBEC) 패밀리를 구성원; 및 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0480] 8. 단락 7에 있어서, 상기 DNA 편집 효소는 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)인, 방법.
- [0481] 9. 단락 8에 있어서, 상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 B 세포 내의 AID의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화된 B 세포에서 발현되는 AID의 수준보다 유의하게 더 높은, 방법.
- [0482] 10. 단락 1 내지 단락 9 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는 인간 대상체인, 방법.
- [0483] 11. 단락 1 내지 단락 10 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 암성 세포인, 방법.
- [0484] 12. 단락 1 내지 단락 11 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는 암을 갖는, 방법.
- [0485] 13. 단락 1 내지 단락 11 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 자가면역 세포인, 방법.
- [0486] 14. 단락 1 내지 단락 13 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는
- [0487] 림프종, 백혈병, 및 형질 세포 신생물
- [0488] 로 이루어진 군으로부터 선택된 이상(condition)을 갖는, 방법.
- [0489] 15. 단락 14에 있어서, 상기 림프종은
- [0490] 비호지킨 림프종; 버킷 림프종, 소 림프구성 림프종; 림프형질세포성 림프종; 말트(MALT) 림프종; 여포성 림프종; 미만성 거대 B-세포 림프종; 및 T-세포 림프종
- [0491] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0492] 16. 단락 14에 있어서, 상기 백혈병은
- [0493] 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 버킷 백혈병; B-세포 백혈병; B-세포 급성 림프모구성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 골수원성 백혈병(AML); 만성 골수원성 백혈병(CML); 및 T-세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL)
- [0494] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0495] 17. 단락 14에 있어서, 상기 형질 세포 신생물은
- [0496] 다발성 골수종; 형질 세포 골수종; 형질 세포 백혈병; 및 형질세포종
- [0497] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0498] 18. 단락 12에 있어서, 상기 대상체는
- [0499] 상피 세포암; 결장암, 간암, 위암; 장관암; 식도암; 유방암; 폐암; 및 갑상선암
- [0500] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는, 방법.
- [0501] 19. 단락 1 내지 단락 10 또는 단락 13 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는 자가면역 질환을 갖는, 방법.
- [0502] 20. 단락 19에 있어서, 상기 자가면역 질환은
- [0503] 홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스, 원판상 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부

홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 만성 관절염, 쇼그렌 증후군, 염증성 만성 비부비동염, 결장염, 셀리악 질환(celiac disease), 염증성 장질환, 바렛 식도, 염증성 위염 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 역간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 및 자가면역 매개 혈액학적 질환

[0504] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0505] 21. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

[0506] Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; 및 XLF

[0507] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 또는 활동을 감소시키는, 방법.

[0508] 22. 단락 1 내지 단락 21 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

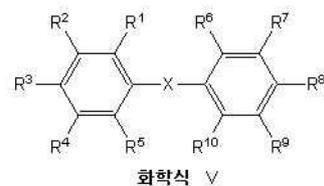
[0509] 소분자; 단백질; 펩티드; 항체; 항체 단편; 단백질 결합 단백질; 리보핵산; 데옥시리보핵산; 아타머(aptamer); 펩티드 핵산(PNA); 및 잠금 핵산(locked nucleic acid, LNA)

[0510] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0511] 23. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 스틸벤, 스틸베노이드, 또는 그의 유도체인, 방법.

[0512] 24. 단락 23에 있어서, 상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 거울상이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:

[0513] [화학식 V]



[0514]

[0515] 상기 화학식 V에서,

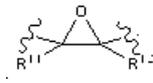
[0516] R¹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0517] R²는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0518] R³은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0526] X는 C(R²¹)₂, -C(O)N(R²²)-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -SO₂- -CH(R¹¹)CH(R¹²)-, -C(R¹¹)=C(R¹²)-, 및



로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0527] 여기서,

[0528] R¹¹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂ NC(O)R²¹, NC(O)OR²¹, NC(S)R²¹, NC(S)N(R²²)₂, NSO₂R²¹, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0529] R¹²는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂ NC(O)R²¹, NC(O)OR²¹, NC(S)R²¹, NC(S)N(R²²)₂, NSO₂R²¹, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0530] 각각의 R²¹은 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

[0531] 각각의 R²²는 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0532] 25. 단락 21에 있어서, 상기 스티벤 유도체는 4,4'-디이소티오시아노스티벤-2,2'-디설피산 (DIDS)인, 방법.

[0533] 26. 단락 21에 있어서, 상기 스티벤 또는 스티벤 유도체는

[0534] (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디아세트아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메틸프로판아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메톡시아세트아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디메탄설피아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디사이클로프로판설피아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피아미드); (E)-N-(4-(4-아미노스티릴)페닐)프로판-2-설피아미드; (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-메틸티오우레아); (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-이소프로필티오우레아); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)이소부티르아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-2-메톡시아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)메탄설피아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설피아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설피아미드; N'-(4-{(E)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-1-에테닐}페닐)-N,N-디메틸설피아미드; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-메틸티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-이소프로필티오우레아; (E)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)티오우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-메틸우레아; (E)-1-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-3-이소프로필우레아; (E)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)우레아; 나트륨 (E)-6,6'-(에텐-

포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(메틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(메틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설포아미도)아미노)-2-(4-(3-에틸우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설포아미도)아미노)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(2-메톡시아세트아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-메틸티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-메틸티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-에틸우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-이소프로필벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N,N-디메틸벤즈아미드); (E)-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(모르폴리노메탄); (E)-5-(4-하이드록시스티릴)벤젠-1,3-디올(3,5,4'-트리하이드록시-트랜스-스틸벤); 및 레스베라트롤

[0535]

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0536]

27. 단락 21에 있어서, 상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는

[0537]

(E)-N,N'-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설포아미드); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설포아미드; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-N,N'-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(디메틸아미노-설포아미드); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설포아미드; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-((N,N-디메틸설포아미도)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 및 (E)-5-아세트아미도-2-(4-((N,N-디메틸설포아미도)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트

[0538]

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0539]

28. 단락 20에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

[0540]

4-메틸퀴나졸린-2-카르복스아미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 5,6-디메틸-2-메르캅토메틸벤즈이미다졸; (E)-1-(2-하이드록시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온; N4-부틸-6-클로로피리미딘-2,4-디아민; 1-테르모프신(thermopsine); 6-아미노-5-니트로소-2-페닐피리미딘-4(1H)-온; 및 4-(2-아미노-4-니트로페닐아미노)페닐

[0541]

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0542]

29. 단락 20에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

[0543]

7-아자인돌-3-카르복스알데하이드; 2-아미노-4-페닐페놀; 3-(1-메틸-3-피롤리디닐)인돌; 1-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀린; 2-아미노-5-니트로-1H-벤즈이미다졸; 2-(5-니트로-2-푸르푸릴리덴)아미노에탄올-N-옥사이드; 니푸라트론; 알파-메르캅토-N,2-나프틸아세트아미드; 1-

테르모스핀; N4-부틸-6-클로로-2,4-피리미딘디아민; 2-(2-하이드록시-6-프로판-2-일옥시-사이클로헥실)아세트산; 6-아미노-5-니트로소-2-페닐-1H-피리미딘-4-온; 4-아미노-2-하이드록시페닐)아르손산; 스피로[1,2-디하이드로인덴-3,5'-이미다졸리딘]-2',4'-디온; N-4-(4-메톡시페닐)-6-메틸피리미딘-2,4-디아민; 2-아미노-9-펜틸-3H-퓨린-6-티온; 2-(4-메톡시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔니트릴; 2-클로로피리미딘-4,6-디카르복사미드; 2-아미노-3H-페녹사진-3-온; 2-메틸-N-벤질-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; 4-(벤질아미노)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 2-아미노-1-나프탈렌설폰산; N-sec-부틸-3-메틸벤즈아미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 및 2-(2-메틸사이클로헥실리덴)하이드라진카르복사미드

[0544] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0545] 30. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락에 있어서,

[0546] 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 항체 또는 항체의 항원-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드 또는 단백질 결합 단백질인, 방법.

[0547] 31. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는

[0548] miRNA; shRNA; siRNA; amiRNA; dsRNA, 안티센스 RNA 또는 리보자임

[0549] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 RNAi 작용제(RNAi agent)인, 방법.

[0550] 32. 단락 1 내지 단락 31 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 방법.

[0551] 33. 단락 1 내지 단락 32 중 어느 한 단락에 있어서, 치료제의 투여를 추가로 포함하는, 방법.

[0552] 34. 단락 1 내지 단락 33 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 검출가능하거나 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정함으로써 확인되는, 방법.

[0553] 35. 단락 1 내지 단락 34 중 어느 한 단락에 있어서,

[0554] 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정하고, 그 수준을 건강한 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내에서 발견된 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준에 대비함으로써 확인되며,

[0555] 여기서 시험 샘플 내의 증가된 양의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성은 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제에 의한 치료를 필요로 하는 대상체의 지표가 되는, 방법.

[0556] 36. 단락 34 또는 단락 35에 있어서, 상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은

[0557] 웨스턴 블롯(Western blot); 면역침전; 효소-결합 면역흡수 검정(ELISA); 방사면역학적 검정(RIA); 샌드위치 검정; 단백질 동소 어레이(protein in situ array); 면역조직화적 염색; 방사면역측정 검정; 겔 확산 침전 반응; 면역확산 검정; 현장(*in situ*) 면역검정; 침전 반응; 면역형광 검정; 정량적 동소 단백질 분석(AQUA); 질량 분석 및 면역전기영동 검정

[0558] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는, 방법.

[0559] 37. 단락 34 내지 단락 36 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질, 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드를 사용하는 검정을 포함하는, 방법.

[0560] 38. 단락 34 내지 단락 37 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 단일클론 항체인, 방법.

[0561] 39. 단락 34 내지 단락 38 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드는 검출가능한 표지로 표지되는, 방법.

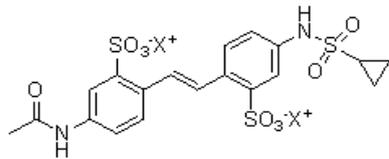
[0562] 40. 단락 34 또는 단락 35에 있어서, 상기 DNA 편집 효소 mRNA의 수준의 측정은

[0563] RT-PCR; 정량적 RT-PCR; 교잡 검정; 노턴 블롯(Northern blot); 마이크로어레이 기반 발현 분석; 전자 증폭;

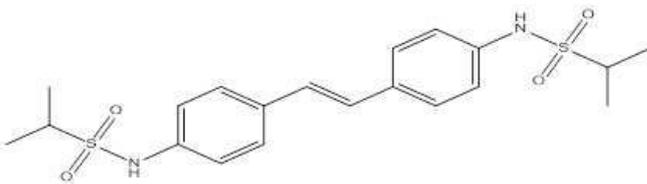
자기-지속 서열 복제; 고성능 서열 분석(high throughput sequencing); 및 RNA-Seq

- [0564] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는 방법.
- [0565] 41. 단락 1 내지 단락 40 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 편집 효소 활성의 활성의 측정은
- [0566] 교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜(exome) 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 계놈 서열 분석
- [0567] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 계놈 또는 그의 단백질의 전체 돌연변이 상태를 결정하는 것을 포함하며,
- [0568] 여기서 정상 돌연변이 상태의 2% 이상의 돌연변이 상태는 DNA 편집 효소의 활성임을 나타내는, 방법.
- [0569] 42. 단락 35 또는 단락 36 또는 단락 41 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)의 활성의 측정은
- [0570] 교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 계놈 서열 분석
- [0571] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 표적 유전자 IGH, BCL6, MYC, BCL11A, CD93, PIM1 및/또는 PAX5에서의 초돌연변이(hypermuation)의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 방법.
- [0572] 43. 단락 35 또는 단락 36에 있어서, 상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)의 활성의 측정은 포스포(phospho)-H2AX 검정, 53BP1 검정, 또는 RAD51 검정을 사용하는 것을 포함하는, 방법.
- [0573] 44. 세포사(cell death)를 일으키는 방법으로서,
- [0574] (a) DNA 편집 효소의 유효량을 세포에 투여하는 단계; 및
- [0575] (b) 이후에, 단계 (a)의 세포를 DNA 이분체 절단 수복의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하며,
- [0576] 그럼으로써 세포사를 일으키는, 방법.
- [0577] 45. 세포를 세포사에 감작(sensitize)시키는 방법으로서,
- [0578] (c) DNA 이분체 절단 수복의 억제제의 사용에 의해 세포를 세포사에 감작시키기 위해 DNA 편집 효소의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; 및
- [0579] (d) 이후에, DNA 이분체 절단 수복의 억제제를 대상체에게 투여하는 단계
- [0580] 를 포함하는, 방법.
- [0581] 46. 단락 44 또는 단락 44에 있어서, 상기 DNA 편집 효소는
- [0582] 폴리펩티드; DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산; 및 DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터
- [0583] 로 이루어진 군으로부터 선택된 형태로 투여되는, 방법.
- [0584] 47. 단락 44 내지 단락 46 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 편집 효소는
- [0585] 재조합 활성화 유전자 1(RAG1); 재조합 활성화 유전자 2(RAG2); 포자형성-특이적 단백질 11(SPO11); 아포지질단
- [0586] 백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사(APOBEC) 패밀리 구성원; 및 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)
- [0587] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0587] 48. 단락 44 내지 단락 47 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 편집 효소는 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)인, 방법.
- [0588] 49. 시험 작용제가 DNA 이분체 절단 수복의 억제제인지를 결정하는 방법으로서,
- [0589] a) DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 시험 작용제와 접촉시키는 단계; 및
- [0590] b) 단계 a)의 세포의 세포 생존력을 결정하는 단계
- [0591] 를 포함하며,
- [0592] 여기서 감소된 세포 생존력은 시험 작용제가 DNA 이분체 절단 수복의 억제제임을 나타내는, 방법.
- [0593] 50. 단락 49에 있어서,

- [0594] c) DNA 편집 효소를 발현하지 않는 세포를 상기 시험 작용제와 접촉시키는 단계;
- [0595] d) 단계 c)의 세포의 세포 생존력을 결정하는 단계; 및
- [0596] e) 단계 b)의 생세포의 분율을 단계 d)의 생세포의 분율로 나눔으로써 비를 결정하는 단계
- [0597] 를 추가로 포함하며,
- [0598] 여기서 0.8 미만의 비는 시험 작용제가 DNA 이분체 절단 수복의 억제제임을 나타내는, 방법.
- [0599] 51. 단락 49 또는 단락 50에 있어서, 상기 DNA 편집 효소를 발현하는 세포는 AID를 발현하는 세포인, 방법.
- [0600] 52. 단락 51에 있어서, 상기 AID를 발현하는 세포는 자극된 B 세포인, 방법.
- [0601] 53. 단락 49 내지 단락 52 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포는 암성 세포인, 방법.
- [0602] 54. 단락 49 내지 단락 53 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포는 DNA 편집 효소를 암호화하는 핵산 벡터로 형질감염된, 방법.
- [0603] 55. 단락 49 내지 단락 54 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포는 CH12-F3, 3T3, CH12F3, 카코(Caco)-2, CCRF-CEM, CHO, CH12-F3, COS-7, HCT 116, HEK 293, HL-60, HepG2, 주르카트(Jurkat), KG-1, K-562, MCF-7, MDCK, MG-63, Mo-B, MOLT-4, 라모스(Ramos) (RA 1) 및 U2-OS로 이루어진 군으로부터 선택된 세포주(cell line)인, 방법.
- [0604] 56. 단락 49 내지 단락 55 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포는 자가면역 세포인, 방법.
- [0605] 57. 화학식 XXIV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:
- [0606] [화학식 XXIV]

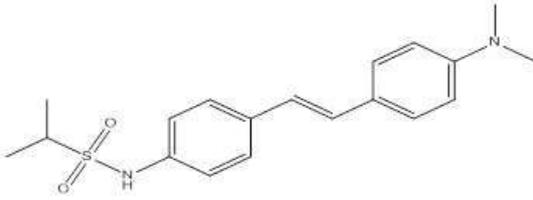


- [0607]
- [0608] 상기 화학식 XXIV에서,
- [0609] X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.
- [0610] 58. 단락 57에 있어서, X는 나트륨인, 화합물.
- [0611] 59. 화학식 VIII의 화합물, 그의 입체이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염:
- [0612] [화학식 VIII]

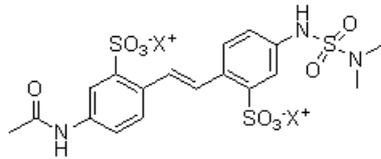


- [0613]
- [0614] 60. 화학식 X의 화합물, 그의 입체이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염:

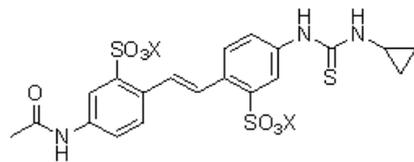
[0615] [화학식 X]



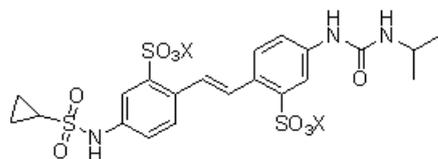
[0616]
 [0617] 61. 화학식 XXV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:
 [0618] [화학식 XXV]



[0619]
 [0620] 상기 화학식 XXV에서,
 [0621] X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.
 [0622] 62. 단락 61에 있어서,
 [0623] X는 나트륨인, 화합물.
 [0624] 63. 화학식 XXXI의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:
 [0625] [화학식 XXXI]



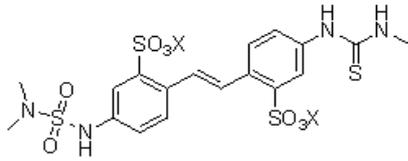
[0626]
 [0627] 상기 화학식 XXXI에서,
 [0628] X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.
 [0629] 64. 단락 63에 있어서,
 [0630] X는 나트륨인, 화합물.
 [0631] 65. 화학식 XXXII의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:
 [0632] [화학식 XXXII]



[0633]
 [0634] 상기 화학식 XXXII에서,
 [0635] X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.
 [0636] 66. 단락 65에 있어서, X는 나트륨인, 화합물.

[0637] 67. 화학식 XXXIII의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[0638] [화학식 XXXIII]



[0639]

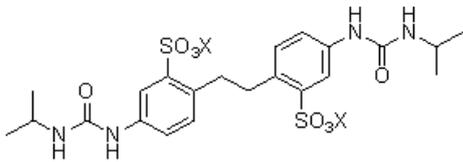
[0640] 상기 화학식 XXXIII에서,

[0641] X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

[0642] 68. 단락 67에 있어서, X는 나트륨인, 화합물.

[0643] 69. 화학식 XXXIV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[0644] [화학식 XXXIV]



[0645]

[0646] 상기 화학식 XXXIV에서,

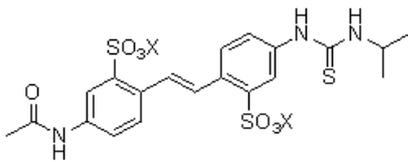
[0647] X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

[0648] 70. 단락 69에 있어서,

[0649] X는 나트륨인, 화합물.

[0650] 71. 화학식 XXXV의 화합물, 그의 입체이성체, 또는 전구약물:

[0651] [화학식 XXXV]



[0652]

[0653] 상기 화학식 XXXV에서,

[0654] X는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 바륨, 또는 아연이다.

[0655] 72. 단락 71에 있어서, X는 나트륨인, 화합물.

[0656] 73. 검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 것으로 결정된 대상체를 치료하기 위한 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 용도.

[0657] 74. 단락 73에 있어서, 상기 대상체는

[0658] (a) 대상체로부터 유래된 생물학적 샘플을 얻는 단계; 및

[0659] (b) DNA 편집 효소의 수준을 측정하는 단계

[0660] 에 의해 검출가능한 수준의 DNA 편집 효소를 갖는 것으로 결정되는, 용도.

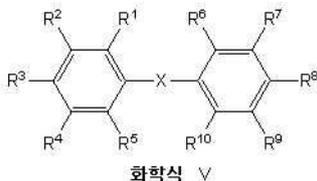
[0661] 75. 대상체를 치료하기 위한 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제의 용도로서, 방법은

[0662] (a) 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 대상체를 선택하는 단계; 및

- [0663] (b) 대상체에게 DNA 이분체 절단 수복의 억제제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0664] 여기서 상승된 수준의 DNA 편집 효소란, DNA 편집 효소의 수준이 건강한 개체로부터의 동일한 유형의 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준보다 더 높은 수준의 것인 용도.
- [0665] 76. 단락 73에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 세포를 포함하는, 용도.
- [0666] 77. 단락 73에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 B 세포를 포함하는, 용도.
- [0667] 78. 단락 73 내지 단락 77 중 어느 한 단락에 있어서,
- [0668] 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포 내의 DNA 편집 효소의 수준은 건강한 대상체로부터의 정상 세포에서보다 통계학적으로 유의하게 더 높은, 용도.
- [0669] 79. 단락 73 내지 단락 78 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 편집 효소는
- [0670] 재조합 활성화 유전자 1(RAG1); 재조합 활성화 유전자 2(RAG2); 포자형성-특이적 단백질 11(SP011); 아포지질단백질 B mRNA 편집 효소, 촉매 폴리펩티드-유사(APOBEC) 패밀리 구성원; 및 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0671] 80. 단락 79에 있어서, 상기 DNA 편집 효소는 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)인, 용도.
- [0672] 81. 단락 80에 있어서, 상승된 수준의 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)를 발현하는 B 세포 내의 AID의 수준은 건강한 대상체로부터의 비활성화된 B 세포에서 발현되는 AID의 수준보다 유의하게 더 높은, 용도.
- [0673] 82. 단락 73 내지 단락 81 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는 인간 대상체인, 용도.
- [0674] 83. 단락 73 내지 단락 82 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 암성 세포인, 용도.
- [0675] 84. 단락 73 내지 단락 83 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는 암을 갖는, 용도.
- [0676] 85. 단락 73 내지 단락 84 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 상기 생물학적 샘플 또는 세포는 자가면역 세포인, 용도.
- [0677] 86. 단락 73 내지 단락 85 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는
- [0678] 림프종, 백혈병, 및 형질 세포 신생물
- [0679] 로 이루어진 군으로부터 선택된 이상을 갖는, 용도.
- [0680] 87. 단락 86에 있어서, 상기 림프종은
- [0681] 비호지킨 림프종; 버킷 림프종, 소 림프구성 림프종; 림프형질세포성 림프종; 말트 림프종; 여포성 림프종; 미만성 거대 B-세포 림프종; 및 T-세포 림프종
- [0682] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0683] 88. 단락 86에 있어서, 상기 백혈병은
- [0684] 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 버킷 백혈병; B-세포 백혈병; B-세포 급성 림프모구성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 골수원성 백혈병(AML); 만성 골수원성 백혈병(CML); 및 T-세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL)
- [0685] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0686] 89. 단락 86에 있어서, 상기 형질 세포 신생물은
- [0687] 다발성 골수종; 형질 세포 골수종; 형질 세포 백혈병; 및 형질세포종
- [0688] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0689] 90. 단락 86에 있어서, 상기 대상체는
- [0690] 상피 세포암; 결장암; 간암, 위암; 장관암; 식도암; 유방암; 폐암; 및 갑상선암
- [0691] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는, 용도.

- [0692] 91. 단락 73 내지 단락 82 또는 단락 85 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체는 자가면역 질환을 갖는, 용도.
- [0693] 92. 단락 91에 있어서, 상기 자가면역 질환은
- [0694] 홍반성 루푸스; 비스코트-알드리치 증후군; 자가면역 림프증식성 증후군; 중증근무력증; 류마티스성 관절염 (RA); 루푸스 신장염; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스, 원관상 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 피부 홍반성 루푸스(동창 홍반성 루푸스 포함), 만성 관절염, 쇼그렌 증후군, 염증성 만성 비부비동염, 결장염, 셀리악 질환, 염증성 장질환, 바렛 식도, 염증성 위염 자가면역 신장염, 자가면역 혈관염, 자가면역 간염, 자가면역 심장염, 자가면역 뇌염, 및 자가면역 매개 혈액학적 질환
- [0695] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0696] 93. 단락 73 내지 단락 92 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는
- [0697] Rad51; Rad51AP1; Rad51B; Rad51C; Rad51D; XRCC2; XRCC3; RAD54; RAD52; BRCA1; BRCA2; ATM; ATR; MRE11; RAD50; NBS1; WRN; BLM; RECQ4; LIG4; XRCC4; PRKDC; DCLRE1C; XRCC6; XRCC5; 및 XLF
- [0698] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 또는 활동을 감소시키는, 용도.
- [0699] 94. 단락 73 내지 단락 93 중 어느 한 단락에 있어서, DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는
- [0700] 소분자; 단백질; 펩티드; 항체; 항체 단편; 단백질 결합 단백질; 리보핵산; 데옥시리보핵산; 압타머; 펩티드 핵산(PNA); 및 잠금 핵산(LNA)
- [0701] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0702] 95. 단락 73 내지 단락 93 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 스틸벤, 스틸베노이드, 또는 그의 유도체인, 용도.
- [0703] 96. 단락 95에 있어서, 상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 입체이성체, 거울상 이성체, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염인, 용도:

[0704] [화학식 V]

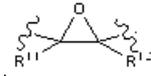


- [0705]
- [0706] 상기 화학식 V에서,
- [0707] R¹은 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;
- [0708] R²는 수소, 할로젠, CF₃, CN, C(O)R²¹, CO₂R²¹, C(O)N(R²²)₂, OH, OR²¹, N(R²²)₂, N=C=S, NHC(O)R²¹, NHC(O)OR²¹, NHC(S)R²¹, NHC(S)N(R²²)₂, NHSO₂R²¹, NHSO₂N(R²²)₂, NO₂, N₂-R²², SOR²¹, SO₂R²¹, SO₃R²¹, OP(O)(OH)₂, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₂-C₁₀ 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치

환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0716] R^{10} 은 수소, 할로겐, CF_3 , CN , $C(O)R^{21}$, CO_2R^{21} , $C(O)N(R^{22})_2$, OH , OR^{21} , $N(R^{22})_2$, $N=C=S$, $NHC(O)R^{21}$, $NHC(O)OR^{21}$, $NHC(S)R^{21}$, $NHC(S)N(R^{22})_2$, $NHSO_2R^{21}$, $NHSO_2N(R^{22})_2$, NO_2 , N_2-R^{22} , SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , $OP(O)(OH)_2$, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0717] X는 $C(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{22})-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CH(R^{11})CH(R^{12})-$, $-C(R^{11})=C(R^{12})-$, 및



로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0718] 여기서,

[0719] R^{11} 은 수소, 할로겐, CF_3 , CN , $C(O)R^{21}$, CO_2R^{21} , $C(O)N(R^{22})_2$, OH , OR^{21} , $N(R^{22})_2$, $NC(O)R^{21}$, $NC(O)OR^{21}$, $NC(S)R^{21}$, $NC(S)N(R^{22})_2$, NSO_2R^{21} , NO_2 , N_2-R^{22} , SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , $OP(O)(OH)_2$, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0720] R^{12} 은 수소, 할로겐, CF_3 , CN , $C(O)R^{21}$, CO_2R^{21} , $C(O)N(R^{22})_2$, OH , OR^{21} , $N(R^{22})_2$, $NC(O)R^{21}$, $NC(O)OR^{21}$, $NC(S)R^{21}$, $NC(S)N(R^{22})_2$, NSO_2R^{21} , NO_2 , N_2-R^{22} , SOR^{21} , SO_2R^{21} , SO_3R^{21} , $OP(O)(OH)_2$, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0721] 각각의 R^{21} 은 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

[0722] 각각의 R^{22} 은 수소, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0723] 97. 단락 95에 있어서, 상기 스티벤 유도체는 4,4'-다이소티오시아노스티벤-2,2'-디설피산 (DIDS)인, 용도.

[0724] 98. 단락 95에 있어서, 상기 스티벤 또는 스티벤 유도체는

[0725] (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디아세트아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메틸프로판아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(2-메톡시아세트아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디메탄설피온아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))디사이클로프로판설피온아미드; (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피온아미드); (E)-N,N'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설피온아미드); (E)-N-(4-(4-아미노스티릴)페닐)프로판-2-설피온아미드; (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-메틸티오우레아); (E)-1,1'-(에텐-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(3-이소프로필티오우레아); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)이소부티르아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)-2-메톡시아세트아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)메탄설피온아미드; (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설피온아미드;

설과모일)아미노)-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(N,N-디메틸설과모일)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-에틸우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-이소부티르아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(메틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(메틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설과모일)아미노)-2-(4-(3-에틸우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-((N,N-디메틸설과모일)아미노)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-이소부티르아미도-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(2-메톡시아세트아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-메틸티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-5-(3-이소프로필우레이도)-2-(2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-메틸티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필티오우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-에틸우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-이소프로필벤즈아미드); (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N,N-디메틸벤즈아미드); (E)-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(모르폴리노메타논); (E)-5-(4-하이드록시스티릴)벤젠-1,3-디올(3,5,4'-트리하이드록시-트랜스-스틸벤); 및 레스베라트롤

[0726]

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

[0727]

99. 단락 95에 있어서, 상기 스틸벤 또는 스틸벤 유도체는

[0728]

(E)-N,N'-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(프로판-2-설포아미드); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)사이클로프로판설포아미드; 나트륨 (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-N,N'-(에탄-1,2-디일비스(4,1-페닐렌))비스(디메틸아미노-설포아미드); (E)-N-(4-(4-(디메틸아미노)스티릴)페닐)프로판-2-설포아미드; 나트륨 (E)-5-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-(4-(1-메틸에틸설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 나트륨 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); 나트륨 (E)-5-(3-에틸우레이도)-2-(4-(2-메톡시아세트아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-4,4'-(에탄-1,2-디일)비스(N-메틸벤즈아미드); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-사이클로프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-(사이클로프로판설포아미도)-2-(4-(3-이소프로필우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-((N,N-디메틸설과모일)아미노)-2-(4-(3-메틸티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 6,6'-(에탄-1,2-디일)비스(3-(3-이소프로필우레이도)벤젠설포네이트); (E)-5-아세트아미도-2-(4-(3-이소프로필티오우레이도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; (E)-5-아세트아미도-2-(4-(사이클로프로판설포아미도)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트; 및 (E)-5-아세트아미도-2-(4-((N,N-디메틸설과모일)아미노)-2-설포네이토스티릴)벤젠설포네이트

[0729]

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

[0730]

100. 단락 94에 있어서, 상기 DNA 이분체 절단 수복의 억제제는

[0731]

4-메틸퀴나졸린-2-카르복사미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 5,6-디메틸-2-메르캅토메틸벤즈이미다졸; (E)-1-(2-하이드록시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온; N4-부틸-6-클로로피리미딘-2,4-디아민; 1-테르모프신; 6-아미노-5-니트로소-2-페닐피리미딘-4(1H)-온; 및 4-(2-아미노-4-니트로페닐아미노)페닐

[0732]

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

- [0733] 101. 단락 94에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는
- [0734] 7-아자인돌-3-카복스알데하이드; 2-아미노-4-페닐페놀; 3-(1-메틸-3-피롤리딘)인돌; 1-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀론; 2-아미노-5-니트로-1H-벤즈이미다졸; 2-(5-니트로-2-푸르푸릴리덴)아미노에탄올-N-옥사이드; 니푸라트론; 알파-메르캅토-N,2-나프틸아세트아미드; 1-테르모스핀; N4-부틸-6-클로로-2,4-피리미딘디아민; 2-(2-하이드록시-6-프로판-2-일옥시-사이클로헥실)아세트산; 6-아미노-5-니트로소-2-페닐-1H-피리미딘-4-온; 4-아미노-2-하이드록시페닐)아르손산; 스피로[1,2-디하이드로인덴-3,5'-이미다졸리딘]-2',4'-디온; N~4~-((4-메톡시페닐)-6-메틸피리미딘-2,4-디아민; 2-아미노-9-펜틸-3H-퓨린-6-티온; 2-(4-메톡시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔리틸; 2-클로로피리미딘-4,6-디카복스아미드; 2-아미노-3H-페녹사진-3-온; 2-메틸-N-벤질-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; 4-(벤질아미노)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 2-아미노-1-나프탈렌설폰산; N-sec-부틸-3-메틸벤즈아미드; 벤즈[h]이소퀴놀린-6-아민; 및 2-(2-메틸사이클로헥실리덴)하이드라진카복스아미드
- [0735] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0736] 102. 단락 73 내지 단락 94 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 항체 또는 항체의 항원-결합성 단편을 포함하는 폴리펩티드 또는 단백질 결합 단백질인, 용도.
- [0737] 103. 단락 73 내지 단락 94 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는
- [0738] miRNA; shRNA; siRNA; amiRNA; dsRNA; 안티센스 RNA 또는 리보자임
- [0739] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 RNAi 작용제인, 용도.
- [0740] 104. 단락 73 내지 단락 103 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제는 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 용도.
- [0741] 105. 단락 73 내지 단락 104 중 어느 한 단락에 있어서, 치료제의 투여를 추가로 포함하는, 용도.
- [0742] 106. 단락 73 내지 단락 105 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 검출가능하거나 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정함으로써 확인되는, 용도.
- [0743] 107. 단락 73 내지 단락 106 중 어느 한 단락에 있어서,
- [0744] 검출가능하거나 상승된 수준의 DNA 편집 효소를 발현하는 세포를 갖는 상기 대상체는 상승된 수준을 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준을 측정하고, 그 수준을 건강한 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 내에서 발견된 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성의 수준에 대비함으로써 확인되며,
- [0745] 여기서 시험 샘플 내의 증가된 양의 DNA 편집 효소 폴리펩티드, mRNA, 또는 활성은 DNA 이분쇄 절단 수복의 억제제에 의한 치료를 필요로 하는 대상체의 지표가 되는, 용도.
- [0746] 108. 단락 106 또는 단락 107에 있어서, 상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은
- [0747] 웨스턴 블롯; 면역침전; 효소-결합 면역흡수 검정(ELISA); 방사면역학적 검정(RIA); 샌드위치 검정; 단백질 동소 어레이; 면역조직학적 염색; 방사면역측정 검정; 겔 확산 침전 반응; 면역확산 검정; 현장 면역검정; 침전 반응; 면역형광 검정; 정량적 동소 단백질 분석(AQUA); 질량 분석 및 면역전기영동 검정
- [0748] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는, 용도.
- [0749] 109. 단락 106 또는 단락 107에 있어서, 상기 DNA 편집 효소 폴리펩티드의 수준의 측정은 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질, 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드를 사용하는 검정을 포함하는, 용도.
- [0750] 110. 단락 106 내지 단락 109 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 단일클론 항체인, 용도.
- [0751] 111. 단락 106 내지 단락 110 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항체, 항체 단편, 단백질 결합 단백질 또는 DNA 편집 효소 폴리펩티드에 결합되는 펩티드는 검출가능한 표지로 표지되는, 용도.
- [0752] 112. 단락 106 또는 단락 107에 있어서, 상기 DNA 편집 효소 mRNA의 수준의 측정은

- [0753] RT-PCR; 정량적 RT-PCR; 교잡 검정; 노턴 블롯; 마이크로어레이 기반 발현 분석; 전사 증폭; 자기-지속 서열 복제; 고성능 서열 분석; 및 RNA-Seq
- [0754] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하는 것을 포함하는 용도.
- [0755] 113. 단락 106 또는 단락 107에 있어서, 상기 DNA 편집 효소의 활성의 측정은
- [0756] 교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 계놈 서열 분석
- [0757] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 계놈 또는 그의 단백질의 전체 돌연변이 상태를 결정하는 것을 포함하며,
- [0758] 여기서 정상 돌연변이 상태의 2% 이상의 돌연변이 상태는 DNA 편집 효소의 활성임을 나타내는, 용도.
- [0759] 114. 단락 106 또는 단락 107 또는 단락 113 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID) 활성의 측정의 측정은
- [0760] 교잡; 고성능 서열 분석; 엑솜 서열 분석; 형광 동소 교잡(FISH), PCR, 및 계놈 서열 분석
- [0761] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정을 사용하여 표적 유전자 IGH, BCL6, MYC, BCL11A, CD93, PIM1 및/또는 PAX5에서의 초돌연변이의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 용도.
- [0762] 115. 단락 106 또는 단락 107에 있어서, 상기 활성화-유도 시티딘 데아미나제(AID)의 활성의 측정은 포스포(phospho)-H2AX 검정, 53BP1 검정, 또는 RAD51 검정을 사용하는 것을 포함하는, 용도.
- [0763] **실시예**
- [0764] **실시예 1: 비장세포에서의 XRCC2의 억제**
- [0765] 4 내지 6개월령 C57BL6/J 마우스로부터 성체 비장세포를 단리하였다. 미세 멸균 메쉬를 통한 비장을 10% (v/v) 열-불활성화된 소태아 혈청(FBS, 깁코(Gibco))과 함께 2 내지 10 mM L-글루타민(깁코)을 함유하는 RPMI-1640 배지 중에 분산시킴으로써 기계적 파괴에 의해 단일 세포 현탁액을 제조하였다. pH 7.5에서 0.01 M Tris-HCl 완충액 중 8.3 g/L의 염화암모늄을 사용하여 저장성 용해에 의해 적혈구를 제거하였다. 남아 있는 비장세포를 37 °C에서 5% CO₂ 가습된 대기 중에서 10% 소태아 혈청(FBS)으로 보충된 2 내지 10 mM L-글루타민을 함유하는 보충된 RPMI-1640 중에서 배양하였다. *Xrcc2*를 표적으로 하는 렌티바이러스성 shRNA 벡터(TRCN0000071023, TRCN0000071024 및 TRCN0000071027; 시그마(Sigma)로부터의 것임)로 세포를 형질도입시켰다. *Xrcc2*-특이적 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 또는 (스크램블 서열을 갖는) 대조 shRNA를 안정하게 발현하는 CH12-F3-유도체주를, 개별 shRNA 벡터에 의한 직접 형질도입 후, 퓨로마이신 내성에 대한 선택을 행함으로써 발생시켰다. 1차 비장세포의 형질도입의 경우, 퓨로마이신-내성 카세트를 향상된 녹색 형광 단백질(eGFP) (클론테크(Clontech))를 암호화하는 서열로 대체함으로써 원래의 벡터를 변형시켰다. 대조군으로서, 엔티(empty) pLKO.1-eGFP 벡터 또는 스크램블 shRNA를 발현하는 벡터를 사용하였다. 벡터를 위형(pseudotyped) 바이러스 내로 패키징하고, 이를 사용하여 문헌[Hasham, and Tsygankov, 2004, Virology 320, 313-329]에 기재된 바와 같이 1차 세포를 형질도입시켰다. *Xrcc2*-특이적shRNA로 형질도입된 세포를 XKD 세포라 불렀으며, 대조군을 Ctrl로 표지하였다. 하나의 하위세트는 CD40에 대한 1 µg/ml 항체(항-CD40; HM40-3; 파르민젠(Pharmingen)) 단독을 사용하여 비활성화된(Non) 것으로서 배양하여 클래스 스위칭 없이 증식을 유도하고, 다른 하나는 1 µg/ml 항-CD40 + 25 ng/ml 인터루킨 4(IL-4; 페프로테크(Peprotech), 카탈로그 번호 214-14)를 사용하여 활성화된(Act) 것으로서 설정하여 증식 및 클래스-스위치 재조합을 유도하였다. 배지 및 사이토카인을 2일 후에 보충하였다. 3일의 자극 후, eGFP의 발현을 사용하여 생존력에 대해 세포를 평가하였다. 도 1은 모든 비활성화된 세포는 동일하게 거동한다는 것을 보여준다. 활성화된 세포에서, *Xrcc2*의 녹다운은 세포수를 크게 감소시킨다. 도 1은 p53의 결여(Trp53^{-/-})가 *Xrcc2* shRNA를 발현하는 집단에서 관찰된 세포독성을 부분적으로 저지할 수 있다는 것을 추가로 보여준다.
- [0766] **실시예 2: AID 발현 세포와 AID-결핍 세포의 비교**
- [0767] 실시예 1에 기재된 바와 같이 야생형 마우스 (*AID*^{+/+}) 또는 AID-결핍 (*AID*^{-/-}) 마우스(문헌[Muramatsu et al. et al., 2000, Cell 102:553-63])로부터 비장세포를 단리하고 배양하였으며, 실시예 1에 기재된 바와 같이 *Xrcc2* shRNA (XKD) 또는 대조 shRNA로 형질도입시켰다. *AID*^{+/+} B 세포 내의 XRCC2의 녹다운은 활성화 후의 생존을 손상시켰다(도 2). 대조적으로, *AID*^{-/-} 마우스로부터의 XKD B 세포의 활성화는 세포 생존력 또는 생존에서 검출가

능한 변화를 초래하지 않았다. 자기 비드-기반 세포 분류(120-000-302; 밀테니(Miltenyi))를 통한 CD43-발현 세포의 고갈에 의해 B220⁺IgM⁺ B 세포에 대해 XKD 세포를 특이적으로 부화시키고 세포 생존력 또는 생존에 대하여 활성화 후의 다양한 시점에서 검정했을 때, AID^{-/-} 세포에서 어떠한 변화도 관찰되지 않았다(도 3). AID를 발현하는 B-세포(WT)에서는, 일수 2 및 일수 3에 세포사에서의 증가가 관찰되었다.

[0768]

AID^{+/+} 또는 AID^{-/-} XKD B 세포 배양액을 1 μg/ml 항-CD40 (비활성화됨, Non) 또는 1 μg/ml 항-CD40 + 25 ng/ml IL-4 (활성화됨, Act)와 함께 배양하고, 이어서 인산화된 γ-H2AX에 대한 다중클론 항체(1:400 희석액; A300-018A; 베틀 래버러토리즈(Bethyl Laboratories), 미국 텍사스주 몽고메리 소재)를 사용하여 비수복된 이분쇄 절단(DSB)의 마커인 γ-H2AX의 좌에 대해 세포를 염색하였다(문헌[Rogakou et al., J Biol Chem 1998, 273:5858-5868]). 대조 및 XKD B 세포 배양액 둘 모두는 활성화 후 γ-H2AX⁺ 세포(하나의 γ-H2AX 좌 또는 그 초과인 γ-H2AX 좌를 함유하는 세포)의 AID-의존성 분율이 더 크다는 것을 보여주었다(도 4). 대조 shRNA 또는 AID^{-/-} XKD 배양액으로 형질도입된 AID^{-/-} 배양액은 활성화 후 γ-H2AX 양성에서 어떠한 변화도 나타내지 않았다(도 5). 그러나, 세포당 좌를 γ-H2AX⁺ 분율로 정량화했을 때, XKD 세포는 세포당 γ-H2AX 좌의 개수에서 특이하고 유의한 증가를 가진다는 것을 확인하였다(활성화 전의 세포당 대략 2개의 좌로부터 활성화 후의 세포당 4개 초과인 좌까지; 도 5). 이 효과는 AID^{-/-} 세포에서는 관찰되지 않았으며, 이는 그것이 AID에 좌우된다는 것을 제시한다.

[0769]

1차 세포(CH12-XKD 세포)에서 사용된 것과 동일한 *Xrcc2*-녹다운 작제물을 함유하는 클래스-스위치-경쟁 마우스 B 세포주 CH12-F3 (문헌[Nakamura, M. et al. 1996, Int. Immunol. 8, 193-201])에서 유사한 γ-H2AX 반응을 관찰하였다(도 6). 2 내지 10 mM L-글루타민(킵코) 10% (v/v) 열-불활성화된 소태아 혈청(FBS) (오메가 사이언티픽(Omega Scientific)) 및 5% (v/v) NCTC 109 배지(킵코)로 보충된 RPMI-1640 배지 중에 CH12-F3 세포를 유지하였다. *Xrcc2*-특이적 shRNA 또는 (스크랩을 서열을 갖는) 대조 shRNA를 안정하게 발현하는 CH12-F3-유도체 주를, 개별 shRNA 벡터에 의한 직접 형질도입 후, 퓨로마이신 내성에 대한 선택을 행함으로써 발생시켰다. DNA DSB의 또 다른 마커인 DNA 손상-반응 인자 53BP1을 사용하여, 활성화-유도 좌의 축적이 XKD 세포에서는 특이적으로 관찰되었지만 대조 세포에서는 관찰되지 않았다.

[0770]

요약하면, AID가 B 세포 계통을 무차별하게 공격하여 폭넓은 DSB를 초래할 수 있다는 것이 본 명세서에서 입증된다. 상동적 재조합 인자 XRCC2가 AID-유도 부수적 손상에 대한 내성(이는 B 세포 생존력 및 계통 안정성을 보장함)에서 중요하다는 것이 본 명세서에 추가로 입증되어 있다. 구체적으로, 이들 연구결과는 발생적으로 프로그래밍된 DSB를 도입시키는 것과 동일한 기전이 대체적으로 계통에 대해 고유의 동시적 위험을 가질 수 있다는 것을 나타낸다. 이는 상동적 재조합이 정상 림프구 발생에 있어서뿐만 아니라 면역결핍 또는 암과 같은 림프성 병상(lymphoid pathology)의 방지에 있어서도 중요하다는 것을 제시한다.

[0771]

실시예 3: DIDS는 수용 세포의 세포 생존력을 감소시킨다

[0772]

잠재적인 작용제로서의 DIDS를 입증하기 위하여, 그리고 그의 DSB 수복 억제 활성을 확인하기 위하여, DIDS에 노출시킨 후에 1차 야생형 마우스 비장세포의 방사선 감수성(radiosensitivity)을 측정하였다. 총 2x10⁶개의 비장세포를 0, 300 μM, 600 μM 또는 1000 μM DIDS를 함유하는 배지 중에, 또는 비히클 단독 대조군 중에 현탁시키고, ¹³⁷Cs 조사기(셰파드(Shepard))를 사용하여 여기에 2.5 Gy 이온화 방사선을 즉시 제공하였다. 이어서, 동일한 DIDS 농도를 함유하는 배지 중에서 세포를 배양하고, 36시간의 회복 시간 후에 세포 카운트를 결정하였다. DIDS 처리는 비히클-대조군에 비하여, 용량 의존적으로 2.5 Gy 조사에 대해 고감수성을 가져왔다. 0 및 300 μM DIDS에서, 세포 카운트는 비히클-단독인 것과 유사하였다. 그러나, 600 μM DIDS 중에서 배양된 세포는 생존력에서 대략 25% 감소를 나타냈으며, 1000 μM DIDS 중에서 배양된 세포는 생존력에서 87% 감소를 나타냈다. 이들 데이터는, DIDS 처리가 RAD51 억제에서의 그의 공지된 역할과 일치하여, 1차 비장세포에 대해 예측된 방사선 감수성을 제공한다는 것을 보여준다.

[0773]

성체 C57BL/6J 마우스 (AID^{+/+})의 비장으로부터 및 AID 녹아웃 마우스 (AID^{-/-})로부터 1차 마우스 B-세포를 분리하였다(실시예 1 및 실시예 2 참조). 1x10⁶개의 1차 B-세포를 조직 배양 플레이트 내로 시딩(seeding)하고, 일수 0 및 일수 2에 1 μg/ml 항-CD40 항체 (항-CD40; 비디 파르민젠(BD Pharmingen); 카탈로그 번호 553721) 및 25 ng/ml IL-4로, 또는 항-CD40 단독으로 자극하였다. 배양 부피를 세포 성장을 수용하도록 조정했을 때,

배양 개시 후 0 및 2일째에 0, 50 μ M, 100 μ M 또는 150 μ M의 DIDS를 첨가하였다. 세포를 6일에 걸쳐 배양하였다. 일수 1, 2, 3, 4 및 6에 트리판 블루로 염색한 후에 혈구계를 사용하여 생존 세포의 개수를 카운팅하였다. 도 7에는, DIDS로 처리한 후의 C57BL/6J 마우스 ($AID^{+/+}$) 및 AID -녹아웃 마우스 ($AID^{-/-}$)로부터의 생존 1차 B-세포의 개수가 나타나 있다. $AID^{+/+}$ B-세포에서, 150 μ M DIDS는 일수 3에서부터 세포 생존력을 크게 저하시킨다. B-세포 생존력의 감소는 또한 100 μ M DIDS의 농도에서 관찰된다. $AID^{+/+}$ B-세포가 항-CD40 + IL-4로 자극되지 않을 경우, DIDS는 세포 생존력에 영향을 주지 않는다. 추가로, $AID^{-/-}$ 세포는 DIDS에 의해 영향을 받지 않으며, 세포 생존력에서 어떠한 유의한 변화도 나타내지 않는다.

[0774] 야생형 또는 AID 녹아웃($-/-$) 마우스의 비장으로부터 세포를 단리하고, 배양하고, 일수 0 및 일수 2에 항-CD40 항체 및 IL-4로 자극하였다. DIDS를 0 또는 150 μ M의 농도로 일수 0 및 일수 2에 첨가하였다. 구아바 이지사이트 유세포 분석기 검정을 사용하여 격일로 생존 세포의 총 개수를 결정하였다. 150 μ M DIDS로 처리된 자극된 세포는 더 낮은 생존력을 나타내었다(도 9).

[0775] **실시예 4: AID 유전자 발현 프로파일링**

[0776] 다양한 조직, 즉 뇌, 혈액 및 골수, 가슴, 결장, 신장, 폐, 난소, 전립선 및 피부로부터 유래된 59개의 인간 암 세포주의 NCI-60 세트에서 AID 의 발현을 프로파일링하였다. 도 8a에 도시된 바와 같이, 높은 AID 발현이 림프종 및 백혈병 세포주에서 검출되었다. 1차 인간 세포/조직에서 발현을 추가로 특징규명하였으며, 높은 발현이 백혈병 및 림프종 샘플에서 검출되었다(도 8b).

[0777] **실시예 5: 새로운 생체활성 화합물의 선별**

[0778] DIDS의 생체활성 유도체를 확인하기 위하여, 설포네이트 또는 이소티오시아네이트 기를 다른 화학적 독립체(chemical entity)로 대체함으로써, 또는 스틸벤 골격 내의 2개의 고리를 연결시키는 이중 결합을 변경시킴으로써 DIDS의 10⁵개의 화학적 변이체의 라이브러리를 발생시켰다. 모든 화합물을 100 마이크로몰의 스톡(stock) 농도로 디메틸 설폭사이드(DMSO) 중에 재현탁시키고, 10, 50, 또는 150 μ M의 작업 농도를 생성하도록 연속 희석에 의해 사용하였다. 이들을 개별적으로 2회 반복하여 96웰 마이크로타이터 배양 디쉬 내로 피펫팅하여, 10 μ M 화합물의 2개의 플레이트, 50 μ M 화합물의 2개의 플레이트, 및 150 μ M 화합물의 2개의 플레이트를 생성하였다. 각각의 세트에서, 하나의 플레이트는 자기 비드 기반 분류에 의해 단리되어 B220⁺ IgM⁺ B-세포에 대해 부화시킨 100,000개의 정상 C57BL/6J 비장 B-세포 ($AID^{+/+}$)로 시딩하고, 하나의 플레이트는 동일하게 단리된 $AID^{-/-}$ 마우스로부터의 100,000개의 비장 B-세포로 시딩하였다. 각각의 배양액을 일수 0에 1 μ g/ml 항-CD40 + 25 ng/ml IL-4의 첨가에 의해 자극하여 증식 및 클래스-스위치 재조합을 유도하였다. 2일 후에, 각각의 배양액을 추가의 1 μ g/ml 항-CD40 + 25 ng/ml IL-4에 의해 재자극하였다. 총 4일의 자극을 위하여 배양하에서의 추가 2일 후, 멀티톡스-플루오르 다중 세포독성 검정(프로메가, 인크.)을 사용하여 각각의 플레이트의 각각의 웰에서 생존 세포 카운트를 결정하였다. 생존력 측정을 위하여, 100 마이크로리터의 2X 멀티톡스-플루오르 다중 세포독성 시약을 각각의 웰에 첨가하고 혼합한 후, 30분 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 형광-가능 멀티플레이트 리더로 이동시키고, 400 nm 여기 및 505 nm 방출의 검출을 사용하여 분석하여 남아있는 생세포의 분율을 측정하였다. 대조군으로서, 비히클 단독(DMSO) 또는 150 μ M DIDS가 들어 있는 웰을 각각의 플레이트 상에 포함시켰다. 정상 B-세포 플레이트 내의 생세포의 분율을 상응하는 AID 녹아웃 플레이트 내의 생세포의 분율로 나눈 것으로서 각각의 화합물에 대한 생존력 점수를 결정하였다. 정상/ AID 녹아웃 비를 DIDS 비의 수준 이하로 생성하는 화합물은 추가의 입증 및 시험을 위한 후보 화합물로서 고려하였다. DIDS 화합물의 부재시에, $AID^{-/-}$ 세포에 비하여 $AID^{+/+}$ 세포에서 선택적으로 세포 생존력이 저하된 결과($AID^{+/+}$: $AID^{-/-}$ 비가 1 미만인 됨)는 초기 양성 히트로서 점수를 매긴다. 초기 선별은 10개의 유도체, 즉 BB5-6, BB1-6, BB1-7, BB2-6, BB2-5, BB5-39, BB4B-2, BB5-4, BB5-47, 및 BB8-1을 확인하였다(도 10).

[0779] **실시예 6: 인간 CLL 세포에 대한 DIDS의 영향**

[0780] 비디 배큐테이너(BD Vacutainer) CPT 튜브(비디(BD), 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스) 내로의 말초 출혈을 통해 환자로부터의 혈액 샘플(8 내지 16 mL)을 수집하고, 제조업체의 사용설명서에 따라 원심분리하여 분리 겔 아래로 적혈구를 격리시키고, 24시간 이내에 잭슨 래버리토리(Jackson Laboratory)로 이송하였다. 수령시, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 제조업체의 사양서에 따라 샘플로부터 단리하였다. 인간 환자로부터의 14개의 1차 만성 림프구성 백혈병(CLL) 샘플로부터의 백혈구(WBC) 카운트를 차이로 두고서 전혈 카운트(CBC)로부터 계산하였

다. 세포를 분리하고 밤새 운송된 후의 실험적 세포 카운트와 계산값을 비교하였다. 이는 현저하게 일관성 있는 단리 효율임을 밝혀낸다. 1차 CLL 샘플(WBC)을 표준 농도로 희석하고, 3.0×10^6 개의 세포를 배양액 중에 시딩하였다. 복제(replicate) 배양액을 $0 \mu\text{M}$ ($n=5$), $150 \mu\text{M}$ DIDS ($n=4$), 또는 $600 \mu\text{M}$ DIDS ($n=2$)로 보충하였다. 배양 일수 2, 4, 6, 및 8에 혈구계를 사용하여 수동으로 카운팅함으로써 생존 세포 카운트를 결정하였다. DIDS-처리된 배양액은 비처리된 대조군에 비하여 생존 세포 카운트에서 유의한 하강을 나타내었다(도 11).

[0781] **실시예 7: 비장세포에 대한 4'-브로모-3'-니트로프로피오페논의 영향**

[0782] 실시예 1에 기재된 바와 같이 성체 $\text{AID}^{-/-}$ 마우스의 비장으로부터 1차 마우스 B-세포를 단리하였다. 10% FBS를 함유하는 PMI-1640 배지 중에 mL 당 1×10^6 개 세포의 농도로 배양액을 확립하였다. 배양액을 항-CD40 항체 + IL-4로 활성화시키고, 0.5, 5, 50, 또는 $500 \mu\text{M}$ 농도의 4'-브로모-3'-니트로프로피오페논(NS-123) (칼바이오켄으로부터 구매됨; CAS 번호 101860-83-7)으로 처리하였다. 세포를 배양하여 2일 후에 항-CD40 + IL-4에 의해 재 활성화시켰다. 배양하에서의 1, 2, 3, 및 4일 후에 트리판 블루 염색에 의해 세포 카운트를 결정하였다. $50 \mu\text{M}$ 및 $500 \mu\text{M}$ 농도의 NS-123에서, $\text{AID}^{-/-}$ 비장세포는 생존 불가능하였다. $5 \mu\text{M}$ 농도의 NS-123에서, 비장 세포의 생존력은 비처리된 비장세포에 대비할 때 저하된다(도 12).

[0783] B-세포를 활성화시키기 위해 항-CD40 + IL-4로 보충된 RPMI-1640 배지 중에, 1차 $\text{AID}^{-/-}$ 마우스 비장세포를 1×10^6 개 세포수/ mL 의 농도로 일수 0에 배양액 중에 시딩하였다. 개별 배양액을 0, 5, 10, 20, 30, 40, 또는 $50 \mu\text{M}$ NS-123으로 보충하고, 일수 1, 2, 3, 및 4에 트리판 블루 염색 후에 생존 세포를 카운팅하였다(도 13). $\text{AID}^{-/-}$ 비장세포에서의 NS-123에 대한 LD_{50} 은 $14 \mu\text{M}$ 인 것으로 결정되었다. NS-123의 유효성을 입증하기 위하여, 야생형 마우스($\text{AID}^{\text{발현}}$)로부터 단리된 비장세포를 $\text{AID}^{-/-}$ 마우스로부터의 비장세포(활성화된 것 및 비활성화된 것)에 대비하여 시험할 수 있다.

[0784] **실시예 8: DSB 억제제의 생체내 시험**

[0785] AID 를 어디에서나 또는 조직-특이적으로 과다발현하는 마우스를 DSB 억제제로 처리한다. 하나의 그러한 적합한 마우스 모델은 $\text{B6.Cg-Tg(Igk-Aicda)14Mnz/J}$ (여기서는 AID 가 B 림프구(B 세포)에서 과다발현됨) 또는 $\text{C57BL/6-Tg(CAG-Aicda)B1Hon/HonRbrc}$ (여기서는 AID 가 어디에서나 발현됨)이며, 이때 발현은 CAG (치킨 베타-액틴 프로모터, 래빗 베타-글로빈 폴리 A, CMV-IE 인핸서) 프로모터를 사용한다(문헌[Okazaki et al., J Exp Med. 2003, 197(9):1173-81]). 그러한 마우스 모델은 림프종 및 다른 암성 병변을 발생시키는 것으로 보고된 바 있다. DSB 억제제(예: 스틸벤, DIDS, NS-123, 또는 레스베라트롤)를 마우스에 투여할 수 있다. 투여는 정맥내(i.v.), 복강내(i.p.), 근육내(i.m.) 또는 피하(s.c.) 주사에 의해, 또는 연속 처리용 삼투 펌프를 사용하여 또는 음용수를 통해 행해질 수 있다.

[0786] $\text{C57BL/6-Tg(CAG-Aicda)}$ 마우스의 경우에, 이들 마우스는 T 세포 림프종을 발생시키고 도입유전자 삽입에 따라 40 내지 80주에 사망하는 것으로 보고된 바 있다(문헌[Okazaki et al., J Exp Med. 2003, 197(9):1173-81]). DSB 억제제에 의한 처리는 림프종의 감소 및 수명 연장을 가져올 수 있다.

[0787] **실시예 9: 이중이식 마우스 모델**

[0788] AID 활성을 갖는 1차 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자로부터의 5×10^6 1차 백혈구(WBC)를 0.1 mL 의 PBS 중에 현탁시키고, 이어서 면역결핍 마우스, 예를 들어 NOD-scid 또는 NOD-scid IL2R 감마(NSG) 내로 정맥내 주사할 수 있거나 삼투 펌프에 의해 투여할 수 있다. 종양이 말초 혈액 상에 유동을 형성한 후에, 마우스를 4개의 집단 중 하나에 무작위로 할당할 수 있다: 비히클 대조군, 5 mg/kg DIDS, 25 mg/kg DIDS 및 50 mg/kg DIDS를 30% 프로필렌 글리콜을 함유하는 DMSO 중에서 혼합하고, 4 내지 8주 동안 1주 간격으로 정맥내 주사한다. DIDS를 투여받지 않은 집단은 30% 프로필렌 글리콜 중에 용해된 동일한 부피의 DMSO 단독으로 처리될 수 있다. 말초 혈액을 1주 간격으로 유동에 의해 분석할 수 있다. 연구의 종료시에, 마우스를 희생시키고 조직학적 분석을 수행할 수 있다.

[0789] **실시예 10: AID^+ 또는 AID^- 인간 종양 샘플을 갖는 이중이식 마우스 모델**

[0790] NOD-scid IL2R 감마(NSG 마우스)를 AID^+ 및 AID^- 인간 종양 샘플로 생착시켜 환자 질환을 가능한 한 근접하게 반영하는 다수의 복제 생체내 모델을 생성할 수 있다. 이어서, 이들을 사용하여 유전자 화학치료의 생체내 효능을 시험하고, 효능을 AID 발현 수준에 관련시키고, 잠재적인 유전자 화학치료 부작용을 평가할 수 있다.

[0791] 각각의 환자 샘플로부터 다수의 수용자(recipient) (최대 15마리)를 생성하기 위하여, 각각의 환자 샘플로부터

의 1×10^6 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 정맥내, 비장내, 또는 필요하다면, 골수내 주사에 의해 6주령 수컷 NSG 마우스 내로 도입할 수 있다. 이전 연구는 B-림프성 암이 60% 초과인 NSG 마우스의 성공적인 생착물을 가진다는 것을 나타내어 왔다(문헌[Immunol, 2005, 174(10), 6477-89]; [Leukemia, 24(11), 1859-66]; [Ann NY Acad Sci, 2007, 1103: p. 90-3]). 생착 후, 각각의 수용자 집단은 각각 최대 5마리 마우스의 처리 하위군으로 세분될 수 있다. 주사 후 1주 내지 1개월에, 마우스(최대 5마리 집단 내)를 DIDS (실험적으로 결정된 농도를 사용함), 비히클 대조군으로 처리하거나, 또는 그대로의 처리하지 않은 상태로 둘 수 있다. 출발 계획으로서, 4 내지 8주 동안 1주 간격으로 정맥내 주사에 의해 DIDS 또는 다른 화합물로 마우스를 처리할 수 있거나, 또는 약물 주사 사이에 1주 간격으로 말초 혈액을 수집하여, 유세포 분석에 의해 순환 중인 인간 림프성 세포에 대해 모니터링할 수 있다. 4 내지 8주의 처리 후, 모든 수용 마우스를 안락사시킬 수 있으며, 이어서 종양 발생, 부하(burden), 퇴행, 및 생존 시간을 각각의 처리군 내의 모든 마우스에 대해 결정할 수 있다.

[0792] **종양 부하:** 희생시, 말초 혈액 및 림프성 기관 조직을 유세포 분석 또는 면역형광에 의해 인간 백혈병 세포에 대해 분석할 것이다. 인간 세포를 검출하고 이들을 마우스 세포로부터 구별하기 위하여, 인간 백혈병 진단 마커 hCD19, hCD22, 및 hCD79a뿐만 아니라 마우스 마커, 예컨대 mCD19에 대한 공염색(co-stain)을 수행할 수 있다. 인간 세포의 개수를 비처리된 수용자, 비히클-처리된 수용자, 및 DIDS-처리된 수용자에서 비교할 수 있다. DIDS가 유전자 화학치료 반응을 이끌어낸다면, 대조군에 비하여 처리군에서 더 적은 개수의 인간 백혈병 세포가 예측될 것이다.

[0793] **아포토시스는** 형광 표지된 아넥신(Annexin) V로 염색하고, DNA 결합성 염료인 7-아미노-악티노마이신 D (7-AAD)로 대비염색함으로써 측정할 수 있다. 인간 세포를 상기에서와 같이 마우스로부터 구별할 수 있다. 아포토시스성 세포의 백분율은 유세포 분석에 의해 결정할 수 있다. 대안적으로, 아포토시스는 면역형광 현미경법에 의해 AC3를 검출함으로써 측정할 수 있다.

[0794] **처리 후(post-treatment) 조직병리 분석.** 환자 유래 이종이식 마우스의 유전자 화학치료에 대한 반응 또는 내성을 평가하기 위해, 약물 처리된 모든 마우스 및 대조 마우스에 철저한 조직병리 분석이 행해질 수 있다. 이전 연구는 골수 미세환경 내의 백혈병 세포가 그 외의 다른 세포독성 화학치료에서 생존할 수 있다는 것을 제시해 왔다. 따라서, 종양 세포 점유에 대한 골수, 다른 림프성 니치(nich), 및 잠재적인 피난 부위(sanctuary site), 예컨대 CNS에 대한 분석뿐만 아니라 CD5, CD19, CD22, CD23, 또는 CD79a와 같은 인간 B-세포 마커에 대한 염색을 수행할 수 있다. 니치 그 자체에 대한 약물 처리의 영향은 적절한 마우스 조직 염색 및 마커를 사용하여 병행 마우스 조직병리를 수행함으로써 조사할 수 있다. 조직병리를 위해 수집된 모든 조직(골수, 비장, 비정상의 증거를 나타내는 다른 조직)은 포르말린 중에 고정시키고, 트리밍하고, 파라핀 포매할 수 있다. 모두 고정되었으면, 조직을 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색할 수 있다. 이들 분석을 위하여, 마우스 내의 인간 백혈병의 존재, 및 약물 처리 계획에 의해 야기된 해부학적 비정상이 탐색될 수 있다. 이종이식 마우스로부터의 대퇴골 및 비장의 포르말린-고정된 파라핀 포매 절편을 인간 CD19, CD22, 및 CD79a (B-세포 백혈병 마커)뿐만 아니라 음성 대조군으로서의 다른 계통 마커 패널(예: CD33, CD34 골수성 마커)에 대해 특이적으로 면역염색시켜 골수 및 2차 조혈 기관의 인간 세포 성분을 정확히 찾아낼 수 있다. 이들 분석의 목표는 잔존하는 인간 세포를 측정하고, 그들이 거주하는 미세환경을 확인하는 것일 것이다.

[0795] **실시예 11: AID 발현 분석 및 유전자형 결정(genotyping)**

[0796] RNA 및 DNA 제조를 위하여, 표준 분자 생물학 프로토콜을 사용하여 1×10^6 개 세포 내지 5×10^7 개 세포가 추출될 수 있다. 각각의 샘플에서 정량적 역전사 PCR (qRT-PCR)에 의해 AID mRNA 발현을 측정할 수 있다. 인간 AID 전사물을 검출하기 위한 올리고뉴클레오타이드 프라이머 서열은 hAID fwd 5'- TCCTTTCTACTGGACTTTGG-3' (서열 번호: 101); 및 hAID rev 5'-GACTGAGGTTGGGGTTCC-3' (서열 번호: 102)이다. 이들 프라이머에 의한 RT-PCR은 인간 AID에 특이적인 196 bp 반응 생성물을 생산한다. (로딩 대조군(loading control)의 유형에 대한 인간 GAPDH 전사물에 대한 프라이머 서열은 hGAPDH fwd 5'-GAGTCAACGGATTGGTCGT-3' (서열 번호: 103); 및 hGAPDH rev 5'-TTGATTTGGAGGGATCTCG-3' (서열 번호: 104)이다. 이들 프라이머에 의한 RT-PCR은 인간 GAPDH 유전자에 특이적인 238 bp의 반응 생성물을 생산한다. 발현 수준은 문헌[Woo et al., Oncogene 2007, 26(41), 6010-20]에 따른 다중 정규화 프로토콜을 사용하여 정량화하여, 종양 세포 집합체 전체에 걸쳐 샘플-대-샘플 비교에서의 최고 수준의 신뢰도를 보장한다. 각각의 qRT-PCR 검정에서는, 정상 인간 섬유모세포(NHF)와 같은 AID-음성 대조군을 포함시킬 수 있다. 음성 대조군에서의 기준선 수준 초과인 AID mRNA 수준을 나타내는 종양은 AID 발현(+)으로 분류될 수 있으며; 대조 수준 이하의 AID mRNA 수준을 갖는 샘플은 AID 음성(-) 카테고리 분류될 수 있다. AID 발현 데이터는 임상 진단 정보, 특히 표면 Ig 및 체세포 초돌연변이 상태와 통합될 수 있다.

AID⁺ 카테고리 내에서, 샘플은 AID mRNA 발현 수준, 및 Ig 좌에서의 체세포 초돌연변이의 존재 또는 부재에 따라 등급 매겨질 수 있는데, 이때 이는 표준 임상 대리 마커에 의해 또는 샘플 수집 후의 직접 서열 분석에 의해 결정된다.

[0797] 실시예 12: AID 활성을 측정하기 위한 서열 분석

[0798] 유전자 화학치료에 대한 기초는 종양 세포에서의 AID 활성이다. 따라서, AID 돌연변이적 활성을 측정하기 위해 게놈 서열 분석을 수행할 수 있다. AID는 Igh (주요 생리학적 표적)에, 그리고 Myc, Bcl6, Bcl11a (모두 빈번하게 표적화되는 암유전자), CD93 및 빈도가 다양한 다수의 기타를 포함한 비-Ig 유전자의 숙주에 작용하는 것으로 알려져 있다. 모든 알려진 인간 단백질 암호화 유전자 - 대략 26,000개의 유전자 - 에 대한 게놈성 DNA 플랭킹 프로모터 요소(유전자당 1 내지 2 kb)를 단리하기 위해 로봇 포획 시스템을 사용할 수 있다. 이러한 방법으로, 기지 및 미지 둘 모두의 AID 표적뿐만 아니라 비표적화된(음성 대조) 유전자를 분석할 수 있다. 모든 포획된 서열은 HiSeq 기기(일루미나(Illumina), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용한 서열 분석을 위하여 바코딩되고 다중화(레인(lane)당 2 내지 4개의 샘플)될 수 있다. 현재, 표준 HiSeq 레인은 서열의 200억 개 초과 뉴클레오티드를 제공하기 때문에, 4X 다중화는 2% 미만 빈도로 임의의 단일 유전자에서 일어나는 돌연변이를 검출하기에 충분한 커버리지를 제공할 수 있다(하기의 "분석 전략" 참조). 알려진 AID 표적 (IGH (NCBI 유전자 번호 3492), BCL6 (NCBI 유전자 번호 604), MYC (NCBI 유전자 번호 4609), BCL11A (NCBI 유전자 번호 53335), CD93 (NCBI 유전자 번호 22918), PIM1 (NCBI 유전자 번호 5292) 및/또는 PAX5)뿐만 아니라 MEF2B CD93 (NCBI 유전자 번호 100271849) 및 LTB (NCBI 유전자 번호 4050) (이들 2개의 유전자는 점 돌연변이 또는 DNA 절단(음성 대조군)을 위하여 AID에 의해 아주 드물게 표적화됨)을 분석할 수 있다. 이 접근법은 종양 및 비종양 세포의 혼합을 함유하는 이종 세포 집단에서 비선택된 체세포 돌연변이를 검출하는 데 이상적이다. 버로우즈-휠러 정렬기(Burrows-Wheeler Aligner, BWA)를 사용하여 서열을 인간 참조 게놈 서열에 대해 정렬한 후에, 자발적으로 발생하는 체세포 돌연변이를 다음과 같은 서열 차이로서 확인할 수 있다: (1) 샘플당 적어도 2개의 독립된 판독값에서 생기고, 따라서 서열 분석 오차가 아닐 가능성이 높은 서열 차이; 및 50% 미만의 빈도로 생기고, 따라서 생식계열 다형이라기보다는 오히려 비-클론성 체세포 사건인 서열 차이(문헌[Bioinformatics 2009, 25(14): 1754-60]). 대부분의 샘플에 대해, AID-의존성 종양 돌연변이율을 측정할 수 있는 내부의 환자-특이적 샘플로서 사용하기 위해 많은 환자의 혈액으로부터 비-CLL 세포를 분류할 수 있다.

표 1

[0799] XKD 세포에서의 염색체 손상. 비처리된 상태로 두거나(배양 보충액 없음) 또는 비활성화 조건(항-CD40) 또는 활성화 조건(항-CD40 + IL-4 + TGF-β) 하에서 배양된, 대조 shRNA (CH12-Ctrl) 및 CH12-XKD 세포로 형질도입된, 마우스 림프종 세포주인 CH12-F3 세포의 핵형:

	CH12-Ctrl			CH12-XKD		
	비처리됨	비활성화됨	활성화됨	비처리됨	비활성화됨	활성화됨
절단을 갖는 세포수 (%)	13	9	21	29	29	76
염색체수 (평균)	40	41	40	40	41	39
중기(metaphse) 세포수	23	22	24	21	21	21

[0800] 실시예 13: DIDS는 1차 마우스 B를 방사선 감작(radiosensitize)시킨다

[0801] 1차 마우스 비장 B-세포를 실시예 1에 기재된 바와 같이 정상 야생형 C57BL/6J 마우스로부터 단리하고, 자기 비드(밀테니)로 분류하여 B220⁺ IgM⁺ B-세포를 부화시켰다. 정제된 B-세포를 0, 50, 100, 또는 150 마이크로몰 DIDS와 함께 10% FBS를 갖는 완전 중에서 배양하였다. 이어서, Cs137 조사기에서 0 (도 14, 채워진 원) 또는 2.5 Gy (=250 rad; 도 14, 빈 원)의 감마 조사를 세포에 가하였다. 이어서, 조사 후 24시간째에 혈구계 및 트리판 블루 염료 배제를 사용하여 수동 세포분석(manual cytometry)에 의해, 세포 생존력을 각각의 조건에 대해 점수 매기고 DIDS 무함유 조건에 대하여 도시하였다. 생존 세포의 비율은 상응하는 0 μM DIDS 조건에 대해 정규화하여 보고한다. 오차 막대는 3개의 독립된 실험으로부터의 평균의 표준 오차(S.E.M)를 나타낸다. 이 데이터는 DIDS와 조합된 조사 처리가 50 마이크로몰 DIDS의 농도에서 출발하여 유의하게 생존력을 감소시킨다는 것을 나타낸다.

[0802] 실시예 14: DIDS는 AID (AICDA)와 상승작용하여 형질전환된 B-세포의 성장을 억제하고 생존을 저해시킨다

[0803] 마우스 B-림프구성 백혈병 세포주 CH12-F3을 2 내지 10 mM L-글루타민(킵코), 10% (v/v) 열-불활성화된 소태아 혈청(오메가 사이언티픽) 및 5% (v/v) NCTC 109 배지(킵코)로 보충된 RPMI-1640 배지(완전 RPMI; 비활성화됨), 또는 1 μg/ml 항-CD40 항체, 25 ng/ml IL-4 및 1 ng/ml 형질전환 성장 인자 베타 1 (TGF-beta1)을 함유하는 완전 RPMI-1640 배지(활성화됨) 중에서 배양하였다. 배양액을 0, 50, 100, 또는 150 마이크로몰 DIDS로 보충하고, 배양하에서의 0, 1, 2, 3, 4, 또는 6일 후에 수동 세포분석에 의해 총 세포 카운트를 결정하였다. 도 15a에서, 다양한 DIDS 농도로 처리된 비활성화된 세포는 세포 생존력 또는 세포 증식에서 어떠한 차이도 나타내지 않는다. 대조적으로, 150 마이크로몰 DIDS에 노출된 활성화된 CH12-F3 세포에서는 총 세포수의 큰 감소가 관찰되었다(도 15b).

[0804] **실시예 15: DIDS 처리는 AID에 의해 발생된 DNA 손상의 수복을 방지한다**

[0805] 실시예 1에 기재된 8 내지 12주령 야생형(AID^{+/+}) 및 AID-녹아웃(AID^{-/-}) 마우스로부터 단리된 마우스 1차 비장세포를 150 마이크로몰 DIDS에 노출시키고, 항-CD40 항체 + 인터루킨-4에 의해 활성화하고, 고정시키고, 형광 DNA 염색 염료인 4',6-디아미디노-2-페닐인돌 (DAPI)을 사용하여 DNA 절단 마커인 포스포-H2AX 및 핵 DNA에 대해 염색하였다. 도 16a에서는, 0, 1 내지 2개, 또는 2개 초과 포스포-H2AX 양성 좌를 함유하는 세포의 비율을 AID^{+/+} (채워진 막대) 및 AID^{-/-} (빈 막대) 세포에 대해 정량화하였다. 2개 초과 좌를 갖는 세포의 유의한 더 높은 비율이 DIDS-처리된 AID^{+/+} 세포에서 특이적으로 관찰되었다. 도 16b에서는, 포스포-H2AX 양성 세포(채워진 막대) 대 포스포-H2AX 음성 세포(빈 막대)의 비율을 AID^{-/-} 배양액에 대비하여 AID^{+/+} 배양액에 대해 정량화하였다. AID^{+/+} 세포는 더 높은 백분율의 포스포-H2AX 양성 세포를 나타낸다. 도 16c에서는, 세포당 좌의 개수를 DIDS-처리된 AID^{+/+} (채워진 막대) 대 AID^{-/-} (빈 막대) 세포에 대해 정량화하였다. 데이터는 표시된 개수의 포스포-H2AX 좌(0 내지 >20; x축)를 품는 세포의 절대 개수(y축)로서 표현되어 있다.

[0806] **실시예 16: AID (AICDA) 발현 상태는 유전자 화학치료에 대한 후보 환자를 확인하는 바이오마커이다**

[0807] IGVH 초돌연변이 상태와 조합된 AID (AICDA) 발현 상태는 유전자 화학치료에 대한 후보 환자를 추가로 계층화하는 바이오마커이다. 표준 실무에서, IGVH 돌연변이-양성(참조 서열로부터의 편차가 2% 초과임) CLL은 IGVH 돌연변이 음성(참조 서열로부터의 편차가 2% 미만임)보다 일반적으로 더 우수한 예후와 관련된다. 계놈 DNA를 1차 인간 만성 림프구성 백혈병(CLL) 세포로부터 단리하고, 특이적 IGVH 분절을 PCR에 의해 증폭시키고, 표준 생거 서열 분석(standard Sanger sequencing)을 사용하여 서열 분석하였다. IGVH 유전자 분절의 증폭을 위한 프라이머 서열은 다음과 같다:

[0808] VH1-FR1 5'-GGCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAG-3' (서열 번호: 107);

[0809] VH2-FR1 5'-GTCTGGTCTACGCTGGTGAACCC-3' (서열 번호: 108);

[0810] VH3-FR1 5'-CTGGGGGTCCTGAGACTCTCCTG-3' (서열 번호: 109);

[0811] VH4-FR1 5'-CTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG-3' (서열 번호: 110);

[0812] VH5-FR1 5'-CGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGT-3' (서열 번호: 111);

[0813] VH6-FR1 5'-TCGAGACCCTCTCACTCACCTGTG-3' (서열 번호: 112);

[0814] JH 공통(consensus) 5'-CTTACCTGAGGAGCGGTGACC (서열 번호: 113).

[0815] 참조 계놈 서열에 대한 뉴클레오티드 차이로서 돌연변이를 확인하였으며, 전체 뉴클레오티드의 백분율로서 정량화하였다. 돌연변이-양성 샘플을, 임상 진단 표준에 따라, 참조로부터 2% 초과 편차를 갖는 샘플로서 확인하였다. 표 2에서 돌연변이 양성 샘플은 JE1010, JE1014, JE1015, JE1021, JE1030, JE1048 및 JE1061이다. 샘플 JE1050은 돌연변이를 나타내지 않는다. 샘플 JE1010, JE1014, JE1048 및 JE1050은 또한 AID 발현에 대해 양성이었다.

표 2

IgVH 초돌연변이 분석

[0816]

CDR2 (IGVH4-34)		서열 번호
생식계열	GAAATCAATCATAGTGAAGCACCAACTACAACCGTCCCTCAAGAGT	147

JE1010(AID ⁺)	GATATCAGTCATAGTGGCATCCCAAGTACAACCCGTCCTCAAGAGT	148
JE1014(AID ⁺)	GAAATCAATCATGGTGGAAATCCCAACTACAACCCGTCCTCAGGAGC	149
JE1015(AID ⁻)	GAAATCAATCATGTTGGAAGTACCACCTACAACCCCTCCCTCAAGAGT	150
JE1021(AID ⁻)	GCAATCAATAATAGTGGAAACACCTTGTTCCACCCATCCCTCAGGAGT	151
JE1030(AID ⁻)	GAAATCAATCACAGTGAAGAACCAACCACAACCCGTCCTCAGGAGT	152
JE1048(AID ⁺)	GAAACCTATCATAGTGCATACCAAGTACAGCCGTCCTCCAGGGT	153
JE1061(AID ⁻)	GAGATCGATTATAGTGGAAACGCCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGT	154
JE1050(AID ⁺)	GAAATCAATCATAGTGGAGCACAACCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGT	155

[0817] 실시예 17: DIDS는 AID (AICDA)와 상승작용하여 CLL 세포의 생존을 저하시킨다

[0818] AID-발현(AID⁺) 또는 AID-음성(AID⁻) 1차 인간 CLL 세포를 실시예 4에 기재된 바와 같이 배양하였다. 보충 없이(비처리됨; 도 17에서 삼각형) 또는 30 마이크로몰 DIDS와 함께 염기성 RPMI-1640 배지 중에서 세포를 배양하였다. 빈 원은 30 마이크로몰 DIDS로 처리된 AID-음성 세포에 대한 데이터를 나타내고, 채워진 네모는 30 마이크로몰 DIDS로 처리된 AID-양성 세포에 대한 데이터를 나타낸다. 2, 4, 또는 8일의 노출 후의 생존 세포에 대한 수동 세포분석에 의해 세포 생존을 점수 매겼다. 비처리 및 DIDS-처리된 AID⁻ 세포 배양액은 구별 불가능하였으며, 한편 DIDS-처리된 AID⁺ 배양액은 저하된 세포 생존력을 나타내었다.

[0819] 실시예 18: 바이오마커로서의 AID 발현의 사용은 DIDS에 의한 유전자 화학치료에 반응하는 CLL 환자를 확인한다

[0820] 인간 AID 또는 인간 GAPDH (로딩 대조군)에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프라이머로 역전사(RT)-PCR을 사용하여 4개의 개별 AID-발현(AID⁺) 인간 CLL 샘플(JE1010, JE1036, JE1070, JE1075) 및 4개의 개별 AID-음성(AID⁻) 인간 CLL 샘플(JE1015, JE1019, JE1031, JE1057)을 확인하였다. RT-PCR은 제조업체의 프로토콜(퀴아젠(Qiagen))에 따라 원-스텝(One-Step) RT-PCR 키트를 사용하여 행하였다. *Xrcc2* 및 *GAPDH*를 검출하는 데 사용된 올리고뉴클레오타이드 프라이머 및 PCR 조건은 기재된 바 있다(문헌[Deans et al., EMBO J 2000 19:6675-6685]). 녹다운 연구에 대한 특이성 대조군으로서, 관련 유전자 *Rad51*을 RT-PCR에 의해 검출하였다. AID 전사물을 검출하기 위한 올리고뉴클레오타이드는 hAID fwd 5'-TCCTTTTACTGGACTTTGG-3' (서열 번호: 101); 및 hAID rev 5'-GACTGAGGTTGGGTTCC-3' (서열 번호: 102)였다. 이들 프라이머에 의한 RT-PCR은 196 bp 반응 생산물을 생산한다. 인간 *GAPDH*를 검출하기 위한 올리고뉴클레오타이드는 5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3' (서열 번호: 105) 및 5'-TCCACCACCTGTGGCTGTA-3' (서열 번호: 106)였으며, 이들은 238 bp 반응 생산물을 생산한다. 역전사 및 PCR 조건은 다음과 같았다: 단계 1. 50°C, 30분; 단계 2. 95°C, 15분; 단계 3. 94°C, 1분; 단계 4. 55°C, 30초; 단계 5. 5°C, 1분; 단계 6. 단계 3 내지 5를 순환함, 35회; 단계 7. 72°C, 10분; 단계 8. 4°C, 및 무한 유지.

[0821] RT-PCR 생산물을 1.0% 아가로오스 겔(브롬화에티듐 함유) 상에서 전기영동에 의해 분리하고, 바이오-라드(Bio-Rad) 겔 독(Gel Doc) 시스템으로 시각화하였다.

[0822] 이 검정은 도 18a에 도시된 바와 같이, 신속하게 그리고 민감하게 AID⁺ 및 AID⁻ 환자 샘플을 확인하며, 이 도면에서는 8개의 대표 샘플이 나타나 있다. 8개의 AID⁺ 및 8개의 AID⁻ CLL 샘플을 염기성 RPMI-1640 배지 + 30 마이크로몰 DIDS 중에서 배양하였으며, 2, 4, 6, 또는 8일 후의 생존 세포에 대한 수동 세포분석에 의해 생존을 점수 매겼다. 이 분석은 DIDS가 AID-음성 1차 인간 CLL 세포에서보다 AID-양성에서 세포 생존력을 더 강하게 저하시킨다는 것을 밝혀내었다. 이는 또한 단일 마커로서의 AID 발현이 DIDS-반응성 샘플을 효과적으로 확인한다는 것을 밝혀낸다. AID를 발현하는 CLL 세포를 10 µM DIDS로 처리하였을 때, 세포 생존력에 대한 유의한 효과를 결정하였다. 총 117명의 림프종 또는 백혈병 환자를 연구하였으며, 이들 중 106명은 CLL 환자였다. 47%에서, RT-PCR에 의해 AID 발현이 결정되었다.

[0823] 실시예 16: 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 마우스 모델에 대한 DIDS의 영향

[0824] BXSb.Yaa Cd8/IL15^{-/-} 마우스는 SLE에 대해 확립된 모델이다. 이들 마우스는 고감마글로불린혈증, 순환성 항-핵항체 및 면역 복합체 매개 사구체신염을 포함한 인간 SLE의 많은 특성을 나타내며, 결국에는 약 24주령에 질환

에 걸리게 된다(문헌[Andrews et al. 1978, *J Exp Med* 148: 1198-215]; [Dixon et al. 1978, *Arthritis Rheum* 21: S64-7]; [Izui et al. 2000, *Int Rev Immunol* 19: 447-72]). 모델로부터의 *Cd8a* 및 *IL15*의 유전자 결실은 유사한 임상 표현형을 가져오는데, 이러한 표현형은 훨씬 초기에 나타나며, 이때 생존 평균은 14주령이다(문헌 [McPhee et al. 2011, *J Immunol* 187:4695-4704]).

[0825]

6주령 수컷 BXSb.Cg-Cd8a<tm1Mak>IL15<tm1Imx>/Dcr (BXSb.Yaa Cd8/IL15^{-/-}로 약기됨) 마우스를 해파린 프라이밍 된 튜브 내로 후완와(retro-orbital) 출혈하여 혈청을 수집하였다. PBS를 함유하는 4% 중탄산칼륨 중 25 mg/kg (n=5) 또는 50 mg/kg DIDS (n=6) 또는 등가 부피의 4% 중탄산칼륨(n=2 및 n=4)을 일수 0, 및 5주 동안 매 7일 마다 복강내 투여하였다. 마우스의 체중을 매주 측정하고, 5주 기간 동안 14일 간격으로 혈청을 수집하였다. 이어서, 이들 마우스를 생존을 위해 노령화시켰다. 혈청을 IgG1 및 IgG2b 함량에 대해 ELISA에 의해 분석하였다. ELISA를 위하여, 플레이트를 염소 항-마우스 Ig (IgG1 또는 IgG2b)로 코팅하고, 40°C에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, 혈청 샘플을 마우스 동형 표준물(mouse isotype standard)과 함께 적절한 희석액으로 적용하고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 3회 세척하고, 1시간 동안 알칼리성 포스파타제에 접합된 염소 항-마우스 항체와 함께 인큐베이션하였다. 플레이트를 3회 세척하고, P-니트로페닐 포스페이트(p-NPP, 암레스코(AMRESCO))를 적용하고, 표준물이 적절하게 발생될 때까지 인큐베이션하고, 소프트 맥스프로(SoftmaxPro) 소프트웨어를 사용하여 스펙트라맥스(SpectraMax) ELISA 플레이트 리더 상에서 판독하였다. 데이터는 동형-특이적 정제된 마우스 표준물의 적정에 기초하여 IgG의 농도(mg/ml)로서 표현되어 있다. 도 19a는 대조군과 처리된 동물 사이에 어떠한 체중 차이도 나타내지 않는다. 그러나, IgG2b의 분석은 현저한 감소를 나타내었는데, 이는 루푸스 치료에 효과적임을 나타낸다(도 20b). IgG1에 대해서는 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다(데이터는 나타내지 않음). 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism) 소프트웨어를 사용하여 생존 데이터를 분석하고, 로그-순위 맨틀 곡스(도 20a는 25 mg/kg 집단에 대한 것으로, 이때 p 값은 0.4289이고, 도 20b는 50 mg/kg 집단에 대한 것으로, 이때 p 값은 0.3698임) 및 게한-브레슬로우-윌콕슨 검증(도 21a는 25 mg/kg 집단에 대한 것으로, 이때 p 값은 0.7003이고, 도 21b는 50 mg/kg 집단에 대한 것으로, 이때 p 값은 0.7505임) 둘 모두를 사용하여 통계학적 유의성에 대해 평가하였다.

