



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 461**

51 Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05702390 .5**
96 Fecha de presentación : **31.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1715891**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento de la artrosis con anticuerpos anti-IL-6.**

30 Prioridad: **11.02.2004 US 543814 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2010

73 Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Bove, Susan, Elizabeth y**
Kilgore, Kenneth, Stanley

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de tratamiento de la artrosis con anticuerpos anti-IL-6.

5 Antecedentes de la invención

La artrosis es una enfermedad que afecta a millones de personas. Los pacientes con artrosis padecen síntomas tales como dolor articular y rigidez articular, que conducen a deformaciones de la articulación y a una disminución o pérdida de la función articular. Son agentes típicos usados para tratar a los que padecen artrosis la aspirina y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos convencionales (AINE) tales como ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno. El documento EP0331640A2 describe el uso de interleucina 6 en el tratamiento de afecciones óseas tales como la osteoporosis y la artrosis. Existe la necesidad en la técnica de procedimientos adicionales de tratamiento de la artrosis con agentes terapéuticos.

15 Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la artrosis que comprenden: administrar a un sujeto que padece artrosis una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-6. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía intraarticular o intravenosa. En ciertas realizaciones, el anticuerpo contra IL-6 es un anticuerpo monoclonal. En ciertas realizaciones, el anticuerpo contra IL-6 es CNTO 328. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la administración adicional de uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por: sal cálcica del ácido 6-(5-carboxi-5-metil-hexiloxi)-2,2-dimetil-hexanoico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, piroxicam, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, fenilbutazona, aspirina, celecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib, corticosteroides, hyalgan y synvisc. En ciertas realizaciones, el dolor artrósico puede tratarse con un anticuerpo anti-IL-6. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere procedimientos de tratamiento de la artrosis que comprenden: administrar a un sujeto que padece artrosis una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-6.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un anticuerpo anti-IL-6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis en sujetos.

Definiciones

En un entorno clínico, un médico puede evaluar si un paciente padece artrosis mediante índices clínicos convencionales, incluyendo procedimientos radiológicos (por ejemplo, rayos X de las articulaciones afectadas) y determinación del Índice de Artrosis de las Universidades Western Ontario y McMaster ("WOMAC") (véase, por ejemplo, Creamer y col. (1999) J. Rheumatol. 26: 1785-1792).

El término "anticuerpo" se refiere a un polipéptido monomérico (por ejemplo, anticuerpos de cadena sencilla) o multimérico que comprende una región flanqueante de un gen de inmunoglobulina, o fragmentos del mismo, que se une específicamente a y reconoce un antígeno. Los genes de inmunoglobulina reconocidos incluyen los genes de la región constante kappa, lambda, alfa, gamma, delta, épsilon y mu, así como la miríada de genes de la región variable de la inmunoglobulina. Las cadenas ligeras se clasifican como kappa o lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como gamma, mu, alfa, delta o épsilon, que a su vez definen las clases de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente. El término "anticuerpo" también incluye polipéptidos de unión a antígeno tales como Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, dAb y fragmentos de región determinante de complementariedad (CDR), anticuerpos de cadena sencilla (scFv), anticuerpos quiméricos y diacuerpos. El término anticuerpo incluye anticuerpos policlonales y anticuerpos monoclonales, a menos que se indique otra cosa.

Una unidad estructural de inmunoglobulina (anticuerpo) ejemplar comprende un tetrámero, cada tetrámero está compuesto por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena "ligera" (de aproximadamente 25 kDa) y una "pesada" (de aproximadamente 50-70 kDa). El extremo amino-terminal de cada cadena define una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos, principalmente responsables del reconocimiento de antígenos. Las expresiones cadena ligera variable (V_L) y cadena pesada variable (V_H) se refieren a estas cadenas ligeras y pesadas, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, un fragmento Fd se refiere a un fragmento de anticuerpo que está constituido por los dominios V_H y C_H1; un fragmento Fv está constituido por los dominios V_L y V_H de un solo brazo de un anticuerpo; y un fragmento dAb (Ward y col., Nature 341: 544-546 (1989)) está constituido por un dominio V_H.

En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo de cadena sencilla (scFv) en el que un dominio V_L y V_H se emparejan para formar una molécula monovalente por medio de un engarce sintético que permite que se generen como una sola cadena proteica. (Bird y col., Science 242: 423-426 (1988) y Huston y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883 (1988).) En algunas realizaciones, los anticuerpos son diacuerpos, es decir, son anticuerpos bivalentes en los que se expresan dominios V_H y V_L en una sola cadena polipeptídica, pero usando un engarce que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios de la misma cadena, forzando de este modo a los dominios a

emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y generando dos sitios de unión a antígeno. (Véase, por ejemplo, Holliger P. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993), y Poljak R. J. y col., Structure 2: 1121-1123 (1994)).

Un anticuerpo “anti-IL-6” es un anticuerpo que se une específicamente a un polipéptido de IL-6. Los ejemplos de polipéptidos de IL-6 incluyen, pero sin limitación, un polipéptido de IL-6 de ratón (por ejemplo, SEC ID N°: 2), un polipéptido de IL-6 de rata (por ejemplo, SEC ID N°: 4) y un polipéptido de IL-6 humano (por ejemplo, SEC ID N°: 6). Un ejemplo de un “anticuerpo anti-IL-6” es CNTO 328 (cCLB8), un anticuerpo monoclonal quimérico de humano-ratón contra IL-6 (véase, por ejemplo, van Zaanen, y col. (1998) Br. J. Haematol. 102: 783-790).

Un “anticuerpo anti-receptor de IL-6” es un anticuerpo que se une específicamente al dominio extracelular de un polipéptido receptor de IL-6. Un ejemplo de un “anticuerpo anti-receptor de IL-6” es MRA (tocilizumab). Los ejemplos de polipéptidos de dominio extracelular de IL-6R incluyen, pero sin limitación, un polipéptido de IL-6R de ratón (por ejemplo, SEC ID N°: 8), un polipéptido de IL-6R de rata (por ejemplo, SEC ID N°: 10) y un polipéptido de IL-6R humano (por ejemplo, SEC ID N°: 12).

El término “inmunoensayo” es un ensayo que usa un anticuerpo para unirse específicamente a un antígeno. El inmunoensayo se caracteriza por el uso de las propiedades de unión específicas de un anticuerpo particular para aislar, dirigir y/o cuantificar el antígeno.

Las expresiones “se une específicamente (o selectivamente)” a un anticuerpo o “específicamente (o selectivamente) inmunorreactivo con”, cuando se refieren a un antígeno proteico o peptídico, se refieren a una reacción de unión que es determinante de la presencia de una proteína específica. Típicamente, un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando tiene una K_d de al menos aproximadamente $1 \mu\text{M}$ o inferior, más habitualmente de al menos aproximadamente $0,1 \mu\text{M}$ o inferior y, preferentemente, de al menos aproximadamente 10 nM o inferior para ese antígeno.

Pueden usarse una diversidad de formatos de inmunoensayo (por ejemplo, transferencias de Western, ELISA, etc.) para seleccionar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con una proteína particular. Por ejemplo, se usan de forma rutinaria inmunoensayos de ELISA en fase sólida para seleccionar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con una proteína (véase, por ejemplo, Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Nueva York: Cold Spring Harbor Press, (1990) para una descripción de formatos de inmunoensayo y condiciones que pueden usarse para determinar la inmunoreactividad específica).

Como se usa en el presente documento, la expresión “anticuerpo humano” se refiere a cualquier anticuerpo en el que las secuencias de dominio variable y constante son secuencias humanas. El término anticuerpos incluye secuencias procedentes de genes humanos pero que se han modificado, por ejemplo, para disminuir la posible inmunogenicidad, aumentar la afinidad, eliminar cisteínas que puedan causar un plegamiento indeseable, etc. El término incluye anticuerpos de este tipo producidos de forma recombinante en células no humanas, que podrían conferir una glicosilación atípica de células humanas. Estos anticuerpos pueden prepararse de una diversidad de formas, como se describe a continuación.

La expresión “anticuerpo quimérico”, como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que comprende regiones de dos o más anticuerpos diferentes. En una realización, una o más de las CDR proceden de un anticuerpo anti-IL-6 humana. En otra realización, todas las CDR proceden de un anticuerpo anti-IL-6 humana. En otra realización, las CDR de más de un anticuerpo anti-IL-6 humana se combinan en un anticuerpo quimérico. Por ejemplo, un anticuerpo quimérico puede comprender una CDR1 de la cadena ligera de un primer anticuerpo anti-IL-6 humana, una CDR2 de la cadena ligera de un segundo anticuerpo anti-IL-6 humana y una CDR3 de la cadena ligera de un tercer anticuerpo anti-IL-6 humana y las CDR de la cadena pesada pueden proceder de uno o más anticuerpos anti-IL-6 distintos. Además, las regiones flanqueantes pueden proceder de uno de los anticuerpos anti-IL-6 de los que se obtienen una o más de las CDR, o de uno o más anticuerpos humanos diferentes. Por ejemplo, una o más CDR de un anticuerpo de especie no humana (por ejemplo, ratón o rata) puede insertarse de forma recombinante en una región flanqueante de anticuerpo humano dando como resultado un anticuerpo “humanizado”.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de un sujeto que padece artrosis por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-6. Se han descrito procedimientos para generar anticuerpos contra IL-6 (véase, por ejemplo, Wendling y col. (1993) J. Rheumatol. 20: 259-262; Patente de Estados Unidos N° 5.618.700), incluyendo anticuerpos anti-IL-6 humana humanizados (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 6.121.423 y 5.856.135) y anticuerpos contra IL-6R (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.795.965 y 5.817.790); MRA (tocilizumab; atilzumab; rhPM-1 (Drugs of the Future (2003) 28: 314-319) (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.) que se obtuvo del anticuerpo anti-IL-6R humano de ratón PM1 (véase, por ejemplo, Hirata y col. (1999) J. Immunol. 143: 2900-2906).

Para la preparación de anticuerpos monoclonales o policlonales contra IL-6 e IL-6R, pueden usarse procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Kohler y Milstein, Nature 256: 495-497 (1975); Kozbor y col., Immunology Today 4: 72 (1983); Cole y col., págs. 77-96 en Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc.

(1985)). Además, puede usarse la tecnología de presentación en fago para identificar anticuerpos de cadena sencilla y fragmentos Fab heteroméricos que se unan específicamente a antígenos seleccionados (véase, por ejemplo, McCafferty y col., *Nature* 348: 552-554 (1990); Marks y col., *Biotechnology* 10: 779-783 (1992)). Típicamente, se emplean polipéptidos de IL-6 e IL-6R para generar anticuerpos contra IL-6 e IL-6R, respectivamente. En el caso de los polipéptidos de IL-6, pueden purificarse a partir de fuentes nativas, células que secretan de forma natural polipéptidos de IL-6. Como alternativa, pueden usarse péptidos sintéticos obtenidos de secuencias de IL-6 e IL-6R desveladas en el presente documento y conjugarse con una proteína transportadora como inmunógeno. Además, pueden emplearse polipéptidos de IL-6 o IL-6R recombinantes para generar anticuerpos afines. Por ejemplo, polipéptidos recombinantes de IL-6 de ratón (Nº Catálogo 406-ML-025), IL-6 de rata (Nº Catálogo 506-RL-050) e IL-6 humana (Nº Catálogo 206-IL-010), así como dominio extracelular soluble recombinante de polipéptido de IL-6R humano (Nº Catálogo 227-SR-025) están disponibles en el mercado en R&D Systems Inc., Minneapolis, MN. Además, pueden generarse o aislarse ácidos nucleicos que codifican IL-6 (véase, por ejemplo, Hirano y col. (1986) *Nature* 324: 73-76; Brakenhoff y col. (1987) *J. Immunol.* 139: 4116-4121; SEC ID Nº: 1, 3 y 5) e IL-6R (véase, por ejemplo, Yamasaki y col. (1988) *Science* 241: 825-828; SEC ID Nº: 7, 9 y 11) usando técnicas rutinarias en el campo de la genética recombinante y de la química de ácidos nucleicos sintéticos. Los textos básicos que desvelan los procedimientos generales de uso en la presente invención incluyen Sambrook y col., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2ª ed., 1989; Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual*, 1990; y *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel y col., eds., 1998.

Pueden generarse anticuerpos policlonales típicamente por inmunización de un animal con el antígeno de elección. La inmunización de los animales puede ser por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Nueva York: Cold Spring Harbor Press, 1990. Se conocen bien en la técnica procedimientos para inmunizar animales no humanos tales como ratones, conejos, ratas, ovejas, cabras, cerdos, ganado bovino y caballos. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, anteriormente, y Patente de Estados Unidos Nº 5.994.619.

En ciertas realizaciones, se administra un antígeno IL-6 con un adyuvante para estimular la respuesta inmune. Los adyuvantes ejemplares incluyen adyuvante completo o incompleto de Freund, RIBI (dipéptidos muramilo) o ISCOM (complejos inmunoestimulantes). Preferentemente, si se está administrando un polipéptido, el programa de inmunización implicará dos o más administraciones del polipéptido, dispersadas a lo largo de varias semanas.

Después de la inmunización de un animal con un antígeno IL-6 o IL-6R, pueden obtenerse anticuerpos policlonales y/o células productoras de anticuerpos del animal. En algunas realizaciones, se obtiene suero que contiene anticuerpo anti-IL-6 o anti-IL-6R del animal por extracción de sangre o sacrificio del animal. El suero puede usarse según se obtiene del animal, puede obtenerse la fracción de inmunoglobulina a partir del suero, o los anticuerpos anti-IL-6 o anti-IL-6R pueden purificarse a partir del suero.

La respuesta inmune del animal a una preparación de inmunógeno puede controlarse realizando extracciones de sangre de ensayo y determinando el título de reactividad contra la proteína de elección. Cuando se obtienen títulos de anticuerpo apropiadamente altos contra el inmunógeno, puede recogerse sangre del animal y prepararse antisueros. El nivel de anticuerpos contra IL-6 o IL-6R en suero puede ensayarse usando un inmunoensayo de IL-6 o IL-6R. Los anticuerpos policlonales pueden purificarse a partir del suero de un animal inmunizado usando técnicas de purificación de anticuerpos y proteínas convencionales.

También pueden prepararse anticuerpos monoclonales contra IL-6 e IL-6R. En ciertas realizaciones, pueden usarse técnicas de hibridoma para generar anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, pueden prepararse líneas celulares inmortalizadas productoras de anticuerpos a partir de células aisladas del animal inmunizado. Después de la inmunización, el animal se sacrifica y se immortalizan células B esplénicas y/o de ganglios linfáticos. Los procedimientos de inmortalización de células incluyen, pero sin limitación, transfectarlas con oncogenes, infectarlas con un virus oncogénico, cultivarlas en condiciones que seleccionen a favor de células inmortalizadas, someterlas a compuestos carcinógenos o mutantes, fusionarlas con una célula inmortalizada, por ejemplo, una célula de mieloma, e inactivar un gen supresor de tumores. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, anteriormente. Si se usa la fusión con células de mieloma, las células de mieloma preferentemente no secretan polipéptidos de inmunoglobulina (una línea celular no secretora).

Las células inmortalizadas pueden explorarse usando IL-6 o IL-6R, o porciones de las mismas, o una célula que exprese IL-6 o IL-6R. En ciertas realizaciones, la exploración inicial puede realizarse usando un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o radioinmunoensayo.

En algunas realizaciones, se producen anticuerpos humanos por inmunización de un animal no humano que comprende en su genoma alguno o todos los loci de cadena pesada y cadena ligera de inmunoglobulina humana con un antígeno de IL-6 o IL-6R. En ciertas realizaciones, el animal no humano puede ser un animal XENOMOUSE™ (Abgenix Inc., Fremont, CA). Otro animal no humano que puede usarse es un HuMAb-Mouse®, un ratón transgénico producido por Medarex (Medarex, Inc., Princeton, NJ).

Los ratones XENOMOUSE™ son cepas de ratón modificadas por ingeniería genética que comprenden grandes fragmentos de loci de cadena ligera y cadena pesada de inmunoglobulina humana y que son deficientes en la producción de anticuerpos de ratón. Véase, por ejemplo, Green y col., *Nature Genetics* 7: 13-21 (1994) y Patentes de Estados Unidos Nº 5.916.771, 5.939.598, 5.985.615, 5.998.209, 6.075.181, 6.091.001, 6.114.598, 6.130.364, 6.162.963 y

6.150.584. Las células B esplénicas de un XENOMOUSE™ pueden fusionarse con un mieloma de ratón no secretor (por ejemplo, la línea celular de mieloma P3-X63-AG8-653) y pueden identificarse anticuerpos monoclonales a partir de la combinación de hibridomas resultantes. Los anticuerpos contra IL-6 o IL-6R secretados por un hibridoma pueden purificarse a partir de un cultivo de hibridoma y usarse en los procedimientos de la presente invención. Los ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo contra IL-6 o IL-6R pueden aislarse de un hibridoma y expresarse en una célula huésped, por ejemplo, células NSO, células CHO, etc., para proporcionar un material fuente a partir del cual puedan obtenerse anticuerpos contra IL-6 o IL-6 purificados.