[0826]

실시예 17: DIDS는 DNA 손상 후 RAD51 좌 형성을 파괴한다

[0827]

자기 비드 기반 분류(밀테니)에 의해 야생형 C57BL/6J 마우스의 비장으로부터 1차 마우스 B-세포를 분리하여 B220⁺ IgM⁺ B-세포를 정제하였다. 이어서, B-세포를 0 또는 150 μM DIDS의 존재하에 10% FBS로 보충된 표준 RPMI-1640 배지 중에서 배양하고, Cs137 조사기에서 0 또는 2.5 Gy 이온화 방사선에 노출시키고, 이어서 상동적 재조합 인자 RAD51의 좌에 대해 면역형광에 의해 염색하였다. 핵 내 RAD51 좌의 형성을 나타내는 각각의 배양액 내의 세포의 분율을 보고한다. DIDS (0 μM)와 함께 배양되지 않은 조사된 세포는 효율적인 좌 형성을 나타낸다. DIDS 노출 (150 μM)은 방사선-유도 RAD51 좌 형성을 완전히 억제하여, 도 22에 도시된 바와 같이 Rad51 좌⁺ 세포의 분율을 기준선 수준(비조사된, 0 Gy 샘플에서의 것과 등가임)으로 감소시킨다. 오차 막대는 3개의 독립된 실험으로부터의 평균의 표준 오차(S.E.M)를 나타낸다.

[0828]

실시예 18: DIDS 처리는, 우선적으로 AID-발현 1차 인간 만성 림프구성 백혈병(CLL) 세포에서 포스포-H2AX 좌의 증가된 수준으로 이어진다

[0829]

일상의 임상 모니터링시에 수집된 말초 출혈로부터 1차 인간 CLL 환자 유래 세포를 얻었다. 일상의 정맥천자를 통해 비드 배큐테이너 CPT 세포 분리 튜브(벡톤 디킨슨(Becton Dickinson)) 내로 1차 말초 혈액 샘플을 수집하였다. 샘플을 원심분리하여 적혈구(RBC)를 분리하고, 이어서 도치시켜 그들 자신의 혈장 내에 단핵 세포를 재현탁시켰다. 샘플을 실온에서 수집 현장에서 하룻밤 저장하고, 이어서 배달업체를 통해 분석 현장으로 운송하였다. 인간 AID mRNA의 존재를 검출하기 위해 각각의 샘플을 역전사 PCR (RT-PCR)에 의해 AID 발현 상태에 대해 시험하였다(실시예 11 참조). 이어서, 샘플을 AID⁺ (검출가능한 수준의 AID mRNA를 나타내는 것) 및 AID⁻ (백그라운드를 초과하는 어떠한 검출가능한 AID mRNA도 나타내지 않는 것) 집단으로 나누었다. 상이한 AID⁺ 및 AID⁻ 샘플로부터의 다수의 독립된 배양을 10% FBS + 0 또는 30 μM DIDS를 함유하는 표준 RPMI-1640 배지 중에서 개시하였다. 배양하에서의 2일 후, 각각의 배양액/조건으로부터의 세포를 파라포름알데하이드를 사용하여 고정시키고, 현미경 커버슬립 위에 올려 놓고, 약한 세제로 세척함으로써 투과되게 하고, DNA 이분체 절단 마커인 포스포-H2AX (1차 항체: 카탈로그 번호 A300-081A, 베틸 래버러토리즈; 1:400 희석액)의 면역형광 검출을 위해 처리하였다. 염색 후, 니콘(Nikon) 90i 정립 낙사형광 현미경을 사용하여 세포를 영상화하고, 100개의 개별 핵을 각각의 샘플에 대해 영상화하였다. 핵 DNA를 4',6-디아미디노-2-페닐인돌 (DAPI)로 대비염색하였다. 1

내지 2개(낮음), 3 내지 10개(보통), 또는 10개 초과(높음)의 포스포-H2AX 좌를 나타내는 세포의 평균 백분율도 23a 및 도 23b에 도시되어 있다. 오차 막대는 AID⁻ (빈 막대) 샘플의 4개의 독립된 배양액 및 AID⁺ 샘플(채워진 막대)의 5개의 독립된 배양액에 대한 평균의 표준 오차(S.E.M.)를 나타낸다. 이들 데이터는 DIDS가 AID-매개 게놈 DNA 이분체 절단(DSB)의 수복을 억제한다는 것을 나타낸다.

[0830] **실시예 19: DIDS 처리는, 우선적으로 AID⁺ 1차 인간 CLL 세포에서 아폽토시스로 이어진다**

[0831] 일상의 임상 모니터링시에 수집된 말초 출혈로부터 1차 인간 CLL 환자 유래 세포를 얻었다. 일상의 정맥천자를 통해 비디 배큐테이너 CPT 세포 분리 튜브 내로 1차 말초 혈액 샘플을 수집하였다. 샘플을 원심분리하여 적혈구(RBC)를 분리하고, 이어서 도치시켜 그들 자신의 혈장 내에 단핵 세포를 재현탁시켰다. 샘플을 실온에서 수집 현장에서 하룻밤 저장하고, 이어서 배달업체를 통해 분석 현장으로 운송하였다. 인간 AID mRNA의 존재를 검출하기 위해 각각의 샘플을 역전사 PCR (RT-PCR)에 의해 AID 발현 상태에 대해 시험하였다(실시예 11 참조). 이어서, 샘플을 AID⁺ (검출가능한 수준의 AID mRNA를 나타내는 것) 및 AID⁻ (백그라운드를 초과하는 어떠한 검출 가능한 AID mRNA도 나타내지 않는 것) 집단으로 나누었다. 상이한 AID⁺ 및 AID⁻ 샘플로부터의 다수의 독립된 배양을 10% FBS + 0 또는 30 μM DIDS를 함유하는 표준 RPMI-1640 배지 중에서 개시하였다. 배양하에서의 3일 후, 세포를 파라포름알데하이드를 사용하여 고정시키고, 현미경 커버슬립 위에 올려 놓고, 약한 세제로 세척함으로써 투과되게 하고, 아폽토시스 마커인 활성화된 카스파제 3 (AC3) (1차 항체: 카탈로그 번호 ab13847, 에이비캠; 1:100 희석액)의 면역형광 검출을 위해 처리하였다. 핵 DNA를 4',6-디아미디노-2-페닐인돌 (DAPI)로 대비염색하였다. 염색 후, 니콘 90i 정립 낙사형광 현미경을 사용하여 세포를 영상화하였다. AC3에 대해 양성 염색을 나타내는 세포의 분율이 AID⁺ (도 24, 채워진 막대) 및 AID⁻ 샘플(도 24, 빈 막대)에 대해 나타나 있다. 오차 막대는 AID⁻ 샘플의 4개의 독립된 배양액 및 AID⁺ 샘플의 5개의 독립된 배양액에 대한 평균의 표준 오차(S.E.M.)를 나타낸다. 30 μM DIDS로 처리된 AID 양성 세포는 더 높은 분율의 AC3-양성 세포를 나타낸다.

[0832] **실시예 20: AID 발현 및 1차 인간 만성 림프구성 백혈병 예후와의 그의 관련**

[0833] AID 발현은 1차 인간 만성 림프구성 백혈병에서 더 나쁜 전체 질환과 관련된다. 8개의 개별 AID⁺ 및 8개의 개별 AID⁻ 1차 인간 CLL 샘플을 높은 백혈구(WBC) 카운트(마이크로리터당 58,000 초과)에 기초하여 선택하였다. 이어서, 이들을 진단시의 평균 및 중앙값 연령(Age @ Dx)에 대해 그리고 치료에 대해 분석하였다. AID⁺ 샘플은 진단시에 더 낮은 평균 연령(63.75세 대 68세) 및 중앙값 연령(62.5세 대 68.5세)을 나타내었다(표 3). 더욱이, 4/8의 AID⁺ 환자가 치료를 받았으며, 한편 1/8의 AID⁻ 환자가 치료를 받았다.

[0834]

[표 3] AID 발현을 분석한 인간 CLL 샘플

	ID	WBC	%림프	sex	Age @ Dx	치료
AID -	JE1015 (1)	20.4	58.1	M	86	없음
	JE1019 (1,2,3)	102.5	95.8	M	76	없음
	JE1031 (1)	32.6	80.7	F	47	없음
	JE1056 (2,3)	68.1	91.1	M	70	없음
	JE1057 (1)	31.3	81.3	F	64	없음
	JE1069 (2,3)	44.1	91.7	M	53	클로람
	JE1088 (2,3)	135.4	93.5	M	67	없음
	JE1095 (2,3)	80.7	90.0	M	81	없음
					평균 68	
				중앙값 68.5		
AID +	JE1010 (1)	43.6	83.2	F	51	없음
	JE1036 (1)	22.6	65	M	63	없음
	JE1044 (2,3)	55.3	93.7	F	57	IgG
	JE1045 (2,3)	17.1	68.7	M	62	플루드
	JE1046 (2,3)	47.8	89.5	M	79	없음
	JE1070 (1,2,3)	78.3	91.0	M	53	클로람
	JE1075 (1)	39.3	87.6	F	72	없음
	JE1098 (2,3)	41.2	86.0	F	73	클로람
					평균 63.75	
				중앙값 62.5		

[0835]

[0836]

실시예 21: 마우스 모델에서의 AID의 생체내 시험

[0837]

DIDS의 생체내 유효성을 시험하기 위하여, AID^{+/+} (C57BL/6) 또는 AID^{-/-} 마우스(문헌[Muramatsu et al. et al., 2000], 상기 참조)에 매주 간격으로 DIDS (10 mg/kg 또는 50 mg/kg)를 투여하고, 프로인트 완전 애주번트 (complete Freund's adjuvant, CFA) 중에서 1주체에 디니트로페놀 컨주게이트된 키홀 림펫 헤모시아닌(DNP-KLH(Keyhole limpet hemocyanin))으로 면역화하여 림프구 활성화를 자극하고, (프로인트 불완전 애주번트 (incomplete Freund's adjuvant, IFA) 중에서) DNP-KLH로 4주 후에 부스팅(boosting)하였다. 총 7주(도 25a) 후에, 마우스를 안락사시켰다. 집단 크기는 n=5였다. 대조군 또는 DIDS-처리군에서의 어떠한 동물들도 비처리된 대조군에 비하여 독성의 뚜렷한 징후를 나타내지 않았다. 5주 후에, AID^{+/+} 마우스는 AID^{-/-} 마우스보다 약간 더 큰 체중 획득을 나타내었지만, 이 효과는 DIDS 노출과는 무관해서, 0 mg/kg 대조 코호트(cohort) 및 50 mg/kg 실험 코호트에 동일하게 영향을 주었다(도 25b). 이를 위해, 마우스의 체중을 매주 측정하였으며, 데이터는 5마리의 동물에 대한 체질량에서의 평균 분율 변화를 나타내고, 오차 막대는 S.E.M을 나타낸다.

[0838]

7주의 시험 기간(trial window) 후에, 처리된 동물 및 대조 동물로부터의 조직을 고정시키고, 절편화하고, 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색 후에 분석하였다. 비장 절편의 분석은 비처리된 동물과 DIDS-처리된 동물 사이의 배중심(GC) 구조에서의 육안 해부학적 결함 또는 차이가 없고, AID^{+/+} 마우스와 AID^{-/-} 대조군 사이에 차이가 없다는 것을 밝혀내었다. 이들 데이터는 DIDS(적어도 최대 50 mg/kg)가 AID^{+/+} 또는 AID^{-/-} 마우스에서 비장 생리에서의 유의한 독성 또는 일반적 결함을 유도하지 않는다는 것을 제시한다. DIDS가 DIDS-처리된 AID^{+/+} 대 AID^{-/-}

^{-/-} 마우스로부터 AID, 골수, 비장, 및 말초 혈액에 관한 B-세포 특이적 표현형을 유도하였는지의 여부를 결정하기 위하여, 유세포 분석에 의해 B220⁺ CD19⁺ B-세포의 존재에 대해 분석하였다(도 26). B220⁺ CD19⁺ B-세포에서의 작은(25%) 저하가 10 μM 및 50 μM로 처리된 AID^{+/+} 마우스 둘 모두의 골수에서 관찰되었지만, AID^{+/+} 또는 AID^{-/-} 마우스에서의 비장 B-세포의 백분율에서는 어떠한 일관성 있는 차이도 관찰되지 않았다. 대조적으로, 10 μM 및 50 μM DIDS 둘 모두는, 특히 AID^{-/-} 마우스는 아니고 AID^{+/+} 마우스에서, 순환성 B-림프성 세포에서 특히 유의한(9 내지 11배) 저하를 유도하였다. 도 26에는, DNP-KLH로 면역화되고 0, 10, 또는 50 mg/kg DIDS로 처리된 AID^{-/-} 및 AID^{+/+} 마우스로부터의 골수, 비장, 및 말초 혈액의 종점 유세포 분석 도트 도표 분석이 도시되어 있다. 도표는 B220 (y축) 및 CD19 (x축)의 발현에 대해 염색된 림프구 게이트 내의 세포의 집단을 나타낸다. 각각의 도표의 상단 우측 코너에 있는 숫자는 각각의 분석에 대한 B220⁺/CD19⁺ 세포의 백분율을 제공한다. 초기/전-GC로부터 후-GC까지의 B-세포 성숙의 진행이 하단부에 표시되어 있다.

[0839]

이들 데이터는 생체내 전신 DIDS 처리가 선택적으로 성숙한 후-배중심 B-세포에는 영향을 주지만 초기 또는 전-GC B-세포에 대해서는 무시할 만한 영향을 가졌다는 것을 제시한다. 이는 본 명세서에 기재된 세포 배양 데이터와 일치하며, 이는 AID 및 DIDS의 조합 효과에 의해 유도된 상승적 세포독성을 입증한다. 유의하게는, AID^{+/+} 또는 AID^{-/-} 코호트에서 DIDS 처리된 동물 중 어느 것도 뚜렷한 비-B-세포 독성의 증거를 나타내지 않았다. 종합했을 때, 이들 데이터는 DIDS의 생체내 투여가 AID-발현 B-세포 - 배중심 반응을 거쳤거나 AID를 이소성으로 발현하는 것 - 를 특이적으로 감작시킨다는 것을 강하게 암시한다.

[0840]

실시예 22: 엡스타인-바르 바이러스로 형질전환된 말초 인간 B-림프구에서의 AID 발현 분석

[0841]

엡스타인-바르 바이러스로 형질전환된 말초 인간 B-림프구 유래 세포주 GM05881, GM07323, 및 GM13689 (코리엘 인스티튜트(Coriell Institute), NIGMS HGCR (Human Genetic Cell Repository)로부터 얻어짐)는 인간 비호지킨 림프종의 우수한 표현물이다. 이들 세포를 2 mM 글루타민 및 15% 소태아 혈청으로 보충된 RPMI1640 배지 중에 배양하였다. 표준 리보핵산 추출 방법에 의해, 각각의 배양된 세포주로부터, 또는 인간 1차 자극된 B-세포 (Stim B)로부터, 또는 인간 배아 신장 세포주 HEK293T로부터 전체 RNA를 제조하였다(실시예 11 참조). 실시예 11에 기재된 것과 동일한 프라이머를 사용하여 AID 전사물에 대해, 그리고 GAPDH 전사물(로딩 대조군)에 대해 역전사(RT)-PCR에 의해 RNA를 분석하였다. 이들 데이터는 정제된 활성화된 1차 B-세포에서보다 훨씬 더 높은 수준으로 이들 형질전환된 B-세포주에서 AID가 고도로 발현된다는 것을 나타낸다(도 27 참조).

표 4

서열 번호

[0842]

서열 번호	설명
001	BCL6 mRNA; NM_001130845
002	MYC mRNA; NM_002467
003	BCL11A mRNA; NM_018014
004	CD93 mRNA; NM_012072
005	PIM1 mRNA; NM_002648
006	PAX5 mRNA; NM_016734
007	Rad51AP1 mRNA; NM_001130862
008	Rad51B mRNA; NM_002877
009	Rad51D mRNA; NM_002878
010	XRCC2 mRNA; NM_005431
011	XRCC3 mRNA; NM_001100119
012	RAD54 mRNA; NM_000489
013	RAD52 mRNA; NM_134424
014	BRCA1 mRNA; NM_007300
015	BRCA2 mRNA; NM_000059
016	ATM mRNA; NM_000051
017	ATR mRNA; NM_001184
018	MRE11 mRNA; NM_005591
019	RAD50 mRNA; NM_005732

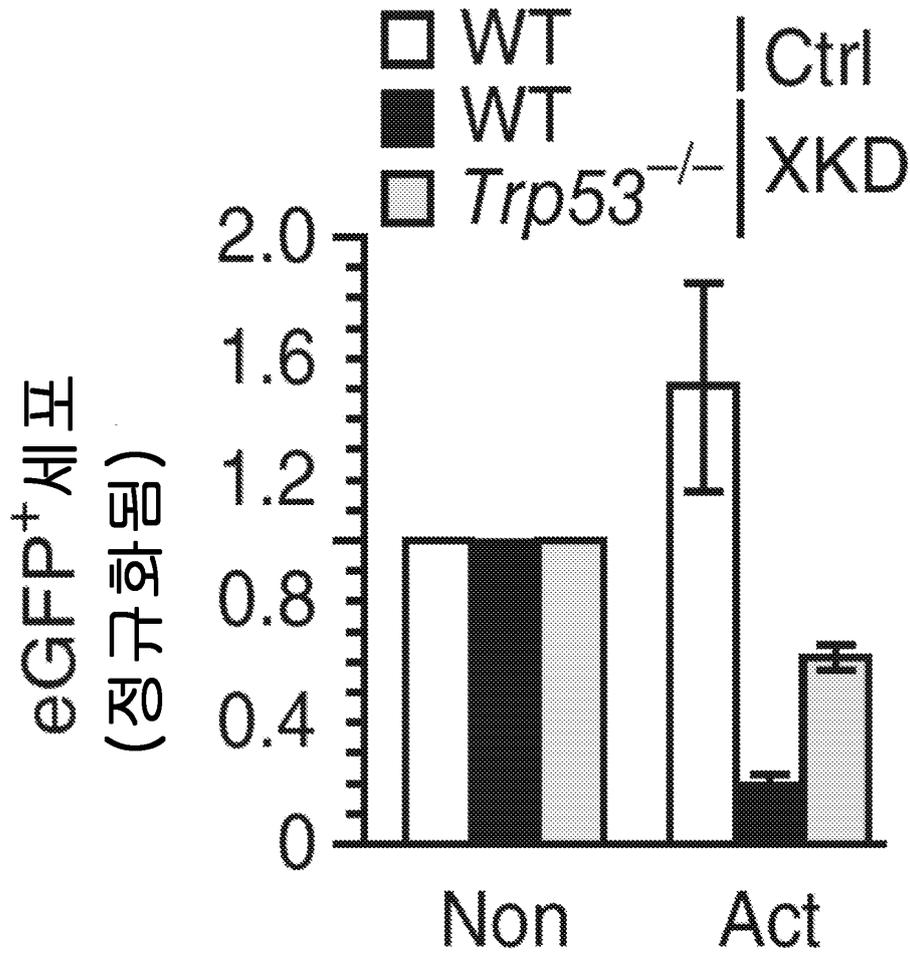
020	NBS1 mRNA; NM_002485
021	WRN mRNA; NM_000553
022	BLM mRNA; NM_000057
023	RECQ4 mRNA; NM_004260
024	LIG4 mRNA; NM_001098268
025	XRCC4 mRNA; NM_003401
026	PRKDC mRNA; NM_006904
027	DCLRE1C mRNA; NM_001033855
028	XRCC6 mRNA; NM_001469
029	XRCC5 mRNA; NM_021141
030	XLFI mRNA; NM_024782
050	XRCC2 억제 RNA
051	XRCC2 억제 RNA
052	XRCC2 억제 RNA
053	XRCC2 억제 RNA
054	XRCC2 억제 RNA
055	XRCC2 억제 RNA
056	XRCC2 억제 RNA
057	XRCC2 억제 RNA
058	XRCC2 억제 RNA
059	XRCC3 억제 RNA
060	XRCC3 억제 RNA
061	XRCC3 억제 RNA
062	XRCC3 억제 RNA
063	XRCC3 억제 RNA
064	RAD51 억제 RNA
065	RAD51 억제 RNA
066	RAD51 억제 RNA
067	RAD51 억제 RNA
068	RAD51 억제 RNA
069	RAD51 억제 RNA
070	RAD51 억제 RNA
071	RAD51 억제 RNA
072	RAD51 억제 RNA
073	RAD51B 억제 RNA
074	RAD51B 억제 RNA
075	RAD51B 억제 RNA
076	RAD51B 억제 RNA
077	RAD51B 억제 RNA
078	RAD51B 억제 RNA
079	RAD51B 억제 RNA
080	RAD51B 억제 RNA
081	RAD51C 억제 RNA
082	RAD51C 억제 RNA
083	RAD51C 억제 RNA
084	RAD51C 억제 RNA
085	RAD51C 억제 RNA
086	RAD51C 억제 RNA
087	RAD51C 억제 RNA
088	RAD51C 억제 RNA
089	RAD51C 억제 RNA
090	RAD51D 억제 RNA
091	RAD51D 억제 RNA
092	RAD51D 억제 RNA
093	RAD51D 억제 RNA
094	RAD51D 억제 RNA
095	RAD51D 억제 RNA

096	RAD51D 억제 RNA
097	RAD51D 억제 RNA
098	RAD51D 억제 RNA
099	AID 아미노산 서열; NCBI 참조 서열(Ref Seq): NP_065712
0100	AID mRNA 서열; NCBI 참조 서열: NP_020661
0101	hAID 순방향 프라이머
0102	hAID 역방향 프라이머
0103	hGAPDH 순방향 프라이머
0104	hGAPDH 역방향 프라이머
0105	GAPDH 프라이머
0106	GAPDH 프라이머
0107	VH1-FR1
0108	VH2-FR1
0109	VH3-FR1
0110	VH4-FR1
0111	VH5-FR1
0112	VH6-FR1
0113	JH 공통
0114	Rad51AP1 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001124334
0115	RAD51B 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_002868
0116	RAD51D 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001136043
0117	XRCC2 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_005422
0118	XRCC3 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001093588
0119	RAD54 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_000480
0120	RAD52 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_602296
0121	BRCA1 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_009225
0122	BRCA2 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_000050
0123	ATM 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_000042
0124	ATR 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001175
0125	MRE11 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_005582
0126	RAD50 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_005723
0127	NBS1 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_002476
0128	WRN 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_000544
0129	BLM 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_000048
0130	RECQ4 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_004251
0131	LIG4 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001091738
0132	XRCC4 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_071801
0133	PRKDC 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_008835
0134	DCLRE1C 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001029027
0135	XRCC6 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001460
0136	XRCC5 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_066964
0137	XLF 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_079058
0138	APOBEC1 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001635
0139	APOBEC2 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_006780
0140	APOBEC3A 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_663745
0141	APOBEC3C 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_055323
0142	APOBEC3E 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_689639
0143	APOBEC3F 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_660341
0144	APOBEC3G 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_068594
0145	APOBEC3H 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001159475
0146	APOBEC4 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_982279
0157	RAG1 mRNA 서열; NCBI 참조번호: NM_00448
0158	RAG1 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_000439
0159	RAG2 mRNA 서열; NCBI 참조번호: NM_001243785
0160	RAG2 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_001230714
0161	SPO11 mRNA 서열; NCBI 참조번호: NM_012444
0162	SPO11 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_036576
0163	Rad51C 이소형(isoform) 1 mRNA 서열; NCBI 참조번호: NM_058216

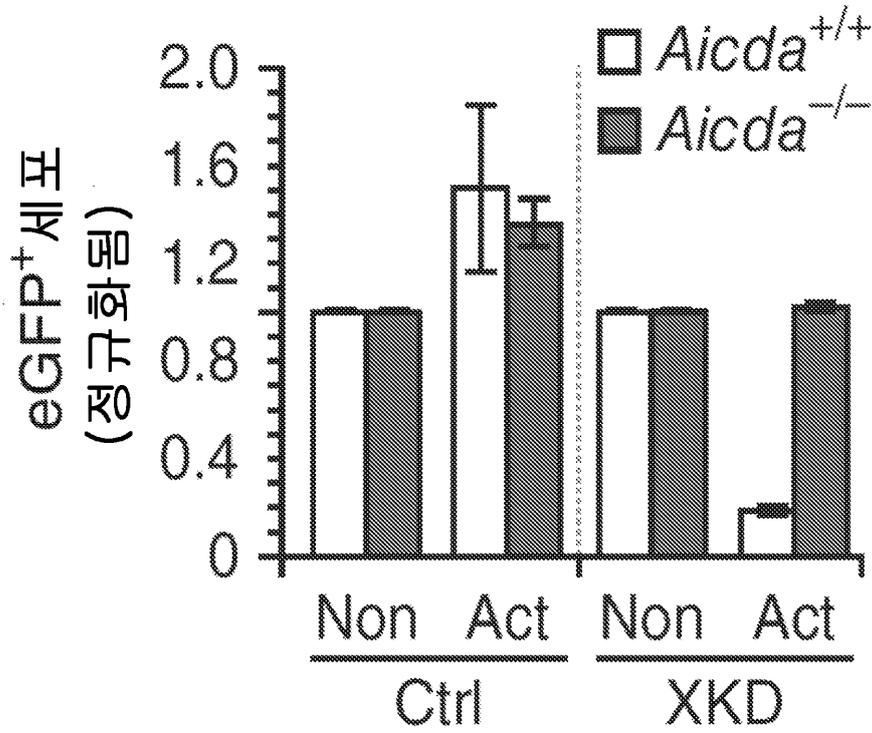
0164	Rad51C 이소형 1 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_478123
0165	Rad51C 이소형 2 mRNA 서열; NCBI 참조번호: NM_002876
0166	Rad51C 이소형 2 아미노산 서열; NCBI 참조번호: NP_002867

도면

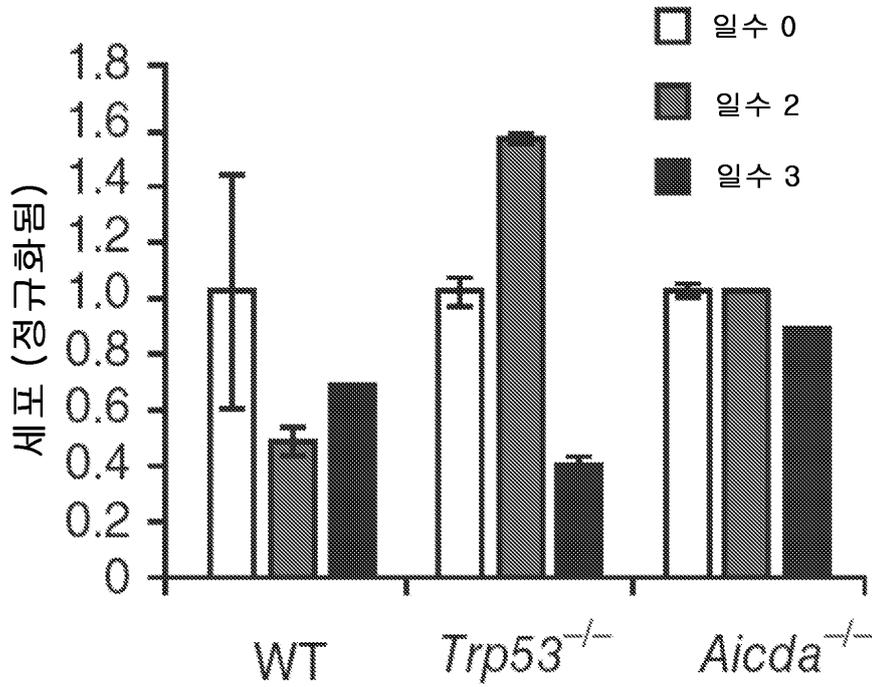
도면1



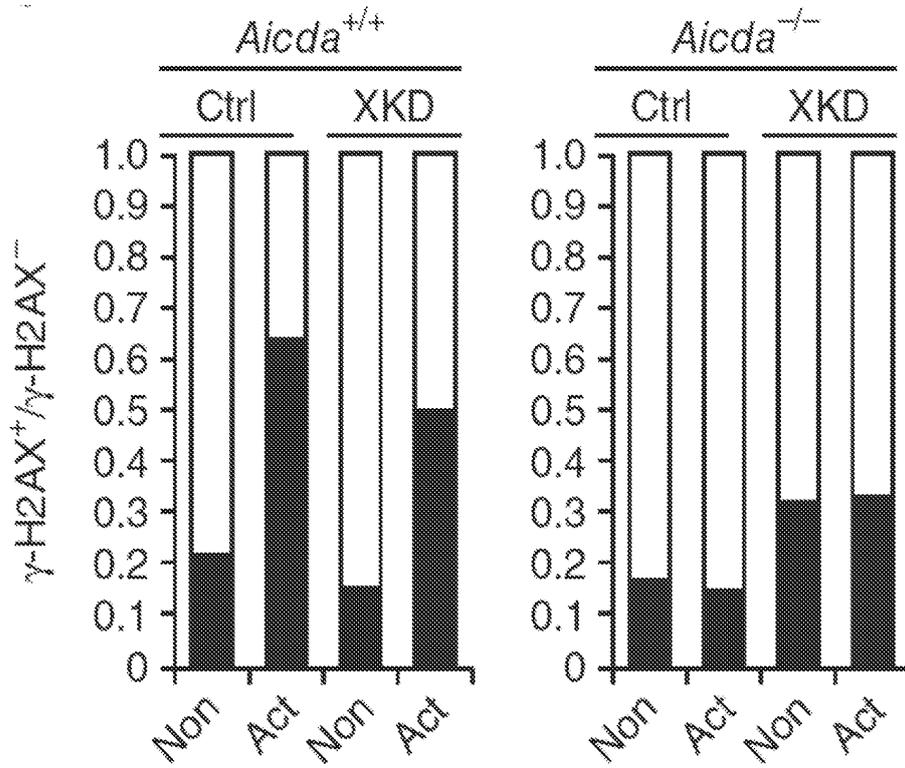
도면2



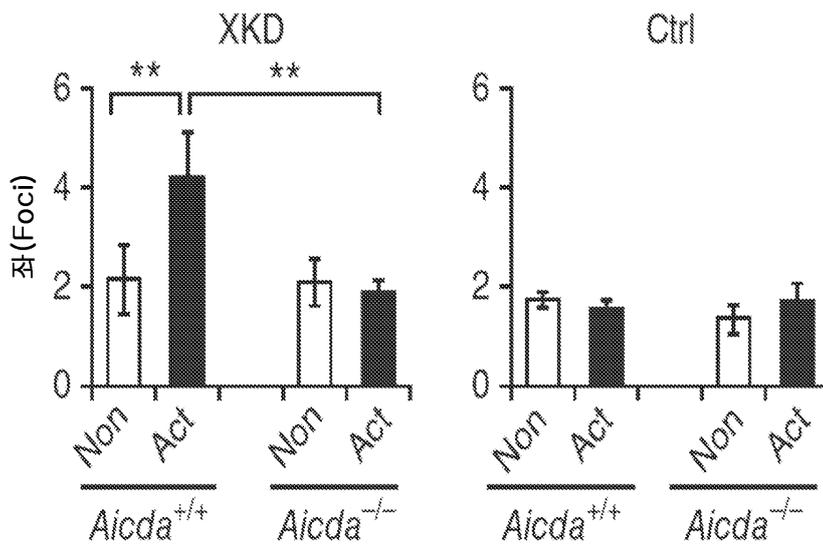
도면3



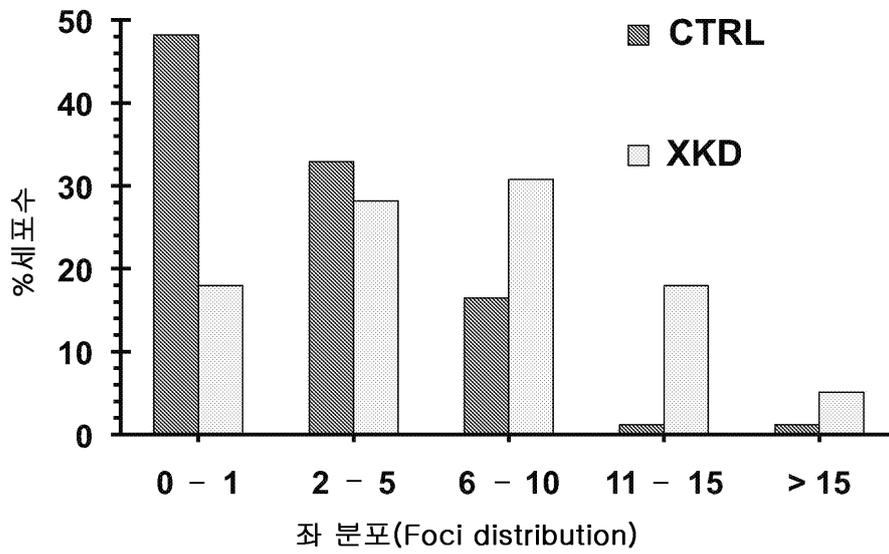
도면4



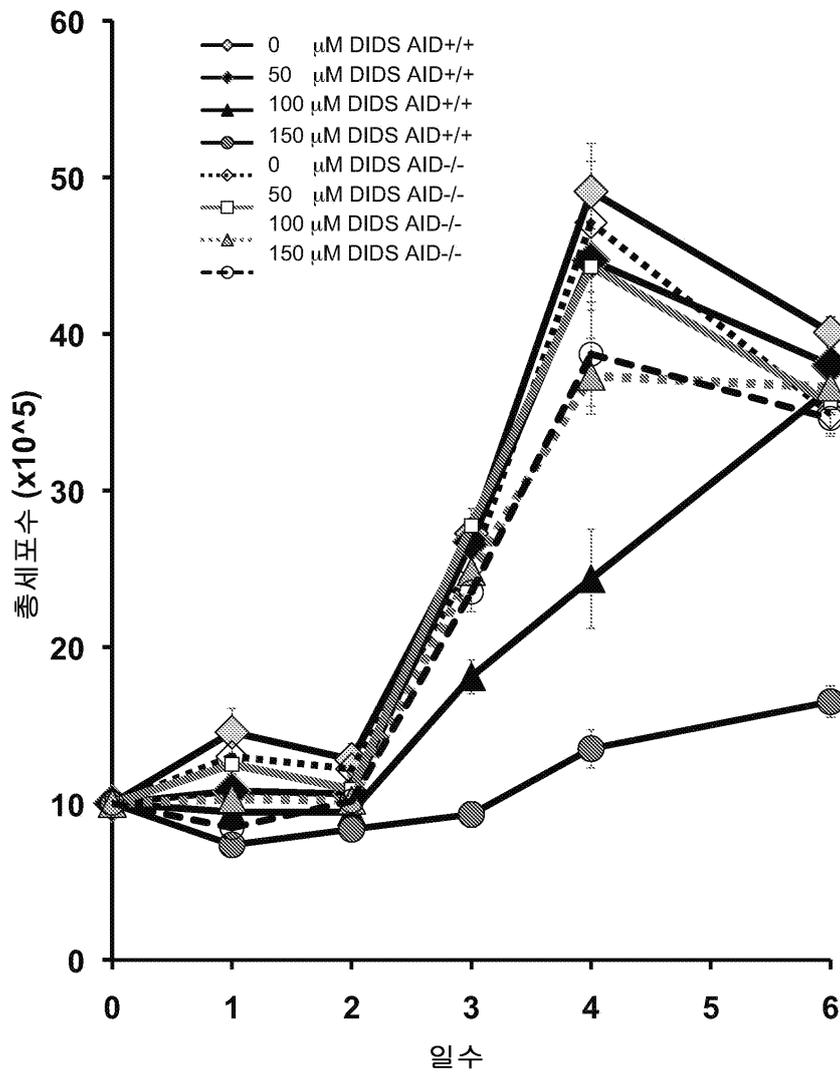
도면5



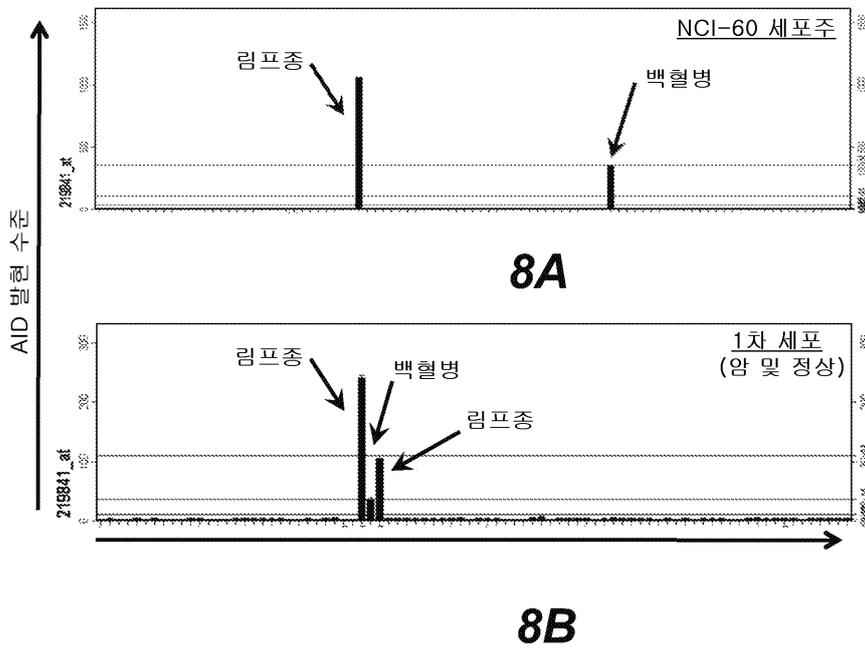
도면6



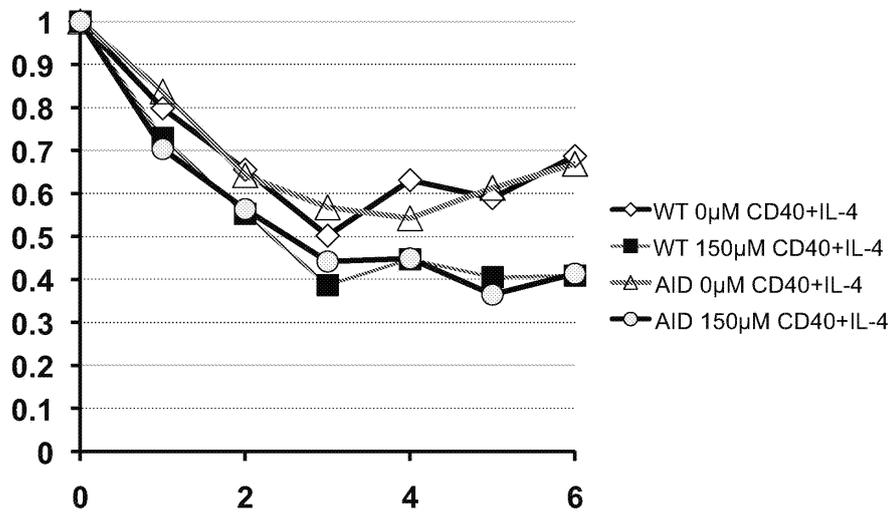
도면7



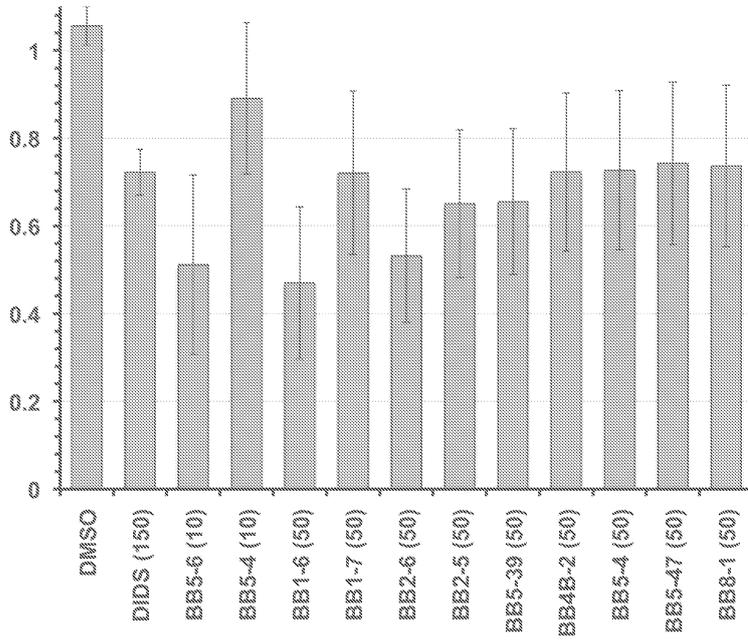
도면8



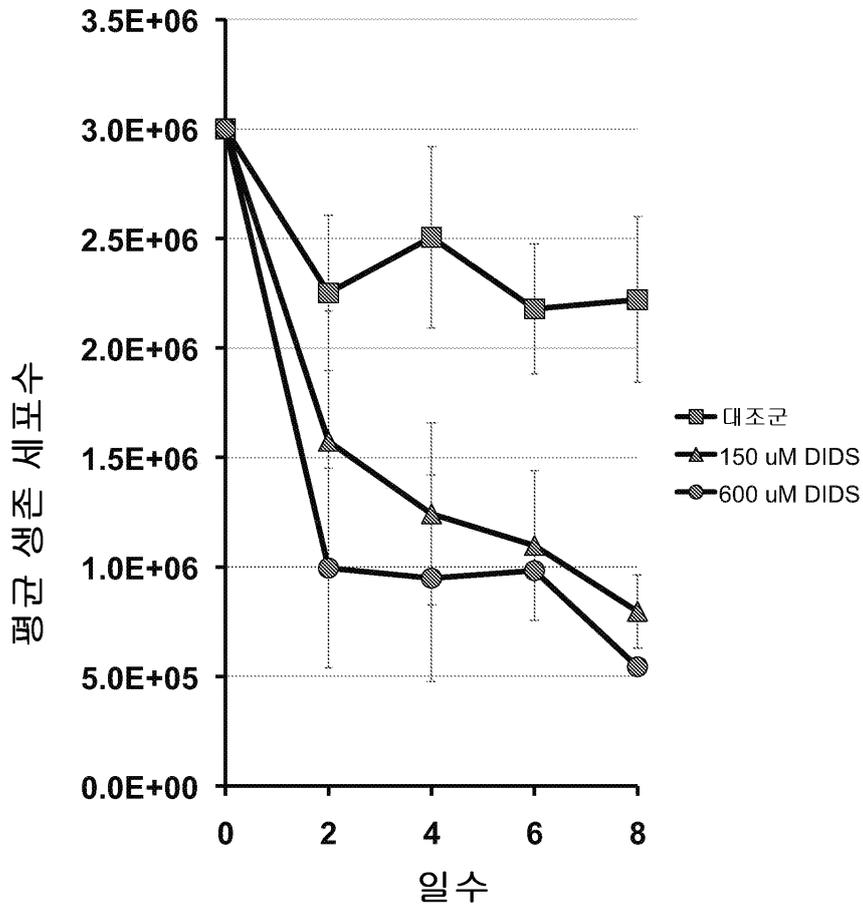
도면9



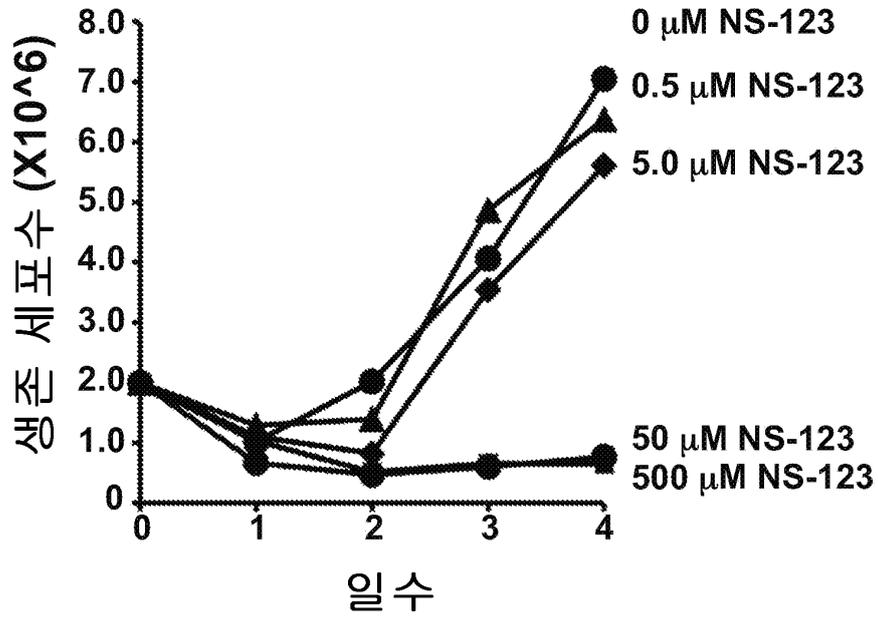
도면10



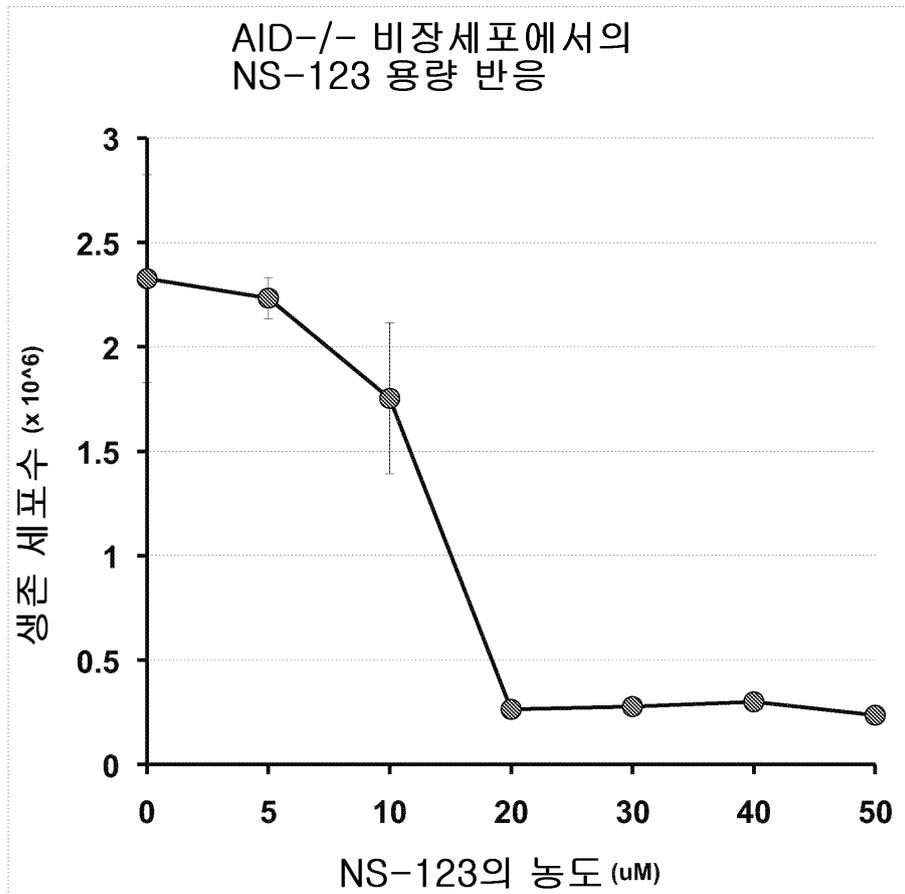
도면11



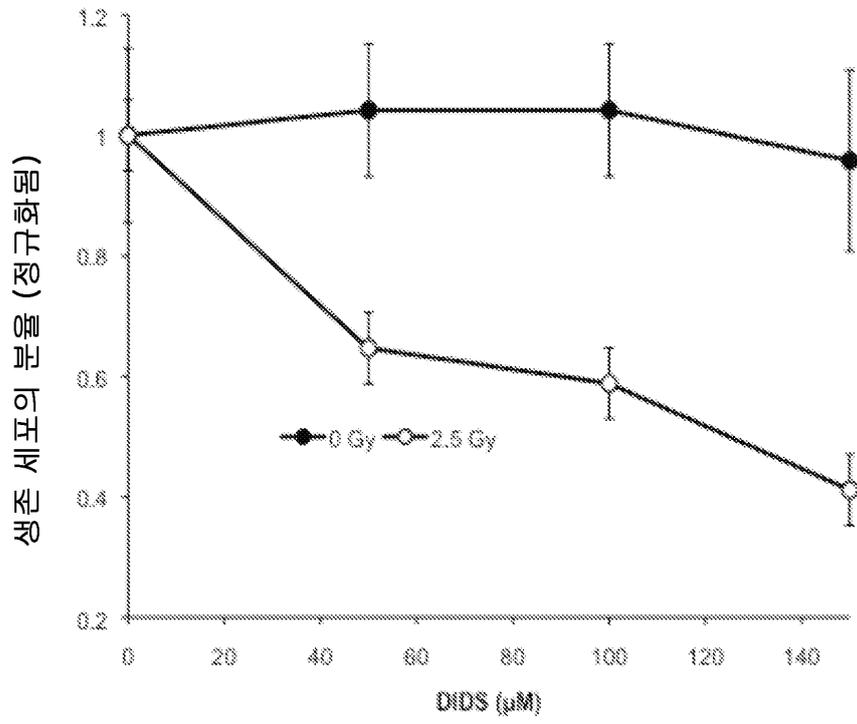
도면12



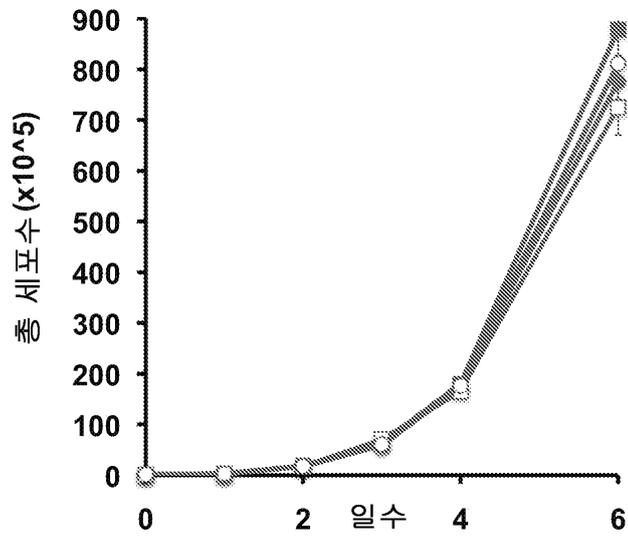
도면13



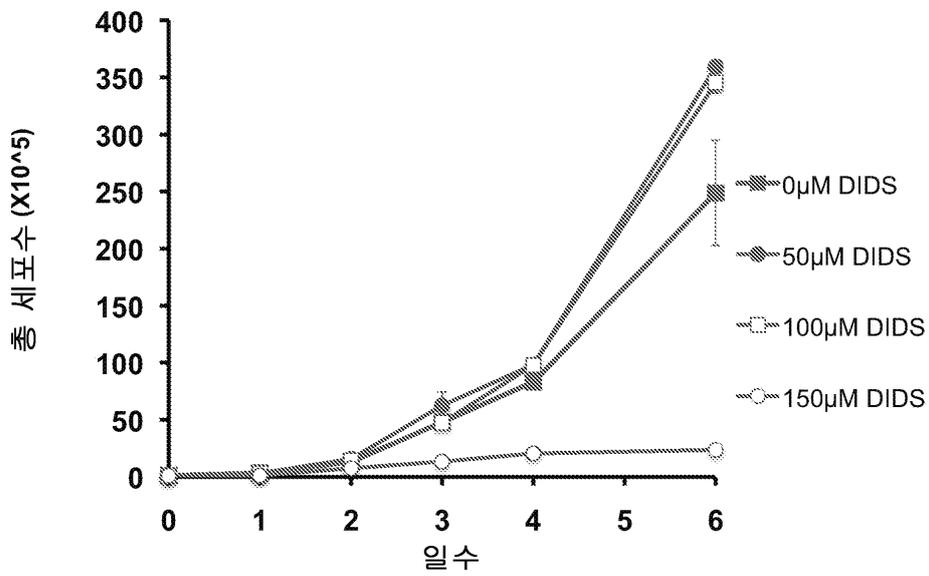
도면14



도면15

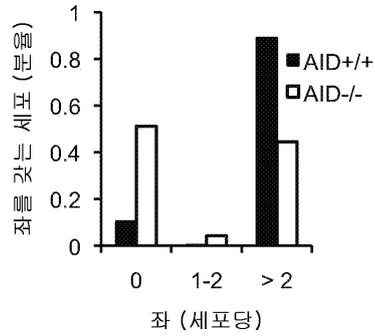


15A

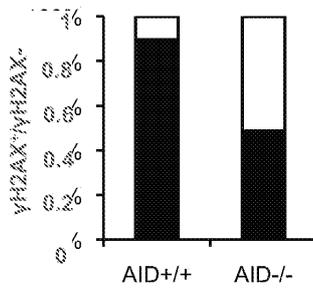


15B

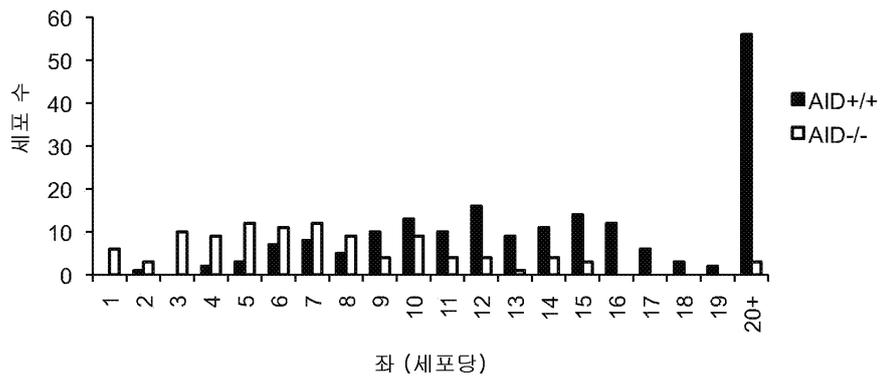
도면16



16A

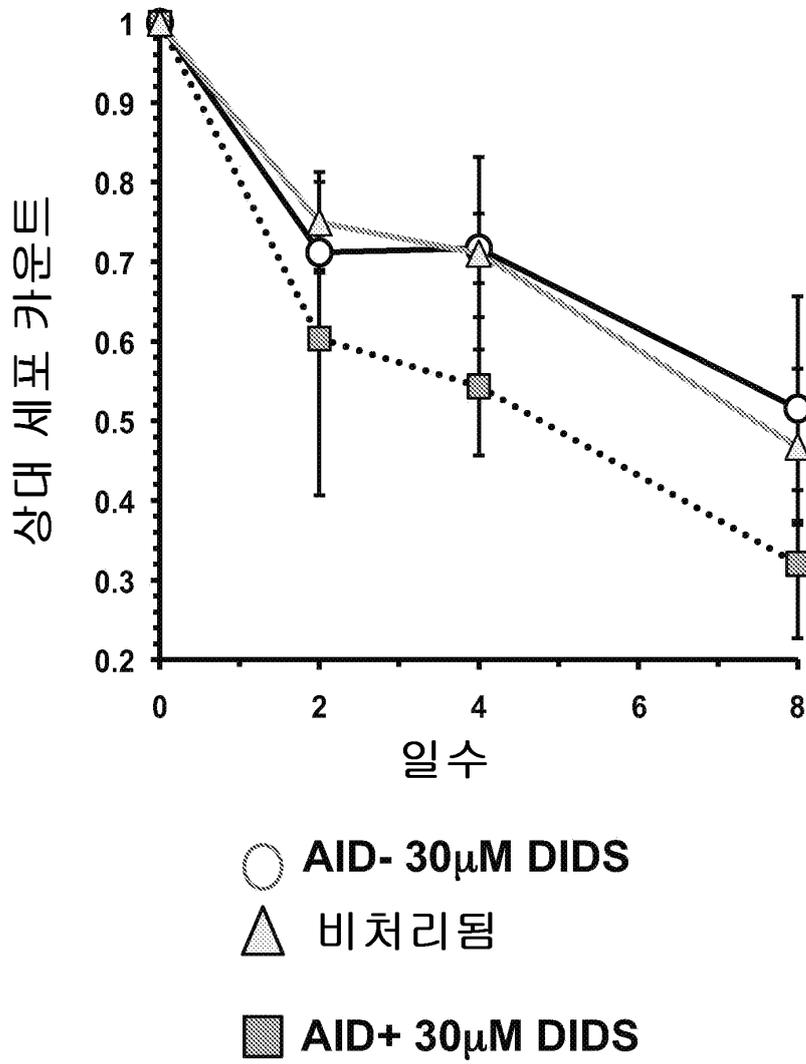


16B

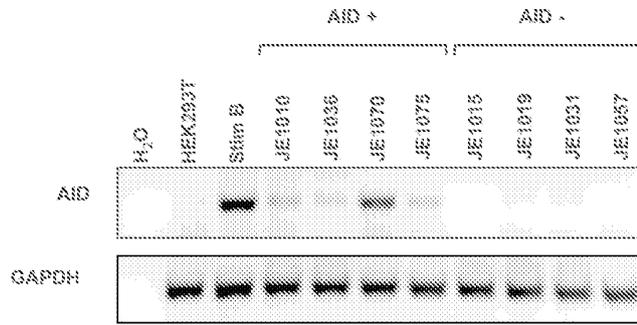


16C

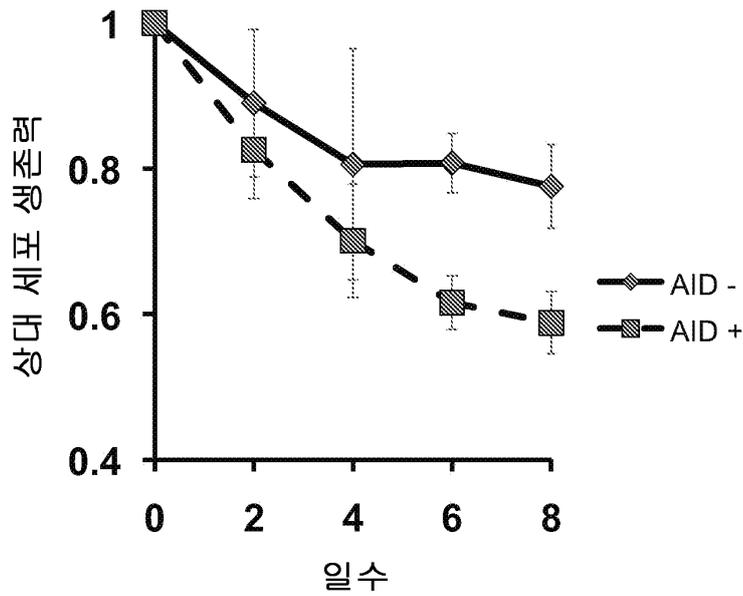
도면17



도면18

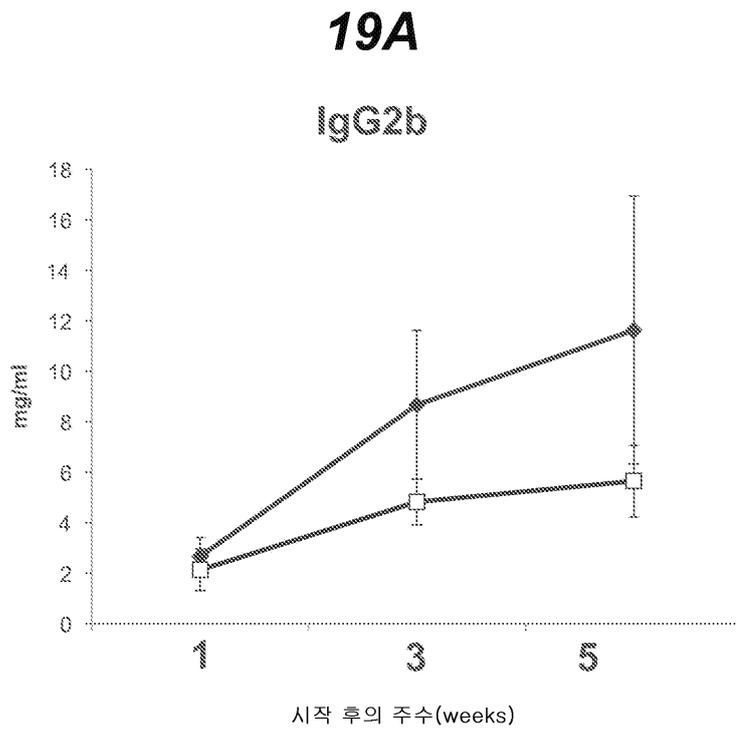
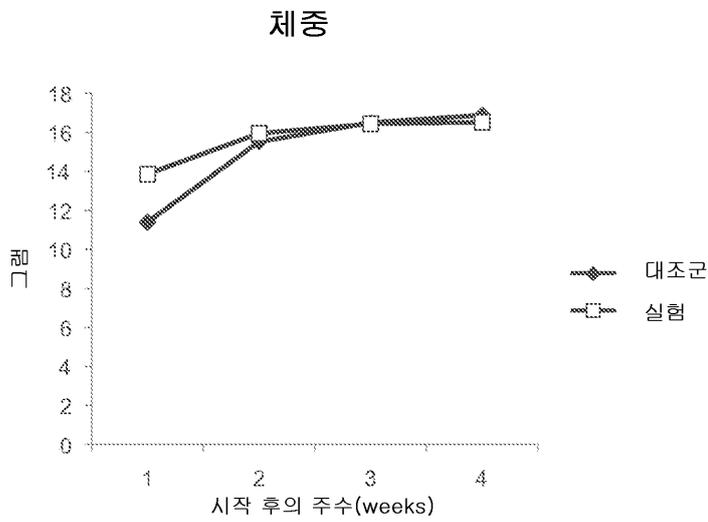


18A



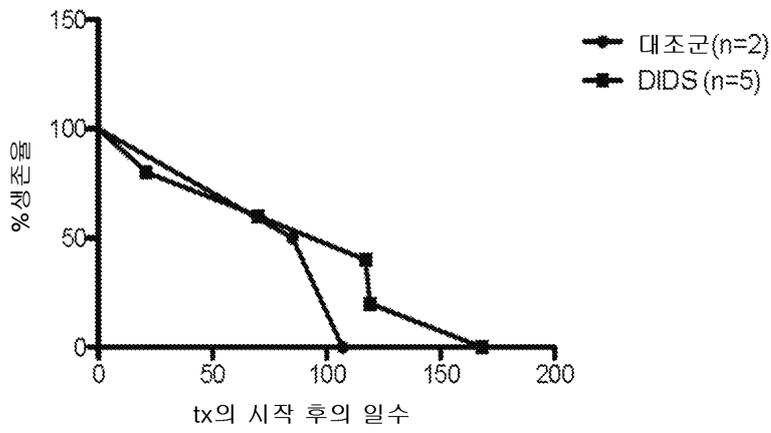
18B

도면19

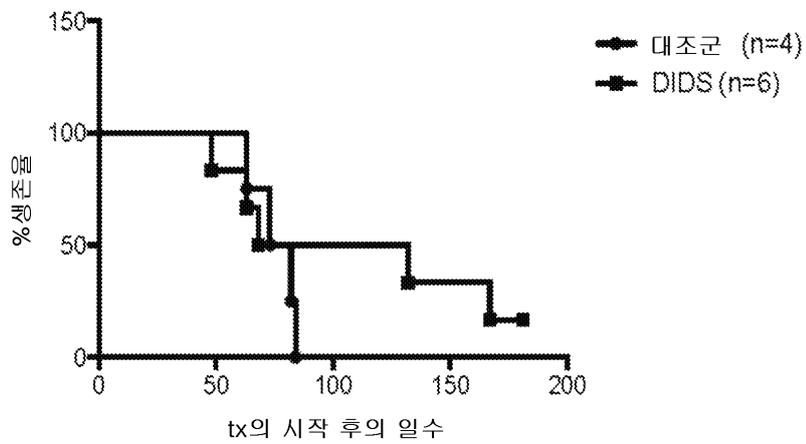


19B

도면20

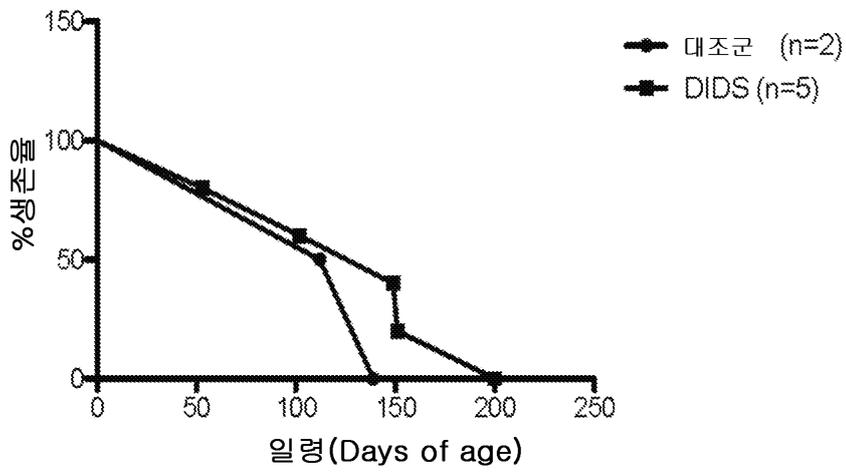


20A

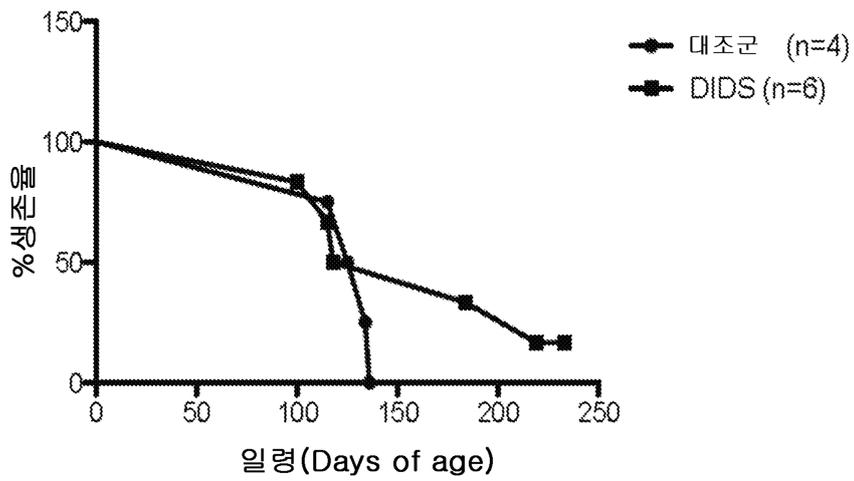


20B

도면21

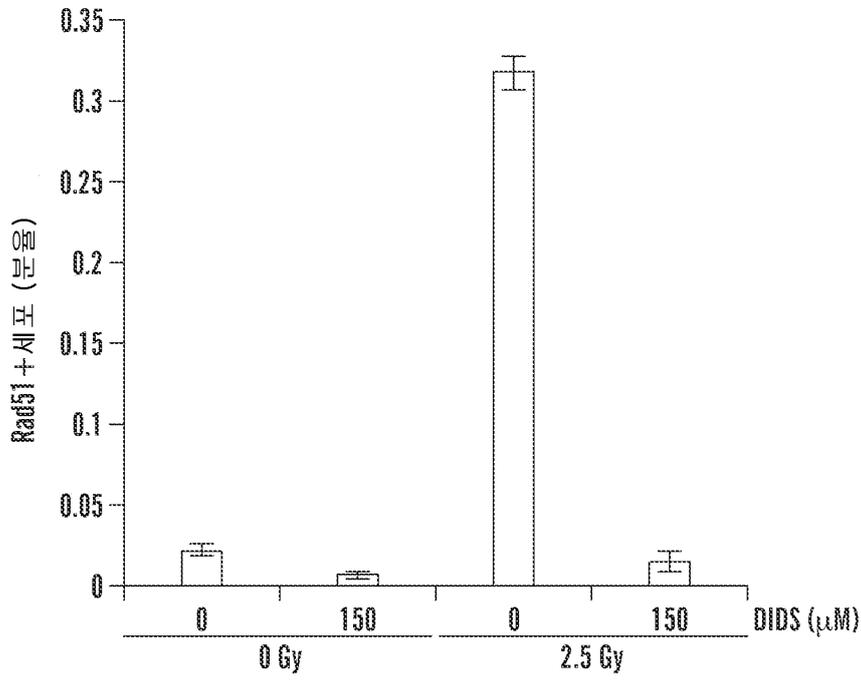


21A

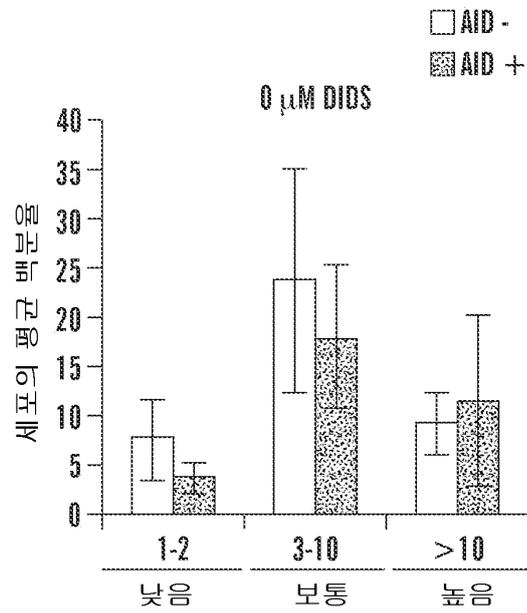


21B

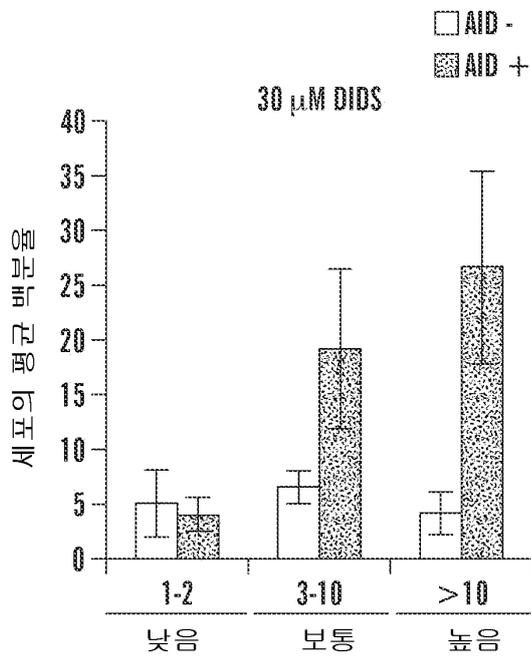
도면22



도면23

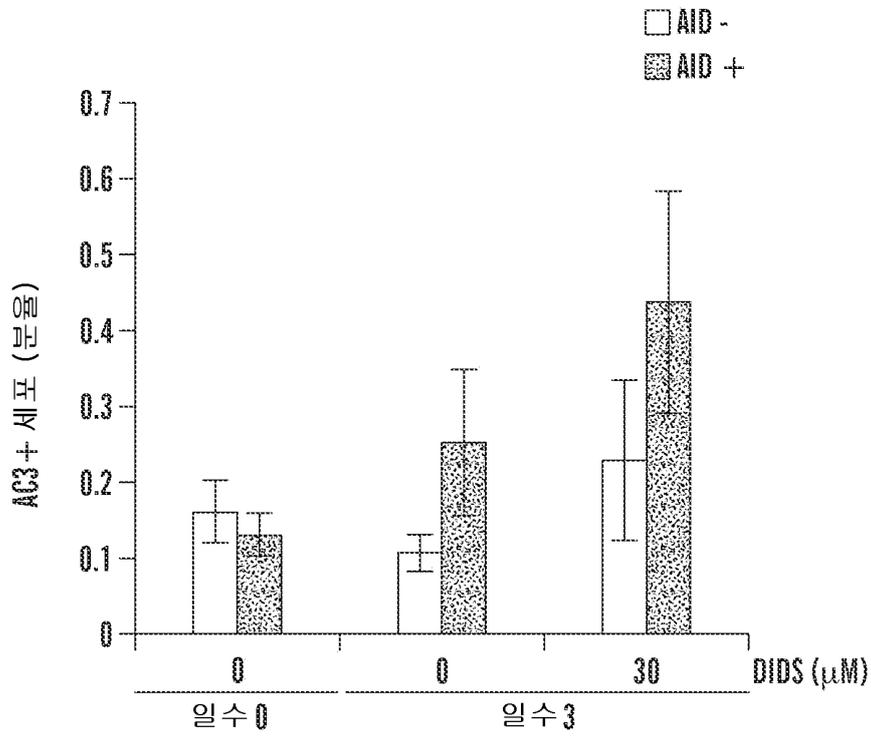


23A

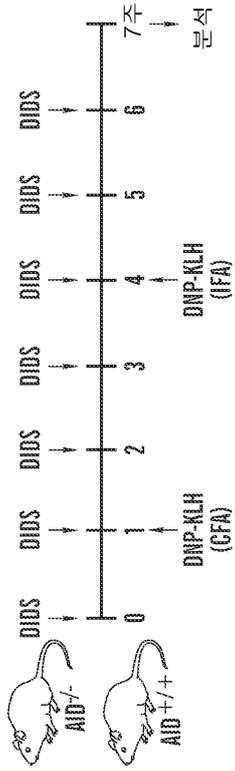


23B

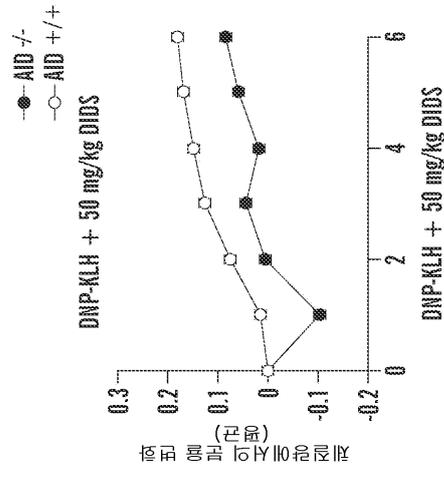
도면24



도면25



25A



25C

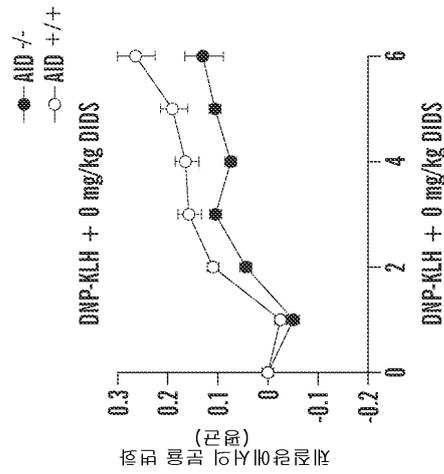
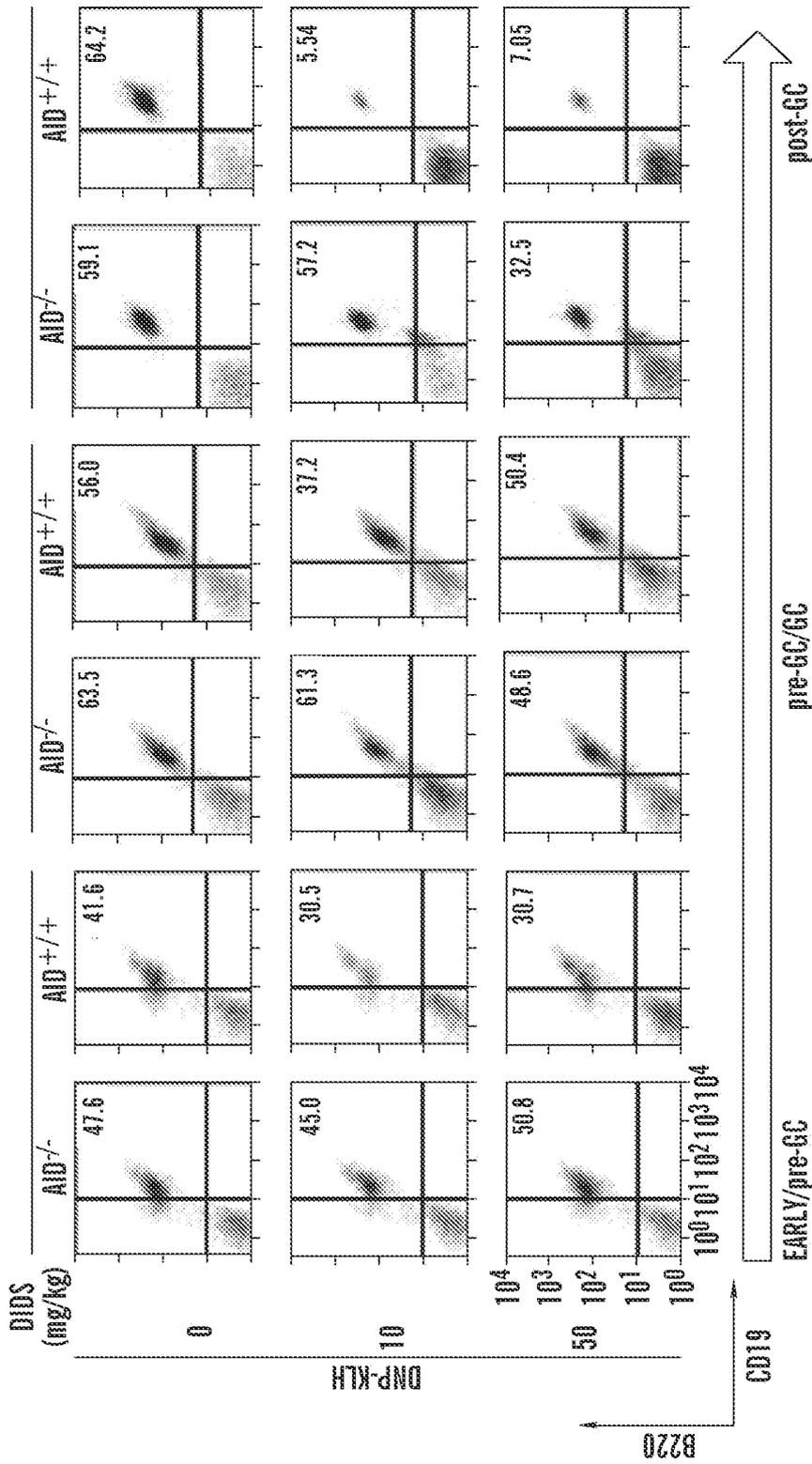
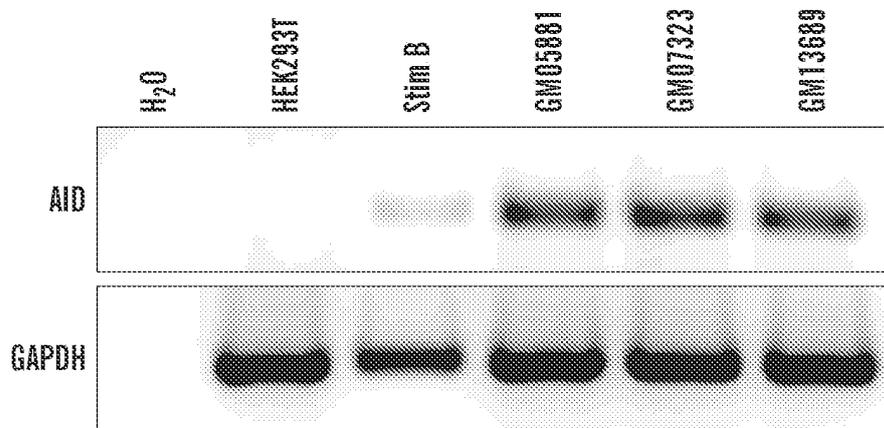


FIG. 25B

도면26



도면27



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> JACKSON LABORATORY

<120> METHODS FOR TREATING CANCERS EXPRESSING ACTIVATION-INDUCED

CYTIDINE DEAMINASE

<130> 060636-069471-PCT

<140><141><150> 61/501,522

<151> 2011-06-27

<160> 156

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3662

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

gcgagctggt ggttgaagct ggttaaagaa cagcctaggt attccagaag tgtttgagga      60
tcccttccat gaaggaagag aggaaagttt ttaagtaaac ctcccactcc catgtgtctt      120

cagctttctt ttgcaaagga gaaaatcctt gaagtttggg aaagaccgag ttagtctatc      180
tctctttgcc tatctcgagt tgggctgggg agaggaggag ataggttctt ttgtcttttt      240
ctgtttctc ccttccccac ttccttcctt ccagtcccca ctcaactaca tgcacacact      300
aaccttgtag cccgatgggat tgagtgactg gcacttggga ccacagagaa atgtcagagt      360
    