En otra realización, un animal transgénico se inmuniza con IL-6 o IL-6R, se aíslan células primarias, por ejemplo, células de bazo o de sangre periférica, a partir de un animal transgénico inmunizado y se identifican las células individuales productoras de anticuerpos específicos para el antígeno deseado. Se aísla ARNm poliadenilado de cada célula individual y se realiza una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) usando cebadores sentido que hibriden con secuencias de la región de variable, por ejemplo, cebadores degenerados que reconozcan la mayor parte o todas las regiones FR1 de los genes de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera humanas y cebadores antisentido que hibriden con secuencias de la región constante o de unión. Los ADNc de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se clonan después y se expresan en cualquier célula huésped adecuada, por ejemplo, una célula de mieloma, como anticuerpos quiméricos con regiones constantes de inmunoglobulina respectivas, tales como los dominios constantes κ o λ y de cadena pesada. Véase Babcook, J. S. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 7843-48, 1996. Después pueden identificarse y aislarse como se describe en el presente documento anticuerpos anti-IL-6 o IL-6R.

En otro aspecto la divulgación proporciona un procedimiento para generar anticuerpos anti-IL-6 o anti-IL-6R humanizados. En algunas realizaciones, se inmunizan ratas o ratones con un antígeno IL-6 o IL-6R como se describe a continuación en condiciones que permitan la producción de anticuerpos. Se aíslan células productoras de anticuerpos de los animales, se fusionan con mielomas para producir hibridomas y se aíslan los ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo anti-IL-6 o anti-IL-6R de interés. Posteriormente, estos ácidos nucleicos se modifican por ingeniería genética usando técnicas conocidas por los expertos en la materia y, como se describe adicionalmente a continuación, para reducir la cantidad de secuencia no humana, es decir, humanizar el anticuerpo para reducir la respuesta inmune en seres humanos.

En otra realización, pueden usarse técnicas de presentación en fago para proporcionar bibliotecas que contengan un repertorio de anticuerpos con afinidades variables por IL-6 o IL-6R. A modo de ejemplo, un procedimiento para preparar la biblioteca de anticuerpos para su uso en técnicas de presentación en fago comprende las etapas de inmunizar a un animal no humano que comprende loci de inmunoglobulina humanos con un polipéptido IL-6 o IL-6R para generar una respuesta inmune, extraer células productoras de anticuerpos del animal inmunizado; aislar el ARN de las células extraídas, realizar la transcripción inversa del ARN para producir ADNc, amplificar el ADNc usando un cebador e insertar el ADNc en un vector de presentación en fago de modo que los anticuerpos se expresen en el fago. El fago resultante se ensaya para determinar su inmunorreactividad contra un polipéptido IL-6 o IL-6R. Pueden obtenerse anticuerpos recombinantes anti-IL-6 o anti-IL-6R de la invención de este modo.

Se describen técnicas para la identificación de anticuerpos humanos de alta afinidad a partir de dichas bibliotecas, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5.223.409; Publicaciones PCT N° WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; Fuchs y col., Bio/Technology 9: 1370-1372 (1991); Hay y col., Hum. Antibod. Hybridomas 3: 81-85 (1992); Huse y col., Science 246: 1275-1281 (1989); McCafferty y col., Nature 348: 552-554 (1990); Griffiths y col., EMBO J. 12: 725-734 (1993); Hawkins y col., J. Mol. Biol. 226: 889-896 (1992); Clackson y col., Nature 352: 624-628 (1991); Gram y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 3576-3580 (1992); Garrad y col., Bio/Technology 9: 1373-1377 (1991); Hoogenboom y col., Nuc. Acid Res. 19: 4133-4137 (1991); y Barbas y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7978-7982 (1991).

Existen kits disponibles en el mercado para generar bibliotecas de presentación en fago (por ejemplo, Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, N° Catálogo 27-9400-01; y el kit de presentación en fago Stratagene SurfZAP™, N° Catálogo 240612), así como sistemas disponibles en el mercado para producir anticuerpos expresados en fago completamente humanos, tales como Cambridge Antibody Technology PLC (Cambridge, Reino Unido) y MorphoSys AG (por ejemplo, HuCAL® GOLD technology, Martinsried, Alemania).

Después de la exploración y aislamiento de un anticuerpo anti-IL-6 o anti-IL-6R a partir de una biblioteca de presentación de inmunoglobulinas recombinantes, pueden recuperarse ácidos nucleicos que codifiquen los anticuerpos seleccionados a partir del paquete de presentación (por ejemplo, del genoma de fago) y subclonarse en otros vectores de expresión por técnicas de ADN recombinante convencionales. Por ejemplo, el ADN que codifica un anticuerpo expresado en fago puede clonarse en un vector de expresión recombinante e introducirse en una célula huésped de mamífero o una célula procariota, según sea apropiado para ese anticuerpo.

Composiciones Farmacéuticas

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-IL-6 para el tratamiento de sujetos que necesiten tratamiento para la artrosis. El tratamiento puede implicar la administración de uno o más anticuerpos monoclonales anti-IL-6 de la invención en solitario o con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a

cualquiera de y a todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos y similares, que sean fisiológicamente compatibles. Algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son agua, solución salina, solución tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, pueden estar presentes en la composición agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico. Los ejemplos adicionales de sustancias farmacéuticamente aceptables son agentes humectantes o cantidades minoritarias de sustancias adyuvantes tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones que potencia la vía útil o eficacia del anticuerpo.

Las composiciones de la presente invención pueden estar en una diversidad de formas, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infundibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma particular depende de la aplicación terapéutica y del modo de administración deseado. Las composiciones típicas están en forma de soluciones inyectables o infundibles, tales como composiciones similares a las usadas para la inmunización pasiva de seres humanos.

Típicamente, las composiciones terapéuticas son estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse con una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de fármaco. Pueden prepararse soluciones inyectables estériles por incorporación del anticuerpo anti-IL-6 en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguida de esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones por incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contenga un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación incluyen secado al vacío y secado por congelación, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente esterilizada por filtración de los mismos. La fluidez apropiada de una solución puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. Puede provocarse la absorción prolongada de composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

En ciertas realizaciones, la composición de anticuerpo puede prepararse con un vehículo que protegerá el anticuerpo frente a una liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Muchos procedimientos para la preparación de dichas formulaciones están patentados o los conocen en general los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems* (J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978).

40 *Procedimientos Terapéuticos de Uso*

En otra realización, la invención proporciona un anticuerpo anti-IL-6 en la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un sujeto que padece artrosis por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-6 a un sujeto que lo necesite. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad, a dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, suficiente para inhibir, detener o permitir una mejora del trastorno o afección que se está tratando cuando se administra en solitario o junto con otro agente farmacéutico o tratamiento en un sujeto particular o una población de sujetos. El término "sujeto" se refiere a un miembro de la clase Mammalia. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin limitación, seres humanos, primates, chimpancés, roedores, ratones, ratas, conejos, caballos, perros, gatos, ovejas y vacas. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse experimentalmente en un laboratorio o entorno clínico o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, o una agencia extranjera equivalente, para la enfermedad particular y el sujeto que se esté tratando.

Debería apreciarse que la determinación de formas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración apropiadas está dentro del nivel de especialidad en las técnicas farmacéutica y médica. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo para generar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también una en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos tienen mayor peso que cualquier efecto tóxico o perjudicial de un agente.

El anticuerpo puede administrarse una o múltiples veces. Por ejemplo, el anticuerpo puede administrarse de tres veces al día a una vez cada seis meses o cada más tiempo. La administración puede ser en un programa tal como tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al menos, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses y una vez cada seis meses.

La coadministración de un anticuerpo con un agente terapéutico adicional (terapia de combinación) incluye la administración de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-IL-6 y el agente terapéutico adicional y administrar dos o más composiciones farmacéuticas separadas, comprendiendo una el anticuerpo anti-IL-6 y

comprendiendo la otra u otras el agente o agentes terapéuticos adicionales. Además, la coadministración o terapia de combinación se refiere a anticuerpos y agentes terapéuticos adicionales que se están administrando al mismo tiempo unos con otros, así como a casos en los que un anticuerpo y los agentes terapéuticos adicionales se administran en momentos diferentes. Por ejemplo, un anticuerpo puede administrarse una vez cada tres días, mientras que el agente terapéutico adicional se administra una vez al día. Como alternativa, un anticuerpo puede administrarse antes de o después del tratamiento del trastorno con el agente terapéutico adicional. Un anticuerpo y uno o más agentes terapéuticos adicionales (la terapia de combinación) pueden administrarse una vez, dos veces o al menos el periodo de tiempo hasta que la afección se trate, palie o cure.

Por ejemplo, el anticuerpo anti-IL-6 puede coadministrarse con agentes tales como anticuerpos contra TNF- α tales como REMICADE™, CDP-870 y HUMIRA™, moléculas de fusión de inmunoglobulina con receptor de TNF α (tales como ENBREL™), inhibidores de COX-2 (tales como celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib), inhibidores de metaloproteasa-13 (preferentemente inhibidores selectivos de MMP-13), agentes antiinflamatorios no esteroideos ("AINE") tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, sal cálcica del ácido 6-(5-carboxi -5-metil-hexilo)-2,2-dimetil-hexanoico (gemcabeno cálcico), ligandos $\alpha 2\delta$ (tales como NEUROTIN™ y PREGABALIN™) y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos, tales como hyalgan y synvisc.

Los anticuerpos de la presente invención pueden administrarse mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo por una vía oral, mucosa, bucal, intranasal, inhalable, intravenosa, subcutánea, intramuscular, parenteral o tópica. En ciertas realizaciones, el modo de administración es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En ciertas realizaciones, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En una realización particular, el anticuerpo se administra por inyección intraarticular, intramuscular o subcutánea. Como se apreciará por el experto en la materia, la vía y/o modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, puede administrarse una sola dosis en embolada, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo de tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo marquen las exigencias de la situación terapéutica. Pueden formularse composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación, según se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas adaptadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario.

Un intervalo no limitante ejemplar para una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de la invención es de 1 a 40 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 8-20 mg. En otras realizaciones, la dosis es de 10-12 mg. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis para inyección intraarticular sería de 15-30 mg/dosis. Debe señalarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que se va aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones, y esos intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son solamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la práctica de la composición reivindicada.

Ejemplos 1-3

Materiales y procedimientos

Pueden ensayarse anticuerpos anti-IL-6 y anti-receptor de IL-6 para determinar su capacidad para disminuir marcadores cuantitativos o cualitativos en modelos de artrosis *in vivo*. Por ejemplo, un modelo de artrosis inducida por yodoacetato monosódico (véase, por ejemplo, Bove y col. (2003) Osteoarthritis and Cartilage 11: 821-830) puede realizarse en ratas para evaluar el efecto de anticuerpos contra IL-6 en un ensayo de carga de peso.

En los Ejemplos 1-3 el Día 0 se anestesian ratas con isofluorano y se inyectan en la articulación de la rodilla de la pata trasera derecha de una rata Wistar macho 1,0 mg de monoyodoacetato ("MIA") en 50 μ l de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a través del ligamento infrapatelar, y se inyectan en la articulación de la rodilla de la pata trasera izquierda 50 μ l de solución salina a través del ligamento infrapatelar. La inyección de MIA en la articulación da como resultado la inhibición de la glucólisis y, en última instancia, la muerte de los condrocitos circundantes. El día antes de la administración de anticuerpo, Día 6 o Día 13 después de la inyección de MIA, se determina el diferencial de peso de las patas traseras entre la articulación trasera derecha artrósica y la articulación trasera izquierda en la que se inyectó solución salina de ratas Wistar macho (150 g) con un aparato de ensayo de incapacidad, modelo 2KG (Linton Instrumentation, Norfolk, Reino Unido). El aparato de ensayo de incapacidad tiene una cámara en la parte superior con una pared frontal inclinada hacia fuera que sirve de soporte a los miembros delanteros de las ratas, y dos almohadillas detectoras de peso, una para cada pata trasera.

Después, se administra además a las ratas por inyección intraarticular o intraperitoneal 50 μ l de PBS que contiene 1, 3, 10, 20 ó 30 μ g de un anticuerpo policlonal de cabra anti-IL-6 de ratón (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN), o

ES 2 341 461 T3

un anticuerpo policlonal anti-IgG de rata (Producto N° R 5005, Sigma, St. Louis, MO), el día 7 o el día 14 después de la inyección de MIA, y el diferencial de peso de las patas traseras se mide a las 0-24 horas después de la inyección de anticuerpo.

- 5 El porcentaje de inhibición de un cambio en la función de la articulación de la pata trasera se calcula como el porcentaje de cambio en la distribución de peso de las patas traseras para animales tratados frente a animales de control en el mismo punto temporal (por ejemplo, anticuerpo policlonal anti-IL-6 frente a anticuerpo policlonal anti-IgG a las 2 horas después de la inyección). Por ejemplo,

10 *Porcentaje de inhibición de un cambio en la distribución de peso de las patas traseras*

$$15 \quad = \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100$$

20 En la que:

ΔW_C es el diferencial de peso de las patas traseras entre el miembro izquierdo sano y el miembro artrósico del animal de control al que se le administró al anticuerpo anti-IgG de rata solamente, según se midió en un punto temporal particular (por ejemplo, a las 1, 4 ó 24 horas) después de la inyección el Día 7 o el Día 14; y

25 ΔW_G es el diferencial de peso de las patas traseras entre el miembro izquierdo sano y el miembro artrósico del animal al que se le administró el anticuerpo anti-IL-6 de rata, según se midió en el mismo punto temporal usado para determinar el ΔW_C .

30 Ejemplo 1

El modelo de MIA se realizó como se ha descrito anteriormente en los Materiales y Procedimientos, de la forma siguiente: se indujeron ratas con MIA como se ha descrito anteriormente, y se les administró 1, 3, 10, 20 ó 30 μg del anticuerpo policlonal contra IL-6 o el anticuerpo policlonal contra IgG en la rodilla artrósica derecha en un volumen de 50 μl de PBS y un volumen de 50 μl de PBS en la rodilla de control izquierda el día 7 después de la inyección de MIA. Se inyectó a seis ratas a cada dosis. Después de una hora tras la inyección de anticuerpo, se midió el diferencial de peso. El porcentaje de inhibición de un cambio en la distribución de peso de las patas traseras de las ratas tratadas con anticuerpo contra IL-6 en comparación con las ratas tratadas con anticuerpo policlonal contra IgG se describe en la Tabla 1. Las dosis de 20 y 30 microgramos de anticuerpo contra IL-6 inhibían significativamente ($p < 0,05$) el cambio en la distribución de peso de las patas traseras frente al policlonal contra IgG de rata. Los datos se presentan como el porcentaje medio de inhibición $\pm$ error típico de la media (ETM).

45 TABLA 1

Dosis ($\mu\text{g}/\text{rodilla}$)	% Inhibición
1	28 ± 5
3	27 ± 12
10	18 ± 8
20	$60 \pm 7^*$
30	$63 \pm 4^*$
* $p < 0,05$ frente a policlonal contra IgG de rata (ANCOVA de un factor seguido de procedimiento de Hochberg)	

Ejemplo 2

El modelo de MIA se realizó como se ha descrito anteriormente en los Materiales y Procedimientos de la forma siguiente: se indujeron ratas con MIA como se ha descrito anteriormente y se les administró 30 μg del anticuerpo contra IL-6 en la rodilla artrósica derecha en un volumen de 50 μl de PBS y un volumen de 50 μl de PBS en la rodilla de control izquierda el día 14 después de la inyección de MIA. Se inyectó a ocho ratas a cada dosis. Después de una hora, 4 horas y 24 horas después de la inyección de anticuerpo, se midió el diferencial de peso y se describió como la media $\pm$ el error típico de la media en la Tabla 2. La dosis de 30 microgramos de anticuerpo contra IL-6 disminuía significativamente ($p < 0,05$) el cambio en la distribución de peso de las patas traseras a 1, 4 y 24 horas frente al tiempo

TABLA 2

Tiempo después de la inyección de anticuerpo (horas)	Diferencial de peso (gramos) (ΔW_G medio $\pm$ ETM)
0	33 $\pm$ 3
1	17 $\pm$ 2*
4	19 $\pm$ 2*
24	17 $\pm$ 1*
*p < 0,05 frente a tiempo cero (prueba T para datos emparejados seguida de procedimiento de Hochberg)	

Ejemplo 3

El modelo de MIA se realizó como se ha descrito anteriormente en los Materiales y Procedimientos de la forma siguiente: se indujeron ratas con MIA como se ha descrito anteriormente y se les administró 30 μg del anticuerpo contra IL-6 por medio de una inyección intraperitoneal en un volumen de 50 μl de PBS el día 14 después de la inyección de MIA. Se inyectó a ocho ratas a cada dosis. El diferencial del peso (ΔW_G) se midió y se describió como el ΔW_G medio $\pm$ el error típico de la media en la Tabla 3, para los puntos temporales de justo antes de la inyección de anticuerpo, a una hora y 4 horas después de la inyección de anticuerpo. La dosis de 30 microgramos de anticuerpo contra IL-6 no inhibía significativamente el cambio en la distribución de peso de las patas traseras frente al tiempo

TABLA 3

Tiempo después de la inyección de anticuerpo (horas)	Diferencial de peso (gramos) (ΔW_G medio $\pm$ ETM)
0	32 $\pm$ 2
1	28 $\pm$ 1
4	32 $\pm$ 2

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un anticuerpo anti-IL-6 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis en mamíferos.
- 10 2. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho medicamento es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-6.
- 15 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho medicamento está adaptado para administrarse por vía intraarticular o intravenosa.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho agente es un anticuerpo monoclonal contra IL-6.
- 20 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho anticuerpo contra IL-6 es un anticuerpo anti-IL-6 humana.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho anticuerpo contra IL-6 es CNTO 328.
- 25 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en el que dicha composición medicamentosa está adaptada para administrarse por vía intraarticular.
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en el que dicho medicamento está adaptado para administrarse por vía intravenosa.
- 30 9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medicamento está adaptado para administrarse con uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por: sal cálcica del ácido 6-(5-carboxi-5-metil-hexiloxi)-2,2-dimetil-hexanoico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, piroxicam, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, fenilbutazona, aspirinaTM, corticosteroides, hyalgan y synviscTM.
- 35 10. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medicamento está adaptado para administrarse con uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por: parecoxib, celecoxib, valdecoxib y etoricoxib.
- 40 11. Un anticuerpo anti-IL-6 para su uso en el tratamiento de la artrosis en mamíferos.