```

gtttggttac agactcaagg aaacctctca ttttagagtg ctcatTTggt tttgagcaaa 420
 attttggact gtgaagcaag gcattggtga agacaaaatg gcctcgccgg ctgacagctg 480
 tatccagttc acccgccatg ccagtgatgt tcttctcaac cttaatcgtc tccggagtcg 540

 agacatcttg actgatgttg tcattgTTgt gagccgtgag cagtttagag ccataaaac 600
 ggtcctcatg gcctgcagtg gcctgttcta tagcatcttt acagaccagt tgaatgcaa 660
 ccttagtggtg atcaatctag atcctgagat caacctgag ggattctgca tctcctgga 720
 cttcatgtac acatctcggc tcaatttgcg ggagggaac atcatggctg tgatggccac 780
 ggctatgtac ctgcagatgg agcatgTTgt ggacacttgc cggaagtTta ttaaggccag 840
 tgaagcagag atggtttctg ccatcaagcc tcctcgtgaa gagtTcctca acagccgat 900
 gctgatgccc caagacatca tggcctatcg gggtcgtgag gtggtggaga acaacctgcc 960

 actgaggagc gccctgggt gtgagagcag agcctttgcc cccagcctgt acagtggcct 1020
 gtccacaccg ccagcctctt attccatgta cagccacctc cctgtcagca gcctcctctt 1080
 ctccgatgag gagtTtcggg atgtccgat gcctgtggcc aaccttTcc ccaaggagcg 1140
 ggcactccca tgtgatagtg ccaggccagt ccctggtgag tacagccggc cgactTtTga 1200
 ggtgtccccc aatgtgtgcc acagcaatat ctattcacc aaggaaacaa tcccagaaga 1260
 ggcacgaagt gatatgact acagtgtggc tgagggcctc aaacctgctg cccctcagc 1320
 ccgaaatgcc ccctactTcc cttgtgacaa ggccagcaaa gaagaagaga gacctcctc 1380

 ggaagatgag attgccctgc atttcgagcc cccaatgca cccctgaacc ggaagggtct 1440
 ggttagtcca cagagccccc agaaatctga ctgccagccc aactcgcca cagagtctg 1500
 cagcagtaag aatgcctgca tctcagcgc tttggtctc cctccagcca agagcccccac 1560
 tgaccccaaa gcctgcaact ggaagaaata caagttcctc gtgctcaaca gcctcaacca 1620
 gaatgcaaaa ccagaggggc ctgagcaggc tgagctgggc cgcctTtccc cagagccta 1680
 cacggcccca cctgcctgcc agccaccat ggagcctgag aacctgacc tccagtcccc 1740
 aaccaagctg agtccagcg gggaggactc caccatcca caagccagcc ggctcaataa 1800

 catcgttaac aggtccatga cgggctctcc cgcagcagc agcgagagcc actcaccact 1860
 ctacatgcac cccccgaagt gcacgtctctg cggtctctcag tccccacagc atgcagagat 1920
 gtgcctccac accgctggcc ccacgttccc tgaggagatg ggagagacc agtctgagta 1980
 ctcagattct agctgtgaga acggggcctt cttctgcaat gagtgtgact gccgcttctc 2040
 tgaggaggcc tactcaaga ggcacacgct gcagaccac agtgacaaac cctacaagtg 2100
 tgaccgtgc caggcctcct tccgtacaa gggcaacctc gccagccaca agaccgtcca 2160

taccggtgag aaacctatc gttgcaacat ctgtggggcc cagttcaacc ggccagccaa 2220

cctgaaaacc cacactcgaa ttcactctgg agagaagccc tacaatgcg aaacctgcgg 2280

agccagatit gtacaggtgg cccacctcgg tgcccatgtg cttatccaca ctggtgagaa 2340

gcctatccc tgtgaaatct gtggcaccgg tttccggcac cttcagactc tgaagagcca 2400

cctgcgaatc cacacaggag agaaacctta ccattgtgag aagtgtaac tgcatttccg 2460

tcacaaaagc cagctgcgac ttcacttgcg ccagaagcat ggcccatca ccaacaccaa 2520

ggtgcaatac cgcgtgtcag ccaactgacct gcctccggag ctcccaaag cctgctgaag 2580

catggagtgt tgatgctttc gtctccagcc ccttctcaga atctaccaa aggatactgt 2640

aacactttac aatgttcatc ccatgatgta gtgcctcttt catccactag tgcaaatcat 2700

agctgggggt tgggggtggt gggggtcggg gcctggggga ctgggagccg cagcagctcc 2760

ccctcccca ctgccataaa acattaagaa aatcatattg cttcttctcc tatgtgtaag 2820

gtgaaccatg tcagcaaaaa gcaaatcat tttatatgtc aaagcagggg agtatgcaaa 2880

agtctgact tgactttagt ctgcaaaatg aggaatgtat atgtttgtg ggaacagatg 2940

tttctttgt atgtaaatgt gcattctttt aaaagacaag acttcagtat gttgtcaaag 3000

agaggctttt aatttttta accaaagtg aaggaatata tggcagagtt gtaaatat 3060

aaatataat atataaaaa taaatataa taaacctaaa aaagataat taaaaatata 3120

aaactgcgtt aaaggctcga ttttgtatct gcaggcagac acggatctga gaatctttat 3180

tgagaaagag cacttaagag aatattttaa gtattgcatc tgtataagta agaaaatatt 3240

ttgtctaaaa tgcctcagtg tatttgtatt tttttgcaag tgaaggttta caatttcaa 3300

agtgtgtatt aaaaaaaca aaaagaaca aaaaatctgc agaaggaaaa atgtgtaatt 3360

ttgttctagt tttcagttg tatatacccg tacaactgt cctcacggtg cctttttca 3420

cggaagtttt caatgatggg cgagcgtgca ccatcccttt ttgaagtga ggcagacaca 3480

gggacttgaa gttgttacta actaaactct ctttgggaat gtttgtctca tcccattctg 3540

cgtcatgctt gtgttataac tactccggag acagggtttg gctgtgtcta aactgatta 3600

ccgcgttgta aaatatact gtacaaaat aagaataaaa tgttgaaaag tcaaactgga 3660

aa 3662

<210> 2

<211> 2379

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc acccccgggc cccggccgtc cctggctccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggctttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120

ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgtc gtagtaattc 180
cagcagagagg cagaggggagc gagcgggcgg ccggctaggg tggaagagcc gggcagcagc 240
agctgcgctg cggcgtcctt ggggaaggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
gccccgcctt cccctgatac cccagccagc cggctccgca cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacggggg aggetattct gccatttgg ggacacttcc ccgccctgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga ttttttccg 540

gtagtggaaa accagcagcc tcccgcgagc atgccctca acgttagctt caccaacagg 600
aactatgacc tcgactacga ctccgtgcag ccgtatttct actcgcagca ggaggagaac 660
ttctaccagc agcagcagca gagcagctg cagccccgg cgcccagcga ggatatctgg 720
aagaaattcg agctgctgcc caccccgcc ctgtccccta gcccccgtc cgggctctgc 780
tcgccctcct acgttgccgt cacaccctt tcccttcggg gagacaacga cggcggtggc 840
gggagcttct ccacggccga ccagctggag atggtgaccg agctgctggg aggagacatg 900
gtgaaccaga gtticatctg cgaccggac gacgagact tcatcaaaaa catcatcatc 960

caggactgta tgtggagcgg cttctcggcc gccccaagc tcgtctcaga gaagctggcc 1020
tcctaccagg ctgcgcgcaa agacagcggc agcccgaacc ccgcccgcg ccacagcgtc 1080
tgctccacct ccagcttcta cctgcaggat ctgagcgcgg ccgcctcaga gtgcatcgac 1140
ccctcgggtg tcttccccta cctctcaac gacagcagct cgcccagtc ctgcgcctcg 1200
caagacteca gcgccttctc tccgtcctcg gattctctgc tctctcagc ggagtctctc 1260
ccgcagggca gccccgagcc cctggtgctc catgaggaga caccgcccac caccagcagc 1320
gactctgagg aggaacaaga agatgaggaa gaaatcgatg ttgtttctgt ggaaaagagg 1380

caggctcctg gcaaaagtc agagtctgga tcaccttctg ctggaggcca cagcaaact 1440
cctcacagcc cactggtcct caagaggtgc cacgtctcca cacatcagca caactacgca 1500
gcgcctcctt ccaactcgaa ggactatcct gctccaaga gggtaagtt ggacagtgtc 1560
agagtctga gacagatcag caacaaccga aatgcaaca gccccagtc ctccgacacc 1620
gaggagaatg tcaagaggcg aacacacaac gtcttgagc gccagaggag gaacgagcta 1680
aaacggagct tttttgcctt gcgtgaccag atcccggagt tggaaaaca tgaaggcc 1740

cccaaggtag ttatccttaa aaaagccaca gcatacatcc tgtccgtcca agcagaggag 1800

 caaaagctca tttctgaaga ggacttgttg cggaacgac gagaacagtt gaaacacaaa 1860
 cttgaacagc tacggaactc ttgtgcgtaa ggaaaagtaa ggaaaacgat tccttctaac 1920
 agaaatgtcc tgagcaatca cctatgaact tgtttcaaat gcatgatcaa atgcaacctc 1980
 acaaccttgg ctgagtcttg agactgaaag atttagccat aatgtaaact gcctcaaatt 2040
 ggactttggg cataaaagaa cttttttatg cttaccatct ttttttttc tttaacagat 2100
 ttgtatttaa gaattgtttt taaaaattt taagatttac acaatgtttc tctgtaaata 2160
 ttgccattaa atgtaataa ctttaataaa acgtttatag cagttacaca gaatttcaat 2220

 cctagtatat agtacctagt attatagta ctataaacc taatTTTTT tattaagta 2280
 cattttgctt tttaaagttg attttttct attgttttta gaaaaataa aataactggc 2340
 aaatatatca ttgagccaaa tcttaaaaa aaaaaaaaa 2379

 <210> 3
 <211> 3958
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

 ttttttttt ttttttgctt aaaaaaagc catgacggct ctcccacaat tcctcttccc 60
 tgcgcatct ttgtattatt tctaattat tttggatgc aaaaggcact gatgaagata 120
 ttttctctgg agtctcctc tttctaacc ggctctccc atgtgaacc agccgtcgtc 180

 cgcccgcgc cgcccgcgc gcccccgcg ccccccgcg agcccaccat gtctcgccgc 240
 aagcaaggca aacccagca cttaaagaaa cgggaattct cgcccagcc tcttgaagcc 300
 attcttacag atgatgaacc agaccacggc ccgttgggag ctccagaagg ggatcatgac 360
 ctcctcact gtgggcagtg ccagatgaac ttccattgg gggacattct tattttatc 420
 gagcacaac ggaacaatg caatggcagc ctctgcttag aaaaagctgt ggataagcca 480
 ccttcccctt caccaatcga gatgaaaaa gcataccaac cgtggaggt tggcatccag 540
 gtcacgccag aggatgacga ttgtttatca acgtcatcta gaggaatttg ccccaaacag 600

 gaacacatag cagataaact tctgcactgg aggggctct cctcccctcg ttctgacat 660
 ggagctctaa tccccagcc tgggatgagt gcagaatag ccccgaggg tatttgtaaa 720
 gatgagccca gcagctacac atgtacaact tgcaaacagc cattcaccag tgcattggtt 780
 ctcttgaac acgcacagaa cactcatgga ttaagaatct acttagaaag cgaacacgga 840
 agtcccctga ccccgcggt tggatccct tcaggactag gtgcagaatg tccttcccag 900

ccacctctcc atgggattca tattgcagac aataaccct ttaacctgct aagaatacca 960
ggatcagtat cgagagaggc ttccggcctg gcagaagggc gctttccacc cactcccccc 1020

ctgtttagtc caccaccgag acatcacttg gacccccacc gcatagagcg cctggggcg 1080
gaagagatgg ccctggccac ccatcacccg agtgcctttg acagggtgct gcggttgaat 1140
ccaatggcta tggagcctcc cgccatggat ttctctagga gacttagaga gctggcaggg 1200
aacacgtcta gccaccgct gtccccaggc cggccccagc ctatgcaaag gttactgcaa 1260
ccattccagc caggtagcaa gccgcccttc ctggcgacgc cccccctccc tcctctgcaa 1320
tccgccctc ctcctccca gcccccgtc aagtccaagt catgcgagtt ctgcggaag 1380
acgttcaaat ttcagagcaa cctggtggtg caccggcgca gccacacggg cgagaagccc 1440

tacaagtga acctgtgcga ccacgcgtgc acccaggcca gcaagctgaa gcgccacatg 1500
aagacgcaca tgcacaaatc gtccccatg acggtcaagt ccgacgacgg tctctccacc 1560
gccagctccc cggaaccggg caccagcgac ttggtgggca gcgccagcag cgcgctcaag 1620
tccgtggtgg ccaagttaa gagcgagaac gacccaacc tgatcccga gaacggggac 1680
gaggaggaag aggaggacga cgaggaagag gaagaagagg aggaagagga ggaggaggag 1740
ctgacggaga gcgagagggt ggactacggc ttggggctga gcctggaggc ggcgcgccac 1800
cacgagaaca gctcgggggg cgcggtcgtg ggctgggcg acgagagccg cgcctgccc 1860

gacgtcatgc agggcatggt gctcagctcc atgcagcact tcagcgaggc cttccaccag 1920
gtcctgggcg agaagcataa gcgcggccac ctggccgagg ccgagggcca cagggacact 1980
tgcgacgaag actcgggtgc cggcgagtcg gaccgcatag acgatggcac tgttaatggc 2040
cgcggctgct cccccggcga gtccggcctcg gggggcctgt ccaaaaagct gctgctgggc 2100
agccccagct cgctgagccc cttctctaag cgcatcaagc tcgagaagga gttcgacctg 2160
ccccggcgg cgatgcccaa cacggagaac gtgtactcgc agtggctcgc cggctacgcg 2220
gcctccaggc agtcaaaga tcccttctt agcttcggag actccagaca atcgctttt 2280

gcctcctcgt cggagcactc ctccggagaac gggagtttgc gcttctccac accccccggg 2340
gagctggacg gagggatctc gggcgcgacg ggcacgggaa gtgagggag cacccccat 2400
attagtgtc cgggccccgg caggccccag tcaaaagagg gcagacgcag cgacactgt 2460
tcttcacaca cccccattcg gcgtagtacc cagagagctc aagatgtgtg gcagttttcg 2520
gatggaagct cgagagccct taagtctga gaaaattga agccccagg ggtgggtgg 2580
acgctgccc cccagtcgac gtcagcgtgg tctgtcatcc tgctagttg tgatgtttc 2640

tgacagtagc ctccaagaag ccgttgtgcg aagacagagt cctgcagagt ccttccagcc	2700
taggcctgca ggcgcatttt atttatattt tttataaaaa agtaaaaaaca aaaaaacaga	2760
cccacattgg aacagtgaat cagtcccata gagagggccc gtggaccatc gctgtcatga	2820
gtgatgcctt ggcccttctg aaaccagcca acctaattac ctgtattgtg gaaatgcgca	2880
tgagtcccca accccttgtt tctatacatt ctatgttctc ttttaaaaag tgtgcttaac	2940
attgacacaa taaatgttgg agcttttagt ggtgtttgct tgttctttaa ttttaaatgc	3000
ttataagaca atgaggctgc ttatgatttt gtacttctgt acctgtttcc tacagacacc	3060
catcgggtgg gtaggaggaa cagatttgag aaatgggcag gagatgtagg aggggaacta	3120
ggttaccgct tatcagatgg cataaatttt caaggagaat caaaatgcaa aacttgggaa	3180
taaatcatag caatatcata attaatgtag tagtaaatatt gctgtttatt aatgctgaag	3240
tgtggttttc ctaactgtct gacttataat ttgcatacca ttaaataatg cataatatgg	3300
cacgccgaat cctgtttttc aaatatatgc ttttgggtggc taccatgcag gatttgaatt	3360
tgtcttttaa tttagcttag gaaagaacat cactgggcga gcggtaaatc ctaaagaagg	3420
tgataaatgt cagtagtttc ttattaaata ttctaatttt aggttcccaa accttcagga	3480
aatatatctt aatgcagaca aacaacata aaacttcttt agtacttaca tcaggaaatt	3540
tggggcagat tttagagggg ggaaattata ggaggaaaga agttcacatc agaacagaca	3600
atcacagcaa tgctctattc cttagaaatt agtgccacaa ataagttaca tctacaaaca	3660
ggtggtaaaa attctttctg gcccgattaa tttgcacaga acttttctca gtttggatt	3720
ttttactgct tggagatcca gaagagaatt agaaacaaca tagcaaatta aaatagttt	3780
gtcaataata gagctcagac acctgtgtgc tgtagattca catacaggcc gtgaacctaa	3840
gtggggaaaa tctacctat ccacctctg gctagattac ctagcttagt gaaaagatag	3900
ccaaataatt ggcatgtgaa ttatttctg cttattcata ataaataatg actgtcta	3958
<210> 4	
<211> 6701	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 4	
aaagccctca gccttttgtt ccttctctgc gccggagtgg ctgcagctca cccctcagct	60
ccccttgggg cccagctggg agccgagata gaagctcctg tcgccgctgg gcttctcgcc	120
tcccgcagag ggccacacag agaccgggat ggccacctcc atgggcctgc tgctgctgct	180
gctgctgctc ctgaccagc cggggcggg gacgggagct gacacggagg cgggtgtctg	240

cgtggggacc gcctgctaca cggcccaactc gggcaagctg agcgtgccc aggccagaa 300
 ccaactgcaac cagaacgggg gcaacctggc cactgtgaag agcaaggagg aggccagca 360

 cgtccagcga gtactggccc agctcctgag gcgggaggca gccctgacgg cgaggatgag 420
 caagtcttgg attgggctcc agcgagagaa gggcaagtgc ctggacccta gtctgccgt 480
 gaagggttc agctgggtgg gcggggggga ggacacgcct tactctaact ggcacaagga 540
 gctccggaac tcgtgcatct ccaagcgtg tgtgtctctg ctgctggacc tgtcccagcc 600
 gctccttccc agccgcctcc ccaagtgtc tgagggcccc tgtgggagcc caggctcccc 660
 cggaagtaac attgagggtc tcgtgtgcaa gttcagcttc aaaggcatgt gccggcctct 720
 ggccctgggg ggcccaggtc aggtgaccta caccacccc ttccagacca ccagttcctc 780

 cttggaggct gtgccctttg cctctgccc caatgtagcc tgtggggaag gtgacaagga 840
 cgagactcag agtcattatt tcctgtgcaa ggagaaggcc cccgatgtgt tcgactgggg 900
 cagctcgggc cccctctgtg tcagcccaa gtatggctgc aactcaaca atgggggctg 960
 ccaccaggac tgccttgaag ggggggatgg ctcttctc tgcggctgcc gaccaggatt 1020
 ccggctgtg gatgacctgg tgacctgtc ctctgaaac ccttgacgt ccagcccatg 1080
 tcgtgggggg gccacgtgct tcctgggacc ccatgggaaa aactacacgt gccgctgcc 1140
 ccaagggtac cagctggact cgagtcagct ggactgtgtg gacgtggatg aatgccagga 1200

 ctccccctgt gcccaggagt gtgtcaacac ccctgggggc ttccgctgcg aatgctgggt 1260
 tggctatgag ccggcggtc ctggagagg ggcctgtcag gatgtggatg agtgtgctct 1320
 gggctgctcg ccttgcccc agggctgcac caacacagat ggctcatttc actgctcctg 1380
 tgaggagggc tacgtcctgg ccggggagga cgggactcag tgccaggacg tggatgagtg 1440
 tgtgggccc gggggcccc tctgacag cttgtgcttc aacacacaag ggtccttcca 1500
 ctgtggctgc ctgccaggct ggggtgctgg cccaatggg gtctcttgca ccatggggcc 1560
 tgtgtctctg ggaccacat ctgggcccc cgatgaggag gacaaaggag agaaagaagg 1620

 gagcaccgtg ccccgctgct caacagccag tcccacaagg ggccccgagg gcacccccaa 1680
 ggctacacc accacaagta gaccttctg gtcactgac gccccatca catctgccc 1740
 actcaagatg ctggccccca gtgggtcccc aggcgtctgg agggagccca gcatccatca 1800
 cgccacagct gcctctggcc cccaggagcc tgcaggtggg gactcctccg tgccacaca 1860
 aaacaacgat ggcactgac ggcaaaagct gctttattc tacatcctag gcaaccgtgt 1920
 ggccatccta ctctgctgg ccctggctct ggggctactg gtctatcga agcggagagc 1980

gaagaggag gagaagaagg agaagaagcc ccagaatgcg gcagacagtt actcctgggt 2040

 tccagagcga gctgagagca gggccatgga gaaccagtac agtccgacac ctgggacaga 2100
 ctgctgaaag tgaggtggcc ctagagacac tagagtcacc agccaccatc ctcagagctt 2160
 tgaactcccc attccaaagg ggcacccaca tttttttgaa agactggact ggaatcttag 2220
 caaacaattg taagtctcct ccttaaaggc cccttggaac atgcaggtat tttctacggg 2280
 tgtttgatgt tccgaagtg gaagctgtgt gttggcgtgc cacggtgggg atttcgtgac 2340
 tctataatga ttgttactcc ccctcccttt tcaaattcca atgtgaccaa tcccgatca 2400
 ggggtgtgagg aggccggggc taaggggctc ccctgaatat cttctctgct cacttccacc 2460

 atctaagagg aaaaggtgag ttgctcatgc tgattagat tgaatgatt tgtttctctt 2520
 cctagatga aaactaaatc aattaattat tcaattaggt aagaagatct ggttttttgg 2580
 tcaaagggaa catgttcgga ctggaaacat ttctttacat ttgcattcct ccatttcgcc 2640
 agcacaagtc ttgctaaatg tgatactgtt gacatcctcc agaatggcca gaagtgcaat 2700
 taacctctta ggtggcaagg aggcaggaag tgcctcttta gttcttacct ttctaatagc 2760
 cttgggttta tttgcaaagg aagcttgaat aatatgagaa aagtgtcttg aagtgcatta 2820
 caggtgtttg tgaagtcaca taatctacgg ggctagggcg agagaggcca gggatttgtt 2880

 cacagatact tgaattaatt catccaaatg tactgaggtt accacacact tgactacgga 2940
 tgtgatcaac actaacaagg aaacaaatc aaggacaacc tgtctttgag ccagggcagg 3000
 cctcagacac cctgcctgtg gccccgcctc cacttcatcc tgcccggat gccagtgtc 3060
 cgagctcaga cagaggaagc cctgcagaaa gttccatcag gctgtttcct aaaggatgtg 3120
 tgaacgggag atgatgcact gtgttttgaa agttgtcatt ttaaagcatt ttagcacagt 3180
 tcatagtcca cagttgatgc agcatcctga gattttaaat cctgaagtgt gggggcgca 3240
 cacaccaagt agggagctag tcaggcagtt tgcttaagga acttttgttc tctgtctctt 3300

 ttccttaaaa ttgggggtaa ggaggggaagg aagagggaaa gagatgacta actaaaatca 3360
 tttttacagc aaaaactgct caaagccatt taaattatat cctcatttta aaagttacat 3420
 ttgcaaatat tctccctat gataatgtag tcgatagtgt gcactcttcc tctctctctc 3480
 tctctctcac acacacacac acacacacac acacacacac agagacacgg caccattctg 3540
 cctggggcac tggaacacat tcctgggggt caccgatggt cagagtcact agaagttacc 3600
 tgagtatctc tgggaggcct catgtctcct gtgggctttt taccaccact gtgcaggaga 3660
 acagacagag gaaatgtgtc tccctcaag gccccaaagc ctcagagaaa ggggttttct 3720

ggttttgct tagcaatgca tCGgtctctg aggtgacact ctggagtgg tgaaggcca 3780
 caaggtgcag ggttaatact cttgccagtt ttgaaatata gatgctatgg ttcagattgt 3840
 ttttaataga aaactaaagg ggcaggggaa gtgaaaggaa agatggaggt tttgtcggc 3900
 tcgatggggc atttggaaact tctttttaa gtcatctcat ggtctccagt tttcagttgg 3960
 aactctggtg tttaacactt aaggagaca aaggctgtgt ccatttggca aaacttcctt 4020
 ggccacgaga ctctaggtga tgtgtgaagc tgggcagtct gtggtgtgga gagcagccat 4080
 ctgtctggcc attcagagga ttctaagac atggctggat gcgctgctga ccaacatcag 4140

 cacttaaata aatcaaatg caacatttct ccctctgggc cttgaaaatc cttgccctta 4200
 tcatttgggg tgaaggagac atttctgtcc ttggcttccc acagcccaa cgcagtctgt 4260
 gtatgattcc tgggatccaa cgagccctcc tattttcaca gtgttctgat tgctctcaca 4320
 gcccaggccc atcgtctgtt ctctgaatgc agccctgttc tcaacaacag ggaggtcatg 4380
 gaaccctct gtggaacca caaggggaga aatgggtgat aaagaatcca gttcctcaa 4440
 acctccctg gcaggctggg tccctctct gctgggtgg gctttctctt gcacaccact 4500
 cccaccagg ggggagagcc agcaaccaa ccagacagct caggttgtgc atctgatgga 4560

 aaccactggg ctcaaacag tgcctttatc tctgtttat ttttctgtt actttgaagc 4620
 atgaaattc ttgtttgggg gatcttgggg ctacagtagt gggtaaacaa atgcccaccg 4680
 gccaagaggc cattaacaaa tCGtcttgt cctgaggggc cccagcttgc tCGggcgtgg 4740
 cacagtgggg aatccaagg tCACagtat gggagaggtg cacctgcca cctgctaact 4800
 tctcctaga cacagtgtt ctgcccaggt gacctgttca gcagcagaac aagccagggc 4860
 catggggacg ggggaagt tcaactggag atggacacca agacaatgaa gatttgttgt 4920
 ccaaataggt caataattct gggagactct tggaaaaaac tgaatatatt caggaccaac 4980

 tctctcctc ccccatccc acatctcaa gcagacaatg taaagagaga acatctcaca 5040
 caccagctc gccatgccta ctattctctg aatttcagg gccatcactg ctctttcttt 5100
 cttctttgtc atttgagaaa ggatgcagga ggacaattcc cacagataat ctgaggaatg 5160
 cagaaaaacc agggcaggac agttatcgac aatgcattag aacttgggtga gcatcctctg 5220
 tagagggact ccaccctgc tcaacagctt ggcttccagg caagaccaac cacatctggt 5280
 ctctgccttc ggtggccac acacctaaag gtcacgtca ttgccatagc atcatgatgc 5340
 aacacatcta cgtgtagcac tacgacgtta tgtttgggta atgtgggat gaactgcatg 5400

 aggctctgat taaggatgtg gggaaagtggg ctgCGgtcac tgtCGcctt gcaaggccac 5460
 ctggaggcct gtctgttagc cagtgggtgga ggagcaaggc ttcaggaagg gccagccaca 5520
 tgccatctc cctcgcatca ggcaaaaaag tggaaataaa aagtcaaacc tttatatgca 5580

tgtgttatgt ccattttgca ggatgaactg agttttaaag aatTTTTTTT tctcttcaag 5640

ttgctttgtc ttttccatcc tcatcacaag cccttgtttg agtgtcttat ccctgagcaa 5700

tctttcgatg gatggagatg atcattaggt acttttgttt caacctttat tctgttaat 5760

atttctgtga aaactaggag aacagagatg agatttgaca aaaaaaatt gaattaaaa 5820

taacacagtc tttttaaac taacatagga aagcctttcc tattatttct cttcttagct 5880

tctccattgt ctaaatcagg aaaacaggaa aacacagctt tctagcagct gcaaaatggt 5940

ttaatgcccc ctacatattt ccatcacctt gaacaatagc tttagcttgg gaatctgaga 6000

tatgatccca gaaaacatct gtctctactt cggetgcaaa acccatggtt taaatctata 6060

tggtttgtgc attttctcaa ctaaaaatag agatgataat ccgaattctc catatattca 6120

ctaatcaaag acactatttt catactagat tcctgagaca aatactcact gaagggttg 6180

tttaaaaata aattgtgttt tggctgttct ttgtagataa tgcccttcta ttttaggtag 6240

aagctctgga atccctttat tgtgtctgtg ctcttatctg caaggtggca agcagttctt 6300

ttcagcagat tttgccact attcctctga gctgaagttc tttgcataga tttggcttaa 6360

gcttgaatta gatccctgca aaggcttct ctgtgatgtc agatgtaatt gtaaatgtca 6420

gtaatcactt catgaatgct aatgagaat gtaagtattt ttaaatgtgt gtatttcaa 6480

tttgtttgac taattctgga attacaagat ttctatgcag gatttacctt catcctgtgc 6540

atgtttccca aactgtgagg agggaaggct cagagatcga gcttctctc tgagttctaa 6600

caaaatggtg ctttgagggt cagcctttag gaaggtgcag ctttgttgc ctttagctt 6660

tctgttatgt gcctatccta ataaactctt aaacacattg a 6701

<210> 5

<211> 2751

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ccctttactc ctggtctcgg ggcgagccgg gcgtctgctg cagcggccgc ggtggctgag 60

gaggccccgag aggagtcggt ggcagcggcg gcggcgggac cggcagcagc agcagcagca 120

gcagcagcag caaccactag cctctgccc cgcggcgctg ccgcacgagc cccacgagcc 180

gctcaccccg ccgttctcag cgctgcccga ccccgctggc gcgcctccc gccgccagtc 240

ccggcagcgc cctcagttgt cctccgactc gccctcggcc ttccgcgcca gccgcagcca 300

cagccgcaac gccaccgca gccacagcca cagccacagc cccaggcata gccttcggca 360

cagccccggc tccggctcct gcggcagctc ctctgggcac cgtccctgcg ccgacatcct 420

ggaggttggg atgctcttgt ccaaaatcaa ctcgcttgcc cacctgcgcg ccgcgccttg 480
 caacgacctg cacgccacca agctggcgcc cggcaaggag aaggagcccc tggagtcgca 540
 gtaccaggtg ggccccctac tgggcagcgg cgcttcggc tcggtctact caggcatccg 600
 cgtctccgac aacttgccgg tggccatcaa acacgtggag aaggaccgga tttccgactg 660
 gggagagctg cctaattgca ctcgagtgcc catggaagtg gtcctgctga agaaggtgag 720

 ctcggtttc tccggcgtca ttaggctcct ggactggttc gagaggcccg acagtttcgt 780
 cctgatcctg gagaggcccc agccggtgca agatctcttc gacttcatca cggaaagggg 840
 agccctgcaa gaggagctgg cccgcagctt cttctggcag gtgctggagg ccgtgcggca 900
 ctgccacaac tgcggggtgc tccaccgca catcaaggac gaaaacatcc ttatcgacct 960
 caatcgcggc gagctcaagc tcatcgactt cgggtcgggg gcgctgctca aggacaccgt 1020
 ctacacggac ttcgatggga cccgagtgta tagccctcca gagggatcc gctaccatcg 1080
 ctaccatggc aggtcggcgg cagtctggtc cctggggatc ctgctgtatg atatggtgtg 1140

 tggagatatt cctttcgagc atgacgaaga gatcatcagg ggccaggttt tcttcaggca 1200
 gaggtctctc tcagaatgic agcatctcat tagatggtgc ttggccctga gaccatcaga 1260
 taggccaacc ttcgaagaaa tccagaacca tccatggatg caagatgttc tctgccccca 1320
 ggaaactgct gagatccacc tccacagcct gtcgccgggg cccagcaaat agcagccttt 1380
 ctggcaggtc ctcccctctc ttgtcagatg cccgagggag ggggaagcttc tgtctccagc 1440
 ttcccagta ccagtgacac gtctcgcaa gcaggacagt gcttgatata ggaacaacat 1500
 ttacaactca ttccagatcc caggccccctg gaggtgcct cccaacagtg ggggaagagtg 1560

 actctccagg ggtectagc ctcaactcct cccatagata ctctcttctt ctcataggtg 1620
 tccagcattg ctggactctg aaatatcccg ggggtggggg gtgggggtgg gtcagaacct 1680
 tgccatggaa ctgtttcctt catcatgagt tctgctgaat gcccgatgg gtcaggtagg 1740
 ggggaaacag gttgggatgg gataggacta gcaccatctt aagtcctgt cacctcttcc 1800
 gactctttct gagtgccttc tgtggggact cggctgtgc tgggagaaat acttgaactt 1860
 gcctctttta cctgctgctt ctccaaaaat ctgctgggt tttgttcct attttctct 1920
 cctgtctcc ctcacccct ccttcatatg aaagtgcca tggagaggc tacagggcca 1980

 aacgtgagc cacctgcct tttttctgcc tcttttagta aaactccgag tgaactggtc 2040
 ttcctttttg gtttttactt aactgtttca aagccaagac ctcacacaca caaaaaatgc 2100
 acaacaatg caatcaacag aaaagctgta aatgtgtgta cagttggcat ggtagtatac 2160
 aaaaagattg tagtggatct aatttttaag aaattttgcc ttaagtatt tttacctgtt 2220
 tttgtttctt gttttgaaag atgcgcatc taacctggag gtcaatgtta tgtatttatt 2280

tatttattta tttggttccc ttcctattcc aagcttccat agctgctgcc ctagttttct 2340
 ttcctccttt cctcctctga cttggggacc ttttggggga ggctgctgac gcttgctctg 2400

 tttgtggggt gacgggactc aggcgggaca gtgctgcagc tccttggett ctgtggggcc 2460
 cctcacctac ttaccagggt gggccccggc tctgtgggtg atggggaggg gcattgctga 2520
 ctgtgtatat aggataatta tgaaaagcag ttctggatgg tgtgccttcc agatcctctc 2580
 tggggctgtg tttgagcag caggtagcct gctggtttta tctgagttaa atactgtaca 2640
 ggggaataaa agagatctta ttttttttt tatacttggc gttttttgaa taaaaacctt 2700
 ttgtcttaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa a 2751

 <210> 6
 <211> 3650
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 6
 agcactgctg ctctcccggc tccccctct actccggccg ggccgggtcc gccacgtctg 60
 gcgcgctgag caggccccgc cgcgcagcgc ctacccttcc ctcgctccgg gccggcagtg 120
 tggggcggcg cgtcgggggc gcgcgctgtc tggggacatc ttgtgatggt ggcgagaaca 180
 ggacatgac tcacatggcg agaagctctt tagttcctta atcatttcac ggtgccttcg 240
 gacgcttttt tccacctaa aacgtttagt ttcagctcag tgatcagcta cccagctcg 300
 gcgggggagc ggaaggcttg aattattccg acctgtgagc ggcccctggc accaaaaaaaa 360
 aaaaaaaaa aaaaaaaaa agaaaaaaaa aggcacaaaa aagtggaaac ttttcctgt 420

 ccattccatc aagtccgaa aaatcaaat ggatttagag aaaaattatc cgactcctcg 480
 gaccagcagg acaggacatg gaggagttaa tcagcttggg ggggtttttg tgaatggacg 540
 gccactcccg gatgtagtcc gccagaggat agtggaaactt gctcatcaag gtgtcaggcc 600
 ctgcgacatc tccaggcagc ttcgggtcag ccatggttgt gtcagcaaaa ttcttggcag 660
 gtattatgag acaggaagca tcaagcctgg ggtaattgga ggatccaac caaaggtcgc 720
 cacacccaaa gtggtggaaa aaatcgctga atataaacgc caaaatccca ccatgtttgc 780
 ctgggagatc agggaccggc tgctggcaga gcggtgtgt gacaatgaca ccgtgcctag 840

 cgtcagticc atcaacagga tcatccggac aaaagtacag cagecaccca accaaccagt 900
 cccagcttcc agtcacagca tagtgtccac tggctccgtg acgcaggtgt cctcgggtgag 960
 cacggattcg gccggctcgt cgtactccat cagcggcatc ctgggcatca cgtccccag 1020
 cgccgacacc aacaagcga agagagacga aggtattcag gagtctccgg tgccgaacgg 1080

ccactcgtt cccggcagag acttcctccg gaagcagatg cggggagact tgttcacaca 1140
 gcagcagctg gaggtgctgg accgcgtgtt tgagaggcag cactactcag acatcttcac 1200
 caccacagag cccatcaagc ccgagcagac cacagagtat tcagccatgg cctcgctggc 1260

 tgggtggctg gacgacatga aggccaatct ggccagcccc acccctgctg acatcgggag 1320
 cagtggtcca ggccccagct cctaccccat tgtgacaggc cgtgacttgg cgagcacgac 1380
 cctccccggg tacctccac acgtcccccc cgctggacag ggacagctact cagcaccgac 1440
 gctgacaggg atggtgcctg ggagtgagtt ttccgggagt ccctacagcc accctcagta 1500
 ttctcgtac aacgactcct ggaggttccc caaccggggg ctgcttggct cccctacta 1560
 ttatagcgct gccccccgag gagccgcccc acctgcagcc gccactgctt atgaccgtca 1620
 ctgacccttg gagccaggcg ggcaccaaac actgatggca cctattgagg gtgacagcca 1680

 cccagccctc ctgaagatag ccagagagcc catgagaccg tccccagca tccccactt 1740
 gcctgaagct cccctcttcc tctcttctc cagggactct ggggcccttt ggtggggccg 1800
 ttggacttct ggatgcttgt ctatttctaa aagccaatct atgagcttct cccgatggcc 1860
 actgggtctc tgcaaaccaa tagactgtcc tgcaataaac cgcagcccca gccagcctg 1920
 cctgtctccc agctgtctga ctatccatcc atcataacca ccccagcctg ggaaggagag 1980
 cttgcttttg ttgcttcagc agcacccatg taaatacctt cttgcttttc tgtgggcctg 2040
 aaggtccgac tgagaagact gctccacca tgatgcatct cgcactcttg gtgcatcacc 2100

 ggacatctta gacctatggc agagcatcct ctctgccctg ggtgaccctg gcaggtgctc 2160
 tcagagctgt cctcaagatg gaggatgctg cccttgggcc ccagcctcct gctcatcct 2220
 ccttctttag tatctttacg aggagtctca ctgggctggt tgtgctgcag gctccccctg 2280
 aggccccctc ccaagaggag cacactttgg ggagatgtcc tggtttctg cctccatttc 2340
 tctgggaccg atgcagtatc agcagctctt ttccagatca aagaactcaa agaaaactgt 2400
 ctgggagatt cctcagctac ttttccgaag cagaatgtca tccgaggtat tgattacatt 2460
 gtggactttg aatgtgaggg ctggatggga cgcaggagat catctgatcc cagccaagga 2520

 ggggcctgag gctctcccta ctccctcagc ccctggaacg gtgttttctg aggcctgccc 2580
 aggttcaggt cacttcggac acctgccatg gacacttcac ccacctcca ggaccccagc 2640
 aagtggattc tgggcaagcc tgttccggtg atgtagacaa taattaacac agaggacttt 2700
 cccccacacc cagatcacia acagcctaca gccagaactt ctgagcatcc tctcggggca 2760
 gacctcccc gtcctcgtgg agcttagcag gcagctgggc atggaggtgc tggggctggg 2820
 gcagatgctt aatttcgac aatgcatgcc cacctgttga tctaaggggc cgcgatggtc 2880

agggccacgg ccaagggcca cgggaacttg gagagggagc ttggagaact cactgtgggc 2940

tagggtggtc agaggaagcc agcaggggaag atctggggga cagaggaagg cctcctgagg 3000

gaggggcagg agagcagtga ggagctgctg tgtgacctgg gagtgat ttt gacatggggg 3060

tgccagg tgc catcatctct ttacctgggg ccttaattcc ttgcatagtc tctctt tca 3120

agtcagaaca gccaggtaga gccctt tcc aaacctgggc tgaatgacag tgatgagagg 3180

gggcttggcc ttcttaggtg acaatgtccc ccatatctgt atgtcaccag gatggcagag 3240

agccagggca gagagagact ggacttggga tcagcaggcc aggcagg tct tgtcctggtc 3300

ctggccacat gtctttgctg tgggacctca gacaaaacc tgcacctctt t gacacctgg 3360

ctgccttgg tgcagcagg t catctgtagg gccacccac agctctt tcc tteccctct 3420

ctctccaggg agccggggct gtgagaggat catctggggc aggcctcca cttccaagca 3480

agcagatggg ggtgggcacc tgaggcccaa taatatttgg accaagtggg aaacaagaac 3540

actcggaggg gcggaatca gaagagcctg gaaaaagacc tagcccaact tccctt tgg 3600

gaaactgagg cccagcttgg ggaaggccag gaccatgcag ggagaaaaag 3650

<210> 7

<211> 2269

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

acagcgcgtg cgccgccga agcatggctg gtgatgattg gacactggt aacagggggc 60

ggagggctcc gaagtctggt tttgggcggg aattgaaacc gccctgaag ccaacaagaa 120

tttgagaact gtaaatacca agcctt gaaa gggaccatgg tgcggcctgt gagacataag 180

aaaccagtca attactcaca gtttgaccac tctgacagtg atgatgattt tgtttctgca 240

actgtacctt taaacaagaa atccagaaca gcaccaaagg agttaaaca agataacca 300

aaacctaact tgaacaatct ccgaaaagaa gaaatcccag tacaagagaa aaccctaaa 360

aaaagactcc ctgaaggtac ttttagtatt ccagctagtg cagtgccttg tacaagatg 420

gcttttagatg acaagctcta ccagagagac ttagaagt t g cactagcttt atcagtgaag 480

gaacttccaa cagtcaccac taatgtgcag aactctcaag ataaaagcat t gaaaaacat 540

ggcagtagta aaatagaaac aatgaataag tctctcata tctctaattg cagtgtagcc 600

agtgattatt tagattt gga taagattact gtggaagatg atgttgg tgg tgttcaaggg 660

aaaagaaaag cagcatctaa agctgcagca cagcagagga agattcttct ggaaggcagt 720

gatggtgata gtgctaata g cactgaacca gactttgcac ctggtgaaga ttctgaggat 780

gattctgatt tttgtgagag tgaggataat gacgaagact tctctatgag aaaaagtaaa 840
gttaaagaaa ttaaaaagaa agaagtgaag gtaaaatccc cagtagaaaa gaaagagaag 900

aaatctaata ccaaatgtaa tgctttggtg acttcggtgg actctgctcc agctgccgtc 960
aaatcagaat ctcagtcctt gccaaaaaag gtttctctgt cttcagatac cactaggaaa 1020
ccattagaaa tacgcagtc ttcagctgaa agcaagaaac ctaaatgggt cccaccagcg 1080
gcatctggag gtagcagaag tagcagcagc cactcgttgg tagtgtctgt gaagtctccc 1140
aatcagagtc tccgcttgg cttgtccaga ttagcacgag ttaaaccttt gcatccaat 1200
gccactagca cctgagtgtg gtacaggagg aatgtttggt tgggagaatc acagctttac 1260
aagggtgttt atatttgatt tgtgtttata tttgaggcag gtattgtaat ataaaggaat 1320

ccattacat gtcctataaa tgacctctag ccattttatg attatgttct ctgtaaaact 1380
cttcaagact tcaatgagaa gtttgtttat aagaattatc ttctcatacc tttccttgtg 1440
aagagcgtat tctgttttct tatcagttcg acatgaagtc cacatcacat gctgttcttt 1500
tctagttaca tgatgtgctt ttctagcttt gtctagttta tagcacctta actttaactg 1560
ttcagtttta tctggcagag gaaaacattc ttatttcttt cagaagacat ttctgaaatc 1620
ttataagcta cttaaactac gttgtcagtt ttatcgcaa gatgttttgt attttagcca 1680
aatcttttta tagtacaaac ttagaattat tttacacact aaaatggttg cagttttatg 1740

gcatatgtct ccgatttaga tggttattct ctagaaaata gtatttaaag acattttatg 1800
aaatcttcat tgtcaaaacc ttaataaaa gtggaatat tttgaaatgc ctttttctt 1860
gataccactc atccacgtgt tcctgattgt ccacatttca tgataaaatg agagctccgc 1920
agagaatggt agcctttctg ttgtaaatgt aatcttcaag tagtcacttt ttgtaagtt 1980
ctttagaaag tagttgtcaa gtacttagtc atccctatta tgatatgaga tagtacagct 2040
tttcaggaag cttagatctg aatttacttt gaaaaacaat tgtaatgaat attttatatt 2100
tacattgaga atttcaacta gcttctgac aatttttaaat aaaaatttt caaatcatgt 2160

tagctgttaa aaaatgtata ataactcagt ttttcttgg tttatgaaat atctatatta 2220
atgtgaaat aattaattta gaattgtgat taaagtgagc atttgtcta 2269

<210> 8
<211> 1888
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 8
gttgctttgc ggcgttttcc gcggggaaac tgtgtaaagg gtggggaaac ttgaaagtg 60

gatgctgcag acccggcatg ggtagcaaga aactaaaacg agtgggttta tcacaagagc 120
 tgtgtgaccg tctgagtaga catcagatcc ttacctgtca ggacttttta tgtctttccc 180
 cactggagct tatgaaggtg actggtctga gttatcgagg tgtccatgaa cttctatgta 240

tggtcagcag ggcctgtgcc ccaaagatgc aaacggctta tgggataaaa gcacaaaggt 300
 ctgctgattt ctcaccagca ttcttatcta ctacctttc tgctttggac gaagccctgc 360
 atggtggtgt ggcttgtgga tccctcacag agattacagg tccaccaggt tgtggaaaaa 420
 ctcagttttg tataatgatg agcattttgg ctacattacc caccaacatg ggaggattag 480
 aaggagctgt ggtgtacatt gacacagagt ctgcatttag tgctgaaaga ctggttgaaa 540
 tagcagaatc ccgttttccc agatatttta aactgaaga aaagtactt ttgacaagta 600
 gtaaagtica tctttatcgg gaactcacct gtgatgaagt tctacaaagg attgaatctt 660

tggaagaaga aattatctca aaaggaatta aacttgtgat tcttgactct gttgcttctg 720
 tggtcagaaa ggagtttgat gcacaacttc aaggcaatct caaagaaaga aacaagttct 780
 tggcaagaga ggcacctcc ttgaagtatt tggctgagga gttttcaatc ccagttatct 840
 tgacgaatca gattacaacc catctgagtg gagecctggc ttctcaggca gacctggtgt 900
 ctccagctga tgatttgc ctgtctgaag gcacttctgg atccagctgt gtgatagccg 960
 cactaggaatc tacctggagt cacagtgtga ataccggct gatcctccag taccttgatt 1020
 cagagagaag acagattctt attgccaagt cccctctggc tccctcacc tcatttgtct 1080

acaccatcaa ggaggaaggc ctggttcttc aagcctatgg aaattcctag agacagataa 1140
 atgtgcaaac ctgttcatct tgccaagaaa aatccgcttt tctgccacag aaacaaaata 1200
 ttgggaaaga gtcttgtggt gaaacaccca tcgttctctg ctaaaacatt tggttgctac 1260
 tgtgtagact cagcttaagt catggaatc tagaggatgt atctcacaag taggatcaag 1320
 aacaagccca acagtaatct gcatcataag ctgatttgat accatggcac tgacaatggg 1380
 cactgatttg ataccatggc actgacaatg ggcacacagg gaacaggaatg tgggaatgag 1440
 agcaagggtt gggttgtgtt cgtggaacac ataggttttt ttttttaac tttctcttc 1500

taaaatattt cattttgatg gaggtgaaat ttatataaga tgaattaac cattttaag 1560
 taaacaatc cgtggcaact agatatcatg atgtgcaacc agcatctctg tctagtcca 1620
 aatattttca tcaccccaaa agcaagacc ataaccatta tgcaagtgtt cctatttccc 1680
 cctcctccca gctcctggaa accccaat ctactttgtt gctatggctt tacctattct 1740
 ggatatttca tataaatgga atcatatagt gtctgtcttc tttcactagt atgttttcaa 1800
 gtctcctcca tgggtagcgc tgcatcagta cttcattctt tttatggctg aataatattg 1860

cattgtcagg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1888

<210> 9

<211> 2418

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

ctggaacccg gaagcggcag cgcggcgcga cccggcgggc gggctctggg cgcgggaatc	60
ccggcggatc ccggcgggc ggatgacccc cagccctacc cttggtgcc cctcctctc	120
tctcctttct cctccggcag ccagcgcgcc tgtgtcctct ctaggaagg gtagggagg	180
ggcgtctgga gaggacccc cgcaatgcc cacgtgacgt gcagtcccc tggggctgtt	240
ccggcctcgc gggaaatgg gcgtgctcag ggtcggactg tgccttgcc ttaccgagga	300
gatgatccag cttctcagga gccacaggat caagacagt gtggacctgg tttctgcaga	360
cctggaagag gtagctcaga aatgtggctt gtcttacaag gccctggtg ccctgaggcg	420
ggtgctgctg gctcagttct cggttttccc cgtgaatggc gctgatctct acgaggaact	480
gaagacctcc actgccatcc tgtccactgg cattggcagt cttgataaac tgcttgatgc	540
tggictctat actggagaag tgactgaaat tgtaggaggc ccaggtagcg gcaaaactca	600
ggtatgtctc tgtatggcag caaatgtggc ccatggcctg cagcaaacg tcctatatgt	660
agattccaat ggagggtga cagcttccc cctcctccag ctgcttcagg ctaaaccca	720
ggatgaggag gaacaggcag aagctctccg gaggatccag gtggtgcatg catttgacat	780
cttcagatg ctggatgtgc tgcaggagct ccgaggcact gtggcccagc aggtgactgg	840
ttcttcagga actgtgaagg tgggtggtgt ggactcggtc actcgggtgg tttcccact	900
tctgggagg tgcagaggg aaggcttggc cttgatgatg cagctggccc gagagctgaa	960
gacctggcc cgggaccttg gcatggcagt ggtggtgacc aaccacataa ctcgagacag	1020
ggacagcggg aggtcaaac ctgcctcgg acgctcctgg agctttgtgc ccagcactcg	1080
gattctctg gacaccatcg agggagcagg agcatcagg gcccgcgca tggcgtgtct	1140
ggccaaatct tcccagacgc caacaggttt ccaggagatg gtagacattg ggacctgggg	1200
gacctcagag cagagtgcc cattacaggg tgatcagaca tgacctgtgc tgttgtttgg	1260
gaaacaggga agcattgggg accctccca actttcttc ccagtaacgc ctgctgttta	1320
ctgccacctg gactggtga ctacagact tctcaggctg gccagaagag acatcttggg	1380
ttccttgcc tactctctg taagcatata aaccacaggc gaaagaggat gctgcattgc	1440
gaggaccag aaattcatc tgggtccacg tttccttccc ttatttctaa cgtgtatgtt	1500

tctggtggaa accaagtcca ccctggctgg gagcatctct gatgaggcat gctggcgact	1560
ggatggataa tcctgtgcat caccattgtg tcctgtgctc cctcctagcg cagtggccaa	1620
gcccggaaag cctctaactt gcctttgctg ctgctgcctt tttttcttt tgtctctgcc	1680
tttccatttg ttagatgggg gccactctt ccttagctct gtctctgagt tactgggtgg	1740
aaataagctt ataatgaaa tactcttctt catctctggt ttgctcttaa aaatataaaa	1800
aggcaattcc ccgagcccta gagccactg atttcccctt agaaggctgt ttttcagttt	1860
ccccagtga ggcccaaaga acagtttatt cctcctttcc tcttgctgat ttggtttcag	1920
acctgcctgc atcacatga ctagtgaga acgtgtgggc tcgctgcagt tccagggata	1980
taatttaaca gaaagggagg gtatgacctg ctctggtga atccagccac tcatttaata	2040
tgcatggtgc cctgtggggc ccctccacag tacagcataa ccagaggctg tgaacctgg	2100
ccttgcccat aaacagacag aggagaattt gcacagtaa tagagccagc tgggaaaatt	2160
gatgctgacg taaataatac atggcaaadc tagtccttta tgcagaaatt cattgctggt	2220
ggctccaaga tgcaatataa ttacacctt cttctgcca gctgtaccac agctagtgcc	2280
ctagtgtatg aaataatccc tctgtcttcc accagcactg tggccatccg tctgagagcc	2340
atgacctgg ctgggagggg acgaagacac cagggaatgg aaaataaaag gaaaagtaca	2400
gaaaaaaaa aaaaaaaaa	2418
<210> 10	
<211> 3094	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 10	
tttgactggc cgtagagtct gcgcagttgg tgaatggcgt tggtaggggg aaagttgagt	60
ctctcctcgc ccgagccttc ggggcgatgt gtagtgcctt ccatagggct gactctggga	120
ccgagctcct tgcccactt gaaggtagaa gttccttgaa agaaatagaa ccaaatctgt	180
ttgctgatga agattcacct gtgcatggtg atattcttga atttcatggc ccagaaggaa	240
caggaaaaac agaaatgctt taccacctaa cagcacgatg tatacttccc aaatcagaag	300
gtggcctgga agtagaagtc ttatttattg atacagatta ccactttgat atgctccggc	360
tagttacaat tcttgagcac agaactatccc aaagctctga agaaataatc aaatactgcc	420
tgggaagatt ttttttggtg tactgcagta gtagcaccca cttacttctt acactttact	480
cactagaaag tatgttttgt agtcacccat ctctctgctt tttgatattg gatagcctgt	540
cagcttttta ctggatagac cgcgtcaatg gaggagaaag tgtgaactta caggagtcta	600

ctctgaggaa atgttctcag tgcttagaga agcttgtaaa tgactatcgc ctggttcttt 660
 ttgcaacgac acaaaactata atgcagaaag cctcgagctc atcagaagaa ccttctcatg 720
 cctctcgacg actgtgtgat gtggacatag actacagacc ttatctctgt aaggcatggc 780

 agcaactggg gaagcacagg atgtttttct ccaaaacaaga tgattctcaa agcagcaacc 840
 aattttcatt agtttcacgt tgtttaaaa gtaacagttt aaaaaacat tttttatta 900
 ttggagaaag tggggttgaa tttgttgat atacatcata aaatagtctt ttgcagggtg 960
 ctacgcaagc cttaaaatft ttcttaagac agagtcttgc tctgtctccc aggctggagt 1020
 gcagtggcac aatcatggct cactgcagcc ttgaactcct ggccctcaagg gatcctccta 1080
 tgtgtgcctc ctagagtgca gggattacag gcgtgagcca ctgctcgtgg ccaaaagtft 1140
 tctttttttt ttttttctt tttgaaacag tcttactctg tctcccaggc tgctggagtg 1200

 cagtggcaca atctcggccc gctgcagcct ctgcctcttg ggttcaagtg attcttcac 1260
 ctcagcctcc caggtagctg ggattacagg caccaccac cacgcctggc taatftttgt 1320
 atftttaata gagacggggt ttcacatgt tggccaggct ggtctcgaac tcttgacctc 1380
 aagtgatcca cccacctcgg cctcccaaag tgctaggatt acaggcccgt gccccagcct 1440
 aaagtftta actctagggg aattaacagt atftctttac agaatggatt tgttaaaacta 1500
 gcacagtaaa agtaaagact atftctgttc taggctgttg aatcaaagtg atfttagcaa 1560
 ttaaactftg tattaaftta ccaccaatat tcttccaaa aggaactftt aaaagattat 1620

 ctcagaaaagt aaatctgaga ggtaagaagt aataatgagt aaatggtaag tacttgagta 1680
 aatctaaaaga aatattgata gtaaggcaat cctaagcaaa aagaacaaag ctggaggcat 1740
 cacgctaccc agcttcaaac tatactacaa ggctacagta accaaaacag catagtactg 1800
 gcacaaaaac acacgtagac tgatggaaca gaatagagaa tttagaaatg agaccacaca 1860
 cctataatft tfttgatctt cgatgaacct gacaaaaaca agcaatgggc aatggattct 1920
 ctattcaata aatcgtgctg ggataactgg ccagccatat ggaaaagatt gaaaatggac 1980
 gcfttctta tgccatatac aaaaattaac tcaagatgga ttaaagactt aatgtaaac 2040

 ccaaaacagt aaaaatcctg gaagacaacc caggcagtac cattcaggac ataggcacag 2100
 gcaaagatft catgacgaag acgcaaaaa caattgcaac agaagcaaaa attcacaat 2160
 gggatctaat taaactaaag agctgcacag caaaagaac tatcaagaga gtaaacagac 2220
 agcttacaga atgggagaaa atgttgcaa actatgcatc tgagaaaggc ctgaaatcca 2280
 gcactatac gtaatftaaa caaattftaga agaaaaacc accccattaa aaagtgggca 2340
 aaggacatga acagacactt tcaaaagaa gacatctgtg gccacaatc ctatggaaaa 2400

aagcccagca tcaactgatca ttagagaaat gcaaatcgaa acaacaacga gataccatct	2460
cacaccagtc caaatggcta ttataaaaat gtcagaaaat aacagatgct ggtgaggttg	2520
tggagaaaa gatatgctta tacactgttg gtggaaatgt aaattaaatt agttcagcca	2580
ttgtggaaga cagtgtgggg ataaagacag agataccatt caaccagca atctcattac	2640
tgggtatata cccaaaggaa tagaaatcat tgttataaag acacatgcac gcgtatgttc	2700
gttcagcac tgcccatcag tgacagactg gattaaaaaa atgtggtaca tacacaccag	2760
ggaatactat acagccataa aaaggaacaa gactgactgg gcgtggtggc tcatgcctgt	2820
gatcctagca ctttgcgagg ccgaggtggg tggattgcc gcctcagga ggtcaagacc	2880
agcctgggca acacggtgaa accccatctc tattaaaata caaaaaatta gctgggcatg	2940
gtggtgcgtg cctgtagtgc cagctactca ggaggccgag gcaggagaat tgctggaacc	3000
caggagggtgg aggttgcagt gagctgagat cgcgccattg cactcccgc tgggcgactc	3060
catctctaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	3094
<210> 11	
<211> 2657	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 11	
ctattggagg agaaggccga gaggagcagg acggcgggaa gaggagtgcg gaaccgcgg	60
gagactttga gccaggcctg ttaaaccaag ttctcagcag gatgtgcaca gagggcccag	120
gaggagcctc aggagccgga ctgccgttgg ccaaccgagt ccccaggag acacttaagg	180
gaaattaaac tgcagagtgc aagagatgcc tcagtcaagt cagccaaaa cacgcgggtc	240
atcccgaagc cccagagagt gacagagccc cgatgacacg gacacctcgg ctgctgtcac	300
ttccctggtt cgggcctccc acaggctttg aattgaaggc gagtgcctca gaatttgcac	360
ccattgttct gtctttcctg ggaagtatt catcctggtg gccagcccac cgacaaaatg	420
gatttggatc tactggacct gaatcccaga attattgctg caattaagaa agccaaactg	480
aaatcggtaa aggaggtttt acacttttct ggaccagact tgaagagact gaccaacctc	540
tccagccccg aggtctggca cttgctgaga acggcctcct tacacttgcg gggaagcagc	600
atccttacag cactgcagct gcaccagcag aaggagcggg tccccacgca gcaccagcgc	660
ctgagcctgg gctgcccggg gctggacgcg ctgctccgcg gtggcctgcc cctggacggc	720
atcactgagc tggccggacg cagctcgga gggaaagacc agctggcgt gcagctctgc	780
ctggctgtgc agttcccgc gcagcacgga ggcctggagg ctggagccgt ctacatctgc	840

acggaagacg ccttcccga caagcgcctg cagcagctca tggcccagca gccgcggctg 900
cgactgacg ttccaggaga gctgcttcag aagetccgat ttggcagcca gatcttcac 960

gagcacgtgg ccgatgtgga caccttgttg gagtgtgtga ataagaaggt ccccgactg 1020
ctgtctcggg gcatggctcg cctgggtggtc atcgactcgg tggcagcccc attccgctgt 1080
gaatttgaca gccaggcctc cgccccagg gccaggcatc tgcagtcctt gggggccacg 1140
ctgctgagc tgagcagtgc cttccagagc cctgtgctgt gcatcaacca ggtgacagag 1200
gccaatggagg agcagggcgc agcacacggg ccgctgggggt tctgggacga acgtgtttcc 1260
ccagcccttg gcataacctg ggctaaccag ctctgggtga gactgctggc tgaccggctc 1320
cgcgaggaag aggctgcctt cggetgcccc gcccggaacc tgcgggtgct ctctgcccc 1380

cacctgcccc cctcctctg ttectacag atcagtgccg aaggggtgcg agggacacct 1440
gggacccagt cccactgaca cgggtggcggc tgcacaacag ccctgcctga gaagccccga 1500
cacacggggc tcgggccttt aaaacgcgtc tgcctgggcc gtggcacagc tgggagcctg 1560
gttcagacac agctcttcca gggcagcggc tccactttct catccgaaga tgggtggccac 1620
agactgaccc ccatctgagc tggggggatg ttctgcctct ccctgggtct ggggacaggc 1680
ccgcttctg ggtacctggt cccactgct gagetggccc ttggggagag gtgattctca 1740
gggctggagc ctggggtgtc ctacagtac tccctgggag ccgctgctt cttctctca 1800

catggaagcc caactgggggt tgcgtctgag gcctgcccc tgggctgggg cctcagacc 1860
cctcagcctt gggaccgtgc ccacagggt ctccctctt gcacacaggg cagtcttac 1920
tccccacca ctcagccac agtggggctg caggcaggcg gctcctctc acccactct 1980
gggtccttgg ctccggggg ccccactcg gcacacactg tgccccaaa aacttcagt 2040
tggtaacaagg tggagaaagc atatcccacc aacctccagt gtcagggtcc aggagagcct 2100
gggggtgggg ggactgcctt gtctctagta gtgtggcctg tgccagcacc acagccggtc 2160
agaggagcgc aggcagcga gggctggcac gtgacaggct cgtcagccac ctgggaacac 2220

agtcttgggc aaagaggatc cgaggttag aggaaggagg gtcccgtgt atcctggccc 2280
tgggggtctg ggcgtccagc tcagccctgg cctggctggg tggattctg gtagggatat 2340
ggcaggactc ctggcagggc cacctgcagg acctgtcct gcagtccac actgtgcaga 2400
cccagtecca cactgtggcc aggccttaca tctggctgga aagcagagcc tcctgggaac 2460
acaictggct gcacaggctg aaatatccac ccagcaggca gagtggcgtg gcctccccat 2520
gggcacagtg gtgacccctt tgattccac cgtacaacc cctccacccc cactcagtg 2580

cctccacatg ctgcctggca cagaccaggc ctttgacaaa taaatgttca atggatgcaa 2640

aaaaaaaaa aaaaaaa 2657

<210> 12

<211> 11202

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

aattctctcg cctgagcctc ggcccaacaa aatggcggcg gcagcgggtg cgctttgttt 60

ccgcggctcc tgcggcggtg gcagtggtag cggcctttga gctgtgggga ggttccagca 120

gcagctacag tgacgactaa gactccagtg catttctatc gtaaccgggc gcgggggagc 180

gcagatcggc gccagcaat cacagaagcc gacaaggcgt tcaagcгаа acatgaccgc 240

tgagcccatg agtgaaagca agttgaatac attggtgcag aagcttcatg acttccttgc 300

acactcatca gaagaatctg aagaacaag ttctcctcca cgacttgcaa tgaatcaaaa 360

cacagataaa atcagtggtt ctggaagtaa ctctgatatg atggaaaaca gcaaggaaga 420

gggaactagc tcttcagaaa aatccaagtc ttcaggatcg tcacgatcaa agaggaaacc 480

ttcaattgta acaaagtatg tagaatcaga tgatgaaaaa cctttggatg atgaaactgt 540

aaatgaagat gcgtctaagc aaaattcaga aaatgatatt actatgcaga gcttgccaaa 600

aggtacagtg attgtacagc cagagccagt gctgaatgaa gacaaagatg attttaaagg 660

gcctgaattt agaagcagaa gtaaaatgaa aactgaaat ctcaaaaaac gcggagaaga 720

tgggcttcat gggattgtga gctgcactgc ttgtggacaa caggtcaatc attttcaaaa 780

agattccatt tatagacacc cttcattgca agttcttatt tgtaagaatt gctttaagta 840

ttacatgagt gatgatatta gccgtgactc agatggaatg gatgaacaat gtaggtggtg 900

tgcggaaggt ggaacttga tttgttga cttttgcat aatgctttct gcaagaaatg 960

cattctacgc aaccttggtc gaaaggagtt gtccacaata atggatgaaa acaaccaatg 1020

gtattgtctac atttgtcacc cagagccttt gttggacttg gtcactgcat gtaacagcgt 1080

atttgagaat ttagaacagt tgttgcagca aaataagaag aagataaaag ttgacagtga 1140

aaagagtaat aaagtatatg aacatacatc cagattttct ccaaagaaga ctagtcca 1200

ttgtaatgga gaagaaaaga aattagatga ttctgttct ggctctgtaa cctactctta 1260

ttccgcacta atttgtccca aagagatgat taagaaggca aaaaaactga ttgagaccac 1320

agccaacatg aactccagtt atgttaaatt tttaaagcag gcaacagata attcagaat 1380

cagttctgct acaaaattac gtcagcttaa ggcttttaag tctgtgttgg ctgatattaa 1440

gaaggctcat cttgcattgg aagaagactt aaattccgag tttcgagcga tggatgctgt 1500
 aaacaaagag aaaaatacca aagagcataa agtcatagat gctaagtttg aaacaaaagc 1560

acgaaaagga gaaaaacctt gtgcttttga aaagaaggat atttcaaagt cagaagctaa 1620
 actttcaaga aaacaggttag atagttagca catgcatcag aatgttccaa cagaggaaca 1680
 aagaacaat aaaagtaccg gtggtgaaca taagaaatct gatagaaaag aagaacctca 1740
 atatgaacct gccaacactt ctgaagatth agacatggat attgtgtctg ttccttctc 1800
 agttccagaa gacatthttg agaactttga gactgctatg gaagttcaga gttcagttga 1860
 tcatcaaggg gatggcagca gtggaactga acaagaagtg gagagttcat ctgtaaaatt 1920
 aaatatttct tcaaaagaca acagaggagg tattaatca aaaactacag ctaaagtaac 1980

aaaagaatta tatgttaaac tcaactctgt ttccttttct aattcccaca ttaaaggtgc 2040
 tgattgtcag gaagttccac aagataaaga tggctataaa agttgtggtc tgaaccccaa 2100
 gttagagaaa tgtggacttg gacaggaaaa cagtataat gagcatttgg ttgaaaatga 2160
 agtttcatta cttttagagg aatctgatct tcgaagatcc ccacgtgtaa agactacacc 2220
 cttgaggcga ccgacagaaa ctaacctgt aacatctaat tcagatgaag aatgtaatga 2280
 aacagttaag gagaacaaa aactatcagt tccagtgaga aaaaaggata agcgtaattc 2340
 tctgacagt gctatagata atcctaagcc taataaattg ccaaaatcta agcaatcaga 2400

gactgtggat caaaattcag attctgatga aatgctagca atcctcaaag aggtgagcag 2460
 gatgagtcac agttcttctt cagatactga tattaatgaa attcatacaa accataagac 2520
 tttgtatgat ttaaagactc aggcggggaa agatgataaa ggaaaaagga aacgaaaaag 2580
 ttctacatct ggctcagatt ttgatactaa aaaggcaca tcagctaaga gctctataat 2640
 ttctaaaaag aaacgacaaa cccagtctga gtcttctaat tatgactcag aattagaaaa 2700
 agagataaag agcatgagta aaattggtgc tgccagaacc accaaaaaaa gaattccaaa 2760
 taaaaagat tttgactctt ctgaagatga gaaacacagc aaaaaggaa tggataatca 2820

agggcacaaa aatttgaaga cctcacaaga aggatcatct gatgatgctg aaagaaaaca 2880
 agagagagag actttctctt cagcagaagg cacagttgat aaagacacga ccatcatgga 2940
 attaagagat cgacttctta agaagcagca agcaagtctt tccactgatg gtgtcgataa 3000
 gctttctggg aaagagcaga gttttacttc tttggaagtt agaaaagttg ctgaaactaa 3060
 agaaaagagc aagcatctca aaaccaaac atgtaaaaaa gtacaggatg gcttatctga 3120
 tattgcagag aaattcctaa agaaagacca gagcagatgaa acttctgaag atgataaaaa 3180

gcagagcaaa aaggaactg aagaaaaaa gaaacctca gactttaaga aaaaagtaat 3240

taaaaaggaa caacagtatg aatcttcac t gatggcact gaaaagt tac ctgagcgaga 3300

agaaatttgt cttttccta aggcataaa acaaattaag aatggaacaa ctgatggaga 3360

aaagaaaagt aaaaaataa gagataaac ttctaaaaag aaggatgaat tatctgatta 3420

tgctgagaag tcaacaggga aaggagatag ttgtgactct tcagaggata aaaagagtaa 3480

gaatggagca tatggtagag agaagaaaag gtgcaagtgt cttggaaaga gttcaaggaa 3540

gagacaagat tgttcacat ctgatactga gaaatattcc atgaaagaag atggtttaa 3600

ctcttctgat aagagactga aaagaataga attgagggaa agaagaaatt taagttcaaa 3660

gagaataact aaggaaatc aaagtggctc atcatcatct gatgctgagg aaagtctga 3720

agataataaa aagaagaagc aaagaacttc atctaaaaag aaggcagtca ttgtcaagga 3780

gaaaaagaga aactccctaa gaacaagcac taaaaggaag caagctgaca ttacatctc 3840

atcttcttct gatatagaag atgatgatca gaattctata ggtgagggaa gcagcgatga 3900

acagaaaatt aagcctgtga ctgaaaattt agtgctgtct tcacatactg gattttgcca 3960

atcttcagga gatgaagcct tatctaaatc agtgctgtc acagtggatg atgatgatga 4020

cgacaatgat cctgagaata gaattgcca gaagatgctt ttagaagaaa ttaaagccaa 4080

tctttctct gatgaggatg gatcttcaga tgatgagcca gaagaaggga aaaaaaac 4140

tgaaaaacaa aatgaagaaa acccaggaga tgaggaagca aaaaatcaag tcaattctga 4200

atcagattca gattctgaag aatctaagaa gccagatagc agacataggc ttttgcggca 4260

caaatgact gtgagtgcg gagaatctgg agaagaaaa aagacaaagc ctaaagagca 4320

taaagaagtc aaaggcagaa acagaagaaa ggtgagcagt gaagattcag aagattctga 4380

ttttcaggaa tcaggagtta gtgaagaagt tagtgaatcc gaagatgaac agcggcccag 4440

aacaaggctc gcaagaaaag cagagttgga agaaaatcag cggagctata aacagaaaa 4500

gaaaaggcga cgtattaagg ttcaagaaga ttcacccagt gaaaacaaga gtaattctga 4560

ggaagaagag gaggaaaaag aagaggagga ggaagaggag gaggaggagg aagaggagga 4620

ggaagatgaa aatgatgatt ccaagtctcc tggaaaaggc agaaagaaaa ttcggaagat 4680

tcttaaagat gataaactga gaacagaaac acaaatgct cttaaaggaag aggaagagag 4740

acgaaaactg attgctgaga gggagcgtga gcgagaaaaa ttgagagagg tgatagaaat 4800

tgaagatgct tcacccacca agtgtccaat aacaaccaag ttggttttag atgaagatga 4860

agaacccaaa gaacctttag tgcaggttca tagaaatag gttatcaaat tgaacccca 4920

tcaagtagat ggtgttcagt ttatgtggga ttgctgctgt gagtctgtga aaaaaacaaa 4980
gaaatctcca ggttcaggat gcattcttgc ccaactgtatg ggccttggta agactttaca 5040
ggtggtaagt tttcttcata cagttctttt gtgtgacaaa ctggatttca gcacggcgtt 5100
agtggtttgt cctcttaata ctgctttgaa ttggatgaat gaatttgaga agtggcaaga 5160
gggattaaaa gatgatgaga agcttgaggt ttctgaatta gcaactgtga aacgtcctca 5220
ggagagaagc tacatgctgc agaggtggca agaagatggt ggtgttatga tcataggcta 5280
tgagatgtat agaaatcttg ctcaaggaag gaatgtgaag agtcggaac ttaaagaat 5340

atthaacaaa gctttggttg atccaggccc tgattttgtt gtttgtgatg aaggccat 5400
tctaaaaat gaagcatctg ctgtttctaa agctatgaat tctatacgat caaggaggag 5460
gattatttta acaggaacac cacttcaaaa taacctaat gagtatcatt gtatggttaa 5520
ttttatcaag gaaaatttac ttggatccat taaggagtcc aggaatagat ttataaatcc 5580
aattcaaat ggtcagtgtg cagattctac catggtagat gtcagagtga tgaaaaacg 5640
tgctcacatt ctctatgaga tgttagctgg atgtgttcag aggaaagatt atacagcatt 5700
aacaaaattc ttgcctcaa aacacgaata tgtgttagct gtgagaatga cttctattca 5760

gtgcaagctc tatcagtact acttagatca cttaacaggt gtgggcaata atagtgaagg 5820
tggaagagga aaggcagggt caaagctttt ccaagatttt cagatgttaa gtagaatatg 5880
gactcatcct tgggttttgc agctagacta cattagcaaa gaaaataagg gttattttga 5940
tgaagacagt atggatgaat ttatagctc agattctgat gaaacctcca tgagttaaag 6000
ctccgatgat tatacaaaaa agaagaaaa agggaaaaag gggaaaaaag atagtagctc 6060
aagtggaagt ggcagtgaca atgatgttga agtgattaag gtctggaatt caagatctcg 6120
gggaggtggt gaaggaaatg tggatgaaac aggaacaat ccttctgttt ctttaaaact 6180

ggaagaaagt aaagctactt cttcttctaa tccaagcagc ccagctccag actggtacaa 6240
agattttgtt acagatgctg atgctgaggt tttagagcat tctgggaaaa tggacttct 6300
ctttgaaatt cttcgaatgg cagaggaat tggggataaa gtccttgttt tcagccagtc 6360
cctcatatct ctggacttga ttgaagattt tcttgaatta gctagtaggg agaagacaga 6420
agataaagat aaaccctta ttataaagg tgaggggaag tggcttcgaa acattgacta 6480
ttaccgttta gatggttcca ctactgcaca gtcaaggaag aagtgggctg aagaatttaa 6540
tgatgaaact aatgtgagag gacgattatt tatcatttct actaaagcag gatctctagg 6600

aattaatctg gtagctgcta atcgagtaat tatattcgac gcttcttggga atccatctta 6660
tgacatccag agtatattca gagttatcg ctttgacaa actaagcctg tttatgtata 6720
taggttctta gctcaggaa ccatggaaga taagatttat gatcggaag taactaagca 6780

gtcactgtct tttcgagttg ttgatcagca gcaggtggag cgtcatttta ctatgaatga 6840
gcttactgaa ctttatactt ttgagccaga cttattagat gaccctaatt cagaaaagaa 6900
gaagaagagg gatactccca tgctgccaaa ggataccata cttgcagagc tccttcagat 6960
acataaagaa cacattgtag gatacatga acatgattct cttttggacc acaagaaga 7020

agaagagttg actgaagaag aaagaaaagc agcttgggct gagtatgaag cagagaagaa 7080
gggactgacc atgcgtttca acataccaac tgggaccaat ttaccccctg tcagtttcaa 7140
ctctcaaact ctttatattc ctttcaattt gggagccctg tcagcaatga gtaatcaaca 7200
gctggaggac ctcatatc aaggaagaga aaaagtgtga gaagcaaca acagtgtgac 7260
agcagtgagg attcaacctc ttgaggat atattcagct gtatggaagg agaacatgaa 7320
tctctcagag gcccaagtac aggcgttagc attaagtaga caagccagcc aggagcttga 7380
tgttaaaca agagaagcaa tctacaatga tgtattgaca aaacaacaga tgttaatcag 7440

ctgtgttcag cgaatactta tgaacagaag gctccagcag cagtacaatc agcagcaaca 7500
gcaacaaatg acttatcaac aagcaacct gggcacctc atgatgcaa agccccaaa 7560
tttgatcatg aatccttcta actaccagca gattgatatg agaggaatgt atcagccagt 7620
ggctgggtg atgcagccac caccattaca gcgtgcacca ccccaatga gaagcaaaaa 7680
tccaggacct tccaaggga aatcaatgtg attttgcact aaaagcttaa tggattgtta 7740
aaatcataga aagatctttt attttttag gaatcaatga cttaacagaa ctcaactgta 7800
taaatagttt ggtcccctta aatgccaatc ttccatatta gttttacttt ttttttttt 7860

aaatagggca taccatttct tcctgacatt tgtcagtgat gttgcctaga atcttcttac 7920
acacgctgag tacagaagat atttcaaatt gttttcagtg aaaacaagtc cttccataat 7980
agtaacaact ccacagattt cctctctaaa tttttatgcc tgcttttagc aaccataaaa 8040
ttgicataaa attaataaat ttaggaaaga ataaagattt atatattcat tctttacata 8100
taaaaacaca cagctgagtt cttagagttg attcctcaag ttatgaaata cttttgtact 8160
taatccattt cttgattaaa gtgattgaaa tggttttaat gttcttttga ctgaagtctg 8220
aaactgggct cctgctttat tgtctctgtg actgaaagt agaaactgag ggttatcttt 8280

gacacagaat tgtgtgcaat attcttaaat actactgctc taaaagttgg agaagtcttg 8340
cagttatctt agcattgtat aaacagcctt aagtatagcc taagaagaga attccttttt 8400
cttctttagt ccttctgcca ttttttattt tcagttatat gtgctgaaat aattactggt 8460
aaaatttcag ggttgtgat tatcttcac acatgaattt tctctctct ggacgaata 8520
taaagcatat ctcttaactg catggtgcca gtgctaatgc ttcatcctgt tgctggcagt 8580
gggatgtgga cttagaaaat caagttctag cattttagta ggttaacact gaagttgtgg 8640

ttgttaggtt cacaccctgt tttataaaca acatcaaaat ggcagaacca ttgctgactt 8700

 taggttcaca tgaggaatgt acttttaaca attcccagta ctatcagtat tgtgaaataa 8760
 ttccctctgaa agataagaat cactggcttc tatgcgcttc ttttctctca tcatcatgtt 8820
 cttttacccc agtttcctta cttttttta aattgtttca gagtttgttt tttttttagt 8880
 ttagattgtg aggcaattat taaatcaaaa ttaattcadc caataccect ttactagaag 8940
 ttttactaga aaatgtatta ctttttattt tttcttaac cagtctgca aaaatgacct 9000
 ataaatttat tcatgtacaa ttttggttac ttgaattgtt aaagaaaaca ttgtttttga 9060
 ctatgggagt caactcaaca tggcagaacc atttttgaga tgatgataca acaggtagtg 9120

 aaacagctta agaattccaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaagaaaac tgggtttggg 9180
 ctttgcttta ggtatcactg gattagaatg agtttaacat tagctaaaac tgctttgagt 9240
 tgtttggatg attaagagat tgccattttt atcttggaag aactagtggg aaaacatcca 9300
 agagcactag gattgtgata cagaatttgt gaggtttggg ggatccacgc ccctctcccc 9360
 cactttccca tgatgaaata tcaactaata atcctgtata tttagatatt atgctagcca 9420
 tgtaatcaga tttatttaat tgggtggggc aggtgtgtat ttactttaga aaaaatgaaa 9480
 aagacaagat ttatgagaaa ttttgaagg cagtacactc tggccaactg ttaccagtgt 9540

 gtattttctac aagttcagaa ttttttaac ctgatttact agacctggga attttcaaca 9600
 tggictaatt atttactcaa agacatagat gtgaaaattt taggcaacct tctaaatctt 9660
 tttcacatg gatgaaacta taacttaaag aataatactt agaaggggta attggaaatc 9720
 agagtttgaa ataaaacttg gaccactttg tatacactct tctcacttga ctttttagct 9780
 atataatag tactttgagt ataacatcaa gctttaacaa atatttaaag acaaaaaaat 9840
 cacgtcagta aaatactaaa aggetcattt ttatatttgt tttagatgtt ttaaatagtt 9900
 gcaatggatt aaaaatgatg atttaaaatg ttgcttgtaa tacagttttg cctgctaaat 9960

 tctccacatt ttgiaacctg ttttatttct ttgggtgtaa agcgtttttg cttagtattg 10020
 tgatattgta tatgttttgt cccagttgta tagtaatgtt tcagtccatc atccagcttt 10080
 ggctgctgaa atcatacagc tgtgaagact tgcctttgtt tctgttagac tgcttttcag 10140
 ttctgtattg agtatcttaa gtactgtaga aaagatgtca cttcttcctt taaggctgtt 10200
 ttgtaataata tataaggact ggaattgtgt ttttaagaa aagcattcaa gtatgacaat 10260
 atactatctg tgttttcacc attcaaagtg ctgttttagta gttgaaactt aaactattta 10320
 atgicattta ataaagtac caaaatgtgt tgtgctcttt attgtatttt cacagctttg 10380

aaaaatctgtg cacatactgt ttcatagaaa atgtatagct tttgttgtcc tatataatgg 10440
 tggttccttt gcacatttag ttatttaata ttgagaggtc acgaagtttg gttattgaat 10500
 ctggtatata ctaaattctg taaagggaga tctctcatct caaaaagaat ttacatacca 10560
 ggaagtccat gtgtgtttgt gttagttttg gatgtctttg tgtaatccag cccattttcc 10620
 tgtttcccaa cagctgtaac actcatttta agtcaagcag ggctaccaac ccacacttga 10680
 tagaaaagct gcttaccatt cagaagcttc cttattacct ggcctccaaa tgagctgaat 10740
 atttttagc cttcccttag ctatgttcat tttccctcca ttatcataaa atcagatcga 10800

 tatttatgtg ccccaaacaa aactttaaga gcagttacat tctgtcccag tagcccttgt 10860
 ttcctttgag agtagcatgt tgtgaggcta tagagactta ttctaccagt aaaacaggtc 10920
 aatcctttta catgtttatt atactaaaaa ttatgttcag ggtatttact actttatttc 10980
 accagactca gtctcaagtg acttggctat ctccaaatca gatctacct tagagaataa 11040
 acattttct accgttattt ttttcaagt ctataatctg agccagtccc aaaggagtga 11100
 tcaagtttca gaaatgcttt catcttcaca acattttata tatactatta tatggggtga 11160
 ataaagtttt aaatccgaaa tataaaaaaa aaaaaaaaaa aa 11202

<210> 13

<211> 2673

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

cccattctcc tctgcgcggc ctccatctaa gatctcttcc ccttgtccat agcctagatc 60
 gagctccctg tgtgcaccgc gcgctgcccg aggcgcaggt caaccagaat caagatgtct 120
 gggactgagg aagcaattct tggaggacgt gacagccatc ctgctgctgg cggcggctca 180
 gtgttatgct ttggacagtg ccagtacaca gcagaagagt accaggccat ccagaaggcc 240
 ctgaggcaga ggctgggccc agaatacata agtagccgca tggctggcgg aggccagaag 300
 gtgtgctaca ttgagggtca tcgggtaatt aatctggcca atgagatgtt tggttacaat 360

 ggctgggcac actccatcac gcagcagaat gtggattttg ttgacctcaa caatggcaag 420
 ttctactggt gagtctgtgc atttgtgagg gtccagctga aggatggttc atatcatgaa 480
 gatgttggtt atggtgttag tgaggcctc aagtccaagg ctttatcttt ggagaaggca 540
 aggaaggagg cggtgacaga cgggctgaag cgagccctca ggagttttgg gaatgcactt 600
 ggaaactgta ttctgacaa agactacctg agatcactaa ataagcttcc acgccagtgt 660
 cctcttgaag tggatttaac taaagcgaag agacaagatc ttgaaccgtc tgtggaggag 720

gcaagataca acagctgccc accgaacatg gccctgggac acccacagct gcagcaggtg 780

 acctcccctt ccagaccag ccatgctgtg ataccggcgg accaggactg cagctcccga 840
 agcctgagct catccgccgt ggagagcgag gccacgcacc agcggaaact cggcagaag 900
 cagctgcagc agcagttccg ggagcggatg gagaagcagc aggttcgagt ctccacgccg 960
 tcagctgaga agagtgggc agcgcctccg gccctcctg tgacgcacag cactcctgta 1020
 actgtctcag aacctactct ggagaaagac ttccttgagc gactgactca agaattaatc 1080
 aagactcttg aagacaactc tgaagagtgg gctgtgactc ccgatgcagg ggatggtgtg 1140
 gtcaagccct cgtctagagc agaccagcc cagacctctg acacattagc cttgaacaac 1200

 cagatggtga cccagaacag gactccacac agcgtttgcc accagaaacc acaagcaaaa 1260
 tctggatctt gggacctcca aacttatagc gctgaccaac gcacaacagg aaactgggaa 1320
 tctcatagga agagccagga catgaagaaa aggaaatag atccatctta actgaggctc 1380
 aggccacata attggactct gtcacaaagg gactttgaa aactactttt tggcatgaa 1440
 attgttcac gctgctggag aatgaacgtc attgcgattt atcttgcttc attctgaacc 1500
 ttatcaagag gatctgactg agagccact gcagttagag ctgagcactt ttgaaaagct 1560
 tgtccatcac tctagtaggg agaggctctg gacagatgaa taccttttct tcggcttgtg 1620

 aggcttccca ctatttatta ctgaactatt atgtaatga agatggacat tttaggaatc 1680
 accaatggct ccttgccctc aagcaatata ggccagactt ggtcctaagc acctgcctca 1740
 gcaattgtct acattcagtt gttttgcata acgtctgcct tctttccttt acggtcctag 1800
 cctttaatgt tgcccacatt aagcactgtg gatcacgaca ggaaaaagg tggagcagtg 1860
 cttttcacta ctttgatca atccaggcta caatcttcat ttaatataaa taatttatgg 1920
 atttatgaca ttacaatcct gcattgtttc aagactgaca tttttccta aggaaggaaa 1980
 taatcatcta agaccagaa aaaaggctgt tttttgttt ttttttttt ttttttttg 2040

 agacggggtc tggctgtgtt gccctgactg gaggtcagtg gtgcaaacac agctctctcc 2100
 acaacctctt gggcccaagt gatactcca cctctgcctt acaaatata gggattactg 2160
 gtgtgagcca ctgtgtctgg ccagaaaagg ctttttgag aaagcaaatc gtatacctta 2220
 ttaacaaat agaatatata tatattgctt atctgaaatg cttgaaacca gaattgtttt 2280
 gcattttttg aatatttga tacacataat gagacctgg ggatgggacc caagtctgaa 2340
 cgtggaattc acctgtgttt cgtgtatatg cctcatacac ataattttgt gcatgaaaca 2400
 gagtttttgt ataagaagat aactgcagc tgaagagggc tgggtttttt tttctcttag 2460

ggctgctgca taaactgttg tatgcttggg gctttgcgac ttgtcacacg aggtcacgtg 2520
 tggaattttc cacttctggc atcacgtcag tgctcagaaa ttttctgac tcagagcatt 2580
 tcaattaggg atgctcaaac gcaactgttt ctacttcccc atttcaggtg tgagatgtaa 2640
 cccaccttga ccataaattg gcttttcata gtg 2673
 <210> 14
 <211> 7287
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 gtaccttgat ttcgtattct gagaggctgc tgcttagcgg tagccccttg gtttccgtgg 60
 caacggaaaa gcgcggaat tacagataaa ttaaaactgc gactgcgagg cgtgagctcg 120

 ctgagacttc ctggacgggg gacaggctgt ggggtttctc agataactgg gccctgcgc 180
 tcaggaggcc ttcacctct gctctgggta aagttcattg gaacagaaag aaatggattt 240
 atctgctctt cgcgttgaag aagtacaaaa tgtcattaat gctatgcaga aaatcttaga 300
 gtgtcccatc tgtctggagt tgatcaagga acctgtctcc acaaagtgtg accacatatt 360
 ttgcaaatth tgcatgctga aacttctcaa ccagaagaaa gggccttcac agtgccttt 420
 atgtaagaat gatataacca aaaggagcct acaagaaagt acgagattta gtcaacttgt 480
 tgaagagcta ttgaaatca tttgtgcttt tcagcttgac acaggtttgg agtatgcaaa 540

 cagctataat tttgcaaaaa aggaaaataa ctctcctgaa catctaaaag atgaagtthc 600
 tatcatccaa agtatgggct acagaaaccg tgccaaaaga cttctacaga gtgaaccgca 660
 aaatccttcc ttgcaggaaa ccagtctcag tgtccaactc tctaacttgg gaactgtgag 720
 aactctgagg acaaagcagc ggatacaacc tcaaaagacg tctgtctaca ttgaattggg 780
 atctgattct tctgaagata ccgttaataa ggcaacttat tgcagtgtgg gagatcaaga 840
 attgttacia atcacccctc aaggaccag ggatgaaatc agtttggatt ctgcaaaaa 900
 ggctgcttgt gaatthtctg agacggatgt aacaataact gaacatcatc aaccagtaa 960

 taatgatttg aacaccactg agaagcgtgc agctgagagg catccagaaa agtatcaggg 1020
 tagttctgtt tcaaaactgc atgtggagcc atgtggcaca aatactcatg ccagctcatt 1080
 acagcatgag aacagcagtt tattactcac taaagacaga atgaatgtag aaaaggctga 1140
 attctgtaat aaaagcaaac agcctggctt agcaaggagc caacataaca gatgggctgg 1200
 aagtaaggaa acatgtaatg ataggcggac tcccagcaca gaaaaaagg tagatctgaa 1260
 tgctgatccc ctgtgtgaga gaaaagaatg gaataagcag aaactgcat gctcagagaa 1320

tcctagagat actgaagatg ttccttggat aacactaat agcagcattc agaaagttaa 1380

tgagtggttt tccagaagtg atgaactgtt aggttctgat gactcacatg atggggagtc 1440

tgaatcaaat gccaaagtag ctgatgtatt ggacgttcta aatgaggtag atgaatattc 1500

tggttcttca gagaaaatag acttactggc cagtgatcct catgaggctt taatatgtaa 1560

aagtgaaaga gttcactcca aatcagtaga gagtaatatt gaagacaaaa tatttgggaa 1620

aacctatcgg aagaaggcaa gcctcccaa cttagccat gtaactgaaa atctaattat 1680

aggagcattt gttactgagc cacagataat acaagagcgt cccctcacia ataaattaaa 1740

gcgtaaaagg agacctacat caggccttca tcctgaggat tttatcaaga aagcagattt 1800

ggcagttcaa aagactcctg aatgataaa tcagggaaact aaccaaacgg agcagaatgg 1860

tcaagtgatg aatattacta atagtggta tgagaataaa acaaaagggtg attctattca 1920

gaatgagaaa aatcctaacc caatagaatc actcgaaaaa gaatctgctt tcaaacgaa 1980

agctgaacct ataagcagca gtataagcaa tatggaactc gaattaaata tccacaattc 2040

aaaagcacct aaaaagaata ggctgaggag gaagtcttct accaggcata ttcatgcgct 2100

tgaactagta gtcagtagaa atctaagccc acctaattgt actgaattgc aaattgatag 2160

ttgttctagc agtgaagaga taaagaaaaa aaagtacaac caaatgccag tcaggcacag 2220

cagaaaccta caactcatgg aaggtaaaga acctgcaact ggagccaaga agagtaacaa 2280

gccaaatgaa cagacaagta aaagacatga cagcgatact ttcccagagc tgaagttaac 2340

aatgcacct ggttctttta ctaagtgttc aaataccagt gaacttaaag aatttgtcaa 2400

tcctagcctt ccaagagaag aaaaagaaga gaaactagaa acagttaaag tgtctaataa 2460

tgtgaagac cccaaagatc tcatgttaag tggagaaagg gttttgcaaa ctgaaagatc 2520

tgtagagagt agcagtattt cattggtacc tggactgat tatggcactc aggaaagtat 2580

ctcgttactg gaagttagca ctctagggaa ggcaaaaaca gaaccaaata aatgtgtgag 2640

tcagtgtgca gcatttgaaa accccaaggg actaattcat ggttgttcca aagataatag 2700

aaatgacaca gaaggcttta agtatccatt gggacatgaa gttaaccaca gtcgggaaac 2760

aagcatagaa atggaagaaa gtgaacttga tgctcagtat ttgcagaata cattcaaggt 2820

ttcaaagcgc cagtcatctg ctccgttttc aaatccagga aatgcagaag aggaatgtgc 2880

aacattctct gccactctg ggtccttaaa gaaacaaagt ccaaaagtca cttttgaatg 2940

tgaacaaaag gaagaaaatc aaggaaagaa tgagtctaat atcaagcctg tacagacagt 3000

taatatact gcaggctttc ctgtggttgg tcagaaagat aagccagtgtg ataatgcaaa 3060

atgtagtatic aaaggaggct ctaggttttg tctatcatct cagttcagag gcaacgaaac 3120
 tggactcatt actccaaata aacatggact tttaaaaaac ccatatcgta taccaccact 3180
 ttttcccatc aagtcatttg ttaaaactaa atgtaagaaa aatctgctag aggaaaactt 3240
 tgaggaacat tcaatgtcac ctgaaagaga aatgggaaat gagaacattc caagtacagt 3300
 gagcacaatt agccgtaata acattagaga aaatgttttt aaagaagcca gctcaagcaa 3360
 tattaatgaa gtaggttcca gtactaatga agtgggctcc agtattaatg aaataggttc 3420
 cagtgatgaa aacattcaag cagaactagg tagaaacaga gggccaaaat tgaatgctat 3480

 gcttagatta ggggttttgc aacctgaggt ctataaacia agtcttctg gaagtaattg 3540
 taagcatcct gaaataaaaa agcaagaata tgaagaagta gttcagactg ttaatacaga 3600
 tttctctcca tatctgattt cagataactt agaacagcct atgggaagta gtcatgcatc 3660
 tcaggtttgt tctgagacac ctgatgacct gtttagatgat ggtgaaataa aggaagatac 3720
 tagttttgct gaaaatgaca ttaaggaag ttctgctgtt tttagcaaaa gcgtccagaa 3780
 aggagagctt agcaggagtc ctagcccttt caccatata catttggctc agggttaccg 3840
 aagaggggcc aagaaattag agtcctcaga agagaactta tctagtgagg atgaagagct 3900

 tcctgcttc caacacttgt tatttggtaa agtaaacat ataccttctc agtctactag 3960
 gcatagcacc gttgctaccg agtgtctgtc taagaacaca gaggagaatt tattatcatt 4020
 gaagaatagc ttaaatgact gcagtaacca ggtaaatattg gcaaaggcat ctcaggaaca 4080
 tcaccttagt gaggaaacaa aatgttctgc tagcttgttt tcttcacagt gcagtgaatt 4140
 ggaagacttg actgcaaata caaacacca ggatccttctc ttgattggtt cttccaaaca 4200
 aatgaggcat cagtctgaaa gccagggagt tggctgagat gacaaggaat tggtttcaga 4260
 tgatgaagaa agaggaacgg gcttgggaaga aaataatcaa gaagagcaaa gcatggattc 4320

 aaacttaggt gaagcagcat ctgggtgtga gagtgaacaa agcgtctctg aagactgctc 4380
 agggctatcc tctcagagtg acattttaac cactcagcag agggatacca tgcaacataa 4440
 cctgataaag ctccagcagg aaatggctga actagaagct gtgttagaac agcatgggag 4500
 ccagccttct aacagctacc cttccatcat aagtgactct tctgcccttg aggacctgag 4560
 aaatccagaa caaagcatat cagaaaaaga ttcgcatata catggccaaa ggaacaactc 4620
 catgttttct aaaaggccta gagaacatat atcagtatta acttcacaga aaagtagtga 4680
 atacctata agccagaatc cagaaggcct ttctgctgac aagtttgagg tgtctgcaga 4740

 tagttctacc agtaaaaata aagaaccagg agtggaaagg tcatcccctt ctaaatgccc 4800
 atcattagat gataggtggt acatgcacag ttgctctggg agtcttcaga atagaaacta 4860
 cccatctcaa gaggagctca ttaaggttgt tgatgtggag gagcaacagc tggaagagtc 4920

tgggccacac gatttgacgg aaacatctta cttgccaagg caagatctag agggaacccc 4980
 ttacctggaa tctggaatca gcctcttctc tgatgaccct gaatctgac cttctgaaga 5040
 cagagcccca gagttagctc gtgttgca caatacctct tcaacctctg cattgaaagt 5100
 tccccaatg aaagttgcag aatctgcca gagtccagct gctgctcata ctactgatac 5160

 tgctgggtat aatgcaatgg aagaaagtgt gagcaggag aagccagaat tgacagcttc 5220
 aacagaaagg gtcaacaaaa gaatgtccat ggtggtgtct ggcctgacct cagaagaatt 5280
 tatgctcgtg tacaagtttg ccagaaaaca ccacatcact ttaactaatc taattactga 5340
 agagactact catgttgta tgaaacaga tgctgagttt gtgtgtgaac ggacactgaa 5400
 atatcttcta ggaattgctg gaggaaaatg ggtagttagc tatttctggg tgaccagtc 5460
 tattaagaa agaaaaatgc tgaatgagca tgatcttgaa gtcagaggag atgtggtcaa 5520
 tggaagaac caccaaggtc caaagcagc aagagaatcc caggacagaa agatcttcag 5580

 ggggctagaa atctgttct atgggccctt caccaaatg cccacagatc aactggaatg 5640
 gatgttacag ctgtgtgtg cttctgtgtt gaaggagctt tcatattca cccttggcac 5700
 aggtgtccac ccaattgtgg ttgtgcagcc agatgcctgg acagaggaca atggctcca 5760
 tgcaattggg cagatgtgtg aggcacctgt ggtgacctga gagggtgtg tggacagtgt 5820
 agcactctac cagtgcagg agctggacac ctactgata cccagatcc cccacagcca 5880
 ctactgactg cagccagcca caggtacaga gccacaggac ccaagaatg agcttacaaa 5940
 gtggccttc caggccctgg gagctcctt cactcttcag tccttctact gtcctggcta 6000

 ctaaatattt tatgtacac agcctgaaaa ggacttctgg ctatgcaagg gtccttaaa 6060
 gattttctgc ttgaagtctc ccttggaat ctgccatgag cacaaaatta tggtaatttt 6120
 tcacctgaga agattttaa accatftaa cgccaccaat tgagcaagat gctgattcat 6180
 tatttatcag ccctattctt tctattcagg ctgtgttgg cttaggctg gaagcacaga 6240
 gtggcttggc ctcaagagaa tagctggttt ccctaagttt acttctctaa aacctgtgt 6300
 tcacaaaggc agagagtcag acccttcaat ggaaggagag tgcttgggat cgattatgtg 6360
 acttaaagtc agaatagtc ttgggcagtt ctcaaatgtt ggagtggaac attggggagg 6420

 aaattctgag gcaggtatta gaaatgaaaa ggaaacttga aacctgggca tgggtgctca 6480
 cgctgtaat cccagcactt tgggaggcca aggtgggcag atcactggag gtcaggagtt 6540
 cgaaaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ccatctctac taaaaataca gaaattagcc 6600
 ggtcatggtg gtggacacct gtaatcccag ctactcaggt ggctaaggca ggagaatcac 6660
 ttcagcccgg gaggtggagg ttgcagtgag ccaagatcat accacggcac tccagcctgg 6720
 gtgacagtga gactgtggct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa ggaaatgaa actagaagag 6780

atttctaaaa gtctgagata tatttgctag atttctaaag aatgtgttct aaaacagcag 6840

 aagattttca agaaccggtt tccaaagaca gtcttctaata tcctcattag taataagtaa 6900
 aatgtttatt gttgtagctc tggatataaa tccattcctc ttaaaatata agacctctgg 6960
 catgaatatt tcatatctat aaaatgacag atcccaccag gaaggaagct gttgctttct 7020
 ttgaggtgat ttttttcctt tgctccctgt tgctgaaacc atacagcttc ataaataatt 7080
 ttgcttgctg aaggaagaaa aagtgttttt cataaaccca ttatccagga ctgtttatag 7140
 ctgttggaag gactaggtct tcctagccc cccagtggtg caagggcagt gaagacttga 7200
 ttgtacaaaa tacgttttgt aatgttgtg ctgttaacac tgcaataaaa cttggtagca 7260

 aacacttcca aaaaaaaaa aaaaaaa 7287
 <210> 15
 <211> 11386
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 gtggcgcgag cttctgaaac taggcggcag aggcggagcc gctgtggcac tgctgcgcct 60
 ctgctgcgcc tccgggtgct tttcggcggg tgggtcgcgg ccgggagaag cgtgagggga 120
 cagattttgt accggcgcgg tttttgtcag cttactccgg ccaaaaaaga actgcacctc 180
 tggagcggac ttatttacca agcattggag gaatatcgta ggtaaaaatg cctattggat 240
 ccaaagagag gccaacatit tttgaaatit ttaagacacg ctgcaacaaa gcagatttag 300

 gaccaataag tcttaattgg tttgaagaac tttcttcaga agctccaccc tataattctg 360
 aacctgcaga agaactgtaa cataaaaaa acaattacga accaaaccta tttaaaactc 420
 cacaaaggaa accatcttat aatcagctgg cttcaactcc aataatattc aaagagcaag 480
 ggctgactct gccgctgtac caatctctg taaaagaatt agataaattc aaattagact 540
 taggaaggaa tgttcccaat agtagacata aaagtcttcg cacagtgaaa actaaaatgg 600
 atcaagcaga tgatgtttcc tgtccacttc taaattcttg tcttagtgaa agtctctgtg 660
 ttctacaatg tacacatgta acaccacaaa gagataagtc agtggtatgt gggagtttgt 720

 ttcatacacc aaagttttgt aagggtcgtc agacacaaa acatatttct gaaagtctag 780
 gagetgaggt ggatcctgat atgicttggg caagtctttt agctacacca cccaccctta 840
 gttctactgt gctcatagtc agaaatgaag aagcatctga aactgtatit cctcatgata 900
 ctactgctaa tgtgaaaagc tatttttcca atcatgatga aagtctgaag aaaaatgata 960
 gatttatcgc ttctgtgaca gacagtgaaa acacaaatca aagagaagct gcaagtcatg 1020

gatttggaaa aacatcaggg aattcattta aagtaaatag ctgcaaagac cacattggaa 1080
agtcaatgcc aaatgtccta gaagatgaag tatatgaaac agttgtagat acctctgaag 1140

aagatagttt ttcattatgt ttttctaata gtagaacaaa aaatctacaa aaagtaagaa 1200
ctagcaagac taggaaaaaa attttccatg aagcaaacgc tgatgaatgt gaaaaatcta 1260
aaaaccaagt gaaagaaaaa tactcatttg tatctgaagt ggaaccaaat gatactgac 1320
cattagattc aaatgtagca aatcagaagc cctttgagag tggaaagtac aaaatctcca 1380
aggaagtgtg accgtctttg gcctgtgaat ggtctcaact aaccctttca ggtctaaatg 1440
gagcccgat ggagaaaata ccctattgc atatttcttc atgtgaccaa aatatttcag 1500
aaaaagacct attagacaca gagaacaaaa gaaagaaaga ttttcttact tcagagaatt 1560

ctttgccacg tatttctagc ctaccaaata cagagaagcc attaatgag gaaacagtgg 1620
taaataagag agatgaagag cagcatcttg aatctcatac agactgcatt cttgcagtaa 1680
agcaggcaat atctggaact tctccagtgg cttcttcatt tcagggtatc aaaaagtcta 1740
tattcagaat aagagaatca cctaaagaga ctttcaatgc aagttttca ggtcatatga 1800
ctgatccaaa ctttaaaaaa gaaactgaag cctctgaaag tggactggaa atacatactg 1860
tttgctcaca gaaggaggac tccttatgtc caaatttaat tgataatgga agctggccag 1920
ccaccaccac acagaattct gtagctttga agaatgcagg tttaatatcc actttgaaaa 1980

agaaaacaaa taagtttatt tatgctatac atgatgaaac atcttataaa ggaaaaaaaaa 2040
taccgaaaga ccaaaaatca gaactaatta actgttcagc ccagtttgaa gcaaatgctt 2100
ttgaagcacc acttacattt gcaaatgctg attcaggttt attgcattct tctgtgaaaa 2160
gaagctgttc acagaatgat tctgaagaac caactttgtc cttaactagc tcttttggga 2220
caattctgag gaaatgttct agaaatgaaa catgttctaa taatacagta atctctcagg 2280
atcttgatta taaagaagca aaatgtaata aggaaaaact acagttattt attacccag 2340
aagctgattc tctgtcatgc ctgcaggaag gacagtgtga aaatgatcca aaaagcaaaa 2400

aagtttcaga tataaaagaa gaggtcttgg ctgcagcatg tcaccagta caacattcaa 2460
aagtgaata cagtgatact gactttcaat cccagaaaag tcttttatat gatcatgaaa 2520
atgccagcac tcttatttta actcctactt ccaaggatgt tctgtcaaac ctagtcatga 2580
tttctagagg caaagaatca tacaaaatgt cagacaagct caaaggtaac aattatgaat 2640
ctgatgttga attaaccaaa aatattccca tggaaaagaa tcaagatgta tgtgctttaa 2700
atgaaaatta taaaacggt gagctgttgc cacctgaaaa atacatgaga gtagcatcac 2760

cttcaagaaa ggtacaattc aacccaaaaca caaatctaag agtaatccaa aaaaatcaag 2820

 aagaaactac ttcaatttca aaaataactg tcaatccaga ctctgaagaa cttttctcag 2880
 acaatgagaa taattttgc ttccaagtag ctaatgaaag gaataatctt gctttaggaa 2940
 atactaagga acttcatgaa acagacttga cttgtgtaaa cgaaccatt ttcaagaact 3000
 ctaccatggt tttatatgga gacacaggtag ataacaagc aacccaagtg tcaattaaaa 3060
 aagatttggg ttatgttctt gcagaggaga acaaaaatag tgtaaagcag catataaaaa 3120
 tgactctagg tcaagattta aaatcggaca tctcctttaa tatagataaa ataccagaaa 3180
 aaaataatga ttacatgaac aaatgggcag gactcttagg tccaatttca aatcacagtt 3240

 ttggaggtag cttcagaaca gcttcaaata aggaaatcaa gctctctgaa cataacatta 3300
 agaagagcaa aatgttcttc aaagatattg aagaacaata tcctactagt ttagcttgtg 3360
 ttgaaattgt aaatccttg gcattagata atcaaaagaa actgagcaag cctcagtcaa 3420
 ttaatactgt atctgcacat ttacagagta gtgtagtgt ttctgattgt aaaaatagtc 3480
 atataacccc tcagatgta tttccaagc aggattttaa ttcaaacat aatttaacac 3540
 ctagccaaaa ggcagaaatt acagaacttt ctactatatt agaagaatca ggaagtcagt 3600
 ttgaatttac tcagtttaga aaaccaagct acatattgca gaagagtaca tttgaagtgc 3660

 ctgaaaacca gatgactatc ttaaagacca cttctgagga atgcagagat gctgatcttc 3720
 atgcataat gaatgcccca tcgattggtc aggtagacag cagcaagcaa tttgaaggta 3780
 cagttgaaat taaacggaag tttgctggcc tgttgaaaaa tgactgtaac aaaagtgcct 3840
 ctggttattt aacagatgaa aatgaagtgg ggtttagggg cttttattct gctcatggca 3900
 caaaactgaa tgtttctact gaagctctgc aaaaagctgt gaaactgttt agtgatattg 3960
 agaatattag tgaggaaact tctgcagagg tacatccaat aagtttatct tcaagtaaat 4020
 gtcatgattc tgttgtttca atgtttaaga tagaaaatca taatgataaa actgtaagtg 4080

 aaaaaataa taaatgcaa ctgatattac aaaataatat tgaatgact actggcactt 4140
 ttgttgaaga aattactgaa aattacaaga gaaactga aaatgaagat acaaatata 4200
 ctgctgccag tagaaattct cataacttag aatttgatgg cagtattca agtaaaaatg 4260
 atactgtttg tattcataaa gatgaaacgg acttgctatt tactgatcag cacaacatat 4320
 gtcttaaat atctgccag tttatgaagg agggaaacac tcagattaaa gaagatttgt 4380
 cagatttaac tttttggaa gttcgaag ctcaagaagc atgcatggt aatacttcaa 4440
 ataaagaaca gttactgct actaaaacgg agcaaatat aaaagatttt gagacttctg 4500

atacattttt tcagactgca agtgggaaaa atattagtgt cgccaaagag tcatttaata 4560
 aaattgtaaa tttctttgat cagaaccag aagaattgca taacttttcc ttaaattctg 4620
 aattacattc tgacataaga aagaacaaaa tggacattct aagtatgag gaaacagaca 4680
 tagttaaaca caaaatactg aaagaaagtg tcccagttgg tactggaaat caactagtga 4740
 ccttccaggg acaacccgaa cgtgatgaaa agatcaaaga acctactcta ttgggttttc 4800
 atacagctag cgggaaaaaa gttaaaattg caaaggaatc tttggacaaa gtgaaaaacc 4860
 tttttgatga aaaagagcaa ggtactagtg aaatcaccag ttttagccat caatgggcaa 4920

 agaccctaaa gtacagagag gcctgtaaag acctgaatt agcatgtgag accattgaga 4980
 tcacagctgc cccaaagtgt aaagaaatgc agaattctct caataatgat aaaaaccttg 5040
 tttctattga gactgtgggt ccacctaagc tcttaagtga taatttatgt agacaaactg 5100
 aaaatctcaa aacatcaaaa agtatctttt tgaaagttaa agtacatgaa aatgtagaaa 5160
 aagaacagc aaaaagtctt gcaactgtt acacaaatca gtccccttat tcagtcattg 5220
 aaaattcagc cttagctttt tacacaagtt gtagtagaaa aacttctgtg agtcagactt 5280
 cactacttga agcaaaaaaa tggcttagag aaggaatatt tgatggtcaa ccagaaaaga 5340

 taaatactgc agattatgta ggaaattatt tgtatgaaaa taattcaaac agtactatag 5400
 ctgaaaatga caaaaatcat ctctccgaaa aacaagatac ttatttaagt aacagtagca 5460
 tgtctaacag ctattcttac cattctgatg aggtatataa tgattcagga tatctctcaa 5520
 aaaataaact tgattctggt attgagccag tattgaagaa tgttgaagat caaaaaaca 5580
 ctagtttttc caaagtaata tccaatgtaa aagatgcaaa tgcatacca caaactgtaa 5640
 atgaagatat ttgcgttagag gaacttgtga ctagctcttc acctgcaaa aataaaaatg 5700
 cagccattaa attgtccata tctaatagta ataattttga ggtagggccca cctgcattta 5760

 ggatagccag tggtaaaatc gtttgtgtt cacatgaaac aattaaaaaa gtgaaagaca 5820
 tatttacaga cagtttcagt aaagtaatta aggaaaacaa cgagaataaa tcaaaaattt 5880
 gccaaacgaa aattatggca ggttgttacg aggcattgga tgattcagag gatattcttc 5940
 ataactctct agataatgat gaatgtagca cgcattcaca taaggttttt gctgacattc 6000
 agagtgaaga aattttacaa cataacaaa atatgtctgg attggagaaa gtttctaaaa 6060
 tatcaccttg tgatgttagt ttggaaactt cagatatatg taaatgtagt atagggaaagc 6120
 ttcataagtc agtctcatct gcaaaactt gtgggatttt tagcacagca agtggaaaat 6180

 ctgtccaggt atcagatgct tcattacaaa acgcaagaca agtgttttct gaaatagaag 6240
 atagtaccaa gcaagtcttt tccaaagtat tgtttaaaag taacgaacat tcagaccagc 6300
 tcacaagaga agaaaatact gctatacgtc ctccagaaca tttaatatcc caaaaaggct 6360

ttcatataa tgtgtaaat tcatctgctt tctctggatt tagtacagca agtggaaaagc 6420
 aagtttccat tttagaaagt tccttacaca aagttaaggg agtgtagag gaatttgatt 6480
 taatcagaac tgagcatagt cttcactatt cacctacgtc tagacaaaat gtatcaaaaa 6540
 tacttcctcg tgttgataag agaaaccag agcactgtgt aaactcagaa atggaaaaaa 6600

 cctgcagtaa agaatttaa ttatcaaata acttaaatgt tgaagtggt tcttcagaaa 6660
 ataactcctc tattaaagtt tctccatc tctctcaatt tcaacaagac aaacaacagt 6720
 tggattagg aaccaaagt tcacttgtg agaacattca tgttttggga aaagaacagg 6780
 cttcacctaa aaactgaaaa atggaaatg gtaaaactga aacttttct gatgttctg 6840
 tgaaaacaaa tatagaagtt tgttctactt actccaaaga ttcagaaaac tactttgaaa 6900
 cagaagcagt agaaattgct aaagctttta tggaagatga tgaactgaca gattcctaac 6960
 tgccaagtca tgccacacat tctcttttta catgtcccga aatgaggaa atggttttgt 7020

 caaattcaag aattggaaaa agaagaggag agccccttat cttagtggga gaaccctcaa 7080
 tcaaaagaaa cttattaat gaattgaca ggataataga aaatcaagaa aaatccttaa 7140
 aggttcaaa aagcactcca gatggcaca taaaagatcg aagattgttt atgcatcatg 7200
 tttctttaga gccgattacc tgtgtacct ttcgcacaac taaggaaact caagagatc 7260
 agaatcaaaa tttaccgca cctggtcaag aatttctgtc taaatctcat ttgtatgaac 7320
 atctgacttt ggaaaaatct tcaagcaatt tagcagtttc aggacatcca tttatcaag 7380
 tttctgctac aagaatgaa aaaatgagac acttgattac tacaggcaga ccaaccaaag 7440

 tctttgttcc accttttaa actaaatcac atttcacag agttgaacag tgtgttagga 7500
 atattaactt ggaggaaaac agacaaaagc aaaacattga tggacatggc tctgatgata 7560
 gtaaaaaata gattaatgac aatgagattc atcagtttaa caaaaacaac tccaatcaag 7620
 cagcagctgt aactttcaca aagtgtgaag aagaaccttt agatttaatt acaagtcttc 7680
 agaatgccag agatatacag gatatgcgaa ttaagaagaa acaaggcaa cgcgtctttc 7740
 cacagccagg cagtctgtat cttgcaaaaa catccactct gcctcgaatc tctctgaaag 7800
 cagcagtagg aggccaagtt ccctctgctg gttctcataa acagctgtat acgtatggcg 7860

 tttctaaaca ttgcataaaa attaacagca aaaatgcaga gtcttttcag tttcactg 7920
 aagattatit tggtaaggaa agtttatgga ctggaaaagg aatacagttg gctgatggtg 7980
 gatggctcat accctccaat gatggaaagg ctggaaaaga agaattttat agggctctgt 8040
 gtgacactcc aggtgtggat ccaaagctta tttctagaat ttgggtttat aatcactata 8100
 gatggatcat atggaaactg gcagctatgg aatgtgcctt tcctaaggaa tttgctaata 8160
 gatgcctaag cccagaaaagg gtgcttcttc aactaaaata cagatatgat acggaattg 8220

atagaagcag aagatcgct ataaaaaaga taatgaaag ggatgacaca gctcaaaaa 8280

 cacttgttct ctgtgtttct gacataatth cattgagcgc aatataatct gaaacttcta 8340
 gcaataaaac tagtagtca gatacccaaa aagtggccat tattgaaactt acagatgggt 8400
 ggtatgctgt taaggcccag ttagatcctc cctcttagc tgtcttaag aatggcagac 8460
 tgacagttgg tcagaagatt attcttcatg gagcagaact ggtgggctct cctgatgcct 8520
 gtacacctct tgaagccca gaatctctta tgttaaatgat ttctgctaac agtactcggc 8580
 ctgctcgtg gtataccaaa cttggattct ttcctgacc tagacctttt cctctgcct 8640
 tatcatcgt tttcagtgat ggaggaaatg ttggttgtgt tgatgtaatt attcaaaagag 8700

 cataacctat acagtggatg gagaagacat catctggatt atacataatth cgcaatgaaa 8760
 gagaggaaga aaaggaagca gcaaaatag tggaggccca acaaaagaga ctagaagcct 8820
 tattcactaa aattcaggag gaatttgaag aacatgaaga aaacacaaca aaacctatth 8880
 taccatcacg tgcactaaca agacagcaag ttcgtgctth gcaagatggg gcagagctth 8940
 atgaagcagt gaagaatgca gcagaccag cttacctga gggttatthc agtgaagagc 9000
 agttaagagc cttgaataat cacaggcaaa tgttgaatga taagaaacaa gctcagatcc 9060
 agttggaat taggaaggcc atggaatctg ctgaacaaaa ggaacaagggt ttatcaaggg 9120

 atgcacaac cgtgtggaag ttgcgtattg taagctatthc aaaaaagaa aaagattcag 9180
 ttatactgag tatttggcgt ccatcatcag atthtatthc tctgttaaca gaaggaaaga 9240
 gatacagaat ttatcatctt gcaacttcaa aatctaaaag taaatctgaa agagctaaca 9300
 tacagttagc agcgacaaaa aaaactcagt atcaacaact accggtthca gatgaaatth 9360
 tatttcagat ttaccagcca cgggagcccc ttcacttcag caaatththta gatccagact 9420
 ttcagccatc ttgttctgag gtggacctaa taggatttgt cgtttctgtt gtgaaaaaaa 9480
 caggacttgc cctthctgct tatttgtcag acgaatgtha caatthactg gcaataaaagt 9540

 tttggataga cctaatgag gacattatth agcctcatat gthaattgct gcaagcaacc 9600
 tccagtggcg accagaatcc aatcaggcc tcttacttht atthgctgga gatththctg 9660
 tgtthctgct tagtccaaaa gagggccact tcaagagac atthcaacaaa atgaaaaata 9720
 ctgttgagaa tattgacata cthtgcaatg aagcagaaaa caagcttatg catatactgc 9780
 atgcaaatga tcccaagtgg tccaccccaa ctaaagactg tacttcaggg ccgtacactg 9840
 ctcaaatcat tcttggatca ggaacaagc tctgatgct tctcctaath tgtgagatth 9900
 attatcaag tctthtatca cthtgatgg ccaaaaggaa gctgtththc acactgtct 9960

cagcccagat gacttcaaag tcttgtaaag gggagaaaaga gattgatgac caaaagaact 10020
 gcaaaaagag aagagccttg gatttcttga gtagactgcc tttacctcca cctgttagtc 10080
 ccatttgtac atttgtttct cggctgcac agaaggcatt tcagccacca aggagtgtg 10140
 gcaccaaata cgaaacaccc ataaagaaaa aagaactgaa ttcctcag atgactccat 10200
 ttaaaaaatt caatgaaatt tctcttttgg aaagtaattc aatagctgac gaagaacttg 10260
 cattgataaa tacccaagct cttttgtctg gttcaacagg agaaaaacaa tttatatctg 10320
 tcagtgaatc cactaggact gctcccacca gttcagaaga ttatctcaga ctgaaacgac 10380

 gttgtactac atctctgac aaagaacagg agagttccca ggccagtacg gaagaatgtg 10440
 agaaaaataa gcaggacaca attacaacta aaaaatatat ctaagcattt gcaaaggcga 10500
 caataaatta ttgacgctta acctttccag tttataagac tggaatataa tttcaaacca 10560
 cacattagta cttatgttgc acaatgagaa aagaaattag tttcaaattt acctcagcgt 10620
 ttgtgtatcg ggcaaaaatc gttttgccg attccgtatt ggtatacttt tgcttcagtt 10680
 gcatactta aaactaaatg taatttatta actaatcaag aaaaacatct ttgctgagc 10740
 tcggtggctc atgcctgtaa tccaacact ttgagaagct gaggtgggag gagtgcttga 10800

 ggccaggagt tcaagaccag cctgggcaac atagggagac ccccatcttt acaaagaaaa 10860
 aaaaaagggg aaaagaaat cttttaaate tttggatttg atcactacaa gtattatttt 10920
 acaagtgaat taaacatacc attttctttt agattgtgtc attaaatgga atgaggtctc 10980
 ttagtacagt tattttgatg cagataattc cttttagttt agctactatt ttaggggatt 11040
 ttttttagag gtaactcact atgaaatagt tctcctaat gcaaatatgt tggttctgct 11100
 atagttccat cctgttcaaa agtcaggatg aatatgaaga gtggtgtttc cttttgagca 11160
 attcttcac ctttaagttag catgattata agaaaaatag aacctcagt gtaactctaa 11220

 ttccttttta ctattccagt gtgatctctg aaattaaatt acttcaacta aaaattcaaa 11280
 tactttaaat cagaagattt catagttaat ttattttttt tttcaacaaa atggtcatcc 11340
 aaactcaaac ttgagaaaat atcttgcttt caaattggca ctgatt 11386

 <210> 16
 <211> 13147
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 16

 ccggagcccg agccgaagg cgagccgcaa acgctaagtc gctggccatt ggtggacatg 60
 gcgcagcgc gtttctccg acgggccgaa tgttttggg cagtgtttg agcgcggaga 120

ccgcgtgata ctggatgcgc atgggcatac cgtgctctgc ggctgcttgg cgttgcttct 180

 tcctccagaa gtggcgctg ggcagtcacg cagggtttga accggaagcg ggagtaggta 240
 gctgcgtggc taacggagaa aagaagccgt ggccgcggga ggaggcgaga ggagtcggga 300
 tctgcgctgc agccaccgcc gcggttgata ctactttgac cttccgagtg cagtgcagct 360
 gatgtgtgtt ctgaaattgt gaaccatgag tctagtactt aatgatctgc ttatctgctg 420
 ccgtcaacta gaacatgata gagctacaga acgaaagaaa gaagttgaga aatttaagcg 480
 cctgattcga gatcctgaaa caattaaaca tctagatcgg cattcagatt ccaaacaagg 540
 aaaatatttg aattgggatg ctgttttttag atttttacag aaatatattc agaaagaaac 600

 agaatgtctg agaatagcaa aaccaaagt atcagcctca acacaagcct ccaggcagaa 660
 aaagatgcag gaaatcagta gtttggtaaa atacttcac aaatgtgcaa acagaagagc 720
 acctaggcta aaatgtcaag aactcttaaa ttatatcatg gatacagtg aagattcatc 780
 taatggtgct atttacggag ctgattgtag caacatacta ctcaaagaca ttcittctgt 840
 gagaaaatac tgggtgtaaa tatctcagca acagtggtta gaattgttct ctgtgtactt 900
 caggctctat ctgaaacctt cacaagatgt tcatagagtt ttagtggcta gaataattca 960
 tgctgttacc aaaggatgct gttctcagac tgacggatta aattccaaat ttttggactt 1020

 tttttccaag gctattcagt gtgcgagaca agaaaagagc tcttcaggtc taaatcatat 1080
 cttagcagct cttactatct tcctcaagac tttggctgtc aactttcgaa ttcgagtgtg 1140
 tgaattagga gatgaaattc ttcccacttt gctttatatt tggactcaac ataggcttaa 1200
 tgattcttta aaagaagtca ttattgaatt atttcaactg caaatttata tccatcatcc 1260
 gaaaggagcc aaaacccaag aaaaagggtc ttatgaatca acaaaatgga gaagtatttt 1320
 atacaactta tatgatctgc tagtgaatga gataagtcac ataggaagta gaggaaagta 1380
 tcttcagga tttcgttaata ttgccgtcaa agaaaatttg attgaattga tggcagatat 1440

 ctgicaccag gtttttaatg aagataccag atccttggag atttctcaat cttacactac 1500
 tacacaaaga gaatctagtg attacagtgt cccttgcaa aggaagaaaa tagaactagg 1560
 ctgggaagta ataaaagatc accttcagaa gtcacagaat gattttgatc ttgtgccttg 1620
 gctacagatt gcaacccaat taatatcaaa gtatcctgca agtttaccta actgtgagct 1680
 gtctccatta ctgatgatac tatctcagct tctaccccaa cagcgacatg gggaacgtac 1740
 accatatgtg ttacgatgcc ttacggaagt tgcatgtgt caagacaaga ggtcaaacct 1800
 agaaagctca caaaagtcag atttattaaa actctggaat aaaatttggg gtattacctt 1860

tcgtggtata agttctgagc aaatacaagc tgaaaacttt ggcttacttg gagccataat 1920
 tcagggtagt ttagttgagg ttgacagaga attctggaag ttatttactg ggtcagcctg 1980
 cagaccttca tgtcctgcag tatgctgttt gactttggca ctgaccacca gtatagttcc 2040
 aggaacggta aaaatgggaa tagagcaaaa tatgtgtgaa gtaaatagaa gcttttcttt 2100
 aaaggaatca ataatgaaat ggctcttatt ctatcagtta gagggtgact tagaaaatag 2160
 cacagaatg cctccaattc ttcacagtaa ttttctcat cttgtactgg agaaaattct 2220
 tgtgagtctc actatgaaaa actgtaaagc tgcaatgaat tttttccaaa gcgtgccaga 2280

 atgtgaacac caccaaaaag ataaagaaga actttcattc tcagaagtag aagaactatt 2340
 tcttcagaca acttttgaca agatggactt ttttaaccatt gtgagagaat gtggtataga 2400
 aaagcaccag tccagtattg gcttctctgt ccaccagaat ctcaaggaat cactggatcg 2460
 ctgtcttctg ggattatcag aacagcttct gaataattac tcactctgaga ttacaattc 2520
 agaaactctt gtccgggtgt cacgtctttt ggtgggtgtc cttggctgct actgttacat 2580
 ggggtgaata gctgaagagg aagcatataa gtcagaatta ttccagaaag ccaagtctct 2640
 aatgcaatgt gcaggagaaa gtatcactct gtttaaaaat aagacaaatg aggaattcag 2700

 aattggttcc ttgagaaata tgatgcagct atgtacacgt tgcttgagca actgtacca 2760
 gaagagtcca aataagattg catctggctt tttctgcca ttgttaacat caaagctaat 2820
 gaatgacatt gcagatattt gtaaaagttt agcatcctc atcaaaaagc catttgaccg 2880
 tggagaagta gaatcaatgg aagatgatac taatggaat ctaatggagg tggaggatca 2940
 gtcatccatg aatctattta acgattacc tgatagtagt gttagtgatg caaacgaacc 3000
 tggagagagc caaagtacca tagtgccat taatccttta gctgaagaat atctgtcaaa 3060
 gcaagatcta ctttcttag acatgctcaa gttcttgtgt ttgtgtgtaa ctactgctca 3120

 gaccaatact gtgiccttta gggcagctga tattcggagg aaattgttaa tgtaattga 3180
 ttctagcacg ctagaaccta ccaaatcct ccactgcat atgtatctaa tgcttttaa 3240
 ggagcttctt ggagaagagt accccttgc aatggaagat gttcttgaac ttctgaaacc 3300
 actatccaat gtgtgttctt tgtatcgtcg tgaccaagat gtttgtaaaa ctattttaa 3360
 ccatgtcctt catgtagtga aaaacctagg tcaaagcaat atggactctg agaacacaag 3420
 ggatgctcaa ggacagtttc ttacagtaat tggagcattt tggcatctaa caaaggagag 3480
 gaaatatata ttctctgtaa gaatggcctt agtaaatgc cttaaaactt tgcttgaggc 3540

 tgatccttat tcaaaatggg ccattcttaa tgtaatggga aaagactttc ctgtaaatga 3600
 agtatttaca caatttctg ctgacaatca tcaccaagtt cgcagtgtgg ctgcagagtc 3660
 aatcaataga ttgttccagg acacgaaggg agattcttcc aggttactga aagcacttcc 3720

ttgaaagctt cagcaaacag cttttgaaaa tgcatacttg aaagctcagg aaggaatgag 3780
 agaaaatgcc catagtgcctg agaaccctga aactttggat gaaatttata atagaaaatc 3840
 tgttttactg acgittgatag ctgtgggtttt atcctgtagc cctatctgcg aaaaacaggc 3900
 tttgtttgcc ctgtgtaaat ctgtgaaaga gaatggatta gaacctcacc ttgtgaaaa 3960

 ggttttagag aaagtttctg aaacttttgg atatagacgt ttagaagact ttatggcatc 4020
 tcatttagat tatctgggtt tggaatggct aaatcttcaa gatactgaat acaacttatac 4080
 ttcttttct tttattttat taaactacac aaatattgag gatttctata gatcttgta 4140
 taaggttttg attccacatc tggtgattag aagtcatttt gatgaggtga agtccattgc 4200
 taatcagatt caagaggact ggaaaagtct tctaacagac tgctttcca agattcttgt 4260
 aaatattctt ccttattttg cctatgaggg taccagagac agtgggatgg cacagcaaag 4320
 agagactgct accaaggctct atgatatgct taaaagtga aacttattgg gaaaacagat 4380

 tgatcactta ttcattagta atttaccaga gattgtggtg gagttattga tgacgttaca 4440
 tgagccagca aattctagtg ccagtcagag cactgacctc tgtgactttt caggggattt 4500
 ggatcctgct cctaatecac ctcaatttcc atcgcatgtg attaaagcaa catttgccata 4560
 tatcagcaat tgtcataaaa ccaagttaaa aagcatttta gaaattcttt ccaaaaagccc 4620
 tgattcctat cagaaaatc ttcttgccat atgtgagcaa gcagctgaaa caaataatgt 4680
 ttataagaag cacagaatc ttaaaatata tcacctgttt gttagtttat tactgaaaga 4740
 tataaaaagt ggcttaggag gagcttgggc cttgttctt cgagacgtta tttatacttt 4800

 gattcactat atcaacaaa ggccttcttg tatcatggat gtgtcattac gtagcttctc 4860
 ctttgttgt gacttattaa gtcaggtttg ccagacagcc gtgacttact gtaaggatgc 4920
 tctagaaaac catcttcag ttattgttgg tacacttata ccccttgtgt atgagcaggt 4980
 ggaggttcag aaacaggat tggacttgtt gaaatactta gtgatagata acaaggataa 5040
 tgaaacctc tatacacga ttaagctttt agatcctttt cctgacatg ttgtttttaa 5100
 ggatttgcgt attactcagc aaaaaatcaa atacagtaga ggacctttt cactcttggga 5160
 ggaaattaac cttttctct cagtaagtgt ttatgatgca cttccattga caagacttga 5220

 aggactaaag gatcttcgaa gacaactgga actacataaa gatcagatgg tggacattat 5280
 gagagcttct caggataatc cgcaagatgg gattatggtg aaactagtgt tcaatttgtt 5340
 gcagttatcc aagatggcaa taaaccacac tggtgaaaaa gaagtcttag aggctgttgg 5400
 aagctgcttg ggagaagtgg gtcctataga tttctctacc atagctatac aacatagtaa 5460
 agatgcatct tataccaagg cccttaagtt atttgaagat aaagaacttc agtggacctt 5520
 cataatgctg acctacctga ataacacact ggtagaagat tgtgtcaaag ttcgatcagc 5580

agctgttacc tgtttgaaaa acatthtagc cacaaagact ggacatagtt tctgggagat 5640

 ttataagatg acaacagatc caatgctggc ctatctacag ccttttagaa catcaagaaa 5700
 aaagttttta gaagtaccca gatttgacaa agaaaacct tttgaaggcc tggatgatat 5760
 aaatctgtgg attcctctaa gtgaaaatca tgacatttgg ataaagacac tgacttgtgc 5820
 ttttttgac agtggaggca caaaatgtga aattcttcaa ttattaaagc caatgtgtga 5880
 agtgaaaact gactttgtc agactgtact tccatacttg attcatgata ttttactcca 5940
 agatacaaat gaatcatgga gaaatctgct ttctacacat gttcagggat tttcaccag 6000
 ctgtcttcga cacttctcgc aaacgagccg atccacaacc cctgcaaact tggattcaga 6060

 gtcagagcac tttttccgat gctgtttgga taaaaaatca caaagaacaa tgcttgctgt 6120
 tgtggactac atgagaagac aaaagagacc ttcttcagga acaatthtta atgatgcttt 6180
 ctggctggat ttaaattatc tagaagttgc caaggtagct cagctttgtg ctgctcactt 6240
 tacagcttta ctctatgcag aaatctatgc agataagaaa agtatggatg atcaagagaa 6300
 aagaagtctt gcatttgaag aaggaagcca gagtacaact atttctagct tgagtgaaaa 6360
 aagtaaagaa gaaactggaa taagtttaca ggatcttctc ttagaaatct acagaagtat 6420
 aggggagcca gatagtttgt atggctgtgg tggagggag atgttacaac ccattactag 6480

 actacgaaca tatgaacacg aagcaatgtg gggcaaagcc ctagtaacat atgacctga 6540
 aacagcaatc cccatcaaa cacgccagc aggaatcatt caggccttgc agaatttggg 6600
 actctgcat attctttccg tctatthaaa aggattggat tatgaaaata aagactggtg 6660
 tcctgaacta gaagaactc attaccaagc agcatggagg aatatgcagt gggaccattg 6720
 cacttccgtc agcaaagaag tagaaggaac cagttacat gaatcattgt acaatgctct 6780
 acaatcteta agagacagag aattctctac atthtatgaa agtctcaat atgccagagt 6840
 aaaagaagtg gaagagatgt gtaagcgcag ccttgagtct gtgtattcgc tctatccac 6900

 acttagcagg ttgcaggcca ttggagagct ggaaagcatt ggggagcttt tctcaagatc 6960
 agtcacacat agacaactct ctgaagtata tattaagtgg cagaaacact cccagcttct 7020
 caaggacagt gattttagtt ttcaggagcc tatcatggct ctacgcacag tcattttgga 7080
 gatcctgatg gaaaaggaaa tggacaactc acaaagagaa tgtattaagg acattctcac 7140
 caaacactt gtagaactct ctatactggc cagaacttcc aagaacactc agtccctga 7200
 aagggaata tttcaatta aacagtacaa ttcagttagc tgtggagtct ctgagtgga 7260
 gctggaagaa gcacaagat tctgggcaaa aaaggagcag agtcttgccc tgagtattct 7320

caagcaaatg atcaagaagt tggatgccag ctgtgcagcg aacaatccca gcctaaaact 7380
 tacatacaca gaatgtctga gggtttgtgg caactgggta gcagaaacgt gcttagaaaa 7440
 tcctgcggtc atcatgcaga cctatctaga aaaggcagta gaagtgtctg gaaattatga 7500
 tggagaaagt agtgatgagc taagaaatgg aaaaatgaag gcattttctc cattagcccc 7560
 gttttcagat actcaatacc aaagaattga aaactacatg aatcatcgg aatttgaaaa 7620
 caagcaagct ctctgaaaa gagccaaaga ggaagtaggt ctcttaggg aacataaaat 7680
 tcagacaaac agatacacag taaaggttca gcgagagctg gagttaggatg aattagccct 7740

 gcgtgcaactg aaagaggatc gtaaacgctt cttatgtaaa gcagttgaaa attatatcaa 7800
 ctgcttatta agtggagaag aacatgatat gtgggtattc cgactttgtt ccctctggct 7860
 tgaaaattct ggagtttctg aagicaatgg catgatgaag agagacggaa tgaagattcc 7920
 aacatataaa tttttgcctc ttatgtacca attggctgct agaatgggga ccaagatgat 7980
 gggaggccta ggatttcag aagtcctcaa taatctaac tctagaattt caatggatca 8040
 ccccatcac actttgttta ttatactggc cttagcaaat gcaaacagag atgaatttct 8100
 gactaaacca gagtagcca gaagaagcag aataactaaa aatgtgccta aacaaagctc 8160

 tcagcttgat gaggatcga cagaggctgc aaatagaata atatgtacta tcagaagttag 8220
 gagacctcag atggtcagaa gtgttagggc actttgtgat gcttatatta tattagcaaa 8280
 cttagatgcc actcagtgga agactcagag aaaaggcata aatattccag cagaccagcc 8340
 aattactaaa cttagaatt tagaagatgt tgttgcctt actatggaaa ttaaggtgga 8400
 ccacacagga gaatatgaa atctggtgac tatacagtca tttaaagcag aatttcgctt 8460
 agcaggaggt gtaaatftac caaaaataat agattgtgta ggttccgatg gcaaggagag 8520
 gagacagctt gtttaaggcc gtgatgacct gagacaagat gctgtcatgc aacaggtctt 8580

 ccagatgtgt aatacattac tgcagagaaa cacggaaact aggaagagga aattaactat 8640
 ctgtacttat aagggtggtc ccctctctca gcgaagtggg gttcttgaat ggtgcacagg 8700
 aactgtcccc attggtgaat ttctgttaa caatgaagat ggtgctcata aaagatacag 8760
 gccaatgat ttcagtgcct ttcagtgcc aagaaaaatg atggaggtgc aaaaaaagtc 8820
 ttttgaagag aaatatgaag tcttcatgga tgtttgcaa aattttcaac cagttttccg 8880
 ttacttctgc atggaaaaat tcttggatcc agctatttgg tttgagaagc gattggctta 8940
 tacgcgcagt gtactactt ctctattgt tggttacata cttggacttg gtgatagaca 9000

 tgtacagaat atcttgataa atgagcagtc agcagaactt gtacatatag atctaggtgt 9060
 tgctttttaa caggcaaaa tcttctctac tctgagaca gttctttta gactcaccag 9120
 agatattgtg gatggcatgg gcattacggg tgttgaaggt gtcttcagaa gatgctgtga 9180

gaaaaccatg gaagtgatga gaaactctca ggaaactctg ttaaccattg tagaggtcct 9240
 tctatatgat ccaactcttg actggacat gaatccttg aaagcttgt atttacagca 9300
 gaggccggaa gatgaaactg agcttcaccc tactctgaat gcagatgacc aagaatgcaa 9360
 acgaaatctc agtgatatg accagagttt caacaaagta gctgaacgtg tcttaatgag 9420

 actacaagag aaactgaaag gagtggaga aggcactgtg ctcagtgtg gtggacaagt 9480
 gaatttgctc atacagcagg ccatagaccc caaaaatctc agccgacttt tcccaggatg 9540
 gaaagcttgg gtgtgatctt cagtatatga attaccttt cattcagcct ttagaaatta 9600
 tattttagcc tttattttta acctgccaac ataacttaag tagggattaa tatttaagt 9660
 aactattgtg ggttttttg aatgttggtt ttaatacttg atttaacac cactcaaaaa 9720
 tgtttgatg gtcttaagga acatctctgc tttcactctt tagaaataat ggtcattcgg 9780
 gctgggcgca gcggtcacg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag gtgagcggat 9840

 cacaaggtca ggagttcgag accagcctgg ccaagagacc agcctggcca gtatggtgaa 9900
 accctgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccgagcatg gtggcgggca cctgtaatcc 9960
 cagctactcg agaggctgag gcaggagaat ctcttgaacc tgggaggtga aggttgctgt 10020
 gggccaaaat catgccattg cactccagcc tgggtgacaa gagcgaaact ccatctcaa 10080
 aaaaaaaaa aaaaaacaga aacgtattg gatttttct agtaagatca ctcagtgtta 10140
 ctaaataatg aagtgttat ggagaacaaa tttcaaagac acagttagt tagttactat 10200
 tttttaagt gtgtattaaa acttctcatt ctattctctt tatcttttaa gcccttctgt 10260

 actgtccatg tatgttatct ttctgtgata acttcataga ttgccttcta gttcatgaat 10320
 tctctgtca gatgtatata atctctttta ccctatccat tgggcttctt ctttcagaaa 10380
 ttgttttca tttctaatta tgcactattt ttcagatctc tgtttcttga tgcattttt 10440
 aatgttttt taatgtttt tatgtcacta attattttaa atgictgtac ttgatagaca 10500
 ctgtaatagt tctattaat ttagttcctg ctgtttatat ctgttgattt ttgtattga 10560
 taggctgtc atccagtttt gtcttttga aaagtgagtt tattttcagc aaggctttat 10620
 ctatgggaat cttgagtgtc tgtttatgtc atattcccag ggctgttct gcacacaagc 10680

 ccattcttat tttaatctt tggetttagg gttccatac ctgaagtgt gcataaatac 10740
 tgataggaga tttcccaggc caaggcaaac aacttctc ctcactctct tgtgctagt 10800
 ggcagaatat ttgattgat cctttttcac tgagagtata agcttccatg tgeccacct 10860
 ttatggcagg ggtggaagga ggtacattta attcccactg cctgcctttg gcaagccctg 10920
 ggttctttgc tccccatata gatgtctaag ctaaaagccg tgggttaatg agactggcaa 10980
 attgtccag gacagctaca gcatcagctc acatattcac ctctctggtt tttcattccc 11040

ctcatttttt tctgagacag agtcttgctc tgtcaccag gctggagtgc agtggcatga 11100

tctcagctca ctgaaacctc tgcctcctgg gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctccc 11160

gagtagctgg gactacaggc gtgtgccaac acgcccgct aattttttgt atttttatta 11220

gagacggagt ttcaccgtgt tagccaggat ggtctcgatc gcttgacctc gtgatccacc 11280

ctcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc caccgcgccc ggcctcattc 11340

ccctcatttt tgaccgtaag gatttccctt ttcttgtaag ttctgctatg tatttaaaag 11400

aatgttttct acattttatc cagcatttct ctgtgttctg ttggaaggga agggcttagg 11460

tatctagttt gatacatagg tagaagtgga acattttctt gtccccagc tgtcatcata 11520

taagataaac atcagataaa aagccacctg aaagtaaac tactgactcg tgtattagtg 11580

agtataatct cttctccatc cttaggaaaa tttcatccc agctgcggag attaacaat 11640

gggtgattga gctttctcct cgtatttggc ccttgaaggc tatataaatt tttttcttat 11700

gaagagtggc catttctttt tattgccaat ggcaggcact cattcatatt tgatctcctc 11760

accttccctt ccctaaaac caatctccag aacttttggc actataaatt tcttggtttg 11820

acttctggag aactgttcag aatattactt tgcatttcaa attacaaact taccttggtg 11880

tatctttttc ttacaagctg cctaaatgaa tatttgggat atattggtag ttttattact 11940

atagtaaac aaggaaatgc agtaactta aaatgtcttt aagaaagccc tgaatcttc 12000

atgggtgaaa ttagaatta tcaactagat aatagtatag ataatgaat ttgtagctaa 12060

ttcttgctag ttgttgatc cagagagctt tgaataacat cattaatcta ctctttagcc 12120

ttgatggta tgctatgagg ctctgttctt gttcaagtat tctaataat ggctttgaaa 12180

agtttatcaa atttatac agatcacaag cctaggagaa ataactaatt cacagatgac 12240

agaattaaga ttataaaaga tttttttttt gtaatttttag tagagacagg gttgccattg 12300

tattccagcc ttggcgacag agcaagactc tgcctcaaaa aaaaaaaaaa aaaggttttg 12360

gcaagctgga actctttctg caaatgacta agatagaaaa ctgccaagga caaatgagga 12420

gtagttagat ttgaaaata ttaatcatag aatagttgtt gtatgctaag tcaactgacc 12480

atattatgta cagcatttct gatctttact ttgcaagatt agtgatacta tccaatata 12540

ctgctggaga aatcagaatt tggagaaata agttgtccaa ggcaagaaga tagtaaat 12600

taagtacaag tgtaatatgg acagtatcta acttgaaaag atttcaggcg aaaagaatct 12660

ggggtttgcc agtcagttgc tcaaaaggtc aatgaaaacc aaatagtgaa gctatcagag 12720

aagctaataa attatagact gcttgaacag ttgtgtccag attaaggag ataatagctt 12780

tcccaccta ctttgtgcag gtcatactc cccaaagtgt ttacctaac agtaggttca 12840
 caaactcttg gtcattatag tatatgccta aatgtatgc acttaggaat gctaaaaatt 12900
 taaatatggt ctaaagcaaa taaaagcaaa gaggaaaaac tttggacagc gtaaagacta 12960
 gaatagtctt ttaaaaagaa agccagtata ttggtttgaa atatagagat gtgtcccaat 13020
 ttcaagtatt ttaattgcac cttaatgaaa ttatctatct tctatagatt ttagtactat 13080
 tgaatgtatt actttactgt tacctgaatt tattataaag tgtttttgaa taaataattc 13140
 taaaagc 13147

<210> 17

<211> 8258

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

ttccgggagg agttttggcc tccacacggc tccgtcgggc gccgcgctct tccggcagcg 60
 gtagctttgg agacccggg aaccgcggtt ggcgtggttg actagtgcct cgcagcctca 120
 gcatggggga acatggcctg gagctggctt ccatgatccc cgcctcgcgg gagctgggca 180
 gtgccacacc agaggaatat aatacagttg tacagaagcc aagacaaatt ctgtgtcaat 240
 tcattgaccg gatacttaca gatgtaaag ttgttgctgt agaacttga aagaaaactg 300
 actctcagcc aacctcctg atgttgcctg atttcatcca gcatatcatg aaatcctccc 360

cacttatggt tgtaaatgtg agtggaaacc atgaggccaa aggcagttgt attgaattca 420
 gtaattggat cataacgaga cttctgcgga ttgcagcaac tcctcctgt catttgttac 480
 acaagaaaat ctgtgaagtc atctgttcat tattatttct ttttaaaagc aagagtctctg 540
 ctatTTTTGG ggtactcaca aaagaattat tacaactttt tgaagacttg gtttacctcc 600
 atagaagaaa tgtgatgggt catgctgtgg aatggccagt ggtcatgagc cgatttttaa 660
 gtcaattaga tgaacacatg ggatatttac aatcagctcc tttgcagttg atgagtatgc 720
 aaaattttaga atttattgaa gtcactttat taatggttct tactcgtatt attgcaattg 780

tgttttttag aaggcaagaa ctcttacttt ggcagatagg ttgtgttctg ctagagtatg 840
 gtagtccaaa aattaaatcc ctagcaatta gctttttaac agaacttttt cagcttgag 900
 gactaccagc acaaccagct agcacttttt tcagctcatt tttggaatta ttaaacacc 960
 ttgtagaat ggatactgac caattgaac tctatgaaga gccattatca aagctgataa 1020
 agacactatt tcctttgaa gcagaagctt atagaaat tgaacctgtc tatttaata 1080
 tgctgctgga aaaactctgt gtcattgttg aagacggtgt gctcatgcgg cttaaagtctg 1140

atttgctaaa agcagctttg tgccatttac tgcagtatct ccttaaattt gtgccagctg 1200

 ggatgaatc tgctttacaa gtcaggaagg tctatgtgag aaatattgt aaagctcttt 1260
 tggatgtgct tggattgag gtagatgcag agtacttgtt gggccactt tatgcagctt 1320
 tgaaaatgga aagatgga atcattgagg agattcaatg ccaaactcaa caggaaaacc 1380
 tcagcagtaa tagtgatgga ataccacca aaaggcgtcg tctcagctcg tctctaaacc 1440
 cttctaaaag agcaccacaa cagactgagg aaattaaaca tgtggacatg aaccaaaga 1500
 gcatattatg gagtgcactg aacagaaag ctgaatcct tcagatttcc cttgaatata 1560
 gtggcctaaa gaatcctgtt attgagatgt tagaaggaat tgctgttgc ttacaactga 1620

 ctgctctgtg tactgttcat tgttctcacc aaaacatgaa ctgccgtact ttcaaggact 1680
 gcaacataa atccaagaag aaaccttctg tagtgataac ttggatgtca ttggattttt 1740
 acacaaaagt gcttaagagc tgtagaagtt tgttagaatc tgttcagaaa ctggacctgg 1800
 aggcaacat tgataagggtg tgaaaaatt atgatgcttt gatttatatg caagtaaca 1860
 gttcatttga agatcatatc ctggaagatt tatgtggtat gctctcactt ccatggattt 1920
 attccattc tgatgatggc tgtttaaagt tgaccacatt tgccgctaat cttctaact 1980
 taagctgtag gatttcagat agctattcac cacaggcaca atcacgatgt gtgtttcttc 2040

 tgactctgtt tccaagaaga atattccttg agtggagaac agcagtttac aactgggccc 2100
 tgcagagctc ccatgaagta atccgggcta gttgtgttag tggatttttt atcttattgc 2160
 agcagcagaa tcttgtaac agatttcca agattcttat agataaagtc aaagatgatt 2220
 ctgacattgt caagaaagaa tttgcttcta tacttggca acttgtctgt actcttcag 2280
 gcatgtttta tctgacaagt tctttaacag aacctttctc tgaacacgga catgtggacc 2340
 tcttctgtag gaacttgaag gccacttctc aacatgaatg ttcattctct caactaaaag 2400
 cttctgtctg caagccattc ctttctctac tgaaaaaaaa aatacctagt ccagtaaac 2460

 ttgctttcat agataatcta catcatcttt gtaagcatct tgattttaga gaagatgaaa 2520
 cagatgtaaa agcagttctt ggaactttat taaatttaaat ggaagatcca gacaaagatg 2580
 ttagagtggc ttttagtggg aatatcaagc acatattgga atccttggac tctgaagatg 2640
 gatttataaa ggagcttttt gtcttaagaa tgaaggaagc atatacatat gcccaaatat 2700
 caagaataa tgagctgaag gataccttga ttcttacaac aggggatatt ggaagggccg 2760
 caaaaggaga tttggtacca tttgactctt tacacttatt gcattgtttg ttatccaagt 2820
 cagcatctgt ctctggagca gcatcacag aaattagagc tctggttgca gctaaaagtg 2880

ttaaactgca aagtttttc agccagtata agaaacccat ctgtcagttt ttggtagaat 2940
 cccttcactc tagtcagatg acagcacttc cgaatactcc atgccagaat gctgacgtgc 3000
 gaaaacaaga tgtggctcac cagagagaaa tggctttaaa tacgttgtct gaaattgcca 3060
 acgttttcga ctttcctgat cttaatcgtt ttcttactag gacattacaa gttctactac 3120
 ctgatcttgc tgccaaagca agccctgcag cttctgctct cattcgaact ttaggaaaac 3180
 aattaaatgt caatcgtaga gagattttaa taaacaactt caaatatatt ttttctcatt 3240
 tggctctgtc ttgttccaaa gatgaattag aacgtgccct tcattatctg aagaatgaaa 3300

 cagaaattga actggggagc ctgttgagac aagatttcca aggattgcat aatgaattat 3360
 tgctcgtat tggagaacac tatcaacagg tttttaatgg tttgtcaata cttgcctcat 3420
 ttgatccag tgatgatcca tatcagggcc cgagagatat catatcact gaactgatgg 3480
 ctgattattht acaacccaaa ttgttgggca ttttggcttt ttttaacatg cagtactga 3540
 gctctagtgt tggcattgaa gataagaaaa tggccttgaa cagtttgatg tctttgatga 3600
 agttaatggg acccaaacat gtcagtctg tgagggtgaa gatgatgacc aactgagaa 3660
 ctggccttgc attcaaggat gattttctg aattgtgtg cagagcttgg gactgctttg 3720

 ttcgctgctt ggatcatgct tgtctgggct cccttctcag tcatgtaata gtagctttgt 3780
 tacctcttat acacatccag cctaaagaaa ctgcagctat ctccactac ctcataatg 3840
 aaaacagggg tgctgtgcaa gattttctc atgaaatata tttttacct gatcatccag 3900
 aattaaanaa gataaaagcc gttctccagg aatacagaaa ggagacctct gagagcactg 3960
 atcttcagac aactcttcag ctctctatga aggccattca acatgaaaat gtcgatgttc 4020
 gtattcatgc tcttacaagc ttgaaggaaa ccttgataa aatcaggaa aaactgataa 4080
 agtatgcaac agacagtgaa acagtagaac ctattatctc acagttgggtg acagtgcttt 4140

 tgaaagggtg ccaagatgca aactctcaag ctcggttctc ctgtggggaa tgtttagggg 4200
 aattgggggc gatagatcca ggtcgattag atttctcaac aactgaaact caaggaaaag 4260
 attttacatt tgtgactgga gtagaagatt caagctttgc ctatggatta ttgatggagc 4320
 taacaagagc ttaccttgcg tatgctgata atagccgagc tcaagattca gctgcctatg 4380
 ccattcagga gttgctttct atttatgact gtagagagat ggagaccaac ggcccaggtc 4440
 accaattgtg gaggagattht cctgagcatg ttcgggaaat actagaacct catctaaata 4500
 ccagatacaa gagtctctcag aagicaaccg attggtctgg agtaaagaag ccaatttact 4560

 taagtaaatt gggtagtaac tttgcagaat ggtcagcatc ttgggcagggt tatcttatta 4620
 caaagggtcg acatgatctt gccagtaaaa tttcacctg ctgtagcatt atgatgaagc 4680
 atgatttcaa agtgaccatc tatcttctc cacatattct ggtgtatgtc ttactgggtt 4740

gtaatcaaga agatcagcag gagttttatg cagaaattat ggcagttcta aagcatgacg 4800
 atcagcatac cataaatacc caagacattg catctgatct gtgtcaactc agtacacaga 4860
 ctgtgtttctc catgcttgac catctcacac agtgggcaag gcacaaatth caggcaactga 4920
 aagctgagaa atgtccacac agcaaatcaa acagaaataa ggtagactca atggtatcta 4980

 ctgtggatta tgaagactat cagagtgtaa cccgttttct agacctcata ccccaggata 5040
 ctctggcagt agcttctctt cgctcaaag catacacacg agctgtaatg cactttgaat 5100
 catttattac agaaaagaag caaaatattc aggaacatct tggatthtta cagaaattgt 5160
 atgtctctat gcatgaacct gatggagtgg ccggagttag tgcaattaga aaggcagaac 5220
 catctctaaa agaacagatc cttgaacatg aaagccttgg cttgctgagg gatgccactg 5280
 cttgttatga cagggttatt cagctagaac cagaccagat caticattat catggtgtag 5340
 taaagtccat gttaggctct ggtcagctgt ctactgttat cactcaggtg aatggagtgc 5400

 atgctaacag gtccgagtgg acagatgaat taaacacgta cagagtggaa gcagcttggg 5460
 aattgtcaca gtgggatttg gtggaaaact atttggcagc agatggaaaa tctacaacat 5520
 ggagtgtcag actgggacag ctattattat cagccaaaaa aagagatata acagctthtt 5580
 atgactcact gaaactagt agagcagaac aaattgtacc tctttcagct gcaagctttg 5640
 aaagaggctc ctaccaacga ggatataat atattgtgag attgcacatg ttatgtgagt 5700
 tggagcatag catcaaacca cthttccagc attctccagg tgacagttct caagaagatt 5760
 ctctaaactg ggtagctcga ctagaaatga cccagaattc ctacagagcc aaggagccta 5820

 tcctggctct ccggagggtt ttactaagcc tcaacaaaag accagattac aatgaaatgg 5880
 ttggagaatg ctggctgcag agtgccaggg tagctagaaa ggctggtcac caccagacag 5940
 cctacaatgc tctcttaat gcaggggaat cagcactcgc tgaactgtac gtggaaaggg 6000
 caaagtggct ctggtccaag ggtgatgttc accaggcact aattgttctt caaaaaggtg 6060
 ttgaattatg thttcctgaa aatgaaacct cacctgaggg taagaacatg ttaatccatg 6120
 gtcgagctat gctactagt ggccgattta tggaagaac agctaacttt gaaagcaatg 6180
 caattatgaa aaaatataag gatgtgaccg cgtgcctgcc agaatgggag gatgggcatt 6240

 thtaccttgc caagtactat gacaaattga tgcccatggt cacagacaac aaaatggaaa 6300
 agcaaggtga tctcatccgg tatatagttc thcattttgg cagatctcta caatatggaa 6360
 atcagttcat atatcagtca atgccacgaa tgthaaactct atggcttgat tatggtacaa 6420
 aggcataatga atgggaaaaa gctggccgct ccgatcgtgt acaaatgagg aatgatttgg 6480
 gtaaaataaa caagttatc acagagcata caaactattt agtccatat caatthttga 6540
 ctgctthttc acaattgatc tctcgaattt gtcattctca cgatgaagtt thtthttct 6600

tgatggaat aatagccaaa gtatttctag cctatcctca acaagcaatg tggatgatga 6660

 cagctgtgtc aaagtcatct tatcccatgc gtgtgaacag atgcaaggaa atcctcaata 6720
 aagctattca tatgaaaaaa tccttagaga agtttgttgg agatgcaact cgcctaacag 6780
 ataagcttct agaattgtgc aataaacggg ttgatggaag tagttccaca ttaagcatga 6840
 gcactcattt taaaatgctt aaaaagctgg tagaagaagc aacatttagt gaaatcctca 6900
 ttctctaca atcagtcatg atacctacac ttccatcaat tctgggtacc catgctaacc 6960
 atgctagcca tgaaccattt cctggacatt gggcctatat tgcagggttt gatgatatgg 7020
 tggaaattct tgcttctctt cagaaaccaa agaagatttc tttaaaaggc tcagatggaa 7080

 agttctacat catgatgtgt aagccaaaag atgacctgag aaaggattgt agactaatgg 7140
 aattcaattc cttgattaat aagtgcctaa gaaaagatgc agagtctcgt agaagagaac 7200
 ttcatattcg aacatatgca gttattccac taaatgatga atgtgggatt attgaatggg 7260
 tgaacaacac tgctggtttg agacctattc tgaccaaact atataaagaa aagggagtgt 7320
 atatgacagg aaaagaactt cgccagtgtg tgctacaaa gtcagcagct ttatctgaaa 7380
 aactcaaagt attccgagaa tttctcctgc ccaggcatcc tcctattttt catgagtgtt 7440
 ttctgagaac attccctgat cctacatcat ggtacagtag tagatcagct tactgccgtt 7500

 ccactgcagt aatgtcaatg gttggttata ttctggggct tggagaccgt catggtgaaa 7560
 atattctctt tgattctttg actggtgaat gcgtacatgt agatttcaat tgtcttttca 7620
 ataagggaga aacctttgaa gttccagaaa ttgtgccatt tcgcctgact cataatatgg 7680
 ttaatggaat gggctctatg ggaacagagg gtctttttcg aagagcatgt gaagttaca 7740
 tgaggctgat gcgtgatcag cgagagcctt taatgagtgt cttaaagact tttctacatg 7800
 atcctcttgt ggaatggagt aaaccagtga aagggcattc caaagcgcca ctgaatgaaa 7860
 ctggagaagt tgtcaatgaa aaggccaaga cccatgttct tgacattgag cagcgactac 7920

 aagtgtaat caagactcga aatagagtga caggactgcc gttatctatt gaaggacatg 7980
 tgcattacct tatacaggaa gctactgatg aaaacttact atgccagatg tatcttggtt 8040
 ggactccata tatgtgaaat gaaattatgt aaaagaatat gttaataatc taaaagtaat 8100
 gcatttggtg tgaatctgtg gttgtatctg ttcaattcta aagtacaaca taaatttacg 8160
 ttctcagcaa ctgttatttc tctctgatca ttaattatat gtaaaataat atacattcag 8220
 ttattaagaa ataaactgct ttcttaatac aaaaaaaaa 8258

<210> 18

<211> 5141

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

acgttatcca tgaagtgtcg cgagagaaac ggacgccgtt ctctcccgcg gaattcaggt	60
ttacggccct ggggttctc agagaatttc tagaatttgg aatcgagtgc attttctgac	120
atttgagtac agtaccagg ggttcttggga gaagaacctg gtcccagagg agcttgactg	180
accataaaaa tgagtactgc agatgcactt gatgatgaaa acacatttaa aatattagtt	240
gcaacagata ttcattcttg atttatggag aaagatgcag tcagaggaaa tgatagcttt	300
gtaaacctcg atgaaatfff aagacttgcc caggaaaatg aagtggattt tttttgtta	360
gggtgtgatc tttttcatga aaataagccc tcaaggaaaa cattacatac ctgcctcgag	420
ttattaagaa aatattgtat gggatgatcgg cctgtccagt ttgaaattct cagtgatcag	480
tcagtcaact ttggttttag taagtttcca tgggtgaact atcaagatgg caacctcaac	540
atttcaattc cagtgttttag tattcatggc aatcatgacg atcccacagg ggcagatgca	600
ctttgtgctt tggacatttt aagtgtgtct ggattttgaa atcactttgg acgttcaatg	660
tctgtggaga agatagacat tagtccggtt ttgcttcaaa aaggaagcac aaagattgcg	720
ctatatggtt taggatccat tccagatgaa aggtctctac gaatgtttgt caataaaaaa	780
gtaacaatgt tgagacaaa ggaagatgag aactcttggg ttaacttatt tgtgattcat	840
cagaacagga gtaaacatgg aagtactaac ttcattccag aacaatffff ggatgacttc	900
attgatcttg ttatctgggg ccatgaacat gagtgtaaaa tagctccaac caaaaatgaa	960
caacagctgt tttatatctc acaacctgga agctcagtgg ttacttctct tccccagga	1020
gaagctgtaa agaaacatgt tggtttctg cgtattaaag ggaggaagat gaatatgcat	1080
aaaattctc ttcacacagt gggcagttt ttcattggagg atattgttct agctaatcat	1140
ccagacattt ttaaccaga taatcctaaa gtaaccaag ccatacaaag cttctgtttg	1200
gagaagattg aagaaatgct tgaaaatgct gaacgggaac gtctgggtaa ttctcaccag	1260
ccagagaagc ctctgttacg actgcgagtg gactatagtg gaggttttga acctttcagt	1320
gttcttcgct ttagccagaa atttgtggat cgggttagcta atccaaaaga cattatccat	1380
tttttcaggc atagagaaca aaaggaaaa acaggagaag agatcaactt tgggaaactt	1440
atcaciaaagc cttcagaagg aacaacttta aggttagaag atcttgtaaa acagtacttt	1500
caaaccgag agaagaatgt gcagctctca ctgctaacag aaagagggat gggatgaagca	1560
gtacaagaat ttgtggacaa ggaggagaaa gatgccattg aggaattagt gaaataccag	1620

ttggaaaaaa cacagcgatt tcttaaagaa cgtcatattg atgcctcga agacaaaatc 1680

 gatgaggagg tacgtcgttt cagagaaacc agacaaaaaa atactaatga agaagatgat 1740
 gaagtccgtg aggctatgac cagggccaga gcactcagat ctcagtcaga ggagtctgct 1800
 tctgccttta gtgctgatga ccttatgagt atagatttag cagaacagat ggctaatac 1860
 tctgatgata gcatctcagc agcaaccaac aaaggaagag gccgaggaag aggtcgaaga 1920
 ggtggaagag ggcagaattc agcatcgaga ggagggtctc aaagaggaag agcagacact 1980
 ggtctggaga cttctaccg tagcaggaac tcaaagactg ctgtgtcagc atctagaat 2040
 atgtctatta tagatgcctt taaatctaca agacagcagc cttcccgaat tgtcactact 2100

 aagaattatt cagaggtgat tgaggtagat gaatcagatg tggaagaaga ctttttct 2160
 accacttcaa agacagatca aaggtggtcc agcacatcat ccagcaaat catgtcccag 2220
 agtcaagat cgaagggtg tgatgtttaa tcaagtgagg atgatgatga tgatcctttt 2280
 atgaacacta gttctttaag aagaataga agataatata tttaatggca ctgagaaaca 2340
 tgcaagatc aggaataatg aaaatgttac aagctaagag tttacagttt aagattttaa 2400
 gtattgttcc ctgagcataa ctccataagt aagaaattc tagttcacag acatacaata 2460
 gcattgatc acctgtttt tttaacctgg ttgtttagt aagagctttg tttcaatc 2520

 actcttgagt aaagattaaa ataaagctac cttttacat ttctattca taatgaaaa 2580
 ctatgtcagt attttaatat ggttacattt agccaaagt gagggaaaga gcttataaaa 2640
 tttacttct tcataattt agtaattcc tagaggttct gggttttctg aaagtaaac 2700
 aatttatgcg aacctatgc taaattcact gttgttact atgtatgtt tttccaatg 2760
 cttctataa gactaaatga ttagaagtac ctaatagtt gaacagatat gtttttattt 2820
 aaaagagtag aataacctt cagaattact gagttttta ttccagttgt agcaagatt 2880
 tcaaaagatt gtgttccat taagtgttag taatttctt tattattctg tatectaat 2940

 ggtgttctct ctctctctct ctctctctct ctctccctct ccccccggt cccactctt 3000
 ctttctctct ttgctttttc ttctctttca tacatatatg cgtgcctagt tctaggagga 3060
 aacgggttaa aaattgtttt aaactacatc ttgaaaatat tgaagaattt gttttaggta 3120
 gagtggtcag ttgaacctta cagtaaagta tagaaatata tttaatgtgg aatgtcaatg 3180
 ccaggatttc tcattaacaa tttttatct caactttggt tcctgtgata catttctgaa 3240
 tgggcaattc cagaaatctt agtagcccat gttaagcttc tttttttac ttgttttcgg 3300
 ggagaaataa gaattagaca tcttcagatt taagttaaat aatccattc tttataatcc 3360

tctgtaaaaa gatccctgag attattcctt cttctagttt tatgcgacag ctttacttta 3420
 aaattcaagt tatacatcctt gggagtacaa tggcccgaca tttcttcata ggtagaaaca 3480
 aatacttgac tcagtgatac tcatgacat tagaatagtc atacctggaa tgtgtcaaat 3540
 tataagagac agacacttgg ttagtggctg cctcatatag cacttttgaa gaggcctaag 3600
 tcaaaacttg caatataaca ttctattgac tttcttaaaa atattttttc tgtacctaac 3660
 ttgagcataa gggttatttg agcaagtaac attaactcag tggaaggcat tgtcctgtga 3720
 aatattctta ggcagatctg cccacatcctt tattgaactt gaaatctaat atttctagta 3780

tttgaacaaa gcagaaggtt aagt cagga agagcagtgc tgtccatgat gtaatggaag 3840
 ctaccagggg aggcagtgtc tggatgatgc tgtgctacct acccctgcac aagccatgct 3900
 ggctcagctc gagctgtggg ccacatcagc tagtggctct tctcatgcat cagttaggtg 3960
 ggtctgggtg agagttag tgagggaatg gtcactaaag taccctgaca agttcctagg 4020
 aaaaaaggaa taaagttttt ttccttaaaa aaaaaaaaaat tgctcttggc tgtgaaaaga 4080
 ggtactaat gcgattcagt tcaccgctaa ggaaagtgat gacatagcag ttacagaggg 4140
 tgataaatct ctccagctaa ttcaggtcat tttgtgaata ctatgtatca agccctgaaa 4200

atatggtaaa taaaactgta cagggaacc tttttttgat tgaatattgt tacatagtta 4260
 aatgtgctat ataiccttaa tattttatat tgatcctgca aaatctgttg gttttagggg 4320
 agttttgttt tttgtttcta acaattttca gacctgttgg tataggaatg tagaagtctt 4380
 tcagatgatt tgaagcagc tgcatttctt cttggaggct ttgggagagc aggaatgaaa 4440
 acattcagag gaagacatct gtagggaatt cttctgttac ttaccaaaga ataagtgtct 4500
 ttctgggtgtt ttatttctta tcataaaaaa acaacagtgc atttacaagg ttaaagattc 4560
 ctggaagttc taggaaattc ttgaaaatat aagtgggtct tagaaaattc aagcatttag 4620

gaatgtgacc ttttaattcag gtatgtaaaa gacttttttc ccaaactttt aaaagtagga 4680
 aatacaataa atacagaaaa gtcatatggg tgaataaata attataaatt gagcactgat 4740
 ggaatccctc tacaggtcaa gaaatagcgc agtgccttgg atgccatta tattgttttc 4800
 tcctttctgg gtaacaagcc ctaacttctg taatttaaaa gtcctactt ttgccacaag 4860
 gtggtgcttc tgccattaga cgcagttagg aggatgcaac tgcaaatcta aaattacgaa 4920
 gttagttag ttgcaataaa cttagaacat atgcattaat actaaccta tgcagtaata 4980
 ccataaattag ccttctaate atgtaatttg ctttacttag gtatttcatt tggttcagcc 5040

tgttatggaa tttaccagct tgataaattt gcctataaag ttttataaag aaaaggaata 5100
 tttgttttc ataaagagga aaatccattc ttgaaaaaa a 5141

<210> 19

<211> 6597

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

tttcccggcg tgccccagga gagcggcgtg gacgcgtgcg ggcctagagg cccacgtgat	60
ccgcagggcg gccgaggcag gaagctgtga gtgcgcggtt gcggggtcgc attgtggcta	120
cggttttgcg tccccggcgg gcagccccag gctgggtccc gcctccgctc tccccaccgg	180
cggggaagc agctggtgtg ggaggaaagg ctccatcccc cgccccctct ctcccgtgt	240
tggtggcag gatcttttgg cagtctgtg gcctcgctcc ccgcccgat cctcctgacc	300
ctgagattcg cgggtctcac gtcccgtgca cgccttgctt cggectcagt taagcctttg	360
tggactccag gtccttggtg agattagaaa cgtttgcaaa catgtcccgg atcgaagaaga	420
tgagcattct gggcgtgcgg agttttgaa tagaggacaa agataagcaa attatcactt	480
tcttcagccc cttacaatt ttggttgac ccaatggggc gggaaagacg accatcattg	540
aatgtctaaa atatatttgt actggagatt tccctcctgg aaccaaagga aatacatttg	600
tacacgatcc caaggttct caagaaacag atgtgagagc ccagattcgt ctgcaatttc	660
gtgatgtcaa tggagaactt atagctgtgc aaagatctat ggtgtgtact cagaaaagca	720
aaaagacaga atttaaaact ctggaaggag tcattactag aacaaagcat ggtgaaaagg	780
tcagtctgag ctctaagtgt gcagaaattg accgagaaat gatcagttct cttggggttt	840
ccaaggctgt gctaaataat gtcattttct gtcacaaaga agattctaata tggcctttaa	900
gtgaaggaaa ggctttgaag caaaagttag atgagatttt ttcagcaaca agatacatta	960
aagccttaga aacacttcgg caggtacgtc agacacaagg tcagaaagta aaagaatac	1020
aaatggaact aaaatatctg aagcaatata aggaaaaagc ttgtgagatt cgtgatcaga	1080
ttacaagtaa ggaagcccag ttaacatctt caaaggaat tgtcaaatcc tatgagaatg	1140
aacttgatcc attgaagaat cgtctaaaag aaattgaaca taatctctct aaaataatga	1200
aacttgacaa tgaattaaa gccttgata gccgaaagaa gcaaatggag aaagataata	1260
gtgaactgga agagaaaatg gaaaaggttt ttcaaggac tgatgagcaa ctaaatgact	1320
tatatcacia tcaccagaga acagtaaggg agaaagaaag gaaattggta gactgtcatc	1380
gtgaactgga aaaactaat aaagaatcta ggcttctcaa tcaggaaaa tcagaactgc	1440
ttgttgaaca gggctgtcta cagctgcaag cagatcgcca tcaagaacat atccgagcta	1500
gagattcatt aattcagtct ttggcaacac agctagaatt ggatggcttt gagcgtggac	1560
cattcagtga aagacagatt aaaaatttc acaaacttgt gagagagaga caagaagggg	1620

aagcaaaaac tgccaaccaa ctgatgaatg actttgcaga aaaagagact ctgaacaaa 1680
 aacagataga tgagataaga gataagaaaa ctggactggg aagaataatt gaggtaaaat 1740
 cagaaatcct aagtaagaag cagaatgagc tgaaaaatgt gaagtatgaa ttacagcagt 1800
 tggaggatc ttacagacagg attcttgaac tggaccagga gctcataaaa gctgaacgtg 1860
 agttaagcaa ggctgagaaa aacagcaatg tagaaacctt aaaaatggaa gtaataagtc 1920

 tccaaaatga aaaagcagac ttagacagga ccctgcgtaa acttgaccag gagatggagc 1980
 agttaacca tcatacaaca acacgtacc aaatggagat gctgacaaa gacaaagctg 2040
 acaaaatga acaaatcaga aaaataaaat ctaggcacag tgatgaatta acctcactgt 2100
 tgggatattt tccaacaaa aaacagcttg aagactggct acatagtaaa tcaaaagaaa 2160
 ttaatcagac caggacaga cttgccaaat tgaacaagga actagcttca tctgagcaga 2220
 ataaaaatca tataaataat gaactaaaa gaaaggaaga gcagttgtcc agttacgaag 2280
 acaagctgtt tgatgtttgt ggtagccagg attttgaag tgatttagac aggcttaaag 2340

 aggaaattga aaaatcatca aaacagcgag ccatgctggc tggagccaca gcagtttact 2400
 cccagttcat tactcagcta acagacgaaa accagtcagc ttgccccgtt tgtcagagag 2460
 tttttcagac agaggctgag ttacaagaag tcatcagtga tttgcagctt aaactgcgac 2520
 ttgtccaga taaactcaag tcaacagaat cagagctaaa aaaaaaggaa aagcggcgtg 2580
 atgaaatgct gggactttgt cccatgaggc aaagcataat tgatttgaag gagaaggaaa 2640
 taccagaatt aagaacaaa ctgcagaatg tcaatagaga catacagcgc ctaagaacg 2700
 acatagaaga acaagaaaca ctcttgggta caataatgcc tgaagaagaa agtgccaag 2760

 tatgcctgac agatgttaca attatggaga ggttccagat ggaacttaa gatgttgaag 2820
 gaaaaattgc acaacaagca gctaagctac aaggaataga cttagatcga actgtccaac 2880
 aagtaacca ggagaaacaa gagaacagc acaagttaga cacagtttct agtaagattg 2940
 aattgaatcg taagcttata caggaccagc aggaacagat tcaacatcta aaaagtaca 3000
 caaatgagct aaaatctgag aaactcaga tatccactaa tttgcaactg cgtcagcaac 3060
 tggaggagca gactgtgaa ttatccactg aagttcagtc tttgtacaga gagataaagg 3120
 atgctaaaga gcaggtaagc cctttgaaa caacattgga aaagttccag caagaaaaag 3180

 aagaattaat caacaaaaa aatacaagca acaaaatagc acaggataaa ctgaatgata 3240
 ttaaagagaa ggttaaaaat attcatggct atatgaaaga cattgagaat tatattcaag 3300
 atgggaaaga cgactataag aagcaaaaag aaactgaact taataaagta atagctcaac 3360
 taagtgaatg cgagaaacac aaagaaaaga taaatgaaga tatgagactc atgagacaag 3420
 atattgatac acagaagata caagaaaggt ggctacaaga taaccttact ttaagaaaaa 3480

gaaatgagga actaaaagaa gttgaagaag aaagaaaaca acatttgaag gaaatgggtc 3540
 aaatgcaggt tttgcaaatg aaaagtgaac atcagaagtt ggaagagaac atagacaata 3600

 taaaaagaaa tcataatttg gcattagggc gacagaaagg ttatgaagaa gaaattattc 3660
 attttaagaa agaacttcga gaaccacaat ttcgggatgc tgaggaaaag tatagagaaa 3720
 tgatgattgt tatgaggaca acagaacttg tgaacaagga tctggatatt tattataaga 3780
 ctcttgacca agcaataatg aaatttcaca gtatgaaaat ggaagaaatc aataaaatta 3840
 tacgtgacct gtggcgaagt acctatcgtg gacaagatat tgaatacata gaaatcgggt 3900
 ctgatgccga tgaaaatgta tcagcttctg ataaaaggcg gaattataac taccgagtgg 3960
 tgatgctgaa gggagacaca gccttggata tgcgaggacg atgcagtgct ggacaaaagg 4020

 tattagcttc actcatcatt cgectggccc tggctgaaac gttctgcctc aactgtggca 4080
 tcattgcctt ggatgagcca acaacaaatc ttgaccgaga aaacattgaa tctcttgcac 4140
 atgctctgggt tgagataata aaaagtcgct cacagcagcg taacttcag cttctggtaa 4200
 tcactcatga tgaagatttt gtggagcttt taggacgttc tgaatatgtg gagaattct 4260
 acaggattaa aaagaacatc gatcagtgct cagagattgt gaaatgcagt gttagctccc 4320
 tgggattcaa tgttcattaa aaatatccaa gatttaaatg ccatagaaat gtaggtcctc 4380
 agaaagtgta taataagaaa cttatttctc atatcaactt agtcaataag aaaatatatt 4440

 ctticaaagg aacatttgtt ctaggatttt ggatgttgag aggttctaaa atcatgaaac 4500
 ttgtttcact gaaaattgga cagattgcct gtttctgatt tgctgctctt catccattc 4560
 caggcagcct ctgtcagcc ttcagggttc agcagtacag ccgagactcg actctgtgcc 4620
 tcctcccca gtgcaaatgc atgcttcttc tcaaagcact gttgagaagg agataattac 4680
 tgccttgaaa atttatggtt ttggtatttt tttaaatcat agttaaatgt tacctctgaa 4740
 tttacttctt tgcatgtggt ttgaaaaact gagtattaat atctgaggat gaccagaaat 4800
 ggtgagatgt atgtttggct ctgcttttaa ctttataaat ccagtgacct ctctctctgg 4860

 gacttggttt ccccaactaa aatttgaagt agttgaatgg ggtctcaaag tttgacagga 4920
 accttaagta atcatctaag tcagtacca ccaccttctt ctctacata tccttccag 4980
 atggtcatcc agactcagag ctctctctac agagaggaaa ttctccactg tgcacacca 5040
 cctttgaaa gctctgacca cttgaggcct gatctgcccc tcgtgaagaa gcctgtaaca 5100
 ctctctcgc tctatcctgt gtagcact ggcttcacca tcaatcctga ttcctctcta 5160
 agtgggcatt gccatgtgga aggcaagcca ggctcactca cagagtcaag gcctgctccc 5220