ES 2 341 461 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Warner-Lambert Company LLC
Bove, Susan R
Kilgore, Kenneth

<120> Procedimientos de Tratamiento de la Artrosis con Antagonistas de IL-6

<130> PC32145A

<150> 60/543.814

<151> 11-02-2004

<160> 12

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 636

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 1

atgaagttcc	tctctgcaag	agacttccat	ccagttgcct	tcttgggact	gatgctggtg	60
acaaccacgg	ccttccctac	ttcacaagtc	cggagaggag	acttcacaga	ggataccact	120
cccaacagac	ctgtctatac	cacttcacaa	gtcggaggct	taattacaca	tgttctctgg	180
gaaatcgtgg	aatgagaaa	agagttgtgc	aatggcaatt	ctgattgtat	gaacaacgat	240
gatgcacttg	cagaaaacaa	tctgaaactt	ccagagatac	aaagaaatga	tggatgctac	300
caaactggat	ataatcagga	aatttgccta	ttgaaaatth	cctctggtct	tctggagtac	360
catagctacc	tggagtacat	gaagaacaac	ttaaaagata	acaagaaaga	caaagccaga	420
gtccttcaga	gagatacaga	aactctaatt	catatcttca	accaagaggt	aaaagattta	480
cataaaatag	tccttcctac	cccaatttcc	aatgctctcc	taacagataa	gctggagtca	540
cagaaggagt	ggctaaggac	caagaccatc	caattcatct	tgaaatcact	tgaagaatth	600
ctaaaagtca	ctttgagatc	tactcggcaa	acctag			636

<210> 2

<211> 211

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

ES 2 341 461 T3

<400> 2

Met Lys Phe Leu Ser Ala Arg Asp Phe His Pro Val Ala Phe Leu Gly
1 5 10 15

Leu Met Leu Val Thr Thr Thr Ala Phe Pro Thr Ser Gln Val Arg Arg
20 25 30

Gly Asp Phe Thr Glu Asp Thr Thr Pro Asn Arg Pro Val Tyr Thr Thr
35 40 45

Ser Gln Val Gly Gly Leu Ile Thr His Val Leu Trp Glu Ile Val Glu
50 55 60

Met Arg Lys Glu Leu Cys Asn Gly Asn Ser Asp Cys Met Asn Asn Asp
65 70 75 80

Asp Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Lys Leu Pro Glu Ile Gln Arg Asn
85 90 95

Asp Gly Cys Tyr Gln Thr Gly Tyr Asn Gln Glu Ile Cys Leu Leu Lys
100 105 110

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Glu Tyr His Ser Tyr Leu Glu Tyr Met Lys
115 120 125

Asn Asn Leu Lys Asp Asn Lys Lys Asp Lys Ala Arg Val Leu Gln Arg
130 135 140

Asp Thr Glu Thr Leu Ile His Ile Phe Asn Gln Glu Val Lys Asp Leu
145 150 155 160

His Lys Ile Val Leu Pro Thr Pro Ile Ser Asn Ala Leu Leu Thr Asp
165 170 175

Lys Leu Glu Ser Gln Lys Glu Trp Leu Arg Thr Lys Thr Ile Gln Phe
180 185 190

Ile Leu Lys Ser Leu Glu Glu Phe Leu Lys Val Thr Leu Arg Ser Thr
195 200 205

Arg Gln Thr
210

<210> 3

<211> 636

<212> ADN

<213> *Rattus norvegicus*

ES 2 341 461 T3

<400> 3

5	atgaagtttc tctccgcaag agacttccag ccagttgcct tcttgggact gatgttggtg	60
	acagccactg ccttccctac ttcacaagtc cggagaggag acttcacaga ggataccacc	120
	cacaacagac cagtatatac cacttcacaa gtcggaggct taattacata tgttctcagg	180
10	gagatcttgg aaatgagaaa agagttgtgc aatggcaatt ctgattgtat gaacagcgat	240
	gatgcactgt cagaaaacaa tctgaaactt ccagaaatac aaagaaatga tggatgcttc	300
15	caaaactggat ataaccagga aatttgccta ttgaaaatct gctctgggtct tctggagttc	360
20	cgtttctacc tggagtttgt gaagaacaac ttacaagata acaagaaaga caaagccaga	420
	gtcattcaga gcaatactga aaccctagtt catatcttca aacaagagat aaaagactca	480
	tataaaatag tccttcctac cccaacttcc aatgctctcc taatggagaa gttagagtca	540
25	cagaaggagt ggctaaggac caagaccatc caactcatct tgaaagcact tgaagaattt	600
	ctaaagggtca ctatgaggtc tactcggcaa acctag	636

30

<210> 4

<211> 211

<212> PRT

35

<213> *Rattus norvegicus*

40

45

50

55

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 4

5 Met Lys Phe Leu Ser Ala Arg Asp Phe Gln Pro Val Ala Phe Leu Gly
1 5 10

10 Leu Met Leu Leu Thr Ala Thr Ala Phe Pro Thr Ser Gln Val Arg Arg
20 25 30

15 Gly Asp Phe Thr Glu Asp Thr Thr His Asn Arg Pro Val Tyr Thr Thr
35 40 45

20 Ser Gln Val Gly Gly Leu Ile Thr Tyr Val Leu Arg Glu Ile Leu Glu
50 55 60

25 Met Arg Lys Glu Leu Cys Asn Gly Asn Ser Asp Cys Met Asn Ser Asp
65 70 75 80

30 Asp Ala Leu Ser Glu Asn Asn Leu Lys Leu Pro Glu Ile Gln Arg Asn
85 90 95

35 Asp Gly Cys Phe Gln Thr Gly Tyr Asn Gln Glu Ile Cys Leu Leu Lys
100 105 110

40 Ile Cys Ser Gly Leu Leu Glu Phe Arg Phe Tyr Leu Glu Phe Val Lys
115 120 125

45 Asn Asn Leu Gln Asp Asn Lys Lys Asp Lys Ala Arg Val Ile Gln Ser
130 135 140

50 Asn Thr Glu Thr Leu Val His Ile Phe Lys Gln Glu Ile Lys Asp Ser
145 150 155 160

55 Tyr Lys Ile Val Leu Pro Thr Pro Thr Ser Asn Ala Leu Leu Met Glu
165 170 175

60 Lys Leu Glu Ser Gln Lys Glu Trp Leu Arg Thr Lys Thr Ile Gln Leu
180 185 190

65 Ile Leu Lys Ala Leu Glu Glu Phe Leu Lys Val Thr Met Arg Ser Thr
195 200 205

Arg Gln Thr
210

<210> 5

<211> 639

<212> ADN

<213> Ser humano

ES 2 341 461 T3

<400> 5

	atgaactcct tctccacaag cgccttcggt ccagttgcct tctccctggg gctgctcctg	60
5	gtgttgccctg ctgccttccc tgccccagta cccccaggag aagattccaa agatgtagcc	120
	gccccacaca gacagccact cacctcttca gaacgaattg acaaacaat tcggtacatc	180
10	ctcgacggca tctcagccct gagaaaggag acatgtaaca agagtaacat gtgtgaaagc	240
	agcaaagagg cactggcaga aaacaacctg aaccttccaa agatggctga aaaagatgga	300
	tgcttccaat ctggattcaa tgaggagact tgcctgggtga aaatcatcac tggctctttg	360
15	gagtttgagg tatacctaga gtacctccag aacagatttg agagtagtga ggaacaagcc	420
	agagctgtgc agatgagtac aaaagtcctg atccagttcc tgcagaaaaa ggcaaagaat	480
20	ctagatgcaa taaccacccc tgaccaacc acaaatgccg gcctgctgac gaagctgcag	540
	gcacagaacc agtggctgca ggacatgaca actcatctca ttctgcgag ctttaaggag	600
	ttctgcagct ccagcctgag ggctcttcgg caaatgtag	639