tgtaggtcc aaccagacct ggaagaacag gcctctccat ttgctcttca gatgccactt 5280

 ctaagaaaag cctaatacaca gtttttctcg gaattgccag ctgacatctt gaatccttcc 5340
 attccacaca gaatgcaacc aagtcacacg cttttgaatt atgctttgta gagttttgtc 5400
 attcagagtc agccaggacc ataccgggtc ttgattcagt cacatggcat ggtttttgtc 5460
 catctgtagc tataatgagc atgtttgctt agacagcttt tctcaactgg gtccagaaga 5520
 gaattaagcc ctaaggtcct aaggcatcta tctgtgctag gttaaatggt tggcccccaa 5580
 agatagacag gtcctgattt ctagaaccg tgactgttac tttatacagc aaaggaaact 5640
 ttgcagatgt gattaaagct aaggacctta agacagagta tcctgggggt ggtggtgggg 5700

 tggggggggg tctaaatgt aatcacgagt aagattaaga gcaaatcaat tctagtcata 5760
 tattaacat ccacaataac caagatattt ttatccaag aatgcaagat ttcagaaaat 5820
 gaaaaatctg ttgataaatc catcactata ataaaaccga aggtgaaaaa aattctgaaa 5880
 aaattctagc agctatattt gataaaatc aacatctcct agctttagca aactcacagt 5940
 tttgcaaata atattttctt aatgttatct gttgctaat caaaattaaa cagtcatctt 6000
 aactgcaaaa taaaacattt ctcagtaaat attaaagcca gttaccttct atcaacatgt 6060
 taatgaaagt gctagttggt gcagcaaaga ataacaaagg caatacacga tcaatatagg 6120

 cagtgaaca aaagtatcat ttgcaagtta aaacagactt cccaatttta aatctggttt 6180
 cccctgaat atgtggcatc cttggcagca cttctgagag tggctgcttt cattccaaga 6240
 agcccatggg ttggagggtg ggatagggtc ctttctggct tctcattgct gcttctagat 6300
 cagtctcaa atatccccct tccccacatt ggaatgaata gccatcacag catggatgga 6360
 ggttagaatg agccagactg cctgggctca aatctagca caccactcac tagctgggga 6420
 ccttgagcaa gttattttgc ctgtttctg tttccttata tgtaaaagtg ggtaaaatgg 6480
 tacatatttt gtagggttgt tatgaagatt gaatgacatt atttacaac tgcttagaac 6540

 tgcttgccac ctactaaata ctgtgtaagt gttcaagaaa aagctgtctt catttca 6597
 <210> 20
 <211> 4639
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 20
 gagcgcgcac gtcccggagc ccatgccgac cgcaggcggc gtatccgcgc tcgtctagca 60
 gccccgtta cgcgggttga cgtcggcccc agccctgagg agccggaccg atgtggaac 120
 tgctgccgc cgcgggcccc gcaggaggag aaccatacag acttttgact ggcgttgagt 180

acgttgttgg aaggaaaaac tgtgccattc tgattgaaaa tgatcagtcg atcagccgaa 240
 atcatgctgt gttactgct aacttttctg taaccaacct gagtcaaaca gatgaaatcc 300

 ctgtattgac attaaaagat aattctaagt atggtacett tgtaatgag gaaaaaatgc 360
 agaatggctt ttcccgaact ttgaagtcgg gggatggat tacttttggg gtgtttggaa 420
 gtaaattcag aatagagtat gagcctttgg ttgcatgctc ttcttgttta gatgtctctg 480
 ggaaaactgc tttaatcaa gctatattgc aacttggagg atttactgta acaattgga 540
 cagaagaatg cactcacctt gtcattggtat cagtgaaagt taccattaaa acaatattg 600
 cactcatttg tggacgtcca attgtaaagc cagaatattt tactgaattc ctgaaagcag 660
 ttgagtccaa gaagcagcct ccacaaattg aaagttttta cccacctctt gatgaacct 720

 ctattggaag taaaaatggt gatctgtcag gacggcagga aagaaaacaa atcttcaag 780
 ggaaaacatt tatatTTTTg aatgccaac agcataagaa attgagttcc gcagttgtct 840
 ttggaggtgg ggaagctagg ttgataacag aagagaatga agaagaacat aatttctttt 900
 tggctccggg aacgtgtgtt gttgatacag gaataacaaa ctcacagacc ttaattcctg 960
 actgtcagaa gaaatggatt cagtcaataa tggatatgct ccaaaggcaa ggtcttagac 1020
 ctattcctga agcagaaatt ggattggcgg tgattttcat gactacaaag aattactgtg 1080
 atcctcaggg ccatcccagt acaggattaa agacaacaac tccaggacca agcctttcac 1140

 aaggcgtgtc agttgatgaa aaactaatgc caagcgcctc agtgaacact acaacatcag 1200
 tagctgacac agaatcagag caagcagata catgggattt gaggtaaagg ccaaaagaaa 1260
 tcaaagtctc caaaatgaa caaaaattca gaatgctttc acaagatgca cccactgtaa 1320
 aggagtctg caaaaacagc tctaataata atagtatggt atcaaatact ttggctaaga 1380
 tgagaatccc aaactatcag ctttcaccaa ctaaattgcc aagtataaat aaaagtaag 1440
 atagggtctc tcagcagcag cagaccaact ccatcagaaa ctactttcag ccgctacca 1500
 aaaaaaggga aagggatgaa gaaaatcaag aaatgtcttc atgcaaatca gcaagaatag 1560

 aaactcttg ttctctttta gaacaacac aacctgtac accctcattg tggaaaaata 1620
 aggagcagca tctatctgag aatgagcctg tggacacaaa ctcagacaat aacttattta 1680
 cagatacaga tttaaaatct attgtgaaaa attctgccag taaatctcat gctgcagaaa 1740
 agctaagatc aaataaaaaa agggaaatgg atgatgtggc catagaagat gaagtattgg 1800
 aacagttatt caaggacaca aaaccagagt tagaaattga tgtgaaagtt caaaaacagg 1860
 aggaagatgt caatgttaga aaaaggccaa ggatggatat agaacaacat gacactttca 1920

gtgatgaagc agtaccagaa agtagcaaaa tatctcaaga aaatgaaatt gggaagaaac 1980

gtgaactcaa ggaagactca ctatggtcag ctaaagaat atctaacaat gacaaacttc 2040

aggatgatag tgagatgctt ccaaaaaagc tgttattgac tgaatttaga tcaactggta 2100

ttaaaaactc tacttccaga aatccatctg gcataaatga tgattatggc caactaaaa 2160

atttcaagaa attcaaaaag gtcacatata ctggagcagg aaaacttcca cacatcattg 2220

gaggatcaga tctaatagct catcatgctc gaaagaatac agaactagaa gaggggctaa 2280

ggcaggaat ggaggtacaa aatcaacatg caaaagaaga gtctcttgct gatgatcttt 2340

ttagatacaa tccttattta aaaaggagaa gataactgag gattttaaaa agaagccatg 2400

gaaaaacttc ctagtaagca tctacttcag gccacaagg ttatatgaat atatagtga 2460

tagaagcgaat ttaagttaca atgttttatg gcctaaattt attaataaaa atgcacaaaa 2520

ctttgattct tttgatgta acaattgttt gttctgtttt caggctttgt cattgcatct 2580

tttttccatt ttaaatgtg tttgtttat taaatagtta atatagtcac agttcaaaat 2640

tctaatgta cgtaaggtaa agactaaagt cacccttcca ccattgtcct agctacttgg 2700

ttcccctcag aaaaaattc atgatactca tttcttatga atctttccag ggatttttga 2760

gtcctattca aattcctatt tttaaataat ttectacaca aatgatagca taacatatgc 2820

agtgttctac accttgcttt tttacttagt agattaaaa ttataggaat atcaatataa 2880

tgtttttaat attttttctt ttccattatg ctgtagtctt acctaaactc tgggatcca 2940

aacaaaatgg cttcagtggt gcagatgtca cctacatggt attctagtac tagaaactga 3000

agaccatgtg gagacttcat caaacatggg tttagttttc accagaatgg aaagacctgt 3060

accctttttt ggtggcttta ctgagctggg tgggtgtctg ttttgagctt atttagagtc 3120

ctagttttcc tacttataaa gtagaaatgg tgagattggt tctttttct accttaaagg 3180

gagatggtaa gaaacaatga atgtcttttt tcaaacttta ttgacaagtg attttcaagt 3240

ctgtgttcaa aaatatattc atgtacctgt gatccagcaa gaaggaggtt ccagtcaaga 3300

gtcactacaa ctgattagtt gtttagagaa tgagaaatgg aacagtgagg aatggaggcc 3360

atatttccat gacttccctt gtaaacagaa gcaacagaag ggacaagagg ctggcctcta 3420

catcactctc accttccaaa tcttgtggaa gtgcactctc ttgccagaac caaattaact 3480

tacttccaag ttctggctgc ttgcaggtgg aactccagct gcaaggaggt tagggaaatg 3540

aaggtctttt tttaaaagct tctcagcctt cctagggaac agaaattggg tgagccaatc 3600

tgcaatttct actacaggca ttgagaccag ttagattatt gaaatattat agagagttat 3660

gaacacttaa attatgatag tggatgaca ttgatagaa catgggatac tttagaagta 3720
 gaattgacag ggcatattag ttgatgaaat ggagtcattt gagtctctta atagccatgt 3780
 atcataatta ccaagtgaag ctggtggaac atatggtctc cattttacag ttaaggaata 3840
 taatggacag attaatatg ttcctctgca tgcccacaat ccttttctaa ggaagactgc 3900
 cctactatag cagtttttat atttgtcaat ttatgaatat aatgaatgag agtctctggta 3960
 cctcctgtct ttacaaatat tgggtgtgtc agtatttttc cttttaacc attccaatcg 4020
 gtgtgtagtg atgtttcatt ttggttttaa tttgtatatc cctgatagct ataattgggt 4080

 catagaaatt cttatacat tctagatgca agtctcttgt cggatatatg tattgagata 4140
 ttacacctag tctgtggctt gactgttttc tttatgtctt ttgatgaata gaagttttaa 4200
 attttgacaa ggtcaaatat attttttct tttgtttgat atttttctc tccaatttaa 4260
 cccaagatt tcagatattc tgctctatta tataaacttt atatttttat atttgtgac 4320
 taccttgaat tgatagtat gttgtgaatt atggatcagg gttctttttt tccccatac 4380
 aagatccag tcattgtaac actgtttatt gaaagaatta tcctttctc attaaattac 4440
 cttgccaatt agtaaaaaat caattaacca taatggtgga tctgtttctg gactttctgt 4500

 ttggttacac tgaatgttt gtecatcett gcactcactc ataccatact gccttgaatt 4560
 actgtagctg catagatgct ccttaagtgg ggattacatt gtaataaacg caatgtaagt 4620
 taaaaaaaa aaaaaaaaa 4639

 <210> 21
 <211> 5765
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 21

 cagccgcccc tctcgggcc gctcggggg cgcgcgctg acttcggaca ccggccccgc 60
 acccgccagg aggggagggg aggggagggc gggagagcga cggcgggggg cgggcggtgg 120
 acccgctc ccccgccaca gcctgctgag gggaagaggg ggtctccgct cttctcagt 180

 gcactctctg actgaagccc ggccggtggg gtgcagcggg agtgcgaggg gactggacag 240
 gtgggaagat gggaatgagg accgggcggc gggaatgttc tcaactctcc ggattccacc 300
 gggatgcagg actctagctg cccagccgca cctgcgaaga gactacactt cccgaggtgc 360
 tcagcggcag cgagggcctc cacgcatgcg caccgcgcg cgctgggcgg ggctggatgg 420
 gctgtggtgg gaggttca gcgccgag aaaggcagc cggccgggg gcgggaaag 480
 ggggtgggca ggaacgggg cggggacggc gctggagggg cgggtcgggt aggtctccg 540

gagctgatgt gtactgtgtg cgccggggag ggcgggctt gtactggca ggcggggaat 600

 aaagtttct gatttgggtg ctagcctgga tgcctgggtt gcaggccctg cttgtggtgg 660
 cgctccacag tcatccgctt gaagaagacc tgttggactg gatcttctcg ggttttcttt 720
 cagatattgt tttgtattta cccatgaaga cattgttttt tggactctgc aaataggaca 780
 tttcaaagat gagtgaaaaa aaattggaaa caactgcaca gcagcggaaa tgtcctgaat 840
 ggatgaatgt gcagaataaa agatgtgctg tagaagaaag aaaggcatgt gttcggaaga 900
 gtgtttttga agatgacctc cccttcttag aattcactgg atccattgtg tatagttacg 960
 atgctagtga ttgctctttc ctgtcagaag atattagcat gagtctatca gatggggatg 1020

 tgggggatt tgacatggag tggccacat tatacaatag agggaaactt ggcaaagtgt 1080
 cactaattca gttgtgtgtt tctgagagca aatgttactt gttccacgtt tcttccatgt 1140
 cagtttttcc ccagggatta aaaatgttgc ttgaaaataa agcagttaaa aaggcaggtg 1200
 taggaattga aggagatcag tggaaacttc tacgtgactt tgatatcaa ttgaagaatt 1260
 ttgtggagt gacagatgtt gccaataaaa agctgaaatg cacagagacc tggagcctta 1320
 acagtctggt taaacacctc ttaggtaaac agctcctgaa agacaagtct atccgctgta 1380
 gcaatggag taaatttctt ctcactgagg accagaaact gtatgcagcc actgatgctt 1440

 atgctggttt tattatttac cgaaatttag agattttggg tgatactgtg caaaggtttg 1500
 ctataataa agaggaagaa atcctactta gcgacatgaa caaacagttg acttcaatct 1560
 ctgaggaagt gatggatctg gctaagcatc ttcctcatgc tttcagtaa ttggaaaacc 1620
 cacggagggt ttctatctta ctaaaggata tttcagaaaa tctatattca ctgaggagga 1680
 tgataattgg gtctactaac attgagactg aactgaggcc cagcaataat ttaaacttat 1740
 tatcctttga agattcaact actgggggag tacaacagaa acaaattaga gaacatgaag 1800
 ttttaattca cgttgaagat gaaacatggg acccaacact tgatcattta gctaaacatg 1860

 atggagaaga tgtacttggg aataaagtgg aacgaaaaga agatggattt gaagatggag 1920
 tagaagacaa caaattgaaa gagaatatgg aaagagcttg tttgatgtcg ttagatatta 1980
 cagaacatga actccaaatt ttggaacagc agtctcagga agaatatctt agtgatattg 2040
 cttataaatc tactgagcat ttatctccca atgataatga aaacgatacg tcctatgtaa 2100
 ttgagagtga tgaagattta gaaatggaga tgcttaagca tttatctccc aatgataatg 2160
 aaaacgatac gtcctatgta attgagagtg atgaagattt agaaatggag atgcttaagt 2220
 ctttagaaaa cctcaatagt ggcacggtag aaccaactca ttctaaatgc ttaaaaatgg 2280

aaagaaatct gggctttcct actaaagaag aagaagaaga tgatgaaat gaagctaatag 2340
 aaggggaaga agatgatgat aaggactttt tgtggccagc acccaatgaa gagcaagtta 2400
 cttgcctcaa gatgtacttt ggccattcca gttttaaacc agttcagtgg aaagtgatc 2460
 attcagtatt agaagaaaga agagataatg ttgctgtcat ggcaactgga tatggaaaga 2520
 gtttgtgctt ccagtatcca cctgtttatg taggcaagat tggccttggt atctctcccc 2580
 ttatttctct gatggaagac caagtgtac agcttaaaat gtccaacatc ccagcttgct 2640
 tccttggatc agcacagtca gaaaatgttc taacagatat taaattaggt aaataccgga 2700

 ttgtatacgt aactccagaa tactgttcag gtaacatggg cctgctccag caacttgagg 2760
 ctgatattgg taccacgtc attgctgtgg atgaggctca ctgtatttct gagtgggggc 2820
 atgattttag ggattcattc aggaagttgg gctccctaaa gacagcactg ccaatggttc 2880
 caatcgttgc acttactgct actgcaagtt cttcaatccg ggaagacatt gtacgttgct 2940
 taaatctgag aaatcctcag atcacctgta ctggttttga tgcaccaaac ctgtatttag 3000
 aagttagcgc aaaaacaggg aatatccttc aggatctgca gccatttctt gtcaaaacaa 3060
 gttcccactg ggaatttgaa ggtccaacaa tcatctactg tccttctaga aaaatgacac 3120

 aacaagttac aggtgaactt aggaaactga atctatctg tggaacatac catgcccggca 3180
 tgagttttag cacaagggaa gacattcacc ataggtttgt aagagatgaa attcagtgtg 3240
 tcatagctac catagctttt ggaatgggca ttaataaagc tgacattcgc caagtcattc 3300
 attacggtgc tcctaaggac atggaatcat attatcagga gattggtaga gctggtcgtg 3360
 atggacttca aagttcttgt cacgtcctct gggctcctgc agacattaac ttaaataggc 3420
 accttcttac tgagatacgt aatgagaagt ttcgattata caaattaaag atgatggcaa 3480
 agatggaaaa atatcttcat tctagcagat gtaggagaca aatcatcttg tctcattttg 3540

 aggacaaaaca agtacaaaaa gccctcttgg gaattatggg aactgaaaaa tgctgtgata 3600
 attgcaggtc cagattggat cattgctatt ccatggatga ctcagaggat acatcctggg 3660
 actttggtcc acaagcattt aagcttttgt ctgctgtgga catcttaggc gaaaaatttg 3720
 gaattgggct tccaatttta tttctccgag gatctaattc tcagcgtctt gccgatcaat 3780
 atcgcaggca cagttttatt ggcaactggca aggatcaaac agagagttgg tggaaaggctt 3840
 tttcccgtca gctgatcact gagggattct tggtagaagt ttctcggtat aacaaattta 3900
 tgaagatttg cgccttacg aaaaagggta gaaattggct tcataaagct aatacagaat 3960

 ctcagagcct catccttcaa gctaatgaag aattgtgtcc aaagaagttg cttctgccta 4020
 gttcgaaaac tgtatcttcg ggcaccaaag agcattgtta taatcaagta ccagttgaat 4080
 taagtacaga gaagaagtct aacttggaga agttatattc ttataaacca tgtgataaga 4140

tttcttctgg gagtaacatt tctaaaaaaaa gtatcatggt acagtcacca gaaaaagctt 4200
 acagttcctc acagcctggt atttcggcac aagagcagga gactcagatt gtgttatatg 4260
 gcaaattggt agaagctagg cagaaacatg ccaataaaat ggatgttccc ccagctattc 4320
 tggcaacaaa caagatactg gtggatatgg ccaaaatgag accaactacg gttgaaaacg 4380

 taaaaaggat tgatggtggt tctgaaggca aagctgcat gttggccct ctgttgaag 4440
 tcatcaaaaca tttctgcaa acaaatagtg tcagacaga cctcttttca agtacaaaac 4500
 ctcaagaaga acagaagacg agtctggtag caaaaaataa aatatgcaca ctttcacagt 4560
 ctatggccat cacatactct ttattccaag aaaagaagat gcctttgaag agcatagctg 4620
 agagcaggat tctgcctctc atgacaattg gcatgcactt atcccaagcg gtgaaagctg 4680
 gctgcccct tgatttgag cgagcaggcc tgactccaga ggcticagaag attattgctg 4740
 atgttatccg aaacccctcc gtaactcag atatgagtaa aattagccta atcagaatgt 4800

 tagttcctga aaacattgac acgtacctta tccacatggc aattgagatc cttaaacatg 4860
 gtcctgacag cggacttcaa ccttcatgtg atgtcaaca aaggagatgt tttcccgtt 4920
 ctgaagagat ctgttcaagt tctaagagaa gcaaggaaga agtaggcac aatactgaga 4980
 cttcatctgc agagagaaag agacgattac ctgtgtggtt tgccaaagga agtgatacca 5040
 gcaagaaatt aatggacaaa acgaaaaggg gaggtcttt tagttaagct ggcaattacc 5100
 agaacaatta tgtttcttgc tgtattataa gaggatagct atattttatt tctgaagagt 5160
 aaggagtgt attttggctt aaaaatcatt ctaattaca agttcactgt ttattgaaga 5220

 actggcatct taaatcagcc tccgcaatt catgtagtt ctgggtcttc tgggagccta 5280
 cgtgagtaca tcacctaaca gaatattaaa ttagacttcc tgtaagattg ctttaagaaa 5340
 ctgttactgt cctgttttct aatctcttta ttaaacaggt gtatttggaa aatgttatgt 5400
 gctctgatt gatatagata acagattagt agttacatgg taattatgtg atataaaata 5460
 ttcatatatt atcaaaattc tgttttgtaa atgtaagaaa gcatagtat tttacaaatt 5520
 gtttttactg tcttttgaag aagttctta atacgttgtt aaatggtatt agttgaccag 5580
 ggcagtgaaa atgaaccgc attttgggtg ccattaaata gggaaaaaac atgtaaaaaa 5640

 tgtaaaatgg agaccaatg cactaggcaa gtgtatattt tgtattttat atacaatttc 5700
 tattattttt caagtaataa aacaatgttt ttcatactga atattaaaa aaaaaaaaaa 5760
 aaaaa 5765

 <210> 22
 <211> 4528
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

ggcgggaagt gagccagggc ttggcgcggc ggccgtggtt gcggcgcggg aagtttgat	60
cctggttccg tccgctagga gtctgcgtgc gaggattatg gctgctgttc ctcaaaataa	120
tctacaggag caactagaac gtcactcagc cagaacactt aataataaat taagtctttc	180
aaaacaaaa ttttcaggtt tcacttttaa aaagaaaaca tcttcagata acaatgtatc	240
tgtaactaat gtgtcagtag caaaaacacc tgtattaaga aataaagatg ttaatgttac	300
cgaagacttt tccttcagtg aacctctacc caacaccaca aatcagcaaa gggccaagga	360
cttctttaaa aatgctccag caggacagga aacacagaga ggtggatcaa aatcattatt	420
gccagatttc ttgcagactc cgaaggaagt tgtatgcact acccaaaaca caccaactgt	480
aaagaaatcc cgggatactg ctctcaagaa attagaatth agttcttcac cagattcttt	540
aagtaccatc aatgattggg atgatatgga tgactttgat acttctgaga cttcaaaatc	600
atgtgttaca ccacccaaa gtcactttgt aagagtaagc actgctcaga aatcaaaaa	660
gggtaagaga aactttttta aagcacagct ttatacaaca aacacagtaa agactgattt	720
gcctccacc tcctctgaaa gcgagcaaat agatttgact gaggaacaga aggatgactc	780
agaatggita agcagcagtg tgatttgcac cgatgatggc cccattgctg aagtgcata	840
aaatgaagat gctcaggaat gtgactctct gaaaactcat ttggaagatg aaagagataa	900
tagcgaagag aagaagaatt tggaagaagc tgaattacat tcaactgaga aagttccatg	960
tattgaatth gatgatgatg attatgatag ggatthtgtt ccacttctc cagaagaat	1020
tatttctgct tcttcttctt cttcaaatg ccttagtacg ttaaaggacc ttgacacctc	1080
tgacagaaaa gaggatgttc ttagcacatc aaaagatctt ttgtcaaac ctgagaaaat	1140
gagtatgcag gagctgaatc cagaaccag cacagactgt gacgctagac agataagttt	1200
acagcagcag cttattcatg tgatggagca catctgtaa ttaattgata ctattcctga	1260
tgataaactg aaacttttgg attgtgggaa cgaactgctt cagcagcggg acataagaag	1320
gaaacttcta acggaagtag attttaataa aagtgatgcc agtcttcttg gctcattgtg	1380
gagatacagg cctgattcac ttgatggccc tatggagggt gattcctgcc ctacagggaa	1440
ttctatgaag gagttaaatt tttcacacct tccctcaaat tctgtttctc ctggggactg	1500
tttactgact accaccctag gaaagacagg attctctgcc accaggaaga atctttttga	1560
aaggccctta ttcaataccc atttacagaa gtcctttgta agtagcaact gggctgaaac	1620
accaagacta ggaaaaaaa atgaaagctc ttatttcca gaaatgttc tcacaagcac	1680
tgctgtgaaa gatcagaata aacatactgc ttcaataaat gacttagaaa gagaaacca	1740

accttctat gatattgata attttgacat agatgacttt gatgatgatg atgactggga 1800
 agacataatg cataatntag cageccagcaa atcttccaca gctgcctatc aacctatcaa 1860

ggaaggtcgg ccaattaat cagtatcaga aagactttcc tcagccaaga cagactgtct 1920
 tccagtgtca tctactgtc aaaatataaa cttctcagag tcaattcaga attatactga 1980
 caagtcagca caaaatntag catccagaaa tctgaaacat gagcgtttcc aaagtcttag 2040
 ttttctcat acaaggaaa tgatgaagat tttcataaa aaatttgcc tgcataattt 2100
 tagaactaat cagctagagg cgatcaatgc tgcactgctt ggtgaagact gtttatcct 2160
 gatgccgact ggaggtgta agagtttggt ttaccagctc cctgcctgtg tttctcctgg 2220
 ggtcactgtt gtcatttctc ccttgagatc acttatcgtat gatcaagtcc aaaagctgac 2280

ttccttgat attccagcta catatctgac aggtgataag actgactcag aagctacaaa 2340
 tatttacctc cagttatcaa aaaaagacc aatcataaaa cttctatag tctactcaga 2400
 aaagatctgt gcaagtaaca gactcatttc tactctggag aatctctatg agaggaagct 2460
 cttggcacgt tttgttatg atgaagcaca ttgtgtcagt cagtggggac atgattttcg 2520
 tcaagattac aaaagaatga atatgcttcg ccagaagttt ccttctgttc cggatgatggc 2580
 tcttacggcc acagctaatc ccagggtaca gaaggacatc ctgactcagc tgaagattct 2640
 cagacctcag gtgttttagca tgagctttaa cagacataat ctgaaatact atgtattacc 2700

gaaaaagcct aaaaaggtgg catttgattg cctagaatgg atcagaaagc accaccata 2760
 tgattcaggg ataatttact gcctctccag gcgagaatgt gacacatgg ctgacacgtt 2820
 acagagagat gggctcgtc ctcttctta ccatgctggc ctcagtatt ctgccagaga 2880
 tgaagtgcag cagaagtgga ttaatcagga tggtgtcag gttatctgtg ctacaattgc 2940
 atttggaatg gggattgaca aaccggacgt gcgatttggt attcatgcat ctctccctaa 3000
 atctgtggag ggttactacc aagaatctgg cagagctgga agagatgggg aaatatctca 3060
 ctgctgtctt ttctatact atcatgatgt gaccagactg aaaagactta taatgatgga 3120

aaaagatgga aacctacata caagagaac tcaactcaat aatttgtata gcatggtaca 3180
 ttactgtgaa aatataacgg aatgcaggag aatacagctt ttggcctact ttggtgaaaa 3240
 tggatttaat cctgattttt gtaagaaaca cccagatgtt tcttgtgata attgctgtaa 3300
 aacaaaggat tataaaaca gagatgtgac tgacgatgtg aaaagtattg taagatttgt 3360
 tcaagaacat agttcatcac aaggaatgag aaatataaaa catgtaggtc cttctggaag 3420
 atttactatg aatatgctgg tcgacatttt cttggggagt aagagtgcaa aaatccagtc 3480

aggtatattt ggaaaaggat ctgcttattc acgacacaat gccgaaagac tttttaaaaa 3540

 gctgatactt gacaagatTT tggatgaaga cttatatatc aatgccaatg accaggcgat 3600
 cgcttatgtg atgctcggaa ataaagccca aactgtacta aatggcaatt taaaggtaga 3660
 ctttatggaa acagaaaatt ccagcagTgt gaaaaaaca aaagcgttag tagcaaaagt 3720
 gtctcagagg gaagagatgg ttaaaaaatg tcttggagaa cttacagaag tctgcaaatc 3780
 tctggggaaa gtttttggTg tccattactt caatattttt aataccgtca ctctcaagaa 3840
 gcttgcagaa tctttatctt ctgatcctga ggttttgctt caaatTgatg gtgttactga 3900
 agacaaactg gaaaaatagT gtgcggaagt gatttcagta ttacagaaat actctgaatg 3960

 gacatcgcca gctgaagaca gttccccagg gataagcctg tccagcagca gagccccgg 4020
 aagaagtgcc gctgaggagc tcgacgagga aataccgta tcttcccact actttgcaag 4080
 taaaaccaga aatgaaagga agaggaaaa gatgccagcc tcccaaaggt ctaagaggag 4140
 aaaaactgct tccagtggTt ccaaggcaaa gggggggTct gccacatgta gaaagatatc 4200
 ttccaaaacg aaatcctcca gcatcattgg atccagtTca gcctcacata cttctcaagc 4260
 gacatcagga gccaatagca aattggggat tatggctcca ccgaagccta taaatagacc 4320
 gtttcttaag ccttcatatg cattctcata acaaccgaat ctcaatgtac atagaccctc 4380

 tttcttgttt gtcagcatct gaccatctgt gactataaag ctgttattct tgttatacca 4440
 tttgaagttt ttactcgtct ctattaatat ttaaataaat gctggggggT gatagttctt 4500
 ctttttaaaa taaacatttt cttttgaa 4528

 <210> 23
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 23

 ctggacgatc gcaagcgcgg aggccgggcg ggcgcgcgcg ccatggagcg gctgcgggac 60
 gtgcgggagc ggctgcaggc gtgggagcgc gcgttccgac ggcagcgcgg gcgcgaccg 120
 agccaggacg acgtggaggc ggcgccggag gagaccgcg cgctctaccg ggaataccgc 180

 actctgaagc gtaccacggg ccaggccggc ggcgggctcc gcagctccga gtcgctcccc 240
 gcggcggcgg aagaggcgcc agagccccgc tgctgggggc cccatctgaa tccggctgcg 300
 accaagagtc cacagcctac gccagggcgg agccgccagg gctcgggtcc ggactacggg 360
 cagcggctca aggccaatct gaaaggcacc ctgcaggcgg gaccagcctt gggccgcaga 420
 ccgtggcctc taggaagagc ctcatctaag gcatccacc caaagcccc aggtacaggg 480

cctgtccct cctttgcaga aaaagtcagt gatgagcctc cacagctccc tgagccccag 540
 ccaagggcag gccggctcca gcatctgcag gcatccctga gccagcggct gggctcccta 600

 gatcctggct ggttacagcg atgtcacagt gaggtccag attttctggg ggccccaaa 660
 gcctgcaggc ctgatctagg ctacagaggaa tcacaacttc tgatccctgg tgagtcggct 720
 gtccttggtc ctggtgctgg ctcccagggc ccagaggctt cagccttcca agaagtcagc 780
 atccgtgtgg ggagccccca gcccagcagc agtggaggcg agaagcggag atggaacgag 840
 gagccctggg agagccccgc acaggtccag caggagagca gccaagctgg acccccatcg 900
 gagggggctg gggctgtagc agttgaggaa gacctccag gggaaacctgt acaggcacag 960
 ccacctcagc cctgcagcag cccatcgaac cccaggtacc acggactcag cccctccagt 1020

 caagctaggg ctgggaaggc tgagggcaca gccccctgc acatcttccc tggctggcc 1080
 cgccatgaca ggggaatta cgtacggctc aacatgaagc agaaacta cgtcggggc 1140
 cgggcactcc gtagcaggct cctccgaag caggcatgga agcagaagtg gcggaagaaa 1200
 ggggagtgtt ttgggggtgg tgggtccaca gtcacaacca aggagtcttg tttcctgaac 1260
 gagcagttcg atcactgggc agcccagtgt ccccgccag caagtgagga agacacagat 1320
 gctgttgggc ctgagccact ggttccttca ccacaacctg tacctgaggt gccagcctg 1380
 gaccccccg tgctgccact ctactcctg gggccctcag ggcagttggc agagacgccg 1440

 gctgaggtgt tccaggcctt ggagcagctg gggcaccaag ctttgcgcc tggcaggag 1500
 cgtgcagtca tgcggatcct gtctggcctc tccacgtgc tgggtctgcc tacaggtgcc 1560
 ggcaagtccc tgtgctacca gctcccagcg ctgctctaca gccggcag cccctgcctc 1620
 acgttggctg tctctccct gctgtcactc atggatgacc aggtgtctgg cctgccaccg 1680
 tgtctcaagg cggcctgcat aactcgggc atgaccagga agcaacggga atctgtctg 1740
 cagaagattc gggcagccca ggtacacgtg ctgatgctga cacctgaggc actggtggg 1800
 gcgggaggcc tccctccagc cgcacagctg cctccagtg cttttgcctg cattgatgag 1860

 gccactgcc tctccagtg gtcccacaac ttccggcctt gctacctgcg cgtctgcaag 1920
 gtgcttcggg agcgcattgg cgtgcactgc ttctgggcc tcacagccac agccacagc 1980
 cgactgcca gtgacgtggc acagcacctg gctgtggctg aagagcctga cctccacggg 2040
 ccagccccag tteccacaa cctgcacctt tccgtgtcca tggacagga cacagaccag 2100
 gcactgttga cgctgctgca aggcaaacgt tttcaaaacc tcgattccat taccatttac 2160
 tgcaaccggc gcgaggacac agagcggatc gctgcgctcc tccgaacctg cctgcacgca 2220

gcctgggtcc cagggtctgg aggtcgtgcc cccaaaacca cagccgaggc ctaccacgcg 2280

ggcatgtgca gccgggaacg gcggcgggta cagcgagcct tcatgcaggg ccagttgcgg 2340

gtggtgggtgg ccacggtggc ctttgggatg gggctggacc ggccagatgt gcgggctgtg 2400

ctgcatctgg ggctgcccc aagcttcgag agctacgtgc aggccgtggg ccgggccggg 2460

cgtgacgggc agcctgcccc ctgccacctc ttctgcagc cccagggcga agacctgcga 2520

gagctgcgca gacatgtgca cgccgacagc acggacttcc tggctgtgaa gagctggta 2580

cagcgcgtgt tcccagctg cacctgcacc tgcaccaggc cgccctcgga gcaggaaggg 2640

gccgtgggtg gggagaggcc tgtgccaag taccacctc aagaggctga gcagcttagc 2700

accaagcag ccccaggacc cagaagggtc tgcatgggcc atgagcgggc actccaata 2760

cagcttaccg tacaggcttt ggacatgccg gaggaggcca tcgagacttt gctgtgctac 2820

ctggagctgc acccacacca ctggctggag ctgctggcga ccactatac ccattgccgt 2880

ctgaactgcc ctgggggccc tgcccagctc caggccctgg cccacagtg tcccccttg 2940

gctgtgtgct tggcccagca gctgctgag gaccagggc aaggcagcag ctccgtggag 3000

tttgacatgg tcaagctggt ggactccatg ggctgggagc tggcctctgt gcggcgggct 3060

ctctgccagc tgcagtggga ccacgagccc aggacagtg tggcgcgtgg gacaggggtg 3120

cttgtggagt tcagttagct ggccttcac cttcgagcc cgggggacct gaccgctgag 3180

gagaaggacc agatagtga cttcctctat ggccgtgtgc aggccggga gcgccaggcc 3240

ctggcccgtc tgcgcagaac cttccaggcc tttcacagcg tagccttccc cagctgcggg 3300

ccctgcctgg agcagcagga tgaggagcgc agcaccaggc tcaaggacct gctcgccgc 3360

tactttgagg aagaggaagg gcaggagccg ggaggcatgg aggacgaca gggccccgag 3420

ccagggcagg ccagactcca ggattgggag gaccaggtcc gctcgacat ccgccagttc 3480

ctgtccctga ggccagagga gaagtctcc agcagggtg tggcccgcac cttccacggc 3540

atcggaagcc cctgctacc ggcccagtg tacgggcagg accgacgctt ctggagaaaa 3600

tacctgcacc tgagcttcca tgccctggtg ggcctggcca cggaagagct cctgcagtg 3660

gcccgtgac tgactgcat tgggggatgt cgggtagagc tggggtgtc agaggctagg 3720

gcagtgactg aggacctggg caaaacctgc cacagggtgt gggaacgagg aggctccaaa 3780

atgcagaata aaaaatgctc actttgtttt tatgggaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

<210> 24

<211> 4077

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

gccagtgagc ccccgcgacg gtggcccgga cggaaaagat acctcggcgg cgtgggcccg 60

gctccctgct ccaggaccta gggatcttgg ccttccacc tctccgagc accaggactc 120

cctccagttc cgtacccgag gcctccgtgg tgaagagggt cggaccgca tgagctcggg 180

agtccacat cgctctgcaa gccgcagtta aacgagaaga ttcattaccg ctttgatggc 240

tgcctcaca acttcacaaa ctgttgcatc tcacgttctt tttgcagatt tgtgttcaac 300

tttagaacga atacagaaaa gtaaaggacg tgcagaaaa atcagacact tcaggaatt 360

tttagattct tggagaaaat ttcattgatc tcttcataag aaccacaaag atgtcacaga 420

ctctttttat ccagcaatga gactaattct tctcagcta gaaagagaga gaatggccta 480

tggaattaa gaaactatgc ttgctaagct ttatattgag ttgcttaatt tacctagaga 540

tggaaaagat gccctcaac ttttaacta cagaacacc actggaactc atggagatgc 600

tggagacttt gcaatgattg catattttgt gttgaagcca agatgtttac agaaaggaag 660

tttaaccata cagcaagtaa acgaccttt agactcaatt gccagcaata attctgctaa 720

aagaaaagac ctaataaaaa agagccttct tcaacttata actcagagtt cagcacttga 780

gcaaaagtgg cttatacggg tgatcataaa ggatttaag cttgggtgta gtcagcaaac 840

tatcttttct gtttttcata atgatgctgc tgagttgcat aatgtcacta cagatctgga 900

aaaagtctgt aggcaactgc atgatcctc tgtaggactc agtgatattt ctatcacttt 960

atcttctgca ttaaaccaa tgctagctgc tattgcagat attgagcaca ttgagaagga 1020

tatgaaacat cagagtttct acatagaac caagctagat ggtgaacgta tgcaaatgca 1080

caaagatgga gatgtatata aatacttctc tcgaaatgga tataactaca ctgatcagtt 1140

tgggtcttct cctactgaag gttctcttac cccattcatt cataatgcat tcaaagcaga 1200

tatacaaatc tgtattcttg atggtgagat gatggcctat aatcctaata cacaaacttt 1260

catgcaaaag ggaactaagt ttgatattaa aagaatggta gaggattctg atctgcaaac 1320

ttgtattgt gtttttgatg tattgatggt taataataaa aagctagggc atgagactct 1380

gagaaagagg tatgagattc ttagtagtat ttttacca attccaggta gaatagaat 1440

agtcagaaa acacaagctc atactaagaa tgaagtaatt gatgcattga atgaagcaat 1500

agataaaaga gaagagggaa ttatggtaaa acaacctcta tccatctaca agccagacaa 1560

aagaggtgaa ggggtggttaa aaattaaacc agagtatgct agtggactaa tggatgaatt 1620

ggacatttta attgttgag gatattgggg taaaggatca cggggtgga tgatgtctca 1680

ttttctgtgt gcagtagcag agaagcccc tcctggtgag aagccatctg tgtttcatac 1740

 tctctctcgt gttgggtctg gctgcacat gaaagaactg tatgatctgg gtttgaaatt 1800
 ggccaagtat tggaagcctt ttcataaaaa agctccacca agcagcattt tatgtggaac 1860
 agagaagcca gaagtataca ttgaaccttg taattctgtc attgttcaga ttaaagcagc 1920
 agagatcgta cccagtgata tgtataaaac tggctgcacc ttgcgttttc cacgaattga 1980
 aaagataaga gatgacaagg agtggcatga gtgcatgacc ctggacgacc tagaacaact 2040
 tagggggaag gcatctggta agctcgcatc taaacacctt tatatagggtg gtgatgatga 2100
 accacaagaa aaaaagcggg aagctgcccc aaagatgaag aaagtattg gaattattga 2160

 gcacttaaaa gcacctaacc ttactaacgt taacaaaatt tctaataat tgaagatgt 2220
 agagttttgt gttatgagtg gaacagatag ccagccaaag cctgacctgg agaacagaat 2280
 tgcagaatth ggtggttata tagtataaaa tccaggccca gacacgtact gtgtaattgc 2340
 aggtctgag aacatcagag tgaaaaacat aattttgtca aataaacatg atgttgtcaa 2400
 gcctgcatgg cttttagaat gttttaagac caaaagcttt gtacctggc agcctcgctt 2460
 tatgattcat atgtgcccac caaccaaaga acattttgcc cgtgaatatg attgctatgg 2520
 tgatagttat ttcattgata cagacttgaa ccaactgaag gaagtattct caggaattaa 2580

 aaattctaac gagcagactc ctgaagaaat ggcttctctg attgctgatt tagaatatcg 2640
 gtattcctgg gattgctctc ctctcagat gtttcgacgc cacaccgttt atttggactc 2700
 gtatgctgth attaatagacc tgagtaccaa aaatgagggg acaaggttag ctattaaagc 2760
 cttggagctt cggtttcatg gagcaaaaag agtttcttgt ttagctgagg gagtgtctca 2820
 tgtaataatt ggggaagatc atagtcgtgt tgcagattht aaagctthta gaagaactth 2880
 taagagaaag tttaaaatcc taaaagaaag ttgggtaact gattcaatag acaagtgtga 2940
 attacaagaa gaaaaccagt atttgattta aagctaggtt tcctagttag gaaagcctct 3000

 gatctggcag actcattgca gcaggtgta atgataaaat actaaactac atthttattht 3060
 tgtatcttaa aatctatgc ctaaaaagta tcattacata taggaaaaca ataaththta 3120
 cthttaaagt tgaagagaca atagccaaa gccaaagaa aaaaattatc ttgaatgtag 3180
 tattcaatga thttthtga tcaaggtgaa ataaacagtc taaagaagag gtgtthttat 3240
 aatatccata tagaaatcta gaaththtac ttagatacta ataaaatata thtagaaact 3300
 thtaagthca tgaagaaagca thaaccttct aaacagthata thctaaaaag tcaaaagctt 3360
 aacaatagth thttatctaat aaaagcactg caagaaaata gggtagaatt gttacagctg 3420

gacttgtaaa aatatgtctt tttactcagg gtttaaaatg tcccatttaa atatgaaatg 3480
 taaacaaatt tgttttttaa ggtaagcc aaatgtaaca ataaaacct gtcgatggtt 3540
 tttagtaaat tagaggaagt tgtatgagac ttaatgatct aaaaacttaa aattgaattg 3600
 gtttgattaa aaataaagct tgcaatttta aaagtagctc acatttaatt tcttgtgtga 3660
 aatagaacat gctttaaagg aagtattttt atgtgaattt gcattccagt ataaatagta 3720
 ttcacaaaaa agattttcct agattttatc tattgaatag gtgtcaatat ggcatgcata 3780
 ttgtaacttt cattagaat aagttgcttt gacttttaa aatgacatag ttagattatt 3840

taaagtcaat gtatatagta tatattatgt atggatttat ataccaaatt ttggaataca 3900
 gcctatctca tgaccatatt gaaatgtacg gaatttgatc catgcgatac tatgtgtgca 3960
 ttatttgaaa gttattggaa atttattca aaccgtggaa caaatgtatg tgattttgtt 4020
 atacttctta atttaataa aatatttaat gcactattaa aaaaaaaaa aaaaaa 4077

<210> 25
 <211> 1688
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 25

cgggatttag atcacgtccc gcaggccggc ggaagtagct gatactctca ttggttgcaa 60
 aaccttgatc tgtgaaagcg ggcgttttgg aagataccgg aagtagagtc acggagaggt 120

attaagaaat ggagagaaaa ataagcagaa tccaccttgt ttctgaacc agtataactc 180
 attttctaca agtatcttgg gagaaaacac tggaatctgg tttgttatt acacttactg 240
 atggtcattc agcatggact gggacagttt ctgaatcaga gatttccaa gaagctgatg 300
 acatggcaat ggaaaaaggg aaatatgttg gtgaactgag aaaagcattg ttgtcaggag 360
 caggaccagc tgatgtatac acgtttaatt tttctaaaga gtcctgttat tcttctttg 420
 agaaaaacct gaaagatgtc tcattcagac ttggttcctt caacctagag aaagttgaaa 480
 acccagctga agtcattaga gaacttattt gttattgctt ggacaccatt gcagaaaatc 540

aagccaaaaa tgagcacctg cagaaagaaa atgaaaggct tctgagagat tggaatgatg 600
 ttcaaggcag atttgaaaaa tgtgtgagtg ctaaggaagc tttggagact gatctttata 660
 agcggtttat tctggtgttg aatgagaaga aaacaaaaat cagaagtttg cataataaat 720
 tattaatgc agctcaagaa cgagaaaagg acatcaaaca agaaggggaa actgcaatct 780
 gttctgaaat gactgctgac cgagatccag tctatgatga gactactgat gaggaaagtg 840
 aaaaccaaac tgatctctct gggttggctt cagctgctgt aagtaaagat gattccatta 900

tttcaagtct tgatgtcact gatattgcac caagtagaaa aaggagacag cgaatgcaaa 960

 gaaatcttgg gacagaacct aaaatggctc ctcaggagaa tcagcttcaa gaaaaggaaa 1020
 agcctgattc ttcactacct gagacgtcta aaaaggagca catctcagct gaaaacatgt 1080
 ctttagaabc tctgagaabc agcagcccag aagacctctt tgatgagatt taacagtctc 1140
 aaaaaatact ttgatgttca ctgactatg ttttctattc atttctttaa aatgaaaaag 1200
 gagaatttca agtcagcagc cgctattacc gtatcttaca atttaattac atacacagtg 1260
 aattgaaacc attgtgcaaa atggattaca catgtataca aagatacgat ttgatgatga 1320
 cactggcaca ttattctaaa ctattcattc agcatgccta taattacata aattgatga 1380

 gactttttgt tgcaaaggac acatttatca tattcattca cacatattat atgtgatagc 1440
 tgtccaacat cctgtctggg aagatthtga aaacaggaca aagaaaacat ctttttaaaa 1500
 tgtcttcagc tttttttgaa tagacgtatt caaacatatt ctgaacattg atgtttgaa 1560
 attttaattt gtgtgatgat gtagaaaata taattttagt ttgtacataa acattgtgaa 1620
 aatctgataa taaaattttt gatacattga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680
 aaaaaaaaa 1688

 <210> 26
 <211> 13509
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 26
 ggggcatttc cgggtccggg ccgagcgggc gcacgcgcgg gagcgggact cggcggcatg 60
 gggggctccg gagccgggtg gcgttgctcc ctgctgcggc tgcaggagac cttgtccgct 120
 gcgaccgctc gcggtgctgc cctggccggg catcaactga tccgcggcct ggggcaggaa 180
 tgcgtcctga gcagcagccc cgcggtgctg gcattacaga catctttagt tttttccaga 240
 gatttcggtt tgcttgattt tgtccggaag tcaactcaaca gtattgaatt tcgtgaatgt 300
 agagaagaaa tcctaaagt tttatgtatt ttcttagaaa aaatgggcca gaagatcgca 360
 cttactctg ttgaaattaa gaacacttgt accagtgttt atacaaaaga tagagctgct 420

 aaatgtaaaa ttccagcctt ggaccttctt attaatgtac ttcagacttt tagaagttct 480
 agactcatgg atgaatttaa aattggagaa ttatttagta aattctatgg agaacttga 540
 ttgaaaaaaaa aaataccaga tacagtttta gaaaaagtat atgagctcct aggattattg 600
 ggtgaagttc atcctagtga gatgataat aatgcagaaa acctgttccg cgcttttctg 660
 ggtgaactta agaccagat gacatcagca gtaagagagc ccaaactacc tgttctggca 720

ggatgtctga aggggttgtc ctcacttctg tgcaacttca ctaagtccat ggaagaagat 780
 ccccagactt caaggagat ttttaatttt gtactaaagg caattcgtcc tcagattgat 840

 ctgaagagat atgctgtgcc ctcagctggc ttgcgcctat ttgccctgca tgcattctcag 900
 tttagcacct gccttctgga caactacgtg tctctatttg aagtcttggt aaagtgggtg 960
 gcccacacaa atgiagaatt gaaaaagct gcactttcag ccctggaatc ctttctgaaa 1020
 caggtttcta atatggtggc gaaaaatgca gaaatgcata aaaataaact gcagtacttt 1080
 atggagcagt tttatggaat catcagaaat gtggattcga acaacaagga gttatctatt 1140
 gctatccgtg gatatggact ttttcagga ccgtgcaagg ttataaacgc aaaagatgtt 1200
 gacttcatgt acgttagct cattcagcgc tgcaagcaga tgttcctcac ccagacagac 1260

 actggtgacg accgtgttta tcagatgcc a gcttctcc agtctgttgc aagcgtcttg 1320
 ctgiacctt acacagtcc tgagggtgat actccagttc tggagcacct cgtggtgatg 1380
 cagatagaca gtttccaca gtacagtcca aaaatgcagc tgggtgttgg cagagccata 1440
 gtgaagggtg tcctagcttt ggcagcaaaa gggccagttc tcaggaattg cattagtact 1500
 gtggtgcatc agggtttaat cagaatatgt tctaaaccag tggctcttcc aaagggccct 1560
 gagtctgaat ctgaagacca ccgtgcttca ggggaagtca gaactggcaa atggaagggtg 1620
 cccacataca aagactacgt ggatctcttc agacatctcc tgagctctga ccagatgatg 1680

 gattctattt tagcagatga agcatttttc tctgtgaatt cctccagtga aagtctgaat 1740
 cattacttt atgatgaatt tgtaaatcc gttttgaaga ttgttgagaa attggatctt 1800
 aacttgaaa tacagactgt tggggaacaa gagaatggag atgaggcgc tgggtgttgg 1860
 atgatcccaa cttcagatcc agcggctaac ttgcatccag ctaaacctaa agatttttcg 1920
 gctttcatta acctggtgga attttcaga gagattctcc ctgagaaaca agcagaattt 1980
 tttgaacat ggggtgactc atttcatat gaattaatt tgcaatctac aaggttgccc 2040
 ctcacagtg gtttctacaa attgctttct attacagtaa gaaatgcaa gaaaataaaa 2100

 tatttcgagg gagtagtcc aaagagtctg aaactctc ctgaagacc agaaaagtat 2160
 tcttctttg ctttatttgt gaaatttggc aaagaggtgg cagttaaat gaagcagtac 2220
 aaagatgaac ttttggctc ttgtttgacc tttcttctgt ccttgccaca caacatcatt 2280
 gaactcgatg ttagagccta cgttctgca ctgcagatgg ctttcaaact gggcctgagc 2340
 tatacccct tggcagaagt aggcctgaat gctctagaag aatggtcaat ttatattgac 2400
 agacatgtaa tgcagcctta ttacaaagac attctccct gcctggatgg atacctgaag 2460

acttcagcct tgtcagatga gaccaagaat aactgggaag tgtcagctct ttctcgggct 2520

gcccagaaag gatttaataa agtgggtgta aagcatctga agaagacaaa gaacctttca 2580

tcaaacgaag caatatcctt agaagaaata agaattagag tagtacaat gcttggatct 2640

ctaggaggac aaataaaca aaatcttctg acagtcacgt cctcagatga gatgatgaag 2700

agctatgtgg cctgggacag agagaagcgg ctgagctttg cagtgccctt tagagagatg 2760

aaacctgtca ttttctgga tgtgttctg cctcgagtca cagaattagc gctcacagcc 2820

agtgacagac aaactaaagt tgcagcctgt gaacttttac atagcatggt tatgtttatg 2880

ttgggcaaag ccacgcagat gccagaaggg ggacagggag ccccacccat gtaccagctc 2940

tataagcggg cgtttctgt gctgcttcca cttgcgtgtg atgttgatca ggtgacaagg 3000

caactgtatg agccactagt tatgcagctg attcactggt tcaactaaca caagaaattt 3060

gaaagtcagg atactgttgc cttactagaa gctatatgg atggaattgt ggaccctgtt 3120

gacagtactt taagagattt ttgtggtcgg tgtattcgag aattccttaa atggtccatt 3180

aagcaataa caccacagca gcaggagaag agtccagtaa acaccaaatac gcttttcaag 3240

cgactttata gccttgcgct tcaccccaat gctttcaaga ggctgggagc atcacttgcc 3300

tttaataata tctacagga attcaggaa gaagagtctc tgggtgaaca gtttgtgttt 3360

gaagccttgg tgatatacat ggagagtctg gccttagcac atgcagatga gaagtcctta 3420

ggtacaattc aacagtgttg tgatgccatt gatcacctat gccgcatcat tgaaaagaag 3480

catgtttctt taaataaagc aaagaaacga cgtttgccgc gaggatttcc accttccgca 3540

tcattgtgtt tattggatct ggtcaagtgg cttttagctc attgtgggag gccccagaca 3600

gaatgtgcac acaaatccat tgaactcttt tataaattcg ttcttttatt gccaggcaac 3660

agatccceta atttgtggct gaaagatgtt ctcaaggaag aaggtgtctc ttttctcatc 3720

aacacctttg aggggggtgg ctgtggccag ccctcgggca tcctggccca gcccaccctc 3780

ttgiacctc gggggccatt cagcctgcag gccacgctat gctggctgga cctgctcctg 3840

gccgcgttgg agtgctacaa cacgttcatt ggcgagagaa ctgtaggagc gctccaggtc 3900

ctaggactg aagcccagtc ttcacttttg aaagcagtgg ctttcttctt agaaagcatt 3960

gccaatgatg acattatagc agcagaaaag tgctttggca ctggggcagc aggtaacaga 4020

acaagccac aagagggaga aaggtacaac tacagcaaat gcaccgttgt ggtccggatt 4080

atggagtita ccacgactct gctaaacacc tccccggaag gatggaagct cctgaagaag 4140

gacttgtgta atacacacct gatgagagtc ctggtgcaga cgctgtgtga gcccgaagc 4200

ataggtttca acatcggaga cgtccagggt atggctcatc ttcctgatgt ttgtgtgaat 4260
 ctgatgaaag ctctaaagat gtccccatac aaagatatcc tagagaccca tctgagagag 4320
 aaaataacag cacagagcat tgaggagctt tgtgccgtca acttgtatgg ccctgacgcg 4380
 caagtggaca ggagcaggct ggctgctgtt gtgtctgctt gtaaacagct tcacagagct 4440
 gggcttctgc ataatatatt accgtctcag tccacagatt tgcattcttc tgttggcaca 4500
 gaacttcttt ccctgggtta taaaggcatt gccctggag atgagagaca gtgtctgctt 4560
 tctctagacc tcagtgttaa gcagctggcc agcggacttc tggagttagc ctttgccttt 4620

 ggaggactgt gtgagcgctt tgtgagtctt ctctgaacc cagcgggtct gtccacggcg 4680
 tccttgggca gctcacaggg cagcgtcatc cacttctccc atggggagta tttctatagc 4740
 ttgttctcag aaacgatcaa cacggaatta ttgaaaaac tggatcttgc tgtattggag 4800
 ctcatgcagt cttcagtgga taataccaaa atggtgagtg ccgttttgaa cggcatgtta 4860
 gaccagagct tcagggagcg agcaaccag aacaccaag gactgaaact tgcgactaca 4920
 attctgcaac actggaagaa gtgtgattca tgggtggcca aagattcccc tctcgaact 4980
 aaaatggcag tgctggcctt actggcaaaa atttacaga ttgattcacc tgtatctttt 5040

 aatacaagtc atggttcatt ccctgaagtc tttacaacat atattagtct acttgctgac 5100
 acaaagctgg atctacattt aaagggccaa gctgtcactc tcttccatt cttcaccagc 5160
 ctactggag gcagtctgga ggaacttaga cgtgttctgg agcagctcat cgttgcctcac 5220
 ttccccatgc agtccagga atttctcca ggaactccgc ggttcaataa ttatgtggac 5280
 tgcataaaaa agtttctaga tgcattgaa ttatctcaa gccctatgtt gttggaattg 5340
 atgacagaag tcttttctg ggaacagcag catgtcatgg aagaattatt tcaatccagt 5400
 ttcaggagga ttgccagaag gggttcatgt gtcacacaag taggccttct ggaaagcgtg 5460

 tatgaaatgt tcaggaagga tgacccccgc ctaagtttca cacccagtc ctttgggac 5520
 cgctccctcc tactctgct gtggcactgt agcctggatg ctttgagaga attcttcagc 5580
 acaattgtgg tggatgcat tgatgtgtg aagtcaggt ttacaaagct aaatgaatct 5640
 accttgata ctcaaatcac caagaagatg ggctactata agattctaga cgtgatgtat 5700
 tctcgccttc ccaaagatga tgttcatgct aaggaatcaa aaattaatca agttttccat 5760
 ggctcgtgta ttacagaagg aatgaactt acaaagacat tgattaaatt gtgctacgat 5820
 gcatttacag agaacatggc aggagagaat cagctgctgg agaggagaag actttacat 5880

 tgtgcagcat acaactgcgc catatctgtc atctgctgtg tcttcaatga gttaaaattt 5940
 taccaaggtt tctgttttag tgaaaaacca gaaaagaact tgcttatttt tgaaaatctg 6000
 atcgacctga agcggcctta taattttctt gtagaagttg aggttctat ggaaagaaag 6060

aaaaagtaca ttgaaattag gaaagaagcc agagaagcag caaatgggga ttcagatggt 6120
 ccttcctata tgtcttcct gtcatattg gcagacagta ccctgagtga ggaaatgagt 6180
 caatttgatt tctcaaccgg agttcagagc tattcataca gctcccaaga ccctagacct 6240
 gccactggtc gtttcggag acgggagcag cgggacceca cggtgcatga tgatgtgctg 6300

 gaggctggaga tggacgagct caatcgcat gaggcatgg cgcccctgac ggcctggtc 6360
 aagcacatgc acagaagcct gggcccgcct caaggagaag aggattcagt gccaagagat 6420
 cttccttctt ggatgaaatt cctccatggc aaactgggaa atccaatagt accattaat 6480
 atccgtctct tcttagccaa gcttgttatt aatacagaag aggtcttctg cccttacgcg 6540
 aagcactggc ttagccctt gctgcagctg gctgcttctg aaaacaatgg aggagaagga 6600
 attcactaca tgggtgttga gatagtgcc actattctt catggacagg cttggccact 6660
 ccaacagggg tccctaaaga tgaagtgtta gcaaatcgat tgcttaattt cctaatgaaa 6720

 catgtctttc atccaaaaag agctgtgttt agacacaacc ttgaaattat aaagaccctt 6780
 gtcgagtctt ggaaggattg tttatccatc ccttataggt taatatttga aaagtcttcc 6840
 ggtaaagatc ctaattctaa agacaactca gtagggattc aattgctagg catcgtgatg 6900
 gccaatgacc tgctcccta tgaccacagc tgtggcatcc agagtagcga ataactccag 6960
 gctttgggtga ataatatgct ctttgaaga tataaagaag tgtatgccgc tgcagcagaa 7020
 gttctaggac ttatacttcg atatgttatg gagagaaaa acatactgga ggagtctctg 7080
 tgtgaactgg ttgcgaaaca attgaagcaa catcagaata ctatggagga caagtttatt 7140

 gtgtgcttga acaaagtac caagagcttc cctcctctg cagacaggtt catgaatgct 7200
 gtgttctttc tgctccaaa atttcatgga gtgttgaaaa cactctgtct ggaggtggtgta 7260
 ctttgcgtg tggagggaaat gacagagctg tacttccagt taaagagcaa ggacttctgtt 7320
 caagtcatga gacatagaga tgatgaaaga caaaaagtat gtttgacat aatttataag 7380
 atgatccaa agttaaacc agtagaactc cgagaacttc tgaacccctg tgtggaattc 7440
 gtttccatc cttctacaac atgtaggaa caaatgtata atattctcat gtggattcat 7500
 gataattaca gagatccaga aagtgagaca gataatgact cccaggaat atttaagtgtg 7560

 gcaaaagatg tgctgattca aggattgac gatgagaacc ctggacttca attaattatt 7620
 cgaaatttct ggagccatga aactaggta ccttcaaata ccttggaccg gttgctggca 7680
 ctaaattctt tatattctcc taagatagaa gtgcactttt taagtttagc aacaaatttt 7740
 ctgctcgaat tgaccagcat gagcccagat tatccaaacc ccatgttcga gcatcctctg 7800
 tcagaatcgc aatttcagga atataccatt gattctgatt ggcgtttccg aagtactgtt 7860
 ctactccga tgtttgtgga gaccagggc tcccagggca ctctccagac ccgtaccag 7920

gaagggtccc tctcagctcg ctggccagtg gcagggcaga taaggccac ccagcagcag 7980

 catgacttca cactgacaca gactgcagat ggaagaagct catttgattg gctgaccggg 8040
 agcagcactg acccgctggt cgaccacacc agtcctcat ctgactcett gctgtttgcc 8100
 cacaagagga gtgaaaggtt acagagagca cccttgaagt cagtggggcc tgattttggg 8160
 aaaaaaggc tggcccttcc aggggacgag gtggataaca aagtgaaagg tgcggccggc 8220
 cggacggacc tactacgact gcgcagacgg tttatgaggg accaggagaa gctcagtttg 8280
 atgtatgcca gaaaaggcgt tgctgagcaa aaacgagaga aggaaatcaa gagtgagtta 8340
 aaaatgaagc aggatgcccc ggtcgttctg tacagaagct accggcacgg agaccttct 8400

 gacattcaga tcaagcacag cagcctcacc accccgttac aggcctggc ccagagggac 8460
 ccaataattg caaacagct ctttagcagc ttgttttctg gaattttgaa agagatggat 8520
 aaatttaaga cactgtctga aaaaaaac atcactcaa agttgcttca agacttcaat 8580
 cgtttctta ataccacctt ctctttctt ccacccttg tctcttgat tcaggacatt 8640
 agctgtcagc acgcagcct gctgagcctc gaccagcgg ctgttagcgc tggttgcctg 8700
 gccagcctac agcagcccgt gggcatccgc ctgctagagg aggtctgct ccgctgctg 8760
 cctgctgagc tgccctgcaa gcgagtccgt ggggaaggccc gcctccctcc tgatgtctc 8820

 agatgggtgg agcttgctaa gctgtataga tcaattggag aatcagcgt cctccgtggg 8880
 atttttacca gtgagatagg aacaaagcaa atcactcaga gtgcattatt agcagaagcc 8940
 agaagtgatt attctgaagc tgctaagcag tatgatgagg ctctcaataa acaagactgg 9000
 gtagatggtg agcccacaga agccgagaag gatttttggg aacttgcatc ccttgactgt 9060
 tacaaccacc ttgctgagtg gaaatcactt gaatactgtt ctacagccag tatagacagt 9120
 gagaaccccc cagacctaaa taaaatctgg agtgaacat tttatcagga aacatatcta 9180
 cctfacatga tccgagcaa gctgaagctg ctgctccagg gagaggctga ccagtcctg 9240

 ctgacattta ttgacaaagc tatgcacggg gagctccaga aggcgattct agagcttcat 9300
 tacagtcaag agctgagtct gctttacctc ctgcaagatg atgttgacag agccaaatat 9360
 tacattcaaa atggcattca gagttttatg cagaattatt ctagtattga tgtctctta 9420
 caccaaagta gactcaccaa attgcagtct gtacaggctt taacagaaat tcaggagttc 9480
 atcagcttta taagcaaaca aggcaattta tcctctcaag ttecccttaa gagacttctg 9540
 aacacctgga caaacagata tccagatgct aaaatggacc caatgaacat ctgggatgac 9600
 atcatcaaa atcgatgttt ctttctcagc aaaatagagg agaagcttac ccctcttcca 9660

gaagataata gtatgaatgt ggatcaagat ggagacccca gfgacaggat ggaagtgcaa 9720
 gagcaggaag aagatatcag ctcctgatc aggagttgca agttttccat gaaaatgaag 9780
 atgatagaca gtgcccgaa gcagaacaat ttctcacttg ctatgaaact actgaaggag 9840
 ctgcataaag agtcaaaaac cagagacgat tggctggtga gctgggtgca gagctactgc 9900
 cgcctgagcc actgccggag cgggtccag ggctgctctg agcagggtct cactgtgctg 9960
 aaaacagtct cttgttggga tgagaacaac gtgtcaagct acttaagcaa aatattctg 10020
 gctttccgtg accagaacat tctcttgggt acaacttaca ggatcatagc gaatgctctc 10080

 agcagtgagc cagcctgcct tgctgaaatc gaggaggaca aggctagaag aatcttagag 10140
 ctttctggat ccagttcaga ggattcagag aaggtgatcg cgggtctgta ccagagagca 10200
 ttccagcacc tctctgaggc tgtgcaggcg gctgaggagg aggccagcc tccctcctgg 10260
 agctgtgggc ctgcagctgg ggtgattgat gcttacctga cgctggcaga tttctgtgac 10320
 caacagctgc gcaaggagga agagaatgca tcagttattg attctgcaga actgcaggcg 10380
 tatccagcac ttgtggtgga gaaaatgttg aaagctttaa aattaaattc caatgaagcc 10440
 agattgaagt ttcttagatt acttcagatt atagaacggt atccagagga gactttgagc 10500

 ctcatgacaa aagagatctc ttccgttccc tgctggcagt tcatcagctg gatcagccac 10560
 atggtggcct tactggacaa agaccaagcc gttgctgttc agcactctgt ggaagaaatc 10620
 actgataact acccgcaggc tattgtttat cccttcatca taagcagcga aagctattcc 10680
 ttcaaggata cttctactgg tcataagaat aaggagtttg tggcaaggat taaaagtaag 10740
 ttggatcaag gaggagtgat tcaagatfff attaatgcct tagatcagct ctctaatcct 10800
 gaactgctct ttaaggattg gagcaatgat gtaagagctg aactagcaaa aaccctgta 10860
 aataaaaaaa acattgaaaa aatgtatgaa agaatgtatg cagccttggg tgacccaag 10920

 gctccaggcc tgggggcctt tagaaggaag tttattcaga cttttggaaa agaatttgat 10980
 aaacatfttg ggaaggagg ttctaacta ctgagaatga agctcagtga cttcaacgac 11040
 attaccaaca tgctactttt aaaaatgaac aaagactcaa agccccctgg gaatctgaaa 11100
 gaatgttcac cctggatgag cgacttcaaa gtggagtcc tgagaaatga gctggagatt 11160
 cccggtcagt atgacggtag gggaaagcca ttgccagagt accacgtgcg aatcgccggg 11220
 tttgatgagc ggggtgacagt catggcgtct ctgcgaaggc ccaagcgcac catcatcct 11280
 ggccatgacg agagggaaca ccctttcctg gtgaagggtg gcgaggacct gcggcaggac 11340

 cagcgcgtgg agcagctctt ccaggtcatg aatgggatcc tggcccaaga ctccgcctgc 11400
 agccagaggg cctcgagct gaggacctat agcgttgtgc ccatgacctc caggttagga 11460
 ttaattgagt ggcttgaaaa tactgttacc ttgaaggacc ttctttttaa caccatgtcc 11520

caagaggaga aggcggctta cctgagtgat cccagggcac cgccgtgtga atataaagat 11580
tggetgacaa aatgtcagg aaaacatgat gttggagctt acatgctaat gtataagggc 11640
gctaatacgt ctgaaacagt cacgtctttt agaaaacgag aaagtaaagt gcctgctgat 11700
ctcttaaagc gggccttcgt gaggatgagt acaagccctg aggctttcct ggcgctccgc 11760

tcccacttcg ccagctctca cgctctgata tgcatcagcc actggatcct cgggattgga 11820
gacagacatc tgaacaactt tatggtggcc atggagactg gcggcgtgat cgggatcgac 11880
tttggcatg cgtttggatc cgctacacag tttctgccag tcctgagtt gatgcctttt 11940
cggctaactc gccagttat caatctgat ttaccaatga aagaacggg ccttatgtac 12000
agcatcatgg tacacgcact ccgggccttc cgctcagacc ctggcctgct caccaacacc 12060
atggatgtgt ttgtcaagga gccctccttt gattggaaaa atttgaaca gaaaatgctg 12120
aaaaaaggag ggtcatggat tcaagaaata aatgttgctg aaaaaattg gtacccccga 12180

cagaaaatat gttacgctaa gagaaagtta gcaggtgcc aaccagcagt cactacttgt 12240
gatgagctac tcctgggtca tgagaaggcc cctgccttca gagactatgt ggctgtggca 12300
cgaggaagca aagatcacia cattcgtgcc caagaaccag agagtgggct ttcagaagag 12360
actcaagtga agtgctgat ggaccaggca acagaccca acatccttgg cagaacctgg 12420
gaaggatggg agccctggat gtgaggtctg tgggagtctg cagatagaaa gcattacatt 12480
gtttaagaa tctactatac tttggttggc agcattccat gagctgattt tcctgaaaca 12540
ctaaagagaa atgtcttttg tgctacagtt tcgtagcatg agtttaaatc aagattatga 12600

tgagtaaatg tgtatgggtt aatcaaaga taaggttata gtaacatcaa agattaggtg 12660
aggtttatag aaagatagat atccaggctt accaaagtat taagtcaaga atataatag 12720
tgatcagctt tcaaagcatt tacaagtct gcaagttagt gaaacagctg tctccgtaaa 12780
tggaggaaat gtggggaagc cttggaatgc cttctggtt ctggcacatt ggaaagcaca 12840
ctcagaaggc ttcacacca agattttggg agagtaaagc taagtatagt tgatgtaaca 12900
ttgtagaagc agcataggaa caataagaac aataggtaaa gctataatta tggcttatat 12960
ttagaaatga ctgcatttga ttttttagga ttttttcta ggttttttcc tttcatttta 13020

ttctcttcta gttttgacat tttatgatag atttgctctc tagaaggaaa cgtctttatt 13080
taggagggca aaaattttgg tcatagcatt cacitttgct attccaatct acaactggaa 13140
gatacataaa agtgctttgc attgaatttg ggataacttc aaaaatcca tggttgttgt 13200
taggatagt actaagcatt tcagttccag gagaataaaa gaaattccta tttgaaatga 13260
attctcatt tggaggaaaa aaagcatgca ttctagcaca acaagatgaa attatggaat 13320
acaaaagtgg ctcttccca tgtgcagtcc ctgtcccccc ccgccagtcc tccacacca 13380

aactgtttct gattggcttt tagctttttg ttgtttttt tttccttct aacacttgta 13440

tttggaggct cttctgtgat ttgagaagt atactcttga gtgtttaata aagtttttt 13500

ccaaaagta 13509

<210> 27

<211> 3701

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

gcttcccga agtggcggcg cggtcagggc tggccttggc ttcagctgcg gttttggggt 60

cccggactct gggatcggcg gcgctatgag ttctttcgag gggcagatgg ccgagatcc 120

aactatctcc atagaccgct tcgataggga gaacctgagg gcccgcgctt acttctgtc 180

ccactgccac aaagatcaca tgaaggatt aagagcccct acctgaaaa gaaggttga 240

gtgcagcttg aagttttatc tatactgttc acctgtgact aaggagtgt tgtaacgag 300

cccgaatac agattttga agaaacgaat tatacttatt gaaatcgaga ctctaccca 360

gatatcttta gtggatgaag catcaggaga gaaggaagag attgttga ctctctacc 420

agctggctcac tgtccgggat cagttatgtt tttattcag ggcaataatg gaactgtct 480

gtacacagga gacttcagat tggcgcaagg agaagctgct agaatggagc ttctgactc 540

cgggggcaga gtcaaagaca tccaaagtgt atatttggat actacgttct gtgatccaag 600

attttaccaa attccaagtc gggaggagtg ttaagtga gtcttagagc tggccgaag 660

ctggatcact cggagcccgt accatgttgt gtggctgaac tgcaaagcgg cttatggcta 720

tgaatatctg ttcaccaacc ttagtgaaga attaggagtc caggttcatg tgaataagct 780

agacatgttt aggaacatgc ctgagatcct tcatcatctc acaacagacc gcaaacactca 840

gatccatgca tgccggcatc ccaaggcaga ggaatatttt cagtggagca aattaccctg 900

tggaattact tccagaaata gaattccact ccacataatc agcattaagc catccacat 960

gtggtttgga gaaaggagca gaaaaacaaa tgtaattgtg aggactggag agagttcata 1020

cagagcttgt ttttctttc actcctccta cagtgagatt aaagatttct tgagctacct 1080

ctgtcctgtg aacgcatac caaatgtcat tccagttggc acaactatgg ataaagtgt 1140

cgaaatctta aagcctttat gccggtcttc ccaaagtacg gagccaaagt ataaaccact 1200

gggaaaactg aagagagcta gaacagttca ccgagactca gaggaggaag atgactatct 1260

ctttgatgat cctctgcaa tacctttaag gcacaaagt ccataccgg aaactttca 1320

ccctgaggta ttttcaatga ctgcagtatc agaaaagcag cctgaaaaac tgagacaaac 1380

cccaggatgc tgcagagcag agtgtatgca gagctctcgt ttcacaaact ttgtagattg 1440
 tgaagaatcc aacagtgaaa gtgaagaaga agtaggaatc ccagcttcac tgcaaggaga 1500

tctgggctct gtacttcacc tgcaaaaggc tgatggggat gtaccccagt gggaagtatt 1560
 ctttaaaaga aatgatgaaa tcacagatga gagtttgaa aacttcctt cctccacagt 1620
 ggcaggggga tctcagtcac caaagctttt cagtgactct gatggagaat caactcacat 1680
 ctctcccag aattcttccc agtcaacaca cataacagaa caaggaagtc aaggctggga 1740
 cagccaatct gataactgtt tgttatctt ccaagagaga aacagtgggg atattacttc 1800
 cttggacaaa gctgactaca gaccaacaat caaagagaat attcctgcct ctctcatgga 1860
 acaaaatgta atttgcccaa aggatactta ctctgatttg aaaagcagag ataaagatgt 1920

gacaatagtt cctagtactg gagaaccaac tactctaagc agtgagacac atatacccga 1980
 ggaaaaaagt ttgctaaatc ttagcacaaa tgcagattcc cagagctctt ctgattttga 2040
 agttccctca actccagaag ctgagttacc taaacgagag catttacaat atttatatga 2100
 gaagctggca actggtgaga gtatagcagt caaaaaaaga aaatgctcac tcttagatac 2160
 ctaagaattc aaagcgtttc aacctagagc aacctactaa aaacctgcac agagatgaca 2220
 gtcaatatta caatagagaa aatacagtac ttaaaaatgt tcaataaacc tggttgggtg 2280
 tggttgctca cacttghtaat cccagcactt tgaggtgggc aatggcttga gcccaggagt 2340

tcgacaccag cctggccaac acagtgaat gtgtctctac ttacaaaaa aaaaaaaaaa 2400
 aaaaaagcca ggcattggtg tgggctactc tggaggccct tgaggatcac ttgagcccag 2460
 gagattgagg ctgcagtgag ccatgactgt gccactgcac ctctagtctg ggtgacagag 2520
 caagacctg tttaaaaaag aaaaaggcca ggcacggtgg ctcatgcctg taatcccagc 2580
 tacgcaggag gccaaaggcag gagaatcact tgaacctggg aggtggtggt tgcagtgagc 2640
 tgagattgtg tcattgcact ccagcctggg caacaagagc aaaactctgt ctcaaaaaa 2700
 aaaaaaaaaa aaaagaaaaa aaaatggtag aactaaacc atactatca atgattacat 2760

taaatgtaaa tggctaaagt gcatcaatga caagagacac ggaaaaaacc aacataacc 2820
 agtgcctgc tgtctataaa gaaagtcaat tcaagtatt gataggttaa aaggatggaa 2880
 aaacctgta aacaattaaa aatggagtgg ttatatggac agtttcctaa tgataaaagg 2940
 tctagttcac caagaagaca aaataatcct aaacttatat gcacctaaaca gctccaaaaa 3000
 tttatgaagc tagaacagct gaaaagagac aaactaatgc acaattacag ctagggatta 3060
 attaacatc cctccttagt aacagaacta gtatatacac attaatacgt aagaatatag 3120

aactgaaaat cataagccga ctggattaaa ttgacattta tagaacacac caccccaaac 3180

tagcagaatg tatctcctga agtacacatg gaacattcag catgatcata tctttgctca 3240

taaacacacc tgatttaaat tgacaaactt ggatctagta tgataaactg atggctatag 3300

acaaaatcag caccttattt atccccaaag atgtaagtc acttaacctt gatgtgaata 3360

cggggcccaa attagaagcg gacaattaga atataaaga aaatgctcaa gaattaaatg 3420

gtggccaggc acagtaactc ctgctgcaa tcccagtact ttgggaggct cgcttgagct 3480

cagggttttg agtccagcct gggcaacaca cagggagacc ctgtctccac aaaatgttag 3540

ccagacatgg tgggtgacac ctgtagtctc cgctacttgg aaggcttagg tggcaggatg 3600

gattgagccc aggaggttga aactgcagtg agctgattgt gcccagcctg ggcaacaag 3660

caagacceca tctcaagaaa aataaattaa aaaaaactaa a 3701

<210> 28

<211> 2156

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

gcgcatgctg ggattgtcgt cttctgtcca agttggctgc ttccttgcgc caaagtgagc 60

agtagccaac atgtcagggt gggagtcata ttacaaaacc gagggcgatg aagaagcaga 120

ggaagaacaa gaagagaacc ttgaagcaag tggagactat aaatattcag gaagagatag 180

tttgattttt ttggttgatg cctccaaggc tatgtttgaa tctcagagtg aagatgagtt 240

gacacctttt gacatgagca tccagtgtat ccaaagtgtg tacatcagta agatcataag 300

cagtgatcga gatctcttgg ctgtggtgtt ctatggtacc gagaagaca aaaattcagt 360

gaattttaaa aatatttacg tcttacagga gctggataat ccagggtgcaa aacgaattct 420

agagcttgac cagtttaagg ggcagcaggg acaaaaactt ttccaagaca tgatgggcca 480

cggatctgac tactcactca gtgaagtgtg gtgggtctgt gccaacctct ttagtgatgt 540

ccaattcaag atgagtcata agaggatcat gctgttcacc aatgaagaca acccccatgg 600

caatgacagt gccaagcca gccgggccag gaccaaagcc ggtgatctcc gagatacagg 660

catcttctt gacttgatgc acctgaagaa acctgggggc tttgacatat ccttgttcta 720

cagagatata atcagcatag cagaggatga ggacctcagg gttcactttg aggaatccag 780

caagctagaa gacctgttgc ggaaggttcg cgccaaggag accaggaagc gagcactcag 840

caggttaaag ctgaagctca acaagatat agtgatctct gtgggcattt ataactgtgt 900

ccagaaggct ctcaagcctc ctccaataaa gctctatcgg gaaacaaatg aaccagtgaa 960

aaccaagacc cggaccttta atacaagtac aggcggtttg cttctgccta gcgataccea 1020
 gaggtctcag atctatggga gtcgtcagat tatactggag aaagaggaaa cagaagagct 1080

 aaaacggttt gatgatccag gtttgatgct catgggtttc aagccgttgg tactgctgaa 1140
 gaaacaccat tacctgaggc cctccctggt cgtgtaccca gaggagtgcg tggtgattgg 1200
 gagctcaacc ctggtcagtg ctctgctcat caagtgtctg gagaaggagg ttgcagcatt 1260
 gtgcagatac acaccccga ggaacatccc tccttatttt gtggctttgg tgccacagga 1320
 agaagagtgt gatgaccaga aaattcaggt gactcctcca ggcttccagc tggctttttt 1380
 accctttgct gatgataaaa ggaagatgcc ctttactgaa aaaatcatgg caactccaga 1440
 gcaggtgggc aagatgaagg ctatcgttga gaagcttcgc ttcacataca gaagtgcag 1500

 ctttgagaac cccgtgctgc agcagcactt caggaacctg gaggccttgg ccttgatttt 1560
 gatggagccg gaacaagcag tggacctgac attgcccaag gttgaagcaa tgaataaaag 1620
 actgggctcc ttggtgatg agtttaagga gcttgtttac ccaccagatt acaatcctga 1680
 agggaaaagt accaagagaa aacacgataa tgaaggttct ggaagcaaaa ggcccaaggt 1740
 ggagtattca gaagaggagc tgaagacca catcagcaag ggtacgctgg gcaagttcac 1800
 tgtcccctat ctgaaagagg cctgccgggc ttacgggctg aagagtgggc tgaagaagca 1860
 ggagctgctg gaagccctca ccaagcactt ccaggactga ccagaggccg cgcgtccagc 1920

 tgcccttccg cagtggtgcc aggctgcctg gccttgtcct cagccagtta aaatgtgttt 1980
 ctctgagct aggaagagtc taccgacat aagtcgaggg actttatgtt tttgaggctt 2040
 tctgttgcca tggatgatgt gtagccctcc cactttgctg ttccttactt tactgcctga 2100
 ataaagagcc ctaagtttgt actatatact gttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2156

 <210> 29
 <211> 3448
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 29

 acggtttccc cgcccccttc aggcctagca ggaaacgaag cggtcttttc cgctatctgc 60
 cgcttgtcca ccggaagcga gttcgacac ggcaggttcc cgcccgaag aagcgaccaa 120

 agccctgag gaccggcaac atggtgctgt cggggaataa ggcagctggt gtgctgtgta 180
 tggacgtggg ctttaccatg agtaactcca ttcctggtat agaatcccca tttgaacaag 240
 caaagaaggt gataaccatg tttgtacagc gacaggtggt tgctgagaac aaggatgaga 300
 ttgctttagt cctgttttgt acagatggca ctgacaatcc cctttctggt ggggatcagt 360

atcagaacat cacagtgcac agacatctga tgctaccaga ttttgatttg ctggaggaca 420
 ttgaaagcaa aatccaacca ggttctcaac aggetgactt cctggatgca ctaatcgtga 480
 gcatggatgt gattcaacat gaaacaatag gaaagaagtt tgagaagagg catattgaaa 540

 tattcactga cctcagcagc cgattcagca aaagtcagct ggatattata attcatagct 600
 tgaagaaatg tgacatctcc ctgcaattct tcttgccttt ctacttggc aaggaagatg 660
 gaagtgggga cagaggagat ggcccccttc gcttaggtgg ccatgggctt tcctttccac 720
 taaaaggaat taccgaacag caaaaagaag gtcttgagat agtgaaaatg gtgatgatat 780
 ctttgaaggg tgaagatggg ttggatgaaa ttattcatt cagtgagagt ctgagaaaac 840
 tgtgcgtctt caagaaaatt gagaggcatt ccattcactg gccctgccga ctgaccattg 900
 gctccaattt gtctataagg attgcagcct ataaatcgat tctacaggag agagttaaaa 960

 agacttggac agtttggat gcaaaaacc taaaaaaga agatataca aaagaaacag 1020
 ttatttgctt aaatgatgat gatgaaactg aagttttaa agaggatatt attcaagggt 1080
 tccgctatgg aagtgatata gttcctttct ctaaagtga tgaggaacaa atgaaatata 1140
 aatcggaggg gaagtgtctt tctgttttgg gattttgtaa atcttctcag gttcagagaa 1200
 gattcttcat gggaaatcaa gttctaaagg tctttgcagc aagagatgat gaggcagctg 1260
 cagttgcact ttcctccctg attcatgctt tggatgactt agacatggtg gccatagttc 1320
 gatatgctta tgacaaaaga gctaatactc aagtcggcgt ggcttttctt catatcaagc 1380

 ataactatga gtgttttagt tatgtgcagc tgcctttcat ggaagacttg cggcaatata 1440
 tgttttcac cttgaaaac agtaagaat atgctccac cgaggcacag ttgaatgctg 1500
 ttgatgcttt gattgactcc atgagcttgg caaagaaaga tgagaagaca gacaccctg 1560
 aagacttgtt tccaaccacc aaaatccca atcctcgatt tcagagatta tttcagtgtc 1620
 tgctgcacag agctttacat ccccgggagc ctctaccecc aattcagcag catatttggg 1680
 atatgctgaa tcctcccgt gaggtgacaa caaaaagtca gattcctctc tctaaaataa 1740
 agaccctttt tcctctgatt gaagccaaga aaaaggatca agtgactgct caggaaattt 1800

 tccaagacaa ccatgaagat ggacctacag ctaaaaaatt aaagactgag caagggggag 1860
 cccacttcag cgtctccagt ctggctgaag gcagtgtcac ctctgttggg agtgtgaatc 1920
 ctgctgaaaa cttccgtgtt ctagtgaac agaagaaggc cagctttgag gaagcgagta 1980
 accagctcat aaatcacatc gaacagtttt tggatactaa tgaaacaccg tattttatga 2040
 agagcataga ctgcatccga gccttccggg aagaagccat taagttttca gaagagcagc 2100
 gctttaacaa cttctgaaa gcccttaag agaaagtga aattaaacaa ttaaatcatt 2160

tctgggaaat tgttgtccag gatggaatta ctctgatcac caaagaggaa gcctctggaa 2220

gttctgtcac agctgaggaa gccaaaaagt ttctggcccc caaagacaaa ccaagtggag 2280

acacagcagc tgtattttaa gaaggtgggt atgtggacga tttattggac atgatatagg 2340

tcgtggatgt atggggaatc taagagagct gccatcgctg tgatgctggg agttctaaca 2400

aaacaagtgt gatcgggcca ttcaagggga gccaaaatct caagaaattc ccagcaggtt 2460

acctggaggc ggatcatcta attctctgtg gaatgaatac acacatatat attacaaggg 2520

ataatttaga cccatacaa gttataaag agtcattgtt attttctggt tgggtgatta 2580

ttttttctgt ggtcttactg atctttgtat attacatata tgctttgaag tttctggaaa 2640

gtagatcttt tcttgaccta gtatatcagt gacagttgca gcccttgtga tgtgattagt 2700

gtctcatgtg gaaccatggc atggttattg atgagtttct taacccttcc cagagtcttc 2760

ctttgcctga tccccaaca gctgtcacia cttgtgttga gcaagcagta gcatttgctt 2820

cctccaaca agcagctggg ttaggaaaac catgggtaag gacggactca cttctctttt 2880

tagttgaggc cttctagtta ccacattact ctgcctctgt atataggtgg ttttctttaa 2940

gtggggtggg aaggggagca caatttcctt tcatactcct ttttaagcagt gaggttatgt 3000

ggtggtctca tgaagaaaag accttttggc ccaatctctg ccatatcagt gaacctttag 3060

aaactcaaaa actgagaaat ttactacagt agttagaatt atatcacttc actgttctct 3120

acttgcaagc ctcaaagaga gaaagtttcg ttatattaaa aacttaggt aacttttcgg 3180

tctttcccat ttctacctaa gtcagcttcc atctttgtgg atggtgtctc ctttactaaa 3240

taagaaaata acaaaacctt tattctcttt ttttctgtc ctcatcttg ccttgagttc 3300

cagttctctt ttggtgtaca gacttcttgg taccagtc cctctgtctt cagcaccttc 3360

ataagtcgtc actaatacac agttttgtac atgtaacatt aaaggcataa atgactcacc 3420

tctctgtgaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3448

<210> 30

<211> 2119

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

ataggccccg cccctgtatc ccaagacctt gccctctctt gcggtggggg gaaagcggcc 60

tcttactcta ggccttttcgg tttgcgcgag cgggcaggaa agcgtgctgt cggctaagag 120

agtgggcgct ctcgcggccg ctgacgatgg aagaactgga gcaaggcctg ttgatgcagc 180

catgggcgtg gctacagctt gcagagaact ccctcttggc caaggttttt atcaccaagc 240

agggctatgc cttgttggtt tcagatcttc aacaggtgtg gcatgaacag gtggacacta 300
 gtgtgggtcag ccagcgagcc aaggagctga acaagcggct cactgctcct cctgcagctt 360

tctctgtfca tttggataat ctctctgcc cattgtttaa ggacgctgct caccttagcg 420
 aagctacctt ctctctgtgat tgtgtggcag atgcactgat tctacgggtg cgaagtgagc 480
 tctctggcct ccccttctat tggaaattcc actgcatgct agctagtctt tccttggctt 540
 cccaacattt gattcgtcct ctgatgggca tgagtctggc attacagtgc caagtgaggg 600
 agctagcaac gttacttcat atgaaagacc tagagatcca agactaccag gagagtgggg 660
 ctacgctgat tcgagatcga ttgaagacag aaccatttga agaaaattcc ttcttggaac 720
 aatttatgat agagaaactg ccagaggcat gcagcattgg tgatggaaag ccttttgtca 780