25

<210> 6

<211> 212

<212> PRT

30

<213> Ser humano

<400> 6

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

50

55

60

65

ES 2 341 461 T3

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

<210> 7

<211> 1323

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

ES 2 341 461 T3

<400> 7

5	atgctgaccg tcggctgcac gctgttggtc gccctgctgg ccgcgcccgc ggctgcgctg	60
	gtcctcgga gctgccgcgc gctggaggtg gcaaatggca cagtgacaag cctgccaggg	120
	gccaccgtta ccctgatttg ccccggaag gaagcagcag gcaatgttac cattcactgg	180
10	gtgtactctg gctcacaaaa cagagaatgg actaccacag gaaacacact gggttctgagg	240
	gacgtgcagc tcagcgacac tggggactat ttatgctccc tgaatgatca cctgggtggg	300
	actgtgccct tgctgggtgga tggtcccca gaggagccca agctctcctg cttccggaag	360
15	aacccccttg tcaacgccat ctgtgagtg cgtccgagca gcacccctc tccaaccacg	420
	aaggctgtgc tgtttgcaaa gaaaatcaac accaccaacg ggaagagtga cttccaggtg	480
20	ccctgccagt attctcagca gctgaaaagc ttctcctgcc aggtggagat cctggagggt	540
	gacaaagtat accacatagt gtcactgtgc gttgcaaaca gtgtgggaag caagtccagc	600
	cacaacgaag cgtttcacag cttaaaaaatg gtgcagccgg atccacctgc caacctgtg	660
25	gtatcagcca tacctggaag gccgcgctgg ctcaaagtca gctggcagca ccctgagacc	720
	tgggaccgga gttactactt gctgcagttc cagcttcgat accgacctgt atgggtcaaag	780
30	gagttcacgg tggtgctgct cccggtggcc cagtaccaat gcgtcatcca tgatgccttg	840
	cgaggagtga agcacgtggt ccaggctcgt gggaaggagg agcttgacct tggccagtgg	900
	agtgaatggt cccagaggt caggggact ccttgatag cagagcccag gaccaccccg	960
35	gcaggaatcc tctggaaccc cacacaggtc tctgttgaag actctgcca ccacgaggat	1020
	cagtacgaaa gttctacaga agcaacgagt gtcctcgccc cagtgaaga atcctcgcc	1080
40	atgtccctgc ccacattcct ggtagctgga ggaagcttg cgtttgggtt gcttctctgt	1140
	gtcttcatca tcctgtgttg ggagccgcgc ccacattcgc cgttacaaga tggcgctgac	1200
	agctgtgttc taagtggtaa acaataatc tgcgcatgtg ccgagggtgg ttctccactc	1260
45	catgtgctct gccttccccg tgacgtcaac tcggccgatg ggctgcagcc aatcaggagg	1320
	tga	1323

50

<210> 8

<211> 364

<212> PRT

55

<213> *Mus musculus*

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 8

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

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 341 461 T3

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

ES 2 341 461 T3

<210> 9

<211> 1389

<212> ADN

5 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 9

10	atgctggccg tcggctgcac cctgctggtc gccctgctgg ccgcgcccgc agtcgcgctg	60
	gtccttgagg gctgccgcgc gctggagggt gcaaatggta cggtagcgag cctgccaggg	120
15	gccactgtta ccctgatctg ccctgggaag gaagcagcag gcaatgctac cattcactgg	180
	gtgtactcag gctcacagag cagagaatgg actaccacgg gaaacacact ggttctgagg	240
	gccgtgcagg tcaatgacac tgggcactat ttgtgcttcc tggatgatca tctgggtggg	300
20	actgtgccct tgctgggtga tgttccccca gaggagccca agctctcctg cttccggaag	360
	aacccccctg taaatgcctt ttgtgagtgg catccaagca gcactccctc tccaaccacg	420
	aaggctgtga tgtttgcaaa gaaaatcaac accaccaatg ggaagagtga cttccaggtg	480
25	ccttgccagt attctcagca gctgaaaagc ttctcctgcg aggtggagat cctggagggt	540
	gacaaagtgt accacatagt gtcactgtgc gttgcaaaca gtgtcgggaag cagggtccagc	600
30	cacaatgtag tatttcagag tttaaaaatg gtgcagccgg atccacctgc caacctgtg	660
	gtatcagcca tacctggaag cctcgttggc tcaaagtcag ttggcaagac cctgagtcct	720
	gggacccaag ttactacttg ttgcaattcg agcttcgata ccgacctgta tgggtcaaaga	780
35	acgttcacgg tgtggccgct ccagggtggc cagcatcaat gtgtcatcca tgatgccttg	840
	cgaggagtaa agcatgtggt gcagggtccga ggggaaggagg agtttgacat tggccagtgg	900
40	agcaaatggg ccccgagggt cacaggcact ccttggttag cagagcccag gaccactccg	960
	gcagggatcc cggggaaccc cacacaggtc tctgttgaag actatgacaa ccacgaggat	1020
	cagtacggaa gttctacaga agcaacgagt gtcctcgccc cagtgcagg atcctcgctt	1080
45	atacccttgc ccacattcct ggtagctgga ggaagcctgg cgtttgatt gcttctctgt	1140
	gtcttcatca tcttgagact caagaagaaa tggaggtcac aggtgagaa ggaaagcaag	1200
50	acgacttctc cccaccgta tcccttgga ccgctgaagc cgaccttctt cctgggttctt	1260
	ctcctcacc catcagggtc ccataacagc tctgggactg acaacaccgg aagccacagc	1320
	tgcctgggtg tcagggaccc acagtgcctt aatgacaaca gcaacagaga ctacttattc	1380
55	cccagataa	1389

<210> 10

60 <211> 364

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

65

ES 2 341 461 T3

<400> 10

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

ES 2 341 461 T3

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

35 <210> 11
 <211> 1407
 <212> ADN
 40 <213> Ser humano

45

50

55

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 11

	atgctggccg tcggctgcgc gctgctggct gccctgctgg ccgcgccggg agcggcgctg	60
5	gccccaaaggc gctgccctgc gcaggaggtg gcgagaggcg tgctgaccag tctgccagga	120
	gacagcgtga ctctgacctg cccgggggta gagccggaag acaatgccac tgttcaactg	180
10	gtgctcagga agccggctgc aggtcccccac ccagcagat gggctggcat gggaggagg	240
	ctgctgctga ggtcggtgca gctccacgac tctggaaact attcatgcta ccgggccggc	300
	cgcccagctg ggactgtgca cttgctggtg gatgttcccc ccgaggagcc ccagctctcc	360
15	tgcttccgga agagccccct cagcaatggt gtttgtagt ggggtcctcg gagcaccca	420
	tccctgacga caaaggctgt gctcttggtg aggaagtttc agaacagtcc ggccgaagac	480
20	ttccaggagc cgtgccagta ttcccaggag tcccagaagt tctcctgcca gttagcagtc	540
	ccggagggag acagctcttt ctacatagt tccatgtgcg tcgccagtag tgcgggagc	600
	aagttcagca aaactcaaac ctttcagggt tgtggaatct tgcagcctga tccgcctgcc	660
25	aacatcacag tcaactgccg ggccagaaac ccccgctggc tcagtgtcac ctggcaagac	720
	ccccactcct ggaactcatc tttctacaga ctacggtttg agctcagata tcgggctgaa	780
30	cggtcaaaga cattcacaac atggatggtc aaggacctcc agcatcactg tgtcatccac	840
	gacgcctgga gcggcctgag gcacgtggtg cagcttcgtg ccaggaggga gttcgggcaa	900
	ggcgagtgga gcgagtggag cccggaggcc atgggcacgc cttggacaga atccaggagt	960
35	cctccagctg agaacgaggt gtccaccccc atgcaggcac ttactactaa taaagacgat	1020
	gataatattc tcttcagaga ttctgcaaat gcgacaagcc tcccagtgca agattcttct	1080
40	tcagtaccac tgcccacatt cctggttgct ggaggagacc tggccttcgg aacgctcctc	1140
	tgcatcgcca ttgttctgag gttcaagaag acgtggaagc tgcgggctct gaaggaaggc	1200
	aagacaagca tgcattccgc gtactctttg gggcagctgg tcccggagag gcctcgaccc	1260
45	accccagtgc ttgttcctct catctcccca ccggtgtccc ccagcagcct ggggtctgac	1320
	aatacctcga gccacaaccg accagatgcc agggaccac ggagccctta tgacatcagc	1380
50	aatacagact acttcttccc cagatag	1407

<210> 12

<211> 365

<212> PRT

55 <213> Ser humano

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 12

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

ES 2 341 461 T3

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

ES 2 341 461 T3

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Warner-Lambert Company LLC
 Bove, Susan R
 Kilgore, Kenneth

<120> Procedimientos de Tratamiento de la Artrosis con Antagonistas de IL-6

10 <130> PC32145A

<150> 60/543.814
 <151> 11-02-2004

15 <150> PCT/IB2005/000240
 <151> 31-01-2005

20 <160> 12

<170> PatentIn versión 3.3

25 <210> 1
 <211> 636
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

30 <400> 1

35	atgaagttcc tctctgcaag agacttccat ccagttgcct tcttgggact gatgctggtg	60
	acaaccacgg ccttccttac ttcacaagtc cggagaggag acttcacaga ggataccact	120
	cccaacagac ctgtctatac cacttcacaa gtcggaggct taattacaca tgttctctgg	180
40	gaaatcgtgg aaatgagaaa agagttgtgc aatggcaatt ctgattgtat gaacaacgat	240
	gatgcacttg cagaaaacaa tctgaaactt ccagagatac aaagaaatga tggatgctac	300
	caactggat ataatcagga aatttgccta ttgaaaattt cctctggtct tctggagtac	360
45	catagctacc tggagtacat gaagaacaac ttaaaagata acaagaaaga caaagccaga	420
	gtccttcaga gagatacaga aactctaatt catatcttca accaagaggt aaaagattta	480
50	cataaaatag tccttcctac cccaatttcc aatgctctcc taacagataa gctggagtca	540
	cagaaggagt ggctaaggac caagaccatc caattcatct tgaaatcact tgaagaattt	600
	ctaaaagtca ctttgagatc tactcggcaa acctag	636

55 <210> 2
 <211> 211
 <212> PRT

60 <213> *Mus musculus*

65

ES 2 341 461 T3

<400> 2

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

ES 2 341 461 T3

<210> 3

<211> 636

<212> ADN

5 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 3

10	atgaagtttc tctccgcaag agacttccag ccagttgcct tcttgggact gatgttggtg	60
	acagccactg ccttccctac ttcacaagtc cggagaggag acttcacaga ggataccacc	120
	cacaacagac cagtatatac cacttcacaa gtcggaggct taattacata tggttctcagg	180
15	gagatcttgg aaatgagaaa agagttgtgc aatggcaatt ctgattgtat gaacagcgat	240
	gatgcactgt cagaaaacaa tctgaaactt ccagaaatac aaagaaatga tggatgcttc	300
	caaactggat ataaccagga aatttgccta ttgaaaatct gctctggtct tctggagttc	360
20	cgtttctacc tggagtttgt gaagaacaac ttacaagata acaagaaaga caaagccaga	420
	gtcattcaga gcaataactga aaccctagtt catatcttca aacaagagat aaaagactca	480
25	tataaaatag tccttcctac cccaacttcc aatgctctcc taatggagaa gttagagtca	540
	cagaaggagt ggctaaggac caagaccatc caactcatct tgaaagcact tgaagaattt	600
30	ctaaagggtca ctatgaggtc tactcggcaa acctag	636

<210> 4

<211> 211

<212> PRT

35 <213> *Rattus norvegicus*

40

45

50

55

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 4

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

<210> 5

<211> 639

<212> ADN

<213> Ser humano

ES 2 341 461 T3

<400> 5

5	atgaactcct tctccacaag cgccttcggt ccagttgcct tctccctggg gctgctcctg	60
	gtgttgctg ctgccttccc tgccccagta cccccaggag aagattccaa agatgtagcc	120
	gccccacaca gacagccact cacctcttca gaacgaattg acaaacaat tcggtacatc	180
10	ctcgacggca tctcagccct gagaaaggag acatgtaaca agagtaacat gtgtgaaagc	240
	agcaaagagg cactggcaga aaacaacctg aaccttccaa agatggctga aaaagatgga	300
	tgcttccaat ctggattcaa tgaggagact tgcctggtga aaatcatcac tggctctttg	360
15	gagtttgagg tatakctaga gtacctccag aacagatttg agagtagtga ggaacaagcc	420
	agagctgtgc agatgagtac aaaagtcctg atccagttcc tgcagaaaaa ggcaaagaat	480
20	ctagatgcaa taaccacccc tgacccaacc acaaatgcca gcctgctgac gaagctgcag	540
25	gcacagaacc agtggctgca ggacatgaca actcatctca ttctgcgcag cttaaggag	600
	ttcctgcagt ccagcctgag ggctcttcgg caaatgtag	639

30 <210> 6
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Ser humano

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 6

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

<210> 7

<211> 1323

60 <212> ADN

<213> *Mus musculus*

65

ES 2 341 461 T3

<400> 7

5	atgctgaccg tcggctgcac gctgttggtc gccctgctgg ccgcgccccgc ggtcgcgctg	60
10	gtcctcggga gctgccgcgc gctggaggtg gcaaattggca cagtgacaag cctgccaggg	120
15	gccaccgtta ccttgatttg ccccggaag gaagcagcag gcaatgttac cattcactgg	180
20	gtgtactctg gtcacaaaa cagagaatgg actaccacag gaaacacact ggttctgagg	240
25	gacgtgcagc tcagcgacac tggggactat ttatgctccc tgaatgatca cctgggtggg	300
30	actgtgccct tgctgggtga tgttccccca gaggagccca agctctcctg cttccggaag	360
35	aacccccctt tcaacgccat ctgtgagtgg cgtccgagca gcacccccctc tccaaccacg	420
40	aaggctgtgc tgtttgcaaa gaaaatcaac accaccaacg ggaagagtga cttccaggtg	480
45	ccctgccagt attctcagca gctgaaaagc ttctcctgcc aggtggagat cctggagggt	540
50	gacaaagtat accacatagt gtcactgtgc gttgcaaaca gtgtgggaag caagtccagc	600
55	cacaacgaag cgtttcacag cttaaaaatg gtgcagccgg atccacctgc caacctgtg	660
60	gtatcagcca tacctggaag gccgcgctgg ctcaaagtca gctggcagca ccctgagacc	720
65	tgggacccga gttactactt gctgcagttc cagcttcgat accgacctgt atggtcaaag	780
70	gagttcacgg tgttgctgct cccgggtggc cagtaccaat gcgtcatcca tgatgccttg	840
75	cgaggagtga agcacgtggt ccagggtccgt gggaggagg agcttgacct tggccagtgg	900
80	agtgaatggt cccagagggt cacgggcact ccttggaatag cagagcccag gaccaccccg	960
85	gcaggaatcc tctggaaccc cacacaggtc tctgttgaaag actctgcca ccacgaggat	1020
90	cagtacgaaa gttctacaga agcaacgagt gtcctcgccc cagtgaaga atcctcgctc	1080
95	atgtccctgc ccacattcct ggtagctgga ggaagcttgg cgtttgggtt gcttctctgt	1140
100	gtcttcatca tcctgtgttg ggagccgcgc ccacattcgc cgttacaaga tggcgctgac	1200
105	agctgtgttc taagtggtaa acaaataatc tgcgcatgtg ccgaggggtg ttctccactc	1260
110	catgtgctct gccttccccg tgacgtcaac tcggccgatg ggctgcagcc aatcaggag	1320
115	tga	1323

<210> 8

<211> 364

55 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 8

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

ES 2 341 461 T3

His Leu Val Gly Thr Val Pro Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu Glu
 100 105 110
 5 Pro Lys Leu Ser Cys Phe Arg Lys Asn Pro Leu Val Asn Ala Ile Cys
 115 120 125
 10 Glu Trp Arg Pro Ser Ser Thr Pro Ser Pro Thr Thr Lys Ala Val Leu
 130 135 140
 15 Phe Ala Lys Lys Ile Asn Thr Thr Asn Gly Lys Ser Asp Phe Gln Val
 145 150 155 160
 Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Gln Leu Lys Ser Phe Ser Cys Gln Val Glu
 165 170 175
 20 Ile Leu Glu Gly Asp Lys Val Tyr His Ile Val Ser Leu Cys Val Ala
 180 185 190
 25 Asn Ser Val Gly Ser Lys Ser Ser His Asn Glu Ala Phe His Ser Leu
 195 200 205
 30 Lys Met Val Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Leu Val Val Ser Ala Ile
 210 215 220
 Pro Gly Arg Pro Arg Trp Leu Lys Val Ser Trp Gln His Pro Glu Thr
 225 230 235 240
 35 Trp Asp Pro Ser Tyr Tyr Leu Leu Gln Phe Gln Leu Arg Tyr Arg Pro
 245 250 255
 40 Val Trp Ser Lys Glu Phe Thr Val Leu Leu Leu Pro Val Ala Gln Tyr
 260 265 270
 45 Gln Cys Val Ile His Asp Ala Leu Arg Gly Val Lys His Val Val Gln
 275 280 285
 Val Arg Gly Lys Glu Glu Leu Asp Leu Gly Gln Trp Ser Glu Trp Ser
 290 295 300
 50 Pro Glu Val Thr Gly Thr Pro Trp Ile Ala Glu Pro Arg Thr Thr Pro
 305 310 315 320
 55 Ala Gly Ile Leu Trp Asn Pro Thr Gln Val Ser Val Glu Asp Ser Ala
 325 330 335
 60 Asn His Glu Asp Gln Tyr Glu Ser Ser Thr Glu Ala Thr Ser Val Leu
 340 345 350
 Ala Pro Val Gln Glu Ser Ser Ser Met Ser Leu Pro
 355 360
 65 <210> 9
 <211> 1389