tgaatctgca ggatctgtat atggcagtca ccacacaaga ggtccaagtg ggacagaagc 840
 atcaaggcgc tggagatcct catacctcaa acagtgcttc cctgcaagga atcgatagcc 900
 aatgtgtaaa ccagccagaa caactggctt cctcagcccc aacctctca gcacctgaga 960
 aagagtccac gggacttca ggccctctgc agagacctca gctgtcaaag gtcaagagga 1020
 agaagccaag gggctctctc agttaatctg ttgtggcctc agctgctgag gatggacttg 1080
 gagaacagct tccaagcttc accttgaag aagcttcat ggacagcaata tttctaaaat 1140
 agtgatacag tcagaggcct cctgtaaggg cgagagaact gaagttgatg ttgacaggcc 1200

cacagggaat tggccttccc tgttcaagtg gaagccagtc tctgagaatc ccgtgctctc 1260
 ctctcttttg gtggaggctc tgtaggttca ggtttctacc atggacttta ggtatatagg 1320
 gcaagtcagc aagaaagcac cacacactca ggaagccttg tctaccttc cctagcgtct 1380
 ctagccagcc agccccagat actctcaga gaccacttc tctcttttgc atggaataaa 1440
 aagcactcac agtcctgct tttgggatta cttatgctgt ggaactcata acccaattca 1500
 ctctctcac tgggtccac cccattgttg tctctggatg aagctagcc atcagtctgg 1560
 tccttcagat tcttcgtaaa cttttctgca gttgccagag ctaagtctcc atttggaaac 1620

tttgatctca agaactctct tgatgggtggg cacaagacag ataggtgatt gctgctttcc 1680
 tttgccaac ttggatgcat tttctcttt gtttcaaag tataggcaac aggttaaact 1740
 accacgtggg gtagtttate aatctcccg cctcatctt ctgcataact gggactaaag 1800
 gcacacacca ccacacctag ctaatttttg tatttttttg tgtgtggaga caaggctttg 1860
 ccatgttccc caggctggtc ttgaactcct ggactctagt gatctgcca cctcaacctc 1920
 ccaaagtct gggattacag gcatgagcta ccacgcctat ccaatttctg gtttatttac 1980

tttcgatggt taaatgcctc cttattcaaa tatectgtat atatactggc gtttctgtcc 2040

tgatgtcaag tctcgagaga agatgatcaa acaataataa aataattata ataagaacaa 2100

caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2119

<210> 31

<400> 31

000

<210> 32

<400> 32

000

<210> 33

<400> 33

000

<210> 34

<400> 34

000

<210> 35

<400> 35

000

<210> 36

<400> 36

000

<210> 37

<400> 37

000

<210> 38

<400> 38

000

<210> 39

<400> 39

000

<210> 40

<400> 40

000

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<400> 42

000

<210> 43

<400> 43

000

<210> 44

<400> 44

000

<210> 45

<400> 45

000

<210> 46

<400> 46

000

<210> 47

<400> 47

000

<210> 48

<400> 48

000

<210> 49

<400> 49

000

<210> 50

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 50

ccggccagtc caaatggcta ttatactcga gtataatagc catttggact ggtttttg 58
 <210> 51
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 51
 ccggcccact tacttcttac actttctcga gaaagtgtaa gaagtaagtg ggtttttg 58
 <210> 52
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 52
 ccggcccac ttgaaggtag aagttctcga gaacttctac cttcaagtgc ggtttttg 58
 <210> 53
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 53
 ccggaccac ttacttctta cacttctcga gaagtgtag aagtaagtgg gtttttg 58
 <210> 54
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 54
ccggtgatat gctccggcta gttacctcga ggtaactagc cggagcatat catttttg 58
<210> 55
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<
400> 55
ccggatgaga ccacacacct ataatctcga gattataggt gtgtggtctc attttttg 58
<210> 56
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 56
ccggtcatta gtttcacggt gtttactcga gtaacaacg tgaactaat gatttttg 58
<210> 57
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 57
ccggtgcaac gacacaaact ataatctcga gattatagtt tgtgtcgttg catttttg 58
<210> 58
<211> 58

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 58
ccggcaccta acagcacgat gtatactcga gtatacatcg tgctgtagg tgtttttg 58
<210> 59
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400>
59
ccgggcctgc ttcttctctc catatctcga gatattggaga gaagaagcag gctttttg 58
<210> 60
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 60
ccggcccaga attattgctg caattctcga gaattgcagc aataattctg ggTTTTTg 58
<210> 61
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 61

ccgggctgca attaagaaag ccaaactcga gtttgcttt ctttaattgca gctttttg 58

<210> 62

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 62

ccggctgctt cagaagctcc gatttctcga gaaatcggag cttctgaagc agtttttg 58

<210> 63

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 63

ccggcttggt ggagtgtgtg aataactcga gttattcaca cactccaaca agtttttg 58

<210> 64

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 64

ccgggctgaa gctatgttcg ccattctcga gaatggcgaa catagcttca gcttttt 57

<210> 65

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
 <400> 65
 ccggcgggtca gagatcatcac agattctcga gaatctgtat gatctctgac cgTTTT 57
 <
 210> 66
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 66
 ccgggctaag actaactcaa gataactcga gttatcttga gttagtctta gctTTTT 57
 <210> 67
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 67
 ccggcgcctt ttacagaaca gactactcga gtagtctggt ctgtaaaggg cgTTTT 57
 <210
 > 68
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 68
 ccggccacaa cccatttcac ggttactcga gtaaccgtga aatgggttgt ggtTTTT 57
 <210> 69
 <211> 58
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 69
 ccggcgtca gagatcatac agattctcga gaatctgtat gatctctgac cgtttttg 58
 <210>
 70
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 70
 ccggcgcct ttacagaaca gactactcga gtagtctggt ctgtaaaggg cgtttttg 58
 <210> 71
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 71
 ccggttagag cagtgtgca taaatctcga gatttatgcc aactgctct aatttttg 58
 <210> 72

 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 72
 ccgggctgaa gctatgttcg ccattctcga gaatggcgaa catagcttca gctttttg 58

<210> 73
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 73
ccggcctgtg atgaagtctt acaaactcga gttgtagaa cttcatcaca ggttttttg 59
<210> 74
<
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 74
ccggccatta tgcaagtgtt cctatctcga gataggaaca cttgcataat ggttttttg 59
<210> 75
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 75
ccgggcaaac ggcttatggg ataaactcga gtttatccca taagccgttt gcttttttg 59
<210> 76
<211
> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
 <400> 76
 ccggcccagt tatcttgacg aatcactcga gtgattcgtc aagataactg ggTTTTTTG 59
 <210> 77
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 77
 ccggcccaaa gatgcaaacg gcttactcga gtaagccgtt tgcatctttg ggTTTTTTG 59
 <210> 78
 <211>
 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 78
 ccggccaaag atgcaaacgg cttatctcga gataagccgt ttgcatcttt ggTTTTTTG 58
 <210> 79
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 79
 ccggggcatc ctccttgaag tatttctcga gaaatacttc aaggaggatg cctTTTTG 58
 <210> 80
 <211> 58
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 80
 ccggttgaca cagagtctgc attactcga gtaaatgcag actctgtgtc aatttttg 58
 <210> 81
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 81
 ccggcagaag agaatgtctc acaaactcga gttgtgaga cattctcttc tgttttttg 59
 <210> 82
 <211> 59
 <
 212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 82
 ccgggttggg atatctaaag cagaactcga gttctgcttt agatatccca acttttttg 59
 <210> 83
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 83
 ccgggcttca taatcacctt ctgttctcga gaacagaagg tgattatgaa gcttttttg 59
 <210> 84

<211> 59
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 84
ccgggcaaag aagttgggat atctactcga gtagatatcc caacttcttt gcttttttg 59
<210> 85
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 85
ccgggaagcc ttagaaactc tgcaactcga gttgcagagt ttctaaggct tcttttttg 59
<210> 86
<211> 58
<212>
DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 86
ccgggttggg atatctaaag cagaactcga gttctgcttt agatatccca actttttg 58
<210> 87
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 87
 ccggcagaag agaatgtctc acaaactcga gtttgtgaga cattctcttc tgtttttg 58
 <210> 88
 <211> 58
 <212> DNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 88
 ccggagcata cccaggcctt cataactcga gttatgaagc cctgggtatg cttttttg 58
 <210> 89
 <211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 89
 ccgggcaaag aagtgggat atctactcga gtagatatcc caacttcttt gctttttg 58
 <210> 90
 <211> 59
 <212> DNA
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 90
 ccgggaaatg tggcttgtct tacaactcga gttgtaagac aagccacatt tctttttg 59
 <210> 91
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 91
 ccgggtctct atactggaga agtgactcga gtcacttctc cagtatagag acttttttg 59
 <210> 92
 <211> 59
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 92
 ccggccacgt ttccttcct tatttctcga gaaataaggg aaggaaactg ggttttttg 59
 <210> 93
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 93
 ccggcgtgta tgtttctggt ggaaactcga gttccacca gaaacatata cgttttttg 59
 <210> 94
 <211> 59
 <212> DNA
 <213>
 Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 94
 ccgggctggt ctctatactg gagaactcga gttctccagt atagagacca gcttttttg 59
 <210> 95

<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 95
ccgggctcag aaatgtggct tgtctctcga gagacaagcc acatttctga gcttttttg 59
<210> 96
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 96
ccggcctgtg ctgtgttttg ggaaactcga gtttccaaa caacagcaca ggttttttg 59
<210> 97
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 97
ccggctggaa gagtagctc agaaactcga gtttctgagc tacctcttcc agttttttg 59
<210> 98
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 98

ccggcaggta tgtctctgta tggcactcga gtgccataca gagacatacc tgttttttg

59

<210> 99

<211> 198

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Met Asp Ser Leu Leu Met Asn Arg Arg Lys Phe Leu Tyr Gln Phe Lys

1 5 10 15

Asn Val Arg Trp Ala Lys Gly Arg Arg Glu Thr Tyr Leu Cys Tyr Val

 20 25 30

Val Lys Arg Arg Asp Ser Ala Thr Ser Phe Ser Leu Asp Phe Gly Tyr

 35 40 45

Leu Arg Asn Lys Asn Gly Cys His Val Glu Leu Leu Phe Leu Arg Tyr

 50 55 60

Ile Ser Asp Trp Asp Leu Asp Pro Gly Arg Cys Tyr Arg Val Thr Trp

65 70 75 80

Phe Thr Ser Trp Ser Pro Cys Tyr Asp Cys Ala Arg His Val Ala Asp

 85 90 95

Phe Leu Arg Gly Asn Pro Asn Leu Ser Leu Arg Ile Phe Thr Ala Arg

 100 105 110

Leu Tyr Phe Cys Glu Asp Arg Lys Ala Glu Pro Glu Gly Leu Arg Arg

 115 120 125

Leu His Arg Ala Gly Val Gln Ile Ala Ile Met Thr Phe Lys Asp Tyr

 130 135 140

Phe Tyr Cys Trp Asn Thr Phe Val Glu Asn His Glu Arg Thr Phe Lys

145 150 155 160

Ala Trp Glu Gly Leu His Glu Asn Ser Val Arg Leu Ser Arg Gln Leu

 165 170 175

Arg Arg Ile Leu Leu Pro Leu Tyr Glu Val Asp Asp Leu Arg Asp Ala

 180 185 190

Phe Arg Thr Leu Gly Leu

195

<210> 100

<211> 2794

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

agagaacccat cattaattga agtgagatTT ttctggcctg agacttgCag ggaggcaaga 60

agacactctg gacaccacta tggacagcct cttgatgaac cggaggaagt ttctttacca 120

attcaaaaat gtcgcctggg ctaagggtcg gcgtgagacc tacctgtgct acgtagtGaa 180

gaggcgtgac agtGctacat ccttttCact ggactttGgt tatcttcGca ataagaacgg 240

ctgccacgtg gaattgtctt tcctccgcta catctcggac tgggacctag accctggccg 300

ctgctaccgc gtcacctggt tcacctctg gagccctgc tacgactgtg cccgacatgt 360

ggccgacttt ctgcgagggg accccaacct cagtctgagg atcttcaccg cgcgcctcta 420

cttctgtgag gaccgcaagg ctgagcccgA ggggctgcgg cggtctgacc gcgccggggt 480

gcaaatagcc atcatgacct tcaaagatta tttttactgc tggaaactt ttgtagaaaa 540

ccacgaaaaga actttcaag cctgggaagg gctgcatgaa aattcagttc gtctctccag 600

acagcttcgg cgcacacctt tgcccctgta tgaggttgat gacttacgag acgcatttcg 660

tactttggga ctttgatagc aacttcagg aatgtcacac acgatgaaat atctctgctg 720

aagacagtgg ataaaaaaca gtccttcaag tcttctctgt ttttattctt caactctcac 780

tttcttagag tttacagaaa aatatattat atacgactct ttaaaaagat ctatgtcttg 840

aaaatagaga aggaacacag gtctggccag ggacgtgctg caattggTgc agttttgaat 900

gcaacattgt cccctactgg gaataacaga actgcaggac ctgggagcat cctaaagtgt 960

caacgttttt ctatgacttt taggtaggat gagagcagaa ggtagatcct aaaaagcatg 1020

gtgagaggat caaatgtttt tatacaaca tcctttatta tttgattcat ttgagttaac 1080

agtgggtgta gtgatagatt tttctattct tttcccttga cgtttacttt caagtaacac 1140

aaactcttcc atcaggccat gatctatagg acctcctaat gagagtatct gggtgattgt 1200

gaccccaaac catctctcca aagcattaat atccaatcat gcgctgtatg ttttaacag 1260

cagaagcatg tttttatgtt tgtacaaaag aagattgtta tgggtgggga tggaggtata 1320

gacatgcat ggtcaccttc aagctacttt aataaaggat cttaaaatgg gcaggaggac 1380

tgtgaacaag acaccctaat aatgggttga tgtctgaagt agcaaatctt ctgaaacgc 1440

aaactctttt aaggaagtcc ctaatttaga aacaccaca aacttcacat atcataatta 1500

gcaaacatt ggaaggaagt tgcttgaatg ttggggagag gaaaatctat tggctctcgt 1560
 gggctctctc atctcagaaa tgccaatcag gtcaaggttt gctacatctt gtatgtgtgt 1620
 gatgcttctc ccaaaggatg attaactata taagagagtt gtgacaaaac agaatagataa 1680
 agctgcgaac cgtggcacac gctcatagtt cttagctgctt gggaggttga ggaggaggga 1740
 tggcttgaac acagggtgtc aaggccagcc tgggcaacat aacaagatcc tgtctctcaa 1800

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagagagagg gccgggcgtg gtgctcacg cctgtaatcc 1860
 cagcactttg ggaggccgag ccgggcggat cacctgtggt caggagtttg agaccagcct 1920
 ggccaacatg gcaaaacccc gtctgtactc aaaatgcaaa aattagccag gcgtggtagc 1980
 aggcacctgt aatcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaatcgctt gaaccagga 2040
 ggtggaggtt gcagtaagct gagatcgtgc cgttgactc cagcctgggc gacaagagca 2100
 agactctgtc tcagaaaaa aaaaaaaaa gagagagaga gaaaagaga acaatattg 2160
 ggagagaagg atggggaagc attgcaagga aattgtgctt tatccaaca aatgtaagga 2220

gccaataagg gatccctatt tgtctctttt ggtgtctatt tgtccctaac aactgtcttt 2280
 gacagtgaga aaaatattca gaataacat atccctgtgc cgttattacc tagcaaccct 2340
 tgcaatgaag atgagcagat ccacaggaaa acttgaatgc acaactgtct tattttaatc 2400
 ttattgtaca taagtttgta aaagagttaa aaattgttac ttcattgatt catttatatt 2460
 ttatattatt ttgcgtctaa tgatttttta ttaacatgat ttccttttct gatataatga 2520
 aatggagtct caaagcttca taaatttata actttagaaa tgattctaata acaacgtat 2580
 gtaattgtaa cattgcagta atggtgctac gaagccattt ctcttgattt ttagtaaaact 2640

tttatgacag caaatttgct tctggctcac tttcaatcag ttaaataaat gataaataat 2700
 tttggaagct gtgaagataa aataccaat aaaaataat aaaagtgatt tatatgaagt 2760
 taaaataaaa aatcagtatg atggaataaa cttg 2794

<210> 101

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 101

tccttttcac tggactttgg 20

<210> 102

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 102

gactgaggtt ggggttcc 18

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 103

gagtcaacgg atttggctgt 20

<210> 104

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 104

ttgattttgg agggatctcg 20

<210> 105

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 105
 accacagtcc atgcatcac 20
 <210> 106
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"

<400> 106
 tccaccacc tgggtgta 20
 <210> 107
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"

<400> 107
 ggctcagtg aaggtctct gcaag 25
 <210> 108
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"

<400> 108
 gtctggtcct acgctggtga aacc 25
 <210> 109
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 109
 ctggggggtc cctgagactc tcctg 25
 <210> 110
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 110
 cttcggagac cctgtccctc acctg 25
 <210> 111
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 111
 cggggagtct ctgaagatct cctgt 25
 <210> 112
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 112
 tcgagacc tctcactcac ctgtg 25
 <210> 113

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 consensus sequence"
 <400> 113
 cttacctgag gagacggtga cc
 <210> 114
 <211> 352
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 114
 Met Val Arg Pro Val Arg His Lys Lys Pro Val Asn Tyr Ser Gln Phe
 1 5 10 15
 Asp His Ser Asp Ser Asp Asp Asp Phe Val Ser Ala Thr Val Pro Leu
 20 25 30
 Asn Lys Lys Ser Arg Thr Ala Pro Lys Glu Leu Lys Gln Asp Lys Pro
 35 40 45
 Lys Pro Asn Leu Asn Asn Leu Arg Lys Glu Glu Ile Pro Val Gln Glu
 50 55 60
 Lys Thr Pro Lys Lys Arg Leu Pro Glu Gly Thr Phe Ser Ile Pro Ala
 65 70 75 80
 Ser Ala Val Pro Cys Thr Lys Met Ala Leu Asp Asp Lys Leu Tyr Gln
 85 90 95
 Arg Asp Leu Glu Val Ala Leu Ala Leu Ser Val Lys Glu Leu Pro Thr
 100 105 110
 Val Thr Thr Asn Val Gln Asn Ser Gln Asp Lys Ser Ile Glu Lys His
 115 120 125
 Gly Ser Ser Lys Ile Glu Thr Met Asn Lys Ser Pro His Ile Ser Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Ala Ser Asp Tyr Leu Asp Leu Asp Lys Ile Thr Val Glu

22

145 150 155 160
 Asp Asp Val Gly Gly Val Gln Gly Lys Arg Lys Ala Ala Ser Lys Ala
 165 170 175
 Ala Ala Gln Gln Arg Lys Ile Leu Leu Glu Gly Ser Asp Gly Asp Ser
 180 185 190
 Ala Asn Asp Thr Glu Pro Asp Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ser Glu Asp
 195 200 205
 Asp Ser Asp Phe Cys Glu Ser Glu Asp Asn Asp Glu Asp Phe Ser Met

 210 215 220
 Arg Lys Ser Lys Val Lys Glu Ile Lys Lys Lys Glu Val Lys Val Lys
 225 230 235 240
 Ser Pro Val Glu Lys Lys Glu Lys Lys Ser Lys Ser Lys Cys Asn Ala
 245 250 255
 Leu Val Thr Ser Val Asp Ser Ala Pro Ala Ala Val Lys Ser Glu Ser
 260 265 270
 Gln Ser Leu Pro Lys Lys Val Ser Leu Ser Ser Asp Thr Thr Arg Lys

 275 280 285
 Pro Leu Glu Ile Arg Ser Pro Ser Ala Glu Ser Lys Lys Pro Lys Trp
 290 295 300
 Val Pro Pro Ala Ala Ser Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ser Ser Pro Leu
 305 310 315 320
 Val Val Val Ser Val Lys Ser Pro Asn Gln Ser Leu Arg Leu Gly Leu
 325 330 335
 Ser Arg Leu Ala Arg Val Lys Pro Leu His Pro Asn Ala Thr Ser Thr

 340 345 350
 <210> 115
 <211> 350
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 115
 Met Gly Ser Lys Lys Leu Lys Arg Val Gly Leu Ser Gln Glu Leu Cys
 1 5 10 15

Asp Arg Leu Ser Arg His Gln Ile Leu Thr Cys Gln Asp Phe Leu Cys
 20 25 30
 Leu Ser Pro Leu Glu Leu Met Lys Val Thr Gly Leu Ser Tyr Arg Gly
 35 40 45

 Val His Glu Leu Leu Cys Met Val Ser Arg Ala Cys Ala Pro Lys Met
 50 55 60
 Gln Thr Ala Tyr Gly Ile Lys Ala Gln Arg Ser Ala Asp Phe Ser Pro
 65 70 75 80
 Ala Phe Leu Ser Thr Thr Leu Ser Ala Leu Asp Glu Ala Leu His Gly
 85 90 95
 Gly Val Ala Cys Gly Ser Leu Thr Glu Ile Thr Gly Pro Pro Gly Cys
 100 105 110

 Gly Lys Thr Gln Phe Cys Ile Met Met Ser Ile Leu Ala Thr Leu Pro
 115 120 125
 Thr Asn Met Gly Gly Leu Glu Gly Ala Val Val Tyr Ile Asp Thr Glu
 130 135 140
 Ser Ala Phe Ser Ala Glu Arg Leu Val Glu Ile Ala Glu Ser Arg Phe
 145 150 155 160
 Pro Arg Tyr Phe Asn Thr Glu Glu Lys Leu Leu Leu Thr Ser Ser Lys
 165 170 175

 Val His Leu Tyr Arg Glu Leu Thr Cys Asp Glu Val Leu Gln Arg Ile
 180 185 190
 Glu Ser Leu Glu Glu Glu Ile Ile Ser Lys Gly Ile Lys Leu Val Ile
 195 200 205
 Leu Asp Ser Val Ala Ser Val Val Arg Lys Glu Phe Asp Ala Gln Leu
 210 215 220
 Gln Gly Asn Leu Lys Glu Arg Asn Lys Phe Leu Ala Arg Glu Ala Ser
 225 230 235 240

 Ser Leu Lys Tyr Leu Ala Glu Glu Phe Ser Ile Pro Val Ile Leu Thr
 245 250 255
 Asn Gln Ile Thr Thr His Leu Ser Gly Ala Leu Ala Ser Gln Ala Asp

260 265 270
 Leu Val Ser Pro Ala Asp Asp Leu Ser Leu Ser Glu Gly Thr Ser Gly
 275 280 285
 Ser Ser Cys Val Ile Ala Ala Leu Gly Asn Thr Trp Ser His Ser Val
 290 295 300

 Asn Thr Arg Leu Ile Leu Gln Tyr Leu Asp Ser Glu Arg Arg Gln Ile
 305 310 315 320
 Leu Ile Ala Lys Ser Pro Leu Ala Pro Phe Thr Ser Phe Val Tyr Thr
 325 330 335
 Ile Lys Glu Glu Gly Leu Val Leu Gln Ala Tyr Gly Asn Ser
 340 345 350
 <210> 116
 <211> 348
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 116
 Met Gly Val Leu Arg Val Gly Leu Cys Pro Gly Leu Thr Glu Glu Met

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

 65 70 75 80
 Lys Ala Gly Leu Gly His Gly Gly Thr Asp Gly Leu Ser Leu Asn Ala
 85 90 95
 Phe Asp Glu Arg Gly Thr Ala Val Ser Thr Ser Arg Leu Asp Lys Leu
 100 105 110
 Leu Asp Ala Gly Leu Tyr Thr Gly Glu Val Thr Glu Ile Val Gly Gly
 115 120 125

Pro Gly Ser Gly Lys Thr Gln Val Cys Leu Cys Met Ala Ala Asn Val

130 135 140

Ala His Gly Leu Gln Gln Asn Val Leu Tyr Val Asp Ser Asn Gly Gly

145 150 155 160

Leu Thr Ala Ser Arg Leu Leu Gln Leu Leu Gln Ala Lys Thr Gln Asp

165 170 175

Glu Glu Glu Gln Ala Glu Ala Leu Arg Arg Ile Gln Val Val His Ala

180 185 190

Phe Asp Ile Phe Gln Met Leu Asp Val Leu Gln Glu Leu Arg Gly Thr

195 200 205

Val Ala Gln Gln Val Thr Gly Ser Ser Gly Thr Val Lys Val Val Val

210 215 220

Val Asp Ser Val Thr Ala Val Val Ser Pro Leu Leu Gly Gly Gln Gln

225 230 235 240

Arg Glu Gly Leu Ala Leu Met Met Gln Leu Ala Arg Glu Leu Lys Thr

245 250 255

Leu Ala Arg Asp Leu Gly Met Ala Val Val Val Thr Asn His Ile Thr

260 265 270

Arg Asp Arg Asp Ser Gly Arg Leu Lys Pro Ala Leu Gly Arg Ser Trp

275 280 285

Ser Phe Val Pro Ser Thr Arg Ile Leu Leu Asp Thr Ile Glu Gly Ala

290 295 300

Gly Ala Ser Gly Gly Arg Arg Met Ala Cys Leu Ala Lys Ser Ser Arg

305 310 315 320

Gln Pro Thr Gly Phe Gln Glu Met Val Asp Ile Gly Thr Trp Gly Thr

325 330 335

Ser Glu Gln Ser Ala Thr Leu Gln Gly Asp Gln Thr

340 345

<210> 117

<211> 280

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

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

225 230 235 240
Phe Ser Lys Gln Asp Asp Ser Gln Ser Ser Asn Gln Phe Ser Leu Val
 245 250 255
Ser Arg Cys Leu Lys Ser Asn Ser Leu Lys Lys His Phe Phe Ile Ile
 260 265 270
Gly Glu Ser Gly Val Glu Phe Cys
 275 280

<210> 118

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Met Asp Leu Asp Leu Leu Asp Leu Asn Pro Arg Ile Ile Ala Ala Ile

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

65 70 75 80
Arg Leu Ser Leu Gly Cys Pro Val Leu Asp Ala Leu Leu Arg Gly Gly
 85 90 95
Leu Pro Leu Asp Gly Ile Thr Glu Leu Ala Gly Arg Ser Ser Ala Gly
 100 105 110
Lys Thr Gln Leu Ala Leu Gln Leu Cys Leu Ala Val Gln Phe Pro Arg
 115 120 125
Gln His Gly Gly Leu Glu Ala Gly Ala Val Tyr Ile Cys Thr Glu Asp

130 135 140
Ala Phe Pro His Lys Arg Leu Gln Gln Leu Met Ala Gln Gln Pro Arg
145 150 155 160

Leu Arg Thr Asp Val Pro Gly Glu Leu Leu Gln Lys Leu Arg Phe Gly
 165 170 175

Ser Gln Ile Phe Ile Glu His Val Ala Asp Val Asp Thr Leu Leu Glu
 180 185 190

Cys Val Asn Lys Lys Val Pro Val Leu Leu Ser Arg Gly Met Ala Arg
 195 200 205

Leu Val Val Ile Asp Ser Val Ala Ala Pro Phe Arg Cys Glu Phe Asp
 210 215 220

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

Thr Leu Arg Glu Leu Ser Ser Ala Phe Gln Ser Pro Val Leu Cys Ile
 245 250 255

Asn Gln Val Thr Glu Ala Met Glu Glu Gln Gly Ala Ala His Gly Pro
 260 265 270

Leu Gly Phe Trp Asp Glu Arg Val Ser Pro Ala Leu Gly Ile Thr Trp
 275 280 285

Ala Asn Gln Leu Leu Val Arg Leu Leu Ala Asp Arg Leu Arg Glu Glu
 290 295 300

Glu Ala Ala Leu Gly Cys Pro Ala Arg Thr Leu Arg Val Leu Ser Ala
 305 310 315 320

Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Cys Ser Tyr Thr Ile Ser Ala Glu Gly
 325 330 335

Val Arg Gly Thr Pro Gly Thr Gln Ser His
 340 345

<210> 119

<211> 2492

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Thr Ala Glu Pro Met Ser Glu Ser Lys Leu Asn Thr Leu Val Gln
 1 5 10 15

Lys Leu His Asp Phe Leu Ala His Ser Ser Glu Glu Ser Glu Glu Thr

20 25 30
 Ser Ser Pro Pro Arg Leu Ala Met Asn Gln Asn Thr Asp Lys Ile Ser

 35 40 45
 Gly Ser Gly Ser Asn Ser Asp Met Met Glu Asn Ser Lys Glu Glu Gly
 50 55 60
 Thr Ser Ser Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Gly Ser Ser Arg Ser Lys
 65 70 75 80
 Arg Lys Pro Ser Ile Val Thr Lys Tyr Val Glu Ser Asp Asp Glu Lys
 85 90 95
 Pro Leu Asp Asp Glu Thr Val Asn Glu Asp Ala Ser Asn Glu Asn Ser

 100 105 110
 Glu Asn Asp Ile Thr Met Gln Ser Leu Pro Lys Gly Thr Val Ile Val
 115 120 125
 Gln Pro Glu Pro Val Leu Asn Glu Asp Lys Asp Asp Phe Lys Gly Pro
 130 135 140
 Glu Phe Arg Ser Arg Ser Lys Met Lys Thr Glu Asn Leu Lys Lys Arg
 145 150 155 160
 Gly Glu Asp Gly Leu His Gly Ile Val Ser Cys Thr Ala Cys Gly Gln

 165 170 175
 Gln Val Asn His Phe Gln Lys Asp Ser Ile Tyr Arg His Pro Ser Leu
 180 185 190
 Gln Val Leu Ile Cys Lys Asn Cys Phe Lys Tyr Tyr Met Ser Asp Asp
 195 200 205
 Ile Ser Arg Asp Ser Asp Gly Met Asp Glu Gln Cys Arg Trp Cys Ala
 210 215 220
 Glu Gly Gly Asn Leu Ile Cys Cys Asp Phe Cys His Asn Ala Phe Cys

 225 230 235 240
 Lys Lys Cys Ile Leu Arg Asn Leu Gly Arg Lys Glu Leu Ser Thr Ile
 245 250 255
 Met Asp Glu Asn Asn Gln Trp Tyr Cys Tyr Ile Cys His Pro Glu Pro
 260 265 270

Leu Leu Asp Leu Val Thr Ala Cys Asn Ser Val Phe Glu Asn Leu Glu
 275 280 285
 Gln Leu Leu Gln Gln Asn Lys Lys Lys Ile Lys Val Asp Ser Glu Lys
 290 295 300
 Ser Asn Lys Val Tyr Glu His Thr Ser Arg Phe Ser Pro Lys Lys Thr
 305 310 315 320
 Ser Ser Asn Cys Asn Gly Glu Glu Lys Lys Leu Asp Asp Ser Cys Ser
 325 330 335
 Gly Ser Val Thr Tyr Ser Tyr Ser Ala Leu Ile Val Pro Lys Glu Met
 340 345 350
 Ile Lys Lys Ala Lys Lys Leu Ile Glu Thr Thr Ala Asn Met Asn Ser
 355 360 365
 Ser Tyr Val Lys Phe Leu Lys Gln Ala Thr Asp Asn Ser Glu Ile Ser
 370 375 380
 Ser Ala Thr Lys Leu Arg Gln Leu Lys Ala Phe Lys Ser Val Leu Ala
 385 390 395 400
 Asp Ile Lys Lys Ala His Leu Ala Leu Glu Glu Asp Leu Asn Ser Glu
 405 410 415
 Phe Arg Ala Met Asp Ala Val Asn Lys Glu Lys Asn Thr Lys Glu His
 420 425 430
 Lys Val Ile Asp Ala Lys Phe Glu Thr Lys Ala Arg Lys Gly Glu Lys
 435 440 445
 Pro Cys Ala Leu Glu Lys Lys Asp Ile Ser Lys Ser Glu Ala Lys Leu
 450 455 460
 Ser Arg Lys Gln Val Asp Ser Glu His Met His Gln Asn Val Pro Thr
 465 470 475 480
 Glu Glu Gln Arg Thr Asn Lys Ser Thr Gly Gly Glu His Lys Lys Ser
 485 490 495
 Asp Arg Lys Glu Glu Pro Gln Tyr Glu Pro Ala Asn Thr Ser Glu Asp
 500 505 510
 Leu Asp Met Asp Ile Val Ser Val Pro Ser Ser Val Pro Glu Asp Ile

515 520 525
 Phe Glu Asn Leu Glu Thr Ala Met Glu Val Gln Ser Ser Val Asp His
 530 535 540
 Gln Gly Asp Gly Ser Ser Gly Thr Glu Gln Glu Val Glu Ser Ser Ser

 545 550 555 560
 Val Lys Leu Asn Ile Ser Ser Lys Asp Asn Arg Gly Gly Ile Lys Ser
 565 570 575
 Lys Thr Thr Ala Lys Val Thr Lys Glu Leu Tyr Val Lys Leu Thr Pro
 580 585 590
 Val Ser Leu Ser Asn Ser Pro Ile Lys Gly Ala Asp Cys Gln Glu Val
 595 600 605
 Pro Gln Asp Lys Asp Gly Tyr Lys Ser Cys Gly Leu Asn Pro Lys Leu

 610 615 620
 Glu Lys Cys Gly Leu Gly Gln Glu Asn Ser Asp Asn Glu His Leu Val
 625 630 635 640
 Glu Asn Glu Val Ser Leu Leu Leu Glu Glu Ser Asp Leu Arg Arg Ser
 645 650 655
 Pro Arg Val Lys Thr Thr Pro Leu Arg Arg Pro Thr Glu Thr Asn Pro
 660 665 670
 Val Thr Ser Asn Ser Asp Glu Glu Cys Asn Glu Thr Val Lys Glu Lys

 675 680 685
 Gln Lys Leu Ser Val Pro Val Arg Lys Lys Asp Lys Arg Asn Ser Ser
 690 695 700
 Asp Ser Ala Ile Asp Asn Pro Lys Pro Asn Lys Leu Pro Lys Ser Lys
 705 710 715 720
 Gln Ser Glu Thr Val Asp Gln Asn Ser Asp Ser Asp Glu Met Leu Ala
 725 730 735
 Ile Leu Lys Glu Val Ser Arg Met Ser His Ser Ser Ser Ser Asp Thr

 740 745 750
 Asp Ile Asn Glu Ile His Thr Asn His Lys Thr Leu Tyr Asp Leu Lys
 755 760 765

Thr Gln Ala Gly Lys Asp Asp Lys Gly Lys Arg Lys Arg Lys Ser Ser
 770 775 780
 Thr Ser Gly Ser Asp Phe Asp Thr Lys Lys Gly Lys Ser Ala Lys Ser
 785 790 795 800
 Ser Ile Ile Ser Lys Lys Lys Arg Gln Thr Gln Ser Glu Ser Ser Asn
 805 810 815
 Tyr Asp Ser Glu Leu Glu Lys Glu Ile Lys Ser Met Ser Lys Ile Gly
 820 825 830
 Ala Ala Arg Thr Thr Lys Lys Arg Ile Pro Asn Thr Lys Asp Phe Asp
 835 840 845
 Ser Ser Glu Asp Glu Lys His Ser Lys Lys Gly Met Asp Asn Gln Gly
 850 855 860
 His Lys Asn Leu Lys Thr Ser Gln Glu Gly Ser Ser Asp Asp Ala Glu
 865 870 875 880
 Arg Lys Gln Glu Arg Glu Thr Phe Ser Ser Ala Glu Gly Thr Val Asp
 885 890 895
 Lys Asp Thr Thr Ile Met Glu Leu Arg Asp Arg Leu Pro Lys Lys Gln
 900 905 910
 Gln Ala Ser Ala Ser Thr Asp Gly Val Asp Lys Leu Ser Gly Lys Glu
 915 920 925
 Gln Ser Phe Thr Ser Leu Glu Val Arg Lys Val Ala Glu Thr Lys Glu
 930 935 940
 Lys Ser Lys His Leu Lys Thr Lys Thr Cys Lys Lys Val Gln Asp Gly
 945 950 955 960
 Leu Ser Asp Ile Ala Glu Lys Phe Leu Lys Lys Asp Gln Ser Asp Glu
 965 970 975
 Thr Ser Glu Asp Asp Lys Lys Gln Ser Lys Lys Gly Thr Glu Glu Lys
 980 985 990
 Lys Lys Pro Ser Asp Phe Lys Lys Lys Val Ile Lys Met Glu Gln Gln
 995 1000 1005
 Tyr Glu Ser Ser Ser Asp Gly Thr Glu Lys Leu Pro Glu Arg Glu

1010	1015	1020
Glu Ile Cys His Phe Pro Lys Gly Ile Lys Gln Ile Lys Asn Gly		
1025	1030	1035
Thr Thr Asp Gly Glu Lys Lys Ser Lys Lys Ile Arg Asp Lys Thr		
1040	1045	1050
Ser Lys Lys Lys Asp Glu Leu Ser Asp Tyr Ala Glu Lys Ser Thr		
1055	1060	1065
Gly Lys Gly Asp Ser Cys Asp Ser Ser Glu Asp Lys Lys Ser Lys		
1070	1075	1080
Asn Gly Ala Tyr Gly Arg Glu Lys Lys Arg Cys Lys Leu Leu Gly		
1085	1090	1095
Lys Ser Ser Arg Lys Arg Gln Asp Cys Ser Ser Ser Asp Thr Glu		
1100	1105	1110
Lys Tyr Ser Met Lys Glu Asp Gly Cys Asn Ser Ser Asp Lys Arg		
1115	1120	1125
Leu Lys Arg Ile Glu Leu Arg Glu Arg Arg Asn Leu Ser Ser Lys		
1130	1135	1140
Arg Asn Thr Lys Glu Ile Gln Ser Gly Ser Ser Ser Ser Asp Ala		
1145	1150	1155
Glu Glu Ser Ser Glu Asp Asn Lys Lys Lys Lys Gln Arg Thr Ser		
1160	1165	1170
Ser Lys Lys Lys Ala Val Ile Val Lys Glu Lys Lys Arg Asn Ser		
1175	1180	1185
Leu Arg Thr Ser Thr Lys Arg Lys Gln Ala Asp Ile Thr Ser Ser		
1190	1195	1200
Ser Ser Ser Asp Ile Glu Asp Asp Asp Gln Asn Ser Ile Gly Glu		
1205	1210	1215
Gly Ser Ser Asp Glu Gln Lys Ile Lys Pro Val Thr Glu Asn Leu		
1220	1225	1230
Val Leu Ser Ser His Thr Gly Phe Cys Gln Ser Ser Gly Asp Glu		
1235	1240	1245

Ala Leu Ser Lys Ser Val Pro Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Asp
 1250 1255 1260

Asp Asn Asp Pro Glu Asn Arg Ile Ala Lys Lys Met Leu Leu Glu
 1265 1270 1275

Glu Ile Lys Ala Asn Leu Ser Ser Asp Glu Asp Gly Ser Ser Asp
 1280 1285 1290

Asp Glu Pro Glu Glu Gly Lys Lys Arg Thr Gly Lys Gln Asn Glu
 1295 1300 1305

Glu Asn Pro Gly Asp Glu Glu Ala Lys Asn Gln Val Asn Ser Glu
 1310 1315 1320

Ser Asp Ser Asp Ser Glu Glu Ser Lys Lys Pro Arg Tyr Arg His
 1325 1330 1335

Arg Leu Leu Arg His Lys Leu Thr Val Ser Asp Gly Glu Ser Gly
 1340 1345 1350

Glu Glu Lys Lys Thr Lys Pro Lys Glu His Lys Glu Val Lys Gly
 1355 1360 1365

Arg Asn Arg Arg Lys Val Ser Ser Glu Asp Ser Glu Asp Ser Asp
 1370 1375 1380

Phe Gln Glu Ser Gly Val Ser Glu Glu Val Ser Glu Ser Glu Asp
 1385 1390 1395

Glu Gln Arg Pro Arg Thr Arg Ser Ala Lys Lys Ala Glu Leu Glu
 1400 1405 1410

Glu Asn Gln Arg Ser Tyr Lys Gln Lys Lys Lys Arg Arg Arg Ile
 1415 1420 1425

Lys Val Gln Glu Asp Ser Ser Ser Glu Asn Lys Ser Asn Ser Glu
 1430 1435 1440

Glu Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
 1445 1450 1455

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asn Asp Asp Ser Lys Ser Pro
 1460 1465 1470

Gly Lys Gly Arg Lys Lys Ile Arg Lys Ile Leu Lys Asp Asp Lys

1475	1480	1485
Leu Arg Thr Glu Thr Gln Asn Ala Leu Lys Glu Glu Glu Glu Arg		
1490	1495	1500
Arg Lys Arg Ile Ala Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu Lys Leu Arg		
1505	1510	1515
Glu Val Ile Glu Ile Glu Asp Ala Ser Pro Thr Lys Cys Pro Ile		
1520	1525	1530
Thr Thr Lys Leu Val Leu Asp Glu Asp Glu Glu Thr Lys Glu Pro		
1535	1540	1545
Leu Val Gln Val His Arg Asn Met Val Ile Lys Leu Lys Pro His		
1550	1555	1560
Gln Val Asp Gly Val Gln Phe Met Trp Asp Cys Cys Cys Glu Ser		
1565	1570	1575
Val Lys Lys Thr Lys Lys Ser Pro Gly Ser Gly Cys Ile Leu Ala		
1580	1585	1590
His Cys Met Gly Leu Gly Lys Thr Leu Gln Val Val Ser Phe Leu		
1595	1600	1605
His Thr Val Leu Leu Cys Asp Lys Leu Asp Phe Ser Thr Ala Leu		
1610	1615	1620
Val Val Cys Pro Leu Asn Thr Ala Leu Asn Trp Met Asn Glu Phe		
1625	1630	1635
Glu Lys Trp Gln Glu Gly Leu Lys Asp Asp Glu Lys Leu Glu Val		
1640	1645	1650
Ser Glu Leu Ala Thr Val Lys Arg Pro Gln Glu Arg Ser Tyr Met		
1655	1660	1665
Leu Gln Arg Trp Gln Glu Asp Gly Gly Val Met Ile Ile Gly Tyr		
1670	1675	1680
Glu Met Tyr Arg Asn Leu Ala Gln Gly Arg Asn Val Lys Ser Arg		
1685	1690	1695
Lys Leu Lys Glu Ile Phe Asn Lys Ala Leu Val Asp Pro Gly Pro		
1700	1705	1710

Asp Phe Val Val Cys Asp Glu Gly His Ile Leu Lys Asn Glu Ala

1715 1720 1725

Ser Ala Val Ser Lys Ala Met Asn Ser Ile Arg Ser Arg Arg Arg

1730 1735 1740

Ile Ile Leu Thr Gly Thr Pro Leu Gln Asn Asn Leu Ile Glu Tyr

1745 1750 1755

His Cys Met Val Asn Phe Ile Lys Glu Asn Leu Leu Gly Ser Ile

1760 1765 1770

Lys Glu Phe Arg Asn Arg Phe Ile Asn Pro Ile Gln Asn Gly Gln

1775 1780 1785

Cys Ala Asp Ser Thr Met Val Asp Val Arg Val Met Lys Lys Arg

1790 1795 1800

Ala His Ile Leu Tyr Glu Met Leu Ala Gly Cys Val Gln Arg Lys

1805 1810 1815

Asp Tyr Thr Ala Leu Thr Lys Phe Leu Pro Pro Lys His Glu Tyr

1820 1825 1830

Val Leu Ala Val Arg Met Thr Ser Ile Gln Cys Lys Leu Tyr Gln

1835 1840 1845

Tyr Tyr Leu Asp His Leu Thr Gly Val Gly Asn Asn Ser Glu Gly

1850 1855 1860

Gly Arg Gly Lys Ala Gly Ala Lys Leu Phe Gln Asp Phe Gln Met

1865 1870 1875

Leu Ser Arg Ile Trp Thr His Pro Trp Cys Leu Gln Leu Asp Tyr

1880 1885 1890

Ile Ser Lys Glu Asn Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Ser Met Asp

1895 1900 1905

Glu Phe Ile Ala Ser Asp Ser Asp Glu Thr Ser Met Ser Leu Ser

1910 1915 1920

Ser Asp Asp Tyr Thr Lys Lys Lys Lys Lys Gly Lys Lys Gly Lys

1925 1930 1935

Lys Asp Ser Ser Ser Ser Gly Ser Gly Ser Asp Asn Asp Val Glu

1940 1945 1950
 Val Ile Lys Val Trp Asn Ser Arg Ser Arg Gly Gly Gly Glu Gly

 1955 1960 1965
 Asn Val Asp Glu Thr Gly Asn Asn Pro Ser Val Ser Leu Lys Leu
 1970 1975 1980
 Glu Glu Ser Lys Ala Thr Ser Ser Ser Asn Pro Ser Ser Pro Ala
 1985 1990 1995
 Pro Asp Trp Tyr Lys Asp Phe Val Thr Asp Ala Asp Ala Glu Val
 2000 2005 2010
 Leu Glu His Ser Gly Lys Met Val Leu Leu Phe Glu Ile Leu Arg

 2015 2020 2025
 Met Ala Glu Glu Ile Gly Asp Lys Val Leu Val Phe Ser Gln Ser
 2030 2035 2040
 Leu Ile Ser Leu Asp Leu Ile Glu Asp Phe Leu Glu Leu Ala Ser
 2045 2050 2055
 Arg Glu Lys Thr Glu Asp Lys Asp Lys Pro Leu Ile Tyr Lys Gly
 2060 2065 2070
 Glu Gly Lys Trp Leu Arg Asn Ile Asp Tyr Tyr Arg Leu Asp Gly

 2075 2080 2085
 Ser Thr Thr Ala Gln Ser Arg Lys Lys Trp Ala Glu Glu Phe Asn
 2090 2095 2100
 Asp Glu Thr Asn Val Arg Gly Arg Leu Phe Ile Ile Ser Thr Lys
 2105 2110 2115
 Ala Gly Ser Leu Gly Ile Asn Leu Val Ala Ala Asn Arg Val Ile
 2120 2125 2130
 Ile Phe Asp Ala Ser Trp Asn Pro Ser Tyr Asp Ile Gln Ser Ile

 2135 2140 2145
 Phe Arg Val Tyr Arg Phe Gly Gln Thr Lys Pro Val Tyr Val Tyr
 2150 2155 2160
 Arg Phe Leu Ala Gln Gly Thr Met Glu Asp Lys Ile Tyr Asp Arg
 2165 2170 2175

Gln Val Thr Lys Gln Ser Leu Ser Phe Arg Val Val Asp Gln Gln
 2180 2185 2190

Gln Val Glu Arg His Phe Thr Met Asn Glu Leu Thr Glu Leu Tyr
 2195 2200 2205

Thr Phe Glu Pro Asp Leu Leu Asp Asp Pro Asn Ser Glu Lys Lys
 2210 2215 2220

Lys Lys Arg Asp Thr Pro Met Leu Pro Lys Asp Thr Ile Leu Ala
 2225 2230 2235

Glu Leu Leu Gln Ile His Lys Glu His Ile Val Gly Tyr His Glu
 2240 2245 2250

His Asp Ser Leu Leu Asp His Lys Glu Glu Glu Glu Leu Thr Glu
 2255 2260 2265

Glu Glu Arg Lys Ala Ala Trp Ala Glu Tyr Glu Ala Glu Lys Lys
 2270 2275 2280

Gly Leu Thr Met Arg Phe Asn Ile Pro Thr Gly Thr Asn Leu Pro
 2285 2290 2295

Pro Val Ser Phe Asn Ser Gln Thr Pro Tyr Ile Pro Phe Asn Leu
 2300 2305 2310

Gly Ala Leu Ser Ala Met Ser Asn Gln Gln Leu Glu Asp Leu Ile
 2315 2320 2325

Asn Gln Gly Arg Glu Lys Val Val Glu Ala Thr Asn Ser Val Thr
 2330 2335 2340

Ala Val Arg Ile Gln Pro Leu Glu Asp Ile Ile Ser Ala Val Trp
 2345 2350 2355

Lys Glu Asn Met Asn Leu Ser Glu Ala Gln Val Gln Ala Leu Ala
 2360 2365 2370

Leu Ser Arg Gln Ala Ser Gln Glu Leu Asp Val Lys Arg Arg Glu
 2375 2380 2385

Ala Ile Tyr Asn Asp Val Leu Thr Lys Gln Gln Met Leu Ile Ser
 2390 2395 2400

Cys Val Gln Arg Ile Leu Met Asn Arg Arg Leu Gln Gln Gln Tyr

2405 2410 2415
 Asn Gln Gln Gln Gln Gln Gln Met Thr Tyr Gln Gln Ala Thr Leu
 2420 2425 2430
 Gly His Leu Met Met Pro Lys Pro Pro Asn Leu Ile Met Asn Pro

 2435 2440 2445
 Ser Asn Tyr Gln Gln Ile Asp Met Arg Gly Met Tyr Gln Pro Val
 2450 2455 2460
 Ala Gly Gly Met Gln Pro Pro Pro Leu Gln Arg Ala Pro Pro Pro
 2465 2470 2475
 Met Arg Ser Lys Asn Pro Gly Pro Ser Gln Gly Lys Ser Met
 2480 2485 2490
 <210> 120
 <211> 418
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400>
 120
 Met Ser Gly Thr Glu Glu Ala Ile Leu Gly Gly Arg Asp Ser His Pro
 1 5 10 15
 Ala Ala Gly Gly Gly Ser Val Leu Cys Phe Gly Gln Cys Gln Tyr Thr
 20 25 30
 Ala Glu Glu Tyr Gln Ala Ile Gln Lys Ala Leu Arg Gln Arg Leu Gly
 35 40 45
 Pro Glu Tyr Ile Ser Ser Arg Met Ala Gly Gly Gly Gln Lys Val Cys
 50 55 60

 Tyr Ile Glu Gly His Arg Val Ile Asn Leu Ala Asn Glu Met Phe Gly
 65 70 75 80
 Tyr Asn Gly Trp Ala His Ser Ile Thr Gln Gln Asn Val Asp Phe Val
 85 90 95
 Asp Leu Asn Asn Gly Lys Phe Tyr Val Gly Val Cys Ala Phe Val Arg
 100 105 110
 Val Gln Leu Lys Asp Gly Ser Tyr His Glu Asp Val Gly Tyr Gly Val

115 120 125
 Ser Glu Gly Leu Lys Ser Lys Ala Leu Ser Leu Glu Lys Ala Arg Lys
 130 135 140
 Glu Ala Val Thr Asp Gly Leu Lys Arg Ala Leu Arg Ser Phe Gly Asn
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Asn Cys Ile Leu Asp Lys Asp Tyr Leu Arg Ser Leu Asn
 165 170 175
 Lys Leu Pro Arg Gln Leu Pro Leu Glu Val Asp Leu Thr Lys Ala Lys
 180 185 190

 Arg Gln Asp Leu Glu Pro Ser Val Glu Glu Ala Arg Tyr Asn Ser Cys
 195 200 205
 Arg Pro Asn Met Ala Leu Gly His Pro Gln Leu Gln Gln Val Thr Ser
 210 215 220
 Pro Ser Arg Pro Ser His Ala Val Ile Pro Ala Asp Gln Asp Cys Ser
 225 230 235 240
 Ser Arg Ser Leu Ser Ser Ser Ala Val Glu Ser Glu Ala Thr His Gln
 245 250 255

 Arg Lys Leu Arg Gln Lys Gln Leu Gln Gln Gln Phe Arg Glu Arg Met
 260 265 270
 Glu Lys Gln Gln Val Arg Val Ser Thr Pro Ser Ala Glu Lys Ser Glu
 275 280 285
 Ala Ala Pro Pro Ala Pro Pro Val Thr His Ser Thr Pro Val Thr Val
 290 295 300
 Ser Glu Pro Leu Leu Glu Lys Asp Phe Leu Ala Gly Val Thr Gln Glu
 305 310 315 320

 Leu Ile Lys Thr Leu Glu Asp Asn Ser Glu Lys Trp Ala Val Thr Pro
 325 330 335
 Asp Ala Gly Asp Gly Val Val Lys Pro Ser Ser Arg Ala Asp Pro Ala
 340 345 350
 Gln Thr Ser Asp Thr Leu Ala Leu Asn Asn Gln Met Val Thr Gln Asn
 355 360 365

Arg Thr Pro His Ser Val Cys His Gln Lys Pro Gln Ala Lys Ser Gly
 370 375 380

Ser Trp Asp Leu Gln Thr Tyr Ser Ala Asp Gln Arg Thr Thr Gly Asn
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser His Arg Lys Ser Gln Asp Met Lys Lys Arg Lys Tyr Asp
 405 410 415

Pro Ser

<210> 121

<211> 1863

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Met Asp Leu Ser Ala Leu Arg Val Glu Glu Val Gln Asn Val Ile Asn
 1 5 10 15

Ala Met Gln Lys Ile Leu Glu Cys Pro Ile Cys Leu Glu Leu Ile Lys
 20 25 30

Glu Pro Val Ser Thr Lys Cys Asp His Ile Phe Cys Lys Phe Cys Met
 35 40 45

Leu Lys Leu Leu Asn Gln Lys Lys Gly Pro Ser Gln Cys Pro Leu Cys
 50 55 60

Lys Asn Asp Ile Thr Lys Arg Ser Leu Gln Glu Ser Thr Arg Phe Ser
 65 70 75 80

Gln Leu Val Glu Glu Leu Leu Lys Ile Ile Cys Ala Phe Gln Leu Asp
 85 90 95

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

Asn Ser Pro Glu His Leu Lys Asp Glu Val Ser Ile Ile Gln Ser Met
 115 120 125

Gly Tyr Arg Asn Arg Ala Lys Arg Leu Leu Gln Ser Glu Pro Glu Asn
 130 135 140

Pro Ser Leu Gln Glu Thr Ser Leu Ser Val Gln Leu Ser Asn Leu Gly

145 150 155 160

Thr Val Arg Thr Leu Arg Thr Lys Gln Arg Ile Gln Pro Gln Lys Thr

 165 170 175

Ser Val Tyr Ile Glu Leu Gly Ser Asp Ser Ser Glu Asp Thr Val Asn

 180 185 190

Lys Ala Thr Tyr Cys Ser Val Gly Asp Gln Glu Leu Leu Gln Ile Thr

 195 200 205

Pro Gln Gly Thr Arg Asp Glu Ile Ser Leu Asp Ser Ala Lys Lys Ala

 210 215 220

Ala Cys Glu Phe Ser Glu Thr Asp Val Thr Asn Thr Glu His His Gln

225 230 235 240

Pro Ser Asn Asn Asp Leu Asn Thr Thr Glu Lys Arg Ala Ala Glu Arg

 245 250 255

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

 260 265 270

Pro Cys Gly Thr Asn Thr His Ala Ser Ser Leu Gln His Glu Asn Ser

 275 280 285

Ser Leu Leu Leu Thr Lys Asp Arg Met Asn Val Glu Lys Ala Glu Phe

 290 295 300

Cys Asn Lys Ser Lys Gln Pro Gly Leu Ala Arg Ser Gln His Asn Arg

305 310 315 320

Trp Ala Gly Ser Lys Glu Thr Cys Asn Asp Arg Arg Thr Pro Ser Thr

 325 330 335

Glu Lys Lys Val Asp Leu Asn Ala Asp Pro Leu Cys Glu Arg Lys Glu

 340 345 350

Trp Asn Lys Gln Lys Leu Pro Cys Ser Glu Asn Pro Arg Asp Thr Glu

 355 360 365

Asp Val Pro Trp Ile Thr Leu Asn Ser Ser Ile Gln Lys Val Asn Glu

 370 375 380

Trp Phe Ser Arg Ser Asp Glu Leu Leu Gly Ser Asp Asp Ser His Asp

385 390 395 400
 Gly Glu Ser Glu Ser Asn Ala Lys Val Ala Asp Val Leu Asp Val Leu

 405 410 415
 Asn Glu Val Asp Glu Tyr Ser Gly Ser Ser Glu Lys Ile Asp Leu Leu
 420 425 430
 Ala Ser Asp Pro His Glu Ala Leu Ile Cys Lys Ser Glu Arg Val His
 435 440 445
 Ser Lys Ser Val Glu Ser Asn Ile Glu Asp Lys Ile Phe Gly Lys Thr
 450 455 460
 Tyr Arg Lys Lys Ala Ser Leu Pro Asn Leu Ser His Val Thr Glu Asn

 465 470 475 480
 Leu Ile Ile Gly Ala Phe Val Thr Glu Pro Gln Ile Ile Gln Glu Arg
 485 490 495
 Pro Leu Thr Asn Lys Leu Lys Arg Lys Arg Arg Pro Thr Ser Gly Leu
 500 505 510
 His Pro Glu Asp Phe Ile Lys Lys Ala Asp Leu Ala Val Gln Lys Thr
 515 520 525
 Pro Glu Met Ile Asn Gln Gly Thr Asn Gln Thr Glu Gln Asn Gly Gln

 530 535 540
 Val Met Asn Ile Thr Asn Ser Gly His Glu Asn Lys Thr Lys Gly Asp
 545 550 555 560
 Ser Ile Gln Asn Glu Lys Asn Pro Asn Pro Ile Glu Ser Leu Glu Lys
 565 570 575
 Glu Ser Ala Phe Lys Thr Lys Ala Glu Pro Ile Ser Ser Ser Ile Ser
 580 585 590
 Asn Met Glu Leu Glu Leu Asn Ile His Asn Ser Lys Ala Pro Lys Lys

 595 600 605
 Asn Arg Leu Arg Arg Lys Ser Ser Thr Arg His Ile His Ala Leu Glu
 610 615 620
 Leu Val Val Ser Arg Asn Leu Ser Pro Pro Asn Cys Thr Glu Leu Gln
 625 630 635 640

Ile Asp Ser Cys Ser Ser Ser Glu Glu Ile Lys Lys Lys Lys Tyr Asn
 645 650 655
 Gln Met Pro Val Arg His Ser Arg Asn Leu Gln Leu Met Glu Gly Lys
 660 665 670
 Glu Pro Ala Thr Gly Ala Lys Lys Ser Asn Lys Pro Asn Glu Gln Thr
 675 680 685
 Ser Lys Arg His Asp Ser Asp Thr Phe Pro Glu Leu Lys Leu Thr Asn
 690 695 700
 Ala Pro Gly Ser Phe Thr Lys Cys Ser Asn Thr Ser Glu Leu Lys Glu
 705 710 715 720
 Phe Val Asn Pro Ser Leu Pro Arg Glu Glu Lys Glu Glu Lys Leu Glu
 725 730 735
 Thr Val Lys Val Ser Asn Asn Ala Glu Asp Pro Lys Asp Leu Met Leu
 740 745 750
 Ser Gly Glu Arg Val Leu Gln Thr Glu Arg Ser Val Glu Ser Ser Ser
 755 760 765
 Ile Ser Leu Val Pro Gly Thr Asp Tyr Gly Thr Gln Glu Ser Ile Ser
 770 775 780
 Leu Leu Glu Val Ser Thr Leu Gly Lys Ala Lys Thr Glu Pro Asn Lys
 785 790 795 800
 Cys Val Ser Gln Cys Ala Ala Phe Glu Asn Pro Lys Gly Leu Ile His
 805 810 815
 Gly Cys Ser Lys Asp Asn Arg Asn Asp Thr Glu Gly Phe Lys Tyr Pro
 820 825 830
 Leu Gly His Glu Val Asn His Ser Arg Glu Thr Ser Ile Glu Met Glu
 835 840 845
 Glu Ser Glu Leu Asp Ala Gln Tyr Leu Gln Asn Thr Phe Lys Val Ser
 850 855 860
 Lys Arg Gln Ser Phe Ala Pro Phe Ser Asn Pro Gly Asn Ala Glu Glu
 865 870 875 880
 Glu Cys Ala Thr Phe Ser Ala His Ser Gly Ser Leu Lys Lys Gln Ser

885 890 895
 Pro Lys Val Thr Phe Glu Cys Glu Gln Lys Glu Glu Asn Gln Gly Lys
 900 905 910
 Asn Glu Ser Asn Ile Lys Pro Val Gln Thr Val Asn Ile Thr Ala Gly

 915 920 925
 Phe Pro Val Val Gly Gln Lys Asp Lys Pro Val Asp Asn Ala Lys Cys
 930 935 940
 Ser Ile Lys Gly Gly Ser Arg Phe Cys Leu Ser Ser Gln Phe Arg Gly
 945 950 955 960
 Asn Glu Thr Gly Leu Ile Thr Pro Asn Lys His Gly Leu Leu Gln Asn
 965 970 975
 Pro Tyr Arg Ile Pro Pro Leu Phe Pro Ile Lys Ser Phe Val Lys Thr

 980 985 990
 Lys Cys Lys Lys Asn Leu Leu Glu Glu Asn Phe Glu Glu His Ser Met
 995 1000 1005
 Ser Pro Glu Arg Glu Met Gly Asn Glu Asn Ile Pro Ser Thr Val
 1010 1015 1020
 Ser Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ile Arg Glu Asn Val Phe Lys Glu
 1025 1030 1035
 Ala Ser Ser Ser Asn Ile Asn Glu Val Gly Ser Ser Thr Asn Glu

 1040 1045 1050
 Val Gly Ser Ser Ile Asn Glu Ile Gly Ser Ser Asp Glu Asn Ile
 1055 1060 1065
 Gln Ala Glu Leu Gly Arg Asn Arg Gly Pro Lys Leu Asn Ala Met
 1070 1075 1080
 Leu Arg Leu Gly Val Leu Gln Pro Glu Val Tyr Lys Gln Ser Leu
 1085 1090 1095
 Pro Gly Ser Asn Cys Lys His Pro Glu Ile Lys Lys Gln Glu Tyr

 1100 1105 1110
 Glu Glu Val Val Gln Thr Val Asn Thr Asp Phe Ser Pro Tyr Leu
 1115 1120 1125

Ile Ser Asp Asn Leu Glu Gln Pro Met Gly Ser Ser His Ala Ser
 1130 1135 1140
 Gln Val Cys Ser Glu Thr Pro Asp Asp Leu Leu Asp Asp Gly Glu
 1145 1150 1155
 Ile Lys Glu Asp Thr Ser Phe Ala Glu Asn Asp Ile Lys Glu Ser
 1160 1165 1170
 Ser Ala Val Phe Ser Lys Ser Val Gln Lys Gly Glu Leu Ser Arg
 1175 1180 1185
 Ser Pro Ser Pro Phe Thr His Thr His Leu Ala Gln Gly Tyr Arg
 1190 1195 1200
 Arg Gly Ala Lys Lys Leu Glu Ser Ser Glu Glu Asn Leu Ser Ser
 1205 1210 1215
 Glu Asp Glu Glu Leu Pro Cys Phe Gln His Leu Leu Phe Gly Lys
 1220 1225 1230
 Val Asn Asn Ile Pro Ser Gln Ser Thr Arg His Ser Thr Val Ala
 1235 1240 1245
 Thr Glu Cys Leu Ser Lys Asn Thr Glu Glu Asn Leu Leu Ser Leu
 1250 1255 1260
 Lys Asn Ser Leu Asn Asp Cys Ser Asn Gln Val Ile Leu Ala Lys
 1265 1270 1275
 Ala Ser Gln Glu His His Leu Ser Glu Glu Thr Lys Cys Ser Ala
 1280 1285 1290
 Ser Leu Phe Ser Ser Gln Cys Ser Glu Leu Glu Asp Leu Thr Ala
 1295 1300 1305
 Asn Thr Asn Thr Gln Asp Pro Phe Leu Ile Gly Ser Ser Lys Gln
 1310 1315 1320
 Met Arg His Gln Ser Glu Ser Gln Gly Val Gly Leu Ser Asp Lys
 1325 1330 1335
 Glu Leu Val Ser Asp Asp Glu Glu Arg Gly Thr Gly Leu Glu Glu
 1340 1345 1350
 Asn Asn Gln Glu Glu Gln Ser Met Asp Ser Asn Leu Gly Glu Ala

1355	1360	1365
Ala Ser Gly Cys Glu Ser Glu Thr Ser Val Ser Glu Asp Cys Ser		
1370	1375	1380
Gly Leu Ser Ser Gln Ser Asp Ile Leu Thr Thr Gln Gln Arg Asp		
1385	1390	1395
Thr Met Gln His Asn Leu Ile Lys Leu Gln Gln Glu Met Ala Glu		
1400	1405	1410
Leu Glu Ala Val Leu Glu Gln His Gly Ser Gln Pro Ser Asn Ser		
1415	1420	1425
Tyr Pro Ser Ile Ile Ser Asp Ser Ser Ala Leu Glu Asp Leu Arg		
1430	1435	1440
Asn Pro Glu Gln Ser Thr Ser Glu Lys Ala Val Leu Thr Ser Gln		
1445	1450	1455
Lys Ser Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Gln Asn Pro Glu Gly Leu Ser		
1460	1465	1470
Ala Asp Lys Phe Glu Val Ser Ala Asp Ser Ser Thr Ser Lys Asn		
1475	1480	1485
Lys Glu Pro Gly Val Glu Arg Ser Ser Pro Ser Lys Cys Pro Ser		
1490	1495	1500
Leu Asp Asp Arg Trp Tyr Met His Ser Cys Ser Gly Ser Leu Gln		
1505	1510	1515
Asn Arg Asn Tyr Pro Ser Gln Glu Glu Leu Ile Lys Val Val Asp		
1520	1525	1530
Val Glu Glu Gln Gln Leu Glu Glu Ser Gly Pro His Asp Leu Thr		
1535	1540	1545
Glu Thr Ser Tyr Leu Pro Arg Gln Asp Leu Glu Gly Thr Pro Tyr		
1550	1555	1560
Leu Glu Ser Gly Ile Ser Leu Phe Ser Asp Asp Pro Glu Ser Asp		
1565	1570	1575
Pro Ser Glu Asp Arg Ala Pro Glu Ser Ala Arg Val Gly Asn Ile		
1580	1585	1590

Pro Ser Ser Thr Ser Ala Leu Lys Val Pro Gln Leu Lys Val Ala
 1595 1600 1605

Glu Ser Ala Gln Ser Pro Ala Ala Ala His Thr Thr Asp Thr Ala
 1610 1615 1620

Gly Tyr Asn Ala Met Glu Glu Ser Val Ser Arg Glu Lys Pro Glu
 1625 1630 1635

Leu Thr Ala Ser Thr Glu Arg Val Asn Lys Arg Met Ser Met Val
 1640 1645 1650

Val Ser Gly Leu Thr Pro Glu Glu Phe Met Leu Val Tyr Lys Phe
 1655 1660 1665

Ala Arg Lys His His Ile Thr Leu Thr Asn Leu Ile Thr Glu Glu
 1670 1675 1680

Thr Thr His Val Val Met Lys Thr Asp Ala Glu Phe Val Cys Glu
 1685 1690 1695

Arg Thr Leu Lys Tyr Phe Leu Gly Ile Ala Gly Gly Lys Trp Val
 1700 1705 1710

Val Ser Tyr Phe Trp Val Thr Gln Ser Ile Lys Glu Arg Lys Met
 1715 1720 1725

Leu Asn Glu His Asp Phe Glu Val Arg Gly Asp Val Val Asn Gly
 1730 1735 1740

Arg Asn His Gln Gly Pro Lys Arg Ala Arg Glu Ser Gln Asp Arg
 1745 1750 1755

Lys Ile Phe Arg Gly Leu Glu Ile Cys Cys Tyr Gly Pro Phe Thr
 1760 1765 1770

Asn Met Pro Thr Asp Gln Leu Glu Trp Met Val Gln Leu Cys Gly
 1775 1780 1785

Ala Ser Val Val Lys Glu Leu Ser Ser Phe Thr Leu Gly Thr Gly
 1790 1795 1800

Val His Pro Ile Val Val Val Gln Pro Asp Ala Trp Thr Glu Asp
 1805 1810 1815

Asn Gly Phe His Ala Ile Gly Gln Met Cys Glu Ala Pro Val Val

1820 1825 1830
 Thr Arg Glu Trp Val Leu Asp Ser Val Ala Leu Tyr Gln Cys Gln
 1835 1840 1845
 Glu Leu Asp Thr Tyr Leu Ile Pro Gln Ile Pro His Ser His Tyr
 1850 1855 1860
 <210> 122
 <211> 3418
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 122
 Met Pro Ile Gly Ser Lys Glu Arg Pro Thr Phe Phe Glu Ile Phe Lys
 1 5 10 15

 Thr Arg Cys Asn Lys Ala Asp Leu Gly Pro Ile Ser Leu Asn Trp Phe
 20 25 30
 Glu Glu Leu Ser Ser Glu Ala Pro Pro Tyr Asn Ser Glu Pro Ala Glu
 35 40 45
 Glu Ser Glu His Lys Asn Asn Asn Tyr Glu Pro Asn Leu Phe Lys Thr
 50 55 60
 Pro Gln Arg Lys Pro Ser Tyr Asn Gln Leu Ala Ser Thr Pro Ile Ile
 65 70 75 80

 Phe Lys Glu Gln Gly Leu Thr Leu Pro Leu Tyr Gln Ser Pro Val Lys
 85 90 95
 Glu Leu Asp Lys Phe Lys Leu Asp Leu Gly Arg Asn Val Pro Asn Ser
 100 105 110
 Arg His Lys Ser Leu Arg Thr Val Lys Thr Lys Met Asp Gln Ala Asp
 115 120 125
 Asp Val Ser Cys Pro Leu Leu Asn Ser Cys Leu Ser Glu Ser Pro Val
 130 135 140

 Val Leu Gln Cys Thr His Val Thr Pro Gln Arg Asp Lys Ser Val Val
 145 150 155 160
 Cys Gly Ser Leu Phe His Thr Pro Lys Phe Val Lys Gly Arg Gln Thr
 165 170 175

Pro Lys His Ile Ser Glu Ser Leu Gly Ala Glu Val Asp Pro Asp Met
 180 185 190

Ser Trp Ser Ser Ser Leu Ala Thr Pro Pro Thr Leu Ser Ser Thr Val
 195 200 205

Leu Ile Val Arg Asn Glu Glu Ala Ser Glu Thr Val Phe Pro His Asp
 210 215 220

Thr Thr Ala Asn Val Lys Ser Tyr Phe Ser Asn His Asp Glu Ser Leu
 225 230 235 240

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

Asn Gln Arg Glu Ala Ala Ser His Gly Phe Gly Lys Thr Ser Gly Asn
 260 265 270

Ser Phe Lys Val Asn Ser Cys Lys Asp His Ile Gly Lys Ser Met Pro
 275 280 285

Asn Val Leu Glu Asp Glu Val Tyr Glu Thr Val Val Asp Thr Ser Glu
 290 295 300

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

Gln Lys Val Arg Thr Ser Lys Thr Arg Lys Lys Ile Phe His Glu Ala
 325 330 335

Asn Ala Asp Glu Cys Glu Lys Ser Lys Asn Gln Val Lys Glu Lys Tyr
 340 345 350

Ser Phe Val Ser Glu Val Glu Pro Asn Asp Thr Asp Pro Leu Asp Ser
 355 360 365

Asn Val Ala Asn Gln Lys Pro Phe Glu Ser Gly Ser Asp Lys Ile Ser
 370 375 380

Lys Glu Val Val Pro Ser Leu Ala Cys Glu Trp Ser Gln Leu Thr Leu
 385 390 395 400

Ser Gly Leu Asn Gly Ala Gln Met Glu Lys Ile Pro Leu Leu His Ile
 405 410 415

Ser Ser Cys Asp Gln Asn Ile Ser Glu Lys Asp Leu Leu Asp Thr Glu

420	425	430
Asn Lys Arg Lys Lys Asp Phe Leu Thr Ser Glu Asn Ser Leu Pro Arg		
435	440	445
Ile Ser Ser Leu Pro Lys Ser Glu Lys Pro Leu Asn Glu Glu Thr Val		
450	455	460
Val Asn Lys Arg Asp Glu Glu Gln His Leu Glu Ser His Thr Asp Cys		
465	470	475
Ile Leu Ala Val Lys Gln Ala Ile Ser Gly Thr Ser Pro Val Ala Ser		
485	490	495
Ser Phe Gln Gly Ile Lys Lys Ser Ile Phe Arg Ile Arg Glu Ser Pro		
500	505	510
Lys Glu Thr Phe Asn Ala Ser Phe Ser Gly His Met Thr Asp Pro Asn		
515	520	525
Phe Lys Lys Glu Thr Glu Ala Ser Glu Ser Gly Leu Glu Ile His Thr		
530	535	540
Val Cys Ser Gln Lys Glu Asp Ser Leu Cys Pro Asn Leu Ile Asp Asn		
545	550	555
Gly Ser Trp Pro Ala Thr Thr Thr Gln Asn Ser Val Ala Leu Lys Asn		
565	570	575
Ala Gly Leu Ile Ser Thr Leu Lys Lys Lys Thr Asn Lys Phe Ile Tyr		
580	585	590
Ala Ile His Asp Glu Thr Ser Tyr Lys Gly Lys Lys Ile Pro Lys Asp		
595	600	605
Gln Lys Ser Glu Leu Ile Asn Cys Ser Ala Gln Phe Glu Ala Asn Ala		
610	615	620
Phe Glu Ala Pro Leu Thr Phe Ala Asn Ala Asp Ser Gly Leu Leu His		
625	630	635
Ser Ser Val Lys Arg Ser Cys Ser Gln Asn Asp Ser Glu Glu Pro Thr		
645	650	655
Leu Ser Leu Thr Ser Ser Phe Gly Thr Ile Leu Arg Lys Cys Ser Arg		
660	665	670

Asn Glu Thr Cys Ser Asn Asn Thr Val Ile Ser Gln Asp Leu Asp Tyr
 675 680 685
 Lys Glu Ala Lys Cys Asn Lys Glu Lys Leu Gln Leu Phe Ile Thr Pro
 690 695 700
 Glu Ala Asp Ser Leu Ser Cys Leu Gln Glu Gly Gln Cys Glu Asn Asp
 705 710 715 720

 Pro Lys Ser Lys Lys Val Ser Asp Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Ala
 725 730 735
 Ala Cys His Pro Val Gln His Ser Lys Val Glu Tyr Ser Asp Thr Asp
 740 745 750
 Phe Gln Ser Gln Lys Ser Leu Leu Tyr Asp His Glu Asn Ala Ser Thr
 755 760 765
 Leu Ile Leu Thr Pro Thr Ser Lys Asp Val Leu Ser Asn Leu Val Met
 770 775 780

 Ile Ser Arg Gly Lys Glu Ser Tyr Lys Met Ser Asp Lys Leu Lys Gly
 785 790 795 800
 Asn Asn Tyr Glu Ser Asp Val Glu Leu Thr Lys Asn Ile Pro Met Glu
 805 810 815
 Lys Asn Gln Asp Val Cys Ala Leu Asn Glu Asn Tyr Lys Asn Val Glu
 820 825 830
 Leu Leu Pro Pro Glu Lys Tyr Met Arg Val Ala Ser Pro Ser Arg Lys
 835 840 845

 Val Gln Phe Asn Gln Asn Thr Asn Leu Arg Val Ile Gln Lys Asn Gln
 850 855 860
 Glu Glu Thr Thr Ser Ile Ser Lys Ile Thr Val Asn Pro Asp Ser Glu
 865 870 875 880
 Glu Leu Phe Ser Asp Asn Glu Asn Asn Phe Val Phe Gln Val Ala Asn
 885 890 895
 Glu Arg Asn Asn Leu Ala Leu Gly Asn Thr Lys Glu Leu His Glu Thr
 900 905 910

 Asp Leu Thr Cys Val Asn Glu Pro Ile Phe Lys Asn Ser Thr Met Val

915	920	925	
Leu Tyr Gly Asp Thr Gly Asp Lys Gln Ala Thr Gln Val Ser Ile Lys			
930	935	940	
Lys Asp Leu Val Tyr Val Leu Ala Glu Glu Asn Lys Asn Ser Val Lys			
945	950	955	960
Gln His Ile Lys Met Thr Leu Gly Gln Asp Leu Lys Ser Asp Ile Ser			
965	970	975	
Leu Asn Ile Asp Lys Ile Pro Glu Lys Asn Asn Asp Tyr Met Asn Lys			
980	985	990	
Trp Ala Gly Leu Leu Gly Pro Ile Ser Asn His Ser Phe Gly Gly Ser			
995	1000	1005	
Phe Arg Thr Ala Ser Asn Lys Glu Ile Lys Leu Ser Glu His Asn			
1010	1015	1020	
Ile Lys Lys Ser Lys Met Phe Phe Lys Asp Ile Glu Glu Gln Tyr			
1025	1030	1035	
Pro Thr Ser Leu Ala Cys Val Glu Ile Val Asn Thr Leu Ala Leu			
1040	1045	1050	
Asp Asn Gln Lys Lys Leu Ser Lys Pro Gln Ser Ile Asn Thr Val			
1055	1060	1065	
Ser Ala His Leu Gln Ser Ser Val Val Val Ser Asp Cys Lys Asn			
1070	1075	1080	
Ser His Ile Thr Pro Gln Met Leu Phe Ser Lys Gln Asp Phe Asn			
1085	1090	1095	
Ser Asn His Asn Leu Thr Pro Ser Gln Lys Ala Glu Ile Thr Glu			
1100	1105	1110	
Leu Ser Thr Ile Leu Glu Glu Ser Gly Ser Gln Phe Glu Phe Thr			
1115	1120	1125	
Gln Phe Arg Lys Pro Ser Tyr Ile Leu Gln Lys Ser Thr Phe Glu			
1130	1135	1140	
Val Pro Glu Asn Gln Met Thr Ile Leu Lys Thr Thr Ser Glu Glu			
1145	1150	1155	

Cys Arg Asp Ala Asp Leu His Val Ile Met Asn Ala Pro Ser Ile
 1160 1165 1170
 Gly Gln Val Asp Ser Ser Lys Gln Phe Glu Gly Thr Val Glu Ile
 1175 1180 1185
 Lys Arg Lys Phe Ala Gly Leu Leu Lys Asn Asp Cys Asn Lys Ser
 1190 1195 1200
 Ala Ser Gly Tyr Leu Thr Asp Glu Asn Glu Val Gly Phe Arg Gly
 1205 1210 1215

 Phe Tyr Ser Ala His Gly Thr Lys Leu Asn Val Ser Thr Glu Ala
 1220 1225 1230
 Leu Gln Lys Ala Val Lys Leu Phe Ser Asp Ile Glu Asn Ile Ser
 1235 1240 1245
 Glu Glu Thr Ser Ala Glu Val His Pro Ile Ser Leu Ser Ser Ser
 1250 1255 1260
 Lys Cys His Asp Ser Val Val Ser Met Phe Lys Ile Glu Asn His
 1265 1270 1275

 Asn Asp Lys Thr Val Ser Glu Lys Asn Asn Lys Cys Gln Leu Ile
 1280 1285 1290
 Leu Gln Asn Asn Ile Glu Met Thr Thr Gly Thr Phe Val Glu Glu
 1295 1300 1305
 Ile Thr Glu Asn Tyr Lys Arg Asn Thr Glu Asn Glu Asp Asn Lys
 1310 1315 1320
 Tyr Thr Ala Ala Ser Arg Asn Ser His Asn Leu Glu Phe Asp Gly
 1325 1330 1335

 Ser Asp Ser Ser Lys Asn Asp Thr Val Cys Ile His Lys Asp Glu
 1340 1345 1350
 Thr Asp Leu Leu Phe Thr Asp Gln His Asn Ile Cys Leu Lys Leu
 1355 1360 1365
 Ser Gly Gln Phe Met Lys Glu Gly Asn Thr Gln Ile Lys Glu Asp
 1370 1375 1380
 Leu Ser Asp Leu Thr Phe Leu Glu Val Ala Lys Ala Gln Glu Ala

1385	1390	1395
Cys His Gly Asn Thr Ser Asn Lys Glu Gln Leu Thr Ala Thr Lys		
1400	1405	1410
Thr Glu Gln Asn Ile Lys Asp Phe Glu Thr Ser Asp Thr Phe Phe		
1415	1420	1425
Gln Thr Ala Ser Gly Lys Asn Ile Ser Val Ala Lys Glu Ser Phe		
1430	1435	1440
Asn Lys Ile Val Asn Phe Phe Asp Gln Lys Pro Glu Glu Leu His		
1445	1450	1455
Asn Phe Ser Leu Asn Ser Glu Leu His Ser Asp Ile Arg Lys Asn		
1460	1465	1470
Lys Met Asp Ile Leu Ser Tyr Glu Glu Thr Asp Ile Val Lys His		
1475	1480	1485
Lys Ile Leu Lys Glu Ser Val Pro Val Gly Thr Gly Asn Gln Leu		
1490	1495	1500
Val Thr Phe Gln Gly Gln Pro Glu Arg Asp Glu Lys Ile Lys Glu		
1505	1510	1515
Pro Thr Leu Leu Gly Phe His Thr Ala Ser Gly Lys Lys Val Lys		
1520	1525	1530
Ile Ala Lys Glu Ser Leu Asp Lys Val Lys Asn Leu Phe Asp Glu		
1535	1540	1545
Lys Glu Gln Gly Thr Ser Glu Ile Thr Ser Phe Ser His Gln Trp		
1550	1555	1560
Ala Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Glu Ala Cys Lys Asp Leu Glu Leu		
1565	1570	1575
Ala Cys Glu Thr Ile Glu Ile Thr Ala Ala Pro Lys Cys Lys Glu		
1580	1585	1590
Met Gln Asn Ser Leu Asn Asn Asp Lys Asn Leu Val Ser Ile Glu		
1595	1600	1605
Thr Val Val Pro Pro Lys Leu Leu Ser Asp Asn Leu Cys Arg Gln		
1610	1615	1620

Thr Glu Asn Leu Lys Thr Ser Lys Ser Ile Phe Leu Lys Val Lys
 1625 1630 1635

Val His Glu Asn Val Glu Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Ala Thr
 1640 1645 1650

Cys Tyr Thr Asn Gln Ser Pro Tyr Ser Val Ile Glu Asn Ser Ala
 1655 1660 1665

Leu Ala Phe Tyr Thr Ser Cys Ser Arg Lys Thr Ser Val Ser Gln
 1670 1675 1680

Thr Ser Leu Leu Glu Ala Lys Lys Trp Leu Arg Glu Gly Ile Phe
 1685 1690 1695

Asp Gly Gln Pro Glu Arg Ile Asn Thr Ala Asp Tyr Val Gly Asn
 1700 1705 1710

Tyr Leu Tyr Glu Asn Asn Ser Asn Ser Thr Ile Ala Glu Asn Asp
 1715 1720 1725

Lys Asn His Leu Ser Glu Lys Gln Asp Thr Tyr Leu Ser Asn Ser
 1730 1735 1740

Ser Met Ser Asn Ser Tyr Ser Tyr His Ser Asp Glu Val Tyr Asn
 1745 1750 1755

Asp Ser Gly Tyr Leu Ser Lys Asn Lys Leu Asp Ser Gly Ile Glu
 1760 1765 1770

Pro Val Leu Lys Asn Val Glu Asp Gln Lys Asn Thr Ser Phe Ser
 1775 1780 1785

Lys Val Ile Ser Asn Val Lys Asp Ala Asn Ala Tyr Pro Gln Thr
 1790 1795 1800

Val Asn Glu Asp Ile Cys Val Glu Glu Leu Val Thr Ser Ser Ser
 1805 1810 1815

Pro Cys Lys Asn Lys Asn Ala Ala Ile Lys Leu Ser Ile Ser Asn
 1820 1825 1830

Ser Asn Asn Phe Glu Val Gly Pro Pro Ala Phe Arg Ile Ala Ser
 1835 1840 1845

Gly Lys Ile Val Cys Val Ser His Glu Thr Ile Lys Lys Val Lys

1850	1855	1860
Asp Ile Phe Thr Asp Ser Phe Ser Lys Val Ile Lys Glu Asn Asn		
1865	1870	1875
Glu Asn Lys Ser Lys Ile Cys Gln Thr Lys Ile Met Ala Gly Cys		
1880	1885	1890
Tyr Glu Ala Leu Asp Asp Ser Glu Asp Ile Leu His Asn Ser Leu		
1895	1900	1905
Asp Asn Asp Glu Cys Ser Thr His Ser His Lys Val Phe Ala Asp		
1910	1915	1920
Ile Gln Ser Glu Glu Ile Leu Gln His Asn Gln Asn Met Ser Gly		
1925	1930	1935
Leu Glu Lys Val Ser Lys Ile Ser Pro Cys Asp Val Ser Leu Glu		
1940	1945	1950
Thr Ser Asp Ile Cys Lys Cys Ser Ile Gly Lys Leu His Lys Ser		
1955	1960	1965
Val Ser Ser Ala Asn Thr Cys Gly Ile Phe Ser Thr Ala Ser Gly		
1970	1975	1980
Lys Ser Val Gln Val Ser Asp Ala Ser Leu Gln Asn Ala Arg Gln		
1985	1990	1995
Val Phe Ser Glu Ile Glu Asp Ser Thr Lys Gln Val Phe Ser Lys		
2000	2005	2010
Val Leu Phe Lys Ser Asn Glu His Ser Asp Gln Leu Thr Arg Glu		
2015	2020	2025
Glu Asn Thr Ala Ile Arg Thr Pro Glu His Leu Ile Ser Gln Lys		
2030	2035	2040
Gly Phe Ser Tyr Asn Val Val Asn Ser Ser Ala Phe Ser Gly Phe		
2045	2050	2055
Ser Thr Ala Ser Gly Lys Gln Val Ser Ile Leu Glu Ser Ser Leu		
2060	2065	2070
His Lys Val Lys Gly Val Leu Glu Glu Phe Asp Leu Ile Arg Thr		
2075	2080	2085

Glu His Ser Leu His Tyr Ser Pro Thr Ser Arg Gln Asn Val Ser
 2090 2095 2100
 Lys Ile Leu Pro Arg Val Asp Lys Arg Asn Pro Glu His Cys Val
 2105 2110 2115

 Asn Ser Glu Met Glu Lys Thr Cys Ser Lys Glu Phe Lys Leu Ser
 2120 2125 2130
 Asn Asn Leu Asn Val Glu Gly Gly Ser Ser Glu Asn Asn His Ser
 2135 2140 2145
 Ile Lys Val Ser Pro Tyr Leu Ser Gln Phe Gln Gln Asp Lys Gln
 2150 2155 2160
 Gln Leu Val Leu Gly Thr Lys Val Ser Leu Val Glu Asn Ile His
 2165 2170 2175

 Val Leu Gly Lys Glu Gln Ala Ser Pro Lys Asn Val Lys Met Glu
 2180 2185 2190
 Ile Gly Lys Thr Glu Thr Phe Ser Asp Val Pro Val Lys Thr Asn
 2195 2200 2205
 Ile Glu Val Cys Ser Thr Tyr Ser Lys Asp Ser Glu Asn Tyr Phe
 2210 2215 2220
 Glu Thr Glu Ala Val Glu Ile Ala Lys Ala Phe Met Glu Asp Asp
 2225 2230 2235

 Glu Leu Thr Asp Ser Lys Leu Pro Ser His Ala Thr His Ser Leu
 2240 2245 2250
 Phe Thr Cys Pro Glu Asn Glu Glu Met Val Leu Ser Asn Ser Arg
 2255 2260 2265
 Ile Gly Lys Arg Arg Gly Glu Pro Leu Ile Leu Val Gly Glu Pro
 2270 2275 2280
 Ser Ile Lys Arg Asn Leu Leu Asn Glu Phe Asp Arg Ile Ile Glu
 2285 2290 2295

 Asn Gln Glu Lys Ser Leu Lys Ala Ser Lys Ser Thr Pro Asp Gly
 2300 2305 2310
 Thr Ile Lys Asp Arg Arg Leu Phe Met His His Val Ser Leu Glu

2315	2320	2325
Pro Ile Thr Cys Val Pro Phe Arg Thr Thr Lys Glu Arg Gln Glu		
2330	2335	2340
Ile Gln Asn Pro Asn Phe Thr Ala Pro Gly Gln Glu Phe Leu Ser		
2345	2350	2355
Lys Ser His Leu Tyr Glu His Leu Thr Leu Glu Lys Ser Ser Ser		
2360	2365	2370
Asn Leu Ala Val Ser Gly His Pro Phe Tyr Gln Val Ser Ala Thr		
2375	2380	2385
Arg Asn Glu Lys Met Arg His Leu Ile Thr Thr Gly Arg Pro Thr		
2390	2395	2400
Lys Val Phe Val Pro Pro Phe Lys Thr Lys Ser His Phe His Arg		
2405	2410	2415
Val Glu Gln Cys Val Arg Asn Ile Asn Leu Glu Glu Asn Arg Gln		
2420	2425	2430
Lys Gln Asn Ile Asp Gly His Gly Ser Asp Asp Ser Lys Asn Lys		
2435	2440	2445
Ile Asn Asp Asn Glu Ile His Gln Phe Asn Lys Asn Asn Ser Asn		
2450	2455	2460
Gln Ala Ala Ala Val Thr Phe Thr Lys Cys Glu Glu Glu Pro Leu		
2465	2470	2475
Asp Leu Ile Thr Ser Leu Gln Asn Ala Arg Asp Ile Gln Asp Met		
2480	2485	2490
Arg Ile Lys Lys Lys Gln Arg Gln Arg Val Phe Pro Gln Pro Gly		
2495	2500	2505
Ser Leu Tyr Leu Ala Lys Thr Ser Thr Leu Pro Arg Ile Ser Leu		
2510	2515	2520
Lys Ala Ala Val Gly Gly Gln Val Pro Ser Ala Cys Ser His Lys		
2525	2530	2535
Gln Leu Tyr Thr Tyr Gly Val Ser Lys His Cys Ile Lys Ile Asn		
2540	2545	2550

Ser Lys Asn Ala Glu Ser Phe Gln Phe His Thr Glu Asp Tyr Phe
 2555 2560 2565

Gly Lys Glu Ser Leu Trp Thr Gly Lys Gly Ile Gln Leu Ala Asp
 2570 2575 2580

Gly Gly Trp Leu Ile Pro Ser Asn Asp Gly Lys Ala Gly Lys Glu
 2585 2590 2595

Glu Phe Tyr Arg Ala Leu Cys Asp Thr Pro Gly Val Asp Pro Lys
 2600 2605 2610

Leu Ile Ser Arg Ile Trp Val Tyr Asn His Tyr Arg Trp Ile Ile
 2615 2620 2625

Trp Lys Leu Ala Ala Met Glu Cys Ala Phe Pro Lys Glu Phe Ala
 2630 2635 2640

Asn Arg Cys Leu Ser Pro Glu Arg Val Leu Leu Gln Leu Lys Tyr
 2645 2650 2655

Arg Tyr Asp Thr Glu Ile Asp Arg Ser Arg Arg Ser Ala Ile Lys