ES 2 341 461 T3

<212> ADN

<213> *Rattus norvegicus*

5 <400> 9

	atgctggccg tcggctgcac cctgctggtc gccctgctgg ccgcgcccgc agtcgcgctg	60
10	gtccttggga gctgccgcgc gctggagggtg gcaaattggtta cggtgacgag cctgccaggg	120
	gccactgtta ccctgatctg ccctgggaag gaagcagcag gcaatgctac cattcactgg	180
15	gtgtactcag gctcacagag cagagaatgg actaccacgg gaaacacact ggttctgagg	240
	gccgtgcagg tcaatgacac tgggcactat ttgtgcttcc tggatgatca tctgggtggg	300
	actgtgccct tgctgggtgga tgttccccca gaggagccca agctctcctg cttccggaag	360
20	aacccccctt taaatgcctt ttgtgagtgg catccaagca gcactccctc tccaaccacg	420
	aaggctgtga tgtttgcaaa gaaaatcaac accaccaatg ggaagagtga cttccaggtg	480
25	ccttgccagt attctcagca gctgaaaagc ttctcctgcg aggtggagat cctggagggg	540
	gacaaagtgt accacatagt gtcactgtgc gttgcaaaca gtgtcggaag caggtccagc	600
	cacaatgtag tatttcagag tttaaaaaatg gtgcagccgg atccacctgc caaccttg	660
30	gtatcagcca tacctggaag cctcgttggc tcaaagtcag ttggcaagac cctgagtcct	720
	gggacccaag ttactacttg ttgcaattcg agcttcgata ccgacctgta tgggtcaaaga	780
35	acgttcacgg tgtggccgct ccagggtggcc cagcatcaat gtgtcatcca tgatgccttg	840
	cgaggagtaa agcatgtggt gcagggtccga ggggaaggagg agtttgacat tggccagtgg	900
	agcaaatggg ccccgagggt cacaggcact ccttggctag cagagcccag gaccactccg	960
40	gcaggggatcc cggggaaccc cacacaggctc tctgttgaag actatgacaa ccacgaggat	1020
	cagtacggaa gttctacaga agcaacgagt gtcctcgccc cagtgcagg atcctcgctt	1080
45	ataccccctgc ccacattcct ggtagctgga ggaagcctgg cgtttggatt gcttctctgt	1140
	gtcttcatca tcttgagact caagaagaaa tggaagtcac aggtgagaa ggaaagcaag	1200
	acgacttctc cccacccgta tcccttggga ccgctgaagc cgaccttctt cctgggttctt	1260
50	ctcctcacc ccatcagggtc ccataacagc tctgggactg acaacaccgg aagccacagc	1320
	tgcttgggtg tcagggaccc acagtgcctt aatgacaaca gcaacagaga ctacttattc	1380
55	cccagataa	1389

<210> 10

<211> 364

60 <212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

65

ES 2 341 461 T3

<400> 10

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

ES 2 341 461 T3

	His	Leu	Val	Gly	Thr	Val	Pro	Leu	Leu	Val	Asp	Val	Pro	Pro	Glu	Glu
				100					105					110		
5	Pro	Lys	Leu	Ser	Cys	Phe	Arg	Lys	Asn	Pro	Leu	Val	Asn	Ala	Phe	Cys
			115					120					125			
10	Glu	Trp	His	Pro	Ser	Ser	Thr	Pro	Ser	Pro	Thr	Thr	Lys	Ala	Val	Met
		130					135					140				
15	Phe	Ala	Lys	Lys	Ile	Asn	Thr	Thr	Asn	Gly	Lys	Ser	Asp	Phe	Gln	Val
	145					150					155					160
20	Pro	Cys	Gln	Tyr	Ser	Gln	Gln	Leu	Lys	Ser	Phe	Ser	Cys	Glu	Val	Glu
					165					170					175	
25	Ile	Leu	Glu	Gly	Asp	Lys	Val	Tyr	His	Ile	Val	Ser	Leu	Cys	Val	Ala
				180					185					190		
30	Asn	Ser	Val	Gly	Ser	Arg	Ser	Ser	His	Asn	Val	Val	Phe	Gln	Ser	Leu
			195					200					205			
35	Lys	Met	Val	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ala	Asn	Leu	Val	Val	Ser	Ala	Ile
		210					215					220				
40	Pro	Gly	Ser	Leu	Val	Gly	Ser	Lys	Ser	Val	Gly	Lys	Thr	Leu	Ser	Pro
	225					230					235					240
45	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Thr	Cys	Cys	Asn	Ser	Ser	Phe	Asp	Thr	Asp	Leu
					245					250					255	
50	Tyr	Gly	Gln	Arg	Thr	Phe	Thr	Val	Trp	Pro	Leu	Gln	Val	Ala	Gln	His
			260						265					270		
55	Gln	Cys	Val	Ile	His	Asp	Ala	Leu	Arg	Gly	Val	Lys	His	Val	Val	Gln
			275					280					285			
60	Val	Arg	Gly	Lys	Glu	Glu	Phe	Asp	Ile	Gly	Gln	Trp	Ser	Lys	Trp	Ser
		290					295					300				
65	Pro	Glu	Val	Thr	Gly	Thr	Pro	Trp	Leu	Ala	Glu	Pro	Arg	Thr	Thr	Pro
	305					310					315					320
70	Ala	Gly	Ile	Pro	Gly	Asn	Pro	Thr	Gln	Val	Ser	Val	Glu	Asp	Tyr	Asp
					325					330					335	
75	Asn	His	Glu	Asp	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Thr	Glu	Ala	Thr	Ser	Val	Leu
			340						345					350		
80	Ala	Pro	Val	Gln	Gly	Ser	Ser	Pro	Ile	Pro	Leu	Pro				
			355					360								
85	<210>	11														
90	<211>	1407														
95	<212>	ADN														

ES 2 341 461 T3

<213> Ser humano

<400> 11

5	atgctggccg tcggctgcmc gctgctggct gccctgctgg ccgcgccggg agcggcgctg	60
	gcccccaaggc gctgcccctgc gcaggagggtg gcgagaggcg tgctgaccag tctgccagga	120
10	gacagcgtga ctctgacctg cccgggggta gagccggaag acaatgccac tgttcaactgg	180
	gtgctcagga agccggctgc aggcctccac cccagcagat gggctggcat ggggaaggagg	240
	ctgctgctga ggctcggtgca gctccacgac tctggaaact attcatgcta ccggggccggc	300
15	cgcccagctg ggactgtgca cttgctgggtg gatgttcccc ccgaggagcc ccagctctcc	360
	tgcttccgga agagccccct cagcaatgtt gtttgtgagt ggggtcctcg gagcaccaca	420
20	tccctgacga caaaggctgt gctcttggtg aggaagtttc agaacagtcc ggccgaagac	480
	ttccaggagc cgtgccagta ttcccaggag tcccagaagt tctcctgccg gtttagcagtc	540
	ccggaggagg acagctcttt ctacatagtg tccatgtgcg tcgccagtag tgctgggagc	600
25	aagttcagca aaactcaaac ctttcagggt tgtggaatct tgcagcctga tccgcctgcc	660
	aacatcacag tcaactgccg ggccagaaac ccccgcctggc tcagtgtcac ctggcaagac	720
30	ccccactcct ggaactcatc tttctacaga ctacggtttg agctcagata tcgggctgaa	780
	cgggtcaaaga cattcacaaac atggatggct aaggacctcc agcatcactg tgtcatccac	840
	gacgcctgga gcggcctgag gcacgtgggt cagcttcgtg cccaggagga gttcgggcaa	900
35	ggcgagtgga gcgagtggag cccggaggcc atgggcacgc cttggacaga atccaggagt	960
	cctccagctg agaacgagggt gtccaccccc atgcaggcac ttactactaa taaagacgat	1020
40	gataatattc tcttcagaga ttctgcaaat gcgacaagcc tcccagtgca agattcttct	1080
	tcagtaccac tgcccacatt cctgggttgc ggaggagacc tggccttcgg aacgctctc	1140
	tgcatcgcca ttgttctgag gttcaagaag acgtggaagc tgcgggctct gaaggaaggc	1200
45	aagacaagca tgcacccgcc gtactctttg gggcagctgg tcccggagag gcctcgaccc	1260
	accccagtgct ttgttctctc catctcccca ccggtgtccc ccagcagcct ggggtctgac	1320
	aatacctcga gccacaaccg accagatgcc agggaccac ggagccctta tgacatcagc	1380
50	aatacagact acttcttccc cagatag	1407

<210> 12

55 <211> 365

<212> PRT

<213> Ser humano

60

65

ES 2 341 461 T3

<400> 12

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

ES 2 341 461 T3

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