 2660 2665 2670

Lys Ile Met Glu Arg Asp Asp Thr Ala Ala Lys Thr Leu Val Leu
 2675 2680 2685

Cys Val Ser Asp Ile Ile Ser Leu Ser Ala Asn Ile Ser Glu Thr
 2690 2695 2700

Ser Ser Asn Lys Thr Ser Ser Ala Asp Thr Gln Lys Val Ala Ile
 2705 2710 2715

Ile Glu Leu Thr Asp Gly Trp Tyr Ala Val Lys Ala Gln Leu Asp
 2720 2725 2730

Pro Pro Leu Leu Ala Val Leu Lys Asn Gly Arg Leu Thr Val Gly
 2735 2740 2745

Gln Lys Ile Ile Leu His Gly Ala Glu Leu Val Gly Ser Pro Asp
 2750 2755 2760

Ala Cys Thr Pro Leu Glu Ala Pro Glu Ser Leu Met Leu Lys Ile
 2765 2770 2775

Ser Ala Asn Ser Thr Arg Pro Ala Arg Trp Tyr Thr Lys Leu Gly

2780	2785	2790
Phe Phe Pro Asp Pro Arg Pro Phe Pro Leu Pro Leu Ser Ser Leu		
2795	2800	2805
Phe Ser Asp Gly Gly Asn Val Gly Cys Val Asp Val Ile Ile Gln		
2810	2815	2820
Arg Ala Tyr Pro Ile Gln Trp Met Glu Lys Thr Ser Ser Gly Leu		
2825	2830	2835
Tyr Ile Phe Arg Asn Glu Arg Glu Glu Glu Lys Glu Ala Ala Lys		
2840	2845	2850
Tyr Val Glu Ala Gln Gln Lys Arg Leu Glu Ala Leu Phe Thr Lys		
2855	2860	2865
Ile Gln Glu Glu Phe Glu Glu His Glu Glu Asn Thr Thr Lys Pro		
2870	2875	2880
Tyr Leu Pro Ser Arg Ala Leu Thr Arg Gln Gln Val Arg Ala Leu		
2885	2890	2895
Gln Asp Gly Ala Glu Leu Tyr Glu Ala Val Lys Asn Ala Ala Asp		
2900	2905	2910
Pro Ala Tyr Leu Glu Gly Tyr Phe Ser Glu Glu Gln Leu Arg Ala		
2915	2920	2925
Leu Asn Asn His Arg Gln Met Leu Asn Asp Lys Lys Gln Ala Gln		
2930	2935	2940
Ile Gln Leu Glu Ile Arg Lys Ala Met Glu Ser Ala Glu Gln Lys		
2945	2950	2955
Glu Gln Gly Leu Ser Arg Asp Val Thr Thr Val Trp Lys Leu Arg		
2960	2965	2970
Ile Val Ser Tyr Ser Lys Lys Glu Lys Asp Ser Val Ile Leu Ser		
2975	2980	2985
Ile Trp Arg Pro Ser Ser Asp Leu Tyr Ser Leu Leu Thr Glu Gly		
2990	2995	3000
Lys Arg Tyr Arg Ile Tyr His Leu Ala Thr Ser Lys Ser Lys Ser		
3005	3010	3015

Lys Ser Glu Arg Ala Asn Ile Gln Leu Ala Ala Thr Lys Lys Thr
 3020 3025 3030
 Gln Tyr Gln Gln Leu Pro Val Ser Asp Glu Ile Leu Phe Gln Ile
 3035 3040 3045
 Tyr Gln Pro Arg Glu Pro Leu His Phe Ser Lys Phe Leu Asp Pro
 3050 3055 3060
 Asp Phe Gln Pro Ser Cys Ser Glu Val Asp Leu Ile Gly Phe Val
 3065 3070 3075

 Val Ser Val Val Lys Lys Thr Gly Leu Ala Pro Phe Val Tyr Leu
 3080 3085 3090
 Ser Asp Glu Cys Tyr Asn Leu Leu Ala Ile Lys Phe Trp Ile Asp
 3095 3100 3105
 Leu Asn Glu Asp Ile Ile Lys Pro His Met Leu Ile Ala Ala Ser
 3110 3115 3120
 Asn Leu Gln Trp Arg Pro Glu Ser Lys Ser Gly Leu Leu Thr Leu
 3125 3130 3135

 Phe Ala Gly Asp Phe Ser Val Phe Ser Ala Ser Pro Lys Glu Gly
 3140 3145 3150
 His Phe Gln Glu Thr Phe Asn Lys Met Lys Asn Thr Val Glu Asn
 3155 3160 3165
 Ile Asp Ile Leu Cys Asn Glu Ala Glu Asn Lys Leu Met His Ile
 3170 3175 3180
 Leu His Ala Asn Asp Pro Lys Trp Ser Thr Pro Thr Lys Asp Cys
 3185 3190 3195

 Thr Ser Gly Pro Tyr Thr Ala Gln Ile Ile Pro Gly Thr Gly Asn
 3200 3205 3210
 Lys Leu Leu Met Ser Ser Pro Asn Cys Glu Ile Tyr Tyr Gln Ser
 3215 3220 3225
 Pro Leu Ser Leu Cys Met Ala Lys Arg Lys Ser Val Ser Thr Pro
 3230 3235 3240
 Val Ser Ala Gln Met Thr Ser Lys Ser Cys Lys Gly Glu Lys Glu

3245 3250 3255
 Ile Asp Asp Gln Lys Asn Cys Lys Lys Arg Arg Ala Leu Asp Phe
 3260 3265 3270
 Leu Ser Arg Leu Pro Leu Pro Pro Pro Val Ser Pro Ile Cys Thr
 3275 3280 3285
 Phe Val Ser Pro Ala Ala Gln Lys Ala Phe Gln Pro Pro Arg Ser
 3290 3295 3300
 Cys Gly Thr Lys Tyr Glu Thr Pro Ile Lys Lys Lys Glu Leu Asn
 3305 3310 3315

 Ser Pro Gln Met Thr Pro Phe Lys Lys Phe Asn Glu Ile Ser Leu
 3320 3325 3330
 Leu Glu Ser Asn Ser Ile Ala Asp Glu Glu Leu Ala Leu Ile Asn
 3335 3340 3345
 Thr Gln Ala Leu Leu Ser Gly Ser Thr Gly Glu Lys Gln Phe Ile
 3350 3355 3360
 Ser Val Ser Glu Ser Thr Arg Thr Ala Pro Thr Ser Ser Glu Asp
 3365 3370 3375

 Tyr Leu Arg Leu Lys Arg Arg Cys Thr Thr Ser Leu Ile Lys Glu
 3380 3385 3390
 Gln Glu Ser Ser Gln Ala Ser Thr Glu Glu Cys Glu Lys Asn Lys
 3395 3400 3405
 Gln Asp Thr Ile Thr Thr Lys Lys Tyr Ile
 3410 3415
 <210> 123
 <211> 3056
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 123
 Met Ser Leu Val Leu Asn Asp Leu Leu Ile Cys Cys Arg Gln Leu Glu
 1 5 10 15

 His Asp Arg Ala Thr Glu Arg Lys Lys Glu Val Glu Lys Phe Lys Arg

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

 Asn Val Ser Ala Ser Thr Gln Ala Ser Arg Gln Lys Lys Met Gln Glu
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Val Lys Tyr Phe Ile Lys Cys Ala Asn Arg Arg Ala
 100 105 110
 Pro Arg Leu Lys Cys Gln Glu Leu Leu Asn Tyr Ile Met Asp Thr Val
 115 120 125
 Lys Asp Ser Ser Asn Gly Ala Ile Tyr Gly Ala Asp Cys Ser Asn Ile
 130 135 140

 Leu Leu Lys Asp Ile Leu Ser Val Arg Lys Tyr Trp Cys Glu Ile Ser
 145 150 155 160
 Gln Gln Gln Trp Leu Glu Leu Phe Ser Val Tyr Phe Arg Leu Tyr Leu
 165 170 175
 Lys Pro Ser Gln Asp Val His Arg Val Leu Val Ala Arg Ile Ile His
 180 185 190
 Ala Val Thr Lys Gly Cys Cys Ser Gln Thr Asp Gly Leu Asn Ser Lys
 195 200 205

 Phe Leu Asp Phe Phe Ser Lys Ala Ile Gln Cys Ala Arg Gln Glu Lys
 210 215 220
 Ser Ser Ser Gly Leu Asn His Ile Leu Ala Ala Leu Thr Ile Phe Leu
 225 230 235 240
 Lys Thr Leu Ala Val Asn Phe Arg Ile Arg Val Cys Glu Leu Gly Asp
 245 250 255
 Glu Ile Leu Pro Thr Leu Leu Tyr Ile Trp Thr Gln His Arg Leu Asn
 260 265 270

Asp Ser Leu Lys Glu Val Ile Ile Glu Leu Phe Gln Leu Gln Ile Tyr
 275 280 285
 Ile His His Pro Lys Gly Ala Lys Thr Gln Glu Lys Gly Ala Tyr Glu
 290 295 300
 Ser Thr Lys Trp Arg Ser Ile Leu Tyr Asn Leu Tyr Asp Leu Leu Val
 305 310 315 320
 Asn Glu Ile Ser His Ile Gly Ser Arg Gly Lys Tyr Ser Ser Gly Phe
 325 330 335

 Arg Asn Ile Ala Val Lys Glu Asn Leu Ile Glu Leu Met Ala Asp Ile
 340 345 350
 Cys His Gln Val Phe Asn Glu Asp Thr Arg Ser Leu Glu Ile Ser Gln
 355 360 365
 Ser Tyr Thr Thr Thr Gln Arg Glu Ser Ser Asp Tyr Ser Val Pro Cys
 370 375 380
 Lys Arg Lys Lys Ile Glu Leu Gly Trp Glu Val Ile Lys Asp His Leu
 385 390 395 400

 Gln Lys Ser Gln Asn Asp Phe Asp Leu Val Pro Trp Leu Gln Ile Ala
 405 410 415
 Thr Gln Leu Ile Ser Lys Tyr Pro Ala Ser Leu Pro Asn Cys Glu Leu
 420 425 430
 Ser Pro Leu Leu Met Ile Leu Ser Gln Leu Leu Pro Gln Gln Arg His
 435 440 445
 Gly Glu Arg Thr Pro Tyr Val Leu Arg Cys Leu Thr Glu Val Ala Leu
 450 455 460

 Cys Gln Asp Lys Arg Ser Asn Leu Glu Ser Ser Gln Lys Ser Asp Leu
 465 470 475 480
 Leu Lys Leu Trp Asn Lys Ile Trp Cys Ile Thr Phe Arg Gly Ile Ser
 485 490 495
 Ser Glu Gln Ile Gln Ala Glu Asn Phe Gly Leu Leu Gly Ala Ile Ile
 500 505 510
 Gln Gly Ser Leu Val Glu Val Asp Arg Glu Phe Trp Lys Leu Phe Thr

515 520 525
 Gly Ser Ala Cys Arg Pro Ser Cys Pro Ala Val Cys Cys Leu Thr Leu
 530 535 540
 Ala Leu Thr Thr Ser Ile Val Pro Gly Thr Val Lys Met Gly Ile Glu
 545 550 555 560
 Gln Asn Met Cys Glu Val Asn Arg Ser Phe Ser Leu Lys Glu Ser Ile
 565 570 575
 Met Lys Trp Leu Leu Phe Tyr Gln Leu Glu Gly Asp Leu Glu Asn Ser
 580 585 590

 Thr Glu Val Pro Pro Ile Leu His Ser Asn Phe Pro His Leu Val Leu
 595 600 605
 Glu Lys Ile Leu Val Ser Leu Thr Met Lys Asn Cys Lys Ala Ala Met
 610 615 620
 Asn Phe Phe Gln Ser Val Pro Glu Cys Glu His His Gln Lys Asp Lys
 625 630 635 640
 Glu Glu Leu Ser Phe Ser Glu Val Glu Glu Leu Phe Leu Gln Thr Thr
 645 650 655

 Phe Asp Lys Met Asp Phe Leu Thr Ile Val Arg Glu Cys Gly Ile Glu
 660 665 670
 Lys His Gln Ser Ser Ile Gly Phe Ser Val His Gln Asn Leu Lys Glu
 675 680 685
 Ser Leu Asp Arg Cys Leu Leu Gly Leu Ser Glu Gln Leu Leu Asn Asn
 690 695 700
 Tyr Ser Ser Glu Ile Thr Asn Ser Glu Thr Leu Val Arg Cys Ser Arg
 705 710 715 720

 Leu Leu Val Gly Val Leu Gly Cys Tyr Cys Tyr Met Gly Val Ile Ala
 725 730 735
 Glu Glu Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Leu Phe Gln Lys Ala Lys Ser Leu
 740 745 750
 Met Gln Cys Ala Gly Glu Ser Ile Thr Leu Phe Lys Asn Lys Thr Asn
 755 760 765

Glu Glu Phe Arg Ile Gly Ser Leu Arg Asn Met Met Gln Leu Cys Thr
 770 775 780

Arg Cys Leu Ser Asn Cys Thr Lys Lys Ser Pro Asn Lys Ile Ala Ser
 785 790 795 800

Gly Phe Phe Leu Arg Leu Leu Thr Ser Lys Leu Met Asn Asp Ile Ala
 805 810 815

Asp Ile Cys Lys Ser Leu Ala Ser Phe Ile Lys Lys Pro Phe Asp Arg
 820 825 830

Gly Glu Val Glu Ser Met Glu Asp Asp Thr Asn Gly Asn Leu Met Glu
 835 840 845

Val Glu Asp Gln Ser Ser Met Asn Leu Phe Asn Asp Tyr Pro Asp Ser
 850 855 860

Ser Val Ser Asp Ala Asn Glu Pro Gly Glu Ser Gln Ser Thr Ile Gly
 865 870 875 880

Ala Ile Asn Pro Leu Ala Glu Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Asp Leu Leu
 885 890 895

Phe Leu Asp Met Leu Lys Phe Leu Cys Leu Cys Val Thr Thr Ala Gln
 900 905 910

Thr Asn Thr Val Ser Phe Arg Ala Ala Asp Ile Arg Arg Lys Leu Leu
 915 920 925

Met Leu Ile Asp Ser Ser Thr Leu Glu Pro Thr Lys Ser Leu His Leu
 930 935 940

His Met Tyr Leu Met Leu Leu Lys Glu Leu Pro Gly Glu Glu Tyr Pro
 945 950 955 960

Leu Pro Met Glu Asp Val Leu Glu Leu Leu Lys Pro Leu Ser Asn Val
 965 970 975

Cys Ser Leu Tyr Arg Arg Asp Gln Asp Val Cys Lys Thr Ile Leu Asn
 980 985 990

His Val Leu His Val Val Lys Asn Leu Gly Gln Ser Asn Met Asp Ser
 995 1000 1005

Glu Asn Thr Arg Asp Ala Gln Gly Gln Phe Leu Thr Val Ile Gly

1010	1015	1020
Ala Phe Trp His Leu Thr Lys Glu Arg Lys Tyr Ile Phe Ser Val		
1025	1030	1035
Arg Met Ala Leu Val Asn Cys Leu Lys Thr Leu Leu Glu Ala Asp		
1040	1045	1050
Pro Tyr Ser Lys Trp Ala Ile Leu Asn Val Met Gly Lys Asp Phe		
1055	1060	1065
Pro Val Asn Glu Val Phe Thr Gln Phe Leu Ala Asp Asn His His		
1070	1075	1080
Gln Val Arg Met Leu Ala Ala Glu Ser Ile Asn Arg Leu Phe Gln		
1085	1090	1095
Asp Thr Lys Gly Asp Ser Ser Arg Leu Leu Lys Ala Leu Pro Leu		
1100	1105	1110
Lys Leu Gln Gln Thr Ala Phe Glu Asn Ala Tyr Leu Lys Ala Gln		
1115	1120	1125
Glu Gly Met Arg Glu Met Ser His Ser Ala Glu Asn Pro Glu Thr		
1130	1135	1140
Leu Asp Glu Ile Tyr Asn Arg Lys Ser Val Leu Leu Thr Leu Ile		
1145	1150	1155
Ala Val Val Leu Ser Cys Ser Pro Ile Cys Glu Lys Gln Ala Leu		
1160	1165	1170
Phe Ala Leu Cys Lys Ser Val Lys Glu Asn Gly Leu Glu Pro His		
1175	1180	1185
Leu Val Lys Lys Val Leu Glu Lys Val Ser Glu Thr Phe Gly Tyr		
1190	1195	1200
Arg Arg Leu Glu Asp Phe Met Ala Ser His Leu Asp Tyr Leu Val		
1205	1210	1215
Leu Glu Trp Leu Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr Asn Leu Ser Ser		
1220	1225	1230
Phe Pro Phe Ile Leu Leu Asn Tyr Thr Asn Ile Glu Asp Phe Tyr		
1235	1240	1245

Arg Ser Cys Tyr Lys Val Leu Ile Pro His Leu Val Ile Arg Ser
 1250 1255 1260

His Phe Asp Glu Val Lys Ser Ile Ala Asn Gln Ile Gln Glu Asp
 1265 1270 1275

Trp Lys Ser Leu Leu Thr Asp Cys Phe Pro Lys Ile Leu Val Asn
 1280 1285 1290

Ile Leu Pro Tyr Phe Ala Tyr Glu Gly Thr Arg Asp Ser Gly Met
 1295 1300 1305

Ala Gln Gln Arg Glu Thr Ala Thr Lys Val Tyr Asp Met Leu Lys
 1310 1315 1320

Ser Glu Asn Leu Leu Gly Lys Gln Ile Asp His Leu Phe Ile Ser
 1325 1330 1335

Asn Leu Pro Glu Ile Val Val Glu Leu Leu Met Thr Leu His Glu
 1340 1345 1350

Pro Ala Asn Ser Ser Ala Ser Gln Ser Thr Asp Leu Cys Asp Phe
 1355 1360 1365

Ser Gly Asp Leu Asp Pro Ala Pro Asn Pro Pro His Phe Pro Ser
 1370 1375 1380

His Val Ile Lys Ala Thr Phe Ala Tyr Ile Ser Asn Cys His Lys
 1385 1390 1395

Thr Lys Leu Lys Ser Ile Leu Glu Ile Leu Ser Lys Ser Pro Asp
 1400 1405 1410

Ser Tyr Gln Lys Ile Leu Leu Ala Ile Cys Glu Gln Ala Ala Glu
 1415 1420 1425

Thr Asn Asn Val Tyr Lys Lys His Arg Ile Leu Lys Ile Tyr His
 1430 1435 1440

Leu Phe Val Ser Leu Leu Leu Lys Asp Ile Lys Ser Gly Leu Gly
 1445 1450 1455

Gly Ala Trp Ala Phe Val Leu Arg Asp Val Ile Tyr Thr Leu Ile
 1460 1465 1470

His Tyr Ile Asn Gln Arg Pro Ser Cys Ile Met Asp Val Ser Leu

1475	1480	1485
Arg Ser Phe Ser Leu Cys Cys Asp Leu Leu Ser Gln Val Cys Gln		
1490	1495	1500
Thr Ala Val Thr Tyr Cys Lys Asp Ala Leu Glu Asn His Leu His		
1505	1510	1515
Val Ile Val Gly Thr Leu Ile Pro Leu Val Tyr Glu Gln Val Glu		
1520	1525	1530
Val Gln Lys Gln Val Leu Asp Leu Leu Lys Tyr Leu Val Ile Asp		
1535	1540	1545
Asn Lys Asp Asn Glu Asn Leu Tyr Ile Thr Ile Lys Leu Leu Asp		
1550	1555	1560
Pro Phe Pro Asp His Val Val Phe Lys Asp Leu Arg Ile Thr Gln		
1565	1570	1575
Gln Lys Ile Lys Tyr Ser Arg Gly Pro Phe Ser Leu Leu Glu Glu		
1580	1585	1590
Ile Asn His Phe Leu Ser Val Ser Val Tyr Asp Ala Leu Pro Leu		
1595	1600	1605
Thr Arg Leu Glu Gly Leu Lys Asp Leu Arg Arg Gln Leu Glu Leu		
1610	1615	1620
His Lys Asp Gln Met Val Asp Ile Met Arg Ala Ser Gln Asp Asn		
1625	1630	1635
Pro Gln Asp Gly Ile Met Val Lys Leu Val Val Asn Leu Leu Gln		
1640	1645	1650
Leu Ser Lys Met Ala Ile Asn His Thr Gly Glu Lys Glu Val Leu		
1655	1660	1665
Glu Ala Val Gly Ser Cys Leu Gly Glu Val Gly Pro Ile Asp Phe		
1670	1675	1680
Ser Thr Ile Ala Ile Gln His Ser Lys Asp Ala Ser Tyr Thr Lys		
1685	1690	1695
Ala Leu Lys Leu Phe Glu Asp Lys Glu Leu Gln Trp Thr Phe Ile		
1700	1705	1710

Met Leu Thr Tyr Leu Asn Asn Thr Leu Val Glu Asp Cys Val Lys
 1715 1720 1725

Val Arg Ser Ala Ala Val Thr Cys Leu Lys Asn Ile Leu Ala Thr
 1730 1735 1740

Lys Thr Gly His Ser Phe Trp Glu Ile Tyr Lys Met Thr Thr Asp
 1745 1750 1755

Pro Met Leu Ala Tyr Leu Gln Pro Phe Arg Thr Ser Arg Lys Lys
 1760 1765 1770

Phe Leu Glu Val Pro Arg Phe Asp Lys Glu Asn Pro Phe Glu Gly
 1775 1780 1785

Leu Asp Asp Ile Asn Leu Trp Ile Pro Leu Ser Glu Asn His Asp
 1790 1795 1800

Ile Trp Ile Lys Thr Leu Thr Cys Ala Phe Leu Asp Ser Gly Gly
 1805 1810 1815

Thr Lys Cys Glu Ile Leu Gln Leu Leu Lys Pro Met Cys Glu Val
 1820 1825 1830

Lys Thr Asp Phe Cys Gln Thr Val Leu Pro Tyr Leu Ile His Asp
 1835 1840 1845

Ile Leu Leu Gln Asp Thr Asn Glu Ser Trp Arg Asn Leu Leu Ser
 1850 1855 1860

Thr His Val Gln Gly Phe Phe Thr Ser Cys Leu Arg His Phe Ser
 1865 1870 1875

Gln Thr Ser Arg Ser Thr Thr Pro Ala Asn Leu Asp Ser Glu Ser
 1880 1885 1890

Glu His Phe Phe Arg Cys Cys Leu Asp Lys Lys Ser Gln Arg Thr
 1895 1900 1905

Met Leu Ala Val Val Asp Tyr Met Arg Arg Gln Lys Arg Pro Ser
 1910 1915 1920

Ser Gly Thr Ile Phe Asn Asp Ala Phe Trp Leu Asp Leu Asn Tyr
 1925 1930 1935

Leu Glu Val Ala Lys Val Ala Gln Ser Cys Ala Ala His Phe Thr

1940	1945	1950
Ala Leu Leu Tyr Ala Glu Ile Tyr Ala Asp Lys Lys Ser Met Asp		
1955	1960	1965
Asp Gln Glu Lys Arg Ser Leu Ala Phe Glu Glu Gly Ser Gln Ser		
1970	1975	1980
Thr Thr Ile Ser Ser Leu Ser Glu Lys Ser Lys Glu Glu Thr Gly		
1985	1990	1995
Ile Ser Leu Gln Asp Leu Leu Leu Glu Ile Tyr Arg Ser Ile Gly		
2000	2005	2010
Glu Pro Asp Ser Leu Tyr Gly Cys Gly Gly Gly Lys Met Leu Gln		
2015	2020	2025
Pro Ile Thr Arg Leu Arg Thr Tyr Glu His Glu Ala Met Trp Gly		
2030	2035	2040
Lys Ala Leu Val Thr Tyr Asp Leu Glu Thr Ala Ile Pro Ser Ser		
2045	2050	2055
Thr Arg Gln Ala Gly Ile Ile Gln Ala Leu Gln Asn Leu Gly Leu		
2060	2065	2070
Cys His Ile Leu Ser Val Tyr Leu Lys Gly Leu Asp Tyr Glu Asn		
2075	2080	2085
Lys Asp Trp Cys Pro Glu Leu Glu Glu Leu His Tyr Gln Ala Ala		
2090	2095	2100
Trp Arg Asn Met Gln Trp Asp His Cys Thr Ser Val Ser Lys Glu		
2105	2110	2115
Val Glu Gly Thr Ser Tyr His Glu Ser Leu Tyr Asn Ala Leu Gln		
2120	2125	2130
Ser Leu Arg Asp Arg Glu Phe Ser Thr Phe Tyr Glu Ser Leu Lys		
2135	2140	2145
Tyr Ala Arg Val Lys Glu Val Glu Glu Met Cys Lys Arg Ser Leu		
2150	2155	2160
Glu Ser Val Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr Leu Ser Arg Leu Gln Ala		
2165	2170	2175

Ile Gly Glu Leu Glu Ser Ile Gly Glu Leu Phe Ser Arg Ser Val
 2180 2185 2190
 Thr His Arg Gln Leu Ser Glu Val Tyr Ile Lys Trp Gln Lys His
 2195 2200 2205
 Ser Gln Leu Leu Lys Asp Ser Asp Phe Ser Phe Gln Glu Pro Ile
 2210 2215 2220
 Met Ala Leu Arg Thr Val Ile Leu Glu Ile Leu Met Glu Lys Glu
 2225 2230 2235

 Met Asp Asn Ser Gln Arg Glu Cys Ile Lys Asp Ile Leu Thr Lys
 2240 2245 2250
 His Leu Val Glu Leu Ser Ile Leu Ala Arg Thr Phe Lys Asn Thr
 2255 2260 2265
 Gln Leu Pro Glu Arg Ala Ile Phe Gln Ile Lys Gln Tyr Asn Ser
 2270 2275 2280
 Val Ser Cys Gly Val Ser Glu Trp Gln Leu Glu Glu Ala Gln Val
 2285 2290 2295

 Phe Trp Ala Lys Lys Glu Gln Ser Leu Ala Leu Ser Ile Leu Lys
 2300 2305 2310
 Gln Met Ile Lys Lys Leu Asp Ala Ser Cys Ala Ala Asn Asn Pro
 2315 2320 2325
 Ser Leu Lys Leu Thr Tyr Thr Glu Cys Leu Arg Val Cys Gly Asn
 2330 2335 2340
 Trp Leu Ala Glu Thr Cys Leu Glu Asn Pro Ala Val Ile Met Gln
 2345 2350 2355

 Thr Tyr Leu Glu Lys Ala Val Glu Val Ala Gly Asn Tyr Asp Gly
 2360 2365 2370
 Glu Ser Ser Asp Glu Leu Arg Asn Gly Lys Met Lys Ala Phe Leu
 2375 2380 2385
 Ser Leu Ala Arg Phe Ser Asp Thr Gln Tyr Gln Arg Ile Glu Asn
 2390 2395 2400
 Tyr Met Lys Ser Ser Glu Phe Glu Asn Lys Gln Ala Leu Leu Lys

2405	2410	2415
Arg Ala Lys Glu Glu Val Gly Leu Leu Arg Glu His Lys Ile Gln		
2420	2425	2430
Thr Asn Arg Tyr Thr Val Lys Val Gln Arg Glu Leu Glu Leu Asp		
2435	2440	2445
Glu Leu Ala Leu Arg Ala Leu Lys Glu Asp Arg Lys Arg Phe Leu		
2450	2455	2460
Cys Lys Ala Val Glu Asn Tyr Ile Asn Cys Leu Leu Ser Gly Glu		
2465	2470	2475
Glu His Asp Met Trp Val Phe Arg Leu Cys Ser Leu Trp Leu Glu		
2480	2485	2490
Asn Ser Gly Val Ser Glu Val Asn Gly Met Met Lys Arg Asp Gly		
2495	2500	2505
Met Lys Ile Pro Thr Tyr Lys Phe Leu Pro Leu Met Tyr Gln Leu		
2510	2515	2520
Ala Ala Arg Met Gly Thr Lys Met Met Gly Gly Leu Gly Phe His		
2525	2530	2535
Glu Val Leu Asn Asn Leu Ile Ser Arg Ile Ser Met Asp His Pro		
2540	2545	2550
His His Thr Leu Phe Ile Ile Leu Ala Leu Ala Asn Ala Asn Arg		
2555	2560	2565
Asp Glu Phe Leu Thr Lys Pro Glu Val Ala Arg Arg Ser Arg Ile		
2570	2575	2580
Thr Lys Asn Val Pro Lys Gln Ser Ser Gln Leu Asp Glu Asp Arg		
2585	2590	2595
Thr Glu Ala Ala Asn Arg Ile Ile Cys Thr Ile Arg Ser Arg Arg		
2600	2605	2610
Pro Gln Met Val Arg Ser Val Glu Ala Leu Cys Asp Ala Tyr Ile		
2615	2620	2625
Ile Leu Ala Asn Leu Asp Ala Thr Gln Trp Lys Thr Gln Arg Lys		
2630	2635	2640

Gly Ile Asn Ile Pro Ala Asp Gln Pro Ile Thr Lys Leu Lys Asn
 2645 2650 2655

Leu Glu Asp Val Val Val Pro Thr Met Glu Ile Lys Val Asp His
 2660 2665 2670

Thr Gly Glu Tyr Gly Asn Leu Val Thr Ile Gln Ser Phe Lys Ala
 2675 2680 2685

Glu Phe Arg Leu Ala Gly Gly Val Asn Leu Pro Lys Ile Ile Asp
 2690 2695 2700

Cys Val Gly Ser Asp Gly Lys Glu Arg Arg Gln Leu Val Lys Gly
 2705 2710 2715

Arg Asp Asp Leu Arg Gln Asp Ala Val Met Gln Gln Val Phe Gln
 2720 2725 2730

Met Cys Asn Thr Leu Leu Gln Arg Asn Thr Glu Thr Arg Lys Arg
 2735 2740 2745

Lys Leu Thr Ile Cys Thr Tyr Lys Val Val Pro Leu Ser Gln Arg
 2750 2755 2760

Ser Gly Val Leu Glu Trp Cys Thr Gly Thr Val Pro Ile Gly Glu
 2765 2770 2775

Phe Leu Val Asn Asn Glu Asp Gly Ala His Lys Arg Tyr Arg Pro
 2780 2785 2790

Asn Asp Phe Ser Ala Phe Gln Cys Gln Lys Lys Met Met Glu Val
 2795 2800 2805

Gln Lys Lys Ser Phe Glu Glu Lys Tyr Glu Val Phe Met Asp Val
 2810 2815 2820

Cys Gln Asn Phe Gln Pro Val Phe Arg Tyr Phe Cys Met Glu Lys
 2825 2830 2835

Phe Leu Asp Pro Ala Ile Trp Phe Glu Lys Arg Leu Ala Tyr Thr
 2840 2845 2850

Arg Ser Val Ala Thr Ser Ser Ile Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu
 2855 2860 2865

Gly Asp Arg His Val Gln Asn Ile Leu Ile Asn Glu Gln Ser Ala

2870	2875	2880
Glu Leu Val His Ile Asp Leu Gly Val Ala Phe Glu Gln Gly Lys		
2885	2890	2895
Ile Leu Pro Thr Pro Glu Thr Val Pro Phe Arg Leu Thr Arg Asp		
2900	2905	2910
Ile Val Asp Gly Met Gly Ile Thr Gly Val Glu Gly Val Phe Arg		
2915	2920	2925
Arg Cys Cys Glu Lys Thr Met Glu Val Met Arg Asn Ser Gln Glu		
2930	2935	2940
Thr Leu Leu Thr Ile Val Glu Val Leu Leu Tyr Asp Pro Leu Phe		
2945	2950	2955
Asp Trp Thr Met Asn Pro Leu Lys Ala Leu Tyr Leu Gln Gln Arg		
2960	2965	2970
Pro Glu Asp Glu Thr Glu Leu His Pro Thr Leu Asn Ala Asp Asp		
2975	2980	2985
Gln Glu Cys Lys Arg Asn Leu Ser Asp Ile Asp Gln Ser Phe Asn		
2990	2995	3000
Lys Val Ala Glu Arg Val Leu Met Arg Leu Gln Glu Lys Leu Lys		
3005	3010	3015
Gly Val Glu Glu Gly Thr Val Leu Ser Val Gly Gly Gln Val Asn		
3020	3025	3030
Leu Leu Ile Gln Gln Ala Ile Asp Pro Lys Asn Leu Ser Arg Leu		
3035	3040	3045
Phe Pro Gly Trp Lys Ala Trp Val		
3050	3055	
<210> 124		
<211> 2644		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 124		
Met Gly Glu His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Met Ile Pro Ala Leu Arg		

1 5 10 15

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

 Leu Met Phe Val Asn Val Ser Gly Ser His Glu Ala Lys Gly Ser Cys
 85 90 95
 Ile Glu Phe Ser Asn Trp Ile Ile Thr Arg Leu Leu Arg Ile Ala Ala
 100 105 110
 Thr Pro Ser Cys His Leu Leu His Lys Lys Ile Cys Glu Val Ile Cys
 115 120 125
 Ser Leu Leu Phe Leu Phe Lys Ser Lys Ser Pro Ala Ile Phe Gly Val
 130 135 140

 Leu Thr Lys Glu Leu Leu Gln Leu Phe Glu Asp Leu Val Tyr Leu His
 145 150 155 160
 Arg Arg Asn Val Met Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser
 165 170 175
 Arg Phe Leu Ser Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala
 180 185 190
 Pro Leu Gln Leu Met Ser Met Gln Asn Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr
 195 200 205

 Leu Leu Met Val Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile Val Phe Phe Arg Arg
 210 215 220
 Gln Glu Leu Leu Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly
 225 230 235 240
 Ser Pro Lys Ile Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe
 245 250 255

Gln Leu Gly Gly Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser
 260 265 270

Phe Leu Glu Leu Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr Asp Gln Leu
 275 280 285

Lys Leu Tyr Glu Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro
 290 295 300

Phe Glu Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met
 305 310 315 320

Leu Leu Glu Lys Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg
 325 330 335

Leu Lys Ser Asp Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr
 340 345 350

Phe Leu Lys Phe Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg
 355 360 365

Lys Val Tyr Val Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly
 370 375 380

Ile Glu Val Asp Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Tyr Ala Ala Leu
 385 390 395 400

Lys Met Glu Ser Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln
 405 410 415

Gln Glu Asn Leu Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg
 420 425 430

Arg Leu Ser Ser Ser Leu Asn Pro Ser Lys Arg Ala Pro Lys Gln Thr
 435 440 445

Glu Glu Ile Lys His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser
 450 455 460

Ala Leu Lys Gln Lys Ala Glu Ser Leu Gln Ile Ser Leu Glu Tyr Ser
 465 470 475 480

Gly Leu Lys Asn Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val
 485 490 495

Leu Gln Leu Thr Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met

	500		505		510
Asn Cys Arg Thr Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro					
	515		520		525
Ser Val Val Ile Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu					
	530		535		540
Lys Ser Cys Arg Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu					
545		550		555	560
Ala Thr Ile Asp Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met					
		565		570	575
Gln Val Asn Ser Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly					
	580		585		590
Met Leu Ser Leu Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu					
	595		600		605
Lys Leu Thr Thr Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile					
	610		615		620
Ser Asp Ser Tyr Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu					
625		630		635	640
Thr Leu Phe Pro Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr					
		645		650	655
Asn Trp Ala Leu Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val					
	660		665		670
Ser Gly Phe Phe Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val					
	675		680		685
Pro Lys Ile Leu Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys					
	690		695		700
Lys Glu Phe Ala Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly					
705		710		715	720
Met Phe Tyr Leu Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly					
	725		730		735
His Val Asp Leu Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu					
	740		745		750

Cys Ser Ser Ser Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe
 755 760 765

Leu Leu Lys Lys Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp
 770 775 780

Asn Leu His His Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr
 785 790 795 800

Asp Val Lys Ala Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro
 805 810 815

Asp Lys Asp Val Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu
 820 825 830

Glu Ser Leu Asp Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu
 835 840 845

Arg Met Lys Glu Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu
 850 855 860

Leu Lys Asp Thr Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala
 865 870 875 880

Lys Gly Asp Leu Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu
 885 890 895

Leu Ser Lys Ser Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg
 900 905 910

Ala Leu Val Ala Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln
 915 920 925

Tyr Lys Lys Pro Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser
 930 935 940

Gln Met Thr Ala Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg
 945 950 955 960

Lys Gln Asp Val Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser
 965 970 975

Glu Ile Ala Asn Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr
 980 985 990

Arg Thr Leu Gln Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro

995	1000	1005
Ala Ala Ser Ala Leu Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val		
1010	1015	1020
Asn Arg Arg Glu Ile Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser		
1025	1030	1035
His Leu Val Cys Ser Cys Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu		
1040	1045	1050
His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu		
1055	1060	1065
Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile		
1070	1075	1080
Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn Gly Leu Ser Ile Leu Ala		
1085	1090	1095
Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln Gly Pro Arg Asp Ile		
1100	1105	1110
Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln Pro Lys Leu Leu		
1115	1120	1125
Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser Ser Ser Val		
1130	1135	1140
Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met Ser Leu		
1145	1150	1155
Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val Lys		
1160	1165	1170
Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe		
1175	1180	1185
Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu		
1190	1195	1200
Asp His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala		
1205	1210	1215
Leu Leu Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile		
1220	1225	1230

Phe His Tyr Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe
 1235 1240 1245
 Leu His Glu Ile Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys
 1250 1255 1260
 Ile Lys Ala Val Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser
 1265 1270 1275

 Thr Asp Leu Gln Thr Thr Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln
 1280 1285 1290
 His Glu Asn Val Asp Val Arg Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys
 1295 1300 1305
 Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr
 1310 1315 1320
 Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile Ser Gln Leu Val Thr Val
 1325 1330 1335

 Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln Ala Arg Leu Leu
 1340 1345 1350
 Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp Pro Gly Arg
 1355 1360 1365
 Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp Phe Thr Phe
 1370 1375 1380
 Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu Leu Met
 1385 1390 1395

 Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg Ala
 1400 1405 1410
 Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr
 1415 1420 1425
 Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp
 1430 1435 1440
 Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu
 1445 1450 1455

 Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly

1460	1465	1470
Val Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala		
1475	1480	1485
Glu Trp Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg		
1490	1495	1500
His Asp Leu Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met		
1505	1510	1515
Lys His Asp Phe Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu		
1520	1525	1530
Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val		
1535	1540	1545
Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr		
1550	1555	1560
Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr		
1565	1570	1575
Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr Gln Trp Ala Arg		
1580	1585	1590
His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro His Ser Lys		
1595	1600	1605
Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr Val Asp Tyr		
1610	1615	1620
Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile Pro Gln		
1625	1630	1635
Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr Arg		
1640	1645	1650
Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn		
1655	1660	1665
Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met		
1670	1675	1680
His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala		
1685	1690	1695

Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly
 1700 1705 1710
 Leu Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu
 1715 1720 1725
 Glu Pro Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met
 1730 1735 1740
 Leu Gly Leu Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly
 1745 1750 1755

 Val His Ala Asn Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr
 1760 1765 1770
 Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu
 1775 1780 1785
 Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg
 1790 1795 1800
 Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala
 1805 1810 1815

 Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro
 1820 1825 1830
 Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr
 1835 1840 1845
 Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu Glu His Ser
 1850 1855 1860
 Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser Gln Glu
 1865 1870 1875

 Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn Ser
 1880 1885 1890
 Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu
 1895 1900 1905
 Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys
 1910 1915 1920
 Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln

1925	1930	1935
Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala		
1940	1945	1950
Glu Leu Tyr Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp		
1955	1960	1965
Val His Gln Ala Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys		
1970	1975	1980
Phe Pro Glu Asn Glu Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile		
1985	1990	1995
His Gly Arg Ala Met Leu Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr		
2000	2005	2010
Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val		
2015	2020	2025
Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala		
2030	2035	2040
Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met Val Thr Asp Asn Lys Met		
2045	2050	2055
Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile Val Leu His Phe Gly		
2060	2065	2070
Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr Gln Ser Met Pro		
2075	2080	2085
Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys Ala Tyr Glu		
2090	2095	2100
Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg Asn Asp		
2105	2110	2115
Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu		
2120	2125	2130
Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg		
2135	2140	2145
Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Met Glu Ile		
2150	2155	2160

Ile Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met
 2165 2170 2175

Met Thr Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg
 2180 2185 2190

Cys Lys Glu Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu
 2195 2200 2205

Glu Lys Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu
 2210 2215 2220

Glu Leu Cys Asn Lys Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser
 2225 2230 2235

Met Ser Thr His Phe Lys Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala
 2240 2245 2250

Thr Phe Ser Glu Ile Leu Ile Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro
 2255 2260 2265

Thr Leu Pro Ser Ile Leu Gly Thr His Ala Asn His Ala Ser His
 2270 2275 2280

Glu Pro Phe Pro Gly His Trp Ala Tyr Ile Ala Gly Phe Asp Asp
 2285 2290 2295

Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser
 2300 2305 2310

Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro
 2315 2320 2325

Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu Phe Asn Ser
 2330 2335 2340

Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg Arg Arg
 2345 2350 2355

Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp Glu
 2360 2365 2370

Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro
 2375 2380 2385

Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly

2390	2395	2400
Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met	Leu Pro Lys Ser Ala	Ala Leu Ser
2405	2410	2415
Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg	Glu Phe Leu Leu Pro	Arg His Pro
2420	2425	2430
Pro Ile Phe His Glu Trp Phe	Leu Arg Thr Phe Pro	Asp Pro Thr
2435	2440	2445
Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser	Ala Tyr Cys Arg Ser	Thr Ala Val
2450	2455	2460
Met Ser Met Val Gly Tyr Ile	Leu Gly Leu Gly Asp	Arg His Gly
2465	2470	2475
Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser	Leu Thr Gly Glu Cys	Val His Val
2480	2485	2490
Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn	Lys Gly Glu Thr Phe	Glu Val Pro
2495	2500	2505
Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu	Thr His Asn Met Val	Asn Gly Met
2510	2515	2520
Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly	Leu Phe Arg Arg Ala	Cys Glu Val
2525	2530	2535
Thr Met Arg Leu Met Arg Asp	Gln Arg Glu Pro Leu	Met Ser Val
2540	2545	2550
Leu Lys Thr Phe Leu His Asp	Pro Leu Val Glu Trp	Ser Lys Pro
2555	2560	2565
Val Lys Gly His Ser Lys Ala	Pro Leu Asn Glu Thr	Gly Glu Val
2570	2575	2580
Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr	His Val Leu Asp Ile	Glu Gln Arg
2585	2590	2595
Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr	Arg Asn Arg Val Thr	Gly Leu Pro
2600	2605	2610
Leu Ser Ile Glu Gly His Val	His Tyr Leu Ile Gln	Glu Ala Thr
2615	2620	2625

Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr
 2630 2635 2640

Met

<210> 125

<211> 708

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Met Ser Thr Ala Asp Ala Leu Asp Asp Glu Asn Thr Phe Lys Ile Leu

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

65 70 75 80
 Lys Tyr Cys Met Gly Asp Arg Pro Val Gln Phe Glu Ile Leu Ser Asp
 85 90 95
 Gln Ser Val Asn Phe Gly Phe Ser Lys Phe Pro Trp Val Asn Tyr Gln
 100 105 110
 Asp Gly Asn Leu Asn Ile Ser Ile Pro Val Phe Ser Ile His Gly Asn
 115 120 125
 His Asp Asp Pro Thr Gly Ala Asp Ala Leu Cys Ala Leu Asp Ile Leu

130 135 140
 Ser Cys Ala Gly Phe Val Asn His Phe Gly Arg Ser Met Ser Val Glu
 145 150 155 160
 Lys Ile Asp Ile Ser Pro Val Leu Leu Gln Lys Gly Ser Thr Lys Ile
 165 170 175
 Ala Leu Tyr Gly Leu Gly Ser Ile Pro Asp Glu Arg Leu Tyr Arg Met

180 185 190
 Phe Val Asn Lys Lys Val Thr Met Leu Arg Pro Lys Glu Asp Glu Asn

195 200 205
 Ser Trp Phe Asn Leu Phe Val Ile His Gln Asn Arg Ser Lys His Gly

210 215 220
 Ser Thr Asn Phe Ile Pro Glu Gln Phe Leu Asp Asp Phe Ile Asp Leu

225 230 235 240
 Val Ile Trp Gly His Glu His Glu Cys Lys Ile Ala Pro Thr Lys Asn

245 250 255
 Glu Gln Gln Leu Phe Tyr Ile Ser Gln Pro Gly Ser Ser Val Val Thr

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

275 280 285
 Ile Lys Gly Arg Lys Met Asn Met His Lys Ile Pro Leu His Thr Val

290 295 300
 Arg Gln Phe Phe Met Glu Asp Ile Val Leu Ala Asn His Pro Asp Ile

305 310 315 320
 Phe Asn Pro Asp Asn Pro Lys Val Thr Gln Ala Ile Gln Ser Phe Cys

325 330 335
 Leu Glu Lys Ile Glu Glu Met Leu Glu Asn Ala Glu Arg Glu Arg Leu

340 345 350
 Gly Asn Ser His Gln Pro Glu Lys Pro Leu Val Arg Leu Arg Val Asp

355 360 365
 Tyr Ser Gly Gly Phe Glu Pro Phe Ser Val Leu Arg Phe Ser Gln Lys

370 375 380
 Phe Val Asp Arg Val Ala Asn Pro Lys Asp Ile Ile His Phe Phe Arg

385 390 395 400
 His Arg Glu Gln Lys Glu Lys Thr Gly Glu Glu Ile Asn Phe Gly Lys

405 410 415
 Leu Ile Thr Lys Pro Ser Glu Gly Thr Thr Leu Arg Val Glu Asp Leu

420 425 430

Val Lys Gln Tyr Phe Gln Thr Ala Glu Lys Asn Val Gln Leu Ser Leu
 435 440 445

Leu Thr Glu Arg Gly Met Gly Glu Ala Val Gln Glu Phe Val Asp Lys
 450 455 460

Glu Glu Lys Asp Ala Ile Glu Glu Leu Val Lys Tyr Gln Leu Glu Lys
 465 470 475 480

Thr Gln Arg Phe Leu Lys Glu Arg His Ile Asp Ala Leu Glu Asp Lys
 485 490 495

Ile Asp Glu Glu Val Arg Arg Phe Arg Glu Thr Arg Gln Lys Asn Thr
 500 505 510

Asn Glu Glu Asp Asp Glu Val Arg Glu Ala Met Thr Arg Ala Arg Ala
 515 520 525

Leu Arg Ser Gln Ser Glu Glu Ser Ala Ser Ala Phe Ser Ala Asp Asp
 530 535 540

Leu Met Ser Ile Asp Leu Ala Glu Gln Met Ala Asn Asp Ser Asp Asp
 545 550 555 560

Ser Ile Ser Ala Ala Thr Asn Lys Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg
 565 570 575

Arg Gly Gly Arg Gly Gln Asn Ser Ala Ser Arg Gly Gly Ser Gln Arg
 580 585 590

Gly Arg Ala Asp Thr Gly Leu Glu Thr Ser Thr Arg Ser Arg Asn Ser
 595 600 605

Lys Thr Ala Val Ser Ala Ser Arg Asn Met Ser Ile Ile Asp Ala Phe
 610 615 620

Lys Ser Thr Arg Gln Gln Pro Ser Arg Asn Val Thr Thr Lys Asn Tyr
 625 630 635 640

Ser Glu Val Ile Glu Val Asp Glu Ser Asp Val Glu Glu Asp Ile Phe
 645 650 655

Pro Thr Thr Ser Lys Thr Asp Gln Arg Trp Ser Ser Thr Ser Ser Ser
 660 665 670

Lys Ile Met Ser Gln Ser Gln Val Ser Lys Gly Val Asp Phe Glu Ser

675 680 685
 Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Pro Phe Met Asn Thr Ser Ser Leu Arg
 690 695 700
 Arg Asn Arg Arg
 705
 <210> 126

 <211> 1312
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 126
 Met Ser Arg Ile Glu Lys Met Ser Ile Leu Gly Val Arg Ser Phe Gly
 1 5 10 15
 Ile Glu Asp Lys Asp Lys Gln Ile Ile Thr Phe Phe Ser Pro Leu Thr
 20 25 30
 Ile Leu Val Gly Pro Asn Gly Ala Gly Lys Thr Thr Ile Ile Glu Cys
 35 40 45
 Leu Lys Tyr Ile Cys Thr Gly Asp Phe Pro Pro Gly Thr Lys Gly Asn

 50 55 60
 Thr Phe Val His Asp Pro Lys Val Ala Gln Glu Thr Asp Val Arg Ala
 65 70 75 80
 Gln Ile Arg Leu Gln Phe Arg Asp Val Asn Gly Glu Leu Ile Ala Val
 85 90 95
 Gln Arg Ser Met Val Cys Thr Gln Lys Ser Lys Lys Thr Glu Phe Lys
 100 105 110
 Thr Leu Glu Gly Val Ile Thr Arg Thr Lys His Gly Glu Lys Val Ser

 115 120 125
 Leu Ser Ser Lys Cys Ala Glu Ile Asp Arg Glu Met Ile Ser Ser Leu
 130 135 140
 Gly Val Ser Lys Ala Val Leu Asn Asn Val Ile Phe Cys His Gln Glu
 145 150 155 160
 Asp Ser Asn Trp Pro Leu Ser Glu Gly Lys Ala Leu Lys Gln Lys Phe
 165 170 175

Asp Glu Ile Phe Ser Ala Thr Arg Tyr Ile Lys Ala Leu Glu Thr Leu
 180 185 190
 Arg Gln Val Arg Gln Thr Gln Gly Gln Lys Val Lys Glu Tyr Gln Met
 195 200 205
 Glu Leu Lys Tyr Leu Lys Gln Tyr Lys Glu Lys Ala Cys Glu Ile Arg
 210 215 220
 Asp Gln Ile Thr Ser Lys Glu Ala Gln Leu Thr Ser Ser Lys Glu Ile
 225 230 235 240
 Val Lys Ser Tyr Glu Asn Glu Leu Asp Pro Leu Lys Asn Arg Leu Lys
 245 250 255
 Glu Ile Glu His Asn Leu Ser Lys Ile Met Lys Leu Asp Asn Glu Ile
 260 265 270
 Lys Ala Leu Asp Ser Arg Lys Lys Gln Met Glu Lys Asp Asn Ser Glu
 275 280 285
 Leu Glu Glu Lys Met Glu Lys Val Phe Gln Gly Thr Asp Glu Gln Leu
 290 295 300
 Asn Asp Leu Tyr His Asn His Gln Arg Thr Val Arg Glu Lys Glu Arg
 305 310 315 320
 Lys Leu Val Asp Cys His Arg Glu Leu Glu Lys Leu Asn Lys Glu Ser
 325 330 335
 Arg Leu Leu Asn Gln Glu Lys Ser Glu Leu Leu Val Glu Gln Gly Arg
 340 345 350
 Leu Gln Leu Gln Ala Asp Arg His Gln Glu His Ile Arg Ala Arg Asp
 355 360 365
 Ser Leu Ile Gln Ser Leu Ala Thr Gln Leu Glu Leu Asp Gly Phe Glu
 370 375 380
 Arg Gly Pro Phe Ser Glu Arg Gln Ile Lys Asn Phe His Lys Leu Val
 385 390 395 400
 Arg Glu Arg Gln Glu Gly Glu Ala Lys Thr Ala Asn Gln Leu Met Asn
 405 410 415
 Asp Phe Ala Glu Lys Glu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Ile Asp Glu Ile

420 425 430
 Arg Asp Lys Lys Thr Gly Leu Gly Arg Ile Ile Glu Leu Lys Ser Glu

 435 440 445
 Ile Leu Ser Lys Lys Gln Asn Glu Leu Lys Asn Val Lys Tyr Glu Leu
 450 455 460
 Gln Gln Leu Glu Gly Ser Ser Asp Arg Ile Leu Glu Leu Asp Gln Glu
 465 470 475 480
 Leu Ile Lys Ala Glu Arg Glu Leu Ser Lys Ala Glu Lys Asn Ser Asn
 485 490 495
 Val Glu Thr Leu Lys Met Glu Val Ile Ser Leu Gln Asn Glu Lys Ala

 500 505 510
 Asp Leu Asp Arg Thr Leu Arg Lys Leu Asp Gln Glu Met Glu Gln Leu
 515 520 525
 Asn His His Thr Thr Thr Arg Thr Gln Met Glu Met Leu Thr Lys Asp
 530 535 540
 Lys Ala Asp Lys Asp Glu Gln Ile Arg Lys Ile Lys Ser Arg His Ser
 545 550 555 560
 Asp Glu Leu Thr Ser Leu Leu Gly Tyr Phe Pro Asn Lys Lys Gln Leu

 565 570 575
 Glu Asp Trp Leu His Ser Lys Ser Lys Glu Ile Asn Gln Thr Arg Asp
 580 585 590
 Arg Leu Ala Lys Leu Asn Lys Glu Leu Ala Ser Ser Glu Gln Asn Lys
 595 600 605
 Asn His Ile Asn Asn Glu Leu Lys Arg Lys Glu Glu Gln Leu Ser Ser
 610 615 620
 Tyr Glu Asp Lys Leu Phe Asp Val Cys Gly Ser Gln Asp Phe Glu Ser

 625 630 635 640
 Asp Leu Asp Arg Leu Lys Glu Glu Ile Glu Lys Ser Ser Lys Gln Arg
 645 650 655
 Ala Met Leu Ala Gly Ala Thr Ala Val Tyr Ser Gln Phe Ile Thr Gln
 660 665 670

Leu Thr Asp Glu Asn Gln Ser Cys Cys Pro Val Cys Gln Arg Val Phe
 675 680 685
 Gln Thr Glu Ala Glu Leu Gln Glu Val Ile Ser Asp Leu Gln Ser Lys
 690 695 700
 Leu Arg Leu Ala Pro Asp Lys Leu Lys Ser Thr Glu Ser Glu Leu Lys
 705 710 715 720
 Lys Lys Glu Lys Arg Arg Asp Glu Met Leu Gly Leu Val Pro Met Arg
 725 730 735
 Gln Ser Ile Ile Asp Leu Lys Glu Lys Glu Ile Pro Glu Leu Arg Asn
 740 745 750
 Lys Leu Gln Asn Val Asn Arg Asp Ile Gln Arg Leu Lys Asn Asp Ile
 755 760 765
 Glu Glu Gln Glu Thr Leu Leu Gly Thr Ile Met Pro Glu Glu Glu Ser
 770 775 780
 Ala Lys Val Cys Leu Thr Asp Val Thr Ile Met Glu Arg Phe Gln Met
 785 790 795 800
 Glu Leu Lys Asp Val Glu Arg Lys Ile Ala Gln Gln Ala Ala Lys Leu
 805 810 815
 Gln Gly Ile Asp Leu Asp Arg Thr Val Gln Gln Val Asn Gln Glu Lys
 820 825 830
 Gln Glu Lys Gln His Lys Leu Asp Thr Val Ser Ser Lys Ile Glu Leu
 835 840 845
 Asn Arg Lys Leu Ile Gln Asp Gln Gln Glu Gln Ile Gln His Leu Lys
 850 855 860
 Ser Thr Thr Asn Glu Leu Lys Ser Glu Lys Leu Gln Ile Ser Thr Asn
 865 870 875 880
 Leu Gln Arg Arg Gln Gln Leu Glu Glu Gln Thr Val Glu Leu Ser Thr
 885 890 895
 Glu Val Gln Ser Leu Tyr Arg Glu Ile Lys Asp Ala Lys Glu Gln Val
 900 905 910
 Ser Pro Leu Glu Thr Thr Leu Glu Lys Phe Gln Gln Glu Lys Glu Glu

915 920 925
 Leu Ile Asn Lys Lys Asn Thr Ser Asn Lys Ile Ala Gln Asp Lys Leu
 930 935 940
 Asn Asp Ile Lys Glu Lys Val Lys Asn Ile His Gly Tyr Met Lys Asp

 945 950 955 960
 Ile Glu Asn Tyr Ile Gln Asp Gly Lys Asp Asp Tyr Lys Lys Gln Lys
 965 970 975
 Glu Thr Glu Leu Asn Lys Val Ile Ala Gln Leu Ser Glu Cys Glu Lys
 980 985 990
 His Lys Glu Lys Ile Asn Glu Asp Met Arg Leu Met Arg Gln Asp Ile
 995 1000 1005
 Asp Thr Gln Lys Ile Gln Glu Arg Trp Leu Gln Asp Asn Leu Thr

 1010 1015 1020
 Leu Arg Lys Arg Asn Glu Glu Leu Lys Glu Val Glu Glu Glu Arg
 1025 1030 1035
 Lys Gln His Leu Lys Glu Met Gly Gln Met Gln Val Leu Gln Met
 1040 1045 1050
 Lys Ser Glu His Gln Lys Leu Glu Glu Asn Ile Asp Asn Ile Lys
 1055 1060 1065
 Arg Asn His Asn Leu Ala Leu Gly Arg Gln Lys Gly Tyr Glu Glu

 1070 1075 1080
 Glu Ile Ile His Phe Lys Lys Glu Leu Arg Glu Pro Gln Phe Arg
 1085 1090 1095
 Asp Ala Glu Glu Lys Tyr Arg Glu Met Met Ile Val Met Arg Thr
 1100 1105 1110
 Thr Glu Leu Val Asn Lys Asp Leu Asp Ile Tyr Tyr Lys Thr Leu
 1115 1120 1125
 Asp Gln Ala Ile Met Lys Phe His Ser Met Lys Met Glu Glu Ile

 1130 1135 1140
 Asn Lys Ile Ile Arg Asp Leu Trp Arg Ser Thr Tyr Arg Gly Gln
 1145 1150 1155

Asp Ile Glu Tyr Ile Glu Ile Arg Ser Asp Ala Asp Glu Asn Val
 1160 1165 1170
 Ser Ala Ser Asp Lys Arg Arg Asn Tyr Asn Tyr Arg Val Val Met
 1175 1180 1185
 Leu Lys Gly Asp Thr Ala Leu Asp Met Arg Gly Arg Cys Ser Ala
 1190 1195 1200
 Gly Gln Lys Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Arg Leu Ala Leu Ala
 1205 1210 1215
 Glu Thr Phe Cys Leu Asn Cys Gly Ile Ile Ala Leu Asp Glu Pro
 1220 1225 1230
 Thr Thr Asn Leu Asp Arg Glu Asn Ile Glu Ser Leu Ala His Ala
 1235 1240 1245
 Leu Val Glu Ile Ile Lys Ser Arg Ser Gln Gln Arg Asn Phe Gln
 1250 1255 1260
 Leu Leu Val Ile Thr His Asp Glu Asp Phe Val Glu Leu Leu Gly
 1265 1270 1275
 Arg Ser Glu Tyr Val Glu Lys Phe Tyr Arg Ile Lys Lys Asn Ile
 1280 1285 1290
 Asp Gln Cys Ser Glu Ile Val Lys Cys Ser Val Ser Ser Leu Gly
 1295 1300 1305
 Phe Asn Val His
 1310
 <210> 127
 <211
 > 754
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 Met Trp Lys Leu Leu Pro Ala Ala Gly Pro Ala Gly Gly Glu Pro Tyr
 1 5 10 15
 Arg Leu Leu Thr Gly Val Glu Tyr Val Val Gly Arg Lys Asn Cys Ala
 20 25 30
 Ile Leu Ile Glu Asn Asp Gln Ser Ile Ser Arg Asn His Ala Val Leu

35 40 45
 Thr Ala Asn Phe Ser Val Thr Asn Leu Ser Gln Thr Asp Glu Ile Pro

50 55 60
 Val Leu Thr Leu Lys Asp Asn Ser Lys Tyr Gly Thr Phe Val Asn Glu
 65 70 75 80
 Glu Lys Met Gln Asn Gly Phe Ser Arg Thr Leu Lys Ser Gly Asp Gly
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Val Phe Gly Ser Lys Phe Arg Ile Glu Tyr Glu Pro
 100 105 110
 Leu Val Ala Cys Ser Ser Cys Leu Asp Val Ser Gly Lys Thr Ala Leu

115 120 125
 Asn Gln Ala Ile Leu Gln Leu Gly Gly Phe Thr Val Asn Asn Trp Thr
 130 135 140
 Glu Glu Cys Thr His Leu Val Met Val Ser Val Lys Val Thr Ile Lys
 145 150 155 160
 Thr Ile Cys Ala Leu Ile Cys Gly Arg Pro Ile Val Lys Pro Glu Tyr
 165 170 175
 Phe Thr Glu Phe Leu Lys Ala Val Glu Ser Lys Lys Gln Pro Pro Gln

180 185 190
 Ile Glu Ser Phe Tyr Pro Pro Leu Asp Glu Pro Ser Ile Gly Ser Lys
 195 200 205
 Asn Val Asp Leu Ser Gly Arg Gln Glu Arg Lys Gln Ile Phe Lys Gly
 210 215 220
 Lys Thr Phe Ile Phe Leu Asn Ala Lys Gln His Lys Lys Leu Ser Ser
 225 230 235 240
 Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Glu Ala Arg Leu Ile Thr Glu Glu Asn

245 250 255
 Glu Glu Glu His Asn Phe Phe Leu Ala Pro Gly Thr Cys Val Val Asp
 260 265 270
 Thr Gly Ile Thr Asn Ser Gln Thr Leu Ile Pro Asp Cys Gln Lys Lys
 275 280 285

Trp Ile Gln Ser Ile Met Asp Met Leu Gln Arg Gln Gly Leu Arg Pro
 290 295 300
 Ile Pro Glu Ala Glu Ile Gly Leu Ala Val Ile Phe Met Thr Thr Lys
 305 310 315 320
 Asn Tyr Cys Asp Pro Gln Gly His Pro Ser Thr Gly Leu Lys Thr Thr
 325 330 335
 Thr Pro Gly Pro Ser Leu Ser Gln Gly Val Ser Val Asp Glu Lys Leu
 340 345 350
 Met Pro Ser Ala Pro Val Asn Thr Thr Thr Tyr Val Ala Asp Thr Glu
 355 360 365
 Ser Glu Gln Ala Asp Thr Trp Asp Leu Ser Glu Arg Pro Lys Glu Ile
 370 375 380
 Lys Val Ser Lys Met Glu Gln Lys Phe Arg Met Leu Ser Gln Asp Ala
 385 390 395 400
 Pro Thr Val Lys Glu Ser Cys Lys Thr Ser Ser Asn Asn Asn Ser Met
 405 410 415
 Val Ser Asn Thr Leu Ala Lys Met Arg Ile Pro Asn Tyr Gln Leu Ser
 420 425 430
 Pro Thr Lys Leu Pro Ser Ile Asn Lys Ser Lys Asp Arg Ala Ser Gln
 435 440 445
 Gln Gln Gln Thr Asn Ser Ile Arg Asn Tyr Phe Gln Pro Ser Thr Lys
 450 455 460
 Lys Arg Glu Arg Asp Glu Glu Asn Gln Glu Met Ser Ser Cys Lys Ser
 465 470 475 480
 Ala Arg Ile Glu Thr Ser Cys Ser Leu Leu Glu Gln Thr Gln Pro Ala
 485 490 495
 Thr Pro Ser Leu Trp Lys Asn Lys Glu Gln His Leu Ser Glu Asn Glu
 500 505 510
 Pro Val Asp Thr Asn Ser Asp Asn Asn Leu Phe Thr Asp Thr Asp Leu
 515 520 525
 Lys Ser Ile Val Lys Asn Ser Ala Ser Lys Ser His Ala Ala Glu Lys

530 535 540
 Leu Arg Ser Asn Lys Lys Arg Glu Met Asp Asp Val Ala Ile Glu Asp
 545 550 555 560
 Glu Val Leu Glu Gln Leu Phe Lys Asp Thr Lys Pro Glu Leu Glu Ile

 565 570 575
 Asp Val Lys Val Gln Lys Gln Glu Glu Asp Val Asn Val Arg Lys Arg
 580 585 590
 Pro Arg Met Asp Ile Glu Thr Asn Asp Thr Phe Ser Asp Glu Ala Val
 595 600 605
 Pro Glu Ser Ser Lys Ile Ser Gln Glu Asn Glu Ile Gly Lys Lys Arg
 610 615 620
 Glu Leu Lys Glu Asp Ser Leu Trp Ser Ala Lys Glu Ile Ser Asn Asn

 625 630 635 640
 Asp Lys Leu Gln Asp Asp Ser Glu Met Leu Pro Lys Lys Leu Leu Leu
 645 650 655
 Thr Glu Phe Arg Ser Leu Val Ile Lys Asn Ser Thr Ser Arg Asn Pro
 660 665 670
 Ser Gly Ile Asn Asp Asp Tyr Gly Gln Leu Lys Asn Phe Lys Lys Phe
 675 680 685
 Lys Lys Val Thr Tyr Pro Gly Ala Gly Lys Leu Pro His Ile Ile Gly

 690 695 700
 Gly Ser Asp Leu Ile Ala His His Ala Arg Lys Asn Thr Glu Leu Glu
 705 710 715 720
 Glu Trp Leu Arg Gln Glu Met Glu Val Gln Asn Gln His Ala Lys Glu
 725 730 735
 Glu Ser Leu Ala Asp Asp Leu Phe Arg Tyr Asn Pro Tyr Leu Lys Arg
 740 745 750
 Arg Arg

<210> 128

<211> 1432

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Met Ser Glu Lys Lys Leu Glu Thr Thr Ala Gln Gln Arg Lys Cys Pro

1 5 10 15

Glu Trp Met Asn Val Gln Asn Lys Arg Cys Ala Val Glu Glu Arg Lys

 20 25 30

Ala Cys Val Arg Lys Ser Val Phe Glu Asp Asp Leu Pro Phe Leu Glu

 35 40 45

Phe Thr Gly Ser Ile Val Tyr Ser Tyr Asp Ala Ser Asp Cys Ser Phe

 50 55 60

Leu Ser Glu Asp Ile Ser Met Ser Leu Ser Asp Gly Asp Val Val Gly

65 70 75 80

Phe Asp Met Glu Trp Pro Pro Leu Tyr Asn Arg Gly Lys Leu Gly Lys

 85 90 95

Val Ala Leu Ile Gln Leu Cys Val Ser Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Phe

 100 105 110

His Val Ser Ser Met Ser Val Phe Pro Gln Gly Leu Lys Met Leu Leu

 115 120 125

Glu Asn Lys Ala Val Lys Lys Ala Gly Val Gly Ile Glu Gly Asp Gln

 130 135 140

Trp Lys Leu Leu Arg Asp Phe Asp Ile Lys Leu Lys Asn Phe Val Glu

145 150 155 160

Leu Thr Asp Val Ala Asn Lys Lys Leu Lys Cys Thr Glu Thr Trp Ser

 165 170 175

Leu Asn Ser Leu Val Lys His Leu Leu Gly Lys Gln Leu Leu Lys Asp

 180 185 190

Lys Ser Ile Arg Cys Ser Asn Trp Ser Lys Phe Pro Leu Thr Glu Asp

 195 200 205

Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Thr Asp Ala Tyr Ala Gly Phe Ile Ile Tyr

 210 215 220

Arg Asn Leu Glu Ile Leu Asp Asp Thr Val Gln Arg Phe Ala Ile Asn

225 230 235 240
 Lys Glu Glu Glu Ile Leu Leu Ser Asp Met Asn Lys Gln Leu Thr Ser
 245 250 255

 Ile Ser Glu Glu Val Met Asp Leu Ala Lys His Leu Pro His Ala Phe
 260 265 270
 Ser Lys Leu Glu Asn Pro Arg Arg Val Ser Ile Leu Leu Lys Asp Ile
 275 280 285
 Ser Glu Asn Leu Tyr Ser Leu Arg Arg Met Ile Ile Gly Ser Thr Asn
 290 295 300
 Ile Glu Thr Glu Leu Arg Pro Ser Asn Asn Leu Asn Leu Leu Ser Phe
 305 310 315 320

 Glu Asp Ser Thr Thr Gly Gly Val Gln Gln Lys Gln Ile Arg Glu His
 325 330 335
 Glu Val Leu Ile His Val Glu Asp Glu Thr Trp Asp Pro Thr Leu Asp
 340 345 350
 His Leu Ala Lys His Asp Gly Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Val Glu
 355 360 365
 Arg Lys Glu Asp Gly Phe Glu Asp Gly Val Glu Asp Asn Lys Leu Lys
 370 375 380

 Glu Asn Met Glu Arg Ala Cys Leu Met Ser Leu Asp Ile Thr Glu His
 385 390 395 400
 Glu Leu Gln Ile Leu Glu Gln Gln Ser Gln Glu Glu Tyr Leu Ser Asp
 405 410 415
 Ile Ala Tyr Lys Ser Thr Glu His Leu Ser Pro Asn Asp Asn Glu Asn
 420 425 430
 Asp Thr Ser Tyr Val Ile Glu Ser Asp Glu Asp Leu Glu Met Glu Met
 435 440 445

 Leu Lys His Leu Ser Pro Asn Asp Asn Glu Asn Asp Thr Ser Tyr Val
 450 455 460
 Ile Glu Ser Asp Glu Asp Leu Glu Met Glu Met Leu Lys Ser Leu Glu
 465 470 475 480

Asn Leu Asn Ser Gly Thr Val Glu Pro Thr His Ser Lys Cys Leu Lys
 485 490 495

Met Glu Arg Asn Leu Gly Leu Pro Thr Lys Glu Glu Glu Glu Asp Asp
 500 505 510

Glu Asn Glu Ala Asn Glu Gly Glu Glu Asp Asp Asp Lys Asp Phe Leu
 515 520 525

Trp Pro Ala Pro Asn Glu Glu Gln Val Thr Cys Leu Lys Met Tyr Phe
 530 535 540

Gly His Ser Ser Phe Lys Pro Val Gln Trp Lys Val Ile His Ser Val
 545 550 555 560

Leu Glu Glu Arg Arg Asp Asn Val Ala Val Met Ala Thr Gly Tyr Gly
 565 570 575

Lys Ser Leu Cys Phe Gln Tyr Pro Pro Val Tyr Val Gly Lys Ile Gly
 580 585 590

Leu Val Ile Ser Pro Leu Ile Ser Leu Met Glu Asp Gln Val Leu Gln
 595 600 605

Leu Lys Met Ser Asn Ile Pro Ala Cys Phe Leu Gly Ser Ala Gln Ser
 610 615 620

Glu Asn Val Leu Thr Asp Ile Lys Leu Gly Lys Tyr Arg Ile Val Tyr
 625 630 635 640

Val Thr Pro Glu Tyr Cys Ser Gly Asn Met Gly Leu Leu Gln Gln Leu
 645 650 655

Glu Ala Asp Ile Gly Ile Thr Leu Ile Ala Val Asp Glu Ala His Cys
 660 665 670

Ile Ser Glu Trp Gly His Asp Phe Arg Asp Ser Phe Arg Lys Leu Gly
 675 680 685

Ser Leu Lys Thr Ala Leu Pro Met Val Pro Ile Val Ala Leu Thr Ala
 690 695 700

Thr Ala Ser Ser Ser Ile Arg Glu Asp Ile Val Arg Cys Leu Asn Leu
 705 710 715 720

Arg Asn Pro Gln Ile Thr Cys Thr Gly Phe Asp Arg Pro Asn Leu Tyr

	725		730		735										
Leu	Glu	Val	Arg	Arg	Lys	Thr	Gly	Asn	Ile	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Pro
	740		745		750										
Phe	Leu	Val	Lys	Thr	Ser	Ser	His	Trp	Glu	Phe	Glu	Gly	Pro	Thr	Ile
	755		760		765										
Ile	Tyr	Cys	Pro	Ser	Arg	Lys	Met	Thr	Gln	Gln	Val	Thr	Gly	Glu	Leu
	770		775		780										
Arg	Lys	Leu	Asn	Leu	Ser	Cys	Gly	Thr	Tyr	His	Ala	Gly	Met	Ser	Phe
785			790		795										800
Ser	Thr	Arg	Lys	Asp	Ile	His	His	Arg	Phe	Val	Arg	Asp	Glu	Ile	Gln
	805		810		815										
Cys	Val	Ile	Ala	Thr	Ile	Ala	Phe	Gly	Met	Gly	Ile	Asn	Lys	Ala	Asp
	820		825		830										
Ile	Arg	Gln	Val	Ile	His	Tyr	Gly	Ala	Pro	Lys	Asp	Met	Glu	Ser	Tyr
	835		840		845										
Tyr	Gln	Glu	Ile	Gly	Arg	Ala	Gly	Arg	Asp	Gly	Leu	Gln	Ser	Ser	Cys
	850		855		860										
His	Val	Leu	Trp	Ala	Pro	Ala	Asp	Ile	Asn	Leu	Asn	Arg	His	Leu	Leu
865			870		875										880
Thr	Glu	Ile	Arg	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg	Leu	Tyr	Lys	Leu	Lys	Met	Met
	885		890		895										
Ala	Lys	Met	Glu	Lys	Tyr	Leu	His	Ser	Ser	Arg	Cys	Arg	Arg	Gln	Ile
	900		905		910										
Ile	Leu	Ser	His	Phe	Glu	Asp	Lys	Gln	Val	Gln	Lys	Ala	Ser	Leu	Gly
	915		920		925										
Ile	Met	Gly	Thr	Glu	Lys	Cys	Cys	Asp	Asn	Cys	Arg	Ser	Arg	Leu	Asp
	930		935		940										
His	Cys	Tyr	Ser	Met	Asp	Asp	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Trp	Asp	Phe	Gly
945			950		955										960
Pro	Gln	Ala	Phe	Lys	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Asp	Ile	Leu	Gly	Glu	Lys
	965		970		975										

Phe Gly Ile Gly Leu Pro Ile Leu Phe Leu Arg Gly Ser Asn Ser Gln
 980 985 990
 Arg Leu Ala Asp Gln Tyr Arg Arg His Ser Leu Phe Gly Thr Gly Lys
 995 1000 1005
 Asp Gln Thr Glu Ser Trp Trp Lys Ala Phe Ser Arg Gln Leu Ile
 1010 1015 1020

 Thr Glu Gly Phe Leu Val Glu Val Ser Arg Tyr Asn Lys Phe Met
 1025 1030 1035
 Lys Ile Cys Ala Leu Thr Lys Lys Gly Arg Asn Trp Leu His Lys
 1040 1045 1050
 Ala Asn Thr Glu Ser Gln Ser Leu Ile Leu Gln Ala Asn Glu Glu
 1055 1060 1065
 Leu Cys Pro Lys Lys Leu Leu Leu Pro Ser Ser Lys Thr Val Ser
 1070 1075 1080

 Ser Gly Thr Lys Glu His Cys Tyr Asn Gln Val Pro Val Glu Leu
 1085 1090 1095
 Ser Thr Glu Lys Lys Ser Asn Leu Glu Lys Leu Tyr Ser Tyr Lys
 1100 1105 1110
 Pro Cys Asp Lys Ile Ser Ser Gly Ser Asn Ile Ser Lys Lys Ser
 1115 1120 1125
 Ile Met Val Gln Ser Pro Glu Lys Ala Tyr Ser Ser Ser Gln Pro
 1130 1135 1140

 Val Ile Ser Ala Gln Glu Gln Glu Thr Gln Ile Val Leu Tyr Gly
 1145 1150 1155
 Lys Leu Val Glu Ala Arg Gln Lys His Ala Asn Lys Met Asp Val
 1160 1165 1170
 Pro Pro Ala Ile Leu Ala Thr Asn Lys Ile Leu Val Asp Met Ala
 1175 1180 1185
 Lys Met Arg Pro Thr Thr Val Glu Asn Val Lys Arg Ile Asp Gly
 1190 1195 1200

 Val Ser Glu Gly Lys Ala Ala Met Leu Ala Pro Leu Leu Glu Val

1205	1210	1215
Ile Lys His Phe Cys Gln Thr	Asn Ser Val Gln Thr	Asp Leu Phe
1220	1225	1230
Ser Ser Thr Lys Pro Gln Glu	Glu Gln Lys Thr Ser	Leu Val Ala
1235	1240	1245
Lys Asn Lys Ile Cys Thr Leu	Ser Gln Ser Met Ala	Ile Thr Tyr
1250	1255	1260
Ser Leu Phe Gln Glu Lys Lys	Met Pro Leu Lys Ser	Ile Ala Glu
1265	1270	1275
Ser Arg Ile Leu Pro Leu Met	Thr Ile Gly Met His	Leu Ser Gln
1280	1285	1290
Ala Val Lys Ala Gly Cys Pro	Leu Asp Leu Glu Arg	Ala Gly Leu
1295	1300	1305
Thr Pro Glu Val Gln Lys Ile	Ile Ala Asp Val Ile	Arg Asn Pro
1310	1315	1320
Pro Val Asn Ser Asp Met Ser	Lys Ile Ser Leu Ile	Arg Met Leu
1325	1330	1335
Val Pro Glu Asn Ile Asp Thr	Tyr Leu Ile His Met	Ala Ile Glu
1340	1345	1350
Ile Leu Lys His Gly Pro Asp	Ser Gly Leu Gln Pro	Ser Cys Asp
1355	1360	1365
Val Asn Lys Arg Arg Cys Phe	Pro Gly Ser Glu Glu	Ile Cys Ser
1370	1375	1380
Ser Ser Lys Arg Ser Lys Glu	Glu Val Gly Ile Asn	Thr Glu Thr
1385	1390	1395
Ser Ser Ala Glu Arg Lys Arg	Arg Leu Pro Val Trp	Phe Ala Lys
1400	1405	1410
Gly Ser Asp Thr Ser Lys Lys	Leu Met Asp Lys Thr	Lys Arg Gly
1415	1420	1425
Gly Leu Phe Ser		
1430		
<210>	129	

<211> 1417

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Met Ala Ala Val Pro Gln Asn Asn Leu Gln Glu Gln Leu Glu Arg His

1 5 10 15
Ser Ala Arg Thr Leu Asn Asn Lys Leu Ser Leu Ser Lys Pro Lys Phe

 20 25 30
Ser Gly Phe Thr Phe Lys Lys Lys Thr Ser Ser Asp Asn Asn Val Ser

 35 40 45
Val Thr Asn Val Ser Val Ala Lys Thr Pro Val Leu Arg Asn Lys Asp

50 55 60
Val Asn Val Thr Glu Asp Phe Ser Phe Ser Glu Pro Leu Pro Asn Thr

65 70 75 80
Thr Asn Gln Gln Arg Val Lys Asp Phe Phe Lys Asn Ala Pro Ala Gly

 85 90 95
Gln Glu Thr Gln Arg Gly Gly Ser Lys Ser Leu Leu Pro Asp Phe Leu

 100 105 110
Gln Thr Pro Lys Glu Val Val Cys Thr Thr Gln Asn Thr Pro Thr Val

 115 120 125
Lys Lys Ser Arg Asp Thr Ala Leu Lys Lys Leu Glu Phe Ser Ser Ser

 130 135 140
Pro Asp Ser Leu Ser Thr Ile Asn Asp Trp Asp Asp Met Asp Asp Phe

145 150 155 160
Asp Thr Ser Glu Thr Ser Lys Ser Phe Val Thr Pro Pro Gln Ser His

 165 170 175
Phe Val Arg Val Ser Thr Ala Gln Lys Ser Lys Lys Gly Lys Arg Asn

 180 185 190
Phe Phe Lys Ala Gln Leu Tyr Thr Thr Asn Thr Val Lys Thr Asp Leu

 195 200 205
Pro Pro Pro Ser Ser Glu Ser Glu Gln Ile Asp Leu Thr Glu Glu Gln

210 215 220
 Lys Asp Asp Ser Glu Trp Leu Ser Ser Asp Val Ile Cys Ile Asp Asp
 225 230 235 240
 Gly Pro Ile Ala Glu Val His Ile Asn Glu Asp Ala Gln Glu Ser Asp
 245 250 255
 Ser Leu Lys Thr His Leu Glu Asp Glu Arg Asp Asn Ser Glu Lys Lys

 260 265 270
 Lys Asn Leu Glu Glu Ala Glu Leu His Ser Thr Glu Lys Val Pro Cys
 275 280 285
 Ile Glu Phe Asp Asp Asp Tyr Asp Thr Asp Phe Val Pro Pro Ser
 290 295 300
 Pro Glu Glu Ile Ile Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Lys Cys Leu Ser
 305 310 315 320
 Thr Leu Lys Asp Leu Asp Thr Ser Asp Arg Lys Glu Asp Val Leu Ser

 325 330 335
 Thr Ser Lys Asp Leu Leu Ser Lys Pro Glu Lys Met Ser Met Gln Glu
 340 345 350
 Leu Asn Pro Glu Thr Ser Thr Asp Cys Asp Ala Arg Gln Ile Ser Leu
 355 360 365
 Gln Gln Gln Leu Ile His Val Met Glu His Ile Cys Lys Leu Ile Asp
 370 375 380
 Thr Ile Pro Asp Asp Lys Leu Lys Leu Leu Asp Cys Gly Asn Glu Leu

 385 390 395 400
 Leu Gln Gln Arg Asn Ile Arg Arg Lys Leu Leu Thr Glu Val Asp Phe
 405 410 415
 Asn Lys Ser Asp Ala Ser Leu Leu Gly Ser Leu Trp Arg Tyr Arg Pro
 420 425 430
 Asp Ser Leu Asp Gly Pro Met Glu Gly Asp Ser Cys Pro Thr Gly Asn
 435 440 445
 Ser Met Lys Glu Leu Asn Phe Ser His Leu Pro Ser Asn Ser Val Ser

 450 455 460

Pro Gly Asp Cys Leu Leu Thr Thr Thr Leu Gly Lys Thr Gly Phe Ser
 465 470 475 480

Ala Thr Arg Lys Asn Leu Phe Glu Arg Pro Leu Phe Asn Thr His Leu
 485 490 495

Gln Lys Ser Phe Val Ser Ser Asn Trp Ala Glu Thr Pro Arg Leu Gly
 500 505 510

Lys Lys Asn Glu Ser Ser Tyr Phe Pro Gly Asn Val Leu Thr Ser Thr
 515 520 525

Ala Val Lys Asp Gln Asn Lys His Thr Ala Ser Ile Asn Asp Leu Glu
 530 535 540

Arg Glu Thr Gln Pro Ser Tyr Asp Ile Asp Asn Phe Asp Ile Asp Asp
 545 550 555 560

Phe Asp Asp Asp Asp Asp Trp Glu Asp Ile Met His Asn Leu Ala Ala
 565 570 575

Ser Lys Ser Ser Thr Ala Ala Tyr Gln Pro Ile Lys Glu Gly Arg Pro
 580 585 590

Ile Lys Ser Val Ser Glu Arg Leu Ser Ser Ala Lys Thr Asp Cys Leu
 595 600 605

Pro Val Ser Ser Thr Ala Gln Asn Ile Asn Phe Ser Glu Ser Ile Gln
 610 615 620

Asn Tyr Thr Asp Lys Ser Ala Gln Asn Leu Ala Ser Arg Asn Leu Lys
 625 630 635 640

His Glu Arg Phe Gln Ser Leu Ser Phe Pro His Thr Lys Glu Met Met
 645 650 655

Lys Ile Phe His Lys Lys Phe Gly Leu His Asn Phe Arg Thr Asn Gln
 660 665 670

Leu Glu Ala Ile Asn Ala Ala Leu Leu Gly Glu Asp Cys Phe Ile Leu
 675 680 685

Met Pro Thr Gly Gly Gly Lys Ser Leu Cys Tyr Gln Leu Pro Ala Cys
 690 695 700

Val Ser Pro Gly Val Thr Val Val Ile Ser Pro Leu Arg Ser Leu Ile

705 710 715 720
 Val Asp Gln Val Gln Lys Leu Thr Ser Leu Asp Ile Pro Ala Thr Tyr
 725 730 735
 Leu Thr Gly Asp Lys Thr Asp Ser Glu Ala Thr Asn Ile Tyr Leu Gln
 740 745 750
 Leu Ser Lys Lys Asp Pro Ile Ile Lys Leu Leu Tyr Val Thr Pro Glu
 755 760 765
 Lys Ile Cys Ala Ser Asn Arg Leu Ile Ser Thr Leu Glu Asn Leu Tyr

 770 775 780
 Glu Arg Lys Leu Leu Ala Arg Phe Val Ile Asp Glu Ala His Cys Val
 785 790 795 800
 Ser Gln Trp Gly His Asp Phe Arg Gln Asp Tyr Lys Arg Met Asn Met
 805 810 815
 Leu Arg Gln Lys Phe Pro Ser Val Pro Val Met Ala Leu Thr Ala Thr
 820 825 830
 Ala Asn Pro Arg Val Gln Lys Asp Ile Leu Thr Gln Leu Lys Ile Leu

 835 840 845
 Arg Pro Gln Val Phe Ser Met Ser Phe Asn Arg His Asn Leu Lys Tyr
 850 855 860
 Tyr Val Leu Pro Lys Lys Pro Lys Lys Val Ala Phe Asp Cys Leu Glu
 865 870 875 880
 Trp Ile Arg Lys His His Pro Tyr Asp Ser Gly Ile Ile Tyr Cys Leu
 885 890 895
 Ser Arg Arg Glu Cys Asp Thr Met Ala Asp Thr Leu Gln Arg Asp Gly

 900 905 910
 Leu Ala Ala Leu Ala Tyr His Ala Gly Leu Ser Asp Ser Ala Arg Asp
 915 920 925
 Glu Val Gln Gln Lys Trp Ile Asn Gln Asp Gly Cys Gln Val Ile Cys
 930 935 940
 Ala Thr Ile Ala Phe Gly Met Gly Ile Asp Lys Pro Asp Val Arg Phe
 945 950 955 960

Val Ile His Ala Ser Leu Pro Lys Ser Val Glu Gly Tyr Tyr Gln Glu

965 970 975

Ser Gly Arg Ala Gly Arg Asp Gly Glu Ile Ser His Cys Leu Leu Phe

980 985 990

Tyr Thr Tyr His Asp Val Thr Arg Leu Lys Arg Leu Ile Met Met Glu

995 1000 1005

Lys Asp Gly Asn His His Thr Arg Glu Thr His Phe Asn Asn Leu

1010 1015 1020

Tyr Ser Met Val His Tyr Cys Glu Asn Ile Thr Glu Cys Arg Arg

1025 1030 1035

Ile Gln Leu Leu Ala Tyr Phe Gly Glu Asn Gly Phe Asn Pro Asp

1040 1045 1050

Phe Cys Lys Lys His Pro Asp Val Ser Cys Asp Asn Cys Cys Lys

1055 1060 1065

Thr Lys Asp Tyr Lys Thr Arg Asp Val Thr Asp Asp Val Lys Ser

1070 1075 1080

Ile Val Arg Phe Val Gln Glu His Ser Ser Ser Gln Gly Met Arg

1085 1090 1095

Asn Ile Lys His Val Gly Pro Ser Gly Arg Phe Thr Met Asn Met

1100 1105 1110

Leu Val Asp Ile Phe Leu Gly Ser Lys Ser Ala Lys Ile Gln Ser

1115 1120 1125

Gly Ile Phe Gly Lys Gly Ser Ala Tyr Ser Arg His Asn Ala Glu

1130 1135 1140

Arg Leu Phe Lys Lys Leu Ile Leu Asp Lys Ile Leu Asp Glu Asp

1145 1150 1155

Leu Tyr Ile Asn Ala Asn Asp Gln Ala Ile Ala Tyr Val Met Leu

1160 1165 1170

Gly Asn Lys Ala Gln Thr Val Leu Asn Gly Asn Leu Lys Val Asp

1175 1180 1185

Phe Met Glu Thr Glu Asn Ser Ser Ser Val Lys Lys Gln Lys Ala

1190 1195 1200
 Leu Val Ala Lys Val Ser Gln Arg Glu Glu Met Val Lys Lys Cys

 1205 1210 1215
 Leu Gly Glu Leu Thr Glu Val Cys Lys Ser Leu Gly Lys Val Phe
 1220 1225 1230
 Gly Val His Tyr Phe Asn Ile Phe Asn Thr Val Thr Leu Lys Lys
 1235 1240 1245
 Leu Ala Glu Ser Leu Ser Ser Asp Pro Glu Val Leu Leu Gln Ile
 1250 1255 1260
 Asp Gly Val Thr Glu Asp Lys Leu Glu Lys Tyr Gly Ala Glu Val

 1265 1270 1275
 Ile Ser Val Leu Gln Lys Tyr Ser Glu Trp Thr Ser Pro Ala Glu
 1280 1285 1290
 Asp Ser Ser Pro Gly Ile Ser Leu Ser Ser Ser Arg Gly Pro Gly
 1295 1300 1305
 Arg Ser Ala Ala Glu Glu Leu Asp Glu Glu Ile Pro Val Ser Ser
 1310 1315 1320
 His Tyr Phe Ala Ser Lys Thr Arg Asn Glu Arg Lys Arg Lys Lys

 1325 1330 1335
 Met Pro Ala Ser Gln Arg Ser Lys Arg Arg Lys Thr Ala Ser Ser
 1340 1345 1350
 Gly Ser Lys Ala Lys Gly Gly Ser Ala Thr Cys Arg Lys Ile Ser
 1355 1360 1365
 Ser Lys Thr Lys Ser Ser Ser Ile Ile Gly Ser Ser Ser Ala Ser
 1370 1375 1380
 His Thr Ser Gln Ala Thr Ser Gly Ala Asn Ser Lys Leu Gly Ile

 1385 1390 1395
 Met Ala Pro Pro Lys Pro Ile Asn Arg Pro Phe Leu Lys Pro Ser
 1400 1405 1410
 Tyr Ala Phe Ser
 1415

<210> 130

<211> 1208

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Met Glu Arg Leu Arg Asp Val Arg Glu Arg Leu Gln Ala Trp Glu Arg

1 5 10 15

Ala Phe Arg Arg Gln Arg Gly Arg Arg Pro Ser Gln Asp Asp Val Glu

 20 25 30

Ala Ala Pro Glu Glu Thr Arg Ala Leu Tyr Arg Glu Tyr Arg Thr Leu

 35 40 45

Lys Arg Thr Thr Gly Gln Ala Gly Gly Gly Leu Arg Ser Ser Glu Ser

 50 55 60

Leu Pro Ala Ala Ala Glu Glu Ala Pro Glu Pro Arg Cys Trp Gly Pro

65 70 75 80

His Leu Asn Arg Ala Ala Thr Lys Ser Pro Gln Pro Thr Pro Gly Arg

 85 90 95

Ser Arg Gln Gly Ser Val Pro Asp Tyr Gly Gln Arg Leu Lys Ala Asn

 100 105 110

Leu Lys Gly Thr Leu Gln Ala Gly Pro Ala Leu Gly Arg Arg Pro Trp

 115 120 125

Pro Leu Gly Arg Ala Ser Ser Lys Ala Ser Thr Pro Lys Pro Pro Gly

 130 135 140

Thr Gly Pro Val Pro Ser Phe Ala Glu Lys Val Ser Asp Glu Pro Pro

145 150 155 160

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

 165 170 175

Ala Ser Leu Ser Gln Arg Leu Gly Ser Leu Asp Pro Gly Trp Leu Gln

 180 185 190

Arg Cys His Ser Glu Val Pro Asp Phe Leu Gly Ala Pro Lys Ala Cys

 195 200 205

Arg Pro Asp Leu Gly Ser Glu Glu Ser Gln Leu Leu Ile Pro Gly Glu

210	215	220	
Ser Ala Val Leu Gly Pro Gly Ala Gly Ser Gln Gly Pro Glu Ala Ser			
225	230	235	240
Ala Phe Gln Glu Val Ser Ile Arg Val Gly Ser Pro Gln Pro Ser Ser			
	245	250	255
Ser Gly Gly Glu Lys Arg Arg Trp Asn Glu Glu Pro Trp Glu Ser Pro			
	260	265	270
Ala Gln Val Gln Gln Glu Ser Ser Gln Ala Gly Pro Pro Ser Glu Gly			
	275	280	285
Ala Gly Ala Val Ala Val Glu Glu Asp Pro Pro Gly Glu Pro Val Gln			
290	295	300	
Ala Gln Pro Pro Gln Pro Cys Ser Ser Pro Ser Asn Pro Arg Tyr His			
305	310	315	320
Gly Leu Ser Pro Ser Ser Gln Ala Arg Ala Gly Lys Ala Glu Gly Thr			
	325	330	335
Ala Pro Leu His Ile Phe Pro Arg Leu Ala Arg His Asp Arg Gly Asn			
	340	345	350
Tyr Val Arg Leu Asn Met Lys Gln Lys His Tyr Val Arg Gly Arg Ala			
355	360	365	
Leu Arg Ser Arg Leu Leu Arg Lys Gln Ala Trp Lys Gln Lys Trp Arg			
370	375	380	
Lys Lys Gly Glu Cys Phe Gly Gly Gly Gly Ala Thr Val Thr Thr Lys			
385	390	395	400
Glu Ser Cys Phe Leu Asn Glu Gln Phe Asp His Trp Ala Ala Gln Cys			
	405	410	415
Pro Arg Pro Ala Ser Glu Glu Asp Thr Asp Ala Val Gly Pro Glu Pro			
420	425	430	
Leu Val Pro Ser Pro Gln Pro Val Pro Glu Val Pro Ser Leu Asp Pro			
435	440	445	
Thr Val Leu Pro Leu Tyr Ser Leu Gly Pro Ser Gly Gln Leu Ala Glu			
450	455	460	

Thr Pro Ala Glu Val Phe Gln Ala Leu Glu Gln Leu Gly His Gln Ala
 465 470 475 480

Phe Arg Pro Gly Gln Glu Arg Ala Val Met Arg Ile Leu Ser Gly Ile
 485 490 495

Ser Thr Leu Leu Val Leu Pro Thr Gly Ala Gly Lys Ser Leu Cys Tyr
 500 505 510

Gln Leu Pro Ala Leu Leu Tyr Ser Arg Arg Ser Pro Cys Leu Thr Leu
 515 520 525

Val Val Ser Pro Leu Leu Ser Leu Met Asp Asp Gln Val Ser Gly Leu
 530 535 540

Pro Pro Cys Leu Lys Ala Ala Cys Ile His Ser Gly Met Thr Arg Lys
 545 550 555 560

Gln Arg Glu Ser Val Leu Gln Lys Ile Arg Ala Ala Gln Val His Val
 565 570 575

Leu Met Leu Thr Pro Glu Ala Leu Val Gly Ala Gly Gly Leu Pro Pro
 580 585 590

Ala Ala Gln Leu Pro Pro Val Ala Phe Ala Cys Ile Asp Glu Ala His
 595 600 605

Cys Leu Ser Gln Trp Ser His Asn Phe Arg Pro Cys Tyr Leu Arg Val
 610 615 620

Cys Lys Val Leu Arg Glu Arg Met Gly Val His Cys Phe Leu Gly Leu
 625 630 635 640

Thr Ala Thr Ala Thr Arg Arg Thr Ala Ser Asp Val Ala Gln His Leu
 645 650 655

Ala Val Ala Glu Glu Pro Asp Leu His Gly Pro Ala Pro Val Pro Thr
 660 665 670

Asn Leu His Leu Ser Val Ser Met Asp Arg Asp Thr Asp Gln Ala Leu
 675 680 685

Leu Thr Leu Leu Gln Gly Lys Arg Phe Gln Asn Leu Asp Ser Ile Ile
 690 695 700

Ile Tyr Cys Asn Arg Arg Glu Asp Thr Glu Arg Ile Ala Ala Leu Leu

705 710 715 720
 Arg Thr Cys Leu His Ala Ala Trp Val Pro Gly Ser Gly Gly Arg Ala
 725 730 735

 Pro Lys Thr Thr Ala Glu Ala Tyr His Ala Gly Met Cys Ser Arg Glu
 740 745 750
 Arg Arg Arg Val Gln Arg Ala Phe Met Gln Gly Gln Leu Arg Val Val
 755 760 765
 Val Ala Thr Val Ala Phe Gly Met Gly Leu Asp Arg Pro Asp Val Arg
 770 775 780
 Ala Val Leu His Leu Gly Leu Pro Pro Ser Phe Glu Ser Tyr Val Gln
 785 790 795 800

 Ala Val Gly Arg Ala Gly Arg Asp Gly Gln Pro Ala His Cys His Leu
 805 810 815
 Phe Leu Gln Pro Gln Gly Glu Asp Leu Arg Glu Leu Arg Arg His Val
 820 825 830
 His Ala Asp Ser Thr Asp Phe Leu Ala Val Lys Arg Leu Val Gln Arg
 835 840 845
 Val Phe Pro Ala Cys Thr Cys Thr Cys Thr Arg Pro Pro Ser Glu Gln
 850 855 860

 Glu Gly Ala Val Gly Gly Glu Arg Pro Val Pro Lys Tyr Pro Pro Gln
 865 870 875 880
 Glu Ala Glu Gln Leu Ser His Gln Ala Ala Pro Gly Pro Arg Arg Val
 885 890 895
 Cys Met Gly His Glu Arg Ala Leu Pro Ile Gln Leu Thr Val Gln Ala
 900 905 910
 Leu Asp Met Pro Glu Glu Ala Ile Glu Thr Leu Leu Cys Tyr Leu Glu
 915 920 925

 Leu His Pro His His Trp Leu Glu Leu Leu Ala Thr Thr Tyr Thr His
 930 935 940
 Cys Arg Leu Asn Cys Pro Gly Gly Pro Ala Gln Leu Gln Ala Leu Ala
 945 950 955 960

His Arg Cys Pro Pro Leu Ala Val Cys Leu Ala Gln Gln Leu Pro Glu
 965 970 975

Asp Pro Gly Gln Gly Ser Ser Ser Val Glu Phe Asp Met Val Lys Leu
 980 985 990

Val Asp Ser Met Gly Trp Glu Leu Ala Ser Val Arg Arg Ala Leu Cys
 995 1000 1005

Gln Leu Gln Trp Asp His Glu Pro Arg Thr Gly Val Arg Arg Gly
 1010 1015 1020

Thr Gly Val Leu Val Glu Phe Ser Glu Leu Ala Phe His Leu Arg
 1025 1030 1035

Ser Pro Gly Asp Leu Thr Ala Glu Glu Lys Asp Gln Ile Cys Asp
 1040 1045 1050

Phe Leu Tyr Gly Arg Val Gln Ala Arg Glu Arg Gln Ala Leu Ala
 1055 1060 1065

Arg Leu Arg Arg Thr Phe Gln Ala Phe His Ser Val Ala Phe Pro
 1070 1075 1080

Ser Cys Gly Pro Cys Leu Glu Gln Gln Asp Glu Glu Arg Ser Thr
 1085 1090 1095

Arg Leu Lys Asp Leu Leu Gly Arg Tyr Phe Glu Glu Glu Glu Gly
 1100 1105 1110

Gln Glu Pro Gly Gly Met Glu Asp Ala Gln Gly Pro Glu Pro Gly
 1115 1120 1125

Gln Ala Arg Leu Gln Asp Trp Glu Asp Gln Val Arg Cys Asp Ile
 1130 1135 1140

Arg Gln Phe Leu Ser Leu Arg Pro Glu Glu Lys Phe Ser Ser Arg
 1145 1150 1155

Ala Val Ala Arg Ile Phe His Gly Ile Gly Ser Pro Cys Tyr Pro
 1160 1165 1170

Ala Gln Val Tyr Gly Gln Asp Arg Arg Phe Trp Arg Lys Tyr Leu
 1175 1180 1185

His Leu Ser Phe His Ala Leu Val Gly Leu Ala Thr Glu Glu Leu

1190 1195 1200
 Leu Gln Val Ala Arg
 1205
 <210> 131
 <211> 911
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 Met Ala Ala Ser Gln Thr Ser Gln Thr Val Ala Ser His Val Pro Phe
 1 5 10 15
 Ala Asp Leu Cys Ser Thr Leu Glu Arg Ile Gln Lys Ser Lys Gly Arg

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

 85 90 95
 Leu Asn Leu Pro Arg Asp Gly Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Asn Tyr
 100 105 110
 Arg Thr Pro Thr Gly Thr His Gly Asp Ala Gly Asp Phe Ala Met Ile
 115 120 125
 Ala Tyr Phe Val Leu Lys Pro Arg Cys Leu Gln Lys Gly Ser Leu Thr
 130 135 140
 Ile Gln Gln Val Asn Asp Leu Leu Asp Ser Ile Ala Ser Asn Asn Ser

 145 150 155 160
 Ala Lys Arg Lys Asp Leu Ile Lys Lys Ser Leu Leu Gln Leu Ile Thr
 165 170 175
 Gln Ser Ser Ala Leu Glu Gln Lys Trp Leu Ile Arg Met Ile Ile Lys
 180 185 190

Asp Leu Lys Leu Gly Val Ser Gln Gln Thr Ile Phe Ser Val Phe His
 195 200 205
 Asn Asp Ala Ala Glu Leu His Asn Val Thr Thr Asp Leu Glu Lys Val
 210 215 220
 Cys Arg Gln Leu His Asp Pro Ser Val Gly Leu Ser Asp Ile Ser Ile
 225 230 235 240
 Thr Leu Phe Ser Ala Phe Lys Pro Met Leu Ala Ala Ile Ala Asp Ile
 245 250 255
 Glu His Ile Glu Lys Asp Met Lys His Gln Ser Phe Tyr Ile Glu Thr
 260 265 270
 Lys Leu Asp Gly Glu Arg Met Gln Met His Lys Asp Gly Asp Val Tyr
 275 280 285
 Lys Tyr Phe Ser Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr Thr Asp Gln Phe Gly Ala
 290 295 300
 Ser Pro Thr Glu Gly Ser Leu Thr Pro Phe Ile His Asn Ala Phe Lys
 305 310 315 320
 Ala Asp Ile Gln Ile Cys Ile Leu Asp Gly Glu Met Met Ala Tyr Asn
 325 330 335
 Pro Asn Thr Gln Thr Phe Met Gln Lys Gly Thr Lys Phe Asp Ile Lys
 340 345 350
 Arg Met Val Glu Asp Ser Asp Leu Gln Thr Cys Tyr Cys Val Phe Asp
 355 360 365
 Val Leu Met Val Asn Asn Lys Lys Leu Gly His Glu Thr Leu Arg Lys
 370 375 380
 Arg Tyr Glu Ile Leu Ser Ser Ile Phe Thr Pro Ile Pro Gly Arg Ile
 385 390 395 400
 Glu Ile Val Gln Lys Thr Gln Ala His Thr Lys Asn Glu Val Ile Asp
 405 410 415
 Ala Leu Asn Glu Ala Ile Asp Lys Arg Glu Glu Gly Ile Met Val Lys
 420 425 430
 Gln Pro Leu Ser Ile Tyr Lys Pro Asp Lys Arg Gly Glu Gly Trp Leu

435	440	445	
Lys Ile Lys Pro Glu Tyr Val Ser Gly Leu Met Asp Glu Leu Asp Ile			
450	455	460	
Leu Ile Val Gly Gly Tyr Trp Gly Lys Gly Ser Arg Gly Gly Met Met			
465	470	475	480
Ser His Phe Leu Cys Ala Val Ala Glu Lys Pro Pro Pro Gly Glu Lys			
	485	490	495
Pro Ser Val Phe His Thr Leu Ser Arg Val Gly Ser Gly Cys Thr Met			
	500	505	510
Lys Glu Leu Tyr Asp Leu Gly Leu Lys Leu Ala Lys Tyr Trp Lys Pro			
515	520	525	
Phe His Arg Lys Ala Pro Pro Ser Ser Ile Leu Cys Gly Thr Glu Lys			
530	535	540	
Pro Glu Val Tyr Ile Glu Pro Cys Asn Ser Val Ile Val Gln Ile Lys			
545	550	555	560
Ala Ala Glu Ile Val Pro Ser Asp Met Tyr Lys Thr Gly Cys Thr Leu			
	565	570	575
Arg Phe Pro Arg Ile Glu Lys Ile Arg Asp Asp Lys Glu Trp His Glu			
580	585	590	
Cys Met Thr Leu Asp Asp Leu Glu Gln Leu Arg Gly Lys Ala Ser Gly			
595	600	605	
Lys Leu Ala Ser Lys His Leu Tyr Ile Gly Gly Asp Asp Glu Pro Gln			
610	615	620	
Glu Lys Lys Arg Lys Ala Ala Pro Lys Met Lys Lys Val Ile Gly Ile			
625	630	635	640
Ile Glu His Leu Lys Ala Pro Asn Leu Thr Asn Val Asn Lys Ile Ser			
	645	650	655
Asn Ile Phe Glu Asp Val Glu Phe Cys Val Met Ser Gly Thr Asp Ser			
660	665	670	
Gln Pro Lys Pro Asp Leu Glu Asn Arg Ile Ala Glu Phe Gly Gly Tyr			
675	680	685	

Ile Val Gln Asn Pro Gly Pro Asp Thr Tyr Cys Val Ile Ala Gly Ser
 690 695 700
 Glu Asn Ile Arg Val Lys Asn Ile Ile Leu Ser Asn Lys His Asp Val
 705 710 715 720
 Val Lys Pro Ala Trp Leu Leu Glu Cys Phe Lys Thr Lys Ser Phe Val
 725 730 735
 Pro Trp Gln Pro Arg Phe Met Ile His Met Cys Pro Ser Thr Lys Glu
 740 745 750
 His Phe Ala Arg Glu Tyr Asp Cys Tyr Gly Asp Ser Tyr Phe Ile Asp
 755 760 765
 Thr Asp Leu Asn Gln Leu Lys Glu Val Phe Ser Gly Ile Lys Asn Ser
 770 775 780
 Asn Glu Gln Thr Pro Glu Glu Met Ala Ser Leu Ile Ala Asp Leu Glu
 785 790 795 800
 Tyr Arg Tyr Ser Trp Asp Cys Ser Pro Leu Ser Met Phe Arg Arg His
 805 810 815
 Thr Val Tyr Leu Asp Ser Tyr Ala Val Ile Asn Asp Leu Ser Thr Lys
 820 825 830
 Asn Glu Gly Thr Arg Leu Ala Ile Lys Ala Leu Glu Leu Arg Phe His
 835 840 845
 Gly Ala Lys Val Val Ser Cys Leu Ala Glu Gly Val Ser His Val Ile
 850 855 860
 Ile Gly Glu Asp His Ser Arg Val Ala Asp Phe Lys Ala Phe Arg Arg
 865 870 875 880
 Thr Phe Lys Arg Lys Phe Lys Ile Leu Lys Glu Ser Trp Val Thr Asp
 885 890 895
 Ser Ile Asp Lys Cys Glu Leu Gln Glu Glu Asn Gln Tyr Leu Ile
 900 905 910
 <210> 132
 <211> 336
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

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

 Lys Tyr Val Gly Glu Leu Arg Lys Ala Leu Leu Ser Gly Ala Gly Pro
 65 70 75 80
 Ala Asp Val Tyr Thr Phe Asn Phe Ser Lys Glu Ser Cys Tyr Phe Phe
 85 90 95
 Phe Glu Lys Asn Leu Lys Asp Val Ser Phe Arg Leu Gly Ser Phe Asn
 100 105 110
 Leu Glu Lys Val Glu Asn Pro Ala Glu Val Ile Arg Glu Leu Ile Cys
 115 120 125

 Tyr Cys Leu Asp Thr Ile Ala Glu Asn Gln Ala Lys Asn Glu His Leu
 130 135 140
 Gln Lys Glu Asn Glu Arg Leu Leu Arg Asp Trp Asn Asp Val Gln Gly
 145 150 155 160
 Arg Phe Glu Lys Cys Val Ser Ala Lys Glu Ala Leu Glu Thr Asp Leu
 165 170 175
 Tyr Lys Arg Phe Ile Leu Val Leu Asn Glu Lys Lys Thr Lys Ile Arg
 180 185 190

 Ser Leu His Asn Lys Leu Leu Asn Ala Ala Gln Glu Arg Glu Lys Asp
 195 200 205
 Ile Lys Gln Glu Gly Glu Thr Ala Ile Cys Ser Glu Met Thr Ala Asp
 210 215 220
 Arg Asp Pro Val Tyr Asp Glu Ser Thr Asp Glu Glu Ser Glu Asn Gln

225 230 235 240
 Thr Asp Leu Ser Gly Leu Ala Ser Ala Ala Val Ser Lys Asp Asp Ser
 245 250 255

Ile Ile Ser Ser Leu Asp Val Thr Asp Ile Ala Pro Ser Arg Lys Arg
 260 265 270
 Arg Gln Arg Met Gln Arg Asn Leu Gly Thr Glu Pro Lys Met Ala Pro
 275 280 285
 Gln Glu Asn Gln Leu Gln Glu Lys Glu Asn Ser Arg Pro Asp Ser Ser
 290 295 300
 Leu Pro Glu Thr Ser Lys Lys Glu His Ile Ser Ala Glu Asn Met Ser
 305 310 315 320

Leu Glu Thr Leu Arg Asn Ser Ser Pro Glu Asp Leu Phe Asp Glu Ile
 325 330 335

<210> 133

<211> 4128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

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

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

Asp Ser Asn Asn Lys Glu Leu Ser Ile Ala Ile Arg Gly Tyr Gly Leu
 355 360 365
 Phe Ala Gly Pro Cys Lys Val Ile Asn Ala Lys Asp Val Asp Phe Met
 370 375 380
 Tyr Val Glu Leu Ile Gln Arg Cys Lys Gln Met Phe Leu Thr Gln Thr
 385 390 395 400
 Asp Thr Gly Asp Asp Arg Val Tyr Gln Met Pro Ser Phe Leu Gln Ser
 405 410 415
 Val Ala Ser Val Leu Leu Tyr Leu Asp Thr Val Pro Glu Val Tyr Thr
 420 425 430
 Pro Val Leu Glu His Leu Val Val Met Gln Ile Asp Ser Phe Pro Gln
 435 440 445
 Tyr Ser Pro Lys Met Gln Leu Val Cys Cys Arg Ala Ile Val Lys Val
 450 455 460
 Phe Leu Ala Leu Ala Ala Lys Gly Pro Val Leu Arg Asn Cys Ile Ser
 465 470 475 480
 Thr Val Val His Gln Gly Leu Ile Arg Ile Cys Ser Lys Pro Val Val
 485 490 495
 Leu Pro Lys Gly Pro Glu Ser Glu Ser Glu Asp His Arg Ala Ser Gly
 500 505 510
 Glu Val Arg Thr Gly Lys Trp Lys Val Pro Thr Tyr Lys Asp Tyr Val
 515 520 525
 Asp Leu Phe Arg His Leu Leu Ser Ser Asp Gln Met Met Asp Ser Ile
 530 535 540
 Leu Ala Asp Glu Ala Phe Phe Ser Val Asn Ser Ser Ser Glu Ser Leu
 545 550 555 560
 Asn His Leu Leu Tyr Asp Glu Phe Val Lys Ser Val Leu Lys Ile Val
 565 570 575
 Glu Lys Leu Asp Leu Thr Leu Glu Ile Gln Thr Val Gly Glu Gln Glu
 580 585 590
 Asn Gly Asp Glu Ala Pro Gly Val Trp Met Ile Pro Thr Ser Asp Pro

595 600 605
Ala Ala Asn Leu His Pro Ala Lys Pro Lys Asp Phe Ser Ala Phe Ile

610 615 620
Asn Leu Val Glu Phe Cys Arg Glu Ile Leu Pro Glu Lys Gln Ala Glu
625 630 635 640
Phe Phe Glu Pro Trp Val Tyr Ser Phe Ser Tyr Glu Leu Ile Leu Gln

645 650 655
Ser Thr Arg Leu Pro Leu Ile Ser Gly Phe Tyr Lys Leu Leu Ser Ile

660 665 670
Thr Val Arg Asn Ala Lys Lys Ile Lys Tyr Phe Glu Gly Val Ser Pro

675 680 685
Lys Ser Leu Lys His Ser Pro Glu Asp Pro Glu Lys Tyr Ser Cys Phe

690 695 700
Ala Leu Phe Val Lys Phe Gly Lys Glu Val Ala Val Lys Met Lys Gln
705 710 715 720
Tyr Lys Asp Glu Leu Leu Ala Ser Cys Leu Thr Phe Leu Leu Ser Leu

725 730 735
Pro His Asn Ile Ile Glu Leu Asp Val Arg Ala Tyr Val Pro Ala Leu

740 745 750
Gln Met Ala Phe Lys Leu Gly Leu Ser Tyr Thr Pro Leu Ala Glu Val

755 760 765
Gly Leu Asn Ala Leu Glu Glu Trp Ser Ile Tyr Ile Asp Arg His Val

770 775 780
Met Gln Pro Tyr Tyr Lys Asp Ile Leu Pro Cys Leu Asp Gly Tyr Leu
785 790 795 800

Lys Thr Ser Ala Leu Ser Asp Glu Thr Lys Asn Asn Trp Glu Val Ser

805 810 815
Ala Leu Ser Arg Ala Ala Gln Lys Gly Phe Asn Lys Val Val Leu Lys

820 825 830
His Leu Lys Lys Thr Lys Asn Leu Ser Ser Asn Glu Ala Ile Ser Leu

835 840 845

Glu Glu Ile Arg Ile Arg Val Val Gln Met Leu Gly Ser Leu Gly Gly
 850 855 860
 Gln Ile Asn Lys Asn Leu Leu Thr Val Thr Ser Ser Asp Glu Met Met
 865 870 875 880
 Lys Ser Tyr Val Ala Trp Asp Arg Glu Lys Arg Leu Ser Phe Ala Val
 885 890 895
 Pro Phe Arg Glu Met Lys Pro Val Ile Phe Leu Asp Val Phe Leu Pro
 900 905 910
 Arg Val Thr Glu Leu Ala Leu Thr Ala Ser Asp Arg Gln Thr Lys Val
 915 920 925
 Ala Ala Cys Glu Leu Leu His Ser Met Val Met Phe Met Leu Gly Lys
 930 935 940
 Ala Thr Gln Met Pro Glu Gly Gly Gln Gly Ala Pro Pro Met Tyr Gln
 945 950 955 960
 Leu Tyr Lys Arg Thr Phe Pro Val Leu Leu Arg Leu Ala Cys Asp Val
 965 970 975
 Asp Gln Val Thr Arg Gln Leu Tyr Glu Pro Leu Val Met Gln Leu Ile
 980 985 990
 His Trp Phe Thr Asn Asn Lys Lys Phe Glu Ser Gln Asp Thr Val Ala
 995 1000 1005
 Leu Leu Glu Ala Ile Leu Asp Gly Ile Val Asp Pro Val Asp Ser
 1010 1015 1020
 Thr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Arg Cys Ile Arg Glu Phe Leu Lys
 1025 1030 1035
 Trp Ser Ile Lys Gln Ile Thr Pro Gln Gln Gln Glu Lys Ser Pro
 1040 1045 1050
 Val Asn Thr Lys Ser Leu Phe Lys Arg Leu Tyr Ser Leu Ala Leu
 1055 1060 1065
 His Pro Asn Ala Phe Lys Arg Leu Gly Ala Ser Leu Ala Phe Asn
 1070 1075 1080
 Asn Ile Tyr Arg Glu Phe Arg Glu Glu Glu Ser Leu Val Glu Gln

1085	1090	1095
Phe Val Phe Glu Ala Leu	Val Ile Tyr Met Glu Ser	Leu Ala Leu
1100	1105	1110
Ala His Ala Asp Glu Lys Ser	Leu Gly Thr Ile Gln	Gln Cys Cys
1115	1120	1125
Asp Ala Ile Asp His Leu Cys	Arg Ile Ile Glu Lys	Lys His Val
1130	1135	1140
Ser Leu Asn Lys Ala Lys Lys	Arg Arg Leu Pro Arg	Gly Phe Pro
1145	1150	1155
Pro Ser Ala Ser Leu Cys Leu	Leu Asp Leu Val Lys	Trp Leu Leu
1160	1165	1170
Ala His Cys Gly Arg Pro Gln	Thr Glu Cys Arg His	Lys Ser Ile
1175	1180	1185
Glu Leu Phe Tyr Lys Phe Val	Pro Leu Leu Pro Gly	Asn Arg Ser
1190	1195	1200
Pro Asn Leu Trp Leu Lys Asp	Val Leu Lys Glu Glu	Gly Val Ser
1205	1210	1215
Phe Leu Ile Asn Thr Phe Glu	Gly Gly Gly Cys Gly	Gln Pro Ser
1220	1225	1230
Gly Ile Leu Ala Gln Pro Thr	Leu Leu Tyr Leu Arg	Gly Pro Phe
1235	1240	1245
Ser Leu Gln Ala Thr Leu Cys	Trp Leu Asp Leu Leu	Leu Ala Ala
1250	1255	1260
Leu Glu Cys Tyr Asn Thr Phe	Ile Gly Glu Arg Thr	Val Gly Ala
1265	1270	1275
Leu Gln Val Leu Gly Thr Glu	Ala Gln Ser Ser Leu	Leu Lys Ala
1280	1285	1290
Val Ala Phe Phe Leu Glu Ser	Ile Ala Met His Asp	Ile Ile Ala
1295	1300	1305
Ala Glu Lys Cys Phe Gly Thr	Gly Ala Ala Gly Asn	Arg Thr Ser
1310	1315	1320

Pro Gln Glu Gly Glu Arg Tyr Asn Tyr Ser Lys Cys Thr Val Val
 1325 1330 1335

Val Arg Ile Met Glu Phe Thr Thr Thr Leu Leu Asn Thr Ser Pro
 1340 1345 1350

Glu Gly Trp Lys Leu Leu Lys Lys Asp Leu Cys Asn Thr His Leu
 1355 1360 1365

Met Arg Val Leu Val Gln Thr Leu Cys Glu Pro Ala Ser Ile Gly
 1370 1375 1380

Phe Asn Ile Gly Asp Val Gln Val Met Ala His Leu Pro Asp Val
 1385 1390 1395

Cys Val Asn Leu Met Lys Ala Leu Lys Met Ser Pro Tyr Lys Asp
 1400 1405 1410

Ile Leu Glu Thr His Leu Arg Glu Lys Ile Thr Ala Gln Ser Ile
 1415 1420 1425

Glu Glu Leu Cys Ala Val Asn Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Gln Val
 1430 1435 1440

Asp Arg Ser Arg Leu Ala Ala Val Val Ser Ala Cys Lys Gln Leu
 1445 1450 1455

His Arg Ala Gly Leu Leu His Asn Ile Leu Pro Ser Gln Ser Thr
 1460 1465 1470

Asp Leu His His Ser Val Gly Thr Glu Leu Leu Ser Leu Val Tyr
 1475 1480 1485

Lys Gly Ile Ala Pro Gly Asp Glu Arg Gln Cys Leu Pro Ser Leu
 1490 1495 1500

Asp Leu Ser Cys Lys Gln Leu Ala Ser Gly Leu Leu Glu Leu Ala
 1505 1510 1515

Phe Ala Phe Gly Gly Leu Cys Glu Arg Leu Val Ser Leu Leu Leu
 1520 1525 1530

Asn Pro Ala Val Leu Ser Thr Ala Ser Leu Gly Ser Ser Gln Gly
 1535 1540 1545

Ser Val Ile His Phe Ser His Gly Glu Tyr Phe Tyr Ser Leu Phe

1550	1555	1560
Ser Glu Thr Ile Asn Thr Glu	Leu Leu Lys Asn Leu	Asp Leu Ala
1565	1570	1575
Val Leu Glu Leu Met Gln Ser	Ser Val Asp Asn Thr	Lys Met Val
1580	1585	1590
Ser Ala Val Leu Asn Gly Met	Leu Asp Gln Ser Phe	Arg Glu Arg
1595	1600	1605
Ala Asn Gln Lys His Gln Gly	Leu Lys Leu Ala Thr	Thr Ile Leu
1610	1615	1620
Gln His Trp Lys Lys Cys Asp	Ser Trp Trp Ala Lys	Asp Ser Pro
1625	1630	1635
Leu Glu Thr Lys Met Ala Val	Leu Ala Leu Leu Ala	Lys Ile Leu
1640	1645	1650
Gln Ile Asp Ser Ser Val Ser	Phe Asn Thr Ser His	Gly Ser Phe
1655	1660	1665
Pro Glu Val Phe Thr Thr Tyr	Ile Ser Leu Leu Ala	Asp Thr Lys
1670	1675	1680
Leu Asp Leu His Leu Lys Gly	Gln Ala Val Thr Leu	Leu Pro Phe
1685	1690	1695
Phe Thr Ser Leu Thr Gly Gly	Ser Leu Glu Glu Leu	Arg Arg Val
1700	1705	1710
Leu Glu Gln Leu Ile Val Ala	His Phe Pro Met Gln	Ser Arg Glu
1715	1720	1725
Phe Pro Pro Gly Thr Pro Arg	Phe Asn Asn Tyr Val	Asp Cys Met
1730	1735	1740
Lys Lys Phe Leu Asp Ala Leu	Glu Leu Ser Gln Ser	Pro Met Leu
1745	1750	1755
Leu Glu Leu Met Thr Glu Val	Leu Cys Arg Glu Gln	Gln His Val
1760	1765	1770
Met Glu Glu Leu Phe Gln Ser	Ser Phe Arg Arg Ile	Ala Arg Arg
1775	1780	1785

Gly Ser Cys Val Thr Gln Val Gly Leu Leu Glu Ser Val Tyr Glu
 1790 1795 1800

Met Phe Arg Lys Asp Asp Pro Arg Leu Ser Phe Thr Arg Gln Ser
 1805 1810 1815

Phe Val Asp Arg Ser Leu Leu Thr Leu Leu Trp His Cys Ser Leu
 1820 1825 1830

Asp Ala Leu Arg Glu Phe Phe Ser Thr Ile Val Val Asp Ala Ile
 1835 1840 1845

Asp Val Leu Lys Ser Arg Phe Thr Lys Leu Asn Glu Ser Thr Phe
 1850 1855 1860

Asp Thr Gln Ile Thr Lys Lys Met Gly Tyr Tyr Lys Ile Leu Asp
 1865 1870 1875

Val Met Tyr Ser Arg Leu Pro Lys Asp Asp Val His Ala Lys Glu
 1880 1885 1890

Ser Lys Ile Asn Gln Val Phe His Gly Ser Cys Ile Thr Glu Gly
 1895 1900 1905

Asn Glu Leu Thr Lys Thr Leu Ile Lys Leu Cys Tyr Asp Ala Phe
 1910 1915 1920

Thr Glu Asn Met Ala Gly Glu Asn Gln Leu Leu Glu Arg Arg Arg
 1925 1930 1935

Leu Tyr His Cys Ala Ala Tyr Asn Cys Ala Ile Ser Val Ile Cys
 1940 1945 1950

Cys Val Phe Asn Glu Leu Lys Phe Tyr Gln Gly Phe Leu Phe Ser
 1955 1960 1965

Glu Lys Pro Glu Lys Asn Leu Leu Ile Phe Glu Asn Leu Ile Asp
 1970 1975 1980

Leu Lys Arg Arg Tyr Asn Phe Pro Val Glu Val Glu Val Pro Met
 1985 1990 1995

Glu Arg Lys Lys Lys Tyr Ile Glu Ile Arg Lys Glu Ala Arg Glu
 2000 2005 2010

Ala Ala Asn Gly Asp Ser Asp Gly Pro Ser Tyr Met Ser Ser Leu

2015	2020	2025
Ser Tyr Leu Ala Asp Ser Thr	Leu Ser Glu Glu Met	Ser Gln Phe
2030	2035	2040
Asp Phe Ser Thr Gly Val Gln	Ser Tyr Ser Tyr Ser	Ser Gln Asp
2045	2050	2055
Pro Arg Pro Ala Thr Gly Arg	Phe Arg Arg Arg Glu	Gln Arg Asp
2060	2065	2070
Pro Thr Val His Asp Asp Val	Leu Glu Leu Glu Met	Asp Glu Leu
2075	2080	2085
Asn Arg His Glu Cys Met Ala	Pro Leu Thr Ala Leu	Val Lys His
2090	2095	2100
Met His Arg Ser Leu Gly Pro	Pro Gln Gly Glu Glu	Asp Ser Val
2105	2110	2115
Pro Arg Asp Leu Pro Ser Trp	Met Lys Phe Leu His	Gly Lys Leu
2120	2125	2130
Gly Asn Pro Ile Val Pro Leu	Asn Ile Arg Leu Phe	Leu Ala Lys
2135	2140	2145
Leu Val Ile Asn Thr Glu Glu	Val Phe Arg Pro Tyr	Ala Lys His
2150	2155	2160
Trp Leu Ser Pro Leu Leu Gln	Leu Ala Ala Ser Glu	Asn Asn Gly
2165	2170	2175
Gly Glu Gly Ile His Tyr Met	Val Val Glu Ile Val	Ala Thr Ile
2180	2185	2190
Leu Ser Trp Thr Gly Leu Ala	Thr Pro Thr Gly Val	Pro Lys Asp
2195	2200	2205
Glu Val Leu Ala Asn Arg Leu	Leu Asn Phe Leu Met	Lys His Val
2210	2215	2220
Phe His Pro Lys Arg Ala Val	Phe Arg His Asn Leu	Glu Ile Ile
2225	2230	2235
Lys Thr Leu Val Glu Cys Trp	Lys Asp Cys Leu Ser	Ile Pro Tyr
2240	2245	2250

Arg Leu Ile Phe Glu Lys Phe Ser Gly Lys Asp Pro Asn Ser Lys

2255 2260 2265

Asp Asn Ser Val Gly Ile Gln Leu Leu Gly Ile Val Met Ala Asn

2270 2275 2280

Asp Leu Pro Pro Tyr Asp Pro Gln Cys Gly Ile Gln Ser Ser Glu

2285 2290 2295

Tyr Phe Gln Ala Leu Val Asn Asn Met Ser Phe Val Arg Tyr Lys

2300 2305 2310

Glu Val Tyr Ala Ala Ala Ala Glu Val Leu Gly Leu Ile Leu Arg

2315 2320 2325

Tyr Val Met Glu Arg Lys Asn Ile Leu Glu Glu Ser Leu Cys Glu

2330 2335 2340

Leu Val Ala Lys Gln Leu Lys Gln His Gln Asn Thr Met Glu Asp

2345 2350 2355

Lys Phe Ile Val Cys Leu Asn Lys Val Thr Lys Ser Phe Pro Pro

2360 2365 2370

Leu Ala Asp Arg Phe Met Asn Ala Val Phe Phe Leu Leu Pro Lys

2375 2380 2385

Phe His Gly Val Leu Lys Thr Leu Cys Leu Glu Val Val Leu Cys

2390 2395 2400

Arg Val Glu Gly Met Thr Glu Leu Tyr Phe Gln Leu Lys Ser Lys

2405 2410 2415

Asp Phe Val Gln Val Met Arg His Arg Asp Asp Glu Arg Gln Lys

2420 2425 2430

Val Cys Leu Asp Ile Ile Tyr Lys Met Met Pro Lys Leu Lys Pro

2435 2440 2445

Val Glu Leu Arg Glu Leu Leu Asn Pro Val Val Glu Phe Val Ser

2450 2455 2460

His Pro Ser Thr Thr Cys Arg Glu Gln Met Tyr Asn Ile Leu Met

2465 2470 2475

Trp Ile His Asp Asn Tyr Arg Asp Pro Glu Ser Glu Thr Asp Asn

2480	2485	2490
Asp Ser Gln Glu Ile Phe Lys	Leu Ala Lys Asp Val	Leu Ile Gln
2495	2500	2505
Gly Leu Ile Asp Glu Asn Pro	Gly Leu Gln Leu Ile	Ile Arg Asn
2510	2515	2520
Phe Trp Ser His Glu Thr Arg	Leu Pro Ser Asn Thr	Leu Asp Arg
2525	2530	2535
Leu Leu Ala Leu Asn Ser Leu	Tyr Ser Pro Lys Ile	Glu Val His
2540	2545	2550
Phe Leu Ser Leu Ala Thr Asn	Phe Leu Leu Glu Met	Thr Ser Met
2555	2560	2565
Ser Pro Asp Tyr Pro Asn Pro	Met Phe Glu His Pro	Leu Ser Glu
2570	2575	2580
Cys Glu Phe Gln Glu Tyr Thr	Ile Asp Ser Asp Trp	Arg Phe Arg
2585	2590	2595
Ser Thr Val Leu Thr Pro Met	Phe Val Glu Thr Gln	Ala Ser Gln
2600	2605	2610
Gly Thr Leu Gln Thr Arg Thr	Gln Glu Gly Ser Leu	Ser Ala Arg
2615	2620	2625
Trp Pro Val Ala Gly Gln Ile	Arg Ala Thr Gln Gln	Gln His Asp
2630	2635	2640
Phe Thr Leu Thr Gln Thr Ala	Asp Gly Arg Ser Ser	Phe Asp Trp
2645	2650	2655
Leu Thr Gly Ser Ser Thr Asp	Pro Leu Val Asp His	Thr Ser Pro
2660	2665	2670
Ser Ser Asp Ser Leu Leu Phe	Ala His Lys Arg Ser	Glu Arg Leu
2675	2680	2685
Gln Arg Ala Pro Leu Lys Ser	Val Gly Pro Asp Phe	Gly Lys Lys
2690	2695	2700
Arg Leu Gly Leu Pro Gly Asp	Glu Val Asp Asn Lys	Val Lys Gly
2705	2710	2715

Ala Ala Gly Arg Thr Asp Leu Leu Arg Leu Arg Arg Arg Phe Met
 2720 2725 2730

Arg Asp Gln Glu Lys Leu Ser Leu Met Tyr Ala Arg Lys Gly Val
 2735 2740 2745

Ala Glu Gln Lys Arg Glu Lys Glu Ile Lys Ser Glu Leu Lys Met
 2750 2755 2760

Lys Gln Asp Ala Gln Val Val Leu Tyr Arg Ser Tyr Arg His Gly
 2765 2770 2775

Asp Leu Pro Asp Ile Gln Ile Lys His Ser Ser Leu Ile Thr Pro
 2780 2785 2790

Leu Gln Ala Val Ala Gln Arg Asp Pro Ile Ile Ala Lys Gln Leu
 2795 2800 2805

Phe Ser Ser Leu Phe Ser Gly Ile Leu Lys Glu Met Asp Lys Phe
 2810 2815 2820

Lys Thr Leu Ser Glu Lys Asn Asn Ile Thr Gln Lys Leu Leu Gln
 2825 2830 2835

Asp Phe Asn Arg Phe Leu Asn Thr Thr Phe Ser Phe Phe Pro Pro
 2840 2845 2850

Phe Val Ser Cys Ile Gln Asp Ile Ser Cys Gln His Ala Ala Leu
 2855 2860 2865

Leu Ser Leu Asp Pro Ala Ala Val Ser Ala Gly Cys Leu Ala Ser
 2870 2875 2880

Leu Gln Gln Pro Val Gly Ile Arg Leu Leu Glu Glu Ala Leu Leu
 2885 2890 2895

Arg Leu Leu Pro Ala Glu Leu Pro Ala Lys Arg Val Arg Gly Lys
 2900 2905 2910

Ala Arg Leu Pro Pro Asp Val Leu Arg Trp Val Glu Leu Ala Lys
 2915 2920 2925

Leu Tyr Arg Ser Ile Gly Glu Tyr Asp Val Leu Arg Gly Ile Phe
 2930 2935 2940

Thr Ser Glu Ile Gly Thr Lys Gln Ile Thr Gln Ser Ala Leu Leu

2945	2950	2955
Ala Glu Ala Arg Ser Asp Tyr Ser Glu Ala Ala Lys Gln Tyr Asp		
2960	2965	2970
Glu Ala Leu Asn Lys Gln Asp Trp Val Asp Gly Glu Pro Thr Glu		
2975	2980	2985
Ala Glu Lys Asp Phe Trp Glu Leu Ala Ser Leu Asp Cys Tyr Asn		
2990	2995	3000
His Leu Ala Glu Trp Lys Ser Leu Glu Tyr Cys Ser Thr Ala Ser		
3005	3010	3015
Ile Asp Ser Glu Asn Pro Pro Asp Leu Asn Lys Ile Trp Ser Glu		
3020	3025	3030
Pro Phe Tyr Gln Glu Thr Tyr Leu Pro Tyr Met Ile Arg Ser Lys		
3035	3040	3045
Leu Lys Leu Leu Leu Gln Gly Glu Ala Asp Gln Ser Leu Leu Thr		
3050	3055	3060
Phe Ile Asp Lys Ala Met His Gly Glu Leu Gln Lys Ala Ile Leu		
3065	3070	3075
Glu Leu His Tyr Ser Gln Glu Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Gln		
3080	3085	3090
Asp Asp Val Asp Arg Ala Lys Tyr Tyr Ile Gln Asn Gly Ile Gln		
3095	3100	3105
Ser Phe Met Gln Asn Tyr Ser Ser Ile Asp Val Leu Leu His Gln		
3110	3115	3120
Ser Arg Leu Thr Lys Leu Gln Ser Val Gln Ala Leu Thr Glu Ile		
3125	3130	3135
Gln Glu Phe Ile Ser Phe Ile Ser Lys Gln Gly Asn Leu Ser Ser		
3140	3145	3150
Gln Val Pro Leu Lys Arg Leu Leu Asn Thr Trp Thr Asn Arg Tyr		
3155	3160	3165
Pro Asp Ala Lys Met Asp Pro Met Asn Ile Trp Asp Asp Ile Ile		
3170	3175	3180

Thr Asn Arg Cys Phe Phe Leu Ser Lys Ile Glu Glu Lys Leu Thr
 3185 3190 3195
 Pro Leu Pro Glu Asp Asn Ser Met Asn Val Asp Gln Asp Gly Asp
 3200 3205 3210
 Pro Ser Asp Arg Met Glu Val Gln Glu Gln Glu Glu Asp Ile Ser
 3215 3220 3225
 Ser Leu Ile Arg Ser Cys Lys Phe Ser Met Lys Met Lys Met Ile
 3230 3235 3240
 Asp Ser Ala Arg Lys Gln Asn Asn Phe Ser Leu Ala Met Lys Leu
 3245 3250 3255
 Leu Lys Glu Leu His Lys Glu Ser Lys Thr Arg Asp Asp Trp Leu
 3260 3265 3270
 Val Ser Trp Val Gln Ser Tyr Cys Arg Leu Ser His Cys Arg Ser
 3275 3280 3285
 Arg Ser Gln Gly Cys Ser Glu Gln Val Leu Thr Val Leu Lys Thr
 3290 3295 3300
 Val Ser Leu Leu Asp Glu Asn Asn Val Ser Ser Tyr Leu Ser Lys
 3305 3310 3315
 Asn Ile Leu Ala Phe Arg Asp Gln Asn Ile Leu Leu Gly Thr Thr
 3320 3325 3330
 Tyr Arg Ile Ile Ala Asn Ala Leu Ser Ser Glu Pro Ala Cys Leu
 3335 3340 3345
 Ala Glu Ile Glu Glu Asp Lys Ala Arg Arg Ile Leu Glu Leu Ser
 3350 3355 3360
 Gly Ser Ser Ser Glu Asp Ser Glu Lys Val Ile Ala Gly Leu Tyr
 3365 3370 3375
 Gln Arg Ala Phe Gln His Leu Ser Glu Ala Val Gln Ala Ala Glu
 3380 3385 3390
 Glu Glu Ala Gln Pro Pro Ser Trp Ser Cys Gly Pro Ala Ala Gly
 3395 3400 3405
 Val Ile Asp Ala Tyr Met Thr Leu Ala Asp Phe Cys Asp Gln Gln

3410	3415	3420
Leu Arg Lys Glu Glu Glu Asn Ala Ser Val Ile Asp Ser Ala Glu		
3425	3430	3435
Leu Gln Ala Tyr Pro Ala Leu Val Val Glu Lys Met Leu Lys Ala		
3440	3445	3450
Leu Lys Leu Asn Ser Asn Glu Ala Arg Leu Lys Phe Pro Arg Leu		
3455	3460	3465
Leu Gln Ile Ile Glu Arg Tyr Pro Glu Glu Thr Leu Ser Leu Met		
3470	3475	3480
Thr Lys Glu Ile Ser Ser Val Pro Cys Trp Gln Phe Ile Ser Trp		
3485	3490	3495
Ile Ser His Met Val Ala Leu Leu Asp Lys Asp Gln Ala Val Ala		
3500	3505	3510
Val Gln His Ser Val Glu Glu Ile Thr Asp Asn Tyr Pro Gln Ala		
3515	3520	3525
Ile Val Tyr Pro Phe Ile Ile Ser Ser Glu Ser Tyr Ser Phe Lys		
3530	3535	3540
Asp Thr Ser Thr Gly His Lys Asn Lys Glu Phe Val Ala Arg Ile		
3545	3550	3555
Lys Ser Lys Leu Asp Gln Gly Gly Val Ile Gln Asp Phe Ile Asn		
3560	3565	3570
Ala Leu Asp Gln Leu Ser Asn Pro Glu Leu Leu Phe Lys Asp Trp		
3575	3580	3585
Ser Asn Asp Val Arg Ala Glu Leu Ala Lys Thr Pro Val Asn Lys		
3590	3595	3600
Lys Asn Ile Glu Lys Met Tyr Glu Arg Met Tyr Ala Ala Leu Gly		
3605	3610	3615
Asp Pro Lys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Phe Arg Arg Lys Phe Ile		
3620	3625	3630
Gln Thr Phe Gly Lys Glu Phe Asp Lys His Phe Gly Lys Gly Gly		
3635	3640	3645

Ser Lys Leu Leu Arg Met Lys Leu Ser Asp Phe Asn Asp Ile Thr
 3650 3655 3660

Asn Met Leu Leu Leu Lys Met Asn Lys Asp Ser Lys Pro Pro Gly
 3665 3670 3675

Asn Leu Lys Glu Cys Ser Pro Trp Met Ser Asp Phe Lys Val Glu
 3680 3685 3690

Phe Leu Arg Asn Glu Leu Glu Ile Pro Gly Gln Tyr Asp Gly Arg
 3695 3700 3705

Gly Lys Pro Leu Pro Glu Tyr His Val Arg Ile Ala Gly Phe Asp
 3710 3715 3720

Glu Arg Val Thr Val Met Ala Ser Leu Arg Arg Pro Lys Arg Ile
 3725 3730 3735

Ile Ile Arg Gly His Asp Glu Arg Glu His Pro Phe Leu Val Lys
 3740 3745 3750

Gly Gly Glu Asp Leu Arg Gln Asp Gln Arg Val Glu Gln Leu Phe
 3755 3760 3765

Gln Val Met Asn Gly Ile Leu Ala Gln Asp Ser Ala Cys Ser Gln
 3770 3775 3780

Arg Ala Leu Gln Leu Arg Thr Tyr Ser Val Val Pro Met Thr Ser
 3785 3790 3795

Arg Leu Gly Leu Ile Glu Trp Leu Glu Asn Thr Val Thr Leu Lys
 3800 3805 3810

Asp Leu Leu Leu Asn Thr Met Ser Gln Glu Glu Lys Ala Ala Tyr
 3815 3820 3825

Leu Ser Asp Pro Arg Ala Pro Pro Cys Glu Tyr Lys Asp Trp Leu
 3830 3835 3840

Thr Lys Met Ser Gly Lys His Asp Val Gly Ala Tyr Met Leu Met
 3845 3850 3855

Tyr Lys Gly Ala Asn Arg Thr Glu Thr Val Thr Ser Phe Arg Lys
 3860 3865 3870

Arg Glu Ser Lys Val Pro Ala Asp Leu Leu Lys Arg Ala Phe Val

3875	3880	3885
Arg Met Ser Thr Ser Pro Glu Ala Phe Leu Ala Leu Arg Ser His		
3890	3895	3900
Phe Ala Ser Ser His Ala Leu Ile Cys Ile Ser His Trp Ile Leu		
3905	3910	3915
Gly Ile Gly Asp Arg His Leu Asn Asn Phe Met Val Ala Met Glu		
3920	3925	3930
Thr Gly Gly Val Ile Gly Ile Asp Phe Gly His Ala Phe Gly Ser		
3935	3940	3945
Ala Thr Gln Phe Leu Pro Val Pro Glu Leu Met Pro Phe Arg Leu		
3950	3955	3960
Thr Arg Gln Phe Ile Asn Leu Met Leu Pro Met Lys Glu Thr Gly		
3965	3970	3975
Leu Met Tyr Ser Ile Met Val His Ala Leu Arg Ala Phe Arg Ser		
3980	3985	3990
Asp Pro Gly Leu Leu Thr Asn Thr Met Asp Val Phe Val Lys Glu		
3995	4000	4005
Pro Ser Phe Asp Trp Lys Asn Phe Glu Gln Lys Met Leu Lys Lys		
4010	4015	4020
Gly Gly Ser Trp Ile Gln Glu Ile Asn Val Ala Glu Lys Asn Trp		
4025	4030	4035
Tyr Pro Arg Gln Lys Ile Cys Tyr Ala Lys Arg Lys Leu Ala Gly		
4040	4045	4050
Ala Asn Pro Ala Val Ile Thr Cys Asp Glu Leu Leu Leu Gly His		
4055	4060	4065
Glu Lys Ala Pro Ala Phe Arg Asp Tyr Val Ala Val Ala Arg Gly		
4070	4075	4080
Ser Lys Asp His Asn Ile Arg Ala Gln Glu Pro Glu Ser Gly Leu		
4085	4090	4095
Ser Glu Glu Thr Gln Val Lys Cys Leu Met Asp Gln Ala Thr Asp		
4100	4105	4110

Pro Asn Ile Leu Gly Arg Thr Trp Glu Gly Trp Glu Pro Trp Met

4115 4120 4125

<210> 134

<211> 692

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Met Ser Ser Phe Glu Gly Gln Met Ala Glu Tyr Pro Thr Ile Ser Ile
1 5 10 15

Asp Arg Phe Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ala Arg Ala Tyr Phe Leu Ser
20 25 30

His Cys His Lys Asp His Met Lys Gly Leu Arg Ala Pro Thr Leu Lys
35 40 45

Arg Arg Leu Glu Cys Ser Leu Lys Val Tyr Leu Tyr Cys Ser Pro Val
50 55 60

Thr Lys Glu Leu Leu Leu Thr Ser Pro Lys Tyr Arg Phe Trp Lys Lys
65 70 75 80

Arg Ile Ile Ser Ile Glu Ile Glu Thr Pro Thr Gln Ile Ser Leu Val
85 90 95

Asp Glu Ala Ser Gly Glu Lys Glu Glu Ile Val Val Thr Leu Leu Pro
100 105 110

Ala Gly His Cys Pro Gly Ser Val Met Phe Leu Phe Gln Gly Asn Asn
115 120 125

Gly Thr Val Leu Tyr Thr Gly Asp Phe Arg Leu Ala Gln Gly Glu Ala
130 135 140

Ala Arg Met Glu Leu Leu His Ser Gly Gly Arg Val Lys Asp Ile Gln
145 150 155 160

Ser Val Tyr Leu Asp Thr Thr Phe Cys Asp Pro Arg Phe Tyr Gln Ile
165 170 175

Pro Ser Arg Glu Glu Cys Leu Ser Gly Val Leu Glu Leu Val Arg Ser
180 185 190

Trp Ile Thr Arg Ser Pro Tyr His Val Val Trp Leu Asn Cys Lys Ala
 195 200 205
 Ala Tyr Gly Tyr Glu Tyr Leu Phe Thr Asn Leu Ser Glu Glu Leu Gly
 210 215 220
 Val Gln Val His Val Asn Lys Leu Asp Met Phe Arg Asn Met Pro Glu
 225 230 235 240

 Ile Leu His His Leu Thr Thr Asp Arg Asn Thr Gln Ile His Ala Cys
 245 250 255
 Arg His Pro Lys Ala Glu Glu Tyr Phe Gln Trp Ser Lys Leu Pro Cys
 260 265 270
 Gly Ile Thr Ser Arg Asn Arg Ile Pro Leu His Ile Ile Ser Ile Lys
 275 280 285
 Pro Ser Thr Met Trp Phe Gly Glu Arg Ser Arg Lys Thr Asn Val Ile
 290 295 300

 Val Arg Thr Gly Glu Ser Ser Tyr Arg Ala Cys Phe Ser Phe His Ser
 305 310 315 320
 Ser Tyr Ser Glu Ile Lys Asp Phe Leu Ser Tyr Leu Cys Pro Val Asn
 325 330 335
 Ala Tyr Pro Asn Val Ile Pro Val Gly Thr Thr Met Asp Lys Val Val
 340 345 350
 Glu Ile Leu Lys Pro Leu Cys Arg Ser Ser Gln Ser Thr Glu Pro Lys
 355 360 365

 Tyr Lys Pro Leu Gly Lys Leu Lys Arg Ala Arg Thr Val His Arg Asp
 370 375 380
 Ser Glu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu Phe Asp Asp Pro Leu Pro Ile Pro
 385 390 395 400
 Leu Arg His Lys Val Pro Tyr Pro Glu Thr Phe His Pro Glu Val Phe
 405 410 415
 Ser Met Thr Ala Val Ser Glu Lys Gln Pro Glu Lys Leu Arg Gln Thr
 420 425 430

 Pro Gly Cys Cys Arg Ala Glu Cys Met Gln Ser Ser Arg Phe Thr Asn

435	440	445	
Phe Val Asp Cys Glu Glu Ser Asn Ser Glu Ser Glu Glu Glu Val Gly			
450	455	460	
Ile Pro Ala Ser Leu Gln Gly Asp Leu Gly Ser Val Leu His Leu Gln			
465	470	475	480
Lys Ala Asp Gly Asp Val Pro Gln Trp Glu Val Phe Phe Lys Arg Asn			
	485	490	495
Asp Glu Ile Thr Asp Glu Ser Leu Glu Asn Phe Pro Ser Ser Thr Val			
	500	505	510
Ala Gly Gly Ser Gln Ser Pro Lys Leu Phe Ser Asp Ser Asp Gly Glu			
515	520	525	
Ser Thr His Ile Ser Ser Gln Asn Ser Ser Gln Ser Thr His Ile Thr			
530	535	540	
Glu Gln Gly Ser Gln Gly Trp Asp Ser Gln Ser Asp Thr Val Leu Leu			
545	550	555	560
Ser Ser Gln Glu Arg Asn Ser Gly Asp Ile Thr Ser Leu Asp Lys Ala			
	565	570	575
Asp Tyr Arg Pro Thr Ile Lys Glu Asn Ile Pro Ala Ser Leu Met Glu			
580	585	590	
Gln Asn Val Ile Cys Pro Lys Asp Thr Tyr Ser Asp Leu Lys Ser Arg			
595	600	605	
Asp Lys Asp Val Thr Ile Val Pro Ser Thr Gly Glu Pro Thr Thr Leu			
610	615	620	
Ser Ser Glu Thr His Ile Pro Glu Glu Lys Ser Leu Leu Asn Leu Ser			
625	630	635	640
Thr Asn Ala Asp Ser Gln Ser Ser Ser Asp Phe Glu Val Pro Ser Thr			
	645	650	655
Pro Glu Ala Glu Leu Pro Lys Arg Glu His Leu Gln Tyr Leu Tyr Glu			
	660	665	670
Lys Leu Ala Thr Gly Glu Ser Ile Ala Val Lys Lys Arg Lys Cys Ser			
675	680	685	

Leu Leu Asp Thr
 690
 <210> 135
 <211> 609
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 135
 Met Ser Gly Trp Glu Ser Tyr Tyr Lys Thr Glu Gly Asp Glu Glu Ala
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Gln Glu Glu Asn Leu Glu Ala Ser Gly Asp Tyr Lys Tyr
 20 25 30
 Ser Gly Arg Asp Ser Leu Ile Phe Leu Val Asp Ala Ser Lys Ala Met
 35 40 45
 Phe Glu Ser Gln Ser Glu Asp Glu Leu Thr Pro Phe Asp Met Ser Ile
 50 55 60
 Gln Cys Ile Gln Ser Val Tyr Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ser Asp Arg
 65 70 75 80
 Asp Leu Leu Ala Val Val Phe Tyr Gly Thr Glu Lys Asp Lys Asn Ser
 85 90 95
 Val Asn Phe Lys Asn Ile Tyr Val Leu Gln Glu Leu Asp Asn Pro Gly
 100 105 110
 Ala Lys Arg Ile Leu Glu Leu Asp Gln Phe Lys Gly Gln Gln Gly Gln
 115 120 125
 Lys Arg Phe Gln Asp Met Met Gly His Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Ser
 130 135 140
 Glu Val Leu Trp Val Cys Ala Asn Leu Phe Ser Asp Val Gln Phe Lys
 145 150 155 160
 Met Ser His Lys Arg Ile Met Leu Phe Thr Asn Glu Asp Asn Pro His
 165 170 175
 Gly Asn Asp Ser Ala Lys Ala Ser Arg Ala Arg Thr Lys Ala Gly Asp
 180 185 190
 Leu Arg Asp Thr Gly Ile Phe Leu Asp Leu Met His Leu Lys Lys Pro

195 200 205
 Gly Gly Phe Asp Ile Ser Leu Phe Tyr Arg Asp Ile Ile Ser Ile Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Asp Leu Arg Val His Phe Glu Glu Ser Ser Lys Leu Glu
 225 230 235 240
 Asp Leu Leu Arg Lys Val Arg Ala Lys Glu Thr Arg Lys Arg Ala Leu

 245 250 255
 Ser Arg Leu Lys Leu Lys Leu Asn Lys Asp Ile Val Ile Ser Val Gly
 260 265 270
 Ile Tyr Asn Leu Val Gln Lys Ala Leu Lys Pro Pro Pro Ile Lys Leu
 275 280 285
 Tyr Arg Glu Thr Asn Glu Pro Val Lys Thr Lys Thr Arg Thr Phe Asn
 290 295 300
 Thr Ser Thr Gly Gly Leu Leu Leu Pro Ser Asp Thr Lys Arg Ser Gln

 305 310 315 320
 Ile Tyr Gly Ser Arg Gln Ile Ile Leu Glu Lys Glu Glu Thr Glu Glu
 325 330 335
 Leu Lys Arg Phe Asp Asp Pro Gly Leu Met Leu Met Gly Phe Lys Pro
 340 345 350
 Leu Val Leu Leu Lys Lys His His Tyr Leu Arg Pro Ser Leu Phe Val
 355 360 365
 Tyr Pro Glu Glu Ser Leu Val Ile Gly Ser Ser Thr Leu Phe Ser Ala

 370 375 380
 Leu Leu Ile Lys Cys Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Cys Arg Tyr
 385 390 395 400
 Thr Pro Arg Arg Asn Ile Pro Pro Tyr Phe Val Ala Leu Val Pro Gln
 405 410 415
 Glu Glu Glu Leu Asp Asp Gln Lys Ile Gln Val Thr Pro Pro Gly Phe
 420 425 430
 Gln Leu Val Phe Leu Pro Phe Ala Asp Asp Lys Arg Lys Met Pro Phe

 435 440 445

Thr Glu Lys Ile Met Ala Thr Pro Glu Gln Val Gly Lys Met Lys Ala
 450 455 460

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

Pro Val Leu Gln Gln His Phe Arg Asn Leu Glu Ala Leu Ala Leu Asp
 485 490 495

Leu Met Glu Pro Glu Gln Ala Val Asp Leu Thr Leu Pro Lys Val Glu

500 505 510

Ala Met Asn Lys Arg Leu Gly Ser Leu Val Asp Glu Phe Lys Glu Leu
 515 520 525

Val Tyr Pro Pro Asp Tyr Asn Pro Glu Gly Lys Val Thr Lys Arg Lys
 530 535 540

His Asp Asn Glu Gly Ser Gly Ser Lys Arg Pro Lys Val Glu Tyr Ser
 545 550 555 560

Glu Glu Glu Leu Lys Thr His Ile Ser Lys Gly Thr Leu Gly Lys Phe

565 570 575

Thr Val Pro Met Leu Lys Glu Ala Cys Arg Ala Tyr Gly Leu Lys Ser
 580 585 590

Gly Leu Lys Lys Gln Glu Leu Leu Glu Ala Leu Thr Lys His Phe Gln
 595 600 605

Asp

<210> 136

<211> 732

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Met Val Arg Ser Gly Asn Lys Ala Ala Val Val Leu Cys Met Asp Val
 1 5 10 15

Gly Phe Thr Met Ser Asn Ser Ile Pro Gly Ile Glu Ser Pro Phe Glu
 20 25 30

Gln Ala Lys Lys Val Ile Thr Met Phe Val Gln Arg Gln Val Phe Ala

35 40 45
 Glu Asn Lys Asp Glu Ile Ala Leu Val Leu Phe Gly Thr Asp Gly Thr
 50 55 60
 Asp Asn Pro Leu Ser Gly Gly Asp Gln Tyr Gln Asn Ile Thr Val His
 65 70 75 80

 Arg His Leu Met Leu Pro Asp Phe Asp Leu Leu Glu Asp Ile Glu Ser
 85 90 95
 Lys Ile Gln Pro Gly Ser Gln Gln Ala Asp Phe Leu Asp Ala Leu Ile
 100 105 110
 Val Ser Met Asp Val Ile Gln His Glu Thr Ile Gly Lys Lys Phe Glu
 115 120 125
 Lys Arg His Ile Glu Ile Phe Thr Asp Leu Ser Ser Arg Phe Ser Lys
 130 135 140

 Ser Gln Leu Asp Ile Ile Ile His Ser Leu Lys Lys Cys Asp Ile Ser
 145 150 155 160
 Leu Gln Phe Phe Leu Pro Phe Ser Leu Gly Lys Glu Asp Gly Ser Gly
 165 170 175
 Asp Arg Gly Asp Gly Pro Phe Arg Leu Gly Gly His Gly Pro Ser Phe
 180 185 190
 Pro Leu Lys Gly Ile Thr Glu Gln Gln Lys Glu Gly Leu Glu Ile Val
 195 200 205

 Lys Met Val Met Ile Ser Leu Glu Gly Glu Asp Gly Leu Asp Glu Ile
 210 215 220
 Tyr Ser Phe Ser Glu Ser Leu Arg Lys Leu Cys Val Phe Lys Lys Ile
 225 230 235 240
 Glu Arg His Ser Ile His Trp Pro Cys Arg Leu Thr Ile Gly Ser Asn
 245 250 255
 Leu Ser Ile Arg Ile Ala Ala Tyr Lys Ser Ile Leu Gln Glu Arg Val
 260 265 270

 Lys Lys Thr Trp Thr Val Val Asp Ala Lys Thr Leu Lys Lys Glu Asp
 275 280 285

Ile Gln Lys Glu Thr Val Tyr Cys Leu Asn Asp Asp Asp Glu Thr Glu
 290 295 300
 Val Leu Lys Glu Asp Ile Ile Gln Gly Phe Arg Tyr Gly Ser Asp Ile
 305 310 315 320
 Val Pro Phe Ser Lys Val Asp Glu Glu Gln Met Lys Tyr Lys Ser Glu
 325 330 335

 Gly Lys Cys Phe Ser Val Leu Gly Phe Cys Lys Ser Ser Gln Val Gln
 340 345 350
 Arg Arg Phe Phe Met Gly Asn Gln Val Leu Lys Val Phe Ala Ala Arg
 355 360 365
 Asp Asp Glu Ala Ala Ala Val Ala Leu Ser Ser Leu Ile His Ala Leu
 370 375 380
 Asp Asp Leu Asp Met Val Ala Ile Val Arg Tyr Ala Tyr Asp Lys Arg
 385 390 395 400

 Ala Asn Pro Gln Val Gly Val Ala Phe Pro His Ile Lys His Asn Tyr
 405 410 415
 Glu Cys Leu Val Tyr Val Gln Leu Pro Phe Met Glu Asp Leu Arg Gln
 420 425 430
 Tyr Met Phe Ser Ser Leu Lys Asn Ser Lys Lys Tyr Ala Pro Thr Glu
 435 440 445
 Ala Gln Leu Asn Ala Val Asp Ala Leu Ile Asp Ser Met Ser Leu Ala
 450 455 460

 Lys Lys Asp Glu Lys Thr Asp Thr Leu Glu Asp Leu Phe Pro Thr Thr
 465 470 475 480
 Lys Ile Pro Asn Pro Arg Phe Gln Arg Leu Phe Gln Cys Leu Leu His
 485 490 495
 Arg Ala Leu His Pro Arg Glu Pro Leu Pro Pro Ile Gln Gln His Ile
 500 505 510
 Trp Asn Met Leu Asn Pro Pro Ala Glu Val Thr Thr Lys Ser Gln Ile
 515 520 525

 Pro Leu Ser Lys Ile Lys Thr Leu Phe Pro Leu Ile Glu Ala Lys Lys

530 535 540
 Lys Asp Gln Val Thr Ala Gln Glu Ile Phe Gln Asp Asn His Glu Asp
 545 550 555 560
 Gly Pro Thr Ala Lys Lys Leu Lys Thr Glu Gln Gly Gly Ala His Phe
 565 570 575
 Ser Val Ser Ser Leu Ala Glu Gly Ser Val Thr Ser Val Gly Ser Val
 580 585 590

 Asn Pro Ala Glu Asn Phe Arg Val Leu Val Lys Gln Lys Lys Ala Ser
 595 600 605
 Phe Glu Glu Ala Ser Asn Gln Leu Ile Asn His Ile Glu Gln Phe Leu
 610 615 620
 Asp Thr Asn Glu Thr Pro Tyr Phe Met Lys Ser Ile Asp Cys Ile Arg
 625 630 635 640
 Ala Phe Arg Glu Glu Ala Ile Lys Phe Ser Glu Glu Gln Arg Phe Asn
 645 650 655

 Asn Phe Leu Lys Ala Leu Gln Glu Lys Val Glu Ile Lys Gln Leu Asn
 660 665 670
 His Phe Trp Glu Ile Val Val Gln Asp Gly Ile Thr Leu Ile Thr Lys
 675 680 685
 Glu Glu Ala Ser Gly Ser Ser Val Thr Ala Glu Glu Ala Lys Lys Phe
 690 695 700
 Leu Ala Pro Lys Asp Lys Pro Ser Gly Asp Thr Ala Ala Val Phe Glu
 705 710 715 720

 Glu Gly Gly Asp Val Asp Asp Leu Leu Asp Met Ile
 725 730

 <210> 137
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 137
 Met Glu Glu Leu Glu Gln Gly Leu Leu Met Gln Pro Trp Ala Trp Leu
 1 5 10 15

Gln Leu Ala Glu Asn Ser Leu Leu Ala Lys Val Phe Ile Thr Lys Gln
 20 25 30
 Gly Tyr Ala Leu Leu Val Ser Asp Leu Gln Gln Val Trp His Glu Gln
 35 40 45

 Val Asp Thr Ser Val Val Ser Gln Arg Ala Lys Glu Leu Asn Lys Arg
 50 55 60
 Leu Thr Ala Pro Pro Ala Ala Phe Leu Cys His Leu Asp Asn Leu Leu
 65 70 75 80
 Arg Pro Leu Leu Lys Asp Ala Ala His Pro Ser Glu Ala Thr Phe Ser
 85 90 95
 Cys Asp Cys Val Ala Asp Ala Leu Ile Leu Arg Val Arg Ser Glu Leu
 100 105 110

 Ser Gly Leu Pro Phe Tyr Trp Asn Phe His Cys Met Leu Ala Ser Pro
 115 120 125
 Ser Leu Val Ser Gln His Leu Ile Arg Pro Leu Met Gly Met Ser Leu
 130 135 140
 Ala Leu Gln Cys Gln Val Arg Glu Leu Ala Thr Leu Leu His Met Lys
 145 150 155 160
 Asp Leu Glu Ile Gln Asp Tyr Gln Glu Ser Gly Ala Thr Leu Ile Arg
 165 170 175

 Asp Arg Leu Lys Thr Glu Pro Phe Glu Glu Asn Ser Phe Leu Glu Gln
 180 185 190
 Phe Met Ile Glu Lys Leu Pro Glu Ala Cys Ser Ile Gly Asp Gly Lys
 195 200 205
 Pro Phe Val Met Asn Leu Gln Asp Leu Tyr Met Ala Val Thr Thr Gln
 210 215 220
 Glu Val Gln Val Gly Gln Lys His Gln Gly Ala Gly Asp Pro His Thr
 225 230 235 240

 Ser Asn Ser Ala Ser Leu Gln Gly Ile Asp Ser Gln Cys Val Asn Gln
 245 250 255
 Pro Glu Gln Leu Val Ser Ser Ala Pro Thr Leu Ser Ala Pro Glu Lys

260 265 270
 Glu Ser Thr Gly Thr Ser Gly Pro Leu Gln Arg Pro Gln Leu Ser Lys
 275 280 285
 Val Lys Arg Lys Lys Pro Arg Gly Leu Phe Ser
 290 295
 <210> 138
 <211> 236

 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 138
 Met Thr Ser Glu Lys Gly Pro Ser Thr Gly Asp Pro Thr Leu Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Ile Glu Pro Trp Glu Phe Asp Val Phe Tyr Asp Pro Arg Glu Leu
 20 25 30
 Arg Lys Glu Ala Cys Leu Leu Tyr Glu Ile Lys Trp Gly Met Ser Arg
 35 40 45
 Lys Ile Trp Arg Ser Ser Gly Lys Asn Thr Thr Asn His Val Glu Val
 50 55 60

 Asn Phe Ile Lys Lys Phe Thr Ser Glu Arg Asp Phe His Pro Ser Met
 65 70 75 80
 Ser Cys Ser Ile Thr Trp Phe Leu Ser Trp Ser Pro Cys Trp Glu Cys
 85 90 95
 Ser Gln Ala Ile Arg Glu Phe Leu Ser Arg His Pro Gly Val Thr Leu
 100 105 110
 Val Ile Tyr Val Ala Arg Leu Phe Trp His Met Asp Gln Gln Asn Arg
 115 120 125

 Gln Gly Leu Arg Asp Leu Val Asn Ser Gly Val Thr Ile Gln Ile Met
 130 135 140
 Arg Ala Ser Glu Tyr Tyr His Cys Trp Arg Asn Phe Val Asn Tyr Pro
 145 150 155 160
 Pro Gly Asp Glu Ala His Trp Pro Gln Tyr Pro Pro Leu Trp Met Met
 165 170 175

Leu Tyr Ala Leu Glu Leu His Cys Ile Ile Leu Ser Leu Pro Pro Cys
 180 185 190

Leu Lys Ile Ser Arg Arg Trp Gln Asn His Leu Thr Phe Phe Arg Leu
 195 200 205

His Leu Gln Asn Cys His Tyr Gln Thr Ile Pro Pro His Ile Leu Leu
 210 215 220

Ala Thr Gly Leu Ile His Pro Ser Val Ala Trp Arg
 225 230 235

<210> 139

<211> 224

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Met Ala Gln Lys Glu Glu Ala Ala Val Ala Thr Glu Ala Ala Ser Gln
 1 5 10 15

Asn Gly Glu Asp Leu Glu Asn Leu Asp Asp Pro Glu Lys Leu Lys Glu
 20 25 30

Leu Ile Glu Leu Pro Pro Phe Glu Ile Val Thr Gly Glu Arg Leu Pro
 35 40 45

Ala Asn Phe Phe Lys Phe Gln Phe Arg Asn Val Glu Tyr Ser Ser Gly
 50 55 60

Arg Asn Lys Thr Phe Leu Cys Tyr Val Val Glu Ala Gln Gly Lys Gly
 65 70 75 80

Gly Gln Val Gln Ala Ser Arg Gly Tyr Leu Glu Asp Glu His Ala Ala
 85 90 95

Ala His Ala Glu Glu Ala Phe Phe Asn Thr Ile Leu Pro Ala Phe Asp
 100 105 110

Pro Ala Leu Arg Tyr Asn Val Thr Trp Tyr Val Ser Ser Ser Pro Cys
 115 120 125

Ala Ala Cys Ala Asp Arg Ile Ile Lys Thr Leu Ser Lys Thr Lys Asn
 130 135 140

Leu Arg Leu Leu Ile Leu Val Gly Arg Leu Phe Met Trp Glu Glu Pro
 145 150 155 160
 Glu Ile Gln Ala Ala Leu Lys Lys Leu Lys Glu Ala Gly Cys Lys Leu
 165 170 175
 Arg Ile Met Lys Pro Gln Asp Phe Glu Tyr Val Trp Gln Asn Phe Val
 180 185 190
 Glu Gln Glu Glu Gly Glu Ser Lys Ala Phe Gln Pro Trp Glu Asp Ile
 195 200 205

Gln Glu Asn Phe Leu Tyr Tyr Glu Glu Lys Leu Ala Asp Ile Leu Lys
 210 215 220

<210> 140

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Met Glu Ala Ser Pro Ala Ser Gly Pro Arg His Leu Met Asp Pro His
 1 5 10 15
 Ile Phe Thr Ser Asn Phe Asn Asn Gly Ile Gly Arg His Lys Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Cys Tyr Glu Val Glu Arg Leu Asp Asn Gly Thr Ser Val Lys Met

 35 40 45
 Asp Gln His Arg Gly Phe Leu His Asn Gln Ala Lys Asn Leu Leu Cys
 50 55 60

Gly Phe Tyr Gly Arg His Ala Glu Leu Arg Phe Leu Asp Leu Val Pro
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Leu Asp Pro Ala Gln Ile Tyr Arg Val Thr Trp Phe Ile
 85 90 95

Ser Trp Ser Pro Cys Phe Ser Trp Gly Cys Ala Gly Glu Val Arg Ala
 100 105 110

Phe Leu Gln Glu Asn Thr His Val Arg Leu Arg Ile Phe Ala Ala Arg
 115 120 125

Ile Tyr Asp Tyr Asp Pro Leu Tyr Lys Glu Ala Leu Gln Met Leu Arg

130 135 140
Asp Ala Gly Ala Gln Val Ser Ile Met Thr Tyr Asp Glu Phe Lys His
145 150 155 160
Cys Trp Asp Thr Phe Val Asp His Gln Gly Cys Pro Phe Gln Pro Trp
165 170 175
Asp Gly Leu Asp Glu His Ser Gln Ala Leu Ser Gly Arg Leu Arg Ala
180 185 190
Ile Leu Gln Asn Gln Gly Asn
195
<210> 141
<211> 190
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 141
Met Asn Pro Gln Ile Arg Asn Pro Met Lys Ala Met Tyr Pro Gly Thr
1 5 10 15
Phe Tyr Phe Gln Phe Lys Asn Leu Trp Glu Ala Asn Asp Arg Asn Glu
20 25 30
Thr Trp Leu Cys Phe Thr Val Glu Gly Ile Lys Arg Arg Ser Val Val
35 40 45
Ser Trp Lys Thr Gly Val Phe Arg Asn Gln Val Asp Ser Glu Thr His
50 55 60
Cys His Ala Glu Arg Cys Phe Leu Ser Trp Phe Cys Asp Asp Ile Leu
65 70 75 80
Ser Pro Asn Thr Lys Tyr Gln Val Thr Trp Tyr Thr Ser Trp Ser Pro
85 90 95
Cys Pro Asp Cys Ala Gly Glu Val Ala Glu Phe Leu Ala Arg His Ser
100 105 110
Asn Val Asn Leu Thr Ile Phe Thr Ala Arg Leu Tyr Tyr Phe Gln Tyr
115 120 125
Pro Cys Tyr Gln Glu Gly Leu Arg Ser Leu Ser Gln Glu Gly Val Ala
130 135 140

Val Glu Ile Met Asp Tyr Glu Asp Phe Lys Tyr Cys Trp Glu Asn Phe

145 150 155 160

Val Tyr Asn Asp Asn Glu Pro Phe Lys Pro Trp Lys Gly Leu Lys Thr

165 170 175

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

180 185 190

<210> 142

<211> 386

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Met Asn Pro Gln Ile Arg Asn Pro Met Glu Arg Met Tyr Arg Asp Thr

1 5 10 15

Phe Tyr Asp Asn Phe Glu Asn Glu Pro Ile Leu Tyr Gly Arg Ser Tyr

20 25 30

Thr Trp Leu Cys Tyr Glu Val Lys Ile Lys Arg Gly Arg Ser Asn Leu

35 40 45

Leu Trp Asp Thr Gly Val Phe Arg Gly Pro Val Leu Pro Lys Arg Gln

50 55 60

Ser Asn His Arg Gln Glu Val Tyr Phe Arg Phe Glu Asn His Ala Glu

65 70 75 80

Met Cys Phe Leu Ser Trp Phe Cys Gly Asn Arg Leu Pro Ala Asn Arg

85 90 95

Arg Phe Gln Ile Thr Trp Phe Val Ser Trp Asn Pro Cys Leu Pro Cys

100 105 110

Val Val Lys Val Thr Lys Phe Leu Ala Glu His Pro Asn Val Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Ala Ala Arg Leu Tyr Tyr Tyr Arg Asp Arg Asp Trp Arg

130 135 140

Trp Val Leu Leu Arg Leu His Lys Ala Gly Ala Arg Val Lys Ile Met

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Asp Phe Ala Tyr Cys Trp Glu Asn Phe Val Cys Asn Glu
 165 170 175

Gly Gln Pro Phe Met Pro Trp Tyr Lys Phe Asp Asp Asn Tyr Ala Ser
 180 185 190

Leu His Arg Thr Leu Lys Glu Ile Leu Arg Asn Pro Met Glu Ala Met
 195 200 205

Tyr Pro His Ile Phe Tyr Phe His Phe Lys Asn Leu Leu Lys Ala Cys
 210 215 220

Gly Arg Asn Glu Ser Trp Leu Cys Phe Thr Met Glu Val Thr Lys His
 225 230 235 240

His Ser Ala Val Phe Arg Lys Arg Gly Val Phe Arg Asn Gln Val Asp
 245 250 255

Pro Glu Thr His Cys His Ala Glu Arg Cys Phe Leu Ser Trp Phe Cys
 260 265 270

Asp Asp Ile Leu Ser Pro Asn Thr Asn Tyr Glu Val Thr Trp Tyr Thr
 275 280 285

Ser Trp Ser Pro Cys Pro Glu Cys Ala Gly Glu Val Ala Glu Phe Leu
 290 295 300

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Leu Thr Ile Phe Thr Ala Arg Leu Cys
 305 310 315 320

Tyr Phe Trp Asp Thr Asp Tyr Gln Glu Gly Leu Cys Ser Leu Ser Gln
 325 330 335

Glu Gly Ala Ser Val Lys Ile Met Gly Tyr Lys Asp Phe Val Ser Cys
 340 345 350

Trp Lys Asn Phe Val Tyr Ser Asp Asp Glu Pro Phe Lys Pro Trp Lys
 355 360 365

Gly Leu Gln Thr Asn Phe Arg Leu Leu Lys Arg Arg Leu Arg Glu Ile
 370 375 380

Leu Gln

385

<210> 143

<211> 373

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Met Lys Pro His Phe Arg Asn Thr Val Glu Arg Met Tyr Arg Asp Thr

1 5 10 15

Phe Ser Tyr Asn Phe Tyr Asn Arg Pro Ile Leu Ser Arg Arg Asn Thr

20 25 30

Val Trp Leu Cys Tyr Glu Val Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Pro Arg

35 40 45

Leu Asp Ala Lys Ile Phe Arg Gly Gln Val Tyr Ser Gln Pro Glu His

50 55 60

His Ala Glu Met Cys Phe Leu Ser Trp Phe Cys Gly Asn Gln Leu Pro

65 70 75 80

Ala Tyr Lys Cys Phe Gln Ile Thr Trp Phe Val Ser Trp Thr Pro Cys

85 90 95

Pro Asp Cys Val Ala Lys Leu Ala Glu Phe Leu Ala Glu His Pro Asn

100 105 110

Val Thr Leu Thr Ile Ser Ala Ala Arg Leu Tyr Tyr Tyr Trp Glu Arg

115 120 125

Asp Tyr Arg Arg Ala Leu Cys Arg Leu Ser Gln Ala Gly Ala Arg Val

130 135 140

Lys Ile Met Asp Asp Glu Glu Phe Ala Tyr Cys Trp Glu Asn Phe Val

145 150 155 160

Tyr Ser Glu Gly Gln Pro Phe Met Pro Trp Tyr Lys Phe Asp Asp Asn

165 170 175

Tyr Ala Phe Leu His Arg Thr Leu Lys Glu Ile Leu Arg Asn Pro Met

180 185 190

Glu Ala Met Tyr Pro His Ile Phe Tyr Phe His Phe Lys Asn Leu Arg

195 200 205

Lys Ala Tyr Gly Arg Asn Glu Ser Trp Leu Cys Phe Thr Met Glu Val

210 215 220

Val Lys His His Ser Pro Val Ser Trp Lys Arg Gly Val Phe Arg Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Asp Pro Glu Thr His Cys His Ala Glu Arg Cys Phe Leu Ser
 245 250 255
 Trp Phe Cys Asp Asp Ile Leu Ser Pro Asn Thr Asn Tyr Glu Val Thr
 260 265 270
 Trp Tyr Thr Ser Trp Ser Pro Cys Pro Glu Cys Ala Gly Glu Val Ala
 275 280 285
 Glu Phe Leu Ala Arg His Ser Asn Val Asn Leu Thr Ile Phe Thr Ala
 290 295 300
 Arg Leu Tyr Tyr Phe Trp Asp Thr Asp Tyr Gln Glu Gly Leu Arg Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Gln Glu Gly Ala Ser Val Glu Ile Met Gly Tyr Lys Asp Phe
 325 330 335
 Lys Tyr Cys Trp Glu Asn Phe Val Tyr Asn Asp Asp Glu Pro Phe Lys
 340 345 350
 Pro Trp Lys Gly Leu Lys Tyr Asn Phe Leu Phe Leu Asp Ser Lys Leu
 355 360 365
 Gln Glu Ile Leu Glu
 370
 <210> 144
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 144
 Met Lys Pro His Phe Arg Asn Thr Val Glu Arg Met Tyr Arg Asp Thr

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

50 55 60
 His Pro Glu Met Arg Phe Phe His Trp Phe Ser Lys Trp Arg Lys Leu

65 70 75 80
 His Arg Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr Trp Tyr Ile Ser Trp Ser Pro
 85 90 95
 Cys Thr Lys Cys Thr Arg Asp Met Ala Thr Phe Leu Ala Glu Asp Pro
 100 105 110
 Lys Val Thr Leu Thr Ile Phe Val Ala Arg Leu Tyr Tyr Phe Trp Asp
 115 120 125
 Pro Asp Tyr Gln Glu Ala Leu Arg Ser Leu Cys Gln Lys Arg Asp Gly

130 135 140
 Pro Arg Ala Thr Met Lys Ile Met Asn Tyr Asp Glu Phe Gln His Cys
 145 150 155 160
 Trp Ser Lys Phe Val Tyr Ser Gln Arg Glu Leu Phe Glu Pro Trp Asn
 165 170 175
 Asn Leu Pro Lys Tyr Tyr Ile Leu Leu His Ile Met Leu Gly Glu Ile
 180 185 190
 Leu Arg His Ser Met Asp Pro Pro Thr Phe Thr Phe Asn Phe Asn Asn

195 200 205
 Glu Pro Trp Val Arg Gly Arg His Glu Thr Tyr Leu Cys Tyr Glu Val
 210 215 220
 Glu Arg Met His Asn Asp Thr Trp Val Leu Leu Asn Gln Arg Arg Gly
 225 230 235 240
 Phe Leu Cys Asn Gln Ala Pro His Lys His Gly Phe Leu Glu Gly Arg
 245 250 255
 His Ala Glu Leu Cys Phe Leu Asp Val Ile Pro Phe Trp Lys Leu Asp

260 265 270
 Leu Asp Gln Asp Tyr Arg Val Thr Cys Phe Thr Ser Trp Ser Pro Cys
 275 280 285
 Phe Ser Cys Ala Gln Glu Met Ala Lys Phe Ile Ser Lys Asn Lys His
 290 295 300

Val Ser Leu Cys Ile Phe Thr Ala Arg Ile Tyr Asp Asp Gln Gly Arg
 305 310 315 320
 Cys Gln Glu Gly Leu Arg Thr Leu Ala Glu Ala Gly Ala Lys Ile Ser

 325 330 335
 Ile Met Thr Tyr Ser Glu Phe Lys His Cys Trp Asp Thr Phe Val Asp
 340 345 350

His Gln Gly Cys Pro Phe Gln Pro Trp Asp Gly Leu Asp Glu His Ser
 355 360 365
 Gln Asp Leu Ser Gly Arg Leu Arg Ala Ile Leu Gln Asn Gln Glu Asn
 370 375 380

<210> 145

<211> 200

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

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

Ser Met Gly Leu Asp Glu Thr Gln Cys Tyr Gln Val Thr Cys Tyr Leu
 65 70 75 80
 Thr Trp Ser Pro Cys Ser Ser Cys Ala Trp Glu Leu Val Asp Phe Ile
 85 90 95
 Lys Ala His Asp His Leu Asn Leu Gly Ile Phe Ala Ser Arg Leu Tyr
 100 105 110
 Tyr His Trp Cys Lys Pro Gln Gln Lys Gly Leu Arg Leu Leu Cys Gly
 115 120 125

Ser Gln Val Pro Val Glu Val Met Gly Phe Pro Lys Phe Ala Asp Cys
 130 135 140
 Trp Glu Asn Phe Val Asp His Glu Lys Pro Leu Ser Phe Asn Pro Tyr
 145 150 155 160
 Lys Met Leu Glu Glu Leu Asp Lys Asn Ser Arg Ala Ile Lys Arg Arg
 165 170 175
 Leu Glu Arg Ile Lys Ile Pro Gly Val Arg Ala Gln Gly Arg Tyr Met
 180 185 190

Asp Ile Leu Cys Asp Ala Glu Val
 195 200

<210> 146

<211> 367

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

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

Cys Gln Ile Phe Gly Phe Pro Tyr Gly Thr Thr Phe Pro Gln Thr Lys
 50 55 60

His Leu Thr Phe Tyr Glu Leu Lys Thr Ser Ser Gly Ser Leu Val Gln
 65 70 75 80

Lys Gly His Ala Ser Ser Cys Thr Gly Asn Tyr Ile His Pro Glu Ser
 85 90 95

Met Leu Phe Glu Met Asn Gly Tyr Leu Asp Ser Ala Ile Tyr Asn Asn
 100 105 110

Asp Ser Ile Arg His Ile Ile Leu Tyr Ser Asn Asn Ser Pro Cys Asn
 115 120 125

Glu Ala Asn His Cys Cys Ile Ser Lys Met Tyr Asn Phe Leu Ile Thr

130 135 140
 Tyr Pro Gly Ile Thr Leu Ser Ile Tyr Phe Ser Gln Leu Tyr His Thr
 145 150 155 160
 Glu Met Asp Phe Pro Ala Ser Ala Trp Asn Arg Glu Ala Leu Arg Ser
 165 170 175

 Leu Ala Ser Leu Trp Pro Arg Val Val Leu Ser Pro Ile Ser Gly Gly
 180 185 190
 Ile Trp His Ser Val Leu His Ser Phe Ile Ser Gly Val Ser Gly Ser
 195 200 205
 His Val Phe Gln Pro Ile Leu Thr Gly Arg Ala Leu Ala Asp Arg His
 210 215 220
 Asn Ala Tyr Glu Ile Asn Ala Ile Thr Gly Val Lys Pro Tyr Phe Thr
 225 230 235 240

 Asp Val Leu Leu Gln Thr Lys Arg Asn Pro Asn Thr Lys Ala Gln Glu
 245 250 255
 Ala Leu Glu Ser Tyr Pro Leu Asn Asn Ala Phe Pro Gly Gln Phe Phe
 260 265 270
 Gln Met Pro Ser Gly Gln Leu Gln Pro Asn Leu Pro Pro Asp Leu Arg
 275 280 285
 Ala Pro Val Val Phe Val Leu Val Pro Leu Arg Asp Leu Pro Pro Met
 290 295 300

 His Met Gly Gln Asn Pro Asn Lys Pro Arg Asn Ile Val Arg His Leu
 305 310 315 320
 Asn Met Pro Gln Met Ser Phe Gln Glu Thr Lys Asp Leu Gly Arg Leu
 325 330 335
 Pro Thr Gly Arg Ser Val Glu Ile Val Glu Ile Thr Glu Gln Phe Ala
 340 345 350
 Ser Ser Lys Glu Ala Asp Glu Lys Lys Lys Lys Lys Gly Lys Lys
 355 360 365

<210> 147

<211> 48

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 147
 gaaatcaatc atagtggag caccaactac aaccgctccc tcaagagt 48
 <210> 148
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 148
 gatatcagtc atagtggcat cccaactac aaccgctccc tcaagagt 48
 <210> 149
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 149
 gaaatcaatc atggtggaaa tccaactac aaccgctctc tcaggagc 48
 <210> 150
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 150
 gaaatcaatc atgttggag taccactac aaccctccc tcaagagt 48
 <210> 151
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 151
 gcaatcaata atagtggaaa caccttggtc acccatccc tcagagt 48
 <210> 152
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 152
 gaaatcaatc acagtggag aaccaaccac aaccgctccc tcaggagt 48

<210> 153
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 153
 gaaacctatc atagtgcata caccaagtac agcccgctccc tccagggt 48
 <210> 154
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 154
 gagatcgatt atagtggaaa cgccaactac aaccgctccc tcaagagt 48

 <210> 155
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 155
 gaaatcaatc atagtggaag caccaactac aaccgctccc tcaagagt 48
 <210> 156
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (3)..(21)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 156
 aannnnnnnn nnnnnnnnnn ntt 23